

Lithium Carbonate 를 사용한 甲狀腺機能 亢進症의 治療

서울대학교 醫科大學 內科學教室

李權鈿 · 李明哲 · 李弘揆 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

The Effect of Lithium Carbonate in the Treatment of Hyperthyroidism

Gwon Jun Lee, M.D., Myung Chul, Lee, M.D., Hong Kyu Lee, M.D.,
Chang-Soon Koh, M.D., Munho Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National
University, Seoul, Korea*

For the assessment of antithyroid effect of lithium carbonate, it was administered to the 17 hyperthyroid and 5 euthyroid patients, who visited the Seoul National University Hospital from Jan. to Aug., 1977. Thyroid function tests were performed just before the administration of Lithium carbonate, 2 weeks and 2 months after lithium treatment. The results were as follows;

1) In the 5 euthyroid patients, no significant changes in thyroid function tests were obtained before and after lithium treatment.

2) In the 17 hyperthyroid patients, the values of the T_3 RIA were $370 \pm 121 \text{ ng/dl}$ 2 weeks after lithium treatment as compared with $506 \pm 121 \text{ ng/dl}$ before the administration, of which the mean percentage fall was 26.9%. $T_3\text{RU}$ was varied from $56.8 \pm 8.0\%$ to $47.3 \pm 8.1\%$ (16.7% in mean percentage fall), T_4 was changed from $24.2 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ to $22.0 \pm 4.2 \mu\text{g/dl}$ (9.1% in mean fall), and T_7 , from 13.82 ± 2.25 to 10.55 ± 3.12 (23.7% in mean fall).

3) In the 5 hyperthyroid patients, serial thyroid function tests were performed 2 weeks and 2 months later. The mean percentage falls of $T_3\text{RIA}$ were 36.6 and 61.3%, 2 weeks and 2 months after lithium treatment respectively. Those of $T_3\text{RU}$ were 17.5 and 35.1%, those of T_4 were 20.4 and 44.0%, T_7 , 35.0 and 60.7%.

4) Approximately 45~60% of mean fall in thyroid function tests were obtained within the second week. Normal thyroid function tests were observed in 2 among 17 patients within the second week, and 2 among 5 patients within the second month. 13 patients, however, became clinically euthyroid within the 4th week.

5) Single case of hypothyroidism was experienced, and 5 patients (29.4%) complained mild side effects. Lithium salts could be safely administered to hyperthyroid patients who are allergic to thioamides or iodine. Its use is indicated in cases of acute thyrotoxicosis in which it's necessary to reduce hormone levels very rapidly, and lithium-thioamides drug combination is a highly effective and safe means of initial routine control of hyperthyroidism.

本研究은 1977 年度 서울대학교 醫科大學 附屬病院 臨床研究費의 補助로 이루어진것임. 本論文의 要旨는 1977 年度 大韓內科學會 秋季學術大會에서 發表하였음

I. 緒 論

Lithium 鹽과 甲狀腺機能과의 關係에 關心을 두게 된 것은 1968년에 Shou 等¹⁾이 Lithium carbonate 를 5내지 24日間 投與한 躁鬱症患者 330名中 12名(3.6%)에서 可逆인 非毒性 滿性甲狀腺腫의 생긴다는 것을 報告한 以後이었다. 같은 해에 Fieve 와 Platman²⁾도 Lithium Carbonate 에 의한 甲狀腺腫의 誘發에 對하여 發表하였으며, 以後 Sedvall 等³⁾, Shopsin⁴⁾ 및 Berens⁵⁾에 의하여 Lithium 鹽은 甲狀腺에서의 沃素分泌를 抑制하고 따라서 TSH의 增加를 招來하며 이것이 甲狀腺腫大를 일으키는 原因으로 생각되게 되었다.

Methimazole 과 propylthiourea 等은 甲狀腺ホル몬의 合成을 阻害하지만 甲狀腺의 ホル몬分泌에는 아무 影響을 주지 않기 때문에 甲狀腺內에 貯藏된 ホル몬이 모두 없어질 때까지 기다려야 그 效果가 나타나기 始作한다. 따라서 심한 甲狀腺機能亢進症에서 通常의 抗甲狀腺治療로 正常甲狀腺機能狀態를 維持시키는 데에는 4내지 8週의 時日이 所要된다^{6,7)}. 한편 甲狀腺ホル몬의 分泌를 抑制하는 것은 無機沃素인데⁸⁾ 이것의 短點으로는, 甲狀腺機能檢査에 影響을 주고 어떤 境遇에는 抗甲狀腺效果를 못 나타내거나 오히려 더욱 惡化시키는 例도 있으며, 한편 放射性沃素의 投與를 遲延시킬 憂慮도 있다⁹⁾.

Lithium 鹽은 甲狀腺ホル몬의 分泌를 抑制하기 때문에 그 抗甲狀腺效果는 他 製劑에 比하여 더욱 早期에 나타나게 된다¹⁰⁻¹²⁾.

1972년에 Temple 等⁹⁾은 7명의 甲狀腺機能亢進症患者에게 lithium carbonate 를 每日 900내지 1,500mg 를 經口投與하거나 methimazole 을 함께 投與하여 甲狀腺機能亢進症을 治療할 수 있음을 提示하였고, 1974년에 Lazarus¹³⁾ 등은 12명의 甲狀腺機能亢進症患者에게 lithium carbonate 만을 每日 800내지 1,200mg 을 經口投與한 結果 8명이 2週日 以內에 正常甲狀腺機能狀態로 恢復되었다고 報告하였다. 또한 Turner¹⁴⁾ 등은 1976년에 carbimazole 만을 投與한 境遇보다 lithium carbonate 와 carbimazole 을 兼用한 例에서 2週日後의 血中 甲狀腺ホル몬의 量이 2내지 3배 더 많이 減少하였다고 發表하였다.

이에 著者は lithium 鹽이 抗甲狀腺製劑로 利用될 수 있는가를 檢討하기 爲하여 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에서 診斷된 甲狀腺機能亢進症患者를 對象으로 하여 lithium carbonate 를 單獨投與하여 그 抗甲狀

Table 1. Sex and Age Distributions

	Sex		Age (Yr.)	
	Male	Female	Total	Mean Range
Euthyroidism	1	4	5	34.5 21~41
Hyperthyroidism	4	13	17	40.2 18~55

Table 2. Thyroid Function Tests in 5 Euthyroid Patients. Baseline and Two Weeks after Lithium Treatment

	Normal	Baseline	Two weeks	P-values
	Range	Mean±S.D.	Mean±S.D.	
T ₃ RIA (ng/dl)	60~200	131±34	127±24	>0.1
T ₃ RU(%)	25.2~35.2	29.3±1.2	29.0±2.6	>0.1
T ₄ (ug/dl)	5.3~14.5	8.3~1.1	9.0±1.6	>0.1
T ₇	1.35~4.50	2.41±0.29	2.61±0.47	>0.1
Lithium (mEq/l)			0.61±0.12	

腺效果를 觀察하였기에 報告하는 바이다.

II. 對象 및 方法

1. 對象

1977年 1월부터 8月 사이에 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科에 來院하였던 甲狀腺機能亢進症患者 17名과, 正常甲狀腺機能患者 5名을 對象으로 하였다. 甲狀腺機能亢進症患者들은 모두 뚜렷한 甲狀腺機能亢進症의 臨床症勢 및 檢査所見을 보인 例들을 選擇하였고 以前에 아무 抗甲狀腺治療를 받지 않은 사람들이었다. 甲狀腺機能亢進症患者들은 性別로는 男子가 4名이고 女子가 13名이었으며, 이들의 平均年齡은 40.2歲로 18歲에서 55歲에 分布하고 있었다. 正常甲狀腺機能患者는 男子 1名과 女子 4名으로 21歲에서 41歲에 分布하였다(表 1).

2. 方法

投藥은 lithium carbonate (Li₂CO₃, Lithane®)를 每日 900~1,200mg 을 血清 lithium 値를 보면서 經口로 每 6~8時間마다 分服시켰으며 lithium 鹽 投與前과 投與後 2週日 및 2個月頃에 甲狀腺機能檢査를 다음과 같은 方法으로 實施하여 相互 比較하였다.

血清 triiodothyronine (T₃RIA)値는 放射免疫法으로

測定하였으며(T_3 RIAkit, Asherham, England), 血清 thyroxine (T_4) 値의 測定은 競争的蛋白質結合法(Tetrasorb kit, Abbott laboratories)을 利用하였고, T_3 resin uptake (T_3 RU) 値는 trisorb kit (Abbott laboratories)를 使用하였으며, free thyroxine index (T_7) 値는 血清 thyroxine 値와 T_3 RU 値의 代數學的 乘算으로 나타내었다. 以上 各各의 甲状腺機能檢査法에 依한 本病院에서의 正常値는 表 2에서 보는 바와 같이 T_3 RIA는 60~200ng/dl 이고, T_3 RU는 25.2~35.2%, T_4 는 5.3~14.5 μ g/dl 이며, T_7 値는 1.35~4.50 이다. 血清 lithium 値는 atomic absorption spectrophotometry¹⁵⁾法에 依하여 測定하였으며 이의 精密度는 0.05mEq/l 이고 感度는 0.2mEq/l 이다. 血清 lithium 測定時는 測定當日 아침에는 lithium carbonate를 服用시키지 않은 狀態에서 測定하였다.

III. 結 果

1. 甲状腺機能檢査의 變動

正常甲状腺機能狀態를 나타내었던 5명의 例에서 本 lithium carbonate의 効果는 表 2와 같다. 即 T_3 RIA는 投藥前에 131 \pm 34ng/dl 이었던 것이 2週日間 投藥

한 後에는 127 \pm 24ng/dl로 減少하였고, T_3 RU는 29.3 \pm 1.2%에서 29.0 \pm 2.6%로, T_4 는 8.3 \pm 1.1 μ g/dl에서 9.0 \pm 1.6 μ g/dl로, 그리고 T_7 은 2.41 \pm 0.29에서 2.61 \pm 0.47로 變하여 모두 統計的으로 有意한 差異는 볼 수 없었다($p > 0.1$). 2週日後의 血清 lithium 値는 0.61 \pm 0.12mEq/l 이었다.

甲状腺機能亢進症患者 17名에서 lithium carbonate 投藥前과 投藥後 2週日째에 施行한 甲状腺機能檢査 所見은 表 3과 같다.

即 T_3 RIA는 投藥前에 506 \pm 121ng/dl 이었으나 2週日 投藥한 後에는 370 \pm 121ng/dl로 平均 136ng/dl (26.9%)가 減少되어 統計的으로 有意한 差異를 보였다($p < 0.05$). T_3 RU의 境遇는 投藥前에 56.8 \pm 8.0% 이었던 것이 2週日 投藥後에는 47.3 \pm 8.1%로 平均 9.5%가 低下되어 그 減少率은 16.7%이었다($p < 0.005$). T_4 는 投藥前에 24.1 \pm 2.4 μ g/dl 이었던 것이 投藥 2週日째에는 22.0 \pm 4.2 μ g/dl로 되어 不過 2.2 μ g/dl (9.1%)만이 減少된 것으로 나타났으나, (0.05 $<$ p $<$ 0.1), 中 2名은 投藥前의 T_4 値가 25.0 μ g/dl 이었으나 計算上 25.0 μ g/dl로 看做하였기 때문에 輕微한 誤差가 있을 수 있었다. 그리고 T_7 値는 投藥前의 13.82 \pm 2.25에서 投藥後 10.55 \pm 3.12로 平均 3.27(23.7%)

Table 3. Thyroid Function Tests in 17 Hyperthyroid Patients, Baseline and Two Weeks after Lithium Treatment

	Normal	Baseline	Two Weeks	Mean Fall	P-values
	Range	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	%	
T_3 RIA (ng/dl)	60~200	506 \pm 121	370 \pm 121	26.9	<0.005
T_3 RU (%)	25.2~35.2	56.8 \pm 8.0	47.3 \pm 8.1	16.7	<0.005
T_4 (μ g/dl)	5.3~14.5	24.2 \pm 2.4	22.0 \pm 4.2	9.1	<0.1
T_7	1.35~4.50	13.82 \pm 2.25	10.55 \pm 3.12	23.7	<0.005
Lithium (mEq/l)			0.49 \pm 0.21		

Table 4. Thyroid Function Tests in Five Hyperthyroid patients, Baseline, Two Weeks, Two Months after Lithium Treatment

	Normal	Baseline	Two Weeks	P-values	Two Months	P-values
	Range	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.		Mean \pm S.D.	
T_3 RIA (ng/dl)	60~200	530 \pm 53	336 \pm 42	<0.005	205 \pm 71	<0.005
T_3 RU (%)	25.2~35.2	57.1 \pm 2.5	47.1 \pm 8.4	<0.005	37.1 \pm 9.3	<0.005
T_4 (μ g/dl)	5.3~14.5	25.0 \pm 0.0	19.9 \pm 3.6	<0.025	14.0 \pm 3.2	<0.005
T_7	1.35~4.50	14.27 \pm 0.63	9.28 \pm 2.81	<0.025	5.61 \pm 1.51	<0.005
Lithium (mEq/l)			0.40 \pm 0.32		0.49 \pm 0.19	

가 減少하였다($p < 0.005$). 또한 血清 lithium 値는 投藥 2週日째에 $0.46 \pm 0.21 \text{mEq/l}$ 이었다.

Lithium carbonate 를 投與한지 2週日 및 2個月 後에 檢査를 實施할 수 있었던 例는 5名이었다(表 4 및 圖 1~4). $T_3\text{RIA}$ 는 投藥前에 $530 \pm 53 \text{ng/dl}$ 이었던 것이 2週日 投藥後에 $336 \pm 42 \text{ng/dl}$ 로 36.6%가 減少한 反面 2個月 投藥後에는 $205 \pm 71 \text{ng/dl}$ 로 61.3%가 減少하였다($p < 0.005$). $T_3\text{RU}$ 는 投藥前, 投藥後 2週日 및 2個月 値가 各各 $57.1 \pm 2.5\%$, $47.1 \pm 8.4\%$ 및 $37.1 \pm 9.3\%$ 로서 投藥前과 比較하여 各各 17.5% 및 35.1%가 減少하였다. 한편 T_4 는 $25.0 \pm 0.0 \mu\text{g/dl}$ 이던 것이 $19.9 \pm 3.6 \mu\text{g/dl}$ 및 $14.0 \pm 3.2 \mu\text{g/dl}$ 로 減少하여 各各 20.4% 및 44.0%가 減少되었고 또한 T_7 値는 14.27 ± 0.63 에서 9.28 ± 2.81 및 5.61 ± 1.51 로 各各 35.0% 및 60.7%가 減少되어 모두 有意한 差異를 보였다.

血清 lithium 値는 投藥 2週日째에는 $0.40 \pm 0.32 \text{mEq/l}$ 를 나타내었고, 投藥 2個月째에는 $0.49 \pm 0.19 \text{mEq/l}$ 를 나타내었다.

以上을 綜合하면 2週日 및 2個月 後의 甲狀腺機能檢査値의 平均 減少率은 表 5와 같고, 그 減少는 처음 2週間에 大部分이 나타나서 2個月째의 減少値를 基準으로 할 때 其中 45~60%가 2週日째에 減少됨을 알 수 있었다(圖 5).

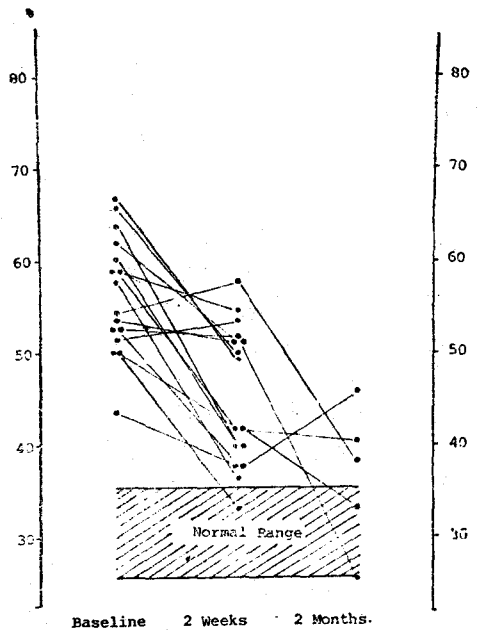


Fig. 2. Changes in $T_3\text{RU}$ Values; Baseline, Two Weeks and Two Months after Lithium Treatment.

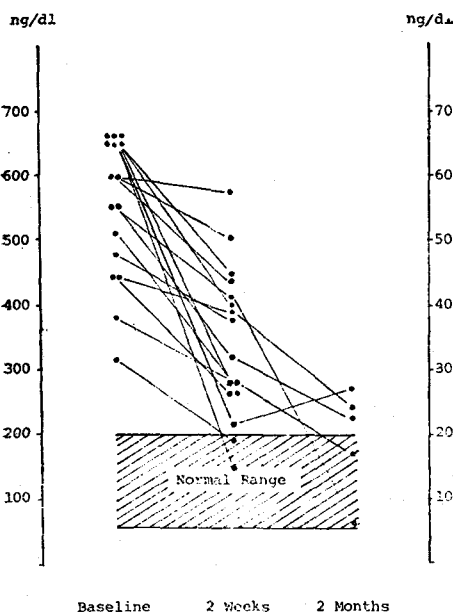


Fig. 1. Changes in $T_3\text{RIA}$ Values; Baseline Two Weeks and Two months after Lithium Treatment.

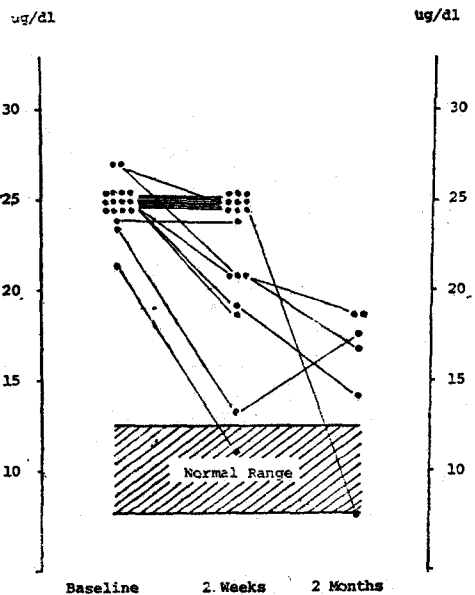


Fig. 3. Changes in T_4 Values; Baseline, Two Weeks and Two Months after Lithium Treatment.

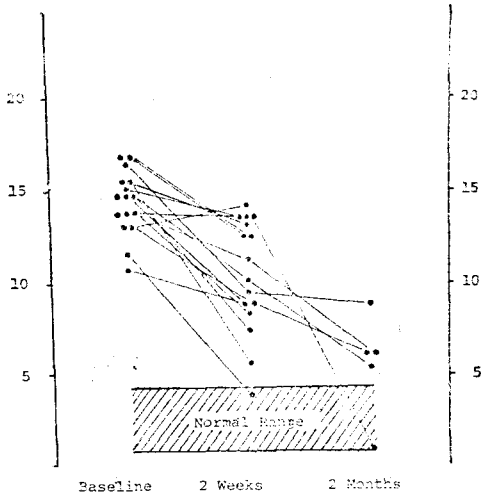


Fig. 4. Changes in T₇ Values; Baseline, Two Weeks and Two Months after Lithium Treatment.

Table 5. Mean Percentage Fall of Thyroid Function Tests in 5 Hyperthyroid Patients

	Two Weeks (%)	Two Months (%)
T ₃ RIA	36.6	61.3
T ₃ RU	17.5	35.1
T ₄	20.4	44.0
T ₇	35.0	60.7

Table 6. Thyroid Function Tests in one Patient developing Hypothyroidism

	Normal	Baseline	Two Weeks	Two Months
T ₃ RIA (ng/dl)	60~200	550	430	60
T ₃ RU (%)	25.2~35.2	55.0	52.9	20.6
T ₄ (ug/dl)	5.3~14.5	>25.0	25.0	2.7
T ₇	1.35~4.50	13.75	13.22	0.55
Lithium(mEq/l)			0.77	0.65

2. 臨床症狀

2週日間 投藥한 後 檢査上 正常甲狀腺機能狀態로 維持된 例는 17名中 不過 2名이었고 2個月後에는 5名中 2名이 正常機能狀態를 나타내었다(圖 1~4). 그러나 臨床症勢의 好轉이 온 例는 13名(76.5%)이었고 이들은 大개 2週 내지 4週 이내에 好轉되었으며 나머지 4名에서는 症勢의 緩和는 볼 수 없었다.

Lithium carbonate 投與中에 甲狀腺機能低下症이 온 例는 1名이 있었다(表 6). 48歲된 女子로서 投藥前에는 뚜렷한 甲狀腺機能亢進症의 臨床症狀과 檢査所見을 보였으나, 900mg의 lithium carbonate를 每日 經口投與한지 2週日째에는 甲狀腺機能檢査 所見에서는 약간의 好轉만이 보였으나 臨床症勢에는 많은 好轉이 왔다 이 當時의 血清 lithium 値는 0.77mEq/l 이어서 繼續 900mg을 投與하였다. 投藥 2個月째에는 甲狀腺機能低下症을 疑心할만한 臨床所見이 보였고 當時의 甲狀腺機能檢査上에서는 最低正常値 내지는 機能低下値가 보여 投藥을 中止하였다. 以後 1個月 後에 觀察하였으나 特別한 症勢의 好轉은 볼 수 없었다.

3. 副作用

Lithium carbonate에 依한 副作用이 觀察되지 않은 例는 12名이었다(表 7). 나머지 5名(29.4%)에서 나타

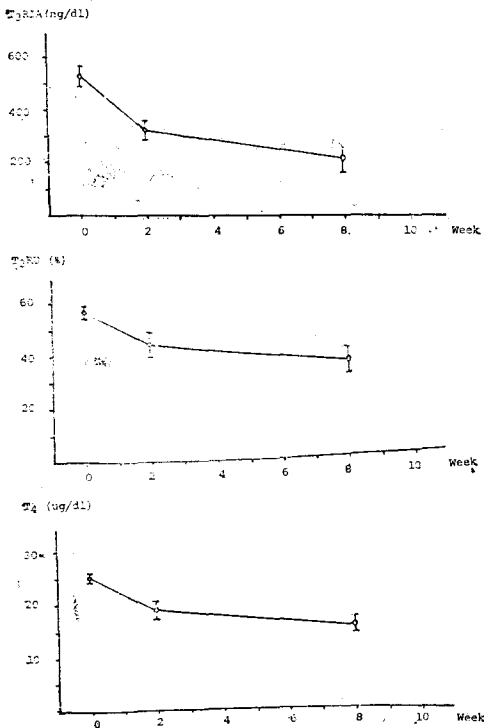


Fig. 5. Serial Thyroid Function Tests in 5 Hyperthyroid Patients During Lithium Treatment.

Table 7. The Side Effects of Lithium Carbonate in 17 Hyperthyroid Patients

Side effects	Number of Patients
No side effects	12
Gastrointestinal system	
Nausea	1
Vomiting	0
Diarrhea	0
Anorexia	0
Neuromuscular system	
Fatigability	2
Somnolence	1
Slurred speech	1
Tremor	1
Ataxia	0
Blurred vision	0
Inability to concentrate	0
Urogenital system	
Polydipsia (Thirst)	3
Polyuria	2
Endocrine system	
Goiter	0
Hypothyroidism	1
Miscellaneous	
Pruritus	1
Edema	0
Hypotension	0

난 부작용으로는渴症을 3名에서 呼訴하여 가장 많았고, 疲勞感과 多尿症이 各 2名에서 있었고 기타 胃腸症勢나 搔痒症 및 졸음 등이 各 1例씩에서 나타났으나 投藥을 中止할 程度는 아니었고 大部分 3~4日後에 自然消失되었으나 多尿症만은 3~4週間 繼續되었다.

IV. 考 按

Lithium (3Li^7)은 週率表에서 第1族에 屬하는 알칼리元素이며, Na^+ 이나 K^+ 과 마찬가지로 이온化度와 水溶度가 매우 높아 그들과 類似한 物理化學的 性質을 갖는다. 經口投與時에 胃腸管內에서 거의 完全하게 吸收되어 血中에는 2~4時間內에 最高值에 到達하며 12~24時間에 平衡值에 到達한다. 95%가량이 腎臟을 통하여 排泄되고 lithum clearance는 20%로써 80%가량

은 再吸收되며 排泄은 두개의 相異한 曲線을 나타내어 처음 6~12時間에 일어나는 急激한 排泄期와 24時間以後에 일어나는 緩慢한 排泄期가 있어 이는 10~14日間이나 持續된다. 半減期는 젊은이에게서는 18~24時間이지만 老人에서는 36時間 程度이다. 細胞內外로 均等히 分布하지만 細胞內로의 緩慢한 流入이 特徵이어서 充分한 治療效果가 나타나려면 7~10日이 걸리며, 따라서 投藥을 中止하여도 排泄이 遲延되며 透折後에도 血中에 反騰이 생긴다¹⁶⁾. 組織對 血清의 分布比率는 筋肉, 骨, 腦 및 腎臟組織等에서는 1~2이지만(Shou) 甲狀腺에서는 2.5~3 혹은 3~5로 가장 높은 값을 보인다^{16,17)}.

Lithium 鹽은 1841年에 Garrod가 lithium urate는 溶解度가 매우 높은 것에 着眼하여 痛風의 治療에 使用한 것이 最初의 醫學的 利用이었다. 그 以外에도 關節炎이나 癲癇의 治療에도 利用하였으나, 1949年에 오스트레일리아의 Cade¹⁸⁾가 動物實驗中에 鎮靜效果가 있는 것을 偶然히 알게되어 사람의 躁鬱症에 利用하기 始作하였다. 그 以後 유럽에서는 lithium 鹽에 關한 많은 研究가 始作되었으나 美國에서는 그의 安全度에 疑問을 가져 lithium 鹽의 使用을 躊躇하게 되었다. 그 主된 理由로서는 1950年代 初期에 心不全症이나 腎不全症에 있어서, 低鹽食을 주면서 鹽分 代用品으로 NaCl 代身에 LiCl 을 投與하여 lithium에 依한 많은 副作用을 낳게된 것이 主因이었으나¹⁹⁾ 그 原因을 알게되고 또한 躁鬱症에의 卓越한 效果가 認定되어 1970년에는 FDA의 公認品目이 되었다.

1968年の Shou等¹⁾ 및 Fieve와 Platman²⁾의 報告以來로 lithium 鹽과 甲狀腺機能과의 關係에 關한 文獻發表가 나오기 始作하였다. Sedvall³⁾ 등은 lithium carbonate를 投與한 患者에서 放射性沃素攝取率이 增加하고 PBI가 減少한다고 報告하였고 Shopsin⁴⁾은 lithium carbonate가 甲狀腺에서의 沃素分泌을 抑制함에 依해 甲狀腺腫을 誘發하는 것이라고 說明하였다. 1970年에 Berens⁵⁾ 등은 쥐에게 오랜동안 lithium carbonate를 먹인 結果 甲狀腺의 무게는 50日째에 58%의 最高增加值을 보였고 그 以後 減少되어 120日째에는 거의 正常值과 같아졌고, 甲狀腺의 沃素分泌은 25日째에 91%의 最高減少值을 보였으나, TSH와 PBI의 變化는 없었다고 하였다. 그러나 Cooper와 Simpson²⁰⁾은 甲狀腺走査를 使用한 觀察結果 甲狀腺의 腫大는 볼 수 없었다고 하였으나, 1973年에 Segal²¹⁾ 등은 躁鬱症患者의 7~11%에서 endocrine exophthalmos를 經驗하였다고 한다.

1972년에 Lazarus와 Bennie²²⁾는 lithium鹽은 甲狀腺에서의 沃素分泌를 抑制하고 따라서 TSH의 增加를 招來하며 이것이 結局 甲狀腺腫大를 일으키는 原因이라고 하였다.

1972年 Spaulding¹⁰⁾ 등의 報告에 依하면 lithium鹽의 甲狀腺홀몬 分泌抑制效果는 甲狀腺機能亢進症患者 뿐만 아니라 正常甲狀腺機能을 갖고 있는 사람들에게도 나타난다고 하였다. 그러나 1974年에 Lauridsen²³⁾ 등은 8名의 正常甲狀腺機能患者에게 lithium carbonate 600~900mg을 3週日間 投與한 結果 T₃RIA, T₄, T₃RU 및 TSH의 有意한 變化를 볼 수 없었고 단지 甲狀腺의 TSH에 對한 感度가 減少될 뿐이라고 하였다. 著者의 境遇에서는 正常甲狀腺機能을 갖고 있던 5名에게 每日 lithium carbonate 900mg을 經口로 2週日間 投與한 結果 T₃RIA, T₃RU, T₄ 및 T₇值에 있어 모두 統計적으로 有意한 差異를 나타내지 못하였던 것으로 미루어(p>0.1), lithium鹽은 正常甲狀腺機能狀態일 境遇에는 抗甲狀腺效果가 없는 것으로 생각된다.

1972年에 Temple⁹⁾ 등은 甲狀腺機能亢進症患者 7名에게 血清 lithium 值를 0.5~1.0mEq/l로 維持시킨 結果 6~8日 後에 甲狀腺홀몬의 分泌가 30~85% 減少하였다고 報告하면서, lithium鹽만 使用하면 甲狀腺內에 沃素蓄積(iodine pool)은 增加하므로 投與를 中止하면 escape 現象이 일어나기 때문에 methimazole을 함께 投與하는 方法이 理想的이라라고 主張하였다. 著者의 境遇는 投藥 2週日 後에 T₃RIA는 26.9%의 平均減少率을 보였으나, T₃RU는 16.7%, T₄는 9.1% 및 T₇值는 23.7%의 平均減少率을 보여 Temple 등이 報告한 30~85%보다 훨씬 낮은 減少率을 보였다.

1974年에 Lazarus¹³⁾ 등은 2~13年 동안이나 持續되면서 再發이 反覆된 甲狀腺機能亢進症患者 12名에게 lithium carbonate 800~1,200mg을 6個月間 經口投與하여 血清 lithium 值를 0.5~1.5mEq/l로 維持시킨 結果 2週日 後에 T₄-I₂ 및 T₃-I₂가 各各 平均 36.2% 및 33.9%가 減少하였다고 했고, 8名이 2週日 以內에 臨床의 正常甲狀腺機能狀態로 回復되었고 나머지 3名은 4~6週 사이에 正常으로 돌아왔다고 報告했다. 그러나 著者의 境遇는 2週日 後에 檢査上 正常甲狀腺機能狀態로 維持된 例는 17名中 不過 2名이었고, 2個月 後에는 5名中 2名이 正常機能狀態로 回復되었을 뿐이었다. 그러나 臨床的 症勢로 보아서는 13名(76.5%)이 2週~4週 以內에 正常狀態로 回復되었다.

著者의 境遇에서 Temple이나 Lazarus 등의 發表 結果보다 低調한 效果를 나타낸 理由로는 다음과 같은 것

을 들 수 있겠다. 첫째로는 血清 lithium 值의 維持에서 은 差異이다. Temple 등의 境遇에서는 每日 900~1,500mg의 經口投與로 0.5~1.0mEq/l에 達하였다고 했고, Lazarus 등은 每日 800~1,200mg의 經口投與로 0.5~1.5mEq/l를 維持시킬 수가 있었다고 하였으나, 著者의 例에서는 900~1,200mg을 每日 經口投與하였으나, 2週日제에 0.40±0.32mEq/l 및 2個月제에 0.49±0.19mEq/l 밖에 達하지 못하였다. 둘째로는 Temple이나 Lazarus 등의 對象 患者는 大部分이 以前에 抗甲狀腺治療를 받았다가 다시 再發하여 他抗甲狀腺製劑는 中止한 後 lithium carbonate만으로 再治療를 하였으나, 著者의 境遇는 17名 全員이 모두 以前에는 아무런 抗甲狀腺治療를 받지 않은 患者들이었다. Lithium鹽이 他抗甲狀腺製劑의 效果를 亢進시킬 수도 있다는 報告도 있지만(Leppaluoto 등²⁴⁾), 아직 밝혀지지 않은 機轉에 依한 相互作用의 可能性도 있다고 보아진다.

1976年에 Brownile 등²⁵⁾의 發表에 依하면 이제까지 文獻에 報告된 例中 lithium鹽에 依하여 온 것으로 생각되는 甲狀腺機能低下症은 14例이고 甲狀腺機能亢進症은 4例이었다고 한다. 著者의 境遇 17名中 1名(48歲 女子)이 2個月頃에 甲狀腺機能低下症의 樣相을 나타내어 lithium鹽의 投與를 中止하였다. Lazarus¹³⁾는 lithium鹽으로 正常甲狀腺機能狀態를 維持시킨 以後에 lithium鹽의 投與를 中止한 結果 12名中 7名이 1~14週(平均 2.7週)사이에 甲狀腺機能의 亢進을 보았다고 했으나, 著者가 經驗한 1例에서는 投與를 中止한지 1個月이 되었을 때도 여전히 甲狀腺機能低下症의 所見을 보였다.

Lithium鹽만을 單獨으로 投與한 境遇에 問題될 수 있는 것이 escape 現象이다. Lithium鹽은 甲狀腺홀몬의 合成에는 影響을 주지 않고 단지 그의 分泌만을 抑制하기 때문에 甲狀腺內의 沃素蓄積은 增加하게 되고⁹⁾, 따라서 lithium鹽은 治療期間中에는 正常甲狀腺機能을 維持하나 治療를 中止하면 다시 再發하는 것으로 보아 甲狀腺機能亢進症 그 自體에는 直接的인 效果는 없는 듯하다¹³⁾. 따라서 1976年에 Turner 등¹⁴⁾의 報告와 같이, 甲狀腺機能亢進症患者에게 carbimazole만을 投與한 結果 2週日제에 T₄ 및 T₃가 各各 18% 및 36%의 減少率을 나타내었으나 lithium鹽과 carbimazole을 함께 投與한 境遇에는 T₄ 및 T₃가 各各 49% 및 57%의 減少率을 나타내어, 甲狀腺中毒症과 같은 時急한 境遇에 初期 治療法으로 勸奨할 수 있고 또한 lithium鹽 投與 中止 後에 올 수 있는 escape 現象도 防止할 수 있다고 하였다.

Lithium 鹽 投與 途中에 藥의 投與를 中止하여야 할 程度로 심한 副作用을 보인 境遇는 없었다. 17名中 5名(29.4%)에서 輕微한 副作用이 있었으나 多尿症을 除外하고는 모두 3~4日後에 自然消失되었다. 多尿症은 lithium 鹽의 治療를 받는 患者의 1/3에서 일어난다고 하며 이는 대개 長期間 持續된다고 한다(Forrest 等, 1974年)²⁶⁾. 著者의 境遇 多尿症을 呼訴한 2例는 大部分 1個月 後에는 그 症勢가 緩和되었다. Lithium 鹽의 投與에 絕對的인 禁忌 事項은 없으나 심한 心不全症이나 腎不全症에서는 조심하여 使用하여야 한다²⁷⁾. Lithium 投與中 心電圖上에서 T波의 低下가 오는 例가 많으나 거의 모두 곧 回復된다. Proximal renal tubule에서 Li^+ 은 Na^+ 과 똑같이 active process에 依해 서로 競合的으로 再吸收된다. 그 結果 鹽分 不足時에는 lithium 鹽의 再吸收는 增加되어 심한 副作用을 나타낼 수 있다. 이 때문에 1950年代 初期에 心不全症이나 腎不全症에서 鹽分 代用品으로 $NaCl$ 代身에 $LiCl$ 을 使用하여 많은 심한 副作用을 招來하게 되었으나 現在는 血清 lithium 值를 測定하면서 投與하여 심한 副作用은 거의 볼 수 없게 되었다²⁸⁾. 또한 lithium 鹽은 胎盤을 통하여 自由로 交換되기 때문에 新生兒에서 先天性心臟疾患 내지는 neonatal hypotonia가 온 境遇가 各 1例씩 있다고 報告되어 있으나 確實히 證明되지는 않고 있다³⁰⁾. 한편 最近에는 lithium 鹽을 期用하는 사람 50名中 11名(18%)에서 antinuclear factor가 陽性이었다고 하나 lupus 와의 關係는 없을 것으로 생각되며(Presley 等, 1976)³¹⁾, colony-stimulating activity를 促進시켜 白血球過多症을 誘發한다고도 하며(Harker 等, 1977)³²⁾, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone의 治療에 使用하여 括目할만 한 效果를 보았다는 報告도 있다(White와 Fetner, 1975)³³⁾.

現在까지 밝혀진 lithium carbonate의 作用機轉은 두가지로 大別할 수 있다³⁴⁾. 첫째로는 Li^+ 은 細胞內外로 均等히 分布하면서 Na^+ 및 K^+ 를 部分的으로 緩慢히 代置시키기 때문에 細胞內 K^+ 과 細胞外 Na^+ 의 두가지 性質을 모두 갖추고 있어 여러가지 電氣化學的變化를 惹起한다. 둘째로는 胞細內的 酵素에 影響을 미쳐 細胞內的 微小環境을 變化시킨다. 即 TSH나 ADH 等に 依한 cyclic AMP 形成 以下 部分을 抑制하고 또한 여러 ฮอร์โมน들에 依하여 活性化된 adenylyl cyclase의 receptor site에의 作用을 抑制한다(Forrest, 1975)³⁵⁾. Lithium 鹽은 TSH나 ADH 以外的 ฮอร์โมน 作用에도 影響을 준다고 하나 아직 不明한 狀態에 있다.

以上の 成績으로 보아 lithium 鹽의 抗甲狀腺效果는 確實히 認定할 수 있었다. 그러나 甲狀腺機能亢進症患者에게 優先的으로 常用할 수 있는지의 如否에 對해서는 보다 많은 症例를 통한 追試가 必要할 것으로 생각되었다. 現在로서는 lithium 鹽의 臨床適用은 thioamides나 iodine에 過敏하거나 副作用이 심한 境遇에 使用할 수 있으며 急性甲狀腺中毒症의 境遇와 같이 甲狀腺 ฮอร์โมน의 量을 時急히 低下시킬 必要가 있을때에 가장 適合하겠으며, 一般的인 甲狀腺機能亢進症의 治療에는 thioamides 系統의 藥劑와 兼用하는 것이 그 藥理作用으로 보아 理想的인 것으로 생각된다.

V. 結 論

Lithium 鹽이 抗甲狀腺劑로 利用될 수 있는가를 檢討하기 爲하여 1977年 1月부터 8月사이에 서울大學校 醫科大學附屬病院 內科에 來院하였던 甲狀腺機能亢進症患者 17名과 正常甲狀腺機能患者 5名을 對象으로 하여 lithium carbonate를 投與하여 그 抗甲狀腺效果를 觀察하였다.

甲狀腺機能亢進症患者 17名은 모두 以前에 아무 抗甲狀腺治療를 받지 않은 사람들이었으며, 男子가 4名이고 女子가 13名이었으며 平均年齡은 40.2歲로 18歲에서 55歲에 分布하고 있었다. 正常 甲狀腺機能患者는 男子 1名과 女子 4名으로 21歲에서 41歲에 이르고 있었다.

投藥은 lithium carbonate (Lithane®)를 每日 900~1,200mg을 血清 lithium 值를 보면서 經口投與하였고, 投藥前과 投藥後 2週日 및 2個月頃에 甲狀腺機能檢査를 實施하여 lithium 鹽 投與 前後로 機能檢査 所見을 比較 觀察하였다.

1) 正常甲狀腺機能狀態를 보였던 5例에서는 lithium 鹽을 2週日間 投與한 以後에 甲狀腺機能檢査值에 있어 投與前과 有意한 差異를 볼 수 없었다.

2) 甲狀腺機能亢進症患者 17名에서는 T_3RIA 는 投藥前에 $506 \pm 121 \text{ ng/dl}$ 이 있었으나 2週日 投藥한 後에는 $370 \pm 121 \text{ ng/dl}$ 로 26.9%의 平均減少率을 보였고, T_3RU 는 $56.8 \pm 8.0\%$ 에서 $47.3 \pm 8.1\%$ 로 變하여 平均減少率은 16.7%이었으며, T_4 는 $24.2 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$ 에서 $22.0 \pm 4.2 \mu\text{g/dl}$ 로 9.1%만이 減少되었고, T_7 值는 13.82 ± 2.25 에서 10.55 ± 3.12 로 23.7%가 減少하였다.

3) Lithium 鹽을 投與한지 2週日 및 2個月後에 檢査를 施行하였던 5例에서의 結果는 T_3RIA 는 2週日 後에 36.6%가 減少한 反面에 2個月 後에는 61.3%가 減少

하였다. T₃RU는 各各 17.5% 및 35.1%가 減少하였고, T₄는 20.4% 및 44.0%가 減少하였으며 T₇値는 35.0% 및 60.7%의 減少를 보였다.

4) 甲狀腺機能檢査値의 減少는 처음 2週間에 大部分이 나타나서 2個月째의 減少値中 45~60%가 첫 2週째에 減少되었다. 正常 甲狀腺機能狀態로 恢復된 例는 2週日째에 17名中 2名이었고, 2個月째에는 5名中 2名이었다. 그러나 臨床症勢의 好轉이 온 例는 13名(76.5%)이었고 4名에서는 變化를 못느꼈다.

5) 甲狀腺機能低下症이 온 例는 1名이 있었다. 副作用은 5名(29.4%)에서 나타났는데 渴症이 3名으로 가장 많았으나 이들은 自然消失되었다.

以上の 成績으로 보아 lithium 鹽의 抗甲狀腺効果는 確實히 認定할 수 있었다. 現在로서는 lithium 鹽의 臨床適用은 thioamides 나 iodine 에 過敏하거나 副作用이 심한 境遇에 使用할 수 있으며, 急性甲狀腺中毒症의 境遇와 같이 甲狀腺ホル몬의 量을 時急히 低下시킬 必要가 있을 境遇에 가장 適合하며, 一般의인 甲狀腺機能亢進症의 治療에는 thioamides 系統의 藥劑와 兼用하는 것이 좋으리라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Shou, M., Amdisen, A., Jensen, S.E. and Olsen, T.: Occurrence of goiter during lithium treatment. *Brit. Med. J.*, 3:710, 1968.
- 2) Fieve, R.R. and Platman, S.: Lithium and thyroid function in manic-depressive psychosis. *Am. J. Psychiat.*, 125:4, 1968.
- 3) Sedvall, G., Jonsson, B., Pettersson, U. and Levin, K.: Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of ¹³¹I in thyroid gland of man and rat. *Life Sci.*, 7: 1257, 1968.
- 4) Shopsin, B.: Effects of lithium on thyroid function: A review. *Dis. Nerv. Syst.*, 31:237, 1970.
- 5) Berens, S.C., Bernstein, R.S., Robbins, J. and Wolff, J.: Anti-thyroid effects of lithium. *J. Clin. Invest.*, 49:1357, 1970.
- 6) Ingbar, S.H. and Woelber, K.A.: *The thyroid*

- gland, in Textbook of endocrinology, 5th ed., R.H. Williams, W.B. Saunders: Philadelphia, 1974.*
- 7) DeGroot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its diseases 4th ed. John Wiley and Sons: New York, 1975.*
- 8) Wartofsky, L., Ransil, B.J. and Ingbar, S.H.: Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.*, 49:78, 1970.
- 9) Temple, R., Berman, M., Robbins, J. and Wolff, J.: The use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.*, 51:2746, 1972.
- 10) Squaulding, S.W., Burrow, G.M., Bermudez, F. and Himmelhoch, J.M.: The inhibitory effect of lithium on thyroid hormone release in both euthyroid and thyrotoxic patients. *J. Clin. Endo.*, 35:905, 1972.
- 11) Temple, R., Berman, M. and Wolff, J.: Reduction of thyroid hormone release by lithium in thyrotoxicosis. *J. Clin. Invest.*, 50:91a (Abstr.), 1971.
- 12) Carlson, H. E., Temple, R. and Robbins, J.: Effect of lithium on thyroxine disappearance in man. *J. Clin. Endo. Metab.*, 36:1251, 1973.
- 13) Lazarus, J.H., Richards, A.R., Addison, G.M. and Owen, G.M.: Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. *Lancet*, 78:1160, 1974.
- 14) Turner, J.G., Brownlie, B.E.W., Sadler, W.A. and Jensen, C.H.: An evaluation of lithium as an adjunct to carbimazole treatment in acute thyrotoxicosis. *Acta. Endo.*, 83:86, 1976.
- 15) Admisen, A.: Serum lithium determinations for clinical use. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 20:104, 1967.
- 16) Peach, M.J.: *Cation lithium, in the Pharmacological basis of therapeutics, 5th ed., Goodman, L.S. and Gilman, A., McMillan Co.: New York, 1975.*
- 17) Berens, S.C., Wolff, J. and Murphy, D.L.: Lithium concentration by the thyroid. *Endocrin*

- ology, 87:1085, 1970.
- 18) Cade, J.F.J.: *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust., 36: 349, 1949.*
 - 19) Corcoran, A.C., Taylor, R.D. and Page, I.H.: *Lithium poisoning from the use of salt substitutes. J.A.M.A., 139:685, 1949.*
 - 20) Cooper, T.B. and Simpson, G.M.: *Preliminary report of a longitudinal study of the effects of lithium on iodine metabolism. Curr. Therap. Res., 11:603, 1969.*
 - 21) Segal, R.L., Rosenblatt, S. and Eliasoph, I.: *Endocrine exophthalmos during lithium therapy of manic-depressive disease. N. Engl. J. Med., 289:136, 1973.*
 - 22) Lazarus, J.H. and Bennie, E.H.: *Effect of lithium on thyroid function in man. Acta. Endo., 70:266, 1972.*
 - 23) Lauridsen, U.B., Kirkegaard, C. and Nerup, J.: *Lithium and the pituitary-thyroid axis in normal subjects. J. Clin. Endo. Metab., 39: 383, 1974.*
 - 24) Leppaluoto, J., Mannisto, P.T. and Virkunen, P.: *On the mechanism of goiter formation during lithium treatment in the rat. Acta. Endo., 74:296, 1973.*
 - 25) Brownlie, B.E.W., Chambers, S.T., Sadler, W.A. and Donald, R.A.: *Lithium associated thyroid disease-A report of 14 cases of hypothyroidism and 4 cases of thyrotoxicosis. Aust. N.Z.J. Med., 6:223, 1976.*
 - 26) Forrest, J.N.Jr., Cohen, A.D., Torretti, J., Himmelhoch, J.M. and Epstein, F.H.: *On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. J. Clin. Invest., 53:1115, 1974.*
 - 27) Williams, W.O. and Gyory, A.Z.: *Aspects of the use of lithium for the non-psychiatrist. Aust. N.Z.J. Med., 6:233, 1976.*
 - 28) Demers, R.G. and Heninger, G.R.: *Electrocardiographic T-wave changes during lithium carbonate treatment. J. A. M. A., 218:381, 1971.*
 - 29) Baldessarini, R.G. and Lipinski, J.F.: *Lithium salts: 1970-1975. Ann. I.M., 83:527, 1975.*
 - 30) Sykes, P.A., Quarrie, J. and Alexander, F.W.: *Lithium carbonate and breast-feeding. Brit. M., 4:1299, 1976.*
 - 31) Presley, A.P., Kahn, A. and Williamson, N.: *Antinuclear antibodies in patients on lithium carbonate. Brit. M.J., 3:280, 1976.*
 - 32) Harker, W.G., Rothstein, G., Clarkson, D., Athens, J.W. and Macfarlane, J.L.: *Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium. Blood, 49:263, 1977.*
 - 33) White, M.G. and Fetner, C.D.: *Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. N. Engl. J. Med., 292:390, 1975.*
 - 34) Singer, I. and Rotenberg, D.: *Mechanisms of lithium action. N. Engl. J. Med., 289:254, 1973.*
 - 35) Forrest, J.: *Lithium inhibition of cyclic AMP-mediated hormones: A caution. N. Engl. J. Med., 292:423, 1975.*