

토끼 태반을 통한 Li^+ 이동에 관한 연구

서울대학교 의과대학 생리학교실

성 호 경 · 김 전

= Abstract =

Transfer of Lithium ion in the Placenta of the Rabbit

Ho Kyung Sung and Jun Kim

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

In order to determine the extent of the placental transfer of Lithium ion, pregnant rabbits at 27~29 days of gestation, which has hemochorial placenta similar to the human placenta, received 2 mM/Kg of Li^+ in the form of LiCl intravenously.

Maternal arterial blood, placental sinus blood, fetal blood, amniotic fluid and maternal urine were drawn two hours after the single dose of LiCl .

Concentrations of Li^+ , Na^+ , K^+ and osmolarity were measured in plasma of collected bloods, amniotic fluid and urine.

Followings are the results obtained.

1) Evident level of Li^+ was detected in fetal blood, although fetal plasma concentration of Li^+ found to be almost one third of maternal plasma.

2) Plasma concentration of Li^+ in placental sinus blood was higher than that in fetal plasma but lower than that in maternal plasma. It means that downward concentration gradient of Li^+ from mother to fetus was still remarkable two hours after the injection.

3) Significant level of Li^+ was also detected in amniotic fluid. It seemed likely that Li^+ , at least in part, excreted by the fetal urinary tract.

4) There were no differences in Na^+ and osmolar concentration between fetal and maternal blood.

5) From above results, it was concluded that Li^+ may transfer across the placenta but limited passage capacity through placental barrier for Li^+ is significant, because net-transfer assumed to be going on even at two hours, at which time maternal equilibrium has been reached.

서 론

태반혈액동내 혈액과 태자모세혈관사이에 있는 trophoblast는 물질교환을 효과적으로 달성시키는 구실을 하기도하지만 많은 물질의 이동에 제동을 걸기 때문에

이 논문은 1983년도 문교부학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

기능해부학적인 태반장벽(placental barrier)이라 불 수 있다. 태자의 성장과 기능유지를 위한 영양물공급과 노폐물회수는 태반장벽의 존재에도 불구하고 일반모세 혈관벽에서와 유사하게 이루어지며 경우에 따라서는 더욱 촉진되기도 하지만 영양물이 아닌 약물등의 이동은 태반장벽이 지닌 고도의 선택성에 따라 통과범위와 수준이 결정된다.

생물막에서의 이동이 가장 수월하게 이루어지는 산

소나 이산화탄소와 같은 지방용해성 개스는 태반장벽에서도 쉽게 확산되어 이동하는바 두터운 이동벽에도 불구하고 이동거리가 심히 짧은 모체의 폐에서와 같은 양상으로 교환된다(Dilts, 1981).

그러나 산소의 확산용량(diffusion capacity)은 일산화탄소가 존재하는 경우에는 심히 감소하므로 태반장벽에서의 산소의 확산은 단순한 확산방식 뿐만아니라 운반체매개성(carrier mediated) 확산수단도 관여하고 있다(Gurtner et al, 1982). 한편 물의 이동은 확산(Bissonnette et al, 1979)과 bulk flow(Dilts, 1981)의 방식을 통해서 신속히 이루어지며 수용액중에서 상호간에 유사한 확산속도를 보이는 Na^+ , Cl^- , urea 등의 확산율을 보면 분자의 크기만큼의 차이를 나타내지는 않지만 대체로 분자크기에 비례해서 이동속도에 다소간의 차이를 보일뿐 양하전, 음하전 등 하전상태는 태반에서의 이동에 지적할만한 영향을 일으키지 않은 채로 bulk flow와 확산에 의하여 교환된다(Farber & Hart, 1967). 그러므로 물과 혈액내 1가전해질의 이동은 태반장벽에서 거의 제한을 받지 않는다. 그러나 2가 이온인 Ca^{++} 과 Fe^{++} 는 능동적으로 운반되어(Bruns et al, 1978) 태자조직의 Ca^{++} 섭취량은 태반조직섭취량의 약 4배에 이르는 바(Ghishan & Pierce, 1982) Ca^{++} 에 대하여 태반장벽은 오히려 이동을 촉진시키는 구실을 하고 있다. 반면 같은 2가 전해질이라 할지라도 생체내에 존재하고 있지 않는 Cd^{++} 은 임신 16일후의 흰쥐 태반을 전혀 통과하지 못하므로(Ahokas & Dilts, 1979) Cd^{++} 에 대하여 태반은 엄격한 장벽구실을 한다. 그러므로 태반장벽은 전해질들의 이동을 선택적으로 촉진 또는 억제하고 있는 것이다. 이들 전해질들과는 달리 태반에서도 일부분이 대사되는(Page, 1977) 영양소들의 이동은 물질의 종류에 따라 단순확산, 운반체매개성확산, 또는 능동적 운반등의 수단에 의해서 이루어지고 있다. 태자혈중의 아미노산농도는 모체혈중 농도보다 높으며 태반 trophoblast의 조직액에도 아미노산은 고농도로 존재한다(Phillips et al, 1978; Bound & Lund, 1981). 태반혈중의 아미노산은 능동적으로 trophoblast의 모체혈측막을 넘어들어와서 이곳에 농축되고 조직액내 아미노산은 모체혈측으로 보다는 태자측 기저막으로 다량이 이동하여 태자모세혈관으로 이동된다(Schneider et al, 1979). 포도당은 매체재성확산으로 운반되지만 능동적 이동기전으로 운반되는 분량도 엄청난 것이어서 확산수단으로 이동되는 분량의 약 2배에 이른다(Schneider et al, 1981). 지용성영양물질인 지방산은 능동적이동기전을 거치지 않는

태반장벽전면을 통해서 신속히 확산한다(Dancis et al, 1976; Reynold, 1979; Dancis et al, 1980). 그럼에도 불구하고 제한된 면적을 확산하는 포도당보다 확산속도가 늦은 것은 태자가 포도당을 대사에 우선적으로 이용하기 때문에 농도경가가 큰데 그 원인을 두고 있다(Klancis et al, 1981). 지용성인 steroids는 trophoblast에 들어가고 난 다음 그곳에서 대사되어 다른 물질로 전환되거나 원상의 상태 그대로 모체혈로 되돌아갈뿐 태자에게 공급되지 아니한다(Murphy, 1974). 수용성비타민은 trophoblast로 능동적으로 들어가고난 다음 그곳에 축적되고 포화상태에 이르고난 다음에야 태자쪽으로 운반된다(Baker et al, 1981).

이와같이 태반장벽은 태자의 성장과 대사에 긴요한 물질의 통과를 용이하게 허용하거나 촉진시키지만 태자의 성장에 필요치 않은 Cd^{++} 이나 태자의 정상적인 대사를 변경시킬 우려가 있는 steroids의 통과에 대해서는 강력하게 억제제를 가하고 있다.

Li^+ 은 Na^+ 과 함께 알카리금속의 일종으로서 수용액중에서의 크기는 Na^+ 과 유사한 물질이다. 세포막을 통한 이동에 Na^+ channel을 이용하므로(Ehrlich & Diamond, 1980; Tosteson, 1981) Li^+ 의 생물막에서의 이동상의 특징은 Na^+ 과 유사하다고 볼 수 있다. 태반장벽에서 Na^+ 은 bulk flow와 확산에 의하여 아무런 제한을 받지 않고 이동할 수 있으므로(Farber & Hart, 1967) 이곳에서의 Li^+ 이동은 Na^+ 과 유사하게 이루어질 수 있다. 그러나 Li^+ 은 혈액-뇌장벽(brain-blood barrier)을 통과하여 평형에 이르기까지 22~26시간이 소요되는 바(Baer, 1973) 혈액-뇌장벽에서 통과에 제한적인 억제를 받는 물질이다. 외인성으로 투여한 많은 수용성물질들이 혈액-뇌장벽에서와 마찬가지로 태반장벽에서도 억제되는 사실을(Ahokas & Ditts, 1979) 감안할때 정상 생체내에는 존재하고 있지 않고 수용성인 Li^+ 이 태반장벽에서 통과에 제한을 받을 가능성을 저버릴 수는 없다.

저자는 조증치료나 이뇨의 목적으로 흔히 사용되고 있는 Li^+ 이 태반장벽을 통과하여 태자혈액중에 도달할 수 있을 것인가, 태자에게 운반된다면 그 수준을 규명하기 위하여 사람과 유사하게 많은 태반장벽을 지닌 토끼를 대상으로 대량의 LiCl 를 단 1회 투여하고 투여후 2시간에서의 태자혈액, 태반혈액, 태혈액 및 양수내 Li^+ 농도와 함께 Na^+ , K^+ 및 삼투질농도를 측정하여 모체동맥혈 및 노중농도와 비교, 검토하였는바 이에 보고하는 바이다.

실 험 방 법

임태후 27~29일째되는 만삭토끼 16마리를 실험에 제 공하였다. 적어도 18시간 이상 절식시킨 임신토끼에게 체중 kg 당 30 mg의 Nembutal을 경정맥을 통해서 주 사하여 마취시키고 Heparin을 체중 kg 당 1,000 IU의 비율로 주사하여 전신을 항응고처리시켰다. 경동맥과 경정맥을 노출하여 절개하고 각각 심장방향으로 카테타를 삽입하였다. 경정맥카테타는 LiCl 용액과 포도 당용액의 주입통로로 이용하도록 조치하였고 경동맥카테타는 혈압변환기를 거쳐서 기록장치(Device, MX₆)에 연결하여 동맥혈압을 계속 감시토록 조치하였고 동맥혈채취 통로로 이용하였다. 노의 시료를 얻기 위해 서 방광에도 직접 카테타를 삽입하여 놓았다. 정맥카테타에 연결된 주입펌프(SRI, 5201)를 통해서 2.5% 포도당과 0.45% 식염수 혼합용액을 토끼의 혈압변동 에 따라 0.2~1 ml의 속도로 20~30분간 주입하여 혈압이 안정되기를 기다렸다. 혈압이 안정된 다음 LiCl 용액(2 mEq/ml)을 체중 kg 당 2 mEq/1의 Li⁺비율로 급속히 단 1회 주입하고 2시간을 기다렸다. 기다리는 동안 사망한 2마리의 토끼에 대하여는 이를 버렸으며 생존한 토끼들에 대하여는 Li⁺ 투여후 1시간 30분에 방광을 눌러 고인 노를 배출하고 식염수로 2~3회 방광을 세척하여 놓았다. 1시간 50분에는 조속히 복벽을 절개하여 임신자궁을 노출시켰으며 2시간에는 모든 시

료를 동시에 채취하였다. 태자의 혈액채취는 2~3마리의 태자를 대상으로 심천자 또는 경부를 절단하여 흐르는 혈액 약 2 ml을 채취하였으며 동시에 양수와 태반혈액동혈액을 채취하였는데 태반혈액동혈액 채취에는 어려움이 많아서 태반조직액이 부분적으로 혼합된 것들도 있었다. 모체혈액은 경동맥카테타를 통하여, 모체의 노는 1시간 30분에서 2시간 30분사이의 것을 수집하였다. 채취한 혈액들은 즉시로 원침하여 혈장을 분리하였으며 양수와 모체노는 아무런 처리도 가하지 않은 채로 그대로 전해질 측정에 제공하였다.

Li⁺농도는 원자흡광광도계(Pye Unicam SP 1,900)을 사용하여 측정하였고 Na⁺, K⁺농도는 화염광도계(Corning 430)을 이용하여 측정하였으며 삼투질농도의 측정은 Osmometer(Advance Osmometer 3 W)를 이용하였다. 채취한 혈액들과 양수 및 노는 분량이 부족하여 측정이 어려운 것들이 있었으므로 표의 성적들은 측정이 가능하였던 모든 시료에서의 성적들을 통합 분석한 것이며 그림에서 보이는 6마리의 개체별 비교성 적은 각시료가 모두 분석된 것들만을 선택하여 제도하였다.

실 험 성 적

LiCl 투여후 2시간에서의 모체의 동맥혈과 뇨중 Li⁺, Na⁺, K⁺ 및 삼투질농도에 대한 성적을 Table 1에 나

Table 1. Maternal plasma and urine concentrations of Li⁺, Na⁺, K⁺ and osmolarity 2 hours after LiCl (2 mEq/Kg) infusion.

	Li ⁺ (mEq/L)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Osm(mOsm/L)
Plasma	3.43±0.3	129±4.19	4.1±0.85	290±4.91
Urine	60.60±13.4	106±22.0	85.0±21.9	727±8.69

Table 2. Concentrations of Li⁺, Na⁺, K⁺ and osmolarity in placental sinus plasma, fetal plasma and amniotic fluid 2 hours after LiCl(2 mEq/Kg) infusion.

	Li ⁺ (mEq/L)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Osm(mOsm/L)
Placental sinus plasma	2.4±0.54*	95±3.82	39.0±3.14	294±11.9
Fetal plasma	*1.0±0.50**	121±4.42	8.9±1.43	293± 8.9
Amniotic fluid	2.4±1.70 ⁺⁺	133±3.96	4.4±1.03	309±12.2

Note: Placental sinus blood was somewhat mixed with placenta tissue fluid. * indicates .01<p<.025 as compared to maternal plasma. ** p<.01 to maternal plasma. + p<.01 to placental plasma. ++ p<.05 to fetal plasma.

타내었다. Table 에서 보이는 바와같이 혈중 Li^+ 농도는 $3.43 \pm 0.30 \text{ mEq/l}$ 이었고 뇨중 Li^+ 농도는 $60.6 \pm 13.4 \text{ mEq/l}$ 로서 투여한 Li^+ 은 대량이 뇨중으로 배설됨을 알수있었다. 혈중 Na^+ 농도는 $129 \pm 4.19 \text{ mEq/l}$, K^+ 농도는 $4.1 \pm 0.85 \text{ mEq/l}$ 이었고 삼투질 농도는 $290 \pm 4.91 \text{ mOsm/l}$ 이었다. 뇨중 농도는 Na^+ 이 $106.0 \pm 22.0 \text{ mEq/l}$, K^+ 이 $85 \pm 21.9 \text{ mEq/l}$, 삼투질농도가 $727 \pm 86.9 \text{ mOsm/l}$ 들을 보이고 있었다.

태자와 태반혈액동내 혈액 및 양수내 전해질들에 대한 성적을 Table 2에 보인다. 태반혈액동내 Li^+ 농도는 $2.4 \pm 0.54 \text{ mEq/l}$ 로서 모체혈중 농도에 비하여 현저히 낮았으며 ($0.01 < p < 0.025$), 태자혈중 Li^+ 농도는 $1.0 \pm 0.50 \text{ mEq/l}$ 로서 모체혈액중 농도에 비하여 현저하게 낮음은 ($p < 0.01$) 물론 태반혈액동혈액의 농도에 비하여서도 유의하게 낮은 ($p < 0.01$)치를 나타내고 있었다. 태자혈액중 전해질농도는 Na^+ 이 $121 \pm 4.42 \text{ mEq/l}$ 로서 모체혈중 농도와 유사한 수준에 있었고 K^+ 농도는 $8.9 \pm 1.43 \text{ mEq/l}$ 로서 높은 치를 보이고 있었으나 채혈시 조직액이 얼마간 혼합되었던 점을 감안하면 섞인 조직액에 의한 것으로 생각될뿐 Li^+ 에 의한 영향으로 생각되지는 않았으며 삼투질 농도는 $293 \pm 8.9 \text{ mOsm/l}$ 로서 모체혈 수준에 있었다. 태반혈액동혈액중 전해질 농도는 Na^+ 이 $95 \pm 3.82 \text{ mEq/l}$, K^+ 이 $39 \pm 3.14 \text{ mEq/l}$ 이었으나 이러한 차이는 조직액이 다량 혼합된때 기인한 것으로 판정될뿐 Li^+ 에 의한 것으로는 생각되지 않는바 이때의 삼투질농도는 다른 혈액에서와 같은 $294 \pm 11.9 \text{ mOsm/l}$ 이었다. 양수내 Li^+ 농도는 $2.4 \pm 1.70 \text{ mEq/l}$ 로서 태반혈액동혈액의 농도와 유사하였으며 태

자혈액의 농도보다 높았다 ($p < 0.05$).

양수내 Na^+ , K^+ 및 삼투질농도는 각각 $133 \pm 3.96 \text{ mEq/l}$, $4.4 \pm 1.03 \text{ mEq/l}$ 및 $309 \pm 12.2 \text{ mOsm/l}$ 로서 정상적인 세포외체액내수준을 유지하고 있었다. 각혈액과 양수 및 모체뇨가 모두 수집된 6예를 대상으로 제도한 혈중 Li^+ 농도차에 대한 그림을 Fig. 1에 보인다. 그림에서 보이는 바와같이 모든 예에서 예외없이 모체혈중 Li^+ 농도는 가장 높았고 태자혈중 농도는 가장 낮았는바 태반을 경유하는 농도 경사가 뚜렷이 존재하고 있음을 나타내는 것으로서 모체에 투여된 대량의 Li^+ 은 투여후 2시간에도 아직 평형에 이르지 못함을 뜻하고 있었는데 태반 장벽은 Li^+ 에 대하여 이동을 허용하되 이동용량을 제한하고 있음을 알 수 있었다.

Fig. 2에서 보는바와같이 양수내농도는 모체뇨중 농도에 비하여 현저하게 낮았다. 그러나 태자혈중농도에 비하면 (Table 2참조) 높은 수준에 있었고 모체혈보다 모체뇨중 농도가 현저히 높은 점 (Table 1참조)을 감안하면 Li^+ 은 태자 뇨로도 배설됨을 추정할 수 있었다.

고 찰

태자 제대혈관에서 유래한 용모(villi)내 모세혈관벽이 모체의 모세혈관벽과 차이가 있다는 증거는 아직 없으므로 태반장벽의 구실을 하는 곳은 일단 주로 trophoblast로 간주된다. 태반 trophoblast의 조직액내에 아미노산들은 고농도로 존재하고 있으며 이들의 태자혈중농도는 모체혈중농도보다 높다(Phillipps et al, 1978). 그러므로 태반은 장관이나 신세뇨관의 상피세

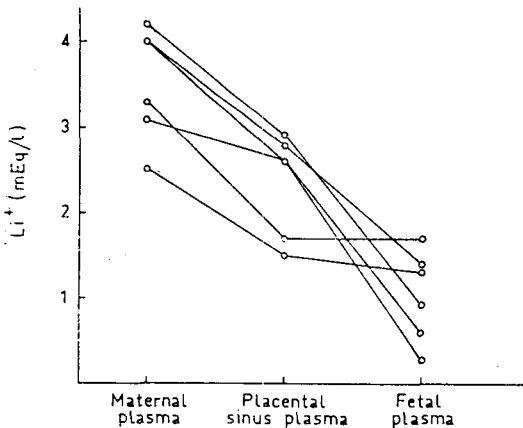


Fig. 1. Maternal to fetal gradient for plasma Li^+ concentration (2 hours after single dose of 2 mEq/Kg Li^+)

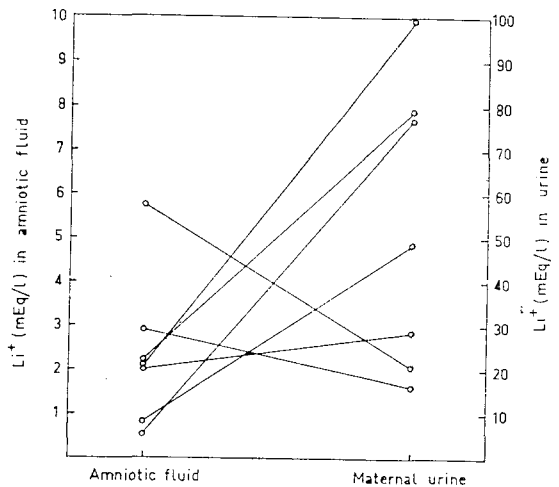


Fig. 2. Comparison of Li^+ concentration in amniotic fluid with maternal urine.

포처럼 태반혈중 아미노산을 능동적으로 섭취하고 농축한 다음에야 태자혈중으로 유리하는데 장관이나 신세노판에서와는 달리 각 trophoblast 사이에 세포의 간격(paracellular gap)이 없으므로 trophoblast 자체가 유일한 운반경로라고 볼 수 있다. 예컨대 L-proline 이 NaCl 의 내향성농도경사하에서 microvillous plasma membrane 의 vesicle 내로 유입하는 점으로 보아 아미노산들은 Na⁺의 존재이고 전기기원성(electrogenic)인 과정을 거치는 공동이동(cotransport)방식을 따른다고 한다(Boyd & Lund, 1981). Folate, B₆, biotin, pantothenate 등의 비타민들도 아미노산들과 같이 태자혈중농도가 어느때고 모체혈중농도보다 높으며(Baker et al, 1975) 태반세포내 농도는 모체혈중농도보다 높은 것도 있고 낮은 것도 있으나 모두 상당한 수준으로 존재하고 있으므로 태반에는 비타민들에 대한 수용체가 있고 이들 수용체들이 포화된 다음에야 태자측으로 유리되되 태반의 자물질에 대한 각수용체들의 용량은 수용체마다 다른 수준의 한계가 있다고 믿어지고 있다(Baker et al, 1981). Ascorbic acid 의 태반혈중농도도 모체혈중농도보다 높으며 이는 태반이 확산이외에 능동적으로 이들을 섭취, 저장하기 때문이라고 한다(Streeter & Rosso, 1981). 실제로 syncytiotrophoblast microvillar plasma membrane 에서 IgG 와 결합할 수용단백질과 insulin 에 대한 수용체 및 transferrin 에 대한 수용체들이 검출된 바 있다(Booth & Wilson, 1981). 그러므로 태자의 성장과 생존에 필요한 물질들에 대해서 태반장벽은 단순 및 매체개재성 확산으로 이동을 허용하는데 더하여 능동적으로 이들을 운반하는 기능을 보유하고 있는 셈이다. 그러나 태자의 성장이나 영양과는 관계없이 모체에게 치료를 목적으로 투여하는 약물에 대하여 태반장벽은 이동에 제한을 두거나 낮은 속도의 이동을 허용할 뿐이다. 물론 태반도 다른 생물막과 같이 물질의 물리화학적 성상 즉 지방 용해성, 단백질합성, 분자량, pKa 등에 따라 통과 의 허용도를 달리하고 있다. 모체에게 투여한 sulphasalazine 과 sulphapyridine 의 분만시 제대혈중농도는 모체혈중농도와 같은 수준으로 검출되었다고 하므로(Tarnerot et al, 1981) 이들 약물은 태반장벽을 비록 통과속도가 낮을지는 몰라도 양구분사이에 평형에 도달할 때까지 계속 확산이 이루어짐을 알 수 있다. Hexoprenaline 은 모체에 투여된 다음 이미 5분에 태자혈액중에 나타나기 시작하여 60분에는 상당량이 검출되지만 모체혈중 농도의 10%를 하회하며(Lipshitz et al, 1982) ritodrine 은 20%수준에 머물고

fenoterol 은 투여 후 4시간에서도 5~10%수준에 불과한점으로 보아 분자량 및 단백질과의 결합친화도에 따라 이동속도와 용량에 차이가 있음을 알 수 있다(Lipshitz et al, 1982). Cefoxitin 은 정맥주사후 2시간이면 투여량의 95%가 요중으로 배설되며 투여량의 불과 수 %만이 뇌척수액내에서 검출되는 semisynthetic cephamycin 유도체이다. Cefoxitin 은 근육내로 주사하고난 다음에는 태자혈액중에 출현하는 시기가 15분으로서 비교적 태반장벽을 조속히 통과하는 물질이지만 투여후 2시간에도 태자의 혈중농도는 모체혈중농도의 절반에 불과하였다고 보고되고 있는바 태반장벽을 비록 쉽게 통과하는 물질이라도 통과용량이 제한받기 때문인 것으로 추정되고 있다(DuBois et al, 1981). 혈중의 Li⁺은 Cefoxitin 과 유사하게 쉽게 뇨중으로 배설되며 혈액-뇌장벽의 통과가 더딘 물질이다(Schou et al, 1970; 박 및 김, 1983). 본실험에서 대량의 Li⁺투여후 2시간에서의 태자혈중 Li⁺농도는 모체혈중농도의 1/3수준을 보이고 있었는데 Li⁺은 태반장벽을 통과하기는하되 통과용량은 다른 약물들처럼 제한을 받고 있음을 알 수 있다. Li⁺투여후 2시간은 Li⁺이 전신의 간질액에 균등하게 분포되는 시간이지만 혈액-뇌장벽의 통과는 아직 이루어지지 않은 시기이다(박 및 김, 1983). 그러므로 태반장벽은 Li⁺에 대하여 통과에 제한을 두더라도 혈액-뇌장벽보다는 제한도가 낮다는 사실을 알 수 있다.

한편 1가 전해질인 Li⁺에 대한 제한도는 같이 제한을 받지만 분자량이 큰 hexoprenaline, ritodrine 및 fenoterol 들에 비하면 낮은 사실도 알 수 있다(Lipshitz et al, 1982).

혈중의 Li⁺은 모세혈관벽을 통하여 쉽게 간질액공간에 퍼져 분포하는 물질이지만 세포내로의 운반은 세포의 종류에 따라 각기 다르다. Li⁺은 Na⁺과 유사한 성질을 지니고 있어서 Na⁺전용운반체를 이용하여 세포내로 운반되기도 하고(Ehrlich & Diamond, 1980) 음이온교환체를 이용하기도 하지만(Tosteson, 1981) 2시간내에 일반조직세포내로는 이동되지 않는다(Ehrlich, 1980). 다만 이시기에는 장관이나 신세노판의 상피세포내로의 이동이 허용될 뿐이다(Meyer, 1980; 성 및 엄, 1982; 성등, 1983). 태반 trophoblast 원형질막에서의 아미노산들의 이동이 상피세포에서와 유사한 점을(Boyd & Lund, 1981) 볼때 이곳에서 Li⁺의 세포내로의 이동도 쉽게 이루어질 수 있다. 그렇다면 태자 모세혈관벽에서 아무런 장애없이 Li⁺이 태자혈중으로 이동될 것이고 결과적으로 태자혈액과 모체혈액사이

는 균등한 분포가 이루어져야 할 것이다. 그러나 Li^+ 투여후 2시간에서 태자혈중 Li 농도가 모체혈중농도의 1/3에 불과한 사실은 태반 trophoblast의 Li^+ 섭취가 장관에서처럼 서서히 일어난다는 사실과(Baer, 1973) 부합된다. 한편 생체박실험에서 태반측세포막을 통한 아미노산의 Na^+ 과의 공동이동은 Na^+ 을 Li^+ 으로 대체하더라도 일어난다(Christensen & Handlogten, 1978). 예컨대 L-proline은 Na^+ 과 공동이동하여 trophoblast로 들어와서 이곳에 축적되는데 Na^+ 대신에 Li^+ 으로 대체하면 L-proline의 축적도는 낮아지므로(Boyd & Lund, 1981) 이곳에서의 Li^+ 이동은 Na^+ 보다도 낮을 가능성이 있다. 그밖에 신세뇨관상피세포에서의 Li^+ 재흡수도 Na^+ 과 같은 양상으로 이루어지지만 Li^+ 의 재흡수도는 Na^+ 의 1/3~1/4에 불과하다는 사실(Peterson et al, 1974) 감안할때 태반장벽은 Li^+ 의 통과를 선택적으로 억제하기보다는 신이나 장의 상피세포처럼 통과를 허용하기는 하되 Na^+ 에 대해서 보다는 현저히 통과를 제한한다고 생각된다. 태반장벽을 쉽게 통과하고 농중으로의 배설량이 큰 Cefoxitin은 태자노로도 배설되어서 양수에서 검출되었다고 한다(Body & Lund, 1981). 본 실험에서도 양수내에서 Li^+ 이 검출되었으며 그 농도는 태자혈중농도보다 높았고 태반혈액동혈중농도와 유사한 수준에 있었다. 그러나 모체의 농중 Li^+ 보다는 현저히 낮았던 점과 양수와 양수중전해질들이 자주 교체되는 사실을 참작하여 볼때 Na^+ 과 유사한 성질을 지닌 Li^+ 은 태자의 농중으로도 다량이 배설되며 Na^+ 과 같은 양상으로 계속 교체되고 있는 인상을 강하게 느끼게 하는 것이었다. 태반혈액동의 혈중 Li^+ 농도는 태자혈중농도와 모체혈중농도의 중간수준에 있었다. 임신자궁의 혈류량은 심박출량의 15~20%에 이르는 막대한 량이지만(Dilts et al, 1969) 자궁에 공급된 혈액중 일부분은 자궁, 자궁내막을 영양하기도 하고 동-정맥문합도 있으므로(Dilts, 1981) 모두가 태자혈액과의 교환에 이바지하는 것은 아니다. 그러나 estrogen의 작용으로 자궁-태반순환에는 거의 저항이 없고(Still & Greiss, 1978) 제대혈류량이 태자심박출량의 40%로서 모체혈류량의 5배에 이르는 점을(Dilts, 1981) 감안하면 모체혈액의 태자혈액과의 교환량은 엄청나게 큰 것이다. 그런데도 불구하고 태자혈액과 태반혈액사이의 Li^+ 농도차가 크게 있으며 태반혈액과 모체혈액사이의 농도차 역시 현저한 차이를 보이고 있는 사실은 trophoblast에서의 Li^+ 의 이동용량이 그리 크지 못하며, 다른 조직에서 평형에 도달되어 있는 2시간에서의 자궁혈류의 동-정맥차도 아직 계속되고 있

음을 시사하고 있는 것으로 생각된다. 이상 제반사실들을 통하여 말할 수 있는 것은 다만 태반장벽이 태자의 성장에 필요치 아니한 Cd^{++} 에 대해서는 통과를 엄격히 규제하지만 비록 Cd^{++} 과 같이 성장에는 아무런 관계가 없지만 Na^+ 과 유사한 Li^+ 에 대해서는 통과를 허용하되 통과용량을 심히 제한한다는 것이며 제한도는 분자량이 큰 다른 물질들에 비하면 비교적 낮다는 것이다.

결 론

태반을 통한 Li^+ 의 이동여부와 통과폭을 검토할 목적으로 사람과 유사하게 얇은 태반층을 지닌 임신 27~29일의 만삭토끼를 대상으로 2mM/kg의 Li^+ 을 단일 주입하였다. 투여후 2시간에 모체혈액, 태자혈액, 태반혈액동혈액, 양수 및 모체노를 채취하였다. 분리한 혈장들과 양수 및 모체노중 Li^+ , Na^+ , K^+ 및 삼투질 농도등을 측정하고 상호 비교하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

- 1) 태자혈액에서 높은 수준의 Li^+ 이 검출되었지만 모체혈중농도에 비하면 1/3수준에 머물고 있었다.
- 2) 태반혈액동혈액내 Li^+ 농도는 태자혈중 농도보다도 높았고 모체혈중 농도보다는 낮았으나 Li^+ 은 투여후 2시간에서도 모체로부터 태자측으로 향하는 하향성 농도경사를 뚜렷하게 나타내고 있었다.
- 3) 양수에서도 태반혈액동혈액내 농도에 상응하는 수준의 Li^+ 이 검출되었으나 양수내 Li^+ 중 적어도 일부분은 태자의 노를 통해서 배설된 것이라고 고찰되었다.
- 4) 태자혈액중 Na^+ 과 삼투질농도는 모체혈액의 농도들과 별다른 차이를 나타내지 않았다.
- 5) 이상의 성적으로 보아 모체에 투여된 Li^+ 이 모체의 간질액공간에 평형을 이루는 투여후 2시간에서도, Li^+ 은 계속 태자측으로 이동하고 있다고 인정되므로 Li^+ 은 태반을 통과하기는 하되 태반장벽에서 현저하게 제한받는다고 결론짓는 바이다.

참 고 문 헌

AhoKas, R.A., and Ditts, P.V. JR.: *Calcium uptake by the rat embryo as a function of gestational age. Am. J. Obst. & Gynecol.*, 135:219, 1979.
 Baker, H., Frank, O., Thomson, A.D., Langer, A., Munvus, E.D., DeAngelis, B., and Kaminitzky, H.A.: *Vitamin profile of 174 mothers*

- and newborns at parturition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28:59, 1975.
- Baker, H., Frank, O., DeAngelis, B., Feingold, S., and Kaminetzky, H.A.: *Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in human. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 141:792, 1981.
- Baer, L.: *Pharmacology-lithium absorption, distribution, renal handling and effect on body electrolytes. In Gerson, S., Shopsin, B(eds): Lithium pp30-59. New York, Pleum press. 1973.*
- Bruns, M., Fansto, A., and Avioli, I.: *Placental calcium binding protein in rats. J. Biol. Chem.*, 252:3186, 1978.
- Bissonnette, J.M., Cronon, J.W., Riehards, L.L., and Wickham, W.W.: *Placental transfer of water and non-electrolytes during a single circulatory passage. Am. J. Physiol.*, 236(*cell physiol.* 5): C47, 1979.
- Booth, A.C., and Wilson, M.J.: *Human placental coated vesicles contain receptor-bound transferrin. Biochem. J.*, 196:355, 1981.
- Boyd, C.A.R., and Lund, E.K.: *L-Proline transport by brush border membrane vesicles prepared from human placenta. J. Physiol.*, 315:9, 1981.
- Christense, H.N., and Handlogten, M.E.: *Cellular uptake of lithium in amino acid transport system. Biochem. Biophys. Acta.*, 512:598, 1978.
- Dancis, J., Jansen, V., and Levitz, M.: *Transfer across perfused human placenta. IV. Effect of protein binding on free fatty acids. Pediatr. Res.*, 10:5, 1976.
- Dancis, J., Jansen, V., and Levitz, M.: *Placental transfer of steroids: Effect of binding to serum albumin and to placenta. Am. J. Physiol.*, 238: 208, 1980.
- Dancis, J., Kammerman, S., Jansen, V., Schneider, H., and Levitz, M.: *Transfer of urea, sodium, and chloride across perfused human placenta. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 141:677, 1981.
- Dilts, P.V. JR., Brinkman, C.R. III, Kirschbaum, T.H., and Assali, N.S.: *Ureine and systemic interrelationships and their response to hypoxia. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 103:138, 1969.
- Dilts, P.V. JR.: *Placental transfer. Clinical obst et. & Gynecol.*, 24:555, 1981.
- DuBois, M., Delapierre, D., Chanteux, L., Demonty, J., Lambotle, R., Kramp, R., and Dresse, A.: *A study of the transplacental transfer and the mammary excretion of cefoxitin in humans. J. Clin. Pharmacol.*, 21:477, 1981.
- Ehrlich, B. E., and Diamond, J.M.: *Lithium, membrane and manic depressive illness. J. Memb. Biol.*, 52:187, 1980.
- Faber, J.J., and Hart, F.M.: *Transfer of charged and uncharged molecules in the placenta of the rabbit. Am. J. Physiol.*, 213:890, 1967.
- Ghishan, F.K., and Pierce, E.: *Placental calcium transport; Effect of cimelioline. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 142:922, 1982.
- Girrtner, G.H., Traystman, R. J., and Burns, B.: *Interactions between placental O_2 and CO_2 transfer. J. Appl. Physiol.*, 52(2):479, 1982.
- Jarnerot, G., Into-malmberg, M.B., and Esbjörner, E.: *Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. Scand. J. Gastroent.*, 16:693, 1981.
- Lipshitz, J., Broyles, K., Whybrew, W.D., Ahokas, R.A., and Anderson, G.H.: *Placental transfer of ^{14}C -hexoprenalins. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 142:313, 1982.
- Murphy, B.E.P.: *Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to human fetus. Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 118:538, 1974.
- Myers, J.B., Morgan, T.O., Carney, S.L., and Ray, C.: *Effects of lithium on the kidney. Kidney Int.*, 18:601, 1980.
- Page, E.W.: *Intrauterine fetal nutrition and growth. In Kaminetzky, HA and Iffy, L(eds): Progress in perinatology. Philadelphia, Stickley Co., pp99-103, 1977.*
- 박준, 김전 : 정맥주사한 Li^+ 의 부위별 조기분포상과 Na^+ 및 K^+ 의 혈중농도와 요중배설에 미치는 영향. *서울의대학술지*, 24:43, 1983.
- Peteron, V., Hvidt, S., Thomsen, E., and Schon, M.: *Effect of prolonged thiazide treatment on*

- renal lithium clearance. *Br. J. Med.*, 3:143, 1974.
- Phillipps, A.F., Holzman, I.R., Teno, C., and Battaglia, F.: *Tissue concentrations of free amino acids in term human placentas*. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 131:881, 1978.
- Schou, M., Baastrup, P.C., Crof, P., Weis, P., and Angst, J.: *Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis*. *Br. J. Psychiatry.*, 116:615, 1970.
- Schneider, H., Mohlen, K.H., and Dancis, J.: *Transfer of amino acids across the in vitro perfused human placenta*. *Pediatr. Res.*, 13:236, 1979.
- Schneider, H., Challier, J.C., and Dancis, J.: *Transfer and metabolism of glucose and lactate in the human placenta studied by an in vitro perfusion system*. *Placenta(Suppl)*, 2:129, 1981.
- Still, J.G., Greiss, F.C. Jr.: *The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myometrial activity*. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 130:1, 1978.
- Streeter, M. L., and Rosso, P.: *Transport mechanisms for ascorbic acid in the human placenta*. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:1706, 1981.
- 성호경, 엄응의 : 급성 일측 수뇨관 폐쇄후 상대신의 Li^+ 처리에 관한 연구. *대한생리학회지*, 16:165, 1982.
- 성호경, 김전, 호원경, 신동훈 : Li^+ -유도성이뇨와 신의 Li^+ 처리에 미치는 항이뇨호르몬의 영향. *서울의학술지*, 24:363, 1983.
- Tosteson, D.C.: *Lithium and mania*. *Scientific American.*, 224(4):130, 1981.