

양극성 정동장애에서 Lithium 투약에 따른 혈청 칼슘, 이온화 칼슘 및 인산염의 변화

이화여자대학교 의과대학 신경정신과학교실
우 행 원

= Abstract =

The Effects of Lithium Treatment on the Serum Calcium, Ionized Calcium & Phosphate in Bipolar Disorder

Haing Won Woo

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University

This study was conducted to investigate the effect of lithium treatment on the serum total calcium, ionized calcium and phosphate in bipolar disorder.

The subjects were 20 patients. The total calcium, ionized calcium and serum phosphate were measured before and after lithium treatment, and the values were statistically analyzed.

The results are summarized as follows :

- 1) Serum total calcium level was significantly increased after lithium treatment($p < 0.01$).
- 2) Ionized calcium level was significantly increased after lithium treatment($p < 0.05$).
- 3) Phosphate level was significantly increased after lithium treatment($p < 0.05$).

서 론

통상적으로 정동장애의 조울상태가 catecholamine계 norepinephrine이나 indolamine계의 serotonin의 증가나 감소에 의해 발생한다고 하나 그 정확한 기전에 대해서는 아직도 모르는 상태에 있다(이정균 1990).

근래에 와서 Duborsky등(1989)이 정동장애는 신경세포의 다양한 기능변화와 관계가 있고 그 기능변화는 세포내의 second messenger의 활동에 영향을 받는다고 하면서 조울증상과 관련이 되는 second messenger를 연구하는 것이 중요하다고 하였다. second messenger중의 하나인 calcium ion(Ca^{2+})은 정동장애의 여러과정을 조절하는데 중요한 신경전달물질의 합성, 유리과정 및 수용체 반응에

관계하고(Rasmussen, 1986), action potential의 유지와 단절에 관여하고(McGoon등, 1982) 지나간 자극의 신경기억에 관여한다고 한다(Alkon등, 1986).

1970년대에는 조증환자에서 체세포내 Na와 적혈구내 Na가 증가되어 lithium을 투여하면 증상이 호전되고 세포내 칼슘은 Na와 평행된다고 하였다(Mullins와 Brinley, 1977). Na가 세포외로의 능동적인 이동을 할때 관여하는 세포막에 위치한 Na-K ATPase가 칼슘 이동에도 영향을 준다는 보고도 있고, 이 효소의 억제제는 세포질내 칼슘의 농도를 증가시킨다고 하였다(Schwartz등, 1975). 또한 Na-K ATPase 활성도의 억제제는 신경전달물질의 유리를 향진시키며, 활성도의 증가는 신경전달물질의 유리를 감소시킨다는 보고가 있다(Lorenz등, 1980).

또 세포의 칼슘농도는 이온화칼슘농도와 평행하고 (Tsien등, 1985) 혈청칼슘증가는 뇌의 세포내 칼슘농도를 증가시킨다고 하였다(Waeber등, 1982). 뇌세포의 칼슘의 변화는 조증이나 우울증과 관계되고 이는 정동장애에서 세포내 칼슘변화에 대한 간접적인 증거가 될 수 있다.

한편 lithium은 1949년 Cade가 여러 행동과다증에 대한 진정효과를 보고한 이후 조증증상뿐 아니라 (Gershon과 Yuwiler, 1960 ; Schlagenhaut등, 1966 ; White등, 1966) 조울증의 재발방지도도 탁월한 효과가 있어(Basstrup과 Schou, 1967 ; Schou등, 1954) 정동장애의 치료에 전세계적으로 이용되고 있다. 그러나 그 작용기전에 관하여는 아직도 정확하게 규명되지 못한 상태로 아래와 같은 몇가지 가설이 제안되고 있는 실정이다.

우선 lithium은 알칼리성 금속으로 화학적 성질이 칼슘이나 마그네슘과 유사하고(Williams등, 1973 ; Mellerup과 Jørgensen, 1975) 칼슘과 마그네슘은 신경의 흥분성과 연접부위로의 신경전달물질의 유리에 중요하데, 정신적 기능에 대한 lithium의 효과는 이들 3가지 양이온들 사이의 간섭에 기인할 것이라는 가능성을 제시하고 있다. lithium, 칼슘, 마그네슘은 부갑상선 호르몬과 내장에서 흡수와 재흡수, calcitonin생산세포, 골격에 침착 및 여러 조직의 adenylylase와 같은 효소에서 경쟁적으로 작용한다(Birnbaumer등, 1969 ; Dousa와 Hechler, 1970 ; Forn과 Valdecasas, 1971 ; Marcus와 Aurbach, 1971). lithium은 또한 간접적으로도 칼슘과 마그네슘에 영향을 주는데 탄수화물대사에서 phosphate 대사작용에 변화를 일으켜 칼슘과 마그네슘 대사작용에 변화를 일으킨다(Mellerup 과 Rafaelsen, 1975). 또 lithium의 투여직후나 장기투여후에도 혈청 phosphate의 감소를 보고하고 있다 (Godfredsen과 Rafaelsen 1970 ; Plenge등, 1971 ; Vendsborg등 1973 ; Mellerup과 Plenge, 1976). 쥐나 사람에게 장기적으로 lithium을 투여했을 때 혈청 칼슘이 증가하였다는 보고(Andreoli등, 1972 ; Mellerup등, 1973 ; Gröschel등 1975)와 변화가 없었다는 보고(Friezel등, 1969 ; Aromoff등, 1971 ; Vendsborg등, 1973 ; Mellerup과 Plenge, 1976)와 혈청칼슘이 감소되었다는 보고(Tupin등, 1968)등이 있다.

1980년대에 와서도 lithium이 norepinephrine의 작용을 증대하는 second messenger인 cyclic AMP의 생성에 관여하는 adenylylase를 억제하여 항조증효과를 나타낸다고 하였고(Belmaker등, 1983) Berrdgo등(1984)은 lithium이 다른 second messenger중의 하나인 inositol 1,4,5-triphosphate(IP₃)가 phosphatidyl inositol 4,5-biphosphate(PIP₂)로 재순환되는데 필요한 효소인 inositol-1-phosphatase를 억제하여 아세틸콜린, 히스타민, substance P등의 신경전달물질에 대한 신경세포의 반응성을 감소시키는 작용을 한다는 연구도 보고하고 있다. 그밖에도 lithium은 중추신경계에서 Na, Ca, Mg와 같은 양이온들과 경쟁적으로 작용하며 특히 Na에 대치하여 흥분성을 감소시키거나, 칼슘에 대치하여 칼슘의존성 신경전달물질의 분비에 영향을 미칠 수 있다고 하였다. 그리고 중추신경계에서 칼슘의 조절장애가 양극성 장애의 발생기전에 중요한 역할을 할 것이라고 주장한 Meltzer(1986)는 lithium이 칼슘과 관계되는 많은 과정들에 길항적으로 작용하여 치료적인 효과를 나타낼 것이라는 가설을 세우기도 하였다.

또한 Knapp(1983)은 lithium의 치료적 효과론에서 신경전달물질 체계내에서 수용체(receptor)의 밀도(density)를 감소시킬 뿐 아니라 수용체의 감수성을 저하시킨다고 주장하였다. Ananth와 Dubin(1983), Cervi-Skinner(1977)는 lithium으로 치료받고 있는 양극성 장애인환자들에서 혈중 부갑상선 호르몬 및 칼슘농도가 증가되었다고 보고하였다.

Augstine등(1987)은 신경세포에서 여러 신경전달물질의 작용을 통제하는 second messenger등의 하나로 칼슘 이온이 중요한 역할을 한다는 연구 보고를 하였고, Höschl과 Kozeny(1989)는 칼슘봉쇄제인 verapamil이 중추신경계에서도 영향을 미쳐 진정, 수면등을 유발하지 않으면서 lithium과 유사한 항조증효과를 보인다고 하면서 이러한 칼슘의 작용에 관한 관심이 더욱 증대되고 있다. 그밖에도 Meltzer(1990)는 그의 최신연구에서 양극성 장애에서 lithium의 치료 및 예방기전을 점차 lithium의 신경생화학적 작용에 중점을 두면서 질환의 비정상적인 신경생화학적인 면을 연구하여야 더 효과적인 치료를 할 수 있다고 하였다. 처음에는 Na의 경쟁자로서만 그 기능을 생각하였던 lithium이 지난

10년간 놀랄만한 연구 발전을 함으로써 많은 효소와 신경생리계의 기능을 변화시킬 수 있다고 하였다. 거기에 칼슘조절 신경화학계의 상호작용으로 lithium은 칼슘의 신경화학계에 반대되는 작용을 하거나 생리적인 칼슘조절시점보다 다른 system driving을 함으로써 칼슘조절과정에 개입한다고 하였다(Meltzer, 1990).

이런 눈부실 발전에 비한다면 이에 대한 국내의 연구들은 lithium투여후 갑상선 기능에 관한 연구(박종철, 1968; 정도연등, 1982)와 정신분열병 환자의 혈중 칼슘농도에 관한 연구(정영철과 황익근, 1989) 및 박인환 등(1991)의 장기 lithium 투여에 의한 부갑상선 호르몬과 칼슘농도에 관한 연구가 있을 뿐이다.

이에 저자는 양극성 장애 환자들의 lithium 치료반응을 혈청칼슘농도와 연관지어 기초연구를 시도해 보고자 하였다. 즉 양극성 장애환자의 lithium치료전과 치료후에 혈청 총칼슘, 이온화 칼슘 및 인산염을 비교해 봄으로써 lithium이 이들 양이온에 어떤 영향을 미치는지를 조사해 보고 더 나아가 이들의 변화에 따른 lithium치료 지침을 추론해 보고자 이 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1988년 1월 1일 부터 1992년 6월 30일 까지 이화여대 부속병원 신경정신과에 입원하였던 환자 총 854명중 양극성 장애 조증, 양극성 장애 우울증의 DSM III R의 진단 기준을 만족 시키며, 리튬을 투약받았던 환자 59명중, 리튬을 투약받기전과 받은 후의 혈청 칼슘과 무기인을 반복 측정하였던 환자 20명을 대상으로 하였다. 성별로는 남자가 9명, 여자가 11명이었고, 연령은 19~59세였다(31.2±9.5). 이들 연구 대상들은 일반혈액검사(CBC), 소변검사, 간기능 검사, 심전도, 흉부 X선 검사, 두개골 X선 검사 등의 기본적인 이화학적 검사에서 정상 소견을 보였고, 컴퓨터 단층촬영을 측정된 경우에도 이상소견이 없이 신체적으로는 건강한 환자들이었다.

이들의 진단은 병력, 가족 면담, 정신의학적 검사 및 심리 검사 소견을 토대로 DSM III R에 의해

분류하였다.

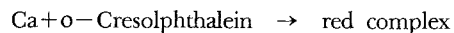
이들이 리튬을 투약받은 후의 혈청 칼슘과 인을 측정하기 전 최소 3개월간 혈청 리튬값은 치료용량인 0.7~1.3mEq/l의 범위에 있었다.

2. 연구방법

환자 모두에서 투약전의 혈청 칼슘과 무기인은 적어도 입원 24시간내에 채혈하였으며, 공복시 혈액으로 아침 7시에 채혈 하여 검사실로 보내졌다. 투약후의 혈청 칼슘과 무기인 값은 리튬 사용후 리튬 값이 치료용량으로(0.7~1.4mEq/l)최소 3개월 이상 유지되었던 경우 반복하여 측정하였다.

혈청 칼슘 분석방법은 자동화학 분석기인 HITACH를 사용하여 이루어 졌으며, 혈청 칼슘 분석은 직접적 분광광도 분석법(Direct Spectrophotometric method)를 이용하였다. 발색물질인 시약의 성분은 o-Cresolphthalein으로 알칼리성분에서 칼슘과 만나면 자주색을 띄는 성질을 갖고 있다. 그 원리는 다음과 같다.

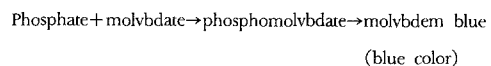
alkali



이온화 칼슘의 값은 직접 측정하는데 어려움이 있어 Andreoli등(1986)의 알부민과 글로블린 농도를 이용하여 계산하는 공식, 즉 이온화 칼슘(gm%) = {8×알부민(gm%) + 2×글로블린(gm%) + 3} ÷ 100을 사용하여 측정하였다. 이공식에 사용된 혈청 알부민과 글로블린은 칼슘의 농도를 측정할 것과 동일한 혈청의 일부를 검사실에 의뢰하여 측정하였다.

혈청 무기인의 측정방법도 역시 자동화학분석기인 HITACH를 사용하였으며, 역시 직접적 분광광도 분석법을 사용하였다. 인산염이 molybdate와 반응한후 phosphomolybdate를 형성한 다음 환원제인 p-methylaminophenol과 반응하여 molybdem blue로 전환되면 이의 흡광도를 측정하는 방법을 사용하였다

p-methylaminophenol



3. 통계방법

이상의 자료들에 대한 통계분석은 SPSS/PC+를 이용하였으며, paired t test를 적용하여, 환자의 투

약전후의 혈청 칼슘, 이온화 칼슘, 무기인의 농도 차이를 비교하였으며, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

연구결과

DSM III R의 양극성 장애 조증, 양극성 장애 우울증의 진단기준을 만족시키며, 리튬을 투여받

았던 정신과 입원환자 20명에서 리튬투여 전후의 혈청 칼슘, 이온화 칼슘, 무기인의 농도를 살펴본 것이다(표 1, 표 2).

혈청 총 칼슘의 평균농도는 리튬투여 전에는 $9.09 \pm 0.45\text{mg}\%$ 이었고, 리튬투여후에는 $9.43 \pm 0.47\text{mg}\%$ 로 이 둘 사이에는 $p < 0.01$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(표 2, 도 1).

혈청 이온화 칼슘의 농도는 리튬투여전에는 3.85

Table 1. Laboratory findings of the patients group

No.Diagnosis	Age/Sex	Perlithium			Postlithium		
		Total Ca (mg%)	Ionized Ca (mg%)	Inorganic P (mg/dl)	Total Ca (mg%)	Ionized Ca (mg%)	Inorganic P (mg/dl)
1 BPD Dep	37/M	9.00	3.83	3.00	8.00	3.10	3.00
2 BPD Dep	34/F	8.90	3.61	4.20	9.40	4.00	3.80
3 BPD Dep	59/F	9.00	3.89	3.70	9.20	3.48	4.80
4 BPD Mania	30/F	8.50	3.35	3.00	9.50	4.07	4.30
5 BPD Mania	26/M	9.30	3.92	3.40	9.50	4.12	4.00
6 BPD Mania	33/F	8.30	3.02	3.60	9.50	3.99	2.80
7 BPD Mania	25/F	9.50	4.14	4.00	9.20	3.70	4.50
8 BPD Mania	34/F	8.70	3.43	2.90	9.00	3.74	3.30
9 BPD Mania	24/M	9.10	4.40	3.00	9.80	4.70	3.70
10 BPD Mania	25/M	10.20	5.04	4.70	10.30	4.59	4.10
11 BPD Mania	33/M	9.60	4.36	3.10	9.80	4.21	3.60
12 BPD Mania	33/M	8.80	3.50	3.80	9.20	3.86	4.10
13 BPD Mania	25/F	9.30	3.96	4.50	9.60	4.30	4.80
14 BPD Mania	39/M	9.50	4.09	3.70	9.20	4.18	4.20
15 BPD Mania	30/M	9.00	3.83	3.40	9.50	3.97	3.80
16 BPD Mania	26/F	9.40	4.17	3.70	9.40	4.31	4.50
17 BPD Mania	21/M	9.10	3.44	3.80	9.60	4.45	3.80
18 BPD Mania	19/F	8.40	3.51	3.90	9.80	4.41	4.50
19 BPD Mania	49/F	8.50	3.06	4.30	8.90	3.56	4.40
20 BPD Mania	21/F	9.60	4.44	4.90	10.10	4.91	4.40

BPD : Bipolar Disorder Dep : Depression

Table 2. Difference in mean total calcium, ionized calcium, and Inorganic phosphate level between pre & post with lithium

Measures	pretreatment	posttreatment	P value
Total calcium(mg%)			
Mean SD	9.09 ± 0.47	9.43 ± 0.47	$p < 0.01^{**}$
Ionized calcium(mg%)			
Mean SD	3.85 ± 0.49	4.08 ± 0.43	$p < 0.05^*$
Inorganic phosphate(mg/dl)			
Mean SD	3.73 ± 0.57	4.02 ± 0.54	$p < 0.05^*$

**significant at the level of $p < 0.01$ by paired t test

* significant at the level of $p < 0.05$ by paired t test

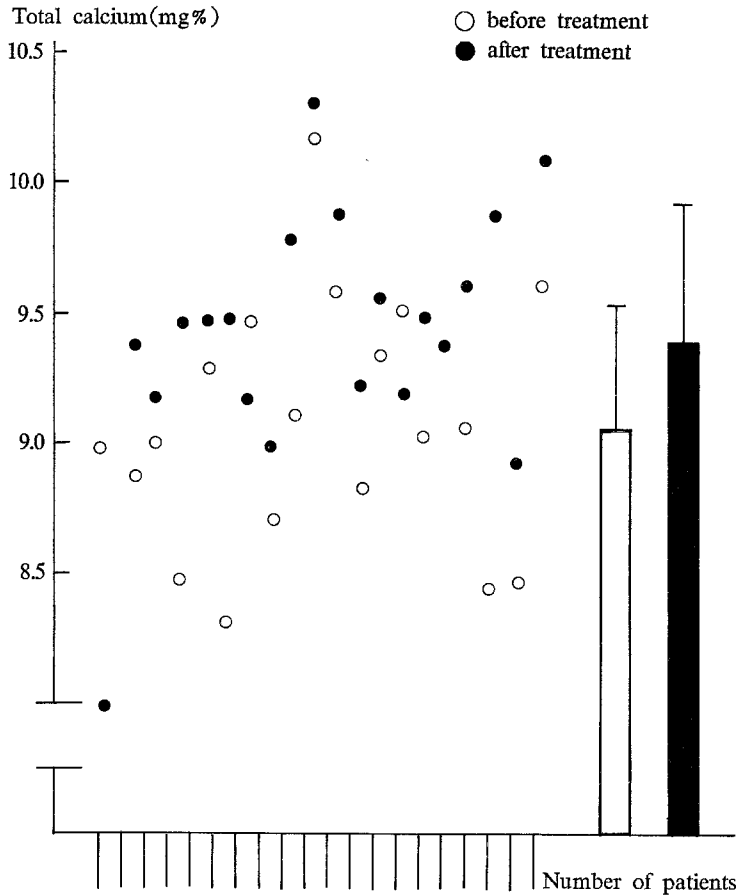


Fig. 1. Plasma total calcium concentration of before and after treatment with lithium
 The close box represents the mean value of after lithium treatment.
 The open box represents the mean value of before lithium treatment.

± 0.49mg% 이었고, 리튬투여후에는 4.08 ± 0.43 mg%로, 이 둘 사이에는 $p < 0.05$ 통계적으로 유의한 차이가 있었다(표 2, 도 2).

혈청 무기인의 농도는 리튬투여전에는 3.73 ± 0.57 mg/dl 이었고, 리튬 투여후에는 4.02 ± 0.54 mg/dl로 이 둘 사이에는 $p < 0.05$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(표 2, 도 3).

고 찰

1964년과 1967년 Copen은 lithium과 전해질의 배설, 세포내외 세포외의 이동 및 전 신체균형등에 중점을 둔 연구들을 보고하면서 조증이나 우울증에서의 절대 Na 저류 여부를 쟁점화하였다. Cop-

pen등(1962)은 교환될 수 있는 Na가 증가한다는 것을 주장하면서 조증에서 더 많이 저류되었다고 하였다. Schou(1967)는 lithium을 투여할 때도 negative Na 균형을 제시하였고, Trautner(1955)등은 소변에서는 Na과 K가 증가하나 혈청에서는 Na가 감소하고 Ca과 Mg은 일시적으로 이뇨현상이 일어났었다고 하였다. 그때부터 Na에 대치되어 Ca과 Mg ion에 대해 관심을 두면서 이들이 신경원의 기능과 관련이 되었다는 점을 주목하게 되었다. 특히 Ca는 chromaffin 세포에서 Norepinephrine을 유리시키는데 이들 변화는 전해질과 catecholamine의 관계를 이해하는데 매우 중요하다고 하였다(Wortman, 1965). Mellerup등 (1976)과 Plenge등 (1971)은, lithium은 전해질 대사에 영향을 미쳐 Ca,

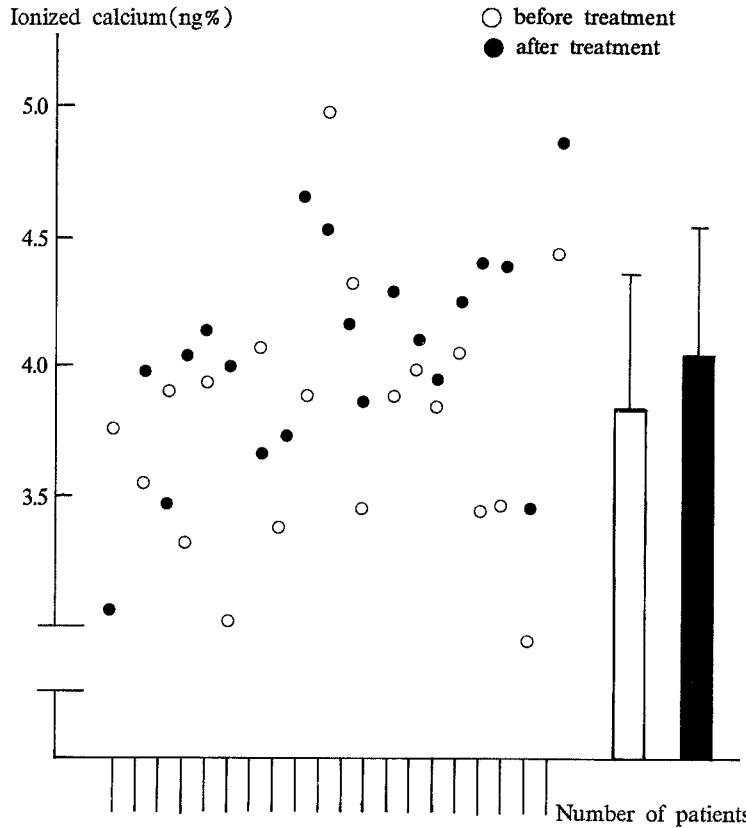


Fig. 2. Plasma ionized calcium concentration of before and after treatment with lithium
 The close box represents the mean value of after lithium treatment.
 The open box represents the mean value of before lithium treatment.

Mg을 증가시키고 혈청 Phosphate는 감소시킨다고 하였고, lithium치료시 반응이 좋았던 환자에서는 Ca농도가 유의하게 증가했었다는 Smigan(1986)의 보고도 있었다. 그러나 lithium의 항조증 효과에 대한 최근 연구에 의하면 lithium은 Calmodulin과 Calmodulin activated Ca ATPase의 결합력을 약화시키면서 calcium pumping을 감소시켜 세포내 Ca를 저하시키고 이로인해 항조증 효과가 나타나는 것이라 하였다(Meltzer, 1990).

양극성 장애의 생물학적 발생원인중에서 중추신경계내의 Ca조절 장애가 발병원인의 중요한 역할을 할 것이라는 Meltzer(1986)의 가설과 lithium이 Ca 농도를 증가시킨다는 가설에 근거하여 양극성 장애환자들의 lithium 복용이 혈청 총 Ca 농도와 이온화 Ca 및 phosphate 농도에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 본 연구를 시도하였다.

본 연구의 대상환자군에서 혈청 총칼슘 농도는 lithium 치료전 $9.09 \pm 0.47\text{mg}\%$ 에서 lithium 치료후 $9.43 \pm 0.47\text{mg}\%$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보여 주고 있었고, 이온화 칼슘의 농도도 lithium 치료전 $3.85 \pm 0.49\text{mg}\%$ 에서 lithium 치료후 $4.08 \pm 0.43\text{mg}\%$ 로 lithium 치료후 높게 나타났다. 이러한 결과는 박인준 등(1991)이 lithium을 장기적으로 투여한 17명의 환자에서 총 칼슘 농도가 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다는 보고와, Davis등(1987)의 lithium 치료를 19명의 환자를 대상으로 조사하여 정상 대조군과 비교한 경우에서 환자들의 총 칼슘 농도가 대조군에 비해 유의한 차이가 없었다는 보고와는 차이가 있었다.

그러나 Ananth와 Dubin(1983) 및 Frank등(1981)의 lithium 치료환자에서 총 칼슘농도가 유의하게 증가하였다는 보고와 Cervi-Skinner(1977)의 14개

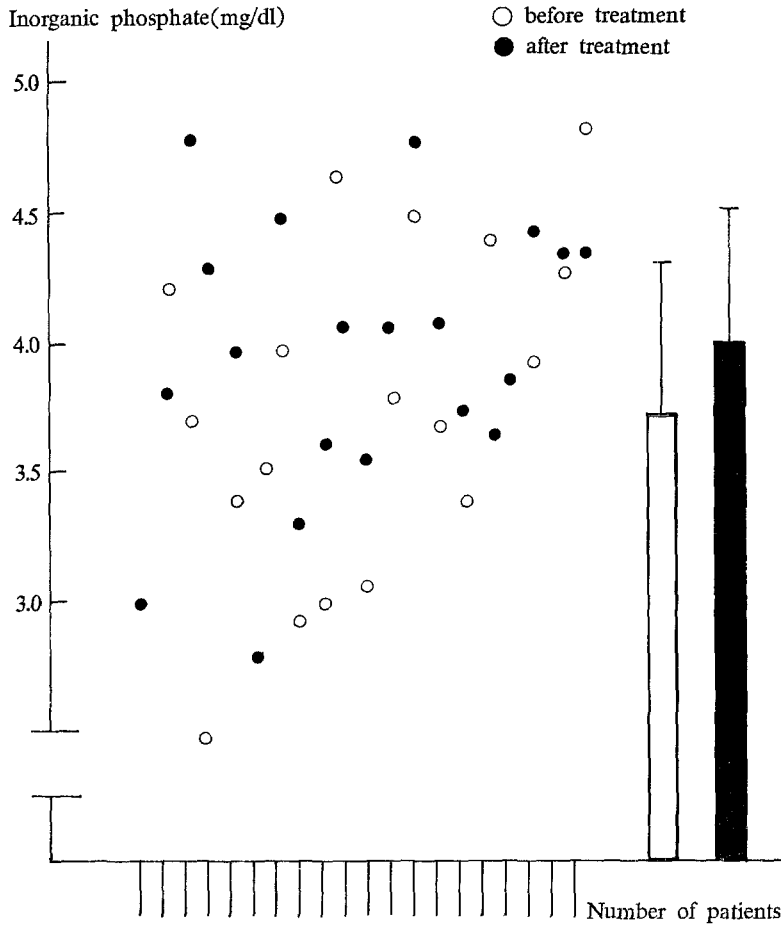


Fig. 3. Plasma inorganic phosphate concentration of before and after treatment with lithium. The close box represents the mean value of after lithium treatment. The open box represents the mean value of before lithium treatment.

월간 lithium을 복용한 환자의 Ca 농도가 유의하게 증가하였고, lithium 치료 중단 후 Ca 농도가 정상화 되었다는 보고들은 본 연구결과와 유사하였다. 또한 Mallette와 Eichhorn(1986)은 lithium 복용환자중 칼슘이 증가한 환자 80%에서 lithium으로 치료받은 4주후에 칼슘 농도가 치료받기 이전보다 유의하게 증가되었고, lithium 중단후 2~4주가 지나야 칼슘 농도가 정상으로 돌아온다고 하면서 그 기전은 lithium이 부갑상선 세포의 칼슘에 대한 민감성을 저하시켜 부갑상선 세포들을 지나치게 자극하게 되기 때문이라 하였다. Cervi-Skinner(1977)는 lithium이 부갑상선의 칼슘에 대한 항상성 기능에 영향을 미쳐 혈중 칼슘농도가 증가되는 경우 되 먹이기 기전으로 부갑상선 호르몬 분비가 억제되

어야 하는데도 오히려 촉진된다고 하면서 장기적으로 lithium을 투여하는 환자는 반드시 혈중 부갑상선 호르몬과 칼슘농도를 측정하는 것이 필요하다고 하였다.

그에 혈청 phosphate에 대해 살펴보면 lithium은 탄수화물 대사작용에서 phosphate 대사의 변화를 일으켜서 Ca와 Mg 대사에 영향을 미친다고 하였고 (Mellerup등, 1973), 혈청 phosphate도 부갑상선 호르몬의 영향을 받아 호르몬이 결핍되면 phosphate가 증가한다고 하였다. 혈청 phosphate는 lithium투여 동물실험에서나 lithium 치료받은 환자에서 모두 저하되었다고 보고하고 있는데(Mellerup등, 1976; Plenge등, 1971) 본 연구 결과를 볼 때 lithium 치료전 3.73 ± 0.57 mg/dl에 비해 치료후

4.02±0.54mg/dl로 증가되어 있어, 혈청 phosphate에 영향을 줄 것으로 사료되는 앞으로의 연구에서는 부갑상선 호르몬이나 Vitamine D등을 포함시켜야 할 것으로 사료된다.

끝으로 본 연구의 제한점으로는 본 연구의 대상이 된 환자들은 lithium 이외에 항정신병 약물과 항불안 약물을 함께 복용하고 있는 환자들도 포함되어 있어 이들 약물들의 영향을 배제하지 못하였고, 그밖의 혈청 칼슘이나 phosphate에 영향을 미칠 수 있는 혈청 단백질, hematocrit, Vitamine D, Calcitonin과 식사나 운동등의 요인을 고려하지 못한 점이다.

차후에는 칼슘 농도나 phosphate 농도에 영향을 미치는 이상의 요인들을 보완하여 혈청 이외에 혈소판내, 뇌척수액, 타액 및 소변과 대변등의 칼슘이온 농도를 전향적인 방법으로 연구하는 것이 필요하다고 사료된다.

결 론

1988년 1월 1일 부터 1992년 6월 30일 까지 이화여대 부속 병원 신경정신과에 입원하였던 환자중 양극성 장애 환자 20명에 대해 리튬을 투약받기 전과 받은 후의 혈청 칼슘농도, 이온화 칼슘농도 및 무기인의 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈청 총 칼슘의 평균농도는 리튬투여 전에는 9.09±0.47mg% 이었고, 리튬투여후에는 9.43±0.47mg%, lithium 투여후 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.01).

2) 혈청 이온화 칼슘의 농도는 리튬투여전에는 3.85±0.49mg% 이었고, 리튬투여후에는 4.08±0.48mg%로, lithium투여후 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.05).

3) 혈청 무기인의 농도는 리튬투여전에는 3.73±0.57mg/dl 이었고, 리튬투여후에는 4.02±0.54mg/dl로, lithium투여후 통계적으로 유의하게 증가하였다(p<0.05).

References

1) 박인준 · 김승현 · 한선호 : *Lithium*의 장기 투여가

혈중 부갑상선 호르몬 및 칼슘 농도에 미치는 영향에 관한 연구. *신경정신의학* 1991 : 30(6) : 974-981

- 2) 박종철 : *Lithium ion*이 내분비 장기에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *신경정신의학* 1968 : 7 : 27-30
- 3) 이정균 : 정신의학. 일조각 서울 1990 : 199-204
- 4) 정영철 · 황익근 : 정신분열증 환자의 혈중 calcium 및 *Magnesium* 함량과 추체의로 증상과의 관계. *신경정신의학* 1989 : 38(5) : 790-797
- 5) Alkon D, Kubota M, Neary JT, Naito S, Coulter D, Rasmussen H : *C-kinase activation of K currents*. *Biochem Biophys Res Commun* 1986 : 134 : 1243-1245
- 6) Ananth J, Dubin SE : *Lithium and symptomatic hyperparathyroidism*. *JR Soc Med* 1983 : 76 : 1026-1029
- 7) Andreoli VM, Villani F, Brambilla G : *Increased calcium and magnesium excretion induced by lithium carbonate*. *Psychopharmacologia* 1972 : 25 : 77-85
- 8) Aronoff MS, Evens RG, Durell J : *Effect of lithium salts on electrolyte metabolism*. *J Psychiat Res* 1971 : 8 : 139-159
- 9) Augustine GJ, Charlton MP, Smith SJ : *Calcium action in synaptic transmitter release*. *Ann Rev Neurosci* 1987 : 10 : 633
- 10) Baastrup PC, Schou M : *Lithium as a prophylactic agent*. *Arch Gen Psychiat* 1967 : 16 : 162-172
- 11) Birnbaumer L, Pohl SL, Rodbell M : *Adenyl cyclase in fat cells*. *J Biol Chem* 1969 : 244 : 3468-3476
- 12) Cade JFJ : *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. *Med J Aust* 1949 : 2 : 349-352
- 13) Cervi M, Skinner SJ : *Lithium carbonate induced hypercalcemia*. *West J Med*. 1977 : 127 : 527-528
- 14) Contreas S, Mass JW : *Calcium function in affective disorders and healthy controls*. *Biol Psychiatry* 1988 : 23(4) : 367-376
- 15) Coppen A : *The biochemistry of affective disorders*. *Brit J Psychia* : 113 : 1237-1264
- 16) Coppen A, Soaw DM, Mangoni A : *Total exchangeable sodium in depressive illness*. *Brit Med J* 1962 : 2 : 295-298
- 17) Davis BM, Pfefferbaum A, Krutzik S, Davis KL : *Lithium effect on parathyroid hormon*. *Am J Psychiatry* 1981 : 134 : 489-492
- 18) Dousa T, Hechter O : *The effect of NaCl and LiCl on vasopressin sensitive adenyl cyclase*. *Life Sci* 1970 :

- 9 : 765-770
- 19) Dubovsky SL, Christiano J, Daniell LC, Franks RD, Murphy J, Adler L, Baker N, Harris RA : *Increased platelet intracellular calcium concentration in patient with bipolar affective disorders. Arch Gen Psychiatry* 1989 : 46(7) : 632-638
 - 20) Forn J, Valdecasas FG : *Effects of lithium on brain adenyl cyclase activity. Biochem Pharmacol* 1971 : 20 : 2773-2779
 - 21) Frank RD, Dubovsky SL, Lifshitz M, Coen P, Subryan V, Walker SH : *Longterm lithium carbonate therapy causes hypoparathyroidism. Arch Gen Psychiatry* 1982 : 39 : 1074-1077
 - 22) Frizel D, Copen A, Marks V : *Plasma magnesium and calcium in depression. Brit J Psychiat* 1969 : 115 : 1375-1377
 - 23) Gershon S, Yuwiler A : *Lithium ion : A specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. J Neuropsychiat* 1960 : 1 : 229-241
 - 24) Godtfredsen CF, Rafaelsen OJ : *Effect of lithium and other psychopharmaca on rat electrolyte metabolism. Int Pharmacopsychiat* 1970 : 5 : 242-248
 - 25) Gröschel W, Kluge H, Zahlten W, Waldmann KD, Hartmann W, Glitschka A, Greger J : *Vergleichende Untersuchungen zum Elektrolytverhalten im Serum bei Li-Prophylaxe zyklotyper Psychosen. Pharmakopsychiat Neuropsychopharmakol* 1975 : 7 : 300-306
 - 26) Höschl C, Kozeny J : *Verapamil in affective disorder : A controlled double blind study. Biol P Psychiatry* 1989 : 25 : 128-140
 - 27) Knapp S : *Lithium in psychopharmacology 1, Part 1 Preclinical psychopharmacology, Edited by Grahame-Smith DG, Gwen PJ, Amsterdam, Excerpta Medica, 1983*
 - 28) Lorenz RR, Powis DA, Vanhoutte PM, Shepherd JT : *The effect of acetylcholinesterase and ouabain on the sympathetic adrenergic neuroeffector junction in canine vascular smooth muscle. Circ Res* 1980 : 47 : 845-854
 - 29) Mallette LE, Eichhorn : *Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. Intern Med* 1986 : 146 : 770-776
 - 30) Marcus R, GD Aurbach : *Adenyl cyclase from renal cortex. Biochim biophys* 1971 : Acta 242 : 410-421
 - 31) Mellerup ET, Lauritsen B, Dam H, Rafaelsen OS : *Lithium effects on diurnal rhythm of calcium, magnesium and phosphate metabolism in manic-depressive patients. Acta Psychiat Scand* 1976 : 53 : 360-370
 - 32) Mellerup ET, Jørgensen OS : *Basic chemistry and biological effects of lithium, In Johnson FN(ed), London Lithium research and therapy, Academic Press, 1975*
 - 33) Mellerup ET, Plenge P : *Lithium effects on magnesium, calcium and phosphate metabolism in rats, Int Pharmacopsychiat, 1976*
 - 34) Mellerup ET, Plenge P, Rafaelsen OJ : *Lithium effects on magnesium metabolism in rats. Int Pharmacopsychiat* 1973 : 8 : 178-183
 - 35) Mellerup ET, Rafaelsen OJ : *Lithium and carbohydrate metabolism(ed), Lithium research and therapy, Academic Press, London, Johnson FN, 1975*
 - 36) Meltzer HL : *Mode of action of lithium in affective disorder. An influence on intracellular calcium functions. Pharmacol Toxicol* 1990 : 66suppl 3 : 84-99
 - 37) Meltzer HL : *Lithium mechanism in bipolar illness altered intracellular calcium functions. Biol P Psychiatry* 1986 : 21 : 492-510
 - 38) McGoon MD, Vliestra RE, Holmes DR, Osborn JE : *The clinical use of verapamil. Mayo Clin Pro* 1982 : 57 : 495-570
 - 39) Mullins LJ, Brinley FJ : *Calcium binding and regulation in nerve fibers, in Wasserman RH, Corradino RH, Caragoli E(eds) : Calcium Binding Protein and Calcium Function. New York, North Holland Publishing Co, 1977, pp87-95*
 - 40) Rasmussen H : *The calcium messenger system. J N Engl J Med* 1986 : 314 : 1094-1101
 - 41) Schlagenhaufer GK, Tupin JP, White RB : *The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychoses. Am J Psychiatry* 1966 : 123 : 201-206
 - 42) Schou M : *Lithium sodium and manic depressive psychosis in Walaas. O ed., New York, Molecular basis of some aspects of mental activity vol 2, 1967 : pp457-463*
 - 43) Schou M, Juel-Nielsen N, Strömberg E, Voldby H : *The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiat* 1954 : 17 : 250-260
 - 44) Smigán L : *Long-term lithium treatment. Some clinical, psychological and biological aspects. Acta Psychiat Scand* 1985 : 71(2) : 160-170
 - 45) Swartz A, Lindenmayer GEM, Allen JC : *The sodium-potassium adenosine triphosphatase : Pharmacological, physiological and biochemical aspect. Pharmacol*

- Rev 1975 : 27 : 3-134*
- 46) Trautner EM, Morris R, Noack CH, Voldby H : *The excretion and retention of ingested lithium and its effect on the ionic balance of Man. Med J Aust 1955 : 2 : 280-291*
- 47) Tsien RY, Rink TJ, Poenie M : *Measurement of cytosolic free Ca^{2+} in individual small cells using fluorescence microscopy with dual excitation wavelengths. Cell Calcium 1985 : 6 : 145-157*
- 48) Tupin JP, Schlagenhaul CK, Creson DL : *Lithium effects on electrolyte excretion. Am J Psychiat 1968 : 125 : 536-542*
- 49) Vendsborg PB, Bech P, Rafaelson OJ : *Lithium treatment and weight gain : Acta Psychiat Scand 1976 : 53 : 139-147*
- 50) Vendsborg PB, Mellerup ET, Rafaelson OJ : *Lithium in man, Serum electrolytes and glucose after a single lithium load. Acta Psychiat Scand 1973 : 79 : 97-103*
- 51) Waeber B, Brunner HR, Burckardt P, Gavras H : *Hypertension in a patient with hypercalcemia. Arch Intern Med 1982 : 142 : 143-145*
- 52) White RB, Schlagenhauf GK, Tupin JP : *"The treatment of manic depressive state with the lithium carbonate" in Masserman JH ed. : current psychiatric therapies. Vol 6, No 6, New York Grune & stratton, 1966*
- 53) Williams RJP : *The chemistry and biochemistry of lithium. (ed), Lithium, its role in psychiatric research and treatment, New York, Plenum Press, 1973*
- 54) Worley PF, Baraban JM, Snyder SH : *Beyond receptors : multiple second messenger systems in brain. Ann Neurol 1987 : 21 : 217-229*
- 55) Wortman RJ : *Catecholamines. New Eng J Med 1965 : 273 : 637-646*