

長期リチウム投与の腎臓に及ぼす影響

——臨床および動物研究——

岡山大学医学部神経精神医学教室（主任：大月三郎教授）

江 原 收

（昭和61年11月13日受稿）

Key words: リチウム、腎機能
腎組織病理、ラット
予防療法

はじめに

躁うつ病の治療は、急性期の治療、一病相期間内における再燃防止のための治療、将来の病相を予防するための治療に分けることができる。そして、いずれの治療段階においても、抗精神病薬、抗うつ薬、リチウム、カルバマゼピンなどによる薬物療法が一般的に行われている。リチウムはこの三つの治療段階のいずれの時期にも応用されているが、中でも予防療法における有効性に優れている⁵⁵⁾。即ち、躁病急成期の治療にも有効であるが、鎮静催眠性の抗躁作用が弱く効果発現に日数がかかるため、また、大量投与では中毒症状発生の危険性があるため、抗精神病薬が用いられる場合が多い^{32, 33, 42, 55)}。一方、躁うつ病は躁病相とうつ病相を反復する疾患であるため、その再発頻度などに応じて再発予防のための治療が必要となる。この目的には、有効性が確立されている、リチウムが用いられる場合が多い^{2, 12, 16, 55)}。

予防療法から受ける恩恵もさることながら、予防療法は極めて長期にわたる治療であるため、副作用には充分な注意が払われなければならない。即ち、リチウム予防療法中の副作用については、精神活動の抑制、脳波異常、手指振戦、胃腸障害、甲状腺腫及び甲状腺機能低下、多尿、多飲、腎障害、体重増加、などが知られている⁵⁵⁾。

とりわけ、腎障害に及ぼすリチウムの作用については、極めて慎重な考慮が払われなければならない。生体内リチウム濃度は、内服量と腎排泄量のバランスにより維持されており^{15, 46)}。もし、リチウム長期服用により腎障害が発生するものならば、リチウム腎排泄は低下し、リチウム蓄積が起こることになる。その結果、重篤なリチウム中毒を発生させる。それ故、リチウム長期投与による腎障害の発生は、予防療法を断念せねばならない重要な問題である。

諸外国では、リチウムが躁うつ病の治療に導入された初期より、多尿、低張尿、蛋白尿など^{37, 38)}の発生が警告されており、予防療法の概念が広がった1970年代後半より1980年代前半にかけて、臨床研究と動物研究において、腎機能と腎組織病理研究が行われてきた³⁾。しかしながら、本邦では、この分野における臨床的及び基礎的研究は充分になされていない^{14, 44)}。

このような状況に鑑み、本研究では、リチウム慢性投与ラットにおける腎組織病理学的变化を調べ、リチウム投与量及び投与期間と腎組織変化所見との相関性を見出そうと試みた。加えて、リチウム長期服用者の多数症例における尿所見、血清学的腎機能、糸球体機能を調べ、リチウム長期服用者の腎機能の現状を調べた。更に、諸外国で発表されたリチウム長期服用者の腎機能に関する文献により、予防療法の腎臓へ

の影響を調べ、予防療法の安全性を確立することを目的とした。

第1部 動物研究：リチウム長期投与ラットにおける腎組織病理所見について

リチウムの腎組織に及ぼす影響についての研究は、その目的により二つに大別することができる。その一つは、躁うつ病にリチウム療法が導入される以前に多発したリチウム中毒に関する研究の一環として行われた腎研究³⁵⁾や、躁うつ病へのリチウム療法導入の初期にリチウム中毒の身体症状の一つとして腎臓に焦点を当てて行われた研究^{11, 40, 44)}であり、即ち、リチウム大量短期投与による腎毒性の研究である。他の一つは、リチウム非中毒濃度での長期投与（予防療法）の腎機能障害との関連で行われた、ヒト腎生検及び動物研究^{5, 6, 21, 31, 34)}に見られる腎組織病理研究である。これらの研究の中でも、リチウム長期投与動物における一連の研究結果より、リチウムによる腎組織病理変化は、①遠位尿細管、集合管、近位尿細管：上皮細胞の水腫様膨化、上皮脱落、基底膜露出、管腔拡大、②糸球体：変性、壊死、線維組織増殖、とまとめることができる。しかし、これらの研究では、全般的に、リチウム投与量が多く、且つ、投与期間が短い傾向にあり、更に、リチウム投与量や投与期間と腎組織病理変化の相関性が調査されていない。そこで、本研究では、リチウム投与量を減らすとともに、投与量及び投与期間に変動を持たせ、投与量及び投与期間と腎組織病理変化との関連性を明らかにしようと試みた。

方 法

白色ウイスター系、8週～10週齢の雌雄ラット各1匹を同一ケージに入れて自然交配させた。出産後には父親ラットを除去し、母親ラット1匹が8匹の仔ラットを授乳させるように仔ラット数を調節し、仔ラット4週齢までは母親ラットと仔ラットを共に生活させた。仔ラットが自力で飼料を食べるようになった4週齢からは、雄仔ラット4～5匹づつを1ケージに入れ、自由に飼料と水が摂取できる状況とし、12時間明暗サイクル（明時間午前7時～午後7時）、温度

(22°C～25°C)、湿度60～70%にコントロールされた条件下で腎標本摘出まで飼育した。

飼料は、クレア製CE-2飼育繁殖用粉末エサを熱湯で練り合せダンゴ状とし、自然交配の時期より以下に述べる群別に目的とする種々の飼料を与えた。即ち、①薬物無添加対照群（対照群）：粉末エサを熱湯で練り合せた飼料で飼育したラット群、②ナトリウム添加対照群（ナトリウム群）：粉末エサ乾燥重量1kg当り、塩化ナトリウム10mEq, 20mEq, 30mEqを加えて練り合せた飼料で飼育したラット群、③リチウム添加群（リチウム群）：粉末エサ乾燥重量1kg当り、塩化リチウム10mEq, 20mEq, 30mEqを加えて練り合せた飼料で飼育したラット群であった。

資料採取は、発育5週齢末日、10週齢末日、20週齢末日、30週齢末日に、午前7時以後は飼料を与えず、午後1～2時にエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、直ちに両側腎臓を摘出した。血液は、血清ナトリウム、カリウム、クロール、尿素窒素、クレアチニン、リチウム濃度測定に用いた。7%ホルマリン固定した腎臓より縦軸切片標本を作り、ヘマトキシリソ・エオジン染色及びPAS染色を行った。光学顕微鏡でラット1匹当り5～6枚の標本を資料番号をblindとして検鏡し、尿細管と糸球体の変化を調べた。リチウムによる腎組織病理変化はHestbech²¹⁾やChristensen^{5, 6)}の報告や、写真1, 2に見られるように、近位及び遠位尿細管の表皮脱落による管腔拡大と、糸球体の変性、線維組織化であるため、尿細管の変化を調べるに当っては、無作為に抽出した腎皮質と髓質の移行部の4箇所で尿細管腔、即ち、囊胞の面積別個数を調べた。即ち、小囊胞は $25 \times 10^{-4} \text{ mm}^2$ 以下のもの、中囊胞は $25 \times 10^{-4} \sim 200 \times 10^{-4} \text{ mm}^2$ のもの、大囊胞は $200 \times 10^{-4} \text{ mm}^2$ 以上のものとした。糸球体の変化を調べるに当って、腎皮質の無作為に抽出した部位において、健常糸球体と病的糸球体の合計数が100個以上になるまで数え、病的糸球体数/合計糸球体数×100(%)として表わした。

血液資料からの検査結果及び腎組織検査結果の各数値は平均±標準偏差で表わし、分散分析

表1 対象ラット数及び実験条件

ラット週齢	対照群	ナトリウム群			リチウム群		
		10mEq	20mEq	30mEq	10mEq	20mEq	30mEq
5週齢	5	5	4	5	5	5	5
10週齢	5	4	5	5	4	5	4
20週齢	5	4	4	5	4	4	4
30週齢	5	5	5	5	5	5	5

(one way ANOVA) 及び Mann-Whitney 法の併用により、5 % の危険率で有意差検定が有るものと判定した。

表1に、対照群、ナトリウム群、リチウム群に用いたラットの数及び実験条件を一覧にまとめた。

結 果

写真に、対照群、ナトリウム群、リチウム群に見られた代表的な腎病理所見を示した。即ち、20週齢ラットの対照群(写真-1)、同週齢ナトリウム20mEq/kg群(写真-2)、同週齢リチウム20mEq/kg群(写真-3)である。糸球体においては、変性、壊死、線維組織化、細胞浸

潤が見られる。これらの変化は、対照群、ナトリウム群、リチウム群の全てに見られている。尿細管においては、近位及び遠位尿細管ともに、上皮細胞の変形、上皮細胞の脱落、基底膜露出、尿細管腔拡大、囊胞形成が認められ、ナトリウム及びリチウム群のみならず対照群にも認められる。

表2に、一視野に見られた小囊胞の数を各週齢・各群別に一覧にし、分散分析値と5 % の危険率で有意の差が認められた群の相互の関係を欄外に示した。小囊胞数は、対照群、ナトリウム群、リチウム群とともにラットの加齢に伴って全般的に増加の傾向が見られた。薬物処理による変化においては、同一週齢の対照群、ナトリ

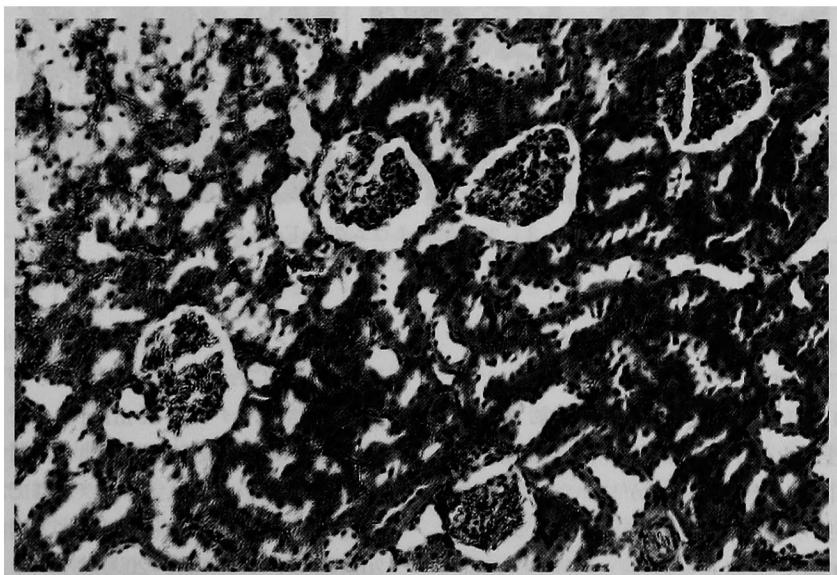


図1-1 20週齢対照群



図 1-2 20週齢ナトリウム 20 mEq/kg



図 1-3 20週齢リチウム 20 mEq/kg

ウム群、リチウム群相互の小囊胞数を比較すると、5週齢ではナトリウム、リチウムとともに10 mEq/kg 負荷群で増加していた。10週齢ではリチウム 30 mEq/kg 群で増加していた。20週齢では有意の差は見られなかったがリチウム群で増加の傾向が見られた。30週齢ではリチウム20, 30 mEq/kg 群で増加しており、ナトリウム 30 mEq/kg も対照群に比して増加していた。ナト

リウム群とリチウム群間の同一週齢同一投与量群間の比較においては、10週齢リチウム 30 mEq/kg, 30週齢リチウム 20 mEq/kg でリチウム群に有意の変化が見られた。他の群間には差異は認められなかったが、リチウム群で増加の傾向が見られた。薬物負荷量別変化では、10週齢、20週齢ナトリウム群、20週齢リチウム群では負荷量の増加による変化は見られなかった。30週

表2 各群における小囊胞の出現頻度（単位は個数/1視野）

	対照群	ナトリウム群			リチウム群			有意差検定
		10mEq	20mEq	30mEq	10mEq	20mEq	30mEq	
5週齢	26.40 ± 2.19	51.60 ± 11.48	36.75 ± 6.18	37.00 ± 1.22	50.80 ± 13.72	33.80 ± 13.16	35.40 ± 6.39	5.11 N10, L10>C L10>L20, N30 N10>L20, 30
10週齢	45.80 ± 14.91	46.60 ± 9.49	45.80 ± 9.88	58.40 ± 14.35	58.25 ± 11.35	52.20 ± 11.30	78.00 ± 11.92	3.92 L30>C, L20, N20, 30
20週齢	57.40 ± 16.92	55.50 ± 11.39	58.00 ± 11.80	53.60 ± 17.43	72.00 ± 19.37	82.25 ± 14.38	79.00 ± 26.97	NS
30週齢	68.40 ± 17.80	71.00 ± 24.48	66.60 ± 20.17	97.20 ± 25.88	78.20 ± 10.57	108.60 ± 15.22	120.00 ± 27.54	5.21 L10>C L20, 30>C, N10, 20, L10 N30>C, N20, L10
Fo 有意差検定	7.71 SW<10, 20, 30W 10W<20, 30W	NS	4.24 5, 10W <20, 30W	10.99 5W<10, 30W 10, 20W <30W	3.88 5W<20, 30W 10W<30W	29.34 5W<10, 20, 30W 10W<20, 30W 20W<30W	14.58 5W<10, 20, 30W 10W <20, 30W	C : 対照群 N : ナトリウム群 L : リチウム群 (数値は濃度)

表3 各群における中囊胞の出現頻度（単位は個数/1視野）

	対照群	ナトリウム群			リチウム群			有意差検定
		10mEq	20mEq	30mEq	10mEq	20mEq	30mEq	
5週齢	3.20 ± 1.10	4.00 ± 0.71	4.50 ± 0.58	2.00 ± 0	3.80 ± 0.84	4.00 ± 0.71	4.00 ± 2.00	3.06 L10, 20, 30, N10, 20 > N30
10週齢	2.40 ± 0.89	2.50 ± 1.29	2.40 ± 1.14	2.40 ± 0.55	1.75 ± 0.50	1.40 ± 1.14	2.00 ± 0	NS
20週齢	1.40 ± 0.89	1.00 ± 0.82	1.25 ± 0.50	3.80 ± 2.17	1.50 ± 1.29	2.00 ± 1.15	2.50 ± 1.29	2.59 N30>C, L10, N10, 20,
30週齢	3.60 ± 1.14	1.80 ± 0.84	2.20 ± 1.48	2.60 ± 0.89	0.80 ± 0.45	0.40 ± 0.55	3.00 ± 1.87	5.17 C>L10, 20, N10 N10, 20, 30, L30 > L10, 20
Fo 有意差検定	4.60 5, 30W>20W 5W>20, 30W 10W>20W	8.89 5W>20W 30W 10W>20W	6.72 5W>20W	NS	12.30 5, 10, 20W >30W	13.43 5W>10, 30W	NS	C : 対照群 N : ナトリウム群 L : リチウム群 (数値は濃度)

齢ナトリウムで増加の傾向が見られ、30週齢リチウム群ではリチウム投与量の増加に伴って小囊胞数は増加していた。

表3に、中囊胞の数を各群別に一覧に示し、分散分析値と5%の危険率で有意の差が見られ

る群を欄外に示した。ラットの週齢による変化は、ナトリウム30mEq/kg、リチウム30mEq/kg群を除く他の群では、全般的に週齢に伴った減少の傾向が見られた。同一週齢における薬物負荷量別差異については、5週齢ではナトリウ

ム 30 mEq/kg 群はリチウム 30 mEq/kg よりも中囊胞は少なく、30週齢リチウム 20 mEq/kg ではナトリウム 20 mEq/kg よりも少ない結果となっていた。同一薬剤群間では、中囊胞の数は、5週齢ナトリウム 30 mEq/kg 群で減少していた。

表 4 に、大囊胞数を一覧に示し、欄外に分散分析値と 5 % の危険率で有意差の見られた群間の関係を示した。週齢による変化では、ナトリウム 30 mEq/kg 群で 20 週齢で増加、リチウム 10 mEq/kg 群では 10、30 週齢で減少していた。薬物による変化には明確な有意の差を認めなか

表 4 各群における大囊胞の出現頻度（単位は個数/1 視野）

	対照群	ナトリウム群			リチウム群			有意差検定
		10mEq	20mEq	30mEq	10mEq	20mEq	30mEq	
5 週齢	1.00 ± 1.00	1.80 ± 0.84	2.50 ± 0.58	1.20 ± 0.45	2.20 ± 0.45	2.00 ± 1.00	2.00 ± 1.22	NS
10 週齢	1.00 ± 0.77	1.25 ± 0.50	0.80 ± 0.84	0.40 ± 0.55	0.50 ± 0.56	1.20 ± 1.10	1.25 ± 1.26	NS
20 週齢	0.80 ± 0.84	0.50 ± 1.00	1.25 ± 1.25	2.40 ± 1.14	1.00 ± 0.82	1.00 ± 1.15	2.00 ± 1.41	NS
30 週齢	2.60 ± 0.84	1.60 ± 0.55	1.60 ± 1.14	1.60 ± 0.55	0.60 ± 0.89	0.60 ± 0.55	2.20 ± 2.28	NS
Fo 有意差検定	NS	NS	NS	6.60 5.10W <20W	5.85 10.30W <5W	NS	NS	

表 5 各群における破壊された糸球体の変化

	対照群	ナトリウム群			リチウム群			有意差検定
		10mEq	20mEq	30mEq	10mEq	20mEq	30mEq	
5 週齢	11.52 ± 4.79	14.94 ± 5.85	11.48 ± 4.6	17.04 ± 2.94	19.46 ± 3.08	18.30 ± 3.62	18.86 ± 5.64	2.64 C < N 30 C, N 20 < L 10, 20, 30
10 週齢	25.76 ± 6.69	30.13 ± 5.14	33.04 ± 5.42	33.82 ± 6.20	28.55 ± 6.75	34.70 ± 1.65	47.65 ± 5.38	6.82 C < L 20, 30, N 30 L 10, 20, N 10, 20, 30 < L 30
20 週齢	40.44 ± 8.07	47.85 ± 7.40	45.40 ± 6.42	44.42 ± 7.38	53.70 ± 8.12	54.70 ± 4.97	56.23 ± 1.42	3.48 C < L 10, 20, 30
30 週齢	47.18 ± 6.06	54.04 ± 7.77	46.00 ± 4.27	52.92 ± 7.24	54.36 ± 5.04	58.58 ± 4.25	63.04 ± 3.32	4.95 C < N 10, L 10, 20, 30 N 10 < N 30, L 10, 20, 30 N 30 < L 20, 30 L 10, 20 < L 30
Fo 有意差検定	28.08 5W < 10, 20, 30W 10W < 20, 30W	34.10 5W < 10, 20 .30W	40.36 5W < 10, 20 .30W	31.05 5W < 10, 20 .30W	43.22 5W < 10, 20 .30W	121.4 5W < 10, 20 .30W	95.21 5W < 10, 20 .30W	C : 対照群 N : ナトリウム群 L : リチウム群 (数値は濃度)

各数値は糸球体 100 個当たりの破壊された糸球体数

った。

表5に、破壊された糸球体の出現頻度(%)をラット週齢別及び薬剤別に一覧に示した。ラット週齢による破壊糸球体率は、対照群を含めて全ての群で増加していた。対照群との比較では、各週齢共にリチウム群では破壊糸球体率は増加傾向を示しており、ナトリウム群でも5週齢30mEq/kg, 10週齢30mEq/kg, 30週齢10mEq/kg群で対照群より有意に増加していた。ナトリウム群とリチウム群の同一量薬剤負荷での比較において、10週齢リチウム30mEq/kg群、30週齢リチウム20, 30mEq/kg群で有意な増加が見られた。

表6に、血清ナトリウム、カリウム、クロール、尿素窒素、クレアチニン、リチウム濃度を一覧に示した。血清リチウム濃度はラット週齢

の増加に伴って上昇しており、10mEq, 20mEqの各々のリチウム群において、5週齢は、10週齢、20週齢、30週齢ラットに比して有意に低い濃度であった(10mEq/kg; $F_o=7.662$, 20mEq/kg; $F_o=11.580$)。血清ナトリウム濃度の加齢による変化は、20週齢、30週齢ラットでは5週齢、10週齢ラットよりも高い濃度であったが($F_o=6.413$)、ナトリウム群とリチウム群での差異は認められなかった。血清カリウムにおいては、ラット加齢による変化も飼料差異における変化も見られなかった。血清クロール濃度は、ラット加齢による変化は見られなかったが、20週齢ラットにおいてナトリウム30mEq/kgラットはリチウム10mEq/kg, 20mEq/kgラットにおける濃度よりも低い数値を示した($F_o=3.880$)。血清尿素窒素は、加齢により増加していた。ま

表6 各群における電解質濃度

		Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	BUN mg/dl	Cr mg/dl	Li mEq/l
5 週 齢	S t	141±1	4.88±0.25	103±1	12.4±0.36	0.65±0.00	—
	N a 10	141±1	4.92±0.15	103±1	12.1±0.44	0.65±0.00	—
	N a 20	142±1	4.98±0.28	104±2	12.0±0.40	0.65±0.00	—
	N a 30	141±1	5.04±0.30	102±2	12.3±1.96	0.65±0.00	—
	L i 10	142±1	5.02±0.30	103±1	12.4±1.16	0.65±0.00	0.06±0.01
	L i 20	141±1	5.06±0.32	103±1	11.2±1.04	0.65±0.00	0.15±0.01
	L i 30	139±2	5.02±0.38	103±1	10.8±0.68	0.65±0.00	0.32±0.05
10 週 齢	S t	145±2	4.96±0.19	103±2	13.7±1.6	0.65±0.00	—
	N a 10	141±1	4.88±0.42	105±1	13.6±0.8	0.65±0.00	—
	N a 20	142±1	4.62±0.29	102±2	18.0±2.6	0.85±0.00	—
	N a 30	140±1	4.60±0.25	101±2	17.6±2.3	0.80±0.07	—
	L i 10	140±2	4.60±0.39	102±2	15.8±1.2	0.65±0.00	0.10±0.02
	L i 20	142±2	4.44±0.23	103±0	17.3±1.6	0.83±0.00	0.20±0.03
	L i 30	142±1	4.43±0.28	102±3	17.9±2.7	0.79±0.08	0.32±0.01
20 週 齢	S t	149±2	4.78±0.48	103±2	17.2±2.0	1.03±0.27	—
	N a 10	150±1	4.78±0.46	103±2	19.3±2.3	1.15±0.10	—
	N a 20	152±1	4.60±0.38	103±1	18.1±3.0	1.18±0.11	—
	N a 30	152±2	4.86±0.48	98±4	16.5±3.5	1.26±0.09	—
	L i 10	150±1	4.53±0.43	104±1	19.7±2.2	1.28±0.05	0.09±0.01
	L i 20	152±0	4.80±0.18	104±4	20.6±2.0	1.15±0.10	0.23±0.01
	L i 30	151±1	4.40±0.59	103±2	17.8±1.4	1.20±0.12	0.27±0.05
30 週 齢	S t	147±2	4.84±0.21	103±2	18.9±1.9	0.88±0.10	—
	N a 10	148±2	4.54±0.31	102±1	19.5±1.5	0.85±0.10	—
	N a 20	145±1	4.53±0.61	102±1	18.8±2.1	0.77±0.00	—
	N a 30	146±2	4.20±0.47	102±2	19.1±1.4	0.88±0.10	—
	L i 10	147±1	4.34±0.33	103±2	17.1±1.6	0.77±0.00	0.12±0.03
	L i 20	145±2	4.66±0.30	101±1	18.6±1.7	0.81±0.08	0.22±0.02
	L i 30	146±3	4.16±0.41	104±2	21.0±1.9	0.92±0.08	0.38±0.04

た、10週齢ラットにおいて、対照ラットではナトリウム 20 mEq/kg ラットよりも低い濃度 ($F = 4.499$) であったが、ナトリウム群とリチウム群間では有意の差は見られなかった。血清クレアチニン濃度は20週齢まではラット加齢に伴つて上昇していたが、30週齢では低下していた。

考 察

リチウムによる腎組織病理所見の変化については、リチウム長期服用者やリチウム中毒者の腎生検により近位尿細管、遠位尿細管、集合管の上皮細胞の腫大、変形、崩壊、基底膜露出などにより尿細管内腔が拡大し囊腫 (Cyst 形成) になることが知られている^{13, 36)}。更に、糸球体の変性や線維組織化も既に報告されている^{13, 36)}。かかる腎組織病理変化はヒトのみならずラットやイヌを対象とした動物研究においても同様の所見が認められており、中毒モデル^{11, 35, 40)}でも非中毒モデルでも同じ所見である。本研究に見られた病理所見は、写真に見られるように、程度の差はあるがリチウム 10 mEq, 20 mEq, 30 mEq の全ての腎標本に認められており、リチウム投与量により変化する病理変化ではなかった。ナトリウム群においても同じ病理所見が見られることにより、このような病理変化はリチウムの特異的変化ではないものと考えられる。且つ、ラットの加齢において見られる変化も同様の病理所見であったことから、薬剤の特異的変化ではなく、一般的な老化による腎変化に類似した所見と考えられた。

リチウム投与量及び投与期間と腎組織病理変化との相関を統計学的に求めた報告は未だ見られない。且つ、リチウムによる腎組織変化を調べた動物研究におけるリチウム投与量は極めて大量のリチウム量でなされている。即ち、Nagi³¹⁾は炭酸リチウム溶液 0.128 mEq もしくは 0.642 mEq の腹腔内投与方法を用いているが、他の報告の多くはエサに塩化リチウム 40 mEq/kg ~ 100 mEq/kg を混入して飼育しており、血清リチウム濃度は 0.5 ~ 1.0 mEq/l^{5, 6, 34)}、もしくは、 $1.3 \pm 0.3 \text{ mEq/l}$ ²¹⁾ の高い濃度でなされている。しかるに、本研究におけるリチウム投与量は、10 mEq/kg, 20 mEq/kg, 30 mEq/kg

と、他の研究よりも少量の塩化リチウムを混入したエサを用いたため、血清リチウムの濃度は 0.06 mEq/l ~ 0.38 mEq/l と低い濃度であった。このような低濃度条件における30週齢投与期間でのリチウム投与量と腎病理組織変化の相関性の研究では、10週齢、及び30週齢群において、リチウム投与量に相關した病理異常所見の増加が認められた。それ故、若年ラットよりも老齢ラットの方が腎病理変化が起こりやすいものと考えられた。一方、ナトリウム群においても、30週齢ではナトリウム投与量の增加に伴った小囊胞の増加が認められたが、若年ラットではその変化が見られなかった。それ故、老齢ラットでは高濃度のリチウムとナトリウム両者において、同様の腎組織病理変化がひき起されるものと考えられた。

リチウム投与期間と腎病理組織変化の相関性については、Christensen⁶⁾は21週齢で、Plenge³⁴⁾は5ヶ月で標本を作成しているが、リチウム負荷期間との相関性については述べていない。本研究では5週齢から30週齢にわたる経過的変化を調べた。その結果、対照群ラットにおいても、加齢に従って尿細管変化及び糸球体変化は増大した。同様に、リチウム 10 mEq/kg, 20 mEq/kg, 30 mEq/kg、ナトリウム 20 mEq/kg, 30 mEq/kg の薬物負荷群では、小囊胞が30週齢に至るまで増加していたごとく、投与期間の延長に伴って腎破壊が著しくなるものと考えられた。中囊胞及び大囊胞の数の変化においては、加齢によって増加が見られず、逆に減少していた。この理由については、囊胞が巨大化したために囊胞面積は拡大しているが、顕微鏡視野内の個数は減少したものであった。

血清リチウム濃度は、5週齢ラットでは 10, 20, 30 週齢ラットよりも有意な低濃度であったが（表 6），その理由については、ラットの発育に伴って飼料摂取量の増加を考えることができる。更に、加齢に伴って血清クレアチニン、血清尿素窒素値が上昇していた結果や（表 6），腎組織病理変化所見において組織変化が増加していたことなどにより、ラット腎機能が低下していたため、腎におけるリチウムの排泄が低下していた機序も考えねばならない。血清尿素窒素

とクレアチニン濃度は、10週齢を境として20週齢及び、30週齢では有意に増加していた(表6)。かかる腎機能の低下は、ラット加齢による一般的な変化の可能性も否定できないが、30週齢のナトリウム及びリチウム群で組織変化が増加していた事実より、ナトリウムと同様リチウムによる変化と考えることができる。更に、ナトリウム及びリチウム群では、組織病理変化が5週齢及び10週齢の早い時期から発生していたが、腎機能に影響は見られず、20週齢から30週齢の間に腎機能の低下が増強していくようであった。以上の結果より、糸球体破壊及び囊胞形成は、ラット加齢に伴った一般的な変化であるとも考えられるが、ナトリウム30mEq/kg及びリチウム10, 20, 30mEq/kgの投与では対照群よりも増加していたことより、薬物負荷においてはその変化が増強されるものと考えることができる。更に、ナトリウムとリチウムの同一量投与の比較では、リチウム群の方が変化が多く見られることにより、リチウムの大量長期投与は腎組織変化を来しやすいものと考えることができる。

本研究では、母親ラット妊娠前、妊娠中、出産授乳期の全ての期間に薬物負荷がなされており、そのために、仔ラットは全生活期をリチウム及びナトリウムにさらされたことになっている。Christensen⁵⁾は、塩化リチウム40mEq/kg及び60mEq/kgエサを各々4週間合計8週間にわたり、妊娠中より与えた群と出産後から与えた群とで腎組織病理変化を比較しているが、リチウムを妊娠中より投与していた群では腎組織病理変化が少なかったと報告している。本研究では、妊娠中より薬物を負荷していたために、腎組織病理変化の発生程度は軽症化している可能性もあるが、リチウム投与期間及び投与量に相関して組織変化が増加していた結果は否定できない。

小 括

塩化リチウムまたは、塩化ナトリウムを10mEq/kg, 20mEq/kg, 30mEq/kg含有するエサ及び、これらを添加しないエサを胎生期より30週齢にわたって投与したラットの腎病理組織変化を調べた。

- 異常所見は、遠位尿細管及び近位尿細管での上皮脱落、基底膜露出、管腔拡大、囊胞形成と、糸球体での変性、線維組織化、細胞浸潤であった。
- 異常所見は、対照群、ナトリウム群、リチウム群に共通した所見であり、リチウムの特異的変化ではなかった。
- 異常所見はラットの加齢により増加した。
- 異常所見は、個々の動物における差異が強く見られたが、小囊胞数の増加、及び糸球体破壊の所見は、30週齢群で顕著に見られ、ナトリウム及びリチウム投与量と相関して増加していた。且つ、リチウム群ではその変化はナトリウム群よりも多い傾向にあった。
- 血清リチウム濃度は0.06~0.38mEq/lに分布していた。血清クレアチニン値及び血清尿素窒素値はラット週齢により増加していたが、ナトリウム、リチウム投与量による変化は認められなかった。
- 以上の結果より、5週齢以下のラットではリチウムによる腎組織及び機能の変化は否定されるが、リチウムの投与量増加により、特異的ではないが加齢以上の腎組織病理学的変化が発生するものと考えられた。

第2部 臨床的研究：リチウム長期服用者の腎機能について

非中毒量のリチウム服用者におけるリチウムの腎機能への影響は、リチウムが躁うつ病の治療に導入された初期の頃より知られていた。即ち、多飲、多尿、低張尿、蛋白尿、尿中電解質変化、血清電解質変化などであるが、多尿と低張尿についての報告が多い^{1, 39, 40)}。しかし、これらの所見は、リチウムの内服中断によって回復する可逆的所見であり、また、予防療法として長期服用の必要性が要求されていなかったこともあり危険視されていなかった。一方、リチウム中毒状態では、乏尿、無尿、蛋白尿など急性腎不全症状が見られることより、高血清リチウム状態では腎糸球体の機能的及び器質的障害を来すことは明白であり、腎生検をも含めた数多くの報告がなされている^{18, 49)}。

リチウムによる躁うつ病の予防療法の概念が

確立され、極めて長期にわたるリチウム服用が要求されるに従って、多尿、低張尿の発生機序が、生理生化学的、病理学的に探究されるとともに、多尿や低張尿の長期持続による腎機能変化が、機能的及び器質的に系統的に調査されるようになった。その結果は、①遠位尿細管及び集合管上皮細胞の変性による多尿、低張尿、尿濃縮力低下—遠位尿細管水再吸収障害、②近位尿細管上皮細胞の変性による、蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリンの増加—近位尿細管蛋白再吸収障害、③糸球体の変性による、血清クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス値低下—糸球体機能障害、などと総説されている^{3, 13, 14, 50}。

このように、諸外国では腎生検も含めた系統的研究により、長期リチウム療法を安全な治療とするための方法が検討されているにもかかわらず、本邦におけるリチウム長期服用者の腎機能検査の報告は極めて少ない^{13, 14, 28}。そこで、本研究では、リチウム長期服用者に腎機能検査を行い、その結果を諸外国の報告と比較し、その差異を文献的に考察するとともに、リチウム予防療法における腎臓への影響と安全性について検討した。

対象と方法

対象は、岡山大学医学部精神神経科外来通院者、財団法人慈生病院入院者、神戸市民病院入院者であり、6ヶ月以上にわたって炭酸リチウムを服用している、感情障害を主症状とした精神障害者77名（男47名、女30名）、年令16才～73才（44.8±13.3才）であった。調査期間は昭和56年6月から59年12月であったが、この期間中に2回以上の調査をした症例があったため、合計のペ人数は92名（男54名、女38名）となり、この92名を対象として統計処理をした。対象者の大部分は抗不安薬、睡眠導入薬、抗うつ薬、抗精神病薬、カルバマゼピンなどの少量を併用しており、炭酸リチウム単独服用者は7名（のべ10名）であった。

調査項目は、早朝第一尿の尿比重と蛋白尿、血清クレアチニン値、血清尿素窒素値、2時間クレアチニン・クリアランスであった。即ち、対象者には検査の必要性と予定を前もって説明

し、同意を得た上、早朝第一尿採取用の容器を持ち帰らせ、検査当日に持参させて尿検査資料とした。2時間クレアチニン・クリアランス検査及び血液採取は、検査当日の朝食及び内服薬を中止した上で施行した。即ち、午前9時～10時に採取し、引き続き2時間クレアチニン・クリアランス検査²⁷を行った。一部の症例では、血清尿素窒素と血清クレアチニン値についてリチウム服用前と服用中の数値を比較した。

各数値は平均±標準偏差で示し、血清クレアチニン値と血清尿素窒素値はリチウム服用前の数値と服用中の数値を百分率比較した²⁹。

結果

表7に、対象者背景を示した。炭酸リチウム服用期間は6ヶ月～108ヶ月（30.8±23.0ヶ月）であり、1日炭酸リチウム服用量は200mg～1200mg（611±190mg）、血清リチウム濃度は0.2mEq/l～1.0mEq/l（0.41±0.14mEq/l）であった。リチウム予防療法が必要であった精神障害の臨床診断は表7に示した。

尿比重は、大部分の症例で1007以上であったが、1006以下の低値を示す症例が、男6例（11.5%）、女3例（8.8%）、合計9例（10.5%）に見られた。尿蛋白陽性は3例（3.5%）に見られた。低比重尿を示した症例のリチウム服用条件や血清学的検査値を表8に一覧に示したが、各調査項目の数値に特徴や異常値は認められなかった。

血清尿素窒素及び血清クレアチニン値について、炭酸リチウム服用前と服用中の数値、及び、服用前の値に対する服用中の値の百分率を表9に一覧に示した。血清尿素窒素値は、男女共に炭酸リチウム服用中には有意な変化を示していなかった。血清クレアチニン値は、女性では変化が認められなかったが、男性では炭酸リチウム服用中には88.5%へ低下していた（p<0.005）。

2時間クレアチニン・クリアランス値を男女別に表10に示した。男女症例の各々の平均値は正常値範囲内に含まれていたが、男6例（11.1%）が90ml/min以下、女3例（17.6%）が80ml/min以下の低値を示していた。クレアチニン・クリアランスの低値を示した症例について、リチウム服用条件及び血清学的検査値を表11に

表7 対象者の背景

リチウム服用期間	6ヶ月～108ヶ月 (30.8±23.0ヶ月)		
年令	16才～73才 (44.8±13.3才)		
1日炭酸リチウム服用量	200mg～1200mg (611±190mg)		
血清リチウム濃度	0.2mEq/l～1.0mEq/l (0.41±0.14mEq/l)		

	男	女	合計
躁うつ病	37(42)	25(31)	62(73)
分裂情動型精神病	6(7)	2	8(9)
その他	4(5)	3(5)	7(10)
合計	47(54)	30(38)	77(92)

() 内数はのべ人数を表す。

表8 低尿比重者の検査結果

症例	年令	性別	尿比重	リチウム服用条件			2時間 クレアチニン・ クリアランス ml/min	血清尿素窒素 mg/dl	血清クレアチニン mg/dl	尿蛋白
				服用期間 (月)	1日量 mg	血清濃度 mEq/l				
1	22	女	1004	12	400	0.17	101	14.0	0.9	—
2	40	女	1005	32	800	0.92	94	11.8	0.7	—
3	27	女	1005	66	600	0.68	98	6.24	0.75	—
4	44	男	1004	19	600	0.32	96	13.0	1.0	—
5	59	男	1003	17	600	0.26	89	13.0	0.8	—
6	42	男	1004	19	600	0.24	115	13.0	1.0	—
7	47	男	1004	76	600	0.48	93.2	14.0	1.3	—
8	38	男	1004	19	1200	0.75	98.5	8.2	1.0	—
9	37	男	1002	36	600	0.40	102	9.1	1.15	—

一覧に示した。血清クレアチニン値の上昇は認められず、全ての調査項目において、クレアチニン・クリアランスを低下させる条件は認められなかった。

考 察

リチウム長期服用者に見られる腎系副作用に

ついては、多尿、低張尿がリチウム療法の初期より知られていた^{1,39,41}、かかる症状は多飲を来すために日常生活には煩わしいものであるが、腎機能障害の発生については疑問視されていた。しかし、Schouらは、動物研究において、リチウムの腎臓における排泄と再吸収の機序を解明し、リチウム中毒の発生を予防するとともに、

表9 リチウム服用前後における尿素窒素、クレアチニンの変化

	性別	人數	リチウム服用			
			前	後	(前に對する%)	
血清尿素窒素 mg/dl	男	36	11.57 ± 0.67	12.74 ± 0.63	109.4 ± 30.0	NS
	女	18	12.64 ± 2.82	13.81 ± 2.60	108.6 ± 29.8	NS
血清クレアチニン mg/dl	男	36	1.15 ± 0.07	1.02 ± 0.08	88.5 ± 17.1	F(35)>15.3 P>0.005
	女	18	0.80 ± 0.05	0.81 ± 0.05	104.8 ± 27.9	NS

表10 リチウム服用者の2時間クレアチニン・クリアランス値

	人數	2時間クレアチニン・ クリアランス	正常値 ml/min
		ml/min	
男	54	109.8 ± 21.3	90~120 109.7 ± 5.1(41~50才)
女	17	102.6 ± 32.5	80~118 92.0 ± 4.1(41~50才)

表11 2時間クレアチニン・クリアランス低値の症例

症例	年令	性別	原比重	リチウム服用条件			2時間 クレアチニン・ クリアランス ml/min	血清尿素窒素 mg/dl	血清クレアチニン mg/dl
				服用期間 (月)	1日量 mg	血清濃度 mEq/l			
1	58	女	1020	6	800	0.30	68	17.4	0.86
2	43	女	1018	37	600	0.36	76		0.79
3	31	女	1025	10	600	0.36	68.2		0.70
4	39	男	1038	11	400	0.43	68	10.8	1.00
5	55	男	1006	11	600	0.46	85	14.9	0.90
6	59	男	1003	17	600	0.26	89	13.0	0.8
7	47	男	1014	28	600	0.67	82.8	11.0	0.8
8	56	男	1036	10	400	0.38	85	14.0	0.98
9	40	男	1018	7	600	0.46	73.3	14.0	1.1

1970年代後半より、リチウム長期服用者の腎器質的変化と機能的変化について一連の研究を行った^{18, 19, 20, 48, 49, 50)}。その結果、リチウム長期服用者の一部は、多尿、低張尿を来たし、その長期持続

の後に糸球体機能が低下する症例を見出し、糸球体機能低下の発生機序を考察している^{19, 20, 49, 50)}。リチウム予防療法が発展するに伴って、1980年代にかけて全世界的にリチウム長期服用者の腎

機能についての研究がなされ、尿量増加、低張尿、腎濃縮力低下を来す症例が多く認められている^{4, 19, 20, 22, 25, 26, 30, 43, 47, 48, 49, 51, 52)}。本研究でも、尿比重1006以下の症例が10.5%に認められたが、その発生頻度は諸外国の報告と同等もしくはやや少數であった。しかし、本研究での低張尿の症例では、尿蛋白陽性やクレアチニン・クリアランスの低下、血清尿素窒素値上昇、血清クレアチニン値上昇は見られておらず、また、リチウム服用条件にも統一性は見られていない。それ故、低比重尿の発生の原因については、遠位尿細管での水再吸収の低下のみに限定されている。しかし、検査条件の不適切など腎機能障害以外の要因による可能性も否定できない。更に、低比重尿の発生による腎機能障害の存在は、肯定できなかった。近位尿細管の障害では、尿中蛋白陽性や尿中 β_2 ミクログロブリンの増加などが知られているが^{17, 20, 23, 52)}。本研究での尿蛋白陽性者は3.5%であった。この症例は、低比重尿やクレアチニン・クリアランスの低下は認められておらず、近位尿細管機能障害に原因する蛋白尿とは判定し得なかった。クレアチニン・クリアランスの低下を示す症例の存在を報告する研究が多い^{4, 9, 10, 17, 22, 43, 49, 52)}。本研究では9症例(12.7%)にクレアチニン・クリアランスの低下が認められた。クレアチニン・クリアランス低値を示した症例中の1例(55才男性)に低張尿が見られたが、血清尿素窒素や血清クレアチニンの上昇が見られず、臨床的にも腎不全の所見は認められなかった。また、他のクレアチニン・クリアランスが低下していた8症例では、リ

チウム服用条件や尿比重、血清尿素窒素、血清クレアチニン値にクレアチニン・クリアランス低下と一致する異常所見は認められなかった。それ故、クレアチニン・クリアランス値は低下しているものの、その原因の全てが糸球体機能障害に帰するとは断定できず、方法論的要因も含まれているものと推測された。血清クレアチニン値、尿素窒素値のリチウム服用前後の比較では、有意な上昇は認められず、糸球体機能低下を否定し得た。

諸外国におけるリチウム長期服用者の腎機能検査の結果を表12に一覧とした。本研究では、血清クレアチニン値には有意な上昇は認められず、クレアチニン・クリアランス値も一部には低下している症例も含まれているが、統計的平均値では正常値範囲内に留まっていることにより、糸球体機能の低下を肯定することはできなかった。諸外国の研究では、血清クレアチニン値上昇とクレアチニン・クリアランス低下を報告している研究が散見されるが、本研究とこれらの報告との違いについては、本研究でのリチウム服用期間が平均2.5年(0.5年~9年)と短期間であったことも原因している可能性もあるが、血清リチウム濃度が $0.41 \pm 0.14 \text{ mEq/l}$ と諸外国の報告と比較して低濃度に抑えられていることも見逃せない。

リチウム予防療法における至適リチウム濃度については古くは 1.2 mEq/l 以下が推奨されていたが⁵⁵⁾、腎機能障害を考えると、 $0.6 \sim 0.8 \text{ mEq/l}$ 以下に抑えるべきであるとの報告が近年示されている^{50, 51, 55)}。Coppock⁸⁾は更に低い 0.4

表12 リチウム長期服用による腎機能への影響

	江原	Vestergaard 49)	Coppock 7)	Depaulo 10)	Udall 47)	Decina 8)	Hullin 22)	Swigen 43)	Bendz 4)	Johnson 25)	Walter 52)
年 国・都巿	日本	1980 デンマーク	1980 イギリス	1981 インドネシア	1981 ロンドン	1982 ニューヨーク	1979 コペン	1984 スエーデン	1983 ミシガン	1984 オーストラリア	1984 スウェーデン
人數 年令	92 16~73	237 20~65	101	99 41±14	42 19~72	190	106	53	127 20~77	61 22~74	101 21~76
Cr CrCl	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
SeLi mEq/l 期間 (年)	0.41 ± 0.14 $0.5 \sim 9$ (2.5 ± 1.9)	0.85 5.2	0.86 ± 0.02 $1 \sim 12.5$	0.89 ± 0.32 2.8 ± 2.9	1.07 ± 0.3 4.5	0.77 ± 0.2 $0.5 \sim 13.7$	$0.31 \sim 1.07$ (0.59 ± 0.17)	0.6 $0.9 \sim 12$ (6.4 ± 3.5)	$0.4 \sim 1.10$ (0.77) $0.2 \sim 13.4$	0.68 $0.2 \sim 18$ (4.5)	0.75 ± 0.13 $0 \sim 12$

Cr: 血清クレアチニン, CrCl: クレアチニン・クリアランス, SeLi: 血清リチウム濃度

mEq/lを推奨している。Vestergaard⁴⁹⁾は、非中毒濃度であっても、高濃度のリチウム服用が長期に持続する条件下では、腎機能が潜在的に低下していく危険性を報告しているように、予防療法の血清リチウム濃度は、本邦では0.4 mEq/l前後に抑える必要があると考えた。

小 括

岡山大学医学部精神神経科などの医療機関において、6ヶ月以上にわたり、リチウム療法を継続しているのべ92症例において尿比重、尿蛋白、血清尿素窒素、血清クレアチニン、2時間クレアチニン・クリアランスの検査を行った。

1. 尿比重1006以下の症例が10.5%に見られたが、尿蛋白、血清尿素窒素、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランスの異常所見は併発していなかった。
2. 尿蛋白陽性は3.5%に見られた。しかし、その他の、腎障害所見は併発していなかった。
3. 2時間クレアチニン・クリアランス値の低下は12.7%に見られた。1例で低尿比重を伴っていたが、他の症例も含めて尿蛋白、血清尿素窒素、血清クレアチニン値の異常は見られなかった。
4. 血清尿素窒素値、血清クレアチニン値はリチウム服用前の値に比して有意な上昇を示さなかつた。

以上の結果、リチウム長期服用者の一部には、低比重尿、クレアチニン・クリアランスの低下が認められたが、血清尿素窒素、血清クレアチニン値、蛋白尿など腎不全の所見は見られず、リチウムによる腎機能障害の可能性はほとんど無いものと考えられた。しかし、リチウム長期服用による腎障害の可能性は否定できず、予防療法における血清リチウム濃度は0.4 mEq/l以下にすべきであろうと考察した。

ま と め

動物研究においてリチウムに特異的なものではないが、腎臓の遠位尿細管及び近位尿細管での上皮脱落、基底膜露出、管腔拡大、囊胞形成と、糸球体での変性、線維組織化、細胞浸潤などの異常所見の増加が認められた。20週齢以下のラットでの変化は顕著ではなかったが、30週齢ラットにおいてリチウム投与量と相關した変化が明確に認められた。加えて、血清尿素窒素値、及び血清クレアチニン値も加齢に伴って上昇していたが、リチウムによる変化とは認められなかった。次に、リチウム長期服用者について、尿比重、尿蛋白、血清尿素窒素、血清クレアチニン、2時間クレアチニン・クリアランスの検査を行った結果については、一部に低比重尿、クレアチニン・クリアランスの低下が認められたものの、血清尿素窒素、血清クレアチニン値、蛋白尿などの腎不全の所見は認められなかつた。クレアチニン・クリアランス平均値に異常は認められなかつたことにより、リチウムによる腎機能障害の可能性はほとんどないものと考えられた。しかしながら、リチウムによる腎障害の可能性は動物研究や諸外国での臨床研究により否定はできず、その原因には投与期間と血中リチウム濃度高値が強く関与しているものと考えられる。それ故、長期リチウム予防療法を遂行するにあたっては0.4 mEq/lの血清リチウム濃度に留めるよう心掛けねばならない。

謝 意

本研究を指導下さいました岡山大学医学部神経精神医学教室大月三郎教授に心より御礼申し上げます。同学部病理学教室小林省三講師、神経精神教室江原嵩講師、島根医科大学光信克甫助教授、ならびに、腎標本作成にご協力下さいました更科、安田技術員に感謝いたします。

文 献

1. Angrist BM, Gershon S, Levitan SJ and Blumberg AG : Lithium induced diabetes insipidus-like syndrome. Compr Psychiatry (1970) 11, 141-146.
2. Angst J, Felder W, Frey R and Stassen HH : The course of affective disorders. I Changes of

- diagnosis of monopolar unipolar and bipolar illness. *Arch Psychiat Nervenkr* (1978) **226**, 57–64.
3. Bendz H : Kidney function in lithium-treated patients. A literature survey. *Acta Psychiatr Scand* (1983) **68**, 303–324.
 4. Bendz H, Andersch S and Aurell M : Kidney function in an unselected lithium population. A cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* (1983) **68**, 325–334.
 5. Christensen S, Ottosen PD and Olsen S : Severe functional and structural changes caused by lithium in the developing rat kidney. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect A* (1982) **90**, 257–267.
 6. Christensen S, Hansen BB and Faarup P : Functional and structural changes in the rat kidney by long-term lithium treatment. *Renal Physiol* (1984) **5**, 95–104.
 7. Coppen A, Bishop ME, Bailey JE, Cattell WR and Price RG : Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* (1980) **62**, 343–355.
 8. Coppen A and Cattell WR : Lithium and the kidney. *Br Med J* (1980) **II**, 61.
 9. Decina P, Oliver JA, Sciacca RR, Colt E and Fieve RR : Effect of lithium therapy on glomerular filtration rate. *Am J Psychiatry* (1983) **140**, 1065–1067.
 10. Depaulo JR, Correa EI and Sapir DG : Renal glomerular function and long-term lithium therapy. *Am J Psychiatry* (1981) **138**, 324–327.
 11. Evan AP and Ollerick DA : The effect of lithium carbonate on the structure of the rat kidney. *Am J Anat* (1972) **134**, 97–106.
 12. 江原嵩, 大月三郎, 渡辺昌祐 : リチウムの躁鬱病に対する予防効果について. *精神経誌* (1979) **81**, 821–832.
 13. 江原嵩, 渡辺昌祐, 大月三郎 : リチウムの副作用・中毒一腎機能. *精神医学* (1982) **24**, 167–176.
 14. 江原嵩, 渡辺昌祐, 清水宗夫, 江原收, 大月三郎, 河田隆介, 小林健太郎 : リチウム服用者の腎機能. *臨床精神医学* (1983) **12**, 295–302.
 15. Fyrö B and Sedvall G : The excretion of lithium ; in *Lithium research and therapy*. Johnson ed. Academic Press, London (1975) pp 287–312.
 16. Grof P, Angst J, Karasek M and Keitner G : Patient selection for long-term lithium treatment in clinical practice. *Arch Gen Psychiatry* (1979) **36**, 894–897.
 17. Häggren R, Alm PO and Hellsgård K : Renal function in patients on lithium treatment. *Br J Psychiatry* (1979) **135**, 22–27.
 18. Hansen HE and Amdisen A : Lithium intoxication. Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature. *Q J Med N Ser* (1978) **186**, 123–144.
 19. Hansen HE, Hebstreith J, Sørensen JL, Nørgaard K, Heilstkov J and Amdisen A : Chronic interstitial nephropathy in patients on long-term lithium treatment. *Q J Med N Ser* (1979) **48**, 577–591.
 20. Hnnsen HE : Renal toxicity of lithium. *Drugs* (1981) **22**, 461–476.
 21. Hestreith J, Olsen OV and Thomsen K : Lithium-induced focal intestinal fibrosis in the rat kidney. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* (1978) **86**, 195–197.
 22. Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomsen K and Morgan DB : Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* (1979) **I**, 1457–1459.
 23. Hwu HG, Ardekani AB and Helzer JE : A longitudinal record study of renal function in pa-

- tients treated with lithium. *J Affective Disord* (1981) **3**, 101-109.
24. Jensen SB and Rickers H : Glomerular filtration rate during lithium therapy. A longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* (1984) **70**, 235-238.
25. Johnson GFS, Hunt GE, Duggin GG, Horvath JS and Tiller DJ : Renal function and lithium treatment. Initial and follow-up tests in manic-depressive patients. *J Affective Disord* (1984) **6**, 249-263.
26. Jørgensen F, Larsen S, Spanager B, Clausen E, Tangø M, Brinch E and Brun C : Kidney function and quantitative histological changes in patients on long-term lithium therapy. *Acta Psychiatr Scand* (1984) **70**, 455-462.
27. 金井 泉, 金井正光 : 尿検査法, 腎機能検査法. 臨床検査法提要, 第27版, 金原出版, 東京, 1977.
28. 金子元久, 熊代 永 : 炭酸リチウムの副作用(3). 内分泌機能に及ぼす影響について—臨床検査成績による検討. 臨床精神医学 (1977) **6**, 1367-1376.
29. 柏木 力 : 医学統計解析. 朝倉書店, 東京, (1980).
30. Myers JB, Morgan TO, Carney SL and Ray C : Effects of lithium on the kidney. *Kidney Int* (1980) **18**, 601-608.
31. Nagi AH, Rashid A and Naveed IA : Lithium-induced nephropathy in rat. Light and electron-microscopic studies. *Nephron* (1982) **30**, 77-81.
32. 大熊輝雄 : 躁鬱病におけるリチウム療法の位置. 精神医学 (1982) **24**, 122-136.
33. 大月三郎, 原田俊樹 : Zotepine の抗躁作用について. 臨床精神医学 (1985) **14**, 309-321.
34. Plenge P, Mellerup ET and Nørgaard T : Functional and structural rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* (1981) **63**, 303-313.
35. Radomski JL, Fuyat HN, Nelson AA and Smith PK : The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *J Pharmacol Exp Ther* (1950) **100**, 429-444.
36. Ramsey AT and Cox M : Lithium and the kidney ; A review. *Am J Psychiatry* (1982) **139**, 443-449.
37. Relman AS and Schwartz WB : The nephropathy of potassium depletion. A clinical and pathological entity. *N Engl J Med* (1956) **255**, 195-203.
38. Salomon MI, Scala VD, Grishman E, Brener J and Churg J : Renal lesions in hypothyroidism : A study based on kidney biopsies. *Metabolism* (1967) **16**, 846-852.
39. Schou M : Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev* (1957) **9**, 17-58.
40. Schou M : Lithium studies. I Toxicology. *Acta Pharmacol Toxicol* (1958) **15**, 70-84.
41. Schou M, Bastrup P and Grof P : Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* (1970) **116**, 615-619.
42. Shopsin M, Gershon S, Thompson H and Collins P : Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* (1975) **32**, 34-42.
43. Smigan L, Bucht G, von Knorring L, Perris C and Wahlin A : Long-term lithium treatment and renal functions. A prospective study. *Neuropsychobiology* (1984) **11**, 33-38.
44. 定留孝尚, 笹島道忠, 中根貞雄 : 炭酸リチウムの薬理学(1) 基礎的侧面 (毒性, 分布, 薬効), 臨床精神医学 (1977) **6**, 1299-1308.
45. Thomsen K and Olssen OV : Determination of lithium-induced impairment of distal water reabsorption. *J Psychiat Res* (1981) **16**, 79-85.
46. Trautner EM, Morris R, Noack CH and Gershon S : Excretion and retention of ingested lithium

- and its effect on the ionic balance of man. *Med J Aust* (1955) **42**, 280-291.
47. Uldall PR, Awad AG, McCormick WO, Gonsick LB, Grass CL and Kugelmas MI : Renal function in patients receiving long-term lithium therapy. *Can Med Assoc J* (1981) **124**, 1471-1474.
 48. Vestergaard P : Renal side effects of lithium ; in *Handbook of lithium therapy* Johnson ed, MTP Press, Lancaster (1980) pp 345-357.
 49. Vestergaard P and Amdisen A : Lithium treatment and kidney function. A follow-up study of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* (1981) **63**, 333-345.
 50. Vestergaard P, Schou M and Thomsen K : Monitoring of patients in prophylactic lithium treatment. An assessment based on recent kidney studies. *Br J Psychiatry* (1982) **140**, 185-187.
 51. Walker RG, Davies B, Holwill B and Kincaid-Smith P : Lithium nephrotoxicity : Is there cause for concern ? *Drugs* (1981) **22**, 421-422.
 52. Waller DG, Edwards JG, Naik R and Polak A : Renal function during lithium treatment. *Q J Med N Ser* (1984) **211**, 369-379.
 53. Waller DG, Edwards JG and Polak A : Neuroleptics, lithium and renal function. *Br J Psychiatry* (1985) **146**, 510-514.
 54. 渡辺昌祐, 江原嵩 : 重症リチウム中毒の症状とその予防・治療. *臨床評価* (1981) **9**, 527-576.
 55. 渡辺昌祐 : リチウム, 基礎と臨床. 医歯薬出版, 東京, (1983).

The effect of long-term lithium administration on renal function
of human and pathological findings of rats

Osamu EBARA

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School

(Director : Prof. S. Ootuki)

The relationship between the structural changes of the kidney and duration of lithium administration or lithium dosage was studied in rats. A diet containing LiCl was administered to mothers before birth and to the examined rats postnatally. Flattening and falling of the epithelium, exposure of the basal membrane and dilatation and cyst-building were observed in the proximal and distal tubules. Atrophy, necrosis, interstitial fibrosis and infiltration were observed in the glomeruli. These changes were seen at any age regardless of the dosage, and were not specific to lithium treatment. There were considerable individual variations in these changes. The number of cysts was higher in lithium treated rats, significantly so in the 20 mEq and 30 mEq dosage groups at 30 weeks. A significant elevation in the number of damaged glomeruli was found in the 20 mEq lithium groups at all ages. Long-term treatment with a large dosage of lithium could cause structural damages to the kidney.

Renal function was studied in 92 patients whose average age was 44.8 ± 13.3 years (16-73 years), and who had been treated for 30.8 ± 23.0 months (6-108 months) with lithium carbonate 611 ± 190 mg/day (200-1200 mg/day). The serum lithium concentration was 0.41 ± 0.14 mEq/l (0.2-1.0 mEq/l). Nine patients (10.5 %) had low (below 1006) specific gravity of urine, and 3 patients (3.5 %) had proteinuria, but their creatinine clearance, serum creatinine and urea nitrogen were within the normal range. The average creatinine clearance was 109.8 ± 21.3 ml/min in men and 102.6 ± 32.5 ml/min in women. Low creatinine clearance values were found in 9 patients (12.7 %), but their other laboratory test results were normal. The levels of serum creatinine and urea nitrogen were not increased after lithium therapy. Lithium therapy at the level of 0.4 mEq/serum for 108 months should cause no serious renal dysfunction, though some patients may show slight changes such as low specific gravity of urine, proteinuria and low creatinine clearance.