

岡山医学会雑誌

第90巻 11, 12, 合併号 (1008, 1009)

昭和53年12月30日発行

精神疾患患者の赤血球膜リチウム透過性について

— in vitro における lithium index とその
血漿 CPK, GOT, GPT 活性との関係

岡山大学医学部神経精神医学教室 (主任: 大月三郎教授)

鍋山敏朗

(昭和53年8月11日受稿)

I 緒言

最近神経生理学や神経生化学における電解質代謝の重要性が注目されている。一方臨床面では単純な無機イオンであるリチウムの躁うつ病などに対する優れた効果が確認され、特に近年その応用範囲が拡がりつつあるなどの現状から、精神医学の分野における電解質代謝の重要性に大きな関心が向けられている。1949年 Cade¹⁾によりリチウム塩の抗躁効果が初めて報告されてより、今日迄に膨大な数にのぼるリチウムに関する基礎的研究や臨床報告が行われてきた。しかしリチウムの作用機序については無機イオン代謝、アミン代謝などとの関係において現在も盛んに研究されているが、なお解明されるに到っていない。

比較的最近になってリチウム治療に関して血漿リチウム濃度に加えて赤血球内リチウム濃度が注目されるようになった。脳内のリチウム濃度は血漿リチウム濃度よりも赤血球内リチウム濃度により相関が高い²⁾とか、神経細胞膜と赤血球膜にはイオン輸送に

関して類似性がある³⁾などの報告がみられる。特に最近では赤血球内リチウム濃度の血漿リチウム濃度に対する百分比、すなわち red blood cell lithium index (以下 lithium index と記す) に関する臨床報告が相次ぎ、lithium index が躁うつ病患者では両極型と単極型とそれらの病相期によって異なる⁴⁾、リチウム治療における中毒症状は血漿リチウム濃度よりも赤血球内リチウム濃度とより関係がある⁵⁾、あるいは躁うつ病でリチウム治療の有効な患者、すなわち lithium responder は lithium nonresponder よりも lithium index が高い⁶⁾という報告に対し、両者の間では lithium index に有意差が認められないとする反論⁷⁾など興味ある論争が続けられている。lithium index の意義究明にはリチウムの作用機序や精神疾患の病態生理の解明とも関連して、一層広汎な研究が望まれている。

一方生化学的遺伝学の発達により種々の薬物の代謝が遺伝因子により影響されていることが isoniazid⁸⁾ や三環系抗うつ剤⁹⁾ などについて明らかとなり、また躁うつ病患者のうち両極型で家族歴のあるものに

lithium responder が多い³¹⁾という報告がある。さらに Dorus ら³²⁾、Schless ら³³⁾は赤血球膜のリチウムイオン透過機構にはある種の遺伝的要因の関与を示唆した。とくに Dorus ら³²⁾は健康双生児の赤血球を、リチウムを含む人工血清中で *in vitro* で保温して赤血球内リチウム濃度を測定するという方法を用いて、1 卵性双生児の対における赤血球内リチウム濃度差が 2 卵性双生児のそれよりも有意に低いこと、すなわち赤血球膜内外でのリチウムの分布について遺伝規定性の存在を報告し、さらにリチウムを彼等に投与して *in vivo* でもこれを確認している。

さて躁うつ病は少なくとも 2 種類以上の疾患の集合ではないかとの観点から多様な遺伝学的研究が試みられている。例えばうつ病で lithium responder と lithium nonresponder とは生物学的に異種である可能性が示唆されている³⁴⁾。一方分裂病での遺伝学的研究では、満田ら³⁵⁾の分裂病での異種性に関する研究が知られているが、最近では Winokur³⁶⁾も同様の観点から分裂病を経過型により 2 つの亜型に分類している。分裂病については、生化学的方法を用いる接近法では決定的な成果はまだ得られていない。先の双生児研究法においても当然双生児の組の数は限られており、遺伝規定性の評価はさらに慎重にされねばならないだろう。著者は *in vitro* におけるリチウムイオンの赤血球膜輸送について、対象を多発家系の精神疾患患者及びその健康家族、正常対照者とひろく選り遺伝生物学的研究を試みた。さらに lithium index と精神状態像との関係についても調べたのでこれらの結果を報告する。

一方クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) 活性が内因性精神疾患患者でも高頻度に異常高値を示すことが注目されている。この異常高値は多動、興奮、緊張などの精神状態に密接に関連したものであると言われている¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾。血清 CPK 活性の上昇はアイソザイムの検討から脳由来の BB 型によるものでなく、筋由来の MM 型によることが判っており¹⁷⁾²⁷⁾、筋細胞膜の透過性が多動、興奮などの精神状態の時に亢進している可能性が推測される。リチウムイオンの赤血球膜透過性が精神状態の違いにより異なる可能性があるとするれば、CPK の筋細胞膜透過性の変動との間に何らかの関係があるか否かは興味ある問題である。従って一部の患者については lithium index と血漿 CPK 活性を同時に測定して検討した。また、一部の患者については、血漿 glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transami-

nase (GPT) 活性も併せて測定し検討した。

II 対 象

研究対象は検査時リチウム治療を受けておらずかつ他の合併身体疾患のない分裂病を中心とした精神疾患患者及びその健康家族、正常対照者とひろく選んだ。患者はすべて岡山大学医学部附属病院精神科または関連病院に入院中のものであり、検査は寛解期も含めて入院期間内に行った。総計 101* 名であり、その内訳は精神分裂病 54 名 (うち破瓜型分裂病 47 名、緊張型分裂病 7 名)、分裂情動型分裂病 2 名、非定型精神病 3 名、躁うつ病 15 名 (うち躁うつ病循環型 10 名、躁うつ病躁型 4 名、躁うつ病うつ型 1 名)、うつ状態 2 名 (双生児)、患者の健康家族 12 名、正常対照者 13 名 (医師、病院職員で精神疾患の既往歴、家族歴が無い) である。ここで分裂情動型分裂病とは疎通性の障害、幻覚、妄想などの分裂病症状の他に、明らかに躁あるいはうつ感情障害を有するものとした。また非定型精神病とは急激に幻聴、思考化声、作為体験などの分裂病症状をもつて発病し周期的経過を示すが、寛解期には人格の欠損が認められず疎通性の障害も目立たないものとした。全対象者の性別では男性 63 名、女性 38 名であり、またその年齢構成は 10~19 歳が 11 名、20~29 歳が 35 名、30~39 歳が 24 名、40~49 歳が 19 名、50~59 歳が 10 名、60~69 歳が 1 名、70~79 歳が 1 名であった。採血に当ってはすべて患者、家族の同意と協力を得て行い、試料は必要最少量を採取した。患者のうち 14 名については 2 回以上検査を実施し、縦断的経過における状態像の推移に応じて lithium index, CPK, GOT, GPT 活性の変動を調べた。また患者 76 名中には 3 親等内の血縁者に精神疾患の遺伝負因のある人が 40 名含まれている。

III 実験方法

実験方法は Dorus ら³²⁾の方法を多少変更して行った。すなわち食後 3 時間前後に肘静脈からプラスチック注射器で約 10~12 ml 採血し、それを直ちにアンモニウムヘパリン 0.05 ml 入りのプラスチック試験管に移して、3000 g、15 分間室温で遠沈し、血漿と血球とを分離して中間の浮遊層を除いた。この血漿で CPK, GOT, GPT 活性を測定した。そして赤血球は 2 倍量の生理食塩水で 2 回洗い、遠沈した赤血球 1.8 ml を、塩化リチウムを 1.6 mEq/l の濃度を含む等張の人工血清 (NaCl, 75.0 m moles; KCl,

*このうちの一部についての研究結果は、既に簡単に報告した²⁸⁾。

2.5 m moles; Na_2HPO_4 , 0.4 m moles; disodium edetate 6.7 m moles; glucose, 5.0 m moles; adenosine, 2.0 m moles; MgCl_2 , 1.0 m mole; TR 1S, 37.5 m moles; からなり, 37°CでPH7.4に調整したもの)の13.2 ml 中に浮遊させたものを, 50 ml の Erlenmeyer フラスコ中でゆっくり回転させながら37°Cで24時間保温した。これには恒温自動反転振盪機アィラシューカー SS-82 D 型 (東京理化学器械 K.K. 製) を改良したものを使用し, 水平円運動方式により沈澱しない程度にゆっくり回転させた。この保温の段階から一試料について重複測定を行った。24時間前後に溶血は無視できる程度であったが, 溶血の甚だしい試料は除外した。保温後は直ちに4°Cで3000 g, 10分間遠沈し, 上清を再蒸留水で10倍及び20倍に希釈して培養液リチウム濃度を測定した。赤血球は水冷した10倍量の等張 MgCl_2 溶液で2回洗い, 遠沈した赤血球 1 ml を再蒸留水で10倍および20倍に希釈溶血し, ろ過したのち赤血球内リチウム濃度を測定した。使用器具はプラスチックまたはシリコン処理したガラス製器具を用いた。リチウム濃度測定は日立508型原子吸光光度計でおこなった。結果は保温後の培養液のリチウム濃度で血球内リチウム濃度で血球内リチウム濃度を除した百分比で示した。

CRK 活性の測定には C-Zyme 法による Coulter 社 (ヤトロン) の試薬を使用し, 数値は国際単位で示した。

血漿 GOT および GPT 活性の測定は Reitman-Frankel 法によるヤトロンの測定用試液を使用し, 数値はカルメン単位で示した。

VI 実験結果

1. 年齢別, 性別による lithium index

正常対照者13名 (うち男性6名, 女性7名) の lithium index の平均値は 11.9 ± 1.9 (標準偏差, 以下同じ) であった (表1)。男女差は認められず, 年齢による一定傾向もなかった。正常対照者と健常家族をあわせた健康者25名においても年齢, 性別による lithium index の差異は認められなかった (表2)。

分裂病患者では lithium index は加齢につれ高値を示した (表3) (相関係数 0.383, $p < 0.01$)。性別では女性患者の方が男性患者よりもやや高い傾向がみられたが, 統計的有意差はなかった。

次に全患者計76名についてみると, 加齢につれ高値を示す傾向が同様に認められた (表4) (相関係数 0.299, $p < 0.01$)。男女差は認められなかった。

2. 服薬量と lithium index との関係 (表5)

表1 正常対照者の年齢別, 性別 Lithium Index (%)

年 齢	性 別		計
	男	女	
20 ~ 29	13.8 (1)	13.4, 10.5 (2)	12.6 ± 1.8 (3)
30 ~ 39	12.1 ± 2.7 (3)	12.3 ± 2.0 (3)	12.2 ± 2.1 (6)
40 ~ 49	11.9, 8.3 (2)	10.8, 12.4 (2)	10.9 ± 1.8 (4)
計	11.7 ± 2.5 (6)	12.0 ± 1.5 (7)	11.9 ± 1.9 (13)

() 内: 例数

平均値 \pm S.D.

表2 正常対照者及び健常家族の年齢別, 性別 Lithium Index (%)

年 齢	性 別		計
	男	女	
10 ~ 19	10.8 (1)	8.4, 13.6 (2)	10.9 ± 2.6 (3)
20 ~ 29	13.8 (1)	10.4 ± 2.1 (4)	11.1 ± 2.4 (5)
30 ~ 39	12.1 ± 2.7 (3)	12.3 ± 2.0 (3)	12.2 ± 2.1 (6)
40 ~ 49	12.1 ± 2.9 (5)	11.4 ± 0.9 (3)	11.8 ± 2.3 (8)
50 ~ 59	11.9 (1)	10.8, 14.6 (2)	12.4 ± 2.0 (3)
計	12.1 ± 2.3 (11)	11.4 ± 2.0 (14)	11.7 ± 2.1 (25)

() 内: 例数

平均値 \pm S.D.

表3 分裂病患者の年齢別、性別 Lithium Index (%)

年齢	性別	男	女	計
10 ~ 19		11.4 ± 1.9 (4)	7.8, 19.0 (2)	12.1 ± 4.0 (6)
20 ~ 29		12.4 ± 2.2 (19)	10.5 ± 2.8 (3)	12.1 ± 2.3 (22)
30 ~ 39		13.3 ± 2.3 (8)	13.7 ± 2.5 (6)	13.4 ± 2.3 (14)
40 ~ 49		14.7 ± 1.2 (6)	11.5 (1)	14.3 ± 1.6 (7)
50 ~ 59		13.8, 12.9 (2)	14.2, 16.1 (2)	14.3 ± 1.3 (4)
70 ~ 79			18.9 (1)	18.9 (1)
計		12.9 ± 2.2 (39)	13.4 ± 3.6 (15)	13.0 ± 2.6 (54)

() 内：例数

平均値 ± S.D.

表4 全精神疾患患者の年齢別、性別 Lithium Index (%)

年齢	性別	男	女	計
10 ~ 19		11.6 ± 1.6 (6)	7.8, 19.0 (2)	12.0 ± 3.4 (8)
20 ~ 29		12.5 ± 2.0 (23)	11.7 ± 2.2 (7)	12.3 ± 2.0 (30)
30 ~ 39		12.7 ± 2.4 (10)	13.4 ± 2.2 (8)	13.1 ± 2.3 (18)
40 ~ 49		14.2 ± 2.1 (8)	10.3 ± 1.4 (3)	13.1 ± 2.6 (11)
50 ~ 59		13.4 ± 1.7 (5)	14.2, 16.1 (2)	13.9 ± 1.7 (7)
60 ~ 69			15.5 (1)	15.5 (1)
70 ~ 79			18.9 (1)	18.9 (1)
計		12.8 ± 2.1 (52)	13.0 ± 3.1 (24)	12.8 ± 2.4 (76)

() 内：例数

平均値 ± S.D.

表5 Lithium Index と服薬量の関係

1. 分裂病患者における検査時服薬量と Lithium Index との関係

年齢	例数	服薬量 (mg)	Li.Index (%)	R.L.	r	有意検定
17 ~ 30	27	394.0 ± 199.8	12.3 ± 2.8	$Y = -0.0058X + 14.58$	-0.414	$P < 0.05$
31 ~ 56	21	374.4 ± 184.0	13.5 ± 2.0	$Y = 0.00002X + 13.51$	0.002	N.S.
計	48	385.4 ± 191.3	12.8 ± 2.5	$Y = -0.0037X + 14.24$	-0.277	N.S.

2. 分裂病患者における全服薬量と Lithium Index との関係

	例数	服薬量 (g)	Li.Index (%)	R.L.	r	有意検定
全分裂病患者	43*	608.0 ± 575.5	13.1 ± 2.5	$Y = 0.0002X + 12.94$	0.044	N.S.

R.L. : 回帰直線

r : 相関係数

* : 発病から現在までの治療経過を
ほぼ確認できた分裂病患者数

検査時服薬量（非経口投与量を含む）と lithium index との関係を検討した（表5の1）。薬物量は Seeman ら⁴¹⁾の方法により、すべてクロールプロマジンに換算した。分裂病患者全体では両者に相関は認められなかった。しかし年齢により分けると、30才以上では相関がなかったが、30才以下では負の有意相関が認められた。そこで30才以下の分裂病患者を薬物量の多寡により分けて両群の lithium index を比較した。確実に薬物量を算出できた患者において一日量300 mg 以上服薬中の13名の平均値 11.6 ± 2.6 と、300 mg 以下の13名の平均値 13.1 ± 2.8 とでは後者がやゝ高値を示したが、統計的有意差はなかった。

また発病から検査時迄の全服薬量と lithium index との関係も検討した（表5の2）。分裂病患者のうち発病後の全経経過をほぼ確認できたものは43名であった。これらの患者では概算した全服薬量と lithium index との間には相関関係は認められなかった。

3. 罹病期間及び服薬期間と lithium index との関係

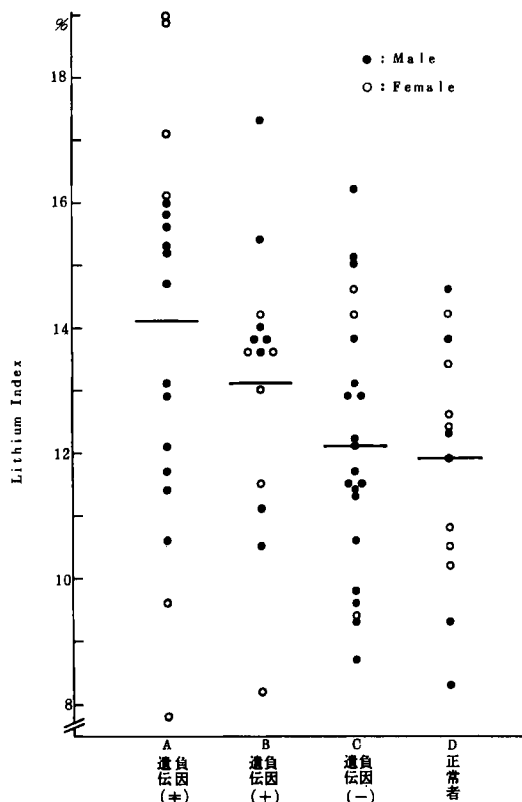
上記43名の分裂病患者において、発病後の経過年数と lithium index との関係を検討したが、相関関係は認められなかった（相関係数0.126）。また同じ43名の分裂病患者で服薬年数と lithium index との間にも相関関係は認められなかった（相関係数0.201）。

4. 正常対照者と分裂病患者における lithium index の分布、特に分裂病患者における遺伝負因の有無による lithium index の分布状況（図1）

正常対照者でも lithium index はかなり広い分布を示した（図1のD）。そして48歳の健康男性で約1ヶ月の間隔をおいて前後3回測定したが、結果は11.3、11.0、11.9であり、健康者においては個人の lithium index は比較的安定した値をとるもの様である。一方分裂病患者全体では平均値 13.0 ± 2.6 であり、正常対照者との間に有意差はみられなかった。分裂病のうち精神疾患の遺伝負因のある患者計32名（平均年齢 31.9 ± 11.4 歳）の平均値は 13.6 ± 2.7 、ない患者計22名（平均年齢 30.8 ± 12.2 歳）の平均値は 12.1 ± 2.1 であり前者が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。また遺伝負因のある分裂患者は正常対照者と比べても有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。さらに図1のA、B、C に示す如く、分裂病患者を3親等以内の血縁者に本人の他に2名またはそれ以上の精神疾患患者のある場合を負因（+）群、1名ある場合を負因（+）

群、ない場合を負因（-）群と分けて3群間で比較してみた。負因（+）群の計18名（平均年齢 32.9 ± 13.3 歳）の平均値は 14.1 ± 3.1 、負因（+）群の計14名（平均年齢 30.7 ± 8.6 歳）の平均値は 13.1 ± 2.2 、負因（-）群の計22名（平均年齢 30.8 ± 12.2 歳）の平均値は 12.1 ± 2.1 であり、3群間では lithium index に有意差は認められなかった。この3群では平均年齢に有意差はなく、いずれも正常対照群の平均年齢 38.0 ± 2.8 歳よりも低かった。またこの3群間では検査時服薬量を比較すると、負因（+）群が平均1日量 435.5 ± 199.9 mg でもっとも多かったが有意差は認められなかった。しかし遺伝負因の濃厚な群ほど lithium index が高い傾向が認められ、負因（-）群はもっとも正常対照群に近い値を示した。そして特に遺伝負因の濃厚な（+）群と正常な照群とでは前者が有意な高値を示した（ $p < 0.05$ ）。しかし負因（+）群と負因（-）群はそれぞれ正常対照群との間に有意差がなかった。負因（+）群のなかでは男性12名の平均値 13.7 ± 1.9 と、女性6名の平均値 14.8 ± 4.8 とでは、女性が男性よりやゝ高い傾向がみられるが男女差はなかった。

図1 正常対照者と分裂病患者の Lithium Index



しかしこの群の女性患者には正常者の範囲をこえた高値を示すものが認められた(図1のA)。

5. 経過型別にみた精神疾患患者の lithium index (表6)

精神分裂病(非定型精神病, 分裂情動型分裂病を含む)において慢性経過を示す患者群と, 周期的経過を示す患者群とで lithium index を比較した。慢性経過群は破瓜型に該当し, 周期的経過群は緊張型7名, 分裂情動型2名, 非定型精神病3名からなる。

慢性経過群は周期的経過群よりもやや高い傾向があるが, 両者間に有意差は認められず, それぞれ正常者との間にも差はなかった。また全精神疾患患者を経過型別に分けると慢性経過群は破瓜型分裂病からなり, 周期的経過群は破瓜型を除く分裂病患者に, 躁うつ病患者とうつ状態の17名が加わった計29名となる(躁うつ病で2回以上検査したものは初回検査時の測定値を採用した)。この両者間でも有意差は認められなかった。

表6 精神疾患患者の経過型別 Lithium Index (%)

経過型	分裂病疾患	全精神疾患患者
慢性経過群	13.1 ± 2.7 (47)	13.1 ± 2.7 (47)
周期的経過群	12.4 ± 2.3 (12)	12.4 ± 2.0 (29)

() 内: 例数

6. 精神疾患患者と家族の lithium index (表7)

患者とその健常家族成員の lithium index を表7に示した。正常対照者や患者での広い分布から考え

ると, それぞれの家族内での lithium index は比較的近い値を示した。

表7 精神疾患患者と家族の Lithium Index (%)

No.	家族	Li. Index	No.	家族	Li. Index
1	P (男) (躁うつ病, 躁状態) 16才	12.8	5	P (女) (分裂情動型分裂病, 寛解)	10.7
	父 (健) 42才	12.5		二女 (健) 16才	13.6
	母 (健) 40才	10.9		姉 (健) 53才	14.6
	弟 (健) 14才	10.8	6	P (女) (破瓜型分裂病, 無為) 71才	18.9
2	P (男) (躁うつ病, 躁状態) 49才	9.6		娘 (破瓜型分裂病, 無為) 50才	16.1
	長女 (健) 26才	8.9	息子 (破瓜型分裂病, 無為) 41才	15.8	
	三女 (健) 16才	8.4	7	P (男) (破瓜型分裂病, 無為) 40才	13.8
	兄 (健) 52才	11.9		弟 (破瓜型分裂病, 無為) 38才	15.3
弟 (健) 42才	11.2	8	P (男) (破瓜型分裂病, 無為) 34才	14.7	
3	P (女) (躁うつ病, 躁状態) 50才		8.7	妹 (破瓜型分裂病, 無為) 31才	17.1
	娘 (健) 22才	8.9	9	P (女) (非定型精神病, 躁状態) 29才	14.4
4	P (女) (うつ状態) 21才	11.5		妹 (破瓜型分裂病, 無為) 20才	13.6
	双生児同胞 (女) (うつ状態) 21才	12.8			

P: 発端者

7. 状態別にみた分裂病患者の lithium index (図2)

分裂病患者(非定型精神病, 分裂情動型分裂病を含む)を, その病名, 病型に関係なく検査時の状態像により, 興奮, 多動状態の患者群と, 無為自閉的で減動状態の患者群に分けて比較したものが図2である。多動群10名の平均値 10.7 ± 1.9 と, 無動群42名の平均値 13.5 ± 2.4 とでは, 後者が有意に高いことが認められた ($p < 0.01$)。また無動群は正常対照群と比べても有意な高値を示した ($p < 0.05$)。こゝでは昏迷, 抑うつ状態及び寛解状態の患者は除外した。昏迷状態にあった緊張型分裂病の1名は11.4であった。抑うつ状態の破瓜型分裂病1名と分裂情動型分裂病1名はそれぞれ9.4, 12.2の値を示した。寛解状態は4名であり緊張型分裂病3名, 非定型精神病1名からなり, その平均値は 14.2 ± 2.4 で比較的高値を示した。

上記の多動群患者の多くが急性増悪期にあり比較的多量の薬物治療をうけていた。この患者群の li-

thium index は低値であったが, これが状態像の差によるものか薬物の影響によるものかを検討した。向精神薬の赤血球膜電解質代謝に及ぼす作用については不明であるが, 便宜上 Seeman ら⁴¹⁾の方法に従って, 各種向精神薬をクロルプロマジンに換算した。よって, 以下服薬量とはクロルプロマジン換算値を示している。まず同一状態内での服薬量の多い群と少ない群との間で比較してみた。多動群で検査時1日服薬量400 mg 以上の6名の平均値 11.2 ± 2.2 と, 400 mg 以下の4名の平均値 10.0 ± 1.5 とでは有意差がなかった。また無動群のうちで検査時服薬量の確認できた38名についてみると, 服薬量300 mg 以上の19名の平均値 13.1 ± 2.3 と, 300 mg 以下の19名の平均値 13.4 ± 2.4 とでは有意差が認められなかった。つぎに服薬量がほぼ同程度の分裂病患者群のなかで多動群と無動群との間で比較してみた。1日服薬量 300 mg 以上の患者群のなかでは, 無動群19名の平均値 13.1 ± 2.3 と, 多動群8名の平均値 11.1 ± 2.0 との間で統計的有意差が認められた ($p < 0.05$)。

8. 情動疾患患者の状態別, 経過による lithium index (図3)

情動疾患患者の状態別にみた lithium index の分布と, 同一患者の縦断的経過による lithium index の変動を示したのが図3である。まず状態別にみると平均値は躁状態 11.8 ± 2.0 , うつ状態 11.8 ± 1.2 , 寛解状態 14.5 ± 0.6 となり(同一患者で2回以上検査したものは全部集計した)。例数は少ないが情動疾患患者では lithium index が病相期には低く, 寛解期には高くなる傾向が認められた。そして躁状態はうつ状態, 寛解状態との間ではそれぞれ有意差がなかったが, うつ状態は寛解状態に比し有意の低値を示した ($p < 0.01$)。さらに同一患者の経過による lithium index の変動状況を追跡しても, やはり躁, うつ状態の病相期には低く, 症状改善して寛解期に到ると高くなる傾向が認められた。

9. CPK 活性値と lithium index との関係 (図4)

精神疾患患者のうち CPK 活性と lithium index を同時に測定できた26例について, 両者の関係を示したものが図4である。正常対照者で CPK 活性を測定できた6例の平均値は 58 ± 20 単位であり, 1名が95単位の他は60単位以下であった。48名の健康成人での測定結果でも47名は60単位以下であり, 1名が60~100単位の間である¹⁷⁾。そこでこれら患者を CPK 活性100 単位以上のもの, 60単位から100単位までのもの, 60単位以下のものゝ3群に分けて比較

図2 分裂病患者の状態別 Lithium Index

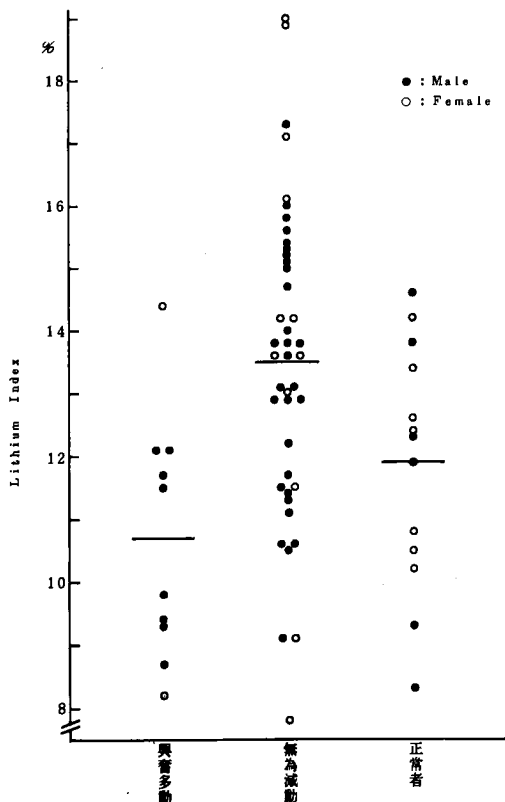
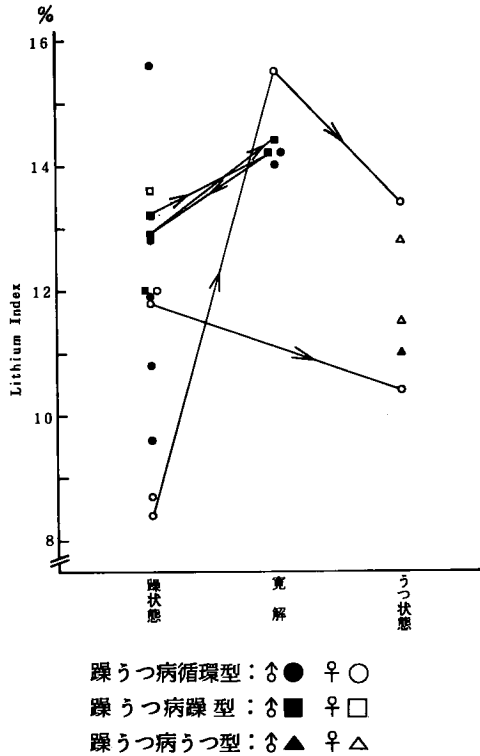
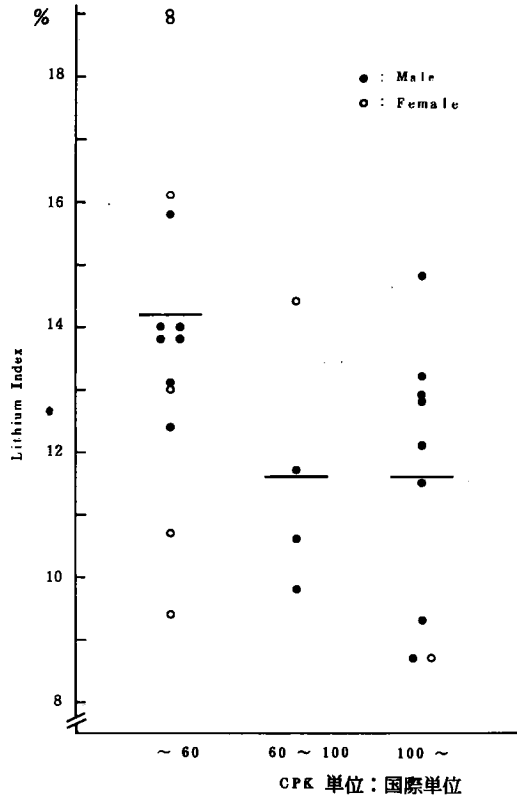


図3 情動疾患患者の経過による Lithium Index の推移 図4 精神疾患患者の CPK 活性と Lithium Index



同一患者の経過は実線矢印の方向で示した。

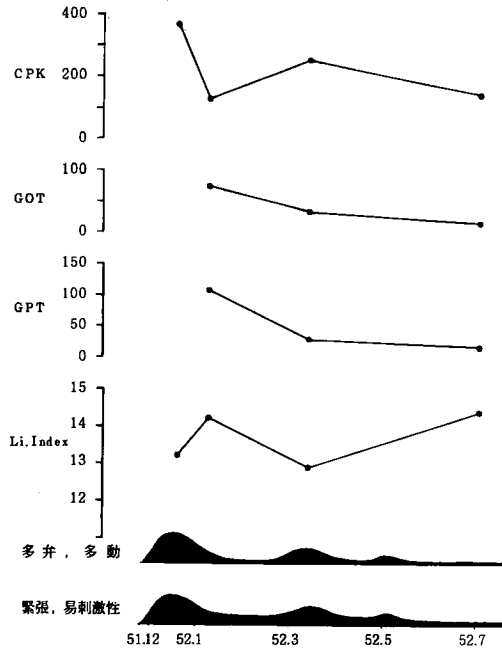


してみた。100単位以上のものは計9名で、破瓜型分裂病2名、緊張型分裂病4名、躁うつ病3名からなり、その平均値は lithium index 11.6 ± 2.2 、CPK 活性 372 ± 214 単位であった。60単位から 100単位までのものは計4名で、破瓜型分裂病3名、非定型精神病1名からなり、平均値は lithium index 11.6 ± 2.0 、CPK 活性 79 ± 12 単位であった。60単位以下のものは計13名で破瓜型分裂病11名、分裂情動型分裂病1名、躁うつ病（寛解状態）1名からなり、その平均値は lithium index 14.2 ± 2.8 、CPK 活性 40 ± 10 単位であった。そして CPK 活性100単位以上の群と60単位以下の群とで lithium index を比較すると、後者が有意に高いことが判った ($p < 0.05$)。また60単位以上の群（平均値 11.6 ± 2.0 ）と60単位以下の群とで比較しても後者が有意に高かった ($p < 0.02$)。また CPK 活性と lithium index の両者を測定できた延26回の測定値についてみると、CPK 活性値と lithium index の相関係数は0.405であり有意の負の相関関係が認められた ($p < 0.05$)。

10. 同一患者の経過による lithium index と CPK, GOT, GPT 活性値の変動 (図5, 図6, 表8)

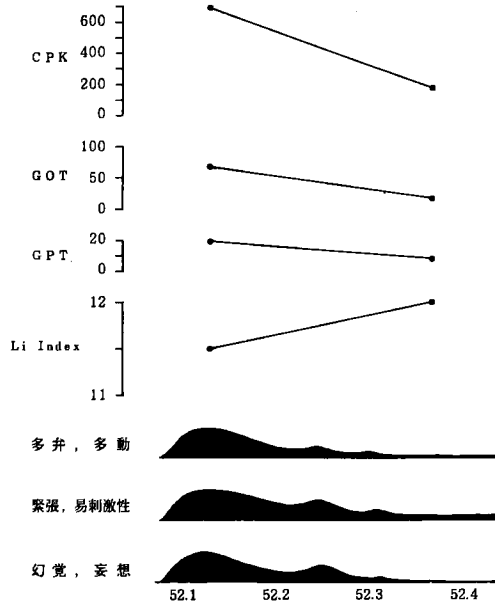
同一患者の縦断的経過における lithium index の変動は、慢性経過型患者においては幻覚、妄想などの再燃増悪があっても比較的少なかった。すなわち破瓜型分裂病の19歳の男性では入院時の被害妄想顕著で減裂状態の時に11.7、約2ヶ月後の寛解期には11.5であった。また別の破瓜型分裂病の32歳男性患者では、激しい幻聴、誇大妄想の認められた急性期には9.9、約1ヶ月後の病的体験ほぼ消失した時期には10.1であり、経過による大きな変動は認められなかった。しかし慢性経過型患者でも興奮、多動状態になると、lithium index にかんがりの変動が認められることがあった。以下躁うつ病1名、緊張型分裂病1名の2症例の lithium index と、同じ試料の血漿で同時に測定した CPK, GOT, GPT 活性値の変動の経過を示す。

図5 症例1 躁うつ病(男)21才



CPK: 国際単位
 GOT, GPT: カルメン単位
 Li. Index: %

図6 病例2 緊張型分裂病(男)24才



CPK: 国際単位
 GOT, GPT: カルメン単位
 Li. Index: %

表8 同一患者の経過による CPK, GOT, GPT 活性と Lithium Index の変動

症例	疾患名	悪化または再燃時				軽快時			
		CPK	Li. Index	GOT	GPT	CPK	Li. Index	GOT	GPT
1	躁うつ病	368	13.2			130	14.2	74	107
		251	12.9	35	30	144	14.4	17	16
2	緊張型分裂病	692	11.5	66	19	172	12.0	16	8
3	緊張型分裂病	101	14.8			46	16.7		
4	緊張型分裂病	604	9.3			137	10.9		
						146	10.8	21	25
5	破瓜型分裂病	439	8.7			153	9.3	21	12
		92	8.5	18	10				
6	破瓜型分裂病	264	12.9			61	14.1	12	11

CPK: 国際単位
 Li. Index: %
 GOT, GPT: カルメン単位

症例1 躁うつ病 21歳 男 (図5)

急激に不眠, 多弁, 多動などの症状をもって発病, 約1週間後に入院した。既往に特記すべきものもなく, 精神疾患の遺伝負因もない。主としてハロペリドールなどによる薬物療法を行ったが, 容易に軽快せず図5に示す様な経過でうつ状態は一度もみられずに軽躁状態のまま退院した本例では入院時 CPK 活性368単位, lithium index 13.2, 入院1ヶ月后かなり症状改善した時に CPK 活性130単位, lithium index 14.2, そして入院3ヶ月後の症状再燃時は CPK 活性251単位, lithium index 12.9, 退院直前の軽快時には CPK 活性144単位, lithium index 14.4であった。また初回をのぞき GOT, GPT 活性も同時測定したが, GOT 74単位, GPT 107単位より漸次下向して退院直前には正常範囲内の GOT 17単位, GPT 16単位となった。

症例2 緊張型分裂病 24歳 男 (図6)

特記すべき既往もなく精神疾患の遺伝負因もなかった。父が入院した頃から心労が重なりやゝ精神変調を来していたが, 3週間程後に急激に支離滅裂状態となり, 多弁, 多動, 衝動的行動がありその10日後には自傷行為もあって直ちに入院した。以後ハロペリドール, クロールプロマジンなどの薬物療法を主体とした加療により, 図6に示す経過をたどり次第に軽快したが, 軽度の不安, 焦燥が残存したまま退院した。入院後11日目で激しい精神運動興奮, 幻聴, 妄想状態のみられた時に CPK 活性は 692単位と異常高値を示し, lithium index は11.5, GOT 66単位, GPT 19単位であった。激烈な症状は一応遠のいたが, 頑固な内的不安が持続し執拗な退院要求をくり返していた入院後2ヶ月半頃には CPK 活性は172単位, lithium index は12.0, GOT 16単位, GPT 8単位となった。

この2例も加えて同一患者の縦断的経過において CPK 活性, lithium index などを同時に検査し得た症例については一括して表8に示した。この6例において, 経過による CPK 活性と lithium index の変動を検討した(同一患者で3回以上検査したものは入院時と第2回目の検査結果を採用した)。CPK 活性は悪化入院時の平均値は 411 ± 218 単位, 軽快時の平均値は 117 ± 51 単位であり, 後者の方が有意に低かった ($p < 0.01$)。また lithium index は悪化時の平均値は 11.7 ± 2.4 , 軽快時のそれは 12.9 ± 2.7 であり, 後者の方が有意に高かった ($p < 0.01$)。

即ち, いずれの例でも, 多動, 興奮状態では CPK 活性は異常高値を示すが lithium index は低値であり, 軽快して CPK 活性が低下すると lithium index が上昇するという逆相関関係が認められた。

V 考 察

1. lithium index について

lithium index は赤血球膜を通してのリチウムの出入の平衡で決まる。従来赤血球膜のリチウム輸送機構は受動的拡散によるとされた²³⁾²⁴⁾が, 最近リチウムにもナトリウムポンプとは別の active efflux のメカニズムが想定されている。efflux 定数は influx 定数の約2倍の大きさであるという報告²⁵⁾や, 赤血球膜でのリチウムの輸送はナトリウム輸送と coupling して, ナトリウムとは反対方向への交換輸送系によるという報告²⁶⁾などがあり, その複雑なメカニズムが次第に明らかにされつつある。Mendels ら²⁸⁾²⁹⁾は長期間リチウム治療を受けている患者で赤血球内外でのリチウム分布比が常に1/2以下であることを示したが, この現象は赤血球内からリチウムが能動的に排出されていることを示唆するものとされている。

性別に関しては, Littkens ら²¹⁾は in vivo での lithium index が躁うつ病の女性患者は男性患者より有意に高く, また健康女性と比べても高値を示したと報告した。また Rybakowski ら³⁰⁾³¹⁾も躁うつ病患者について in vivo での lithium index は, 女性が男性よりも有意に高く性差があると指摘している。本研究では実験結果1で示した様に, 健康者, 精神疾患患者の双方において性差は認められなかった。

一方 lithium index が年齢により差異があるという報告はこれまでにない。本研究でも例数は少ないが, 正常対照者及び健康家族では年齢による有意差は認められなかった。しかし分裂病患者では加齢に従って lithium index が上昇する傾向が認められた。この傾向は情動疾患を含む全精神疾患患者についてみても同様であった。健康者と精神疾患患者との差異を生ずる要因として, 可能性のあるものに服薬量, 服薬期間, 罹病期間などが挙げられる。

まず服薬量についてみると, 分裂病患者全体では検査時の服薬量と lithium index との間には有意の相関は認められなかった。しかし30歳以下の分裂病患者では有意の負の相関関係が認められた。この年代の患者には初発で治療歴が殆んどないが, 検査時には多動, 興奮状態にあり比較的少量の薬物治療を

受けているものが多かった。また発病後すでにかなり経過し欠陥状態にある患者でもなお妄想、衝動的言動などの症状が残存し、多動、興奮状態の患者群と同程度或はそれ以上の薬物治療を受けているものがみられた。そこで若年層分裂病患者における服薬量と lithium index との有意相関は、単に薬物量によるものか或は状態像の差によるものかの検討が必要となる。本研究では実験結果7に示した如く、薬物量、検査時状態像の両因を同時に検討した結果、この有意相関は薬物によるものでなく多動群の lithium index が低値を示すことを反映したためと考えられた。また実験結果3で示した様に、分裂病患者において服薬期間、罹病期間と lithium index との間にも有意の相関関係は認められなかった。以上の結果を総合して検討すると、精神疾患患者において年齢と lithium index との間にみられた正の有意相関は長期の薬物治療や入院によるためとは言えない。

渡辺ら⁴⁷⁾は、リチウム療法における血漿、血球リチウムの有効濃度が日本人患者の場合外国の報告例に比してかなり低く、本邦患者 lithium responder の血球リチウム濃度は外国人例の約1/2であると報告している。本研究は Dorus ら⁹⁾の方法を多少変更したものであるが、ともに *in vitro* での実験でほぼ同様な方法で行っているため、両者の結果で示された血球リチウム濃度を比較してみた。本研究での日本人健康者計25名(平均年齢35.0歳)の平均血球リチウム濃度は 0.20 ± 0.037 mEq/l (人工血清のリチウム濃度1.6 mEq/l)、Dorus ら⁹⁾の健康白人男性1卵性双生児10組20名(平均年齢26.5歳)、2卵性双生児7組14名(平均年齢25.3歳)の計34名のそれは 0.23 ± 0.043 mEq/l (人工血清リチウム濃度1.5 mEq/l)であり、両者の平均値はほぼ一致していたが、多少の差異が認められた。

健康者、精神疾患患者の双方で lithium index はかなり広い分布を示したが、緒言で触れた Dorus ら⁹⁾の健康双生児についての報告でもその上限は下限の約2倍程度の値であり、大体同様のひろがりを見せている。そして実験結果6の中で精神疾患患者とその健常家族での lithium index の分布状況(表7)をも併せて考えると、リチウムイオンの赤血球膜透過性には遺伝規定性の存在が推測される。すなわちリチウムイオンの生体内分布については、健康者、患者の区別や、精神疾患の単位をこえて遺伝的コントロールによると考えられる個人の差異が存在

する。一方前述した Rybakowski ら³⁹⁾⁴⁰⁾の報告にもみられる様に、ある種の精神疾患においては特異的に高い lithium index を示すことがあり、これが遺伝的規制により出現した⁴⁰⁾か、或いは病的状態の結果を示すものかはなお明らかでない。Mendlewicz ら³¹⁾の躁うつ病患者のうち両極型躁うつ病の家族歴のあるものに lithium responder が多いという報告も考えると、リチウムの作用機序やこれら精神疾患発症のメカニズムとも関連して、細胞膜のリチウム輸送機構における遺伝的要因の関与の可能性は高いことが推測される。

すでに躁うつ病における電解質代謝異常は Coppen ら⁷⁾、Baer ら³⁾その他により数多く報告されてきたが、分裂病患者の電解質代謝に関する報告は少ない。この点を考慮して本研究では特に多発家系の分裂病患者を中心として、躁うつ病その他広範囲な対象を選んだ。その結果として lithium index は分裂病患者全体と正常者との間では有意差がみられなかった。しかし分裂病患者のうち遺伝負因を有する患者群と、無い患者群とでは、前者の方が有意に高値を示し、正常者と比べても有意に高いことが判った。すなわち実験結果4で示した様に遺伝負因の濃厚な群ほど lithium index は高値を示し、負因(-)群では正常者に近い値を示すことが判った。3群間では平均年齢に有意差はなかった。また実験結果4で示した様に3群間の差が服薬量によるとも考えられない。Rybakowski⁴⁰⁾が躁うつ病の遺伝負因をもつ女性躁うつ病患者の中に、非常に高い lithium index を示す一群があると述べたのに似た現象として、分裂病でも負因(+)群の中でとくに高値を示すものに女性患者が多いことが認められた。この様な傾向がみられる理由は不明であるが、遺伝負因の極めて濃厚な分裂病患者群では lithium index が正常対照群よりも有意に高く、しかもその同胞にも同様に高値を示すものが多い事実から、この機序には遺伝規定性の存在も充分考えられる。これまでに妄想型分裂病患者の赤血球膜で $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性が上昇しているとの報告⁴¹⁾や、少数の患者例での他の研究ではこれらの結果を確認できなかったと報告している³⁶⁾が、分裂病患者の赤血球膜や電解質代謝に関する研究報告は少ない。そして神経細胞膜と赤血球膜での電解質輸送に関する類似性も指摘されている³⁶⁾ことから、これら遺伝負因濃厚な患者では、中枢神経系細胞において遺伝的に規制された電解質代謝障害の存在を示唆しているとも考えられるが、なお研究が必要で

ある。

次に Winokur⁴⁰⁾は分裂病患者を急性寛解性を示すものと、慢性経過を示すものとに分けると、それぞれの群の血縁者には同型のものが多く両者は遺伝学的に異質のものであろうと言っている。ここでは分裂病患者(分裂情動型分裂病,非定型精神病を含む)を慢性的経過を示す群と周期的経過を示す群とに分けて、両群の lithium index を比較してみたが有意差は認められなかった。

一方 lithium index が精神状態の違いにより異なる可能性を指摘した臨床報告がある。すなわち Elizur ら¹⁰⁾は躁うつ病患者の lithium index がその病相期により異なると報告したが、これに対する反論²⁰⁾²¹⁾も多い。また Greenspan ら¹¹⁾は同一患者では正常状態に比し躁状態では投与されたリチウムの尿中排泄が少なく、リチウムの細胞内蓄積の傾向が強く症状改善とともに排泄が正常になると報告している。市橋ら¹²⁾は動物実験において monoamine 酸化酵素阻害剤または tetrabenazine の処置後に塩化リチウムを投与したラットと、塩化リチウム単独投与ラットでは両者の血清リチウム濃度には有意差がなかったが、脳内リチウム濃度では前者の処置による興奮ラットの方が有意に高かったと報告している。これらの研究結果はリチウムの体内分布が投与をうける生体側の条件にも関係があることを示唆している。lithium index に関する研究結果が様々であり一致していないのは、研究の多くが in vivo で行われているのもその一因であり、in vivo では血漿リチウム濃度が異なると lithium index も変ると指摘した報告がある²²⁾。また対象患者の差異すなわち入院患者と外来患者とでの条件の違い²³⁾や、リチウム濃度測定方法の違い²⁴⁾などが種々指摘されている。したがって in vivo では生体の複雑な条件も加わって研究上の困難が予想される。Dorus ら²⁵⁾は in vitro で lithium index を測定した同一対象者に、リチウムを投与後 in vivo でも lithium index を調べて両者がよく相関することを報告している。また Mallinger ら²⁶⁾も赤血球膜リチウム輸送の実験を in vitro と in vivo で行い、両者の結果が密接な関係をもつことを示した。そして in vitro での研究がリチウムの血球内蓄積に影響する要因を研究するのに有用な方法であると述べている。

本研究では一定の血漿リチウム濃度の下に in vitro での実験方法により、精神状態の変動によって lithium index もまた変化することがあるか否か

を検討した。そこで分裂病患者群を興奮、多動状態の患者群と、無為、自閉状態の患者群とに分けて比較すると、後者が有意に高値を示してこの患者群の多くが破瓜型分裂病患者であり遺伝負因の濃厚な群に属していた。すなわち情動疾患では状態の変動により lithium index が変化することが既に報告されている¹⁰⁾⁴⁴⁾が、分裂病患者でも状態像により lithium index にかんがりの差異がみられることが判った。慢性型の破瓜型分裂病でも急性悪化時の減裂、興奮などの状態では、自閉、減動状態や寛解期に比して lithium index がかなり低値を示す傾向がある。また昏迷状態では無動、減動状態よりも多動、興奮状態に比較的近い値を示した。しかし破瓜型分裂病患者で著明な幻覚、妄想が認められるが興奮、多動はさほど激しくない時期を、寛解期と比較してもあまり変動がみられなかった。

次に情動疾患患者の場合、躁およびうつ状態の病相期には寛解期に比して lithium index が低く、この傾向は同一患者の経過においても認められ、Elizur ら¹⁰⁾、Soucek ら⁴⁴⁾の報告に近い結果を認めた。

分裂病、躁うつ病を問わず興奮、多動状態の患者での lithium index の低値は、リチウムイオンの赤血球内への influx の低下、efflux の増大、或は両者がともに関与しているのかのいずれであるかは不明である。もちろん健康人における血球膜無機イオン透過機構に関与する要因の研究が重要であり、なお決定的なことは判っていないが緒言で触れた様にそのメカニズムが次第に明らかにされつつある。Mallinger ら²⁶⁾の健康人での研究結果は in vitro での血球内リチウム蓄積は、血球外へのリチウム輸送能と有意の相関関係があることを示している。Mendels ら²⁰⁾²¹⁾はリチウム治療中の患者において lithium index が血漿リチウム濃度とは関係なく治療開始後の約10日程では一定となり、lithium responder よりも血球内リチウム濃度、lithium index がともに高いことを示した。そして両患者群でこの差異が受動的拡散よりもむしろ能動的輸送機構における違いを反映するのかもしれないと推測している。実際躁うつ病患者に対するリチウム治療の際に、血中リチウム濃度が容易に上昇しないという傾向がよくみられる。Glen ら¹²⁾はリチウムが情動疾患における Na⁺-K⁺ATPase や Ca, MgATPase 活性などの変動を安定化することにより、その両面作用をあらわすという興味ある推論を行っている。他にも躁うつ病患者で躁状態の時の赤血球膜 Na⁺-K⁺ATPase 活性

が高い⁴⁶⁾とか、これが患者の病相の推移に応じて変動する³⁰⁾という研究報告もある。以上述べてきた様に、これまでの研究報告や臨床での観察などから考えると、興奮、多動状態の時にはリチウムの赤血球外への輸送が増加している可能性も推測される。この様な現象が原因であるか結果であるかはわからないが、細胞膜透過性が精神状態の違いにより異なる可能性が示唆される。

2. CPK 活性値と lithium index との関係について

本研究では精神疾患患者の lithium index と CPK 活性を同一試料で同時に測定して検討した。実験結果9で示した様に CPK 活性が異常高値を示す多動、興奮状態の患者群の lithium index は、CPK 活性が正常範囲内にある患者群のそれより有意に低値を示した。このことは実験結果10に示した様に同一患者の経過においても確かめられた。また池田ら⁴⁰⁾は精神疾患患者において CPK 活性と同時に測定した血清 GOT, GPT 活性が、CPK 活性の変動に密接に関連して変化する傾向を認めている。そこで本研究でも lithium index と CPK, GOT, GPT 活性を同一試料で同時に測定して検討した。実験結果10に記した様に、いずれの例でも CPK, GOT, GPT 活性の異常高値が予想される悪化入院時や症状再燃時には lithium index が低く、症状改善して寛解期になると CPK GOT, GPT 活性が低下して lithium index が上昇するという共通の変化が認められた。慢性経過型患者では幻覚、妄想、滅裂などの症状の有無により lithium index はさほど変化せず、多動、興奮、焦燥などの症状が加わり CPK 活性が高値を示すような場合には、これら症状の推移に呼応して lithium index にもかなりの変化が認められた。

リチウムと CPK は物質の性格も異なり同一に考えることは出来ない。しかし両者がほぼ同様な特定の精神状態の時に、ともに異常値を示し、症状の推移に従って負の相関関性を保ちながら変動して行くことは興味がある。精神疾患患者での血清 CPK 異常活性の発現機序については現在ほとんど不明であるが、交感神経系の緊張がなんらかの機序により筋肉から CPK を遊出する可能性を推測する報告³⁷⁾があり、興奮状態では筋細胞膜の透過性の亢進も考えられる。先に触れた多動、興奮状態での lithium index の低値は、CPK, GOT, GPT 活性のことも考えると細胞外への透過性亢進の結果かもしれない。

lithium index が peripheral pharmacokinetic parameters により決定されるという報告²⁶⁾もあるが、最近では lithium index がある種の精神疾患においては中枢神経系の状態を或程度反映したものであるという報告²⁸⁾²⁹⁾を支持する研究結果が多い。筋肉から血清への CPK 遊出が自律神経中枢の機能と関連を有する可能性も示唆されているところから、CPK とリチウムに関する現象が中枢系においてなんらかの関係があるのか、或は別のものであるかはわからないが、精神疾患の病態生理の解明にも関連して興味がある。

VI 総 括

健康者、精神疾患患者の赤血球をリチウムを含む人工血清中で保温し、赤血球内リチウム濃度の血清リチウム濃度に対する百分比、すなわち、lithium index を測定して以下の様な結果を得た。

1) 精神疾患患者、患者の健常家族、正常対照者のいずれにおいても lithium index に性差は認められなかった。正常対照者および健常家族では年齢と lithium index との間に有意の相関はみられなかったが、分裂病患者では両者の間に有意の正の相関が認められた。また精神疾患患者全体においても両者の間に有意の正の相関関係が認められた。

2) 健康者、精神疾患患者とも lithium index はかなり広い分布を示すが、同一家族内での各成員の lithium index は比較的近い値を示した。赤血球膜内外のリチウムイオンの分布に関して遺伝規定性の存在が考えられる。

3) 分裂病患者では精神疾患の遺伝負因の濃厚な患者ほど lithium index が高い傾向が認められた。特に負因濃厚な分裂病患者群は正常対照者に比して有意に高い lithium index を示すが、この群の中には正常者の範囲をこえた高い lithium index を示す女性患者の存在が認められた。

4) 分裂病患者では興奮多動状態の患者群よりも、無為減動状態にある患者群の方が有意に高い lithium index を示した。

5) 情動疾患患者では躁期、うつ期には lithium index が比較的low値を示すが、寛解期に到ると高値となる傾向が認められた。

6) 血漿 CPK 活性値が60単位以下を示す患者群は、100単位以上の異常高値を示す患者群に比し lithium index が有意に高かった。同一患者でも興奮多動状態で血漿 CPK, GOT, GPT 活性が高値を示

す時に比べ、軽快してこれら活性値が正常範囲内となった時には lithium index はより高値を示した。細胞膜のリチウム透過性が精神状態の違いにより異なる可能性が示唆される。

7) 分裂病患者においては lithium index と服薬量、服薬期間などとの間に有意の相関は認められなかった。

本研究は文部省科学研究費による総合研究「多発家系を対象とする精神分裂病の研究」(総合(A)課題番号昭和50年度037032、昭和51年度137046および昭和52年度237037)の分担研究としておこなわれた。また研究費の一部を財団法人慈主会精神医学研究所から御援助頂いたことを感謝致します。

稿を終えるにあたり、御懇篤な御指導と御校閲を賜った大月三郎教授に深く感謝申し上げます。また、御教示と御助言をいただいた池田久男助教授、渡辺昌祐川崎医科大学教授、終始御指導をいただいた光信克甫医学博士に心から感謝を致します。なお実験に御協力下さった江原医学博士、長尾、大下医学士、西山、中桐嬢、河田病院眞壁技師に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Alexander, B., Price Evans, D.A. and Sjöqvist, F. : Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins. Influence of genetic factors and drug therapy. *Br. Med. J.*, **4**, 764—768, 1969.
- 2) Åsberg, M., Price Evans, D.A. and Sjöqvist, F. : Genetic control of nortriptyline kinetics in man. A study of relatives of proposition with high plasma concentrations. *J. Med. Genet.*, **8**, 129—135, 1971.
- 3) Baer, L., Platman, S.R. and Fieve, R.R. : The role of electrolytes in affective disorders: Sodium, potassium and lithium ions. *Arch. Gen. Psychiatry*, **22**, 108—113, 1970.
- 4) Bönicke, R. and Lisboa, B.P. : Über die Erbbedingtheit der intraindividuellen Konstanz der Isoniazidausscheidung beim Menschen. (Untersuchungen an eineiigen und zweieiigen Zwillingen). *Naturwissenschaften*, **44**, 314, 1957.
- 5) Bruswick, D., Frazer, A. and Mendels, J. : Lithium ratio and clinical response in manic-depressive illness. *Lancet*, **I**, 41, 1977.
- 6) Cade, J. F. J. : Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.*, **2**, 349—352, 1949.
- 7) Coppen, A. and Shaw, D.M. : Mineral metabolism in mania. *Br. Med. J.*, **1**, 71, 1966.
- 8) Dorus, E., Pandey, G.N., Frazer, A. and Mendels, J. : Genetic determinant of lithium ion distribution. I An in vitro monozygotic-dizygotic twin study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **31**, 463—465, 1974.
- 9) Dorus, E., Pandey, G.N. and Davis, J.M. : Genetic determinant of lithium ion distribution : An in vitro and in vivo monozygotic-dizygotic twin study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **32**, 1097—1102, 1975.
- 10) Elizur, A., Shopsin, B., Gershon, S. and Ehlenberger, A. : Intra : extra-cellular lithium ratios and clinical course in affective state. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**, 947—952, 1972.
- 11) Frazer, A., Mendels, J., Secunda, S.K., Cochrane, C.M. and Bianchi, C.P. : The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocytes measures. *J. Psychiat. Res.*, **10**, 1—7, 1973.
- 12) Glen, A.I.M. and Reading, H.W. : Regulatory action of lithium in manic-depressive illness. *Lancet*, **II**, 1239—1241, 1973.

- 13) Greenspan, K., Green, R. and Durell, R. : Retention and distribution patterns of lithium, a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic-depressive psychosis. *Am. J. Psychiatry*, **125**, 512-519, 1968.
- 14) Greil, W., Eisenried, F., Becker, B. F. and Duhm, J. : Interindividual differences in the Na⁺-dependent Li⁺ countertransport system and in the Li⁺ distribution ratio across the red membrane among Li⁺-treated patients. *Psychopharmacology*, **53**, 19-26, 1977.
- 15) Haas, M., Schooler, J. and Tosteson, D.C. : Coupling of lithium to sodium transport in human red cells. *Nature*, **258**, 425-427, 1975.
- 16) Hewick, D.S. and Murray, N. : Red-blood-cell levels and lithium toxicity. *Lancet*, II, **473**, 1976.
- 17) 池田久男, 平田邦樹, 長尾卓夫, 上藤恵子, 野間拓治. : 精神疾患と血清クレアチンフォスフォキナーゼ活性. *医学のあゆみ*, **98**, 547-549, 1976.
- 18) 池田久男, 上藤恵子, 野間拓治, 眞壁都好, 那須みね子 : 精神病患者の血清 CPK および transaminase 異常活性について. *九州神経精神医学*, **22**, 164-168, 1976.
- 19) 市橋秀夫, 小林健一, 中河原通夫, 仮屋哲彦 : 動物の行動変化とリチウム代謝. *精神薬療基金研究年報*, **5**, 65-70, 1973.
- 20) Lee, C.R., Hill, S.E., Dimitrakoudi, M., Jenner, F.A. and Pollitt, R.J. : The relationship of plasma to erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. *Br.J. Psychiatry*, **127**, 596-598, 1975.
- 21) Lyttkens, L., Söderberg, U. and Wetterberg, L. : Increased lithium erythrocyte / plasma ratio in manic-depressive psychosis. *Lancet*, I, **40**, 1973.
- 22) Maizels, M. : Effect of sodium content on sodium efflux from human red cells suspended in sodium-free media containing potassium, rubidium, calcium or lithium chloride. *J. Physiol.*, **195**, 657-679, 1968.
- 23) Mallinger, A.G., Kupfer, D.J., Poust, R.I. and Hanin, I. : In vitro and in vivo transport of lithium by human erythrocytes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**, 467-471, 1976.
- 24) Marini, J.L. : On the significance of the erythrocyte lithium to plasma lithium ratio. *Br. J. Psychiatry*, **130**, 139-143, 1977.
- 25) Meltzer, H.L., Rosoff, C., Kassir, S. and Fieve, R.R. : Active efflux of lithium from erythrocytes of manic-depressive subjects. *Life Sci.*, **19**, 371-379, 1976.
- 26) Meltzer, H.Y. : Creatine kinase and aldolase in serum : Abnormality common to acute psychosis. *Sciences*, **159**, 1368-1370, 1968.
- 27) Meltzer, H.Y. : Muscle enzyme release in the acute psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, **21**, 102-112, 1969.
- 28) Mendels, J. and Frazer, A. : Intracellular lithium concentration and clinical response : Towards a membrane theory of depression. *J. Psychiat. Res.*, **10**, 9-18, 1973.
- 29) Mendels, J. and Frazer, A. : Alterations in cell membrane activity in depression. *Am. J. Psychiatry*, **131**, 1240-1246, 1974.
- 30) Frazer, A., Gottlieb, J. and Mendels, J. : Lithium ratio and clinical response in manic-depressive illness. *Lancet*, I, 41-42, 1977.
- 31) Mendlewicz, J., Fieve, R.R. and Stallone, F. : Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am. J. Psychiatry*, **130**, 1011-1013, 1973.
- 32) Mitsuda, H. : Clinical genetics in psychiatry problems in nosological classification. *Bunko-sha, Kyoto*, 1967.
- 33) 鍋山敏朗, 光信克甫, 池田久男, 大月三郎 : 精神病者の赤血球膜の in vitro のリチウム輸送および血漿

- CPK 活性. 医学と生物学, **95**, 279—283, 1977.
- 34) Naylor, G.J., Reid, A.H. and Dick, D.A.T. and Dick, E.G. : A biochemical study of short-cycle manic-depressive psychosis in mental defectives. *Br. J. Psychiatry*, **128**, 169—180, 1976.
 - 35) Pandey, G.N., Ostrow, D.G., Haas, M., Dorus, E., Casper, R.C. and Davis, J.M. : Abnormal lithium and sodium transport in erythrocytes of a manic patient and some members of his family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**, 3607—3611, 1977.
 - 36) Parker, J.C. and Hoffman, J.F. : Failure to find increased sodium, potassium-ATPase in red cell ghosts of schizophrenics. *Nature*, **201**, 823, 1964.
 - 37) Ratey, J.J. and Mallinger, A.G. : The relationship between extra-and intracellular lithium concentration in human red blood cells : an in vitro study. *Br.J. Psychiatry*, **131**, 59—62, 1977.
 - 38) Rybakowski, J., Chlopcka, M., Kapelski, Z., Hernacka, B., Szajnerman, Z. and Kasprzak, K. : Red blood cell lithium index in patients with affective disorders in the course of lithium prophylaxis. *Int. Pharmacopsychiatry*, **9**, 166—171, 1974.
 - 39) Rybakowski, J. and Strzyzewski, W. : Red-blood-cell lithium index and long-term maintenance treatment. *Lancet*, **I**, 1408—1409, 1976.
 - 40) Rybakowski, J. : Pharmacogenetic aspect of red blood cell lithium index in manic-depressive psychosis. *Biol. Psychiatry*, **12**, 425—429, 1977.
 - 41) Seeman, P.M. and Lee, T. : Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, **188**, 1217—1219, 1975.
 - 42) Seeman, P.M. and O'Brien, E. : Sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase in schizophrenic erythrocytes. *Nature*, **200**, 263—264, 1963.
 - 43) Schless, A.P., Frazer, A., Mendels, J., Pandey, G.N. and Theodorides, V.J. : Genetic determinant of lithium ion metabolism. II An in vivo study of lithium ion distribution across erythrocyte membranes. *Arch. Gen. Psychiatry*, **32**, 337—340, 1975.
 - 44) Soucek, K., Zvolsky, P., Krulik, R., Filip, V., Vinarova, E. and Dostal, T. : The levels of lithium in serum and in red blood cells and its ratios in manic-depressive patients. *Act. Nerv. Super.* **16**, 193—194, 1974.
 - 45) 塚田裕三, 赤川公朗: ヒト赤血球膜の Na, K-ATPase 活性と抗赤血球膜抗体の Na, K-ATPase に対する作用, 文部省科学研究費総合(A)研究報告書, 昭和51年度課題番号137046 (多発家係を対象とする精神分裂病の研究), 19—24, 1977.
 - 46) Winokur, G. : The use of genetic studies in clarifying clinical issues in schizophrenia. in *Biological mechanisms of schizophrenia and schizophrenia-like psychoses*. edited by Mitsuda, H. and Fukuda, T. : pp. 241—247, Igaku Shoin, Tokyo, 1974.
 - 47) 渡辺昌祐, 中屋耿爾, 光信克甫, 大月三郎: リチウム反応性予測に関する研究—血球/血漿 リチウム濃度比と臨床効果—精神薬療基金研究年報第6集; 155—159, 1974.

**Lithium ion permeability across erythrocyte membrane
of psychiatric patients**

***In vitro* lithium index and its relationship to serum creatine phosphokinase,
glutamic oxalacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase activity**

Toshiro NABEYAMA

Department of Neuro-Psychiatry, Okayama University Medical School

Okayama, Japan

(Director : Prof. Saburo Otsuki)

The erythrocytes from various types of psychiatric patients, their apparently normal family members and normal controls were incubated in synthetic serum containing lithium. The lithium concentration in erythrocytes-to-serum (Li index) was measured as an index of lithium transport. The following results were obtained.

1) No sex difference was present in the Li index within the psychiatric group, their family members or normal controls. Psychiatric patients showed a significant positive correlation between Li index and age, but such a relationship was not evident in either the family members or normal controls.

2) Li indices showed wide variations within the psychiatric population and within the normal group but appeared relatively constant within members of the same family. Thus, a genetic factor was suspected as operating in lithium permeability across the erythrocyte membrane.

3) In schizophrenic patients, a positive tendency was noted between a high intrafamilial morbidity and a higher Li index. Schizophrenic patients with particularly high hereditary load showed a significantly higher Li index than the control values. Female patients of this group indicated marked Li indices high above the range for normal individuals.

4) Schizophrenic patients in hyperkinetic states showed lower Li indices than those in hypokinetic states. Hospitalized manic-depressive psychotic patients showed a tendency for low Li indices, but during remission, these patients showed higher Li indices.

5) In the combined psychiatric population, an apparent inverse relationship was found between extremely high serum creatine phosphokinase (CPK), glutamic oxalacetic transaminase (GOT) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) activity and a low Li index. Patients with CPK activities above 100 units had significantly lower Li indices compared with those with CPK activities of less than 60 units.

6) CPK and Li index reflect different measures and can not be treated on the same basis, but it can be presumed that lithium transport outside erythrocytes is more active when serum CPK activity is abnormally high. Thus, the possibility is suggested here that permeability across the erythrocyte membrane varies according to psychiatric states.

7) In schizophrenic patients, no significant correlation was found between the Li index and dosages of antipsychotic drugs excluding lithium, the duration of medication or the duration of illness.