

赤血球/血漿 lithium 比 (lithium index) の臨床的研究

川崎医科大学 精神科学教室 (指導: 渡辺昌祐教授)

河 田 隆 介

(昭和57年11月29日受付)

A Clinical Significance of Lithium Erythrocyte/Plasma Index

Ryusuke Kawada

Department of psychiatry Kawasaki Medical School

(Accepted on Nov. 29, 1982)

lithium 治療中の 57 例の血漿, 赤血球 lithium 濃度および赤血球/血漿 lithium 比すなわち lithium index を測定し, その臨床的意義を考察した.

1) 正常健常人である男性において血漿, 赤血球 lithium 濃度および lithium index の経時的变化を調べた. lithium index が安定するために約 7 日間を要し, また投薬量の変更によっても lithium index は変化しなかった.

2) lithium index の性差では, 男性 $29.6 \pm 8.4\%$, 女性 $39.6 \pm 11.8\%$ と女性に有意に高くなった. ($p < 0.05$)

3) 急性期における治療効果判定と lithium index については, 有効群 $36.6 \pm 9.5\%$, 無効群 $27.9 \pm 10.1\%$ と有効群に高い傾向がみられた. ($p < 0.10$)

4) lithium 予防効果と lithium index の間には有意の相関は認められなかった.

5) 副作用出現頻度と lithium index の間にも有意の相関は認められなかった.

6) 本研究の対象患者中特に高い lithium index の症例の中には, 中毒症状の出現した躁うつ病 1 例, 全身性紅斑性狼瘡の精神症状として発病し steroid を使用している 1 例, 喘息を併発し steroid を使用している躁うつ病 1 例, 脳腫瘍の精神症状として発病した 1 例などの症例がみられた. これら症状器質精神病で lithium index が上昇している事実は, 脳への lithium とり込みが増加していることを推定させる.

The lithium concentration of plasma and erythrocyte, and the erythrocyte/plasma lithium index were measured for 57 patients in order to determine a clinical significance.

1) The changes with the passage of time of lithium concentration in plasma and erythrocyte, and the lithium index of normal healthy men were examined. It took about 7 days to stabilize the index. Variation in the dose did not make any change in the index value.

2) The difference of the lithium index with respect to gender showed a significantly higher value in women ($39.6 \pm 11.8\%$) than in men ($29.6 \pm 8.4\%$). [$p < 0.05$]

3) As for the association of treatment-effect judgement with lithium index during the acute phase, responders ($36.6 \pm 9.5\%$) demonstrated a higher tendency than nonresponders ($27.9 \pm 10.1\%$). [$p < 0.10$]

4) No significant correlation was observed between the effective level of lithium and the lithium index.

5) No significant correlation was observed between the frequency of side effects and the lithium index.

6) Especially high lithium indices were observed in each of the following cases; Apparent manic-depressive psychosis; Systemic lupus erythematosus subjected to steroid treatment; Manic-depressive psychosis accompanying asthma subjected to steroid treatment; Brain-tumor psychosis.

The elevation of the lithium indices observed in these cases of symptomatic and organic psychosis suggests an increasing lithium uptake by the brain.

はじめに

近年 lithium は躁うつ病をはじめとする感情障害の治療に有効な治療剤として多用されている。無機の陽イオンである lithium が精神病治療に有効である事実から、精神病の病態解明や、lithium の作用機序に関する研究が数多く報告されてきた。ことに lithium の作用が感情障害における無機イオン代謝、アミン代謝などの関係において、もっとも盛んに研究されているが、なお十分に解明されるに至っていない。lithium 治療においては、血漿の lithium 濃度を測定して、ある濃度範囲に保つことが、治療効果を上げ、同時に lithium の副作用を防止するために必要であることが明らかにされている。しかし lithium は用量と血漿濃度の間には相関が認められるものの、個体差が大きいので、血漿 lithium 濃度に加えて、赤血球 lithium 濃度が注目されるに至った。イオン輸送機能において、赤血球と神経細胞とはある程度の類似性を持つことや、¹⁾ 動物実験で脳内 lithium 濃度が血漿 lithium 濃度よりも赤血球 lithium 濃度によりよく相関する。²⁾ などの報告がみられるが、赤血球 lithium 濃度の臨床的意義については、まだ統一された見解がない。最近では赤血球 lithium 濃度の血漿 lithium 濃度に対する百分比、つまり red blood cell lithium index (以下 lithium index) に関する報告

が増えつつある現状である。これらの研究は lithium index と躁うつ病の亜型、lithium 治療効果、lithium 中毒などとの関連について触れているが、さらに遺伝生化学的立場から、遺伝歴を持つ躁うつ病患者に lithium 反応の類縁性があるとする Dorus ら^{3,4)} の報告などがある。本邦においては渡辺ら⁵⁾ の lithium index を、正常者と躁うつ病患者で比較する研究や、鍋山⁶⁾ の精神分裂病、非定型精神病、躁うつ病などの精神病を対象にした、in vitro における lithium index の研究などがある。

そこで lithium 治療中の感情障害が中心となる患者 58 例において血漿、赤血球 lithium 濃度および lithium index を測定し次の項目について検討した。

- 1) 各赤血球 lithium 濃度測定法の比較。
- 2) 健常人における lithium index の時間的経過。
- 3) 男女間における lithium index の差。
- 4) 急性期治療および予防効果における lithium 反応群と非反応群の lithium index の差。
- 5) 副作用の出現したものと、しないものにおける lithium index の差。
- 7) lithium index の特に高いものについての考察。

以上を調べ、lithium index の臨床的意義を明らかにすることを試みた。

対象患者

対象患者は1979年9月より1981年9月までの川崎医科大学精神科外来および入院患者で、lithium 治療中の57例であり、診断はICD分類に従って分類した。躁うつ病は38例のうち循環型30例、躁病型3例、抑うつ型5例、精神分裂病は10例のうち破瓜型2例、潜伏性2例、情動型5例、その他の非定型1例、器質精神病は3例でそのうち全身性紅斑性狼瘡2例、脳腫瘍1例、その他抑うつ神経症1例、不安神経症1例、思春期やせ症3例、行動異常1例であった。なお器質精神病3例、神経症2例、思思期やせ症3例、行動異常1例はすべての統計処理から除いた。

方法

はじめに対象患者の血液50サンプルを用いて赤血球 lithium 濃度を三方法で測定しこれを比較した。

間接法として、

A. Schreinerら⁷⁾による方法で、全血 lithium 濃度、血漿 lithium 濃度、hematocrit により次の計算式で計算する方法。

$$[\text{Li}]_{\text{RBC}} = \frac{[\text{Li}]_{\text{WB}} - (1 - \text{Hct}) [\text{Li}]_{\text{PL}}}{\text{Hct}}$$

[Li] WB=lithium concentration in whole blood; [Li] PL=lithium concentration in plasma; [Li] RBC=lithium concentration in erythrocytes

B. Frazerら⁸⁾による方法で、packed cell の lithium を測定し、これに血漿が3%含まれるものとして、次の計算式で補正する方法。

$$\text{corrected RBC}[\text{Li}] = \frac{\text{observed RBC}[\text{Li}] - 0.03 \times \text{plasma}[\text{Li}]}{1 - 0.03}$$

直接法として、

C. Frazerら⁹⁾による washing method で、washing solution で洗浄し、packed cell として測定する方法。

これらによって測定した結果、平均値、標準偏差は、A: 0.23±0.17 mEq/l, B: 0.21±

Table 1. Comparison of three measurement method

	平均値 ± 標準偏差 (mEq/l)
A	0.23 ± 0.17
B	0.21 ± 0.15
C	0.17 ± 0.13

	相関係数
A-B	0.98
B-C	0.99
A-C	0.96

0.15 mEq/l, C: 0.17±0.13 mEq/l となった (Table 1)。これらの相関をみても、相関係数はAとBの間では0.98、BとCの間では0.99、CとAの間では0.96となった。この結果から、この三方法のいずれで測定しても、赤血球 lithium 濃度を表わしうるといえる。本実験では Frazer⁹⁾ らの方法を多少変更しておこなった (Fig. 1)。即ち約6mlの静脈血をプ

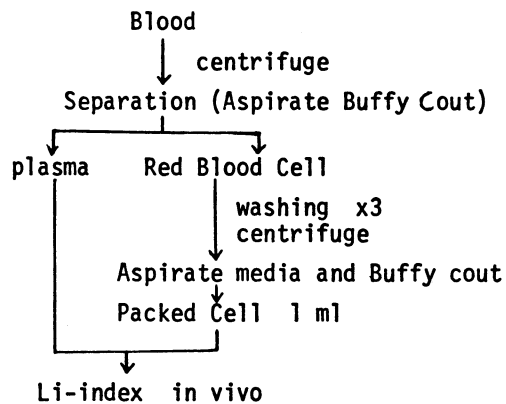


Fig. 1. Method

ラスチック注射器で heparin 採血し、直ちに2000g, 10分間遠沈し、血漿1mlを採取し、再蒸留水で10倍に希釈する。残った血漿と中間浮遊物は取り除く、packed cell は3回 washing solution (Mgcl₂, 75 mM: Sucrose, 85 mM: Tris-MOPS, 10 mM at 4°C) で洗浄する。遠沈は同様に2000g, 10分間である。Packed cell 1 ml を lysing solution (0.001% Triton X-100 double-distilled water) で

10倍に希釈して、希釈した血漿と赤血球は、parkin 原子吸光度計で lithium を測定し、 $\text{lithium index} = (\text{赤血球/血漿 lithium 濃度}) \times 100$ とする。

結 果

はじめに正常健康人である男性31歳を対象として、in vivoにおける血漿、赤血球 lithium 濃度、および lithium index の経時的变化を測

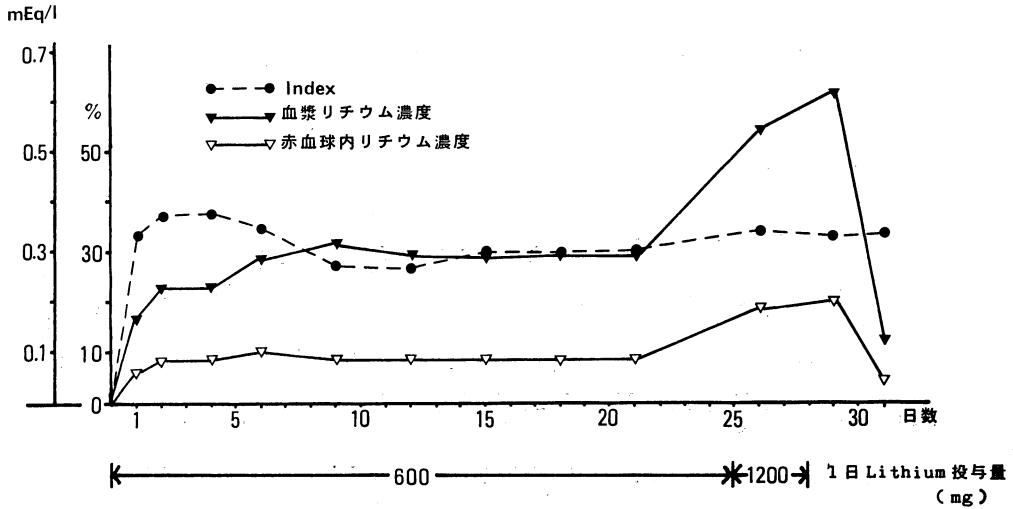


Fig. 2. Lithium concentration in plasma, erythrocyte and lithium index in the time of course

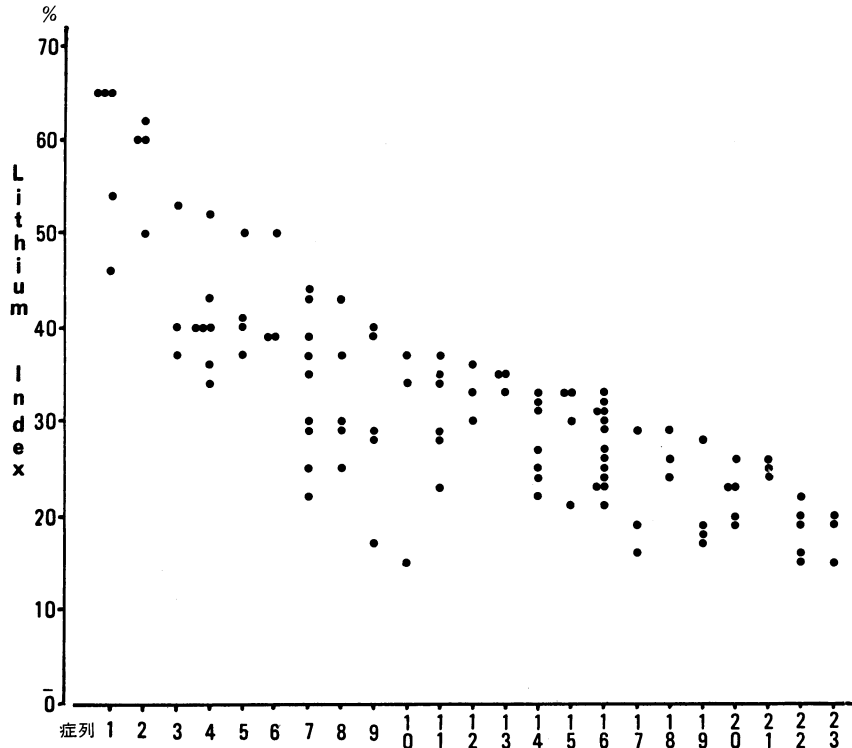


Fig. 3. Individual differences of lithium indexes

定した (Fig. 2). lithium 服用量は 600 mg~1200 mg/日, 3 回分散投与した. lithium index は安定するために約 7 日間を要した. 25 日目に服薬量を 600 mg から 1200 mg としたが, lithium index はほとんど変化しなかった. 28 日目嘔気が出現したため服用を中止, その 2 日後には血漿, 赤血球 lithium 濃度は 1/5 ほどになっていた. これらにより lithium index が安定するには, 少なくとも 1 週間は必要であること. lithium index は lithium 服用量にはほとんど影響がないことがわかった. そこで本実験では lithium index 測定の時はいかならず, 1 週間以上の同一量の lithium を服用する安定期間を設けた後に測定した.

3 回以上の lithium index の測定のおこなわれた 23 例について, その lithium index の

ばらつきを症例ごとに図示した (Fig. 3). Lithium index は 16~65% ときわめて幅広く分布し, 一方同一個体では, 比較的一定値を示した.

次に各臨床的要素によって lithium index を比較したが, Fig. 4 では特に高い lithium index

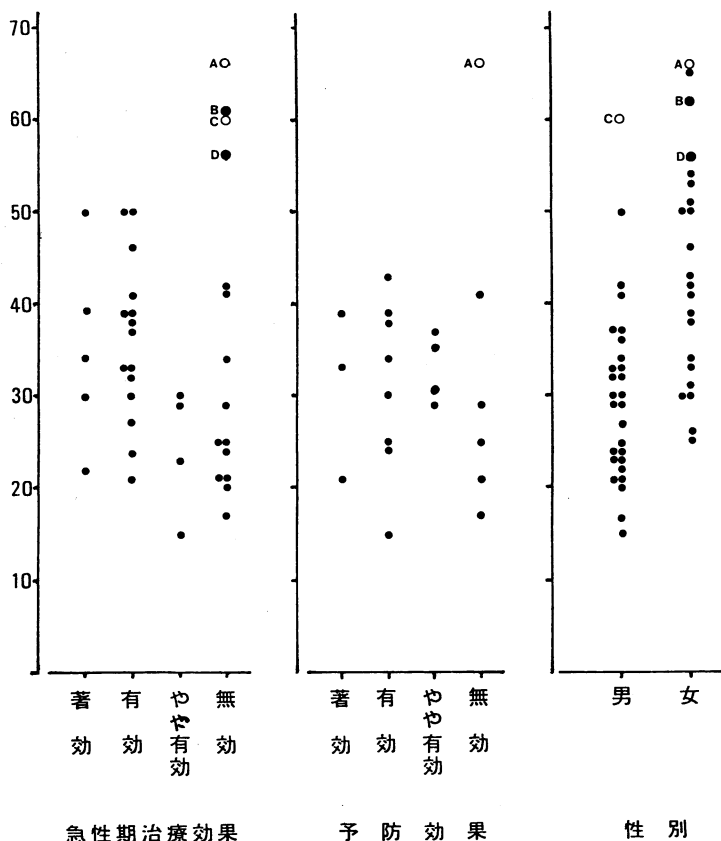


Fig. 4. Lithium relationship between clinical effect and lithium index

を示した症状器質精神病である症例 A, C は ○ 印で図示し, また重症の合併症を起こした症例 B, 中毒症状を示した症例 D は ● 印で図示した.

性別差においてみると (Table 2, Fig. 4)

Table 2. Plasma, erythrocyte lithium concentration and lithium index

性別	血漿 (mEq/l)	赤血球 (mEq/l)	index (%)	予防効果			
				血漿 (mEq/l)	赤血球 (mEq/l)	index (%)	
男性(27例)	0.43±0.16	0.14±0.08	29.6 ± 8.4	有効(11例)	0.33±0.19	0.14±0.12	31.1 ± 8.9
女性(21例)	0.40±0.27	0.15±0.11	39.6 ± 11.8	無効(9例)	0.40±0.13	0.11±0.11	28.3 ± 8.5
有意差	(-)	(-)	p<0.05	有意差	(-)	(-)	(-)
急性期治療効果				副作用・中毒症状			
有効(21例)	0.41±0.19	0.15±0.09	36.6 ± 9.5	あり(8例)	0.46±0.22	0.20±0.14	38.23 ± 9.80
無効(17例)	0.46±0.24	0.15±0.11	27.9 ± 10.1	なし(40例)	0.43±0.28	0.16±0.15	36.27 ± 12.21
有意差	(-)	(-)	p<0.10	有意差	(-)	(-)	(-)

血漿、赤血球 lithium 濃度は男性 0.43 ± 0.16 mEq/l, 0.14 ± 0.08 mEq/l, 女性 0.40 ± 0.27 mEq/l, 0.15 ± 0.11 mEq/l であった。これらはいずれも有意差を示さなかった。一方 lithium index においては、男性 $29.6 \pm 8.4\%$ 、女性 $39.6 \pm 11.8\%$ と女性に有意に高い値を示した。

次に急性期における治療効果および予防効果における、lithium 有効群と無効群について検討した。対象患者の lithium 効果の判定は、原則的には主治医の主観的評価によったが、やや有効例は無効例として取り扱った。また効果判定が不能であった症例は除外したため、全対象中、治療効果判定可能例は 38 例であった。また予防効果判定は急性期治療終了後、lithium 服用を 6 カ月以上維持した症例 20 例において行い、そのうち躁状態あるいは抑うつ状態の再燃が認められなかった症例は 11 例であった。

急性期治療効果と lithium index についてみると、(Table 1) 血漿、赤血球 lithium 濃度は有効群 0.41 ± 0.19 mEq/l, 0.15 ± 0.09 mEq/l、無効群 0.46 ± 0.24 mEq/l, 0.15 ± 0.11 mEq/l でいずれも有意差はみられなかった。Lithium index は有効群 $36.6 \pm 9.5\%$ 、無効群 $27.9 \pm 10.1\%$ で有効群に高い傾向はみられたが有意差はみられなかった。

予防効果と lithium index についてみると、(Table 2) 血漿、赤血球 lithium 濃度は有効群 0.33 ± 0.19 mEq/l, 0.14 ± 0.12 mEq/l、無効群 0.40 ± 0.13 mEq/l, 0.11 ± 0.11 mEq/l であった。また lithium index は有効群 31.1 ± 8.6 mEq/l、無効群 28.3 ± 8.5 mEq/l でいずれも有意差はみられなかった。

次に lithium 副作用の有無によって比較した (Table 2)。対象 48 例中、副作用と思われる症状の出現したものは 8 例であった。これは全体の 17% である。血漿、赤血球 lithium 濃度は副作用のみられるもので、 0.46 ± 0.22 mEq/l, 0.20 ± 0.14 mEq/l、みられないもので、 0.43 ± 0.28 mEq/l, 0.16 ± 0.15 mEq/l、また lithium index は副作用のみられるもので、 $38.23 \pm 9.80\%$ 、みられないもので、 $36.27 \pm$

12.21% であったが、いずれも有意差はみられなかった。

lithium index の高い症例の検討

次に男女間の lithium index の差、急性期治療効果の有無、あるいは予防効果の有無における lithium index の差、副作用の有無における lithium index の差などについて Fig. 4 に示した。先に述べた症状器質精神病、あるいは中毒症状を示した症例 A, B, C, D は Fig. 4 に示した如く 3 例が女性、1 例が男性であった。治療効果の所ではいずれも無効群であった。予防効果の所では判定基準に含まれる症例は症例 A のみであったが、無効群であった。

これらの症例についてもう少し詳しく述べる。

症例 A は 29 歳女性で 5 年ほど前より脱毛、関節痛、レイノー現象などがみられていたが、4 年ほど前より紅斑、蛋白尿が出現し全身性紅斑性狼瘡と診断され、まもなく精神症状として躁状態あるいは幻覚妄想状態が出現した。初診時には腎機能に異常所見はみられなかった。lithium 投与量は 1 日 1200 mg であった。特にこの症例は血漿 lithium 濃度が $0.34 \sim 0.41$ mEq/l とあまり変化がみられないにもかかわらず lithium index は lithium 治療開始より 46% 、 54% 、 65% 、 65% と 2 カ月間にわたり上昇傾向がみられた。この症例は lithium 無効とのことで 2 カ月後に lithium 治療を中止した。

症例 B は 57 歳女性で躁うつ病躁病型で 5 ～ 6 年前発病、その後 4 回目の病相である。今回躁状態で入院中に以前からの持病である喘息が出現、steroid 治療をおこなった。この患者の精神症状に対して lithium 1 日 1200 mg を投与し、若干の改善がみられたように思われたが、再び悪化したため lithium 治療は中止された。この症例では血漿 lithium 濃度が 0.49 mEq/l、赤血球 lithium 濃度が 0.30 mEq/l で、lithium index は 62% であった。

症例 C は 71 歳男性で躁状態で、外来におい

て lithium 600 mg/日投与されていたが、脳腫瘍と診断された。lithium は無効であったので中止された。この症例の血漿 lithium 濃度は 1.35 mEq/l、赤血球 lithium 濃度は 0.81 mEq/l で、lithium index は 60%であった。

症例Dは 68 歳女性で 28 歳の頃より年に 1~2 回の躁状態あるいは抑うつ状態の出現する躁うつ病循環型の患者である。lithium は 600 mg/日のみの投与であったが、嘔気、振戦、ふらつき、全身の脱力、歩行失調などが出現し、lithium 中毒と診断され lithium 治療を中止した。この症例では血漿 lithium 濃度 0.89 mEq/l、赤血球 lithium 濃度 0.50 mEq/l で lithium index は 56%であった。

考 察

血漿 lithium 濃度よりも赤血球 lithium 濃度の方が、脳内 lithium 濃度と高い相関を示すという事実に基づき、lithium の治療効果の予測、予防効果の予測、lithium 中毒の予防と

exchange counterflow 機構による排泄、などに従って行われていることが知られている¹¹⁾¹⁰⁾。また lithium の細胞内蓄積速度は遅いといわれているが、細胞膜における細胞外への lithium の能動輸送排泄係数は、細胞内への拡散による侵入係数の 2 倍以上であるといわれている。¹²⁾ この排泄能力と細胞外の濃度差によって細胞内 lithium 濃度が決定されると考えられている。また Dunner ら¹⁰⁾ は赤血球膜の lithium 排泄係数は遺伝的に規定されたものであると述べている。

この赤血球 lithium 濃度あるいは lithium index が各種の精神状態、症状、性別、lithium への反応性によって異なるとする報告が次第に増加しているが、本邦での組織的な研究はみあたらない。そこで著者は本邦患者を対象として、lithium index の持つ臨床的意義を明らかにするために本研究を行った。

まず lithium index が lithium 投与後どの位の日数で恒常性を示すかを調べた (Fig. 2)

所、約 7 日間を要し、それ以後はほぼ一定の値を保つことが明らかになった。また投与量を普通の治療量である 600 mg から 1200 mg/日に増してみたが、血漿、赤血球 lithium 濃度は上昇したが、lithium index はほとんど変化しなかった。そこで対象患者の血液サンプルの採血は lithium 投与が 7 日以上前からされていた症例に限定した。

Lithium index は個人差が大きく、かなり幅広い分布を示した (Fig. 2) が、

緒言で触れた如く、Dorus ら³⁾⁴⁾ 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 倍を示しており、Fig. 3 はこれとほぼ同様の分布をしめしているが、個人内の測定値は比較的ばらつきが多いこともわかる。これらから lithium index の臨床的意義は、同一人におい

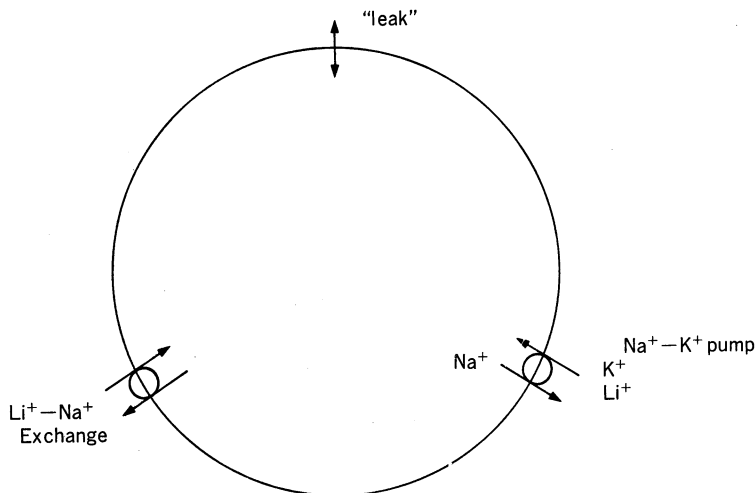


Fig. 5. Li-transport pathways in human red blood cell

いったものに赤血球 lithium 濃度、もしくは lithium index を利用することが次第に増えてきている。

血漿から赤血球への lithium 輸送は Fig. 5 に示すように、①受動輸送、②細胞膜の Na-K pump 機構による能動輸送、③細胞膜の Na-Na

て、その病態、治療経過、副作用などとの関連を調べることがより有意義であるかもしれない、と考えられた。

Lithium 治療においては lithium 投与量や有効血中濃度など欧米患者のデータが、必ずしも本邦において当てはまらない面を持っていることを渡辺¹³⁾は指摘している。赤血球 lithium 濃度と各臨床因子との関連性も、日本人個々の関連を示すことも予想できる。本研究の結果からは赤血球 lithium 濃度あるいは lithium index と臨床的背景との関連のなかで、最も明白に認められた点は、女性患者の lithium index は男性患者のそれより有意に高いという点であった。Lithium index の性別差については、Lyttekens ら¹⁴⁾は躁うつ病の女性患者は男性患者より有意に高いことを *in vivo* の実験結果として報告している。また躁うつ病女性患者は健康女性よりも高いとも報告している。また Rybakowski ら¹⁵⁾¹⁶⁾は躁うつ病患者について *in vivo* で、lithium index は女性が男性よりも有意に高いことを指摘している。著者の *in vitro* の実験においても、健康女性例は健康男性例よりも、常に高い lithium index を示しており、性差は疾病の有無を越えて存在していると考えられる。

次に本研究の結果では、急性期治療効果における、有効群は lithium index が $36.6 \pm 9.1\%$ 、無効群が $27.9 \pm 10.1\%$ と有効群に高い lithium index を示す傾向 ($p < 0.10$) があつた。このことは赤血球への lithium の移行率が、臨床効果の予測にある程度有用である可能性を示している。同様の報告は欧米の研究においても報告されている。Mendels ら¹⁸⁾は lithium に反応するうつ病患者では、lithium index が高いと報告した。この結果は彼ら自身により、ひき続いて検討されるとともに^{11)19)~24)}、感情障害の原因が、生体膜の障害に起因するとした仮説¹⁸⁾を裏づける。しかし lithium index が lithium 反応性予測に利用できないとする反対意見もある。Carroll ら²⁵⁾は lithium 治療中に改善した bipolar 患者 10 例中 7 例、unipolar うつ病患者 15 例中 6 例の、lithium 有効群の lithium

index は、無効群との間に有意差を示さなかつたと報告している。Rybakowski ら²⁶⁾も、lithium 療法を行った 39 名の内因性うつ病患者で、lithium index と反応の間に一定の関係を認めていない。しかしこれら患者を対象とした臨床研究においては、精神症状の場合には対象患者を選択した診断カテゴリーの規定との決定にある程度の不鮮明さがあること、対象患者の性比が一致していないこと、病型の比率が一致していないこと、入院、外来の相異など、さまざまな因子が関与し、結果をあいまいにしていることも考えられる。

次に lithium の予防効果と lithium index の間には関係が認められなかつた。同様に Rybakowski ら¹⁵⁾ Zvolosky ら²⁷⁾ Knorring ら²⁸⁾も lithium index と lithium 予防効果との間に関連性がないと報告している。一方 Cazzullo ら²⁹⁾は lithium 予防効果の認められた 25 名の患者を追跡した結果、lithium index は高低さまざまであるが、再燃した患者では、明らかに lithium index が低かつたと報告している。Mendlewicz ら³⁰⁾³¹⁾³²⁾は lithium index が予後の予測に有用とは考えていないが、双生児研究において、good-response group の lithium index は均一であるのに対し、poor-response group では不均一性を示すことを明らかにしており、lithium の膜透過機構に遺伝規制性の関与があることを示唆している。感情障害そのものの遺伝規制性との関連において、今後の研究が必要であろう。

最後に本症例において、lithium index が高値を示した 4 症例について考察する。

症例 D は lithium 中毒症状の出現した症例であり、lithium index が中毒症状出現の予測に用いられる可能性を示した症例であるといえるであろう。Dunner ら¹⁰⁾も lithium 中毒で入院した患者 2 名に lithium efflux pump activity の著明な抑制を認め、このことが高い lithium index や中毒症状発現に関連すると推定している。Pandey ら³³⁾は lithium 治療開始 14 日後の EEG 変化が、赤血球 lithium 濃度や lithium index と相関すると報告している。神経系の

lithium 中毒発現が EEG 変化と高い相関を示すとの結果⁸⁴⁾³⁸⁵⁾³⁸⁶⁾から興味深い、これには否定的な報告もある³⁷⁾³⁸⁾。lithium 中毒を惹起した本症例は、難治性躁うつ病で、躁状態時には抗精神病薬の追加投与が行われており、これらの抗精神病薬の同時投与が、lithium index を上昇させる可能性も考慮しておかなければならないであろう。

症例 A, C は全身性紅斑性狼瘡と脳腫瘍であり、器質精神病に属する。また症例 B は steroid 使用によって惹起した躁状態であり症状精神病に属する。器質精神病や症状精神病では、しば

しば躁状態または抑うつ状態がみられ、lithium が有効であった症例報告が次第に増加している現況であるが、これらの症例ではいずれも無効であった。また一般には、このような症状器質精神病では、血液脳関門の機構に変化を生じて、脳内 lithium 濃度が増加して、neurotoxicity を生ずる可能性を示唆する報告がみられる³⁹⁾が、具体的な事象を示す報告はみられていない。しかし本研究でみられた症例で、高い lithium index がみられることは、lithium 中毒を起こしやすいことを示しているものと理解できよう。

文 献

- 1) Mendels, J. and Frazer, A.: Alterations in cell activity in depression. *Am. J. Psychiatry*, 131: 1240—1246, 1974
- 2) 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
- 3) Dorus E, Pandv, 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
- 4) Dorus, E., Pandv. 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
- 5) 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. *精神薬療基金研究年報* 6: 207—213, 1979
- 6) 鍋山敏朗: 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 活性とその関係. *岡山医学会雑誌* 90: 1359—1375, 1978
- 7) Schreiner, H. C., Dunner, D. L., Meltzer, H. L., and Fieve, R. R.: The Relationship of the Lithium Erythrocyte: Plasma Ratio to Plasma Lithium Level. *Biol. Psychiatry*. 14: 207—213, 1979
- 8) Frazer, A., Secunda, S. K. and Mendels, J.: A method for the determination of sodium, potassium, magnesium and lithium concentrations in erythrocytes, *Clin. Clim. Acta.* 36: 499—509, 1972
- 9) Frazer, A.: Determination of the ratio of human erythrocyte in vivo. In *Lithium, controversies and unresolved issues*. Edited by Cooper, T. B., Gershon, S., Kline, N. S. and Schou, M. *Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford- Princeton*. 1979. pp. 969—975
- 10) Dunner, D. L., Meltzer, H. L. and Fieve, R. R.: Clinical correlates of the lithium pump. *Am. J. Psychiat.*, 135: 1062—1064, 1978
- 11) Wraae, O., Hillman, H. and Round, E.: The uptake of low concentrations of lithium ions into rat cerebral cortex slices and its dependence on cations. *J. Neurochem.*, 26: 835—843, 1976

- 12) Meltzer, H. L., Rosoff, C. J., Kassir, S. and Fieve, R. R.: Active efflux of lithium from erythrocytes of manicdepressive subjects. *Life Sci.*, 19: 371—379, 1976
- 13) 渡辺昌祐: 炭酸リチウムによる躁うつ病治療, *精神誌* 75: 299—312, 1973
- 14) Lyttkens, L., Söderberg, U. and Wetterberg, L.: Increased lithium erythrocyte/plasma ratio in manic-depressive psychosis. *Lancet*, I, 40, 1973
- 15) Rybakowski, J., Chlopocka, 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
- 16) Rybakowski, J. and Strzyzewski, W.: Red-blood-cell lithium index and long-term maintenance treatment. *Lancet*, I, 1408—1409, 1976
- 17) 河田隆介: ヒト赤血球への lithium とり込みにおよぼす向精神薬の効果. *川崎医学会誌*. 9巻1号に掲載予定
- 18) Menbels, J. and Frazer, A.: Intracellular lithium concentration and clinical response. Toward a membrane theory of depression. *J. Psychiat. Res.* 10: 9—18, 1973
- 19) Mendels, J.: Lithium and depression. In *lithium: Its Role in Psychiatric Research and Treatment*, ed. by Gershon, S. and Shopsin, B., Plenum Press, New York, pp. 253—267, 1973
- 20) Mendels, J.: Lithium in the treatment of depression. *Am. J. Psychiat.* 133: 373—378, 1976
- 21) Scholess, A. P., Frazer, A., Mendels, J., Pandey, G. N. and Theodorides, V. J.: Genetic determination of lithium ion metabolism. 2. An in vivo study of lithium ion distribution across erythrocyte membranes. *Arch. Gen. Psychiat.* 32: 337—340, 1975
- 22) Mendels J. and Frazer, A.: Lithium distribution in depressed patients: Implication for an alteration in cell membrane function in depression. In: *Psychobiology of Depression*, ed. by Mendels, J., Spectrum Pub., New York, pp. 101—122, 1975
- 23) Mendels, J., Frazer, A., Baron, J., Kukopulos, A., Reginaldi, D., Tondo, L. and Caliarì, B.: Introerythrocyte lithium ion concentration and longterm maintenance treatment. *Lancet* I: 966. 1976
- 24) Mendels, J.: Lithium in the treatment of depression. *Am. J. Psychiat.* 133: 373—378, 1976
- 25) Carroll, B. J. and Feinberg, M. P.: Intracellular lithium. *Neuropharmacology* 16: 527, 1977
- 26) Rybakowski, J., Chlopocka, M., Lisowska, J. and Czerwiński, A.: Studies on the therapeutic effectiveness of lithium carbonate in the endogenous depressive syndromes. *Psychiat. Pol.* 2: 129—135, 1974
- 27) Evolsky, P., Dvorakova, M., Vinarova, E., Soucek, K., Dostal, T., Krúlik, R. and Filip, V.: Genetic aspects of lithium ratio in red blood cells and in plasma of manic-depressive patients abstracted. *Activ. Nerv. Sup.* 17: 271—272, 1975
- 28) Knorring, L., Orelund, L., Perris, C. and Wiberg, Å.: Evaluation of the lithium RBC/plasma ratio as a predictor of the prophylactic effect of lithium treatment in affective disorders. *Pharmakopsychiatry* 9: 81—84, 1976
- 29) Cazzullo, C. L., Smeraldi, E., Sacchetti, E. and Bottinelli, S.: Intracellular lithium concentration and clinical response. *Br. J. Psychiat.* 126: 298—300, 1975
- 30) Mendlewicz, J. and Verbanck, P.: Lithium ratio and clinical response in manic-depressive illness. *Lancet* I: 41, 1977
- 31) Mendlewicz, J.: Prediction of treatment outcome: Family and twin studies in lithium prophylaxis and the question of lithium red blood cell/plasma ratios. In: *Lithium: Controversies and Unresolved Issues*, ed. by Cooper, T. B., Gershon, S., Lline, N. S. and Schou, M., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 226—240, 1979

- 32) Mendlewicz, J., Verbanck, P., Linkowski, P. and Wilmotte, J.: Lithium accumulation in erythrocytes of manicdepressive patients: An in vivo twin study. *Br. J. Psychiat.* 133: 436—444, 1978
- 33) Pandey, G. N. and Davis, J. M.: A procedure for the determination on Li⁺ ratio in vitro of human erythrocytes. In: *Lithium Controversies and unresolved issues*, ed. by Cooper, T. B., Gershon, S., Kline, N. S. and Schon, M., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 969—975, 1975
- 34) Johnson, G., Gershon, S. and Hekimian, L. J.: Controlled valuation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states: An interim report. *Comp. Psychiat.* 9: 563—573, 1968
- 35) Bukowczyk, A., Horodnicki, J., Wasik, A. and Janicka, B.: The behavior of lithium ion concentration levels in plasma and erythrocytes during the treatment of psychoses with lithium carbonate. *Psychiat. Pol.* 2: 137—142, 1974
- 36) Hewick, D. S. and Murray, N.: Red blood cell levels and lithium toxicity. *Lancet* II: 473, 1976
- 37) Carroll, b. J. and Feinberg, M. P.: Intercellular lithium, abstracted. *Am. Psychiat. Assoc. Sci. Proc.* 130: 150, 1977
- 38) Worrall, E. P., Moody, J. P. and Naylor, G. J.: Lithium in non-manic-depressives: Antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br. J. Psychiat.* 126: 464—468, 1975
- 39) 渡辺昌祐, 江原 嵩: 躁うつ病以外の疾患に対するリチウム治療の現況—第一報. 精神疾患に対する有用性について. *臨床精神医学* 11: 1287—1303, 1982