

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)

Effects of Neuroleptics on Lithium Transport in Human Erythrocyte

Ryusuke Kawada

Department of Psychiatry

(Accepted on November 29, 1982)

ヒト赤血球への lithium とり込みに及ぼす各種向精神薬の影響を *in vitro* において検討した. phenothiazine 誘導体である perphenazine, chlorpromazine, thioridazine と iminodibenzyl 系化合物である carpipramine に lithium index を上昇させる作用が認められた. index の上昇率は perphenazine, carpipramine, chlorpromazine, thioridazine の順で, もっとも高い perphenazine において 10^{-4} モル濃度で control の 7 倍に達した. 一方, butyrophenone 誘導体である haloperidol, 三環抗うつ剤である amitriptyline, imipramine, indol 誘導体である oxypertine, benzodiazepine 誘導体である diazepam には lithium index を上昇させる作用はみられなかった. 以上のことから, lithium と向精神薬の併用が lithium 中毒発現の機序の一因となり得ることを考察した.

The effect of various neuroleptic drugs on lithium uptake in the human erythrocyte *in vitro* was the subject of the study. Increase of the lithium index was observed in the following: perphenazine chlorpromazine and thioridazine (phenothiazine derivatives); and carpipramine (an iminodibenzyl derivative).

The lithium index increase in the order of the highest to the lowest is: perphenazine; carpipramine; chlorpromazine; and thioridazine. Perphenazine showed the highest increase: 7 times as high as the control in 10^{-4} M.

No increase was observed in the following, however: haloperidol (a butyrophenone derivative); oxypertine (an indole derivative); amitriptyline and imipramine (tricyclics); and diazepam (a benzodiazepine derivative).

The author proposes that lithium and various neuroleptics interaction may cause a lithium toxic reaction.

Key Words ① Lithium index ② Neuroleptics ③ Human erythrocyte

はじめに

前報¹⁾において, 躁うつ病などの感情異常を示した患者の lithium index について報告し,

その臨床的意義を考察した. 提示した症例のなかに, 全身性紅斑性狼瘡の精神症状として躁状態の出現した症状精神病, 躁うつ病躁病型として治療中に脳腫瘍と診断された器質精神病, 躁

うつ病躁病型で喘息を併発し steroid 治療をした症例、躁うつ病循環型で治療中に脱力、歩行失調、振戦、ふらつき、嘔気などの lithium 中毒を起こした症例などでは、lithium index がそれぞれ 65%、60%、60%、56% と特に高い値を示し注目された。lithium 療法においては一般に、有効血中濃度は 0.3~1.2 mEq/l であることが指摘されており、血漿 lithium 濃度が 2.0 mEq/l を越えると lithium 中毒が発生しやすくなるといわれている。反面、血漿 lithium 濃度が中毒濃度に達していなくても lithium 中毒が発生した症例の報告もある。このような症例での lithium index についての報告はないが、何らかの原因により脳内への lithium とり込みが増大して lithium 中毒を発生したと考えられる。また、lithium 中毒例では抗精神病薬との併用によって起こったとする報告がほとんどを占めている。

lithium 治療においては、治療有効濃度と中毒濃度の幅が狭く、すなわち therapeutic index が狭いので lithium が他剤と併用される場合には、薬物相互作用によって血清 lithium 濃度が影響を受けるとする多数の研究報告があり、渡辺ら¹⁾はこの点について総覧を発表している。そこで、躁うつ病治療に繁用される向精神薬である chlorpromazine, perphenazine, carpipramine, thioridazine, haloperidol, amitriptyline, imipramine, oxyperline, diazepam などの lithium index に及ぼす影響を in vitro において検討し、lithium と向精神薬併用による問題点の一部を明らかにすべく、実験を試みた。

対 象

第1報¹⁷⁾で示したように lithium index は個体差が大きい一方、一個体においては比較的一定した lithium index を示していたこと、あるいは鍋山ら¹⁸⁾の同様の報告に基づいて、対象は健康者である 31 歳男性と 26 歳女性より採血を行った。

方 法

Lithium index の測定には Pandey ら²⁾による方法の変法を用いた。まず、プラスチック注

射器で約 5 ml の静脈血を heparin 採血し、直ちに 2000 g, 10 分間遠沈を行い血漿と血球を分離して、中間の浮遊層は除いた。赤血球は 10 倍の cold washing solution で 1 回洗い packed cell 1.5 ml をそれぞれの濃度の向精神薬の加えられた lithium loading solution 15 ml に浮遊し、37°C, 30 分間 shaking incubation した。incubation 後直ちに 2000 g, 10 分間遠沈し、lithium loading solution を除き、4 回 washing solution で洗浄した。そして steady state incubation solution 15 ml に 0.75 ml の packed cell を浮遊し、37°C, 24 時間 shaking incubation し、直ちに 2000 g, 10 分間遠沈を行い、steady state incubation solution を除き、続いて washing solution で 4 回洗浄した。packed cell とした赤血球 0.5 ml は lysing solution で 10 倍に希釈し、先に除いて 10 倍に希釈した steady state incubation solution と共に Perkin Elmer 503 原子吸光分光光度計により、lithium 濃度を測定した。それぞれ 3 回ずつ実験を行った。

lithium loading solution に加えられた向精神薬の濃度は 10^{-5} モル濃度、 5×10^{-5} モル濃度、 10^{-4} モル濃度の 3 種類としたが、carpipramine, thioridazine においては 10^{-4} モル濃度で溶血が起こったため 7×10^{-5} モル濃度とした。上記溶液の組成は次の通りである。

1. lysing solution ;
0.001% Triton X-100 double-distilled water
2. washing solution ;
MgCl₂ 75 mmoles, sucrose 85 mmoles, Tris-MOPS 10 mmoles, PH 7.4, at 4°C
3. lithium loading solution ;
LiCl 100 mmoles, NaCl 40 mmoles, KCl 5 mmoles, glucose 10 mmoles, Tris-MOPS 10 mmoles, PH 7.4, at 37°C
4. steady state incubation solution ;
NaCl 142 mmoles, KCl 5 mmoles, NaCl₂-HPO₄ 1 mmoles, glucose 10 mmoles, LiCl 15 mmoles, Tris-MOPS 10 mmoles, PH 7.4, at 37°C

結 果

本実験に用いた in vitro の実験系における medium, 赤血球の lithium 濃度と lithium

Table 1. Effect of neuroleptics and ataraxics on Li⁺ transport into human erythrocyte

Drug		Lithium Concentration (mEq/l)		Lithium Index RBC/Medium (%)
		Medium	RBC	
None	Case A	1.351±0.045	0.238±0.021	17.67±2.02
		1.328±0.039	0.232±0.019	17.44±0.92
		1.329±0.042	0.232±0.012	17.46±0.45
	Case B	1.221±0.023	0.318±0.042	26.11±3.94
		1.215±0.060	0.368±0.010	30.23±2.17
		1.250±0.069	0.364±0.009	29.29±2.30
Perphenazine	Case A	1.278±0.066	0.326±0.096	25.64±7.58
		5×10 ⁻⁵ M 1.279±0.028	1.052±0.249	81.83±17.91
		10 ⁻⁴ M 1.416±0.033	2.084±0.207	147.09±12.99
	Case B	1.283±0.052	0.357±0.077	27.75±5.51
		5×10 ⁻⁵ M 1.416±0.141	1.105±0.244	77.66±10.49
		10 ⁻⁴ M 1.354±0.071	2.350±0.173	174.61±21.30
Carpipramine	Case A	0.998±0.057	0.312±0.018	31.25±1.67
		5×10 ⁻⁵ M 1.081±0.021	1.037±0.031	96.06±4.25
		7×10 ⁻⁵ M 1.093±0.018	1.354±0.061	124.13±3.73
	Case B	1.062±0.041	0.444±0.007	41.93±2.10
		5×10 ⁻⁵ M 1.084±0.089	1.103±0.241	101.53±19.64
		7×10 ⁻⁵ M 1.072±0.042	1.482±0.061	138.59±10.91
Chlorpromazine	Case A	1.182±0.019	0.258±0.037	21.90±3.39
		5×10 ⁻⁵ M 1.187±0.012	0.524±0.054	44.14±4.96
		10 ⁻⁵ M 1.232±0.071	0.945±0.046	76.96±4.95
	Case B	1.191±0.042	0.393±0.036	33.13±4.03
		5×10 ⁻⁵ M 1.182±0.012	0.869±0.039	73.49±1.43
		10 ⁻⁴ M 1.232±0.071	1.199±0.012	100.35±2.24
Thioridazine	Case A	1.294±0.105	0.179±0.024	13.83±1.18
		5×10 ⁻⁵ M 1.355±0.180	0.339±0.014	25.29±3.22
		7×10 ⁻⁵ M 1.415±0.121	0.785±0.078	55.41±0.92
	Case B	1.272±0.170	0.208±0.051	17.07±5.73
		5×10 ⁻⁵ M 1.244±0.080	0.402±0.011	32.46±1.95
		7×10 ⁻⁵ M 1.389±0.025	0.807±0.038	58.08±1.25
Haloperidol	Case A	1.264±0.066	0.268±0.029	21.22±1.51
		5×10 ⁻⁵ M 1.213±0.005	0.262±0.026	21.59±2.17
		10 ⁻⁴ M 1.233±0.056	0.266±0.010	21.61±0.14
	Case B	1.215±0.007	0.352±0.071	29.01±5.95
		5×10 ⁻⁵ M 1.213±0.005	0.355±0.068	29.18±5.69
		10 ⁻⁴ M 1.235±0.055	0.362±0.058	29.61±5.79

Drug		Lithium Concentration (mEq/l)		Lithium Index RBC/Medium (%)
		Medium	RBC	
Amitriptyline	Case A			
	10 ⁻⁵ M	1.191±0.007	0.274±0.021	22.98±1.87
	5×10 ⁻⁵ M	1.182±0.048	0.308±0.029	25.97±1.37
	10 ⁻⁴ M	1.194±0.038	0.389±0.053	32.51±3.53
	Case B			
	10 ⁻⁵ M	1.110±0.073	0.326±0.010	29.61±2.99
5×10 ⁻⁵ M	1.124±0.054	0.395±0.097	35.15±0.87	
10 ⁻⁴ M	1.143±0.095	0.421±0.090	37.04±2.57	
Imipramine	Case A			
	10 ⁻⁵ M	1.120±0.007	0.273±0.011	24.35±0.82
	5×10 ⁻⁵ M	1.122±0.010	0.293±0.037	26.07±3.08
	10 ⁻⁴ M	1.111±0.010	0.265±0.009	23.87±0.61
	Case B			
	10 ⁻⁵ M	1.110±0.020	0.352±0.036	31.70±2.74
5×10 ⁻⁵ M	1.118±0.006	0.338±0.026	30.23±2.42	
10 ⁻⁴ M	1.100±0.014	0.308±0.059	28.05±5.77	
Oxypertine	Case A			
	10 ⁻⁵ M	1.190±0.112	0.283±0.013	23.76±1.09
	5×10 ⁻⁵ M	1.167±0.062	0.259±0.011	22.24±1.67
	10 ⁻⁴ M	1.143±0.024	0.243±0.023	21.30±2.30
	Case B			
	10 ⁻⁵ M	1.181±0.073	0.375±0.013	31.83±0.94
5×10 ⁻⁵ M	1.124±0.019	0.329±0.035	29.29±3.25	
10 ⁻⁴ M	1.143±0.037	0.328±0.026	28.77±3.23	
Diazepam	Case A			
	10 ⁻⁵ M	1.157±0.014	0.230±0.020	19.89±1.64
	5×10 ⁻⁵ M	1.162±0.034	0.246±0.040	20.96±2.90
	10 ⁻⁴ M	1.215±0.048	0.235±0.018	19.34±1.63
	Case B			
	10 ⁻⁵ M	1.198±0.012	0.381±0.074	31.80±5.99
5×10 ⁻⁵ M	1.139±0.014	0.331±0.020	29.04±1.70	
10 ⁻⁴ M	1.168±0.019	0.323±0.022	27.70±2.20	

(Triplicate determination)

index を **Table 1, Fig. 1** に示し, さらに向精神薬を添加した場合のそれぞれの値を示した.

Medium 中の lithium 濃度は各実験例によって多少の差はあるもののほぼ 1.2 mEq/l を保っていたが, 赤血球 lithium 濃度は対照と比較し, perphenazine, carpipramine, chlorpromazine, thioridazine において著明に上昇した. **Fig. 1** では縦線が症例A, 横線が症例Bであり, perphenazine の 5×10⁻⁵ モル濃度のところを除いてはすべて, 症例B(女性例)の方が常に高い index を示した, また, control に

みられる如く, 症例A では lithium index は 17.44~17.67%, 症例B では 26.11~30.23% と, 同一個体内では比較的一定した値を示した.

向精神薬添加実験では, 各種薬剤の濃度が 10⁻⁵ モル濃度では control とほとんど差がみられないが, 5×10⁻⁵ モル濃度以上では著明な index の上昇を示した. perphenazine においてもっとも高い index を示し, 5×10⁻⁵ モル濃度では約 80% の index (control の約 7 倍) に達した. carpipramine においては 5×10⁻⁵ モル濃度で約 99% (control の約 4 倍), 7×10⁻⁵

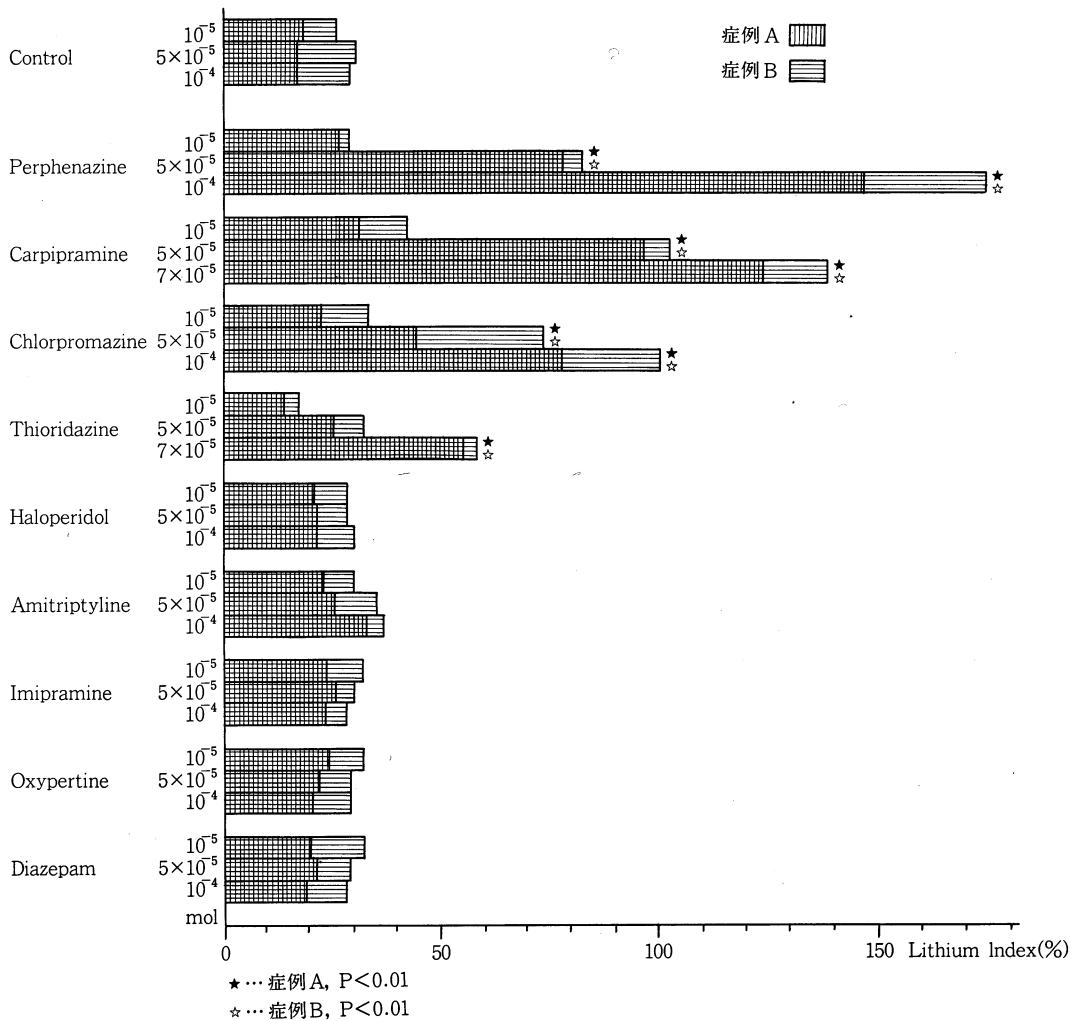


Fig. 1. Effect of neuroleptics and afaraxics on lithium index

モル濃度で約 131% (control の約 5 倍), chlorpromazine においては 5×10^{-5} モル濃度で 59% (control の約 2 倍), 10^{-4} モル濃度で 89% (control の約 4 倍), thioridazine においては 5×10^{-5} モル濃度で 29%, 7×10^{-5} モル濃度で 59% (control の約 3 倍) であった。

一方, haloperidol, amitriptyline, imipramine, oxypertine, diazepam などについてみると, amitriptyline において若干上昇傾向を示していたほかは control とほぼ同程度の index を示した。

以上の結果から, phenothiazine 誘導体である

perphenazine, chlorpromazine, thioridazine と iminobenzyl 系化合物である carpipramine に lithium index を上昇させる作用がみられ, 一方, butyrophenone 誘導体である haloperidol, indole 誘導体である oxypertine, 三環抗うつ剤である amitriptyline と imipramine, benzodiazepine 誘導体である diazepam には lithium index を上昇させるような十分な作用はみられなかった。Table 2 には control の lithium index で各薬剤添加実験の lithium index を除し, $\times 100$ した値を, 薬剤別, 濃度別, 報告者別に示した。

Table 2. Relationship between lithium index (percent control ratio) and concentrations of neuroleptics

concentration	5×10^{-6} mol	5 ng/ml	10^{-5} mol	3×10^{-5} mol	50 ng/ml	5×10^{-5} mol	7×10^{-5} mol	10^{-4} mol	500 ng/l	500 ng/ml
Perphenazine										
Kawada			112			333		671		
Ostrow			133	224						
Chlorpromazine										
Kawada			117			246		371		
Ostrow			122	156						
Pandey	104		113			150				
Mori					113				116	121
Thioridazine										
Kawada			63			120	242	—		
Ostrow			139	202						
Pandey	117		158			—				
Haloperidol										
Kawada			104			104		108		
Ostrow			100	112						
Pandey	100		100							
Mori	111		114						120	

考 察

ヒト赤血球への lithium とり込みに及ぼす向精神薬の効果に関する in vitro の実験はすでに, Pandey ら (1979)³⁾, Ostrow ら (1980)⁴⁾, 森ら (1981)⁵⁾ の報告がある. 実験方法については, 著者の方法と Pandey, Ostrow のものとはよく類似している. 一方, 森らの方法は, steady state solution により長時間の incubation を行っていない点, また, 対象例が多数者から採られた点などで異なっているが, これら3者の実験結果を著者の実験結果と比較すると **Table 2** のようになる. これらはすべて, control の lithium index を 100 として算出した値(%)である. 今回の著者の研究の各薬剤の濃度を3段階に設定した.

各薬剤における治療有効濃度については perphenazine 1~6 ng/ml, thioridazine 2.5~6.5 ng/ml, chlorpromazine 50~500 ng/ml, haloperidol 5~15 ng/ml, imipramine 150~300 ng/ml などの報告⁶⁾はあるが, その他薬剤をはじめ抗精神病薬, 抗うつ剤, 抗不安剤などの有

効血中濃度についての十分なデータが準備されている段階ではない. しかし, この濃度は各薬剤について臨床的な治療有効濃度を十分に包含しようとしたものである. perphenazine についてみると 10^{-5} モル濃度においては著者の結果は Ostrow と比較的近い値となっている. 3×10^{-5} モル濃度では著者の結果の 10^{-5} モル濃度と 5×10^{-5} モル濃度の値のちょうど中間である. また, perphenazine の濃度が 10^{-4} モル濃度になると control の約 6.7 倍まで上昇することが本実験からわかった. chlorpromazine においても perphenazine の場合と同様に 10^{-5} モル濃度においては本実験結果と Pandey の結果は比較的近い値であるが, 5×10^{-5} モル濃度と同剤の有効血中濃度といわれている濃度に近づくとかなり高い値となっている. thioridazine において本研究の結果は Ostrow, Pandey に比べ lithium index 増加作用が比較的低くなっている. haloperidol においては Ostrow, Pandey, 著者の実験結果はいずれも control とほぼ同じ lithium index となっているが, 森らのみは明らかな有意の lithium index 上昇

作用を報告している。森らの実験方法が本実験でとられた方法と異なっているため、比較することは困難であるが、少なくとも phenothiazine 誘導体の一部には lithium index を上昇させる作用があることは明らかである。

Ostrow ら⁴⁾ は 30 名の躁うつ病患者について、drug-free の治療前期に採血し、in vitro 実験で lithium index を測定し、その後 lithium 治療を行って in vivo における lithium index を測定し、in vitro と in vivo における lithium index の相関を研究している。彼らの成績では $Y=1.002X-0.007$, $r=0.991$ にて両者が高い相関を示すことを報告している。このことからしても、in vitro での実験で認められる抗精神病薬の lithium の赤血球とり込み促進効果は、また本実験における in vitro の薬剤の濃度と臨床上的治療濃度と指摘されている薬剤濃度がほぼ同水準であるところからしても、当然ながら in vivo においても起こっていると考えられる。このことがいかなる臨床的意義を持っているか、現在のところ明らかではないが、今後の研究が必要であろう。ただ、現在までに抗精神病薬との併用による lithium 中毒の報告がたびたびみられている。たとえば Cohen ら⁷⁾ は haloperidol との併用による重症 lithium 中毒を 4 例報告し、さらに一部の症状が遷延したことを報告している。Degkwitz ら⁸⁾ は lithium 単独服用者と lithium と抗精神病薬併用服用者とを比べ、併用したものに手指振戦、口渇、嘔吐、歩行失調が多くみられる

と報告している。Loudon ら⁹⁾ は haloperidol との併用により tardive dyskinesia の発症した 4 症例を報告している。Krishna ら¹⁰⁾ は 28 名の haloperidol との併用療法を行った患者のうち 1 名に重症 lithium 中毒が発生したと報告している。Lauter ら¹¹⁾ は chlorpromazine との併用による てんかん性けいれん発作の 3 症例、Spring ら¹²⁾ は thioridazine との併用による lithium 中毒の症例を報告している。築城ら¹³⁾ は levomepromazine 併用により遷延する小脳症状を伴った急性脳症の 1 例、江原ら¹⁴⁾ は脳波異常と小脳症状の遷延した急性 lithium 中毒の 1 例を報告している。

一方、Baastrup ら¹⁵⁾、Shopsin ら¹⁶⁾ は併用による危険性に否定的な意見を持っている。これらの報告をみると、haloperidol との併用による lithium 中毒発生が目立っている。このことが本実験結果と一致しない。この点が今回もっとも問題となるが、あるいは、haloperidol との併用による lithium 中毒というより、むしろ haloperidol 自体による悪性症候群と思われるような症状が先行して、発熱、発汗など全身症状が lithium 中毒を起こしやすくなった結果、lithium 中毒を発生させたと考えられる症例もみられる。

どちらにしろ、lithium 中毒の原因としては多くのものが存在するであろう。おそらくはこれら抗精神病薬の一部のものが lithium index を上昇させるという事実も、その機序の一つと考えることができる。

文 献

- 1) 渡辺昌祐, 江原 嵩: 躁病治療におけるリチウムと他剤併用. 臨床精神薬理 5(4): 235—247, 1983
- 2) Pandey, G. and Davis, J.: A procedure for the determination of Li^+ ratio in vitro of human erythrocyte. In *Lithium, controversies and unresolved issues*, ed. by Cooper, T. B., Gershon, S., Kline, N. S. and Schou, M. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton. 1979, pp. 969—975
- 3) Pandey, G., Goel, I. and Davis, J.: Effect of neuroleptic drugs on lithium uptake by the human erythrocyte. Clin. Pharmacol. Ther. 26: 96—102, 1979
- 4) Ostrow, D. G., Southam, A. S. and Davis, J. M.: Lithium-drug interactions altering the intracellular lithium level; An in vitro study. Biol. Psychiatry 15: 723—739, 1980
- 5) 森 弘文, 川原伸夫, 宮永和夫, 町山幸輝: 赤血球へのリチウム取りこみにおよぼす向精神薬の効果. 精神薬療基金研究年報, 第13集, 197—201, 1981

- 6) 高橋 良, 吉本静志: 向精神薬血中濃度測定の臨床的意義. 臨精医 7:747-759, 1977
- 7) Cohen, W. J. and Cohen, N. H.: Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. JAMA. 230:1283-1287, 1974
- 8) Degkwitz, R., Consvruch, U., Haddenbrock, S., Neusch, B., Oehlert, W. and Unsöld, R.: Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung mit Neuroleptika und Lithium. Klinische Nervenarzt 47:81-87, 1976
- 9) Loudon, J. B. and Waring, H.: Toxic reactions to lithium and haloperidol. Lancet II:1088, 1976
- 10) Krishna, N. R., Taylor, M. A. and Abrams, R.: Combined haloperidol and lithium carbonate in treating manic patients. Comp. Psychiat. 19:119-120, 1978
- 11) Lauter, H. and Middelhoff, H. D.: Cerebrale Anfälle bei der Lithiumtherapie. Nervenarzt 40:549-551, 1969
- 12) Spring, G. K.: Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. J. clin. Psychiatry 40:135-138, 1979
- 13) 築城 檀, 藤井 薫, 立石紀昭: 遷延する小脳症を伴った, リチウム, 向精神薬併用による急性脳症の一例. 第24回九州精神神経学会. 福岡. 11月. 1976
- 14) 江原 嵩, 渡辺昌祐, 東 漸: 脳波異常と小脳症状の遷延した急性リチウム中毒の一例. 臨精医 6:1507-1512, 1977
- 15) Baastrup, P. C., Hollnagel, P., Sørensen, R. and Schou, M.: Adverse reactions in treatment with lithium carbonate and haloperidol. JAMA. 236:2643-2646, 1976
- 16) Shopsin, B., Johnson, G. and Gershon, S.: Neurotoxicity with lithium: Differential drug responsiveness. Int. Pharmacopsychiatry 5:170-182, 1970
- 17) 河田隆介: 赤血球/血漿 lithium 比 (lithium index) の臨床的研究. 川崎医学会誌 9:15-25, 1983
- 18) 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. 岡山医学会誌 90:1359-1375, 1978