

“躁うつ病とリチウム塩”

Morgens S. ら：

躁病のリチウム塩投与による治療

Schou, Morgens, Juel-Nielsen, N., Strömngren, E. and Voldby, H. : The treatment of manicpsychoses by the administration of lithiumsalts.

[J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17 : 250-260, 1954]

訳：鈴木 喜八郎（弘前大学医療技術短期大学部作業療法学科教授）

現代的臨床精神薬理学の嚆矢は、1952年、Dely と Donikel によるクロルプロマジン（CPZ）の精神病治療への導入にあるといわれることが多い。

しかし John F. J. Cade が Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. The medical journal of Australia, 36 : 349-352, 1949 において向精神薬としてのリチウム（Li）の効果を報告している。すなわち Li は催眠作用を示さず鎮静効果を發揮して明白な抗躁効果を表わし、その程度は不穏、衝動、放縱な気分を治める前頭葉白質切截術に勝るとも劣らないであろうと主張している。これは CPZ 治療に先立つ3年も以前のことであって、現代的臨床精神薬理学の嚆矢はここにあるのではないと思われる。

ところがオーストラリアで発表されたため情報が伝わり難かったこと、臨床精神薬理学に関する知識と関心が低かった当時の精神科医は原子量6.94の余りにも単純な無機物質であるLiが精神症状を改善するなどにわかに信じなかったことなどから Cade の論文は顧みられなかった。

1987年の今日、Li は躁うつ病の治療および病相予防に欠くことができない薬物として用いられている。この現状に至るには、1970年8月29日に開催された第1回炭酸リチウム研究会（第1回炭酸リチウム研究会要旨、大正製薬株式会社）、炭酸 Li と CPZ を用いた二重盲検法による躁病に及ぼす臨床効果と副作用は Li が CPZ より勝ること（躁病研究会、執筆者 高橋良：臨床評価、2 : 33, 1974）、渡辺らの総説（精神医学、16 : 1028, 1974）、特集・炭酸リチウムの薬理と臨床（臨床精神医学、6巻（10号）：1977）、1981年4月12日に Aarhus 大学（デンマーク）の Mogens Schou が来日のもとに開催された日本リチウム第1回集会（特集・リチウムの臨床と基礎、精神医学、24巻（2号）：1982）および国内外の文献によるところが多いと思われる。

このようにLiによる躁うつ病の治療・予防効果、中毒・副作用のみならず、Li-ベビーの存在を周知させたのは外ならぬ Mogens Schou である。その業績に対してアンナモニカ財団が1969年度の最優秀賞を授与した（高橋良：精神医学、24 : 120, 1982）。

そこで、M. Schou が J. F. J. Cade の報告に着目して行なったLi治療に関する最初の研究 Schou, M., Juel-Nielsen, N., Strömngren, E. and Voldby, H. : The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17 : 250-260, 1954 の拙訳を試みる。次に本論文において、躁病に対する Li の躁うつ病に対する作用

機序を解明することの重要性を述べていることもあるため、現在のところ考えられるLiの作用機序に触れて補遺としたい。(鈴木喜八郎)

1949年に Cade はモルモットに Li イオンを投与し、鎮静薬と類似の作用を偶然に発見したことに引き続き、Li 塩による躁病の治療を導入した。Ashburner(1950)、Noack と Trautner (1951. 訳者、以下著者二人以上の時は最初のそれを記す) もまたこの治療の躁病に対する有益な効果を報告している。

以上の報告によると、Li 治療の有効性は劇的である。そしてこの研究がとりわけ精神科医へより重要な普遍的関心を起こさずに終わったことにむしろ驚きを感じる。おそらく、臨床効果を得るために要すると報告された投与量が中毒症状を惹起する薬物量と接近していることがその理由の一つであろう。外のそれは多分新たな精神医学的治療の結果に基づく臨床効果を数量化する方策にのっとって外の精神科医達に伝達する際に遭遇する手段の困難さにあったのであろう。精神医学的治療的確な評価は次の理由の故に極めて面倒である。(1)精神病の重症度を客観的かつ数量的に判定することは頻々困難であるか不可能であり、一般に新たな治療効果の評価は臨床的判断に基づかざるを得ない。(2)特別な予防措置を取らない限り、治療効果とその判定は研究者に劣らず患者にも陰陽にある暗示性によって粗雑な歪曲を免れない。(3)あらゆる精神病、ことに躁病とうつ病は持続と病勢に自然変動を示す。このため一貫した治療の実行に伴って生ずる改善が自生的なのか行なった治療によるものなのか常に明白であるとは限らない。

今回の研究の目的はこれらの間違いと不確実の原因を可及的に多く減らすような方法にのっとり躁病に関する Li 治療を厳密に検討することである。

対 象 と 方 法

患者 —— 対象は躁病患者38例、女性21例と男性17例から成る。これは临床上2群に区別されると思われる。

定型的症例群 —— 非定型的症状の一つをも示さず、疾患のどの時期においても躁うつ病の診断に関し疑いのない純粋な躁病であった。妄想はあるにせよ、患者の気分と明らかに合致する(ほぼ二次性の)ものであった。幻覚は欠くか目立つものではなかった。これらの患者との接触はいつでも容易に得ることができた。

非定型的症例群 —— 臨床像は多少なりとも非定型的症状、すなわち気分と明確な関連はなく、多分に偏奇した情動の背景が認められる妄想、挿間症というよりは頻発する性質の幻覚、緘黙と接触障害がある期間、粗野なヒステリー性の症状などで彩られていた。しかしながら、疾患の経過および純粋な病相の頻回にわたる出現は躁うつ病の診断につき何らの疑問を残さなかった。

臨床評価 —— Li 治療下の患者を病棟職員および精神科医による観察が確実となるように多少は特別な病棟にすべて収容した。患者の情動水準と運動活動性を、躁病の種々な病勢を指す +、++ と +++ の評価を用いた3点尺度に基づき毎日登録した。

Li投与 —— 数人の患者には Li を一定期間非比較試験で投与した。外の患者には盲検計画を適用した。患者には一般に2週の短期間、Li 塩または偽薬を投与した。生化学者が一連番号を附した箱に錠剤を分配し、患者、病棟職員と同じく精神科医も錠剤が Li かまたは偽薬かは分からなかった。生化学者は患者をみないか臨床評価には参画しなかった。2週ごとに薬物を無

秩序に Li から偽薬へ変更した。その反面、Li から Li へ、偽薬から偽薬への変更も採用した。錠剤の各一連の中味は臨床結果が評価されない（略）間は公開しなかった。すべての錠剤は同じ容積と色彩とにした。これを粉末化し味覚の相違を隠すために十分な砂糖を加えて投与した。すべてを嚥下することを確認すべく留意した。

Li 塩は炭酸 Li、クエン酸 Li と塩化 Li であり、これらの錠剤は等量の Li を含有した。錠剤の Li 含量を時々分析し照合した（括弧内を略す）。偽薬錠剤は乳糖と炭酸ナトリウム（訳者、以下 Na）または炭酸カリウム（同じく K）を含んでいたが、後者の 2 つは炭酸 Li と等量の炭酸を含有した物であった。

患者は塩化 Na 摂取を制限していない普通の病院食をとった。鎮静薬などの臨時的薬物はできるだけ避け、かつ ECT は Li 治療中には行なわなかった。一斉の薬物を短期間中断し（略）、Li 治療を実施した。

Li 投与量は症例紹介の際に明らかにするが、Noack ら（1951）が用いたそれと同程度であった。しかし若干少なく一般に炭酸 Li 0.9-1.8g/日 に相当する 24-48mEq/日 であった。数例にのみこれ以上の薬物量を投与した。

臨床検査 —— 研究の初期には脈拍数、血圧、体温を連日測定したが、後にこれらは日常検査としては不必要であることが判明した。Li 塩と偽薬の両者での治療中には次の臨床検査、すなわちヘモグロビン、血液沈降速度、全白血球数、白血球の各分画数、血液尿素、尿糖、尿蛋白と心電図を通常 1 週か 2 週に 1 回は定期的に検索したが、より頻回にわたることがあった。血清 Na、K と Li 濃度はベックマン蛍光光度計（9200型）を用いて（略）測定した。同様の検査は Li 治療開始前にも行なった。ある症例では Li と偽薬治療中に EEG を記録し、数例につき脳脊髄液内濃度も測定した。血清と脳脊髄液の Li 濃度の両者を観察者には秘密とした。

結 果

精神医学的效果 —— 代表的な数例の結果をグラフ（略）に示す。精神病の病勢を表わす波状曲線は情動水準と運動活動性の毎日の総合評価記録に従ってプロットしたものである。多くの症例はこれら 2 つがともに連動して変化した。1 患者（症例 34）では Li 治療中に明らかな解離がみられた（略）。

各患者の治療に対する総合的反応を著効 +effect, 有効 possible effect もしくは無効 -effect に分類した（表 1）。著効と分類するためには、症例が次の基準、(ア) 定まった間隔で

表 1 Li の臨床効果

	症 例 数			
	著 効	有 効	無 効	計
定型的症例群	12 (40.0)	15 (50.0)	3 (10.0)	30
非定型的症例群	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	8
計	14	18	6	38

() は % で訳者の附記

躁病相が出現する患者では Li 治療がこの病相を予防可能であった（症例 1 と 2 参照）、（イ）常に高揚している情動水準と運動水準、またはそのいずれかを示す患者では Li 投与中に躁病の病勢が弱まり、偽薬投与中には強まった（症例 4, 5 と 6）、（ウ）治療前には急速にかつ予期せずに病勢が変動していた患者では継続的 Li 投与が自然の中間期よりは明瞭に長い中間期をもたらした（症例12）、（エ）以前に極めて一定した躁病相の期間を呈した患者では Li 治療が病相期を明らかに短縮させた（症例14）ことの 1 つまたはそれ以上を満たす必要がある。

有効群は Li 治療が状態の著明な改善を伴ったが、躁病相の自然寛解が得られなかった症例（症例15, 16と17）や Li 治療が疾患に有益な影響を与えたものの、著効の症例（症例28）の如くには改善が判然としなかった者から成っている。

無効とは Li の適切な投与量（24-48mEq/日）を用い十分な期間（2 週またはそれ以上）の治療が躁病へ有効に影響せずに終わったことを意味する（症例33, 34と35）。

取り扱った少数例では余りにも短期間の治療であり、投与量が少な過ぎたり、あるいは種々の理由から観察が不十分であったために Li 効果判定を確定し得なかった。

我々の成績はオーストラリアの精神科医ら〔註〕のそれと本質的に一致する。すなわち Li

.....
〔訳者註〕Cade, Ashburner, NoackとTrautnerのこと。
.....

は多くの躁病患者に疑いなく有益な効果を発揮している。我々の研究結果から効果は症状に限定されていることが分かる。つまり Li 投与を中止すれば、躁病相がある期間内に自然に治まらぬ限り躁性症状は出現する。躁病相の短縮を得たという効果はわずか 1 例（症例14）にみられたに過ぎない。同様に Li の治療的効果が外の症例（例えば症例15）にもみられた。しかし躁病相の自然期間が不明であったので、的確な評価はできない。

有効と分類した者のうち、数例も Li へ有益に反応したと思われるが、反応を確定できなかった。それは頻回に ECT を受けていた症例あるいは病歴が短いため疾患の未治療による自然経過の評定が困難であった症例の存在による。有効群の18例中14例がこの範疇に属す。残る 4 例は治療前に頻回かつ不規則に出現した躁病相をある程度もしくは完全に阻止して疾患に効果を及ぼしたが、著効に組み入れる程には治療が十分に長く行なわれなかった者である。

6 例は Li 治療に反応しなかった。症例33は Li 治療中に躁病が不変のまま続き、逆に短期間であったが ECT によって著明に改善した。勿論より多量の Li を用い、より長期間治療すれば、効果があつたかも知れぬことを否定できない。症例34はある種の興味深い臨床像を示している。1952年の Li 治療中に状態は改善しなかったが、治療中に情動水準と運動活動性とが明らかに解離を示した(略)。1954年に Li と代わって偽薬による治療が再び短期間開始された。患者の反応は Li 投与中ではなく、徐々に改善し1954年 5 月には過去 2 年間の状態に比べはるかに良好な状態に至った。この患者は最も多い Li 薬物量を投与した期間ですら、血清 Li 濃度は 0.8mEq/l を決して超えなかった点に興味がある。症例35は初回の Li 投与中の約 3 週で躁病は消失した。しかし 2 回目と 3 回目の Li 投与中（1954年 4 月—5 月）には Li 投与量が 48mEq/日 であったのにもかかわらず躁病相が出現した。この結果から無効に分類する。症例36, 37と38はすべて非定型的躁うつ病であり、Li 治療の間には臨床の変化を全く示さなかった。症例36は最高 3.0mEq/l の血清 Li 濃度に達した。これは症例39を除き、測定した血清 Li 濃度の最高値であるが、この際には中毒症状を認めなかった。

著効群には例えば症例 1 の如く 35 年間もの非常に長い病歴の者があるかと思えば、短い病歴の患者も含まれている。しかし本研究で設定した著効の基準を満たす者であって、疾患の持続が短い症例は、たとえ Li が十分に有効であっても、必ず有効に分類したことを遵守している。著効群の 14 例中 11 例が女性であったことは注目される。一般に男性よりは女性の血清 Li 濃度が高かったこと（臨床検査所見参照）と考え合えると興味深い。しかし我々の対象数が非常に少ないので（略）結論は下せない。

Noack ら（1951）は炭酸 Li とクエン酸 Li は同等の効果があるが、塩化 Li の治療効果は劣ることを見出した。我々は主に前者の 2 剤を使用した結果、ある症例群ではクエン酸 Li は炭酸 Li よりも効果は弱いことが明瞭に判明した。しかし対象数が余りにも少ないため明確に結論するのは妥当ではない（表 II. 略）。

本研究の一部で偽薬として炭酸 Na と炭酸 K 錠剤を用いたが、炭酸量は炭酸 Li で治療中の炭酸量と等量であった。表 III（略）に炭酸イオン自体は治療上無効であることを示す。

躁病患者における Li の作用は単純な鎮静とは著しく異なる。まず Li 治療に反応した多数例では以前に投与した多量のバルビツール酸誘導体と外の鎮静薬は症状を少し変化させたに過ぎなかった。次に患者が Li 治療によって中間期に至った時には鎮静薬の多量投与後に共通してみられる“薬物で抑えつけられた”印象を患者は示さなかった。維持量を継続している間に数人の患者は“気分が良いと感じない”、“退屈だ”と述べた。そして稀に軽い不機嫌を示した。1 患者は服薬によって幾分“沈み気味になっている”と陳述した。これらの知覚は明白な中毒症状に至らない程度の軽度の中毒によるものと想像されるかも知れないが、外の説明を考えるべきと思われる。つまり高揚した気分と充満した活力が消え去ると、患者は何か変わったとか、現実には抑制が認められないのに何かを失ったと感じ取るのである。5 例のみがうつ状態に転換した。そこで Li 投与を中止した。うつ状態は数日から数ヶ月持続した。しかしこれらの患者は以前に躁とうつ病相の両者があったので、Li 治療がうつ状態の原因であるとは考え難い。Noack ら（1951）は躁うつ病のうつ病相が Li 塩の治療によって不変かある場合には悪化したことを観察した。そのため我々はうつ病患者には Li を投与していない。

中毒——Li 中毒に関する我々の成績は Cade（1949）と Noack ら（1951）の見解と一致する。治療効果を得るために必要な投与量は軽度の中毒を起こす薬物量とはかけ離れてはいない。症例 4 を例えとして挙げよう。Li 16-24 mEq/日 を 2 から 3 週投与したところ、躁病は減弱し中毒症状はなかった。48 mEq/日 に増量するごとに、1 週以内に中間期に至ったが、増量の 3 から 4 日目に嘔気、下痢と手指振戦を自覚した。24 mEq/日 へ再び減量すると、臨床効果は保持されて中毒症状は 1 から 2 日後に消失した。本症例にとり 24 mEq/日 が適切な維持量であった。

最も頻度が多い中毒症状は嘔気と嘔吐、下痢、手指振戦、全身倦怠、軽い眠気であった。時折、視覚のかすみ、めまい、失調性歩行、軽い錯乱、口渇を認めた。24 mEq/日 の投与では中毒症状は極めて稀有であったが、48 mEq/日 は対象の約 4 分の 1 に軽度の中毒症状が生じた。これらは一般に Li の投与中止または減量の数日後に消失した。中毒の症状は Li 投与後の 3 から 4 日目より早期に出現することは一度もなかった。

臨床検査所見——本研究の臨床検査施行は不確定な治療の管理を支援することと重篤な中毒から保護することを目的として実施した。我々の臨床検査検討は Li 治療中に血液と尿に生ずる生化学的変化を体系的に研究させておくことを認可しなかった。多くの患者にみられた軽

度の中毒症状と Li 治療効果のいずれも一定の血液や尿成分の変化と関連はなかった。また Li 治療は血清 Na と K 濃度には有意の変化を及ぼさなかったことを特に指摘しておきたい。我々は Noack らの“いまのところ、適量あるいは切迫しつつある中毒を示唆する臨床検査所見を見い出せず、患者の慎重な観察で代用でき得る”との所説に完全に合意する。

治療期間中に血清 Li 濃度は一般に 0.5 から 2.0 mEq/l の範囲で変動した。Li 投与 9 日後に虚血性橋梗塞（解剖で確認）により死亡した 1 患者（症例 39）は 4.5 mEq/l の血清 Li 濃度を示した。彼女は 71 歳で重症な動脈硬化があり、過去に躁性興奮のもとで血管性発作を起こしたことが 1 回あった。頻回の躁性興奮を防止する企図に基づき Li を投与した。Li が梗塞発作の原因とは思われず、むしろ患者の全般的な身体機能の急速な低下が高い血清 Li レベルを惹起したと考える。

最高血清 Li 濃度は、症例 39 を除き、女性（平均 1.38 mEq/l、0.4-3.0 mEq/l、21 例）が男性（平均 1.04 mEq/l、0.4-1.6 mEq/l、17 例）よりは若干の高値を示した。前述の如く、症例 36 は 3.0 mEq/l の血清 Li 濃度であったにもかかわらず何ら中毒の徴候を示さず、一方わずか 0.6 mEq/l の 1 患者が中毒を示している。我々は Noack らと同じく血清 Li レベルが組織内 Li 濃度の確実な指標とは思わない。それにしても血清 Li 濃度を知ることある程度の有用な治療指針になると考える。そして血清 Li レベルを定期的に照合できぬ状況下では Li 治療の開始を逡巡するに違いない。

脳脊髄液 Li 濃度を 6 例につき Li 治療開始後の約 1 から 2 週に測定した。全例の Li 含量は血清よりも脊髄液で低く、平均比は 0.47 (0.33-0.67) であった。1933 年に Oberhard らは Li が血液脳脊髄液関門を通過可能であることを証明し、Hanlon ら (1949) は Li 中毒の 1 例で血清濃度 2.6 mEq/l に対して脊髄液レベルは 1.5 mEq/l であったという。

1 患者（症例 24）では Li 治療が心電図に一過性の変化を生じた。治療前の ECG は軽度の左軸偏位を示した外は正常であった。Li 48 mEq/日 を 1953 年 1 月 18 日から 1 月 30 日まで投与したところ、1 月 26 日に T が軽度に逆転し T は等電位になった。Li 治療を中止した 3 日後の 2 月 2 日には T と T の両者が逆転した。この異常はその後の 10 日間に徐々に改善され、2 月 14 日の ECG は Li 投与前のそれと同様であった。1954 年 5 月に 40 mEq/日 を用い Li 治療を再び始めた結果、前回ほど著明ではないが ECG に同じ変化が起こった。治療中に心不全を認めず、臨床検査所見は全て正常であり、血清 K レベルは 3.5 mEq/l 以下には低下しなかった。Li 投与中のヒトの心電図変化は Li 中毒のため死亡した 1 例に一過性心室内ブロックをみた Hanlon ら (1949) の報告のみである。Rodomski ら (1950) はイヌに多量の Li (1.2 mEq/kg・体重) を投与、死亡直前の ECGs は ST 部の抑制、T 波逆転、QRS 結合の拡大を示した。我々の 2 患者（症例 6 と 32）は慢性心房細動の罹患があったが、Li 投与により全く影響されず、患者は順調に治療を受けたことは注目すべきである。時々、Li 治療は軽度かつ可逆的 EEG の変化を引き起こした。6-7 cps の徐波が出現し、100 mV を超えぬ高電圧になった。Corcoran ら (1949) は Li 中毒の 1 患者に同じ形の変化を認めた。

考 察

Garrod (1859) は痛風と尿結石の治療に Li を用いた。投与量は一般に炭酸塩と等量の 12 から 80 mEq/日 (Daniels. 1914, Hare. 1916) と様々であった。この治療の背景にある理論的な

考え方は尿酸 Li は容易に溶解するので Li は関節周辺と尿路中の尿酸沈澱物を溶解するに相違ないということであった。しかし後日の実験は Li の濃縮液が尿酸塩の溶媒になるのみであることを立証し (Good. 1903)、痛風と尿酸結石の Li 治療はもはや行なわれていない。

臭化 Li は 4-45mEq/日 の薬物量でてんかんに用いられてきたが (Squire. 1916, Michell. 1870)、外の臭化化合物よりは臭化 Li が勝る薬物であることは明らかになっていない。

数年前には塩化 Li は無食塩の食事を継続すべき心疾患の者では食塩という調味料の代用品として広く使用された。塩化 Li の統制した薬物量を用いた臨床応用では手に負えぬ反応は認められなかった (Talbot. 1950)。そして終局的に患者はこの化合物を自由に使用するようになった。ところが1949年に数人の死亡例が報告され (Corcoranら, Hanlon ら)、調味料の代用品としての塩化 Li 使用は今では姿を消すに至っている。

Li 治療に関する報告には種々の中毒症状が記述されている (Cade. 1949, Corcoran ら. 1949, Good. 1903, Hanlon ら. 1949, Noack ら. 1951, Roberts. 1950, Talbot. 1950)。ヒト (Cleaveland. 1913) と動物 (Foulks ら. 1952, Good. 1930, Masson. 1949, MacLeod ら. 1949, Rodomski ら. 1950) における実験的 Li 投与の結果も同様であった。それらを出現頻度のおよその順位に並べると、嘔気と嘔吐、下痢、手指振戦、筋力低下と全身倦怠、軽い眠気、めまい、失調性歩行、視覚のかすみ、構音障害、顔面筋線維性攣縮、錯乱、軽いよくうつ、発汗、口渇、耳鳴、血圧下降、反射過剰亢進、昏睡、四肢麻痺、てんかん発作、ECG と EEG の変化、体温低下、拡張期心停止 (最後の 2 つは実験動物のみ) である。

Li 投与中に 6 例が死亡したと報告されている。最初の 3 例 (Corcoranら. 1949, Hanlonら. 1949) は 70, 66 と 55 歳で、低塩化 Na の食事とともに多量の塩化 Li を摂取していた。全患者は反射過剰亢進を伴う昏睡に展開し 1 週以内に死亡した。解剖は行なわれていない。Roberts (1950) は 50 年間の慢性躁病に Li 25-50mEq/日 を投与した。その 1 週後に錯乱と失調を呈し、Li 投与を中止したが色々なてんかん様発作を起こしたあと 14 日目に死亡した。死体解剖所見は中枢神経系やその外の臓器に何らの異常をも示さなかった。Noack ら (1951) は Li 治療中の 2 死亡例を報告したが詳細は不明である。これら死亡例の少なくとも数人では Li 投与が原因と考えられる。しかし Li 治療がある症例では致死性的となる機序の説明や要因の検証は困難である。ヒト (Corcoranら. 1949) と動物 (Masson. 1949) の両者に関する実験は、Li 治療中には塩化 Na の摂取制限を避けるべきことを証明しているが、今後の研究が外に考えられる要因をおそらく明らかにするであろう。

Li に関する精神医学的知見は少ない。報告者らはうつ病と精神分裂病の症例では無効か軽度の鎮静作用しかない反面、躁病の症例では少なからぬ臨床的改善が認められることにつき完全に合意している。Cade (1949) が治療した 10 例のすべてが良好に反応した。

Ashburner (1950) は Li 治療の 50 例中約 12 例が退院可能になったという。Noack らは 30 例もの躁病患者を治療しわずか 1, 2 例が治療に何らの反応を示さなかった。我々の成績はこれらの報告と一致している。少なくとも 3 分の 1 の症例では Li 治療を通してみられた臨床的改善は臨床評価、暗示性や自然変動に関する誤謬によらないことは明らかである。

これまでは躁病に対する唯一の有効な治療は一回のショック後に直ちに連続して行なう電撃けいれん療法 (ECT) である。本療法の実際的臨床価値はうつ病に比べて躁性挿間は明らかに少ない。Li 治療は維持量を投与すると多くの患者が正常状態を保ち得るので有益な選択肢を提供すると思われる。

本治療の実地的有用性を評価するに当たり、Liの明瞭な毒性に注意しなければならない。精神科患者のLi治療中にみられた中毒の大半は軽度に過ぎず、しかも中毒症状はLi投与を中断すると速やかに消失した。しかし我々にはいまだ不明の特殊な状況下ではLi治療は致命的になる事実の解決ができていない。当面はLi治療中の患者に対し慎重な臨床と生化学的管理を図ることが得策であると考えられる。

精神医学におけるLi治療の将来性ある実地的有用性と躁性症状がLi投与によって消失するであろうことを研究する理論的意義とは全く異なる事柄である。ECTによる生体の生化学的および生理学的反応は複雑で殆んど知られていない。さらにECTは精神医学への導入後に大きな期待が寄せられたが、躁うつ病の病態生理学に関する知識増大にはさしたる価値を有していない。Li塩投与はこれに比しより単純な手段と思われ、実験動物と組織生検を用いLiの代謝過程と生物学的作用を研究することが躁病患者へのLiの作用機序に関わる有益な情報を生み出すであろうと期待するのは非合理的とは思われない。この考えに沿って当院では作業が進行中である。

ま と め

躁病に及ぼすLi塩の効果を二重盲検試験により調査した。治療中は患者を綿密な臨床観察のもとに置き、Liと偽薬の投与期間を変更することによって暗示性の作用を最小限にした。つまり患者も観察者も等しく投与された錠剤がLiを含有するのか偽薬であるのかは知らされなかった。治療の効果はそれぞれの患者につき疾患の自然経過を考慮した上で評価した。

躁病患者38例を取り扱った。14例の反応を著効と分類した。これらの患者では治療中に生ずる変化は自然変化によることは全くあり得なかった。18例は有効の項目に集計した。Li治療中には病勢は改善したが、躁病の自然寛解を得ることができなかった者である。6例ではLi治療が躁病に有効に作用しなかった。これらを無効に分類した。

Liの治療投与量は一般に24と48mEq/日の範囲で変化させた。多量の投与では数例に軽度の中毒症状がみられ、最も出現頻度の多いそれは嘔気と嘔吐、下痢、手指振戦、全身倦怠感、軽い眠気であった。これらはLi投与中止の3から4日で消失した。

血清レベルは一般に0.5と2.0mEq/lの範囲にあったが、脊髄液のLi含有量はこれに比べて明らかな低値を示した。数人の患者では行なったLi治療が軽度かつ可逆的なEEGの変化を生じた。1患者は治療中に心電図に一過性のT波逆転を示した。

Li投与は多くの躁病にかなりの治療効果があると思われる。しかしLi中毒の危険性に対して慎重な臨床および生化学的管理が必要であると結論する。

最後に躁病の症例におけるLiの有益な効果は躁うつ病の病態生理学的研究に新たな可能性を提示するものと考えられることを指摘しておく。(謝意、附記を略す)

補 遺

Liの作用機序

躁うつ病のアミン仮説に基づく病態生化学は、これまで躁病では神経伝達物質であるアミンが中枢神経系で増加し、うつ病では反対に低下していると考えられてきた。

ところが、1970年代からアミン仮説の内容は大きく変化した。つまり一般に躁病ではノルア

ドレナリン (NA) 性、セロトニン (5-HT) 性、ドーパミン (DA) 性神経の前シナプスにおける神経伝達物質の代謝、放出の促進があるだけでなく、後シナプス膜にあるアミン受容体の感受性低下もあること、うつ病は NA 性、5-HT 性神経の前シナプスでの神経伝達物質の代謝、放出の抑制の外に、後シナプス膜アミン受容体の感受性亢進があることが想定されるようになった。このような躁うつ病のアミン仮説による病態生化学において、Li は前シナプスのアミン代謝と後シナプス膜の受容体に複雑に作用して治療効果をもたらすのであろうといわれている (古川達雄：精神医学，24：211，1982、瀬川富朗：精神医学，24：223，1982)。

チロジンから脳内で合成された NA および DA とトリプトファンから合成された 5-HT は、前シナプスのシナプス小胞内に蛋白など大分子の化合物と結合して結合型アミンとして貯蔵されている。一部のアミンは神経細胞質に遊離アミンとして存在する。遊離アミンのみが分解されて不活性の代謝物になる。

動物実験によると、Li の投与は脳内 NA、DA、5-HT 量を変化させない。これらのアミン合成をみると、Li は NA と DA の合成には影響しないが、5-HT の合成は 5-HT の前駆物質トリプトファンが脳内に多く取り込まれること、5-HT と関連するトリプトファン水酸化酵素活性が逆に抑制されることによって促進する。この 5-HT 合成の促進は前シナプスのミトコンドリア膜に存在するアミン分解酵素である MAO によって 5-HT の代謝が促進する結果 (5-HIAA の増加) と考えられている。Li は前シナプスの MAO 活性を変化させない。しかし NA の代謝物 (脱アミノ体)、DA の代謝物 (脱アミノ代謝物) や 5-HT の代謝物 (5-HIAA) を増加させる。このことは Li がこれらのアミンを貯蔵しているシナプス小胞の膜に変化を及ぼし、小胞内の結合型アミンを神経細胞質へ多く遊離させて MAO によって分解される過程、つまりシナプス小胞のアミン貯蔵能力の低下を招く作用によるといわれている。

体内に吸収された Li は神経膜が興奮している時に電解質としての作用を表わす。膜興奮が起ると、神経細胞外 Ca^{2+} は細胞内へ取り込まれ、さらに神経細胞質の結合 Ca^{2+} も遊離する。神経膜興奮によって誘発される Ca^{2+} 依存性の前シナプスからのアミン放出は Li によって NA と 5-HT とが抑制される (Li は神経膜の静止時には前シナプスからのアミン放出に対しては影響を与えない)。そのうえ Li はシナプス間隙からの NA と 5-HT を前シナプスへ取り込むことを逆に促進させる。したがってシナプス小胞の貯蔵能力低下が要因となって NA と 5-HT 代謝回転は促進する。躁病とうつ病の両者に共通してアミン代謝回転の抑制がある (高橋良) との考えと照らし合せれば、Li の作用機序の一端が明らかになる。

ところで Li 投与による前シナプスからの NA と 5-HT 放出の抑制および前シナプスへの NA と 5-HT の取り込み促進は、前シナプスのアミン代謝の変化とともに後シナプス受容体への活性アミン量を低下させる。ところが Li は DA についてはこのような作用はないか、あっても少ないと報告されている。そのため Li は精神分裂病にはさしたる治療効果がない事実とよく符号すると考える研究者がいる。

後シナプス膜のアミン受容体と一対になっているものに *adenylate cyclase* と *cyclic AMP* とがある。Li それ自体は *adenylate cyclase* の活性を変えないが、種々の体内物質によって活性化される部位において、Li *cyclase* 抑制作用を示す。例えば脳では NA、DA、5-HT、ヒスタミンによって *adenylate cyclase* の活性が促進するのを抑制するし、赤血球のプロスタグランジン E、白血球の β 作動薬による *adenylate cyclase* 活性を遮断する。このように *adenylate cyclase* が関与する受容体を抑制する作用が脳内のアミン受容体を遮断して Li の向精神薬作

用と関連するのではないかと推測される。一方の cyclic AMP については、NA 投与によって生ずる cyclic AMP と cyclic GMP の上昇を Li は抑制することが躁うつ病への効果と関係するといわれている。また Li は後シナプス膜のアミン受容体の躁病における感受性低下の出現を抑制し、うつ病にみられる感受性の増大を阻止して、アミンへの反応を安定化させることが躁うつ病に有効な作用機序であると考えられている。さらにうつ病では 5-HT 受容体の増加があるが、Li は 5-HT 受容体を減少させることから、うつ病に治療効果を表わすとも思われる。

Li は正常状態への作用は少なく、神経細胞の異常な歪みに対して、レセルピン、クロルプロマジン、ハロペリドールの如き強力な一定の作用点を示さず多くの作用点を介して正常化させるのであろう。

NA、DA、5-HT 以外の神経伝達物質に及ぼす Li の影響は、1) ACh 神経に対する作用は明確ではない、2) 脳内 GABA レベルとその代謝回転を促進させる、3) 脳内 P 物質レベルも増加する、4) Adenosine 受容体にはみるべき作用はないことなどが知られている（中尾健三ら：薬理と治療，13：3641，1985）。