

氏名・(本籍)	加藤忠史(東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博士(論)第151号		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位授与年月日	平成6年9月22日		
学位論文題目	Brain Lithium Concentrations Measured with Lithium-7 Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Affective Disorders: Relationship to Erythrocyte and Serum Concentrations (リチウム磁気共鳴スペクトロスコピーによる感情障害患者の脳内リチウム濃度: 赤血球および血清濃度との関係)		
	審査委員	主査 教授	横田敏勝
		副査 教授	犬伏俊郎
		副査 教授	高橋三郎

論文内容要旨

[目的]

リチウムは双極性障害(躁うつ病)患者の治療に広く使われている。しかし、双極性障害患者のうち約3分の1に対しては効果がない。これらの患者では、リチウムの脳内への移行が悪い可能性がある。従来、神経細胞のモデルとして赤血球のリチウム濃度が測定され、臨床効果との関連が検討されてきたが、その結果は一致していない。

本研究の目的は、リチウム磁気共鳴スペクトロスコピー($^7\text{Li-MRS}$)を用いて、非侵襲的に患者の脳内リチウム濃度を測定する方法を確立すると共に、赤血球リチウム濃度が脳内濃度のよい指標となるかどうか、および脳内濃度が臨床効果と関連するかについて調べることである。

[方法]

測定には、滋賀医科大学付属病院に設置されているGE社製1.5T MR装置SIGNAを用いた。自作の直径15cmの $^1\text{H}/^7\text{Li}$ 用二重同調表面コイルを、被検者の前頭部に設置した。コイルの中央には、塩化リチウムとdysprosium triethyl-tetramine-hexa-acetic acid(DY(TTHA))を含む、外部標準溶液を設置した。矩形波パルスを用い、 $^1\text{H-MR}$ スペクトルはTR 2秒、16回加算、63.86MHzで、 $^7\text{Li-MR}$ スペクトルはTR 4秒、64または128回加算、24.82MHzで測定した。患者の測定後に、既知濃度の塩化リチウム溶液ファントムの測定を行った。信号濃度は、パルスの繰り返しによる飽和効果を補正した上、外部標準物質の信号に対する比として求めた。脳内リチウム濃度は、水の信号を内部標準とし、ファントムのリチウム濃度と比較して求めた。

対象は滋賀医科大学付属病院に入院中で、DSM-III-Rにより双極性障害と診断され、研究に対する同意が得られた患者である。標準投与量の炭酸リチウムを投与され、1週間以上経過した時点で、測定を行った。MRS測定は、最終服薬の5~8時間後に行った。

MRS測定直前に採血を行った。原子吸光度計により血清及び全血のリチウム濃度を測定し、ヘマトクリットにより補正して赤血球濃度を求めた。

[結果]

リチウム濃度測定精度についての検討では、2種の異なる容量のファントムではほぼ同様の標準曲線が得られた。7人の患者で、各々連続して2回の測定を行ったところ、変動係数は10.3%であった。1週間毎に同一のファントムを測定した結果では、測定間誤差は17.5%であった。原子吸光光度計による血液のリチウム濃度の測定間誤差は2.6%であった。

8人の患者からの23回の測定結果では、脳/血清リチウム比は 0.45 ± 0.19 (平均±標準偏差)であった。リチウム脳内濃度は血清濃度とよく相関していたが ($r=0.66$, $P=0.001$)、赤血球濃度との相関は $r=0.44$ ($P=0.01$) と低かった。脳内濃度は、投与量とは有意な相関がなかった ($r=0.44$)。

また、14人の躁状態の患者では、臨床効果 (4週間後のペッターソン躁病評価尺度の減少) は、脳内リチウム濃度 ($r=0.65$, $P<0.05$)、および脳/血清リチウム比 ($r=0.60$, $P=0.05$) と有意な相関が見られたが、血清濃度とは有意な相関は見られなかった ($r=0.33$)。

[考察]

MRSによるヒトの脳内リチウム濃度測定法は、1988年にRenshawらにより初めて報告された。彼らの方法は、同一被検者で継続的な変化を追うのには適しているが被検者間での頭部の大きさ、コイルの負荷の違いの影響を受けるという問題があるため、方法を改良し、外部標準物質を用いると共に、二重同調コイルを用いて水の $^1\text{H-MR}$ 信号を内部標準とすることにより、十分な精度で測定することができた。

この方法を用いて、リチウム治療中の双極性障害の患者において測定した脳内リチウム濃度は、赤血球濃度との相関よりも血清との相関が高く、赤血球濃度を脳内濃度の指標とすることには問題があることと思われた。赤血球濃度と脳内濃度が、同じ細胞内分画であるにもかかわらず相関が低いのは、赤血球と神経細胞の間で、リチウムイオンの輸送系に違いがあるためと考えられる。

躁状態の患者では、脳内濃度は臨床効果とよく相関していた。臨床効果は脳/血清リチウム比とも相関していることから、リチウムに反応しにくい患者の一部では、リチウムの脳内への移行が悪い可能性が考えられた。

[結論]

臨床用MR装置を用いて、ヒト脳内のリチウム濃度を測定する方法を確立した。リチウム治療中の双極性障害患者では、脳内リチウム濃度は赤血球濃度よりも血清濃度とよく相関していた。脳内リチウム濃度および脳/血清リチウム比は臨床効果と相関していた。

学位論文審査の結果の要旨

リチウム (Li) が双極性障害 (躁うつ病) の治療に広く使われるようになって以来、その作用機序について興味もたれている。その体内動態の測定には、今日まで血清Li濃度および神経細胞のモデルとしての赤血球Li濃度が測定されたが、臨床効果との関連は不十分であった。

本研究の目的は、1) リチウム磁気共鳴スペクトロスコピー ($^7\text{Li-MRS}$) を用いて、非侵襲的に患者の脳内Li濃度を測定する方法を確立すること 2) Li服用中の患者の脳内Li濃度を測定し、臨床効果と関連するかを調べること 3) 赤血球Li濃度が脳内濃度の指標となるという仮説を検証することである。

1) $^7\text{Li-MRS}$ の開発

本研究以前に、外国からLi脳内濃度について健康被検者2名で試みたものがあるが、被検者の脳容

積を補正しておらず、絶対濃度定量には不適であった。そこで、外部標準物質および、既知濃度のLi溶液との比較を行うことに加え、二重同調コイルを使って¹H-MRS測定を同時に行い、単位水信号あたりの⁷Li-MRS信号から、脳内Li濃度を計算することにより、定量を行った。測定には臨床検査用GE社製1.5T MR装置SIGNAを用いた。直径15cmの⁷Li用二重同調コイルを試作して使用した。この方法で求めた脳内Li濃度の測定精度は、測定内誤差10%と、臨床研究に用いるものであった。

2) 対象と測定結果

8名の入院中の感情障害患者を対象として測定を行った。脳内Li濃度は血清Li濃度とよく相関していた ($r=0.66$) が赤血球との相関は低かった ($r=0.44$)。また、脳内Li濃度はペッターソン躁病評価尺度の減少により示した臨床効果とよく相関していた。

本研究は、これまで研究法のなかったヒトにおける脳の薬物動態研究の新たな方法論を開発した点および、リチウムの薬物動態における研究間の不一致について脳内濃度を直接測定することにより結論を与えた点で、臨床精神神経薬理学の発展および躁うつ病の治療に寄与するものであり、博士(医学)の学位を授与するにふさわしいものと認められる。