

気分障害における赤血球 Li-K 共輸送機構と その臨床的意義について

東京慈恵会医科大学精神医学講座

檜山俊夫 中山和彦

(受付 平成 13 年 11 月 26 日)

RED CELL LITHIUM-POTASSIUM COTRANSPORT IN AFFECTIVE DISORDERS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Toshio HIYAMA and Kazuhiko NAKAYAMA

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

We analyzed erythrocyte Li-K co-transport (LPC) in patients with affective disorders and investigated the presence (or absence) of its disturbance and its efficacy as a biological trait marker. The 161 subjects included 91 patients with affective disorders (44 with monopolar depression and 47 with bipolar depression), 26 patients with schizophrenia, and 44 healthy persons. The possible effects on LPC of disease phase, sex, age at disease onset, and current age were also evaluated. We found that LPC was significantly lower in persons with unipolar or bipolar depression than in healthy controls; however, LPCs did not differ significantly between healthy controls and patients with schizophrenia. LPC did not change with disease phase but remained low in affective disorders. Although LPC did not differ significantly with gender in patients with unipolar or bipolar depression or schizophrenia, LPC was slightly, but not significantly, lower in healthy women than in healthy men ($p < 0.0975$). However, LPC was unrelated to the age at disease onset or the patient's current age. These findings suggest that reduced LPC would be an effective biological trait marker for affective disorders. We speculate that an abnormal LPC will help clarify the pathophysiology of affective disorders. Because the erythrocyte membrane is believed to be controlled at the genetic level, the results of this study may have some bearing on pathophysiology, onset, and the development of symptoms in affective disturbances.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002; 117: 77-89)

Key words: affective disorders, erythrocyte Li-K co-transport, cation transport mechanisms, biological marker

I. 緒 言

気分障害における生物学的病態研究は、生化学、内分泌学、生理学、分子生物学および PET を代表とする画像診断を用いたアプローチなど多面的に行われている。そのほとんどの研究の出発点となっているのは、モノアミン仮説である。これは、1956 年降圧薬のレゼルピンによって抑うつ症状

が生じることが報告されたことに始まる¹⁾。レゼルピンには神経終末にあるモノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン）を枯渇させる作用があるため、抑うつ症状の発現はモノアミンの欠乏と関連があると考えられた。その後最も広く使用されている三環系抗うつ薬にモノアミン再取り込み阻害作用が認められ、モノアミンの欠乏状態を矯正することで臨床効果を発揮すると考

えられるようになった。それ以後、気分障害の病態研究はセロトニン受容体感受性亢進説に展開していったが、あくまで臨床的に有用な抗うつ薬の作用機序から類推された仮説に過ぎない。さらに最近導入されてきたSSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) は従来の抗うつ薬とは異なりモノアミンの down regulation を示さず、このため受容体感受性亢進説も矛盾する結果となった。

このように新旧のモノアミン仮説では今や気分障害の生物学的病態を十分に説明できなくなり、その方向性の研究は行きづまった感がある。現在は神経伝達物質が受容体に結合した後の細胞内情報伝達系と遺伝子レベルにおける病態解明に主眼点が移っている。

ところでこの情報伝達には細胞内外のさまざまな電解質イオンによって大きく影響を受けることが分かっている。もともと1960年代には感情病の電解質・細胞膜異常仮説が提唱されていた。それを基盤にして、気分障害の生物学的マーカーに関する研究も行われるようになった。その主なものは、細胞膜、とくに赤血球膜を利用した陽イオン輸送機構に関するものが多い^{2)~5)}。そのなかで、吉牟田らはリチウム輸送機構に注目して、Na-Li 対向輸送機構 (Red cell sodium-lithium countertransport: RSLC) を測定して、気分障害における RSLC 機能低下を報告している⁶⁾。すなわち、リチウムは一価の陽イオンであり、ナトリウムと類似した性質を持っているため、ナトリウムの代用としてリチウムを用いたものであった。

気分障害におけるリチウム輸送機構の研究は、1973年 Lyttkens ら⁷⁾により「躁うつ病者の一部は、健常者に比べて赤血球内リチウム濃度比 (赤血球内濃度/血漿中濃度) が高値を示す」という報告が始まりである。さらに同年 Mendels ら⁸⁾はリチウム濃度比が高値の場合、リチウム反応性も高いという興味深い報告をしている。その後、赤血球内濃度の高い理由について盛んに研究され、その流出障害の背景の一つに RSLC 機能障害が報告されたのである^{9)~14)}。しかし、リチウム輸送機構にはその他の機構があるにもかかわらず、現在まで RSLC 機構以外の検討はあまりなされていない。そこで本研究では、RSLC 機構に次いで、細

胞内外の能動的なリチウム輸送機構として関与している Na-K 共輸送機構 (Sodium-Potassium Cotransport) に注目した。これは1974年 Willyr らが細胞内外の Na と K の輸送が相互依存的に行われることを見出し¹⁵⁾、Worley らはその機構が赤血球膜に存在することを確認したことに基づく¹⁶⁾。本機構の生理的意義についてはまだ不明な点が多いが、電解質濃度が高濃度るとき、細胞内の特にナトリウム濃度を能動的に調節していると考えられている¹⁷⁾。リチウムはこの機構でナトリウムと置換し、カリウムとカップリングして細胞内外を移動すると考えられている。これは Li-K 共輸送機構 (Lithium-Potassium Cotransport: 以下 LPC と省略する) と呼ばれている¹⁸⁾。LPC 機構に対するリチウムの親和性はナトリウムの1.5倍であり¹⁸⁾、このことからリチウムが LPC 機能の指標として利用できると考えられる。

そこで本研究では LPC 機構に着目し、対象を気分障害だけでなく、精神分裂病に広げて健常者とともに比較検討した。さらに病相期、性差などの観点も含め、本機構の気分障害の生物学的病態と関連した特異性、また生物学的マーカーとして有用かなどについて検討することにした。

II. 研究対象

対象は、Table 1 に示したように、東京慈恵会医科大学精神神経科外来または入院治療中の患者117名で、高血圧、高脂血症のある者は除外した。これは本態性高血圧症やそれに合併しやすい高脂血症では赤血球内ナトリウム濃度が上昇していて、その結果 RSLC 値が高値になるという報告があるためである^{19)~21)}。対象の内訳は DSM-IV および ICD-10 で気分障害と診断された91名 (単極性うつ病44名、双極性うつ病47名) と、精神分裂病26名である。また対照群は、高血圧、高脂血症および家族に精神疾患を持たない健常者44名である。その内訳は男性27名、女性17名で平均年齢 30.4 ± 6.8 歳であった。

気分障害者における LPC 値を測定し、さらにその生物学的マーカーとしての有用性を検討する目的で、以下のように研究対象項目を設定した。

1. 気分障害における LPC の検討

まず、単極性うつ病44名および双極性うつ病

Table 1. Patient profile

	Number			Age	
	Male	Female	Total	mean	(S.D.)
Affective disorders	44	47	91	52.6	(10.5)
Monopolar Depression (MD)	22	22	44	52.9	(12.1)
Bipolar Depression (BD)	22	25	47	52.3	(8.3)
Schizophrenia (S)	14	12	26	40.0	(16.1)
Control (C)	27	17	44	30.4	(6.8)

47 名および健常者 44 名の LPC を比較検討した。

2. 気分障害以外の精神疾患として、精神分裂病を対象とした比較検討

つぎに、精神疾患のなかで気分障害以外の代表として精神分裂病 26 名の LPC を測定し比較検討を行った。

3. 病相の変動に伴う LPC の変化

病相期によって LPC の値が変動するかどうかを検討するため、単極性、双極性うつ病者の寛解期、うつ病期、躁病期および健常者における比較検討を行った。

またうつ病期の重症度は、Hamilton Depression Scale (HDS) を用いて評価した。

4. 性差における LPC への影響

単極性、双極性うつ病、精神分裂病および健常対照群において、LPC の性差を比較した。

5. 初発年齢、現在年齢との比較

初発年齢や現在の年齢と LPC の関連も検討した。

なお、本研究にあたって患者に研究の目的、方法を十分に説明し、理解と同意を得たうえで実施した。

III. 方 法

1. 測定方法の理論的背景

測定方法の理論的背景は、本研究を行う経緯と関係するが、次の項目に記述している実際の測定方法と直結するため、説明を要する内容についてここに記述する。

1) 各種陽イオン輸送機構

赤血球膜は神経細胞膜と類似の陽イオン輸送機構があり、非興奮期の神経膜モデルとして利用されている。Mendels らは⁸⁾、神経細胞膜と赤血球膜

における ATP や K-activated ATPase と電解質輸送の関係から、赤血球膜が神経細胞膜のモデルと成り得ると報告している。その陽イオン輸送機構を Fig. 1 にまとめて示した²²⁾。

それらは、① 薬剤に感受性がなく濃度勾配に従う Leak 機構、② dipyridamole, phloretin, furosemide などに抑制され、重炭酸塩として濃度勾配に従う、重炭酸塩依存機構、③ Ouabain によって抑制され ATP を必要とする Na-K ポンプ ④ Phloretin に抑制され濃度勾配に逆らって移動する Na-Na 交換輸送機構、⑤ ナトリウムとカリウムがカップリングして移動する Na-K 共輸送機構 (co-transport)、⑥ Na-Ca 交換輸送機構、および ⑦ 水素イオンを転送し、細胞内 pH を調節する Na-H antiport の 7 つの機構である。リチウムは生体内では微量しか存在せず、専用の輸送機構を持っていない。そのため主に ① から ⑤ の輸送機構を介して移動すると考えられている。

リチウムの細胞内流入は、生体内では 70% が leak 機構、30% が重炭酸塩依存機構を介しており、受動輸送機構のみが関与している。一方、細胞外流出は、リチウムの細胞内外の濃度比が 1 以下であることより、受動輸送機構以外に何らかの能動輸送機構によって細胞外に流出されていることを示している。実際にリチウムの細胞外への能動輸送流出係数は、細胞内への受動流入係数の約 2 倍以上であるという報告がある²²⁾。その能動流出輸送において、重要な役割を果たしているのは Na-Na 交換輸送機構と Na-K co-transport と考えられる。Na-Na 交換輸送機構における細胞外流出面でのリチウムの親和性はナトリウムの約 20 倍であるという報告があり²³⁾、この機構を

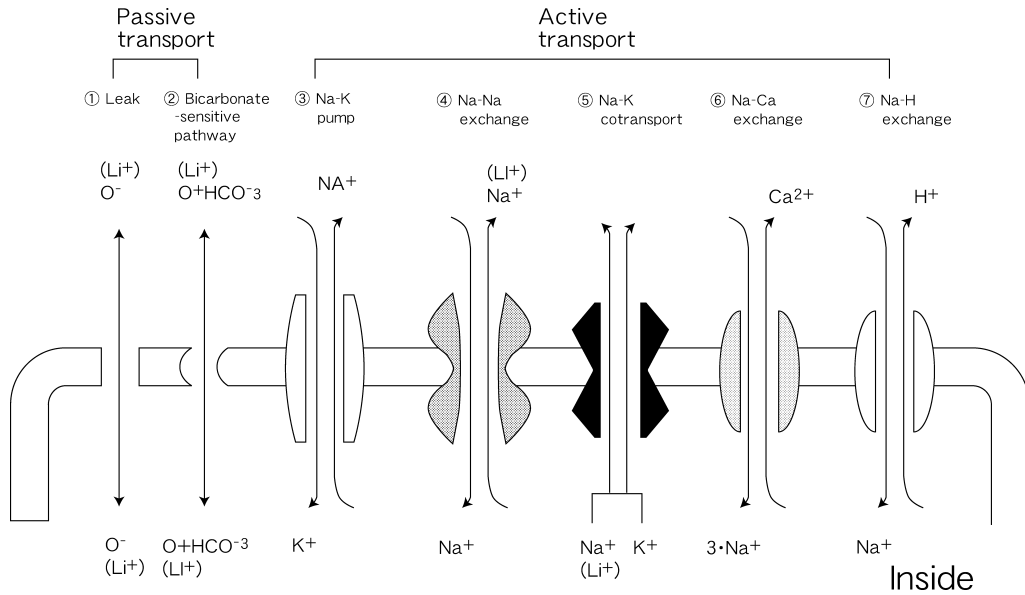


Fig. 1. Cation transport in erythrocyte membrane

介して細胞内のナトリウムとリチウムが置き換わって流出する機構をRSLC機構と呼んでいる²³⁾。吉牟田らは、感情病者のRSLC機構を測定し、その脆弱性が病相期に関わらず低下していることを報告している⁶⁾。そこで本研究では後者のNa-K cotransport に注目することにした。

2) Na-K 共輸送機構 (Sodium-potassium cotransport)

Na-K 共輸機構はNa-K-ATPaseによってもたらされた細胞内外のナトリウム濃度勾配によって生じたイオンの電気化学的ポテンシャルの差が消滅する際の自由エネルギーを利用し、ナトリウムイオンとカリウムイオンを1:1の比率で同一方向に輸送する作用を持っている。またc-GMPをセカンドメッセンジャーとするartial natriuretic peptide (ANP) によっても活性化する。

この機構の理論的概要をFig. 2を用いて説明する。まず細胞外カリウム濃度とリチウム濃度が異なると、ナトリウムとリチウムが置き換わり、リチウムはカリウムとカップリングして流出機構として作動する [Fig. 2-(1)]。また細胞外液のカリウムとリチウム濃度を同じにすると、逆にリチウムとナトリウムが置き換わりKとカップリングして細胞内に流入する機構として作用する [Fig. 2-(2)]。またこの機構は furosemide によって阻

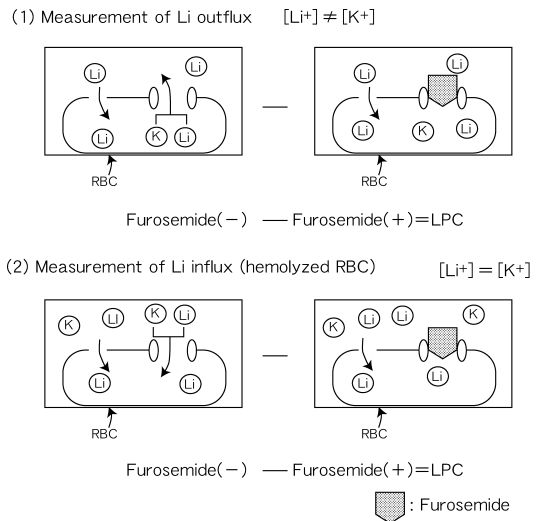


Fig. 2. Measurement of LPC

害される性質を持っている。すなわちこの機構を測定するには、流入もしくは流出能を測定すれば良いことになる。まずFig. 2の(1)のように、リチウムとカリウム濃度を異にして、furosemide 非含有溶液と混入した溶液の細胞外リチウム濃度の差を測定したところ、リチウム濃度が非常に微量であった。そこで本研究では、カリウムとリチウムの同濃度溶液にして細胞内流入量を測定するこ

とにした(流入法)。本研究は、以上のような性質から Na-K 共輸送機構をリチウムを指標にして測定することにした。

2. 測定方法 (Fig. 3)

方法は Canessa¹⁹⁾, Zaremba ら¹⁸⁾ の原法を一部修正して実施した。

午前9時から10時に15-20 mlの血液をヘパリン採血して4°Cに保存, 採血後1時間以内に実験を開始した。その概略を Fig. 3 に示した。

1) ヘパリン採血で得られた血液を4°C 3,500 rpm 10 分間遠心し, 血球成分と血漿成分に分離し

た。

2) 血漿成分ならびに white buffy coat を吸引除去し, 血球成分を washing solution (75 mM MgCl₂, 85 mM sucrose, 10 mM Tris-Mops, pH 7.4, 4°C) で3回洗浄した。

3) この方法で得られた赤血球を furosemide 非含有溶液 (medium I: 75 mmol/L LiCl, 75 mmol/L KCl, 10 mmol/L glycylglycine, pH 7.4) と含有溶液 (medium II: 75 mmol/L LiCl, 75 mmol/L KCl, 10 mmol/L glycylglycine, 0.1 mmol/L furosemide, pH 7.4) にそれぞれヘマト

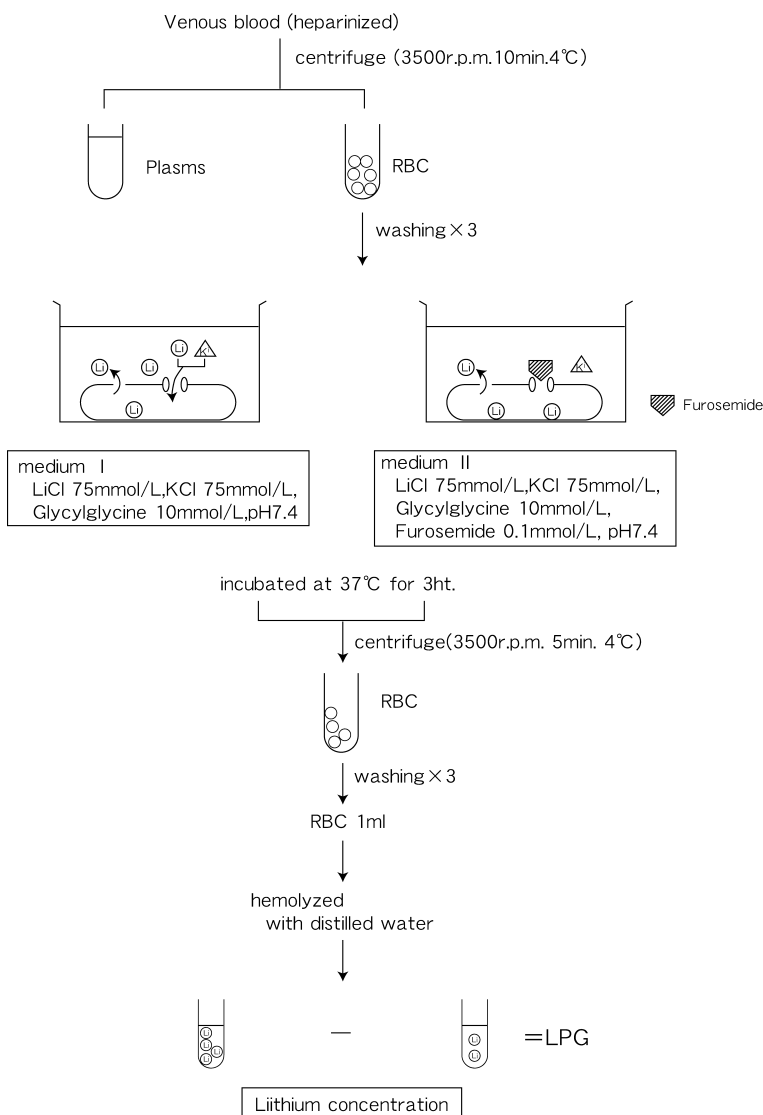


Fig. 3. Method for the determination of LPC

クリット 20% に調整して浮遊させた。

4) これらを 37°C で 3 時間 incubate し、赤血球内にリチウムを流入させた。

5) 充分にリチウムが流入した赤血球 (medium I) と furosemide でリチウムの流入を阻止された赤血球を、それぞれ 4°C, 3,500 rpm 5 分間遠心して分離し、さらに前述と同じ washing solution で 3 回洗浄した。

6) 各々の medium から得られた赤血球 1 ml を 9 ml の蒸留水を使用して溶血させ、赤血球内リチウム濃度を測定した。

7) 赤血球内にリチウムが流入している furosemide 非有含溶液と、リチウム流入が阻止されている furosemide 含有溶液の赤血球内リチウム濃度の差が、いわゆる LPC 機構に相当することになる。よってこの 2 つのリチウム流入量の差を LPC 値とした。

なおリチウム測定は島津製作所 AA630-01 型原子吸光度計を用いた。

IV. 統 計

測定値は平均±標準偏差 (mean±SD) で表した。疾患別、病相別および性差では、unpaired t-検定を用い、危険率 5% 未満を有意とした。また年齢、初発年齢、Hamilton Rating Scale については Pearson Correlation Coefficients を用いて検討した。

V. 結 果

1. 気分障害における LPC の検討

単極性うつ病患者、双極性うつ病患者および健常者

における LPC 値を Table 2 および Fig. 4 に示した。それぞれの平均値は気分障害全体では、 0.082 ± 0.041 mmol/L/hr (以下単位は省略) 単極性うつ病患者で 0.083 ± 0.05 、双極性うつ病患者で 0.081 ± 0.027 であり、健常者の 0.139 ± 0.06 に対し、それぞれ有意に ($p < 0.01$) 低値を示した。

また男女別の比較でも Table 2 で分かるように、それぞれ男女の健常者に対して同様に気分障害者の LPC 値は有意に低下していた ($p < 0.0001$)。

2. 気分障害以外の精神疾患として、精神分裂病を対象とした比較検討

精神分裂病と診断された者についても Table 2 および Fig. 4 に併せて示した。精神分裂病の LPC 値は 0.118 ± 0.052 で、健常者群と有意な差は認められなかった。なお、参考に不安障害、非定型精神病などにも LPC 値を少数ながら測定した。統計処理はできなかったが、おおむね健常者と近接した値であった。

3. 病相期の変動に伴う LPC 値の変化

単極性、双極性うつ病の躁病相、寛解期、うつ病相および健常者における LPC 値を Table 3 と Fig. 5 に示した。まず単極性うつ病では、寛解期で 0.076 ± 0.034 、うつ病期では 0.087 ± 0.058 と両者間では有意差はなかったが、健常者に比して有意な低下を示していた。双極性うつ病では、寛解期 0.078 ± 0.033 に比して、うつ病期の 0.091 ± 0.019 、躁病期の 0.078 ± 0.025 で有意差はなかったが、それぞれ健常者とは有意な低下を示していた。

さらにうつ病期の重症度による比較検討も行った。うつ病の重症度を、Hamilton Depression

Table 2. Values of LPC

	Total		Male		Female	
	n	LPC (mmol/L/hr)	n	LPC (mmol/L/hr)	n	LPC (mmol/L/hr)
Affective disorder	91	$0.082 \pm 0.041^{**}$	44	$0.082 \pm 0.045^{**}$	47	$0.083 \pm 0.037^{**}$
Monopolar	44	$0.083 \pm 0.050^{**}$	22	$0.086 \pm 0.057^{**}$	22	$0.079 \pm 0.042^{**}$
Bipolar	47	$0.081 \pm 0.027^{**}$	22	$0.076 \pm 0.025^{**}$	25	$0.088 \pm 0.028^{**}$
Schizophrenia	26	0.118 ± 0.052 N.S.	14	0.122 ± 0.057 N.S.	12	0.114 ± 0.047 N.S.
Control	44	0.139 ± 0.061 —	27	0.149 ± 0.072 —	17	0.118 ± 0.034 —

(mean±S.D.)
t-test ** : $p < 0.01$

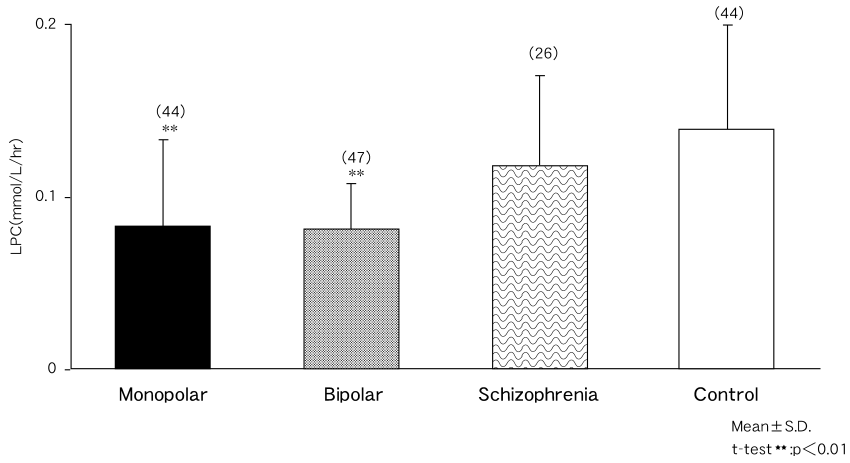


Fig. 4. LPC in affective disorders

Table 3. Values of LPC in each phase

	LPC (mmol/L/hr)		
	Manic state	In remission	Depressive state
Monopolar		(n=17) 0.076 ± 0.034**	(n=27) 0.087 ± 0.058**
Bipolar	(n=14) 0.078 ± 0.025**	(n=16) 0.078 ± 0.033**	(n=17) 0.091 ± 0.019**
Schizophrenia	(n=26) 0.118 ± 0.052 N.S.		
Control	(n=44) 0.139 ± 0.061 —		

(mean ± S.D.)
t-test **: p < 0.01

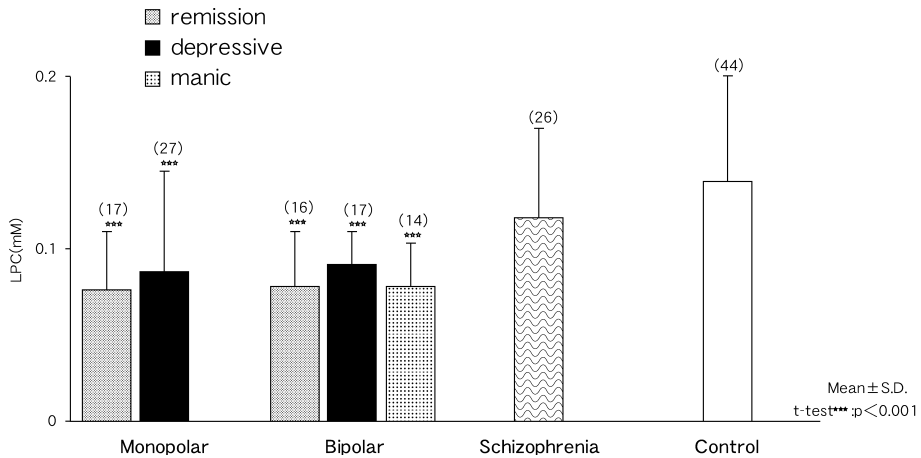


Fig. 5. LPC in each phase (monopolar and bipolar)

Table 4. Correlation between LPC and Hamilton Score

		Total			Male			Female		
		(n)	r	N.S.	(n)	r	N.S.	(n)	r	N.S.
Hamilton Score	Monopolar	(44)	-0.0491	N.S.	(22)	0.0321	N.S.	(22)	-0.2271	N.S.
	Bipolar	(25)	0.1890	N.S.	(14)	0.3138	N.S.	(11)	0.0883	N.S.
	Schizophrenia	(21)	0.0958	N.S.	(13)	0.0382	N.S.	(8)	0.2709	N.S.

Pearson Correlation Coefficients

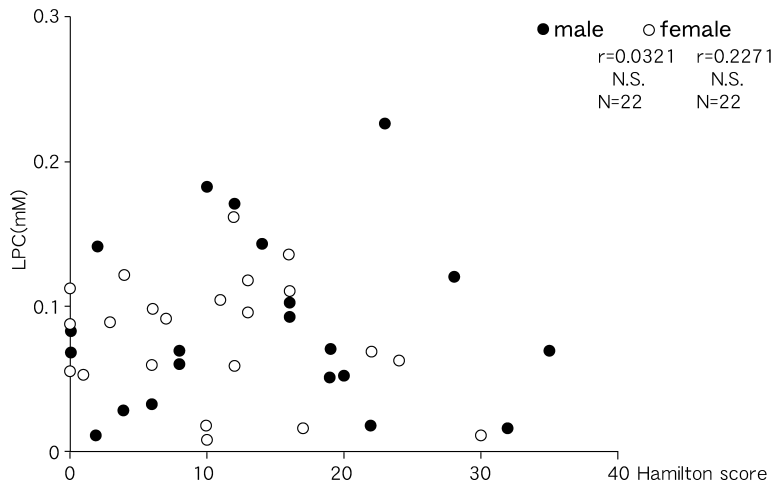


Fig. 6. Correlation between PLC and Hamilton score in monopolar and bipolar depression

Scale (HDS) を用いて評価した。その結果は Table 4 と Fig. 6 に示した。その結果、うつ状態の程度と LPC 値とは特に有意な相関は認められなかった。また、HDS の評価点が 18 以上の比較的重症度の高い症例に注目しても有意な関係は見られなかった。

4. 性差における LPC 値への影響

単極性、双極性うつ病者、精神分裂病者および健常対照群において、LPC 値を男女別にし、さらに病相期別に分類したものを Table 5 に示し、対健常者 (TEST 1)、男:女 (TEST 2) の検定を行った。これによるとそれぞれの健常者に対して男女病相期別では、双極性うつ病の寛解期の女性を除いて、LPC 値の有意な低下が認められた。また男女間で有意差はなかった。しかし、健常者において女性 (0.118 ± 0.034) は男性 (0.149 ± 0.072) に比して低い傾向が認められた ($p < 0.0975$)。

5. 初発年齢、現在年齢と比較

初発年齢と現在年齢についても LPC 値との関

連を検討した。その結果は Table 6 に示した。それによると年齢と LPC 値との相関は認められなかった。

VI. 考 察

1. 気分障害者の LPC 機能の特異性について

Table 2, Fig. 4 に示したように、単極性および双極性うつ病の LPC 値は健常者に比して低値を示し、一方、精神分裂病者では有意な低下は認められなかった。このことは気分障害では LPC 機能が低下していることを示唆している。Zaremba らは、気分障害全体では有意差はなかったが、双極性うつ病者のうち男性では LPC 値が低下していたと報告している¹⁸⁾。これは後述する性差の問題も含め数少ない貴重な LPC の研究である。この研究では気分障害の一部に LPC 機能低下があると、本研究結果とは少し異なっている。この相違点の背景に考えられるものとして、次のことが考えられる。まず LPC 値を詳細にみると、健常

Table 5. Values of LPC in each phase

Phase	Total			Male			Female			test 2	
	(n)	Mean±S.D.	test 1	(n)	Mean±S.D.	test 1	(n)	Mean±S.D.	test 1		
Monopolar Rem.	(17)	0.076±0.034	***	(8)	0.065±0.041	***	(9)	0.085±0.025	**	N.S.	
	(27)	0.087±0.058	***	(14)	0.098±0.063	*	(13)	0.075±0.051	**	N.S.	
	(44)	0.083±0.050	***	(22)	0.086±0.057	**	(22)	0.079±0.042	***	N.S.	
Bipolar	Rem.	(16)	0.078±0.033	***	(7)	0.066±0.032	***	(9)	0.098±0.029		N.S.
	Dep.	(17)	0.091±0.019	***	(8)	0.094±0.016	**	(9)	0.088±0.024	*	N.S.
	Manic	(14)	0.078±0.025	***	(7)	0.074±0.018	***	(7)	0.082±0.032	*	N.S.
	S.total	(47)	0.081±0.027	***	(22)	0.076±0.025	***	(25)	0.088±0.028	**	N.S.
Schizophrenia	(26)	0.118±0.052	N.S.	(14)	0.122±0.057	N.S.	(12)	0.114±0.047	N.S.	N.S.	
Control	(44)	0.139±0.061	—	(27)	0.149±0.072	—	(17)	0.118±0.034	—	N.S.	

test 1 : vs Control

test 2 : Male vs Female

t-test

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$

Table 6. Correlation between LPCs in diseases and control

		Total		Male		Female				
		(n)	r	(n)	r	(n)	r			
age	Monopolar	(44)	-0.0184	N.S.	(22)	-0.1752	N.S.	(22)	0.3072	N.S.
	Bipolar	(47)	-0.2622	N.S.	(22)	-0.1640	N.S.	(25)	-0.4134	N.S.
	Schizophrenia	(26)	-0.0231	N.S.	(14)	-0.4260	N.S.	(12)	0.5517	N.S.
	Control	(44)	0.0133	N.S.	(27)	-0.0725	N.S.	(17)	-0.1596	N.S.
onset age	Monopolar	(44)	0.0706	N.S.	(22)	-0.0592	N.S.	(21)	0.2803	N.S.
	Bipolar	(47)	-0.1263	N.S.	(22)	-0.2253	N.S.	(25)	0.0307	N.S.
	Schizophrenia	(26)	-0.1048	N.S.	(14)	-0.6130	N.S.	(12)	0.2905	N.S.

Pearson Correlation Coefficients

者と単極性うつ病者では、多少ばらつきがみられる。もともと LPC 値は 0.1 前後以下を示すことが多く、流入法を用いてもかなり微量である。原子吸光の測定感度の問題もあり、今後さらに精度管理をあげて、測定値の再現性を検討する必要があると思われる。さらに健常者と研究対照群の年齢のマッチングができなかったことも問題である。これらのことは双方の研究結果に影響を及ぼしている可能性がある。しかし、LPC の年齢による検討はないが、RSLC では前島²¹⁾によると、女性では加齢による影響はなく、男性では 60 歳を超える

と低下を示すという報告をしている。本研究では対象群の年齢は広く、60 歳以上も含まれており、やはり年齢のマッチングは必要である。また研究対照群として、健常者以外に精神分裂病の LPC 値を測定したが、そのほかの精神障害についても検討し、疾患特異性を証明する必要がある。

2. 病態の変動にともなう LPC 値の変化

病態の変動、すなわち単極性ではうつ病相と寛解期、双極性ではうつ病相、躁病相および寛解期における LPC 値の変動の検討である。Table 3, Fig. 5 に示してあるが、気分障害では、病相期にか

かわらず低下していることがわかる。またさらに本研究では全例ではないが、Hamilton Depression Score を測定し、LPC との相関をみた (Table 4, Fig. 6)。これによってもうつ状態の程度とは相関がみられていない。このことは状態像に基づく変化 (state marker) ではなく、気分障害特有の素質、病態に基づく trait marker とし得る可能性を示している。

一方 Rybakowski ら²⁴⁾ は単極性うつ病のうつ病相および寛解期の Na-K 共輸送機構を介した Na と K の流量を測定し、うつ病相で有意な低下を示したと、いわゆる state marker として報告している。また Sarcadi らは²³⁾ さらに HDS で 16 点以上の気分障害と急性期の分裂病の男性において LPC および RSLC の機能低下があるとしている。躁病相、うつ病相、寛解期の順に低値を示し、state marker として報告している。一方、吉牟田らは RSLC を trait marker として有用としている。以上の報告は主に RSLC に関するものであるため、その結果を本研究の LPC 機能と比較することは限界がある。しかし同じ細胞内外のナトリウム輸送機構であることから考えると、本研究との相違点には、これらの報告された時期のリチウムの測定精度は、現在に比較して低かったこと、また対象とした気分障害の診断、病像なども、本研究のように厳密に均一化されていないことなどが考えられる。とくに LPC 値は RSLC 値よりも測定値がさらに微少であるため、現在の測定感度か

らしても、LPC が trait marker として有用であるかの検討は、さらに症例を増やし、また健常者との年齢をマッチングさせていくなどして、慎重に結論を出す必要がある。

3. 性差による LPC への影響

これまでの陽イオン輸送機構のなかで、唯一詳細な検討のある RSLC 機構では、性差がないとする報告もあるが、一般に女性の方が、低値を示すとされている²¹⁾。今回の結果では、まず健常者では男性が 0.149 ± 0.072 、女性が 0.118 ± 0.034 と女性の方が低いが、統計学的には $p=0.0975$ と低い傾向を示すという範囲であった。その詳細は Table 5, Fig. 7 に示した。これによるとおおむね女性の方が低いが、有意差までには至っていない。Rybakowski らはうつ病期の女性でナトリウムとカリウムの流出低下が強いと²⁴⁾、その一方で Sarcadi らは²³⁾ 男性の気分障害と精神分裂病に LPC 機能障害があり両者の共通した遺伝的細胞膜異常の存在を推測している。Crow や Karlson らも遺伝学的研究により同様の推測をしている²⁵⁾²⁶⁾。

病相期別にみると、健常者に対して有意な低下は認められるが、双極性うつ病者の寛解期で有意差がなくなっている。このように性差別で病相期に分類すると症例が 10 例以下となり、その評価には限界がある。とは言え女性で、より遺伝的素因の強い可能性がある双極性うつ病者で統計学的に LPC がばらついていることは問題であろう。今回の結果は女性よりもむしろ男性で明白な LPC 機

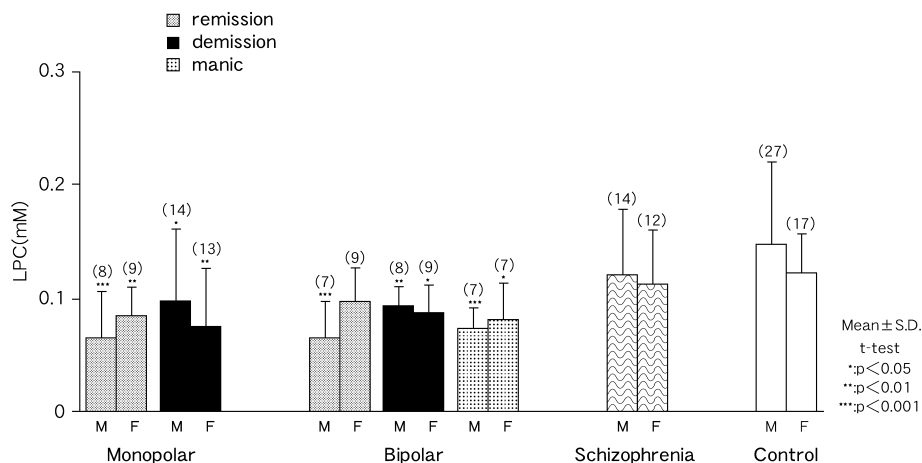


Fig. 7. LPC in each phase of monopolar and bipolar depression (male and female)

能低下が浮き彫りとなった。女性は元来LPC機能の脆弱性が存在していて、気分障害との明白な差がつきにくいかもしれない。この性差については、女性ホルモンの関与が考えられている。特に月経周期において黄体期で細胞外液のナトリウムの貯留が生じやすい。エストロゲンが細胞膜透過性に影響を及ぼしている可能性は大きい。最近では脳内で産生されるニューロステロイドも加わり、性ホルモンが神経細胞の受容体に作用し、遺伝情報を活性化するとされている²⁷⁾²⁸⁾。その詳細はまだ不明であるが、LPC値測定は、月経の有無、また月経周期の時期を考慮に入れて検討を要する必要があったと言える。

4. 初発年齢、現在年齢とLPCとの関連

LPC値は年齢による影響が十分に検討されていない。今回の健常者は対象群に比して若く、マッチングがなされていないことが問題である。ここでは初発年齢および現在年齢とLPCの関連について比較した。とくに相関はなかったが、前述のように前島らは60歳以上の男性は低下していると報告している。しかし本研究では必ずしもそのような傾向は見いだされず、また単極性、双極性においても差はなかった。このことからLPC値が年齢によって左右されないその個人特有の機能であるように思われる。このことから、LPCの

trait markerとして有用であることが強く示唆された。

5. 赤血球膜の構成成分からみた陽イオン輸送機構

赤血球膜には内在性蛋白質やリン脂質が存在し、それらは細胞骨格筋の維持や膜を介する物質の輸送に関与している。Zhangらによる気分障害者の赤血球膜成分の内在性蛋白であるankirinにおける研究²⁹⁾、Hitzmanらによるリン脂質のPhosphatidylcholineの報告³⁰⁾がある。これらによると気分障害者には細胞膜組成の異常があり、それが陽イオン輸送機能の異常を引き起こしているとしている。これらよりRSLCやLPCの機能異常は細胞膜構造上の異常を背景に持つことも推測される。

6. 気分障害者の陽イオン輸送異常について

本研究は気分障害における電解質・細胞膜異常仮説を支持するものであるが、RSLCおよびLPC機能低下の存在を通して陽イオン輸送異常から神経伝達機能および細胞内情報伝達への影響を考察し、Fig.8にまとめて示した。まず細胞膜の異常(脆弱性)の存在からNa-Na交換輸送機能(RSLC)および本研究によるLPC機能の低下が推測され、その結果細胞内のナトリウムが貯留しやすくなる。そのほかNa-Ca交換輸送およびNa-H交換輸送機構の低下も推定される。結果と

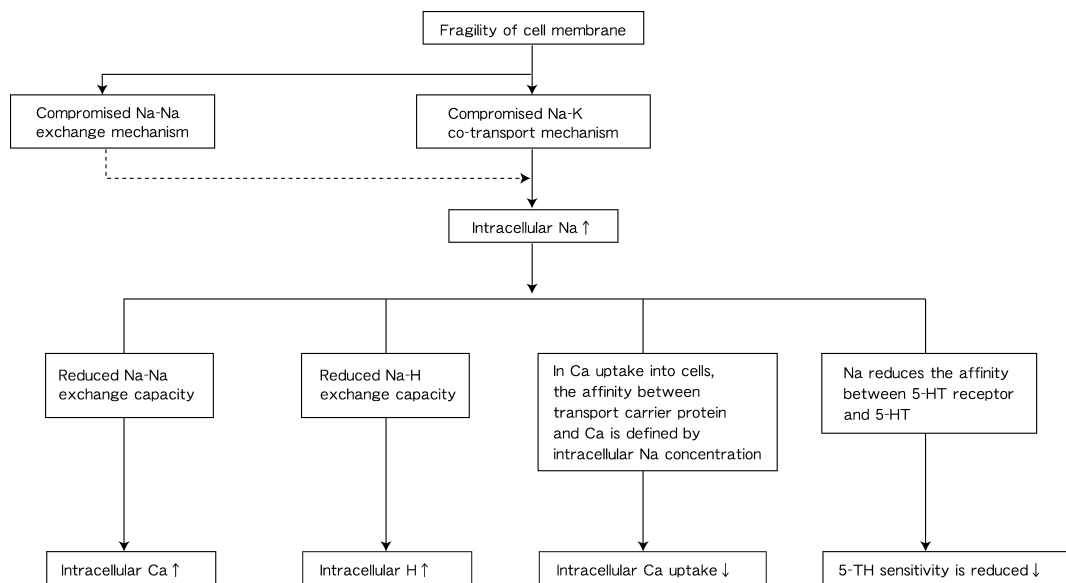


Fig. 8. Abnormalities in cation transport in patients with affective disorders

して細胞内カルシウムが上昇、細胞内 pH の低下をきたしている可能性がある。最近ヒト脳における NMR 分析法で気分障害における脳内 H⁺ の高値を示す報告がある。また神経細胞終末から放出されたモノアミンを再取り込みする際に関与する蛋白としてトランスポーターがある。この機能が作動するには、ナトリウムとカリウムが関わっていることが分かっている。気分障害の患者で LPC 機能が低下しているとすると、細胞内へのモノアミン取り込みが十分にできない可能性も推測される。またナトリウムはセロトニン受容体の結合に抑制的に作用するため、結果的にセロトニン受容体感受性の低下を生ずる可能性がある。これらのことから今回の成績は従来のモノアミン仮説と違ってモノアミン機能の低下を支持する結果と考えられた。

VII. ま と め

気分障害 91 名(単極性うつ病: 44 名, 双極性うつ病: 47 名), 精神分裂病 26 名, 対照群として健常者 44 名について LPC を測定し, 気分障害の LPC の特性, さらに病相別, 性差, 初発年齢, 現在年齢の LPC へ与える影響を多軸的に検討し, 以下の結論を得た。

1. 単極性うつ病, 双極性うつ病は健常者に比して有意に低下を示した。
2. 精神分裂病は健常群と有意な差は認められなかった。
3. 病相期の変動に伴う LPC の変化は認められず, 気分障害では常に低値を示していた。ただし男女別では双極性うつ病の寛解期の女性のみで健常者に対する有意差がなかった。
4. 単極性, 双極性うつ病, 精神分裂病および健常対照群において, LPC 値の性差に有意差はなかったが, 健常者において女性が男性に比して低い傾向が認められた。(p < 0.0975)
5. 初発年齢と現在年齢と LPC との関連はなかった。

以上より LPC 機能の低下は, 気分障害の生物学的 trait marker として有用である可能性が示唆された。またその機能異常は気分障害における電解質・細胞膜異常仮説を支持するものであった。とくに本研究の赤血球膜は遺伝子レベルで支配さ

れていると考えられるため, 本研究の結果が気分障害の発症, 症状形成などに関わりをもつのではないかと考えられた。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学精神医学講座牛島定信主任教授に深甚なる謝意を表します。また, 御指導, 御協力を頂きました教室員諸兄に深謝します。

なお本研究の要旨は, 第 23 回日本神経精神薬理学会, 第 16 回生物学的精神医学会, 第 10 回欧州神経精神薬理学会 (ECNP Congress) にて発表した。

文 献

- 1) Bunney WE, Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. Arch Gen Psychiat 1965; 13: 483-94.
- 2) Coppen A, Shaw DM. Mineral metabolism in melancholia. Br Med J 1963; 2 (5370): 1439-44.
- 3) Naylor GJ, Smith A, Boardman LJ, Dick DA, Dick EG, Dick P. Lithium and erythrocyte membrane cation carrier studies in normal and manic-depressive subjects. Psychol Med 1997; 7: 229-33.
- 4) Schrier SL, Johnson M, Junga I, Krueger J. Calcium distribution within human erythrocytes. Blood 1980; 56: 667-76.
- 5) 田畑 治. 感情病における赤血球内電解質濃度に関する研究. 九州神経精神医学 1990; 36: 201-16.
- 6) 吉牟田直孝, 中山和彦. 赤血球 Na-Li 対向輸送機構に関する研究. 精神誌 1993; 95: 30-57.
- 7) Lyttkens L, Soderberg U, Wetterberg L. Increased lithium erythrocyte-plasma ratio in manic-depressive psychosis. Lancet 1973; 1: 40.
- 8) Mendels J, Frazer A. Intracellular lithium concentration and clinical response: towards a membrane theory of depression. J Psychiatr Res 1973; 10: 9-18.
- 9) 青葉安理. 躁うつ病患者の赤血球膜に於けるリチウム輸送機構. 神経精神薬理 1981; 7: 501-9.
- 10) Meltzer HL, Rosoff CJ, Kassir S, Fieve RR. Active efflux of lithium from erythrocytes of manic-depressive subject. Life Sci 1976; 19: 371-9.
- 11) Ostrow DG, Pandey GN, Davis JM, Hurt SW, Tosteson DC. A heritable disorder of lithium transport in erythrocytes of a subpopulation of

- manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1070-8.
- 12) Pandey GN, Ostrow DG, Haas M, Dorus E, Casper RC, Davis JM, et al. Abnormal lithium and sodium transport in erythrocytes of a manic patient and some members of his family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3607-11.
- 13) Rybankowski J, Potok E, Strzyzewski W. The activity of the lithium-sodium countertransport system in erythrocytes in depression and mania. *J Affect Disord* 1981; 3: 59-64.
- 14) Rybankowski JK, Lehmann W. Abnormalities of lithium transport across the erythrocyte membrane in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 340-6.
- 15) Wiley JS, Cooper RA. A furosemide-sensitive cotransport of sodium plus potassium in the human red cell. *J Clin Invest* 1974; 53: 745-55.
- 16) Worley RJ, Hentschel WM, Cormier C, Nutting S, Pead G, Zelenkov K, et al. Increased sodium-lithium countertransport in erythrocytes of pregnant women. *N Engl J Med* 1982; 307: 412-6.
- 17) Canessa M, Bize I, Adragna N, Tosteson D. Cotransport of lithium and potassium in human red cells. *J Gen Physiol* 1982; 80: 149-68.
- 18) Zaremba D, Rybakowski J. Erythrocyte lithium transport during lithium treatment in patients with affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 63-7.
- 19) Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302: 772-6.
- 20) Chio SJ, Taylor MA, Abrams R. Depression, ECT, and erythrocyte adenosinetriphosphatase activity. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 75-81.
- 21) 前島 潔. 高血圧患者の赤血球ナトリウム, リチウム対向輸送機構系の意義について. *慶応医学* 1986; 6: 609-17.
- 22) 檜山俊夫. 赤血球膜を用いた陽イオン輸送機構. *神経精神薬理* 1997; 19: 875-81.
- 23) Sarkadi B, Alifimoff JK, Gunn RB, Tosteson DC. Kinetics and stoichiometry of Na⁺-dependent Li⁺-transport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 1978; 72: 249-65.
- 24) Rybakowski J, Lehmann W. Abnormalities of lithium transport across the erythrocyte membrane in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 340-6.
- 25) Crow TJ. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 419-29.
- 26) Karlsson JL. Partly dominant transmission of schizophrenia in Iceland. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 324-9.
- 27) 佐久間康夫. 性ホルモンと脳. *Clin Neurosci* 1997; 15: 1250-3.
- 28) 中山和彦, 勝 久寿. 性ホルモンと精神分裂病関連疾患. *臨床精神医学* 1998; 27: 1095-103.
- 29) Zhang Y, Meltzer HL. Increased content of a minor ankyrin in erythrocyte membranes of bipolar subjects. *Psychiatry Res* 1989; 27: 267-75.
- 30) Hitzemann R, Mark C, Hirschowitz J, Garver D. RBC lithium transport in psychoses. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 296-304.