

## 血清リチウム濃度予測式の作成と有用性の検討

朝 信 泰 昌 坂 上 紀 幸

東京医科大学精神医学講座

(指導: 清水宗夫教授)

**【要旨】** 感情障害の治療および予防を中心に、リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) は現在広く使用されている。リチウムが他の向精神薬と異なる点の一つは、有効量の幅が狭く、重症な副作用や中毒を予防するために常に血清リチウム濃度に留意しながら治療しなければならないことである。そのため、個々の症例の有効血清リチウム濃度を予測して至適投与量を調整することが必要である。そこで本研究は血清リチウム濃度に影響を与える投与量、体重、及び年齢の3因子を変量とする重回帰式を腎機能障害を認めない147検体(血清)より作成し、これを血清リチウム濃度予測式とした。

$$Y = 0.2981 + 0.0074X_1 - 0.0104X_2 + 0.0008X_3$$

Y : serum lithium level (mEq/l)

 $X_1$  : age (years) $X_2$  : body weight (kg) $X_3$  :  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  dosage (mg/day)

この予測式の妥当性、有用性を検討するために、別の122検体から血清リチウム濃度値を算出し、実測値(実際に測定した患者の血清リチウム濃度値)と比較したところ、この両者は高い相関が認められた ( $P < 0.01$ )。さらに別の78検体より年齢階層別、投与量別に予測値と実測値を比較したところ、50歳未満、炭酸リチウム投与量600mg/日以上 of 検体群で高い相関が認められた ( $P < 0.01$ )。ただし、今回の50歳以上と投与量400mg/日の検体群では十分な相関は認められなかった。以上のことから本研究の予測式はリチウム療法の治療上50歳未満と投与量600mg以上において有用であることが確認された。

## はじめに

今日、リチウムは抗躁薬および気分調整薬として精神科領域では欠くことのできない薬物となっている。リチウムが他の向精神薬と大きく異なる点の一つは、有効量の幅が狭く、重篤な副作用や中毒症状を惹起する可能性があり、常に血清リチウム濃度に留意しながら至適量で治療を行わなければならないことである<sup>1,2)</sup>。

個々の症例の有効血清リチウム濃度を予測し、至適投与量を調整するために寺尾ら<sup>3)</sup> Cooperら<sup>4,5)</sup>、

Zetinら<sup>6)</sup>、などの至適リチウム投与量予測法が考案されてきたが、まだ広く使用されるに至っていない。その理由として、BUNの血中濃度を必要とするなど、初診時のリチウム療法に使用が困難であることも大きな理由になっている。

本研究では、リチウム療法における血清リチウム濃度の測定を基に、リチウム投与量、年齢及び体重の3因子がどの程度血清リチウム濃度に影響を及ぼすかを調べ、これらの因子から血清リチウム濃度の予測式を求め、次いでその妥当性、有用性について検討した。

1999年2月16日受付, 1999年3月8日受理

キーワード: リチウム療法, 血清リチウム濃度予測方程式

(別刷請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学精神医学講座 朝信泰昌)

## 方 法

1978年4月から1983年3月の5年間と、1991年9月から1998年10月の7年間に、東京医科大学病院精神神経科及びその関連病院で感情障害などにより、リチウム療法を受けた患者を対象にした。

使用したリチウム製剤は、炭酸リチウム ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) 200錠剤 (リーマス) である。検体は炭酸リチウム投与開始後あるいは投与量変更後少なくとも1週間以上経た時点において、最終服薬後13～15時間に採取した血清を用い、原子吸光法より血清リチウム濃度を測定した。

重大な副作用や減塩食中のもの、末梢血液検査や肝・腎機能検査で明らかな異常を示すものは、対象から除外した。なおほとんどの対象例において、炭酸リチウム以外に他の向精神薬の併用投与がなされていた。

### 1. 血清リチウム濃度と年齢、体重、炭酸リチウム投与量との関係と予測式の作成

1978年4月から1980年9月までの間に血清リチウム濃度を測定した44名の入院患者より得た147検体を対象に検討した。年齢は17～81歳平均年齢  $\pm$  SD (40.2  $\pm$  16.2)、体重は39～93 (58.2  $\pm$  10.6)、1日当たり炭酸リチウム投与量200～1400 (745.6  $\pm$  269.9) であった。

まず重回帰分析により、血清リチウム濃度を目的変数とし、年齢、体重、炭酸リチウム投与量を寄与因子とした回帰式を求め、これを予測式<sup>7)</sup>とした。

### 2. 予測式の妥当性の検討

1980年10月から1983年3月までの間に血清リチウム濃度を測定した81名の入院患者から得た122検体を対象に検討した。年齢は15～81歳 (40.9  $\pm$  17.9)、体重は39～84 (56.2  $\pm$  8.5)、1日あたり炭酸リチウム投与量は200～1400 (665.6  $\pm$  270.0) であった。

これらの122検体の年齢、体重、投与量を予測式に算入し、血清リチウム濃度予測値を求め、実測値 (リチウム治療を受けている患者の血清リチウム濃度値) との相関を検討した。

### 3. 予測式の有用性の検討：年齢、投与量について

1991年4月から1998年10月までの間に血清リチウム濃度を測定した42名の入院患者から得た78検体を対象に検討した。

これらを年齢に従い①29歳以下 (n = 10, 平均年

齢  $\pm$  SD 24.5  $\pm$  3.7), ②30～39歳 (n = 18, 36.1  $\pm$  2.6), ③40～49歳 (n = 20, 44.6  $\pm$  2.6), ④50～59歳 (n = 10, 56.5  $\pm$  2.2) ⑤60歳以上 (n = 13, 64.8  $\pm$  3.6) の5つの年齢階層に分け、各階層ごとに血清リチウム濃度の予測値と実測値の相関を検討した。

次に、炭酸リチウム投与量に従い400 mg (n = 15) 600 mg (n = 45), 800 mg 以上 (n = 18), の3階層に分け、投与量による階層ごとの相関を検討した。

### 4. 寺尾らの予測式による予測値との比較検討

寺尾ら<sup>3)</sup>は、炭酸リチウム投与量を従属変数、リチウム濃度、年齢、体重、BUNを独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行い以下の式を得て炭酸リチウム投与量予測式を作成した。

$$\begin{aligned} \text{炭酸リチウム投与量 (mg/日)} = & 100.5 + 752.7 \\ & \times (\text{血清リチウム濃度: mEq/l}) - 3.6 \\ & \times (\text{年齢: 歳}) + 7.2 \times (\text{体重: kg}) - 13.7 \\ & \times (\text{BUN: mg/l}) \end{aligned}$$

上記予測式を改訂し、血清リチウム濃度を目的変数とする予測式とし、前記78検体中よりBUNを測定した14名27検体について血清リチウム濃度予測値を算出し、実測値と相関を検討後、同じ27検体についての我々の予測値と比較検討した。

## 結 果

1. 血清リチウム濃度の年齢、体重、投与量に対する基準化偏回帰係数を求めると、それぞれ0.3340, -0.3100, 0.5994であり、血清リチウム濃度の予測には投与量、年齢、体重の順に関与していることが認められた。

予測式の決定係数は、R = 0.4230であり、以下の予測式が得られた。

$$\begin{aligned} Y = & 0.2981 + 0.0074X_1 \\ & - 0.0104X_2 + 0.0008X_3 \\ Y : & \text{serum lithium level (mEq/l)} \\ X_1 : & \text{age (years)} \\ X_2 : & \text{body weight (kg)} \\ X_3 : & \text{Li}_2\text{CO}_3 \text{ dosage (mg/day)} \end{aligned}$$

2. 上記予測式によって81名122検体の血清リチウム濃度の予測値を求め、実測値と比較検討したところ、r = 0.8959 (p < 0.01) と相関性が認められた。

3. 42名78検体の年齢階層別の血清リチウム濃度の予測値と実測値の関係は、①29歳以下では r = 0.7307, (P < 0.01) [Figure 1], ②30～39歳では r

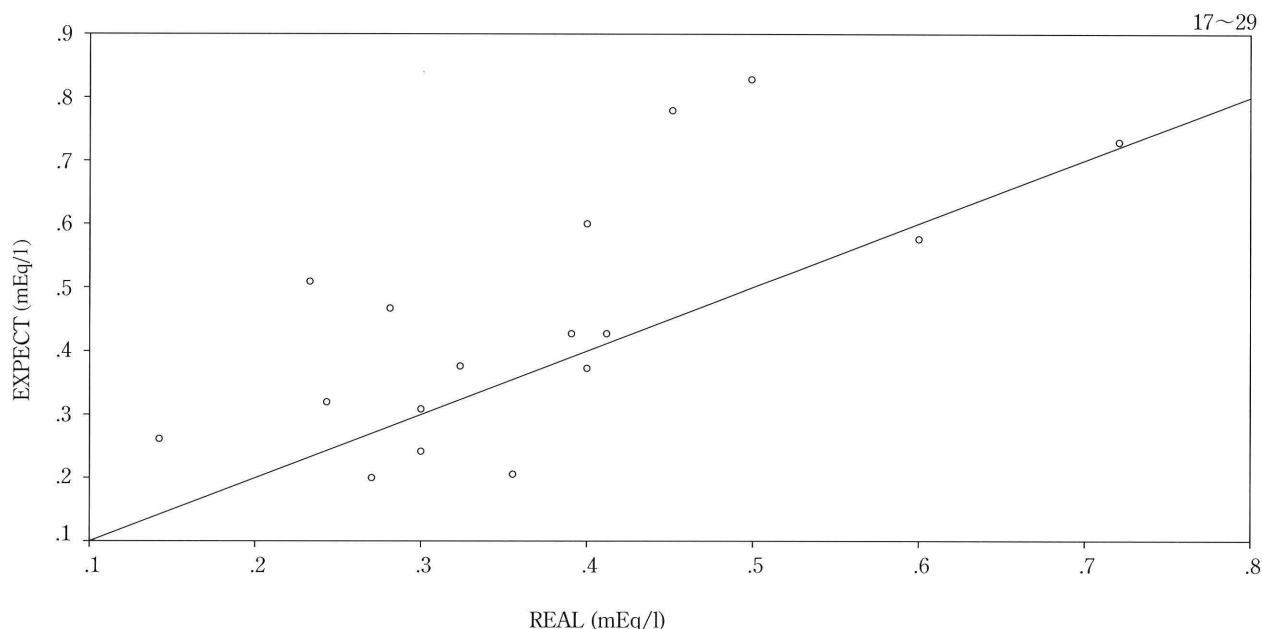


Fig. 1 Correlation of predicted and measured serum lithium level in cases aged 17 to 29. (N = 10) ( $r = 0.7307$ ,  $p < 0.01$ )

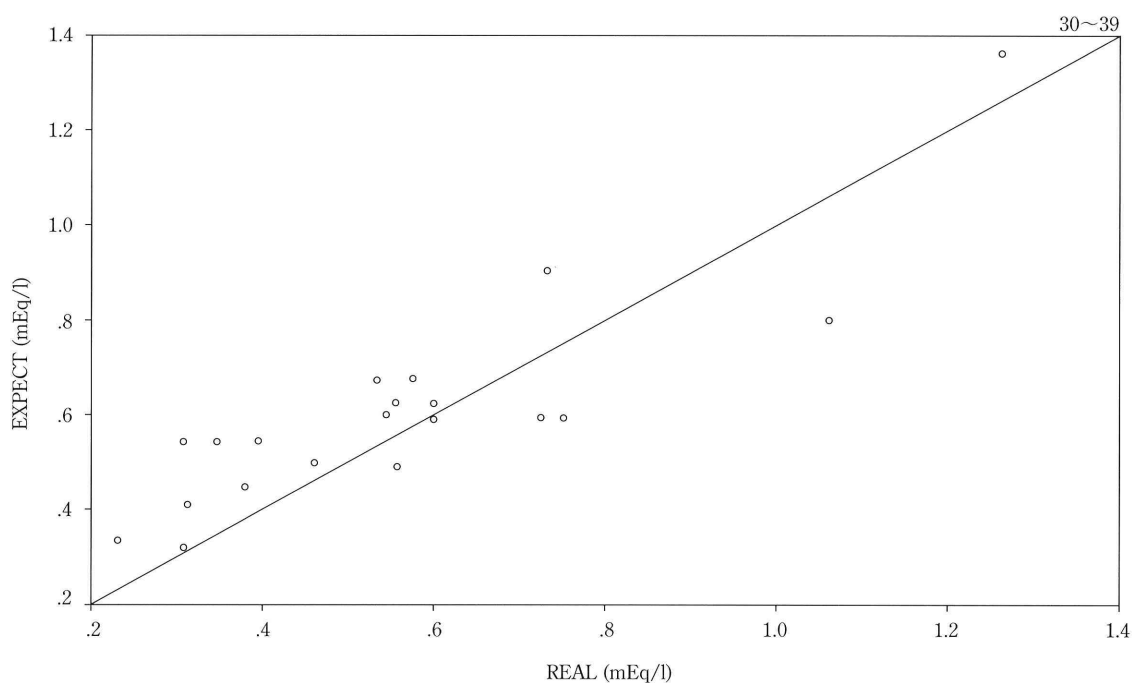


Fig. 2 Correlation of predicted and measured serum lithium level in cases aged 30 to 39. (N = 18) ( $r = 0.8094$ ,  $p < 0.01$ )

= 0.8094, ( $P < 0.01$ ) [Figure 2], ③ 40~49歳では  $r = 0.7762$ , ( $P < 0.01$ ) [Figure 3], ④ 50~59歳では  $r = 0.0329$ , ( $p < 1$ ) ⑤ 60歳以上では  $r = 0.3793$ , ( $p < 0.5$ ) であった。

炭酸リチウム投与量階層別の血清リチウム濃度の予測値と実測値の関係は、① 400 mg では  $r = 0.4888$  ( $p < 0.1$ ), ② 600 mg では  $r = 0.5993$  ( $p <$

0.01), ③ 800 mg 以上では  $r = 0.8909$  ( $p < 0.01$ ) であった。

4. 78検体中 BUNを測定した27検体について、寺尾ら<sup>3)</sup>の予測式により血清リチウム濃度の予測値を求め実測値と比較すると、 $r_1 = 0.6183$  ( $p < 0.01$ )と相関性が認められた。同じ27検体について、我々の予測式により血清リチウム濃度の予測値を求

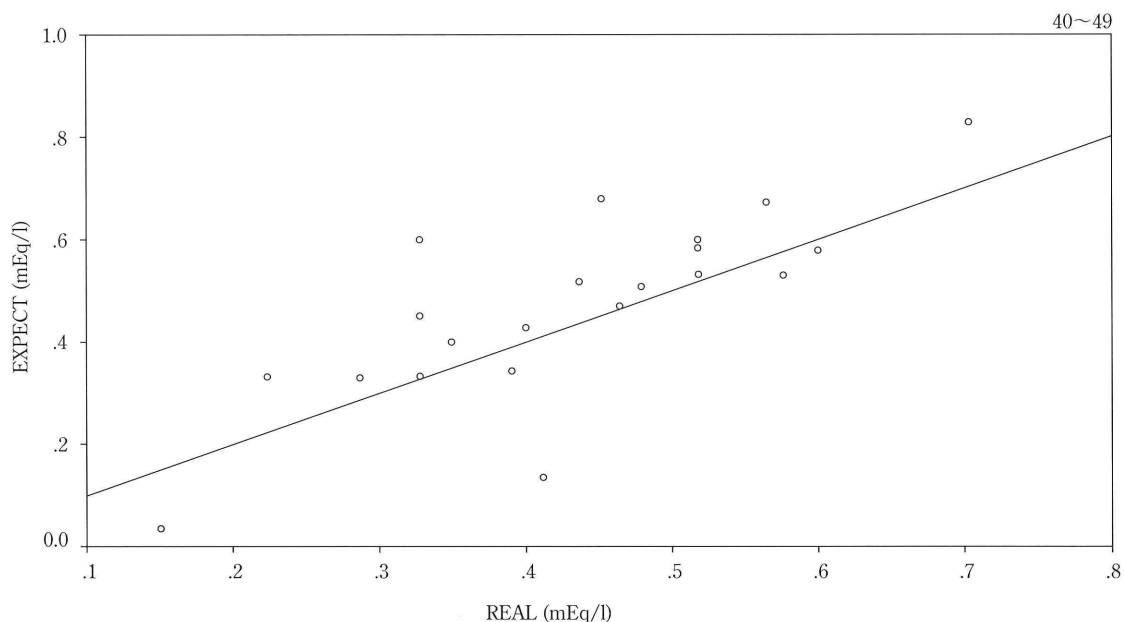


Fig. 3 Correlation of predicted and measured serum lithium level in cases 40 to 49. (N = 20) ( $r = 0.7762$ ,  $p < 0.01$ )

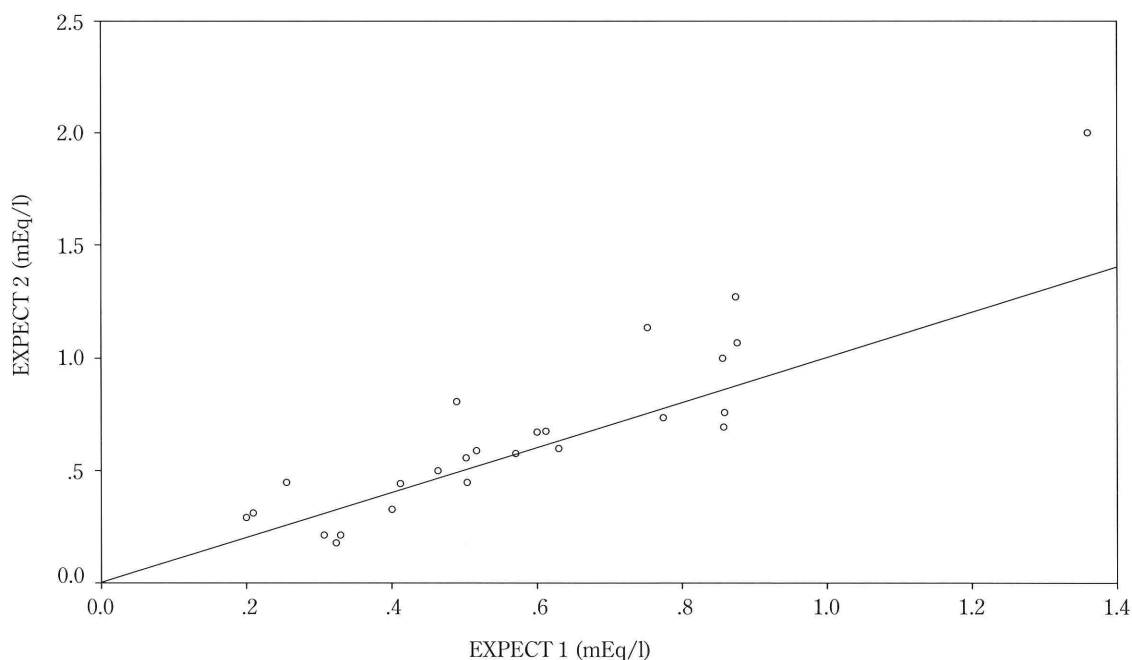


Fig. 4 Correlation of serum lithium levels predicted by our study and by Terao's study. (N = 27) ( $r = 0.9425$ ,  $p < 0.01$ )

め実測値と比較すると、 $r_2 = 0.7561$  ( $p < 0.01$ ) とより高い相関性が認められた。そして 27 検体について 2 通りの予測式により得られた予測値 ( $r_1, r_2$ ) を比較すると、 $r = 0.9425$  ( $p < 0.01$ ) と高い相関性が認められた。[Figure 4, Table 1]

### 考 察

予測式の有用性の検討：年齢、投与量についてリチウムは 1 価のアルカリ金属で生体内では代謝されず、非結合型イオンとして腎臓より排泄され、投与量の 60% が 24 時間以内に尿中に現れる。リチウ

**Table 1** In 27 serum specimens lithium levels were predicted 2 types of formulae and was also measured.

Specimen	Age (years)	Bw (mg/day)	Dosage (mg/day)	BUN (mg/ℓ)	Real ※1 (mEq/ℓ)	Prediction 1 ※1 (mEq/ℓ)	Prediction 2 ※1 (mEq/ℓ)
1	39	47.00	600.00	13.60	0.75	0.60	0.65
2	40	47.00	600.00	13.60	0.52	0.60	0.65
3	39	47.00	600.00	13.60	0.73	0.60	0.65
4	70	73.00	600.00	14.40	0.83	0.57	0.56
5	64	43.00	600.00	9.90	0.61	0.82	0.74
6	64	43.00	600.00	5.60	0.65	0.82	0.66
7	64	49.00	600.00	12.40	0.88	0.76	0.73
8	46	55.50	400.00	12.30	0.36	0.40	0.31
9	44	62.50	400.00	10.40	0.39	0.32	0.20
10	44	60.50	400.00	9.30	0.34	0.34	0.20
11	60	60.00	400.00	7.40	0.29	0.34	0.16
12	42	56.50	600.00	7.70	0.48	0.52	0.46
13	49	79.00	1200.00	8.90	0.72	0.83	1.10
14	48	80.00	800.00	7.70	0.34	0.49	0.53
15	47	59.00	600.00	14.40	0.52	0.54	0.59
16	47	60.50	600.00	14.40	0.58	0.52	0.57
17	26	62.00	1200.00	17.00	0.50	0.83	1.30
18	26	62.00	800.00	17.00	0.24	0.51	0.77
19	17	70.00	600.00	14.00	0.27	0.20	0.33
20	21	68.00	600.00	17.00	0.30	0.25	0.42
21	58	71.00	1000.00	13.00	0.51	0.82	1.03
22	17	69.00	600.00	14.00	0.36	0.21	0.34
23	29	73.00	1200.00	15.00	0.73	0.74	1.17
24	29	73.00	1200.00	15.00	0.46	0.74	1.17
25	33	61.00	1800.00	12.00	1.27	1.37	2.05
26	33	61.00	600.00	12.00	0.30	0.41	0.46
27	59	59.00	600.00	12.00	1.04	0.62	0.60

※1: measured serum lithium level.

※2: calculated by our prediction formula.

※3: calculated by Terao's prediction formula.

ムの腎クリアランスは糸球体ろ過率 (GRF) に比例し、リチウムの全身クリアランスはクレアチニンクリアランスの約 20% に等しく、相関性が認められている。そのため炭酸リチウム投与量が等しくても、腎機能によっては血清リチウム濃度に大きな差が生じるといわれている<sup>7,8)</sup>。

またリチウムは血漿蛋白と結合せず、体内では遊離形で細胞内外の体液相 (total body water) に広く分布する。定常状態下のみかけの分布容積 (Vd) は 0.83 (0.5~1.2) ℓ/kg であり、体重あたりの生体内総水分量 (成人で約 0.6 ℓ/kg) よりやや大きめである。Vd は高齢になる程小さい値を示し、若年層の平均 Vd が体重の 120% を示すのに対し、老人では 90% を示す<sup>9~11)</sup>。

以上により、加齢では腎機能の低下が一般的に知

られているが、Vd の減少も合わせて血清リチウム濃度を高くする要因となっている。炭酸リチウム内服による定常状態到達後の早朝服薬前リチウム血清濃度と薬用量の関係は、おおよそ次式で表される<sup>12)</sup>。

$$\begin{aligned} \text{血清リチウム濃度 (mEq/ℓ)} \\ &= \text{薬用量} \times 0.035 \text{ (mg/kg/day)} \end{aligned}$$

しかしながら、より高い精度の血清リチウム濃度もしくは炭酸リチウム投与量を求めて、種々の予測法が考案されてきた<sup>3~6)</sup>。

Cooper ら<sup>4,5)</sup> は、600 mg の炭酸リチウムを単回投与して、その 24 時間後に血清リチウム濃度を測定し、その値が定常状態と相関があることを見出し、炭酸リチウムの維持量を求めた。

Zetin ら<sup>6)</sup> は、炭酸リチウム投与量を血清リチウ

ム濃度、年齢、体重、性別、服薬剤形、三環系抗うつ薬併用の有無を寄与因子とした予測式を考案した。

寺尾ら<sup>3)</sup>は、前述のように血清リチウム濃度、年齢、体重、BUN という寄与因子により、炭酸リチウム投与量を求める予測式を考案した。

いずれの予測式も有用性について報告されているが、本研究では臨床上、より簡便かつ精度の高い予測式を得るために血清リチウム濃度予測式を考案した。初診時に BUN 値が不明であっても年齢、体重、投与量により血清リチウム濃度が予測出来れば臨床的価値が高いと考えられる<sup>8,12)</sup>。

併用薬物により、血清リチウム濃度に変動が生じることがよく知られている<sup>8,12)</sup>。例えばフェノチアジン系薬物の併用により、併用群では約 20% の血清リチウム濃度上昇を認めたという報告や三環系抗うつ薬の併用においても血清リチウム濃度上昇をもたらすといわれている。感情障害等の治療では炭酸リチウムにこれらの薬剤を何種類か併用した場合がほとんどであるが、通常の投与量では血清リチウム濃度への影響はさほど大きくないと考えられている。

また、本研究では血清リチウム濃度を求める予測式を作成したが、炭酸リチウム投与量を求める予測式とすることも可能である。炭酸リチウム製剤（リーマス）は一般に 200 mg、まれに 100 mg 錠も使用するが、初回投与量は 400 mg～600 mg であることが多い。故に 400 mg ないし 600 mg の投与量を予測式に算入し、血清リチウム濃度を予測することが臨床上では実際的であると考えられる。

本研究で得た予測式による血清リチウム濃度の年齢階層ごとの予測値と実測値の比較検討では、50 歳未満では高い相関が認められたが、50 歳以上では相関は認められなかった。この背景として加齢による腎機能低下と Vd の減少は、50 歳以上で大きいと考えられる。今回 BUN を測定した 27 検体中では、50 歳以上は 7 検体あるが BUN ( $10.7 \pm 3.0$ ) mg/l と 50 歳未満の 20 検体の BUN ( $12.9 \pm 2.8$ ) より低い結果となった。リチウムクリアランスはクレアチニンクリアランスの約 20% に等しいとされ、クレアチニンクリアランスを寄与因子に加えた予測式であれば、高齢者など腎機能低下症例にも有用であるかもしれない。

炭酸リチウム投与量別の予測値と実測値の比較検

討では、400 mg の投与量で相関がやや低い結果となった。原子吸光法により血清リチウム濃度を測定する際には共存するナトリウムイオンやカリウムイオンの影響を考慮する必要がある、特に低い血清リチウム濃度では誤差が生じやすいとされている<sup>7)</sup>。

今回 400 mg の投与量では他のイオンの影響が、600 mg 以上の投与量より大きく実測値に及ぼされた可能性がある。

従って本研究の予測式は、50 歳未満、600 mg 以上の炭酸リチウム投与の症例に、より有用であると考えられる。

### 寺尾らの予測式による予測値との比較検討

BUN を測定した 27 検体について、寺尾らの予測式により血清リチウム濃度の予測値を求め、実測値、本研究予測式による予測値をそれぞれ比較検討した結果、いずれも高い相関が見られたが、予測式への算入因子が減少しているにもかかわらず、決定係数 (R<sup>2</sup> 値) は寺尾らの 0.3823 から 0.5717 へ上昇していた。寺尾らの予測式による血清リチウム濃度予測値と本研究による予測値は R<sup>2</sup> = 0.8884, r = 0.9425, p = 0.01 と極めて高い相関が認められた。

今後我々は、本研究の予測式を感情障害などの臨床に役立てるとともに、予測式の有用性について検証を続ける予定である。また、本研究では高い相関が得られなかった投与量 400 mg 以下、50 歳以上の検体についても検証を続け、可能であれば更なる予測式の作成を考慮してみたい。

## 結 論

血清リチウム濃度に影響を与える投与量、体重、年齢の 3 因子変量とする重回帰式を 147 検体より作成し、これを血清リチウム濃度予測式とした。

1. この予測式の妥当性を検討するために、別の 122 検体から血清リチウム濃度予測式を算出し、実測値と比較したところ、両者に高い相関が認められた。(p < 0.01)

2. さらに別の 78 検体より年齢層別、投与量別に予測値と実測値を比較したところ、50 歳未満、投与量 600 mg/日以上 の検体群で高い相関が認められた。(p < 0.01)

3. 投与量、体重、年齢の 3 因子に加え、BUN を寄与因子とする寺尾ら<sup>3)</sup> の予測式を用いて、27 検体について血清リチウム濃度予測値を求め、実測値

及び本研究予測式の予測値と比較検討したところ、いずれも高い相関が認められた。(p < 0.01)

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました東京医科大学精神医学教室清水宗夫教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究に様々御協力いただいた教室各位に心から感謝いたします。

### 文 献

- 1) Schou M, 清水宗夫訳：リチウムの副作用と中毒（機序・治療・予防）精神医学. **18**(11) 1221～1228, 1976
- 2) 清水宗夫：リチウム製剤の血中濃度と臨床効果神経精神病薬理. **2**(5) 479～486, 1980
- 3) 寺尾岳, 鈴木尊志, 吉村玲児, 大森治, 白土俊明, 山本純史, 行正徹, 阿部和彦：簡便なりチウム投与量予測式の作成と有用性の評価, 精神医学 **39**(11) 1203～1207, 1997
- 4) Cooper TB, Berger PEE, Simpson GM : The 24hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirement. *Am J Psychiatry* **130** : 601～603, 1973
- 5) Cooper TB, Simpson GM : The 24-hour lithium level as a prognosticator of dosage requirements. *Am J Psychiatry* **133** : 440～443, 1976
- 6) Zetin M, Gorber D, Gremer M : A simple mathematical model for predicting lithium dose requirement, *J Clin Psychiatry* **44** : 144～145, 1983
- 7) 青山敏信, 樋口 駿：中枢神経作用薬－リチウム薬物治療適性化のための改訂薬物血中濃度測定の実際（田村善蔵, 堀岡正義編）, 薬業時報社, 東京, 268～282, 1984
- 8) 渡辺昌祐：リチウム療法の実際, “リチウム－基礎と臨床”, 医師薬出版, 東京, 239～283, 1983
- 9) Amdisen A : Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics, **2** : 73～92, 1997
- 10) Amdisen A : Lithium, In : *Applied Pharmacokinetics : Principles of Therapeutic Drug Monitoring* (ed, by Evans WE, Shentag JJ, Jusko, WJ) Applied Therapeutics Inc pp586～617, 1980
- 11) Ereshetsky L and Jann MW : Lithium. in *Applied Clinical pharmacokinetics* (ed. by Mungal, D) Raven Press. New York pp245～270, 1983
- 12) 西原カズヨ：IV. リチウム療法の実際, リチウム療法の実際, 渡辺昌祐. 古川達夫. 江原 崇. 假屋哲彦編, 医師薬出版, 東京, pp245～269, 1990

## Construction of a prediction formula for serum lithium level and assessment of its usefulness

Yasumasa ASANOBU and Noriyuki SAKAUE

Department of Neuropsychiatry, Tokyo Medical University  
(Director: Prof. Muneo SHIMIZU)

### Abstract

Lithium carbonate ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) is widely used clinically mainly for the treatment and prevention of mood disorders. Lithium differs from other psychotropic drugs in that its therapeutic range is narrow, and careful monitoring of serum lithium level during treatment is necessary to prevent severe adverse side effects or intoxication. For this reason, the optimal dose for each patient has to be adjusted by predicting the effective serum lithium level for each individual. In this study, we constructed a multiple regression equation based on the data of 147 specimens using as the three variable factors which influence serum lithium level: dosage, body weight and age. We obtained a formula for predicting serum lithium levels as follows.

$$Y = 0.2981 + 0.0074X_1 - 0.0104X_2 + 0.0008X_3$$

where  $Y$  = serum lithium level (mEq/ $\ell$ )

$X_1$  = age (years)

$X_2$  = body weight (kg)

$X_3$  =  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  dosage (mg/day)

To assess the validity and usefulness of this formula, we calculated the predicted serum lithium levels of another 122 specimens and compared the results with the actual (measured) serum lithium levels of the specimens. A high correlation was obtained between the predicted and measured levels ( $p < 0.01$ ). Using 78 other specimens, we further examined the correlation between the predicted and measured levels when stratified by age and dosage. A high correlation ( $p < 0.01$ ) was obtained in the group less than 50 years of age and at a dosage of 600 mg/day or higher. These findings confirmed the therapeutic usefulness of this prediction formula for lithium treatment.

---

〈Key words〉 Lithium therapy, Serum lithium level, Prediction formula

---