

# 難治性後天性再生不良性貧血に対する リチウム療法の臨床的研究

奈良県立医科大学第2内科学教室

天 野 逸 人

## CLINICAL STUDY ON LITHIUM THERAPY FOR INTRACTABLE ACQUIRED APLASTIC ANEMIA

ITSUTO AMANO

*Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received August 18, 2000

*Abstract*: Lithium carbonate has been shown to cause neutrophilia in patients with manic and depressive disorders, and is recognized as a stimulator of granulocytosis both in vivo and in vitro. The possibility that this medicine may cause pluripotent stem cells to proliferate and differentiate has also been suggested by a few reports of remissions in aplastic anemia (AA) coinciding with lithium therapy and some findings in vitro. But now lithium therapy is not recognized as a treatment for AA; its usefulness for AA is unclear. Directing special attention to this point, I administered lithium carbonate to patients with intractable acquired aplastic anemia (AA) - 7 men and 7 women from 16 to 74 years of age (average: 49.9 years). They included 9 subjects with severe AA and 5 with moderate AA in whom previous therapy had been ineffective. They were given initial doses of lithium carbonate ranging from 400 to 600 mg/day; in some cases dosage was increased to 1,200 mg/day based on drug effects and serum levels. The patients showing improvement during the 16-week treatment were regarded as having effective results, i. e., 7 of 14. Laboratory results for these 7 showed improvement statistically in red blood cells and hemoglobin at the 4-week treatment, and 3 blood components at the 8-week treatment. After 16-week treatment, 10 patients continued lithium therapy and 9 of 10 showed improvement in 3 blood components. Thereafter 2 patients in whom serum lithium level was over 2mEq/l showed toxic effects but recovered quickly when lithium was discontinued.

The others controlled under 1mEq/l showed no severe adverse reactions. The author concludes that lithium therapy was remarkably useful for patients with intractable acquired aplastic anemia. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 291~303, 2000)

**Key words**: lithium carbonate, aplastic anemia, therapy

### 緒 言

再生不良性貧血は何らかの原因で後天的に汎血球減少性造血障害を来す症候群である。病因として免疫学的機序による造血障害が想定され、antithymocyte globulin

(ATG)や antilymphocyte globulin(ALG), cyclosporine A(CyA)等の免疫抑制薬の有効性が明らかになっている<sup>1)</sup>。granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)の併用はこれらの免疫抑制療法の治療成績をさらに向上させたが<sup>2)</sup>、それでも完全治癒率は50%以下であ

り、再発や二次発癌の問題も報告されている<sup>3-5)</sup>。HLA 適合同胞間骨髄移植の治癒率は60%から80%であるが<sup>6-8)</sup>、適用者は限定されており、非血縁者間 HLA 適合骨髄移植の本邦成人例での5年生存率は40%程度である<sup>9)</sup>。最近サルベージ療法としてシクロフォスファミド大量療法<sup>10)</sup>や lymphapheresis<sup>11)</sup>などが試みられているが、いずれも死亡例の報告があり効果に比べ危険性の高い治療法である。このように免疫抑制療法に難反応性で骨髄移植の適応がない多くの再生不良性貧血患者には、輸血による支持療法以外に現在有効な治療法はなく、新たな治療法が求められている。

炭酸リチウムは躁鬱病の治療薬で、副作用に好中球増加症をきたすことが知られていたが<sup>12-15)</sup>、*in vitro*で多能性幹細胞の増殖、分化を促進することが示唆されている<sup>16-20)</sup>。1979年に Blum らは後天性再生不良性貧血にリチウム療法が有効であった1例を初めて報告している<sup>21)</sup>。その後しばらくは有効例の報告が散見されていたが<sup>22-24)</sup>、現在後天性再生不良性貧血に対するリチウム療法は一般的ではなく、有効性も明らかではない(Table 1)。そこで本研究では、14例の難治性再生不良性貧血患者に炭酸リチウム投与を試み、効果を詳細に検討したところ、すぐれた有効性が認められ、難治例には試みるべき治療法と考えられたので報告する。

## 対象と方法

### 1) 対象

対象は再生不良性貧血患者で骨髄移植の適応がないか、もしくは同胞に HLA 完全一致のドナーがおらず、先行治療が無効で重篤な合併症を有しないと判定された症例で、年齢制限は設けなかった。先行治療の ATG(ALG)療法の効果判定は投与4ヵ月以降におこなった。対象基準を満たし、1987年11月から1998年11月までに炭酸リチウムの投与を開始した14例全例でインフォームドコンセントを得た。治療開始時の重症度は Camitta らの重症度判定基準<sup>25)</sup>で9例が重症、5例が中等症、平均年齢は49.9歳(16歳~74歳)、性別は男性が7名、女性が7名であった。前治療として全例にアンドロジェン、11例にメチルプレドニゾロンパルス療法、4例に ALG(ATG)、1例に CyA が施行されていたが、これらの治療については、リチウム投与開始時に全例無効と判定した(Table 2)。

### 2) 薬剤投与量・投与方法

薬剤は炭酸リチウム 200 mg を含有する内服用錠剤(大正製薬製造)を用い、初期投与量は 400 mg~600 mg/日で1日2回~3回に分割、16週以上投与した。血清リチウム有効濃度は精神疾患で 0.5~1.0 mEq/l とされ

Table 1. The past reported effective cases of lithium therapy for acquired aplastic anemia

	Patient	Hematological Findings Pre→Post	Time since Lithium Therapy	Dose of Lithium carbonate	Combined Medication
Blum SF <sup>21)</sup>	58Y, F	Hb 7.4→10.0 WBC 2.1→5.4 Plt. 1→87	15 days	900mg/day	PSL VCR
Das KV <sup>23)</sup>	25Y, M	Hb 5.0→10.0 WBC 2.0→7.5 Plt. 100→180	2 months	450 mg/day	PSL 30 mg/day methenedienone 15 mg/day
Das KV <sup>23)</sup>	46Y, M	Hb 7.0→11.0 WBC 5.0→8.5 Plt. 110→160	3 months	450 mg/day	PSL 15 mg/day methenedienone 15 mg/day
Das KV <sup>23)</sup>	33Y, M	Hb 5.0→9.0 WBC 6.5 Plt. 100	3 months	450 mg/day	PSL 40 mg/day methenedienone 15 mg/day
Das KV <sup>23)</sup>	55Y, M	Hb 3.4→7.0 WBC 3.5→6.0 Plt. 85→140	6 months	450 mg/day	PSL 40 mg/day methenedienone 15 mg/day
Ricevuti G <sup>22)</sup>	55Y, F	Hb 7.8→9.8 WBC 1.0→3.1 Plt. 68→120	10 days	900 mg/day	Androgen

Abbreviation : Y ; years of age, M ; male, F ; female, Hb ; hemoglobin (g/dl), WBC ; white blood cell count ( $\times 10^9/l$ ), Plt ; platelets ( $\times 10^9/l$ ), PSL ; prednisolone, VCR ; vincristine

ているが<sup>26)</sup>、早朝空腹時服薬前のトラフレベルで測定し、1.0 mEq/l以下の範囲内で増量した。測定は外部の検査会社(SRL, 東京)に委託し、原子吸光分析法を用いた。

### 3) 併用薬剤・併用療法

アンドロジェン製剤と副腎皮質ステロイド薬少量経口投与とは併用可能としたが、炭酸リチウム投与開始後に増量あるいは新たに開始した場合は評価の対象から除外することとした。

### 4) 評価方法

炭酸リチウム投与前、開始後4週、8週、16週の血球数とヘモグロビン値とを比較して有効性を評価した。Camittaらの効果判定基準<sup>27)</sup>に、厚生省造血障害研究班の効果判定基準<sup>28)</sup>のgood response(GR)の基準を追加してより詳細に検討した(Table 3)。炭酸リチウム投与開始後16週以内でpartial response(PR)以上の効果があれば有効と判定した。また長期予後と副作用についても検討した。

### 5) 統計解析手法

統計解析は投与前を基準とした対応のあるpaired-t検定を用い、検定の有意水準は両側5%未満とした。

## 結 果

### 1) 代表的な有効例3例の臨床経過

【患者番号1】(Fig. 1)53歳、男性。1987年11月発症。末梢血液検査でヘモグロビン8.5 g/dl、網赤血球数 $19.6 \times 10^9/l$ 、白血球数 $2.4 \times 10^9/l$ 、好中球数 $1.2 \times 10^9/l$ 、血小板数 $6 \times 10^9/l$ 、骨髓穿刺で有核細胞数 $3 \times 10^9/l$ 、巨核球数0/l、赤芽球系は4.8%、M/E比3.8、骨髓生検で低形成性骨髓で、特発性後天性重症再生不良性貧血と診断した。メチルプレドニゾロンパルス療法を2コースとmepitiostane 40 mg/日内服とを併用したが無効で、外来通院で輸血をおこなっていた。1988年9月に貧血が進行するため、ALG療法施行目的で再入院となったが、皮内テストが強陽性のため施行できず、リチウム療法を試みた。プレドニゾロン15 mg/日とmepitiostane 40 mg/日に併用して炭酸リチウム400 mg/日を投与したところ、

Table 2. Patient's characteristics

Patient	Age, Sex	Diagnosis	Treatment before Lithium Therapy
1	53, M	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen
2	17, M	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen, ALG
3	18, M	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen
4	63, F	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen
5	16, F	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen, ALG
6	70, F	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen
7	43, M	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen
8	71, F	moderate	Methyl PSL pulse×2, Androgen
9	74, F	moderate	Methyl PSL pulse×2, Androgen
10	65, M	moderate	Methyl PSL pulse×2, Androgen
11	33, M	severe	Methyl PSL pulse×2, Androgen, ATG+G-CSF
12	72, F	severe	ATG+CyA+PSL+G-CSF, Androgen
13	55, F	moderate	Androgen
14	49, M	moderate	Androgen

Table 3. Diagnostic criteria of response

Complete Response (CR)
hemoglobin : normal for age
neutrophils $\geq 1.5 \times 10^9/l$
platelets $\geq 150 \times 10^9/l$
Good Response (GR)
compatible with PR
and
improved severity and hemoglobin more than 2 g/dl
without transfusions, compared with prestate
Partial Response (PR)
stable state without transfusions
No Response (NR)
need for transfusions

奏功し8週でGRとなった。血球数はその後も増加し、約4年3ヵ月でcomplete response(CR)となり投与を中止した。中止後も5年以上CRを維持している。

【患者番号5】(Fig. 2)16歳、女性。1993年5月発症。他医で特発性重症再生不良性貧血と診断され、メチルプ

レドニゾンパルス療法を2コースとアンドロジェン療法(methenolone acetate 25mg/日)との併用療法を受けたが無効であった。当科転院後ALG療法を施行したが、10ヵ月間の経過観察をおこなったが無効で、リチウム療法を試みた。アンドロジェン療法に炭酸リチウム

### 【Therapy】

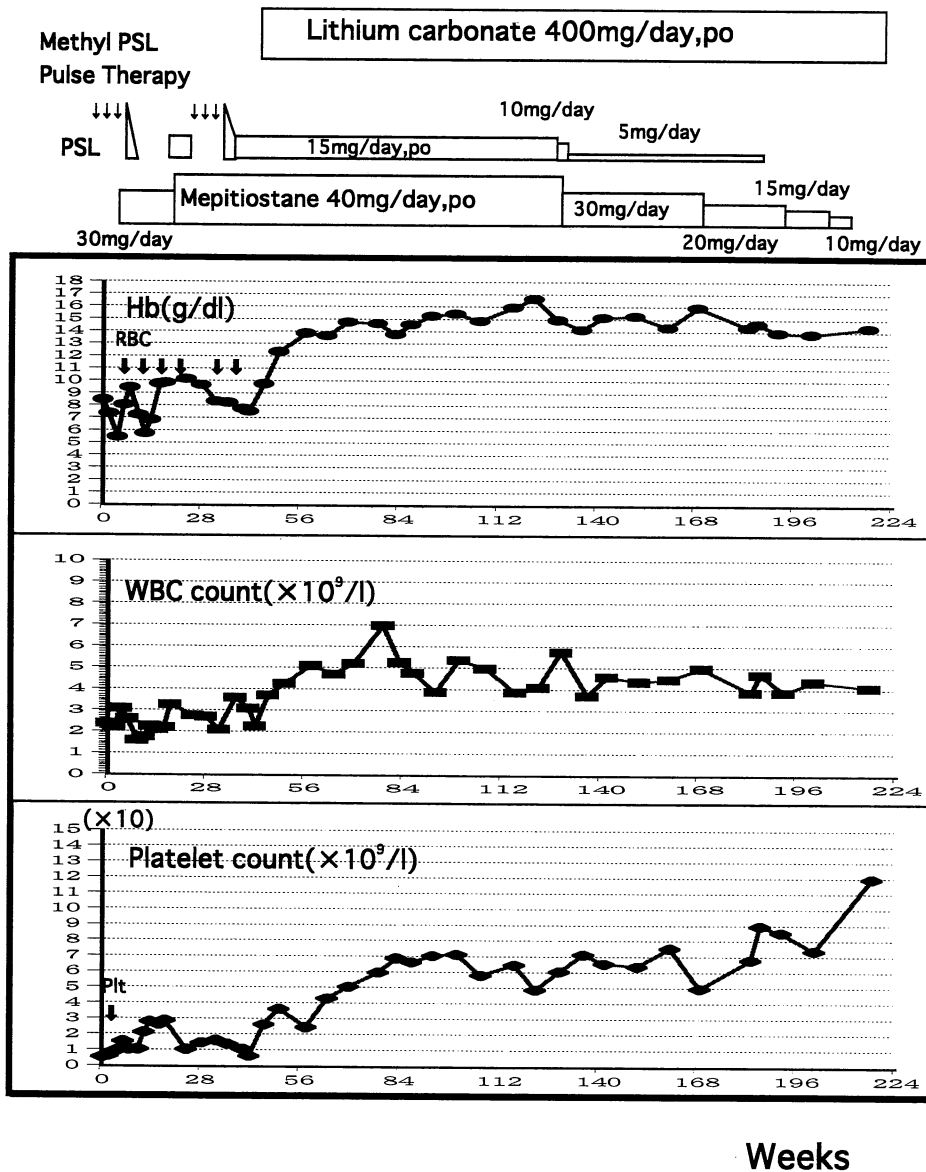


Fig. 1. The clinical course of the patient 1. The horizontal axis showed the weeks after the first medical care of the patient in our hospital.

600 mg/日を併用したところ、3週で赤血球輸血が不要となり、1200 mg/日に増量後はさらに著しい増加がみられ、血小板輸血も不要となった。白血球数も増加し、6ヵ月でCRとなった。薬剤性肝障害の疑いで2ヵ月間投与を中断したところ、白血球数と血小板数とが減少した。しかし再投与で改善し、現在までGRを維持し経過良好である。

【患者番号9】(Fig. 3)74歳、女性。1995年6月発症。末梢血液検査でヘモグロビン5.9 g/dl、白血球数 $2.3 \times$

$10^9/l$ 、好中球数 $0.4 \times 10^9/l$ 、血小板数 $11 \times 10^9/l$ と汎血球減少を認めた。骨髓穿刺で有核細胞数 $1.6 \times 10^9/l$ 、巨核球数0/1と著減し、骨髓生検で低形成性骨髓であったことから、特発性重症再生不良性貧血と診断した。メチルプレドニゾンパルス療法は無効で、アンドロジェン療法では肝機能障害の副作用が出現した。肝機能障害改善後、リチウム療法を単独で試みた。炭酸リチウム400 mg/日内服開始後輸血は不要となり、わずか4週でGRとなった。600 mg/日に増量後順調に増加がみられ現在までGR

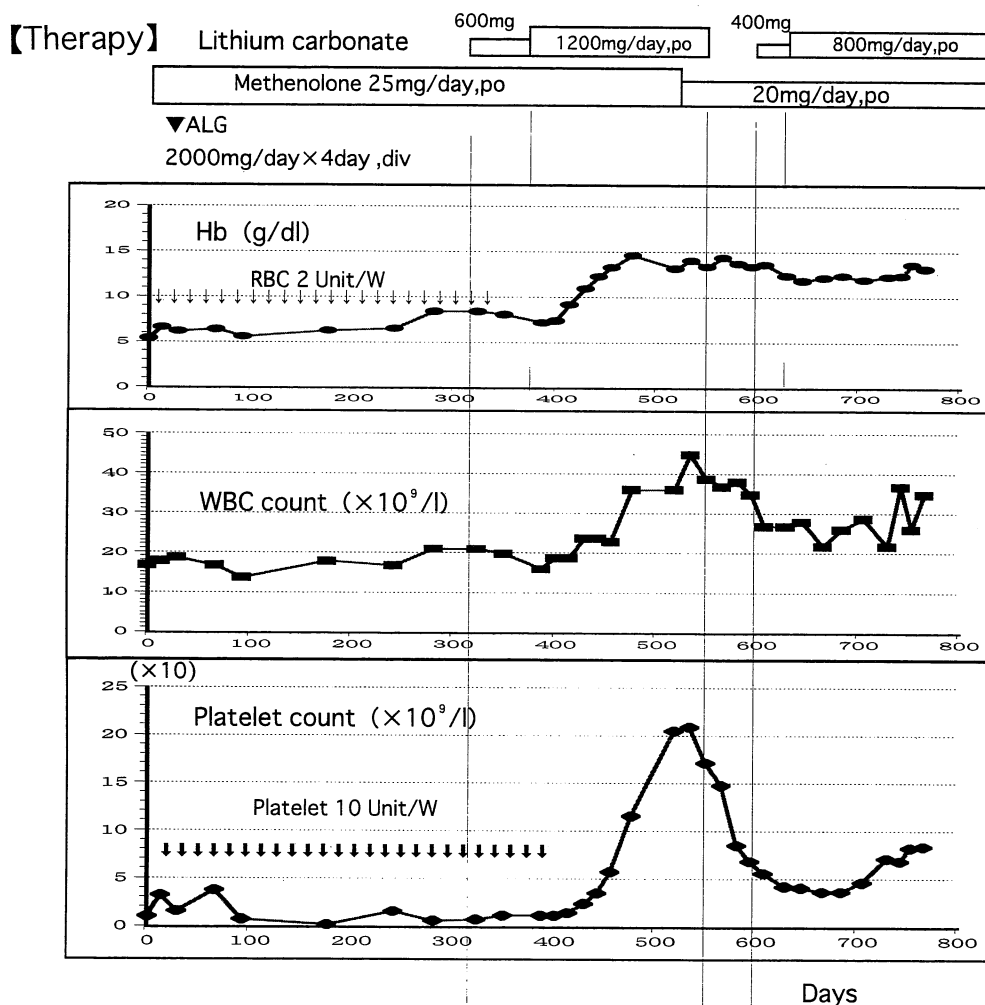


Fig. 2. The clinical course of the patient 5  
 The horizontal axis showed the days after the first medical care of the patient in our hospital.  
 Abbreviation: Unit/W; the mean transfusion units a week, ALG: antilymphocyte globulin

を継続している。

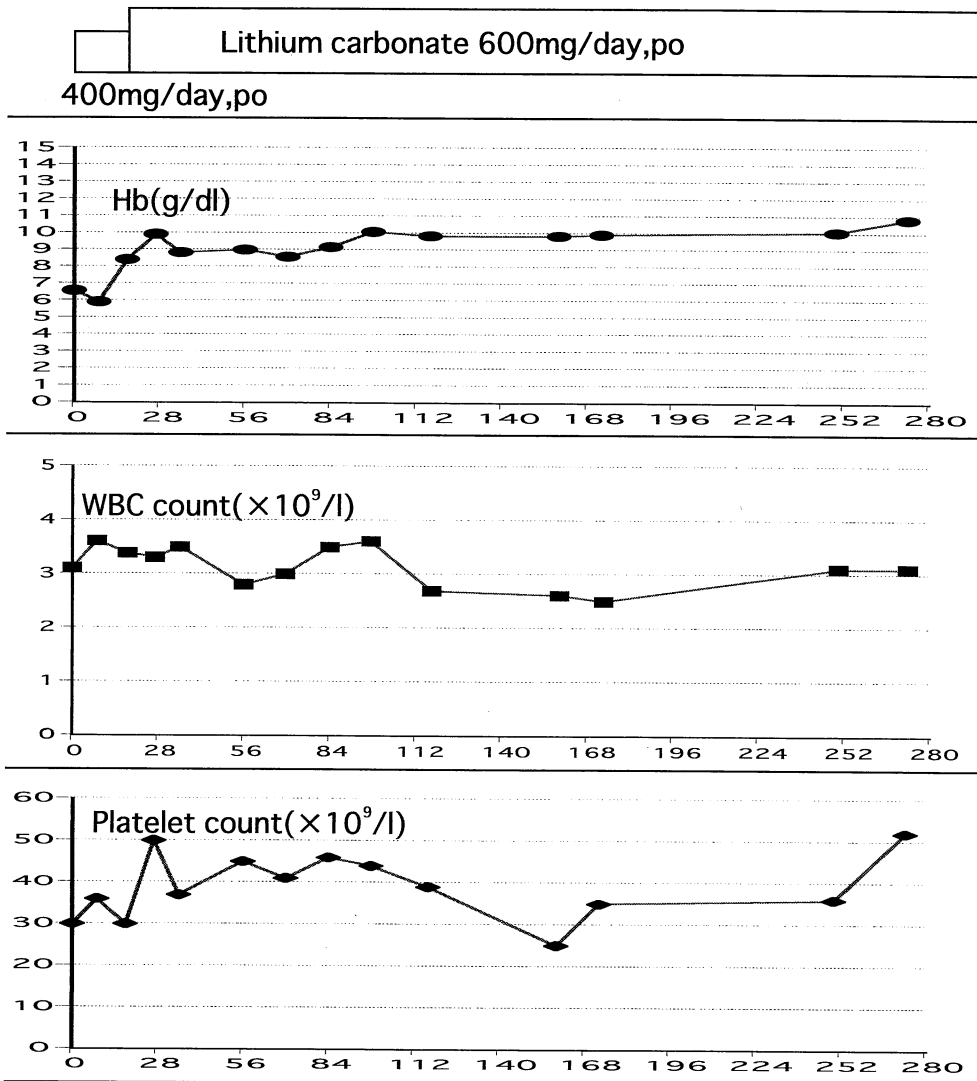
2) 治療成績

炭酸リチウムの投与は1例(患者番号11)で同種骨髄移植施行のため8週時に中止したが、他の13例では16週以上投与した。投与量は400 mg~600 mg/日で開始し、最大投与量は1200 mg/日であった。

治療効果は4週でGR 1例・NR 13例、8週でGR 6例・PR 2例・NR 6例、16週でGR 6例・PR 1例・NR 6例であった。このうち患者番号12は8週でGRになったが16週でNRになったため無効と判定した。投与16週での効果判定は、14例中7例が有効であった(Table 4)。

有効例7例の統計解析結果では、赤血球数が投与前

【Therapy】



Days after The Start of Lithium Therapy

Fig. 3. The clinical course of the patient 9

1810±517×10<sup>9</sup>/l, 4 週後 2460±375×10<sup>9</sup>/l(p<0.04), 8 週後 2640±640×10<sup>9</sup>/l(p<0.04), 16 週後 3140±840×10<sup>9</sup>/l(p<0.02), であった. ヘモグロビン値は投与前 6.8

±1.7 g/dl, 4 週後 8.6±1.2 g/dl(p<0.0008), 8 週後 9.6±2.1 g/dl(p<0.008), 16 週後 11.3±2.5 g/dl(p<0.003)であった. 血小板数は投与前 14±10×10<sup>9</sup>/l, 4 週後 20±9×10<sup>9</sup>/l(p>0.1), 8 週後 29±15×10<sup>9</sup>/l(p<0.008), 16 週後 32±14×10<sup>9</sup>/l(p<0.003)であった. 白血球数は投与前 2.5±0.6×10<sup>9</sup>/l, 4 週後 3.1±1.1×10<sup>9</sup>/l(p>0.08), 8 週後 3.2±0.9×10<sup>9</sup>/l(p<0.05), 16 週後 3.5±1.0×10<sup>9</sup>/l(p<0.04)であった. 好中球数は投与前 0.7±0.3×10<sup>9</sup>/l, 4 週後 1.5±1.0×10<sup>9</sup>/l(p>0.1), 8 週後 1.8±0.9×10<sup>9</sup>/l(p<0.02), 16 週後 2.2±0.9×10<sup>9</sup>/l(p<0.003)であった. 赤血球数とヘモグロビン値とは 4 週後から有意な増加を認めたが, 血小板数, 白血球数および好中球数は 8 週後から有意な増加を認めた(Fig. 4), (Table 5).

Table 4. The effect of lithium therapy for acquired aplastic anemia during 16 weeks

Patient	Combined Medication	4W	8W	16W
1	PSL 15 mg, Androgen	NR	GR	GR
2	PSL 30 mg, Androgen	NR	NR	NR
3	PSL 20 mg, Androgen	NR	NR	NR
4	Androgen	NR	GR	GR
5	Androgen	NR	GR	GR
6	Androgen	NR	NR	NR
7	Androgen	NR	PR	PR
8	Androgen	NR	PR	GR
9	(-)	GR	GR	GR
10	Androgen	NR	NR	NR
11	Androgen+G-CSF	NR	NR	-
12	Androgen	NR	GR	NR
13	Androgen	NR	GR	GR
14	Androgen	NR	NR	NR

有効例 7 例の 16 週時の維持投与量は 1 例が 400 mg/日, 4 例が 600 mg/日, 2 例が 1200 mg/日で, 血清リチウム濃度はいずれも 1 mEq/l 以下で, うち 5 例は 0.5 mEq/l 以下であった.

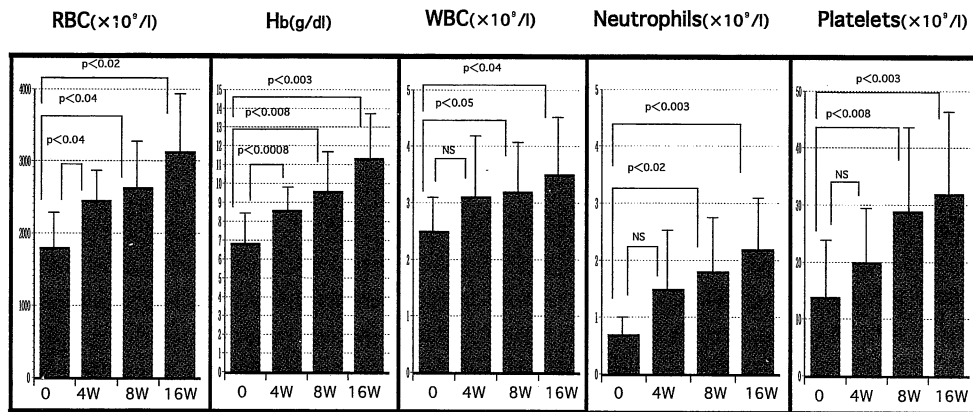


Fig. 4. Statistical analysis of the 3 blood components from the 7 patients who showed improvement during the 16-week treatment

Abbreviation: W; Weeks after the start of lithium therapy  
NS; not significant

Table 5. Hematological findings of the 7 patients who showed improvement during the 16-week treatment

Patient No.	RBC (×10 <sup>9</sup> /l)				Hb (g/dl)				WBC (×10 <sup>9</sup> /l)				Neutrophils (×10 <sup>9</sup> /l)				Platelets (×10 <sup>9</sup> /l)			
	Pre	4W	8W	16W	Pre	4W	8W	16W	Pre	4W	8W	16W	Pre	4W	8W	16W	Pre	4W	8W	16W
1	2020	2780	3320	3620	7.6	9.8	12.4	13.9	2.3	3.7	4.3	5.1	1.0	1.7	3.1	3.6	7	27	37	25
4	1440	1830	2040	2080	5.4	6.8	8.1	8.8	2.0	1.8	2.7	2.7	0.7	1.8	1.5	1.5	11	20	20	25
5	1700	2440	2000	3350	5.1	8.1	7.2	12.3	1.4	2.0	1.6	2.4	0.2	4.4	0.5	1.0	8	12	12	36
7	1580	2170	2190	2150	6.0	8.2	8.2	8.0	3.0	3.3	3.6	4.0	0.5	3.5	2.4	3.2	3	9	14	14
8	3010	2940	2750	3450	10.1	10.6	10.1	12.4	2.9	4.9	3.6	4.1	0.9	1.5	1.8	2.0	22	28	50	57
9	2050	2630	2570	2880	6.6	8.4	9.0	9.8	3.1	3.4	2.8	2.7	1.1	1.4	1.1	2.2	30	30	45	39
13	1870	2430	3630	3630	6.6	8.6	12.4	14.1	2.8	2.7	3.6	3.4	0.8	1.4	2.4	2.1	18	13	26	29

### 3) 長期経過および予後

有効例7例では、16週以降も炭酸リチウムの投与を継続したところさらに増加し、重症度分類では全例軽症以下となり、2例はCRとなった。うち1例は4年3ヵ月で投与を中止したが、その後も5年以上再発していない。16週に無効と判定した7例中3例で炭酸リチウム投与を継続したところ2例に効果がみられた。患者番号10は22週で赤血球輸血が不要、38週で血小板輸血も不要となりGRとなった。以後さらに改善し約4年2ヵ月でCRとなり、その後もCRを維持している。患者番号12は8週時に一時的な効果がみられた後輸血依存性となっていたが、72週に併用薬のアンドロジェンを中止し、プレドニゾン10mg/日に変更したところ、GRとなった。以後さらに改善し約2年2ヵ月でCRとなりその後もCRを維持している。以上のことから長期投与の有用性が考えられたために14例中10例で継続投与をおこなったところ、9例が軽症以下となり、うち4例がCRとなった。CR例の1例(患者番号1)は炭酸リチウム中止後もCRを維持している。しかし、1例(患者番号5)は中止後再発し、2例(患者番号10,12)は投与継続でCRを維持している。

### 4) 副作用と安全性

炭酸リチウム投与16週以内の副作用発現数は14例中5例で、手指の企図振戦が4例、口渇感が1例であった。いずれも重篤な副作用ではなく、投与中止には至らなかった。16週以後も継続投与した13例中、肝障害のため投与を2ヵ月中断した例が1例あったが、炭酸リチウム再投与では肝障害は出現しなかったため、アンドロジェン製剤による可能性が考えられた。16週以後に炭酸リチウム増量で、2例で血清リチウム濃度が2mEq/l以上となり、せん妄、企図振戦、腎機能障害、徐脈などのリチウム中毒症状が出現したが、投与中止と輸液とで回復した。

## 考 察

炭酸リチウムは躁鬱病の治療薬であるが、副作用のひとつに好中球増加症が知られており<sup>12-15)</sup>、1970年代から先天性好中球減少症や抗癌薬、放射線治療による二次的好中球減少症に用いられ多くの有効例が報告されてきた<sup>29-35)</sup>。炭酸リチウムにはこのように好中球増加作用があるが、最近ではG-CSF等の造血サイトカインが利用できるようになり、好中球減少症に使用されることはほとんどなくなった。再生不良性貧血のリチウム療法としては1977年Barrettら<sup>36)</sup>がFanconi typeの再生不良性貧血に好中球増加作用が認められたと最初に報告した。1979年Blumら<sup>21)</sup>は後天性再生不良性貧血にリチウム

療法を行い、血球3系統の著明な改善を認めた。炭酸リチウムには好中球増加作用だけでなく血球3系統に対しても増加作用がある可能性が初めて示された。しかし、その後、再生不良性貧血での有効例の報告はわずかに散見されるのみで<sup>22-24)</sup>、リチウム療法の有効性は現在まで明らかにされなかった。

最近、躁鬱病患者で炭酸リチウム投与3週~4週後に末梢血液中CD34陽性細胞比率の有意な増加が報告されている<sup>37)</sup>。またin vitroでも炭酸リチウムは多能性幹細胞の増殖、分化を促進する事が報告されている<sup>16-20)</sup>。機序はマクロファージやストローマ細胞からの多能性幹細胞の増殖、分化促進因子の産生亢進とされている<sup>38,39)</sup>。このように炭酸リチウムによる造血幹細胞増加作用が示されているが、末梢血液で血球3系統の増加がみられたのは後天性再生不良性貧血患者だけで、骨髓機能が正常な躁鬱病患者では、好中球の増加のみが報告されている<sup>12-15,40,41)</sup>。正常造血状態では造血幹細胞が増加しても赤血球数や血小板数は正常値を保つようにフィードバック機構が働いていると考えられ、血球3系統での増加作用は後天性再生不良性貧血の病態に特異的なリチウムの作用である可能性が考えられる。

精神科領域での炭酸リチウムの効果は感情調節作用によるとされており、躁状態、鬱状態のいずれにも有効性を示すが<sup>42)</sup>、健常者の精神状態にはほとんど影響しない。最近の研究では一部の精神病が脳内の免疫異常で生じるとの仮説もあり<sup>43-45)</sup>、AIDS関連痴呆症も免疫的機序で生じる可能性が報告されている<sup>46,47)</sup>。in vitroでリチウムイオンは炎症性サイトカインのinterleukin(IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ 産生を亢進するだけでなく、抑制性サイトカインのIL-10やIL-1 receptor antagonistの産生も亢進する作用のあることが報告されている<sup>48-52)</sup>。また、炎症性サイトカイン過剰産生状態では、その産生を抑える抑制性サイトカイン産生が亢進することも示されている<sup>48)</sup>。これらは、リチウムが生体内のサイトカインネットワークの乱れを改善することで有効性を示す可能性を示唆している。そこで炭酸リチウムは免疫調節作用を有しており、再生不良性貧血にもこのような機序で奏功する可能性が考えられる。

このように再生不良性貧血のリチウム療法は少数の有効例が報告されたのみで<sup>21-24)</sup>、一般的な治療法ではないが、近年明らかにされた後天性再生不良性貧血の病態やリチウムの薬理作用から効果が期待できると考えられた。そこで著者は治療に難渋する難治性後天性再生不良性貧血にリチウム療法をおこなった。自然寛解の可能性をできるだけ排除するために、16週で有効性を評価したとこ



ろ、14例中7例に有効で50%の有効率が得られた。免疫抑制療法では発病から治療開始までの期間が短いほど治療成績が良いとされているが<sup>53,54)</sup>、今回は全例で前治療を行っており、発症後の期間が長いことを考慮すると高い有効率と考えられた。患者番号5ではCR後の投薬中断で白血球数と血小板数が減少し、再投与でふたたび改善したことからも炭酸リチウムの有効性が明らかとなった。これらの有効例では赤血球数およびヘモグロビン値に4週から有意な増加がみられ、白血球数、好中球数、血小板数も8週から有意に増加し、血球3系統のいずれにも有意な増加が認められた。16週の効果判定以後も多くの症例でさらに改善傾向がみられ、有効全例で長期経過で軽症以下となった。効果判定で無効であった7例中3例で16週以後も投与を継続したところ、2例で改善がみられた。ただし、これらの症例は16週で血球3系統のいずれかに改善傾向を認めたため投与を継続していた。このことから効果判定で無効でも16週で血球系1系統でも有意の改善を認めれば、継続投与する価値があると考えられた。結局長期継続投与10例中9例で血球3系統の改善がみられた。

炭酸リチウムの投与量は16週時有効例で400mg~1200mg/日であり、この際の血清リチウム濃度は16週での有効例7例中5例で0.5mEq/l以下であった。このことから再生不良性貧血の治療では必ずしも血清リチウム濃度を精神科領域治療域の0.5~1.0mEq/l濃度に保つ必要はないと考えられる。最大1200mg/日まで増量した症例でも血清濃度は0.5mEq/l以下であり、有効例では投与量にかかわらず血清リチウム濃度が低値である傾向がみられた。今後症例を蓄積しその意義を検討する必要がある。炭酸リチウムはこれまでに精神科領域で有効血中濃度内での安全性が確立されており<sup>55)</sup>、免疫抑制療法時に用いる他の治療薬と比較しても副作用は少ないと考えられる。しかし、血中濃度が治療域を越えるときわめて重篤な副作用が生じる可能性があるため、血中濃度には十分に注意する必要がある。本研究で最長約6年半投与継続中であるが、炭酸リチウムの血清濃度が1mEq/l以下であれば、重篤な副作用は出現していない。しかし、外来での長期継続投与例中、16週での評価で有効であった患者番号4と無効例の患者番号14とで血清リチウム濃度が2mEq/l以上になり、リチウム中毒症状を生じたが、いずれも投与の中止と輸液とで改善している。これらは初期投与時の血清リチウム濃度がすでに0.5mEq/l~1.0mEq/lであった上に増量した症例である。さらに中毒症状が出現する直前に血液検査で軽度の血清クレアチニン値の上昇を認めていることから、増量時に

腎機能障害をきたし、リチウムの貯留を生じたと推定される。したがって投与前にクレアチンクリアランスなどの腎機能検査をおこない、また、初回投与時と増量時には十分な監視が必要であると考えられる。以上から、再生不良性貧血の治療では精神科領域での有効血中濃度を保つ必要はなく、むしろ副作用防止のためには有効血中濃度以下であることが望ましい。しかし、患者番号5や患者番号9では増量による効果の増強がみられているので、0.5mEq/l以下の濃度内ですできるだけ増量する方法が適当と考えられる。なお、因果関係は明確ではないが、躁鬱病患者でリチウム投与中に再生不良性貧血を生じたとの報告が2例あり<sup>56,57)</sup>、投与に際してはこの点に関しても十分な注意を払う必要がある。

リチウム療法は再生不良性貧血に有効であったが、本研究の症例を含めこれまでの有効例はリチウムと他剤、特に副腎皮質ステロイド薬やアンドロジェン製剤と併用している場合が多い。したがって、今後は炭酸リチウム単剤の効果と副腎皮質ステロイド薬やアンドロジェン製剤を含めた他の治療薬との相互作用を検討する必要がある。また、本研究では難治例のみで検討したにもかかわらず高い効果が認められたので、今後は重症例などで初回治療からの併用療法も検討するべきであると考えられる。再生不良性貧血の治療はほとんどの例で長期にわたり、治療の中止あるいは変更の時期を決定するのはきわめて難しい。本研究での長期治療例でCRに達した4例中投与を中止した1例が再発した。しかし、投与中止後も寛解を維持している例が1例あり、CR例での投与中止を含めた治療法の選択についても今後の検討が必要である。

これまでリチウム療法の再生不良性貧血に対する有効性は明らかではなかったが、本研究の結果、難治性再生不良性貧血患者に対してすぐれた有効性が認められた。また、リチウム療法は、内服治療という簡便性を有し、しかも他の治療法よりも医療経費が安価である。しかも、投与量の決定を慎重におこなえば安全な治療法と考えられる。今後はさらに大規模な前方視的、無作為割り付けによる臨床研究で本治療法を確立していく必要がある。

## 結 語

難治性再生不良性貧血14例(重症9例,中等症5例)に対しリチウム療法を施行し、以下の結果を得た。

- (1) 投与16週の効果判定で、14例中7例に有効であり有効率は50%であった。
- (2) 有効例では、4週から赤血球数とヘモグロビン値、8週から血小板数、白血球数、好中球数に有意な増加がみられ、血球3系統のいずれにも有意な改善がみられた。

- (3) 16週以後の長期経過では、投与を継続した10例中9例に血球3系統の改善がみられた。
- (4) 有効例全例が長期投与で軽症以下となり、うち2例がCRとなった。
- (5) 無効例中継続投与した3例中2例がCRとなった。
- (6) 有効例7例の16週時のリチウム投与量は、1例が400 mg/日、4例が600 mg/日、2例が1200 mg/日であった。
- (7) 16週時有効例の血清リチウム濃度は、2例で精神科疾患治療濃度の範囲内(0.5~1.0 mEq/l)であったが、5例では治療濃度以下であった。
- (8) 長期経過中、血清リチウム濃度が2.0 mEq/l以上となった2例でリチウム中毒症状が出現したが、投与中止で回復した。血清濃度1.0 mEq/l以下では、重篤な副作用は認めなかった。

以上、本研究は難治性後天性再生不良性貧血に対するリチウム療法の有効性を明らかにした。

なお、本研究の要旨の一部は第58回日本血液学会総会(1996年4月、宇都宮)、第18回リチウム研究会(1998年4月、東京)、第62回日本血液学会総会ワークショップ(2000年3月、福岡)にて発表した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を戴いた第2内科学教室成田亘啓教授に心より感謝の意を表しますとともに、御校閲を賜りました総合医療・病態検査学教室中村 忍教授ならびに小児科学教室吉岡 章教授に深謝申し上げます。さらに本研究をまとめるにあたって終始御指導戴いた第2内科学教室森井武志先生に心より感謝いたします。また御協力を賜った第2内科学教室諸兄弟に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Rosenfeld, S. J., Kimball, J., Vining, D. and Young, N. S. : Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 85 : 3058-3065, 1995.
- 2) Bacigalupo, A., Broccia, G., Corda, G., Arcese, W., Carotenuto, M., Gallamini, A., Locatelli, F., Mori, P. G., Saracco, P. and Todeschini, G. : Antilymphocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA) : a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 85 : 1348-1353, 1995.
- 3) Gluckman, E., Esperou - Bourdeau, H., Baruchel, A., Boogaerts, M., Briere, J., Donadio, D., Leverger, G., Leporrier, M., Reiffers, J., Janvier, M., Michallet, M., Stryckmans, P. and Cooperative Group on the Treatment of Aplastic Anemia : Multicenter randomized study comparing cyclosporine-A alone and antithymocyte globulin with prednisolone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 79 : 2540-2546, 1992.
- 4) Doney, K., Kopecky, K., Storb, R. : Long-term comparison of immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin to bone marrow transplantation in aplastic anemia. in "Aplastic Anemia and Other Bone Marrow Failure Syndromes" ed by Shahidi N. T. 1990 Springer-Verlag Inc, New York, Berlin, Heidelberg, p 104-114.
- 5) Socie, G., Henry-Amar, M., Andrea, M. S. : Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N. Eng. J. Med.* 329 : 1152-1157, 1993.
- 6) May, W. S., Sensenbrenner, L. L., Burns, W. H., Ambinder, R., Carroll, M. P., Jones, R. J., Miller, C. B., Mellits, E. D., Vogelsang, G. B., Wagner, J., Wingard, J., Yeager, A. M. and Santos, G. W. : BMT for severe aplastic anemia using cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 11 : 459-464, 1993.
- 7) Gluckman, E., Horowitz, M. M., Champlin, R. E., Hows, J. M., Bacigalupo, A., Biggs, J. C., Camitta, B. M., Gale, R. P., Gordon-Smith, E. C., Marmont, A. M., Mosaoka, T., Ramsay, N. K. C., Rimm, A. A., Rozman, C., Sobocinski, K. A., Speak, B. and Bortin, M. M. : Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 79 : 269-275, 1992.
- 8) Storb, R., Etzioni, R., Anasetti, C., Appelbaum, F. R., Buckner, C. D., Bensinger, W., Bryant, E., Clift, R., Deeg, J. H., Doney, K., Flowers, M., Hansen, J., Matin, P., Pepe, M., Sale, G., Sanders, J., Singer, J., Sullivan, K. M., Thomas, E. D. and Witherspoon, R. P. : Cyclophos-

- phamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* **84**: 941-949, 1994.
- 9) **The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Annual Report of Nationwide Survey 1998. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Office of Nationwide Survey**, p 54, 1999.
- 10) **Brodsky, R. A., Sensenbrenner, L. L. and Jones, R. J.**: Complete remission in severe aplastic anemia after high-dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation. *Blood* **87**: 491-494, 1996.
- 11) **Morales-Polanco, M. R., Sanchez-Valle, E., Guerrero-Rivera, S., Gutierrez-Alamillo, L. and Delgado-Marquez, B.**: Treatment results of 23 cases of severe aplastic anemia with lymphocytapheresis. *Arch. Med. Res.* **28**: 85-90, 1997.
- 12) **Mayfield, D. and Brown, R. G.**: The clinical, laboratory, and electroencephalographic effects of lithium. *J. Psychiatr. Res.* **4**: 207-219, 1966.
- 13) **Murphey, D. L. Goodwin, F. K., Bunney, W. E.**: Leukocytosis during lithium treatment. *Am. J. Psychol.* **127**: 1559-1561, 1971.
- 14) **Tisman, G. and Wu, S. J.**: Lithium-induced granulocytosis. *Lancet* **2**: 251-252, 1977.
- 15) **Rothstein, G, Clarkson, D. R., Larsen, W., Grosser, B. I. and Athens, J. W.**: Effect of lithium on neutrophil mass and production. *N. Engl. J. Med.* **298**: 178-180, 1978.
- 16) **Levitt, L. J. and Quesenberry, P. J.,**: The effect of lithium on murine hematopoiesis in a liquid culture system. *N. Engl. J. Med.* **302**: 713-719, 1980.
- 17) **Gallicchio, V. S. and Chen, M. G.**: Influence of lithium on proliferation of hematopoietic stem cells. *Exp. Hematol.* **9**: 804, 1981.
- 18) **Joyce, R. A.**: Sequential effects of lithium on haematopoiesis. *Br. J. Haematol.* **56**: 307-321, 1984.
- 19) **Quesenberry, P. J., Coppola, M. A., Gualtieri, R. J., Wade, P. M., Song, Z., Doukas, M. A., Shideler, C. E., Baker, D. G. and McGrath, E. H.**: Lithium stimulation of murine haematopoiesis in liquid culture: an effect mediated by marrow stromal cells. *Blood* **63**: 121-127, 1984.
- 20) **Doukas, M. A., Niskanen, E. O. and Quesenberry, P. J.**: Lithium stimulation of granulopoiesis in diffusion chambers. A model of a humoral, indirect stimulation of stem cell proliferation. *Blood* **65**: 163-168, 1985.
- 21) **Blum, S. F.**: Lithium therapy of aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* **300**: 677, 1979.
- 22) **Ricevuti, G. and Rizzo, S. C.**: Aplastic anemia treated with lithium carbonate. *Br. J. Haematol.* **50**: 173-174, 1982.
- 23) **Das, K. V. and Thomas, G.**: Use of lithium carbonate in the treatment of aplastic anemia. *J. Assoc. Physicians. India.* **30**: 120-121, 1982.
- 24) **Amano, I., Morii, T., Yamanaka, T., Tsukaguchi, N., Nishikawa, K., Narita, N. and Shimoyama, T.**: Successful lithium carbonate therapy for a patient with intractable and severe aplastic anemia. *Rinsho Ketsueki.* **40**: 46-50, 1999.
- 25) **Camitta, B. M., Thomas, E. D. and Nathan, D. G.**: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* **53**: 504-514, 1979.
- 26) **Honda, H. and Nishihara, K.**: Lithium concentrations in the body fluid; A pharmacokinetic study of lithium in plasma and saliva. *Seisin Igaku* **24**: 199-209, 1982.
- 27) **Camitta B. M.**: What Is the Definition of Cure for Aplastic Anemia?. *Acta. Haematol.* **103**: 16-18, 2000.
- 28) **Kitamura, K. and Urabe, A.**: Aplastic anemia. Immunosuppressive therapy in a multicenter trial in Japan. *Acta. Haematol. Jpn.* **52**: 1361-1369, 1989.
- 29) **Stein, R. S., Beaman, C., Ali, M. Y., Hansen, R., Jenkins, D. D. and Jume'an, H. G.**: Lithium carbonate attenuation of chemotherapy-induced neutropenia. *N. Engl. J. Med.* **297**: 430-431, 1977.
- 30) **Barret, A. J., Grisscelli, C., Buriot, D. and Faille A.**: Lithium therapy in congenital neutropenia. *Lancet* **2**: 1357-1358, 1977.
- 31) **Stein, R. S., Flexner, J. M., Graber, S. E.**: Lithium and granulocytopenia during induction

- therapy of acute myelogenous leukemia. *Blood* **54** : 636-641, 1979.
- 32) **Lyman, G. H., Williams, C. C. and Preston, D.** : The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **302** : 257-260, 1980.
- 33) **Lyman, G. H., Williams, C. C., Preston, D., Goldman, A., Dinwoodie, W. R., Saba, H., Hartmann, R., Jensen, R. and Shukovsky, L.** : Lithium carbonate in patients with small cell lung cancer receiving combination chemotherapy. *Am. J. Med.* **70** : 1222-1229, 1981.
- 34) **Gallicchio, V. S., Chen, M. G., Watts, T. D. and Gamba - Vitalo, C.** : Lithium stimulates the recovery of granulopoiesis following acute radiation injury. *Exp. Hematol.* **11** : 553-563, 1983.
- 35) **Richman, C. M., Makii, M. M., Weiser, P. A. and Herbst, A. L.** : The effect of lithium carbonate on chemotherapy-induced neutropenia and thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* **16** : 313-323, 1984.
- 36) **Barret, A. J., Hugh-Jones, K., Newton, K.** : Lithium therapy in aplastic anemia. *Lancet* **22** : 202, 1977.
- 37) **Ballin, A., Lehman, D., Sirota, P., Litvinjuk, U. and Meytes, D.** : Increased number of peripheral blood CD 34+ cells in lithium-treated patients. *Br. J. Haematol.* **100** : 219-221, 1998.
- 38) **Harker, W. G., Rothstein, G., Clarkson, D., Athens, J. W. and Macfarlane J. L.** : Enhancement of colony-stimulating activity production by lithium. *Blood* **49** : 263-267, 1977.
- 39) **McGrath, H. E., Wade, P. M., Kister, V. K. and Quesenberry, P. J.** : Lithium stimulation of HPP-CFC and stromal growth factor production in murine Dexter culture. *J. Cell. Physiol.* **151** : 276-286, 1992.
- 40) **Oyewumi, L. K., McKnight, M. and Cernovsky, Z. Z.** : Lithium dosage and leukocyte counts in psychiatric patients. *J. Psychiatry. Neurosci.* **24** : 215-221, 1999.
- 41) **Carmen, J., Okafor, K. and Ike, E.** : The effects of lithium therapy on leukocytes : a 1-year follow-up study. *J. Natl. Med. Assoc.* **85** : 301-303, 1993.
- 42) **Shastry, B. S.** : On the functions of lithium : the mood stabilizer. *Bioessays.* **19** : 199-200, 1997.
- 43) **Smith, R. S.** : The immune system is a key factor in the etiology of psychosocial disease. *Med. Hypotheses.* **34** : 49-57, 1991.
- 44) **Muller, N.** : Role of the cytokine network in CNS and psychiatric disorders. *Nervenarzt.* **68** : 11-20, 1997.
- 45) **Xiao, B. G., Link, H.** : Immune regulation within the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* **157** : 1-12, 1998.
- 46) **Yoshioka, M., Braadley, W. G., Shapshak, P., Nagano, I., Stewart, R. V., Xin, K. Q., Srivastava, A. K. and Nakamura, S.** : Role of immune activation and cytokine expression in HIV-1-associated neuro-logic diseases. *Adv. Neuroimmunol.* **5** : 335-358, 1995.
- 47) **Pulliam, L., Gascon, R., Stubblebine, M., McGuire, D. and McGrath M. S.** : Unique monocyte subset in patients with AIDS dementia. *Lancet* **349** : 692-695, 1997.
- 48) **Maes, M., Song, C., Lin, A. H., Pioli, R., Kenis, G., Kubera, M. and Bosmans, E.** : In vitro immuno-regulatory effects of lithium in healthy volunteers. *Psychopharmacol.* **143** : 401-407, 1999.
- 49) **Beyaert, R., Schulze-Osthoff, K., Van Roy, F. and Fiers, W.** : Lithium chloride potentiates tumor necrosis factor-induced and interleukin 1-induced cytokine and cytokine receptor expression. *Cytokine.* **3** : 284-291, 1991.
- 50) **Wu, Y. Y. and Yang, X. H.** : Enhancement of interleukin 2 production in human and Gibbon T cells after in vitro treatment with lithium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **198** : 620-624, 1991.
- 51) **Merendino, R. A., Mancuso, G., Tomasello, F., Gazzara, D., Cusumano, V., Chillemi, S., Spadaro, P. and Mesiti, M.** : Effects of lithium carbonate on cytokine production in patients affected by breast cancer. *J. Biol. Regul. homeost. Agents.* **8** : 88-91, 1994.
- 52) **Arena, A., Capozza, A. B., Orlando, M. E., Curro, F., Losi, E., Chillemi, S., Mesiti, M. and Merendino, R. A.** : In vitro effects of lithium chloride on TNF alpha and IL-6 production by monocytes from breast cancer patients. *J. Chemother.* **9** : 219-226, 1997.

- 53) **Champlin, R., Ho, W. and Gale, R. P.** : Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.* **308** : 113-118, 1983.
- 54) **Doney, K., Storb, R., Buckner, C. D., McGuffin, R., Witherspoon, R., Deeg, H. J., Appelbaum, F. R., Sullivan, K. M. and Thomas, E. D.** : Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: The effect of HLA-haploidentical marrow infusion. *Blood* **63** : 342-348, 1984.
- 55) **Mauri, M. C., Laini, V., Scalvini, M. E., Volonteri, L. S. and Panza, G.** : Lithium safety in the prophylaxis of bipolar disorders: a study with plasma levels. *Eur. Rev. Pharmacol. Sci.* **3** : 63-69, 1999.
- 56) **Hussain, M. Z., Khan, A. G. and Chaudhry, Z. A.** : Aplastic anemia associated with lithium therapy. *Can. Med. Assoc. J.* **108** : 724-725, 1973.
- 57) **Jefferson, J. W.** : Letter: Aplastic anaemia associated with lithium. *Lancet* **1** : 413, 1975.