

の結果を得た。

考察

従来にもフルクトサミンの補正方法はあるが、単位が変わるという欠点があった。今回我々が作った補正式では、フルクトサミンそのものの値を補正することから単位は変わらずにすむ。よって、データとの互換性をも考えると、本法が良好と考えられる。

8) Rapid Cyclor の臨床特徴と甲状腺機能について

中村 秀美・若穂園 徹	(五日町病院)
盛口まどか	(県立療養所 悠久荘)
藤巻 誠	(高田西城病院)
砂山 徹	(村上精神病院)
坂井 正晴	(三島病院)
不破野誠一	(国立療養所 犀潟病院)
松井 望・伊藤 陽	(新潟大学 精神科)

今回我々は双極性うつ病の中の Rapid Cyclor 群と non-Rapid Cyclor 群について血清甲状腺ホルモンおよび TSH 基礎値を測定し、さらに Rapid Cyclor 群については TRH テストを施行し、その結果についても報告した。また Rapid Cyclor 群の臨床特徴についても non-Rapid Cyclor 群と比較し考察した。

【対象と方法】

対象は新潟大学関連の7カ所の精神病院に入院中あるいは通院中の Major affective disorder (DSM-III) の症例で、Rapid Cyclor の定義に合致するもの20名(女性15名、男性5名)と non-Rapid Cyclor 19名(女性11名、男性8名)である。すべての対象は寛解状態あるいは軽うつ状態で内分泌、心、肝、腎疾患のあるものは除外した。このうち検査を施行したものは Rapid Cyclor 17名(女性13名、男性4名)、non-Rapid Cyclor 17名(女性9名、男性8名)であった。今回の調査時点でリチウムを服用していたものは Rapid Cyclor 群6名(女性4名、男性2名)、non-Rapid Cyclor 群11名(女性7名、男性4名)であった。一方カルバマゼピンを服用していたものは Rapid Cyclor 群12名(女性9名、男性3名)、non-Rapid Cyclor は女性1名のみで、両者を併用していたものは Rapid Cyclor の女性3名、non-Rapid Cyclor の女性1名であった。末梢甲状腺ホルモンおよび TSH 基礎値の採血は昼食前の比較的安静時に行った。TRH テストは 500 μ g の TRH を静注負荷し15分、30分、60分の血漿 TSH を測定した。T₃、T₄、

fT₃、fT₄、rT₃ は RIA により測定した。また TSH の測定は抗 TSH モノクローナル抗体を用いた高感度 TSH-RIA により行った。なお対象患者全員には研究の主旨を良く説明し十分な同意を得た。

【結果】

今回の調査では Rapid Cyclor は女性に有意に多く従来の報告結果と一致していた。また男性の Rapid Cyclor は女性に比し平均年齢が有意に高かった。臨床症状では女性の Rapid Cyclor のうつ病相で精神運動抑制が著しかったが、自殺企画の有無など他の症状には明らかな差は認められなかった。末梢甲状腺ホルモンに関しては Rapid Cyclor 群は non-Rapid Cyclor 群に比し T₃、T₄、fT₃、fT₄、rT₃ がいずれも有意に低かったが、TSH 基礎値には有意差は認められなかった。男女別にみると女性では上述の末梢甲状腺ホルモン値は Rapid Cyclor 群が non-Rapid Cyclor に比しやはり有意に低かったが、男性では症例数が少ないこともあって両群間に有意差は認められなかった。Rapid Cyclor の TRH テストでは TRH 負荷前の TSH 基礎値と負荷後の Δ max TSH に明らかな相関があった。また Rapid Cyclor 17名中低反応 (Δ max TSH 5 μ U/ml 以下) 2名、過剰反応 (Δ max TSH 20 μ U/ml 以上) 2名で以前に我々が報告した大感情障害患者の TRH テストの結果と差があり、TRH に対する反応性が大感情障害群と異なる可能性が示唆された。

9) 遊離型ハロペリドール血中濃度測定

藤田 菜生	(国立療養所 寺泊病院)
藤田 基・稲月 原	(新潟大学 精神科)
和知 学・奥田 正英	(新潟大学 精神科)
富樫 俊二	(新潟大学 精神科)
中村 秀美	(五日町病院)
藤巻 誠	(高田西城病院)

ブチロフェノン系抗精神病薬であるハロペリドール (HAL) の血中濃度の測定は一般化しつつある。HAL はその多くが蛋白と結合して存在する蛋白結合性薬物であり、その遊離型の血中濃度は、総濃度に比しより直接に薬理学的反応に反映するものとして重要である。しかし遊離型の血中濃度は極めて低いため検出が困難である。また遊離型分離には従来から平衡透析法や限外濾過法が用いられているが、どの方法を用いても分離操作中に系の中の蛋白と HAL の結合の平衡を変化させるので、報告によって遊離型分画の値に多少の相違が見られる。私たちは遠心分離による限外濾過法を用いることにより、迅速に遊離型を分離して生体内の濃度に近似させる努力

をした。さらに HAL に対するモノクローナル抗体 (mAb) を用いて血中 HAL の超高感度 RIA を確立し、遊離型 HAL 濃度の測定を試みた。この方法では従来の報告の20分の1から50分の1の低濃度の測定が可能である。〈方法〉: HAL のケト基に carboxymethoxylamine を反応させ、それを牛血清 Alb と結合させたものを抗原として mAb の作成を行った。mAb を用い関根らの方法に準じて抽出血清と直接血清について RIA で定量した。このうち直接血清を用いたアッセイで分裂病患者15例について遊離型 HAL の血中濃度を測定した。遊離型はアミコン社製 MPS-III にて血清 1 ml を 1000g, 10分間遠心したろ液から得た。サンプルは DSM-III-R で精神分裂病あるいは分裂病様障害と診断された患者のうち、HAL を主剤として治療されているものから得た。対象患者の年齢は平均40歳、男性9人、女性6人で HAL 投与量は 1.5mg~18mg/day, 平均 8.8mg/day であった。〈結果〉: mAb と種々の薬物、HAL の代謝産物との交差反応性を調べた結果、この抗体は HAL のピペリジニル基を中心とした部位を認識するものと考えられた。抽出血清と直接血清について RIA で定量した結果、両者は高い正相関を示し、抽出操作をしない直接アッセイで HAL 血中濃度の測定が可能であると考えられた。また、測定感度は 20pg/ml という極めて微量であった。このような特性を持つアッセイ法で対象患者について血中 HAL 濃度を測定した結果、総 HAL 濃度は平均 19.2ng/ml, 遊離型 HAL 濃度は平均 3.9ng/ml, 遊離型 HAL 分画 (遊離型分画とは総濃度に占める遊離型濃度の割合) は平均 20.5% であった。臨床データと血中濃度との関係では、総及び遊離型 HAL 濃度と BPRS 陽性スコアに有意な負の相関が見いだされた。この結果は吉本ら, Smith らの報告と一致している。血中脂質との関係については、遊離型 HAL 濃度は、血中総コレステロールと負の、血中遊離脂肪酸と正の有意な相関を示した。このことから、血中脂質が HAL の体内動態に対して重要な影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後本方法の妥当性について慎重に検討していきたい。

10) 抗精神病薬と受容体について

西沢 芳子 (国立療養所犀潟病院)

中枢神経系における情報の授受応答はシナプスの受容体を介して行われる。その受容体に人為的の大きく影響を及ぼすものに各種アルコール類、神経毒類、覚醒剤、麻酔剤、そして、抗精神病薬があげられる。

臨床的に精神科領域の疾患の治療には、抗精神病薬の寄与するところは大きいであるが、その作用機序の分子生物学的な解明はこれからであり、従来の経験的な治療に頼ることが多いとされている。そのためにも抗精神病薬と結合する受容体の同定とそれに関連する受容体の解明が待たれ、近年、これらの受容体の精製への試みが盛んに行われて来ている。

私達もこれらの受容体を精製すべく準備を進めてきたので、その結果を報告する。

用いた材料は牛脳線状体で、シナプス膜分離法を改良して蔗糖密度勾配にかけて超遠心を行い、純度の高いシナプス膜画分を得た。

次に、抗精神病薬に親和性を示す受容体を見つけるために、抗精神病薬結合アフィニティーゲルを調製した。実験に供した抗精神病薬はフェノチアジン系からプロペリシアジンとベルフェナジンとフルフェナジンを選び、チオキサントン系からフルフェナジンを選び、チオキサントン系からフルペンチキソール、ブチロフェノン系からハロペリドールを選んで、エポキシ活性化セファロースとカップリングさせて抗精神病薬結合アフィニティーゲルとした。これらの抗精神病薬と結合したアフィニティーゲルを用いて、調製した純度の高いシナプス膜画分を 10 mM CHAPS で可溶化して可溶性画分をアフィニティークラムにアプライして十分に洗浄後、電気泳動にかけて、その結合量と受容体の種類を検討した。結合活性測定はドーパミン受容体との比較と抗精神病薬の作用する精神機能に関与すると思われる受容体の認識の意味も込めて、³H-スピペロンを用いてマドラス・シーマンらの方法に従った。蛋白質の測定はローリー法に従った。

実験の結果、プロペリシアジン結合アフィニティークロマトグラフィーでは分子量10万以上の蛋白分子に高い活性ピークがあり、6万、4万、3万付近に小さいピークが見られた。ベルフェナジン結合アフィニティークロマトグラフィーでは、分子量20万以上と15万、9万、6万、3万付近に受容体の活性ピークが見られた。同様に、フルフェナジンでは、10万付近に広がったピークを持ち他に7万、4万、3万の分子量蛋白の受容体が見られた。フルペンチキソールでは、15万、6万、3万5千、3万以下の分子量の受容体が見られた。ハロペリドールでは、10万の分子量の受容体の特異的に活性が高く、このゲルを用いて単一蛋白まで受容体を精製した。