

特 集

向精神病薬の長期投与による循環器に
及ぼす影響

渡 辺 昌 祐*

1. はじめに

向精神病薬 (psychotropic drug) は中枢神経に作用する薬剤のなかで何らかの形で精神活動レベルに影響し、多くは行動的变化を生じさせる薬剤の総称であり、抗精神病薬 (antipsychotic drug)、抗躁剤であるリチウム、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、精神症状惹起薬、その他が含まれる。

向精神病薬のなかで心血管系に対する副作用が臨床問題になる薬剤は

1. 抗精神病薬
2. 抗うつ薬
3. リチウム である。

また副作用の種類としては a. 起立性低血圧を含めた低血圧又は高血圧や頻脈 b. 血栓、塞栓、静脈炎 c. 心電図に及ぼす影響 d. 刺激伝導障害 e. その他があげられよう。

以下に薬剤別に心・血管系に及ぼす副作用について概観する。

2. 抗精神病薬による循環器系副作用

抗精神病薬は、化学構造上から phenothiazine 系, butyrophenone 系, thioxanthene 系, その他の誘導体に分類出来る。循環器系副作用が臨床問題になる薬剤は phenothiazine 系薬剤であるのでそれを中心にのべる。

a) 血圧

phenothiazine 系薬物が低血圧、特に起立性低血圧を起こすことはよく知られている。この副作

用は chlorpromazine, levomepromazine のような aliphatic 側鎖, thioridazine, propericiazine のような piperidine 側鎖をもつ薬剤でよく認められる。perphenazine, trifluopeazine, fluphenazine などの piperazine 側鎖をもつ薬剤ではそれほどおこらない¹⁾。

動物実験からは phenothiazine 系薬剤は収縮期圧の低下と血管拡張を生じる。これは、動脈への直接作用と、中枢を介しての作用との両者でおこると考えられている。また血管運動・呼吸中枢への中枢性の抑制作用、末梢の刺激に対する昇圧作用のような心血管反射抑制、また chlorpromazine は α -adrenaline 遮断物質のなかで α, β 両方に作用をもつ epinephrine の α 側への作用を遮断して

表1 抗精神病薬の心電図変化

1 脱分極の障害
T波変形 (平坦 2相性 逆転)
ST変形 (上昇 低下)
QRS延長
QT延長
U波
2 刺激発生の障害
洞性頻脈
洞性徐脈
洞性不整脈
期外収縮
3 刺激伝導の障害
洞房ブロック
房室ブロック
4 その他
肺性P

*川崎医科大学精神科学教室

β -adrenergic の受容体に作用させ、その結果、血管拡張を生じるという考えもある。このような点から、phenothiazine 服用時に生じた低血圧に対して昇圧作用を期待して epinephrine を用いると逆説的に血圧降下を生じるため、古くから注意が喚起されている。

本邦で行われた phenothiazine 系抗精神病薬の薬効比較試験にみられる「めまい・たちくらみ・ふらつき」の副作用発現頻度は報告によって多少の異りはあるものの概ね0~18%であり、約20%以下の患者に低血圧が認められると考えられよう。

butyrophenone 系薬剤は phenothiazine 系薬剤より血圧下降作用が一般に軽いといわれている。

b) 血栓, 栓塞, 静脈炎

phenothiazine 系薬剤服用中の患者では、血栓, 塞栓, 静脈炎などの発生頻度が正常人のそれ(0.3~0.5%)より約10倍も高く、そのうち1/6は肺硬塞であるという²⁾。またその発症は必ずしも長期服用者に限られていない。

臨床症状として、多くの場合は下肢の静脈、まれに胸部の皮膚血管や腋窩, 上腕, 前腕, 手背足背にもみられる。また、肺硬塞や腸間膜静脈の塞栓が死の転帰をとるとの報告もみられる。また40才以上の患者に発生頻度が高く、種々の心疾患, 高血圧, 動脈硬化, 静脈瘤などが投薬前より存在している例では、さらに、発生頻度が多くなる。その原因として phenothiazine 系薬剤の持つ末梢血管拡張作用や降圧作用が加重されて発症したり、phenothiazine 投与による血管内腔面のアレルギー性ないし中毒性変化をおこしたり³⁾ 血液凝固機能に対する作用が考えられている。

予防として、なるべく体を動かせるようにし、同時に高齢者に対する投薬を慎重に行なうことが大切であろう。

c) 心電図に及ぼす影響

抗精神病薬服用患者に、服用期間の長短にかかわらず心電図変化が高頻度に現われることは常識的の見解となっている。抗精神病薬服用期間中は、定期的な心電図検査の必要である。本邦での、異常心電図発生頻度は84% (栗岡ら⁴⁾), 54.3% (諏訪ら⁵⁾), 65.7% (渡辺ら⁶⁾), などいづれも50%以上の患者に設けている。

抗精神病薬投与による心電図変化所見を表1に示したがこれを大別すると

1. 脱分極の障害
2. 刺激発生の障害
3. 刺激伝導の障害
4. その他

に分けることが出来る。

抗精神病薬の種類, 一日服用量, 服薬期間, 年齢, などの因子と心電図変化の関連性について多くの研究がある⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

薬剤別では, thioridazine による心電図変化の発生頻度が高いようにみえる⁸⁾⁷⁾ が、心電図変化は thioridazine に特異的な所見ではない。

抗精神病薬剤による心電図変化の発生機序は全く推測の域を出ないが、ST の変化, T波, U波出現などから、冠血流量の低下, 心筋虚血状態, 心筋内および血清カリウム濃度の低下を考えさせる所見である。

ラット心灌流実験では, thioridazine>perphenazine>chlorpromazine>levomepromazine の順位で冠血流量を低下させる⁸⁾が、カリウム剤や冠動脈拡張剤で心電図変化を是正するのはむづかしく、冠血流量の低下が主な原因とは判断出来ない。

phenothiazine 系薬剤は butyrophenone 系薬剤よりも心筋内ミトコンドリアの細胞呼吸酵素(succinoxidase) 活性を低下させ、ubidecarenone (ノイキノン[®]) は心筋内呼吸酵素活性の抑制状態に拮抗して心電図変化を回復させる可能性が報告⁹⁾されている。

抗精神病薬の副交感神経抑制作用による相対的な末梢性交感神経緊張状態により頻脈が発現するが、冠動脈分岐部が大動脈弁に接近しているため、頻脈時に大動脈内で逆流がおこり冠血流量が低下し、心電図上で心筋虚血の所見がみられるとも考えられている⁹⁾¹⁰⁾。頻脈を是正し、2次的に冠血流量を増加させる β -ブロッカーが一時的には有効¹¹⁾といわれている。

抗精神病薬服用時にみられる各種のブロックなど伝導障害の発生機序については詳細は不明であるが、抗精神病薬が心筋に蓄積する所から直接的な心毒性が考えられる。そしてこのことが突然死の

表2 向精神病薬服用中の突然死の症例⁷⁾

年齢	性	病名	使用薬剤	服薬期間	死亡時 使用薬剤	臨床症 検査所 見	死亡時の状態
29	女	分裂病	CP, PZC, RS, TD トリペリドール	3年4月	CP 300	全身倦怠感 低血圧	早期ベッドの中で発見
30	女	同上	CP, PZC, LP ハロペリドール	6年2月	CP 150 ハロペリ 3		夕食後急に胸内苦悶感、チアノーゼ出現、心麻痺にて死亡
42	男	同上			LP 100 CP 300	急性胃拡張 手術	術後経過良好、心衰弱にて死亡
66	男	老人精神病	TD	約4年	TD 200		前夜不眠にてイソミタール0.2g投与、早期ベッドの中で発見
55	男	分裂病	LP	2月	LP 75	血圧, EKG 正常	LP25 mg筋注後、心不全にて死亡
30	男	同上	CP	6月	CP 150	同上	早期ベッドの中で発見
18	男	接枝分裂病	CP	1年6月	CP 150	血圧正常	同上
57	男	分裂病	CP	6月	CP 150	低血圧, EKG 正常軽度の貧血	朝食後急に呼吸困難、虚脱状態にて死亡
46	女	同上	CP, PZC ハロペリドール	約3年	CP 200	低血圧, EKG 正常	CP 50 mg 筋注、朝方発見
23	女	同上	LP, TD, CP ハロペリドール	約4年	TD 300	胸内苦悶	夕食後自室に帰り虚脱状態にて死亡
47	女	同上	LP, CP, TD	約5年	LP 150 CP 300	EKG 正常	突然痙攣重積状態にて死亡
32	男	精薄	CP	2週	CP 300	胸内苦悶, EKG, Tの平坦化	高熱、昏睡にて死亡
40	女	分裂病	TD, CP	約1年	TD 300 CP 150		早朝ベッドの中で発見
42	男	同上			TD 300		めまい、虚脱
30	男	躁病	LP ハロペリドール	3週	LP 400 ハロペリ 6		呼吸困難、虚脱
36	男	分裂病	CP, LP	6年	CP 100 LP 150		痙攣発作
47	男	同上		6月以上	TD 300	低血圧	虚脱(?)
40	男	うつ病	IP, CP diazepam	3月	IP 150 Diaz 6	同上	心不全
39	男	分裂病	LP, RS プロピタン	2年以上	LP 350 RS 1 プロ600	同上	虚脱
24	男	同上	PZC, LP, TD プロピタン	2週	PZC 24 プロ150	気管支肺炎	2日後心麻痺
68	男	老人精神病	TD	2月	TD 300	感冒、発熱	2~3日後血圧低下、虚脱状態にて死亡(無顆粒細胞症)
59	男	躁うつ病	CP, TD, LP AP, IP	2年2月	LP 450 CP 150	低血圧, EKG, STの変化, 貧血, Parkinson 症状群	早朝のベッドの中で発見
42	男	酒精中毒	CP		CP		院外作業中飲酒(?)後死亡
51	男	同上	LP, CP	2年1月	LP 150	血圧正常, EKG 正常	LP 50 mg 筋注、呼吸困難、血圧低下→死亡
37	男	分裂病	TD, LP, CP	3年8月	LP 100 CP 100	低血圧, EKG 正常, Parkinso 症状群	早朝床の中で発見
32	男	同上	TD, LP	2年以上	TD 250	低血圧 (肺結核)	呼吸麻痺
27	男	同上	TD, LP	2月	TD 300		胸内苦悶、呼吸困難
40	男	同上	LP, CP	4年以上	LP 450		朝食後自室にて嘔吐、ショック状態にて死亡
40	男	精薄	CP, PZC	2年	PZC 12		胸内苦悶、痙攣発作

原因の一つと推測できる。

抗精神病薬の長期服用や大量投与になればなるほど、心電図検査を頻回に行う必要がある。心電図異常のなかでも、P波、伝導異常所見は洞房ブロックや心室粗動など危険な状態に発展する可能性があることを留意すべきであろう。

d) 突然死

抗精神病薬服用中の患者が、身体的異常を認めない場合でも突然死亡し、剖検によって原因が明かにされない症例報告が次第に増加している。外国報告は多いが、我国においても諏訪ら⁷⁾の報告などがある。

諏訪ら⁷⁾は北海道の精神科医156名を対象にアンケート調査を行い78回答のうち、突然死の症例を経験した医師が32%あったことを報告しており、わが国でもかなりの頻度にみられることが予想される。

phenothiazine系薬剤投与中にみられる突然死の症例は、比較的若年者に多く、身体的に重篤な異常がないこと、死の予想ができないこと、予防できないことが共通している。

したがって、死亡時の状況としては、「早朝ベッドのなかで死んでいるのが発見された」とか「食後急に苦しみ死亡した」など、いわゆる突然死の形態が圧倒的に多い。

突然死の症例に投与されていた薬剤としては thioridazine, chlorpromazine など多数の向精神薬剤にわたっていたり、併用されているためどの薬剤に多く突然死例がみられたかを特定出来ないが、butyrophenone系薬剤のみを使用した場合の症例報告は見あたらない。

この突然死の発生機序は推測の範を出ないが、誤飲による窒息、突然おきる激しい低血圧、心機能障害にともなう心機能停止などが論じられているものの詳細は不明である。しかし向精神薬の長期投与によって心機能の重篤な障害が Adams-Stokes 症状群をおこすことは推測可能である。

予測できない突然死の症例は現在のところ多くはないが、定期的心電図検査と向精神薬の大量、長期投与を出来るだけ避けることが唯一の予防策であろう。

3. 抗うつ薬による循環系副作用

抗うつ薬、とくに三環系抗うつ薬が心臓機能に

対して明かな影響を与えることは、動物実験や臨床報告から明かにされている。

a) 血圧

三環抗うつ薬の小量投与では、心拍増加、心収縮力増加、血圧上昇を示すが、大量投与になると低下するなど二相性作用¹²⁾¹³⁾を示す。

三環抗うつ薬は、臨床的に用いる普通量では心機能に目立った影響を与えないが、心臓疾患を合併している患者では注意を要する。また、投与量が増加するほど血圧下降を起こす。その作用機序は、中枢性の抑制、 α -receptor blocking effect、心収縮力抑制、直接の末梢血管拡張作用が考えられている。

三環抗うつ薬服用患者にみられる「めまい・ふらつき・立ちくらみ」など血圧低下、ことに起立性低血圧の出現頻度を我国で施行された二重盲検比較試験の成績からみると¹⁴⁾、報告者によって差があるものの、概ね、6~35%であり、amitriptylineで高い頻度の傾向がある。

本邦で最近発売された抗うつ系、lofepramine, amoxapine は末梢性抗コリン作用が弱く、また四環抗うつ剤である maprotiline, mianserin は血圧に対する作用を含めて、心血管作用が少く、临床上使用されやすい抗うつ薬として注目されている。二重盲検比較試験による副作用調査¹³⁾でも、「めまい」の出現頻度は、maprotiline : 7.7~20%, amoxapine, 18~21%, lofepramine : 4~10%, mianserin : 9~25% といづれも、従来の三環抗うつ薬のそれよりも低頻度である。

抗うつ薬のなかで、モノアミン酸化酵素阻害剤(MAOI)は、その使用中に重篤なる高血圧発作をおこす危険性がある¹⁵⁾。これは、MAOI服用中に、tyramine や histamine を含有する食物(チーズ、イースト製品、ビール、鶏肝、ソラマメ、大量のクリーム、チョコレートなど)、また amphetamine など交感神経興奮性 amine、 α -methyl-dopa, dopamine, tryptophan, epinephrine を投与すると、これらの amine あるいは amine 前駆物質から生じた amine が MAO による脱アミノを受けないで貯って昇圧作用を生じるか、norepinephrine を神経終末から遊出させることによって高血圧発作を生じる。この発作は頭痛、紅潮、頻脈、高熱、収縮期一拡張期の高血圧などの症状からなり、昏睡からしばしば死亡する。同様に res-

erpine を併用することも遊出した amine が分解されないために危険であるし、MAOI を連用して monoamine が分解されずに貯留しているところに三環抗うつ剤を用いることも、同様の高血圧発作をおこす危険があるといわれる。

MAOI を使用中に併用を避けるべき薬物として、アルコール、エーテル、バルビタール、モルフィン、コカイン、プロカイン、インシュリンなどもあげられている¹⁾。

b) 血栓、塞栓、静脈炎

三環抗うつ薬である chlorimipramine の静脈注射によって血栓性静脈炎を生じた報告がある。

c) 心電図に及ぼす影響

三環抗うつ薬による心電図変化といえば、洞性頻脈、T 平底または増高、ST 低下、上室性期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性頻拍、房室接合部調律、心室性期外収縮、心室心拍、心室細動、房室ブロック、右脚ブロック、左脚ブロック、心室内伝導障害、P 波の変化などがあげられている。このなかでも、普通量の投薬でみられやすい心電図変化としては、洞性頻脈、PR 時間延長、T 平坦化であり、過剰投与の場合は前述の他に、脚ブロック、心室内伝導障害、QT 延長の頻度が高くなる。QRS の延長は三環抗うつ薬の過剰服用の際にみられる中毒症状の予後の判定に有用である¹⁶⁾。

心疾患を合併する患者に三環抗うつ薬を投与する場合には、一層の注意を怠ってはならないことは云うまでもない。とくに心不全の既往のある患者、心筋障害のある患者、冠動脈硬化の高度な患者、刺激伝導障害のある患者に対しては注意が必要である。この点では、いわゆる第二世代抗うつ薬 (lofepramine, amoxapine, maprotiline, mianserin) の選択が合目的であるといえよう。

d) 三環抗うつ薬の過剰投与

三環抗うつ薬が自殺の目的で大量飲用されたり、誤った過剰投与によって中毒状態をおこして救急救命センターへ搬送される場合がある。

中毒状態は、患者の年齢、全身状態によって異なるが、一度に三環抗うつ薬 1g 以上の服用は致命的であるといわれている。

中毒症状は中枢神経症状と循環器症状が主体をなすが、投与量が多いほど意識障害の程度は深まり、痛覚反射は消失し、呼吸はゆっくりとなる。

瞳孔反射は消失または遅延する。頻脈、低血圧、低体温がみられる。

急性中毒症状に対しては特異的な解毒剤はなく、腹腔または血液透析も無効である。

Biggs ら¹⁶⁾は自殺の目的で抗うつ薬の過剰投与をうけた40例の臨床症状をまとめている。(図1) 20例の患者は心電図上の著明な変化、とくに QRS 間隔の 100 msec 以上の延長が認められた。薬物の血中濃度は QRS 間隔と相関し、1000 ng/ml 以上の者が40例中13例認められた。全例において QRS が 100 msec 以上に延長し、中毒の回復とともに QRS も短縮し、予後の判定に役立つとのべている。

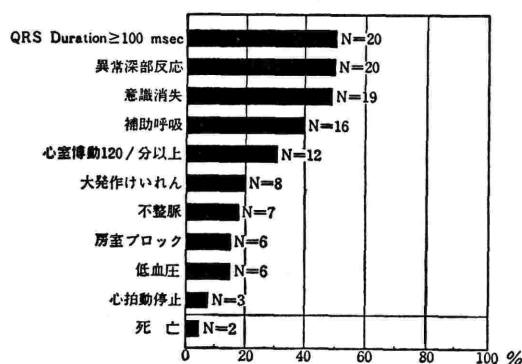


図1 三環抗うつ薬過剰使用で入院した40名患者の副作用の種類と頻度¹⁶⁾

4. リチウムによる循環器系副作用

1価のアルカリ金属であるリチウムは抗躁剤として第一選択の薬剤として世界中で広く使用されており、WHO 必須薬選択委員会でも必須薬としてリストアップしている¹⁷⁾¹⁸⁾。

リチウムは抗躁剤であるばかりでなく、ある種のうつ病の治療にも有効であると同時に、長期間服用することによって躁病とうつ病の両方の予防効果が認められている。

心・血管系副作用の報告も多数みられている。

a) 血圧、脈博

血圧に対するリチウムの影響に関して組織的な研究はなく、影響しないと考えてよい。脈博に対しては、計算などの精神作業負荷を与えておこる脈博増加率を抑制する¹⁹⁾。心臓の β -adrenergic adenylate cyclase をリチウムが抑制するためと推察される。

b) 心電図変化

リチウムによる心電図変化は、可逆性のT波の平坦化、又は陰転であり、その発現頻度は報告者によって13~100%と異っている。

T波の変化と血清リチウム濃度は相関性が認められないとする場合が多い。またT波の振幅低下を来した患者の血清リチウム濃度は0.8 mEq/l以上であったとの報告²⁰⁾もある。

c) 刺激伝導障害

既往歴にジフテリア、冠動脈疾患、洞結節の自動回復時間の異常などの心臓の基礎疾患ないし異常を有する患者に、リチウム治療中に洞性徐脈、洞房ブロックの発生した症例報告²¹⁾²²⁾がみられる。その際、血中リチウム濃度は必ずしも高値でない場合でもおこった例があり、リチウム治療中断によって症状が改善した報告もみられる。

また稀ではあるが、QT延長、心房性期外収縮を来した症例の報告もあるが、これら症例ではリチウムの他に抗精神病薬の併用例が多く、リチウムとの因果関係については慎重な判断が必要であろう。

動物実験の結果では ouabain によるイヌの心室性頻脈、房室解離等を塩化リチウムが抑制し、catecholamine 代謝への影響を推察した報告²³⁾とリチウムによる不整脈が誘発した報告²⁴⁾があって一致しない結果が得られている。

d) リチウム中毒の心機能

Hansen ら²⁵⁾はリチウム中毒123例の検討を行い、リチウム中毒時には約70%の患者に、心電図異常が認められたとのべている。ST低下とT波の陰転が多かった。心機能異常としては徐脈、洞房ブロック、QT延長、右脚ブロック、左脚ブロック、心房粗動、心室性頻脈、房室ブロック、心室細動などの報告がある。

リチウム治療中は、血中濃度の高低にかかわらず、定期的な心電図をはじめ、心機能検査が必要である。ことに心臓疾患の既往のある場合には詳細な検査が必要である。また、不整脈、心不全のある場合にはリチウム治療を避けることが望ましい。

5. ま と め

向精神薬のなかで心・血管系副作用が問題となる薬剤は、1) 抗精神病薬 2) 抗うつ薬 3) リチウムである。これら薬剤について、a) 血圧

・脈搏 b) 血栓・塞栓・静脈炎 c) 心電図に及ぼす影響 d) 心機能 e) 中毒時の心機能などについて概観した。

文 献

- 1) 渡辺昌祐, 融 道男, 向精神薬・抗てんかん薬の副作用, 現代精神医学大系5巻B, 精神科治療学Ⅱ, 中山書店, 248~302, 1977.
- 2) Häfner, H. and Brelm, I., Thromboembolic complication in neuroleptic treatment, *Compr. Psychiatry*, **6**, 25, 1965.
- 3) 酒井正雄, 大西一徳, 小林秀雄, 向精神薬の心臓・血管系に及ぼす影響—Phenothiazine系系薬物を中心として—, *精神医学*, **13**, 477~484, 1971.
- 4) 栗岡良彦, 谷和光彦, Chlorpromazine 投与患者の心電図, *精神医学*, **14**, 797~805, 1972.
- 5) 諏訪 望, 山下 格, 高橋三郎, 岡田文彦, 小林正, 加藤 敏, 宮村厚夫, 渡辺栄市, 向精神薬長期服用時の心電図変化, *精神薬療基金研究年報*, **3**, 196~202, 1971.
- 6) 渡辺昌祐, 江原 嵩, 枝松一安, 大林正枝, 向精神薬長期服用患者の心電図, *臨床精神医学*, **2**, 369~375, 1973.
- 7) 諏訪 望, 山下 格, 伊藤耕三, 木村直樹, 伊藤公一, 森田昭之助, 垂水 治, 高橋三郎, 諸治隆嗣, 加藤 敏, 斉藤義寛, 伊藤嘉弘, 佐々木高光, 向精神薬長期服用時の副作用の検討, *精神薬療基金研究年報*, **1**, 113~117, 1969.
- 8) Langslet, H., Changes in coronary flow and ECG in the isolated perfused rat heart induced by pheuothiazine drugs. *Acta Pharmacol.* **27**, 183~192, 1969.
- 9) 的場恒孝, 戸嶋裕徳, 児玉英治, 他 向精神薬による心電図=峰性T波の出現とそれへのCoenzyme Q₁₀の作用, *臨床と研究*, **55**, 468~472, 1978.
- 10) Greenlaw, C. W. and Null, L. W., Dopamine-induced ischaemia, *Lancet*, **2**, 555, 1977.
- 11) 渡辺昌祐, 江原 嵩, 松枝一安, 大林正和, 上野実弘, 向精神薬による心電図異常に対するアドビオール(Y-6124)の効果, *臨床と研究*, **52**, 3401~3406, 1980.
- 12) Kato, H., Noguchi, Y. and Takagi, K., Comparison of cardiovascular toxicities induced by dimetacrine, imipramine and amitriptyline in isolated guinea pig atria and anesthetized dogs., *Jap. J. Pharmacol.*, **24**, 885~891, 1974.
- 13) Sigg, E. B., Osborne, M. and Korol, B., Cardiovascular effesto of imipramine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **141**, 237~243, 1963.
- 14) 渡辺昌祐, 横山茂生, 抗うつ薬の選び方と用い方, 新興医学出版社, 東京, p. 146~147, 1983.
- 15) 谷向 弘, 乾 正, 向精神薬の使い方. 診断から処方まで. 南江堂, 東京, 1971.
- 16) Biggs, J. T., Spiker, D. G., Petit, J. M. and Ziegler, V. E., Tricyclic antidepressant overdose-incidence of symptoms. *JAMA*, **238**, 135~138, 1977.

- 17) 渡辺昌祐, リチウム—基礎と臨床—, 医歯薬出版, 東京, 1983.
- 18) 渡辺昌祐, 江原 嵩, 躁うつ病のリチウム治療, 看護と患者家族のために, 医学書院, 東京, 1983.
- 19) Belmaker, R. H., Lehrer, R., Ebstein, R. P., Lattik, H. and Kugelmass, S., A possible cardiovascular effect of lithiesm, *Am. J. Psychiat.*, **136**, 577~579, 1979.
- 20) Albrecht, J. and Müller-Oerlinghausen, B., EKG-Veränderungen unter akuter und chronischer Applikation von Lithium, *Pharmakopsychiat. Neuro-psychofarmakol.*, **10**, 325~333, 1977.
- 21) 木戸淳彦, 中根允文, 高橋 良, 深谷真彦, 橋場邦式, 炭酸リチウム剤投与中に洞房ブロックを来した1例, *精神医学*, **20**, 1122~1124, 1978.
- 22) 川原隆造, 挾間秀文, 都田潤一郎, 炭酸リチウム治療中に心血管系虚脱を呈した1例, *九州神経精神医学*, **25**, 5~10, 1979.
- 23) Polumbo, R. A., Branzi, A., Schroeder, J. S. and Harrison, D. C., The antiarrhythmic effect of lithium chloride for experimental ouabain-induced arrhythmias. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **142**, 1200~1204, 1973.
- 24) Ricciutti, M. A., Lisi, K. R. and Damato, A. N., A metabolic basis for the electrophysiological effects of lithium, *Circulatio Suppl.* **44**, 217, 1971.
- 25) Hansen, H. E. and Amdisen, A., Lithium intoxication. Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature., *Q. J. Med. New. Ser.*, **47**, 123~144, 1978.

**

**

**
