

## 精神神経疾患と微量元素

木村 潔

(元和歌山医科大学精神神経科\*)

### Neuro-Psychiatric Diseases and Trace Metals

Kiyoshi KIMURA

*Wakayama Medical College*

Etiological factors of many neuro-psychiatric diseases are yet unknown, their treatments are very difficult, especially amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and hebephrenic form of schizophrenia.

While serving in Wakayama Medical College, I studied many cases of ALS, which spread throughout the southern part of Kii peninsula. So I tried to elucidate the etiological factors of ALS. The water of Kozagawa river contains very little minerals: Ca and Mg. By adding Ca and Mg in the drinking water of patients, outbreak of disease certainly decreased.

In Guam, there are also many cases of ALS discovered, and their drinking water also contains very little Ca.

According to our clinical experiences, we advised them to add Ca in their drinking water. After they did that, ALS cases clearly decreased.

In Guam, Mn content in the soil is eighty times as much as the average in Japan. In the period of World War II, 150 Chamorros were working in Mn mine, and 70 workers fell ill with ALS and Dementia Parkinsonism.

Dr. Yase and Dr. Yoshimasu investigated trace metals in the ALS brains in Kii Peninsula and Guam by means of Neutron Activation Analysis (NAA). They

---

\* 自宅：京都市左京区南禅寺下河原町28 (〒606)

discovered that large amounts of Ca, Mn and Al are precipitated in motor neurons. According to these observations, Dr. Yase proposed that ALS are by metal induced calcifying degeneration of motor neuron system.

Dr. Kumura studied the Zn content in brain tissue of schizophrenia and controls by polarography and confirmed that Zn level is significantly lower in the schizophrenic group than in other control cases.

According to these results, I tried to give oyster extract, which contains a large quantity of Zn, to several cases of hebephrenic patients. Most patients are getting better, namely affective flattening, poverty of speech and negativism are gradually disappearing.

Dr. Nishigori gave oyster extract to ten cases of hebephrenic inpatients, tried quantitative analysis of Zn and Cu in serum and urine, and observed their clinical effect.

Recent studies confirmed that biochemical basis of paranoide form of schizophrenia seemed to be a variation of dopamine- $\beta$ -hydroxylase and excess of Cu (Cu-hypermetallose), while hebephrenic form are Zn-deficiency (Zn-hypometallose), which is activator of carbonic anhydrase by cerebral glycolysis. In this meaning schizophrenias (paranoid and hebephrenic) are Cu- and Zn- dysmetallose.

精神神経疾患のうちには、病因が不明な為に治療の困難なものが少なくない。ALS や破瓜病型分裂病などはその最たるものであろう。

和歌山医大に勤務中、私は教室の臨床統計によって、ALS が紀伊半島の南部、特に牟婁地方に多発していることを知った。

昭和34年(1959)12月4日に私ら(木村, 八瀬, 岩崎)は現地の神崎医師の招請によって、初めて和歌山県東牟婁郡古座川町三尾川に出張した。すでに冬期に入っているにもかかわらず、古座川の各所では鮎釣りを楽しむ多くの釣人が見られた。20年以上も私は鮎の友釣りを楽しんできたが、毎年9月下旬から10月の上旬には、鮎の産卵の為に禁漁期に入るのが常であったから、この川の冬の鮎釣りに眼を見張った。三尾川に着くなり、私は川原に降りて川底の石を拾い上げ、鮎が主食とする珪藻の付着状態を調べてみたが、あまりにもその貧弱なのに驚いた。このように珪藻が貧弱なのは河川水の性質に問題があるのではないかと直感した。

神崎医師に案内されて、私らは患家を訪れ親しく患者を検診して、この地区にはALS

および類症疾患が予想していた以上に多発していることを確認した。その理由を究明するために、私は数年間に亘り教室の諸君と共にほぼ毎月現地に出張した。

わが国 225 河川の平均水質を検査された岡山大学の小林純教授の成績表によれば、紀伊半島の西岸に注ぐこの古座川の水は、東岸に注ぐ銚子川の水と共に Ca や Mg など、ミネラルの含量が全国の諸河川の中で最も低く、しかも両河川の流域には ALS の発症数が最も多いことが判明した。

このような事実を鑑みて、私らは谷川の水を飲料水として常用している古座川流域の各家庭に、飲料水中に  $\text{CaCO}_3$  と  $\text{Mg}_2\text{CO}_3$  とを添加し、食物の内容を改良するように勧めた。そのためか、この地区では ALS の発症数が確かに減少してきた。

これらの事実を私<sup>1)</sup>は昭和 36 年 (1961) 4 月、東京で開かれた日本神経学会で発表した。この会場には、Guam 島の ALS を研究しているアメリカ NIH の Dr. Kurland が出席しておられた。是非その現地を訪れたいと懇請されたので、翌々日同氏と九大の黒岩助教授とを三尾川に案内した。両氏は数名の ALS 患者を親しく検診し、この地区での多発を確認された。

Dr. Kurland はこれらの状況を今秋 Roma で開かれる予定の VIII International Congress of Neurology で是非発表するように要請されたので、勧誘に応じて私<sup>2), 3)</sup>は Roma の学会でこれらの事実を報告した。

帰途私は Paris の Salpêtrière に立寄り、ALS の発見者 Charcot の偉業を偲び、Prof. Garcin と歓談した。北上して Oslo 効外に Gjessing junior を訪ね、Akute tötliche Katatonie (急性致死性緊張症) に関する同氏父子の立派な業績を称え、Roma で代演した教室の宇野博士の Phenylketonuria の仕事を紹介した。

次いで渡米して Bethesda の NIH に Dr. Kurland を訪ね、今後は ALS の研究を日米協同して行うよう約束した。

それによって、NIH からは Dr. Whiting が来日され、三ヶ月間三尾川に滞在して親しく現地で患者や環境を観察された。Dr. Whiting が帰還されると、折り返し教室の八瀬博士が Guam 島へ出張した。八瀬博士からの第一報が山の土の色が変わっていることを知らせてきたので、早速彼の地の土を取り寄せ、京府大の農学部の森田教授にその性質の検査を依頼した。

Guam 島の山の土壌の Mn 含有量は日本の平均土壌の約 80 倍もあるとの回答に驚き、早速この旨を八瀬博士に申し送り、現地で Mn に関して調査を行うように勧めた。同博士が熱心に探求した結果、戦時中に日本軍が経営していた Mn 鉱山で働いていた 150 名の Chamorro 族男子のうち実に 70 余名が ALS または Dementia Parkinsonism に罹っているという驚くべき事実が明らかになった。

Guam 島の症例については、既に Dr. Kurland と Dr. Mulder らの先見的な臨床研究と共に、平野朝雄教授<sup>4)</sup>の見事な病理組織学的な研究があり、罹患神経細胞の Neurofibrillary changes や Glanulovacuolar inclusion, Hirano body 等の所見が認められている。

環境、特に土壌と飲料水とが生物に及ぼす影響については、すでに畜産界では Andre Voisin<sup>5)</sup>の「Grass tetany」や京大の上坂、川島<sup>6)</sup>両教授らによる反芻動物の「喰わず病」など見事な業績がある。

「Men and animals are biochemical photograph of soil and water.」この名言は外因性神経疾患の病因を探求する際には、大いに参考とすべきであろう。

その後、教室の八瀬、吉益両博士ら<sup>7-9)</sup>は京大の原子炉実験所で南紀と Guam 島との ALS 患者脳放射化分析を永年に亘って熱心に行い、それらの運動神経系には Ca と共に Mn と Al が多量に沈着していることを明らかにした。この研究所見に基づいて、八瀬博士<sup>10), 11)</sup>は ALS における中枢性運動神経系統の変性過程は、Mn や Al など微量金属イオンに誘発された石灰変性 (Metal induced calcifying degeneration) であろうとの仮説を提唱した。

その後京大原研の岩田教授ら<sup>12)</sup>は ALS 運動神経系の石灰が Calcium apatite であることを確証された。

南紀での経験に鑑みて、われわれは Guam 政庁に対して彼の地の水道水中に Ca を添加投入するよう勧告した。これが実施されると、Umatac 村など ALS が特に多発していた地区でも発症例が減少してきた。

このように、飲料水中の Ca 欠乏によって ALS が多発しているような地区では、Ca の添加によってある程度の予防効果は認められたが、単発例など、一旦発症した症例の治療には未だ見るべきものがなく、患者と臨床家とを悩ませている。

ただ三尾川流域の ALS 例は配偶者に比し Vitamin B<sub>1</sub> の利用能が著しく低下しているという京大の藤原教授、糸川、笹川両博士らの現地での臨床経験に鑑みて、私らは Alinamin を大量に投与することによって、古座川流域では発症後 20 年、18 年、17 年も延命した症例を経験している。<sup>13)</sup>

精神分裂病の生化学は極めて複雑であるが、妄想型は銅を含む Dopamin- $\beta$ -hydroxylase の関与する Dopamin-ergic transmission が抗分裂病剤によって抑制されることが証明されて以来、治療に光明がさしてきた。しかし破瓜病型に対する療法は未だ方針が定まっていない。先年、林道倫教授らが、破瓜病型患者の頸静脈血の動脈血化を証明されたのに鑑みて、私らは脳内の Zn 量の測定を試みた。

1965年、教室の久村博士<sup>14), 15)</sup>は京大精神科教室に保存されていた10例の分裂病脳と、和歌山医大神経科教室にあった10例の他種疾患脳について、Polarography法によってZn量を測定し次の成績を収めた。

	前頭葉	海馬角	後頭葉
分裂病例	1449 $\mu g/100 g$	2099 $\mu g/100 g$	2212 $\mu g/100 g$
対照例	3271 $\mu g/100 g$	3904 $\mu g/100 g$	4357 $\mu g/100 g$

この成績によって分裂病脳の亜鉛含有量は、対照例のほぼ半量にすぎないことが実証された。

Pfeifferら<sup>16), 17)</sup>はこの成果を引用し、分裂病の破瓜病型はZinc deficiencyであり、妄想型はCopper excessであると唱え、10%の硫酸亜鉛液の6~7滴を毎日分裂病患者に投与すると共に、過剰のCuを排泄せしめんが為にD-Penicillaminを与えて分裂病の症状を軽快せしめたと報告している。

久村博士の業績に鑑みて、夙に私はZnを含有する種々の薬剤の合成を企てて貰ったが、適剤を作り得ず20余年を空費してしまった。

一昨年、河川水質の権威、岡山大学の小林純教授らが発表された食品中に含まれている諸元素の計量表によって、自然食物のうちではカキ肉に大量のZnが含まれていることを教えられ、更に第一回微量栄養素研究会シンポジウムに於いてカキ肉エキスの存在を知った。

そこで、私ら<sup>18)</sup>は天与のZnを多量に含むこのカキ肉エキスを破瓜病型分裂病者に試用し、臨床症状が著しく改善してきた数例を経験した。

この成績に励まされて、錦織博士は10例の入院患者にカキ肉エキスを三ヶ月間投与し、血中と尿中のZnとCuとの消長を検査しつつ、臨床症状の経過を観察し続け見るべき臨床効果を収めた。

カキ肉エキに含まれているZnは、どのようにして脳内に浸透しうるのであろうか。奥村博士ら<sup>19)</sup>によれば、カキ肉エキス中の亜鉛の殆んどは低分子画分に存在し、ろ紙電気泳動ではニンヒドリン陽性物質と挙動を共にしていることを報告している。なおこのニンヒドリン陽性物質はタウリンが主体でアラニン、グリシンを混在し、且つまたカキ肉エキス中の亜鉛と硫酸亜鉛等の無機亜鉛とは電気泳動的には全く異なった挙動をとること<sup>20)</sup>、さらにタウリンは亜鉛に対して高い親和性を有し、亜鉛1に対してタウリン2の割合で錯体を作ると考えられることにより、カキ肉エキス中の亜鉛はタウリンとの単独錯体、もしくは、タウリンならびにペプタイドとの複合錯体を形成しているものと推定される。

かくしてカキ肉エキス中のZnは、タウリンと共に血液脳関門を容易に通過し、グリア細胞や神経細胞内に浸入しうるのであろう。錦織博士がカキ肉エキスを三ヶ月間投与した10例

の分裂病患者の経過を通覧してみると、妄想型では血中に Cu が多く、破瓜病型では Zn が乏しい。前者は Cathecolamin の代謝関連のうち、Dopamin- $\beta$ -hydroxylase に含まれる Cu の過剰を示し、後者は脳内 Glycolysis の最後の段階に作用する Carbonic anhydrase を活性化せしめる Zn の不足を示すものと理解される。Zn の補給によって、減少していた CO<sub>2</sub> の生成を促して臨床症状を好転せしめると理解することができよう。

Cu と Zn とは体内では antagonistic に作用するから、それらの反応では互いに影響し合うのであろう。

1965年の秋、私は Wien で開かれた International Congress of Neurology VIII で、ALS に関する第二回目の報告を行ったが、その途上 Swiss の St. Gallen に Th. Bersin 博士を訪ねて歓談した。彼の名著「Biochemie der Mineral und Spurelementen」では、体内の trace elements 量の正常状態を Normo-metallose と称えるよう提唱している。その提案に従えば、Cu の多い妄想型分裂病は Cu-Hypermetallose、Zn の少ない破瓜病型は Zn-Hypometallose、両者が共存する状態を Cu-Zn-Dysmetallose と称えることができよう。

半世紀以上も前に、私<sup>22)</sup>は特発性食道拡張症 (Idiopathische Ösophagusdilatation) の 3 例において、迷走神経背側核の神経細胞の変性を見つけ、次いで<sup>23)</sup> Huntington 氏 Chorea (わが国では東大の吉益修夫博士に次ぐ第二例) において、線状体神経細胞の変性と État fibreau を認め、更に<sup>24)</sup> Athétose double の症例に Syringomyelie の症状が加わった珍しい一例に驚いたことなどを回想してみると、脳の解剖、生理、薬理等が驚くべき進歩を遂げてきた今日の知識では、前記の神経諸疾患も新しい立場から考え直さなければならないのは当然であると思う。

ことに近年神経刺激の伝達物質や受容物質としてのペプチドやアミンの研究には、眼を見張るのが少なくない。これらの所見によれば、Cu を含む Ceruloplasmin の過剰によって起こる肝レンズ核変性症、即ち Wilson 氏病は Cu-Hypermetallose とみなし得ようし、過剰な Mn によって Melanogenesis の異常を起こし、Substantia nigra (黒質) 内の Mn, Fe, Cu, Zn の balance が破れて細胞を脱色変性に陥らしめている Parkinson 氏病は、一種の Mn-Hypermetallose と呼ぶことができよう。

昭和12年(1937)の医学総会で、勝沼会長<sup>25)</sup>が発表された無脳児の出産も、Prasadら<sup>26-28)</sup>がイラン、エジプトで観察した例に従えば、母体の Zn-Hypometallose による胎児の神経系の発育不全と解することができよう。

ここで Mendeleev の周期表をひらいて見よう。Na と K とは IA 族で、Mg と Ca とは II A 族でそれぞれ縦に並び、Mn と Fe 及び Cu と Zn とは第四周期においてそれぞれ横に相接している。またこれらは生体内の機能では互いに antagonistic に作用し合っているという神秘には、まことに窺い知り得ないものがある。

将来、Trace metals に関する研究が更に進み、これらを activator とする神経刺激の伝達物質や、脳内諸酵素等の作用が解明されるならば<sup>29)</sup>、難症の精神神経諸疾患の病因も明らかとなり、それに対する治療法も見つかり、難病に悩む患者に光明をもたらすことも夢ではなくなるであろう。

ペンを擱くに当り、私らの研究に指針を与えて頂いた岡山大学の小林純名誉教授、親しく現地に出張して研究を援助して頂いた京大の藤原元典名誉教授、糸川嘉則、笹川祐成両教授、並びに現地の土壌を研究して頂いた京都府立大の森田修二名誉教授、並びに京大原子炉実験所に於いて放射化分析を行い得るよう御配慮頂いた木村毅一名誉教授及びその技術を御指導した岩田志郎教授らに厚く御礼申上げる。

## 文 献

1. 木村 潔(1960) ビタミン 28 : 1
2. KIMURA, K., Y. YASE, Y. HIGASHI, S. UNO, K. YAMAMOTO, M. IWASAKI, I. TSUMOTO, M. SUGIURA, S. YOSHIMURA, K. NAMIKAWA, J. KUMURA, S. IWAMOTO, I. YAMAMOTO, Y. HANADA, M. YATA and Y. YATA (1961) Proc. Japan, Acad. 37:943
3. KIMURA, K., Y. YASE, Y. HIGASHI, S. UNO, K. YAMAMOTO, M. IWASAKI, I. TSUMOTO, M. SUGIURA, S. YOSHIMURA, K. NAMIKAWA, J. KUMURA, S. IWAMOTO, I. YAMAMOTO, Y. HANADA, M. YATA and Y. YATA (1963) Dis. Nerv. Syst. 24:175
4. 平野朝雄(1976) 神経病理を学ぶ人のために、医学書院
5. VOISIN, A (1963) Grass Tetany, Crosby Lockwood and Son, London
6. 上坂章次, 川島良治, 犬塚澄雄, 橋本芳信, 並河 澄, 西野武蔵, 中西 登(1957) 京都大学食糧科学研究報告 19:1
7. YOSHIMASU, F., Y. UEBAYASHI, Y. YASE, S. IWATA and K. SASAJIMA (1976) Neur. Jpn. 30:49
8. YOSHIMASU, F., M. YASUI, Y. YASE (1980) Folia Psychiat-Neurol. Jpn. 34:75
9. YOSHIMASU, F., Y. YASUI, Y. YASE (1982) Folia Psychiat-Neurol. Jpn. 36:173
10. YASE, Y. (1972) Lancet 2:292

11. YASE, Y. (1979) ALS in the Kii Peninsula, University Tokyo Press, Tokyo
12. IWATA, S. (1983) Amyotrophic Lateral Sclerosis in Asia and Oceania, National Taiwan University, Taipei
13. UEBAYASHI, Y. (1983) Amyotrophic Lateral Sclerosis in Asia and Oceania, National Taiwan University, Taipei
14. 久村静司(1966) 和歌山医学 17:1
15. KIMURA, K. and J. KUMURA (1969) Proc. Japan Acad. 41:943
16. PFEIFFER, C. C. and V. ILIEV (1972) International Review of Neurobiology, Supplement I, Academic Press, New York
17. PFEIFFER, C. C. and E. E. BRAVERMAN (1982) Biological Psychiatry 17:513
18. 木村 潔, 久村静司, 錦織社(1985) 微量栄養素研究 2:153
19. 太田隆男, 大久保雅啓, 奥村重雄, 毛利威徳, 秋山 弘, 服部雅康(1985) 微量栄養素研究 2:169
20. 大久保雅啓, 太田隆男, 奥村重雄, 服部雅康, 柴田幸雄, 愛知医科大学医学会雑誌 投稿予定
21. 桜井 弘(1979) 含硫アミノ酸 2:305
22. 木村 潔(1928) 実験消化器病学 3:61
23. 木村 潔(1929) 北野病院業績報告 1:1
24. 木村 潔(1934) 北野病院業績報告 1:1
25. 勝沼精蔵(1937) 間脳の疾患(宿題報告)
26. PRASAD, A. S., A. O. CAVDAR, G. J. BREWER and P. J. AGGETT (1982) Zinc Deficiency in Human Subjects, Alan R. Liss, Inc., New York
27. FREDERICKSON, C. J., G. A. HOWELL and E. J. KASARSKIS (1983) The Neurobiology of Zinc, Part A, Alan R. Liss, Inc., New York
28. FREDERICKSON, C. J., G. A. HOWELL and E. J. KASARSKIS (1983) The Neurobiology of Zinc, Part B, Alan R. Liss, Inc., New York
29. ANDREASEN, N. C. (1984) The Broken Brain (福田正人, 岡崎祐士, 安西信雄, 齊藤 治共訳) 紀ノ国屋書店