

総説

REVIEW ARTICLES

微量元素と精神神経疾患
微量元素：精神医学における現在の知見と臨床

中村 道子

東邦大学医学部精神神経医学講座

Trace elements and neuropsychiatric disorders

Michiko Nakamura

Faculty of Medicine, Toho University

Abstract

The trace elements play important roles in the human brain. The knowledge on the trace elements and neuropsychiatric disorders were comprehensively reviewed. These include iron, zinc, copper, iodine, lithium, aluminum, manganese, lead and mercury. Some metals have toxic actions on nerve cells and neurobehavioral functioning. The toxic actions could be expressed either as developmental effects or as an increased risk of neurodegenerative diseases in old age. Redox metals, which were iron, copper, and zinc in the brain, play many important roles in maintenance of cellular function.

Key words : 微量元素, 精神神経疾患, 鉄, 亜鉛, 銅, ウィルソン病, マンガン
trace elements, neuropsychiatric disorders, iron, zinc, copper, Wilson's disease, manganese

1. はじめに

微量元素と精神疾患との関係はまだ不明なことが多い。精神疾患は通常、脳の機能的異常によると考えられる。微量元素は生体内で重要な作用をもち、脳においても重要な作用を果たしていると考えられる。一般に微量元素は、所要量と何らかの障害が出ると考えられる過剰量が接近しているという特徴がある。近年の急速な環境の変化や食生活の変化などを考えると今後益々微量元素と精神疾患の関係について研究を進めていくことは重要である。

2. 精神疾患の成因と診断

精神疾患の成因を考える時先ず大きく分けると身体因と心因とに分けられる。

身体因は古典的な考え方によると内因と外因に区別される。内因性疾患とは原因が不明で遺伝学的に複雑な疾患であり、統合失調症や躁うつ病（双極性感情障害）などが含まれる。脳に器質的変化を伴わない疾患として機能性精神病という呼び方も存在する。外因性精神疾患としては脳の器質的変化による脳器質性疾患、脳以外の身体疾患に基づく症状性精神病、アルコールや薬物や外来性物質による中毒性精神病が存在し、微量元素の異常が存在することが明らかである場合はこの外因性疾患に含まれる。しかしながら微量元素の異常が存在することが明らかではない場合はいずれかの内因性疾患や機能性精神疾患や発達障害として診断される可能性が高い。

精神疾患は一般的に脳の機能に何らかの異常を来していると考えられるが、他の内臓疾患と異なり、必ずしも特定の検査に異常を来たすわけではないことから、確定診断が難しい。また心理的要因と身体的要因は密接に結びついており、いわゆる「心身相関」という事象が存在する。例えば不適切な養育により多動傾向を示している子どもの多動の要因を考える場合も、

連絡先：東京都目黒区大橋2-17-6
東邦大学医学部付属大橋病院 心の診療科
Fax番号 03-3468-3756
e-mail mitinaka@med.toho-u.ac.jp

論文受理日：平成17年1月12日

親の養育態度という心理的要因も当然重要であるが、栄養障害等の身体的要因も軽視できない。

またある精神状態が正常か異常かという判断の難しさは特に軽症の場合に存在する。特に成長過程にある子どもは単に個人差として考えられる範囲の成長の遅れであるのか異常と判断すべき問題なのかは慎重に経時的変化を観察する必要がある。

種々の要因の微妙なバランスの異常が精神症状を生じさせると考えられ、微量元素の異常による精神症状は成人と比べると心身の脆弱性が明らかである子どもや高齢者により高い頻度で症状として出現する可能性がある。

3. 最近の精神科臨床の傾向

最近の社会の高度情報化および高齢化・少子化の時代において社会構造が急激に変化し、様々なストレスの多い社会に変化している。そのような中で精神科臨床の傾向としては受診者数が一般的に増加し、精神疾患の発症が低年齢化している。特に子どもの精神科受診をみると多動傾向、衝動性の亢進など問題行動を呈する子どもの増加が認められており、その原因を探ることが急務となっている。子どもの精神疾患は子どもの言葉による表現力が未熟であるために言葉で苦痛が表現されず、直接行動で表現される「行動化」や身体症状で苦痛を訴える「身体化」によって訴えることが多く、また子どもの症状は環境の影響を受けることが多く、症状は成長と共に変化しやすいことが特徴として挙げられる。ストレス社会として心理的・社会的要因も多く考えられる中で、環境ホルモンを含む物理的環境の変化も精神疾患との関係について、早急に探求し特定される必要がある。それらの物理的環境の中に微量元素が果たしている役割も大きいと推測される。

4. 鉄 (Fe)

鉄は生体で最も多い必須微量元素である。脳内では大脳皮質運動野、淡蒼球、小脳、黒質、赤核に多く認められ、年齢に応じて徐々に脳内含有量は増加する。鉄はtransferrinと結合して血中を運搬され、血管壁のレセプターから脳内に取り込まれ、細胞内でferritinと結合した貯蔵鉄として存在する。フリーの Fe^{3+} として存在することは少ない。鉄は細胞内の酸化還元酵素に必須な元素であり、特にtyrosine hydroxylaseの必須元素として、数多くの神経伝達物質 (dopamine、norepinephrine、serotonin、GABAなど) の合成に関与し、細胞壁のみならずミエリン合成にも必要とされる。脳内細胞ではoligodendrocyteに多くの鉄が認められる。酸化還元の過程で同時に生じるフリーラジカルが除去されないことによって細胞障害が進行し、結果的にParkinson病、Alzheimer病、Huntington舞踏病な

どに陥ると考えられる。Earleら^[1]は、パーキンソン病の患者脳内に鉄含量の高値を報告した。Alzheimer病においては老人斑senile plaqueの構成要素であるmicrogliaとastrocyteにferritinの蓄積と鉄の沈着が報告されている。Alzheimer病患者大脳白質のastrocyteはtransferrinを含み、また脳血管周囲にferritinの反応が正常脳に比して強いことなどより、本疾患においても鉄の沈着とフリーラジカルによる障害機序が病因の一つとして推察されている。Alzheimer病脳においては鉄とferritinの値は一定しないが、どの報告においてもtransferrin含有量は大脳白質において減少している。鉄の作用は鉄自体の作用のみならず、鉄により起こる過酸化作用、鉄関連蛋白質の発現制御作用も考慮する必要があり、その機構は複雑である^[2]。

血液透析中に生じたclonazepam抵抗性のRestless legs症候群 (RLS) に対し、血清鉄の低下が認められたことから、鉄剤を投与したところ、RLSは消失したという報告がある。RLSは特発性のもや抗精神病薬の副作用として発現するばかりでなく、貧血や悪性腫瘍、妊娠、尿毒症、遺伝など多種の要因により引き起こされると考えられており、1953年Norlander^[3]は貧血を合併したRLSの患者に鉄剤を投与して有効であったことを報告している。その後、諸外国において貧血とRLSとの関連を検討した多くの報告が出され、貧血の症例に合併したRLSに対する鉄剤投与の治療的有効性が報告されている。鉄欠乏がdopamine合成を低下させる機序が病態生理として考えられる。

子どもの鉄欠乏性貧血をはじめとする鉄欠乏症について乳幼児期において単に組織酸素欠乏としての貧血のみならず、鉄欠乏症として知能や言語などの発達障害を起こすことが報告されてきた。鉄欠乏症が脳の活動に負の影響を与えることが指摘され、認知能力の低下、集中力の低下などを招く可能性が指摘されてきた^[4]。脳の鉄量の減少によるdopamine代謝異常が、その背景にあるとの動物実験も存在する。鉄欠乏では貧血以外の身体症状は乏しいが、元気がない、無欲、落ち着きがない、注意力散漫、不穏、易興奮性、学力低下、筋緊張低下など精神身体症状が出現する。Brunerら^[5]が貧血のない鉄欠乏症と記憶力低下、言語学習能力低下を報告した。Osaki^[6]やWalterら^[7]は鉄欠乏と発達障害の関係について調査し、鉄欠乏性貧血に至った子どもにおいて精神運動発達に遅れがみられることを明らかにした。貧血のない6ヶ月の乳児に鉄剤のサプリメントを与えたところ、与えられなかったグループと比べて、情報の処理が早くより明るい表情と社会性を示したという報告がある^[8]。非栄養物質を強制的に摂取することを異食症 (pica) と呼ぶが、一つの原因として鉄欠乏症が考えられる。乳幼児期においては、土や小石などの摂取が多く、思春期に入ってから、

氷の摂取が圧倒的に多い。

鉄欠乏では貧血以外の身体症状は乏しいが、元気がない、無欲、落ち着きがない、注意力散漫、不穏、易興奮性、学力低下、筋緊張低下など精神身体症状が出現する。思春期においては不定愁訴を訴える子どもが増えることは通常であるが、鉄欠乏症が新たな体調不良を招き、不登校、無気力の誘因になることも考えられる^[9]。

統合失調症の一病型である緊張病患者の血清鉄濃度をはかったところ、患者の血清鉄濃度が低かったという報告^[10]も存在する。

5. 亜鉛 (Zn)

亜鉛は、炭酸脱水素酵素や、アルコール代謝に必須な酵素等200を越える酵素の成分として生体内で重要な役割を果たしている。またインシュリンなどの構成要素になっている。DNA、RNA合成など核酸、蛋白代謝、糖代謝、脂質代謝、骨代謝に関与している。

亜鉛は生体内では筋肉、骨、肝臓に多く存在し、緩徐に代謝回転し、血漿中成分として占める割合は少ない。亜鉛の吸収効率は種々の因子により大きく変化し、恒常性機構が強く働いている。亜鉛の指標としては血漿亜鉛濃度が一般的に用いられるが、日内変動、食事摂取、絶食やストレスや種々の状態で変動が見られる。白血球、赤血球、毛髪および唾液中の亜鉛濃度も亜鉛栄養状態の指標とされているが、あまり良い指標とはみなされていない。血漿や毛髪中の亜鉛濃度は多人数の統計解析には生物学的指標として使用可能ではあるが、亜鉛欠乏による個々の機能障害の指標としては不完全である^[11]。亜鉛栄養状態を的確に示す指標は未だ確立していない。

神経細胞において亜鉛は最初細胞体に取り込まれ、軸索輸送により終末ボタンに運ばれる^[12]。亜鉛はシナプス小胞内に貯蔵され、刺激によりシナプス間隙に放出、あるいは取り込まれる。亜鉛は低濃度ではmicrotubulesの重合を触媒し、軸索輸送を促進する^[13]。中枢神経では海馬、特に歯状核顆粒細胞と錐体細胞を結ぶ苔状線維mossy fiberに多く含まれ、N-methyl-D-aspartate (NMDA)、GABA receptorにおける関与、グルタミン酸代謝、軸索輸送の調節に関与する。

動物実験では生後早期の亜鉛欠乏は長期に持続するストレスに対する特徴的な反応性が認められる。つまり亜鉛欠乏では動物は攻撃性が高くなり、記憶力の低下に伴い、ショックを避けることが困難で、情動反応が強くなることが報告されている^[14]。

過剰症は日常生活では起こることはなく大量内服に伴う傾眠傾向の報告がみられる。

亜鉛が不足すると主に皮膚に異常が出てくるが、随伴症状の一つとして精神症状(抑うつ)や嗅覚、味覚

障害、食欲不振が出現する。潜在的亜鉛欠乏はかなり多く存在すると考えられる。亜鉛の不足はDNAポリメラーゼ活性が抑制され、ニューロンの修復機構が障害されることにより、中枢神経変性に関与する可能性があり、神経細胞活性に不可欠な微量元素である。先天性の亜鉛吸収障害が病因とされる腸性肢端皮膚炎では、失調症、振戦、興奮などの神経精神症状が報告されている。mossy fiberの一部は視床下部へ投射しており、亜鉛欠乏では視床下部・下垂体系の障害の発現が知られている。興奮、行動異常などの症状も出現する。

高齢者の慢性欠乏状態では、アルミニウム・水銀の脳内蓄積を亢進させ、この結果、アミロイドの脳内増加を促進することにより、神経細胞障害から痴呆症状を進行させる。

注意欠陥多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity Syndrome; ADHD)の子どもに毛髪に含まれる亜鉛が健常児より低下しているという報告がみられる^[14]。またADHDの子どもに亜鉛を投与し、改善を認めたという報告^[15]^[16]も存在するが、各々の子どもの亜鉛栄養状態との関連はまだ検討されていない。学習障害の一つである特異的読字障害を示す子どもの汗に含まれる亜鉛の量が少ないという報告も存在する^[17]。

乳幼児期に亜鉛を含む栄養補助食品を投与する試みは少なくとも世界6箇所で行われているが、亜鉛補助食品とヒトの早期の認知機能や運動機能の発達についてのエビデンスについてはまだ結論的なことは言えない。

神経性無食欲症の思春期の子どもに亜鉛を含む栄養補助食品を与えたところ、補助食品を与えられていない子どもより、“うつ”と不安が低いレベルに治まることが可能であった^[18]。

6. 銅 (Cu)

Cuは体内では造血機能があり、Fe代謝を円滑にするceruloplasminや酸化還元に関与する酵素であるcytochrome c oxydaseやSOD (super oxide dismutase)やtyrosinase、dopamine β -hydroxylase、dopa decarboxylase、cytochrome oxidase、cytochrome c reductaseなど重要な酵素に必須である金属である。中枢神経では基底核の被殻、淡蒼球、尾状核や中脳の黒質、青斑核などに分布している。

脳の発達段階にCuが欠乏するとミエリン合成、dopamine、norepinephrinの代謝が障害される。Menkes病(Kinky hair disease)は、消化管からのCu輸送障害による吸収低下を示す伴性劣性遺伝性疾患で、進行性の精神運動発達遅延、けいれん、荒く短く硬い毛髪(kinky hair)、成長障害などを特徴とする。小脳プルキンエ細胞の減少と、いが栗状の異常突起を有する神経細胞の出現が神経病理学的特徴である。

欠乏状態はMenkes病である。過剰状態はWilson病でみられ、種々の精神症状の出現が知られている^[19]。

Wilson病は錐体外路症状・肝硬変・Kayser-Fleischer角膜輪を三徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。1993年に3つのグループによりクローニングされ、原因遺伝子が特定され、第13染色体長腕上にある細胞内Cu輸送蛋白ATP-7B遺伝子であることが分かった^[20]^[22]。その後ATP7B遺伝子変異は多種多様であることが判明し、現在までに200種類以上の責任遺伝子変異が報告されている。遺伝子変異の多様さと臨床発現の多彩さの関連が考えられたが、遺伝子型と表現型の相関を支持する報告はない。

Cuは小腸上皮で吸収され門脈を経て肝細胞に取り込まれる。生体に必要以上のCuは肝細胞内でATP7B蛋白質の働きにより、胆汁中に分泌される。銅要求性酵素、または銅酵素とよばれる酵素群は活性のないアポ酵素として合成されCuと結合して活性を持つホロ酵素となる。ceruloplasminは肝細胞で合成され、血清蛋白質の一部となり、生体内の鉄を酸化する酵素であるフェロキシダーゼとして鉄代謝に関与する。血中銅の95%はceruloplasminと結合して存在し、残りの血中銅はアルブミンまたはアミノ酸とゆるく結合しており、体内の諸臓器にCuが運ばれる。血清ceruloplasminは銅運搬蛋白質ではない。Wilson病では血清ceruloplasminが通常低値になる。Cuと結合する前のアポ酵素からホロ酵素への合成が障害されるために低値となる^[19]。

ATP7B遺伝子異常により肝細胞内の銅輸送機能は欠損または低下し、肝細胞から胆汁への銅排泄が減少する。Cuの胆汁排泄が障害され、肝細胞内の銅蓄積が進行する。尿中銅排泄は増加するが、銅過剰状態を代償することはできず、肝、大脳基底核、角膜、腎臓に銅が蓄積して症状が出現する。Cuは肝臓に蓄積し、銅毒性のために肝細胞壊死が生じ、初期には強い脂肪変性をおこし、その後は慢性肝炎を呈し、最後に肝硬変が完成する。

非肝臓型の慢性発症としては、振戦に始まる錐体外路障害が良く知られている。脳においては、全ての部位で銅含有量が増加するが、病理学的変化は被殻と淡蒼球に強い。尾状核、小脳歯状核、深部大脳皮質もCuが蓄積する。肝硬変、錐体外路症状、Kaiser-Fleischer角膜輪(K-ring)、遠位尿細管における再吸収障害などの臨床症状を示す。神経症状として、構音障害、振戦、筋緊張亢進、小脳症状、けいれん、アテトーゼ、舞踏病様運動と精神症状が認められる。精神症状としては、最初は感情障害や性格障害が前景にたち、集中力低下、抑制の欠如、多幸性、気分不安定、易怒、易刺激性、攻撃性、精神運動性興奮、意識障害など様々な症状が出現する。統合失調症様状態が出現

する場合もある。銅キレート薬と低銅食による治療法が確立しているが、その治療は一生継続されねばならず、障害の受容が上手くいかない場合、心理的要因による精神症状も出現する可能性が高いと考えられる。

症例：18歳 女性 受診理由：自殺企図

(起始及び経過) 5歳時にWilson病と診断された。中学生時代は学校で「いじめ」にあった。高校入学後、抑うつ感や希死念慮を抱くようになった。拒薬及び拒食傾向が出現し、小児科で入院。高校卒業後アセトアミノフェンを大量服薬し、再度小児科に入院。希死念慮や多重人格が出現したため、精神科病棟に入院した。入院後Wilson病治療薬を服薬し、食事も摂るようになったが、拒否的な態度は続いていた。気分は抑うつ的で、些細なことで不機嫌になり、心気症状、不眠等を執拗に訴えた。時に解離症状も出現した。抗うつ薬を開始したところ、状態は改善したが、間もなく躁状態となり中止。その後、躁状態も改善したため退院した。しかし退院直後にリチウムを大量服薬し、自殺未遂を図ったため再入院した。(精神症状) 患者は抑うつ的で、意欲低下及び希死念慮を認めた。衝動的であり、しばしば自傷行為や逸脱行為を繰り返した。不機嫌で治療者に対して拒否的であるが、同時に依存的で操作的でもあった。時に解離症状が出現した。

(検査所見) MRI:微細な虚血性様変化を認めた。治療薬を中断していた時期があったことなどから、器質的变化が起きた可能性がある。脳SPECT:若干全般的に血流の低下を認めた。

この症例の症状形成要因としては1. Wilson病による銅の蓄積など脳の器質的、およびおそらく機能的変化があること 2. 本人は思春期という多感な時期を過ごしており、Wilson病という障害を持つことへの不安が強い 3. 家庭環境については、慢性疾患の病者を家族として持つことの心理的負荷による葛藤がこの家族内に強く存在すること等が挙げられる。この患者の精神症状は父母との関係や思春期特有の自我同一性形成の問題や障害受容の問題などが複雑に絡み合って出現していると考えられた。ATP7B遺伝子という特定の遺伝子の異常であり、銅という一つの微量元素の過剰症であるにもかかわらず、Wilson病で認められる精神症状はこのケースのように社会的・心理的要因にも強く影響され、様々な症状を呈する。Wilson病に特異的な精神症状は認められていない。

7. ヨウ素 (1)

ヨウ素は甲状腺ホルモンの構成成分であるが、不足によっても過剰になっても、甲状腺腫がおきる。甲状腺ホルモンは、神経細胞樹状突起の発育・活動性維持やepinephrine、norepinephrineの活動維持に必須であり、必須微量元素である。ヨウ素欠乏では先天的には

精神発達障害や甲状腺機能低下により、若年性 Alzheimer 病では発症以前より free T3 の低下を認め、ヨウ素は知的活動性全般に大きく関与している。最近ヨードホルムガーゼ充填に続発し、術後意識障害（せん妄状態）が出現した症例が報告されている。

8. リチウム (Li)

炭酸リチウムは1949年にCade, Jによって躁状態に有効であることが報告された。その後デンマークの Schou, M らの研究により、強い抗躁効果をもつことが明らかになった。炭酸リチウムは600~1,200mgを経口投与するが、速効性であり、数日から10日後には著しい効果をあらわす。しかしリチウムの血中濃度が高くなり過ぎると意識障害、腱反射亢進、舞踏病様運動、けいれんなどの重篤な副作用を生じるので、リチウム療法中には定期的に血清濃度を測定し、0.4~1.2mEq/l程度に保つように注意する必要がある。この炭酸リチウムは躁病治療効果だけでなく、躁病相・うつ病相の周期性出現を予防する作用ももつことがわかり、躁状態治療の第1選択薬になっている。

炭酸リチウムの作用機序はまだ完全には解明されていないが、リチウムは各種シナプス前の化学伝達物質の代謝、およびシナプス後膜受容体に複雑に作用して治療効果をもたらすものと考えられている。神経伝達物質によって受容体が刺激された後のシナプス後部における情報伝達機構が明らかにされるにつれ、リチウムは、イノシトールリン脂質 (PI) 代謝-Ca動員系のPI代謝に対して、イノシトールリン酸からイノシトールへの脱リン酸化過程を特異的に阻害することが知られ、これが抗躁作用に関係があると考えられている。

9. アルミニウム (Al)

アルミニウム (Al) は70以上の酵素反応を阻害し、神経毒性を持つ。1965年Klazoら^[23]はリン酸アルミニウムを家兎脳内に投与し神経原線維neurofilamentが細胞内に蓄積することを報告した。この変化がAlzheimer病 (AD; 以下AD) の神経原線維変化neurofibrillary tangle; NFTに酷似したため、注目された。

1970年代に長期透析患者に頻発した痴呆症状が、透析に使用した水道水と高リン酸血症防止のために投与された薬剤中のAlが原因と考えられ、Alの除去後は痴呆が起こらなくなった事実がある。これによりAlは人の脳内では痴呆症状を引き起こすことが明らかになった。

飲料水中に含まれるAlは食物中よりも吸収されやすく、脳内に移行しやすいことが分かっている。AlはFeと化学的性質が類似しており、鉄輸送蛋白質であるtransferrinはFe、Caに次いでAlと強く結合する。経

口投与されたAlは腸管から吸収され、血液中、骨、肝臓、腎臓、脳に広く分布する。吸収されたAlはtransferrin受容体を介して脳内に侵入する。Alは脳内では蓄積されやすく、加齢に応じて脳内Al含有量は増大すると考えられる。

1989年イギリスにおいて飲料水中のAl濃度とCTスキャンを用いて判定されたADとの相関が調査された結果、Al濃度が0.01mg/l以下の地域に比べて0.11mg/l以上の地域ではADの発症率が1.5倍高いことが判明したことからAlとADとの関連が注目されるようになった。アメリカ、ノルウェー、カナダやフランスなどの各国で飲料水中のAl濃度とADとの関連が調査され、Alの濃度が高くなるほど痴呆の危険率が増大することが報告されている。NFTの主要構成成分であるタウ蛋白の異常なリン酸化がAlの蓄積と関連して生じるという報告も存在する^[24]。McLachlanら^[25]はブレイン・バンクから得られた死後脳の病理解剖所見によって確実にADと判定されたサンプルのみを用いて飲料水との関連を検討し、飲料水中のAl濃度が100 µg/l以下の地域に比べて100 µg/l以上の地域ではADの発症率が2.3倍高くなると報告した。

ADや筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン痴呆複合 (amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex) において食事や飲料水に含まれるAl摂取と発症との関連性が疑われているが、結論はまだ出ていない。

職業性のAl曝露により神経障害が認められたという報告は存在するが、Al粉塵吸入曝露群と非曝露群との間に神経行動テストバッテリーや事象関連電位の所見に有意差は認められていない^[26]。早期未熟児では、Alを含む通常の輸液を行った場合とAlを除去した特製の輸液では、Alを含む通常の輸液を受けた子どもの方がBayley Mental Development Indexにおいて指数が低くなることが判明した^[27]。

10. マンガン (Mn)

Mnはpyruvate carboxylaseやsuperoxide dismutase (SOD) の構成元素で、酸素ラジカルや過酸化水素の分解にあたる。多くの酵素の活性化作用を有する。

Mnの欠乏症状はヒトでは皮膚炎、毛髪障害、低コレステロール血症が報告されている。

Mn過剰は様々な毒性を発現する。肺に蓄積した過剰のMnが脳内Mnの沈着の原因になる。中毒症状はマンガン坑夫での職業病として報告がある。1837年Couperらにより、Glasgowのマンガン坑夫に仮面様顔貌が報告されたのが最初である。病巣は大脳基底核、特に淡蒼球の神経細胞が侵され、進行すると急性症状として中等度までの意識障害、見当識障害、記憶障害や精神症状が出現する。慢性症状としては曝露後数ヶ月から

数年後、初期は神経衰弱症様症状、インポテンツ、傾眠、食欲不振、筋肉痛、頭痛、疲労感が出現する。次いで、強迫笑、強迫行為、精神興奮、妄想、幻覚などの精神症状が出現する。曝露が続けば、無気力、無関心、多幸、軽度の知能低下、強迫笑などの精神症状が残る。身体的には歩行障害、言語障害、Parkinson病様症候、ジストニア、下肢反射亢進などが出現する。大脳基底核の淡蒼球の大型神経細胞が特に傷害され、基底核、前頭、頭頂、小脳、視床下部も侵される。黒質のメラニン含有細胞の減少がある。脳内dopamine、norepinephrine、serotonin含量の変化がおきる。治療はl-dopaの投与や無効時にペニシラミンも試みられる。パーキンソン病とマンガン曝露によるパーキンソニズムとは臨床症状、病理所見とも明らかに異なる。環境要因がパーキンソン病発症に関与する可能性が示唆されており、環境要因として大気中の低濃度のマンガン含量が危惧されている^{[28][29]}。

11. 鉛 (Pb)

鉛のヒトへの曝露は職業性の重篤な中毒はまれであるが、低濃度長期間曝露による非顕性の影響が注目されている。鉄やカルシウムの摂取不足により、鉛の吸収が増加することが知られている。子どもは成人より消化管からの吸収率が高い。子どもは鉛に対する感受性が高い。血中鉛濃度が50-70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で鉛脳症が出現する。嗜眠、腹痛、食欲不振が出現し、次いで嘔吐、被刺激性亢進、昏迷を認める。最終的にけいれんや意識障害が生じる。生後まもなくから幼児期に鉛に曝露されると学習障害や知能指数の低下が生じるという報告がある^[30]。

成人においても非顕性の健康影響 (subclinical effect) が報告されている。事象関連電位、神経行動テストバッテリー、大脳脳幹誘発電位検査に異常が観察され、記憶力、注意力障害が増加する^[31]。

12. 水銀 (Hg)

水銀は金属水銀、無機水銀、有機水銀に分けられ、各々の代謝や毒性も異なる。

水銀蒸気の慢性曝露では唾液分泌過多と歯肉炎に加えて、手指、眼瞼および口唇の振戦、四肢のれん縮、興奮、行動変化、人格変化、記憶力低下、抑うつ、せん妄や幻覚などの精神神経症状が出現する。有機水銀 (メチル水銀) では四肢末端や口周囲のしびれ感、言語障害、振戦、運動失調、視野狭窄、難聴、精神症状を呈する^[31]。

12. おわりに

微量元素と精神神経機能についてはまだ不明なことが多い。今後種々の微量元素について、特に年齢、性

別、身体疾患や環境などの要素を考慮に入れながら、精神症状との関係について研究を進める必要がある。特に金属の中毒作用などは子ども時代では発達障害として、また老年期の神経変性疾患として表現されやすい。

鉄、銅、亜鉛などの金属の相互作用と脳の機能や精神症状を考える時、細胞内の活性酸素の発生と消去により調節される細胞内酸化還元環境により細胞内シグナル伝達機構も調節を受けている、いわゆるレドックス制御という調節系についての研究が今後益々重要になってくるであろう^[31]。

Reference

- 1) Earle KM : Studies on Parkinson's disease including x-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 27: 1-14, 1968
- 2) 橋爪敏彦 : アルツハイマー型痴呆の仮説 : アルミニウム、鉄、亜鉛仮説 : こころの臨床 a・la・carte 17: 354-356, 1998
- 3) Norlander NB : Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 145: 453-457, 1953
- 4) Yager JY, Hartfield DS : Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatric Neurology* 27 (2): 85-92, 2002
- 5) Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J : Randomized study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 348: 992-996, 1996
- 6) Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P : Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron deficient infants. *Pediatrics* 71: 877-880, 1983
- 7) Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG : Iron deficiency anemia : Adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 84: 7-17, 1989
- 8) Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P : Behavioral and developmental effects of preventing Iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 112(4): 846-854, 2003
- 9) 北島晴夫 : 古くて新しい問題、鉄欠乏 日本小児血液学会雑誌 14: 51-59, 2000
- 10) Peralta V, Cuesta MJ, Mata I, Seranno JF, Perez-Nievas F, Natividad MC : Serum iron in catatonic and noncatatonic psychotic patients. *Biol Psychiatry* 45:788-790, 1999
- 11) Black MM : The evidence linking Zinc deficiency

- with children's cognitive and motor functioning. Supplement: 11th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. *J Nutr* 133:1473S-1476S, 2003
- 12) 紀平為子：神経疾患と微量元素：治療 75: 943-950, 1993
 - 13) Slomianka L: Neurons of origin of zinc-containing pathways and the distribution of zinc -containing boutons in the hippocampal region of the rat. *Neuroscience* 48: 325-352, 1992
 - 14) Toren P, Eldar S, Sela B, Wolmer L, Raphael W, Inbar D, Koren S, Reiss A, Weizman R, Laor N: Zinc deficiency in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 40: 1308-1310, 1996
 - 15) Bilici M, Yirdirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O, Ulgen M, Yirdiran A, Aksu H: Double-blind placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28: 181-190, 2004
 - 16) Akhondzadeh S, Mohammadi M, Khademi M: Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *BioMed Central Psychiatry* 4:9 2004
 - 17) Grant ECG : Developmental dyslexia and zinc deficiency : *Lancet* 364: 247-248, 2004
 - 18) Katz RL, Keen CL, Litt IF, Hurley LS, Kellams-Harrison KM, Glader LJ : Zinc deficiency in anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 8: 400-406, 1987
 - 19) 青木継稔、山口之利、大石悟、清水教一：遺伝性銅代謝異常ーWilson病とMenkes病ー。輸液・栄養ジャーナル 22: 87-94, 2000
 - 20) Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD : Isolation and characterization of human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 197 : 271-277, 1993
 - 21) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW : The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 5: 327-337, 1993
 - 22) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, Romano DM, Parano E, Pavone L, Brustowicz LM, Devoto M, Peppercorn J, Bush AI, Sternlieb I, Pirastu M, Gusella JF, Evgrafov O, Pechaszadeh GK, Honig B, Edelman IS, Soares MB, Scheinberg IH, Gilliam TC: The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 5: 44-50, 1993
 - 23) Klazo L, Wisniewski H, Stericher E: Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observations. *Neuropathol Exp Neurol* 24 : 187-199, 1965
 - 24) Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, et al.: Alzheimer's-disease-like change in tau protein processing; Association with aluminum accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet* 343 : 993-997, 1991
 - 25) McLachlan DRC, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL: Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer' s disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 46: 401-405, 1996
 - 26) Letzel S, Lang CJ, Schaller KH, Angerer J, Fuchs S, Neundorfer B, Lehnert G : Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminum dust. *Neurology* 54: 997-1000, 2000
 - 27) Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A: Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N.Engl J Med* 336 (22): 1557-61, 1997
 - 28) Dobson AW, Erikson KM, Aschner M : Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1012: 115-128, 2004
 - 29) Carpenter DO : Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *Int J Occup Med Environ Health* 14: 209-18, 2001
 - 30) Lidsky TI, Schneider JS: Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 126: 5-19, 2003
 - 31) 松岡雅人、伊規須英輝：非薬物性化学物質による痴呆 金属 日本臨床 62 Suppl. 503-506, 2004