

特集 2 うつ病や認知症予防を食生活や環境から考える

2. 微量なりチウムの可能性～自殺や認知症を予防できるか～

石井 啓義*, 平川 博文*, 寺尾 岳*

抄録：元素のひとつであるリチウムは、双極性障害や治療抵抗性うつ病の治療薬として広く使用されている。最近の研究では、リチウムは自殺予防効果や認知症予防効果を有することを示唆する報告が散見され、さらにこれらの効果は臨床的に使用される治療濃度よりもはるかに低濃度でも発揮する可能性がある。今回、水道水や血中に含まれる微量なりチウムと自殺や認知症との関連について、筆者らの調査を含めて解説する。微量なりチウムのメンタルヘルスへの効果を明らかにするにはさらなる調査が必要である。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 30-34, 2020

Key words : trace lithium, tap water, dementia, self-harm, suicide, community mental health

はじめに

1817年に発見されたりチウムは鉱物界に広く存在する元素であるという意味で、ギリシャ語の lithos (石) にちなんで命名された、アルカリ金属元素の一つである。リチウムの大半は海水中に存在し、筆者らの調査では海水中のリチウムは 300 µg/L と淡水や水道水よりもはるかに高濃度であった。一方、土壌中のリチウム含有量は、有機物低含有砂岩質土壌中の 1.3 µg/g に対し、石灰岩質土壌では 56 µg/g と高値を示す。すなわち、火成岩中のリチウムよりも石灰質、つまり生物起源のサンゴや貝殻等の炭酸塩鉱物を含む生物源石灰岩、あるいはカルサイトのような石灰岩に起因する堆積岩土壌からのリチウムの存在が有意であろうことが示唆される³¹⁾。

向精神薬の中でももっとも歴史のある薬剤で、1949年に John Cade がモルモットに対して炭酸リチウムの鎮静効果を発見して以来、リチウムはうつ病や双極性障害など気分障害の治療薬として用いられている。欧州各国で 1960 年代に、米国では 1970 年に入ってから医薬品として認可され、本邦では 1980 年に炭酸リチウム剤が上市された。

リチウムの作用メカニズムの大部分は未知であるが、神経伝達の調整制御を支えるセカンドメッセン

ジャーシステム内の多くの分子に作用し、神経保護的な特性を発現する。グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (GSK3β), イノシトールモノフォスファターゼ (IMPase) などの酵素や脳由来神経栄養因子 (BDNF) などが標的候補として挙げられているが、結論は得られていない。リチウムは中枢神経系の病理学的再構築、すなわち躁うつエピソードの繰り返しによってもたらされる組織脆弱性および進行性の機能変化に結びつく神経毒性プロセスのカスケードを妨げる神経保護特性があるとの意見もある³⁵⁾。

リチウムは、いくつかのメタ解析で気分障害の患者に対して抗自殺作用があると報告されている。リチウムが気分安定化作用を介して自殺を予防する効果を発揮する可能性はもちろん、気分安定化作用とは独立して抗自殺作用^{2, 7, 33)} を発揮する可能性が指摘されている。さらに、この抗自殺作用は水道水に含まれる微量な、いわゆる治療濃度よりもかなり低い濃度でも発揮される可能性がある²⁷⁾。

1. 大分県での水道水リチウム濃度と自殺率

私どもは、大分県において主要な水源を含む 79 か所のリチウム濃度を測定し、18 市町村で調査点が複数存在した場合には、それぞれの調査点の水道

Potential power of micro-dose lithium : can lithium prevent suicide and/or dementia?

* 大分大学医学部精神神経医学講座 (〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ケ丘 1-1) Nobuyoshi Ishii, Hirofumi Hirakawa, Takeshi Terao : Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, Idaigaoka 1-1, Hasama-machi, Yufu-city, Oita 879-5593, Japan)

【石井 啓義 E-mail : nobuy@oita-u.ac.jp】

水中リチウム濃度の平均値を代表値として採用した。2002年から2006年の自殺率を年齢分布や性比で補整したうえで標準化死亡比 (standardized mortality ratio:SMR) として表現した。そのうえで、18市町村の人口で補整するために、重み付け最小自乗法にて両者の相関を検討したところ、対数変換したりチウム濃度と自殺率の間に有意な負の相関を認めた²⁰⁾。男女別にすると、男性では有意な負の相関を認めたが、女性ではわずかに有意性は失われた。

2. 九州全市町村での水道水リチウム濃度と自殺率

先の筆者らの大分県での報告は、水道水中リチウム濃度の測定点が少ないことと、自殺率に影響を与える可能性のある社会経済的要因、医療的要因、気象的要因、栄養的要因などを考慮していないことが限界であった。

そこで筆者らは、水道水中のリチウム濃度と自殺予防効果との関連をさらに検証すべく、研究のフィールドを九州全域に広げて検討を行った。九州の全274市町村で水道水を採取 (総数434検体) した。自殺の危険因子として報告されている他の要因、すなわち高齢者率や単独世帯率、第一次産業従事率、完全失業率と、自殺の保護因子として報告されている要因、すなわち婚姻率、短大以上の教育歴を有する率、年間平均気温、郵便貯金の額で補正したうえで、人口による重み付け最小二乗法によって自殺の標準化死亡比と水道水リチウム濃度の相関を検討した。

その結果、2011年において九州では、14,646,121人中3,485人が自殺していた。男性では6,952,255人中2,456人、女性では7,693,866人中1,029人が自殺していた。九州274市町村の水道水リチウム濃度は平均4.2 µg/L (SD 9.3; range 0 ~ 130) であった。水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、女性においては有意な相関はみられなかった。先述した危険因子や保護因子で補正したところ、水道水リチウム濃度と男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、総人口や女性においては有意な相関はみられなかった⁹⁾。

3. 九州および北海道、気象要因で補整しての検討

気象条件に大きな違いがない九州地方のみでの検

討は、気象条件の影響を解析結果に反映できなかった可能性がある。そこで筆者らは、気象条件の大きく異なる九州の118市と北海道の35市を対象に、2010年と2011年の年間日照量、年間平均気温、年間降雨量の平均値で補整したうえで水道水リチウム濃度と2010年、2011年の自殺の標準化死亡比の相関を検討した。全153市の水道水リチウム濃度は平均3.8 µg/L (SD 5.3; range 0 ~ 43) であった。上記4つの気象条件で補正したところ、今回も水道水リチウム濃度と男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、女性においては有意な相関はみられなかった²⁸⁾。

4. 日本全域での水道水リチウム濃度と自殺率

日本全域47都道府県を対象に、東京都は23区、他の道府県は785市の水道水をすべて (総数987検体) 採取して、リチウム濃度を測定した。水道水リチウム濃度は、平均2.4 µg/L (SD 4.0; range 0 ~ 43) であった。自殺率は、同じ808市区における自殺の標準化死亡比 (SMR) を2010年から2016年の7年間にわたって計算し、それを平均したものをを用いた。当該地区の自殺のSMRを従属変数とし、2010年~2016年の平均人口で重み付けしながら、水道水リチウム濃度との相関を算出し、その次に2010年と2015年の国勢調査による第一次産業就業率、完全失業率、単独世帯率、婚姻率、年間平均気温で補正しながら、重回帰分析を行った。その結果、日本の全808市区を対象に、水道水中リチウム濃度と自殺のSMRに総人口および男性において有意な負の相関を認め、女性では認めなかった。男性では微量なりチウム摂取が自殺予防に役立つ可能性が疫学研究のレベルで再確認された (投稿中)。

5. 水道水リチウム濃度と自殺率についての小括

筆者らの報告も含めて、合計14編の水道水リチウム濃度と自殺に関する報告がある。14編中10編で水道水中リチウム濃度と自殺率に有意な負の相関を認め、4編^{11, 15, 21, 29)}では有意な関連は認めなかった。有意な相関を認めた10編のうち、男性にのみ相関を認めたものが5編^{9, 16, 20, 22, 28)}、女性にのみ相関を認めたものが2編^{12, 25)}、性差なしが3編^{1, 6, 27)}だった。特にKnudsenらの報告は単なる疫学データではなく、個人との関連を紐付けたナショナルデータベースを用いて人口の流出や死亡を考慮に入れたり空間的自己相関を補正しているところが興味深い¹⁵⁾。

有意な関連を認めなかった4編のうち3編は水道水リチウム濃度の最大値が31 µg/L未満で、有意な関連を認めた10編はすべて水道水リチウム濃度の最大値が32 µg/L以上、特に米国テキサス州でのBlümlらの報告¹⁾は、最大リチウム濃度が219 µg/Lと非常に高濃度であった。低濃度でのリチウム曝露は自殺の発生率に影響を与えないことが示唆される。

6. 微量なりチウムと認知症および認知機能

自殺と同様に、リチウムが認知症の予防に役立つ可能性が近年指摘されている。動物実験にて、リチウムがGSK3を阻害してamyloid precursor protein (APP)の切り出しを抑制し、アミロイドβ (Aβ)の生成を抑え²⁴⁾、不溶性タウ蛋白の凝集や神経軸索の変性を減少させる¹⁷⁾という報告がある。ヒトを対象とした研究でも治療用量のリチウムが認知機能低下の予防および認知症の発症リスクを低下させる可能性があることが示唆されている^{13, 18, 34)}。Forlenzaらは軽度認知障害を対象として12か月、リチウム(0.25～0.5 mmol/L)とプラセボの認知障害予防効果を比較検討した。リチウム投与群は髄液中のリン酸化タウ蛋白濃度が有意に減少し⁴⁾、Aβ42を増加させ⁵⁾、認知機能の増悪を予防した。逆に、アルツハイマー型認知症(AD)発症後にリチウムを投与しても、プラセボ群と比較して10週後の認知機能は変化がなかったという報告もある⁸⁾。

微量なりチウムと認知症については、Nunesらは、300 µg/日とごく微量なりチウム曝露群がプラセボ群と比較して、AD患者の認知障害増悪を予防したと報告した¹⁹⁾。飲料水と認知症の関連についても少数だが報告はある。Russらの報告では、飲料水中のアルミニウムおよびフッ化物濃度が認知症の発症リスクと有意な関連を認めた²⁶⁾。飲料水とリチウムについては、Kessingらはデンマークの飲料水中のリチウム濃度を4群に分け、認知症発症率比との関連性を検証する集団ベースコホート内症例対照研究を行った。リチウム濃度がもっとも低い2.0～5.0 µg/Lに曝露された群と比較し、もっとも高濃度の15.0 µg/L以上群で有意に減少し、2番目に低濃度の5.1～10.0 µg/L群で有意に増加するという非線形の結果が得られた。さらにADおよび血管性認知症でも同様の結果が認められた。高濃度の水道水リチウムで認知症リスクが低下する一方、中濃度ではリスクが上昇する、という結果となり、何らかの交絡因子が存在する可能性も否定できないが、非常に

興味深い報告¹⁴⁾である。Fajardらの報告では、年齢調整後のADによる死亡率は加齢に伴い当然上昇していくが、その上昇率とテキサス州の飲料水中のリチウム濃度(平均40 µg/L: range 3～539)とは有意な負の相関を認めた³⁾。すべての報告でリチウムと認知症に関連があるというわけではなく、Parkerらの研究では、米国の地下水中リチウム濃度と認知症の有病率に有意な関連はなかった²³⁾。

おわりに

水道水による疫学研究的限界としては、水道水はリチウム摂取の1つの方法に過ぎず、食物やミネラルウォーターからもリチウムは摂取されるということである。ヒトは1日に消費されるリチウム量の66～90%以上を穀物と野菜から得るとされる³⁰⁾。玉利らの報告では、穀物(精米、玄米、小麦粉)では5～15 ng/g、野菜(タマネギ、ジャガイモ、ネギ、大根、レタス)では3～9 ng/g、肉(牛、豚、鶏)で6～8 ng/gのリチウムを含む。さらにリチウム含有量が高値な食品として煮干し(4740 ng/g)、乾燥ヒジキ(3400 ng/g)、乾燥わかめ(2000 ng/g)、乾燥コンブ(1200 ng/g)といった乾燥海産物を紹介している³²⁾。さらにミネラルウォーターからの水分摂取も考慮に入れる必要がある。筆者らの調査¹⁰⁾では、国産のミネラルウォーターと水道水中リチウム濃度の間に関連はなかったが、海外のミネラルウォーターのリチウム濃度は国産よりも有意に高値だった。つまりミネラルウォーターから摂取されるリチウム量を研究モデルに組み込むにはミネラルウォーターの消費量だけでなく産地まで考慮する必要があるが、現実的には困難である。

微量なりチウム摂取が認知症および認知障害の予防に役立つ可能性については疫学研究レベルで示唆されてはいるが、報告はまだ少数で、予防効果の有無を明らかにするにはさらなる調査が必要である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。これらの研究は大分大学医学部倫理委員会にて承認されている。また、本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Blüml V, Regier MD, Hlavin G, et al (2013) Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res*, 47: 407-411.
- 2) Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al (2005) Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause

- mortality in patients with mood disorders : a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 162 (10) : 1805-1819.
- 3) Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, et al (2018) Examining the relationship between trace lithium in drinking water and the rising rates of age-adjusted Alzheimer's disease mortality in Texas. *J Alzheimers Dis*, 61 (1) : 425-434.
 - 4) Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, et al (2011) Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 198 (5) : 351-356.
 - 5) Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, et al (2019) Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment : randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 5 : 1-7.
 - 6) Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, et al (2013) Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res*, 156 : 376-379.
 - 7) Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, et al (2007) Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 68 (3) : 380-383.
 - 8) Hampel H, Ewers M, Bürger K, et al (2009) Lithium trial in Alzheimer's disease : a randomized, single-blind, placebocontrolled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*, 70 : 922-931.
 - 9) Ishii N, Terao T, Araki Y, et al (2015) Low male suicide and lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry*, 76 (3) : 319-326.
 - 10) Ishii N, Terao T, Shiotsuki I, et al (2017) Comparison of lithium levels between Japanese and foreign mineral waters. *CNPT*, 8 : 13-15
 - 11) Kabacs N, Memon A, Obinwa T, et al (2011) Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br J Psychiatry*, 198 (5) : 406-407.
 - 12) Kapusta ND, Mossaheb N, Eترزдорfer E, et al (2011) Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry*, 198 (5) : 346-350.
 - 13) Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, et al (2008) Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 65 : 1331-1335.
 - 14) Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al (2017) Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*, 74 (10) : 1005-1010.
 - 15) Knudsen NN, Schullehner J, Hansen B, et al (2017) Lithium in drinking water and incidence of suicide : a nationwide individual-level cohort study with 22 years of follow-up. *Int J Environ Res Public Health*, 14 (6) : 627.
 - 16) Liaugaudaitė V, Mickuviene N, Raskauskiene N, et al (2017) Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide : a pilot study. *J Trace Elem Med Biol*, 43 : 197-201.
 - 17) Noble W, Planel E, Zehr C, et al (2005) Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (19) : 6990-6995.
 - 18) Nunes PV, Forlenza OV and Gattaz WF (2007) Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 190 : 359-360.
 - 19) Nunes MA, Viel TA and Buck HS (2013) Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 10 (1) : 104-107.
 - 20) Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, et al (2009) Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry*, 194 : 464-465.
 - 21) Oliveira P, Zagalo J, Madeira N, et al (2019) Lithium in public drinking water and suicide mortality in Portugal : initial approach. *Acta Med Port*, 32 (1) : 47-52.
 - 22) Palmer A, Cates ME and Gorman G (2019) The association between lithium in drinking water and incidence of suicide across 15 Alabama counties. *Crisis*, 40 (2) : 93-99.
 - 23) Parker WF, Gorges RJ, Gao YN, et al (2018) Association between groundwater lithium and the diagnosis of bipolar disorder and dementia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 75 (7) : 751-754.
 - 24) Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, et al (2003) GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *Nature*, 423 (6938) : 435-439.
 - 25) Pompili M, Vichi M, Dinelli E, et al (2015) Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World J Biol Psychiatry*, 16 : 567-574.
 - 26) Russ TC, Killin LOJ, Hannah J, et al (2019) Aluminum and fluoride in drinking water in relation to later dementia risk. *Br J Psychiatry*, 14 : 1-6.

- 27) Schrauzer GN and Shrestha KP (1990) Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res*, 25 (2) : 105-113.
- 28) Shiotsuki I, Terao T, Ishii N, et al (2016) Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *J Affect Disord*, 189 : 282-286.
- 29) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Ishii N, et al (2013) Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int J Environ Res Public Health*, 10 : 6044-6048.
- 30) Szklarska D and Rzymiski P (2019) Is lithium a micronutrient? from biological activity and epidemiological observation to food fortification. *Biol Trace Elem Res*, 189 (1) : 18-27.
- 31) 玉利祐三, 土屋和幸 (2004) 海洋魚中のリチウム含有量—生魚, 干物魚及び缶詰魚の調査. *Biomed Res Trace Elements*, 15 (3) : 248-258.
- 32) 玉利祐三, 土屋和幸, 宇野澤景子, 他 (2005) 食品, 食塩, 化学薬品及び炭酸塩鉱物中のリチウム含有量. *甲南大学紀要 理工学編*, 52 (2) : 167-188.
- 33) 寺尾岳, 石井啓義, 塩月一平 (2013) リチウムの自殺予防作用. *臨床精神医学*, 42 (11) : 1381-1387.
- 34) Terao T, Nakano H, Inoue Y, et al (2006) Lithium and dementia : a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 : 1125-1128.
- 35) 吉岡充弘 (2013) リチウムの作用機序. *臨床精神医学*, 42 (11) : 1405-1413.

■ ABSTRACT

Potential power of micro-dose lithium : can lithium prevent suicide and/or dementia?

Nobuyoshi Ishii, Hirofumi Hirakawa, Takeshi Terao

Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine

Lithium, a naturally occurring element, is generally accepted for bipolar disorder and treatment-resistant depression. Recent researches have indicated that lithium may exert preventive effects of suicide and/or dementia. Furthermore, these effects may work even at concentrations much lower than the clinically therapeutic concentrations. In this review, we showed relevant articles regarding the association of trace lithium with suicide, dementia to assess the present state of trace lithium's effect on mental state. Further studies are warranted to investigate whether trace lithium is effective for mental health.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 30-34, 2020)
