

経口摂取アルミニウムの 生物学的利用能 —— アルツハイマー病との関係

D.R.ウィリアムズ

D.R. Williams

ウェールズ大学理学部化学科教授



ご紹介ありがとうございました。きょう私のお話しする講演内容は科学の話です。アルミニウムの科学です。英国における私自身の経験だけでなく、学識者による政府の委員会と英国農業水産食糧省 (MAFF) の経験、それからウェールズ大学での飲料の研究を通しての経験をお話しします。とくに私たちは、一般の国民がアルミニウムに対してどういう認識を持っていて、それをどのように受け入れてきたかを研究しています。それからエドワードソン教授の来日が不可能になりましたので、エドワードソン教授の見解についてもコメントをしてみたいと思います。そして最後にまとめとなります。

まず初めに、大部分の化学物質には自然の摂理があります。人間は1日あたり普通の生活で約1万種類におよぶ化学物質に触れています。それらは新しいものが出てきて、利用が拡大し発展しています。そして、よりよい化学物質というものが発明され、既存の化学物質に対する攻撃もあります。それに対する強力な防衛もあり、以前からの古い化学物質が特別な理由やニッチ市場で残されています。しかし結局のところこのような化学物質は排除されてしまいます。古い化学物質に対する攻撃は、いわゆる環境からの圧力という形で、最も強力な武器を使って行われています。われわれはガソリンの中の鉛、すなわち四エチル鉛が、メチルテトラブチルエーテルに取り替えられたのを見てきています。しかしこの新しいアンチノッキング剤でさえ、完全には安全でないということがすでにいわれています。またフロン類、クロロフルオロカーボン、CFCなどはオゾン層に穴をあけると言われていますが、それがハイドロフルオロカーボン類、HFCsに替わるようになりました。しかし、HFCsを製造するには大量のエネルギーを使うので、この温室効果の増加を止めるための新しい化学物質を発明しなければならない状況にあります。またポリ塩化ビニル、PVCがポリエチレンテレフタレート、PETに取って替わり、ビニルの代わりにポリカーボネートが出てきました。それから石炭、これはエネルギー源ですけども、原子力によって駆逐されています。そして今やそれ以外の代替エネルギー

ギーへ移行しようという強い要望があります。

金属産業においては、青銅の時代がありました。それがときの科学者たちが精練のためのより高い温度を維持できるようになって、鉄の時代に変わりました。そしてアルミニウムになった。ところがアルミニウムに取って替わるものはありません。われわれはアルミニウムに満足している。アルミニウムを現代社会の主要な元素の一つとして維持しようとしているのです。

ギリシャ・ローマ時代以来、少なくとも千年間維持されてきた化学物質にビールがあります。アルミニウムも何年も存続していますが、ビールもまた、何年も存続しています。チーズもそうです。これらは発酵のプロセスを使ったもので、いわゆるバイオテクノロジーですが、何千年の歴史を持っています。これらは長い時間、試験されてきました。これはPR 宣伝がよかったからではありません。PRは何千年も前にはなかったはずで、それでもなぜ何千年も存続しているのか。それは認識される副作用がなかったからです。そして、その有益性が非常に明らかであったから、時代の重みに耐えてきたということです。

では人体をみてみましょう。人体は約25の元素から成り立っています。周期律表の軽元素類で、必須なあるいは有益なものがあります。また別に約30から35の元素が人体には存在しています。これらは必須な、あるいは有益な元素ではなく、低い濃度では害をなさない元素です。つまり、閾値以下の濃度で存在しているかぎり害にはなりません。たとえば人体内にはプルトニウムがあります。これは核弾頭のテストが1960年代に行われていたことで地上に存在しており、地球上に存在している人々は、何らかの形でプルトニウムを持っているということになりますが、人体に何らかの害をなすという心配にはおおよびません。閾値以下であるからです。

さて、アルミニウムは、軽金属で、地上で3番目に多く存在します。興味のあることに、われわれは人間の生涯を通して、およそ約8kgの表土を摂取しています。これは野菜などについている泥や、食肉を通しても摂取されます。その大部分がケイ酸アルミニウムです。生命はその

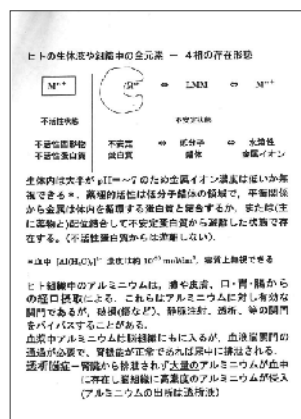


図1 ヒトの生体液や組織中の
全元素 - 4相の存在形態

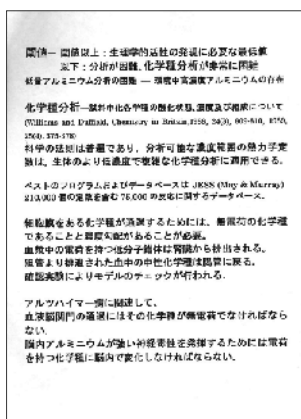


図2 閾値について

進出から何億年をかけて発展してきたので、人体がアルミニウム、またはその他の普遍的に存在する金属を排除する機構を進化させてきたということは、不思議なことではありません。

人間にとって必須なあるいは有益な元素があります。アルミニウムは、現在のところ生命にとって総じて必須だということはいわれていませんが、健全なライフスタイルにとっては非常に大切です。アルミニウムパッケージ、アルミニウム製の航空機、アルミニウム製の椅子、アルミニウム製のプロジェクターなど、人間のライフスタイルはこういうアルミニウムのような軽い元素がなければ不完全なライフスタイルとなります。アルミニウムは比較的大量に存在し、安価な軽元素です。

次のスライドは、科学者、専門家向きで少し難しいかもしれませんが、図1) それぞれの人体にある元素は、四つの異なった形で存在しています。たとえば、遊離していて排出に役立たないもの、それをわれわれは不活性なものと呼んでいます。あるものは蛋白に結合して循環しています。生命にとって最も重要なのが低分子量錯体です。存在時間に対して無視できる平衡計算による金属イオンのことです。アルミニウムの薬理活性、これは他の元素でもそうですが、低分子量といところから発現してきます。この平衡状態をつけた矢印に注目してみると、熱力学、つまり、この平衡の法則によってこのような4層の間を行ったり来たりしている異なる存在形態でのアルミニウム、鉄、銅、セレン、ニッケル、亜鉛の分布を示すことができます。

人体の組織中のアルミニウムは、肺や皮膚、口を通して摂取されます。口から入ると、すぐに唾液の化学物質と反応して、それがさらに胃の中の化学物質と反応します。胃では酸性度が高く、つまりpHの数字は低くなります。そして小腸で胆管からのリン酸塩が加わり、再びpHが上がります。つまり、このような各器官においてアルミニウムのこれら化学種の分布が変化することになります。このことはほかのすべての金属も同様です。

血中に移行したアルミニウムは、組織に向かって動き

ます。それから脳にも侵入するということになります。そのことはこれまで証明ができたことですが、これは血液脳関門の通過が必要です。小腸から血流に入るアルミニウムはごく少量です。25年ほど前に、腎機能が正常でない、あるいは腎機能が作用していない患者の体中に大量のアルミニウムが入り、そして脳に入ったということがありました。しかし、脳組織に過剰なくらいに高濃度のアルミニウムが存在するということは医学の誤解でした。通常のメカニズムをもっている人々では、これらが排泄されます。なぜならば、血液の中に入るアルミニウムというものは荷電し、ただちに腎臓から出て来ます。荷電された金属、低分子量錯体というものを、腎機能が正常であれば尿中に排出することになるので、血中に大量のアルミニウムが蓄積されることはないはずです。

アルミニウムが生理的な作用の閾値を越えて存在する場合、アクションをとらなければいけません(図2)。しかし、これは、透析痴呆症の場合にのみ起こります。私が言う化学種は残念ながらあまりにも低い濃度なので、信頼性のある分析がしにくいものですが、新規生成化学種、いわゆるケミカルスペシエーションの分析では全量をそれぞれの化学種に分けるということを行います。ところが現実には、そのようなことを行うことは結局のところ不可能で、コンピューター・シミュレーション・モデリングをすることが必要となります。

ケミカルスペシエーションというものは、サンプル中に存在するそれぞれの化学種の酸化状態、組成および濃度としてまったく簡単に定義されます。科学の法則を破ることはできません。つまり、平衡定数が一定の濃度を要求する場合には、それが一定の濃度で起こるわけです。環境でも、化学プラントでも、人体でも、一定の濃度が維持されるので、こういう自然の法則を破ることはできません。このシミュレーションのための一番いいコンピュータープログラムが JESS といわれていて、私の共同研究者であるピーター・メイとケビン・マレイによって作られました。それには21万のいろいろな化学定数が含まれています。われわれは1万種の化学種を含む血漿のモデルを徹底

どのように化学種分析を行うか

1. 生体試料より抽出液のそれぞれの金属および結合分子のすべての濃度を分析する。
2. すべての成分を除去し、すなわち金属を完全に不活性な状態にする。
3. この残りが化学種であり、金属イオンと配位子、平衡の法則によって決定する分子の質量や結合分子の質量を計算する。
4. JESS, MTEC 等のソフトウェアで質量分布を計算する。生体試料の JESS 等では、あるいはイオン濃度のよう特定のイオンが分析されていればこの計算が早く進むこともある。
5. 計算を行うための定数はプログラムに組み込まれたデータベースにある。
6. この計算結果を抽出液、尿、血漿、血清、尿、脳脊髄液などにそれぞれに適用して計算を行う。
7. 金属の電荷が中性の状態で、定数定数があれば、計算によって生体試料の金属とすべし可能である。
8. 電荷を種々の溶液中に置くか解離させて同様に計算される。
9. 化学種分析のモデルと、それぞれのパラメータに対する感度について検証し、検証し、可算性にはほぼ必ずしも検証される。

図3 どのように化学種分析を行うか

的に計算して、別な金属が添加された場合や過剰な金属が追加された場合、医薬品、汚染物質が加えられた場合の系の妨害を証明することができます。電気的に中性の化学種は、組織の方に通過させることになります。荷電種は腎臓から排泄されるようにします。この血液脳関門を通過するには無電荷である必要があります。少量のアルミニウムが血中に入りますが、それが電気的に中性でなければ、組織中に侵入していくことはできません。モデルによりますと、血中のアルミニウムは通常荷電しているのです。腎臓を通して排泄され、脳の中には入って行かないのです。しかし、コンピューターモデルにすべてを依存すべきでないことは言うまでもありません。われわれはやはり多くの時間を費やし、実験によってモデルをチェックしなければならないと思います。

まず第一に、ケミカルスペシエーションを決定するため、それぞれの金属の全濃度と各配位子を分析しなければなりません(図3)。反応しない不活性のものを除去します。残るフラクションは置換活性な不安定フラクションと呼ばれるものですが、それを化学の法則である平衡定数を使って決定します。それからコンピュータープログラムとデータベースを動かします。酸度、pH、またそれぞれの液体の中に、どのぐらいほかの金属が存在するかを測定します。そしてこの計算を繰り返します。それぞれの液体について、つまり飲み物や食べ物などが唾液で、胃で、腸で、尿などで、通過する場面についてこの計算をします。電荷した錯体は生体液中に残ったり、腎臓によって排泄されたりします。たくさんテストを行って、このモデルが信頼性があることを確認します。そういう確認実験によって、モデルのチェックを行っています。

二つの例をあげてみたいと思います。まずミルク中のアルミニウムのケミカルスペシエーションをみると、牛のミルクでは、90から280 μ g/リットルのアルミニウムが含まれています。女性の母乳では、牛乳の20分の1ぐらいのアルミニウムを含んでいます。すなわち母乳は牛乳よりアルミニウムが少ない。ときには赤ちゃんは大豆ベースのミルクで育てられる場合もありますが、

大豆では、母乳の100倍のアルミニウムが含まれています。このことはとくに未熟児にとってその系に挑戦することになります。しかしながら、ミルク中のアルミニウムは、われわれのコンピューターによる研究、それからラボ分析によりますと、主に荷電錯体で、88%が荷電されています。したがって人体には侵入しないということになります。胆管中のリン酸塩に到着すると、それがリン酸塩錯体に変化することになり、そこで、再び荷電されるということになります。

つぎに、アルミニウム缶やアルミニウム樽中のアルミニウムというものをみてみましょう。まず穀物、たとえば米や大麦は土壌で育つことからアルミニウムを含んでおり、大麦には1,900から8,000ppbあります。それから醸造作業で使われる水は、アルミニウム含有量がたいへん低く、現在、最大許容量は200ppbとなっています。それでさえ現在は50ppbに減少させられています。アルミニウム製の樽などは、これは内側が塗膜で覆われていますが、もしかしたら何度も利用されて塗膜が破壊されているかもしれません。ビールは通常pHが低く、ビールのサンプルが悪い場合であってもpHが4ぐらいと、アルミニウムへの腐食性は弱いので、アルミニウムの溶出による人体への悪影響を与えることはありません。

私たちは36醸造所の300のサンプルを測定し、アルミニウムの摂取量を最悪のビールからいろいろと測定してみました。最悪の場合で、1日ビール5リットルを75年間飲み続け、かつ腎機能障害があると仮定しました。最悪のケースを使って、ある理論を否定するというやり方です。このような状況でも、われわれは再び、この化学種というものはアルミニウムが血中に侵入することを許さない、つまり血液脳関門を通過することを許さないようになるとの知見を得ました。

これを飯塚先生のデータと比べてみると、制酸剤錠、これはアルミニウム2,000mgに相当しますが、ビール2,000リットルを1日あたり飲むことになります。全体量ということでいえば、ビール中の全アルミニウム含有量は脅威ではないということになります。

表 1. ビール中のアルミニウム濃度；他の飲料、食物との比較（文献3より）

製品	アルミニウム濃度 (ppb)
ビール（メディアン値）	100
コーラ（アルミ缶）	110
コーラ（プラスチック缶）	30
お茶	3,600
コーヒー	10
牛乳	10
母乳（母乳食）	980
スポンジケーキ	1,150,000
スコーン	320,000
果パン（ライ麦パン）	3,300
ビスケット	2,400
ハンバーガー	1,500

図 4 ビール中のアルミニウム濃度：
他の飲料、食べ物との比較

ビールを飲む、これは人間と同じくらい古い歴史があります。いろいろな背景がありますが、18、19世紀ぐらいの水があまり安全でない時代には、みんなビールを飲んでいました。

ビールは炭水化物から作られます。ヨーロッパでは大麦を使い、この大麦を発芽させ、麦汁とし、ホップを加え、発酵させると、炭水化物がアルコールになります。この発酵が上層で行われた場合にはエールという名前になって、下層の場合にはラガービールと呼ばれます。われわれはこうしたいろいろな種類のビールを研究しました。これらのビールが唾液や胃液、膵液あるいは腸液と血漿と混ざったものを調べました。単純な形の単量体、コロイド状のもの、それからアルミニウムの格子形状のものも調べました。その結果、十分なクエン酸がある場合にかぎり、アルミニウムと鉄の錯体形成が起きます。これはアルミニウムと鉄は人体の中で同じような挙動を示すことからです。胆汁はリン酸を付加し、リン酸アルミニウムの沈殿を生じます。また血漿中の電荷を持つ化学種は腎臓を介して排泄されてしまいます。ほとんどと言っていいくらい、血漿中にアルミニウムは入りません。入ったとしても腎臓で急速に効率よく排他されてしまいます。安全性の幅ということ考えると、毎日5リットルのビールを75年間飲み続けるとすると、この場合で安全率は200倍です。ビール中のアルミニウムで害を受けるという場合には、5リットル×200倍ということになり、毎日1,000リットルのビールを飲まなければいけません。200×75年間、すなわち何千年という年齢を生きなればいけないことになってしまいます。アルミニウムに関して、ビールというものを否定することができる。最悪のケースを想定しても安全率は十分ということになります。

樽ビールの中にはあまりたくさんのアルミニウムは含まれていません。缶ビールにはアルミニウム缶の場合も、ブリキの缶の場合もあり、日本では両方あると思いますが、私は広範囲にわたってビールを調べてみました。300種類以上ものビールを調べましたが、ppbの範囲で、非常に低い濃度となっています。アルミニウム缶とブリキの缶

を比べてみると、アルミニウム缶の方がブリキ缶より若干高いのですが、概してアルミニウム缶にせよブリキ缶にせよ、アルミニウムがビールの中に溶出するというのは非常に低く、ppbのレベルでしかないということがわかります。

それでは、ほかの食べ物で試してみる（図4と、100ppbのアルミニウム濃度のビールに対してコーラが同じくらいで、お茶は大幅に高い濃度となっています。あらかじめ調合されているケーキミックスになると数千倍もの濃度になっています。これはアルミニウムを加えることによってミキシングをやりやすくしているからです。ちょうど潤滑パウダーのような役割を果たしています。また、スコーンなどもそうですので、ビールと比べて何万倍もの濃度を持っているということになります。

ビールの中でさまざまな化学種をみると、電荷を帯びていないものが危険なものとなりますが、アルミニウムの摂取量が食物を通して増えたとしても沈殿するアルミニウムが増え、生体利用できなくなります。摂取量が増えてもそれに比例して排泄も増えれば、結果として吸収されないわけですから害はないということです。

どんどんアルミニウムを摂取しても、水酸化アルミニウムあるいはリン酸アルミニウムとして沈殿してしまえば、血中には入り込まないので安全ということになります。ケーキミックスやビール、制酸剤であろうと、自然の摂理が沈殿反応という偉大なる防衛機構を持っているので、生体で利用されることはありません。

サザンプトン大学病院で行われた実験と、英国農水省（MAFF）が行ったものがあります（図5）。1993年の結果です。食品からのアルミニウム平均摂取量ですが、英国においては1日あたり3.9mgです。日本の数字より若干低い程度です。WHO（世界保健機構）、アメリカのFAO等が週間許容摂取量というものをしました。これだけ摂取しても大丈夫だという量ですが、この20%に過ぎません。閾値の1/5です。またEU諸国においては、水の規制としては1リットルあたり200mg/リットル以下です。飲料は通常アルミニウム摂取量での寄与率は51%です。パンや

<p>英国農水産省 (MARA) 食品中のアルミニウム (No. 32, 1993) 食品からの平均摂取量 3.0 mg/日 = 年間許容摂取量の 1/8 (AOV750)</p> <p>飲料 水の濃度 200 mg/L 以下 飲料: ~ 81%, パンやシリアル: 27% 飼料・飼育料: 食品の 3-8 倍含まれるが吸収はわずか</p> <p>食物中の化学物質の毒性に関する英国の委員会 - アルミニウムを含む添加物の使用について警告は必要はない。</p> <p>1988 年 7 月、コーンウォール州カムルフォードの貯水池に 20 トンの硫酸アルミニウムが投入 ・数日間の下痢、嘔吐、腹痛、疲労、発疹 ・アルミニウムによって銅が遊離 ・一部の人は 100 mg/L 超え 200 mg/L 超えを摂取 ・100 mg/L 以上は水質上の問題で、健康に害はない ・専門家 - 水の汚染が健康の原因ではない ・被害者は当局を告訴、訴訟金が支払われた</p>

図 5 英国農水産省による
アルミニウム平均摂取量

<p>アルツハイマー病</p> <p>主たる死因 - 心臓病、癌、脳卒中、アルツハイマー病</p> <p>費用 - 16000 - 18000 ポンド/人/年 英国 35 万人で 60 億ポンド/年</p> <p>21 の薬剤 - 5 年の進行遅延でアルツハイマー病患者は半減</p>
--

図 6 アルツハイマー病について

経口摂取アルミニウムの
生物学的利用能 ——
アルツハイマー病との関係

シリアルは 27% になるということです。さらに制酸剤、鎮痛剤には、含有量が高いものがあります。しかし吸収では非常に少ないといえます。英国の政府機関が飲料や食品の中のアルミニウムを調べたのですが、アルミニウムを含む添加物は通常の食品よりも高い値であっても、その使用についての再検討の必要はないという結論に達しました。またイングランド南部コーンウォール州カムルフォードの貯水池に 20 トンもの硫酸アルミニウムが誤って投入されてしまった事故がありました。間違ったパイプが使われてしまったのです。その結果、数日間の下痢、嘔吐、頭痛、疲労、発疹が起きました。1988 年 7 月のことです。アルミニウムによって銅が遊離してしまったため、銅過剰症を引き起こしました。こうした症状は数日続きました。通常、食品からの 1 日あたり摂取量は 3mg であるのに対し、この時の摂取量は 10 から 50mg/リットルで、多い場合は 100mg になりました。政府の専門家は水の汚染が病気の原因ではないと結論づけました。しかし、国民はそうはみなかった。被害者は水道局を告訴し、その結果、銅を過剰摂取したことによって引き起こされた症状に対し、保険金が支払われました。

さて、飲み物をみると、お茶の濃度が高いということがわかります。ビールと比べても、お茶の方がはるかに高い。黒パンやビスケットなども高いです。すなわち母乳やビール中のアルミニウム濃度は心配要らないということになります。

多くの食べ物、飲み物の例をあげることができますが、つぎにアルミニウム添加物をみてみると、1989 年、添加物が食物中の主なアルミニウムの源だと WHO は発表しています。乳化剤や抗凝固剤であったり漂白剤、二酸化炭素のガスを利用するふくらし粉であったりします。保存剤、酢づけ、インスタントコーヒー、粉ミルク、クリーム、食卓塩、パンなどにアルミニウム添加物が含まれています。これらが EU においては使用が許されている E ナンバーの付いた 4 種類の添加剤です。制酸剤を常用している人は、長期にわたって 1 日あたり 2,000mg まで摂っています。しかしこれらの人が、投与してない群と比べて長期暴露

でアルツハイマー病になりやすくなることはないという研究者は結論づけています。制汗剤ですが、皮膚の毛穴が水酸化アルミニウムによってプラグされ、汗を抑えるというものです。アルミニウムの量としては多いのですが、皮膚からは吸収されません。さて、もしルバーブのような酸性の非常に強い食品をアルミニウムの鍋で調理するとどうなるかということですが、通常の一人あたりの食事 100g を摂ったとして、4mg のアルミニウムが含まれるに過ぎません。もし表面処理された鍋で調理した場合は、相当下がります。繰り返しますが、われわれの研究でも WHO の推奨レベルを上回っていても、アルミニウムは生体学的に利用されず人体を通過することがわかっています。

それでは、つぎにアルツハイマー病との関係について私の意見を述べます (図 6)。ヨーロッパで死亡診断書に記載された主な死因には四つのものがあります。心臓病、癌、脳卒中、これは脳の血管障害が引き起こすものです。そしてアルツハイマー病があります。アルツハイマー病においては、患者一人あたり年間 1 万 6,000 から 1 万 8,000 ポンドかかります。英国では、アルツハイマー病と診断された人が 35 万人いるので、年間あたりの医療費は 60 億ポンドとなっています。アルツハイマー病の進行を抑えるとされている市販薬は 2 種類あります。もしアルツハイマー病の進行を 5 年間遅らせることができると、アルツハイマー病患者の数は半減します。そうすると、その後 10 年間でアルツハイマー病になる患者数に相当することになり、これは治療というよりはむしろ死を遅らせるという効果に過ぎません。

事実、アルツハイマー病においては家族性というものがあります。家族の中でアルツハイマー病で死亡した人がいたり、徘徊して家がわからなくなってしまう人がいる場合には脳を調べて遺伝子との関係などを調べます。一方これに対して正常な老化があります。正常な老化によって知的能力が減退し、わずかながら記憶障害が出ます。アルツハイマー病の患者の場合、アルツハイマー病でない患者に比べ、より著しい精神障害が出ます。あ

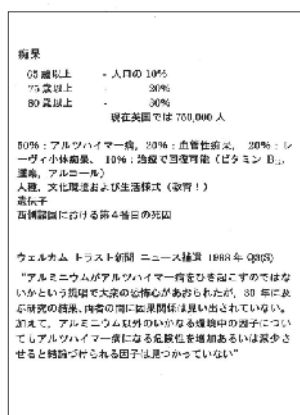


図7 英国の痴呆に関する統計

るいは記憶力の欠損や見当識障害というものも出てきます。どこに行こうとしているのか、どこから来たのかわからない、あるいは日常的な作業ができないという状況になる人もいます。これは病気によって脳の機能代謝能力や補修能力が損なわれてしまうことによるものです。

しかし実際みてみますと、痴呆は癌と同じように幾つかのグループに分けられます。痴呆には60種の疾患が認められていますが、アルツハイマー病の診断は不確実なものがあります。死ぬ前に確定することが難しい。確定するには、死亡後に脳の神経組織を顕微鏡で見る必要があります。このようにして確定した割合は、55%がアルツハイマー病による老人性痴呆といわれています。そして25%が脳血管性の痴呆といわれています。

ところで、アルツハイマー病の名前の由来ですが、フランクフルト大学のアロイス・アルツハイマー博士からきています。その頃彼はハンブルグに移り、クレペリン教授と共同研究をしていました。彼は5歳の患者、アウグスト・Dという、これは名前を伏せているのですが、この患者を診ていました。56歳で亡くなった方です。患者の死後、ハンブルグに脳の細胞を送り、分析しました。1910年のことです。そしてクレペリン教授が非常にスペクトルの広い初期痴呆であるこれらのグループの患者をアルツハイマー病と名づけました。つまりアルツハイマー病というのは、老人性痴呆のさまざまな種類のうちの一つに過ぎないというのが、医者でない化学者としての私の持論です。

これ(図7)は、英国全体の痴呆に関する統計です。65歳以上では10%が痴呆に苦しんでいて、75歳以上だと20%、80歳以上で30%となっています。現在、英国全体では75万人の痴呆症患者がいるといわれています。そのうちの半分の35万人、先ほども出てきましたが、この人たちがアルツハイマー病とみられています。そしてこのほか、他の痴呆のタイプということになります。このうち10%が治療可能、つまり可逆性のあるものです。実際、ビタミンの欠乏によるもの、あるいは脳腫瘍によるもの、アルコール、ドラッグのやり過ぎといった場合です。また、

特定の人種によってはリスクが上がることもありますし、文化環境や生活様式によってもリスクが高まる場合があります。教育を受けることでアルツハイマー病にかかりにくくなるというような傾向はあるようです。すでに述べましたように西側諸国においては第4番目の死因となっています。

大きな慈善団体にウエルカム・トラストがありますが、ウエルカム財団は1998年に、世界で第一線の研究者によるアルツハイマー病に関する大きな会議を開き、そこでの結果を小冊子にしています。それによると、アルミニウムがアルツハイマー病を引き起こすのではないかと提唱で、大衆の恐怖心がおおれましたが、30年におよぶ研究の結果、アルミニウムとアルツハイマー病との間の因果関係は見出されていないという結論を出しました。また、アルミニウム以外のいかなる環境中の因子についても、アルツハイマー病になる危険性を増加あるいは減少させると結論づけられる因子はみつかっていないと書かれています。

それでは、アルツハイマー病の疫学というのは世界中にあるのでしょうか。グアム島ロタで行った疫学調査をみると、アルツハイマー型痴呆であるパーキンソン病、ALS筋萎縮性側索硬化症の患者のうち、22人がアルツハイマー病と診断され、そのうち60から80%が剖検で確定診断されました。そこでの人々は確かにアルミニウムをたくさん含んだ土壌を食事といっしょに摂っていますが、そのことがアルツハイマー病を引き起こすことには必ずしも結びつきません。ノルウェーで、10万人について調査がおこなわれました。水道水に含まれているアルミニウムが0.02mg /リットルというたいへん純度の高い水を飲んでいる人は、1万人あたり32人がアルツハイマー病でした。一方、オスロ近郊の0.2mg /リットルという比較的アルミニウム濃度の高い水道水を飲んでいる地域では1万人あたり43人でした。アルミニウムの濃度で10倍の開きがあったのですが、発症数ではわずかの増加でした。したがって、この調査の結果、アルツハイマー病との間の因果関係に統計学的有意性は見出されませんでした。

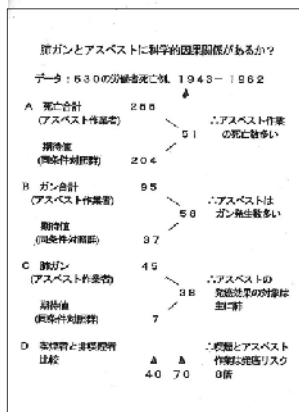


図8 肺癌とアスベストに
科学的因果関係が
あるか？

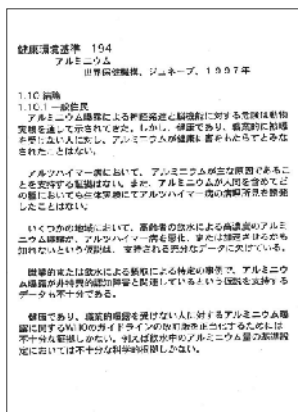


図9 WHOによる健康環境基準

酸性雨の影響でアルミニウムが遊離し、それによって魚のカルシウムが遊離されることを皆さんはご存じだと思いますが、そのことをノルウェーで15年以上にわたって調査したものがあります。ここでも特定のパターンは見出されませんでした。英国、フランス、カナダでのアルミニウムと水道水の関係は主観的かつ多様なパターンでした。

つぎに制酸剤ですが、ラットに体重 1kgあたり30mg、ヒトであれば70kgの体重の場合 $70\text{kg} \times 30\text{mg}$ 、すなわち1日あたり2g相当ですが、これだけの制酸剤を投与したらどうなるかというような調査も行われましたが、アルツハイマー病のような症状は観察されませんでした。結論としては、加齢と遺伝的要因のみがアルツハイマー病の危険因子として確立されているに過ぎず、環境の要因というのは要注意ということです。今のところ科学的な調査で証拠となるデータは出ていないからです。

1991年にチバ財団がキャメルフォード水道水事件、グアム、ルウェー、オンタリオの論争を背景にした脳症に関する疫学調査を行いました。アルミニウムとアルツハイマー病を結びつけるような疫学的リスク因子は何も出なかったということです。アルミニウムとアルツハイマー病の危険指数は1.5とたいへん低い値です。これに対して、たとえば、喫煙と肺癌の危険指数は40ですから、かなり高いということになります。

先ほど話をしましたが、アルミニウムはアルツハイマー病の原因なのか、あるいはアルミニウムがシステムの中にとどまり、これまで損傷があったところにとどまるのかということに関しては、証明も否定もされていません。ウェルカムトラスト・ニューズレターによりますと、アルミニウムとアルツハイマー病に関する30年間の研究の結果、関連は見出せずとなっています。WHOは公衆の健康に関して再考すべき科学的な根拠はないと考えていると述べています。つまり、心配の必要はないということです。

それでは、ここで疫学的なリスク・ファクターの因果関係をみてみましょう(図 8)。こちらは理解するのにやさしいものではありませんが、アスベスト業界で作業している人

たちの古い死亡例のデータをみて死因を調べました。そしてこれをアスベスト業界以外の人と比べました。期間
 は20年間で、255人業界の人が死亡しました。これに
 対して、コントロール・グループでは204人が死亡したとい
 うことなので、51人のプラスになります。したがって、アス
 ベストはより多くの人を殺すという結論が出ます。では、
 どんな原因で死亡したかを癌でみてみましょう。アスベ
 スト業界の癌とコントロール・グループの癌は、95対37でし
 た。アスベストは高い確率で癌を誘発するという結論が
 出せます。肺癌の項目をみてみると、アスベスト業界の
 方が38人も肺癌の死亡数が多くなっています。そして喫
 煙者と非喫煙者で比較してみると、疫学的なリスク・ファ
 クターとして前にも述べましたが、40という数字が出てき
 ます。つまり、この業界の中で働き、かつ喫煙者であれ
 ば疫学的なリスク・ファクターが70になるということがわ
 かります。ここでは直接的な科学的因果関係があるとい
 うことです。一方、アルミニウムとアルツハイマー病との因果
 関係はほぼ1ですから、つまりこれを統計学的にいうと、
 科学的因果関係はないという数字だといえます。

WHOは、このような結論を出しています(図9)。アルミニウムが健康被害を引き起こすことはない。そして、科学的因果関係は証明されていないとあります。証明するためのデータは不十分だということです。飲料水の中のアルミニウムが危険要因だという証拠はないということが次々と書かれています。

仮にあなたが爆薬原料のアルミニウム粉末を作る仕事をしているとしましょう。実際、この仕事で作業者にアレルギー反応が起きるといわれています。ここでそのことを生物学的利用能から話すつもりはありませんが、花火の製造におけるアルミニウムの粉末の暴露を受けた場合には、肺に影響が出ます。しかしながら、アルミニウム粉末は体内循環を行わないので、肺繊維症を引き起こすだけです。またアルミニウムダスト業界で働く人は喘息の危険があるということです。通常の食事からのアルミニウム摂取では因果関係はないということです。それらがWHOの知見です。



図 10「パンチ」 1920年

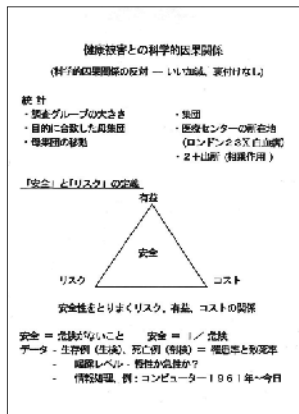


図 11 健康被害との科学的因果関係

これ 図 10)は、英国で当時たいへん有名だった 1920 年の「パンチ」という雑誌です。その今から 80 年前の表紙に、「食べ物人がつくる」と書かれています。1940 年、私の祖母は次のようなアドバイスをしてくれました。野菜を食べなさい。野菜は土の中にある微量元素の淵源になります。そして、外へ行って遊んで、新鮮な空気を吸って、十分運動をして楽しみなさい。笑顔でリラックスして楽しみなさい」というふうに言いました。おそらくこれは、私がこの 50 年間の間でもらった最大のアドバイスだと思います。ほかにどんなアドバイスがあるか、ちょっとみてみましょう。

150 年前の典型的な英国人の絵をみると、太り過ぎているし、ビールを飲み過ぎているし、たばこも吸い過ぎている。しかも汚い環境で働いていて、ペットも家で飼い、そして私たちはこの伝統を崩さないで最後まで続けるのだという主義で、平均寿命は 40 年ぐらいでした。死亡診断書というのは、英国の場合 1840 年代に始まりました。ジョン・スノーという人が最初に死亡診断書を出したのですが、1840 年に生まれた人は 40 年の余命しかありませんでした。150 年後のきょう、われわれは 80 年も生きると言われ、女性は男性よりもちょっと長く生きると言われています。しかも最近では健康補助食品などが出てきています。しかしこの進化というのは、化学の発展、つまりよい薬類であるとか、よい健康管理、よりよい抗生物質のようなものや、よりよい生活様式、つまり、よりよい洋服、よりよい輸送手段、よりよい建設資材によってもたらされたという背景があります。そういったことによって余命が倍加しました。健康補助食品などは、英国の場合非常に金がかかるようになっていますが、それが果たして有益なのかどうかということとはわかりません。私たちは、銅や亜鉛やセレンウムを、それからいろいろな有機物をもっと多く買うように言われています。しかしこれは有害です。また、たくさんのお金を払って酸素発生器を買い、吸入することを勧められているというような、なんの証拠もない話もあります。もちろんユーモアもあるわけですが、たとえばこのような時事漫画がインターネット上に出てい

ます。皆さんにもご紹介したいと思いますが、これは椅子に座った老人たちで、何回もシチュー鍋のアルミニウムが私たちが痴呆にしたのかどうかなんていうことを言っていますが、これは全部ジョークで、時事漫画です。アルミニウムとアルツハイマー病の関係についてのジョークは政府機関、そして WHO などが因果関係がないということを示した後でも、このような形で続いています。

では、科学的な因果関係というテクニカル・タームですが 図 11) これはある種の俗説や無秩序な話や、逸話のようなものと反対で、正しい統計に基づかなければなりません。したがって、調査グループは非常に大きな集団で、しかもその集団は人口とうまくマッチしていかなければなりません。さらには、その人口の移動というものも考慮し、母集団が何であるかをしっかりと定義しておかなければなりません。たとえば白血病の例をみると、ロンドンの 10 万人の人については他の地域に比べ 23 倍の白血病患者がいます。なぜなら、ロンドンに癌の病院があるので、白血病患者たちがロンドンに移動してくるという人口統計があるからです。もちろん彼らはロンドンで亡くなるため、その死亡はロンドンで登録されることになります。それぞれの自分の出身地に登録されるわけではありません。そういう問題があるので、二つの異なる、たとえば感染と、それからさまざまな出どころというものがあつた場合、その相乗効果を相関付けることは実際のところ非常に難しいことです。

私はあえて「安全」という言葉を使います。安全とはある種のリスク間の妥協の産物です。そこで安全とリスクの定義ですが、なぜそのリスクをとるのか、どのぐらいのリスクにはどのぐらいのコストがかかるのかということ計算するリスク利益分析が非常に大事になります。辞書を引くと「安全」とは「危険からわれわれが回避できる」という意味で、リスクの相互関係が重要になります。それでは科学的因果関係というものを考えたときには、罹患率、つまりそれは生活様式の質ですが、それと死亡率との関係をどうみていくのか。たとえば先ほどの白血病の母

はあまりにも小さ過ぎたということになります。何千というデータ・ポイントを本当は使わなければいけなかったのです。そうすれば平均的な分布ができたかもしれません。すなわち「母集団」というのは、統計的でなければ使ってはいけないということになります。

同様に英国の厚生省ではリスクをこのように定義しています。非常に高いリスクというのは年間 100 分の 1 である。たとえば家の中でハシカや天然痘に子どもがかかるということや、1 日 10 本のタバコを吸って死ぬ。これは 100 分の 1 のリスクということになります。あるいは自然のリスク、たとえば 40 歳の人というのは、今年死ぬ確率が 1,000 分の 1 ということになります。私はもう 60 歳近いですから、今年私は 200 分の 1 の死亡リスクを持っているということで、これは自然の原因で死亡するというようなリスクになります。100 万分の 1 というのは無視できるリスクということになります。たとえば落雷で毎年死亡するなど、そういったことを無視できるレベル、イコール安全というように政府は定義しています。安全というものは毎年死亡するリスクである 100 万分の 1 以下の機会として定義されます。

つぎに元素の周期律表をみると、アルミニウムは私たちの健康と生活様式に交わっています。アルミニウムのいろいろな利便性といったものを無視して私たちの生活は成り立ちません。食物の中にも自然に入っています。しかしそれを必ずしも吸収しているわけではありません。緩衝物、食品包装、食品添加物などにはアルミニウムが入っています。ただし、アルミニウムは必須の元素として証明は未だされていません。健康管理を目的とした広範囲の薬剤に使用されていますが、積極的に売られていません。たとえば歯磨きの中にも、制汗剤の中にも、それからさまざまな制酸剤、薬剤の中にも使われています。しかし銅や亜鉛、セレンウムを摂りましょうと言わないのと同じように、アルミニウムを摂りましょうとは言いません。さらに、科学的な論文の中に、これは本当の意味での科学的な論文ということになりますが、アルミニウムとアルツハイマー病に関する論文の減少がみられます。1988 年には 250 であったのが、94 年には 90 になり今はほとんど

ありません。

コンピューターでダイアルアップできるものをご紹介しますと思います。これは元素の周期律表ですが、コンピューターの「web elements.com」というところに載っています。先ほど言いましたようにヒトの体内にはこういった元素が入っていて、1 億分の 1ppb の対数で体内に存在しています。たとえば、炭素、酸素、窒素の濃度が高い、それからセレンウムや亜鉛などの遷移元素の濃度が低いということがわかります。そしてアルミニウムがあります。こういった元素は必須元素ですが、アルミニウムは必須元素ではありません。その濃度はボロンと同じような濃度です。したがって、自然というのはアルミニウムの利点を利用していないということになります。皆さん研究所や家庭に戻りましたら、ぜひこのアドレスにダイアルアップしてもらいたいと思います。そこでは元素の化学構成や、生化学といったものがわかります。自分自身の体重を計算して、どのぐらいの元素が自分の体内に存在するのかということとそこから算出することができます。体内のこういった構成を全部足して、そしてそれをお店で買う場合、一番安ければ 120 米ドルぐらいで買えます。もちろん生命というのはそれよりずっと複雑だということはあたり前ですけれども、

先ほどエドワードソン教授のアブストラクトに簡単に触れたいと言いましたが、2000 年のエドワードソン教授の立場で紹介しましょう(図 13)。エドワードソン教授はアルミニウムとアルツハイマー病の関係を 30 年間ほど追究してこられました。最初のアブストラクトでアルミニウムと健康の関係を言及していますが、とくに腎臓機能に障害があった場合、たとえば非経口経路で摂取されたときには問題があるということで、多量のピロフォルリックアルミニウムの粉塵問題などもあげています。それから、キャメルフォードのこともふれおり、結論としてアルミニウムのアルツハイマー病の危険因子としての議論で、完全に可能性は排除できないといっています。つまり私も言いましたが、完全に反証することはできないということです。その病的変化というのは環境リスクとは考えにくく、環

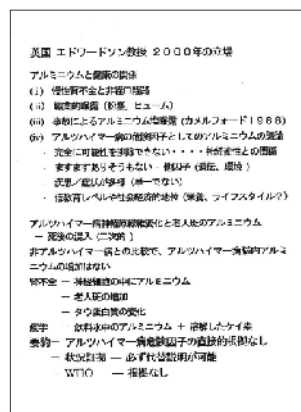


図 13 エドワードソン教授の
アブストラクト

境というよりもむしろ遺伝子的な要因の方が多い。また教育レベルや社会経済的地位も関係があるというようなこともおっしゃっています。彼は老人班や神経原線維の変化の中にアルミニウムが存在することを最初に発見した人ですが、検視をしたときに、死後に混入した可能性もあるというようなことも研究で示しています。われわれが研究所でアルミニウムの分析をする場合には、誰もその日に研究所の中で紙をちぎることはできませんし、当然のことながらタルカンパウダーやデオドラントのような汚染源となるものをつけてはいけません。なぜならアルミニウムはいたるところにあるからです。結論としてエドワードソン教授は、アルツハイマー病の危険因子としてアルミニウムの直接的根拠はないというように結論しています。そして、アルミニウム以外の代替説明というのは必ず可能だといっています。汚染された検体があることは認めています。それからWHOも根拠がないといっているということも引用しています。エドワードソン教授は20年以上もこの問題にかかわり、このような結論を出されました。

最終的に、アルミニウムとアルツハイマー病の科学的因果関係は証明されていないと言いたいと思います。アルミニウムがアルツハイマー病に関係があるとする仮説に対しては、必ず代替の説明が存在します。病理学的研究はすでに20年におよびますが、アルツハイマー病が起きている際の局在化されたアルミニウムがそこに存在するよう思えても、老人性痴呆の脳での沈着とも考えられます。アルミニウムが必須のものでなく、広範囲に存在していること、つまり本質的な生化学においてのアルミニウムをみつけることができないことも背景にあります。ヒトはアルミニウムに対して、抵抗性といったものを獲得できるように進化しています。アルミニウムは無機化学的にみれば酸化アルミニウムの不動態被膜をつくっています。一方、生化学からみた安全側面として、溶解度が小さいこと、効率的な排泄などが説明できるケミカルスペシエーションで保証できることがあげられます。最終的な防御としては、血液脳関門を通して荷電化学種は侵入しないということです。それらは腎臓を通して排出

されます。

アルミニウムは多くの健康管理製品として多用されています。そして航空機の軽量化、生活用品の軽量化に多大な貢献をしています。このように、アルミニウムは徐々にその有益性が判明してきています。DDT、あるいは青銅やエチレンジアミン、酢酸などと同じように。ただし水の規制値であるとか、あるいは透析においては管理が必要です。

15年間ほどアルミニウムの研究をしてきた私としては、その有益性は未知の副作用よりはるかに大きいということと言いたいと思います。副作用があった場合、これは完全に研究し尽くされていますし、そしてそれはアルミニウム依存性ではないということで除外されているということもつけ加えておきたいと思います。

日本の科学者、日本の皆様とお話してできることをたいへん私は楽しんでおります。ご清聴ありがとうございました。

(同会) エドワードソン先生が欠席となりまして、ウィリアムズ先生にお話の最後の部分でエドワードソン先生の分も含めてお話しいただきました。アルミニウムの難しさは、いろいろな分子種によってその作用が異なる。ウィリアムズ先生からは、4種類のインアクティブなものから水溶性イオンの状態のものまでを区別し、低分子の錯体というようなアクティブな状態のときが一番生物学的な作用を出すだろうということを教えていただきました。実際にアルミニウムが体内に取り込まれるときにそれが電荷を持っているか持っていないかによって、取り込まれることもあるし、脳内に入ること尿中に排出されることもある。そういうことを踏まえて、基本的にミレクやピールなど、われわれが日ごろ摂取しているものの中にあるアルミニウムはそれほど有害とは考えられないということをお話になりました。それから、制酸剤やいろいろな添加物の中にアルミニウムがたくさん入っているということや、まったくの事故でしたが、カメルフォードで大量のアルミニウ

ムが水の中に入った事故の後も、とくに大きなアルツハイマー病に関係するようなことがないということをお話になりました。

きょうの先生の立場の中で一番私たちが学ぶべきところは、安全というものをどのように定義するかということだと思います。もちろん、何らかの疑わしいものがあるときに、それがゼロであれば安全ということは非常にわかりやすいけれども、実際に、たとえばこのアルミニウムのように地球上に非常に普遍的にあるものに関しては、有益性、リスク、コスト、そういうものを全部評価した上での安全性というものを考えなければならないということです。これまでの因果関係ということについてもあまり科学的に検討されずにきた傾向があって、厳密にその因果関係をいうためには一定の要件を満たしたものでないといえないだろう。そのような観点に立つと、現在のところアルミニウムについてコーザルなリンクというものが証明されたとはいえない。それは、おそらくエドワードソン先生も同じご意見だろう。そのようなお話だったと思います。

