

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07605

研究課題名（和文）認知症予防に着眼した日本全国を対象とした調査：水道水リチウムの効果

研究課題名（英文）A nationwide survey in Japan focusing on dementia prevention: the effect of lithium in drinking water

研究代表者

石井 啓義 (Ishii, Nobuyoshi)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：00555063

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：リチウムは認知機能低下予防や認知症発症リスクを低下させる効果を有することが近年の臨床研究で示唆されている。本研究では、水道水や血液に含まれる微量なリチウムが認知症を予防するという仮説を検証することが目的であった。この仮説通りの結果は得られなかったが、男性の血中リチウム濃度と言語記憶は有意な負の相関を示した。微量なリチウムが認知機能低下の進行予防に役立つ可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療濃度のリチウムが認知機能低下予防や認知症発症リスクを低下させる効果を有することが近年の研究で示唆されているが、微量なリチウムと認知症および認知機能に関する研究報告はいまだに少なく、一致した見解が得られていない。今回の結果は「水道水や血液に含まれる微量なリチウムが認知症を予防する」という当初の仮説を支持するものではなかったが、中高年者の認知機能に対して負の相関を示した。将来的に微量なリチウムにより認知障害が予防できる可能性を示唆したことで社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：Recent clinical studies suggest that lithium has the effect of preventing cognitive decline and reducing the risk of developing dementia. The purpose of this study was to test the hypothesis that trace amounts of lithium in tap water and blood could prevent dementia. Although the results were not in accordance with this hypothesis, there was a significant negative correlation between blood lithium levels and verbal memory in men. It was suggested that small amounts of lithium may help prevent cognitive impairment.

研究分野：老年精神医学

キーワード：リチウム 認知症 メンタルヘルス 水道水 水資源

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症の発症予防は国家喫緊の課題である。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が、国内外における臨床研究で認知機能低下予防や認知症発症リスクを低下させる効果も有することが示唆されている。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を示唆する疫学研究がある。我々は「水道水リチウムと自殺」に関する疫学研究で微量なりチウムが人の精神機能に影響を与える可能性を調べ、微量なりチウムと認知症予防の可能性について検討する意義があることを提言してきた。このような背景のもとに、今回の研究は行われた。

### 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、以下の2つから構成される。

1) 日本全国を対象とした疫学研究において、「水道水リチウム濃度と認知症の有病率は有意な負の相関をとる」という仮説を設定し、これを検証する。

2) 認知症患者と性や年齢をマッチさせた非認知症患者を対象に、「認知症患者群は非認知症群と比較して有意に低い血中リチウム濃度を有する」という仮説を設定し、これを検証する。

### 3. 研究の方法

1) 先行研究において、日本の全市と東京23区の採水が完了し、それらの水道水に含まれる微量なりチウム濃度は測定済みであった。市単位での国民健康保険の認知症患者数と後期高齢者分の認知症患者数は厚労省から National Data Base のデータとして入手した。有病率を年齢分布で補整するために被保険者数のデータを各都道府県に依頼し、最終的に40道府県659市区(636市+東京23区)での認知症の標準化有病比(Standardised Prevalence Rate: SPR)データが得られた。認知症SPRを2010年から2014年の5年分算出し、その平均値を認知症SPRとして使用した。水道水リチウム濃度は低濃度域に多く分布し正規分布していなかったため、対数変換したリチウム濃度を解析に用いた。認知症の有病率に影響を与える可能性のある要因として、高齢者率、婚姻率、高学歴率、定住率を補正項目に用いた。高齢者率、婚姻率は2010年と2015年の国勢調査の平均値を、高学歴率は2015年が公表されていなかったため2010年の国勢調査の値を、定住率は住民基本台帳より2010年から2014年の5年間の平均値を用いた。認知症のSPRを従属変数に、各市・区の対数変換した水道水リチウム濃度、高齢者率、婚姻率、高学歴率、定住率を独立変数とし、人口による重み付けをしながら重回帰分析を行った。

### 2)

大分大学附属病院精神科の2018年8月1日~2021年4月30日までの期間の外来・入院患者のうち、50歳以上リチウムを治療薬として直近1年間投与されていない統合失調症や知的障害と診断されていない本人もしくは代諾者より研究の同意を書面にて得られた、という~を全て満たす187名より同意を得て採血し、順天堂大学衛生学講座で血中リチウム濃度を測定した。患者背景は、年齢 $72.35 \pm 10.99$ 歳(50~95歳)、男性86名、女性101名であった。平均血中リチウム濃度は $1.80 \pm 1.74$   $\mu\text{g/L}$  (0.31-15.24  $\mu\text{g/L}$ )であった。

### 4. 研究成果

1) 水道水リチウム濃度は0.05-43.00  $\mu\text{g/L}$ の範囲にあり、平均値は2.31  $\mu\text{g/L}$ 、中央値は1.30  $\mu\text{g/L}$ であった。解析結果を図1、表1に示すが、当初の予想に反して認知症SPRと水道水中リチウム濃度との相関は認められなかった。

2) 認知症群の平均血中リチウム濃度( $2.07 \pm 2.10$   $\mu\text{g/L}$ )と非認知症群の平均血中リチウム濃度は( $1.68 \pm 1.54$   $\mu\text{g/L}$ )を比較したが、有意な差は認めなかった(表2)。共分散分析で年齢、性を調整して再度解析したが、やはり有意差は認めなかった。そこで、認知症ではなく認知障害と血中リチウム濃度との関連を調査することにした。ウェクスラー記憶検査(WMS-R)を施行した患者総数82名(男性45名、女性37名)の各認知機能(一般的記憶、言語性記憶、視覚性記憶)を従属変数とし、血中リチウム濃度や年齢、外出頻度、趣味の有無といった認知障害の危険因子を独立変数として重回帰分析を行った。すると男性の血中リチウムと言語性記憶において有意な負の相関を示した。総数および女性では有意な相関は認めなかった。一般的記憶、視覚性記憶との間には総数、男性、女性いずれも有意性は認めなかった。

水道水および血液に含まれる微量なりチウムが認知症の発症予防になるという当初の仮説は証明できなかったが、血中の微量なりチウムが認知障害(言語性記憶)の予防に役立つ可能性が示唆されたので、一定の成果を得られたと考えている。

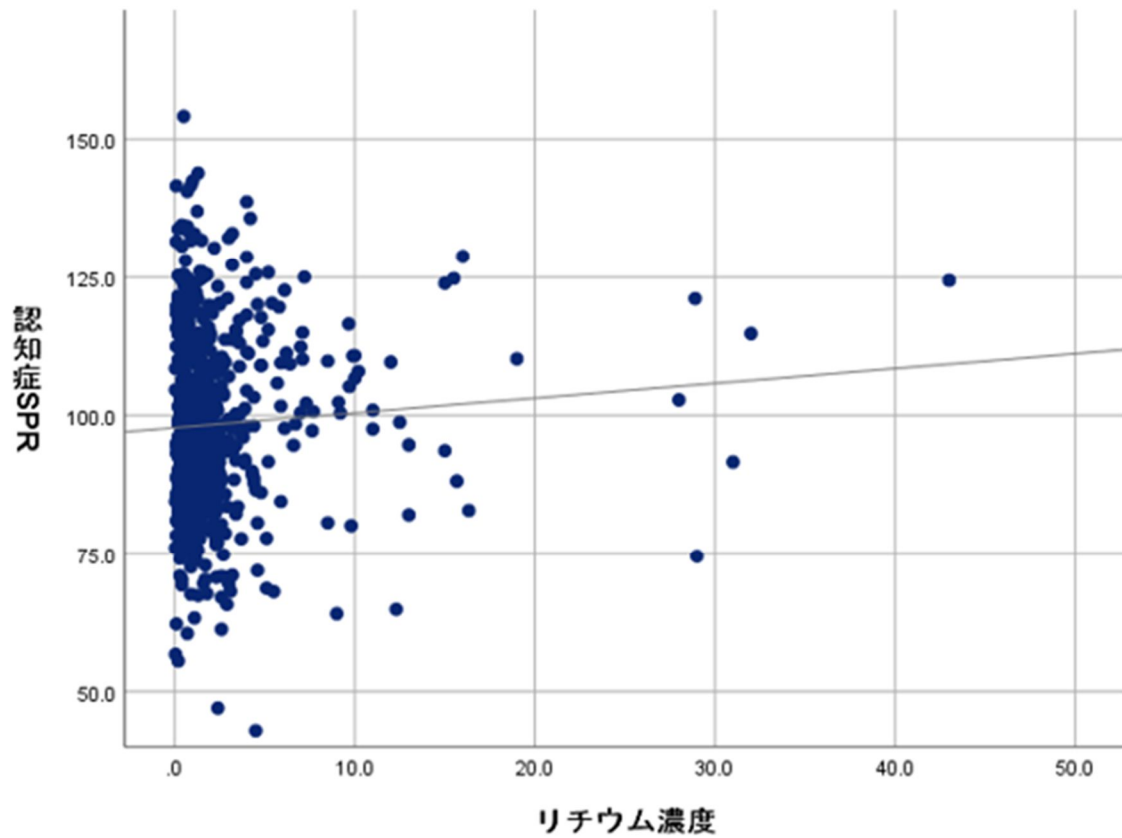


図 1

係数<sup>a,b</sup>

モデル		非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率
		B	標準誤差	ベータ		
1	(定数)	99.987	.567		176.366	.000
	logリチウム濃度	-.872	1.292	-.026	-.675	.500
2	(定数)	-85.667	73.959		-1.158	.247
	logリチウム濃度	-1.022	1.270	-.031	-.804	.421
	高齢者率	.995	.216	.283	4.599	.000
	婚姻率	4.832	.940	.383	5.142	.000
	高学歴率	.148	.058	.141	2.558	.011
	定住率	1.351	.710	.128	1.904	.057

a. 従属変数 認知症SPR

b. 重み付き最小 2 乗法回帰。人口 による重み付き。

表 1

		血中リチウム濃度平均値 ±標準偏差(μg/L)	p
総数 (n=187)	認知症群 (n=59)	2.07 ± 2.10	0.070
	非認知症群 (n=128)	1.68 ± 1.54	
男性 (n=86)	認知症群 (n=24)	1.80 ± 1.22	0.303
	非認知症群 (n=62)	1.49 ± 0.95	
女性 (n=101)	認知症群 (n=35)	2.26 ± 2.53	0.162
	非認知症群 (n=66)	1.85 ± 1.92	

表 2

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishii Nobuyoshi、Terao Takeshi	4. 巻 125
2. 論文標題 Trace lithium and mental health	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 223 ~ 227
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00702-017-1824-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺尾 岳、石井 啓義	4. 巻 22
2. 論文標題 自殺と栄養	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井 啓義、河野 健太郎、平川 博文、寺尾 岳	4. 巻 23
2. 論文標題 水道水リチウムとメンタルヘルス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 705 ~ 712
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井 啓義、平川 博文、寺尾 岳	4. 巻 31(1)
2. 論文標題 微量なりチウムの可能性～自殺や認知症を予防できるか～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 30 ~ 34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Nobuyoshi、Terao Takeshi、Hirakawa Hirofumi	4. 巻 18
2. 論文標題 The Present State of Lithium for the Prevention of Dementia Related to Alzheimer 's Dementia in Clinical and Epidemiological Studies: A Critical Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 7756 ~ 7756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18157756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石井 啓義、 寺尾 岳
2. 発表標題 微量ナリチウムの抗自殺効果と抗認知症作用
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会 第61回神経化学学会大会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Terao、 Nobuyoshi Ishii
2. 発表標題 Trace lithium and mental health
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry 2018 KOBE (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井 啓義、 寺尾 岳
2. 発表標題 微量ナリチウムと自殺関連行動や認知症予防
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 啓義、寺尾 岳
2. 発表標題 微量なりチウムの可能性～自殺や認知症を予防できるか～
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	寺尾 岳  (Terao Takeshi)  (80217413)	大分大学・医学部・教授   (17501)	
研究分担者	横山 和仁  (Yokoyama Kazuhito)  (00158370)	順天堂大学・医学部・教授   (32620)	
研究分担者	松川 岳久  (Matsukawa Takehisa)  (60453586)	順天堂大学・医学部・助教   (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------