

アルミニウム摂取の現状と危険性

アルツハイマー病の危険因子か

内田 博之* 永井 正規*

高齢人口が急速に増加している我が国では、アルツハイマー病は近い将来主要な健康問題の一つになるだろうと考えられる。アルツハイマー病の原因は不明とされてきたが、近年アルミニウムがアルツハイマー病の危険因子の一つであろうという報告があり、アルミニウムの有害作用についての関心が高まってきた。アルミニウムの作用、摂取の現状、アルミニウム摂取とアルツハイマー病との関係についての既存資料を調査し、今後の対策のあり方について考察した。

腸管からのアルミニウムの吸収は、アルミニウム化合物の化学形態と共存物質により影響を受ける。また、いったん吸収されたアルミニウムが脳内に蓄積することも考えられる。脳内のアルミニウムは、神経毒性を持ち、脳に障害を与え、アルツハイマー病を起こすという危険性は否定できない。アルツハイマー病の危険因子としてアルミニウムを示唆する多くの報告がある。しかし、広く普及している菓子、医薬品に多量のアルミニウムが含まれていることは一般的には認識されていない。現時点では、アルミニウムとアルツハイマー病との関連についての断定はできず、アルツハイマー病の予防のために何をするのが適切であるのかを示すのは難しい。少なくとも通常一般に摂取される食品、医薬品の中のアルミニウム量を知ること、知らせることは必要なことである。アルミニウム摂取を控える行動をとるかどうかは、さしあたって個人の選択に任せるとしても、今後何らかの具体的な提案をするために研究の進展が期待される。

Key words : アルツハイマー病, アルミニウム

I はじめに

アルミニウムは、人の生活には欠くことのできない機能を持った有用な金属である。現在では建築用材はもとより食品加工用機器類、食品用容器として広く利用され、さらに飲料水の浄水処理用凝集沈殿剤、歯みがき、医薬品、食品添加物としても、使用されている。これまで、アルミニウムは消化管や呼吸気道からほとんど吸収されないために有害元素となり得ないと考えられ、また酸化還元反応を触媒する酵素や補酵素の構成因子でないために生体に必要な元素とも考えられていなかった。しかし、1976年の透析痴呆の原因が透析に使用した水道水中のアルミニウムであるという報告¹⁾、86年のアルツハイマー病患者の脳内病変部にアルミニウムが高濃度に存在するという報告²⁾や、91年の飲料水中のアルミニウム濃度が高い地

域ではアルツハイマー病のリスクが高いという報告³⁾等によって、近年一部の研究者の間にはアルミニウムの有害作用についての関心が高まってきた。

疾病罹患の危険因子についての報告は慎重であるべきだが、疑いを持ったときにそれを広く知らせることは必要なことである。むやみに不安をかき立てるようなことを避ける努力をしつつ、アルミニウムについてこれまでなされた科学的報告を一覧してみたい。

II アルミニウムの吸収・排泄・蓄積

Kaehnyら⁴⁾は、健常者の血漿中アルミニウム濃度が6~7 $\mu\text{g}/\text{l}$ であるのに、彼らにアルミニウム化合物を経口投与した後では、9~17 $\mu\text{g}/\text{l}$ になり、尿中アルミニウム濃度も高くなることを報告している。Kobayashiら⁵⁾は、ラットに²⁶Alトレーサーを腹腔内投与後、脳の加速器質量分析を行うと、投与量の0.002~0.005%の²⁶Alが脳中に測定されたと報告している。またHinoら⁶⁾は、正常なマウスの脳中アルミニウム量が10 $\mu\text{g}/\text{g}$ であ

* 埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室
連絡先：〒350-04 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷
38
埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室 内田博之

り、アルミニウム化合物を経口投与した後では15 $\mu\text{g/g}$ 以上になること、アルミニウム化合物を13週齢と5週齢のラットに腹腔内投与すると、13週齢に比べ5週齢のラットの方が脳にアルミニウムが蓄積しやすいことを報告している。また Deloncle ら⁷⁾は、ラットにアルミニウムとグルタミン酸を皮下投与するとアルミニウム単独投与に比べ、脳のアルミニウム濃度が高くなることを報告している。これは、脳血管閉門のために脳へアルミニウムが移動しにくいと考えられていたが、アルミニウムにグルタミン酸が共存すると脳にアルミニウムが蓄積しやすくなることが考えられる。アルミニウムは通常生体組織内にはほとんど存在しない元素であるとされていたが、最近では、腸管からわずかに吸収されたアルミニウムは、長期間かけて少しずつ脳に蓄積するものと考えられている。

腸管からのアルミニウム吸収は、その化学形態と共存物質によって大きく変化する。ケイ酸アルミニウムなどの不溶性の形態をとっている場合には、腸管内のほかの物質と反応しにくく排泄されやすい。アルミニウムイオンの形をとると腸管より吸収されトランスフェリンに結合して体内を循環し、99%が尿中に排出されるといわれている⁸⁾。アルミニウムイオンはマルトースやクエン酸存在下ではキレート性の複合体を形成し、腸管からの吸収性を高められる⁹⁾。また、アルミニウムは、ケイ素とともに摂取されると、胃腸内でヒドロキシケイ酸アルミニウムを形成し、腸管からの吸収は妨げられる¹⁰⁾。

腸管からのアルミニウム吸収は、アルミニウム摂取量の高低、可溶性の化学形態であるのか否か、共存物質にマルトース、クエン酸あるいはケイ素が含まれるか否かにより影響を受け、また必ずしも脳内に蓄積しないとは言えないようである。

III アルミニウムの機能

脳中のアルミニウムの機能については、これまで次のような報告がある。Siegel ら¹¹⁾は、牛脳カルモジュリンに与えるアルミニウムの影響について報告している。カルモジュリンはカルシウム結合蛋白質で、カルシウムと結合したカルモジュリンは不活性なホスホジエステラーゼに結合して、

ホスホジエステラーゼの活性化をひき起こす。活性化ホスホジエステラーゼは、環状ヌクレオチドの cAMP (アデノシン 3',5'-環状リン酸) や cGMP (グアノシン 3',5'-環状リン酸) を分解し、それぞれ AMP (アデノシン 3',5'-リン酸) と GMP (グアノシン 3',5'-リン酸) に変換する酵素である。ところがアルミニウムと結合したカルモジュリンは立体構造に変化をきたし、不活性なホスホジエステラーゼに結合しても、ホスホジエステラーゼの活性化を起こさない。アルミニウムはカルモジュリンと結合することにより、ホスホジエステラーゼの酵素活性を阻害するという有害作用を起こすことになる。

Lai ら¹²⁾は、ラット脳へキソキナーゼに与えるアルミニウムの影響について報告している。ヘキソキナーゼは糖の代謝酵素の一つであり、マグネシウムと ATP (アデノシン 3',5'-三リン酸) 存在下でグルコースをグルコース 6-リン酸に変える。ヘキソキナーゼの酵素活性は、4~9 $\mu\text{mol/l}$ のアルミニウム存在下では、50%阻害される。これはアルミニウムが反応液中のマグネシウムの作用を妨害するためである。

Karlik ら¹³⁾は、牛胸腺 DNA (デオキシリボ核酸) に与えるアルミニウムの影響について報告している。pH 6.5~7.5 の条件下で、DNA の熱変性温度は、DNA にアルミニウムを添加すると高くなる。これは、アルミニウムが DNA と架橋構造を形成するためである。Matsumoto ら¹⁴⁾はアルミニウムが DNA の機能を阻害することを報告しており、その原因はアルミニウムと DNA の架橋構造にあると考えられる。

Yamamoto ら¹⁵⁾は、豚脳リン酸化 tau 蛋白質の脱リン酸化反応に与えるアルミニウムの影響について報告している。通常リン酸化 tau 蛋白質はプロテインホスファターゼにより脱リン酸化されるので、細胞内に過剰に蓄積しないが、0.5 mmol/l のアルミニウム存在下では、プロテインホスファターゼの活性は100%阻害される。高濃度のアルミニウムはリン酸化 tau 蛋白質の脱リン酸化を阻害し、tau 蛋白質の不溶化、蓄積をまねく。また Zatta¹⁶⁾は、リン酸化 tau 蛋白質のリン酸基にアルミニウムが結合し、架橋構造の形成する仮説を報告している。不溶化し細胞内に蓄積した tau 蛋白質は神経原線維変化の構成成分の1つであ

り、脳の神経原線維変化はアルツハイマー病の特徴の一つである。

Kawahara¹⁷⁾は、合成アミロイド β -蛋白質に与えるアルミニウムの影響について報告している。アミロイド β -蛋白質は、1 mmol/lのカルシウムやマグネシウム存在下では30,000の分子量であるが、1 mmol/lのアルミニウム存在下では94,000の分子量を持つ複合体を形成する。アミロイド β -蛋白質の凝集割合は、アルミニウム濃度に依存しており、0.23 mmol/lのアルミニウム存在下では50%であり、1 mmol/lでは90%である。高濃度のアルミニウムは、アミロイド β -蛋白質の凝集を促進する。Fasman¹⁸⁾は、アルミニウム存在下の合成アミロイド β -蛋白質に与えるケイ素の影響について報告している。アルミニウムは、アミロイド β -蛋白質の凝集を促進し不溶化させることができる。ケイ素を加えることにより可溶化させることができる。ケイ素は、不溶性の構造を持ったアミロイド β -蛋白質を可溶性の構造をもったアミロイド β -蛋白質に変換する作用を示すと考えられる。また脳より抽出されたアミロイド β -蛋白質には、L-アスパラギン酸 (L-Asp) ではなくD-アスパラギン酸 (D-Asp) を含むものがある。そこで、Vyas¹⁹⁾は、D-Aspを含む合成アミロイド β -蛋白質を作成し、この蛋白質に与えるアルミニウムの影響について報告している。L-Aspに比べD-Aspを含む蛋白質は、アルミニウム存在下でより安定した高分子構造を形成し、凝集を促進する。このことよりD-Aspを含むアミロイド β -蛋白質は、L-Aspを含む蛋白質に比べ老人斑の形成を促進することが考えられる。アミロイド β -蛋白質は、アルツハイマー病の特徴である脳の老人斑の構成成分の一つである。

これらのアルミニウムの作用により、アルミニウムは脳に障害を与える可能性があると考えられる。

脳以外でのアルミニウムの機能については、肺の影響についての報告がある。Gross²⁰⁾は、ラット、モルモットについて報告している。ラットでは空気1 m³あたり30 mgのアルミニウムを6ヵ月間曝露したところ、6ヵ月後の死亡率は対照群と変わらないが、一方24ヵ月後の死亡率は67~100%であり対照群の60%に比べ高い。モルモットではラットと同様な条件で、6ヵ月後の死亡率

は対照群と変わらないが、一方28ヵ月後の死亡率は、63~96%であり対照群の46%に比べ高い。ラットやモルモットはアルミニウム曝露により肺胞蛋白症を生じるが、肺胞蛋白症はアルミニウムの曝露を中止すると消失する。また、ラットに100 mgのアルミニウムを気管内投与した実験では肺に繊維化を生じたが、100 mg以下の投与量では繊維化を生じていない。肺に与えるアルミニウムの影響には肺胞蛋白症や肺線維症があるが、アルミニウムの影響は上記のような過酷な条件でないかぎり弱いものである。

IV アルミニウムとアルツハイマー病との関連

アルミニウムとアルツハイマー病との関連についての報告には、アルツハイマー病患者の脳中アルミニウム濃度の分析や血清中アルミニウム濃度の分析、飲料水中のアルミニウムとアルツハイマー病罹患との関連についての疫学研究がある。

アルツハイマー病は脳の広範な神経細胞脱落に加えて、老人斑やアルツハイマー神経原線維変化が多数出現する疾患である。人の脳中アルミニウム濃度の分析は73年頃から行われている。

Crapper²¹⁾は、原子吸光分析法を用いて、アルツハイマー病患者と対照者の脳中アルミニウム濃度を測定し、アルツハイマー病患者と対照者の脳中アルミニウム濃度は、それぞれ1.4~11.5、0.43~2.7 $\mu\text{g/g}$ と、アルツハイマー病患者の脳は対照者に比べアルミニウム濃度が高いことを報告している。その後McDermott²²⁾も、原子吸光分析法を用いて、アルツハイマー病患者と対照者の脳中アルミニウム濃度を測定し、63~68歳のアルツハイマー病患者と25~65歳の対照者の脳中アルミニウム濃度は、それぞれ 1.53 ± 0.05 、 $1.60 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ であり、81~97歳のアルツハイマー病患者と75~99歳の対照者の脳中アルミニウム濃度は、それぞれ 2.66 ± 0.32 、 $2.99 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$ であったと報告している。ここでは、アルツハイマー病患者と対照者の脳中アルミニウム濃度には差が見られない。

Perl²³⁾は、走査電子顕微鏡とX線分光分析法を用いて、アルツハイマー病患者の神経原線維変化を有する細胞のアルミニウム含有割合を調べ、アルミニウムは、神経原線維変化を有する細

胞の核のうち $91.2 \pm 4.9\%$ に含有されているのに対して、神経原線維変化の見られない細胞の核ではこのうち、 $3.8 \pm 3.7\%$ に含有されているに過ぎないことを報告している。Candyら²⁾は、X線微量分析法と核磁気共鳴分析法を用いて、アルミニウムがアルツハイマー病患者の老人斑コアのうち4~19%に存在していることを報告している。これらの報告はアルツハイマー病患者の脳に観察される神経原線維変化や老人斑には、アルミニウムが蓄積していることを示すものである。

しかし、Sternら²⁴⁾は、レーザーマイクロプロブ質量分析法を用いて、老人斑コア中のアルミニウムを分析し、アルミニウムは老人斑コアに存在しないとされている。またLandsbergら²⁵⁾は、粒子誘導X線発光分析法を用いて、アルツハイマー病患者の老人斑コア中のアルミニウムを分析し、老人斑コア中のアルミニウムは染色試料であると約10%に認められるが、未染色試料では認められないとし、染色試料の老人斑コア中のアルミニウムは染色に使用した試薬からの汚染と考え、アルミニウムは老人斑コアに存在しないと報告している。

このように脳中のアルミニウム濃度の分析を行った報告には、アルミニウムとアルツハイマー病との関連について、肯定するものも否定するものもある。

Naylorら²⁶⁾は、中性子放射化分析法を用いて、アルツハイマー病患者と対照者の血清中アルミニウム濃度と尿中アルミニウム量を分析し、血清中アルミニウム濃度は、それぞれ 13.44 ± 2.4 , $8.97 \pm 2.87 \mu\text{g/l}$ であり、尿中アルミニウム量は、それぞれ 100.4 ± 37.1 , $95.2 \pm 36.6 \mu\text{g/日}$ であると報告している。アルツハイマー病患者の血清中アルミニウム濃度は対照者よりも高いが、尿中アルミニウム量は同程度である。アルツハイマー病患者では、対照者に比べて血清中のアルミニウム濃度が高い状態にあり、脳へ到達するアルミニウムも多いと考えられる。

アルミニウムとアルツハイマー病との関連についての疫学調査は、主として水道水中アルミニウムについて行われている。Martynら²⁷⁾は、イングランドとウェールズ内の88の郡内におけるアルツハイマー病の有病率を調べ、これと水道水中のアルミニウム濃度との関係を示し、相対危険度は

水道水アルミニウム濃度が0~0.01 mg/lのとき1とすると、0.02~0.04 mg/lのとき1.4 (95%CI: 1.0-2.2), 0.05~0.07 mg/lのとき1.4 (95%CI: 1.0-2.2), 0.08~0.11 mg/lのとき1.6 (95%CI: 1.0-2.5), 0.11 mg/l以上のとき1.7 (95%CI: 1.1-2.7) であるとしている。またNeriら³⁾は、カナダのオンタリオ州の総合病院の患者を用いて、55歳以上のアルツハイマー病と水道水中アルミニウム濃度との関係について患者対照研究を行った。これによると相対危険度はアルミニウム濃度が0~0.01 mg/lのとき1とすると、0.01~0.099 mg/lのとき1.13, 0.10~0.199 mg/lのとき1.26, 0.200 mg/l以上のとき1.46である。これらの研究は、水道水アルミニウム濃度の高い地域ではアルツハイマー病の危険度が高いことを示している。

McLachlanら²⁸⁾は、カナダオンタリオ州のカナダ脳組織バンク (Canadian Brain Tissue Bank) より得たアルツハイマー病の脳を用いて、アルツハイマー病と水道水中アルミニウム濃度との関係について患者対照研究を行っている。これによるとアルミニウム濃度 $100 \mu\text{g/l}$ 以下に対して $100 \mu\text{g/l}$ 以上の水道水を10年間飲んでいた集団のアルツハイマー病の相対危険度は、2.6 (95%CI: 1.2-5.7) である。これは、水道水中アルミニウム濃度の高い地域に長期間に渡り居住している人には、アルツハイマー病の危険度が高くなることを示している。Taylorら²⁹⁾は、イギリス北部のアルツハイマー病患者を用いて、アルツハイマー病と水道水中ケイ酸濃度との関係について患者対照研究を行った。これによるとケイ酸濃度 3 mg/l 以下に対して 3 mg/l 以上の水道水を飲んでいて集団のアルツハイマー病の相対危険度は0.8 (95%CI: 0.34-1.83) であり、ケイ酸濃度の高い地域ではアルツハイマー病の危険度が低下することを示している。その後、Jacqmin-Gaddaら³⁰⁾は、フランス南西部内において65歳以上の認識障害 (cognitive impairment) と水道水中アルミニウム濃度、ケイ酸濃度およびpHとの関係を示した。これによると水道水アルミニウム濃度の高い地域では認識障害のリスクが高い。また、水道水中のアルミニウム濃度が $3.5 \mu\text{g/l}$ 以上の地域であっても、ケイ酸濃度が高いまたはpHが高い地域では認識障害の危険度が低い。ケイ酸濃度の高い水道水やpHの高い水道水では、アルミニウムの

認識障害をまねく作用を抑えていると考えられる。

V アルミニウム摂取の現状

アルミニウムを含む食品は多数存在するが、身近なものを表1に示す³¹⁾。食品のアルミニウム濃度は、肉類、卵、牛乳および乳製品、果実類、穀類、調味料、香辛料、野菜類のそれぞれ100gに含まれるアルミニウム含量で表示している。アルミニウム濃度はリンゴでは0.016mgと低く、タイムでは165mgと高い。

身近で摂取量が多いと思われる食品について、そのアルミニウム濃度と摂取量を表2に示す。摂取量は、各食品の1日あるいは1回のおおよその消費量とアルミニウム濃度より計算した。

浄水処理過程で凝集沈殿剤としてアルミニウム化合物(硫酸アルミニウム、ポリ塩化アルミニウム)を使用するために、水道水中にはアルミニウムが溶出することが問題となっている。アメリカ公衆衛生協会(APHA)は85年に浄水処理後のアルミニウム濃度を0.05mg/l以下にすることを勧告し、世界保健機関(WHO)は84年に水道水中アルミニウム濃度を0.2mg/l以下にすることを勧告している³²⁾。表2に示すのは茨城県内の水道水中アルミニウム濃度である³³⁾。小山田ら³³⁾は、水道水中アルミニウム濃度が原水中のアルミニウム濃度に起因し、浄水処理の過程で使用した凝集沈殿剤の影響は認められないとしているが、Nordbergら³⁴⁾は、水道水中のアルミニウム濃度が、凝集沈殿剤の使用により高くなることを報告している。鈴木³⁵⁾は、凝集沈殿剤に硫酸アルミニウムとポリ塩化アルミニウムを使用した場合、添加したアルミニウム化合物が、それぞれ1.6~17.0%、2.9~28.3%の残留のあることを報告している。凝集沈殿剤が水道水中のアルミニウム濃度の増加に寄与することは否定できない。また、土壌中では不溶性化合物の形態をとっているアルミニウムは、酸性雨の影響で可溶性となり、原水中のアルミニウム濃度を高くする。その結果、水道水中のアルミニウム濃度が高くなるのが、近年危惧されている³⁴⁾。

水道水に比べ煎茶、紅茶、ウーロン茶の浸出液からのアルミニウム摂取量は、0.64~5.58mgと高い。これは、茶葉に比較的多量のアルミニウム

が含まれるためである^{36,37)}。茶の成育にはアルミニウムを必要とし、茶は土壌中よりアルミニウムを積極的に吸収する^{38,39)}。

アメリカンプロセスチーズからのアルミニウム摂取量は16.0mgと高く、それは薄くスライスしやすいうちにアルミニウムを添加しているためである⁴⁰⁾。

菓子のうちシホンケーキ、ホットケーキ、マドレーヌ、ドライフルーツケーキ、ドーナツ、キャロットケーキは、使用する市販のベーキングパウダー(焼ミョウバンとして硫酸カリウムアルミニウムを25%含有)のアルミニウム含有割合を2.6%として、通常使用量⁴¹⁾からアルミニウム濃度を算出したものである。直径10cmのホットケーキを8枚作るのに、おおよそ2.5gのベーキングパウダーを使用する。2.5gのうち2.6%がアルミニウムであるので、ホットケーキのアルミニウム含有量は65.0mgとなる。このホットケーキを2枚食べたとすると16.3mgのアルミニウムを摂取することになる。ベーキングパウダーの種類は多く、アルミニウム含有割合が5%であるものもある。ここに示した菓子からのアルミニウム摂取量は、2.5mg~85.8mgであり、これらはいずれも食品添加物としてのベーキングパウダーに由来するものである。Jorhemら⁴²⁾は、スウェーデンではアルミニウムの摂取量を高める食品がケーキであり、ベーキングパウダーに含まれるアルミニウムがその原因であると報告している。同様にGregerら⁴³⁾は、アメリカでもアルミニウムの摂取量を高める食品がケーキやビスケットなどであり、それらの加工にベーキングパウダーを使用するためであると報告している。

アルミニウム缶入りのコーラ、コーラ以外の飲料のアルミニウム量は、ガラス瓶入りの飲料に比べ2.7~6倍高い。これは、アルミニウムとキレートを形成するクエン酸などの化合物が飲料中に存在し、酸性条件下でアルミニウム缶に保存されることによって、缶からアルミニウムが溶出するためである。コーラ、コーラ以外の飲料のアルミニウム缶は缶の内部をコーティングしていないが、ビールのアルミニウム缶は缶の内部をコーティングしており、アルミニウムの溶出はない⁴⁴⁾。我が国では、コーラ、コーラ以外の飲料のアルミニウム缶もコーティングされているといわれてい

表1 身近な食品のアルミニウム濃度³¹⁾

食品の種類	アルミニウム濃度 (mg/100 g)	食品の種類	アルミニウム濃度 (mg/100 g)
【肉類】		サツマイモ (蒸し切干)	2.20
牛肉 (かた・脂身つきの和牛, 乳用肥育雄牛および輸入牛の平均)	0.095	ジャガイモ (塊茎)	0.061
にわとり (鶏肉および脂身, むね・皮つきの成鶏と若鶏の平均)	0.115	はるさめ (普通)	5.90
ぶた (かた・脂身つき, 大型種)	0.074	【調味料】	
ハム (ボンレス, ロース, ショルダー, プレスの平均)	0.464	しょうゆ (こいくちとうすくちの平均)	0.100
ソーセージ (ウインナー, フランクフルト, ボロニア, 混合の平均)	0.682	食酢 (穀物酢と米酢の平均)	0.046
【卵】		ソース (ウスター)	0.200
全卵 (生)	0.150	ケチャップ	0.097
【牛乳および乳製品】		マヨネーズ (全卵型)	0.120
普通牛乳	0.160	【香辛料】	
加工乳 (普通, 濃厚, 低脂肪の平均)	0.163	辛子 (粉)	2.10
ヨーグルト (全脂無糖, 含脂加糖, 脱脂加糖の平均)	0.160	ガーリック (パウダー)	1.30
アイスクリーム (高脂肪, 普通脂肪の平均)	0.180	カレー (ルウ)	1.50
【果実類】		こしょう (黒と白の平均)	6.05
イチゴ (生果)	0.037	粉わさび (純)	3.90
イチゴ (ジャム)	0.065	さんしょう	4.10
オレンジ (ネーブル, バレンシアの平均)	0.041	シナモン	7.90
ブドウ (生果)	0.038	セイジ	64.00
ブドウ (干しブドウ)	0.770	タイム	165.00
リンゴ (生果)	0.021	唐辛子	7.50
リンゴ (果実飲料, 天然果汁, 濃縮果汁, 果汁飲料の平均)	0.016	ナツメグ	0.740
【穀類】		パプリカ	22.00
小麦粉 (薄力粉, 中力粉, 強力粉の平均)	0.200	チリパウダー	6.00
食パン (市販)	0.220	【野菜類】	
うどん (生とゆでの平均)	0.230	グリーンアスパラガス (生)	0.610
干しうどん	0.061	さやいんげん (生)	0.290
中華めん (生)	0.470	えだまめ (未熟豆, 生)	0.220
米 (精白米)	0.110	さやえんどう (生)	0.190
そば (生)	1.40	かぶ (根, 生)	0.029
干しそば (乾)	2.00	西洋かぼちゃ (生)	1.50
トウモロコシ (コーンミール, ポップコーン, コーンフレークの平均)	0.230	カリフラワー (生)	0.099
こんにゃく (製粉)	1.50	キャベツ (結球葉, 生)	0.066
板こんにゃく	0.290	きゅうり (生)	0.052
サツマイモ (芋粉)	0.520	セロリー (葉柄)	0.061
		だいこん (根, 生)	0.063
		トマト (果実)	0.045
		なす (生)	0.038
		にんじん	0.070
		ねぎ (根深ねぎ)	0.095
		はくさい (生)	0.072

表2 身近で摂取量の多い食品のアルミニウム濃度と摂取量

食品の種類	アルミニウム濃度	アルミニウムの摂取量 (推定消費量)
水道水 ³³⁾	0.015 mg/l	0.045 mg(3 l)
煎茶浸出液 ³⁶⁾	0.90~4.92 mg/l	0.90~4.92 mg(1 l)
紅茶浸出液 ³⁶⁾	0.64~4.35 mg/l	0.64~4.35 mg(1 l)
ウーロン茶 ³⁶⁾	1.49~5.58 mg/l	1.49~5.58 mg(1 l)
アメリカンプロセスチーズ ⁴⁰⁾	32.0 mg/100 g	16.0 mg(50 g)
クロワッサン ³¹⁾	4.0 mg/100 g	4.0 mg(100 g)
菓子		
ショートケーキ ³¹⁾	2.5 mg/100 g	2.5 mg(100 g)
ロシアンケーキ ³¹⁾	6.0 mg/100 g	6.0 mg(100 g)
中華饅頭 ³¹⁾	12.0 mg/100 g	6.0 mg(50 g)
シホンケーキ ⁴¹⁾	78.0 mg/直径20 cm	13.0 mg(1/6 個)
ホットケーキ ⁴¹⁾	65.0 mg/8 枚 (10 cm)	16.3 mg(2 枚)
マドレーヌ ⁴¹⁾	163.8 mg/18個	18.2 mg(2 個)
カップケーキ ³¹⁾	25.0 mg/100 g	25.0 mg(100 g)
ドライフルーツケーキ ⁴¹⁾	265.2 mg/6 個	44.2 mg(1 個)
ドーナツ ⁴¹⁾	514.8 mg/18個 (8 cm)	57.2 mg(2 個)
キャロットケーキ ⁴¹⁾	514.8 mg/直径21 cm	85.8 mg(1/6 個)
アルミ缶入り ⁴⁴⁾		
コーラ	0.658 mg/l(pH 2.4~3.0)	0.329 mg(500 ml)
コーラ以外の飲料	0.900 mg/l(pH 2.7~3.4)	0.450 mg(500 ml)
ビール	0.162 mg/l(pH 4.0~4.3)	0.080 mg(500 ml)
ガラス瓶入り ⁴⁴⁾		
コーラ	0.240 mg/l(pH 2.5~3.2)	0.120 mg(500 ml)
コーラ以外の飲料	0.150 mg/l(pH 2.7~3.4)	0.075 mg(500 ml)
ビール	0.146 mg/l(pH 3.7~4.4)	0.073 mg(500 ml)

るが、アルミニウムの溶出の有無についての報告はみあたらない。

アルミニウム製鍋からは食品にアルミニウムが調理時に溶出する。アルミニウム製鍋を使用し、50 g のトマトを250 ml の水道水で10分間煮込むという日常的な調理法では、料理中のアルミニウム濃度が最大で150 ppm になる⁴⁵⁾。おおよそ一食当たり10分の1を食べたとすると、4.5 mg のアルミニウムを摂取することになる。

菓子は毎日摂取するものではないが、水道水に比べ食品や飲料、特に菓子からの摂取量が多いことがわかる。

医薬品、特に胃腸薬には多量のアルミニウムが薬効成分として配合されている。代表的な胃腸薬について、そのアルミニウム濃度と1日摂取量を表3に示す^{46,47)}。1日摂取量は医薬品の1日処方量とアルミニウム濃度より計算している。胃腸薬は、アルミニウム化合物(水酸化アルミナ・マグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸

アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルシト、合成ケイ酸アルミニウム；それぞれアルミニウムの割合は19.4, 34.6, 20.6, 8.9, 19.1%である)を主成分とするものが多い。グルムコンは、1錠当たりメタケイ酸アルミン酸マグネシウムを147.5 mg 含んでいる。メタケイ酸アルミン酸マグネシウムのうち20.6%がアルミニウムであるので、1錠当たりのアルミニウム含有量は30.4 mg となる。1日に6~8錠使用したとすると182~243 mg のアルミニウムを摂取することになる。他の医薬品のアルミニウム含有量も同様に算定している。一般用医薬品のアルミニウムの1日摂取量は山之内胃腸薬が67 mg で低く、三共グリーン胃腸薬Aが288 mg で高い。医療用医薬品のアルミニウムの1日摂取量はナジッドが134~268 mg で低く、ノルモザンが574 mg~1.92 g で高い。一般用医薬品に比べ医療用医薬品の方が1日摂取量が明らかに高い。Lione ら⁴⁸⁾は、胃腸薬からのアルミニウム1日摂取量は0.84~5.0 g と報告している。表

表3 医薬品中のアルミニウム濃度と摂取量

製品名	アルミニウム化合物名	アルミニウム濃度	アルミニウム の1日摂取量	
山之内胃腸薬	合成ヒドロタルシト	22.3 mg/包	67 mg(3包)	
パンシロンG	水酸化アルミナ・マグネシウム	25.7 mg/包	77 mg(3包)	
ガロールA顆粒	水酸化アルミナ・マグネシウム	38.7 mg/包	116 mg(3包)	
キャベジンコーワ錠	合成ヒドロタルシト	23.8 mg/錠	143 mg(6錠)	
一般用 医薬品 ⁴⁶⁾	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム			
	タケダ胃腸薬21	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	17.1 mg/錠	154 mg(9錠)
	太田胃散	合成ケイ酸アルミニウム	40.3 mg/g	157 mg(3.9g)
	エスエス胃腸薬錠剤	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20.6 mg/錠	185 mg(9錠)
	タナベ胃腸薬U錠	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	24.7 mg/錠	222 mg(9錠)
	新大正胃腸薬	合成ヒドロタルシト	82.7 mg/包	248 mg(3包)
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム			
	キャベ2コーワ	水酸化アルミニウムゲル	84.0 mg/包	252 mg(3包)
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム			
	ゼリア胃腸薬	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	92.7 mg/包	278 mg(3包)
医療用 医薬品 ⁴⁷⁾	三共グリーン胃腸薬A	ケイ酸アルミン酸マグネシウム 合成ヒドロタルシト	96.0 mg/包	288 mg(3包)
	ナシッド	ヒドロタルサイト	44.7 mg/g	134~ 268 mg(3~6g)
	ダルムコン	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	30.4 mg/錠	182~ 243 mg(6~8錠)
	ベクシー	乾燥水酸化アルミニウム・ゲル	103.7 mg/g	311~ 467 mg(3~4.5g)
	アンガスト	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	16.4 mg/ml	493~ 740 mg (30~40 ml)
	ネオ・ユモール	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	191.3 mg/g	287~ 574 mg(1.5~3g)
	アルミゲル	乾燥水酸化アルミニウム・ゲル	346.0 mg/g	346~1040 mg(1~3g)
	マリジンM	水酸化アルミニウム・ゲル	138.3 mg/g	830~1250 mg(6~9g)
	ノルモザン	合成ケイ酸アルミニウム	191.3 mg/g	574~1920 mg(3~10g)

に記載した医薬品以外にも胃腸薬の種類は多数あるが、アルミニウム1日摂取量は表に記載したものと類似している。医薬品からのアルミニウム摂取量は一般に食品よりも多いが、菓子の中には一般用医薬品に匹敵するものもあることがわかる。

VI ま と め

腸管からのアルミニウム吸収量は、アルミニウム摂取量、アルミニウム化合物の化学形態と共存物質により影響を受け、アルミニウムの影響を考える上で重要な要因である。腸管からのアルミニウム吸収量が多くなる条件は、アルミニウム摂取量が多く、アルミニウム化合物の形態が可溶性であり、マルトースやクエン酸が共存しており、ケイ酸が存在しないことである。

脳中のアルミニウムは、カルモジュリン、ヘキソキナーゼやDNAの機能を阻害し、また神経原

線維変化や老人斑の形成に関連している可能性がある。アルミニウムが神経毒性を持ち、脳に障害を与え、アルツハイマー病を起こすという危険性は否定できない。

アルミニウムは、水道水に比べ食品や飲料、特に菓子から多く摂取されている。これに比べると医薬品からの摂取は特に多い。また、菓子の中にはアルミニウム摂取量が、一般用医薬品に匹敵するものもある。

アルツハイマー病の危険因子としてアルミニウムを示唆する多くの報告がある。しかし広く普及している菓子、医薬品に多量のアルミニウムが含まれていることは一般的には認識されていない。現時点では、アルミニウムとアルツハイマー病との関連については断定はできない。アルミニウムがアルツハイマー病罹患の危険因子であるかどうか、十分な研究を行う必要がある。

現在の知見から、アルツハイマー病の予防のために何をするのが適切であるのかを示すのは難しい。少なくとも通常一般に摂取されている食品、医薬品の中のアルミニウム量を知ること、知らせることは悪いことではない。アルミニウム摂取を控える行動をとるかどうかは、さしあたって個人の選択に任せるとして、次のような提案をするかどうかは、今後の課題である。(1)浄水処理に使用される凝集沈殿剤の使用を最低限に押さえること、またその代替品の使用を推進し、水道水中のアルミニウム濃度を低く保つこと、(2)食品添加物として使用するアルミニウムを極力減らすこと、(3)アルミニウム含量の多い食品の摂取を避けること、(4)胃腸薬の多量、長期の服用を避けること。

水道水、食品、医薬品由来のアルミニウムの腸管からの吸収効率をアルミニウム化合物の化学形態、水素イオン濃度、共存物質(クエン酸、マルトース、ケイ素など)を考慮した上で明らかにするための動物または人を用いた実験の実施、またアルミニウム摂取とアルツハイマー病罹患との関連を明らかにするような疫学調査、例えば胃腸薬の長期連用の危険度を明らかにするような患者対照研究の実施などは、さしあたって推進すべき研究課題であると考えられる。

(受付 '97. 1.17)
(採用 '97. 7.14)

文 献

- Alfey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminium intoxication. *New Engl J of Medicine* 1976; 294: 184-188.
- Candy JM, et al. Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet* 1986; I: 354-357.
- Neri LC, Hewitt D. Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* 1991; 338: 390.
- Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N Engl J Med* 1977; 296: 1389-1390.
- Kobayashi K, et al. ²⁶Al tracer experiment by accelerator mass spectrometry and its application to the studies for amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. I. *Proc Japan Acad* 1990; 66, Ser B: 189-192.
- Hino T, et al. Aluminum distribution in organs of animals treated with aluminum ion and its complex. *Biomed Res Trace Elements* 1996; 7: 25-33.
- Deloncle R. et al. Modification of the blood-brain barrier through chronic intoxication by aluminum glutamate. Possible role in the etiology of Alzheimer's disease. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 227-233.
- 大網 弘. Alzheimer 病. *Clinical Neuroscience* 1994; 12: 178-180.
- 川原正博, 黒田洋一郎. アルツハイマー病の危険因子としてのアルミニウム. *Bull Inst Public Health* 1993; 42: 520-525.
- Edwardson JA, et al. Effect of Silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. *Lancet* 1993; 342: 211-212.
- Siegel N, Haug A. Aluminum interaction with calmodulin. Evidence for altered structure and function from optical and enzymatic studies. *Biochim Biophys Acta* 1983; 744: 36-45.
- Lai JCK, Blass JP. Inhibition of brain glycolysis by aluminum. *J Neurochem* 1984; 42: 438-446.
- Karlik SJ, et al. Interaction of aluminum species with deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* 1980; 19: 5991-5998.
- Matsumoto H, Morimura S. Repressed template activity of chromatin of pea roots treated by aluminium. *Plant & Cell Physiol* 1980; 21: 951-959.
- Yamamoto H, et al. Dephosphorylation of τ factor by protein phosphatase 2A in synaptosomal cytosol fractions, and inhibition by aluminum. *J Neurochem* 1990; 55: 683-690.
- Zatta PF. Aluminum binds to the hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1995; 44: 169-172.
- Kawahara M, et al. Aluminum promotes the aggregations of Alzheimer's amyloid β -protein in vitro. *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 198: 531-535.
- Fasman GD, Perczel A, Moore CD. Solubilization of β -amyloid-(1-42)-peptide: Reversing the β -sheet conformation induced by aluminum with silicates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 369-371.
- Vyas SB, Duffy LK. Stabilization of secondary structure of Alzheimer β -protein by aluminum (III) ions and D-Asp substitutions. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 710-715.
- Gross P, Harley RA, deTreville RTP. Pulmonary reaction to metallic aluminum powders. *Arch Environ Health* 1973; 26: 227-236.
- Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 1973; 180: 511-513.
- McDermott JR, et al. Aluminium and Alzheimer's disease. *Lancet* 1977; II: 710-711.

- 23) Perl DP, Brody AR. Alzheimer's disease; X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* 1980; 208: 297-299.
- 24) Stern AJ, et al. Investigation of silicon and aluminum content in isolated senile plaque cores by laser microprobe mass analysis (LAMMA). *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 361.
- 25) Landsberg JP, McDonald B, Watt F. Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature* 1992; 360: 65-68.
- 26) Naylor GJ, et al. Raised serum aluminum concentration in Alzheimer's disease. *Trace Elements in Medicine* 1989; 6: 93-95.
- 27) Martyn CN, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989; I: 59-62.
- 28) McLachlan DRC, et al. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46: 401-405.
- 29) Taylor GA, et al. Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in water supplies in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 253-258.
- 30) Jacqmin-Gadda H, et al. Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. *Epidemiology* 1996; 7: 281-285.
- 31) 鈴木泰男編. 食品の微量元素含量表. 東京: 第一出版. 1993.
- 32) 荒木 峻, 沼田 眞, 和田 功編. 環境科学事典. 東京: 東京化学同人 1985; 902-904.
- 33) 小山田則孝, 他. 飲料水中アルミニウム濃度について. 茨城県衛生研究所年報 1991; 29: 49-51.
- 34) Nordberg GF. Human health effects of metals in drinking water: relationship to cultural acidification. *Environ Toxicol Chem* 1990; 9: 887-894.
- 35) 鈴木幹治. 水道水中のアルミニウム. 全国水道研究発表会講演要旨集 1990; 41: 602-604.
- 36) 松島文子, 飯塚舜介, 能勢隆之. 茶葉および茶浸出液中のアルミニウムおよびマンガン含有量. *日衛誌* 1993; 48: 864-872.
- 37) 王 剛, 小西茂毅. チャのマンガン・鉄に対する応答とそれらに及ぼすアルミニウムの影響. *日本土壤肥料学雑誌* 1995; 66: 617-624.
- 38) Konishi S. Promotive effects of aluminium on tea plant growth. *JARQ* 1992; 26: 26-33.
- 39) Tuji M, Kuboi T, Konishi S. Stimulatory effects of aluminum on the growth of cultured roots of tea. *Soil Sci Plant Nutr* 1994; 40: 471-476.
- 40) Pennington JAT, Schoen SA. Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food additives and contaminants* 1995; 12: 119-128.
- 41) 嶋尾 通編. お菓子入門. 東京: (株)主婦と生活社. 1996.
- 42) Jorhem L, Haeggglund G. Aluminium in foodstuffs and diets in sweden. *Lebensm Unters Forsch* 1992; 194: 38-42.
- 43) Greger JL. Aluminum content of the american diet. *Food Technol* 1985; 39: 73-80.
- 44) Duggan JM, et al. Aluminum beverage cans as a dietary source of aluminium. *The medical journal of australia* 1992; 156: 604-605.
- 45) Tennakone K, Wickramanayake S. Aluminium leaching from cooking utensils. *Nature* 1987; 325: 202.
- 46) 日本医薬情報センター編. 一般薬 日本医薬品集 (第10版). 東京: 薬業時報社 1995.
- 47) 水島 裕, 宮本昭正編. 今日の治療薬 解説と便覧'96. 東京: 南江堂 1996.
- 48) Lione A. The prophylactic reduction of aluminum intake. *Fd Chem Toxic* 1983; 21: 103.
-

INTAKES AND HEALTH EFFECTS OF ALUMINUM ‘‘IS ALUMINUM A RISK FACTOR FOR ALZHEIMER’S DISEASE?’’

Hiroyuki UCHIDA*, Masaki NAGAI*

Key words: Alzheimer’s disease, Aluminum

Alzheimer’s disease will be one of the main health problems in Japan in the near future, where the proportion of elderly people is showing rapid increase. The causes of the disease have been obscure, but some reports in recent years indicate the intake of aluminum is a risk factor. The reported knowledge concerning the function aluminum, the intake of aluminum and the relationship of aluminum to Alzheimer’s disease needs to be summarized.

The intestinal absorption of aluminum differs according to its chemical structures, coexistent substances such as maltose, citric acid, silicon and hydrogen ion concentration exponent. Aluminum absorbed from the intestine may be possibly accumulated in the brain tissue. There are some reports which indicate that the aluminum in the brain are toxic to nerve cells and produce Alzheimer’s disease-like pathological or biochemical changes in animal brain. While there are a number of epidemiological reports which show that the presence of aluminum in the water supply relates to the disease incidence, it is not well recognized that a large amount of aluminum is contained and can be consumed through commonly used confectioneries and medications.

At the present time while the amount of information is not sufficient to make some proposals about the aluminum consumption through foods and medicines, it is sufficient to merit informing people of their intake of the metal so as to be able to make their own decision. For further recommendations, more studies on this problem are necessary.

* Department of Public Health, Saitama Medical School