

破瓜型分裂病に対するかき肉エキスの臨床効果 並びに亜鉛と銅代謝について

(第 二 報)

錦織 壮¹⁾・上杉剛嗣²⁾・神沢 創²⁾・篠置昭男²⁾・高島眞知子³⁾
永井清久³⁾・木村美恵子³⁾・糸川嘉則³⁾・木村 潔⁴⁾
(¹⁾東香里病院,* ²⁾関西学院大学文学部,** ³⁾京都大学医学部・
衛生学教室;*** ⁴⁾元和歌山医科大学神経科****)

Clinical Effect of Oyster Extract on Hebephrenic Schizophrenia and Zn and Cu Metabolism in It (2nd report)

Takeshi NISHIGORI¹⁾, Tsuyoshi UESUGI²⁾, Tsukuru KAMIZAWA²⁾,
Teruo SASAOKI²⁾, Machiko TAKASHIMA³⁾, Kiyo hisa NAGAI³⁾, Mieko KIMURA³⁾,
Yoshinori ITOKAWA³⁾ and Kiyoshi KIMURA⁴⁾

¹⁾Higashi-Kohri Hospital,

²⁾Department of Literature, Kwansei Gakuin University,

³⁾Department of Hygiene, Faculty of Medicine, Kyoto University
and ⁴⁾Wakayama Medical College

An open clinical trial of oyster extract, which contains a large quantity of zinc, 2-3g per day, was performed in 10 inpatients with hebephrenia. These patients were maintained on antipsychotic drugs without dosage modification during 3 months.

To evaluate its clinical effect, various tests such as Rorschach Test, Minnesota Multiple Personality Inventory, Wechsler Adult Intelligence Scale, Uchida-kraepelin

* 所在地：大阪府枚方市東香里1丁目24-34(〒573)

** 所在地：西宮市上ヶ原1番町1-155(〒662)

*** 所在地：京都市左京区吉田近衛町(〒606)

**** 自宅地：京都市左京区南禅寺下河原町28(〒606)

Psychodiagnostic Test and Brief Psychiatric Rating Scale were carried out before administration and after 3 months of administration of oyster extract.

Almost all negative symptoms improved to some extent in 10 cases for 3 months, and especially the improvement of loss of drive and intellectual impairment were prominent. Favourable clinical improvement was achieved in two subchronic cases.

The values of Zn and Cu in serum and 24-hour urine, when determined by atomic absorption spectrophotometry, showed remarkable changes between two groups, which were separated from the point of 10 years duration of illness into the subchronic and chronic groups.

Zinc levels were low in the chronic group before administration, and became lower in serum and urine of the subchronic group after administration of oyster extract accompanying clinical improvement. High serum Cu levels were determined in 2 cases corresponding with positive symptoms.

The values of serum Cu/Zn levels were low in the subchronic group before administration and the increase of the value of ratio in the subchronic group after administration of oyster extract was four times greater than that of the chronic group.

Thus, Zn-Cu dysmetalloysis is suspected to be a possible pathological factor of hebephrenia.

前報¹⁾に続き、此度は、主に陰性症状を呈する分裂病の入院患者10名について、3ヶ月間に亘り、臨床効果と生化学所見とを検討したので、多少の考察を加えて報告する。

治 験 方 法

東香里病院に入院中の、主に陰性症状を呈する分裂病10名（破瓜型9名、緊張型1名）について検討した。年令は19才から48才に及び、平均年令は32才である。発病後の経過年数が10年未満の者は4名で、性比は1対1。平均経過年数は6年である。以後、これ等を新鮮群と称える。10年以上の者は6名で、性比は1対1で平均経過年数15年である。以後、陳旧群と称する。尚、この両群間には、2%の水準で病歴に有意差がある。全例に、かき肉エキスを1日2g（Zn 1.1mg, Cu 0.09mgに相当）を1ヶ月間投与し、引続いて1日3g（Zn 1.7mg, Cu 0.14mgに相当）を2ヶ月間、従来の向精神薬に上乗せして服用してもらった。服用の前と後に、Rorschach, MMPI, WAIS, 内田・Kraepelin及びBPRSを用いて、臨床症状の効果判定をした。

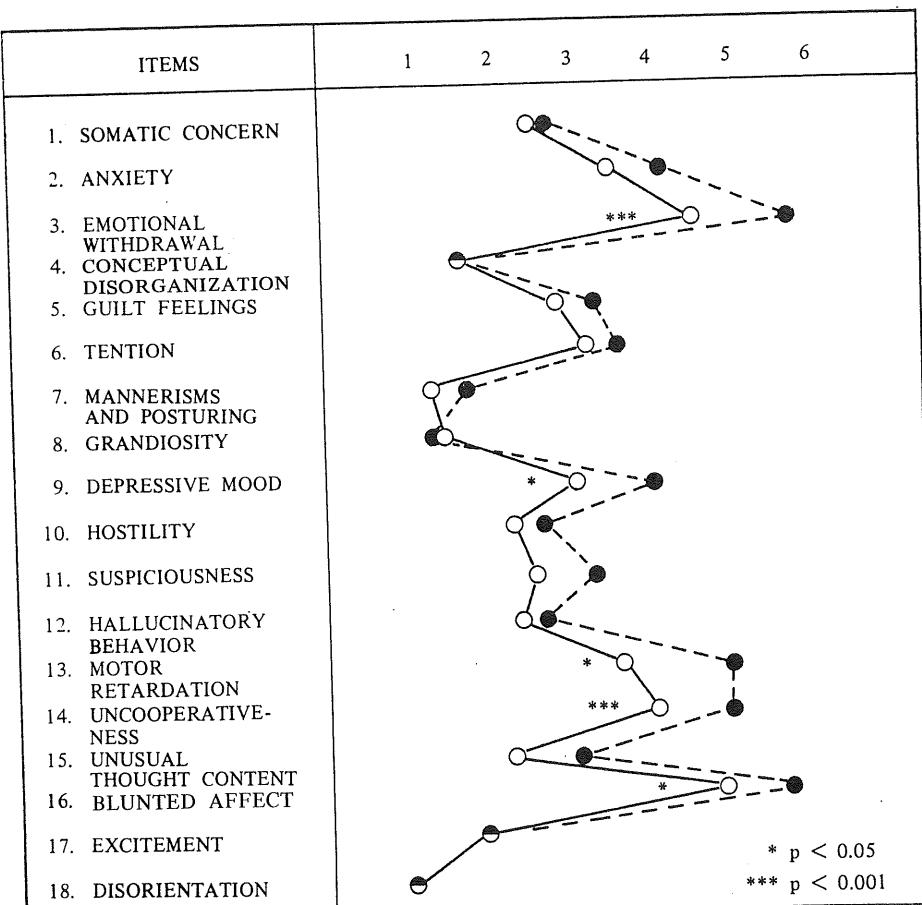
血清及び尿中の Zn と Cu については、フレーム原子吸光法により、服用前と服用後 3 ヶ月に亘って、毎月 1 度測定した。脳波と頭部 CT とを、服用前後に検査した他に、毎月 1 回、心電図と臨床生化学検査一般について検討した。両金属を測定した血清は、早朝空腹時に採取し、標準添加法で値を求めた。尿は蓄尿をその前後 4 日行い、上澄みを測定し 1 日量を算出し、4 回の値を平均した。

結果及び考察

図 1, 2 に示す如く、① 意欲の低下 (Abulia), ② 不機嫌と易怒性、易刺戟性の亢進 (Dysphoria), ③ 感情の流通性と共感性の乏しさ (Anhedonia), ④ 言語交流と内省力の欠乏 (Alogia), ⑤ 知的能力の低下 (Dementia), ⑥ 幻覚と二次妄想等の軽い陽性症状 (paranoid-hallucinatory-state) が改善したと言える。検査した 10 例では、殆んどの陰性症状に、何等かの改善をみることが出来た。特に、意欲の改善と、従来は、陰性症状としては、あまり重要視されていなかった知的能力の改善には、著しいものがあった。その効果の発現は、意欲の改善に始った。新鮮例では服用後 10 日目に、陳旧例でも、3 ヶ月の後半には、何等かの症状の改善が認められた。尚、3 ヶ月目には、新鮮例で幻聴を伴う昏迷を、陳旧例で、原発の誇大妄想の陽性症状の出現を認めた症例が、各々 1 例あった。

さて、図 3 に示す如く、Zn は新鮮群では血清、尿中共に、服用前の値は陳旧群のそれより高く、服用後は値が下り、2 ヶ月後に最も低くなっている。これに比べて陳旧群では、服用前に値が低く、服用後は血清、尿中共に変化に乏しかった。血清 Cu は、Zn とは逆に、服用前の値は、陳旧群の方が新鮮群の値より高い。服用後は、両群共に、1 ヶ月後が最も高く、2 ヶ月後には下るが、新鮮群では 3 ヶ月後に再び上昇した。尿中の Cu は、両群共に変化に乏しかった。表 1 の如く、3 ヶ月目に陽性症状を呈した 2 例 (No. 2, 10) では、その折の血清 Cu の値は、服用前の 1.4 ~ 1.8 倍にも達していた。

副作用は、眠気と空腹感が各 1 例、性欲の一時的亢進が 3 例に認められたが、いずれも、服用を中止せしめる程ではなかった。反跳現象が 3 例で認められたが、服用方法に問題があると思われた。臨床生理、生化学検査では、1 例で服用中に 1 度だけ安静覚醒時に鋭波を認めた他、服用後に有意に値の変動した検査項目は、血小板数、血清 Amylase, 血清 K, 総 Bilirubin, A/G, HDL Chol., α_2 -G. の増加と、遊離脂肪酸と収縮期血圧の低下であった。血清の Cu / Zn を検討してみると、図 4 の如く、服用前では、新鮮群では低く、陳旧群では 5% 水準で有意に高い。服用中の動向をみると、新鮮群では上昇し、陳旧群では上昇後下降したが、その平均値をとってみると、新鮮群への値は陳旧群に比べ、約 4 倍も変動していた。



Changes in the total raw score of BPRS

●—● pre administration
 ○—○ post administration

	\bar{X}	S.D.	t	p
pre administration	57.00	7.96		
post administration	47.60	6.81	2.69	< 0.05

Fig. 1. Changes in BPRS profiles after 3 months of administration of oyster extract 10 inpatients with hebephrenia.

所で、久村の研究²⁾では分裂病脳に、Gillinの報告³⁾では分裂病者の脳脊髄液に、Znが健常者⁴⁾の半分しか測定されなかった。又、炭酸脱水酵素の活性が、Ashbyの報告⁴⁾では分裂病の脳で、松谷の研究⁵⁾では分裂病者の赤血球で、低下していた。炭酸脱水酵素は、Znを活性剤とする酵素であり、脳の細胞呼吸に関与している。分裂病者の頸部静脈血では、CO₂の産成が低下し動脈血化の現象がみられたと謂う林の報告⁶⁾等を参照すれば、此度、我々が確めた如く、

CASE SYMPOTM	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	No. of im- proved case	Sum of case
Abulia	-	++	++	++	++	++	++	-	++	++	7	8
	-	-	+	++	-	-	++	-	++	+		
Dysphoria	+	+	++	++	++	++	++	+	++	++	9	10
	-	-	+	+	+	+	++	-	+	+		
Anhedonia	++	+	+++	+++	++	++	++	++	++	++	8	10
	+	-	++	++	++	++	++	++	++	++		
Alogia	-	-	++	+	++	++	++	+	++	++	5	8
	-	-	++	+	++	++	++	+	++	++		
Dementia	+	++	+++	++	++	++	++	+	++	++	4	10
	+	-	-	++	+	++	++	+	++	++		
paranoid- hallucinatory -state	-	++	++	++	+	-	++	+	-	-	6 (-1)	7
	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+		
Sum of increased score	2	7	5	3	6	8	2	5	6	1		

pre admin-
istra-
tion
post
admin-
istration

+++
++
+
-
(-1)

markedly
moderately
slightly
almost none
worsened

Fig. 2. Evaluation of clinical improvement: Two cases (No. 2, 6) improved remarkably, two cases (No. 5, 9) moderately and others slightly.

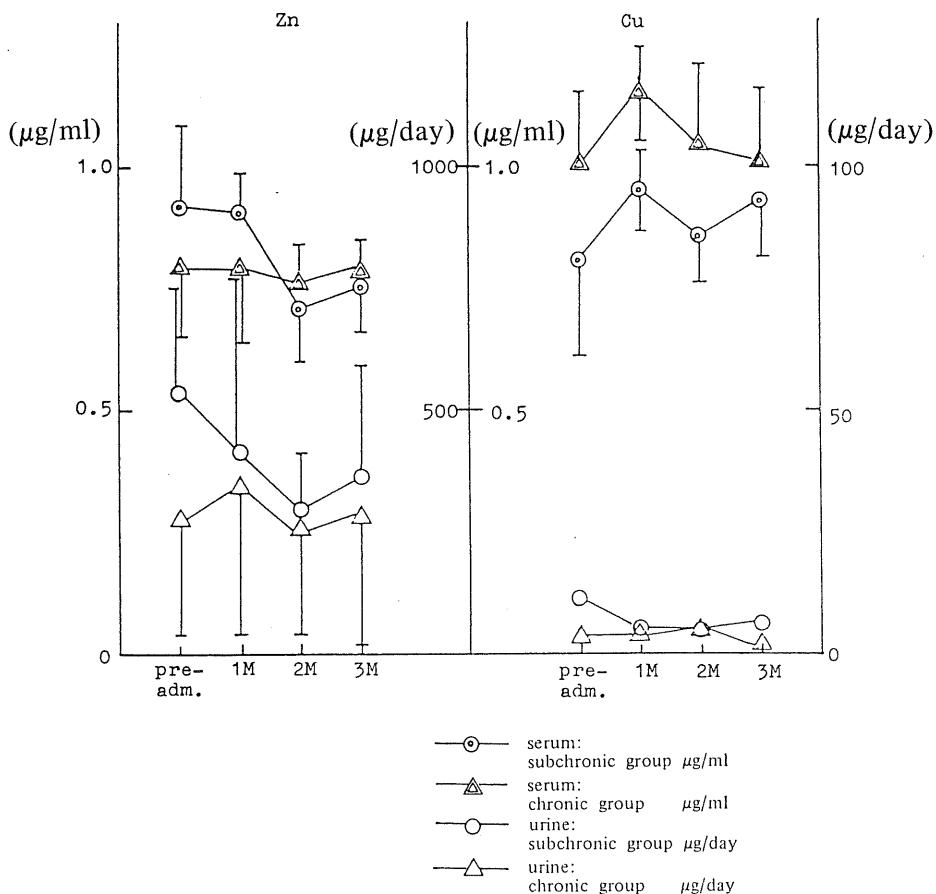


Fig. 3. Changes of Zn and Cu levels in serum and 24-hours urine in the sub-chronic and chronic groups.

In the chronic group, Zn levels were low both in serum and urine and serum Cu levels were high

陳旧群で血清 Zn が低く、新鮮群では精神症状の改善と共に、血清と尿との Zn 測定値が低下していったという事実から、分裂病の陰性症状は、身体、特に、脳呼吸の低下に由来し、主として炭酸脱水酵素に問題があり、Zn の恒常的、全般的な欠乏が要因であろうと思われる。

一方、久村の研究²⁾では、分裂病脳の後頭葉に、Cu が著しく高く測定されており、此度の我々の研究でも、陽性症状の出現に一致して、血清 Cu が高く測定されたし、Cu のキレート剤である D-Penicillamine と Zn を含む微量栄養素食を投与すると、分裂病の治療に良い成績が得られたという Nicolson の報告⁷⁾や、幻覚と血清 Ceruloplasmin の高値に、高い相関がみられたという Ostfeld らの報告⁸⁾や、Dopamine の過剰伝達で説明しうるものは、陽性症状に対応するものだけであるという Crow の学説⁹⁾、Dopamine 代謝に直接関与している Dopamine - β - hydroxylase は、Cu を含有する酵素である等のことを勘案すると、分裂病の陽性症状は、脳

Table 1. Serum Cu levels of subchronic and chronic group

(μg/ml)					
subchronic group	pre administration	1M	2M	3M	mean value of 3 months
1	0.675	0.875	0.825	0.750	0.817
2	0.575	0.900	0.800	1.025	0.908
6	1.050	0.950	0.800	0.925	0.892
8	0.925	1.075	1.000	1.025	1.033
̄X	0.806	0.950	0.856	0.931	0.913
σ X	0.190	0.077	0.084	0.112	0.078

chronic group	pre administration	1M	2M	3M	mean value of 3 months
3	1.200	1.225	0.750	1.100	1.025
4	1.000	1.250	1.275	0.950	1.158
5	0.750	1.000	0.950	0.775	0.908
7	1.000	1.225	1.225	0.950	1.133
9	1.150	1.075	0.950	1.000	1.008
10	0.950	1.100	1.075	1.300	1.158
̄X	1.008	1.146	1.038	1.013	1.065
σ X	0.146	0.093	0.178	0.161	0.093

t = 2.497(*)

Between 2 groups	t s	1.703	3.120	1.707	0.793	2.427
	p <	N.S.(*)	0.02	N.S.(*)	N.S.	0.05

(*) a little significance

High serum Cu levels measured in two cases (No. 2, 10) after 3 months of administration of oyster extract corresponding with positive symptoms.

のアミノ酸代謝異常で生起し、Dopamineの代謝経路に主に問題があり、Cuの一時的、局在的過剰として捕えることが出来よう。従って、精神分裂病は、ZnとCuとが関与した代謝異常を中心とする身体疾患として捕えられ、それらの吸収、利用、排泄等の問題をも含めて、捕え直しが望まれる。この意味で、本症は、Th. Bersinの謂う内因性 Zn-Hypometallose、ないし、Zn-Cu Dysmetalloose と言えるのではないだろうか。

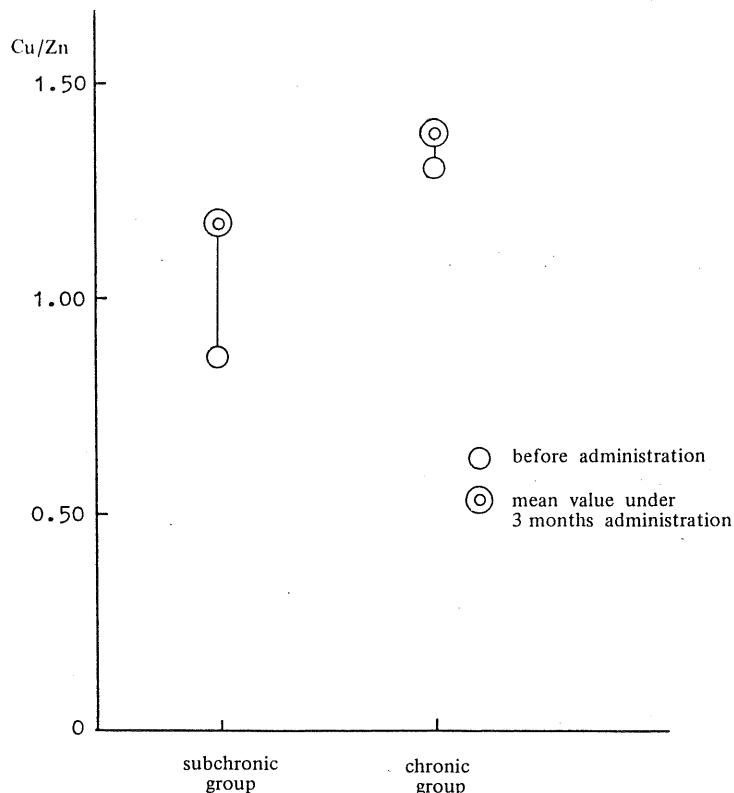


Fig. 4. Changes in the ratio of serum Cu/Zn levels before administration and under 3 months administration in the subchronic and chronic groups. The mean value of this ratio for 3 months in the subchronic group changed 4 times greater than that in the chronic group.

(筆を擱くに当たり、統計処理をして頂いた有江醇子先生、かき肉エキスを提供して頂いた日本クリニック株式会社、並びに、東香里病院職員一同とこの研究を温かく支援された三上定清院長先生に、深甚な謝意を表したい。)

文 献

- 木村 潔・久村静司・錦織 壮 (1985) 微量栄養素研究 2 : 153
- 久村静司 (1966) 和歌山医学 17 : 105
- HENKIN, R. I. and SUBCOMMITTEE (1979) Zinc. Univ. Park Press, Baltimore
- ASHBY, W. (1974) J. Nerv. Ment. Dis. 105:107
- 松谷民子 (1955) 岡医誌 67 : 1047
- 林 道倫 (1950) 精神経誌 51 : 193

7. PFEIFFER, C. C. and V. ILIEV (1972) Int. Rev. Neurobiol. Suppl. 1, Academic Press, New York
8. OSTFELD, A. M., L. G. ABOOD and D. A. MARCUS (1958) A. M. A. Arch. Neur. Psychiat. 79:317
9. HENN, F. A. and H. A. NASRALLAH (1982) Schizophrenia as a Brain Disease, Oxford Univ. Press, New York