

臨床研究班

[1] 臨床研究班全体研究報告

【臨床研究班班員】

	氏名	所属	役職名	研究テーマ
班長	玉岡 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科	教授	
班員	石井 一弘 武田 徹	筑波大学大学院人間総合科学研究科 筑波大学大学院人間総合科学研究科	講師 講師	若年層における脳血流シンチグラフィ (^{123}I -IMP-SPECT) の正常対照群データベース作成
	岩崎 信明	茨城県立医療大学付属病院小児科	助教授	小児におけるジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究
	石井 賢二	東京都老人総合研究所	診療所長	DPAA 等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロン CT (PET) の解析に関する研究

【臨床研究班研究概要】

茨城県神栖市（旧神栖町）における有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸（DPAA）によると考えられる健康被害は判明してから4年目を迎えた。この間に集積された健康診査のデータ解析や研究結果から、昨年度は以下の成果が報告された。

- (1) DPAA ばく露中止から数年経ても脳血流の低下が持続した。
- (2) 小児における脳血流低下部位が成人の血流低下とほぼ同様であり、小児の発達障害、小児に特有の神経症状の存在が示された。
- (3) DPAA ばく露により小脳、脳幹、側頭葉内側部（海馬）の糖代謝低下が明らかになった。これら脳部位は脳血流低下部に一致していた。DPAA の影響は一定期間にわたり認められるが、経時的な回復が見られることも確認された。

以上の平成16年度研究結果に基づき、当研究班における平成17年度の各サブテーマの目標を以下のように掲げた。

若年層健康常者データベース作成を速やかに行う。また、脳血流の経時的变化を明らかにする。

臨床神経診察、発達検査や画像検査の結果を分析し、脳画像検査の定量的、ないし、半定量的解析法の導入を試みる

PETによりDPAAばく露者の脳機能を経時的に測定し、その中枢神経障害発症のメカニズムを明らかにするとともに、その回復の過程をモニターする。

サブテーマ においては、若年層健常者データベース作成を引き続き行い、新たに「つくば総合検診センター」にも健常者募集を依頼した。また、DPAAばく露者における脳血流低下部位の暫定的定量化を試み、経時的变化を解析したところ、小脳においてDPAAばく露中止後も約1年程度は血流がさらに低下し、1～2年以降から緩徐に改善することがわかった。海馬の血流解析では解剖学的に問題もあるため複数の画像解析法による検討が必要と考えられた。さらにDPAAばく露者における客観的生物指標としての脳血流SPECT検査の実用化を目指す。

サブテーマ においては、発達・知能検査では飲水中止後2～3年の結果と初回結果とを比較すると、改善症例もあるが、発達遅滞が持続する症例もみられた。特にA地区群ではDPAAばく露年齢が低いほど発達遅滞や知能障害の程度が強かった。脳血流SPECT検査では成人と同様に、小脳、内側側頭葉、後頭葉で血流低下がみられ、客観的評価として小脳/大脳血流比を測定し、小脳の血流低下が示された。多動・注意困難や起立性調節障害などの自律神経症状を呈する症例がみられた。発達期の脳への影響が強く懸念されるため、今後、一定期間にわたり健康影響に関する検討を続ける必要がある。

サブテーマ においては、PETによりDPAAばく露者の脳機能を経時的に測定し、その中枢神経機能障害の発生機序の解明を試みた。健常群と比較すると、いずれも小脳、脳幹、側頭葉に代謝低下が検出された。経時的にPET検査を施行した数名で解析を行ったところ、飲用中止1000日以上経過してもなお代謝低下が検出される例もみられ、その程度は1年半で改善する傾向が認められた。臨床症状が消失し、生体試料からDPAAが検出されなくなった後でも、脳機能への影響が存在するが、経時的には回復が見られた。DPAAによる脳代謝影響がどの程度の期間残存するのか、また、脳代謝の回復における個人差、回復に影響を及ぼす要因等について検討する必要がある。

以上の臨床研究班の研究結果を総合すると、関心脳部位（海馬、小脳、側頭後頭部）での血流低下は、脳機能を反映する糖代謝低下部位（小脳、脳幹、側頭葉）にほぼ一致しており、さらに血流低下の経時的变化もまた糖代謝の経時的变化によく平行していることから、脳血流シンチグラフによる血流低下は糖代謝低下、すなわちその部位の脳機能障害を反映していると考えられる。これら成人で認められた脳血流低下が小児でも同様に認められている。DPAAばく露者にて関心脳部位に一致した急性期の神経症状がみられ、同部位の脳血流低下、糖代謝低下が示されたことは、DPAAの標的になる脳局所部位は、小脳、海馬、側頭後頭葉であることが強く示唆された。一方で脳血流シンチグラフやPETが客観的生物指標として有用であることが明らかになった。

DPAAばく露の客観的生物指標（＝評価法）が確立されつつあるので、治療法の研究も推し進めていきたい。また、発達期である小児における神経系症状の特殊性についても、詳細に検討する必要がある。今後、さらなる研究調査が求められている。

[2] テーマ別研究報告

[2 . 1] 若年層における脳血流シンチグラフ (^{123}I -IMP-SPECT) の 正常対照群データベース作成

主任研究者：石井 一弘 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師)
：武田 徹 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師)
：玉岡 晃 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授)
研究協力者：朝田 隆 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授)
：南 学 (筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授)
：小関 迪 (筑波記念病院 院長)

1 概要

平成 16 年度に引き続き、20～50 歳台の正常対照者群について、脳血流シンチグラフの健常者データを収集した。さらに広く応募者を募るため、勧誘システムの拡充を図った。脳関心部位(小脳、海馬、側頭—後頭葉)での血流低下は DPAA ばく露中止から数年経ても血流低下が持続していたことから、経時的な血流変化を調べた。解析に 3D-SSP 法と iNeurostat を使用した。半定量的脳血流解析では、A 地区の高濃度ばく露群において、関心部位である小脳の血流が、飲水中止後から 1 年～1年半まで、有意に低下するものの、その後、改善傾向を示した。B 地区のばく露群では、血流の改善傾向は明らかでなかった。海馬の血流低下は A、B 地区ともに緩やかに改善する傾向がみられた。

また、既存データベースを用いた定量的脳血流の解析では、A 地区の高濃度ばく露群の小脳において、半定量的解析と同様な傾向を示した。DPAA は中枢神経系に何らかの影響を与え、それが血流低下として表現されていると考えられる。DPAA の中枢神経系への影響は、ばく露中止後も暫く続くが、その後は緩やかに改善する傾向がみられる。DPAA ばく露の客観的生物指標として脳血流シンチグラフが有用と思われる。

2 目的

DPAA ばく露者の脳血流シンチグラフでは、小脳、側頭—後頭葉、海馬の血流低下が認められるが、60 歳台以上の正常対照者で作成されたデータベースを用いて、その血流低下部位を明らかにしていた。しかしながら、年齢により脳血流が若干変化することが知られており、各脳部位での血流低下を定量的・統計学的に証明するには、各年齢別正常対照群データベースを作成する必要がある。データベース化されていない 20 歳台、30 歳台、40 歳台、50 歳台の正常対照群の脳血流シンチグラフデータベースを作成し、DPAA ばく露者における脳血流低下部位の定量化を行い、同時に経時的脳血流変化を解析することを目的とした。さらに、初回撮像から 1 年以上経過した脳血流シンチグラフ結果でも脳血流低下が持続し、さらに増悪していた例も散見され、中には DPAA ばく露中止から数年経過しているにもかかわらず関心脳部位の血流低下を認めていることから、脳血流変化の経時的傾向を明らかにすることを目的とし、解析した。これらの結果から DPAA ばく露者における客観的生物指標としての脳血流 SPECT 検査の実用化を目指す。

3 方法

3.1 勧誘システムの拡充

つくば周辺の一般市中病院である筑波記念病院にて脳ドック又は人間ドックを受診し、A 判定（異常なし）又は B 判定（軽度異常あるも日常生活支障なし）を受けた方に本研究への参加の勧誘を行い、本研究の主旨に賛同を頂き、同意を得られた方を対象にした。但し、他施設にて脳ドック又は人間ドックを受診し、A 判定又は B 判定を受けた方（血液検査、心電図などが正常である方）は、同等と考え参加可能とした。20 歳台、30 歳台、40 歳台、50 歳台の正常対照者各群 40 人（総人数 160 人）に頭部 MRI、心理検査（簡易版 WAIS-R（知識、類似、絵画完成、符号）、MMSE、長谷川式痴呆スケール）を施行し、正常範囲内である被験者に筑波大学附属病院にて脳血流シンチグラフィ（¹²³I-IMP を用い E-cam で撮像）を行い、各年齢層の正常群データベースとする。前年度の勧誘システムと検査システムを円滑に活用し、同時に筑波記念病院のドック受診者のみに限定せず、同等の検診内容で A 判定又は B 判定を受けている方にも本研究にご参加していただいた。さらに平成 17 年度は、新たに財団法人つくば健診センターにおける、A 判定又は B 判定の方に本研究参加の募集を立案した。さらに 20 歳台の応募者が少ないため、学生等を対象に募集するため、必要検査（血液検査、心電図）を行えるようシステムの一部を追加した。

3.2 DPAA ばく露者の脳血流解析

前年度の解析では、A 地区、B 地区に限らず、初年度にみられた関心部位（小脳、海馬、側頭—後頭葉）での脳血流低下が 1 年後の撮像でも、残存していたことから、各地区での脳血流低下度を経時的に解析する。

3.2.1 半定量的脳血流シンチグラフィの解析

ジフェニルアルシン酸にばく露され、医療手帳交付を受けた 145 名のうち 18 歳以上の成人 A 地区 22 名（男 9 名、女 13 名）、B 地区 74 名（男 37 名、女 37 名）を対象にした。脳血流シンチグラフィは、¹²³I-IMP（222MBq）を静注後 15 分に E-cam（SIMENS 社製）で撮像した。血流低下の判定は、撮像画像上で関心脳部位の血流を、正常（0）、軽微低下（1）、軽度低下（2）、中等度低下（3）、高度低下（4）の 5 段階の度数に分け、独立で 2 名の専門家が半定量的に判定した。さらに 0～200 日、201～500 日、501～1000 日、1001～1500 日、1501～2000 日における低下度の度数平均を算出し、グラフ化した（図 2、図 3 参照）。

3.2.2 既存データベースを用いた定量的脳血流シンチグラフィの解析

正確には各年齢別の健常者データベースを基にして、定量解析を行わなければならないが、筑波大学附属病院で利用している 60 歳以上の健常者データベースを用いて、画像解析ソフト（iNeurostat revision 2、日本メジフィジクス社）で定量解析をした。DPAA ばく露者で血流が低下すると考えられる小脳、海馬について画像解析ソフト上で関心領域（ROI）を設定し（図 1）、その ROI における DPAA ばく露者の血流変化を飲水中止からの日数で 0～200 日、201～500 日、501～1000 日、1001 日以上において標準偏差（SD）を算出し、グラフ化した（図 4、図 5、図 6 参照）。

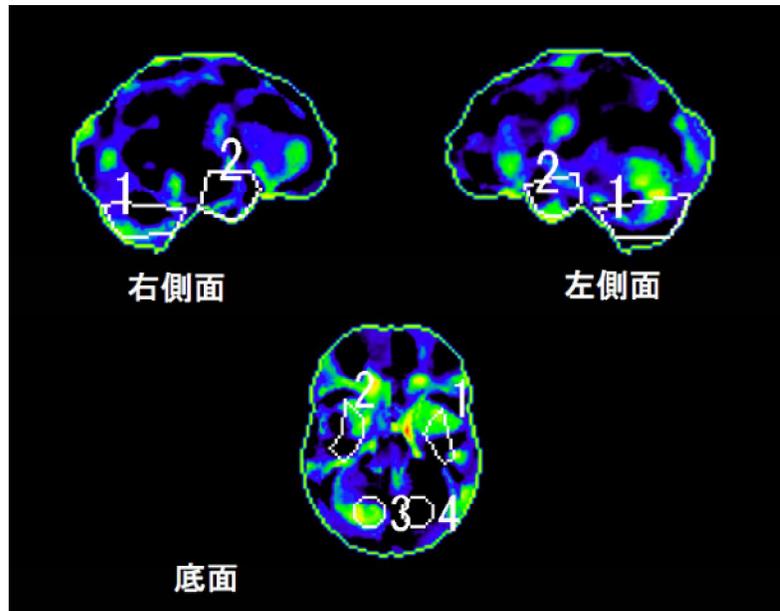


図1 定量的脳血流シンチグラフの解析

4 結果

本研究参加の健常者ボランティアが現在 48 名しか、集まっていないため、新規健常者募集機関として、財団法人つくば総合健診センターのご協力をいただくことになった。また、20 歳台の勧誘を学生中心に積極的に行った。

4.1 半定量的脳血流シンチグラフの解析

A 地区の高濃度ばく露群では、関心部位である小脳の血流は、飲水中止後から 1 年～1 年半まで、有意に低下するが、その後、血流は改善傾向を示した。B 地区のばく露群では、血流の改善傾向は明らかでなかった。(図 2)

一方、海馬の血流低下は A、B 地区ともに緩やかに改善する傾向がみられた。(図 3)

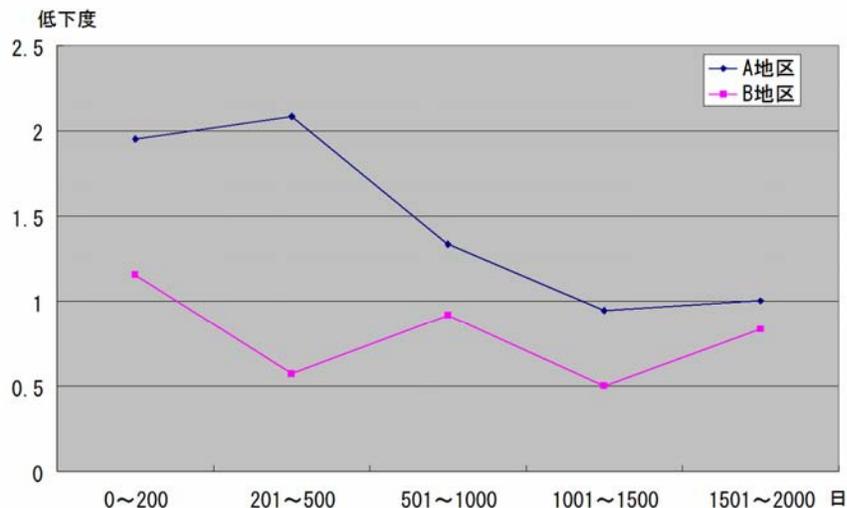


図2 小脳の経時的血流低下度

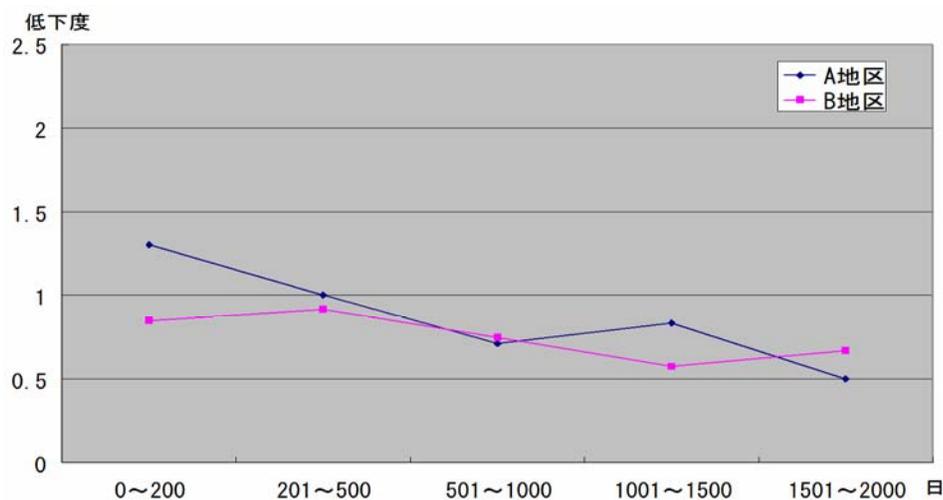


図3 海馬の経時的血流低下度

4.2 既存データベースを用いた定量的脳血流シンチグラフの解析

A地区の高濃度ばく露群で小脳では、飲水中止後から201~500日で有意に血流低下し、以降は徐々に改善する傾向がみられ、半定量的解析と同様な傾向を示した。海馬では、血流低下がばく露直後から認められたが、1001日以上を経過しても変化がなかった。(図4)さらに有症状群と無症状群との比較を行ったところ、小脳症状を有する群で、1001日以下で有意に血流低下がみられた。(図5)一方、海馬症状の有無で同部位での血流変化を経時的にグラフ化してみたが、有症状群と無症状群では、血流変化に差がみられなかった。(図6)

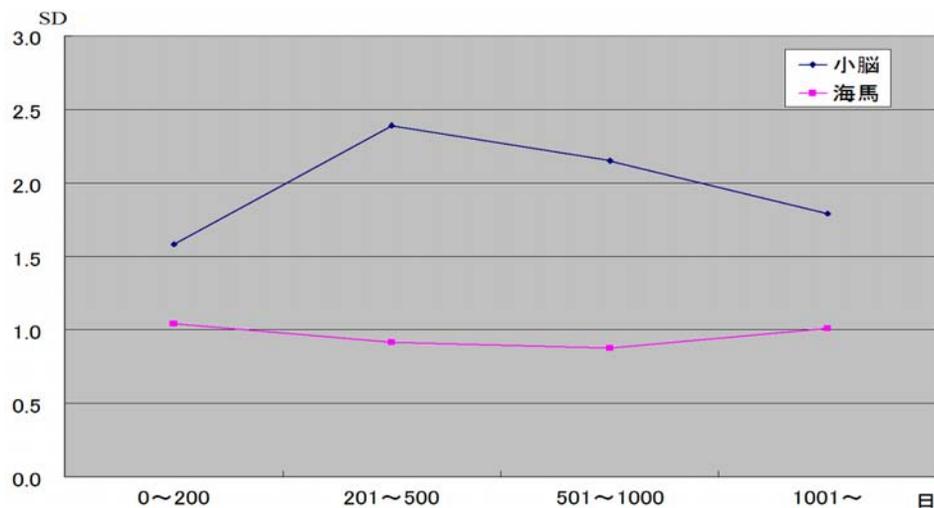


図4 A地区ばく露者における血流低下度

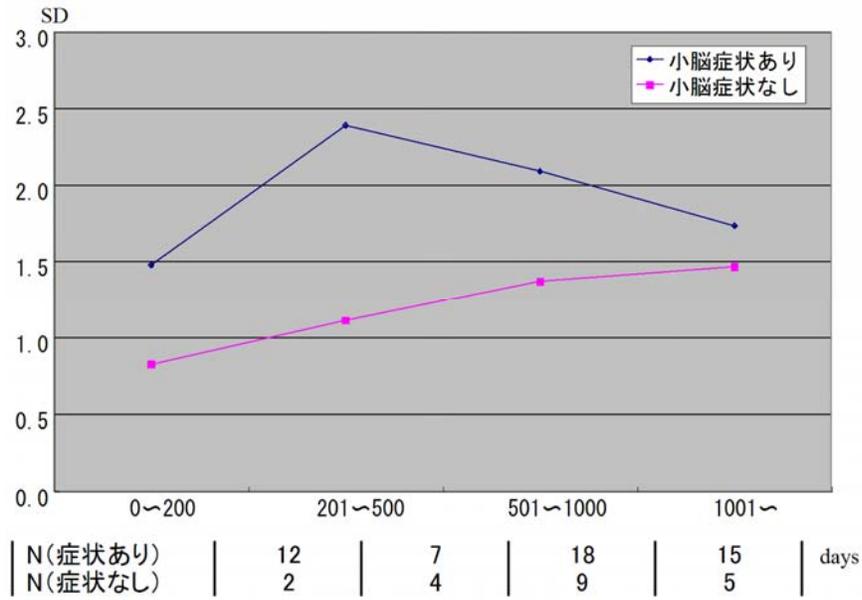


図5 A地区ばく露者における小脳血流低下度

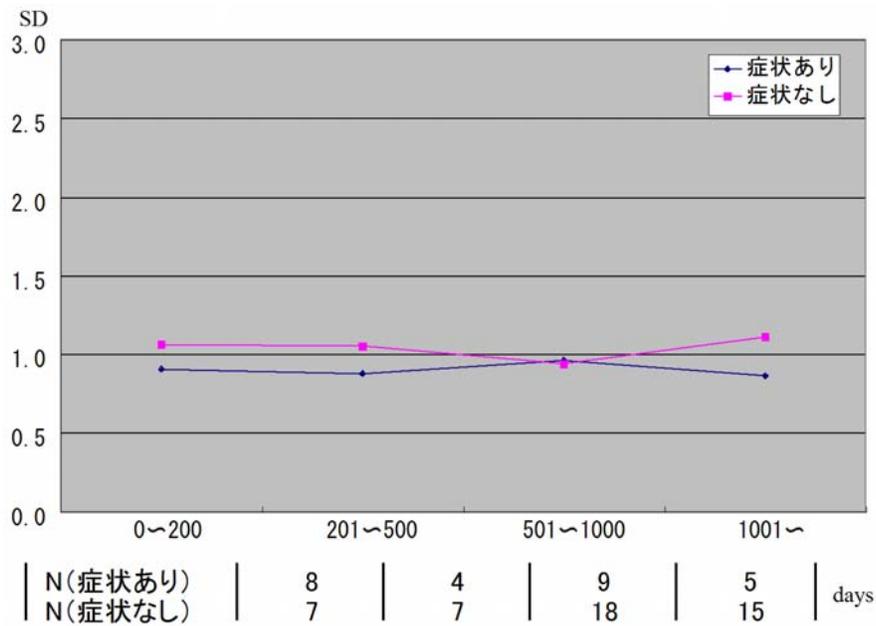


図6 A地区ばく露者における海馬血流低下度

5 考 察

今回の分析にて、DPAA ばく露中止後も約 1 年程度は小脳の脳血流低下が増悪すること、1 年以降は緩やかに血流が改善することを明らかにした。小脳に関しては半定量的解析結果と定量的解析結果がほぼ一致した。海馬の血流変化は半定量解析で A、B 地区ともに緩やかな回復を示しているが、定量的解析法では変化を検出できなかった。これは海馬の解剖学的特殊性と今回使用した 3D-SSP 法の弱点が原因と思われた。すなわち、多彩な 3 次元的形態差を示す海馬領域において、脳表からの深さ 6 ボクセル (13.5mm) までの値を計測し、統計処理する 3D-SSP 法では、微細な変化が吸収されて正確な血流変化を検出できない可能性がある。PET などの解析で使用されている SPM 法を用いて再解析する必要があると考えられる。PET による脳の糖代謝低下部位が脳血流低下部位と一部共通することから、DPAA は中枢神経系に何らかの影響を与え、それが血流低下として表現されていると考えられる。DPAA の中枢神経系への影響は、ばく露中止後も暫く続くものの、恒久的に続くものではないと考えられるが、個々の経時的変化を見ると個人差が存在するようである。PET 所見との対比やばく露データとの相関関係の有無、治療介入による脳血流変化の有無などさらに検討する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, Shin K, Matsui A, Endo G, Kumagai Y, Ishii T, Shoji S, Ogata T, Ishizaki M, Doi M, Shimajo N. : Diphenylarsinic acid poisoning derived from chemical weapons in Kamisu, Japan, *Annals of Neurology*, 56,741-745, 2004.
- 2) Nakamagoe K, Ishii K, Tamaoka A, Shoji S. : Upward gaze-evoked nystagmus with organoarsenic poisoning, *Neurology*, 66(1), 131-2, 2006 Jan 10.