

[2. 2] 小児におけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等に係る 健康影響に関する調査研究

主任研究者：岩崎 信明（茨城県立医療大学付属病院 助教授）
分担研究者：宮本 信也（筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授）
田中 竜太（筑波大学大学院人間総合科学研究科 助手）
藤原 順子（健康科学大学 教授）
研究協力者：武田 徹（筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師）
飯嶋 君枝（筑波大学大学院人間総合科学研究科）
絹笠 英世（茨城県立医療大学付属病医院 非常勤医師）
木村 里美（筑波技術短期大学 技官）
大戸 達之（筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師）
沼野 智一（首都大学東京健康福祉学部放射線学科 助手）
土田 昌宏（茨城県立こども病院 病院長）
緒方 剛（茨城県保健福祉部保健予防課 課長）
新 健治（茨城県立医療大学付属病院 講師）
佐藤 秀郎（茨城県立医療医科学センター 教授）
家島 厚（茨城県立こども福祉医療センター小児科）

1 概要

有機ヒ素化合物（ジフェニルアルシン酸「DPAA:diphenylarsinic acid」等化合物）にばく露した小児への健康影響を明らかにするために、飲水ばく露のうち発症時 12 歳以下の小児を対象に検討した。対象は飲水ばく露者のうち 12 歳以下の小児で通称 A 地区¹⁾において DPAA 濃度の比較的高い井戸水を摂取した 8 名（A 地区群）と、通称 B 地区において比較的低い DPAA 濃度の井戸水を摂取した 15 名（B 地区群）である。さらに、B 地区において、新たに DPAA の飲水ばく露が判明した 5 名（追加群）を追加した。神経学的所見を含む身体所見、一般血液尿検査、脳波、頭部 MRI（magnetic resonance imaging、磁気共鳴画像）、脳血流 ¹²³I-IMP-SPECT（single photon emission computed tomography、単一光子放射断層法）、発達検査・知能検査が施行された。

飲水中止後約 3～4 年経過した 2006 年 2 月～2007 年 3 月の検査において、A 地区群では発達指数、知能指数は 42 から 104 に分布した。改善がみられる症例はあるものの、精神障害は 2 名、境界域は 3 名であった。B 地区群では発達指数・知能指数は 82 から 131 に分布し、精神障害に分類されたものはないが、境界域が 3 名にみられた。追加群では発達指数、知能指数は 71 から 101 に分布し、境界域が 3 名にみられた。

脳血流 SPECT は定性的な判定で成人と同様、小脳、内側側頭葉、後頭葉で血流低下がみられた。定性的に小脳、内側側頭葉の血流低下と判断された画像について画像標準化、統計画像解析を行った。小脳では定性評価と同様に血流低下が示された。また、A 地区群では B 地区群に比較して小脳後葉の血流低下が高度であったが、他の部位では両群間で有意差を認めなかった。今回行った画像の定量解析は異常に関する客観的判断に有用であると考えられた。

顔色不良など起立性調節障害が疑われた症例は 4 名（A 地区 1 名、B 地区 3 名）にみられた。全例において以下の何らかの検査異常が認められた。

DPAA の毒性、体内分布・代謝・排泄は未知な部分が多く、今後の基礎的研究を含めたさらなる解明が期待される。

2 目的

茨城県神栖市（旧神栖町）における DPAA を含んだ飲水井戸水による DPAA ばく露が確認された。通称 A 地区に居住していた小児の中には精神運動発達障害がみられ^{1) 2)}、症状はその後も持続した。高年齢の小児では成人と同様に、失調、協調運動障害、構音障害、歩行障害などの小脳症状やミオクローヌス、睡眠障害を呈し、これらの症状は飲水中止後に消失した。このため、小児では成人とは症状や経過が異なり、ばく露が中断した後も臨床症状が持続していることが疑われた。また、成人と同様に脳血流 SPECT で小脳、内側側頭葉、後頭葉で血流低下がみられた。また、一部の症例では血管収縮拡張反応に関与する皮膚交感神経系に問題を有していることが疑われた。

小児では脳機能は年齢に伴って変化し³⁾、脳血流の分布も成人とは異なっており、経時的な評価は重要である。また、神経画像検査においても定量的評価も重要と考えられる。

本研究の目的は DPAA を含んだ飲水井戸水による健康影響において、小児への健康影響を明らかにすることである。そのために、診察や検査の結果を分析し、本疾患の臨床的特徴や経過を分析した。また、脳血流 SPECT において定量的解析法を導入した。

3 対象と方法

対象は飲水ばく露者のうち 12 歳以下の小児で通称 A 地区¹⁾において DPAA 濃度の比較的高い井戸水を摂取した 8 名（A 地区群）と、通称 B 地区において比較的低い DPAA 濃度の井戸水を摂取した 15 名（B 地区群）である。さらに、B 地区において、新たに DPAA の飲水ばく露が判明した 5 名（追加群）を追加した。年齢は DPAA が発見された 2003 年 3 月において 1～10 歳（ 6.1 ± 3.1 歳）であった。DPAA の飲水期間は 1 年 4 か月から 3 年間程度と推定された。

方法として神経学的診察、一般血液尿検査、脳波、頭部 MRI、脳血流 SPECT が行われ、発達・知能に関する評価が定期的に施行された。

発達・知能検査は暦年齢、発達年齢に応じて新版 K 式発達検査法ないし WISC-III 知能検査（Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition）により評価された。6 か月～1 年ごとに検査を行い、経過を検討した。A 地区群の 4 例、B 地区群の 1 例は発達経過に応じて新版 K 式発達検査法から WISC-III 知能検査に検査法を変更した。

脳血流 SPECT は $^{123}\text{I-IMP}$ を静注後 15 分に E-cam（SIMENS 社製）で撮像した。撮像画像上で関心脳部位の血流を、正常核医学を専門領域とする放射線科医によって血流低下の有無について定性的に判定された。さらに画像標準化ソフト（eZIS ver3、第一ラジオアイソトープ社製）^{4) 5)} を用いて画像を SPM2 で解剖学的に標準化処理を行い、データベースと比較して Z-score 計算と 3 次元表示を行った。なお、 $^{123}\text{I-IMP}$ の小児の正常データベースはないため成人（20～39 歳）のものを使用した。そのデータをもとに統計画像解析ソフト vbSEE を用いて解析した。小脳前葉、小脳後葉、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、大脳辺縁系、視床を含む皮質下領域の 8 領域について、病変部位のひろがり（%容積率）、及び標準脳との偏差値平均（Z-score mean）を領域別血流異常の指標として用い分析した。

起立性調節障害が疑われた症例において、自律神経機能として、起立試験⁶⁾、体位変換サーモグラム⁷⁾、冷水負荷サーモグラム⁸⁾ を施行した。起立試験では 20 分間の安静臥床後に臥床時の血圧、脈拍数、心電図検査が行われた。その後に起立し、起立直後、起立後 5、10、15 分後に同様の検査が行われた。脈圧狭小化、収縮期血圧低下、脈拍数増加、心電図変化についての起立性調節障害の診断基準に従って判定した。体位変換サーモグラフィ検査は 20 分間安静臥床の後に起立し、15 分間の起立負荷に続いて臥位を行った。起立前、起立後 0、5、10 分、臥位への体位変換後 0、5、10 分の下肢の皮膚温が測定された。冷水負荷サーモグラフィ検査は手を冷水につけた後、直ちに乾いたタオルで水を拭き取り、皮膚温をサーモグラフィで経時的に 0、5、10、15 分に測定した。

4 結果

一般血液尿検査において異常はみられなかった。

発達検査・知能検査では初回検査において A 地区群では発達指数、知能指数は 42 から 89 に分布し、精神障害に分類されたものが 4 名、境界域 2 名、正常 2 名であった。B 地区群では発達指数・知能指数は 76 から 118 に分布し、境界域 1 名、正常 14 名であった（既出）。

2006 年 2 月～2007 年 3 月の検査において、A 地区群では発達指数、知能指数は 42 から 104 に分布した。改善がみられる症例はあるものの、精神障害は 2 名、境界域は 3 名であった。B 地区群では発達指数・知能指数は 82 から 131 に分布し、精神障害に分類されたものはないが、境界域が 3 名にみられた。追加群では発達指数、知能指数は 71 から 101 に分布し、境界域が 3 名にみられた。発達・知能検査の経過と年齢との関係では、A 地区群ではばく露年齢が低いものほど発達障害や知能障害の程度が強くみられた（図 1）。

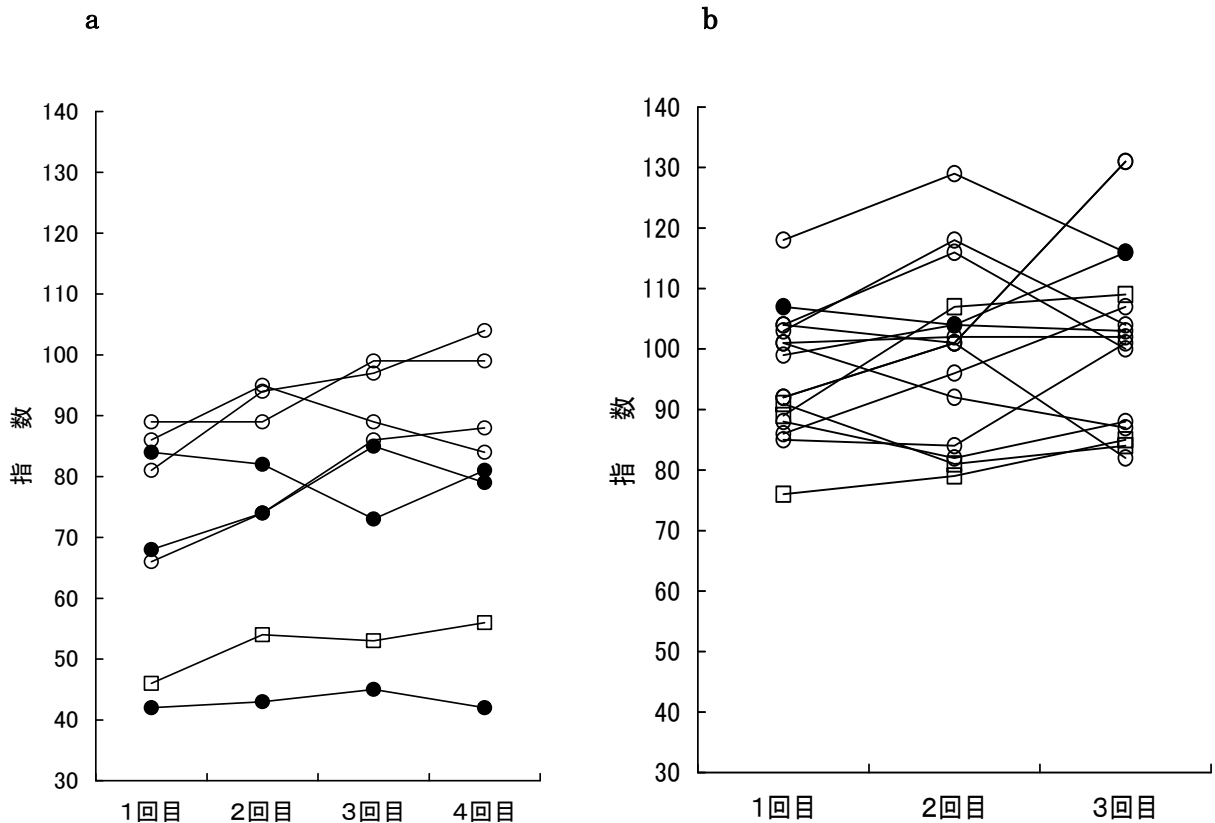


図 1 発達検査と知能検査の経過

発達検査として新版 K 式発達検査法を、知能検査として WISC-III 知能検査を施行した。得られた全領域ないし全検査の指数をそれぞれのケースについてプロットした。これまでに A 地区では 4 回、B 地区では 3 回の検査が終了している。

a : A 地区、b : B 地区

○ : WISC-III 知能検査を施行

● : はじめは新版 K 式発達検査法を行い、発達に伴い WISC-III 知能検査を施行

□ : 新版 K 式発達検査法

脳血流 SPECT では、定性的評価において小脳、内側側頭葉そして側頭葉から後頭葉にかけての血流低下がみられた（図 2）。この血流低下部位の分布は DPAA にばく露した成人でも同様であり、特有のパターンであると推察された。A 地区群の 5 歳以上の 6 名全例において脳血流の低下がみられた。5 歳未満では定性的評価において異常と判断することが困難な可能性がある。5 歳未満の 2 名のうち 1 名は定性的にも明らかな血流低下がみられた。B 地区群では 5 歳未満の 4 名を除いた 11 名のうち小脳の血流低下が 10 名に、それ以外の部位の血流低下が 7 名において疑われた。これまで 2～4 回の複数回検査を施行されたケースにおいて、改善は明らかではなかった。

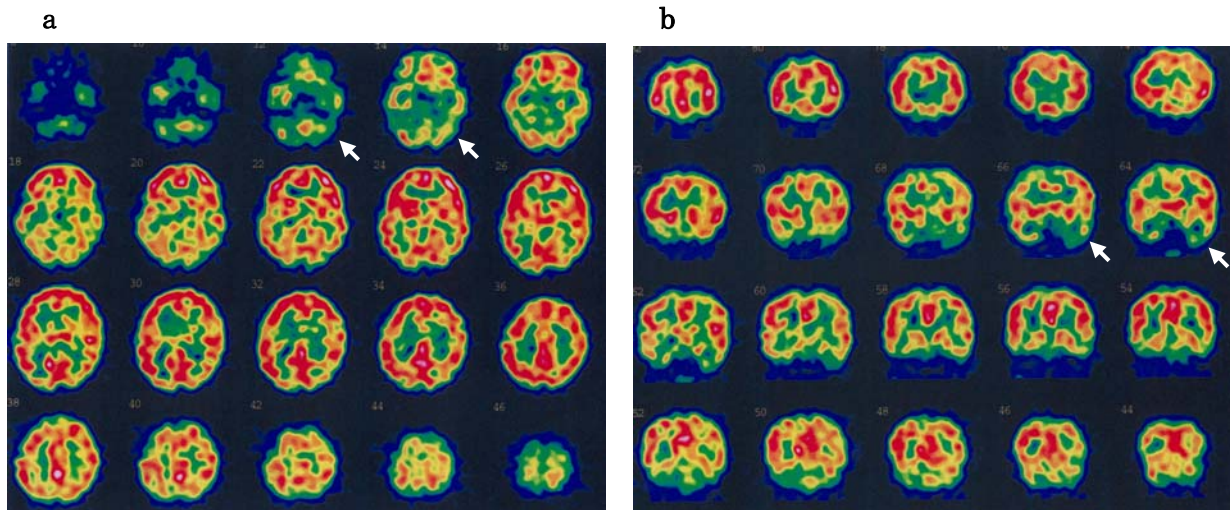


図2 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT

A 地区の小児にみられた小脳の血流低下 (矢印)。
小脳、内側側頭葉において血流低下がみられた。

脳血流 SPECT の客観的評価のために eZIS(easy Z-score imaging system)を用いて解析した。定性的分析で小脳、内側側頭葉の血流低下と判断された画像を分析した。小脳、内側側頭葉に血流低下が示された (図3)。

vbSEE(voxel based Stereotactic Extraction Estimation)の Level2 のテンプレートを用いて血流低下の有無を大脳各部位毎に分析した (図4)。VbSEE は、ある領域内における病変の広がり程度 (%extent) が重症度を反映するという考えに基づいており、各領域ごとの (%extent)、及び標準脳に対し-2SD を超える血流低下を示す voxel の偏差値平均 (Z-score mean) を数値 data として得ることができる。

A 地区群では B 地区群に比較して小脳後葉の血流低下が高度であったが、他の部位では両群間で有意差を認めなかった。年齢との関係では小脳後葉及び大脳辺縁系で年齢が低いほど血流低下の程度が強く認められた。

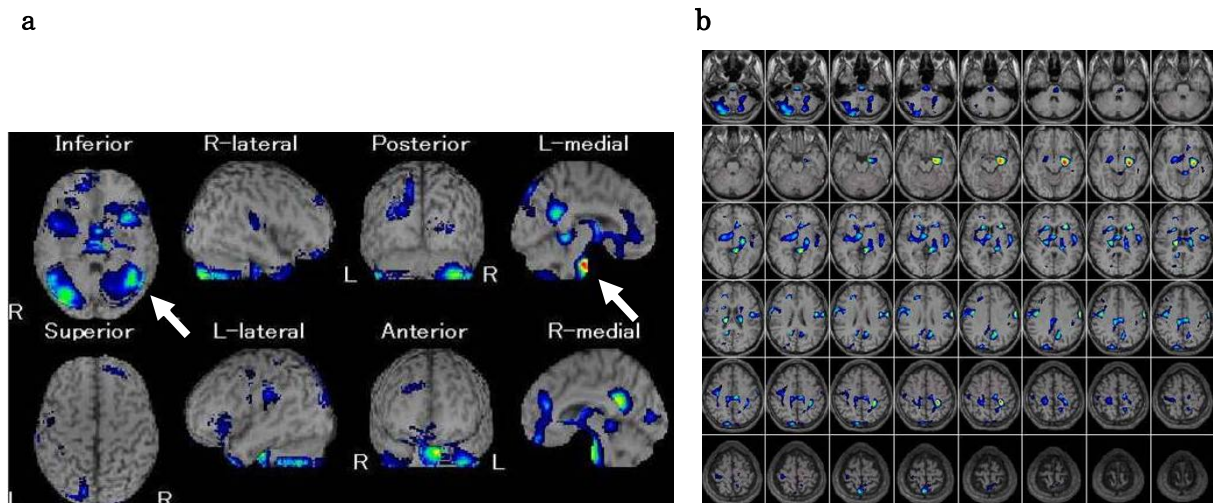
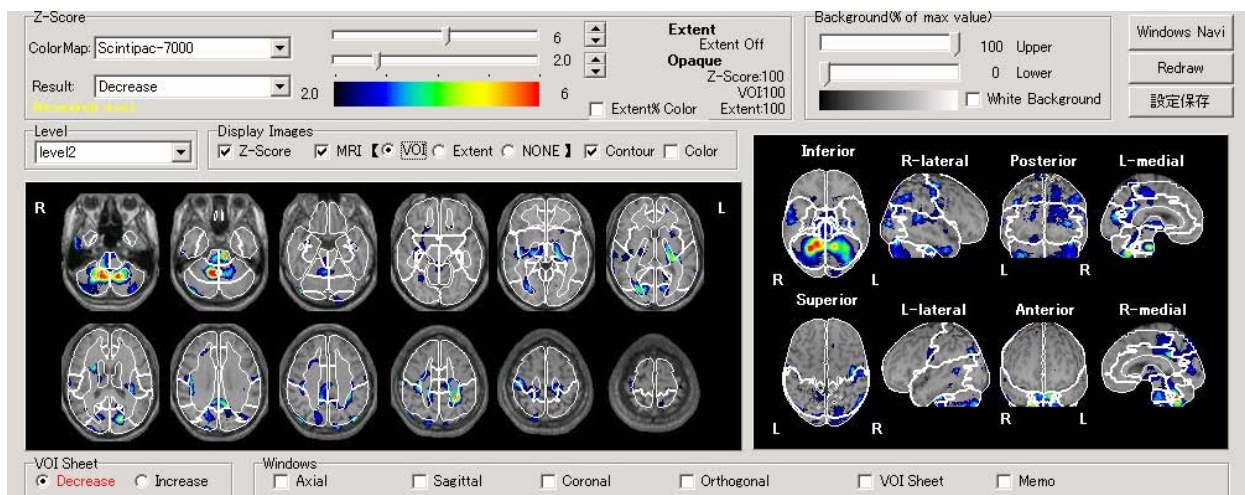


図3 eZIS を用いて分析した画像

A 地区群の小児例。統計学的に有意に血流低下が認められ部位をその程度に応じて青色から赤色に画像化した。小脳、内側側頭葉に血流低下(矢印)が示された。

図 a : 8 方向からみた脳表の画像 図 b : 冠状断

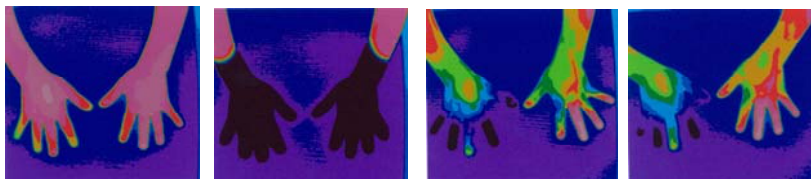


	Left Decrease Extent(%)	Left Positive Mean	Right Decrease Extent(%)	Right Decrease Positive Mean
Anterior Lobe	14.05172	2.95497	16.33122	2.68784
Frontal Lobe	5.1803	2.68297	2.45428	2.44499
Limbic Lobe	17.09766	2.98917	7.90535	2.65186
Occipital Lobe	1.73422	2.40578	0.54688	2.20584
Parietal Lobe	5.57216	2.76202	3.55224	2.36815
Posterior Lobe	43.33284	3.21253	45.8488	3.35283
Sub-lobar	17.64785	3.00568	16.50645	2.59549
Temporal Lobe	2.81343	2.49923	1.92455	2.41582

図4 vbSEEを用いて分析した画像及び領域別数値データ表示の一例
A地区群の小児例。小脳後葉（Posterior lobe）において広範かつ高度な血流低下があることが数値からも読み取れる。

顔色不良など起立性調節障害が疑われた症例は4名（A地区1名、B地区3名）にみられた。全例において以下の何らかの検査異常が認められた。起立試験において起立負荷によって全例に脈拍数の増加、心電図で T_{II} が減高し、起立性調節障害の診断基準に一致した。体位変換時の全身・両下肢サーモグラムにおいて正常対照では起立位から臥位への体位変換により下腿部、足関節部、母趾部の皮膚温は臥位直後と比較して臥位5分、10分後に上昇が認められた。しかし、2名において皮膚温の増加がみられず、起立位から臥位負荷による足部の皮膚血管の拡張がみられなかった。冷水負荷サーモグラフィー検査において正常対照では冷水負荷前の皮膚温に対する皮膚温回復率が10分後に94~104%であった。しかし、全例において皮膚温回復率の低下がみられた（図5）。24時間ホルター心電図による解析では2名が終日副交感神経優位であった。このことから、血管収縮拡張反応に関与する皮膚交感神経系に問題を有していることが推察された。漢方薬を含め起立性調節障害に関する内服療法をおこなった。起立試験では現在でも4名中3名が診断基準に一致するものの、冷水負荷サーモグラフィー検査では3名に改善が認められた。

a症例(治療前)



b 症例(治療後)

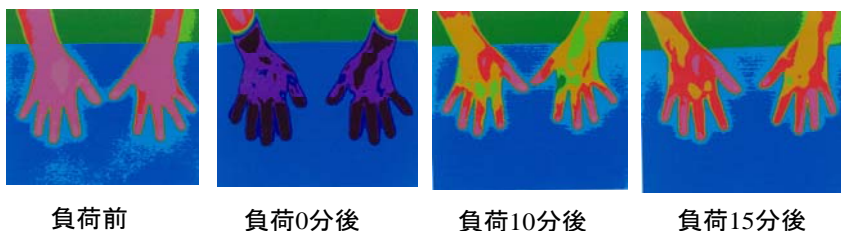


図5 冷水負荷サーモグラフィ検査

- a 症例：症例において冷水負荷 15 分の皮膚温回復率が特に右手において手指の種々の部位で 50～87%と明らかに回復の遅延が認められた。
- b 症例：経過において皮膚温回復率は 80～96%と明らかに改善した。

5 考 察

本例は DPAA を経口摂取に起因すると考えられる健康影響がみられた初めてのケースである。

臨床症状として小児では精神障害や運動発達障害などの発達障害がみられ、発達障害については症例によっては改善したものの、現在でも残存している症例がある。また、一部の症例に自律神経症状としての起立性調節障害が疑われた。

脳血流 SPECT では小児においても成人と同様に小脳、内側側頭葉、後頭葉の血流低下がみられ、小脳症状の原因として、DPAA によって小脳に何らかの障害が生じたことを示す所見と考えられた。なお、今回、脳血流 SPECT の客観的な評価のために定量的解析法を施行した。定性的評価で血流低下と判断された症例では、本法においても低値であった。今回は ^{123}I -IMP の小児の正常データベースはないため成人(20～39 歳)のものを使用しことから、評価には慎重にする必要があるものの、施設間格差を是正し、SPM2 で解剖学的に標準化処理を行い、データベースと比較して Z-score 計算と 3 次元表示を行うことによって評価精度を高めた。このように、小児における脳血流低下に関する客観的な判断への可能性が示された。今後、小児においても正常データベースなどの研究の進展が必要である。

小児においても DPAA によって発達期中枢神経系になんらかの機序によって障害を起こし、成人に比較して多彩な臨床症状を呈した可能性が考えられた。そして、臨床症状や検査所見の異常が残存していること、発達期であることから、今後とも長期間にわたって健康影響に関する検討を続ける必要があると考えられた。

最後に DPAA は自然界には存在せず、研究の進展にともなって毒性、体内分布、代謝、排泄が徐々に解明されてきているが、いまだ十分に明らかにされていない。今後の幼弱動物の中枢神経系に対する影響を含め、基礎的研究が進展し、この物質のヒトに対する影響が十分に解明され、効果的な治療法が開発されることが強く望まれる。

参 考 文 献

- 1) 石井一弘、玉岡 晃、岩崎信明、大塚藤男：茨城県神栖町で発症した有機ヒ素中毒について、中毒研究、17、125-131、2004.
- 2) Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, Iwasaki N, et al : Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan Ann Neurol, 56,741-745,2004.
- 3) Kuji I, Sumiya H, Niida Y, et al : Age-related changes in the cerebral distribution of ^{99m}Tc-ECD from infancy to adulthood, J Nucl Med ,40,1818-1823,1999.
- 4) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping.Nucl Med Commun. 2004;25:67-74
- 5) 松田博史:新しい脳血流 SPECT の画像解析法(easy Z-score imaging system:eZIS)の有用性 INNERVISION 2002;17:97-103
- 6) 大國眞彦：小児と自律神経障害、安東由喜夫雄編：自律神経障害と疾患—基礎と臨床からのアプローチ、診療新社（大阪）pp395-399、1996年.
- 7) 藤原順子、前田里美、津嘉山洋、他：起立性調節障害を伴う不登校児の自律神経機能に関する研究(1)—体位変換負荷サーモグラム—、日児誌、101、41-48、1997.
- 8) Ohto T, Iwasaki N, Fujiwara J, Ohkoshi N, Kimura S, Kawade K, Tanaka R, Matsui A. : The evaluation of autonomic nervous function in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV with novel mutations of the TRKA gene, Neuropediatrics, 35,274-278,2004.

[2. 3] ジフェニルアルシン酸 (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

主任研究者：石井 賢二（東京都老人総合研究所附属診療所 所長）
研究協力者：織田 圭一（東京都老人総合研究所附属診療所）
川崎 敬一（東京都老人総合研究所附属診療所）
橋本 昌也（東京都老人総合研究所附属診療所）
石川 雅智（東京都老人総合研究所附属診療所）
石渡 喜一（東京都老人総合研究所附属診療所）
石井 一弘（筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師）

1 概要

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による脳症発症¹⁾ のメカニズムとその経時的影響についてポジトロン CT (PET) を用いて検討した。これまでの検討では DPAA は摂取中止・臨床症状消失後も一定期間にわたり脳機能に影響が残り、その影響は年齢依存性があること、脳機能への影響は爪や毛髪に残留する DPAA 量とは相関しないこと、また経時的観察者では回復傾向が見られることが示唆された^{2) 3) 4) 5) 6)}。今年度は DPAA 摂取中止後の長期経過について引き続き検討した。DPAA 摂取歴が確認されている 9 名の成人男女、10 名の小児に対して ¹⁸F-FDG と PET による局所脳ブドウ糖代謝測定を施行し、50 名の健常成人データベースと比較した。経時的な変化では 1 回目で見られた脳代謝低下は 2 回目で回復する傾向が見られていたが、3 回目では再び代謝低下が顕在化する傾向が見られ、DPAA の脳機能への影響は一定期間におよび、引き続き経過観察が必要であると考えられた。また、小児例について、過去に唯一報告されている小児の発達による脳糖代謝変化のデータと比較して検討した。小脳や脳幹部、基底核の代謝が低い傾向は正常の小児にも見られるため、必ずしも DPAA の影響と断定できないが、側頭葉内外側皮質の代謝が低い傾向については正常発達のパターンとは異なり、DPAA の影響があると考えられる。

2 目的

PET により DPAA 摂取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。

3 方法

3. 1 対象者

研究班により飲用井戸水からの DPPA 摂取が確認された者のうち、平成 18 年 3 月末までに東京都老人総合研究所附属診療所においてポジトロン CT 検査 (PET 検査) を受けた DPAA ばく露者は 68 名 (男性 36 名 : 6~81 歳、女性 32 名 : 6~82 歳) で、総計 101 回の PET 検査を施行している。DPAA 摂取者は PET 検査時にはいずれも既に飲用を中止しており、臨床症状は有していない。飲用中止から第 1 回 PET 検査までの平均日数は 617 日であった。1 年以上の間隔で 2 回の PET 検査を受けた者は 19 名、うち 9 名の成人は 3 回目の PET 検査も受けている。今回はこの 9 名を対象にして長期経過を検討した。中枢神経疾患の既往症がなく、神経学的診察、簡易認知機能検査 (MMES)、MRI 撮影で異常を認めなかった健常者 50 名 (21~79 歳) を正常対照として比較した。

また、小児例のうち、9～14歳の10例について、我々の施設で収集した若年正常者（平均22歳、 $n=10$ ）のデータと比較して検討した。これにあたっては、Chugani⁷⁾らが報告した小児の局所脳ブドウ糖代謝の正常発達による変化のデータを考慮して、結果を考察した。

3. 2 検査方法

3. 2. 1 データ収集法

5時間以上の絶食後に、¹⁸F-FDG 約120MBqを静脈内投与し、ベッド上で約45分間閉眼安静を保った後、PETカメラSET 2400W（島津製作所）で、3Dモードで6分間のスタティックスキャンを行い、脳における局所放射能分布を3.125mm間隔50スライスの体軸断層画像として撮影した。¹⁸F-FDGは脳ブドウ糖代謝を反映して脳に集積するため、この撮影で得られた局所放射能は、局所ブドウ糖代謝率と正相関の関係にあることが知られている。吸収補正は⁶⁸Ga/⁶⁸Geソースによるトランスミッション撮影に基づいて行った。再構成後の画像の空間分解能はスライス方向で約5.5mm、軸方向で約7mm FWHMである。

3. 2. 2 データ解析法

各被験者のFDG-PET画像を統計画像ソフトSPM（Wellcome Department of Cognitive Neurology, Neurological Institute, London）と自作の標準FDG画像テンプレートを用いて解剖学的標準化を行い、半値幅（FWHM）16mmのガウスフィルターで平滑化処理を行った。その後、SPMの線型モデルにより全脳平均で各画素の値を基準化した上で疾患群と正常群を比較し、有意な代謝低下部位を画素ごとに検出した。

小児例の結果を解釈する上で、局所脳ブドウ糖代謝の正常発達による変化を考慮する必要があるため、脳の局所12か所（小脳、橋、海馬、側頭葉、前頭前野、前帯状回、視床、線条体、鳥距溝皮質、後頭葉外側部、一次運動感覚野、頭頂葉）と両大脳半球、小脳脳幹部も含めた全脳に関心領域を設定し、統計画像で比較する場合の全脳平均により基準化した局所の値を文献値⁷⁾に基づいて推定した。このデータにも基づいて、小児例と若年正常者を比較した結果を考察した。

4 結果

4. 1 成人における脳PET画像の経時変化について

1年以上の間隔をおいて3回の脳PET検査を行うことができた成人は9例（男性7名、女性2名：初回検査時年齢 43.0 ± 11.4 歳）で、3回のPET検査はそれぞれ飲用中止から平均505日後、1030日後、及び1432日後であり、1～2回間隔は平均525日、2～3回の間隔は平均402日であった。

昨年報告したように、1回目、2回目のPET画像をそれぞれ正常群と比較すると、小脳、脳幹、側頭葉内側の代謝低下が改善する傾向が認められたが、3回目の検査では同部位の代謝低下が再び顕在化する症例があり（図1、2）、9例全体としても同様の経過が観察された（図3）。

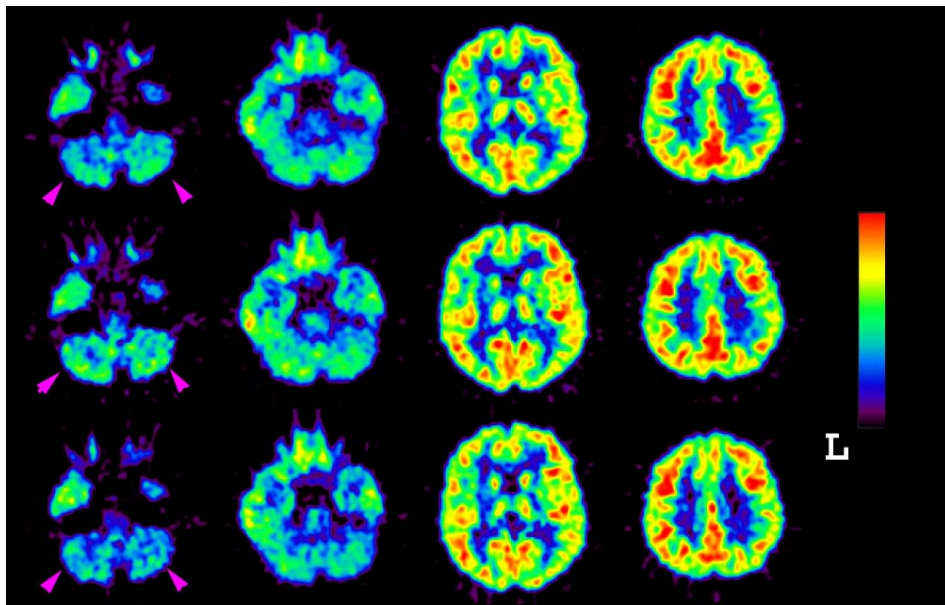


図1 初回検査時 27 歳の男性の FDG-PET 画像の経時的変化。

上段：飲用中止から 358 日後 中段：712 日後 下段：1154 日後

初回検査で見られた小脳脳幹部の代謝低下が、第 2 回の検査ではいったん改善したように見えるが、第 3 回の検査では再び顕在化した。

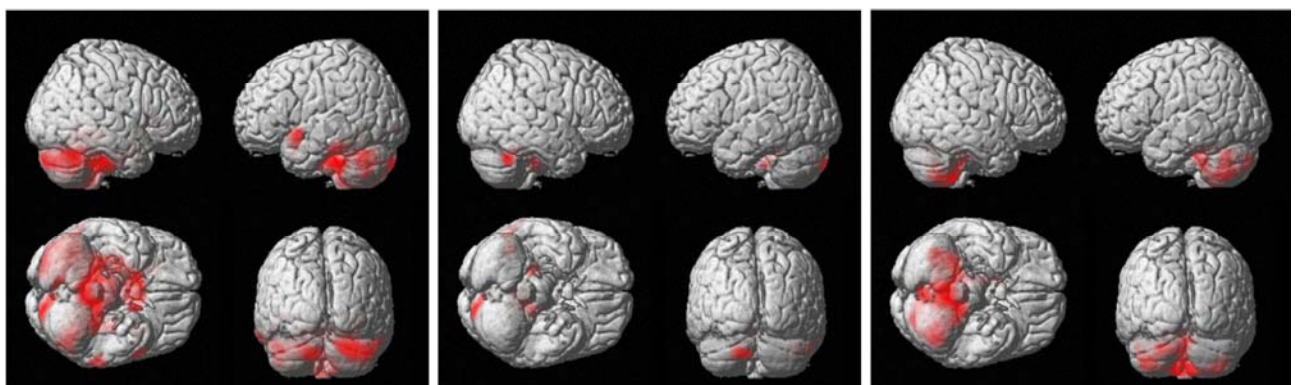
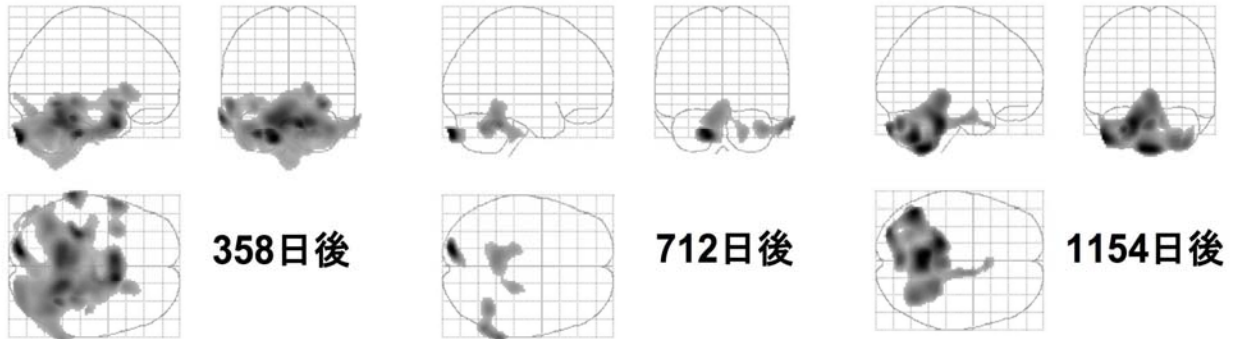


図2 図1と同じ症例（初回検査時 27 歳の男性）の 3 回の PET 画像を健常者群（ $n = 50$ ）と比較して、有意な代謝低下（ $p < 0.01$ ）が検出された部位を表示したもの。小脳脳幹部の代謝低下が変動しながらも遷延している。

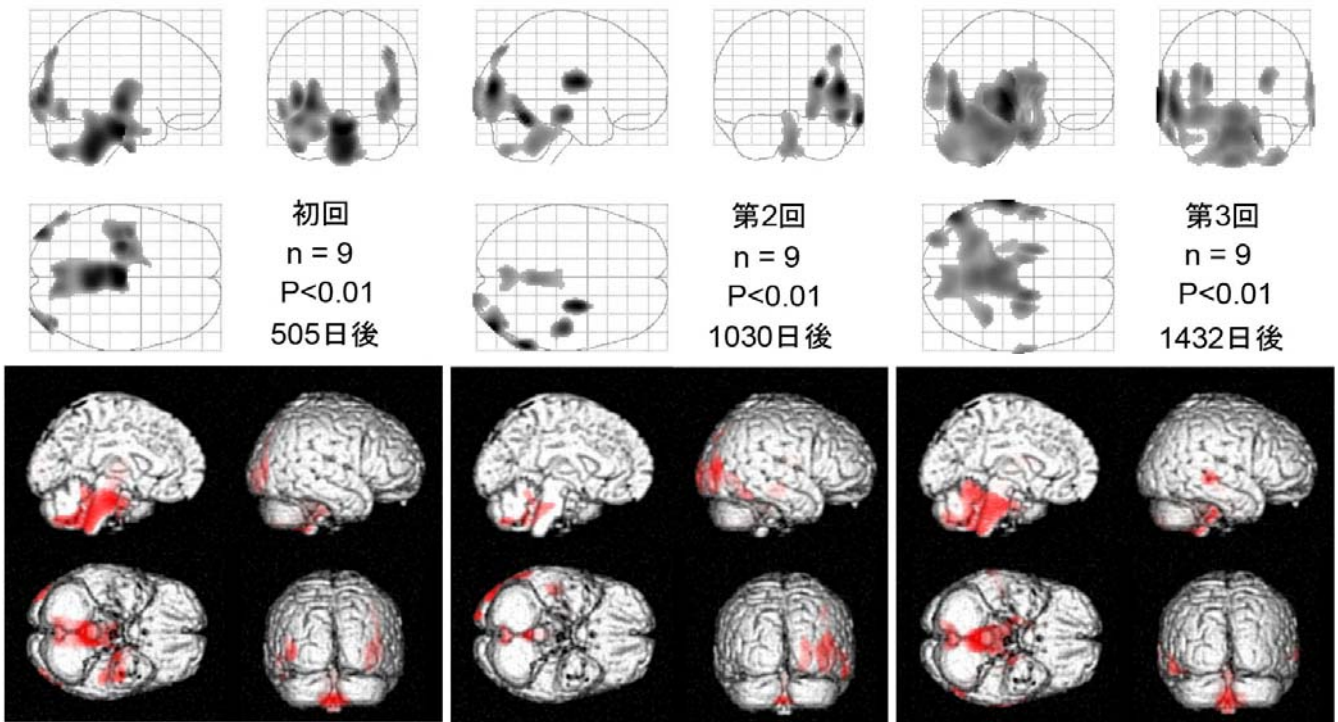


図3 3回にわたってPET検査を施行した成人9名の代謝低下部位の経時的変化。健常成人50名の画像と群間比較し、有意 ($P<0.01$) な代謝低下が検出された部位を示す。小脳脳幹部の代謝低下が変動しながらも遷延している傾向が、全体全体の平均的变化としても見られる。

4. 2 小児例における脳代謝の変化について

小児例のうち、検査時年齢が9~15歳の10例を若年成人健常者10例と比較すると、小脳、橋、海馬、側頭葉、前頭葉下部、視床、線条体で代謝低下が検出された(図4)。文献値より推定した9~15歳の小児における局所脳糖代謝は、成人に比べると小脳、橋、海馬、前帯状回、視床、線条体が元々低い傾向にある(図5)。しかし、海馬、側頭葉、前頭葉下部の代謝低下については、正常発達とは異なるパターンであった。

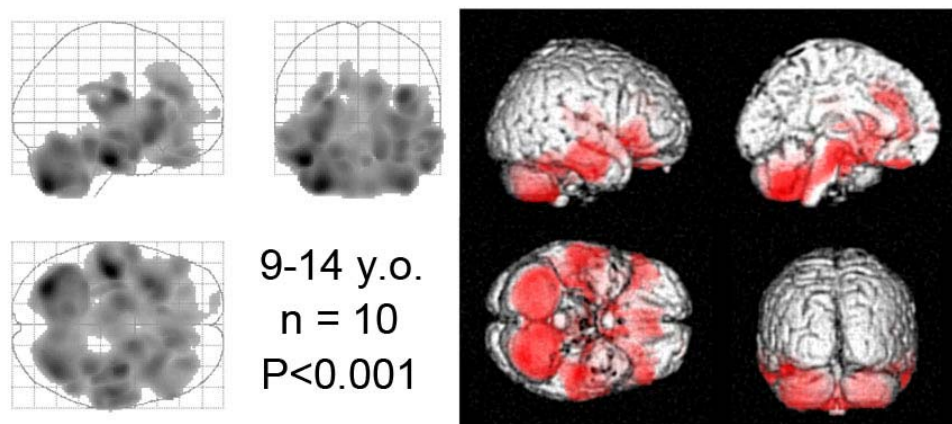


図4 小児例10名のFDG-PET画像を健常若年成人(平均22歳)10例の画像と群間比較し、有意な代謝低下部位 ($P<0.001$) を表示した。脳の底部に代謝の相対的に低い部位が目立つ。

文献(Chugani 1987)から推定した小児局所脳糖代謝

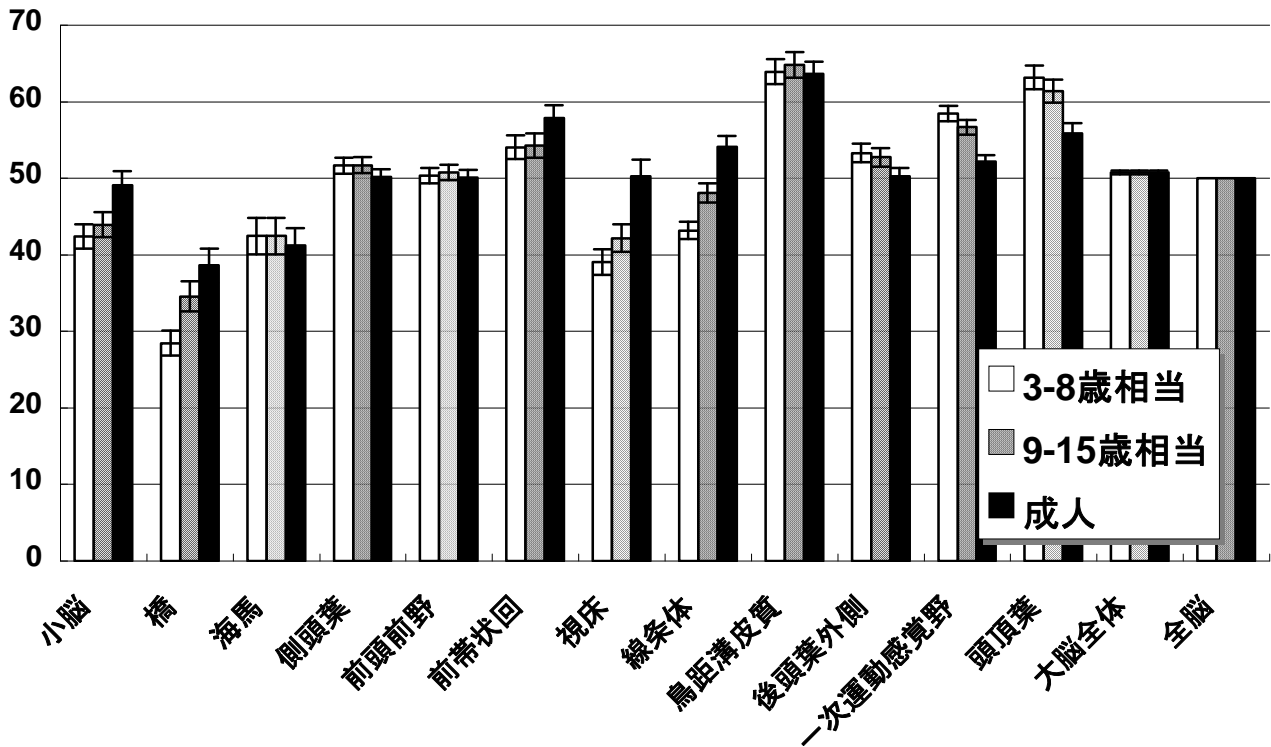


図5 全脳平均が一定になるように基準化したときの脳各部位の糖代謝を示す。成人データは東京都老人総合研究所で収集した健常者データに基づく。健常小児のデータは Chugani (1987) ⁷⁾ の論文に基づき推定した。小児では成人に比べ小脳、橋、前帯状回、視床、線条体の糖代謝が相対的に低い傾向にある。一方、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、一次運動感覚野などは成人よりも相対的に高い傾向にある。

5 考察

DPAA 含有井戸水の飲用中止より約4年間に3回のPET検査を受けた者が9例あり、その長期経過について検討した。前年報告した、約3年弱の経過では、初回検査よりも代謝低下が改善した例が多く、回復傾向があると考えられたが、今回の結果は、DPAAによる脳機能への影響が一定期間にわたって遷延する可能性を示唆するものである。見かけ上一旦回復傾向にあった機能が再び低下するメカニズムについても今後検討してゆく必要がある。加齢等により、DPAAの脳機能への影響が更に修飾されてゆく可能性もあり、今後も注意深い経過観察が必要である。

小児例については、倫理上正常対照データを集めることが困難なため、文献値⁷⁾を参考にして、若年成人のデータとの比較を考察する。脳の底面に近いところで、広範な代謝の低下傾向が認められるが、これらのうち、小脳脳幹部、視床、線条体、前帯状回については、正常の発達過程で成人に比べると相対的に代謝が低い傾向にある部位なので、代謝低下がDPAAの影響であると直ちに断じることはできない。しかし、小脳脳幹部は成人例でも代謝低下が最も顕著に見られる部位であり、注意深く検討する必要がある。一方、海馬、側頭葉外側部、前頭葉下部においては、本来であれば成人と比較しても相対的な代謝低下は検出されないと予想される。従って、これらの部位の代謝低下はDPAA摂取が影響している可能性を考慮する必要がある。小児例についても今後注意深く経過を観察する必要がある。

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, and Shimojo N. Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 56:741-745 (2004).
- 2) 石井賢二. ジフェニルアルシン酸の脳代謝への影響 —¹⁸F-FDG PET による検討—. 平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究 研究報告書
- 3) 石井賢二. DPAA 等有機ヒ素化合物暴露者における脳ポジトロン CT (PET) の解析に関する研究. 平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究 研究報告書
- 4) 石井一弘、玉岡晃、武田徹、石井賢二、岩崎信明、庄司進一 茨城県神州町における有機砒素中毒の臨床神経学的検討、第 47 回日本神経学会総会プログラム・抄録集(2006)
- 5) 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃 ジフェニルアルシン酸暴露者における脳 FDG-PET 所見、第 47 回日本神経学会総会プログラム・抄録集(2006)
- 6) 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、織田圭一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃、木村裕一、石渡喜一 ジフェニルアルシン酸暴露者における脳 FDG-PET 所見、第 46 回日本核医学回総会抄録集 核医学 43(3) S191 (2006).
- 7) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22(4):487-497, 1987.