

[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 (茨城県立医療大学附属病院 准教授)
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 (茨城県立医療大学附属病医院 非常勤医師)
：木村 里美 (筑波技術大学 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 (茨城県筑西保健所 所長)
：佐藤 秀郎 (茨城県立医療医科学センター 教授)

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ことを目的とした。対象は飲水ばく露のうち飲水井戸中の DPAA が確認された時点で 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。

発達指数、知能指数は昨年度と本年度の検査で、A 地区群では 42 から 101 に分布した。改善がみられていた症例はあるものの、精神遅滞は 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 72 から 131 に分布し、精神遅滞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 78 から 101 に分布し、境界域が 3 名にみられた。

脳血流 ¹²³I-IMP SPECT (single photon emission computed tomography、単一光子放射断層法) 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。画像標準化と統計画像解析を施行した。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優位であった。他の部位では両群間で有意差を認めなかった。画像の定量解析は小児においても客観的指標として有用であった。

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、全例において以下の何らかの検査異常が認められた。経過とともに改善はみられるもの、検査異常は残存していた。

DPAA の毒性、体内分布・代謝・排泄は徐々に解明されつつある。今後、生体への影響を含め未知な部分は多く残されており、さらなる解明が期待される。

2 目的

茨城県神栖市における DPAA を含んだ飲水井戸水による DPAA ばく露が 2003 年に確認された。通称 A 地区に居住していた小児の中には精神運動発達遅滞がみられ^{1) 2)}、症状はその後も持続した。年齢の高い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、睡眠障害がみられ、これらの症状は飲水中止後に消失した。しかし、小児では脳機能は年齢に伴って変化し³⁾、発達期でもあることから成人と症状や経過が異なる可能性もあった。

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、本年度は脳血流 SPECT において定量的解析法を用いて詳細に検討した。

3 方法

対象は飲水ばく露者のうち DPAA が確認された時点で 12 歳以下の小児を対象とした。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の低い 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。

本年度も発達・知能検査をおこなった。これまでに A 地区 3 名、B 地区 13 名、追加群 4 名に施行した。暦年齢や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) を用いた。これまで、A 地区群の 3 例、B 地区群の 3 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 ¹²³I-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)^{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 次元表示をおこなった。なお、¹²³I-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。さらに、統計画像解析ソフト (vbSEE、第一ラジオアイソトープ)⁷⁾ を用いて解析した。

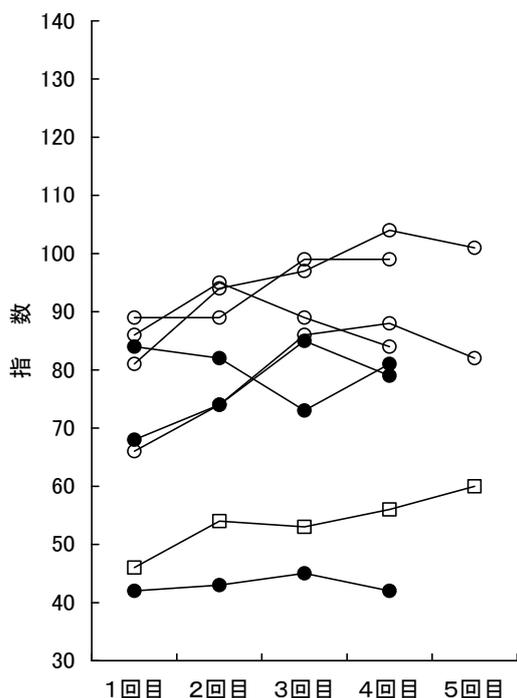
起立性調節障害が疑われた症例において、自律神経機能として起立試験、体位変換サーモグラム⁷⁾、冷水負荷サーモグラム⁸⁾ を施行された。体位変換サーモグラフィー検査は 20 分間安静臥位の後に起立し、15 分間の起立負荷に続いて臥位を行った。起立前、起立後 0、5、10 分、臥位への体位変換後 0、5、10 分の下肢の皮膚温が測定された。冷水負荷サーモグラフィー検査は手を冷水につけた後、直ちに乾いたタオルで水を拭き取り、皮膚温をサーモグラフィーで経時的に 0、5、10、15 分に測定した。

4 結果

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、精神遅滞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)。

昨年度ないし本年度の検査における最も新しい検査結果では 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、精神遅滞は 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、精神遅滞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遅滞や知能障害の程度が強くみられ、B 地区群ではばく露が低年齢の 2 名に境界域がみられた (図 1)。

a : A 地区



b : B 地区

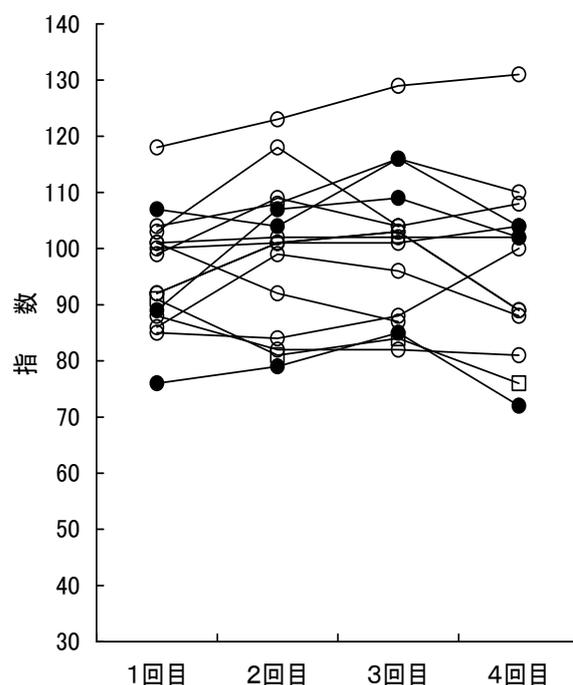


図1 発達検査と知能検査の経過

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4-5回、B地区では3-4回の検査が終了している。

○：WISC-III知能検査を施行

●：はじめは新版K式発達検査法をおこない発達に伴いWISC-III知能検査を施行

□：新版K式発達検査法

脳血流SPECTではの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。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。

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で、小脳、内側側頭葉の部位に血流低下が示された(図2)。

さらに、vbSEE (voxel based Stereotactic Extraction Estimation) を用いて血流低下の有無を大脳各部位毎に分析した。SPM2で解剖学的に標準化処理を行い、分析部位はLevel 2のテンプレートによる小脳前葉、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領域である(図3a)。voxel毎の標準脳との偏差値(Z-score)について、異常部位の広がりを出す指標として2SDを超える血流低下を示すvoxelの領域全体のvoxelに対する比率(%extent)、および、異常の程度を示す指標として-2SDを超える血流低下を示すvoxel

の Z-score の平均値 (Z-score mean) を用いた。異常の程度を表す指標であるため、異常の程度が強いほどプラスになるよう正負を逆に表した (図 3 b)。また、%extent が 10%以上の場合にその領域に異常があると便宜的に判定した。

症例として小脳、内側側頭葉の血流低下と定性的分析に判断された画像について解析をおこなった。前頭葉が左右それぞれ 14%、16%、左の大脳辺縁系が 17%、小脳後部が左右それぞれ 43%、46%、視床を含む皮質下領域で左右それぞれ 17%、16%であり、これらの領域、特に小脳後部で高度に血流低下があることが数値として示された (図 4)。

指標である %extent と Z-score mean との関係について画像解析した値を全て示した。両者の間には相関係数 0.67 の有意な相関がみられた (図 5)。

%Extent は A 地区群、B 地区群ともに、大脳辺縁系、視床を含む皮質下領域、小脳後部で平均値が 10%を超えた。A 地区群では B 地区群に比較して小脳前部、小脳後部において高値であった。他の部位では有意差みられなかった (図 6)。

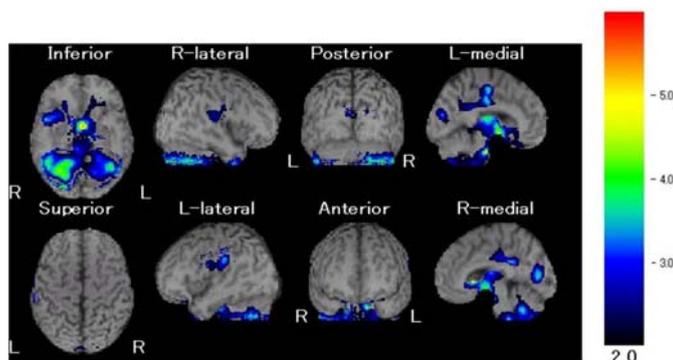


図 2 eZIS を用いて分析した画像

A 地区群の小児例。eZIS を用いて統計学的に有意に血流低下が認められた部位をその程度に応じて青色から赤色に画像化した。8 方向からみた脳表の画像。小脳、内側側頭葉に血流低下認められる。

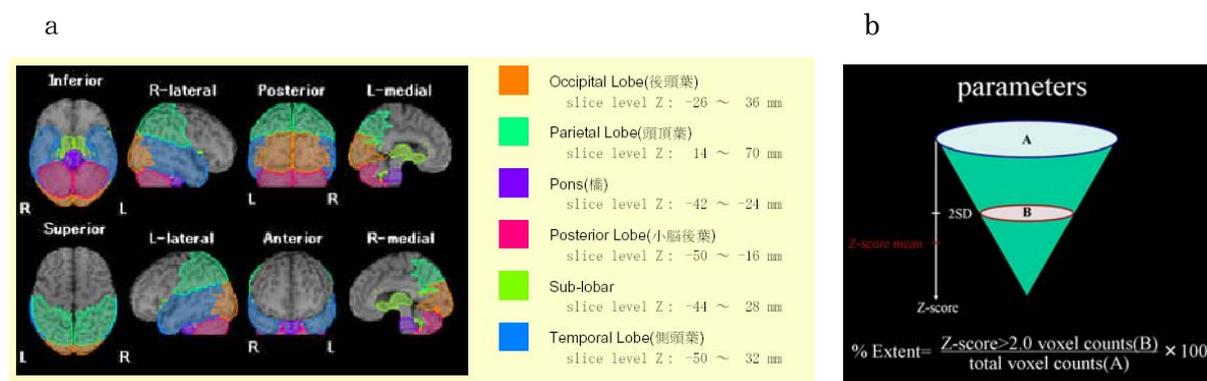


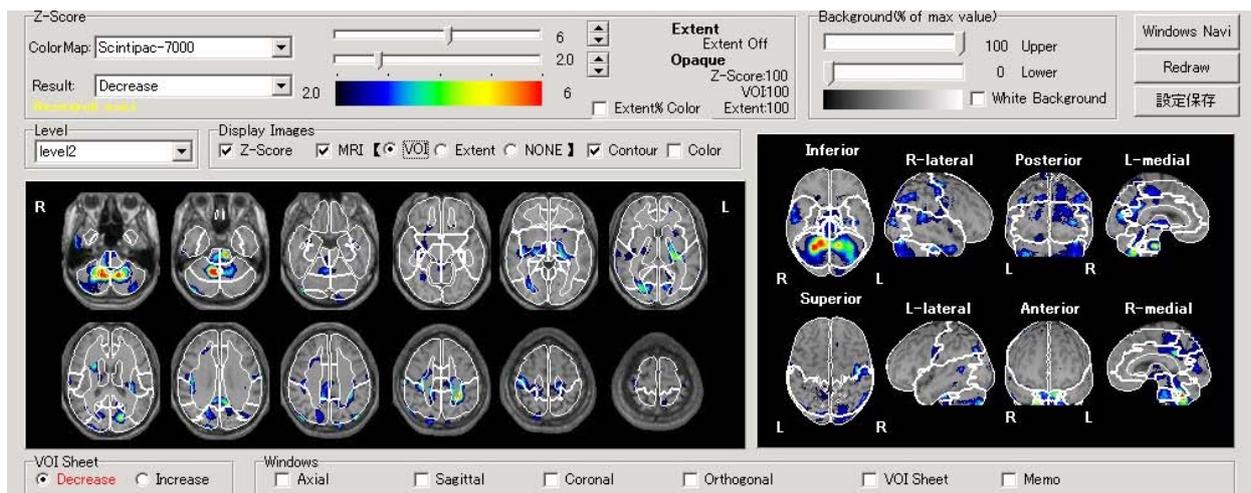
図 3 vbSEE による解析方法

a: 領域区分

色で分けた小脳前葉、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 領域について分析した。

b: 指標の概念図

voxel 毎の標準脳との偏差値 (Z-score) について、異常部位の広がりを出す指標として 2SD を超える血流低下を示す voxel の領域全体の voxel に対する比率 (%extent)、および、異常の程度を示す指標として -2SD を超える血流低下を示す voxel の Z-score の平均値 (Z-score mean) を用いた。



	Left Decrease Extent(%)	Left Decrease 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

A 地区群の小児例。小脳後部（Posterior lobe）において、%extent は左 43%、右 46%で、この領域の約 50%において-2SD を超える血流を示す部位があることが数値から読み取れる。Frontal：前頭葉、Parietal：頭頂葉、Temporal:側頭葉、Occipital：後頭葉、Limbic：大脳辺縁系、Sublober：視床を含む皮質下領域、Anterior：小脳前部、Posterior：小脳後部

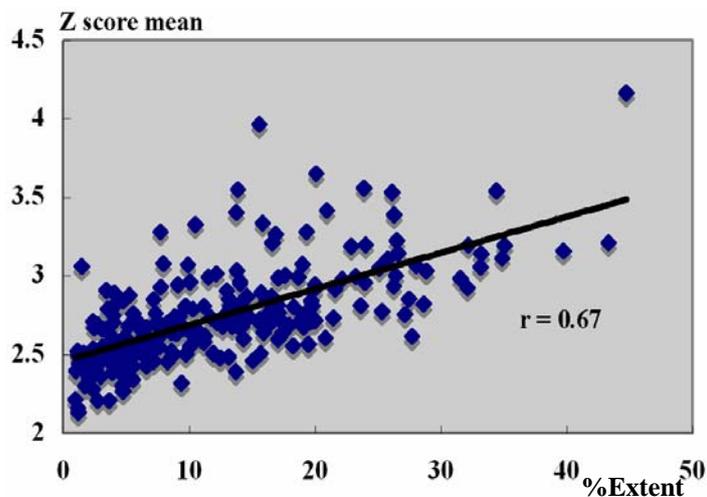


図5 %extent と Z-score mean との関係
画像解析した値を示した。両者の間には相関係数 0.67 の有意な相関がみられた。

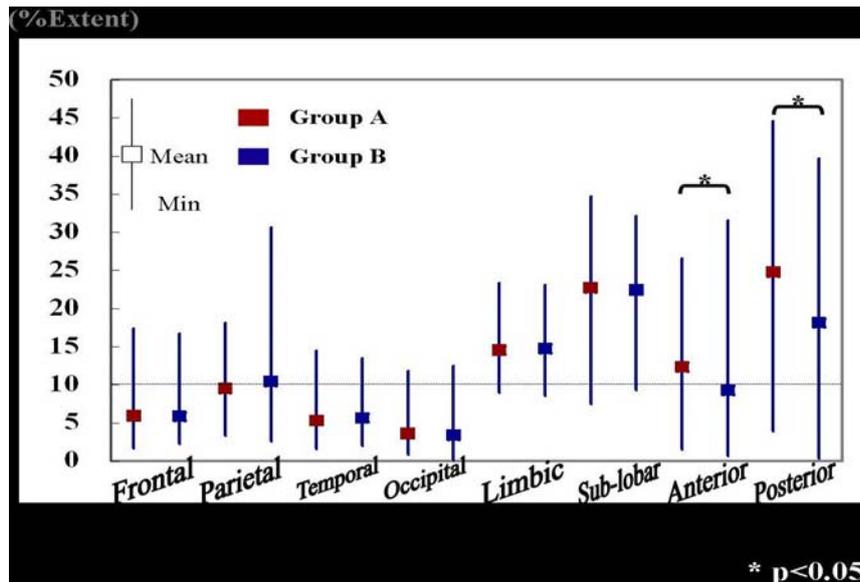


図6 A地区群とB地区群における領域別の%Extentの平均値

%Extentは大脳辺縁系、視床を含む皮質下領域、小脳後部において平均値が10%を超えた。GroupA：A地区群、GroupB：B地区群、Frontal：前頭葉、Parietal：頭頂葉、Temporal：側頭葉、Occipital：後頭葉、Limbic：大脳辺縁系、Sub-lobar：視床を含む皮質下領域、Anterior：小脳前部、Posterior：小脳後部

顔色不良などによって検査をおこなった4名（A地区1名、B地区3名）に自律神経に関する検査に何らかの異常が認められた。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い、これまで3回の検査が施行された。起立試験では3例において起立負荷で脈拍数の増加、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する結果が残存している。体位変換時の全身・両下肢サーモグラムにおいても、1名において改善がみられたが、残りの3名において異常が残存している。冷水負荷サーモグラフィー検査では異常のみられた4例中2名は正常となったが、改善がみられるものの2名に異常が残存し、皮膚温回復率の低下がみられた（図7）。このことから、血管収縮拡張反応に關与する皮膚交感神経系に問題がみられていた。

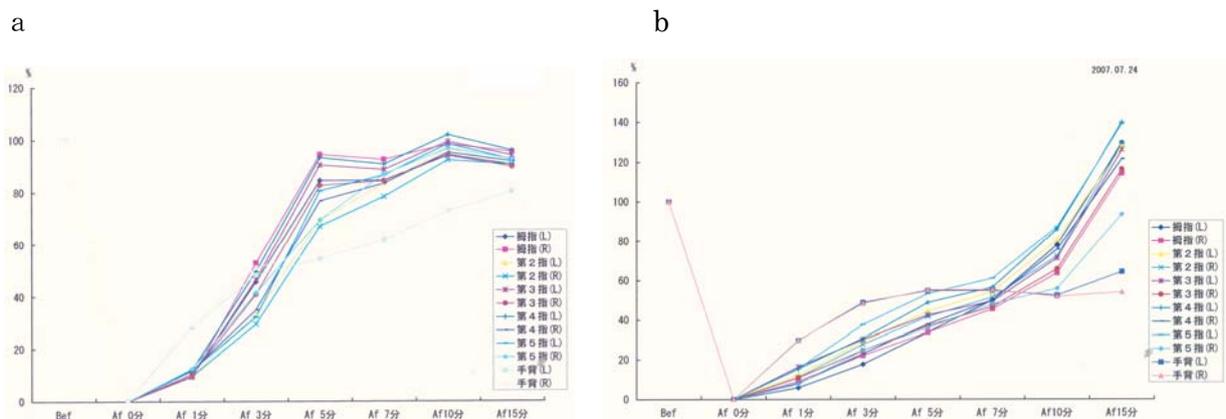


図7 冷水負荷サーモグラフィー検査

経過時間毎の%回復率を示した。冷水負荷前の皮膚温を100%、負荷直後を0%として、1,3,5,7,10,15分後の皮膚温を各指と手掌、手背毎に示した。改善例(a)では5分後に指は67~94%に改善しているが、異常残存例(b)では33~53%と改善は不十分である。

5 考 察

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遅滞や運動発達遅滞などの発達障害がみられ、改善する症例があるものの、今回の検討での残存している症例がみられる。

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た。脳血流 SPECT の客観的な評価のために定量的解析法を用いて検討した。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 次元表示をおこなった。さらに、統計処理をおこなうために、%extent、z-score mean という指標を導入した。これによって、定性的評価で血流低下と判断された症例では、本法でも低値であることが示されるとともに、A 地区、B 地区ともに大脳辺縁系、視床を含む皮質下領域、小脳後部での血流低下がみられることが示された。

なお、¹²³I-IMP の小児の正常データベースはないため成人 (20-39 歳) のものを使用したことから、これらの評価には慎重にする必要があるものの、複数回のデータを比較して年齢変化を検討することで、異常の検出精度が高まると思われる。以上から、今回施行した方法は小児における脳血流低下に関する客観的な判断にとって有用であると考えられる。なお、さらに精度を上げるためには、小児における正常データベースなどの研究の進展が必要である。

一部にみられている血管運動神経の異常は改善があるものの現在でも残存していることが示された。

このように、DPAA はなんらかの機序によって小児でも発達期中枢神経系に障害を起し、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、現在でも臨床症状や検査所見の異常が残存していることは、発達期である小児の中枢神経系は変化していくことから、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 の毒性、体内分布・代謝・排泄は徐々に解明されつつある。今後、生体への影響を含め未知な部分は多く残されており、さらなる解明が期待される。

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：神経疾患と SPECT easy Z-score imaging system (eZIS) による解析 神経研究の進歩 2007;59:487-493
- 6) 水村直、相馬努、他：vbSEE を用いた機能画像と形態画像の画像統合 核医学 2007;44:313 (抄録)
- 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

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)
分担研究者：石井 一弘 (筑波大学 人間総合科学研究科 講師)
：玉岡 晃 (筑波大学 人間総合科学研究科 教授)
：岩崎 信明 (茨城県立医療大学小児科 准教授)
研究協力者：織田 圭一 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 研究員)
川崎 敬一 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 非常勤研究員)
橋本 昌也 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 非常勤研究員)
石橋 賢士 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 非常勤研究員)
石川 雅智 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 非常勤研究員)
石渡 喜一 (東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 研究副部長)

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・臨床症状消失後も長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脳機能への影響が比較的長期にわたり遷延することが示唆された²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。今年度は DPAA 摂取中止後の長期経過を引き続き検討するとともに、小児例の解析方法を新たに開発した。DPAA 摂取歴が確認されている 7 名の成人男女に対して 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 回目以降でもやや変動するものの遷延する傾向が見られ、DPAA の脳機能への影響は、サブクリニカルなレベルではあるが長期におよび、今後も注意深い経過観察が必要である。また、小児例について、過去の報告にもとづく小児の発達を考慮して推定した脳糖代謝正常データを用い、1 例診断を行うシステムを構築した。小脳や脳幹部の代謝が低い傾向は正常の小児にも見られるので、必ずしも DPAA の影響と断定できないが、側頭葉内側、後頭葉、頭頂葉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 の影響が否定できないと考えられた。小児例の解析は、自動的に関心領域を設定するソフトを導入し、より客観的な診断ができるシステムの開発を目指す。

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 19 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 検査を受けた患者は 68 名（男性 36 名：6-81 歳、女性 32 名：6-82 歳）で、総計 112 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 24 名、うち 11 名の成人は 3 回目、更にうち 7 名は 4 回目の PET 検査も受けている。今回はこの 7 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、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、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から、年齢別の小児局所脳糖代謝量の推定正常範囲を求め、関心領域における各症例の測定値を対照年齢の正常範囲と比較することにより、代謝異常を検出するプロファイル法を開発した。

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 of 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 5.5 mm、軸方向で約 7 mm 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) 16 mm 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 箇所 (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⁾にもとづいて推定した。このデータにもとづいて、小児例と若年正常者を比較した結果を考察した。

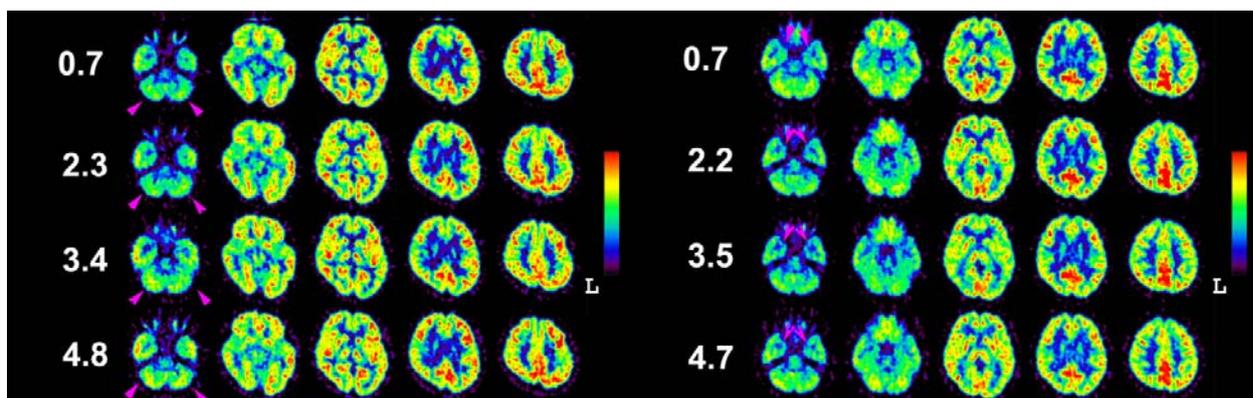


図1 脳糖代謝画像の経時的変化

左：成人女性、右：成人男性の例を示す。

画像の左の数字は DPAA 汚染水飲用中止後の時間（年）を表す。左の女性例では、小脳、脳幹部の代謝が徐々に改善する傾向が認められる。右の男性例では、側頭葉内側部、小脳、脳幹部の代謝低下が1回目から3回目まで徐々に悪化し、その後4回目でやや回復している。

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4回の脳 PET 検査を行うことができた成人は7例（男性5名、女性2名：初回検査時年齢 36.6 ± 16.0 歳）で、4回の PET 検査はそれぞれ飲用中止から平均 510 日後、1072 日後、1472 日後、および 1901 日後であり、1-2 回間隔は平均 562 日、2-3 回の間隔は平均 400 日、3-4 回の間隔は平均 429 日であった。

個々の例で見ると、小脳、脳幹、側頭葉内側、後頭葉の代謝低下が緩やかに回復するようにみられる場合と、いったん回復してもまた代謝低下が顕著になり、動揺するような経過をとる場合が認められる（図1）。4回のフォロー検査を行った7名を健常成人と SPM を用いて群間比較すると、代謝低下はやや動揺しながらも遷延していた（図2）。

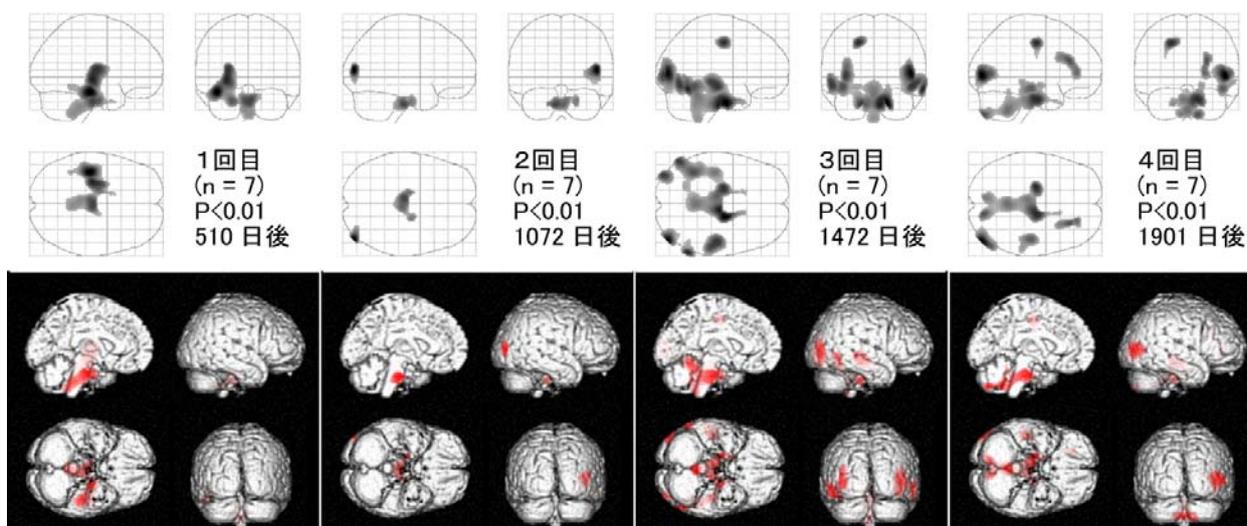


図2 脳糖代謝画像の経時的変化

4回の追跡検査を受けた成人7名の平均的变化を示す。健常者50例と比較し、有意 ($p < 0.01$) な糖代謝低下のある部位を脳投影画像（上）と脳表面画像（下）に表示している。図1で示すように、個々の症例で見ると経時的変化には個人差があるが、引用中止後平均 1901 日後（5.2年後）でも代謝低下は直遷延して存在する。

文献 (Chugani 1987)から推定した小児局所脳糖代謝

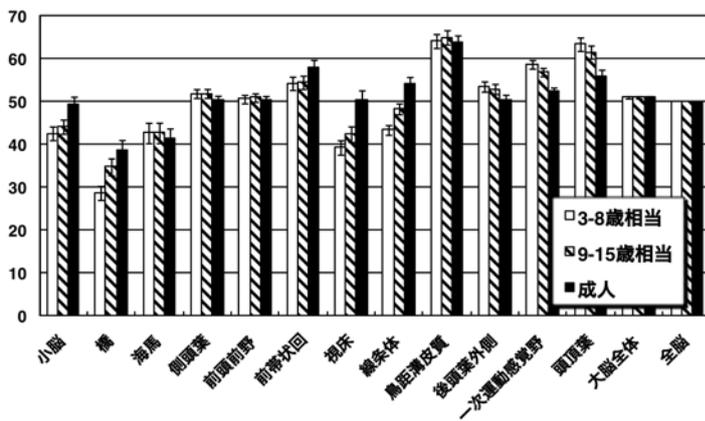


図3 全脳平均が一定になるように基準化したときの脳各部位の糖代謝を示す。成人データは東京都老人総合研究所で収集した健常者データに基づく。健常小児のデータはChugani (1987)⁷⁾の論文に基づき推定した。小児では成人に比べ小脳、橋、前帯状回、視床、線条体の糖代謝が相対的に低い傾向にある。一方、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、一次運動感覚野などは成人よりも相対的に高い傾向にある。

次に、昨年度文献にもとづく小児の推定正常値データを作成したが (図3)、このデータに基づき、個々の症例で局所脳糖代謝の評価を行う方法を開発した。正常データベースを作成するときに用いた関心領域を個々の症例に適応し、その計測値を大脳平均で基準化した上で、プロフィールとして表示することで、局所脳糖代謝の異常を容易に検出できるようにした (図4)。

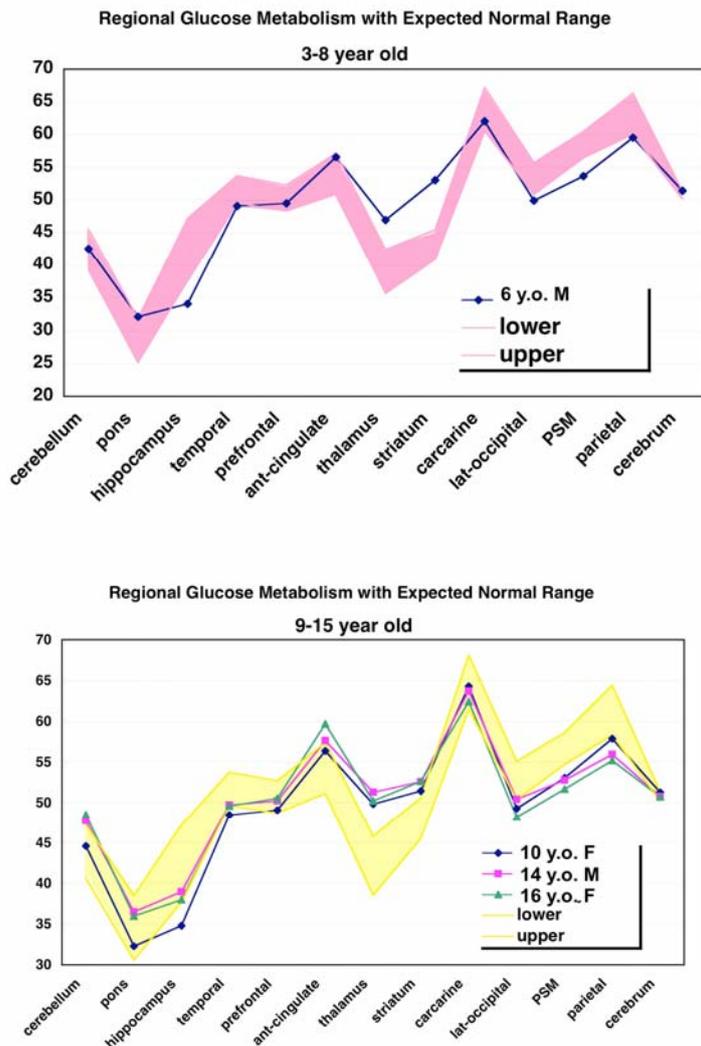


図4 局所脳糖代謝の小児推定正常範囲 (平均±2SD) と個々の症例における局所脳糖代謝の比較 (プロフィール法)。

上段は 3-8 歳の正常範囲と比較した 6 歳小児の局所脳糖代謝。海馬、後頭葉、一次運動感覚野、頭頂葉がやや低く、線条体、視床は相対的にやや高めである。

下段は 9-15 歳の正常範囲と比較した 10 歳、14 歳、16 歳症例の局所脳糖代謝プロフィール。同様の傾向が見られる。小脳や脳幹部は成人健常者と比べると低い。推定正常値と比べると有意な低下ではなく、年齢の影響が大きいことが分かる。

小児の画像を、SPMにより若年成人の画像と群間比較したときには、小脳や脳幹部の代謝が有意に低いものとして検出されていたが、これは年齢の影響が大きく、推定正常範囲と比較すると、この部位の有意な代謝低下とは判断できない。一方、側頭葉内側部や後頭葉、頭頂葉皮質は、平均値よりも2標準偏差を下回っており、発達による影響だけでは説明できない要素があることがわかった。

5 考 察

DPAA含有井戸水の飲用中止より約5年間に4回のPET検査を受けた者が7例あり、その長期経過について検討した。前年報告したように、DPAAによる脳機能への影響が予想以上に長期にわたって遷延する可能性が示唆されたが、今回の結果もそれを裏付けるものである。ただし、いずれも臨床症状を認めない症例における画像上の変化であり、サブクリニカルなレベルの機能変化であることに注意して観察してゆく必要がある。影響が遷延する可能性としては、DPAAばく露歴によって、軽度の機能低下が固定したため、長期にわたり影響が認められる場合と、中枢神経系においてDPAAが残留しているために影響が残っている場合が考えられる。また、個々により、代謝低下が回復したり再び悪化したりするように見える点も興味深い。我々の検討では、健常成人におけるFDG-PETの局所脳糖代謝の再現性は3-5%程度のバラツキの範囲であり、きわめて良好である⁹⁾。DPAAばく露者における代謝低下部位の変動は、この再現性の程度を上回っており、陳旧性の脳血管障害のような固定した病態とはやや異なる印象を受ける。機能低下のメカニズムに関しても、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。現時点でサブクリニカルな変化ではあるが、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、昨年文献値⁸⁾を参考にした推定正常範囲を求めた。これに対し、プロファイル法により個々の症例での代謝変化を評価する方法を開発した。小児の発達に伴う局所脳糖代謝の変化を加味した上での評価が可能であり、有用な方法と考えられた。プロファイル法では、個々の症例の脳に関心領域を設定する必要があるため、オペレータ依存性があるが、今後は自動的に関心領域を設定することのできるソフトウェア(Quantiva Brain)を導入し、より客観的な自動診断法を開発する計画である。

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. 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) 石井賢二. 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. 平成18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
- 5) 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ヒ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)
- 6) 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ばく露者における脳FDG-PET所見、第47回日本神経学会総会プログラム・抄録集 (2006)
- 7) 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ばく露者における脳 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) .

8) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22 (4) :487-497, 1987.

Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of ^{18}F -FDG. *Ann Nucl Med* (in press)

[2.4] ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物ばく露者の 眼球運動障害の検討

主任研究者：玉岡 晃 (筑波大学 人間総合科学研究科 教授)
分担研究者：石井 一弘 (筑波大学 人間総合科学研究科 講師)
：中馬越 清隆 (筑波大学 人間総合科学研究科 講師)

1 概要

有機ヒ素化合物 (ジフェニルアルシン酸 (DPAA)) による健康影響の急性期には、高次機能障害、小脳失調、不随意運動、眼球運動障害など様々な神経学的異常を呈する¹⁾。2003年に茨城県神栖市で有機ヒ素化合物による水質汚染が発覚して以降、ばく露者は、現在も何らかの様々な神経症状に悩まされているのが現状である。しかしながら主訴がふらつき感など不定愁訴的な場合もあり、有機ヒ素による脳障害が直接の原因となり症状が出現しているかどうかの判断に窮する事も少なくない。脳障害を鋭敏に反映して眼球運動障害は出現することが多く、電気眼振図計などの眼球運動記録装置を用いた客観的評価法による慢性期の脳障害抽出を試みた。

申請者らは神栖市での有機ヒ素化合物ばく露者の急性期における眼球運動異常を世界ではじめて報告し²⁾、有機ヒ素化合物により脳幹が障害される可能性を導き出した。一般に有機ヒ素健康影響による中枢障害を、頭部MRIによる画像診断のみを用いて検出することは困難であるが、眼球運動所見から障害部位の特定が可能となった。

有機ヒ素ばく露者の眼球運動を赤外線眼鏡や電気眼振図検査などを用いて観察、記録、解析することで、比較的簡便かつ非侵襲的かつ低コストで健康影響の慢性期症状や後遺障害を評価することが可能になると考える。

2 目的

有機ヒ素化合物ばく露者の慢性期の神経所見として眼球運動障害が存在するかを調査する。

ばく露者の眼球運動異常を記録することで、神経障害の部位推定や障害の程度 (重症度) の判定に用いる資料とし、後遺障害の客観的判定に役立てる。

3 方法

3.1 対象者

有機ヒ素化合物 (DPAA) ばく露者、2006年6月以降検査を受けたA地区14名 (11歳～73歳、平均年齢 39 ± 18 歳、男性7名、女性7名)。

3.2 検査方法

第一に赤外線眼鏡を用い液晶モニターにて自発眼球運動を観察し、レコーダーを使用してビデオもしくはDVDへ記録保存する。このデータは動画ソフトを使用して定性的に解析する。

第二に明視野、暗視野、閉眼のそれぞれの条件下で、水平および垂直方向の眼球運動を記録する。眼球運動の種類は自発性眼球運動および視覚刺激装置による視覚刺激下での眼球運動である。眼球運動記録はAC (alternating current) およびDC (direct current) 記録による電気眼振図計を用いて記録用紙に記録する。またその眼球運動のデータはオンラインでデータ収集解析装置を介して

液晶モニターに映し、その後コンピュータに電子記録保存される。その保存データをデータ収集解析装置とコンピュータを使用して解析する。

4 結果

4.1 自覚症状と眼球運動障害

対象者の内、めまい、ふらつきなどの自覚症状を 50 %に認めた。一方、眼球運動障害は自覚症状に関わらず全例に認めた。

4.2 眼振

眼振とは眼球が振子状または、のこぎり刃状に振動する状態を示す。眼振は急速相と緩徐相の 2つの成分からなり、急速相の方向が眼振の方向となる。

眼振は対象者の 79 %に認めた。眼振を認めた対象者の内、垂直方向のみの眼振を認める割合は 80 %、垂直および水平方向に眼振を認める割合は 20 %であり水平方向のみの眼振を認める対象者はなかった (図 1)。

眼振の種類では眼振を認めた対象者の内、上眼瞼向き眼振が 90 %、垂直方向の注視誘発性眼振が 70 %と高頻度に認めた (図 2)。

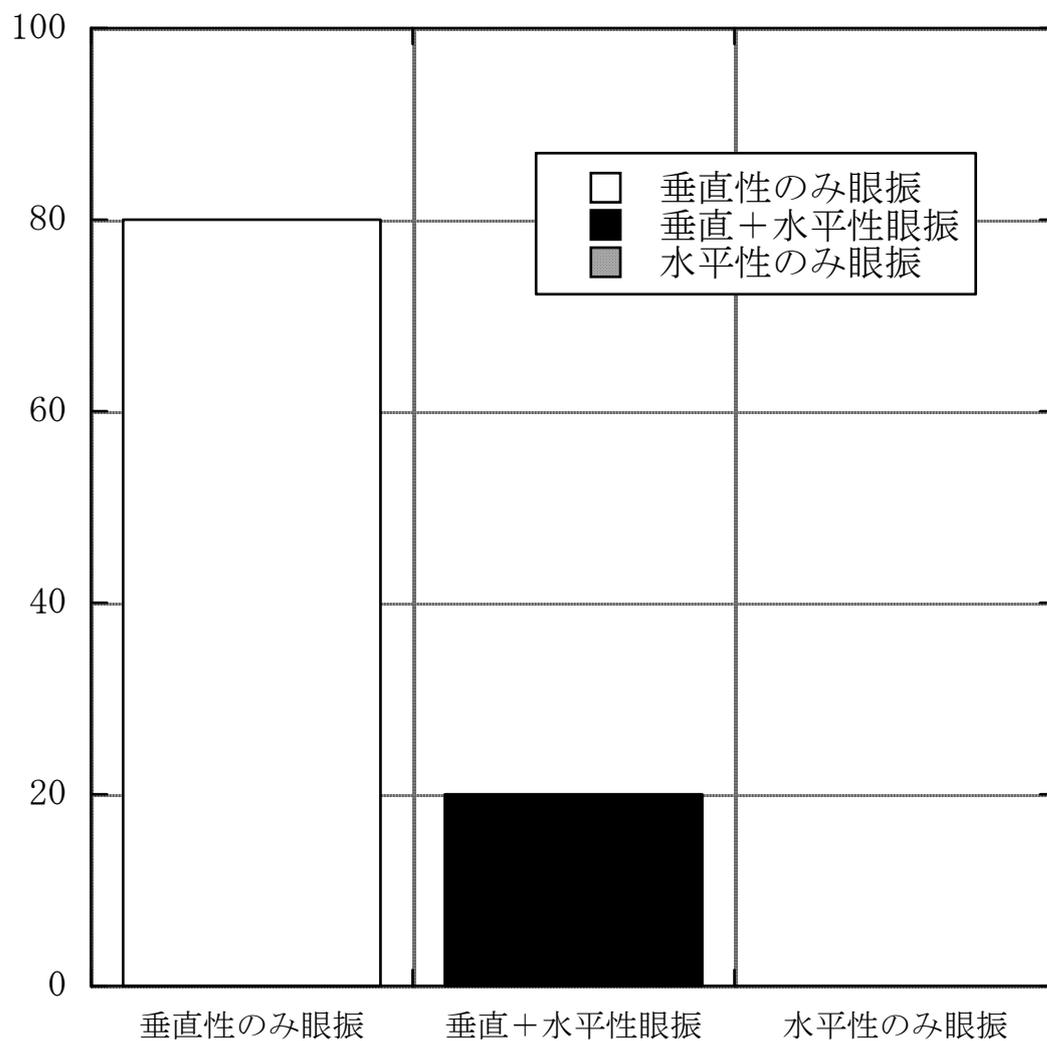


図1 A地区の眼振出現者における眼振の出現頻度
縦軸はパーセントで示す。

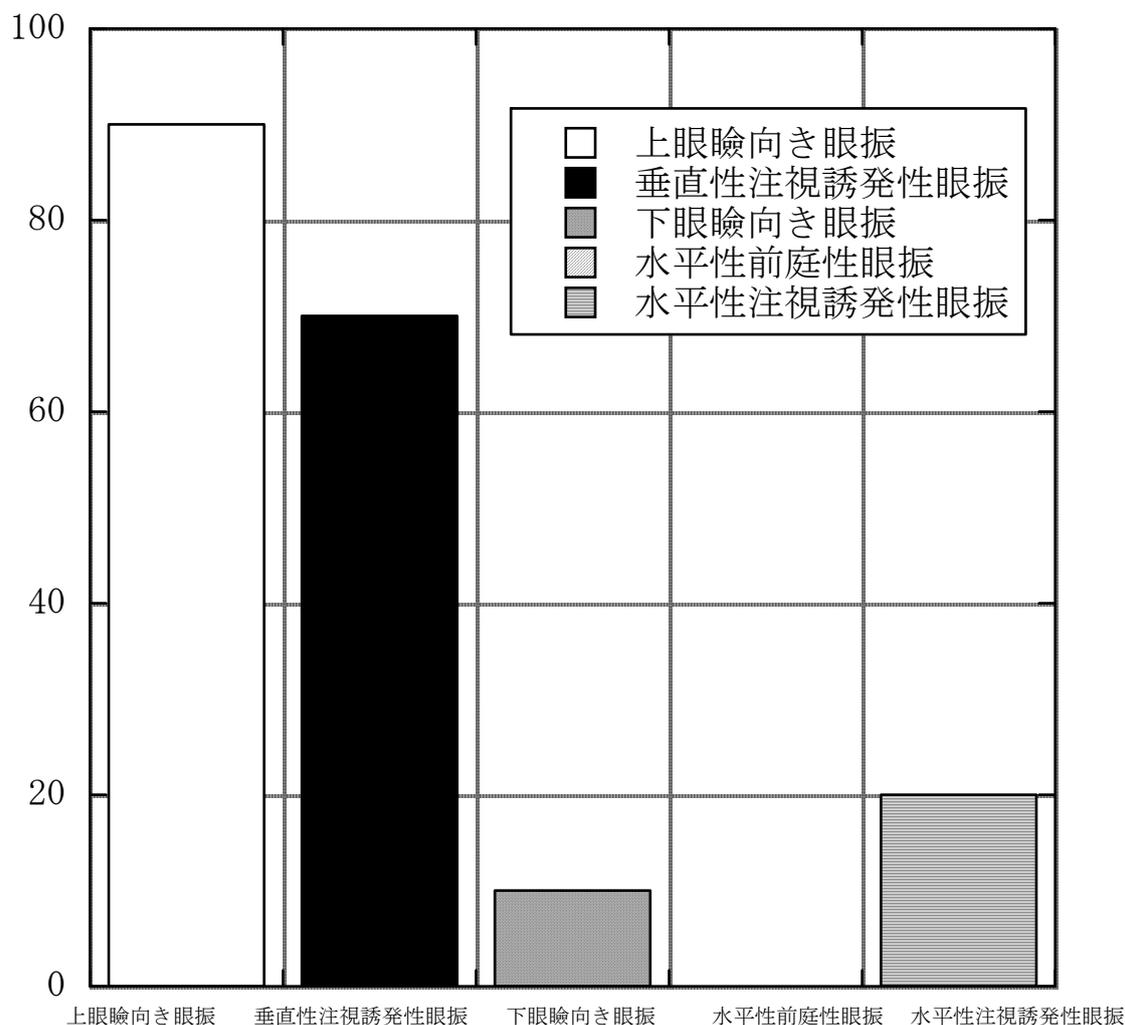


図2 A地区の眼振出現者における出現眼振の種類とその頻度
縦軸はパーセントで示す。

4. 3 律動性眼球運動推尺異常

律動性眼球運動とは随意的に物を見ようと注視点を変える際にみられる急速な眼球運動のことである。律動性眼球運動推尺異常は、律動性眼球運動の利得の異常であり、律動性眼球運動の利得が大きいと推尺過大、小さいと推尺過小となる。

推尺異常は対象者全員に認めた。その内、垂直方向のみの推尺異常を認める割合は64%、垂直および水平方向に推尺異常を認める割合は36%であり、水平方向のみの推尺異常を認める対象者はなかった(図3)。

推尺異常の種類では垂直方向では推尺過大71%、推尺過小50%であった。水平方向では推尺過小は36%、推尺過大の所見は対象者の中に認めなかった(図4)。

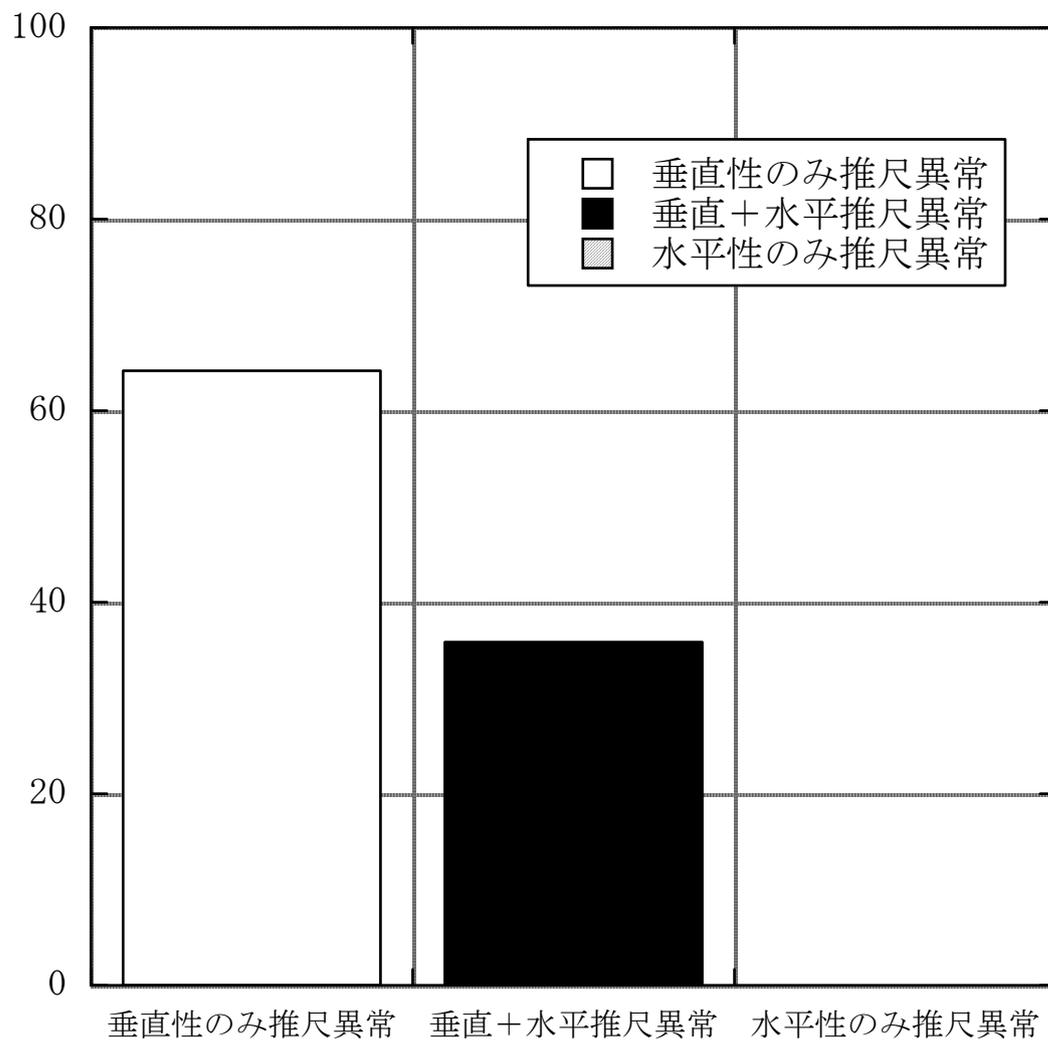


図3 A地区ばく露者における律動性眼球運動推尺異常の出現頻度
縦軸はパーセントで示す。

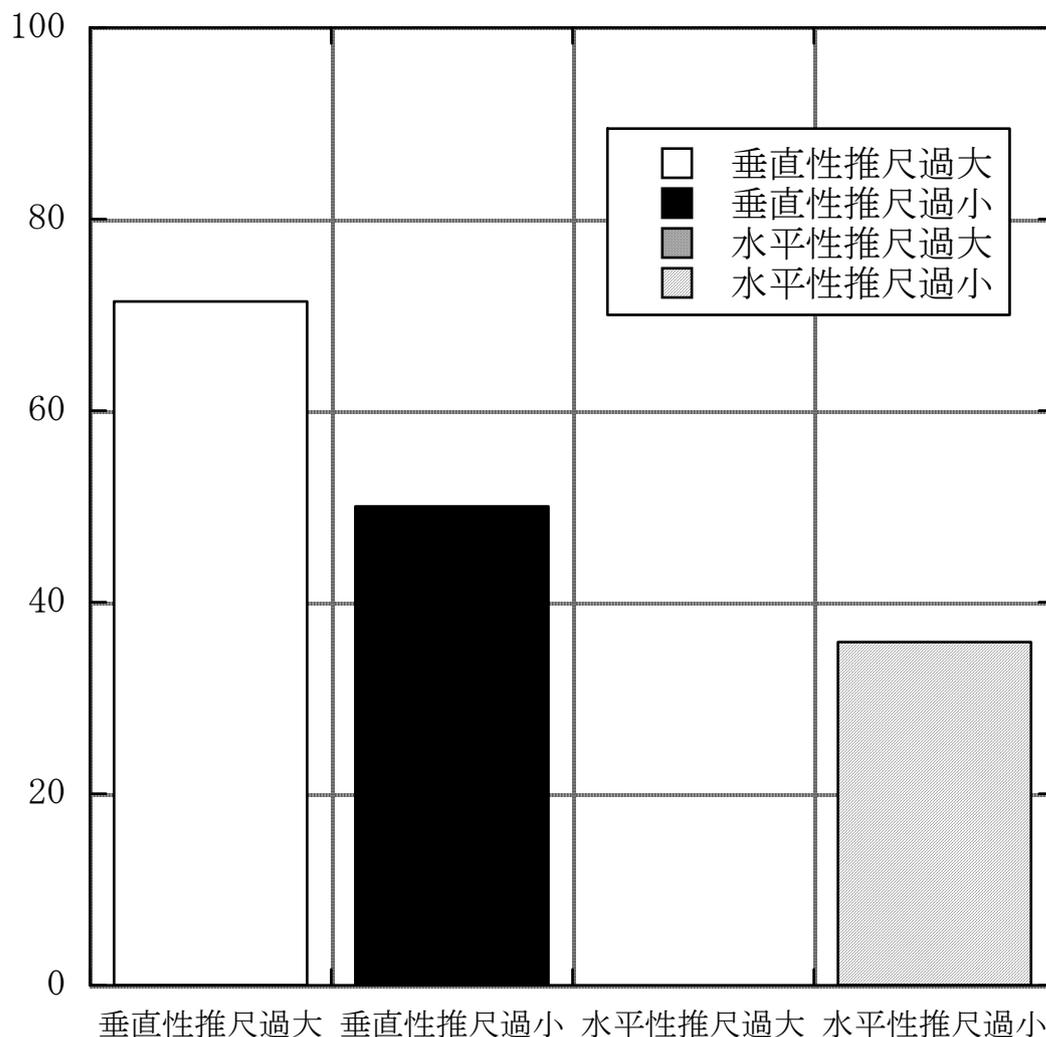


図4 A地区ばく露者における律動性眼球運動推尺異常の種類とその頻度
縦軸はパーセントで示す。

5 考 察

A地区の有機ヒ素化合物ばく露者は、汚染された飲用井戸の飲水中止後数年経つものにも関わらず、自覚症状の有無に関わらず高頻度に眼球運動異常を認めることが今回の研究により明らかとなった。これは特記すべきことであると思われる。自覚症状は必ずしも脳障害の指標とはならないことが示唆され、現在も脳障害が残存すると考えられる。

また高頻度に垂直方向の注視方向性眼振を認めた。注視方向性眼振は脳幹や小脳の眼球位置保持機構（神経積分器）の障害で出現することが知られている。特に垂直方向の神経積分器を構成する部位として中脳、前庭神経核、PMTニューロン（paramedian tract neurons）などの脳幹や小脳が知られてきた³⁴⁾。注視方向性眼振は有機ヒ素化合物による脳幹・小脳障害を示唆する重要な所見と考えられる。

さらに全例に律動性眼球運動推尺異常を認めた。律動性眼球運動推尺異常は臨床的には小脳疾患に伴うことが多く、動物の小脳破壊実験でも異常が出現することが確認されている⁵⁾。有機ヒ

素化合物による小脳障害を反映する重要な所見と考えられる。

これらの眼球運動障害が有機ヒ素化合物ばく露者の慢性期においても小脳・脳幹障害を反映する重要な神経症状であり、客観的にとらえることが可能であることから後遺症判定に利用できる。今後、長期かつ定期的にばく露者の眼球運動の観察及び検査を継続する必要があると考える。

参 考 文 献

- 1) Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, et al. Dipenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 56: 741-745, 2004
- 2) Nakamagoe K, Ishii K, Tamaoka A, Shoji S. Upward gaze-evoked nystagmus with organoarsenic poisoning. *Neurology* 66:131-132, 2006
- 3) Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol* 57: 1383-1409, 1987
- 4) Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration. *Science* 288 (5467) : 857-859, 2000
- 5) Optican LM, Robinson DA. Cerebellar dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol* 44: 1058-1076, 1980

