

[2.2] 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

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：斉藤 優子（筑波大学大学院人間総合科学研究科）
：武田 徹（筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師）
：堀米 ゆみ（つくばセントラル病院小児科）
：沼野 智一（首都大学東京健康福祉学部放射線学科）
：土田 昌宏（茨城県立こども病院）
：緒方 剛（茨城県保健福祉部保健予防課 課長）
：家島 厚（茨城県立こども福祉医療センター小児科）
：新 健治（茨城県立医療大学付属病院 講師）

1 概要

有機ヒ素化合物（ジフェニルアルシン酸（DPAA:diphenylarsinic acid）等）ばく露における小児への健康影響を明らかにするために、飲水ばく露者のうち12歳以下の小児23名を対象に検討した。通称A地区が8名（以下「A地区群」という）、B地区が15名（以下「B地区群」という）で、DPAAが発見された2003年3月の時点の年齢は1～10歳（ 6.1 ± 3.1 歳）、DPAAの飲水期間は1年4か月から3年間程度と考えられた。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。

発達・知能検査ではA地区群の初回検査で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、B地区群では境界域1名、正常14名であった。飲水中止後2～3年の経過において、A地区群では改善した症例はあるものの、精神遅滞は2名、境界域は2名、B地区群では精神遅滞に分類されたものはないが、境界域が4名にみられた。

頭部MRIの定量的評価として大脳半球容積と小脳容積を算出した。A地区群ではそれぞれ $1,013 \pm 85$ ml、 124 ± 15 ml、B地区群ではそれぞれ $1,110 \pm 97$ ml、 135 ± 17 mlであった。

脳血流SPECT検査では成人と同様、小脳、内側側頭葉、後頭葉で血流低下がみられた。客観的評価として小脳/大脳血流比を測定した。定性的評価で小脳の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。

DPAAの毒性、体内分布・代謝・排泄は未知であり今後の基礎的研究を含めた説明が期待される。

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者の中で、通称A地区に居住していた小児に精神運動発達遅滞がみられ¹⁾²⁾、その後も症状は持続していた。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、睡眠障害がみられ、これらの症状は飲水中止後に消失した。しかし、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。このことから、小児では成人とは症状の発現や経過が異なり、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。

ところで、低年齢の小児では脳容積は年齢によって大きく変化し³⁾、脳血流も成人とは異なる分布をする⁴⁾。このため、神経画像検査において正確に評価するには、定性的に判定のみでは十分ではないと考えられる。

本研究の目的は DPAA を含んだ飲水井戸水による中毒において、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、施行された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。さらに、脳画像検査において定量的ないし半定量的解析法の導入を試みた。

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。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)、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) が評価された。6 か月 ~ 1 年ごとに検査を行い、経過を検討した。2 例は発達経過に応じて初回は新版 K 式発達検査法を 2 回目以降は WISC-III 知能検査を施行した。

頭部 MRI は超伝導 1.5Tesla MRI 撮像装置を用い、水平断の T1 強調画像、T2 強調画像、プロトン密度強調画像ないし FLAIR 画像が撮像された。放射線科医によって定性的に判定された。¹²³I-IMP 脳血流 SPECT が施行され、核医学が専門領域である放射線科医によって異常の有無について定性的に判定された。

頭部 MRI 検査では定量的解析法の導入を行った。撮像された頭部 MRI 画像について脳実質と脳外腔ないし脳室との境界部分をトレースした。そのトレース像から脳各部の面積を測定し、MRI 画像のスライス厚を掛け、それらの値を総計して、脳実質容積とした³⁾。

脳血流 SPECT 検査では放射線被ばくがあること、小児は年齢変化が大きい⁴⁾、正常値を作成するためには成人と比較して多数の症例が必要であることから、小児では成人と異なりボランティアを募って正常値を得ることがきわめて困難である。

このため、これまで蓄積されてきたデータの解析を行った。つまり、てんかん患者の局在診断のために撮像された ¹²³I-IMP 脳血流 SPECT について、脳各部位に ROI を設定し計測した。血流低下がみられている小脳に着目し、小脳/大脳血流比を算出し、その年齢変化について検討した。この方法によって相対値の年齢変化を算出し、半定量的評価を行うための基礎データを得ることにした。

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⁵⁾、体位変換サーモグラム⁶⁾、冷水負荷サーモグラム⁷⁾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。その後起立し、起立直後、起立後 5 分、10 分、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ー検査は 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床を行った。起立前、起立後 0、5、10 分、臥床への体位変換後 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

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。

飲水中止後 2 ~ 3 年の経過において、A 地区群では発達指数、知能指数は 45 から 99 に分布し、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 2 名みられた。B 地区群では発達指数・知能指数は 79 から 129 に分布し、精神遅滞に分類されたものはないが、境界域が 4 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）。

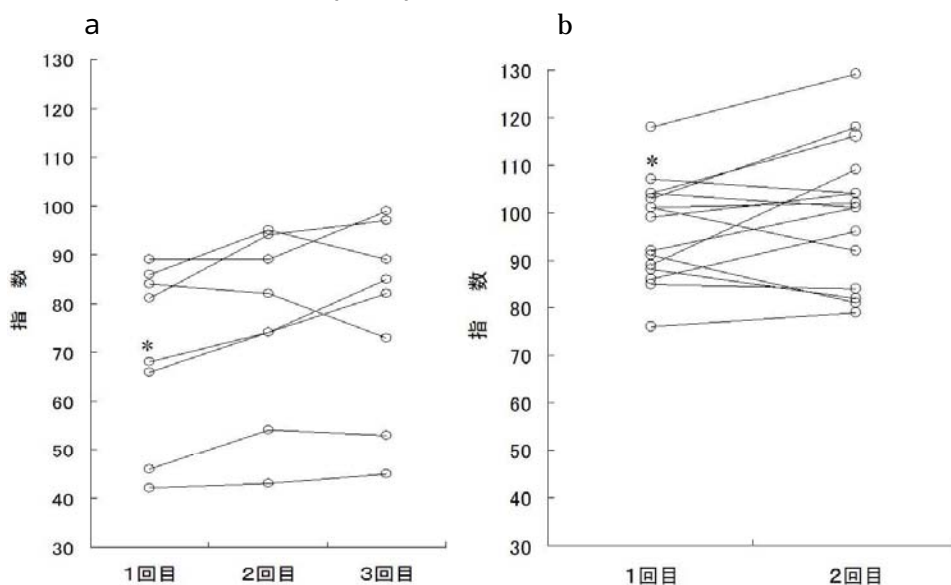


図 1 発達検査と知能検査の経過

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- 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 3 回、B 地区では 2 回の検査が終了している。

* 発達に応じて、検査の 1 回目は新版 K 式発達検査法を、2 回目以降は WISC- 知能検査を施行した。

a : A 地区、b : B 地区

頭部 MRI の定性的評価では、形態に明らかな異常が認められた症例はなかった。定量的評価として頭部 MRI から大脳半球容積と小脳容積を算出した。A 地区群ではそれぞれ $1,013 \pm 85$ ml、 124 ± 15 ml、B 地区群ではそれぞれ $1,110 \pm 97$ ml、 135 ± 17 ml であった（図 2）。

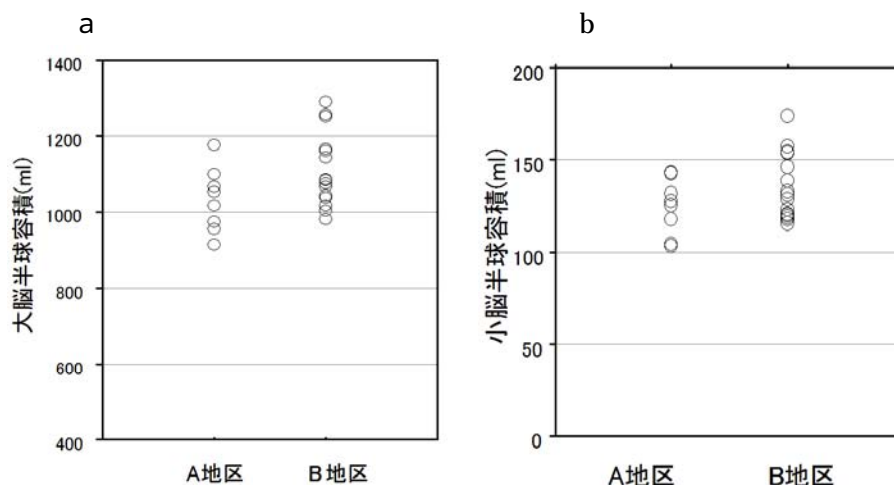


図 2 頭部 MRI から算出した大脳半球容積と小脳容積

脳血流 SPECT の定性的評価では小脳、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 3)。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が、A 地区群の 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。5 歳以上の 6 名全例において脳血流の低下がみられた。これまでに 2 ないし 3 回の検査が行われているが、改善は明らかではなかった。この血流低下部位の分布は成人例でも同様の所見を呈していることから、DPAA 中毒でみられる特有のパターンであると推察された。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。

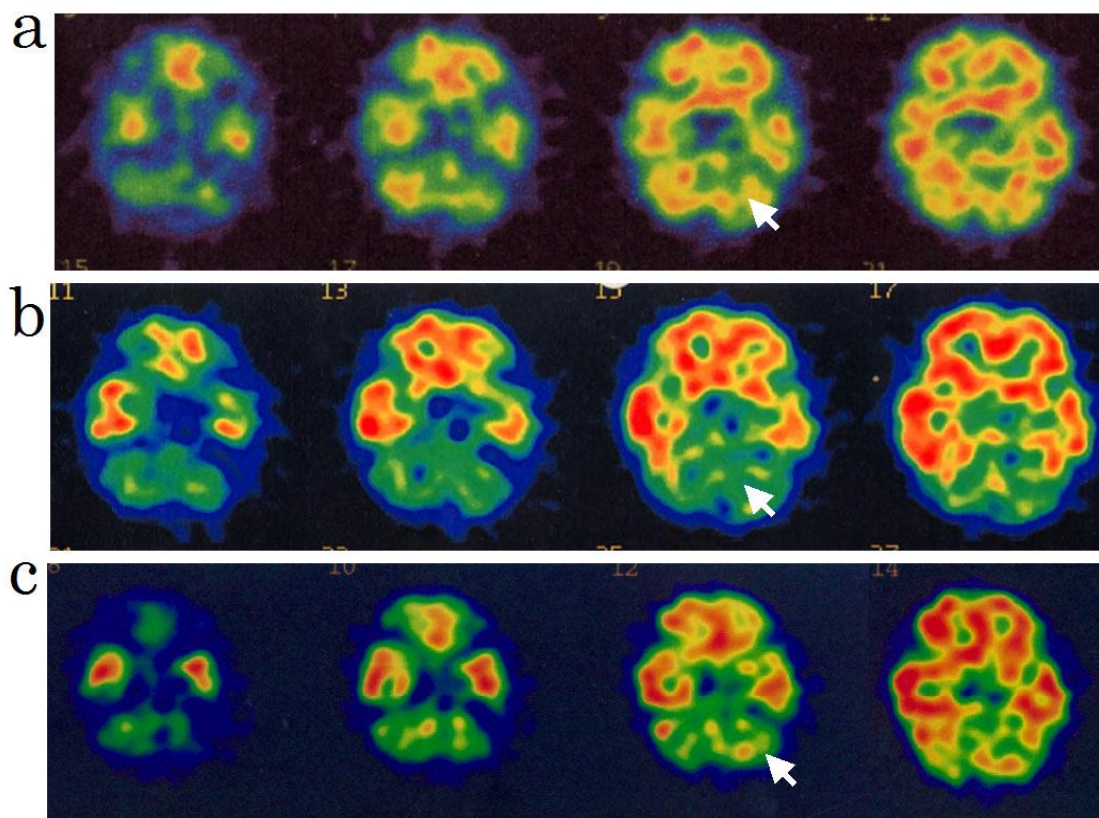


図 3 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT

A 地区の小児にみられた小脳の血流低下 (矢印)。経過において小脳の血流低下の明らかな改善は認められなかった。

a : 2003 年 6 月、b : 2004 年 6 月、c : 2005 年 10 月

脳血流 SPECT の客観的評価のために、対照群の ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT について小脳/大脳半球血流比を算出した (図 4)。比率は 1 ~ 5 歳で 0.889 ± 0.090 、6 ~ 10 歳で 0.916 ± 0.064 、11 ~ 15 歳で 0.977 ± 0.079 、16 歳以上で 1.015 ± 0.088 と年齢とともに増加がみられた。5 歳以下の 2 例と 6 ~ 10 歳の 1 例について同様の方法で測定した結果をプロットして示す (図 5)。

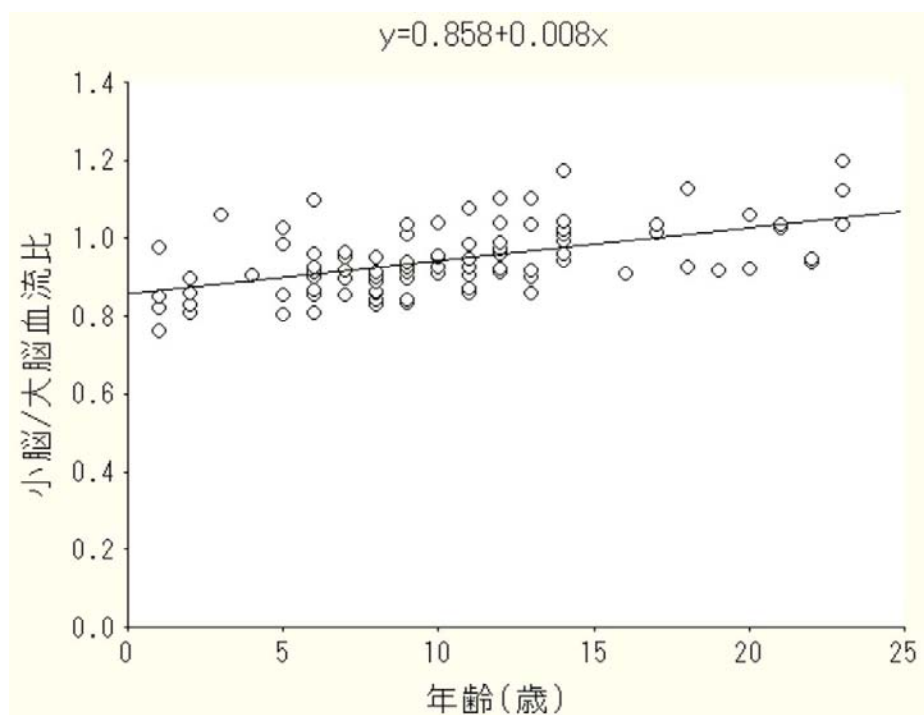


図4 小脳/大脳血流比と年齢の関係

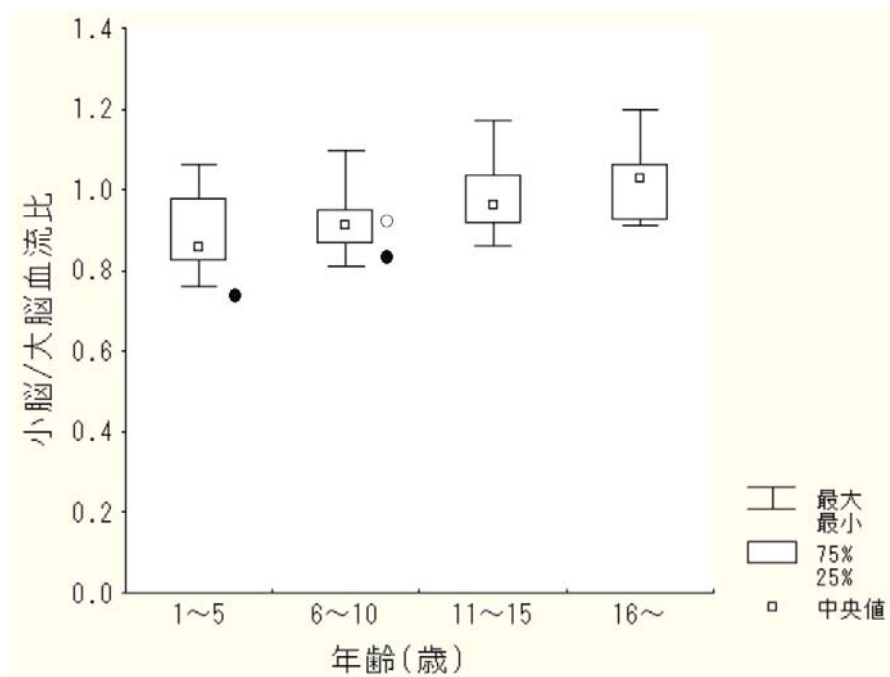
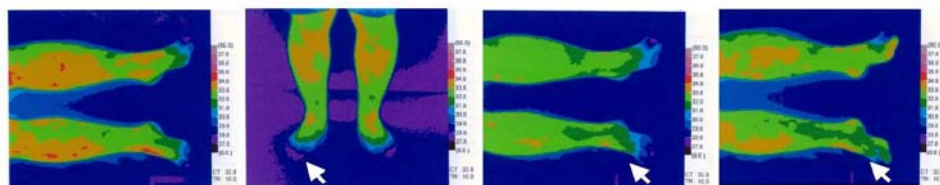


図5 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT における年齢群別の小脳/大脳半球血流比
5歳以下の1例と6~10歳の2例について同様の方法で測定した結果をプロットした。

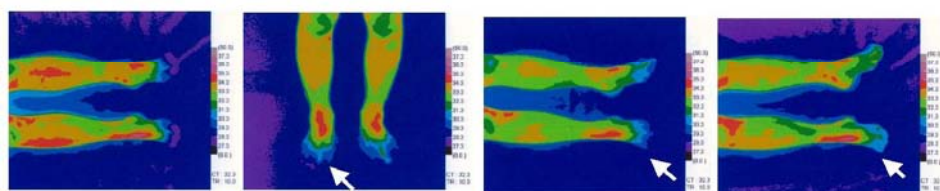
- : 定性的に小脳血流低下と判断
- : 低下が明らかでない判断

顔色不良がみられ起立性調節障害が疑われた症例について以下の検査が施行された。起立試験において起立負荷によって脈拍数が49%増加し、心電図でT_Hが0.2mV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、本症例では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(図6)。冷水負荷サーモグラフィ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、本症例では皮膚温回復率は52~62%と明らかに回復の遅延が認められた(図7)。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。

a 症例



b 正常対照



立位前

立位10分後

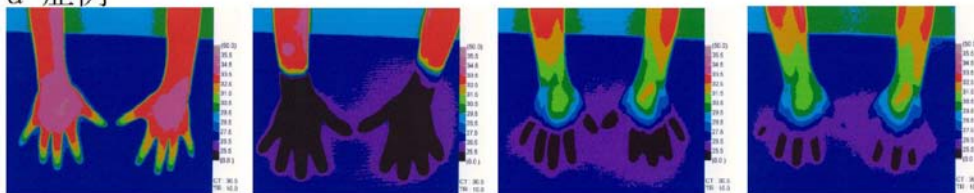
臥位0分後

臥位10分後

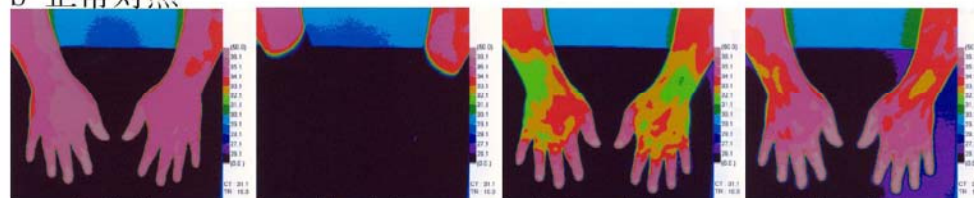
図6 体位変換時の全身・両下肢サーモグラム

起立位から臥位への体位変換により母趾部(矢印)の皮膚温は臥位直後と10分後を比較して皮膚温の増加が明らかではなかった(a)。正常対照では10分後に2.7~3.7℃上昇が認められた(b)。

a 症例



b 正常対照



負荷前

負荷0分後

負荷10分後

負荷15分後

図7 冷水負荷サーモグラフィ検査

正常対照では、冷水負荷15分の皮膚温回復率が手指の種々の部位で97~106%であった(b)。

症例では皮膚温回復率は62~71%と明らかに回復の遅延が認められた(a)。

5 考 察

DPAA は自然界には存在せず、神栖市の事案は経口摂取に起因すると考えられる健康被害がみられた初めてのケースである。

臨床症状として高年齢の小児では成人と同様に小脳症状、ミオクローヌス、睡眠障害などの症状がみられ、さらに、精神遅滞や運動発達遅滞などの発達障害がみられた。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。

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。起立試験、体位変換時の全身・両下肢サーモグラム、冷水負荷サーモグラフィー検査によって、血管収縮拡張反応に関与する皮膚交感神経系の問題であり、現在のところ、DPAA による影響であると必ずしも言えないが、引き続き検討する必要がある。

頭部 MRI については客観的な評価のために定量的解析法によって脳容積を算出した。

脳血流 SPECT では成人と同様に、小脳、内側側頭葉、後頭葉の血流低下がみられた。小脳の血流低下は、成人同様に小児でもみられた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。

脳血流 SPECT の客観的な評価のために半定量的解析として脳各部位に矩形 ROI を設定して小脳/大脳血流比を求めた。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。以上から、低年齢の小児における大脳半球の萎縮や脳血流低下に関する客観的な判断ができる可能性が示された。

しかしながら、比率を算出することで症例間の誤差を低下させるようにはしているが、対照群と症例では撮像機器が異なること、撮像したスライス枚数も異なっているため矩形 ROI の設定部位については完全に一致していない可能性があるなど本法における問題がある。

このため、画像の解剖学的標準化、定位 ROI による部位ごとの測定を通して測定結果の分析精度を上げる必要がある。ただ、残念ながら小児ではこれらの方法による正常データベースが確立されておらず、統計的検定については今後の研究の進展が必要である。

このように小児では DPAA は何らかの機序によって発達期の脳に対して障害を起こし、成人に比較して多彩な臨床症状を呈し、より高度の中枢神経への異常を生じさせ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、発達期であることから、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と考えられる。

最後に DPAA は自然界には存在せず毒性、体内分布・代謝・排泄は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) Iwasaki N, Hamano K, et al : Volumetric quantification of brain development using MRI, Neuroradiology ,39,841-846,1997.
- 4) Kuji I, Sumiya H, Niida Y, et al : Age-related changes in the cerebral distribution of 99mTc-ECD from infancy to adulthood, J Nucl Med ,40,1818-1823,1999.
- 5) 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。
- 6) 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.

- 7) 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.