

[2.3] 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）
：木村 裕一（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）
：川崎 敬一（東京都老人総合研究所附属診療所）
：齊藤 陽子（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。昨年度の検討では 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ること、またその影響は年齢依存性があることが示唆された²⁾³⁾⁴⁾。今年度は DPAA の脳機能変化への量的依存性と摂取中止後の長期経過について検討した。DPAA 摂取歴が確認されている 48 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 名の健常成人と比較した。PET 検査 1 年以内に毛髪、手足爪から 100 ng/g 以上の濃度で DPAA が検出された群と、それ未満であった群に分けて比較したところ、両群とも、小脳、脳幹部、側頭葉内外側部、後頭葉に代謝低下をほぼ同様に認めた。DPAA 摂取者のうち 1 年以上の間隔で 2 回の PET 検査を施行することのできた 9 名についてその経過を検討したところ、1 回目で見られた脳代謝低下はなお残存するものの改善する傾向が見られた。DPAA の脳機能への影響は一定期間にわたり認められたが、経時的な回復が見られることが確認された。

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 DPAA 摂取が確認された者のうち、平成 17 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 85 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すで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。各個人の PET 検査時における中枢神経系における残留 DPAA 濃度を推定することは困難であるが、PET 検査の近傍で筑波大学において行われた、毛髪・爪サンプルにおける DPAA 濃度測定の結果が、中枢神経系における DPAA 残留量をある程度反映していると仮定し、これを指標とすることにした。PET 検査を受けた 20 歳以上の 48 例（男性 24 名、女性 24 名）から、PET 検査の 1 年以内に毛髪又は手足爪より 100 ng/g 以上の DPAA が検出された者 26 例（男性 15 名、女性 11 名）と手足爪の DPAA 濃度が 100 ng/g 未満又は検出

されなかった者 18 例（男性 6 名、女性 12 名）の 2 群を抽出した。4 例は該当する測定データがなく除外した。また、1 年以上の間隔で 2 回の PET 検査を受けた 12 名のうち 20 歳以上の 9 名（男性 7 名、女性 2 名：23～52 歳）について経時的変化を検討した。これらの対象者に対し、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。

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、 ^{18}F -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。 ^{18}F -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 $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ 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。また経時的変化については、paired-t モデルも用いて検討した。

4 結果

4.1 毛髪・爪サンプルより検出された DPAA 濃度による脳画像の違いについて

PET 検査前後 1 年以内に毛髪又は手足爪から 100 ng/g 以上の DPAA が検出されたグループは、総計 26 例（男性 15 名、女性 11 名：47.7 ± 13.1 歳）、毛髪、手爪、足爪の平均 DPAA 濃度はそれぞれ 520 ng/g、544 ng/g、694 ng/g であり、DPAA 飲用中止より PET 検査まで平均 614 日であった。一方毛髪又は手足爪から検出された DPAA が 100 ng/g 未満の群は総計 18 例（男性 6 名、女性 12 名：43.4 ± 18.6 歳）、毛髪、手爪、足爪のいずれからも DPAA が検出されなかった者 11 例を含んでいる。この群は DPAA 飲用中止より PET 検査まで平均 627 日であった。

高濃度群、低濃度群の FDG-PET 画像をそれぞれ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、両群で明らかな違いは認められなかった（図 1）。

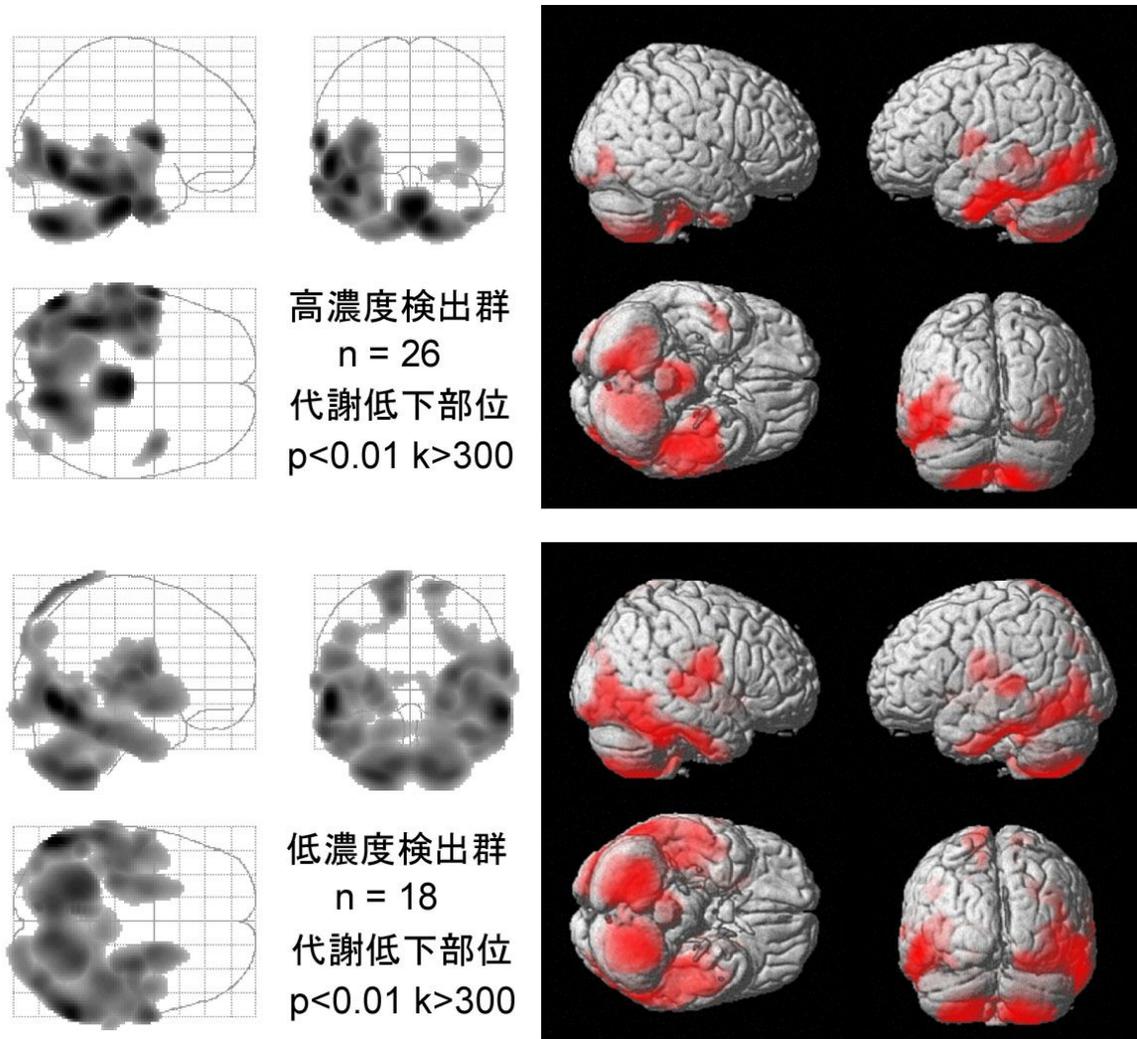


図1 毛髪・爪サンプルから検出された DPAA 濃度の脳代謝への影響
 上段：サンプルから 100 ng/g 以上の DPAA が検出されたグループ、下段：
 100 ng/g 未満又は検出されなかったグループ、の PET 画像を健常者群と
 比較したとき検出された有意な代謝低下部位 (p<0.01、k>300)。
 いずれも両側の小脳、脳幹部側頭葉内側部と下面、後頭葉下部に代謝低下が
 検出されており、良く似たパターンを呈している。外皮への DPAA 排出量と
 脳機能の変化に明確な相関はみられない。

4.2 脳 PET 画像の経時変化について

1年以上の間隔を置いて2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: 43.0 ± 11.4 歳)で、2回の PET 検査はそれぞれ飲用中止から平均 505 日後及び 1030 日後であり、間隔は平均 525 日であった。

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(図2)。さらに、Paired-t test で2回の PET 検査を直接比較したところ、1回目に比べると2回目で、側頭葉内側、脳幹部、前頭葉眼窩部の代謝が相対的に上昇しており、脳代謝の改善傾向が裏付けられた(図3)。

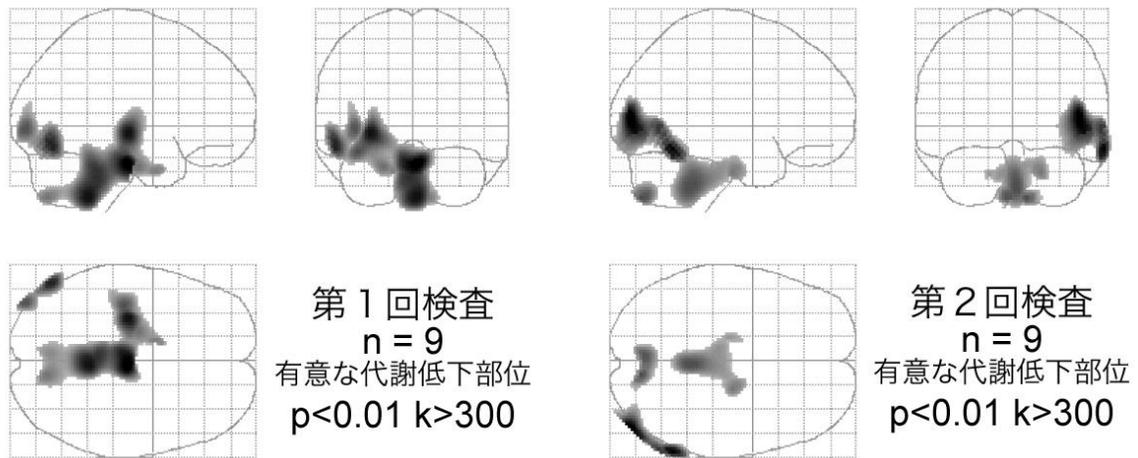


図2 DPAAの脳機能への影響の経時的変化

1年以上の間隔において2回のPET検査を受けた9例の画像を健常者群と比較し、有意な代謝低下部位を表示した。左：第1回目、DPAA飲用中止より平均505日後。小脳、脳幹部、左側頭葉内側部の代謝低下が認められる。右：第2回目、DPAA飲用中止より平均1030日後。第1回目と同一の被験者を同一の正常群と比較。小脳、脳幹部、側頭葉内側の代謝低下は改善が見られる。なお、後頭葉外側部の所見は脳外でノイズによるものと考えられる。

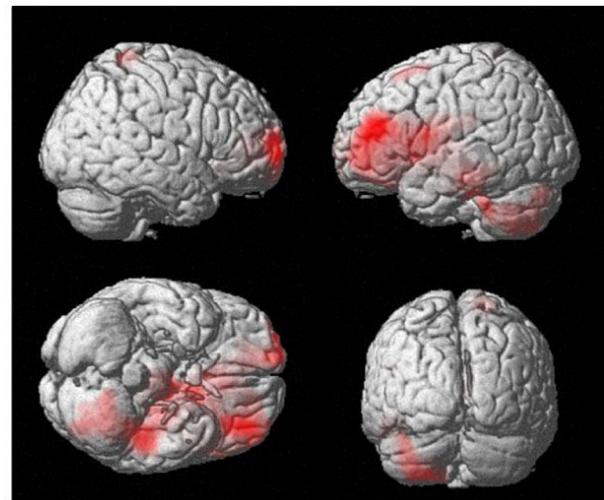
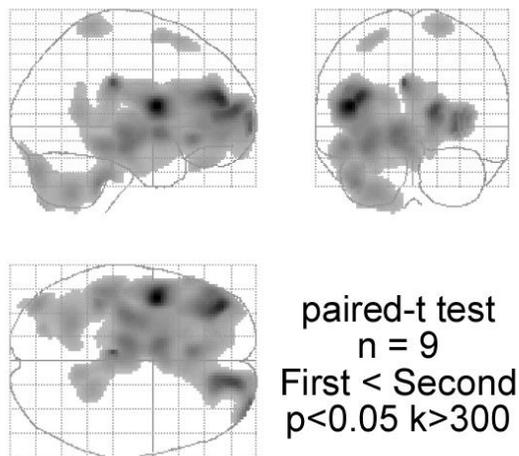


図3 PET再検査で認められた脳代謝の改善

1年以上の間隔において2回のPET検査を受けた9例について、paired-t testで代謝が改善した部位 ($p < 0.05$) を表示した。小脳、脳幹部、側頭葉内側の他、前頭葉でも広く代謝の改善が見られる。

5 考 察

今回の検討では、毛髪、手足爪における DPAA 濃度と、脳 PET 画像との明らかな相関は認められず、DPAA が低濃度又は検出されなくなった例でも、脳代謝への影響が残存していることが示唆された。このことから、DPAA の脳代謝への影響は、臨床症状が消失し、外皮サンプルから DPAA が検出されなくなった後も、一定期間にわたり残存する可能性が示唆された。一方、約 1 年半の間隔で PET の再検査を行った例では、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が、その程度は 1 年半で改善する傾向が認められた。DPAA の脳代謝への影響は永続的なものではなく、飲用中止により長期にわたって緩やかにではあるが、改善傾向を示すことが明らかになった。今後は、DPAA への脳代謝への影響がどの程度の期間残存するのか、また、脳代謝の回復に個人差があるか、回復に影響を及ぼす何らかの要因が存在するのか、等について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, 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 - ^{18}F -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、125-129、2005.
- 3) 石井一弘、玉岡晃、武田徹、石井賢二、岩崎信明、庄司進一：茨城県神栖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
- 4) 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