

III 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	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
班員	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	
	岩崎 信明 宮本 信也	茨城県立医療大学付属病院小児科 筑波大学大学院人間総合科学研究科	助教授 教授	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
	石井 賢二	東京都老人総合研究所	診療所長	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

【臨床研究班研究概要】

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物に起因すると考えられる健康影響は今までに事例がなく、急性・慢性の症候や検査値異常に関する知見が全くない。これまで施行された検査の結果、小児では精神運動発達障害が認められ、成人では症状は軽快するものの脳血流低下が比較的長期にわたって認められることが分かった。

小児ばく露者における精神運動発達障害の縦断的経過観察を行い、DPAA等有機ヒ素化合物による発達中の中枢神経系に与える影響を、またDPAA等有機ヒ素化合物が脳血流に与える影響や脳機能に与える影響を心理学的、放射線学的、臨床学的に解明すること、また成人DPAAばく露者における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、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し、DPAAばく露者における客観的生物指標としての実用化を目指すこと、さらにDPAAばく露者に ^{18}F -FDGを用いてPETを施行し、糖代謝低下パターンを明らかにすることにより、DPAAばく露による脳内の糖代謝 (=神経細胞活動) への影響を調べる。これにより、DPAAばく露の中枢神経系への影響とそのメカニズムについて検討することを本研究の目的とした。

DPAA等有機ヒ素化合物に起因すると考えられる健康影響者の不安を払拭するべく適正な知見を与え、適切な指導を行うには、本研究は不可欠であり、今後、同様の事案に遭遇した時に本研究の知見を基に速やかに適切な対応ができると考える。

本臨床研究班が行う研究成果は、直ちにばく露者健康診査の検査結果解釈に結び付くため、迅速かつ正確な解析、解釈が求められている。本年度は以下の研究目標を立てた。

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

DPAAばく露者の脳血流シンチグラフにおいては、放射線科医や神経内科医により視覚的な判定法にて脳血流部位及びその程度を半定量的に解析していたが、客観性を持たせるため、若年層脳血流シンチグラフのデータベースを作成して、各年齢層のDPAAばく露者における関心部位の脳血流低下を統計学的に明らかにする。これにより、放射線統計学的に病的な血流低下なのか、これに経時的变化を加味することで、許容範囲内の変動なのか判別できる。

②小児におけるDPAA等に係る健康影響に関する調査研究

本年度は、(1)長期にわたる経過観察、(2)検査所見の定量化と年齢変化に伴う標準化、(3)軽度発達障害の可能性の検索を主体に研究を進めていく。

③DPAA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

DPAAばく露者に起因すると思われる中枢神経障害の発症メカニズムと、その神経機能への長期的影響について、 ^{18}F -FDGとPETによる局所脳ブドウ糖代謝測定により明らかにするために、DPAAばく露者のPET画像解析を随時行い、DPAAばく露者の経時的なPET画像の変化を解析する。DPAAばく露者の健康調査の一貫としてPET検査を行い、健常ボランティアの画像と比較を行う。

サブテーマ①においては、平成16年度、17年度、18年度の3年間で若年層脳血流シンチグラフのデータベースを作成し、DPAAばく露者の脳血流シンチグラフの経時データが蓄積されつつあるので、若年層脳血流シンチグラフデータベースを基に平成19年度には各年齢層のDPAAばく露者における関心部位の脳血流低下を統計学的に明らかにする。また、DPAAばく露者の客観的生物指標としての脳血流SPECTの有用性を証明し、DPAAによる生体影響を脳血流SPECTによって、経時的にモニターする。

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に、同等の検診内容でA、B判定を受けている方にも本研究に参加していただき、対照者を増やす。本年度は、20～50歳の正常対照群データベース作成を鋭意、進めていく。

サブテーマ②においては、現在でも臨床症状などが残存している例がある。発達心理検査、脳血流SPECT、頭部MRI、脳波などの検査についても同様に経時的变化について長期にわたり観察、分析する。特に脳血流SPECTと頭部MRIは、定量化と年齢変化に伴う標準化が重要であるので、定量的解析法を導入して詳細に分析し、評価法を確立する。またADHD評価スケール、Continuous Performance Test (CPT)を各症例に施行し、学習障害や発達協調運動障害の評価を行う。本年度からはADHDと関連性の高い学習障害や発達性協調運動障害に関する検討や、自律神経障害を有する児がみられたため、自律神経障害に関する分析を行った。

サブテーマ③においては、DPAAばく露者に対しPET検査の意義を説明し協力の得られた方を対象に東京都老人総合研究所附属診療所において ^{18}F -FDGとPETによる局所脳ブドウ糖代謝測定を施行する。この画像について個々人で正常群と比較し、また年齢・性別・DPAAばく露量・臨床症状などと対比することによりさらに詳細な解析を行い、DPAAによる中枢神経系への障害発症のメカニズムについて解析する。初回検査で何らかの所見を有する対象者に対しては2年目以降に1年後、2年後の追跡検査を行う。また、対象者と一致する年齢の正常群のデータ収集を行い、判定の精度を高めることと、正常データの収集の難しい小児例についての評価方法を確立する。

[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 17 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。脳血流画像解析に最新の iNeurostat plus を用い、3D-SSP 法と断層画像統計解析法にて解析した。A 地区（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 201～500 日で最も低下するが、その後、改善傾向を示した。B 地区（比較的高濃度ばく露群）では、小脳、後頭葉においてばく露中止直後に最も血流が低下しており、以降緩徐に改善する傾向がみられた。視覚的、半定量的解析で見られた海馬の血流低下は、3D-SSP 法及び断層画像統計解析法では認められなかった。またこれらの解析方法により新たに頭頂葉、前頭葉高位、脳幹部の有意な血流低下が示された。本研究、臨床症候、PET、動物実験の結果などを総合的に解釈すると、ジフェニルアルシン酸 (DPAA) は小脳、脳幹部へ影響を与える。脳血流シンチグラフは DPAA ばく露の客観的生物指標となる。

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、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に解析した。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シンチグラフ検査の実用化を目指す。

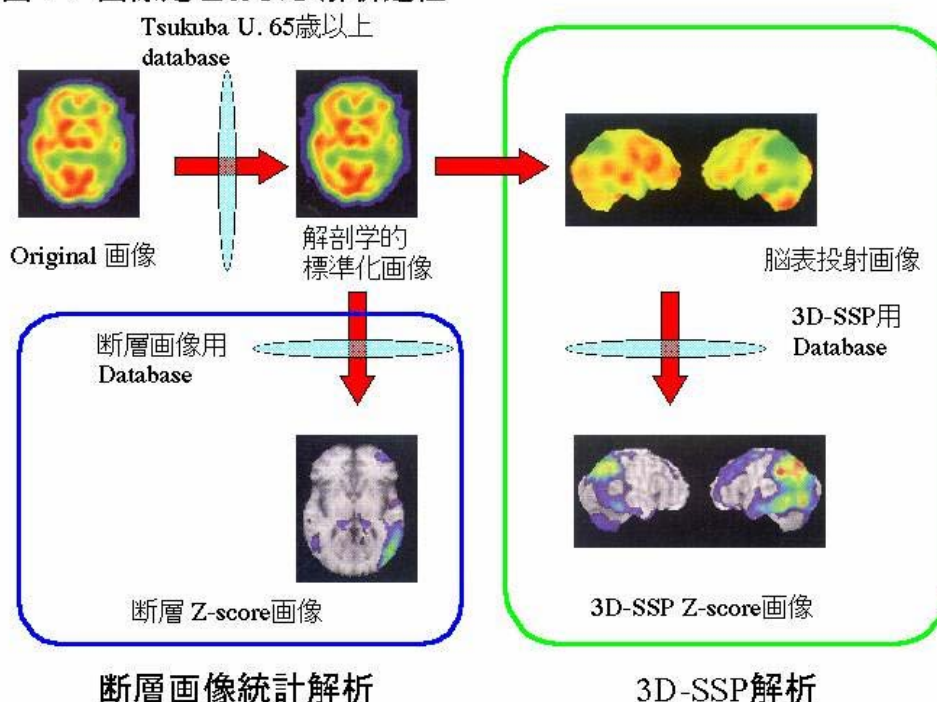
3 方法

3. 1 DPAA ばく露者の定量的脳血流解析

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。

DPAA にばく露され、医療手帳交付を受けた 152 名のうち 18 歳以上の成人 A 地区 22 名（男 8 名、女 14 名）、B 地区 98 名（男 51 名、女 47 名）を対象にした。脳血流シンチグラフは、 ^{123}I -IMP（222MBq）を静注後 15 分に E-cam（SIMENS 社製）で撮像した。画像データ処理は図 1 のように Original 画像に付属のデータベースを用いて解剖学的標準化を行った。さらに 3D-SSP 解析と断層画像統計解析を行った。

図 1. 画像処理および解析過程



3. 2 3D-SSP 法による定量的脳血流シンチグラフ解析

画像解析ソフト（iNeurostat plus ; iSSP 4, 日本メジフィジクス社）で定量解析をした。健常対象者データベースは iSSP 4 に付属している愛知医大のデータベースを用いて解析した。DPAA ばく露者の血流変化を飲水中止からの日数で 0~200 日（A 地区；8 人、B 地区；30 人）、201~500 日（A 地区；7 人、B 地区；42 人）、501~1000 日（A 地区；29 人、B 地区；89 人）、1001~1500 日（A 地区；37 人、B 地区；49 人）、1501 日以上（A 地区；17 人、B 地区；17 人）において平均偏差（SD）を算出し、脳表画像に表示した。処理画像の SD レンジは 0~3.0 SD で行った。

3. 3 断層画像統計解析法による定量的脳血流シンチグラフ解析

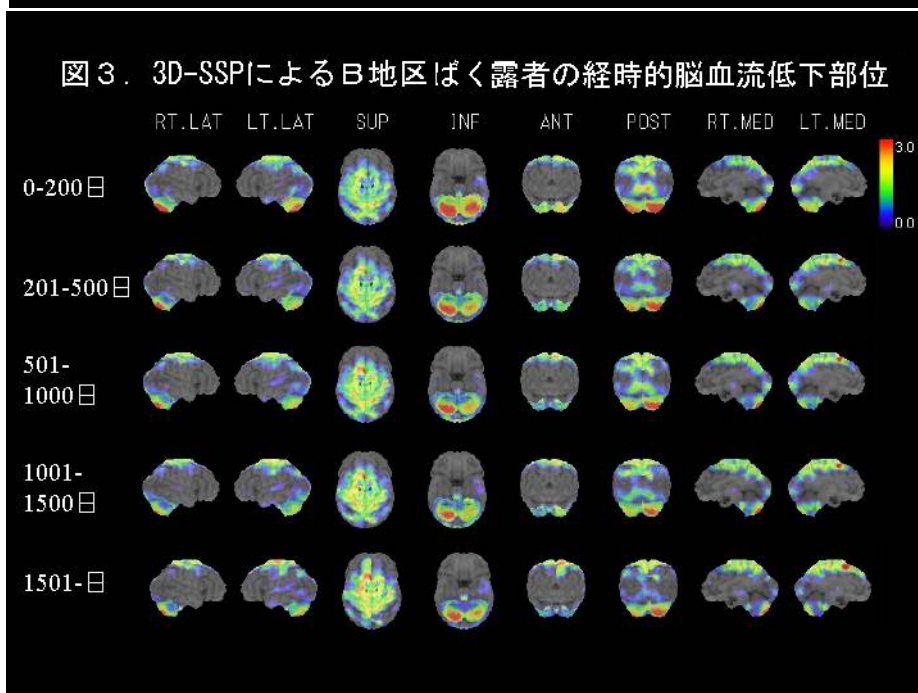
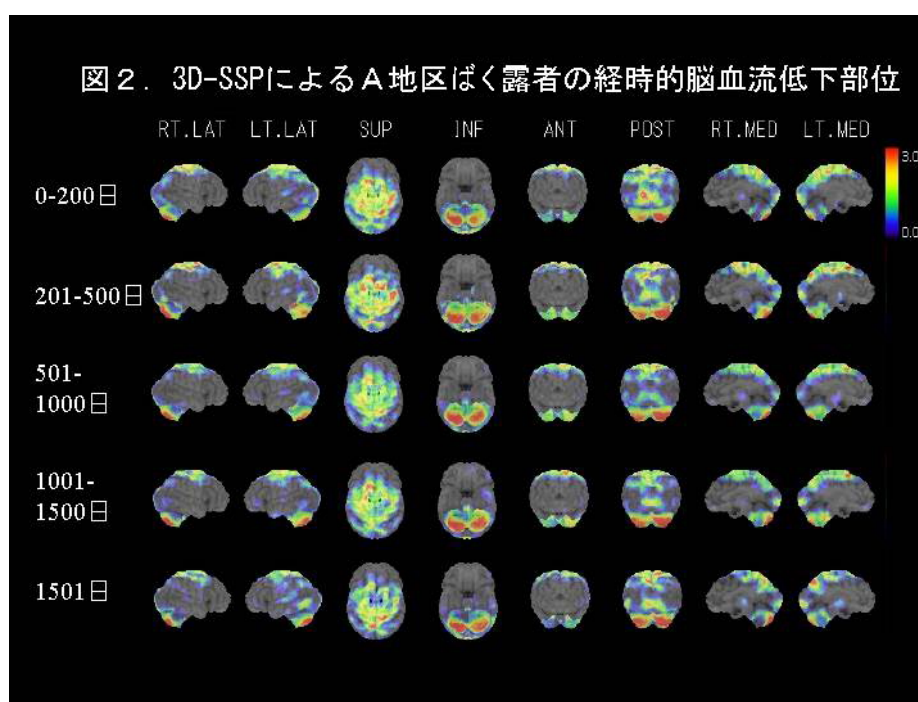
画像解析ソフトウェア（iNeurostat plus ; iSSPTomo 日本メジフィジクス社）にて解析した。健常対象者データベースは iSSPTomo に付属している愛知医大のデータベースを用いて解析した。DPAA ばく露者の血流変化を飲水中止からの日数で 0~200 日、201~500 日、501~1000 日、1001~1500 日における平均偏差（SD）を算出し、断層画像上に表示した。処理画像の SD レンジは 0~3.0 SD で行った。また、各サンプル人数は 3D-SSP と同じである。

4 結果

4.1 3D-SSP法による解析結果

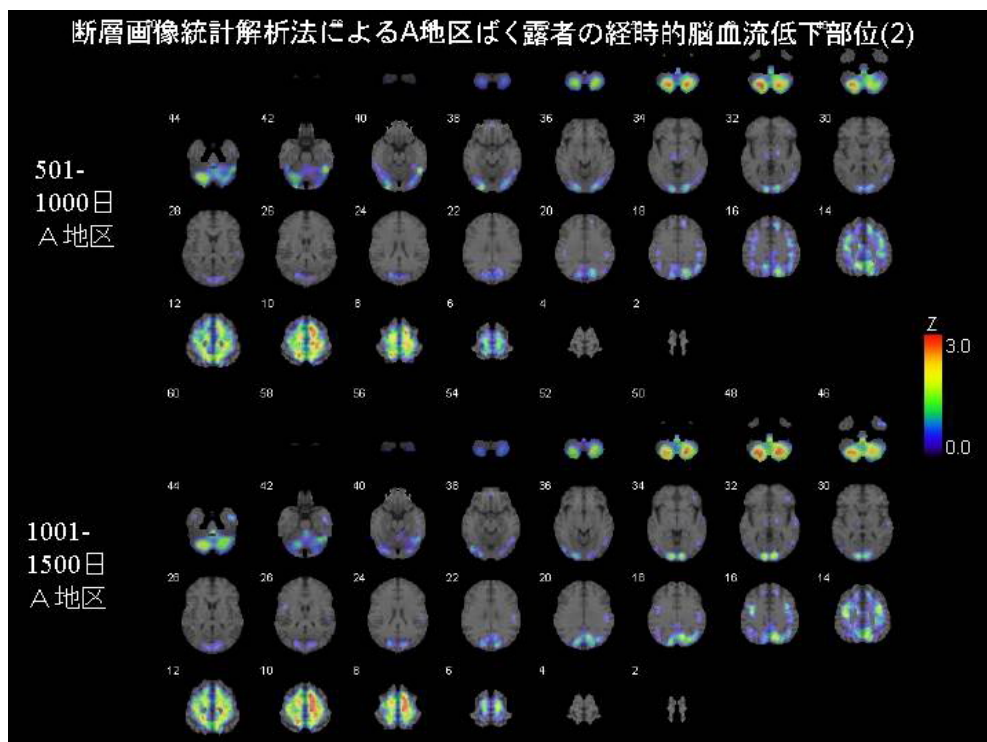
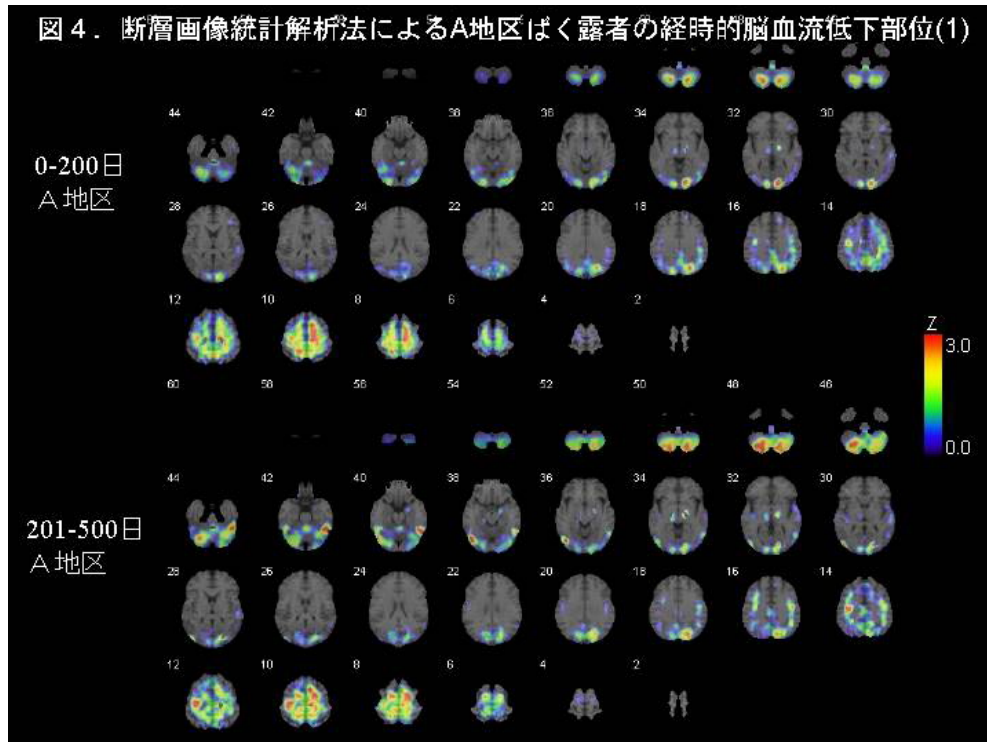
A地区（高濃度ばく露群）では、小脳・脳幹部及び前頭葉高位部、頭頂葉、後頭葉に血流低下が認められた。特に小脳半球、後頭葉、前頭葉高位、頭頂葉では有意な血流低下が1501日以降でもみられた（図2）。B地区（比較的高濃度ばく露群）群も同様に低下の程度は軽度ではあるが、A地区と同部位に血流低下が認められた（図3）。

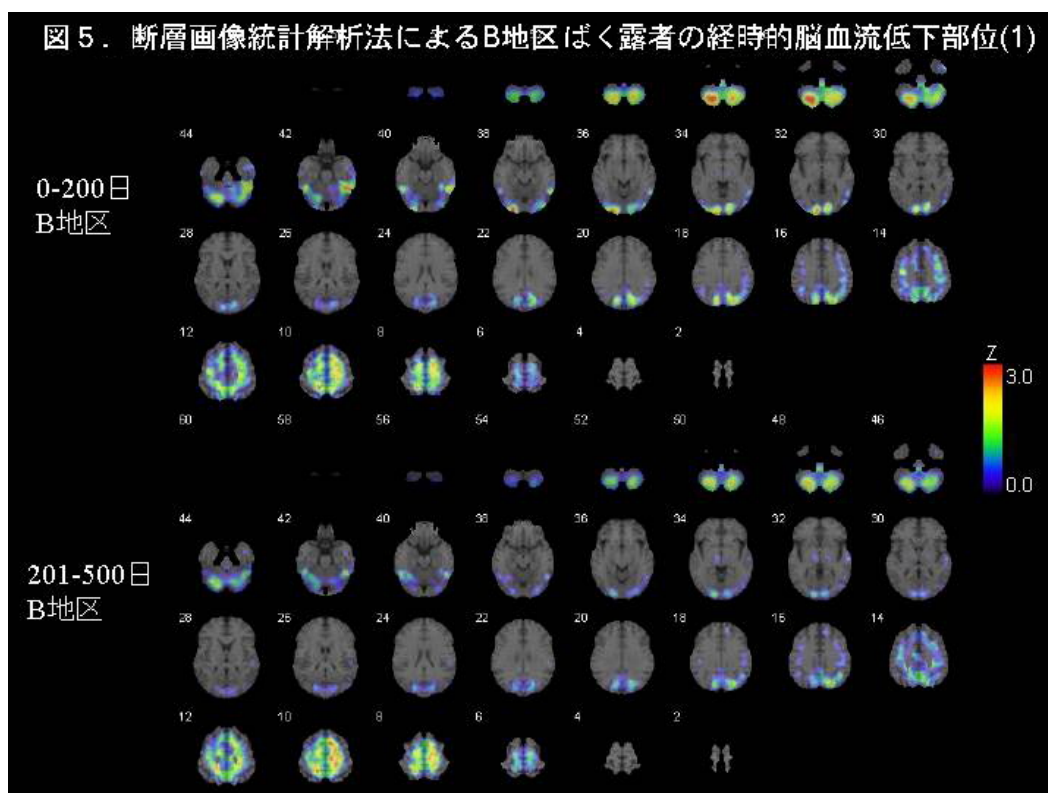
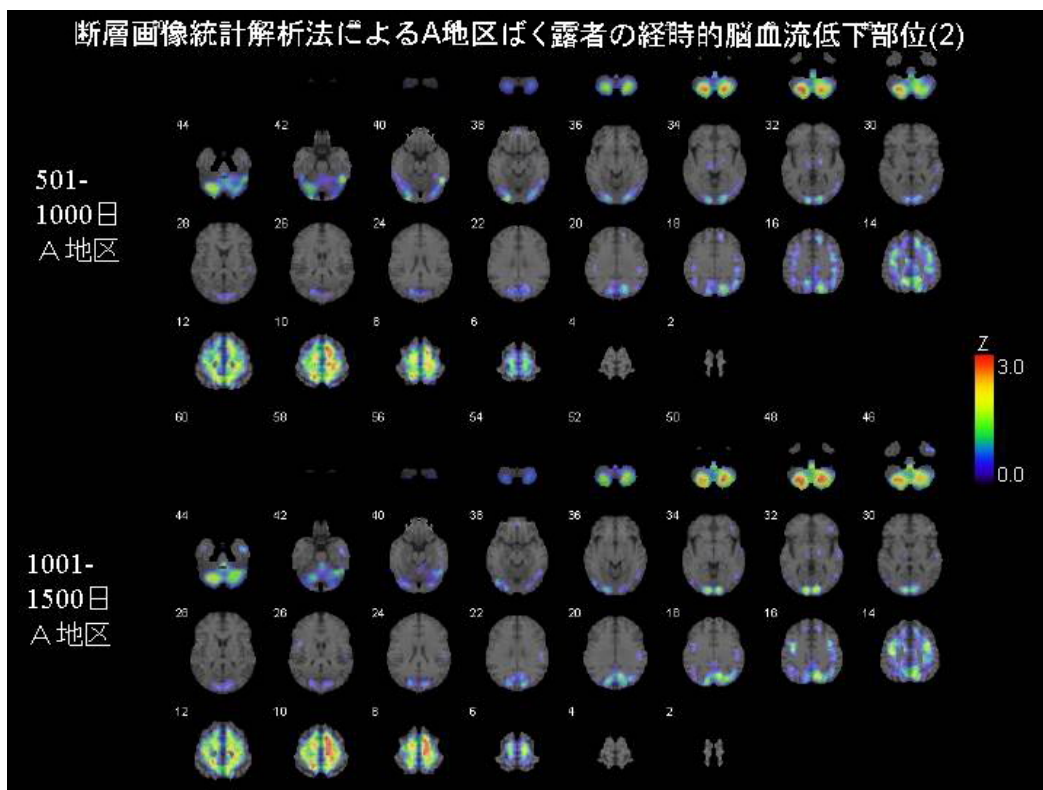
A地区のばく露群では関心部位である小脳の血流は、飲水中止後から201~500日群で最も低下していた。以降は血流の改善は認められるものの有意な低下は持続していた（図2）。B地区のばく露群では、飲水中止直後が小脳、後頭葉の血流低下が顕著で、以降は徐々に血流の改善傾向が認められた（図3）。一方、海馬の血流低下はA、B地区ともに明らかでなかった。



4. 2 断層画像統計解析法による解析結果

3D-SSPの結果と同様に断層画像にて小脳、脳幹(延髄)、後頭葉、頭頂葉、前頭葉高位に血流低下が見られた。A地区では小脳の血流は飲水中止後から201~500日で最も低下し、以降は徐々に改善する傾向がみられた(図4)。B地区では、3D-SSPの結果と同様に飲水中止直後が小脳、後頭葉の血流が最も低下しており、その後は徐々に血流の改善傾向が認められた(図5)。断層画像解析法でも海馬の血流低下は明らかでなかった。





5 考察

今回の3D-SSP法と断層画像統計解析法を同標本数で施行し、比較した結果では、前年度までの研究で関心領域であった小脳、後頭（側頭）葉に血流低下が確認された。さらにA地区においては飲水中止後201～500日で最も血流が低下し、以降は緩徐に回復する傾向が確認された。新たに3D-SSP法及び断層画像統計解析法の両方で頭頂葉、前頭葉高位、脳幹の血流低下が示された。

前回の課題であった、3D-SSP 法で認められなかった海馬血流低下の断層画像法による検討を行ったところ、断層画像法でも海馬の血流低下は全期間を通じて検出されなかった。各症例で海馬の血流低下が認められているにも拘わらず、断層画像統計解析法においても低下が検出されなかった理由として、脳血流シンチグラフの解像度の問題、解剖学的多様性の問題が考えられる。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、後頭葉の血流低下は、半定量的方法、3D-SSP 法、断層画像統計解析法の全ての解析方法で、同様の結果が認められた。そして今回、3D-SSP 法、断層画像統計解析法にて頭頂葉、前頭葉高位、脳幹部の血流低下が示された。DPAA ばく露者の脳ポジトロン CT によると、小脳、脳幹部、海馬にて糖代謝低下が見られている。小脳、脳幹部は血流、糖代謝ともに低下しているので、DPAA ばく露による影響がこの脳部位に認められたことが明らかになった。海馬の糖代謝低下の解釈、頭頂葉、前頭葉高位部での血流低下の解釈は今後の課題である。小脳、脳幹の血流低下や糖代謝低下が遷延することから、DPAA による同部位への影響は暫く続くと考えられるが、遅いながらも改善傾向が見られることから永続的に続くものではないと考えられる。今後も回復過程の経時的観察が重要と思われる。

(倫理面での配慮)

本研究は、筑波大学病院倫理委員会での承認(平成 16 年 11 月 22 日付けで承認、通知番号第 376 号)と、筑波記念病院倫理委員会での承認(平成 16 年 12 月 30 日付けで承認)を得た。

参 考 文 献

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