

Few longterm studies of PTSD have been carried out. Almost 30% of PTSD patients showed no further recovery after 6 years of their traumatic events (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughesm Nelson, 1995). Another study showed that prevalence of intrusion and avoidance were decreased after 2 years of events (McFarlane,1998).

The diagnostic criterion of PTSD in DSM-VI includes only three major psychological symptoms i.e. hyperarousal, avoidance, and re-experience, but not physical symptoms. According to this criterion, there are possibilities that many victims of the Tokyo sarin attack might have missed chances of receiving appropriate psycho-mental care, because of that they could not meet the criterion. We introduced the concept of masked PTSD, in the criterion of which somatization symptoms, that is, physical symptoms caused by the somatization and the stress are also included. By means of our SLQ-PTSS which consist of both physical and psychological questions, we analyzed longterm changes of posttramatic psychological and physical symptoms.

#### Objective

The first, we tried to compare the scores of SLQ-PTSS of three groups, which are the SL , the RSC and the control group ( 5 years after the attack).

The second, we tried to analyze longitudinal changes of SLQ-PTSS scores from 1997 to 2004 and to analyze the factors that might affect their symptoms.

#### Methods

Subjects ; 1,542 victims of two groups. The first group (the SL group) consists of 629 victims who were seen at St. Luke's International Hospital on the day of the attack and then have been followed by us. They have been given detailed and accurate information on the event itself, sarin gas, and posttraumatic stress disorder (PTSD) immediately after the attack. We, St. Luke's International Hospital Research & Study Group on aftereffects of Tokyo subway sarin gas attack victims have, also, contacted with them periodically by means of questionnaires inquiring into signs and symptoms considered to be aftereffects of sarin gas attack, and have given physical checkup including some basic blood and urine work, when requested. The second group consists of 913 victims who were followed by the recovery support center (the RSC group) which has been established in 2000. This group had no systematic care given to the SL group, at least until fifth year of the attack.

Tool; We have developed the SLQ-PTSS which consists of 24 items, including 11 of psychological symptoms (i.e., 4 on hyperarousal, 4 on avoidance, 3 on re-experience), and 13 of other physical symptoms. The answer for each item consists of five Likert

scales from 0: “not at all” through 4: “always and not tolerable”. Thus, total score may range from 0 to 96. The five sub-domains of the questionnaire are as follows: psychological symptoms, fear reaction symptoms, somatized symptoms, chronic stress symptoms, and death-threatening symptoms (Table 1). The validity and reliability of the questionnaire were verified (Matsui, Kawana, Ishimatsu, Kanda, 2003).

The SLQ-PTSS was mailed to all of the SL group at the 2<sup>nd</sup>, the 3<sup>rd</sup>, the 5<sup>th</sup>, the 7<sup>th</sup>, and the 9<sup>th</sup> year of the attack, and all of the RSC groups at the 5<sup>th</sup>, the 6<sup>th</sup>, the 7<sup>th</sup>, the 7.2<sup>th</sup>, and the 8<sup>th</sup> year.

Statistical analyses: Non-parametric method was used to compare the scores of three groups. Kruskal-Wallis test for comparison of the scores of three groups, and Bonferroni method for multiple comparison was adopted.

The frequency and the timing of mailing of the questionnaire were varied among subjects. In addition, the severity of their symptoms were variable at the beginning of the study. Thus, we conducted linear mixed model analyses with random effects and robust variance using SAS Version 8.2.

## Results

The mean and SD of age at the time of attack were  $37.9 \pm 13.3$  for the RSC group (male:  $43.1 \pm 12.3$ , female:  $30.2 \pm 10.8$ ) and  $35.1 \pm 12.3$  for the RSC group (male:  $38.6 \pm 12.0$ , female:  $29.3 \pm 10.6$ ). For comparison of three groups, data from 609 respondents in RSC group (mean and SD of age at the time of attack  $37.3 \pm 13.2$ ) and 191 in SL group ( $39.3 \pm 13.4$ ) and the control group ( $39.4 \pm 13.4$ ) were analyzed.

The RSC group was shown to be the highest in both total and sub-domain scores among three groups. All scores of the SL were found to be in the similar level or less than those of the control group (Table 2).

The trend of total scores over the time by each group and each gender appears to be different (Figure 1). The linear mixed model analyses show that significant factors associated with the score are the followings: age ( $\beta = 0.08$  SE 0.03), gender (male  $\beta = -6.21$  SE 0.80), the care site (the SL group  $\beta = -9.19$  SE 1.39), years after the attack ( $\beta = 0.14$  SE 0.8), interactive effect between the care site and the years was also significant (SL  $\times$  years  $\beta = 0.97$  SE 0.21) (Table 3).

The score for the psychological symptom sub-domain among the SL increases at the 7<sup>th</sup> year after the attack while the score among the RSC seems unchanged over the time (Figure 2). The linear mixed model analyses show that the significant factors associated with scores are the followings: older age ( $\beta = 0.03$  SE 0.01), male gender ( $\beta = -1.03 \pm 0.41$ ), the care site (the SL  $\beta = -2.01$  SE 0.41), years after the attack, interactive

effect between the care site and the year (Table 3).

The score for the fear-reaction symptoms among the RSC tends to decrease over the time while the score among the SL increased at the 7<sup>th</sup> year (Figure 3). The linear mixed model analyses show that the significant factors associated with the score are the followings: older age( $\beta=0.03\pm SE0.01$ ), gender(male  $\beta=-1.03\pm 0.22$ ), the care site (the SL  $\beta=-2.01\pm 0.41$ ), and interactive effect between the care site and the year( $\beta=0.26\pm 0.06$ ).

The score for the somatized symptoms among the RSC did not change over the time while the score among the SL increased at the 7<sup>th</sup> year (Figure 4). The linear mixed model analyses show that the significant factors associated with the score are the followings: age( $\beta=-0.002\pm SE0.001$ ), gender(male  $\beta=-1.17\pm 0.18$ ), and the care site (the SL  $\beta=-1.68\pm 0.038$ ). In addition, the interactive effect between the care site and the year suggests that the trend of each group over the time is different.

The trend of the score for the chronic stress symptoms among each groups is shown in Figure 5. The linear mixed model analyses show that the significant factors associated with the score are the followings: gender (male  $\beta=-1.27\pm SE0.20$ ), the care site (the SL  $\beta=-1.48 SE0.36$ ), the interaction between the care site and the year(the SL $\times$ year  $\beta=0.13 SE0.05$ ).

The trend of the score for the death-threatening symptoms among each groups is shown in Figure 6. The linear mixed model analyses show that the significant factors associated with the score are the followings: age( $\beta=0.01 SE0.00$ ), gender(male  $\beta=-1.23 SE0.23$ ), the care site (the SL  $\beta=-0.54 SE0.11$ ), years after the attack, and the interaction between the care site and the year(the SL $\times$ year  $\beta=0.18 SE0.04$ ).

In summary, the total score and the score for each sub-domain are associated with age, gender, and the care site. The effect of years after the attack is different among the groups. The scores of the RSC groups seem unchanged too much over the time, while the scores of SL group are as small as those of the healthy control group, and increased at the 7<sup>th</sup> year and the 9<sup>th</sup> year after the attack.

## Discussion

Our present study revealed that various scores of the questionnaire of the victims of the RSC group were significantly higher in all sub-domains than those of the victims of the SL group. On the other hand, there were no sub-domains which showed higher scores in the SL than the healthy non-victim group except for fear reaction and death-threatening symptoms.

These results suggest that victims of the SL group had recovered mentally and

psychologically to the levels of the controls at least at the time of the 5<sup>th</sup> year of the attack. The difference between the RSC and the SL would be considered to be due to the aftercare for the traumatic experience of the attack given to the latter group. Our results agrees with those by Kessler that therapeutic intervention would give favourable results in PTSD patients( Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, Nelson, 1995).

Our present study showed that female victims had apparently higher scores of aftereffects, while incidence of PTSD in female has varied among studies (Kessler et al 1995, Harvey, Bryant 1999 Dougal, Ursano, Posluszny, Fullerton, 2001).

The average score of the questionnaire of the victims of the RSC group seems unchanged, which has kept higher levels. The results suggest that the victims keep suffering from the past painful experience, contrary to our assumed expectatations of a time course of gradual remission.

We, at St. Luke's International Hospital, have been taking care of the victims of the SL group since the time of the aftermath of the attack. Various average scores of the questionnaire were decreased to the levels of those among healthy non-victims by the 5<sup>th</sup> year of the attack. However, their score increased exponentially. We suspect that the September 11's terrorist attack in the United States reminded the victims vividly of the painful experience of the Tokyo subway sarin attack, which had made their symptoms return back. Kessler stated that prevalence of PTSD decreases until 6<sup>th</sup> year of an event regardless of therapy, which is not in agreement with our results. There are some possibilities that the RSC group did include more severe and intractable cases. It was not clarified in our study whether the RSC group victims suffered from more severe PTSD from the beginning, or their symptoms were protracted because no systematic approach for therapeutic intervention was given to them for 5 years after the event.

The present study revealed that posttraumatic stress symptoms among the victims of both groups were not mitigated over a period of 9 years after the attack. It is surprising that the RSC group showed that the scores continued to be at high levels from 5 to 8 years after the attack. On the other hand, the SL group showed that the scores decreased to healthy non-victim levels after 5 years, and then increased rapidly after 9.11, 2002. These findings would suggest that mental and psychological management and care given after the terrorist's sarin attack might have been effective, and should be repeatedly or continuously provided when reminding incidents unexpectedly happen.

Further study of time effects of posttraumatic stress symptoms in control group is needed.

## Acknowledgement

We thank to all of the sarin victims who have been corresponded to our long-term study.

## Reference

- American Psychiatric Association,(1994) .Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th ed.) Washington, D. C.
- Andreski P., Chilcoat H. & Breslau N.(1998). Posttraumatic stress disorder and somatization symptoms ; a prospective study. *Psychiatry Research*. 79. 131-138, 1998
- Davidson J.T., Hughes, D., Blazer, D. & George, L.K.(1991). Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychological Medicine*. 21. 713-721.
- Dougall A.L., Ursano R. J., Posluszny D. M., Fullerton C. S. (2001). Predictors of posttraumatic stress among victims of motor vehicle accidents, *Psychosomatic Medicine*, 63:402-411.
- Engel C.C., Liu X., McCarthy, B.D., Miller R.F. & Ursano R.(2000). Relationship of physical symptoms to posttraumatic stress disorder among veterans seeking care for Gulf War-related health concerns. *Psychosomatic Medicine*. 62. 739-745.
- Ford D.J., Campbell K.A.(2001). Posttraumatic stress symptomatology is associated with unexplained illness attributed to Persian War military service, *Psychosomatic Medicine*. 63. 842-849.
- Harvey A. G., Bryant R.A. (1999). Predictors of acute stress following motor vehicle accidents, *Journal of Traumatic Stress*, 12(3):519-525.
- Horowitz M.J.(2001) *Stress Response Syndromes 4th ed.*, 19-26, Jason Aronson Inc, London.
- Kasl S.V., Chisholm R.F., Eskenazi,B.(1981). Impact of Accident at Three Mile Island on the behavior and well-being of nuclear workers, *American Journal of Public Health*, 71(5):472-495.
- Kawana N., Ishimatsu S., Kanda K. (2001). Psycho-physiological effects of the terrorist sarin attack on the Tokyo subway system, *Military Medicine* 166 (Suppl) 2. 23-26.
- Kessler R.C., Sonnega, A.S., Bromet, E., Hughes M., Nelson, C.B.(1995). Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey, *Arch Gen Psychiatry*, 52. 1048-1060.
- Lopez-Ibor Jr. J.J., Soria J., Canas F., Rodriguez-Gamazo M.(1985). Psychopathological aspects of the toxic oil syndrome catastrophe, *British Journal of Psychiatry*. 147.

352-365.

- Matsui Y., Kawana N., Ishimatsu S., Tamaki S., Kanda K. (2003): Psychological aftereffects among Tokyo subway sarin attack ; the development of instrument and the longitudinal study, Official report of health science study supported by the fund of Japanese ministry of health and welfare, 2003.(in press) (Japanese)
- Mcfarlane A.C.(1988). The longitudinal course of posttraumatic morbidity- The range of outcome and their predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 167. 30-39.
- Mcfarlane A.C. Atchison M.,et.al.(1994). Physical symptoms in posttraumatic stress disorder., *Journal of Nervous and Mental Disease*,180(8). 498-504.
- Mcleod W.R.(1975). Merphos poisoning or mass panic?, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 9. 225-229.
- Murata, K., Araki S., Yokoyama, K., Okumura, T., Ishimatsh,S., Takasu, N., White, R.F.(1997). Asymptomatic sequelae to acute sarin poisoning in the central and autonomic nervous system 6 month after the Tokyo subway attack, *Journal of Neurology*, 244. 601-606.
- Nasu, T.(2000). Report of governmental health survey of poison gas exposure casualties in Matsumoto City, *Public health and Hygiene of Matsumoto*, 22(suppl):52-56.(Japanese)
- Nakajima T. (1997). After effects of sarin poisoning, *Igaku no Ayumi*, 182(11):828-829. (Japanese)
- Nakajima T., Ohta S.,Fukushima Y., Yanagisawa(1999). Sequelae of sarin toxicity at one and three years after exposure in Matsumoto, Japan, *Journal of Epidemiology*,9(5).337-343.
- Nakano K.(1997). Masked PTSD and subway sarin attack, Ieshiro T. ed. *Poisoning of organophosphate (sarin poisoning)—Fundamentals and clinical issues of Subway sarin attack—*, 58-62. Shindan to chiryou sha.(Japanese).
- Nakano K. (1998). Psychopathological discussion of Posttraumatic stress disorder, *Saishin Seishin-Igaku* .3(3):207-215.(Japanese).
- Nakano K.(2000). Posttraumatic Stress Disorder(PTSD)、Case of Subway Sarin Attack, *Rinshou Seishin-Igaku Kouza*VolS6、158-166、 Nakayama Publishing com. (Japanese)
- Nohara M.(2000). Ophthalmologic health survey after sarin exposure, *Public health and Hygiene of Matsumoto*, 22(suppl). 42-51.(Japanese)
- Reiter, R.C., Shakerin L.R., Gambone J.C.,& Milburn A.(1991). Correlation between sexual abuse and somatization in women with somatic and non-somatic chronic pelvic pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165. 104-109.

- Sekijima Y(2000). The long-term effect of sarin poisoning, Report of health survey in Matsumoto(3<sup>rd</sup>~7<sup>th</sup>), Public health and Hygiene of Matsumoto, 22(suppl).36-41.
- Shalev A., Bleich A., Ursano R.J.(1990). Posttraumatic stress disorder : somatic comorbidity and effort tolerance, Psychosomatics, 31(2). 197-203.
- Sidell F. R.(1997). Chapter 5 Nerve Agent, Textbook of Military Medicine, 139-143, Washington, D.C.
- Sidell F. R, Hurst, C. G. (1997) . Chapter8 Long-Term Health Effect of Nerve Agents and Mustard, Textbook of Military Medicine, 234
- Solomon Z., Mikulinger M. (1987). Combat stress reactions, Post traumatic stress disorder and somatic complaints among Israeli soldiers. Journal of Psychosomatic Research. 31(1). 131-137.
- Solomon Z. (1988). Somatic complaints, stress reaction, and posttraumatic stress disorder-Three-year Follow-up Study, Behavioral Medicine,14. 179-185.
- Wolfe J., Proctor, S.P., Rrickson D.J., Heeren T., Friedman ,M.J., Huang, M.T., Sutker P.B., Vasterling J.J.(1999). Relationship of psychiatric status to Gulf War veteran's health problems. Psychosomatic Medicine. 61. 532-540.
- Verbeke G., Molenberghs,G.(1997).Linear Mixed Model in Practice-A SAS Oriented Approach, Springer-Verlag, New York. Weisberg Risa B., Bruce Steven R., et.al.(2002). Nonpsychiatric illness among primary care patients with trauma histories and posttraumatic stress disorder, Psychiatric Service, 53(7). 848-854.

Figure 1. The average total score of SLQ-PTSS by care site and gender

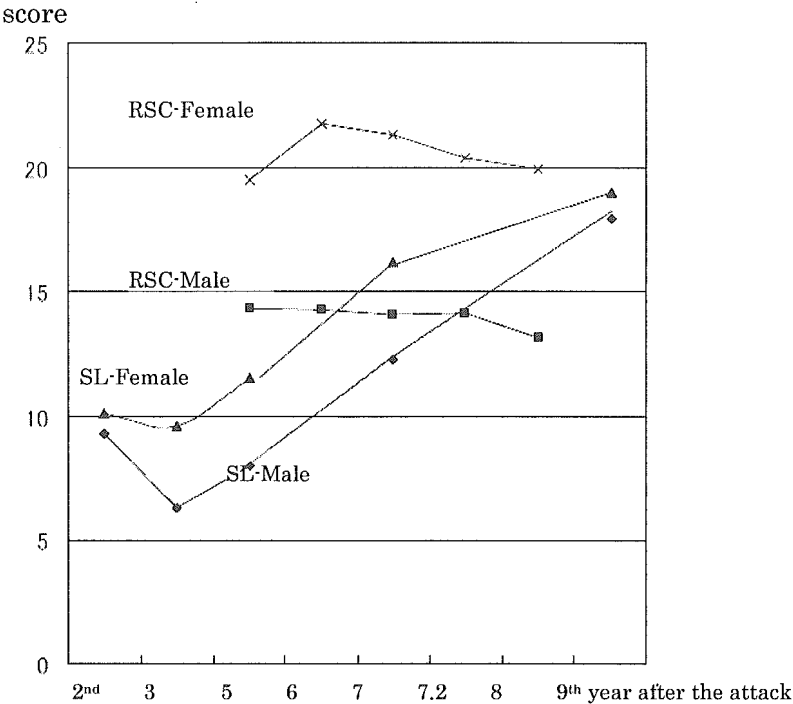


Figure 2. The average score for psychological symptoms of SLQ-PTSS by care site and gender

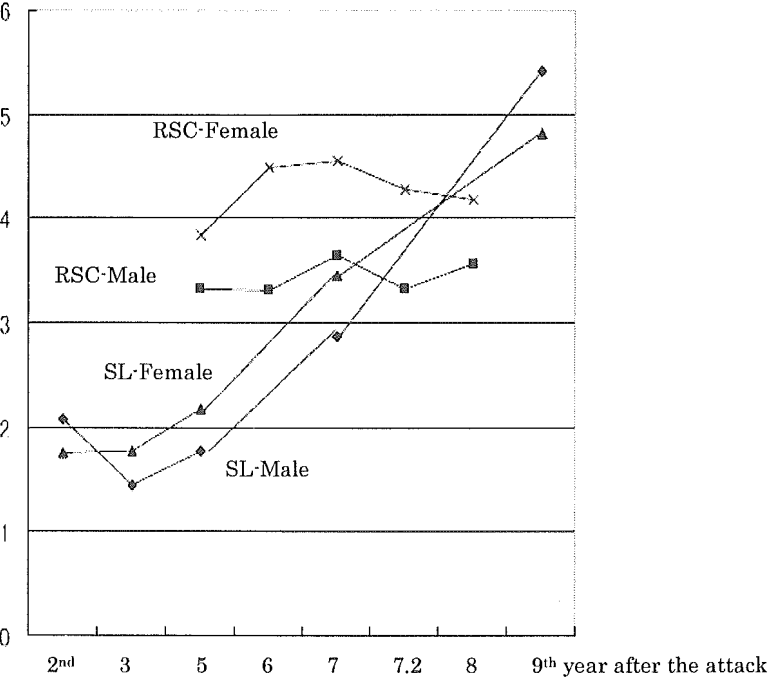




Figure 3. The average score for fear reaction symptoms of SLQ-PTSS by care site and gender

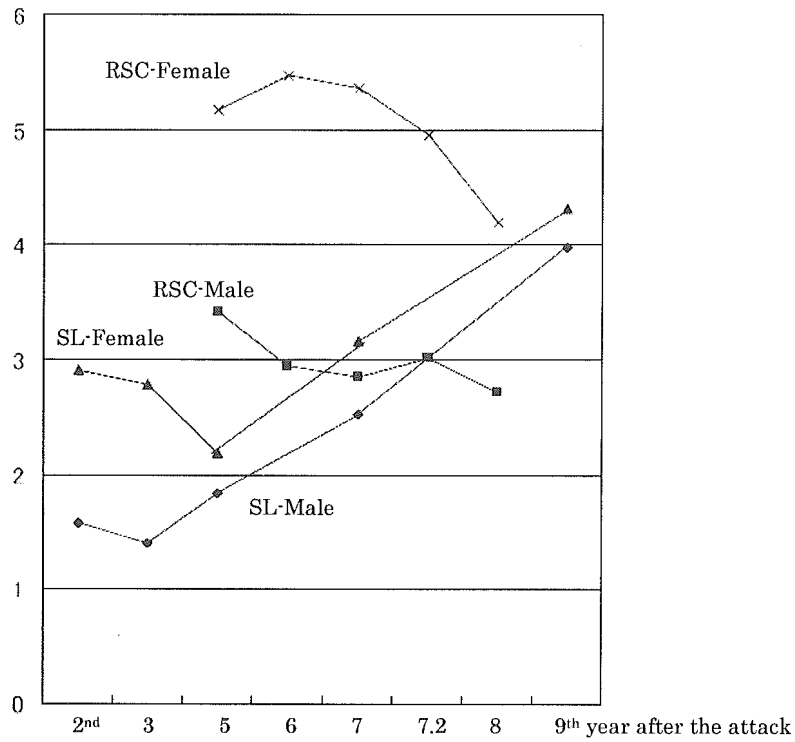


Figure 4. The average score for somatized symptoms of SLQ-PTSS by care site and gender

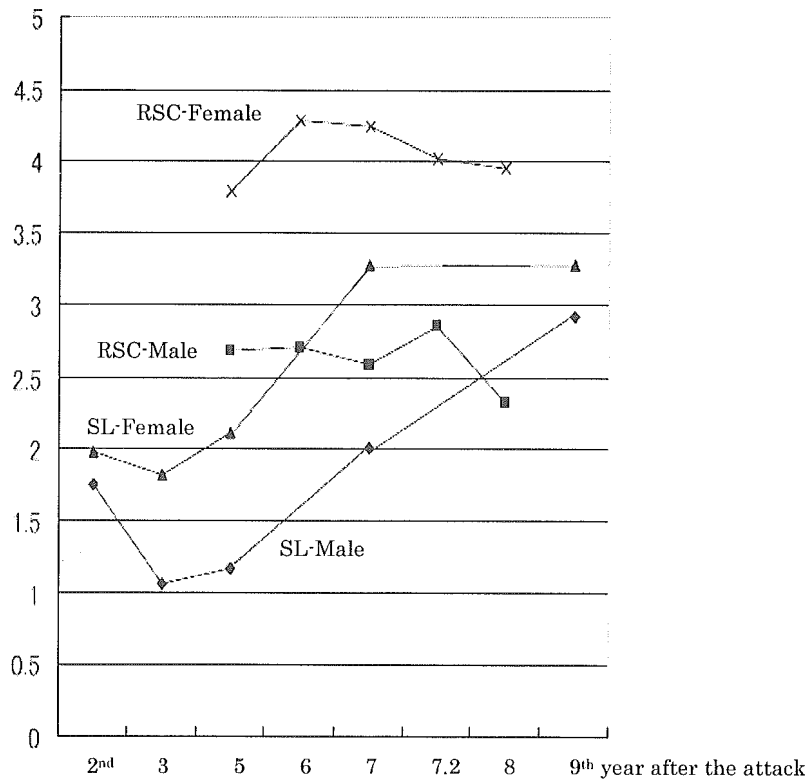


Figure 5. The average score for chronic stress symptoms of SLQ-PTSS by care site and gender

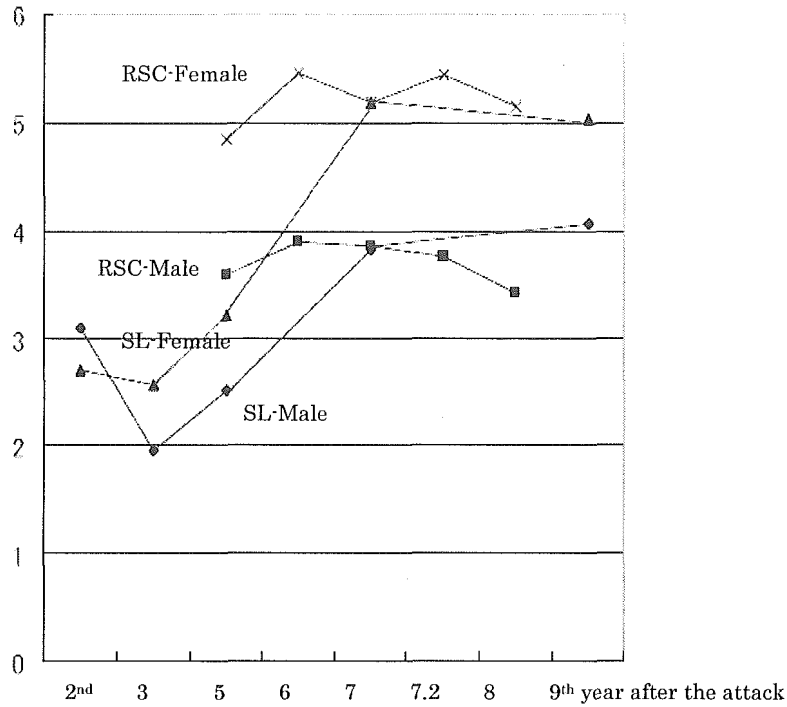


Figure 6. The average score for death-treatening symptoms of SLQ-PTSS by care site and gender

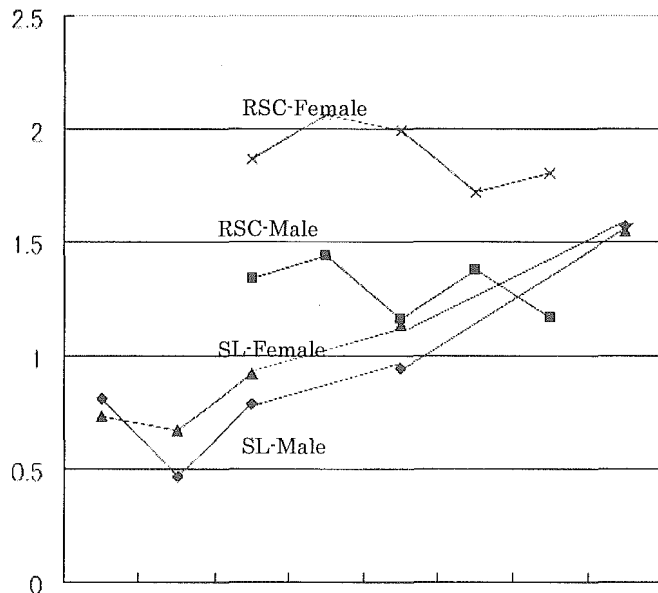




Table2 Comparison of PTSS Score in 2000

St.Luke's PTSS Score	Contorol Group					SLGroup					
	Mean	SD	N=191			Mean	SD	N=191			
			percentile					percentile			
			25	50	75			25	50	75	
Psychlogucal symptoms	2.4	2.4	0	2	4	1.9	3.0	0	0	2.25	★
Fear reactive symptoms	1.2	1.7	0	1	2	2.4	3.2	0	1	4	
Somatized symptoms	2.4	2.5	0	2	4	1.5	2.4	0	0	2	★
Chronic stress symptoms	3.8	2.8	2	3	6	2.3	2.8	0	1	5	★
Death treating symptoms	0.7	1.4	0	0	1	0.8	1.5	0	0	1	
Total Score	10.3	8.2	5	9	14	8.4	10.2	0	4	11	★

Multiple Comparison (Bonferroni)  
 Comparison between Control group and two victim groups ★p<0.05  
 Comparison between two victim groups ☆p<0.05

Table3 Fixed effects estimate from linear mided model

Effects	Total score		Psychological s		Fear reaction	
	estimate	S.E	estimate	S.E	estimate	S.E
Intrecept	16.03***	1.52	2.42***	0.49	4.60***	0.50
Age	0.08**	0.03	0.03***	0.01	0.03**	0.01
Sex	-6.21***	0.79	-1.03***	0.41	-2.22***	0.25
Group	-9.19***	1.39	-2.01***	0.41	-3.04***	0.45
Year	0.14	0.18	0.13*	0.05	-0.11	0.06
Year*Group	0.97***	0.21	0.27***	0.06	0.35***	0.07

sex=male  
 group=the SL group  
 Year= year after the attack  
 \*p<0.05      \*\*p<0.01      \*\*\*p<0.001

RSCGroup							Kruskal-Wallis test	
Mean	SD	N=609					$\chi^2$	p
		percentile						
		25	50	75				
3.5	4.0	0	2	6	☆	35.978	<0.000	
4.2	4.6	1	3	6	☆☆	103.128	<0.000	
3.2	3.8	0	2	4	☆	50.922	<0.000	
4.1	3.4	1	4	6	☆	50.943	<0.000	
1.5	2.1	0	1	3	☆☆	38.394	<0.000	
16.7	14.5	5	14	24	☆☆	80.056	<0.000	

Somatized s		Chr.strees		Death treating	
estimate	S.E	estimate	S.E	estimate	S.E
3.75***	0.38	4.24***	0.37	1.53***	0.23
-0.002	0.01	0.001	0.00	0.01**	0.004
-1.18***	0.18	-1.27***	0.19	0.54***	0.11
-1.68***	0.38	-1.48***	0.37	-1.23***	0.23
0.03	0.05	0.09*	0.04	-0.03	0.03
0.13*	0.06	0.13**	0.06	0.13**	0.04

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（分担）研究報告書

サリン曝露後の神経学的後遺症に関する検討（平成 15 年度分）

分担研究者 中村良司<sup>1)</sup>

研究協力者 望月仁志<sup>2)</sup> 平田彰<sup>3)</sup>

1) 自衛隊中央病院神経科部長

2) 防衛医科大学校医学研究科

3) 自衛隊中央病院神経科医長

研究要旨

1. サリン曝露後 8 年以上経過した時点での神経学的後遺症の残存の有無について、149 名を対象に検討した。
2. 今回の検討で認められた神経学的異常所見が、サリン曝露によるものか否かに関して判断するには、更に詳細で感度の高い検査と今後の検診の継続が必要であると考えられた。
3. 化学物質過敏症診断基準のうちの主症状と副症状に関する項目を、今回の検診者の約 15%が満たしたことから、サリン曝露後の身体症状が化学物質過敏症によるものである可能性は否定できないと考えられた。

1. はじめに

平成 6 年の松本サリン事件および平成 7 年の東京地下鉄サリン事件では 6 千人を超える人達がサリン被害に遭遇したといわれている。サリン中毒による障害は、①曝露後短期間に限定して生じるが時間の経過とともに消失する一過性の障害、と②一定時間が経過した後にも残存する後遺症、とに分類できる。曝露後 1 年以上が経過した時点での後遺症の報告としては、易疲労性、根気のなさ、肩凝り、悪夢、不眠、視力低下、眼精疲労、煙草に対する耐性低下、動悸などの、いわゆる自律神経失調症様の自覚症状の範疇に入るものが主体であり<sup>1)</sup>、

検査データなどで明らかになるような客観的なものは少ないと考えられている。また神経学的後遺症に限ると、高容量のサリン曝露後に生じた全身痙攣や脳虚血に基づく遷延性意識障害などの場合には誰の目にも明らかであるが、比較的低容量のサリンに曝露した人達の中には、客観的には明らかな支障があるようには見えないが、本人にとっては日常生活に種々の程度の支障をきたすような、いわゆるサブクリニカルな神経学的後遺症が存在する可能性は否定しきれないものと考えられる<sup>2)</sup>。更に、サリン曝露後の人達が訴える自覚症状は、化学物質過敏症でみられるものに類似しているよ

うな印象もあり、有機リン化合物が化学物質過敏症の原因物質の候補として考えられていることを鑑みると、同じ有機リン化合物であるサリンによって化学物質過敏症が引き起こされる可能性についても検討する必要があると考えられた。

今回我々は、昨年度に引き続き、主に東京地下鉄サリン事件でサリンに曝露した後8年以上経過した人達を対象にして、神経学的後遺症の有無ならびに化学物質過敏症との異同に関して検討したので、ここに報告する。

## 2. 対象

対象はサリン事件被害者のうち、検診の案内に応じて自主的に受検した149名（平均年齢  $46.5 \pm 13.6$  歳）である。その内訳は男性75名（ $53.7 \pm 12.0$  歳）、女性74名（ $39.3 \pm 12.9$  歳）であった。149名全員に対して神経学的診察を行い、147名に対して化学物質過敏症の診断基準のうちの主症状と副症状に関する項目について質問を行った。なお、昨年69名に対して実施して1例の異常所見も得られなかった反復刺激誘発筋電図に関しては今年度は実施しなかった。

## 3. 方法

神経学的診察の内容は昨年とほぼ同様で、以下のとおりである。

脳神経に関しては、視野（対坐法）、瞳孔（大きさ・形・対光反射・輻輳反射）、眼球運動、眼振の有無、顔面感覚（触覚）、顔面筋筋力、咬筋筋力、味覚（問診）、聴力（Rinne 試験・Weber 試験・耳鳴）、めまい（問診）、軟口蓋運動、舌（偏倚・萎縮）、について診察を実施した。

小脳系に関しては、上肢の変換運動、Ronberg 徴候、Mann 試験、継足歩行について診察を実施した。

筋肉に関しては、他動的関節運動にて筋緊張を調べた。

腱反射に関しては、通常よく実施される上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射、腕とう骨筋反射、膝蓋腱反射、アキレス腱反射について調べ、その他 Babinski 徴候の有無についても調べた。

その他、頭痛の有無とその性状に関して問診した。

化学物質過敏症の診断基準のうちの、主症状3項目、副症状8項目に関する質問を実施した。主症状に関しては、①持続または反復する頭痛の有無、②筋肉痛あるいは筋肉の不快感の有無、③持続する倦怠感、疲労感の有無について質問した。副症状に関しては、①咽頭痛の有無、②微熱の有無、③下痢、腹痛、便秘の有無、④羞明、一過性暗点の有無、⑤集中力低下、思考力低下、健忘の有無、⑥興奮、精神不安定、不眠の有無、⑦皮膚搔痒感、感覚異常の有無、⑧生理の異常の有無について質問した。上記のうち、主症状2項目と副症状4項目が陽性のもの、ならびに主症状1項目と副症状6項目が陽性のものを、化学物質過敏症の可能性ありと判定した<sup>3)</sup>。

## 4. 結果

脳神経系に関する診察では、明らかな視野異常を呈する者はいなかったが、視力低下の訴えはしばしば聞かれた。聴覚系では、耳鳴りが44名（29.5%）（男性23名：30.7%、女性21名：28.4%）に、Rinne 試験の異常が男性2名（1.3%）に、Weber 試験の異常

が 41 名 (27.5%) (男性 24 名 : 32%、女性 17 名 : 23%) に、それぞれ認められた。眩暈は 41 名 (27.5%) (男性 16 名 : 21.3%、女性 25 名 : 33.8%) が自覚していた。眩暈の内訳は回転性眩暈を 6 名 (4%) (男性 1 名 : 1.3%、女性 5 名 : 6.8%) が、非回転性眩暈を 35 名 (23.5%) (男性 15 名 : 20%、女性 20 名 : 27%) が自覚していた。また眩暈と紛らわしい症状である立眩みは 15 名 (10.1%) (男性 9 名 : 12%、女性 6 名 : 8.1%) が自覚していた。

小脳系に関する診察では、上肢の協調運動障害を 6 名 (4%) (男性 5 名 : 6.7%、女性 1 名 : 1.4%) で認めたが、全例軽度であり、かつ非利き手側でみられたものであった。体幹失調に関しては、Romberg 徴候は全例で陰性であったが、Mann 試験陽性の者が 27 名 (18.1%) (男性 21 名 : 28%、女性 6 名 : 8.1%) 認められた。

筋肉に関する診察では、筋緊張亢進が 2 名 (1.3%) (男性 1 名 : 1.3%、女性 1 名 : 1.4%) で認められた。また筋力低下は男性 1 名 (全体の 0.7%、男性の 1.3%) で認められた。

腱反射に関しては、低下していたのは 13 名 (8.7%) (男性 10 名 : 13.3%、女性 3 名 : 4.1%)、逆に亢進していたのは 11 名 (7.4%) (男性 7 名 : 9.3%、女性 4 名 : 5.4%) であった。

頭痛を訴えたものは 69 名 (46.3%) であった。そのうち、片頭痛と考えられる拍動性の頭痛を訴えたのは 13 名 (8.7%) (男性 1 名 : 1.3%、女性 12 名 : 16.2%)、緊張型頭痛と考えられる持続性の頭痛を訴えたのは 56 名 (37.6%) (男性 22 名 : 29.3%、女性 34 名 : 45.9%) であった。

化学物質過敏症の主症状と副症状に限った診断基準を満たすものは、147 名中 24 名 (16.3%) であった。これらの 24 名が化学物質過敏症の可能性ありと判定された。

## 5. 考察

昨年度 (平成 14 年度) のサリン曝露後 7 年以上経過した時点での検討で認められた異常所見の頻度は、耳鳴は約 28%、眩暈は約 45%、上肢の協調運動障害は約 9%、体幹失調は約 8%、筋力低下は約 2%、腱反射異常は約 13%、頭痛は約 47% であった<sup>4)</sup>。この昨年の頻度を今年度の結果 (頻度) と比較すると耳鳴はほぼ同程度だったが、眩暈は 20% 近く減少、上肢の協調運動障害ならびに体幹失調は約 2 倍に増加、筋力低下と腱反射異常はほぼ同程度、頭痛も同程度であった。これらの比較を単純に検討すると、サリン曝露後から時間が経過するにしたがって、眩暈は改善していくが、小脳症状は増悪していき、耳鳴、筋力低下、腱反射異常および頭痛は不変である、という可能性が考えられないこともないが、わずか 2 年 (2 回) の検討で判断するのが早計に過ぎるのは勿論のことである。したがって、サリン曝露後の神経学的症状の予後を判定するには、今後、これらの異常所見の頻度がどのように推移していくかを長期的に観察していく必要があるものと思われる。

サリンによる神経障害の発生機序としては、そのアセチルコリンエステラーゼに対する非可逆的阻害作用によるものが考えられている。サリンは、ヒトにおいては、ヒトアセチルコリンエステラーゼを、効果的かつ非可逆的に失活させる。その結果、中枢神経系以外の部位では、神経筋接合部、



自律神経節ならびに副交感神経節後線維終末において、アセチルコリン過剰状態を招くことによって、障害を起こすものと考えられる。また中枢神経系においても同様に、たとえば、痙攣惹起量といわれる大量曝露時には、コリン作動性神経のシナプス間隙におけるアセチルコリン過剰状態を招くことにより、結果的に痙攣が惹起されるものと考えられている。

一時に大量のサリンに曝露した場合には、当然のことながら、中枢神経系における永続的な障害が生じるが、それらには痙攣発作発現時に生じる興奮性神経毒性による脳障害や、痙攣に基づく呼吸不全による低酸素脳症などが含まれる。更に、正確な機序は不明ながら、末梢神経系にも遅発性の障害を起こす。しかし、いわゆる痙攣惹起量未満という、比較的低容量のサリンへの曝露によって、ヒトにどのような神経学的後遺症が生じるか、ということに関しては、まだ明らかな見解の一致をみていないというのが現状ではないかと考えられる。

今回のサリン曝露後8年以上が経過した時点での検診において、神経学的異常所見と考えられたものは、昨年度のそれらと大きな変化はなかったが、先述したように、眩暈の頻度は減少し、逆に小脳症状の頻度は増加していた。これが検診を受検した母集団のバイアスによるものか、あるいは今後も同様の増減傾向を示すのかはわからない。また視覚に関してはサリン被害者において視覚誘発電位の異常<sup>4)</sup>や急性期における視野狭窄の発現が報告されており<sup>5)</sup>、昨年同様視力低下の訴えは多かったものの、対座法の検査での視野障害は明らかではなかった。眼球運動障害も今回の検討では明

らかな例はなかったが、昨年度の神経眼科的検討では滑動性追従眼球の運動が損なわれている例が見出されており、今回検討しなかった化学物質過敏症の診断基準の中の検査所見の項目の中に「眼球運動の典型的な異常」があることを考え合わせると興味深い。

難聴、耳鳴に関しては、聴性脳幹反応検査による検討で、サリン被害者に有意な異常所見を認めなかったという報告がある<sup>4)</sup>。今回の検討ではWeber試験の異常が30%近くに認められたが、これが意味するものは不明である。真に聴覚異常が存在するか否かに関しては、少なくとも純音聴力検査等の耳鼻科的検討が必要であろう。

上肢の協調運動障害や体幹失調を呈する比率が昨年度の倍近くに増加した理由は不明である。サリン投与により失調症状を呈した動物では小脳ではなく脊髄に病変を認めている<sup>6) 7) 8) 9)</sup>。一方、人に関する病理学的検討では小脳からサリン水解物が検出されている<sup>10)</sup>。またサリン曝露後6~8ヵ月後の検討では前庭-小脳系の障害の存在が示唆されている<sup>4)</sup>。昨年度および今年度の検討で認められた上肢の協調運動障害は殆どが非利き手側に存在したものである点が、単なる非利き手側による現象なのか、それとも非利き手側なるが故に協調運動障害の検出感度が高かったのかは不明である。

腱反射異常の頻度は今年度と昨年度ではほぼ同程度だったが、大量のサリン曝露によって末梢神経に遅発性のdying-back変性が生じること<sup>11)</sup>や曝露後30日までにわたってニューロパチーが存在したことが報告されており、末梢神経障害に関しても、今後は神経伝道速度検査や体性感覚誘発電

位検査などのより精密な検査を行って検討する必要はあるものと考えられる。

動物実験やボランティアを用いた検討では神経筋接合部障害を認めたとの報告もある<sup>12) 13) 14)</sup>が、昨年度行った反復刺激誘発筋電図検査では、検討した69名全員で筋の易疲労性を示す漸減現象が全く認められなかった<sup>15)</sup>ため、少なくとも反復刺激誘発筋電図検査で検出できるほどのサリン曝露による神経筋接合部障害は現時点では残存しないものと判断し、今回は検討しなかった。

昨年度の検討で、サリン被害者の多くが訴える症状が、化学物質過敏症のそれに類似しているという印象を抱かせたことから、今年度は化学物質過敏症の主症状と副症状の項目に限って問診を実施した結果、16.3%がこの基準を満たし、化学物質過敏症の可能性ありと判定された。化学物質過敏症の病態生理は不明であるが、化学物質過敏症では情動の異常を示すことが多いために、大脳辺縁系の障害が考えられている。その際に、知覚神経のC線維の刺激により結果的に大脳辺縁系を興奮させるとする説、脱神経過敏性獲得により微量な化学物質に過敏に反応して大脳辺縁系を興奮させるとする説などがある。そして嗅覚に関与する海馬とともに扁桃の異常があれば微量な化学物質曝露により過去の記憶のフラッシュバックが引き起こされるのではないかと推論されている。このように化学物質過敏症は身体疾患ではあるが、上記のようなPTSD 類似の機構も存在するのではないかと考えられている。また化学物質過敏症の室内空気汚染発症の三大原因物質としてホルムアルデヒド、有機溶媒とともに有機リン化合物が挙げられていることは、サリン

が有機リン化合物である<sup>16)</sup>ことを考えると興味深い事実であると、考えられる。

なお、サリンのような神経ガスが使用された可能性がある湾岸戦争出兵後に出現して持続している兵士の身体症状が神経学的異常所見であるか否かを検討した検討では、毒ガスにより神経学的後遺症が出現する可能性について、英軍では否定的<sup>17)</sup>、米軍では更に検討の必要ありと報告されている<sup>18)</sup>。

まとめると、昨年度と同様に、今年度の検診で見出された異常所見が、サリン曝露による神経学的異常によるものであるか否かの判断には、神経伝導速度検査や体性感覚誘発電位検査といった電気生理学的検査や、脳SPECTや脳PETといった画像検査などの、感度の高い検査で更に精密な検討を行う必要があり、また今後も検診を長期に継続して、症状の変化を観察していく必要があるものと考えられる。またサリン曝露後の身体症状と化学物質過敏症との異同に関しても更なる検討が必要と考えられる。

## 参考文献

- 1) Nakajima T., Ohta S., Fukushima Y., Yanagisawa N. Sequence of sarin toxicity at one and three years after exposure in Matsumoto, Japan. *J. Epidemiol.* 9: 337-343, 1999
- 2) Ray D.E. Chronic effects of low level exposure to anticholinesterases, a mechanistic review. *Toxicol. Lett.* 28: 102-103, 1998
- 3) 石川哲他 化学物質過敏症の診断基準について. *日本医事新報* 3857: 28, 1998
- 4) Murata K., Araki S., Yokoyama K., Okumura T., Ishimatsu S., Takasu N., White R.F. Asymptomatic sequelae to acute sarin poisoning in the central and automatic nervous system 6 months after the Tokyo subway attack. *J. Neurol.* 244: 601-606, 1997
- 5) Nohara M., Segawa K. Ocular symptoms due to organophosphorus gas (Sarin) poisoning in Matsumoto. *Br. J. Ophthalmol.* 80: 1023, 1996
- 6) Husain K., Pant S.C., Raza S.K., Singh R., Das Gupta S. A comparative study of delayed neurotoxicity in hens following repeated administration on organophosphorus compounds. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 39: 47-50, 1995
- 7) Husain K., Vijayaraghavan R., Pant S.C., Raza S.K., Pandey K.S. Delayed neurotoxic effect of sarin in mice after repeated inhalation exposure. *J. Appl. Toxicol.* 13: 143-145, 1993
- 8) Kassa J., Pecka M., Tichy M., Bajgar J., Koupilova M., Herink J., Krocova Z. Toxic effects of sarin in rats at three months following single or repeated low-level inhalation exposure. *Pharmacol. Toxicol.* 88: 209-212, 2001
- 9) Sirkka U., Nieminen S.A., Ylitalo P. Neurobehavioral toxicity with low dose sarin and soman. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 12: 245-250, 1990
- 10) Matsuda Y., Nagao M., Takatori T., Nijima H., Nakajima M., Iwase H., Kobayashi M., Iwadata K. Detection on the sarin hydrolysis product in formalin-fixed brain tissues of victims of the Tokyo subway terrorist attack. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 150: 310-320, 1998
- 11) Himuro K., Murayama S., Nishiyama K., Shinoe T., Kanazawa I. Distal sensory axonopathy after sarin intoxication. *Neurology* 51: 1195-1197, 1998
- 12) Kawabuchi M., Cintra W.M., Deshoande S.S., Albuquerque E.X. Morphological and electrophysiological study of distal motor nerve fiber degeneration and sprouting after irreversible cholinesterase inhibition. *Synapse* 8: 218-228, 1991

- 13) Meshul C.K., Boyne A.F., Deshpande S.C., Albuquerque E.X. Comparison of the ultrastructural myopathy induced by anticholinesterase agents at the endplates of rats soleus and extensor muscle. *Exp. Neurol.* 89: 96-114, 1985
- 14) Baker D.J., Sedgwick E.M. Single fiber electromyographic changes in man after organophosphate exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 15: 369-375, 1996
- 15) 中村良司 福島功二 望月仁志 サリン曝露後の神経学的後遺症に関する検討 心的外傷体験による後遺障害の評価と援助技法の研究 (平成 14 年度厚生科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業) 50 - 56、2003
- 16) 宮田幹夫 化学物質過敏症 アレルギー病学 339 - 341、2002
- 17) Sharief M.K., Priddin J., Delamont R.S., Unwin C., Rose M.R., David A., Wessely S. Neurophysiologic analysis of neuromuscular symptoms in UK Gulf War veterans: a controlled study. *Neurology* 59: 1518-1525, 2002
- 18) Kang H.K., Mahan C.M., Lee K.Y., Murphy F.M., Simmens S.J., Young H.A., Levine P.H. Evidence for a deployment-related Gulf War syndrome by factor analysis. *Arch Environ. Health* 57: 61-68, 2002