

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

飲用井戸の合成有機ひ素汚染による健康影響の低減化に関する研究

( H16-特別-015 )

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 浅見 真理 国立保健医療科学院水道工学部

分担研究者 石井 一弘 筑波大学臨床医学系神経内科

石井 賢二 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設

柴田 康行 国立環境研究所化学環境研究領域

瀬戸 康雄 警察庁科学警察研究所法科学第三部

平成17(2005)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

飲用井戸の合成有機ヒ素汚染による健康影響の低減化に関する研究	-----	2
--------------------------------	-------	---

## II. 分担研究報告

1. 飲用井戸の化学物質汚染による健康障害事例	-----	6
浅見真理		
2. ジフェニルアルシン酸中毒の臨床学的検討		
-客観的生体指標 (biomarker) の確立-	-----	12
石井一弘		
3. ジフェニルアルシン酸の脳機能への影響	-18F-FDG PETによる検討-	17
石井賢二		
4. 井戸水・土壌中有機ヒ素化合物分析法の検討	-----	22
柴田 康行		
5. 生体試料中のジフェニルアルシン酸および		
その代謝物のLC-MSによる定量法の検討	-----	26
瀬戸 康雄		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物別刷	-----	30
----------------	-------	----

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)  
総括研究報告書

飲用井戸の合成有機ひ素汚染による健康影響の低減化に関する研究

主任研究者 浅見 真理 国立保健医療科学院水道工学部生活衛生適正技術開発主任研究官  
分担研究者 石井 一弘 筑波大学臨床医学系神経内科講師  
石井 賢二 財団法人 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設  
東京都老人総合研究所附属診療所長  
柴田 康行 国立環境研究所化学環境研究領域領域長  
瀬戸 康雄 警察庁科学警察研究所法科学第三部化学第四研究室長

研究要旨

我が国において、自宅等の井戸水を飲用に供している場合の衛生管理については、直接的な規制はなく、各県で策定される「飲用井戸等の衛生対策要領」において、おおむね年1回の検査が必要とされているのみである。井戸水における化学物質汚染によって健康障害が起こった過去の国内事例について収集を行ったところ、アクリルアミドモノマー、硝酸塩による健康障害等の事例が発生していた。

中でも平成15年4月に明らかとなった茨城県神栖町飲用井戸水汚染によるジフェニルアルシン酸(DPAA)中毒は、世界で最初の報告であった。DPAA中毒の症状は、ミオクローヌス、振戦、小脳失調などの小脳-脳幹由来の症状と視覚異常、睡眠障害、記憶力障害などの後頭葉、側頭葉由来の症状であった。これら各症状は入院後(飲水中止後)1~2週間で徐々に軽快し、退院後(飲水開始後)1~2ヶ月で症状が増悪するという特徴を示していた。加えて小児では精神運動発達遅滞(7名中4名)がみられた。高濃度汚染地域(A地区)と比較的高濃度汚染地域(B地区)が明らかになっているが、汚染濃度はA地区にてDPAA約15mg/L、B地区ではA地区の1/10程度の汚染であった。平成16年度末の曝露認定者135名の生活因子、臨床所見、検査所見、生体試料中DPAA濃度をデータベース化し、様々の解析を試みた。既述の各症状・症候の出現頻度をA地区(34名)、B地区(67名)で比較したところ、A地区で各症状出現が有意に高かった。(χ<sup>2</sup>検定:p<0.01)脳血流シンチグラフィの解析では①側頭・後頭部、②小脳、③側頭葉内側部(海馬付近)の血流低下がみられ、急性期の症状責任部位に一致していた。症状の改善に伴い脳血流低下が改善していることから、これら脳血流シンチグラフィは有機ひ素中毒におけるバイオマーカー(客観的生体指標)になる可能性が考えられた。また、複数の曝露者の尿中DPAA及び爪、毛髪中DPAAを測定したところ、曝露中止後約300日で尿中DPAAは検出されなくなった。爪からは曝露中止後3年以上経てもDPAAが検出された。

また、DPAAによる脳症発症のメカニズムをポジトロンCT(PET)を用いて検討した。DPAA摂取歴が証明されている48名の成人男女に対して<sup>18</sup>F-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。DPAA摂取中止から平均617日経過し、全例DPAA中毒症状は認められなかったにもかかわらず、多数の症例で小脳、脳幹、側頭葉内側部などに脳ブドウ糖代謝の異常が検出された。DPAAは曝露中止・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がわかった。また、脳機能への影響は年齢依存性があることが示唆された。今後も継続的な注意深い健康調査が必要である。

生体試料、環境試料の分析のため、LC/ICP-MS並びにLC-MS/MSを用いたジフェニルアルシン酸やフェニルアルソン酸の微量定量分析法について検討を行い、それぞれについて高感度かつ精度、確度の高い条件で分析できる条件を確立した。

## A. 研究目的

平成15年に明らかとなった茨城県神栖町飲用井戸からの合成ひ素化合物、ジフェニルアルシン酸(DPAA)の摂取について、中毒の臨床症候や検査所見を解析することにより、本中毒の特徴を明らかにし、ジフェニルアルシン酸による中毒の機序を解明すると共に、飲用水の衛生対策上必要な測定方法に関する検討や衛生管理に関する検討を行い、飲用水の衛生対策に資することを目的とし、以下の研究を実施した。

1. DPAAの曝露期間、曝露量、年齢、性別などの要因と臨床症候の重症度の関連調査を行った。
2. DPAA中毒の臨床症候をまとめ、本中毒の特徴を明らかにした。
3. 頭部MRI、脳血流シンチグラフ、ポジロン・エミッション・トモグラフ(PET)を測定し、臨床症候と検査所見の関係を明らかにした。
4. 試料中のジフェニルアルシン酸およびその代謝物のLC-ICP/MS、LC-MS/MSによる定量法について、検討を行った。

## B. 研究方法

厚生労働科学研究、衛生研究所報告等から、井戸水の化学物質汚染による過去の健康障害事例を収集した。

平成15年に明らかとなった茨城県神栖町飲用井戸からの合成ひ素化合物、DPAA中毒事例について、平成16年度末の曝露認定者135名の生活因子、臨床所見、検査所見、生体試料中DPAA濃度をデータベース化し、既述の各症状・症候の出現頻度をA地区(34名)、B地区(67名)で比較した。また、脳血流シンチグラフィの解析、DPAA摂取歴が証明されている48名の成人男女に対して18F-FDGとポジロンCT (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。また、LC/ICP-MS並びにLC-MS/MSを用いたDPAAやフェニルアルソン酸測定方法について検討を行った。

## (倫理面への配慮)

実験及び調査は、すべて筑波大学及び東京都老人総合研究所の倫理審査委員会の審査を受け、調査対象者らのインフォームドコンセントを得て行った。特にFDG-PET検査の施行にあたっては、各被験者に検査の内容を説明し、本人(本人が未成年の場合は親権者)から文書によりインフォームドコンセントを得、また、本研究の検査プロトコルは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認を得た。

## C. 結果及び考察

我が国において、自宅等の井戸水を飲用に供している場合の衛生管理については、直接的な規制はなく、各県で策定される「飲用井戸等の衛生対策要領」において、おおむね年1回の検査が必要とされているのみである。井戸水における化学物質汚染によって健康障害が起こった過去の国内事例について収集を行ったところ、アクリルアミドモノマー、硝酸塩による健康障害等の事例が発生していた。

中でも平成15年4月に明らかとなった茨城県神栖町飲用井戸水汚染によるジフェニルアルシン酸(DPAA)中毒は、世界で最初の報告であった。DPAA中毒の症状は、ミオクローヌス、振戦、小脳失調などの小脳-脳幹由来の症状と視覚異常、睡眠障害、記憶力障害などの後頭葉、側頭葉由来の症状であった。これら各症状は入院後(飲水中止後)1~2週間で徐々に軽快し、退院後(飲水開始後)1~2ヶ月で症状が増悪するという特徴を示していた。加えて小児では精神運動発達遅滞(7名中4名)がみられた。高濃度汚染地域(A地区)と比較的高濃度汚染地域(B地区)が明らかになっているが、汚染濃度はA地区にてDPAA 約15mg/L、B地区ではA地区の1/10程度の汚染であった。平成16年度末の曝露認定者135名の生活因子、臨床所見、検査所見、生体試料中DPAA濃度をデータベース化し、様々の解析を試みた。既述の各症状・症候の出現頻度をA地区(34名)、B地区(67名)で比較したところ、A地区で各症状出現が有意に高かつ

た。(χ<sup>2</sup>検定:p < 0.01)

脳血流シンチグラフィの解析では①側頭・後頭部、②小脳、③側頭葉内側部(海馬付近)の血流低下がみられ、急性期の症状責任部位に一致していた。症状の改善に伴い脳血流低下が改善していることから、これら脳血流シンチグラフィは有機ヒ素中毒におけるバイオマーカー(客観的生体指標)になる可能性が考えられた。また、複数の曝露者の尿中DPAA及び爪、毛髪中DPAAを測定したところ、曝露中止後約300日で尿中DPAAは検出されなくなった。爪からは曝露中止後3年以上経てもDPAAが検出された。

また、DPAAによる脳症発症のメカニズムをポジトロンCT(PET)を用いて検討した。DPAA摂取歴が証明されている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。DPAA摂取中止から平均617日経過し、全例DPAA中毒症状は認められなかったにもかかわらず、多数の症例で小脳、脳幹、側頭葉内側部などに脳ブドウ糖代謝の異常が検出された。DPAAは曝露中止・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がわかった。また、脳機能への影響は年齢依存性があることが示唆された。今後も継続的な注意深い健康調査が必要である。

生体試料、環境試料の分析のため、LC/ICP-MS並びにLC-MS/MSを用いたジフェニルアルシン酸やフェニルアルソン酸の微量定量分析法について検討を行い、それぞれについて高感度かつ精度、確度の高い条件で分析できる条件を確立した。LC/ICP-MSについては、ポリアクリレート系樹脂を基材として四級アンモニウム塩型の官能基を有する陰イオン交換カラム、Shim-Pack IC-A3(ノンサプレッサータイプ)に10mM酢酸アンモニウム緩衝液を用いる条件により、もっとも相互分離がよく、かつ比較的短い時間で分析を終了できることがわかった(保持時間はPAA=3.5min、DPAA=9.5min)。検出下限はピークがブロードなDPAAの方が悪いが、DPAA,MPAAいずれもヒ素として1ng/mlを切る高感度な測定が可能であることがわかった。LC/ICP-MSはヒ素を含む物質が溶離してくればすべて検出することが

でき、測定対象として想定外のヒ素化合物が存在する場合にもその存在を検出することができる点で大きな利点を有している。

LC-MS/MSによる測定法においては、メチルアミン溶液を主体とした移動相、耐アルカリ性を有する逆相カラムを用い、APCIによる検出を行ったところ、PAAの大幅な感度上昇が認められ、PAA濃度で0.2ng/mL(ヒ素濃度として0.074ng/mL)において、S/N=10以上のピークを検出することができた。LC-MS/MSによる測定法は、感度も選択性も高く、また安定同位体を用いた内標準法を適用することができることから、より複雑なマトリクス中のDPAA及びPAAを選択的かつ高感度に精度良く定量する手法として利用されることが期待できる。

#### D. 結論

今回の研究により、飲用井戸における汚染事例の収集が行われ、健康被害が出た事例では、局所的な汚染が見られたことから、飲用井戸については代表的な地点での水質検査のみならず、個別井戸の定期的な水質検査を行う必要性が示唆された。特に、DPAAについては、局所的な汚染がある場合が考えられることから、総ヒ素の計測による危険井戸のスクリーニングを行い、必要に応じ、DPAAの分離分析を行う必要があると考えられた。本研究により、飲用井戸の衛生管理の重要性が示された。

DPAAは曝露中止・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がわかった。また、脳機能への影響は年齢依存性があることが示唆された。脳血流シンチグラフィは有機ヒ素中毒におけるバイオマーカー(客観的生体指標)になる可能性が考えられた。DPAA中毒が発覚して約2年経過したが、後遺障害と考えられる症状も認められることから、住民健診を継続して行っていく必要がある。これらの知見は、新たにDPAA中毒が発生した場合に有用な情報になると考えられた。

今後、DPAA投与動物実験にて上記部位の血流低下及び糖代謝の低下を確認し、DPAA中毒における脳血流低下部位の普遍

性を証明し、脳血流シンチグラフィがDPAA中毒のバイオマーカーになり得るか、今後一層詳細な検討が必要である。

LC-ICP/MS並びにLC-MS/MSを用いたDPAA及びPAAの分析法について検討を行い、それぞれについてDPAA並びにPAAを高感度かつ精度、確度の高い条件で分析できる条件を確立した。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kazuhiro Ishii, et al., Diphenylarsinic Acid Poisoning from Chemical Weapons in Kamisu, *Japan Annals of Neurology*, Vol. 56, No.5 741-745, 2004
- 2) 石井一弘、玉岡晃、岩崎信明、大塚藤男、茨城県神栖町で発生した有機ヒ素中毒について、*中毒研究*, Vol.17, 125-131, 2004
- 3) 石井一弘、茨城県神栖町のジフェニルアルシン酸等による健康被害、環境ホルモン学会 講演集、Vol.14, 46-56, 2005
- 4) Fukumitsu, N., Ishii, Kenji, Kimura, Y., Oda, K., Sasaki, T., Mori, Y. and Ishiwata, K.: Adenosine A1 receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-<sup>11</sup>C-methyl-3-

propylxanthine. *J Nucl Med*, 46(1), 32-37, 2005

- 5) Mochizuki H, Kimura Y, Ishii Kenji, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K and Ishiwata K: Quantitative measurement of histamine H1 receptors in human brains by PET and [<sup>11</sup>C]doxepin, *Nucl Med Biol*, 31(2), 165-171, 2004

## 2. 学会発表

- 1) 辻野一茂、倉谷和代、八木孝夫、柴田康行、森田昌敏:LC-MS/MS を用いたジフェニルアルシン酸及びモノフェニルアルソン酸の分析、第13回環境化学討論会講演要旨集 150-151 (2004)

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |      |
|-----------|------|
| 1. 特許取得   | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他    | 該当なし |

# 1. 飲用井戸の化学物質汚染による健康障害事例

主任研究者：浅見 真理（国立保健医療科学院水道工学部）

## 〔研究要旨〕

我が国において、水道法適用外の水を飲用に供している人口は、約400万人と推定されている。それらの人々は、水道未普及地域において、自宅、または、集合住宅等の井戸水等を飲用に供している利用者、または、水道普及地域においても、自宅等の井戸を併用している利用者と考えられる。これらの井戸については、直接的な規制はなく、各県で策定される「飲用井戸等の衛生対策要領」において、おおむね年1回の検査が勧められているのみである。さらに、簡易水道・専用水道において、水質管理が十分行われていない場合がある。

本研究では、飲用井戸等において、過去に健康障害が生じた事例についてとりまとめた。水道及び飲用井戸等に起因する健康障害が生じた事例として、微生物による健康障害88件、化学物質による健康障害3件であった。そのうち、井戸水による健康障害は、微生物によるもの62件、化学物質によるもの3件、計65件であった。井戸水の汚染による健康障害事例は、局所的な汚染によると考えられるため、飲用井戸においては個別に定期的な水質検査を行う必要性があると考えられた。

## 〔はじめに〕

我が国において、水道法適用外の水を飲用に供している人口は、約400万人と推定されている。それらの人々は、水道未普及地域において、自宅、または、集合住宅等の井戸水等を飲用に供している利用者、または、水道普及地域においても、自宅等の井戸を併用している利用者と考えられる。東京都においても飲用に供する井戸が、平成16年3月末現在で、約3500残っているとされており、他県においては、より多くの飲用井戸があると考えられる。これらの井戸については、直接的な規制はなく、各県で策定される「飲用井戸等の衛生対策要領」において、おおむね年1回の検査が勧められているのみである。さらに、簡易水道・専用水道において、水質管理が十分行われていない場合がある。

入手可能であった文献1～4のうち、過去の水道及び飲用井戸等の健康障害事例をあたったところ、水道及び飲用井戸等に起因する健康障害が生じた事例として、微生物による健康障害88件、化学物質による健康障害3件であった。そのうち、井戸水による健康障害は、微生物によるもの62件、化学物質によるもの3件、計65件であった。詳細を表に示す。

表中で、濃い着色のある部分は、化学物質による健康障害事例、薄い着色のある部分は飲用井戸によるとみられる微生物による健康障害事例である。

化学物質による井戸水の汚染事例としては、1972年岐阜県廃止鉾山付近（ひ素）、1974年福岡県糟屋郡新宮町（アクリルアミド）、1975年北海道夕張（六価クロム）、1985年三重県熊野（エルサン、マンネブ）、1986年長野県南高来郡有明町（クロルデン）、1987年愛媛県松山市（六価クロム）、1988年横浜市戸塚区阿久和川（シアン）、1988～1990年静岡市内（トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、のちに全国的な調査に波及）、1989～93年沖縄県（硝酸）、1994年三重県員弁郡藤原町（ひ素）、1996年北関東（硝酸）があった。

この中で、健康影響の被害者が出たのは、以下の2例及び、本報告書で詳述する茨城県神栖町の事例のみであった。これらはいずれも飲用井戸に起因する健康障害事例であった。

### 1. アクリルアミドモノマー汚染飲料水による脳神経中毒患者の発生

1974年3月中旬、福岡県糟屋郡新宮町において、下水工事に地盤強化剤としてケミカルグラウト施行に使われていたアクリルアミドモノマーが溶出し、井戸水を汚染した。これを飲料水として摂取したために、近隣において特異的な脳神経症状を呈して発症した亜急性中毒患者

(患者数不明)の発生があった。患者らは、3月はじめ頃から汚染が始まったかなり高濃度のアクリルアミドモノマーを含む井戸水を飲用し、10-15日間程度の飲用期間を経過して、その累積総摂取量が200mg/kg前後に達した3月中旬に至って、亜急性的に発症したものと推定された。(文献1)

## 2. 井戸水中の硝酸塩による1新生児のメトヘモグロビン血症発症

1996年報告の事例で、調乳に用いていた井戸水中の硝酸塩が原因で、高度のメトヘモグロビン血症の発症があった。出生後5日目で退院し、自宅の井戸水を用いて調乳された人工乳で哺育されていた新生児が、生後10日から次第に哺乳力が低下し、生後21日目に喘鳴、チアノーゼ、体重増加不良が認められた。Mhb値は58.3%と極めて高い値を示していたが、入院し、メチレンブルー、アスコルビン酸、リボフラビンを投与したところ、回復した。生後57日に3日帰宅したところ、再び症状が悪化したため、水質検査を行ったところ、自宅の井戸水から、硝酸性窒素36.2mgN/lが検出された。(文献2)

平成15年4月に明らかとなった茨城県神栖町飲用井戸水汚染によるジフェニルアルシン酸(DPAA)中毒は、飲用水中のDPAAによる健康障害が発生した世界で最初の報告であり、国内の井戸水中の化学物質汚染による健康障害として、3例目にあたると思われる。DPAA中毒の症状は、ミオクローヌス、振戦、小脳失調などの小脳-脳幹由来の症状と視覚異常、睡眠障害、記銘力障害などの後頭葉、側頭葉由来の症状であった。これら各症状は入院後(飲水中止後)1~2週間で徐々に軽快し、退院後(飲水開始後)1~2ヶ月で症状が増悪するという特徴を示していた。加えて小児では精神運動発達遅滞(7名中4名)がみられた。

調査により、周辺地域の住民にも健康障害がみられており、本報告書において、その事例について詳述する。

### [おわりに]

本研究では、飲用井戸等において、過去に健康障害が生じた事例についてとりまとめた。水道及び飲用井戸等に起因する健康障害が生じた事例として、微生物による健康障害88件、化学物質による健康障害3件であった。そのうち、井戸水による健康障害は、微生物によるもの62件、化学物質によるもの3件、計65件であった。井戸水の汚染による健康障害事例は、局所的な汚染によると考えられるため、飲用井戸においては個別に定期的な水質検査を行う必要性があると考えられた。

健康障害事例については発表が少なく、今回収集できた事例は、全てを網羅できているとは限らないが、飲用井戸に関する健康障害は、局所的な汚染に起因することが多いとみられることから、定期的に水質検査を実施するなど衛生管理の重要性であると考えられた。また、健康障害が疑われる場合は、健康障害の把握や汚染原因の特定において、本報告書で述べるバイオマーカー等や分析法が活用できると考えられた。今後の飲用井戸等の衛生管理の参考とするため、一層の事例収集を実施したい。

### [参考文献]

文献1：平成9年度厚生科学特別研究報告書、「地衛研の連携による危機的健康被害の予知及び対応システムに関する研究」

文献2：水のリスクマネジメント実務指針、(株)サイエンスフォーラム、1998.6

文献3：厚生労働省資料

文献4：田中淳子、堀米仁志、今井博則、森山伸子、斉藤久子、田島静子、中村了正、滝田斎、「井戸水が原因で高度のメトヘモグロビン血症を呈した1新生児例」、小児臨床、49:1661-1665,1996



表 日本における飲料水に起因する健康障害の発生状況

発生年月	発生地域	発生施設又は感染者	感染源 ●汚染原因	患者数	原因	文献
74.3	福岡県糟屋郡新宮町	井戸	井戸水 ●近隣の下水工事における地盤凝固剤	不明	アクリルアミドモノマー	1
82.1	北海道札幌市	スキー場のレストラン	沢水から引いた飲料水(濁り、色、細菌等で飲用不適)	207	Clo. perfringens, Sta. aureus, EPEC	2
82.2	神奈川県足柄郡	家庭	雑用水 ●上水道転換に伴い消毒装置を撤去した旧簡易水道の使用	43	Shi. flexneri 2a	2
82.2	兵庫県小野市	小学校	簡易水道	7	Clo. perfringens	2
82.3	大分県日田市	市・県営アパート	飲料水 ●給水施設への廃水混入	80	Cam. jejuni	2
82.6	広島県口和市	小学校	井戸水 ●消毒装置不適正運転	62	Cam. jejuni/coli(水からも検出)	2
82.8	高知県	病院	井戸水(推定) ●無消毒	117	E. coli O28 : K73	2
82.10	北海道札幌市	スーパーマーケット	井戸水(大腸菌群陽性) ●排水汚染、消毒装置故障(営業許可申請は水道水)	7,751	Cam. jejuni, E. coli O6 : K15(同型 E. Coli は水からも検出)	2
83.1	岐阜県	飲食店	井戸水 ●消毒不完全	53	E. coli O6 : K15	2
83.4	新潟県燕市	一般住民	水道水(大腸菌群陽性、濁度 10 度、塩素不検出、一般細菌不適) ●配管工事における維持管理の欠陥	116	Cam. jejuni/coli	2
83.5	岐阜県	一般住民	井戸水	12	Shi. sonnei	2
83.6 ～ 85.5	静岡県富士市	一般住民	簡易水道水(大腸菌群陽性) ●水源の下水汚染並びに使用者からの塩素臭苦情による夜間の無消毒	15	Sal. typhi(原水からも検出)	2
83.7	富山県	飲食店	井戸水	27	E. coli O6 : K15, E. coli O27 : K+(水からも検出)	2
83.8	山梨県忍野村	不詳	飲料水	不詳	E. coli O125 : HTU	2
83.9	石川県	小学校・保育所	井戸水	116	E. coli O6 : K15	2
83.9	神奈川県	小学校	飲料水 ●高置水槽の汚染	228	Cam. jejuni	2
84.1	石川県	民宿	井戸水	35	E. coli O6 : K15	2
84.2	石川県	民宿	井戸水	27	E. coli O6 : K15	2
84.4	山梨県甲府市	不詳	飲料水	不詳	E. coli O6 : H-	2
84.5	新潟県名立市	小学校	遠足で飲料した湧水	37	Cam. jejuni(水からも検出)	2
84.5	東京都	小学校	水道水 ●敷地内給水管漏水補修工事?	37	E. coli O145 : H-	2
84.10	長野県上田市	ホテル	飲料水(井戸水) ●消毒装置の故障	132	E. coli O159 : H20(水からも検出)	2
84.11	神奈川県横浜市	ゴルフ場	井戸水 ●汚水混入、消毒装置の故障	447	E. coli O148 : K+	2

85.6	埼玉県	学校給食センター	水道水 ●漏水箇所からの汚水逆流	3,010	Campylobacter	2
85.7	大阪府	市立中学校	水道水 ●汚水混入	57	E. coli O44 : K74, Cam. jejuni, Salmonella C2 S. llitchfield	2
85.8	北海道札幌市	登山サークル	不明(汚水の飲用?)	29	E. coli O6 : K15	2
85.8	大分県	レストラン	井戸水 ●浄化槽漏水の侵入、消毒不完全	1,146	Cam. jejuni/coli(水 からも検出)	2
85.9	熊本県下益城郡	小学校	井戸水 ●送水管破損による汚染	214	Cam. jejuni(水からも 検出)	2
86.5	山形県	中学校	雑用水(沢水)の誤飲	421	E. coli(血清型不明)	2
86.5	福岡県	ホテル	水(原因不明)	49	E. coli O6 : K15	2
86.5	山形県山形市	本沢地区	井戸水(E. coli 陽性)	37	Shi. sonnei	2
86.5	山梨県南部郡	不詳	飲料水	不詳	E. coli O128 : H-	2
86.7	長崎県長崎市	東部地域	湧水	46	Shi. flexneri 2a	2
86.8	大阪府	ある地域	不明(飲料水?)	11	Shi. flexneri 2a	2
	長野県	キャンプ場	湧水(大腸菌郡陽性)●消毒装置故障	318	Campylobacter	2
86.12	埼玉県本庄市	飲食店	高置水槽の水(E. coli 陽性、一般細菌 1.3×10 <sup>7</sup> ・ml <sup>-1</sup> )	44	E. coli(血清型不明)	2
87.3	岐阜県	飲食店	井戸水 ●消毒装置なし(申請は上水単独使用)	237	E. coli O27 : K+	2
87.5	新潟県	小・中学校	湧水 ●消毒装置機能せず	398	Cam. jejuni	2
	広島県	農村集落	井戸水	不詳	Y. pseudotuberculosis	2
87.6	新潟県	小・中学校	飲料水(水源不明)	59	E. coli O126	2
87.7	富山県	地域住民	水系感染(飲料水?)	19	Cam. jejuni/coli	2
87.7	大阪府	高校	井戸水	25	E. coli O1 : K51, E. coli の各種血清型 (計9型)、A hydrophila, Cam coli	2
88.4	愛媛県	マンション	専用水道水(井戸水) ●消毒装置の故障	105	E. coli O126 : K71,ウ イルス	2
88.5	長野県阿南郡	小・中・高生	通学途中の湧水	34	Y. pseudotuberculosis	2
88.5	熊本県熊本市	学校	井戸水(大腸菌群陽性、一般細菌不 適) ●雨水流入、消毒なし	234	Cam. jejuni	2
88.5	東京都	飲食店・豆腐屋	井戸水 ●雨水流入、消毒なし	833	Cam. jejuni	2
88.5	北海道	惣菜製造所	井戸水 ●消毒装置の管理不備	10,476	Salmonella	2
88.6	広島県竹原市	中学校	井戸水(大腸菌群陽性)	146	E. coli O18 : H7, E. coli O152 : H4 (O152 : H4 は水から も検出)	2
88.8	長野県	事業所	井戸水	75	E. coli O148 : H28, E. coli O127a : K63	2
89.3	岐阜県	旅館	井戸水 ●消毒装置不作動	48	E. coli O159 : K+	2

89.5	愛媛県松山市	喫茶店	井戸水 ●インド旅行から帰国した患者による汚染	18	Shi. Boydii 5	2
89.5	神奈川県	旅館	井戸水・湧水・沢水 ●消毒不完全	98	E. coli O125 : K70	2
89.5	岐阜県	キャンプ場	谷川水・井戸水 ●動物の糞便汚染?・消毒なし	326	E. coli O26 : K60	2
89.5	広島県	学校の野外学習	野外の井戸水	7	Yersinia	2
89.5	長野県	旅館	受水槽水 ●衛生管理不良	463	E. coli O126 : K71	2
89.7	静岡県	学校給食センター	受水水槽 ●管理不良による亀裂からの汚水侵入	675	E. coli O128, E. coli O148	2
89.7	長野県	自宅・保育所等	簡易水道水 ●雨水の流入	194	Cam. jejuni	2
89.7	新潟県松之山町	キャンプ場	飲料水	32	Cam. jejuni	2
89.9	長野県遠野町	一般家庭等	町営水道水(大腸菌群陽性、一般細菌160/ml) ●原水高濁度時の凝集剤注入不能、消毒剤不足(異常時の監視体制の不備、運転管理記録なし)	680	Sal. enteritidis(原水からも検出)	2
90.5	山形県	飲食店	井戸水	13	E. coli O18	2
90.6	愛知県	飲食店	いけす用の井戸水 ●無消毒で調理に使用	277	Aeromonas	2
90.7	広島県広島市	団地	専用水道水(大腸菌群及び大腸菌陽性) ●地下水から表流水への切り替え、無消毒	109	Cam. jejuni(水からも検出)	2
90.8	熊本県阿蘇郡	ホテル	専用水道水(大腸菌群及び大腸菌40・ml/-1) ●消毒不良	48	E. coli O27 : H7(水からも検出)	2
90.10	埼玉県浦和市	幼稚園	井戸水 ●汚水侵入、無消毒	251	E. coli O157 : H7(水からも検出)	2
90.12	山形県忍野村	一般家庭	井戸水 ●汚染源不明	3	Shi. sonnei	2
91.2	静岡県静岡市	一般家庭	井戸水 ●雑排水流入	12	E. coli O125 : K70	2
91.5	山形県	小学生	遠足途中の湧水・井水	53	E. coli O8 : H11ほかE. coliの各種血清型(計6型)(水からも検出)	2
91.5	新潟県	中学生の野外学習	湧水	105	Campylobacter	2
91.8	群馬県	飲食店従業員食堂	井戸水	326	E. coli O6 : H16	2
92.8	東京都	仕出し屋	井戸水 ●無消毒で食器洗浄に使用(営業許可申請は水道水)	234	E. coli O149 : H41	2
93.1	北海道札幌市	共同住宅	受水水槽 ●排水ポンプ故障による汚水の流入	9	不明	2

93.6	東京都	小学校	飲料水 ●給水系統と消化栓用水槽の誤接合	142	E. coli O157 : H7	2
93.9	静岡県	飲食店	井戸水 ●し尿浄化槽からの汚染	191	E. coli O6 : H16	2
93.9	大阪府	結婚式場	井戸水 ●残留塩素不検出	1,126	E. coli O25 : H42, E. coli O169 : H41	2
94.7	青森県	宿泊所	湧水	42	Y. enterocolitica	2
94.7	福井県福井市	高校	井戸水 ●消毒設備不作動	370	Cam. jejuni(水からも検出)	2
94.8	富山県	山小屋	使用水 ●下痢患者が水源で排便	10	Salmonella	2
94.8	神奈川県平塚市	雑居ビル	ビル内の貯水槽水道により給水された水道水 ●排水ポンプの故障により、汚水及び雑排水が受水槽に混入。(簡易専用水道として管理不十分)	461(受診77、入院5)	Cryptosporidium parvum	3
94.9	青森県	一般家庭	簡易水道水 ●汚染源不明	50	Cam. jejuni	2
94.9	富山県	一般家庭・事業所・飲食店(雑居ビル)	井戸水 ●汚水槽排水ポンプ故障による汚水の流入	438	E. coli O148 : H28, Clo. perfringens	2
94.10	群馬県	飲食店	井戸水	11	E. coli O169 : H41	2
	宮城県仙台市	寿司店	井戸水 ●降雨による汚水流入、消毒装置故障	52	E. coli O6 : H16	2
95.3	秋田県六郷町	町営団地	専用水道水(大腸菌群陽性) ●井戸への汚水侵入、消毒剤無注入	73	E. coli O148 : H28, E. coli OUK : H14	2
	高知県	飲食店	井戸水 ●雨水の流入、消毒装置不作動	189	不明	2
95.6	福岡県北九州市	特殊施設	井戸水	24	E. coli O148 : H28	2
95.9	大分県	一般家庭	簡易水道水(大腸菌群陽性)	118	Cam. jejuni	2
96.4	青森県	一般家庭	井戸水	1	Shi. sonnei	2
96.6	埼玉県	給水区域全体	水道水 ●原水の汚染、不完全な浄水処理	8,812	Cryptosporidium parvum	1
96	北関東	集合住宅	井戸水 ●地域的な硝酸塩汚染	1	メトヘモグロビン血症	4
98.5	長崎市	長崎総合科学大学	大学敷地内の飲用井戸を水源とする給水施設 ●水源井戸が赤痢菌に汚染、塩素消毒なしで配水	821(入院346)	Shigella	3
2003.4	茨城県神栖町	集合住宅	井戸水 ●有機ヒ素汚染	本研究報告書において詳述		

注:A.=Aeromonas, Cam.=Campylobacter, Clo.=Clostridium E.=Escherichia, EPEC=enteropathogenic E. coli, Sal.=Salmonella, Shi.=Shigella, Sta.=Staphylococcus, Y.=Yersinia

文献1:平成9年度厚生科学特別研究報告書、「地衛研の連携による危機的健康被害の予知及び対応システムに関する研究」

文献2:水のリスクマネジメント実務指針、(株)サイエンスフォーラム、1998.6

文献3:厚生労働省資料

文献4:田中淳子他、小児臨床、49:1661-1665,1996

## 2. ジフェニルアルシン酸中毒の臨床学的検討

### － 客観的生体指標 (biomarker) の確立 －

分担研究者：石井一弘（筑波大学大学院 人間総合科学研究科）  
研究協力者：玉岡 晃、武田 徹（同上）  
岩崎信明（茨城県立医療大学 小児科）

#### 【研究要旨】

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の曝露を受けた134名の臨床症状や検査所見の解析し、これら曝露者を長期に経過観察していく上での客観的生体指標の検索を行った。様々な因子のなかで爪や毛髪中DPAA濃度と脳血流シンチグラフィ (脳血流SPECT) が客観的生体指標の候補として挙げられる。特に脳血流SPECTは急性期症状と症状責任部位における血流低下と高率に一致していたことや、後遺障害が見られる曝露者において脳血流低下の程度が強く、曝露中止後、緩徐に脳血流が回復することなどから客観的生体指標として有用と考えられる。また、症状をみとめないB地区でも曝露者の50～60%に小脳、側頭葉内側部、側頭-後頭部の脳血流低下がみられ、DPAAによるサブクリニカルな脳機能障害が存在している可能性がある。今後も継続的な健診調査とともに客観的生体指標として脳血流SPECTの有用性を確立する必要がある。

#### 【はじめに】

平成13年3月茨城県神栖町で発覚した有機ヒ素化合物 (ジフェニルアルシン酸: *dyphenylarsinic acid*, DPAA) による飲用井戸水汚染によって生じた健康被害は、その原因物質が破棄された化学兵器原料であることで注目されたが、本中毒による臨床症状、特に神経障害やDPAAの中枢神経毒性はこれまで全く報告がなく、その生体への毒性機構も全く分かっていない。臨床上、DPAAの長期生体影響を表す客観的指標を発見し、その指標を基に曝露者の健康管理を行うことは極めて有用であり、DPAA中毒症の発症機序の解明や治療法の効果判定にも必要不可欠である。本研究ではジフェニルアルシン酸中毒の臨床症候や検査所見を解析することにより、本中毒の臨床上の特徴を明らかにし、長期生体影響を追跡するのに耐えうる客観的指標の確立を目指す。

#### 【目 的】

DPAA曝露者における、井戸水中DPAA濃度、曝露期間、曝露量、年齢、性別などの要因と臨床症候および頭部MRI、脳血流シンチグラフィ (SPECT)、脳波所見を解析し、本中毒の臨床的特徴を明らかにし、臨床上の客観的生体指標を明らかにする。

#### 【対 象】

飲用井戸水からのDPAA摂取が認定された健康被害者は135名で、健診を受診していない1名を除く総計134名 (男性68名: 1-79歳、女性66名: 1-80歳) に対して、データベース作成を行った。脳血流SPECTと頭部MRIは18歳以上の99例 (男性48名、女性51名) について検討した。また、汚染井戸水中のDPAA濃度の違いから、A地区 (高濃度汚染地域) とB地区 (比較的高濃度汚染地域A地区の約10分の1) に地域が分けられ、それぞれの対象者はA地区34名、B地区100名であった。

#### 【方 法】

データ収集： 全曝露者の井戸中DPAA汚染濃度、曝露期間、曝露量、年齢、性別、自覚症状

などの因子と臨床症候や血液・尿・毛髪・爪中のDPAA値などのデータを曝露者同意の下に収集し、データベース化して様々な解析に用いた。脳血流シンチグラフィは、脳血流製剤<sup>123</sup>I-IMP(222Mq、全身被曝量2.28mGy)を静注15分後にSPECT装置で撮影し、脳血流画像を収集する。再構成画像を視覚的及び3D-SSPで解析し、脳部位での異常の程度を確定する。頭部MRIは造影剤を使用せずT1, T2, proton画像を収集し脳梗塞、萎縮を判定した。

データ解析：データベース、JMP 5.0Jを用いて、各因子間の統計解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

脳血流シンチグラフィ、頭部MRI検査の施行にあたっては、各被験者に検査の内容を説明し、本人(本人が未成年の場合は親権者)から文書によりインフォームドコンセントを得た。また、本研究は筑波大学医の倫理委員会において承認されている。(通知番号 第276号 平成15年12月1日 承認, 通知番号 第376号 平成16年12月22日 承認)

#### 【結 果】

DPAA中毒の急性期症状は、小脳症状(めまい、ふらつき)、振戦(手の震え)、ミオクローヌス(上肢、体のピクツキ)、側頭葉症状(記銘力障害、睡眠障害)、後頭葉症状(視覚異常)であった。これらの症状は曝露中止後に1~2週間で消失し、再曝露にて数ヶ月で再出現する特徴がみられた。症状・症候の解析では、急性期の小脳症状、振戦、ミオクローヌス、記銘力障害、睡眠障害、視覚異常の各症状・症候の出現頻度をA地区(34名)、B地区(100名)で比較したところ、A地区で各症状出現が有意に高かった。 $\chi^2$ 検定: $p<0.01$  小児において、特にA地区では7名中4名に精神運動発達遅滞が認められた。(図1)

一般検査で、尿所見では異常が見られなかった。血液生化学検査では、1名で有症状時期に軽度の肝機能障害がみられた。小児(12歳以下)の9%(2/23)に脳波異常がみられた。頭部MRI上、軽度の脳萎縮が成人で11%(12/106)に、小児で6%(1/18)に認められた。

初回の脳血流シンチグラフ解析(18歳以上)ではA地区で小脳(80%)、側頭葉内側部(60%)、側頭-後頭部(35%)に血流低下がみられた。(図2)また、約1年後(2回目)施行SPECTでは、小脳(64%)、側頭葉内側部(41%)、側頭-後頭部(73%)の血流低下がみられた。(図3)小脳症状出現者の同部位血流低下率は76%(13/17)で、側頭葉症状出現者の同部位血流低下率は90%(9/10)であり、急性期・亜急性期の症状責任部位に一致して、慢性期に脳血流低下が見られた。飲水中でも殆ど症状がなかったB地区でも曝露者の50~60%に小脳、側頭葉内側部、側頭-後頭部の脳血流低下が認められた。

複数の曝露者の尿中DPAA濃度及び爪、毛髪中DPAA濃度を測定し、種々の解析を試みた。曝露中止後血漿中DPAA濃度は約250日で、尿中DPAA濃度は約500日で検出されなくなった。また、爪からは曝露中止後3年以上経てもDPAAが検出された。生体試料中DPAA濃度に一番影響を与えた因子は井戸水飲水中止(曝露中止)から生体試料採取までの日数であった。その他の因子の影響は少なかった。また、各因子間の相関を調べたが、曝露中止から生体試料採取までの日数と生体試料中DPAA濃度以外に有意な相関関係を見いだせなかった。

#### 【考 察】

臨床症状・症候は、A地区曝露者で小脳症状、振戦、ミオクローヌス、視覚異常、記銘力障害の各症状の症状出現率が有意に高かったことから、DPAA曝露濃度依存性に症状が出現していると考えられる。また、A地区の小児において精神運動発達遅滞が高率(4/7)に認められ、脳波異常や脳萎縮の所見も出現していることから、DPAAは発達期の中樞神経系に不可逆的な変化をもたらす可能性が大きい。

A地区、B地区住民健診の結果から、曝露中止後1年以上経っても、慢性期の症状と考えられる症状を示す住民が存在するので、今後も厳重な追跡調査が必要と思われる。曝露中止後の生体試料中からのDPAA検出を見る限り、比較的長期にわたり、体内に留まっている可能性が考えられ、更なる研究により慢性的な健康影響についても明らかにされねばならない。

爪、髪、尿、血漿中のDPAA濃度も客観的生体指標の候補として挙げられるが、これら生体試料

のDPAA濃度と実際の生体内残存DPAA量の相関性や、生体試料中のDPAA濃度と生体影響の関係が不明であることなどから、客観的生体指標として利用するには、DPAA投与動物での実験などで確認しなければならない。

一方、脳血流シンチグラフでは、急性期にみられた症状の責任部位に一致した脳局所の血流低下が比較的慢性期（約3ヵ月以降）に認められ、症状消失後にも長期に脳血流低下が持続し、後遺障害が見られる曝露者において脳血流低下の程度が強く、曝露中止後、緩徐に脳血流が回復することから客観的生体指標になりうる可能性が高い。局所の脳血流低下が血管性因子により生じているのか、何らかの局所の脳神経機能障害が生じ、機能障害とカップルして局所脳血流低下が生じるのかをポジトロンCTによる糖代謝データと比較して検討しなければならない。また、今回の脳血流シンチグラフは再構成画像を視覚的及び3D-SSPで解析し、局所脳血流低下を判断しており、年齢別正常対照者データベースを用いての定量的解析は行っていない。今後、脳局所の血流低下量を定量解析する予定である。さらに他の動物種、例えばヒトに近いサルを用いてDPAA投与実験を行い、ヒトと同様の小脳、側頭葉内側部、側頭-後頭葉部に血流低下や糖代謝低下が出現するかどうかを確認する必要がある。これらの結果を詳細に検討し、脳血流SPECTをDPAA中毒における長期生体影響の客観的指標として確立していきたい。

### 【結 論】

DPAA曝露時の客観的生体指標として、脳血流SPECTの脳局所血流低下所見が有用と考えられる。DPAAによる脳血流低下と中枢神経機能障害との関連、これらの機序の解明と長期的な経過観察が必要である。

### 【今後の課題】

今年度の研究結果に基づき、今後以下の課題に取り組んでいきたい。

1. 脳血流 SPECT 検査の年齢別正常対照者データベース作成とそのデータベースを用いた脳血流低下部位の定量的解析
2. DPAA 曝露量や臨床症状などの因子と SPECT 画像の相関的解析
3. 脳血流 SPECT の経時的観察
4. DPAA 曝露モデル動物作成とそのモデル動物を用いての脳血流低下の普遍性の確認

### 【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) 石井一弘、玉岡 晃、岩崎信明、大塚藤男. 茨城県神栖町で発生した有機ヒ素中毒について. *中毒研究* 17: 125-131, 2004

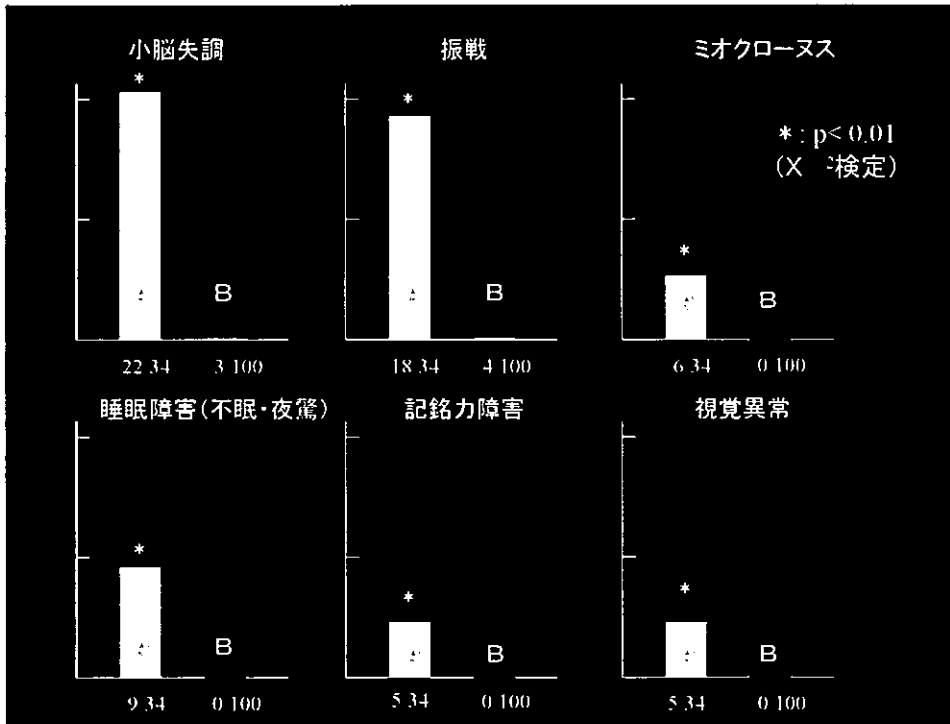


図1. A地区、B地区間の各症状出現頻度の比較

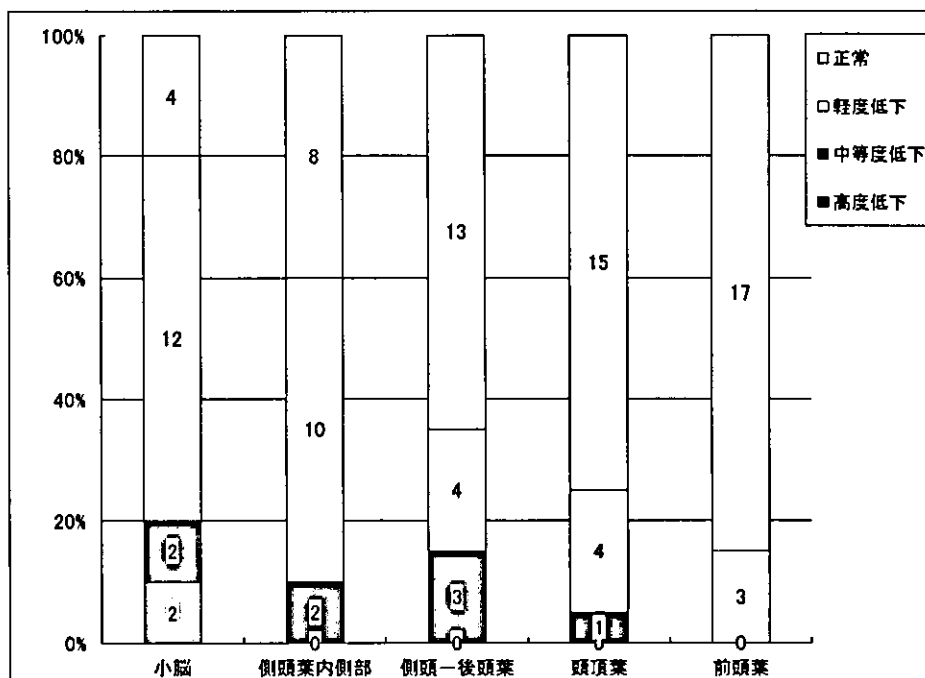


図2. A地区における初回脳血流SPECT



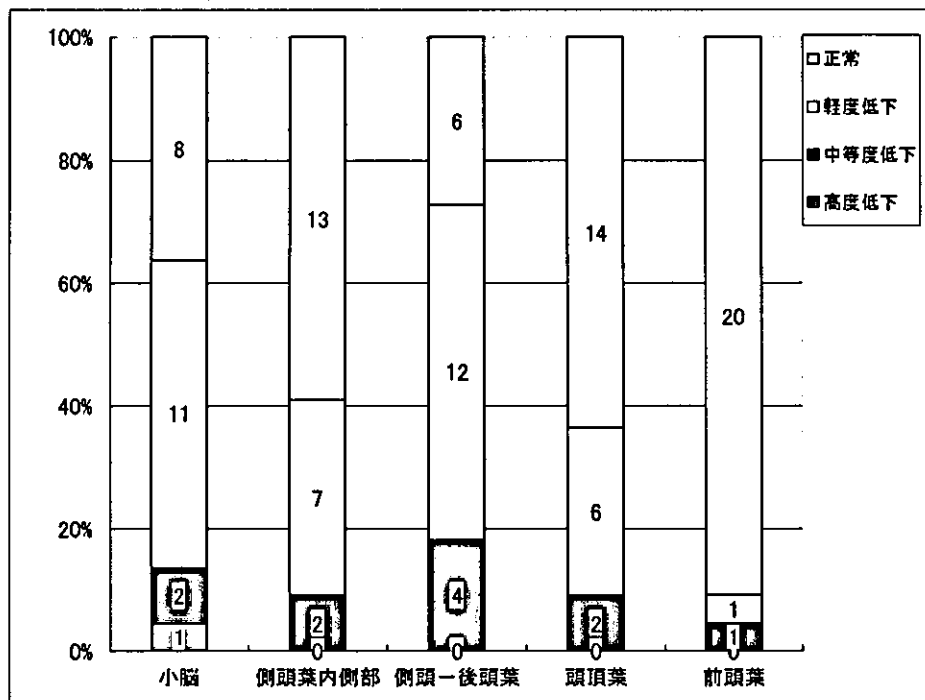


図3. A地区における1年後（2回目）脳血流SPECT

### 3. ジフェニルアルシン酸の脳機能への影響

—<sup>18</sup>F-FDG PETによる検討—

分担研究者：石井賢二（東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設）

研究協力者：織田圭一、木村雄一、石渡喜一、河村和紀、川崎敬一、齊藤陽子（同上）

石井一弘（筑波大学臨床医学系神経内科）

#### 〔研究要旨〕

ジフェニルアルシン酸(DPAA)による脳症発症のメカニズムをポジトロンCT(PET)を用いて検討した。DPAA摂取歴が証明されている48名の成人男女に対して<sup>18</sup>F-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。DPAA摂取中止から平均617日経過し、全例DPAA中毒症状は認められなかったにもかかわらず、多数の症例で小脳、脳幹、側頭葉内側部などに脳ブドウ糖代謝の異常が検出された。DPAAは暴露中止・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がわかった。また、脳機能への影響は年齢依存性があることが示唆された。今後も継続的な注意深い健康調査が必要である。

#### ABSTRACT

We investigated the pathophysiological mechanism of diphenylarsinic acid (DPAA) induced encephalopathy. We examined 48 adult patients who have confirmed history of DPAA exposure in the past, measuring regional cerebral glucose metabolism using <sup>18</sup>F-FDG and PET in comparison with 50 healthy control subjects. All the patients were asymptomatic at the point of PET study and 617 days on average has past since they terminated the intake of DPAA. However, we observed hypometabolism in cerebellum, brainstem, and medial temporal regions in many cases. Our results suggest that the toxic effect of DPAA on the central nervous system can last long after the termination of DPAA exposure or after the clinical symptoms disappeared. The hypometabolic pattern was different between young adults and aged adults, suggesting that the toxicity of DPAA might have age dependency. On the basis of our results, we have to follow-up the DPAA exposed patients carefully and continuously.

#### 〔はじめに〕

茨城県神栖町において発生した有機砒素化合物(ジフェニルアルシン酸: diphenylarsinic acid, DPAA)による飲用井戸水汚染によって生じた集団健康被害は、その原因物質が破棄された化学兵器由来であると想定されたことで注目されたが、DPAAの毒性やこれによる神経障害についてはこれまでほとんど報告されておらず、その発症メカニズムについても全く分かっていない。DPAA中毒症の発症機序の解明とその治療法の確立は、健康被害者の救済のために急務である。DPAA中毒患者は小脳失調症、振戦、記憶障害、睡眠障害、視覚異常など多彩な中枢神経症状を呈しており、これらの症状は汚染水の飲用中止により多くは速やかに回復するものの、DPAAは体内残留性が高いことがこれまでの研究班の調査により明らかにされている。このことから、飲用井戸水を介して体内に摂取されたDPAAが中枢神経系に移行し、広範な脳機能障害を引き起こしていることが推定される。また、残留性の高い

ことを考慮すると、臨床症状回復後も、サブクリニカルなレベルでの脳機能障害が遷延している可能性が予想される。本研究では以上の仮説を踏まえ、局所脳機能を感じ度・分解能良く非侵襲的に繰り返し測定できるポジトロンCT (positron emission tomography, PET) を用いて、DPAA中毒の病態解明を目指す。

### 〔目的〕

PETによりDPAA被害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。

### 〔対象〕

研究班により飲用井戸水からのDPPA摂取が認定された健康被害者のうち、平成16年12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総計68名(男性36名:6-81歳、女性32名:6-82歳)であった。今回はそのうち20歳以上の48例(男性24名、女性24名)について検討した。また、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。

### 〔方法〕

データ収集:5時間以上の絶食後に、 $^{18}\text{F}$ -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スライスの体軸断層画像として撮影した。 $^{18}\text{F}$ -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。

### データ解析:

1) 個々の症例における判定:撮影したFDG-PET画像は画像解析ソフトDr.View(旭化成情報システム)により撮影時の頭部の傾きを補正し、前交連と後交連を結び、正中矢状面に垂直な平面で5 mm間隔の体軸断層画像に切り直し、更にこの面に垂直な冠状断、矢状断画像も作成し、神経放射線科医が視覚的に読影した。また、この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、平滑化の後、正常群と比較し、有意な代謝低下部位を画素ごとに検出した。この際、全脳平均で各画素の値を基準化し、共分散分析モデルにより、加齢変化を除去した後に比較を行った。代謝低下部位の検出の閾値は $p < 0.01$  uncorrected, extent threshold ( $k$ ) = 300 voxelとした。この結果を視覚的読影と合わせて神経放射線科医が判定し、診断した。

2) 患者群と正常群の比較:これまで我々の自験例の健常成人群において局所脳ブドウ糖代謝の加齢変化を検討したところ、50歳未満では無視できる程度であったが、50歳以上では加齢に伴い前頭葉、側頭葉周辺の糖代謝低下が認められている。このため対象を50歳未満と50歳以上の2群に分け、20-49歳の年齢層については患者群と正常群をStudent-t モデルにより比較、50歳以上の年齢層については年齢を共分散として、加齢変化を除去した上で、共分散分析モデルにより比較した。

## (倫理面への配慮)

FDG-PET検査の施行にあたっては、各被験者に検査の内容を説明し、本人(本人が未成年の場合は親権者)から文書によりインフォームドコンセントを得た。また、本研究の検査プロトコールは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されている。

## [結 果]

### 1) 個々の症例における局所脳ブドウ糖代謝の変化

視覚的読影および1例を健常群と対比して糖代謝低下部位を検出した診断法では、側頭葉内側部の糖代謝が検出された症例が48例中14例(29%)、以下小脳が8例(17%)、前頭葉が6例(13%)、後頭葉が4例(8%)、脳幹部が4例(8%)であった。

### 2) DPAA摂取群と健常群との群間比較(図1)

50歳未満の若壮年成人においては、DPAA群で正常群に比べ、側頭葉内側部、前頭基底部、脳幹部において有意( $p < 0.05$ )な糖代謝低下が認められた。一方、50歳以上の初老期、および老年期成人では、前頭葉内側部(前帯状回)、島および前頭弁蓋部において有意( $p < 0.05$ )な代謝低下が認められた。

## [考 察]

今回FDG-PETを施行した症例は、いずれもDPAA摂取の既往が客観的に証明されている症例であるが、摂取量には大きな個人差があり、また飲用中止してからの期間も大きなバラツキがある。厳密には臨床症状やDPAA推定摂取量、あるいは検査時点におけるDPAA推定残留量にもとづいて比較をする必要があるが、今回はDPAAの脳機能への影響の概略を把握するため、まず正常群とのラフな比較を行った。

全例が既に飲用を中止し、臨床症状も消失している時点でPET検査を受けている。飲用中止期間も平均で600日を超え、大半が1年以上経過しているにもかかわらず、多くの症例で脳代謝の異常が検出されたことは、DPAAの中枢神経系への影響が非常に長期間に及ぶか、あるいは非可逆的なプロセスを含んでいる可能性を示唆している。現在DPAA摂取時に見られた症状が一時的に消失していても、中枢神経系の発達や加齢に伴って、DPAAによる神経障害の影響が将来的に顕在化してくる可能性も考えられる。このことは、DPAA摂取者の健康状態を今後も注意深く見守る必要があることを意味している。また、以上の点をより明確にするために、個々の症例における臨床症状やDPAA推定摂取量または検査時における体内残存量とPET検査結果を相関的に解析してゆく必要がある。

小児の検討はこれからの課題であるが、若・壮年成人と初老・老年期成人とでは、異なったパターンの代謝異常が認められたことも注目に値する。DPAAの中枢神経系への影響は、年齢によってその程度や質に差があると考えられる。若・壮年成人のDPAA患者に見られた代謝異常パターンは、小脳脳幹部や側頭葉内側部を中心としており、DPAA中毒の急性期に認められた臨床症状である失調、振戦、記憶障害などと良く対応している。この代謝低下の見られた場所は、小児期の脳の発達において、脳の中では比較的あとになって代謝が増加してくる部分、すなわち相対的に発達の遅い部分と考えられている(Chugani, 1987)。一方、初老・老年期成人で見られた代謝低下は、前頭葉内側部やシルビウス裂周辺の皮質で、加齢変化のパターンに類似する。すなわち、若・壮年成人では臨床症状に関連した代謝低下パターンが見られ、またこれは、小児期に発達の遅い部分がDPAAによる障害を受けやすい可能性を示唆している。これに対し初老・老年期では加齢がやや加速したようなパターンが認められること