

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08780

研究課題名(和文)慢性砒素中毒が神経系に与える影響の研究

研究課題名(英文)The effects of chronic arsenic toxicity on nervous system

研究代表者

望月 仁志(Mochizuki, Hitoshi)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：50501699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性砒素中毒は多臓器にまたがる障害を生じ、近年多くの国において健康被害の脅威となっている。宮崎県土呂久地区では、1920年から1962年に高濃度慢性砒素中毒患者が生じた。住民検診において、多くは温痛覚性末梢神経障害を呈し、重症例では深部感覚障害を併発した。体性感覚誘発電位では重症例において中枢伝導時間の遅延が認められた。低濃度の飲料水砒素汚染が広がっているミャンマー国における住民検診にて、神経学的評価を実施した。50ug/Lを越えた飲料水摂取群では振動覚性末梢神経障害と中枢神経障害を呈した。これらの結果は、初めての知見であり、世界に数千万人と言われる砒素中毒患者の診療に重要な情報となる。

研究成果の概要(英文)：Chronic arsenic intoxication is a major threat to public health in many countries. In Toroku, a small village in Japan, arsenic mines operated from 1920 to 1962, and residents suffered serious sequelae of high concentration chronic arsenic intoxication. In resident examination, many had significant peripheral neuropathy of pain, and in severe cases complicated deep sensory disturbance. In the somatosensory evoked potential, delay of central conduction time was observed in severe cases. Neurological assessment was conducted at residents' screening in Myanmar, where arsenic drinking water pollution is spreading. In the arsenic drinking water intake group exceeding 50ug/L, peripheral neuropathy of vibration and central nervous system impairment appeared. This is the first study characterizing the neurological impairments after chronic arsenic exposure. Our study will be helpful in assessing the prognosis of patients worldwide who still suffer from chronic arsenic intoxication.

研究分野：神経内科

キーワード：砒素 重金属中毒 末梢神経障害 体性感覚誘発電位 神経内科

1. 研究開始当初の背景

砒素と人類との関係は紀元前から始まる長い付き合いである。初めは顔料として、ときには薬として使用され、多量に使用すると毒となるため暗殺用の毒としても使用された。このような長い歴史にもかかわらず、砒素が人体に対してどのような影響を与えるかは、急性砒素中毒の検討は少なからず存在するが、慢性砒素中毒の機能障害についての研究はごくわずかで、当研究のように長期間に渡り神経障害を検討する研究は皆無であった。

宮崎県高千穂町土呂久鉦山では、かつて砒素鉦山があり、1920年から1962年までの間、亜砒酸ガスの飛散により慢性砒素中毒患者が生じた。その障害は、1973年公害病に指定された。1973年以降、この地区の住民検診が宮崎県および大学などの研究機関により開始され、1975年からは詳細な神経内科診察および神経伝導検査は主に宮崎大学神経内科診療グループにより30年以上実施され、現在でも、毎年30-80名が受診している。神経学的診察においては、著明な温痛覚障害を中心とした末梢神経障害を呈することがわかっているが、それだけでは説明困難な全身の感覚障害を呈する患者がいる。かつ、軽度ではあるが高次機能障害を呈している患者がいるのも間違いない。また、現在ある症状は後遺症と考えられているが、この症状が進行していくのか、改善していくのか、不変であるのかは知見が全くないのが現状である。

2. 研究の目的

上記のような背景を踏まえて、これまで実施してきた神経学的診察所見と神経伝導検査所見の膨大なデータを解析する。これまでの砒素中毒の研究では、慢性もしくは急性砒素中毒の直後から数年後までの後遺症を1時期のみで評価した研究しかない。慢性砒素中毒患者の発症後40年までの後遺症の経過

を評価することが今回の目的の一つである。神経学系住民検診の膨大なデータの蓄積があり、神経学的診察所見による全身の神経系異常と神経生理学的検査による詳細な末梢神経障害の状況について検討する。

同時に、慢性砒素暴露40年経った時点での後遺症評価を前向きに実施する。2002年の同地区における報告では、慢性砒素中毒後遺症患者は全身の表在・深部覚の高度障害があったが、神経伝導検査と神経生検では軽度の軸索変性を認めるのみであり、末梢神経以外の別のレベルでの障害が示唆された。我々は最近の研究で、このような高度の感覚障害を呈する患者の体性感覚誘発電位を測定し、感覚障害の原因を分析したところ、障害の一部は中枢神経系の感覚障害であることを示してきた。しかしながら、未だに全容は解明されてはいない状況である。慢性砒素中毒が中枢神経系に障害をもたらすかどうかについては、一定の見解がないが、森永砒素ミルク中毒事件では乳児においては中枢神経障害が長年に渡り残存することが示されており、われわれの研究でも少数例の解析ではあるが、中枢感覚伝導路に障害があることが示されている。中枢神経系の障害の有無につき、体性感覚誘発電位および難聴の訴えが多いことを鑑みての聴性脳幹反応の神経生理学的手法を用いて検討する。

3. 研究の方法

3-1 神経学的診察の解析

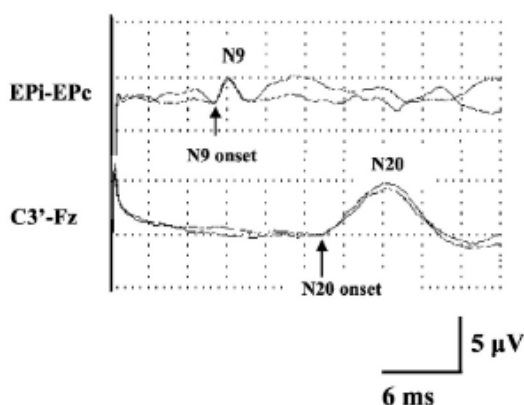
宮崎県高千穂町土呂久鉦山における慢性砒素中毒患者の障害は、1973年以降この地区の住民検診が続けられている。神経学的診察は全患者に、神経伝導検査は神経学的診察にて末梢神経障害を呈している患者に対して実施した。慢性砒素中毒症と認定された186名の住民の神経学的診察所見を、それぞれの項目を定量数値化し、系統的に分析した。

3-2 体性感覚誘発電位・聴性脳幹反応の分析

平成 24 年の住民検診より、一部の患者に対して中枢神経系の障害を定量するために、体性感覚誘発電位を実施してきた。その結果少数例の分析ではあるが、慢性砒素中毒により中枢感覚伝導路が障害されることが推測された。この結果を踏まえて、中等症以上の同意を得られた患者について、中枢神経機能障害の有無を評価する。方法は体性感覚誘発電位(図 1, 2)および聴性脳幹反応(図 3)を実施した。

図 1

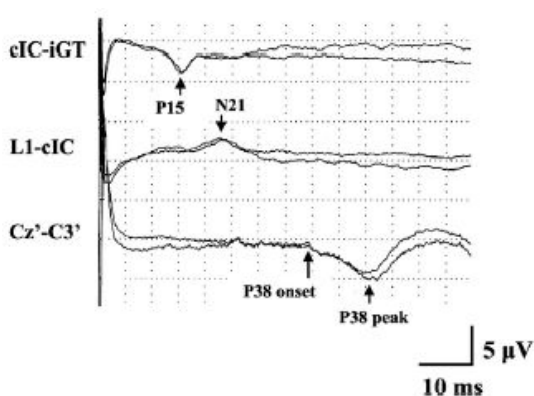
典型的な正中神経体性感覚誘発電位の波形



N9 は Erb 点、N20 は大脳皮質での成分

図 2

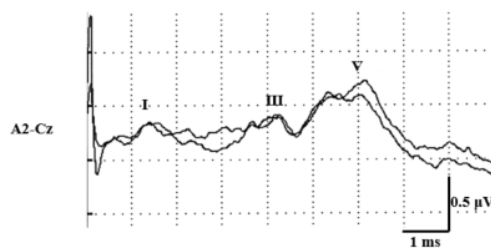
典型的な脛骨神経体性感覚誘発電位の波形



P15 は坐骨神経孔、N21 は第一腰椎、P38 は大脳皮質の成分

図 3

典型的な聴性脳幹反応の波形



波は内耳神経、波は橋上オリブ核、波は中脳下丘を起源とする。

4. 研究成果

4-1 神経学的診察の解析

慢性砒素中毒症患者と認定された 186 名の背景を表 1 に示す。

表 1：認定患者 186 名の特徴

Age at 1972,	53.0 ± 11.9 year old
Sex	96 male, 90 female
Employment history at mine	101 (54%)
Olfactory disturbance	126 (68%)
Taste disturbance	62 (33%)
Hearing disturbance	139 (75%)
Pain sense disturbed	93 (50%)
normal	93
mild disturbed	66
moderately disturbed	27
Vibration sense disturbed	118 (63%)
normal	68
mild disturbed	76
moderately disturbed	42

臭覚障害が 68%、味覚障害が 33%、聴覚障害が 75%と高率に認めた。

これらの因子について、それぞれ Spearman's rank correlation coefficient にて相関を分析した結果を表 2 に示す。

表 2：各因子間の相関 (rho)

	employment history at mine	olfactory disturbance	taste disturbance	hearing disturbance	pain sense
olfactory disturbance	0.152*				
taste disturbance	0.099	0.439**			
hearing disturbance	0.137	0.260**	0.227**		
pain sense	-0.071	0.250**	0.133	0.248**	
vibration sense	0.051	0.252**	0.068	0.103	0.565**

The results of Spearman's rank correlation coefficient. Each coefficient (rho) is indicated. * P<0.05, ** P<0.01.

鉱山での職業歴が臭覚障害と有意な正の相関を示したが、味覚と聴覚障害は有意ではなかった。高濃度の噴煙による直接障害の影響が推測された。

臭覚、味覚、聴覚のそれぞれの障害はお互いに有意な正の相関を認めた。痛覚障害は臭覚と聴覚障害と相関し、振動覚障害は臭覚障害と相関した。脳神経障害は末梢神経障害と相関することが示された。

4-2 体性感覚誘発電位の分析

慢性砒素中毒症認定患者と年齢を一致させた正常群における体性感覚誘発電位の潜時の比較を表3に示した。

表3：体性感覚誘発電位

	AS		NL		Mann Whitney test P value
	Mean	SD	Mean	SD	
Median nerve SEP					
Sex (M/F)	3M/6F		4M/6F		
Age (year)	79.6	3.9	79.6	5.8	0.842
Body height (m)	1.51	0.09	1.55	0.06	0.315
SEP parameters (ms)					
N9 onset	7.75	0.67	7.84	0.38	0.842
N9 onset-N20 onset	8.46	0.54	7.78	0.63	0.028*
Tibial nerve SEP					
Sex (M/F)	5M/3F		6M/3F		
Age (year)	73.9	7.1	72.5	9.6	0.696
Body height (m)	1.56	0.06	1.57	0.10	0.633
SEP parameters (ms)					
P15 peak	15.29	1.36	15.26	0.88	0.762
P15 peak-N21 peak	6.51	0.63	6.19	0.87	0.360
N21 peak-P38 onset	15.03	1.79	12.17	2.31	0.027*

AS patients with chronic arsenic exposure; NL, normal subjects.
Bold data indicates P values less than 0.05

正中神経体性感覚誘発電位では P9-N20、脛骨神経体性感覚誘発電位では N21-P38 の中枢感覚伝導時間が砒素中毒症患者群において有意に延長していた。

同様に慢性砒素中毒症認定患者と年齢を一致させた正常群における聴性脳幹反応の潜時の比較を表4に示した。

表4：聴性脳幹反応

Parameters	Exposed group (n = 12)	Control group (n = 12)	P value
Patient data			
age	81.0 (66.0-85.0)	78.5 (61.0-87.0)	0.47
men	6 (50.0)	8 (66.7)	0.68
Auditory brainstem response			
wave I	1.48 (1.33-1.67)	1.62 (1.38-1.74)	0.06
wave I-III	2.14 (1.57-2.50)	2.18 (1.48-2.58)	0.64
wave III-V	1.98 (1.80-2.51)	2.06 (1.22-2.77)	0.42

Categorical variables are shown as numbers (percentages) and continuous variables are shown as medians (25th-75th percentiles).

砒素中毒症患者と正常群では有意な差は認められなかった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

① Sugiyama T, Mochizuki H., Hara Y, Miyamoto M, Nakazato Y, Taniguchi A, Ishii N., Shiomi K., Nakazato M.: Disinhibited Blink Reflex Recovery Is Related to Lateral Trunk Flexion in Parkinson Disease. J. Clin. Neurophysiol., in press (2018) [査読有]

Mochizuki H., Ishii N., Shiomi K., Nakazato M.: Clinical features and electrocardiogram parameters in Parkinson's disease. Neurol. Int., 9: 7356 (2017) [査読有]

Taniguchi A., Mochizuki H., Yamashita A., Shiomi K., Asada Y., Nakazato M.: Spinal cord anteroposterior atrophy in HAM/TSP: Magnetic resonance imaging and neuropathological analyses. J. Neurol. Sci., 381: 135-140 (2017) [査読有]

Suzuki A., Mochizuki H., Ebihara Y., Shiomi K., Nakazato M.: Body mass index and severity of parkinsonism in multiple system atrophy. Neurol. Int., 9: 7276 (2017) [査読有]

Groiss S.J. , Mochizuki H., Hanajima R., Trenado C., Nakatani-Enomoto S., Otani K., Ugawa Y.: Impairment of triad conditioned facilitation in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener., 18: 604-610 (2017) [査読有]

Mochizuki H., Taniguchi A., Nakazato Y.,

Ishii N., Ebihara Y., Sugiyama T., Shiomi K., Nakazato M.: Increased body mass index associated with autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 24: 129-131 (2016) [査読有]

Mochizuki H., Yagi K., Tsuruta K., Taniguchi A., Ishii N., Shiomi K., Nakazato M.: Prolonged central sensory conduction time in patients with chronic arsenic exposure. *J. Neurol. Sci.*, 361: 39-42 (2016) [査読有]

Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M., Terao Y., Matsumoto H., Shirota Y., Ohminami S., Okabe S., Hirose M., Nakamura K., Furubayashi T., Groiss S.J., Kobayashi S., Mochizuki H., Enomoto H., Ugawa Y.: Somatosensory-evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. *Clin. Neurophysiol.*, 127: 1560-1567 (2016) [査読有]

Mochizuki H., Ebihara Y., Ugawa Y., Ishii N., Taniguchi A., Nagamachi S., Shiomi K., Nakazato M.: PR prolongation and cardiac 123I-MIBG uptake reduction in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*, 74: 107-111 (2015) [査読有]

Taniguchi A., Mochizuki H., Nagamachi S., Ebihara Y., Ishii N., Shiomi K., Nakazato M.: Hypometabolism of watershed areas of the brain in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurol. Sci.*, 36: 2117-20 (2015) [査読有]

[学会発表] (計 5 件)

① Mochizuki H.: The effects of chronic arsenic exposure on central nervous system using

somatosensory evoked potential (Symposium). The third Myanmar – Japan symposium, Patheingyi, Myanmar (2016.12-3-5)

望月仁志: 重金属中毒の神経生理 (教育講演) . 第 46 回日本臨床神経生理学会、郡山 (2016.10)

Mochizuki H.: Chronic symptoms of arsenic. Viewpoint of neurology (Lecture). The seminar of chronic symptoms of arsenic, Yangon, Myanmar (2016.8.23)

Mochizuki H., Ishii N., Yagi K., Taniguchi A., Shiomi K., Tsuruta K., Nakazato M.: The effects of chronic arsenic exposure on somatosensory pathway. The 15th European congress on clinical neurophysiology, Brno, Czech Republic (2015)

望月仁志, 石井信之, 八木和広, 塩見一剛, 鶴田和仁, 中里雅光: 慢性ヒ素中毒後遺症患者の下肢体性感覚誘発電位 . 第 45 回日本臨床神経生理学会、大阪 (2015)

[図書] (計 5 件)

① 望月仁志, 宇川義一: 不随意運動 . 神経救急・集中治療ハンドブック 第 2 版 . 篠原幸人監修 . 永山正雄, 濱田潤一, 三宅康史 (編) . 医学書院, 120-127 (2017)

望月仁志: メーグジュ症候群 . 今日の治療指針 . 福井次矢, 高木誠, 小室一成 (編) . 医学書院, 929-930 (2017)

望月仁志, 宇川義一: ニューロモデュレーション, rTMS, QPS . 神経科学の最前線とリハビリテーション . 脳の可塑性と運動 . 里宇明元, 牛場潤一 (編) . 医歯薬出版, 142-144 (2015)

望月仁志：運動失調．今日の診断指針 第7版．金澤一郎、永井良三（編）．医学書院、264-267 (2015)

なし

望月仁志：アテトーゼ、ジストニー、片側バリスム．今日の治療指針．福井次矢、高木誠、小室一成(編)．医学書院、901-902 (2015)

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/3naika/>

6．研究組織

(1)研究代表者

望月 仁志 (MOCHIZUKI, Hitoshi)
宮崎大学・医学部・講師
研究者番号：50501699

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

中里 雅光 (NAKAZATO, Masamitsu)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：10180267

塩見 一剛 (SHIOMI, Kazutaka)
宮崎大学・医学部・准教授
研究者番号：40305082

十枝内 厚次 (TOSHINAI, Kouji)
至学館大学・健康科学部・教授
研究者番号：90381101

石井 信之 (ISHII, Nobuyuki)
宮崎大学・医学部・医員
研究者番号：80648410

(4)研究協力者