

講義 1999/3/15



3月15日の講義の内容

担当 にしかわ たけし

たらたら書いているけど、過去問どおりなら太字だけでいいと思う。一応講義内容ということで、長くなってしまいました。下線付きは大事だと思われるところ。

4)鉛中毒の臨床像と非顕性の健康影響について

鉛中毒の研究の歴史を、ヒポクラテスの鉛疝痛の記述より始まる臨床中毒の時代(第1期)、英国の工場法の制定に始まる組織的予防活動の時代(第2期)、および現在の非顕性の健康影響(Subclinical health effect)の時代(第3期)に区分した。その中で非顕性の健康影響(Subclinical health effect)を中心に知見を整理した。

A、鉛中毒の研究史

1、臨床鉛中毒の時代

古代ギリシアやエジプトでは、金、銀、鉛などが金属鉱山より発掘され文明活動に広く利用された。ローマ帝国の時代に入ると、食器、水道管などに使われ鉛中毒が多発し、文明が衰退したとの学説がある。

紀元前370年にヒポクラテスにより、鉛疝痛がはじめて記載された。ルネサンス後の工場制手工業の時代に入ると、1700年にイタリアのラマツィーニが職業病の最初の総合的な実証研究書「De Morbis Artificum Diatriba」(働く人々の病氣)を出版した。

産業革命期にはいると、フランスのターンクレル・デ・プラーンシュが1839年に臨床鉛中毒の実証研究書を著述した。本書以後には鉛中毒の臨床像の新しい発見はなかったとまじわられている。

2、組織的予防活動の時代

産業革命が起こったイギリスのリーズで医師サックラーが、鉛中毒を含む職業病のモノグラフを著し、工場法(1833年)の制定に学術的な貢献をした。この工場法は、その後約100年にわたり改訂され、現在の世界の産業保健制度の原形となった。

1898年の工場法の改訂により初代の医学監督官に任命されたレグは、その在任30年間の実践活動と研究をもとに出版したモノグラフの中で職業病の予防の原則を、①経営者の責任の原則、②環境管理優先の原則、③鉛中毒予防の原則、および④雇用者への危険通知義務の4つの格言にまとめた(Legge's Axiom)。

3、非顕性の健康影響の時代

以上のように、鉛中毒の臨床像と予防対策の原則は古くから確定している。今日の先進工業諸国ではごくまれに事業所、地域、家庭などで事故による急性中毒が、また開発途上国や先進工業国の零細な職場で慢性鉛中毒が散発するのみである。

今日は、血中鉛が“正常”値(10 μ g/dl以下)を越えるレベルから60~70 μ g/dlまでの低濃度の鉛への長期暴露により起こる、通常の臨床診断法では臨床所見が見出されない非顕性の健康影響(Subclinical health effect)の早期発見と対策、および血中鉛との量-影響(反応)関係の解析の時代に入っている。鉛による非顕性の健康影響の研究は、1970年代後半の鉛作業における末梢神経伝達速度と心理行動機能の低下の発見がスタートとなった。

B、鉛の末梢神経機能への影響

1、末梢神経伝達速度

鉛による末梢神経伝達速度の低下は血中鉛のほか、鉛の暴露期間にも依存することが明らかになっている。またキレート剤CaEDTAを反復投与された鉛作業員で血中鉛と伝達速度を反復測定したところ血中鉛の変動に逆比例して伝達速度が短期間に変化することから、この低下は可逆的であることが示されている。末梢神経伝達速度の低下は成人では血中鉛30 μ g/dl以上で起こり始めると推定されている。小児ではより低く20~30 μ g/dlで始まると報告されている。

2、神経伝達速度分布

従来の神経伝達速度の測定法は、神経束内の最大伝達速度を有する線維とより遅い速度を有する線維の2つの伝達機能しか評価できない制約があった。そこで、コンピュータを用いて太い有髄神経線維(α 線維)の神経伝達速度分布(Distribution of Conduction Velocities DCV)を測定する方法が確立された(要は神経線維各々の速さに順位付けができるようになったということ)。

速い伝導速度を有する神経線維は遅い伝導速度を有する線維より有害因子の影響を受けやすいとの一般原則を確立しつつある。

C、鉛の中枢神経機能への影響

1、短潜時体性感覚誘発初発電位(Short-latency somatosensory evoked potential, SSPE) 四肢末端より大脳皮質にいたる体性感覚伝導内の部位別の伝導機能の評価が可能。

40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で中枢伝導時間が延長していたことが報告されている。

2、視覚誘発電位(Visual evoked potential, VEP)

網膜から後頭葉皮質までの視覚求心路を経て、視覚中枢に至る伝導機能を反映する。

ヒトのVEP潜時に及ぼす鉛の影響に一貫性のある結果が得られていない(短縮するという説、延長するという説がある)。その理由は対象集団の属性である性・年齢の違いや暴露物質の相違(例えば、銅や亜鉛の同時暴露など)とともに、白黒市松模様の反転刺激を用いたVEPの特異性によるのかもしれない。なお、VEP潜時の有意な影響は平均血中鉛が40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の作業員では観察されていない。

反転刺激VEPは主に網膜受容体の錘状体の活動を測定するのに対し、鉛はかん状体を選択的に障害するとの報告がある。高濃度の鉛投与ラットで視神経伝導速度が低下することが報告されていることから、鉛は主に網膜から視交叉までの視神経経路に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

3、聴性脳幹誘発電位(Brainstem auditory evoked potential, BAEP)

聴神経から脳幹に至る聴覚伝導路の機能が投影される。

まだはっきりとした統一見解はない(一応延長するという事は共通している)が、先生方は40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で影響がでるとしている。

鉛の投与量が極端に高い動物実験(血中鉛310~420 $\mu\text{g}/\text{dl}$ のモルモット)で、鉛が聴覚神経組織に影響を及ぼすというデータが得られている。内耳の感覚細胞は正常であるにもかかわらず、聴神経に節性脱髄と軸索変性が認められた。

4、事象関連電位(P300)

P300は特定の刺激に注意を傾けている最中にその刺激以外に稀に出現する別の刺激(目標刺激)を認知したときに刺激後300ミリ秒前後で出現する陽性脳電位である。このP300潜時は、心理行動学的研究により脳における刺激の認知と判断に要する時間と考えられている。

30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後でP300潜時の有意な遅延が観察されている。さらにP300潜時と血中鉛との有意な相関が認められている。認知機能の低下は上記の誘発電位の遅延より低血中鉛レベルでおこると考えられる。

ヒトのP300成分の起源は海馬にあるとする説がある。今後、鉛がヒトで海馬に障害を引き起こすか否かについての研究が必要である(ラットでは鉛で海馬の障害を認める)。

D、鉛の自律神経機能への影響

心臓の自律神経系(RR間隔)への鉛の影響が平均血中鉛35 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で発現すると報告されている。

急性鉛中毒の小児と成人で心電図上不整脈が観察されているが、鉛曝露が心筋に直接的な影響を及ぼすとのデータは得られていない。なお、鉛中毒患者の腹痛、下痢、便秘等の胃腸症状が消化管の自律神経障害により起こるか否かは不明である。

E、鉛の身体平衡機能への影響

30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後で閉眼時の動揺が有意に大きいことが報告されている。また、亜急性鉛中毒に罹った患者で発症後2年間CaEDTAキレート剤療法が行われ、この間に身体動揺検査が改善している。小児でも同様の所見が得られている。

近年、高速フーリエ変換を用いたスペクトル解析を導入することにより、小脳前葉系、脊髓小脳路、前庭小脳系のすべての身体平衡機能の障害を推定した。

F、鉛の心理行動機能への影響

平均血中鉛が40~50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、最高が80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の鉛作業員で、心理行動テストの得点が有意に低下することが多い。最近、鉛の曝露年数と心理行動テスト得点の有意な相関が報告された。

G、まとめと一応過去問の答え

鉛中毒の臨床像と予防対策の原則は古くから確定している。そのため今日では、次のような臨床症状をはっきりと示すことは稀となっており、血中鉛が“正常”値(10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下)を越えるレベルから60~70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ までの低濃度の鉛への長期曝露により起こる、通常の臨床診断

法では臨床所見が見出されない非顕性の健康影響(Subclinical health effect)の早期発見と対策、および血中鉛との量—影響(反応)関係の解析の時代となっている。以下簡単ではあるが、鉛中毒の臨床像と非顕性の健康影響(Subclinical health effect)について記しておく。

鉛中毒の臨床像について

70 μ /dl以下→自覚症状なし

80 μ g/dl以上→低色素性貧血

80~100 μ g/dl→自覚症状強くなる

150 μ g/dl以上→鉛痲痛、鉛蒼白、鉛縁(歯肉)、とう骨神経麻痺へと進行する

鉛中毒の臨床像と非顕性の健康影響(Subclinical health effect)について(先生の論文に基づいて)

30 μ g/dl前後から→末梢神経伝導速度低下、認知・判断機能(P300)低下、および身体平衡機能の障害

35 μ g/dl前後から→心電図RR間隔変動

40 μ g/dl前後から→心理行動テストの得点低下、体性感覚経路の伝導時間の遅延

40~50 μ g/dlから→VEP潜時の有意な変化、BAEP潜時の有意な延長、神経伝導速度分布に変化

現在のところ、末梢神経伝導速度の報告を除くと、鉛による神経生理および心理行動影響に関する論文数は多くない。今後の研究により、神経、精神、行動機能に対する鉛の量—影響関係がより正確に明らかにされていくことが期待される。特に、前向きコホート研究の実施が要望される。さらに、鉛による非顕性影響の発現機序の研究が必要である。

5) 神経生理学的方法、神経行動テストバッテリー、産業/神経行動学間の関係

近年、職場および一般環境中の環境管理が進んだ結果、明白な臨床症候を伴う環境因子による疾患は激減している。しかしこの一方で、通常臨床診断法では臨床症候が認められない非顕性の健康影響とその早期発見の重要性が増してきている。通常臨床診断法では見つけることのできない、産業環境因子による健康障害を、末梢神経伝導速度、大脳および脳幹誘発電位(短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位)、事象関連電位、神経伝導速度分布といった神経生理学的方法や、心電図RR間隔変動、身体平衡機能、神経行動テストバッテリー(知能を含む高次の神経・精神・行動機能の評価法として、欧米で開発されてきた)、質問紙法および精神科診断面接法などで見つけた学問として産業/神経行動学が生まれた。