

鉛中毒

臨床（小児神経）と 病理（神経病理）の立場から

水口 雅

東京大学大学院 医学系研究科
発達医科学

鉛中毒

- 米国（1988～1991）
 - 就学前幼児の8.9%が
> 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$

- 近年、著しく減少



○鉛添加ガソリンの禁止（吸入）

○食物缶詰における鉛含有ハンダの禁止（経口）

×都市スラム街（貧困、人種）

×古い家（剥げかけたペンキ）

鉛中毒

- 鉛中毒：小児に多い。
 - 理由
 1. 吸収率が成人より高い。
 - 栄養不足、鉄欠乏、高脂肪食でさらに促進。
 - 低収入の家庭にありがち。
 2. 幼若な血管内皮・神経系細胞の感受性が高い。

鉛の毒性

- 鉛：典型的な重金属毒素
- 多くの臓器系に広範な毒性を示す。
 - 造血系（骨髄）
 - 泌尿器系（腎臓）
 - 生殖器系
 - 神経系（脳、末梢神経）
- 毒性の分子機序
 - 蛋白のSH基に親和性
 - 多くの構造蛋白・酵素蛋白に干渉

鉛の毒性

- 造血系（骨髄）**
 - ヘム合成系
 - デルタアミノレブリン酸増加
 - 赤血球プロトポルフィリン増加
 - ヘム産生低下
 - 小球性貧血
 - 血中鉛濃度 > 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$
- 泌尿器系（腎臓）
 - 急性毒性
 - 近位尿細管障害
 - Fanconi症候群
 - 慢性毒性
 - 間質性腎炎
 - 血中鉛濃度 > 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$

鉛の毒性

- 生殖器系**
 - 生殖発生毒性：
 - 血中鉛濃度 > 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$
 - 早産
 - 胎児の成長・成熟の遅れ
- 神経系（脳、末梢神経）**
 - 脳障害
 - 脳症
 - 認知・行動の異常
 - 末梢神経障害
 - デルタアミノレブリン酸は強力な神経毒

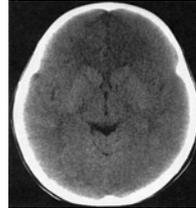
鉛脳症（急性）

- 疫学
 - 1~3歳の幼児に多い。
 - 夏季に多い。
 - 血中鉛濃度 > 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (平均300 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
 - 米国では政府の鉛対策により著しく減少した。
- 症状
 - 前駆症状
 - イライラ、無気力、食欲低下
 - 初期症状
 - 異常行動、失調、悪心（吐き気）、嘔吐
 - しばしば胃腸炎やウイルス感染症と間違われる。
 - 脳症の症状
 - 意識障害（昏迷~昏睡）、けいれん、頭蓋内圧亢進症状

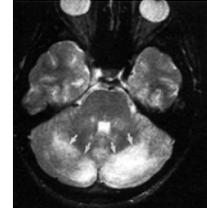
鉛脳症（急性）

• 検査所見（頭部CT・MRI）

- 脳浮腫
 - 脳の水分 \uparrow 、体積 \uparrow



CT (大脳の浮腫:黒)



MRI/ T2強調 (小脳の浮腫:白)

鉛脳症（急性）

- 病理：
 - 肉眼所見
 - 脳浮腫、脳血管のうっ血、脳ヘルニア
 - 組織学的所見
 - 点状出血（特に小脳白質）
 - 毛細血管の拡張、内皮の腫大、血栓形成、蛋白漏出
 - 白質の海綿状態、グリア増生

鉛脳症（慢性）

- 病理：
 - 脳の萎縮
 - 急性増悪した時は急性腫脹（脳浮腫）
 - 腎臓の尿細管上皮細胞に核内封入体

鉛脳症の病態

1. 血管病変
 - 脳の毛細血管の透過性が亢進
 - 血液脳関門（BBB）の破綻
 - 脳浮腫、頭蓋内圧亢進→神経組織障害（間接的）
2. 神経毒性（直接的）
 - 視床、視床下部、大脳基底核が特に障害を受けやすい。

鉛脳症（急性/慢性）の動物実験モデル

- 症状
 - （高用量）対麻痺→死亡
 - （中用量）過活動、攻撃性など行動異常
- 所見
 - A. 脳血管障害
 - 脳浮腫、小脳の点状出血
 - 血管内皮障害、毛細血管の透過性亢進（血液脳関門破綻）
 - B. 直接の神経毒性
 - アストロサイト（グリア細胞）内封入体
 - 小脳顆粒細胞の分裂 \downarrow 死 \uparrow 分子層の厚さ \downarrow
 - 小脳Purkinje細胞の発達 \downarrow 樹状突起 \downarrow

鉛脳症（急性/慢性）の動物実験モデル

- 長所
 - ヒトの鉛脳症と病理学的特徴が似ている。
- 問題点
 - 高用量 (>240 $\mu\text{g}/\text{dL}$)
 - 体重減少など全身状態の悪化
 - 母の鉛含有食
 - 母の食欲低下、乳汁分泌低下

鉛ニューロパチー（末梢神経障害）

- 疫学
 - 成人に多いが小児にもときどきある。
 - 鎌状赤血球症の小児に多い。
- 病理
 - 大径有髄線維の減少
 - Ranvier絞輪周囲の脱髄
 - 節性脱髄
 - 神経内膜の浮腫
 - ∴血液神経関門の破壊
 - Schwann細胞（末梢神経の髄鞘を形成）障害
- 病態
 - 運動神経が主に障害される。
 - 感覚神経、自律神経に比して。
- 症状
 - 全身筋力低下、垂れ足
 - 成人では橈骨神経が冒されやすい
 - ∴垂れ手

血中鉛濃度と神経系障害

血中鉛濃度		神経系障害
高	> 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$	脳症、ニューロパチー
中	10 (40) ~ 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$	認知・行動への悪影響
低	5~10 $\mu\text{g}/\text{dL}$? 現在の主たる問題

無機鉛と有機鉛

産業廃棄物 鉛含有塗料（表面の腐食） バッテリー（焼却） 汚染地域の煤塵 玩具 食品（食器、缶） 飲料水（鉛管） 鉛を取り扱う職業を持つ両親が衣服に付けて持ち込む塵	無機鉛 主に経口
自動車の排ガス ガソリン	有機鉛 主に経気道

無機鉛と有機鉛

- 毒性は異なるかもしれない。

ヒト患者

- 臨床症状：
 - 急性・高用量
 - 脳症は両者に共通
 - 塗料誤飲とガソリン吸引
 - 慢性・低用量
 - 無機鉛では小児の認知・行動への影響
 - 小児の有機鉛中毒の症状は？

無機鉛と有機鉛

実験動物

- 無機鉛
 - 主に幼若動物
 - 急性・高用量：脳症 / 血管障害（出血、浮腫）
 - 慢性・中用量：小脳・海馬の低形成
- 有機鉛
 - 主に成熟動物
 - 臨床症状
 - 興奮、体重減少、振戦、攻撃性
 - （重症例）けいれん、麻痺、昏睡、死亡
 - 神経病理
 - 大脳辺縁系（海馬、梨状野ほか）の神経細胞死
 - グリア細胞内封入体
 - 脊髄神経節（トリエチル鉛）、脊髄運動細胞（トリメチル鉛）の細胞死

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

- 研究は1970年代から本格化。
- 対象：鉛汚染地域の小児
- 結論：認知機能に対し微妙な、しかし統計学的に有意な悪影響あり。
- 血中濃度 40 ~ 80 $\mu\text{g/dL}$ でIQが1~5ポイントの低下。
 - それ以下でも低下するかも知「無症状性」鉛中毒における鉛と知能低下の因果関係を正確に推定するのは困難だった
- 研究の欠点
 - 後方視的
 - 交絡因子の調整が不十分
 - 遺伝的な多動・学習障害
 - 両親の養育が不適切
 - 栄養欠乏
 - 知的刺激が不十分
 - 両親のIQが低い
 - しばしば
 - 対象人数が不足
 - 鉛負荷の指標が不適切
 - 対照群の設定が不適切

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

Boston study

- Needlemanら（1979）
- 大規模で、よくコントロールされた最初の研究
- 対象：Boston地域の小学1・2年生
- 方法：抜けた乳歯の象牙質中の鉛濃度を指標とした。

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

Part 1: 知能

- 高濃度の学童58人と低濃度の学童100人とを比較。
- アウトカム：知能指数（WISC-R）
- 高濃度群と低濃度群の間で交絡因子の調整
 - 児の既往歴
 - 両親の教育レベル、経済的階級、IQ、教育・学校に対する態度
- 結果：WISC-RによるIQは高濃度群（平均 102.1） < 低濃度群（平均 106.6）

Part 2: 行動

- 乳歯象牙質の鉛濃度
- アウトカム：教室における不適応行動
 - 担任教師による観察
 - 教師には鉛濃度は知らされず。
- 結果：不適応行動（気が散りやすい、衝動的）は乳歯象牙質の鉛濃度が上がるにつれ段階的に増加。

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

Boston studyの長所

- 鉛濃度と知能指数の有意差
- 鉛濃度と問題行動の用量依存的な相関
 - かなり説得力があった。
- 「高濃度群」も当時の安全基準より低い鉛濃度であった。
 - 低用量の鉛の神経毒性を示し、衝撃的であった。

Boston studyの欠点

- 象牙質鉛濃度：複数の歯で測定した際の再現性が必ずしも良くなかった。
- 対象から除外される学童の率が高かった。
- WISC-Rのみをアウトカムとした。
 - 学業成績、知覚・運動能力などは無視された：おそらく有意差が出なかったから。
- 教室での行動の解析については、交絡因子の調整が行われなかった。

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

1980～90年代の研究

- 鉛負荷量の最低限、臨界期の年齢をさらに引き下げるべく
 - 縦断的研究
 - 対象を新生児ないし胎児に

鉛（低～中濃度）が小児の知能 ・ 行動に及ぼす影響

- Bellingerら（1987）
- 地域：Boston
- 対象児の年齢：出生～2歳
- 結果：出生前の鉛曝露と発達は逆相関。
- 低曝露群と高曝露群とで発達指数（Bayley乳幼児発達スケール）で4.8の差
 - 出生後の鉛濃度とは関係なし。
- Dietrichら（1987）、Pocockら（1994）
- 地域：Cincinnati
- 結果：出生前・新生児血中鉛濃度と知能指数は逆相関。
- 6か月齢で16～22ポイントの差
 - 部分的には、鉛による在胎期間の減少、出生時体重の減少を介する。
 - 2歳時に差がピークに
 - 就学時には有意差なし。

鉛（低～中濃度）が小児の知能・行動に及ぼす影響

- 生後の鉛曝露に関する研究
- McMichaelら（1988）,
 - Baghurstら（1992）
 - 地域：Port Pirie（南オーストラリア）の鉛精錬エココミュニティ
 - 対象：537人の小児
 - 結論：各年齢（特に2歳、3歳）における血中鉛と発達は逆相関。
 - 血中鉛濃度が10.5から31.5 $\mu\text{g/dL}$ に上がると発達指数が7.2ポイント低下。
 - 7歳時にも知的欠陥は続いて
- 1979 Boston研究のフォローアップ
- Needlemanら（1990）
 - 乳歯の鉛の影響が11年後、成人しても残存するか？
 - 1979コホート270人中132人の学業状況と神経行動学的機能
 - 結果：鉛と以下の指標が相関した。
 - 中・高等学校を中退
 - 読字障害の頻度
 - 低い中・高等学校ランク

鉛（低～中濃度）が小児の知能・行動に及ぼす影響

- メタアナリシス
 - 多くの横断的、前方視的研究
 - 血中鉛濃度が10から20 $\mu\text{g/dL}$ に上がるとIQが1～2ポイント下がる。
- 「公衆衛生の観点から見て、学校での成績不良や脱落はかなりの問題である。」

鉛（低～中濃度）が小児の知能・行動に及ぼす影響

- 疫学研究のまとめ
- 低用量の鉛曝露が認知・行動に及ぼす影響について、疑問の余地が無い訳ではない。
 - しかし過去の研究は、疫学的な関連から因果関係を導く際の通常の基準をほぼ（全部ではないが）満たしている。
 - 時間的關係
 - 強い統計学的相関
 - 用量・反応曲線
 - 交絡因子の調整
 - 研究間の結果の一致
 - 生物学的蓋然性
 - 前方視的研究のデータの蓄積から、無症候性鉛中毒は知的障害の潜在的原因と広く信じられるに至った。

鉛（低～中濃度）が小児の知能・行動に及ぼす影響

- 無症候性鉛中毒の動物実験モデル
 - 慢性・低用量曝露
 - 血中鉛濃度 $\approx 40 \mu\text{g/dL}$
 - 小脳皮質のシナプス成熟の遅れ

精神発達(知的発達)の異常

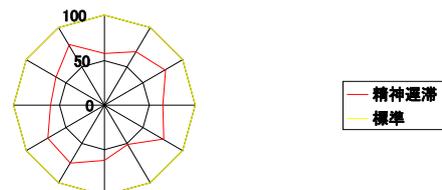
1. 精神遅滞(≒知的障害)
2. 広汎性発達障害(≒自閉症)
3. 学習障害

行動の異常

1. 注意欠陥・多動性障害

精神遅滞 (Mental retardation: MR)

- 定義
 - 精神機能全般(主に知的機能)の発達の遅れ
 - (≒ 知的障害)

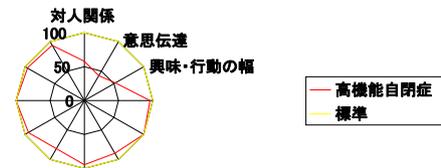


精神遅滞

- 診断
 - ①知能指数<70
 - ②社会適応が不良
 - ③発症が18歳未満
 - 分類
 - 最重度(知能指数<20)
 - 重度(20~40)
 - 中等度(40~55)
 - 軽度(55~70)
- ・頻度
—境界域(70~85)を含めると2~3%。
—やや男児に多い。

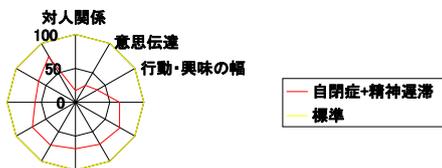
広汎性発達障害 (Pervasive developmental disorder: PDD)

発達水準に比し対人関係(社会性)、コミュニケーション能力が著しく低い。



広汎性発達障害

発達水準に比し対人関係(社会性)、コミュニケーション能力が著しく低い。



広汎性発達障害

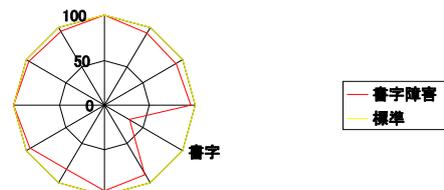
- 診断基準
 - ①対人関係障害
 - ×集団行動、×視線・表情、一方的
 - ②意思伝達障害(言語、身振り)
 - ×話し言葉の発達、×会話、独特な言語
 - ③行動・興味・活動の偏り(限定的、反復的、常同的)
 - こたわり、習慣・儀式
- ①②③→自閉症
- ①③→Asperger症候群

広汎性発達障害

- 疫学
 - 頻度:150人あたり1人?
 - 男児:女児 = 4:1
 - しばしば遺伝性
 - しばしば精神遅滞と合併

学習障害 (Learning disorder: LD)

知的能力全体は正常域だが、特定の知的機能に障害あり。



学習障害

- 知的能力全体は正常域だが、**特定の**知的機能に障害あり。
 - 読字障害
 - 書字障害
 - 算数障害
 - その他
- 学業成績の不振
- 知能検査の下位項目別に成績のバラツキ

注意欠陥・多動性障害 (Attention deficit/hyperactivity disorder: AD/HD)

- 診断基準
 - ①不注意
 - × 注意する、× 注意を持続する
 - ②多動性
 - ソワソワする、席を離れる
 - ③衝動性
 - 出し抜けに発言、× 順番を守る、邪魔する

注意欠陥・多動性障害

- 疫学
 - 頻度: 百人あたり1~3人
 - 男児に圧倒的に多い
 - 小学校高学年でしばしば症状が改善
 - 改善しないとき: 成人型AD/HD、行為障害への移行あり
 - 知能は正常範囲が多いが、しばしば学習障害を合併する。

小児期神経疾患の分類 精神遅滞の原因疾患

発症の時期	内因(染色体・遺伝子)	外因(環境)
出生前	染色体異常・遺伝子病(奇形)	子宮内感染、中毒、放射線被曝
周生期	遺伝子病(先天代謝異常)	低酸素/虚血、外傷、代謝異常(糖、ビリルビン)、感染
出生後	遺伝子病(先天代謝異常、変性)	低酸素/虚血、感染、中毒、外傷、栄養障害

精神遅滞(知的障害)・ 発達障害

- 軽度の精神遅滞の症例で、原因が同定される率はきわめて低い。
- 原因解明の手がかり
 - 特異的・特徴的な臨床症状(知的障害以外の)
 - 顔貌 Down症候群
 - 皮膚所見 結節性硬化症
 - 行動 手揉み → Rett症候群
 - その他 笑い、操り人形様歩行 → Angelmann症候群
 - 特異的・特徴的な検査所見

精神遅滞をきたす疾患・症候群

それぞれに特徴的な認知・行動特性

Down症候群	高IQ児は物まね上手、陽気、社交的。低IQ児は素直だが怒りっぽい。
結節性硬化症	しばしば自閉症様。無表情。
Chiari奇形(二分脊椎)	陽気、社交的、おしゃべりだが浅薄、意欲・集中力に乏しい。
Turner症候群	動作性IQ低下。言語は良いが数学が苦手。
鉛中毒	注意散漫、衝動性、多動?

