

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床（2003）別冊 精神医学症候群II (39):122-124.

【精神医学症候群 II】毒物起因性睡眠障害

田村義之；千葉茂

「日本臨床」2003年別冊 精神医学症候群（Ⅱ）

「毒物起因性睡眠障害」

田村義之 千葉 茂

## 1. 概念・定義

毒物とは、生体機能に対して負の作用（有害作用、毒性）をもつ化学物質のことであり、化学物質の毒性によって惹き起こされた病態（疾病）を中毒と呼ぶ。毒物起因性睡眠障害（toxin-induced sleep disorder）とは、毒物によって生じる睡眠障害、あるいは化学物質の中毒によって起こる睡眠障害と定義される。現在、化学物質は約 400 万種類ある。このうち実際に用いられているのは約 5 万種類であり、毒性に関する情報が得られているのはさらにその半数である。ただし、ほとんどの化学物質は用量によっては毒物になりうるし、また、曝露または吸収された化学物質の量や濃度によっても出現する作用は異なる。

本稿で扱う化学物質、すなわち毒物とは、一般に工業用薬品と呼ばれる重金属と、農薬・殺虫剤として用いられる有機リンである。重金属には、水銀、鉛、ヒ素および銅などがある。これらの物質は全身性あるいは局所性に毒性を発現するが、とくに化学物質やその代謝産物が血液脳関門を通過する場合には標的器官として中枢神経系の障害が出現しやすく、意識障害や知覚障害などの精神症状とともに不眠や傾眠がみられることがある。しかし、睡眠障害が前景に立つことは少なく、その他の身体症状に随伴して出現することが多い。重金属中毒は、その原因物質を職業上、日常的に使用している者に多く認められ、職業病としての慢性中毒が多い。一方、有機リン中毒は、自殺企図や他殺目的での使用、あるいは事故による急性中毒が多い。

## 2. 原因物質

### a. 水銀

水銀は無機水銀と有機水銀に大別され、無機水銀はさらに単体（金属）と無機水銀化合物に分類される。これら 3 つの形態は、それぞれ異なる毒性を持つ。無機水銀化合物（塩化水銀など）は腎毒性が強く、中枢神経症状は稀である。毒物起因性睡眠障害の原因となるのは、主に金属水銀と有機水銀である。

#### 1) 金属水銀

常温で唯一の液体金属であり、揮発性が高い。水銀中毒は、水銀鉱山で働く坑夫などにみられる職業病として古くから知られている。とくに慢性中毒の場合、すなわち、 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 以下の低濃度曝露（作業現場の汚染基準は  $0.05\text{ mg}/\text{m}^3$ ）においても、振戦、歯肉口内炎、精神症状が出現する。その精神症状は mercurial erethism と呼ばれ、不眠、食欲低下、記憶障害、抑うつ状態がみられる。水銀蒸気は血液脳関門を通過した後にチオール（SH）基と反応して、細胞膜のイオンチャンネルを障害する。生物学的半減期は、約 60 日と長く、曝露中止から 16 年後の剖検脳でも高濃度の水銀が残存していた症例も報告されており、睡眠障害が曝露中止後も長期的に持続する可能性もある。

#### 2) 有機水銀

よく知られているのは、1953 年に熊本県水俣市で発生した水俣病の原因物質であ

るメチル水銀である。その主な標的器官は中枢神経系であり、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  の経口摂取により、数週間から数ヶ月で様々な症状が出現する。主要症状は運動失調、球心性視野狭窄、難聴、言語障害、末梢知覚障害などであり、これらは脳の選択的障害部位による。また、非特異的的症状として、集中力低下、倦怠感、不眠などの睡眠障害が認められる。これらは、メチル水銀の蛋白合成能の障害や酸化的障害による可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

#### b. 鉛

無機鉛は主に蓄電池として使用されているほか、合金（真鍮）、はんだなどの材料や工業用塗料、陶器の上薬に添加されている。また、アルキル鉛（四エチル鉛、四メチル鉛）はガソリンの添加剤として使用される。

無機鉛中毒は経口摂取によって起こり、急性中毒よりも亜急性または慢性中毒のほうが多い。成人では摂取した鉛の10%しか吸収されないが、児童では摂取量の50%が吸収される点に注意しなければならない。軽症の場合（血中鉛濃度  $25\text{--}60 \mu\text{g}/\text{dl}$ ）には、全身倦怠感、悪心、食欲低下、易刺激性とともに不眠が出現する<sup>7)</sup>。中等症（血中鉛濃度  $60\text{--}80 \mu\text{g}/\text{dl}$ ）では腎尿細管障害がさらに出現し、重症（血中鉛濃度  $80 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以上）になると、腹部痙痛や末梢性運動神経障害のほか、頭痛、せん妄、運動失調、けいれん発作、昏睡など鉛脳症を呈するようになる。一方、アルキル鉛は皮膚からも吸収され、脂溶性であるため中枢神経系に容易に移行する。このため、急性中毒時には頭痛、錯乱、意識混濁、幻覚・妄想などがみられ、また、慢性中毒時にも感情障害や分裂病様症状を示す<sup>8)</sup>。いずれの中毒時にも不眠などの睡眠障害が出現する。

中枢神経症状の発現機序については、細胞内情報伝達系におけるカルシウムの調節障害<sup>9)</sup>、あるいは血液脳関門に重要な役を担っているアストログリアの機能障害<sup>10)</sup> が関連していると考えられる。

#### c. ヒ素

ヒ素は、古くから知られた毒物であり、ヨーロッパでは16世紀からしばしば他殺目的に使用されてきた。最近では、1955年6月に西日本で発生した「森永ヒ素ミルク事件」、1998年7月に和歌山市で発生した「ヒ素入りカレー事件」などが記憶に新しい。ヒ素は土壌中など自然環境中に広く存在しており、主に無機ヒ素系農薬と工業用品の原料、防腐剤、殺虫剤として使用されている。無機ヒ素は、種々の生体細胞酵素の活性部分に存在するチオール（SH）基と親和性が高く、酵素活性を阻害することにより強い毒性を示す。

急性中毒は、無機ヒ素の経口摂取が多く、1時間後に消化器症状（腹痛、嘔吐、咽頭部の灼熱感）が出現する。さらに、数時間後には中枢神経症状（傾眠、せん妄、けいれん発作、昏睡）が出現する。一方、慢性中毒は、全身倦怠感、皮膚症状（色素沈着、角化症、Mees線）、知覚障害、貧血など多様な症状が認められるが、脳症は比較的稀である。

#### d. 銅

銅は酵素の構成要素として生命維持に必須の重金属であるが、一方で蛋白の酸化、脂質の過酸化を介して毒性を示す。急性中毒としては、硫酸銅の経口摂取では消化器症状（嘔

気、嘔吐、腹痛)や腎障害、銅フューム・銅ダストの経気道的曝露では上気道炎や金属熱がみられる。慢性中毒の報告はほとんどないが、銅鉱山の坑夫に不眠と頭痛の頻度が高いという報告がある<sup>5)</sup>。

#### e. 有機リン

現在、農薬として製造・市販されている、毒性の低いフェニトロチオン、ジクロルボス、マラチオンなどの有機リン剤は不揮発性の物質である。自殺企図によるこれらの急性中毒は日常診療で遭遇する頻度が高い。

1994年と1995年に本邦で起きた松本サリン事件および地下鉄サリン事件において、多数の中毒患者を発生させたサリンは、無臭、無色ないし淡褐色の液体であり、揮発性が高く、毒性の強い有機リン剤である。

急性中毒の症状は、経口的曝露の約1～2時間後、経皮的曝露の数時間後に出現することが多い。アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害し、過剰に蓄積したアセチルコリンが神経接合部のアセチルコリン受容体に結合することによる。中枢神経系にはムスカリン性受容体がニコチン性受容体の約10倍存在するため、中等症(血清コリンエステラーゼ値が正常下限の25～100%)では、ムスカリン様作用として不安・焦燥感、興奮および不眠が出現する。重症(血清コリンエステラーゼ値が正常下限の25%未満)では、意識混濁(傾眠)、昏睡、けいれん発作が出現する。一方、有機リン殺虫剤の長期曝露後でも不眠や嗜眠などの軽微な症状を呈することが報告されている<sup>4)</sup>。

有機リン中毒患者の睡眠障害については、中途覚醒が多く、stage1の増加、レム潜時の短縮を示すという報告<sup>1)</sup>、レム睡眠の減少を示したという報告<sup>2)</sup>がある。

### 3. 診断

睡眠障害国際分類による診断基準<sup>6)</sup>を表1に示す。

まず、毒物による中毒であることを診断しなければならない。そのためには患者本人および家族、その他の関係者から頭在あるいは潜在している曝露歴(職場環境など)について詳細に情報聴取する必要がある。睡眠障害は非特異的な症状であり、原因物質の同定は、それぞれの毒物に特徴的な睡眠障害以外の臨床症状および検査所見から診断する。この点については、他の文献を参照されたい。

### 4. 治療

生死にかかわる場合には、一般救急処置と身体管理、解毒剤の投与など中毒に対する治療を行う。また、自殺企図による場合は、背景にある精神疾患に応じて精神療法と向精神薬による薬物療法が必要である。身体症状が改善しても不眠が持続する場合には、対症療法として睡眠剤の投与を行う。

キーワード: 水銀、鉛、ヒ素、有機リン、睡眠障害

## 文献

- (1) 種田真砂雄ほか: 有機リン中毒の脳波. 臨床脳波 16: 476-482, 1974.
- (2) Wood W, et al.: Implication of organophosphate pesticide poisoning in the plane crash of a duster pilot. *Aerospace Med* 10: 1111-1113, 1971.
- (3) Sarafian T, Verity MA: Oxidative mechanisms underlying methyl mercury neurotoxicity. *Int J Dev Neuroscience* 9: 147-153, 1991.
- (4) Gershon S, Shaw FH: Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 1: 1371-1374, 1961.
- (5) Borodulin-Nadzieja L, Gosk A: Pseudoneurotic syndromes in copper mine workers. *Med Pr* 43: 105-108, 1992.
- (6) American Sleep Disorders Association: International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual, American Sleep Disorders Association, Rochester, Minnesota, 1997.
- (7) Repko JD, Corum CR: Critical review and evaluation of the neurologic behavioral sequelae of inorganic lead absorption. *Crit Rev Toxicol* 6: 135-187, 1979.
- (8) Chang LW: The neurotoxicology and pathology of organomercury, organolead, and organotin. *J Toxicol Sci (Suppl)* 4: 121-151, 1990.
- (9) Petit TL, et al.: Altered sensitivity to NMDA following developmental lead exposure in rats. *Physiol Behav* 52: 687-693, 1992.
- (10) Laterra J, et al.: Inhibition of astroglia-induced endothelial differentiation by inorganic lead: a role for protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10748-10752, 1992.

表 1. 毒物起因性睡眠障害の診断基準<sup>6)</sup>

- A. 不眠あるいは過度の眠気の訴え。
- B. 環境に毒物（例えば、重金属あるいは有機毒物など）が存在すること、あるいは毒物の摂取に伴って、訴えが生じる。
- C. 睡眠ポリグラフ所見が次のことを示す。
  - 1. 入眠潜時の延長、睡眠効率の低下、頻回の覚醒あるいは早朝覚醒。あるいは、
  - 2. MSLT が過度の眠気を示す。
- D. 訴えを説明するために、毒物による障害以外の精神医学的あるいは内科的障害の証拠がないこと。
- E. 不眠あるいは過度の眠気の訴えをひき起こす他の睡眠障害に関する診断基準に合致しないこと。

最小限基準：A+B+D+E