



1-ブロモプロパン中毒による失調性歩行障害を呈した1例

森嶋 悠人¹⁾ 深尾 統子¹⁾ 土屋 舞¹⁾
羽田 貴礼¹⁾ 新藤 和雅^{1)*} 瀧山 嘉久¹⁾

要旨：症例は55歳男性。9ヶ月前から両下肢優位の感覚障害、歩行障害を認め、緩徐に進行した為に当院に入院した。神経学的所見では、下肢優位の四肢異常感覚、両下肢痙縮、開脚歩行を認めた。検査では、軽度高CI血症と腓骨神経伝導速度低下を認めたが、頭部・脊椎MRIや髄液検査は異常なかった。職歴聴取で、1-ブロモプロパン（1-bromopropane, 以下1-BPと略記）を用いた金属洗浄業務の長期間従事が判明し、血清臭素を測定したところ175.6 mg/l（基準値：5以下）と上昇を認め1-BP中毒と診断した。曝露回避で血清臭素は低下したが歩行障害は残存した。原因不明の四肢感覚障害、歩行障害では、職歴を確認し血清臭素測定を検討する必要があると考えられた。

Key words：1-ブロモプロパン、高臭素血症、失調性歩行障害、痙縮、労働衛生管理

はじめに

1-ブロモプロパン（1-bromopropane, 以下1-BPと略記）は、工業領域で使用される有機臭素化合物である。環境保護の観点からオゾン破壊性を持つフロン系物質に代わり普及し、本邦においても製造業における金属部品の洗浄やドライクリーニングに利用されている。ヒトに対する神経毒性は以前から指摘されているものの¹⁾²⁾、その危険性は十分に周知されているとは言い難い。今回、我々は緩徐進行性の四肢感覚障害、歩行障害、痙縮までの神経症状を呈し、1-BP中毒と診断した症例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：55歳、男性。製造業勤務

主訴：歩行時のふらつき、下肢の感覚が鈍い

既往歴：2018年、工作中に工業用の金属洗浄剤で両上肢皮膚を損傷したが、近医皮膚科で加療を受け後遺症は無かった。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：機会飲酒、喫煙は20本/日。

内服歴：今回の症状が出現して以降、近医でリマプロストアルファデクス 15 µg/day、エペリソン 150 mg/day、プレガバリン 150 mg/dayの内服を継続。

現病歴：54歳時に会陰部と両足底の異常知覚、尿失禁が出現した。近医で腰椎MRIを撮影したが、軽度の椎間狭窄を認

めるのみで原因は不明であった。発症2ヶ月後から歩行時にふらつき、足を引き摺るようになった。発症8ヶ月後に右足底で車のブレーキを踏む感覚が分からなくなった。屋内は伝い歩きとなり、仕事を休職した。近医を再び受診し全脊椎MRIを再検したが、異常は認めず、その翌月に当院紹介となり、精査目的に当院へ入院した。

入院時現症：身長169.0 cm、体重65.0 kg、BMI 22.8、体温36.6°C、血圧114/63 mmHg、心拍数67/分。整。胸腹部は異常なく、皮疹は認めなかった。神経学的には、意識は清明、高次脳機能障害はなかった。脳神経では、左右注視時に水平性眼振を認め、構音障害はなかった。運動系は、四肢徒手筋力テストは全て5であり、深部腱反射は、上肢は正常であったが、両下肢は亢進し、足関節では偽クローヌスを認め、Babinski徴候は左で陽性であった。感覚系では、右前腕と両下肢で遠位優位の触覚・温痛覚低下を認め、体幹は両側Th7~11レベルでビリビリとした異常知覚と触覚低下を、会陰部のS3~5領域に異物で押されているような異常知覚を認めた。なお、入院前の当院初診時は、左上肢にも右上肢と同様の感覚障害を認めていたが、入院時には改善していた。位置覚は正常であったが、振動覚は両下肢で消失していた。自律神経に関しては、夜間頻尿を認めたが、尿失禁については、当院初診前に改善したとこのことであった。錐体外路系は異常なく、協調運動では、指鼻指試験や手回内回外試験は異常なく、踵膝試験は両側とも拙劣であったが、視覚補正で容易に改善されるため、深部覚障害による異常と考えられた。歩行は痙性か

*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科学講座〔〒409-3898 山梨県中央市下河東1110〕

¹⁾ 山梨大学医学部神経内科学講座

(Received July 27, 2022; Accepted October 5, 2022; Published online in J-STAGE on December 24, 2022)

臨床神経 2023;63:27-30

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001799

つ開脚歩行で不安定であり、軽介助が必要であった。Romberg 徴候は陽性であった。

検査所見で、血算・凝固は正常で、生化学は肝腎機能・甲状腺などで異常を認めなかったが、電解質において Cl は 113 mmol/l (基準値: 108 以下) と軽度上昇を認めた。感染症は梅毒、HTLV-1、HBV、HCV 陰性で、各種膠原病・血管炎関連抗体は、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗アクアポリン 4 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA を測定したがいずれも陰性であった。ビタミン B1、B12、葉酸、ACE は正常範囲であった。脳脊髄液検査では、細胞数 1/μl (単核球)、蛋白 37 mg/dl、IgG-index 0.52、ミエリン塩基性蛋白 <40 pg/ml、オリゴクローナルバンド陰性と異常を認めず、可溶性 IL-2 レセプターは血清・髄液ともに正常であった。頭部単純 MRI と全脊髄造影 MRI には異常なかった。末梢神経伝導検査では、右腓骨神経で軽度の潜時延長 (遠位潜時 5.3 ms、近位潜時 13.6 ms) と伝導速度の低下 (35.3 m/s) を認めたが、CMAP の振幅、持続時間は正常であり、他の上下肢末梢神経には異常はなかった。F 波は異常を認めなかった。体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential、以下 SEP と略記) および運動誘発電位 (MEP) は施行できなかった。

入院後経過: 神経学的所見からは末梢神経、錐体路、円錐部～円錐上部の障害が疑われたが、MRI では大脳、脳幹、脊髄の異常所見はなく、一般血液検査、髄液検査もこれらの障害を支持する所見はなかった。末梢神経伝導検査では、軽度の下肢脱髄を示唆する所見が得られたのみであった。詳細な職歴聴取を行ったところ、患者が金属部品を洗浄する業務に約 3 年間、週 40 時間従事しており、そこで臭素系洗浄剤である 1-BP を主成分とする製剤を常用していることが判明した。なお、既往歴にある 2018 年の皮膚損傷もこの製剤によるものであった。そこで入院時点 (休職から 31 日目) の血清を用いて血清臭素 (Br) の測定を依頼したところ、Br 175.6 mg/l (基準値: 5 以下) と著明な上昇が確認された。また、入院 15 日目 (休職 45 日目) の血清では Br 109.2 mg/l まで低下していた。慢性の経過で進行し、休職後は症状が改善傾向であることや、1-BP の長期曝露歴があり、実際に血清 Br 濃度が異常高値を認め時間経過で低下傾向を示していること、他疾患が否定的であることから、1-BP 中毒と診断した。入院後も症状は自然経過で改善し、不安定ながら独歩可能となり、Romberg 徴候は陰性化した。触覚・温痛覚障害は、右上肢はほぼ改善したが、開脚歩行は改善したが痙性歩行障害は 1 年後にも残存した。下肢振動覚はわずかに知覚可能となった。

考 察

本症例では、下肢優位の痙縮、歩行障害、感覚障害を認め、画像所見に異常は認めなかったが、腓骨神経の軽度脱髄を認めた。職歴から本症を疑い、高 Cl 血症、高 Br 血症を認め他疾患が否定的であることから診断に至った。1-BP は工業領域で使用されている有機臭素化合物である。神経毒性が 1998

年に動物実験で報告されており¹⁾、翌年には Sclar がヒトでも報告している²⁾。本症の多くは、工場労働者が不適切な環境管理により 1-BP に曝露することで発症する。2007 年には米国の同一工場で同時期に 6 名が発症した報告もされており³⁾、換気や防護の不備が指摘されている。

1-BP 中毒の症状は下肢主体であり、感覚は触覚・温痛覚・深部覚いずれも障害される。また軽症例を除けば、腱反射亢進や痙縮を伴う症例が多く²⁾³⁾、上位運動ニューロン障害の合併も示唆される。神経所見が下肢痙縮を認めるも歩行障害は感覚性運動失調であり、上肢には症状が乏しいことから胸髄主体の脊髄側索、後索の障害と思われる。本症例においては、会陰部の感覚障害、排尿障害、下肢痙縮といった所見を認めており、末梢神経障害のみならず錐体路、円錐部や円錐上部の障害の合併が示唆された。Sclar の報告した重症例²⁾でも排尿障害を認め、また腰髄レベルの MRI 画像異常や、SEP で腰髄以遠の異常を認めており、円錐部の障害があったことが示唆される。しかし本症例を含め、多くの報告では脊椎 MRI など画像上の異常を認めていない。他に検査所見で異常が示された例として、既報では腓腹神経で病理学的に大径有髄線維優位の軸索障害を認めた報告があり⁴⁾、本症における深部感覚障害・感覚失調性歩行は末梢神経障害が主病態である可能性がある。これらの報告から、1-BP 中毒は、軽症例は末梢神経障害のみに留まるものの、症状進行に伴い中枢 (下位脊髄) の錐体路や脊髄後索にも障害が及び、さらに重症化した際に初めて中枢神経の画像的・電気生理学的異常が検出されるようになる可能性も考えられるが、本症の中枢神経毒性に関する報告は少なく、今後の症例蓄積が期待される。

ヒトにおける 1-BP 中毒患者の既報^{2)~5)} と、本症例を比較した表を示す (Table 1)。血清 Br が同じハロゲン族である Cl の機械測定に影響を与えるため、多くの症例で偽高 Cl 血症を伴う⁶⁾。本邦では血清 Br 測定は容易ではないが、Cl は殆どの施設で測定可能であるため、1-BP 中毒患者のスクリーニングに有用である可能性がある。Case8 や本症例の血清 Br は、他の症例と比較すると低値である。これは、1-BP への最終曝露から測定まで case8 では約 2 ヶ月を、本症例では約 1 ヶ月を要したため血中濃度が既に低下したものと考えられる。なお、臭化物イオンの血中半減期はラットで 4.7~15 日であり、また曝露量が多いほど半減期が短縮することが示されている⁷⁾。本症例は不十分な換気下で、ごく簡易的な防護のみで作業を行っていたことが判明しており、労働衛生管理に問題がある可能性が考えられた。根本的な治療は曝露回避であり、他の治療介入として補液負荷³⁾ や経口ステロイド投与²⁾、IVIg 投与⁴⁾ などが報告されているが、いずれも治療効果は無効あるいは不明と報告されている。症状の完全回復は稀で、多くは症状が残存する³⁾。また、発症後 1 年経過してから記名力低下、注意力障害が出現し、遅発性の認知機能障害を示唆する症例も報告されている³⁾。本症例は休職後に尿失禁、左上肢の感覚異常は速やかに改善し、他肢の感覚障害や痙性歩行も改善傾向を示したが、やはり症状の完全な回復は得られなかった。今後、残存症状の経過観察に加え、認知機能低下の遅発

性の出現がないか慎重な経過観察が必要と考えられた。原因不明の四肢筋力・感覚低下、痙縮、歩行障害例では、職歴や高 Cl 血症の有無を確認し、1-BP 中毒が疑われる場合には血清 Br 測定を検討する必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 239 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Yu X, Ichihara G, Kitoh J, et al. Preliminary report on the neurotoxicity of 1-Bromopropane, an alternative solvent for chlorofluorocarbons. *J Occup Health* 1998;40:234-235.
- 2) Sclar G. Encephalomyeloradiculoneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:199-202.
- 3) Majersik JJ, Caravati EM, Steffens JD, et al. Severe neurotoxicity associated with exposure to the solvent 1-bromopropane. *Clin Toxicol* 2007;45:270-276.
- 4) 寒川 真, 塩山実章, 鈴木秀和ら. 1-Bromopropane 曝露による中毒性神経障害の一例. *産業医学ジャーナル* 2013;36:16-21.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic illness associated with occupational exposure to the solvent 1-bromopropane--New Jersey and Pennsylvania, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1300-1302.
- 6) 関口光夫. クロールイオン. *化学と生物* 1991;29:111-118.
- 7) Ishidao T, Kunugita N, Fueta Y, et al. Effects of inhaled 1-bromopropane vapor on rat metabolism. *Toxicol Lett* 2002;134:237-243.

Abstract

A case of ataxic gait disturbance due to 1-bromopropane neurotoxicity

Yuto Morishima, M.D.¹⁾, Toko Fukao, M.D.¹⁾, Mai Tsuchiya, M.D., Ph.D.¹⁾, Takanori Hata, M.D.¹⁾, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, University of Yamanashi

A 55-year-old man presented a slowly progressive sensory disorder, predominantly in both lower limbs, and gait disturbance. Neurological examinations revealed abnormal sensation and spasticity in both lower limbs, and a wide-based gait. Although examination revealed mild hyperchloremia and decreased motor conduction velocity in the peroneal nerve, head and whole spine MRI, and spinal fluid examination were normal. His job history revealed he had been engaged in metal cleaning work using 1-bromopropane (1-BP) for three years. His serum bromide concentration was increased to 175.6 mg/l (standard value: 5 or less), so we diagnosed him as having 1-BP neurotoxicity. The serum bromide concentration decreased after avoidance of exposure to 1-BP, but the gait disturbance remained. It was considered that we should obtain a detailed job history and measure the serum bromide concentration in patients with a sensory disorder in the extremities and gait disturbance of unknown origin.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:27-30)

Key words: 1-bromopropane, hyperbromemia, ataxic gait, spasticity, occupational health program