

# 水俣病患者の経年的変化および自然史の把握

主任研究者 植田光晴（熊本大学病院 脳神経内科 講師）

## 研究要旨

後天性水俣病の主要症状は感覚障害、視野狭窄、難聴、構音障害、振戦、運動失調である。これらの神経症状は、水俣病の発症当時に認められたものであり、公式確認から60年以上が経過した現時点において、これらの神経症状が残存しているのかは明らかになっていない。そこで、水俣病発生当時に認めた主要症状が現在も残存しているかを明らかにするため、水俣病発症当時の神経所見と現在の神経所見を比較した。胎児性・小児型水俣病では、発症時にみられた構音障害や錐体路徴候が現在も残存していた。一方、成人型水俣病では感覚障害は残存していた。今後、水俣病患者を診療するにあたり、これらの神経所見の特徴に留意すべきであると考えられた。

キーワード：水俣病、錐体路徴候、感覚障害

研究者協力者 植田明彦（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野 助教）

## I 研究目的

（昨年度までの本事業での研究の結果概要）

小児性水俣病患者の神経症候は主に失調痙縮型であり、胎児性水俣病患者では、痙縮強直型、失調痙縮型、知能障害型と多彩な臨床像を示すことを明らかにした。胎児性患者の神経所見は左右対称であり、神経症候の左右差は加齢性疾患の合併を疑う所見であった。

胎児性や小児性水俣病患者では運動失調や錐体路徴候などの中核症状に加え、視空間脳機能が低下していることを示してきた。

以上を基に本年度は以下の研究を行った。

## II 研究方法

診察の協力が得られた16例（胎児・小児性：7例、成人型：9例）を対象として、当時の神経所見と現在の神経所見を比較した。

評価項目としては、知能、視野、聴力、言語、舌運動、四肢の筋力、上肢の振戦（姿勢時振戦、企図振戦）、四肢の協調運動（反復拮抗運動、指鼻試験、膝踵試験）、四肢の感覚障害、錐体路徴候（腱反射亢進、病的反射）、立位保持、普通歩行、継ぎ足歩行とした。

知能評価は、過去の記録から知能障害の程度を推定した。現在においては、日常生活動作と診察時のコミュニケーションの状況から推定した。推定される知能障害の程度を大嶋分類の最重症、重症、中等症、軽症のいずれに該当する状態か判定して、両者を比較した。

(倫理面への配慮)

対象患者は水俣病患者であり、調査を行うにあたり、患者の日常生活を妨げないように十分配慮した。患者にとって、問診や神経診察への協力する必然性がない状況での診察であるため、患者の心情に十分配慮し、医師患者関係の構築に努めた。

### III 研究結果

胎児・小児性水俣病患者 7 例（男性 3 例、女性 4 例、平均年齢  $64 \pm 8.7$  歳）であった。

胎児性・小児性水俣病の神経所見		当時	現在
年齢		$23.8 \pm 9$ 歳	$64 \pm 8.7$ 歳
知能障害	重度精神発達遅滞	5/7	3/7
脳神経	視野狭窄	0/7	0/7
	難聴	1/7	0/7
	構音障害	5/7	3/7
	舌運動不良	3/7	3/7
運動	筋力低下	1/7	0/7
振戦	姿勢時振戦	0/7	3/7
	企図振戦	0/7	0/7
運動失調	反復拮抗運動障害	2/7	2/7
	指鼻試験異常	0/7	0/7
	膝踵試験異常	1/7	0/7
感覚	四肢の異常感覚	1/7	1/7
反射	錐体路徴候	4/7	4/7
立位・歩行	立位障害	0/7	3/7
	普通歩行障害	2/7	0/7
	継ぎ足歩行障害	2/7	3/7

居住地域は水俣沿岸部が3例、水俣内陸部1例、芦北1例、その他2例であった。  
 当時の平均年齢は23.8±9歳であった。知能障害は全例に認められた。重症精神遅滞が5例で中等症が2例であった。言語障害は、当時では7例中6例と高頻度にみられ、現在も7例中6例が残存していた。本症に特徴的な舌運動障害を伴う構音障害が認定時に3例にみられ、2例は現在も残存していた。振戦や四肢の協調運動障害では、反復拮抗運動障害が、当時と現在ともに2例みられるだけであったが、錐体路徴候が当時に7例中4例にみられ、現在も4例に残存していた。普通歩行障害は当時では7例中2例にみられ、現在では7例中3例に見られた。

成人型水俣病患者9例（男性1例、女性8例、当時の平均年齢は49.6±5歳であり、現在の平均年齢は90.8±6歳であった。）居住地域は、水俣沿岸部が1例、水俣内陸部が1例、津奈木が1例、獅子島1例であった。

---

成人型水俣病の神経所見

---

		当時	現在
年齢		49±5 歳	90±6 歳
知能障害	重度精神発達遅滞	0/9	0/9
脳神経	視野狭窄	1/9	0/8
	難聴	1/9	1/9
	構音障害	0/9	0/8
	舌運動不良	0/9	0/8
運動	筋力低下	0/9	0/8
振戦	姿勢時振戦	4/9	1/8
	企図振戦	3/9	1/8
運動失調	反復拮抗運動障害	3/9	3/8
	指鼻試験異常	2/9	2/8
	膝踵試験異常	3/9	1/8
感覚	四肢の異常感覚	9/9	5/6
反射	錐体路徴候	1/9	0/6
立位・歩行	立位障害	0/9	6/9
	普通歩行障害	0/9	8/9
	継ぎ足歩行障害	3/9	9/9

---

成人型では、当時に視野狭窄が9例中1例に見られた。難聴は、当時に1例、現在も1例に見られた。構音障害や舌運動の低下は当時および現在でも見られなかった。振戦は当時に4例（姿勢時振戦：4/9例、企図振戦：3/9例）に見られたが、現在では、姿勢時振戦と企図振戦がともに1例に見られた。感覚障害が当時では全例に見られ、現在でも大多数にみられた。立位・歩行では、当時に、立位保持障害や普通歩行障害が見られた例はなかったが、現在では、9例中6例に立位保持障害、9例中8例に普通歩行障害が見られた。つぎ足歩行障害が当時でも9例中3例に見られたが、現在では全例で継ぎ足歩行ができなかった。

#### IV 考察

今回の調査では、胎児性・小児性水俣病では、言語障害と錐体路症候が、当時と現在の両者で高頻度に見られた。胎児性・小児性水俣病患者は現在、60～70代後半に達しており、加齢性の神経疾患や頸椎症などの脊椎疾患に罹患しやすい年齢になっている。筋萎縮性側索硬化症や大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症などの神経変性疾患の臨床診断は神経症候の組み合わせにと除外診断により診断される。特に筋萎縮性側索硬化症では、錐体路徴候などの上位運動ニューロン徴候と筋萎縮などの下位運動ニューロン徴候の組み合わせにより診断されるため、潜在的に錐体路徴候が残存する胎児性・小児性水俣病患者では、下位運動ニューロン徴候の所見が新たに加わっただけで、一見すると上位運動ニューロン徴候と下位運動ニューロン徴候が合わさった所見のようにみえる。また、頸椎症の臨床診断においても、手術を必要とする頸椎症性脊髄症と対症療法を主体とした頸椎症性神経根症の鑑別でも、錐体路徴候の有無が両者の鑑別の決め手になっている。潜在的に錐体路徴候が残存しているところに、筋萎縮や筋力低下など神経根症の症状が加わっただけで、あたかも頸椎症性脊髄症のような神経症状にみえてしまう。そこで、胎児期、小児期曝露の患者には潜在的に構音障害や錐体路徴候が残存しているという情報を認識しておくことで、これらの誤認を防ぐ事ができる。したがって、水俣病患者に見られる潜在的な神経所見を把握することで、加齢性疾患合併時に適確な臨床診断に至ることができ、水俣病患者に適切な診断と対処を施すことができる。

協調運動障害は成人型水俣病の主要な症候であり、胎児性や小児性水俣病の診断にも重要な所見とされているが、今回の対象とした胎児性小児性水俣病認定患者では、当時と現在の両者で低頻度であった。協調運動障害の臨床診断は客観的な評価がやや難しい部分があり、軽度の協調運動障害を有意所見ととらえるか否かは検者間で異なることもある。このことが協調運動障害の陽性率に影響を与えている可能性もあるため、より客観的な評価方法により、経年的な変化を比較する必要がある。直線引きや氏名の書字などは記録に残す事ができ、経年的な変化を比較する方法としては、有用な手段であるため、協調運動障害の経年的な変化には、書字試験を用いた評価方法により実施すべきであると考えられた。

振戦は後天性水俣病の主要徴候であり、今回の調査対象では当時の成人型水俣病患者で高頻度に見られたが、現在も永続している症例は1例のみであった。姿勢時振戦と企図振戦

が特徴的であり、特に企図振戦は小脳障害を反映しているため、水俣病の臨床診断に重要な所見と考えられる。水俣病の臨床診断基準は剖検による所見との対比で確立されたものであり、小脳の顆粒細胞層の障害が本症に特異的な所見である。この小脳障害の所見は、水俣病がメチル水銀中毒症と同定された経緯から、小脳障害を反映する企図振戦は水俣病の臨床診断に重要な所見である。本調査では、長期経過により姿勢時振戦、企図振戦ともにその程度が軽減する可能性があるが、この神経所見も検者間の不一致が生じる可能性があるため、協調運動障害の評価と同様、書字試験（直線引きテスト）での客観的な評価方法での経年的な違いを確認する必要があると考えられた。

感覚障害は後天性水俣病の初発症状として最も重要なものであり、四肢末端の感覚障害で、ポリニューロパチー型の感覚障害を認める。本調査では、胎児・小児型では低頻度であったが、成人型では当時、現在ともに高頻度に見られた。個別評価では、自覚的しびれに乏しく、痛覚鈍麻や振動覚低下など他覚的所見が優位であった。

胎児性・小児型も、成人型も大多数では、当時の神経所見が現在も残存しており、加齢に伴い、立位障害や歩行障害などの日常生活動作が年齢相応に悪化していた。同世代の患者と比べ、日常生活動作が短期間で著しく低下した症例もあり、その原因については今後、個別に検討する必要があると考えられた。

## VI 今後の計画

神経症状の増悪を認めた症例について個別に評価する。

研究協力の得られた患者について、追加調査を実施する。

神経系以外の臓器障害について評価する。

## 本研究に関する現在までの研究状況、業績

特記事項なし

## 引用文献

- 1) Makoto Futatsuka. Effects of methylmercury exposure on junior high school children born in 1955-58 near Minamata bay. Environmental sciences 2001; 8: 521-531.
- 2) 原田義孝. 胎児性（先天性）水俣病. 熊本大学医学部水俣病研究班 編. 水俣病 有機水銀中毒に関する研究. 熊本: 1976
- 3) Akihiro Igata. Clinical aspects of Minamata disease, pp41-57 Neurological aspects of methylmercury poisoning in Minamata. Recent advances in Minamata disease studies. Edited by Tadao Tsubaki and Hitoshi Takahashi.
- 4) Komyo Eto, Hidehiro Tokunaga, Kazuo Nagashima, Tadao Takeuchi. An autopsy case of minamata disease (Methylmercury poisoning)- pathological viewpoints of peripheral nerves. Toxicologic pathology 2002; 30: 714-722.
- 5) Komyo Eto, et al. Differential diagnosis between organic and inorganic mercury poisoning in

human cases-The pathologic point of view. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 666.

- 6) Makoto Futatsuka, Takao Kitano, Masahiro Shono, Megumi Nagano, Junji Wakamiya, Kenichiro Miyamoto, Masanori Nakawaga, Tsukasa Inaoka, Yoshiharu Miyamoto, Masanori Nakagawa, Kimiyoshi Arimura, Misuhiro Osame. Long-term follow up study of health status in population living in methylmercury polluted area. *Environmental Sciences* 2005; 12: 239-282.

# Neurological findings of patients with Minamata disease (MD) in a half century after methylmercury exposure

Akihiko Ueda<sup>1</sup>, Mitsuharu Ueda<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University*

Keywords: Minamata disease, pyramidal signs, sensory disturbance

## Abstract

Minamata disease is caused by methylmercury. Major symptoms are sensory disturbance, cerebellar ataxia, visual disturbance, and hearing loss. These symptoms occurred after patients were exposed to methylmercury and persisted for several years. However, it has been unknown whether these symptoms have persisted or not.

In this study, to elucidate whether major symptoms including sensory disturbance, cerebellar ataxia, visual disturbance, and hearing loss have persisted or not, we compared neurological findings of patients with Minamata disease in 1970s with those in 2010s.

We investigated 16 patients with Minamata disease including 7 patients with infant and child type of Minamata disease and 9 patients with adult type of Minamata disease. Five of 7 patients with infant type and child type of Minamata disease had dysarthria and pyramidal signs. All of them have persisted those symptoms. All the patients with adult type of Minamata disease had sensory disturbance. In 5 of 6 patients with adult type of Minamata disease, sensory disturbance have persisted.

Although further studies should be needed to confirm whether neurological findings of patients with Minamata disease might change or not, pyramidal signs in infant type and child type of Minamata disease have persisted. The information is useful to avoid misdiagnosing cervical spondylotic radiculopathy as cervical spondylotic myelopathy, when patients with Minamata disease suffer from cervical spondylosis.