

# 水俣病患者の脳構造・機能の画像解析研究

主任研究者 平井 俊範

熊本大学大学院生命科学研究部 放射線診断学講座 教授

## 研究要旨

本研究では小脳のみの特化した精密な小脳容積の定量解析を行った。年齢と性別をマッチさせた水俣病患者 30 例（成人型 10 例、小児型 10 例、胎児型 10 例）、およびコントロール健常者 105 例を対象とした。水俣病患者の小脳の部位別・患者亜型別の形態変化を明らかにするために、小脳の自動容積推定ソフト (ACAPULCO) を用いて成人型、小児型、胎児型の各群で水俣病被検者と健常被検者の間で領域ごとの容積を比較した。成人型及び胎児型の水俣病では、小脳後葉の半球に左右対称性の萎縮を認めた。また、小児型の水俣病では、小脳白質、小脳虫部中央部に加えて、小脳前後葉の半球に概ね左右対称性の萎縮を認めた。

キーワード: 水俣病、MRI、画像統計解析、小脳

## 研究者協力者

中村政明（国立水俣病総合研究センター臨床部 総合臨床室長）

阿部 修（東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線診断学専攻分野 教授）

戌亥章平（東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻 放射線医学講座放射線診断学専攻分野 特任助教）

東美菜子（宮崎大学医学部病態解析医学講座放射線医学分野 教授）

## I 研究目的

水俣病問題は公式確認から 60 年が経過しているが、いまだ最終解決に至っていない。このような中、病像の全容を解明するために不知火海沿岸の住民健康調査を実施すべきとの声が挙がっている。しかしながら、これまで確立している診察手法では、60 年を経過した現在において、認められる症候が当時のメチル水銀によるものなのかどうかを判断することは極めて困難であり、住民健康調査の実効性に疑問を生ずることになる。また、平成 21 年に成立した水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法（平成 21 年法律第 81 号）において、政府は健康調査研究を行うこととされており、さらには、そのためには、メチル水銀が人の健康に与える影響を把握する調査の手法の開発を図ることとされており、まずは手法開発を進めることが法的にも求められている。

以前本研究班で行った全脳を用いた SPM による voxel-based morphometry にて、水俣病

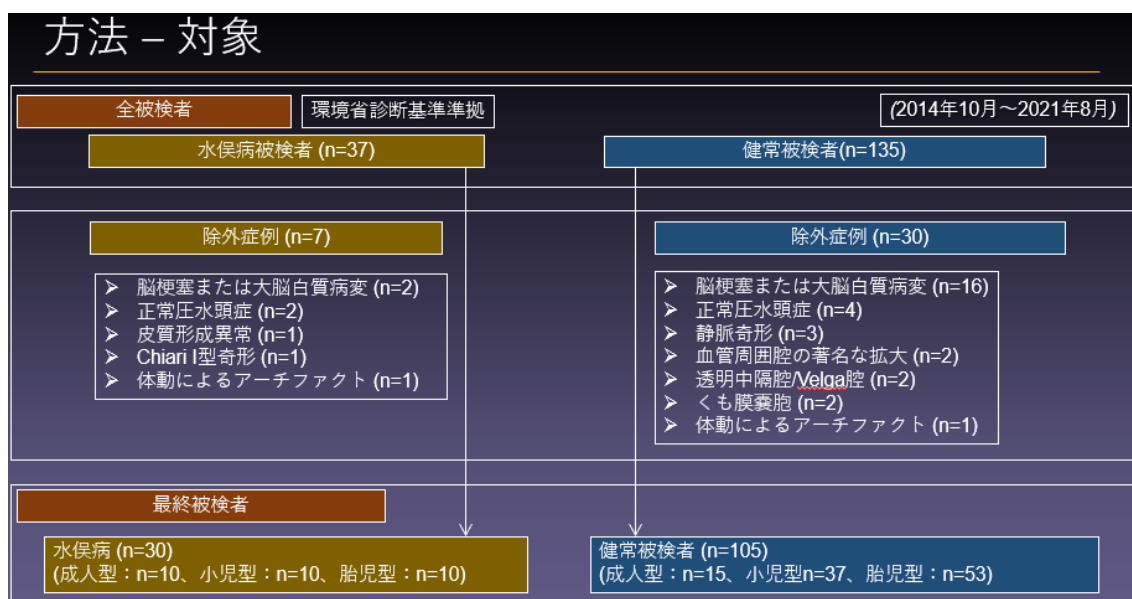
患者群はコントロール群と比べて、小脳、視床、烏距溝周囲の灰白質で有意な萎縮がみられた (Hirai T, et al. Brain Res. 2023;1805:148278)。特に小脳の変化は多くの患者に観察されたが、小脳のどの部位が侵されやすいのか、患者の亜型による形態の相違があるのかは不明である。本研究の目的は、最近開発された小脳の自動容積推定ソフト (ACAPULCO) を用いて、水俣病患者の小脳の部位別・患者亜型別の形態変化を明らかにすることである。

## II 対象と方法

### 1. 対象

2014年10月から2021年8月において国立水俣病総合研究センターの3T MRIで撮像された水俣病患者37例と対照群 (健康者) 135例である。対照群は、一般的に水俣病を発生しないと考えられる地区として熊本県の山間地である上益城郡の住民のうち、50歳以上の健康者を水俣病症例と年齢・性別をマッチするようにリクルートした。

2名の神経放射線科医が、脳梗塞、Grade 2以上の白質病変、他原因によると思われる病変 (脳萎縮・脳変形、くも膜嚢胞、脳奇形、水頭症) や3D-T1強調像 (SPGR画像) のアーチファクトが解析に影響すると思われる症例を除外した。



### 2. MRI 装置および撮影条件

国立水俣病総合研究センターの3T MRI装置 (Discovery MR 750; GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した。

撮像条件を下記に示す。

3D-T1強調画像 (SPGR): TR/TE = 12.30/5.20 ms, flip angle = 15°, matrix = 256×256, FOV = 250×250 mm<sup>2</sup>, slice thickness = 1.2 mm, slice gap = -0.6 mm [overlapping slices], number of slices = 312.

### 3. 解析ソフトおよび統計解析

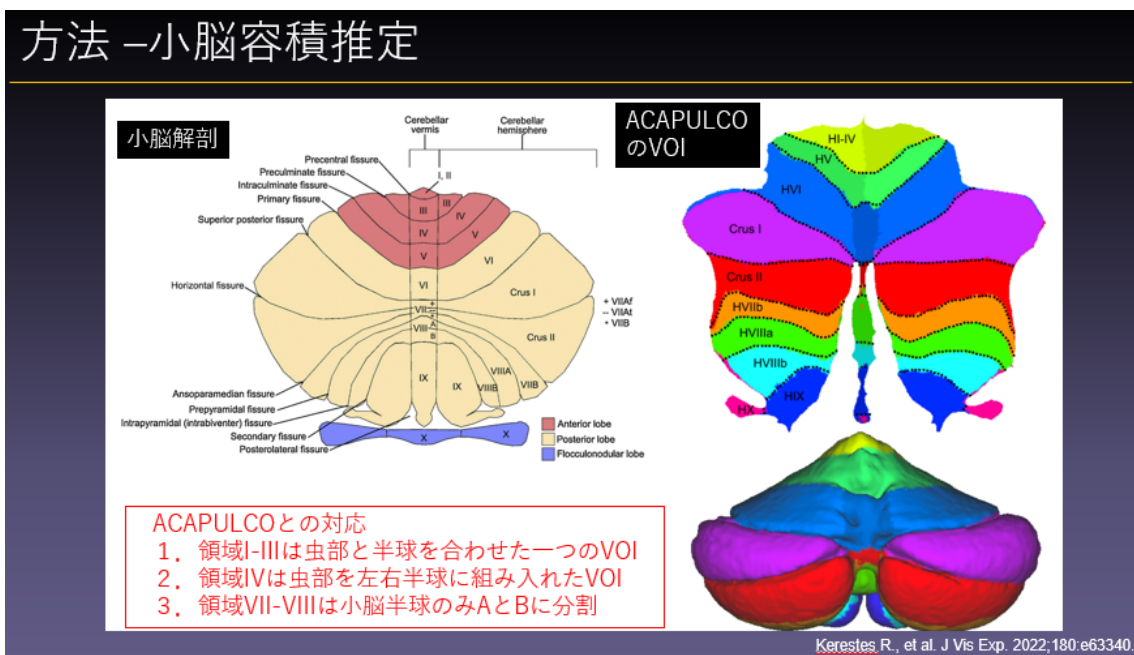
[解析ソフト]

U-Net をベースとした小脳の自動容積推定ソフトである Automatic cerebellum anatomical parcellation using U-Net with locally constrained optimization (ACAPULCO) (Han S, et al, NeuroImage. 2020;218:116819) を使用した。

[統計]

統計ソフト Scipy 1.11.3 (Anaconda 3 環境) を用い、成人型、小児型、胎児型の各群で水俣病被検者と健常被検者の間で voxel of interest (VOI) ごとの容積を比較した。Mann-Whitney  $U$  検定を用い、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 方法 - 小脳容積推定



(倫理面への配慮)

#### ① 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵守して実施する。

② 倫理審査委員会に倫理審査を依頼して、承認を得る。(令和2年9月1日付での主任研究者の所属変更により、新たに倫理審査委員会に申請し、倫理審査委員会にて令和2年9月1日開始で承認されている。)

#### ③ 個人情報保護の体制

研究実施にかかわる資料・試料などを取り扱う際は、連結可能匿名化とし、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し被験者の秘密保護に十分配慮する。

#### ④ 研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法

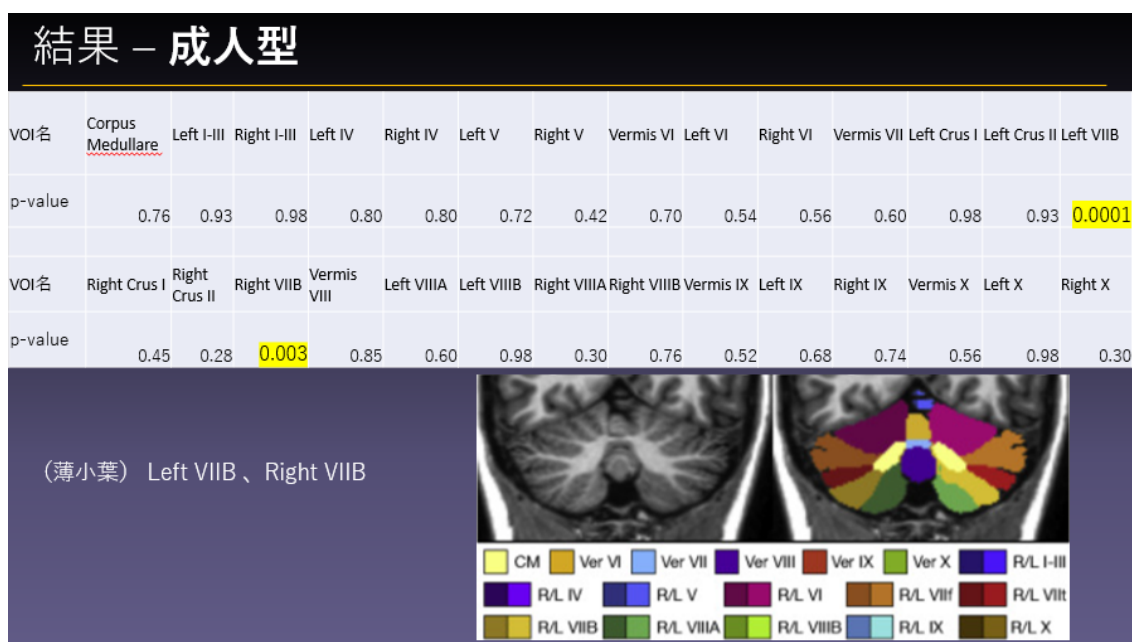
本研究では、既存の情報については、後方視的研究となるため被験者からインフォームド・

コンセントを受けることは難しい。そのため、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。これから対象となる被験者からは、インフォームド・コンセントを受けることとする。

### Ⅲ 研究結果

#### 1. 成人型水俣病群 vs 対照群

小脳後葉の半球（薄小葉）の Left VIIIB、Right VIIIB に有意な萎縮がみられた。



#### 2. 小児型水俣病群 vs 対照群

小脳白質 Corpus Medullare、小脳虫部中央部の Vermis VII/VIII（虫部隆起/虫部錐体）に加えて、小脳前・後葉の半球に概ね左右対称性の萎縮を認めた。

## 結果 – 小児型

VOI名	Corpus Medullare	Left I-III	Right I-III	Left IV	Right IV	Left V	Right V	Vermis VI	Left VI	Right VI	Vermis VII	Left Crus I	Left Crus II	Left VII B
p-value	<0.001	0.63	0.46	0.047	0.07	0.001	0.004	0.33	<0.001	0.0008	0.01	0.06	<0.001	<0.001

VOI名	Right Crus I	Right Crus II	Right VII B	Vermis VIII	Left VIII A	Left VIII B	Right VIII A	Right VIII B	Vermis IX	Left IX	Right IX	Vermis X	Left X	Right X
p-value	0.06	<0.001	0.002	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.04	0.001	0.01	0.06	0.08	0.37

Corpus Medullare (小脳白質)  
 Left IV/V/VI/VII/VIII/IX  
 Right V/VI/VII/VIII/IX  
 Vermis VII/VIII (虫部隆起/虫部錐体)  
 Left Crus II (下半小葉)、Right Crus II



### 3. 胎児型水俣病群 vs 対照群

小脳後葉の半球（薄小葉）の Left VII B、Right VII B に有意な萎縮がみられた。

## 結果 – 胎児型

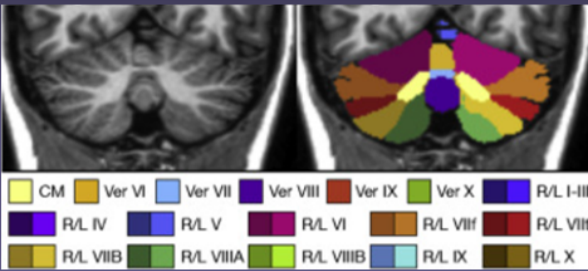
VOI名	Corpus Medullare	Left I-III	Right I-III	Left IV	Right IV	Left V	Right V	Vermis VI	Left VI	Right VI	Vermis VII	Left Crus I	Left Crus II	Left VII B
p-value	0.36	1.00	0.40	0.11	0.29	0.07	0.14	0.83	0.35	0.47	0.35	0.67	0.14	0.01

VOI名	Right Crus I	Right Crus II	Right VII B	Vermis VIII	Left VIII A	Left VIII B	Right VIII A	Right VIII B	Vermis IX	Left IX	Right IX	Vermis X	Left X	Right X
p-value	0.29	0.24	0.02	0.18	0.74	0.05	0.13	0.05	0.87	0.69	0.44	0.76	0.57	0.66

Left VII B (薄小葉)、Right VII B



### IV 考察

これまで行ってきた VBM 解析では大脳も含めた segmentation であったが、今回は小脳のみの特化した精密な segmentation 解析を行った。成人型及び胎児型の水俣病では、小脳後葉の半球に左右対称性の萎縮を認めた。また、小児型の水俣病では、小脳白質、小脳虫部中央部に加えて、小脳前・後葉の半球に概ね左右対称性の萎縮を認めた。

過去の MRI を用いた視覚的研究 (Korogi Y, et al. Radiat Med. 1994;12:249-53.; Korogi

Y, et al. AJNR 1994;15:1575-8.) では、小脳半球及び虫部の中央部から下部を主体とした萎縮が見られたことが報告されており、本研究はそれらに矛盾しない結果と考えられた。

小児型及び成人型では VBM を用いた先行研究 (Hirai T, et al. Brain Res. 2023;1805:148278) と概ね一致する結果が得られた。胎児型では異なった結果が得られたが、(1) 共変量の違い (VBM では年齢、性別、頭蓋内容積が共変量)、(2) 比較単位の違い (Pixel vs. Voxel) が影響していると考えられた。

## V 結論

小脳のみにて特化した精密な小脳容積の定量解析を行い、亜型ごとに小脳の異なる部位に萎縮が認められた。今後は小脳萎縮を来す疾患との鑑別に今回得られた知見が有用かどうか検討する必要がある。

## VI 今後の課題

小児型水俣病では、胎児型や成人型に比してより広範囲の小脳萎縮を認めるかは不明であるが、今後さらにメカニズムを含めた解析を行っていきたい。今回の研究では患者の臨床症状や神経学的所見は取得されておらず、小脳の部位別萎縮と症状との相関は検討できておらず、今後の課題である。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

- 1) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y. Human Brain Structural Change Related to Chronic Methylmercury Poisoning. 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Roma, Italy, 2019
- 2) Inui S, Nomura Y, Nakamura M, Hirai T, Abe O. Application of machine Learning to multiparametric MRI in Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). ASFNR 2019 13th Annual Meeting of the American Society of Functional Neuroradiology, San Francisco, USA, 2019
- 3) Inui S, Nakamura M, Hirai T, Abe O. Exploring resting-state functional connectivity in organic mercury poisoning (Minamata disease): A preliminary study. AOCNR 2021 13th Asian-Oceanian Society of Neuroradiology and Head & Neck Radiology, Seoul, Korea, 2021
- 4) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Inui S, Uetani H, Ueda M, Azuma M. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. Brain Res. 2023 Feb 10:148278. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148278.

## 引用文献

- 1) Hunter D, Russell DS. Focal cerebellar and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17(4):235-241
- 2) Tokuomi H, Okajima T, Kanai J, et al. Minamata disease—an unusual neurological disorder occurring in Minamata, Japan. *Kumamoto Med J* 1961;14:47-64
- 3) Matsumoto H, Koya G, Takeuchi T. Fetal Minamata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1965;24(4):563-74.
- 4) Takeuchi T. Pathology of Minamata disease. With special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol Jpn* 1982;32 Suppl 1:73-99.
- 5) Takeuchi T, Eto K. The Pathology of Minamata Disease. A Tragic Story of Water Pollution. Fukuoka: Kyushu University Press Inc., 1999.
- 6) Matsumoto SC, Okajima T, Inayoshi S, Ueno H. Minamata disease demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology*. 1988;30(1):42-6.
- 7) Korogi Y, Takahashi M, Shinzato J, Okajima T. MR findings in seven patients with organic mercury poisoning (Minamata disease). *Am J Neuroradiol*. 1994;15:1575-1578.
- 8) Director General of Environmental Health Department. Diagnostic Guidelines for Minamata Disease: Recent Advances in Minamata Disease Studies. In: T. Tsubaki, H. Takahashi 1986, 207-210, Kodansha, Tokyo

英文要約 (Abstract)

## Evaluation of cerebellar atrophy in Minamata disease using cerebellar volume-specific quantitative analysis

Toshinori Hirai\*1, Masaaki Nakamura\*2, Osamu Abe\*3, Shohei Inui\*3, Minako Azuma\*4

*\*1 Department of Diagnostic Radiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University*

*\*2 Department of Clinical Medicine, National Institute for Minamata Disease*

*\*3 Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo*

*\*4 Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki*

Keywords: Minamata disease; brain structural change; cerebellum

### **Abstract**

This study aimed to evaluate cerebellar atrophy in Minamata disease using cerebellar volume-specific quantitative analysis. We studied MR imaging data of 30 patients (fetal type, 10; pediatric type, 10; adult type, 10) and 105 healthy controls who attended National Institute for Minamata Disease in Minamata and underwent 3T three-dimensional (3D) spoiled gradient recalled echo (SPGR) and diffusion tensor imaging. To clarify the morphological changes in the cerebellum of Minamata disease patients by region and patient subtype, we compared the region-specific volumes between Minamata disease subjects and healthy subjects in the adult, pediatric and fetal types of the disease using automatic cerebellar volume estimation software (ACAPULCO). In the adult and fetal types of Minamata disease, symmetrical atrophy was observed in the hemispheres of the posterior cerebellar lobes. In the pediatric type of Minamata disease, generally symmetrical atrophy was observed in the cerebellar white matter, the central part of the cerebellar vermis, as well as in the hemispheres of the anterior and posterior lobes of the cerebellum. A precise quantitative analysis of cerebellar volume, specific to the cerebellum only, showed atrophy in different parts of the cerebellum in different subtypes.