

# 脳磁計と MRI 等を活用した水俣病の健康調査研究の調査デザイン 及びその技術的な課題整理を行うための研究

主任研究者 中村 好一  
宇都宮市保健所 保健医療監

## 研究要旨

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。以下、「水俣病被害者特措法」という)の第 37 条第 1 項において、政府は健康調査研究を行うこととされている。また、同条第 3 項において、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求められている。

国立水俣病総合研究センターの中村や熊本大学の平井らは、上記の調査手法の開発を目的として、脳磁計と MRI を用いてメチル水銀の脳への影響を研究しており、令和 4 年 12 月 16 日の「国立水俣病総合研究センターにおける水俣病研究の進展に関する報告会」において脳磁計と MRI の組み合わせにより、水俣病認定患者のうち約 8 割でメチル水銀による影響の可能性を示す反応を検出していると報告している。

以上を踏まえ、我々は脳磁計と MRI 等を活用した、水俣病被害者特措法第 37 条第 1 項の健康調査研究を行う上での技術的な課題や手法等について、公衆衛生学、生物統計学、脳神経内科学の観点を踏まえて、調査デザインの検討等を行う。

## I 研究目的

脳磁計と MRI 等を活用した、水俣病被害者特措法第 37 条第 1 項の健康調査研究を行う上での技術的な課題や手法等について、公衆衛生学、生物統計学、脳神経内科学の観点を踏まえて、調査デザインの検討等を行う。

## II 材料と方法

研究協力者である脳神経内科専門医、放射線医学専門医、生物統計学者、疫学者と共に合計 9 回の研究班会議を開催し、研究デザインの検討を行った。なお、参考のために研究班会議を水俣市(国立水俣病総合研究センター、1 1 月)でも実施し、水俣病に関する現地での情報収集も行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は議論による研究デザインの設計であり、患者や個人情報を取り扱うものではないことから、本研究を実施するに当たっての倫理的に配慮すべき課題は存在しない。

### Ⅲ 研究結果と考察

検討の結果は以下の通りである。

#### 1. 健康調査を実施する上での前提・留意事項

- (1) 脳磁計及びMRIの現時点での研究データを踏まえると、地域間（群間）を比較する調査となること
- (2) 対象となる地域や被検者を抽出することとなるため、可能な限り代表性を確保するとともに、分析が適切に行えるような調査項目を設定する必要があること
- (3) 対象となる地域や被検者について、統計学的に十分な数を確保することが望ましい一方で、検査のキャパシティ等の物理的な制約も踏まえて実現可能な内容とする必要があること
- (4) 各種バイアスに配慮する必要があること
- (5) 健康調査の実施によって対象となる地域住民などに混乱や不安が生じることのないよう、実施に当たっては地域の実情も踏まえた慎重な検討と丁寧な調整が必要であること
- (6) 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を踏まえることが望ましいこと

なお、地域間（群間）を比較するとしても、適切に比較を行う観点から、脳磁計およびMRIの精度を高めていくことは引き続き有用である。（中村、平井の研究の更なる発展に期待）

#### 2. 調査項目

①問診、②脳磁計による検査、③頭部MRIによる検査、④脳神経内科専門医による神経学的診察、⑤その他、の全て又は一部を行う。

脳神経内科専門医による神経学的診察を行う場合には、大学や学会の協力を得て脳神経内科専門医を確保し、講習会などを開催して手技などの標準化を行うことが望ましい。

担当する脳神経内科専門医は、検者による結果のばらつきを少なくする観点から1人で行うことが望ましいが、物理的にほぼ不可能であることから、できるだけ人数を少なくするよう努めることが重要である。なお、神経学的診察を行う場合の利点と問題点の整理やその必要性については、引き続き次年度検討を行う。

いずれの検査も情報バイアスを軽減する目的から、対象者の背景（少なくとも居住地区）についてはマスクして実施する必要がある。

（※）問診事項の例

- ・調査の除外基準に該当するか否かが判明する項目
- ・魚介類の喫食状況（年代ごとの喫食の程度など）

- ・その他調査の実施に当たって必要と考えられる事項

### 3. 対象地域

水俣病の発地域は熊本県・鹿児島県及び新潟県であるが、本研究では熊本県・鹿児島県を対象地域として想定する。

### 4. 実施場所

現時点では、脳磁計、MRI 等が実施できる施設である国立水俣病総合研究センター（熊本県水俣市）が想定される。

### 5. 対象者

地域間の比較を行なう観点から、

- (1) 水俣病認定患者発地域
- (2) (1) の周辺地域
- (3) 有機水銀の汚染とは無関係と考えられる地域

の3地域の住民を対象とすることが想定される。

なお、実際に実施する地域の選定にあたっては、対象者や対象地域などに混乱や不安が生じることのないよう、関係する県や市町村、地域住民、関係者に混乱を来さないようにすることが大変重要であり、丁寧な調整と、その協力を得ることが必要である。

### 6. 対象者数

現時点における脳磁計及びMRIによる研究データを元に引き続き検討が必要と考えるが、国立水俣病総合研究センターにおける脳磁計・MRIの現在の検査能力から現時点での年間の実施可能人数は500人程度と想定されるため、本研究では1年間で500人の実施を行うことを想定して検討を進めた。

その前提に立てば、例えば、

- (1) 水俣病認定患者発地域：200人
- (2) (1) の周辺地域：200人
- (3) 有機水銀の汚染とは無関係と考えられる地域：100人

を年間の対象とすることが考えられる。

その際、地域間比較を行なうためには、対象者の性・年齢をできる限りそろえることが望ましい。

そこで、「水俣湾周辺地域では、遅くとも 1969 年（昭和 44 年）以降は、水俣病が発生する可能性のあるレベルの持続的メチル水銀暴露が存在する状況ではなくなっていると認められる。」（1991 年（平成 3 年）11 月 26 日中央公害対策審議会答申「今後の水俣病対策のあり方について」）とされていることや、近時の関連判決の内容等も踏まえ、例えば対象数を以下の通りとすることが考えられる。

- 1966～1975 年生まれ 地域（1） および地域（2） 男女各 25 人  
地域（3） 男女各 13 人
- 1956～1965 年生まれ 地域（1） および地域（2） 男女各 25 人  
地域（3） 男女各 13 人
- 1946～1955 年生まれ 地域（1） および地域（2） 男女各 25 人  
地域（3） 男女各 12 人
- 1945 年以前生まれ 地域（1） および地域（2） 男女各 25 人  
地域（3） 男女各 12 人

【参考】 検出力計算結果（対象者 200 人对 100 人）：

比較群（地域（3））100 例，対象群（地域（1）及び（2））200 例から有効回答を収集することを前提に， $\chi^2$  乗検定（2つの群のデータが関連しているかどうかを調べる統計手法）により両群の陽性割合を比較した場合の検出力を試行的に算出した。有意水準は 5%，両側検定とした（結果が偶然起こる確率が 5%以下であり、陽性割合が高い方又は低い方どちらの方向にも差がある可能性を考慮した統計上の設定のこと）。その上で，比較群の陽性割合が 10%の場合と 20%の二通りのシナリオを設定し，それぞれのシナリオごとに対象群の陽性割合を 15%，20%，25%，30%，35%，40%と変化させた場合の検出力を見積もった。

その結果を表に示した。比較群の陽性割合が 10%の場合では，対象群の陽性割合が 25%の場合に検出力が 0.9 を超えた。比較群の陽性割合が 20%の場合の検出力は 0.640 であったことと合わせて考えると対象群の陽性割合が 20%からもう少し高ければ検出力が 0.80 を超えることが分かった。

比較群の陽性割合が 20%の場合では，対象群の陽性割合が 35%の場合に検出力が 0.790 であったことから，対象群の陽性割合が 35%強で検出力が 0.80 を超えることが分かった。

有意水準  $\alpha = 5\%$  ， 両側検定，  $\chi^2$  検定

		対象群（200 例） 陽性割合					
		15%	20%	25%	30%	35%	40%
比較群（100 例） 陽性割合	10%	0.237	0.640	0.909	0.988	0.999	1.000
	20%	—	—	0.165	0.474	0.790	0.951

ここでの見積りに用いたのは有効参加数であることに留意する必要がある。実際の調査では参加拒否や非有効参加が発生するため、その発生数を見積りこの有効参加数に上乘せしたうえで調査を行う必要がある。

## 7. 対象者の確保

調査実施の際に調査実施主体が改めて検討すべき事項であるが、対象者の確保にあたっては、関係する県や市町村の協力を得て、住民基本台帳から対象地区住民の中から性・出生年区分ごとに無作為に対象者数の2倍程度の住民を抽出する方法が想定されるのではないかと。

その際には、相手方に、調査の目的、方法、結果の取扱い（収集されたデータは集計データとしてのみ結果として公表し、個人の結果は公表しないこと等）、将来必要に応じてデータを匿名化して研究目的で使用する可能性があること、等を説明して同意を取得するとともに、①公健法に基づく水俣病の認定などとは無関係であること、②過去の政治救済に基づく判断に影響を及ぼすものではないこと、③参加・協力は任意であり参加しなくても不利益はないこと、④検査の結果の取扱い（診断治療目的の検査ではないことから基本的には対象者個人に対して結果を返却することは行わないこと等）、等を伝える必要がある。また、対象者の協力を得る観点から、謝金、旅費の支給は必要となると考えられる。さらに、後述9.の通り調査の対象から除外すべき基準を何かしら設定する場合には、これに該当しないことの確認も必要となる。

## 8. 結果の返却

(1) 研究の範囲内で偶然発見された生命に関連する異常所見（新生物、巨大脳動脈瘤など）は、その都度被検者に連絡する必要があるのではないかと。ただし、あくまでも診断治療ではなく地域間比較を行なうことを主眼としていることから、画像の検討は研究の範囲内に留め、病変発見のための詳細な画像の検討までは求められないと考える。なお、脳動脈瘤については、MR 血管撮影が含まれないと想定されることから、サイズが小さな動脈瘤は同定できないという意見もあった。

(2) それ以外の脳磁計をはじめとする検査等の個人の結果については、調査が診断治療を目的として行うものではなく、個人情報保護や結果の解釈が専門家以外には困難であることに加え、心理的影響も懸念されることから、参加者に返却することは必ずしも要しないと考えられる。

(3) 上記2点は、調査に参加するうえで理解していただく必要があることから、参加者募集の際に明示した上で、同意を取得することが必要である。

## 9. 更なる検討が必要な事項

- 調査項目、対象者、対象者数、検出力等については、上記の現時点での検討を前提としつつ、脳磁計及びMRIに係る研究の状況なども踏まえつつ更に検討を深める必要がある。
- また、対象者については、既に水俣病と認定されている者、その他行政による救済が行われた者、脳血管疾患や糖尿病の既往（現在もある者も含む）がある者、脳神経内科に受診中または受診歴がある者を対象から除外すべきかどうかについて、その利点と問題点を整理して検討する必要がある。あわせて、検査への影響を考慮してステロイド服用者、アルコール多飲者（※）は検査対象から除外するべきではないかと考える。  
（※）アルコール多飲者とは、例えば、1日エタノール43グラム以上（目安）を言い、ビールであれば約1000ml、日本酒であれば1.35合、焼酎（25度）であれば1.2合、チューハイ（9%）であればレギュラー缶（350ml）1.72缶、ワインであればグラス（120ml）3.58杯、のいずれか（複数でも可）をほとんど毎日飲用している者などがこれに該当すると考えられる。
- 各種バイアスをできる限り排除することが望ましいことから、（1）調査の実施にあたってどのような情報を被検者や検査実施者に提供するか、（2）その提供する情報の範囲は倫理的に問題ないか、（3）その他各種バイアスをできる限り排除して実施する方法としてどのような対策が考えられるか、といった点について課題がある。

## IV 結論

脳磁計とMRI等を活用した、水俣病被害者特措法第37条第1項の健康調査研究を行う上での技術的な課題や手法等について、公衆衛生学、生物統計学、脳神経内科学の観点を踏まえて、調査デザインの検討等を行った。

## V 今後の課題

上記「更なる検討が必要な事項」も含め、脳磁計とMRI等の研究の状況等も踏まえつつ、調査研究方法などの更なる検討、修正を行なっていく。

本研究に関する現在までの研究状況、業績  
現段階ではない。

## 引用文献

1) Nakamura M, et al. Single-trial neuromagnetic analysis reveals somatosensory dysfunction in chronic Minamata disease. *NeuroImage;Clinical* 2023;38:103422.

2) Hirai T, et al. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Res* 2023;1805:148278.

#### 英文要約 (Abstract)

Study design to research health status about Minamata disease using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging was conducted through discussion of neurologists, radiologists, biostatisticians, and epidemiologists.