

2025年1月24日

メチル水銀による健康影響にかかる疫学調査の在り方に関する検討会

資料2-2

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

宇都宮市保健所 中村好一

研究体制

<主任研究者>

- ・ **中村好一** 疫学 宇都宮市保健所長、自治医科大学名誉教授

<研究協力者>

- ・ **水澤英洋** 脳神経内科学 国立精神・神経医療研究センター理事長特任補佐
- ・ **小佐見光樹** 疫学 自治医科大学公衆衛生学教室助教
- ・ **高橋邦彦** 生物統計学 東京科学大学 M & D データ科学センター生物統計学分野教授
- ・ **立森久照** 生物統計学 慶應義塾大学特任教授
- ・ **中村政明** 脳神経内科学 国立水俣病総合研究センター臨床部部長
- ・ **平井俊範** 放射線医学 熊本大学大学院生命科学研究部放射線診断学講座教授
- ・ **上谷浩之** 放射線医学 熊本大学大学院生命科学研究部放射線診断学講座特任講師

目的

- 2009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、「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、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。

脳磁計・MRIに 関する研究等

中村(政)・平井・上谷

脳神経内科学
(水澤)

公衆衛生学
(中村(好)・小佐見)

生物統計学
(高橋・立森)

特措法第37条第1項

健康調査研究

脳磁計とMRI

- Nakamura M, et al. Single-trial neuromagnetic analysis reveals somatosensory dysfunction in chronic Minamata disease. *NeuroImage Clinical* 2023;38:103422.
- Hirai T, et al. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. *Brain Res* 2023;1805:148278.

研究を実施する上での前提・留意事項

- 脳磁計およびMRIの現時点での精度等を踏まえると、個人ではなく、地域間（群間）を比較するものとなること
- 対象となる地域や被検者が抽出となるため、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
- 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しなければいけない一方で、検査のキャパシティ等の物理的な制約があること
- 各種バイアスに配慮する必要があること

対象地域、対象数

- (1) 水俣病認定患者発生地域
- (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 [対照地域]

各地域から選出した各地区（1地区の対象数200人）において、

- 1966～1975年生まれ
- 1956～1965年生まれ
- 1946～1955年生まれ
- 1945年以前生まれ

の各出生群につき男女各25人を対象数とすることが考えられる。

検出力 (power)

- 各群（地区）200人の2群間比較で、いくつかの陽性割合を想定して、検出力（1 - 第2種過誤の確率）を計算

有意水準 $\alpha = 5\%$, 両側検定, χ^2 検定

比較群 (コントロール地域) (200例)	対象群 (対象となる地域) (200例) 陽性割合					
	15%	20%	25%	30%	35%	40%
① 陽性割合 10%	0.330	0.810	0.981	0.999	1.000	1.000
② 陽性割合 20%			0.224	0.641	0.923	0.993

調査方法

- 問診
- 脳神経内科専門医による神経学的診察
- MEG
- MRI

問診及び神経学的診察の実施場所は熊本大学医学部附属病院を想定。

MEG・MRIは水俣市立総合医療センター内にある国立水俣病研究センターの機器の使用を想定。

対象者の募集

- 協力の得られる市町村から住民基本台帳を元に候補者を無作為抽出して案内を送付し、対象要件に合致する者のみが応募できるようにする
- 参加を促すためのインセンティブとしては、
 - 自宅から熊本市・水俣市までの交通費・宿泊費の支給
 - 謝金の支給
 - MRI所見の通知（脳ドックのようなもの）が考えられる。

対象者の適格性

- 公的に「水俣病」等と認められていない
- 水俣病以外の脳神経内科的疾患の既往がない
- ステロイドや抗癌剤の治療を受けていない
- 糖尿病ではない
- 大量飲酒者ではない
- 金属が体内にない

- (対照地区の場合) 1975年以前に不知火海沿岸地域の市町村に居住したことがない

対象者の適格性の判定方法

- 対象者募集の際に適格性を判定するためのアンケートを同封し、合致する者のみが応募できるようにする

(該当項目を「～～～していない」等、ネガティブな表現にして、すべての項目に合致する場合に適格性があると判定する)

<アンケートのイメージ>

- 水俣病関連の手帳を持っていない
- 水俣病以外の脳や神経の病気と診断されたことはない
- 現在、ステロイド薬や抗がん剤による治療を受けていない
- ・
- ・
- ペースメーカー・インプラント・人工内耳などの金属が体内にない。

上記の項目のすべてにチェックが入っていない場合は検査を受けることができません。

問診

- (1) 対象者の適格性（再確認）、居住歴
- (2) 1975年以前の食事摂取状況、既往歴等

(1) と (2) は別の担当者が行うこととし、(2) の担当者には個々の対象者がどこの地区の住民であるかはマスクする。

脳神経学的所見

- 脳神経学的所見を聴取する脳神経内科専門医は日本神経学会や熊本大学医学部などの協力を仰ぐ
- 個々の対象者がどこの地区の住民であるかの情報をマスクするため、対象者の居住地区に応じて診察場所を設定することはせず、全員、同一場所（熊本大学医学部附属病院を想定）で実施する
- 診察の項目については、評価の標準化や診察に要する時間等の観点も踏まえながら設定を行う
- 評価のブレを少しでも少なくするため、診察を行う専門医の数は可能な限り少なくし、事前に評価方法をすり合わせる機会を設ける
- 結果（所見）の個人通知は行わない（募集の際に周知しておく）

※本診察で水俣病の診断を行うことは目的としておらず、各地区での各種項目の傾向を確認するために行うものであることに留意。

2025年度のプレテスト（案）

- 本調査案と同一の方法・項目で実施する
- 倫理審査委員会の承認を得てから行う
- 対象者数は40人（1日あたりの対象者数を2名～6名で設定し、各人数2日ずつの計10日間実施）
- 対象者の募集は、住民基本台帳から無作為に抽出し依頼書を郵送する
- 検査の流れは、1日目午後に熊本大学病院で問診・診察、その後宿泊し、2日目に水俣市立医療センターでMEG・MRIを実施する
- プレテストでの課題を踏まえ、本調査の内容を適宜見直す

ご静聴、ありがとうございました