

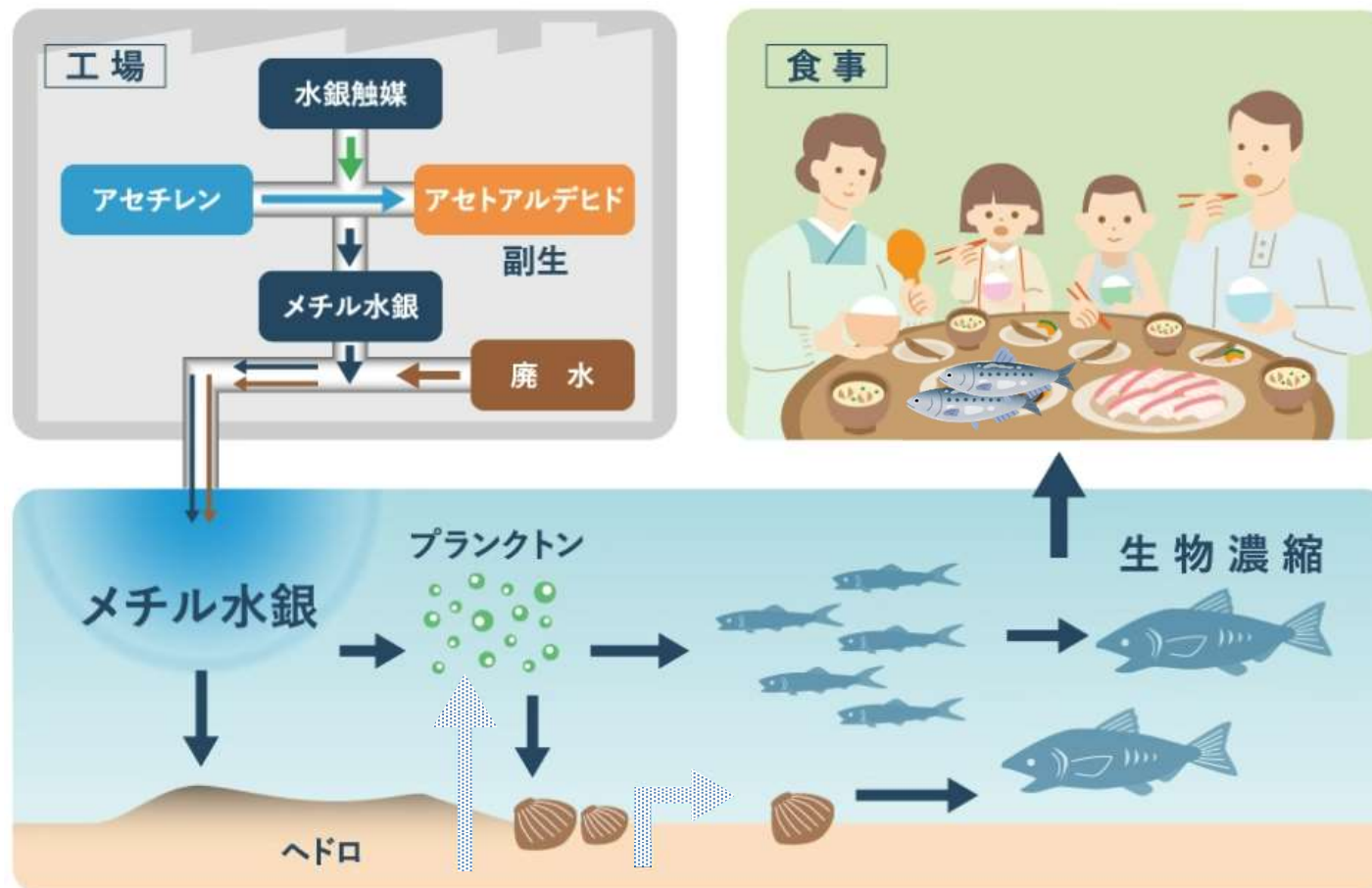
メチル水銀による健康影響にかかる疫学調査の在り方について —これまでの議論の整理—

参考資料（案）

① 水俣病にかかる経緯

水俣病とは

- メチル水銀化合物に汚染された魚介類を多量に摂取した住民の間に発生
- 中毒性の中樞神経系疾患



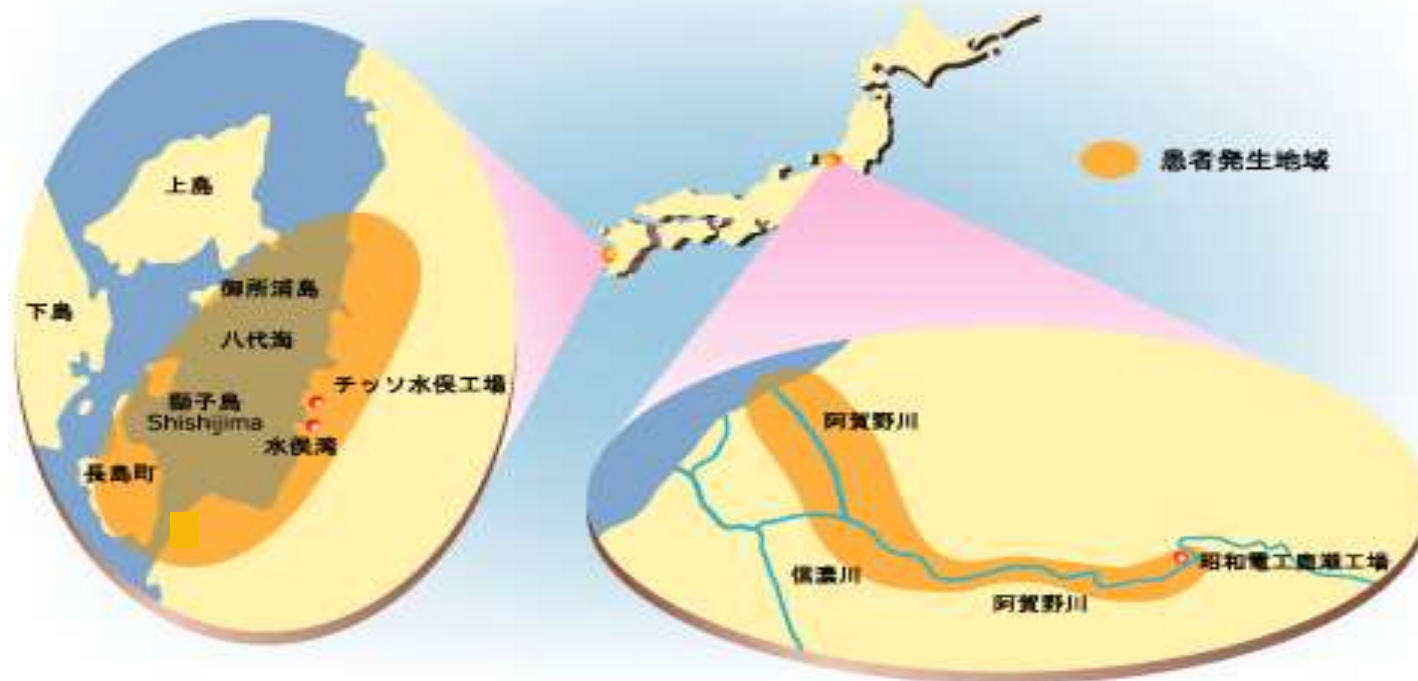
水俣病発生地域

熊本県、鹿児島県： チッソ水俣工場 ⇒ ^{やつしろかい}八代海沿岸

新潟県： 昭和電工^{かのせ}鹿瀬工場 ⇒ 阿賀野川流域

・水俣病発生地域

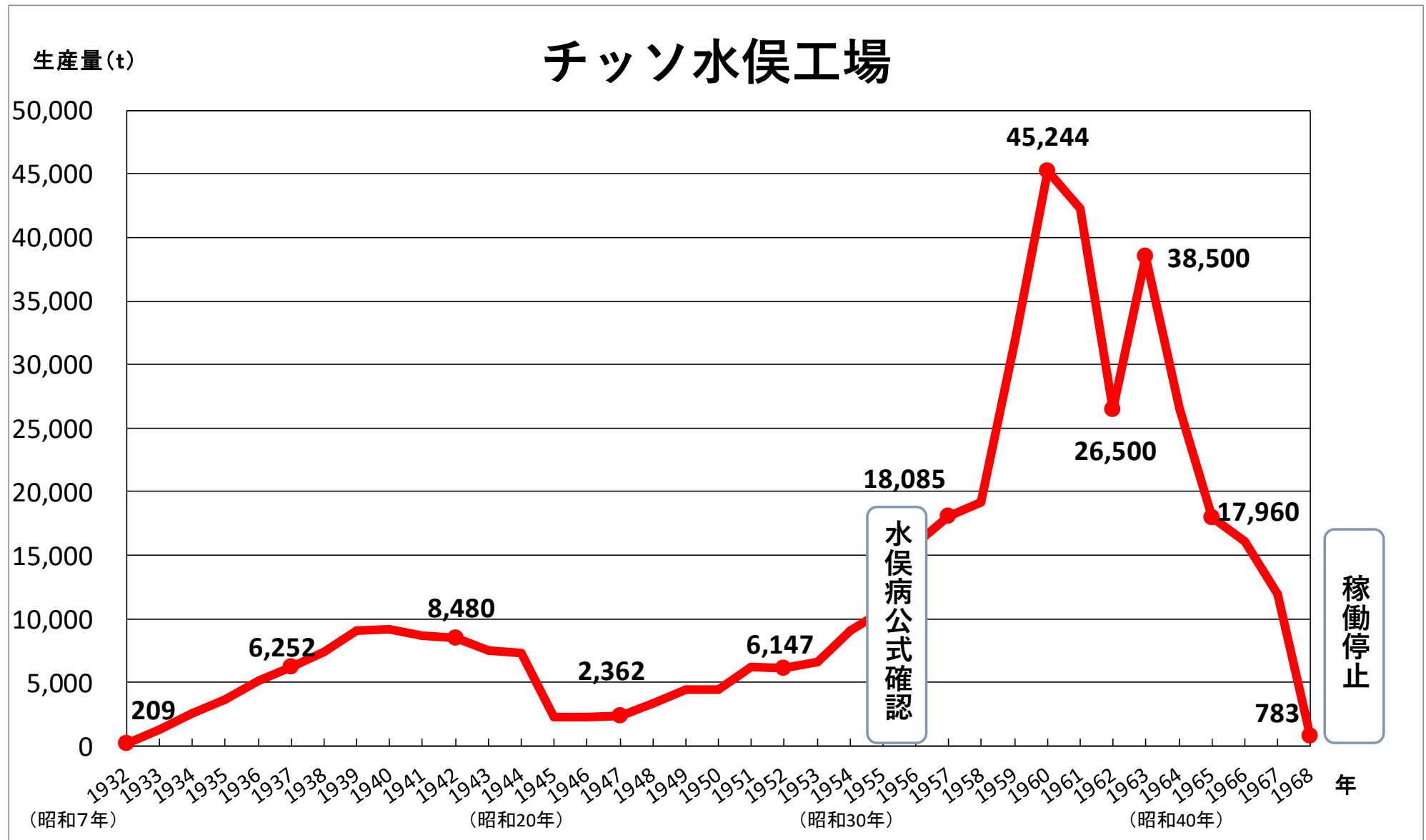
環境保健部「水俣病 その歴史と対策 1999」より



昭和31年患者公式確認

昭和40年患者公式確認

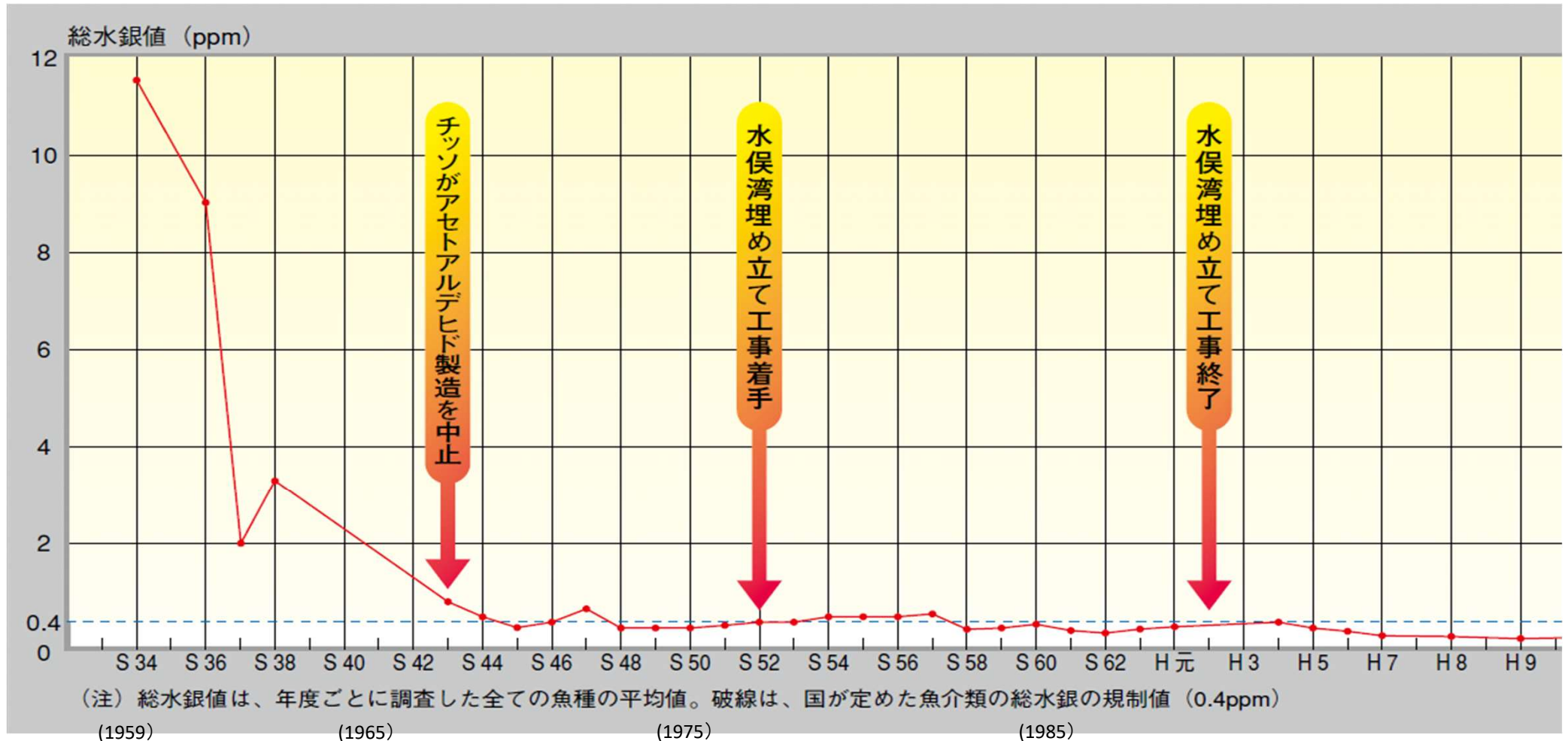
アセトアルデヒド生産量の推移



国立水俣病総合研究センター「水俣病に関する社会科学的研究会」報告書を元に環境省作成

魚類の総水銀値年次推移

水俣湾



(出典) 熊本県『はじめて学ぶ水俣病』(平成24年度)

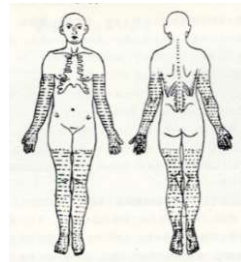
水俣病

熊本県水俣市のチッソ水俣工場、新潟県の昭和電工鹿瀬工場から排出されたメチル水銀化合物に汚染された魚介類を食べることによって起こった中毒性の神経系疾患

1 後天性水俣病

- 感覚障害
- 運動失調
- 求心性視野狭窄
- 聴力障害 等

●感覚障害



手足の先ほど
感覚が鈍い

●運動失調



字が上手く
書けない



バランス障害
歩行障害

●求心性視野狭窄



個々の症状は水俣病特有のものではない（非特異性）

2 胎児性水俣病

（妊娠中に胎盤を介して曝露）

水俣病のこれまでの経緯

昭和31年 (1956)	水俣病公式確認 5月1日、チッソ附属病院が水俣保健所に<u>患者の発生を報告</u>
昭和34年 (1959)	熊本大学医学部が有機水銀説を発表
昭和40年 (1965)	新潟水俣病公式確認 5月31日、新潟大学が新潟県に<u>患者の発生を報告</u>
昭和43年 (1968)	政府統一見解の発表 - 熊本水俣病の<u>原因はチッソ水俣工場の排水中のメチル水銀化合物であること</u> - 新潟水俣病の<u>原因は昭和電工（現レゾナック）鹿瀬工場のメチル水銀を含む排水が基盤であること</u>
昭和48年 (1973)	「公害健康被害補償法」（公健法）成立 - 環境汚染による健康被害への補償等を制度化。（慰謝料、療養費、通院・入院手当等） 認定者数：3,000名（令和6年5月現在）
昭和52年 (1977)	公健法に基づく水俣病の認定の判断条件（52年判断条件）を公表

水俣病のこれまでの経緯

平成 3年 (1991)	中央公害対策審議会答申 ・ 水俣湾周辺地域では遅くとも昭和44年以降、阿賀野川流域においては昭和41年以降、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ばく露が存在する状況ではなくなっていると認められる。 ・ 健康管理事業、医療事業（療養費、療養手当）の実施
平成 7年 (1995)	政治解決 ・ 与党三党（自由民主党、日本社会党、新党さきがけ）合意による解決（一時金、療養費等） ・ 救済対象者： 12,374名
平成16年 (2004)	関西訴訟最高裁判決 ・ 規制権限の不行使につき国と熊本県に賠償責任が認められた。 ・ <u>昭和52年判断条件は否定されていない。</u>
平成21年 (2009)	「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」（水俣病被害者特措法）成立 ・ 超党派の議員立法。 ・ 公健法に基づく判断基準を満たさないものの救済を必要とする方々の救済を図る。（一時金、療養費等） ・ <u>「あたら限りすべて救済されること」</u>を旨とする。地域づくり（35条、36条）、健康に係る調査研究（37条） ・ チッソの分社化（子会社JNCに営利事業を譲渡、被害者への補償等の業務に特化した会社として存続）を規定。 ・ 同様の内容により、訴訟原告団と和解。 ・ 救済対象者： 38,320名

公害健康被害補償法の現状

(令和6年6月末現在)

	熊本県	鹿児島県	新潟県	合計
申請者数	22,560	10,604	2,757	35,921
処分件数	15,200	5,034	2,322	22,556
うち認定	1,791	493	716	3,000
うち棄却	13,422	4,541	1,622	19,585
取下げ	7,026	4,480	347	11, 853
未処分	321	1,090	72	1,483

水俣病被害者特措法の状況

- 平成21年（2009年）「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」（水俣病被害者特措法）成立
- 救済申請受付期間：平成22年5月～平成24年7月

申請・判定結果（平成30年1月判定終了）

	一時金等の給付申請者数				切替者数 （※）
	① 一時金等 対象該当者数	② 療養費 対象該当者数	③ ①、②のいず れにも該当しな かった数	④ 合計 （①＋②＋③）	
熊本県	19,306	3,510	5,144	27,960	14,797
鹿児島県	11,127	2,418	4,428	17,973	1,998
新潟県	1,816	143	120	2,079	29
3県合計	32,249	6,071	9,692	48,012	16,824

（※）水俣病特措法施行前に保有していた保健手帳から水俣病被害者手帳（水俣病特措法に基づく手帳）への切替え人数

水俣病被害者特措法に基づく健康に係る調査研究について

- **水俣病被害者特措法第37条**は、政府は健康に係る調査研究を行うこと、及びこのための手法の開発を図ることを規定している。

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）

（前文）

（略） 地域における紛争を終結させ、水俣病問題の最終解決を図り、環境を守り、安心して暮らしていける社会を実現すべく、この法律を制定する。

（調査研究）

第37条 政府は、指定地域及びその周辺の地域に居住していた者（水俣病が多発していた時期に胎児であった者を含む。以下「指定地域等居住者」という。）の健康に係る調査研究その他メチル水銀が人の健康に与える影響及びこれによる症状の高度な治療に関する調査研究を積極的かつ速やかに行い、その結果を公表するものとする。

2 （略）

3 政府は、第一項の調査研究の実施のため、メチル水銀が人の健康に与える影響を把握するための調査、効果的な疫学調査、水俣病問題に関する社会学的調査等の手法の開発を図るものとする。

4 （略）

② メチル水銀にかかる疫学調査

水俣病にかかる主な住民健康調査（不知火海沿岸）

- 昭和31年(1956) 水俣病公式確認
- 昭和40年(1965) 新潟水俣病公式確認
- 昭和43年(1968) 政府統一見解の発表

人数は対象者数（受診率%）

- ・ 昭和46-47 熊本大学：水俣、御所浦、有明の一部 4,170人 (94.5%)
- ・ 昭和46-49 熊本県：水俣湾周辺地区住民健康調査 55,606人 (94.2%)
- ・ 昭和46-49 鹿児島県：不知火海沿岸地域住民健康調査 78,611人 (94.2%)
- ・ 昭和48-49 熊本県：八代海沿岸地域住民健康調査 5,186人 (97.5%)
- ・ 昭和48-49 熊本県：有明海沿岸地域住民健康調査 25,930人 (98.5%)

- 昭和48年(1973) 公害健康被害補償法（公健法）成立 認定者数：3,000名（令和6年5月現在）

- ・ 昭和50-56 水俣市：水俣市住民健康調査 37,145人 (90.0%)

- 平成7年(1995) 政治解決 救済対象者：12,374名
- 平成21年(2009) 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 救済対象者：38,320名

水俣病にかかる主な住民健康調査の概要

実施時期	実施者	実施地域	対象者数 (受診率%)	結果 (水俣病・疑い含む)
昭和46-47年 1971-1972	熊本大学 *1	水俣（出月、月浦、湯堂）、 御所浦、有明	4,170人 (94.5%)	204人
昭和46-49年 1971-1974	熊本県 *2	水俣湾周辺地区住民健康調査 水俣、津奈木、芦北、田浦、 御所浦、竜ヶ岳、苓北	55,606人 (94.2%)	155人
昭和46-49年 1971-1974	鹿児島県 *2	不知火海沿岸地域住民健康調査 出水、長島、東、高尾野、 野田、阿久根	78,611人 (94.2%)	61人
昭和48-49年 1973-1974	熊本県 *2	八代海沿岸地域住民健康調査 八代海沿岸10市町村	5,186人 (97.5%)	0人
昭和48-49年 1973-1974	熊本県 *2	有明海沿岸地域住民健康調査 有明海沿岸18市町村	25,930人 (98.5%)	1人 *4
昭和50-56年 1975-1981	水俣市 *3	水俣市住民健康調査 水俣市全住民	37,145人 (90.0%)	— *5

*1 一次アンケート調査、二次検診（専門医）

*2 一次アンケート調査、二次検診（地元開業医）、三次検診（専門医）

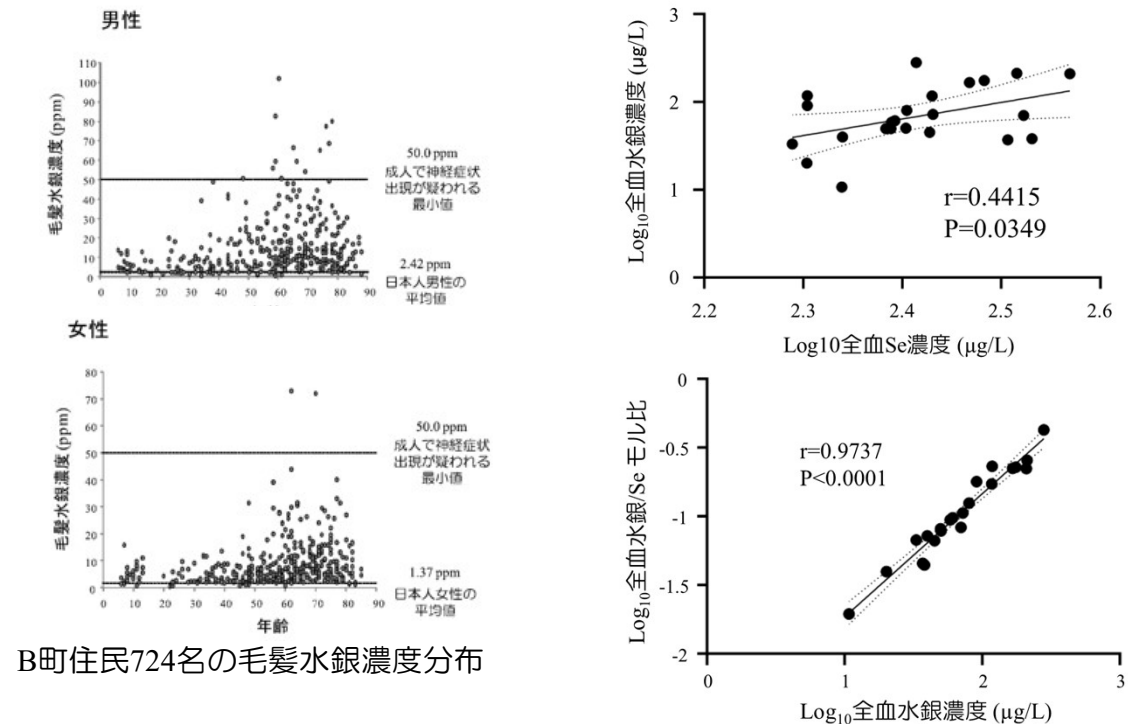
*3 一次アンケート調査、二次検診（地元開業医）

*4 水俣地区に主に滞在し魚介類を多食

*5 健康不安解消を目的として、住民の健康状態を調査

国立水俣病総合研究センターによる疫学調査例

- 伝統的な沿岸捕鯨が行われ、クジラやイルカなどを摂食する食習慣のある和歌山県B町において2009～2010年に調査。
- 住民724名の毛髪水銀濃度を測定したところ、男性平均値 9.86 ppm、女性平均値6.22 ppmとなり、日本人平均値（男性2.42 ppm、女性1.37 ppm）より高かった。
- WHO基準で軽度の神経症状がでる恐れがあるとする50 ppmを超える方が16名、100 ppmを超える方も1名含まれ、メチル水銀高濃度曝露集団と考えられた。
- 研究協力の同意が得られた194名（毛髪水銀濃度平均値14.9 ppm; 50 ppm以上12名、最高値101.9 ppm）について、神経内科専門医3名による詳しい神経内科学的検診を行った。
- 毛髪水銀値と神経所見を統計処理した結果、年齢と有意な相関を認める神経症候（難聴、ふるえ、失調、上下肢深部反射、痛覚、触覚、振動覚、二点識別覚など：過去の疫学研究の結果と一致）はあったが、メチル水銀濃度と有意に相関する神経症候は認められなかった。
- セレンはメチル水銀毒性を防御することが知られており、検診を受けた23名で血中の水銀値とセレン値を測定したところ、血中水銀値とセレン値は有意に正の相関、また血中水銀値とセレンのモル比は1以下であることが明らかになった。B町住民では、クジラに多く含まれるセレンがメチル水銀毒性防御の一因になっていることが考えられた。



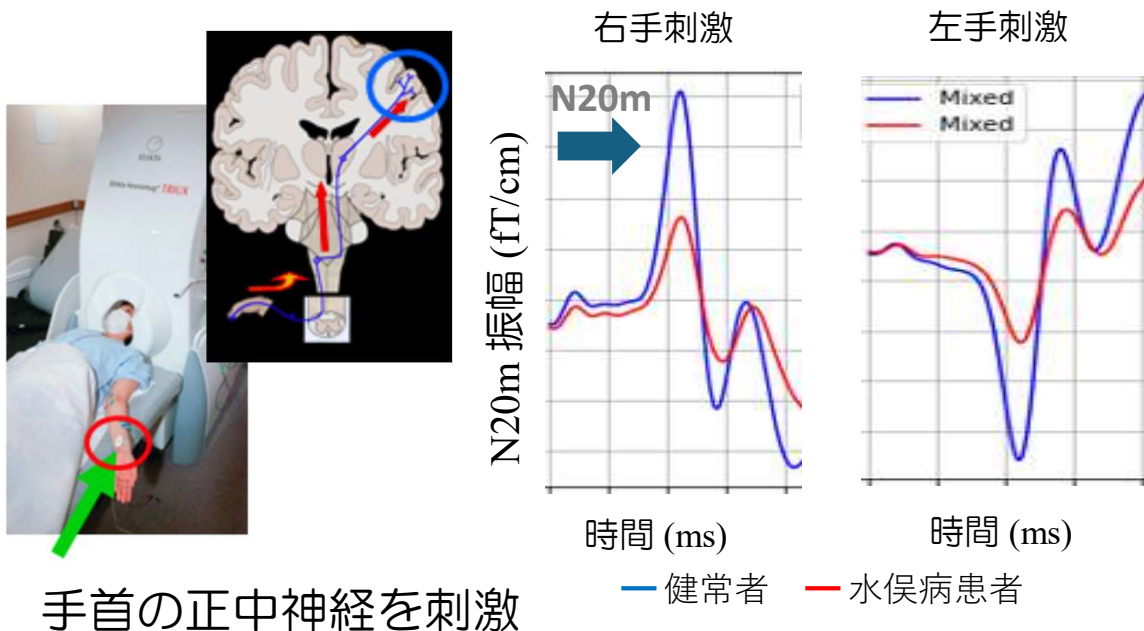
国立水俣病総合研究センターによる疫学調査例（つづき）

- 和歌山県B町では、メチル水銀に汚染されたクジラ肉を摂取することによりメチル水銀に高度に曝露していることが示されている（毛髪総水銀の範囲：1.1～101.9 µg/g、幾何平均：14.9 µg/g）。
- 小学1年生を対象として、乾燥臍帯中のメチル水銀を利用して胎児期曝露を推定し、その影響を調査。同時に小学1年生より毛髪を採取し総水銀の分析を実施。
- アウトカムにはIQや語彙検査（BNT）、聴覚脳幹誘発電位（BAEP）、視覚誘発電位（VEP）、色覚検査を測定。
- 食事調査を実施した112名のうち47人がクジラ肉を食べ、8人がクジラの脂を食べていた。
- 児の毛髪総水銀については米国EPAが示している RfD（1 µg/g）を91.8%の児が超過していた。乾燥臍帯中のメチル水銀と児の毛髪総水銀の間には、弱い相関があった（ $r=0.3401$ ）。
- 解析では男女別に重回帰分析を用い、共変量は年齢と出生体重。
- IQおよび語彙検査では胎児期および検査時の曝露指標との間に関連性は認められていない
- 電気生理学的指標では、男児においてのみ乾燥臍帯メチル水銀の曝露レベルの上昇に伴ってBAEPのIII-Vピーク間隔 およびVEPのN145潜伏期間が延長し、胎児期曝露の影響が示唆された。さらに、男児の毛髪総水銀濃度が高くなるとBAEPのI-VおよびIII-Vのピーク間隔が延長し、検査時の曝露の影響についても示唆された。ただ、重回帰分析の際に胎児期曝露指標を追加すると、毛髪水銀とBAEP I-VおよびIII-Vのピーク間隔との関連性は消失し、さらに毛髪水銀の増加に伴って動作性IQ（PIQ）は増加（魚摂取の栄養学的効果が示唆）。
- これらの結果から、全体的に負の影響は観察されず、BAEPやVEPといった電気生理学的指標の結果からは男児において胎児期でメチル水銀曝露に対して感受性が高い可能性が示唆されるものの、聴覚および視覚経路の遅延は知的発達には大きな影響を与えない。
- 本研究の限界点として、サンプル数が少ないこと、セレンやDHAなどの影響が考慮されていない。

③ 客観的な評価手法の開発

脳磁計 MEG : Magnetoencephalography

- 国立水俣病総合研究センターにおいて、水俣病患者42名、健常者289名を対象に、脳磁計（MEG）により体性感覚誘発磁場を測定
- 健常者では、刺激20ms（0.02秒）後に観察される最初のピーク（N20m）が出現
- 中枢性感覚障害を呈した脳卒中急性期でN20mの振幅が低下し、感覚障害が改善した慢性期でもN20mの振幅の低下は持続→N20mは慢性期の水俣病の感覚障害を評価できる指標になる可能性がある
- 水俣病患者では、中枢性感覚障害を呈した慢性期の脳卒中で見られたN20mの振幅の減弱ないし消失に加えて、刺激に反応しない応答や異常な応答であるP20m応答の増加や情報伝達に重要なガンマ帯域反応が弱いことが認められた



<脳磁計とは>

脳の神経細胞が活動し、電流が流れると微弱な磁気が発生。そのわずかな磁気をリアルタイムに計測し、脳の活動状況を捉える機器。

- 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（感度8割）
- 健常者において約1割で同様の反応を検出（特異度9割）

脳磁計について①



脳磁計はどんな検査？

脳磁計は脳の活動をリアルタイムに把握できる機器

脳が活動すると、わずかな電流が流れ磁気が発生します。

人の脳から出てくる磁気は地球が出している磁気の1億分の1以下と非常に小さいものです。

脳磁計でこの脳からのわずかな磁気を計測することで、脳の活動状況を正確に捉えることができます。



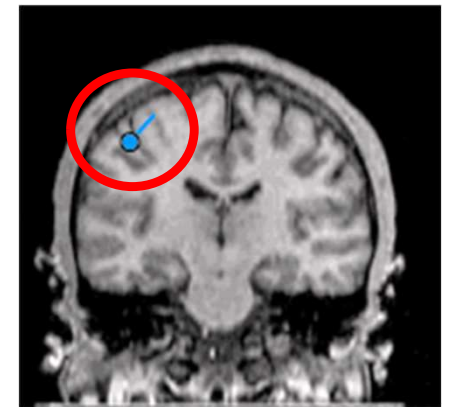
手首の
正中神経を
刺激



脳磁計データを
MRI画像に
重ねると



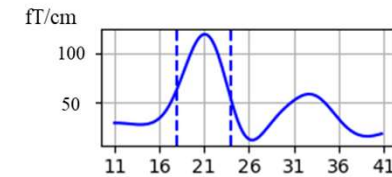
脳の活動場所が
正確にわかる！



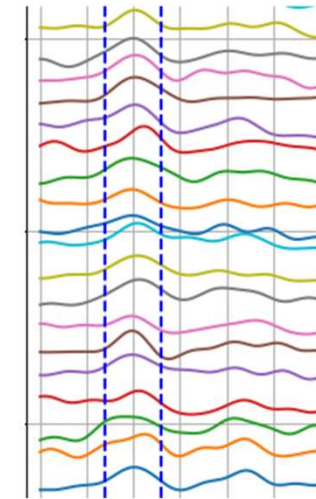
脳磁計について②



脳磁計



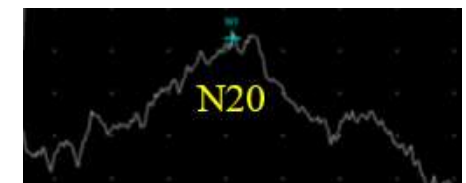
平均
体性感覚誘発磁場
(SEF)



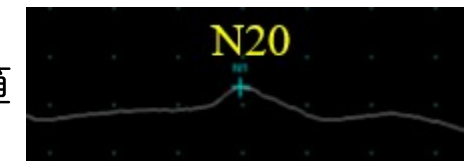
刺激ごとのSEF

SSEP

1回



500回の
平均加算
波形



SSEP* (頭皮脳波)	脳磁図
- 頭皮に垂直な向きの電源に高感度 - 髄液・頭蓋骨・頭皮など伝導率の異なる物質の影響を受ける ⇒ 頭皮上の電極に到達するまでに複雑に変化 - 頭表から検出可能な脳電位反応の元となる大脳皮質活動の広がり は、脳皮質の活動面積 10-20 cm² に相当 - 平均加算波形で評価する	- 頭皮に平行な向きの電源に高感度 - 伝導率の異なる物質の影響を受けない ⇒ 脳内電源から頭皮上の空間までほとんど歪まない - 頭表から検出可能な脳磁場反応の元となる電流源の大きさは、脳皮質の活動面積 25-400 mm² に相当 - 刺激ごとの波形を評価することができる

*SSEP: 短潜時体性感覚誘発検査

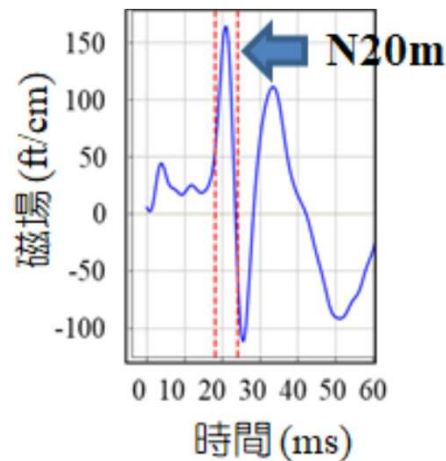
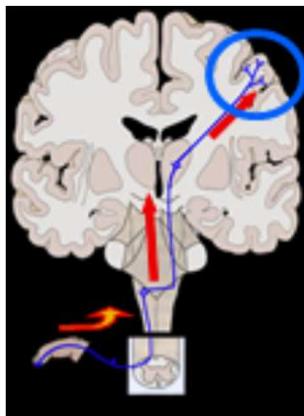
正中神経刺激によって誘発される 体性感覚誘発磁場

N20mは慢性期中枢性感覚障害のマーカーになる可能性

306チャネルの
全頭型脳磁計
(トライアックス、
Elekta、フィンランド)



手首の正中神経を刺激



N20m :

通常、刺激**20ms (0.02秒)**後に
観察される最初のピークで、
健常者では必ず出現します

N20mに注目した理由

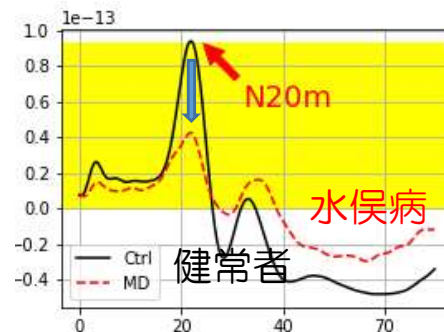
中枢性感覚障害を呈した脳卒中
急性期でN20mの振幅が低下し、
感覚障害が改善した**慢性期**でも
N20mの振幅の低下は持続

脳磁計での検討項目

水俣病では**N20mの振幅**、**波形の再現性**、**ガンマ帯域反応の低下**が見られます

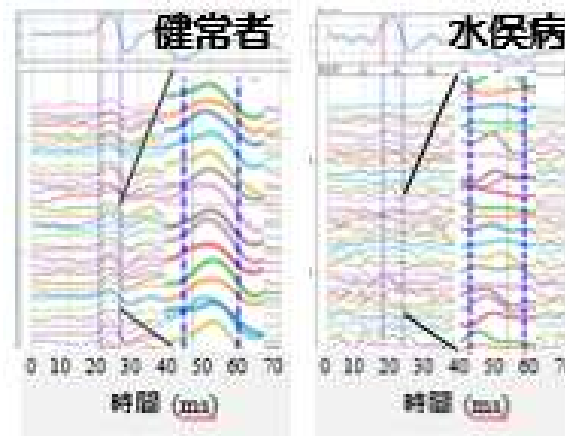
1) N20mの振幅

水俣病では、脳卒中のように**N20mの振幅が減弱ないし消失**します



2) N20mの波形の再現性

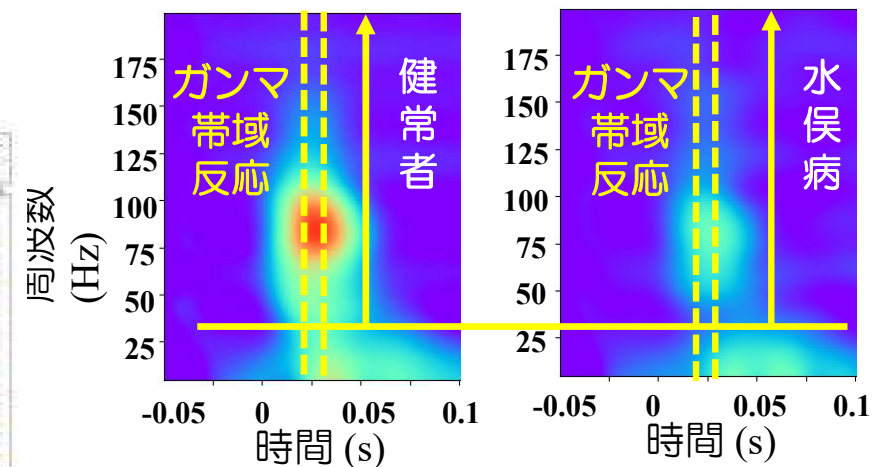
水俣病では、電気刺激に対して発火する神経細胞が一定していないため、**波形の形がばらばら**です



3) ガンマ帯域反応

感覚情報の伝播に重要

第一次体性感覚野の電気活動



水俣病では、**ガンマ帯域反応が弱い**

磁気共鳴画像 MRI: Magnetic Resonance Imaging

- 水俣病患者の全脳を対象として、磁気共鳴（MR）イメージングによって神経解剖学的差異の探索的検討（全脳ボクセルベースの形態計測（VBM）解析により、灰白質と白質の容積差を比較）を行なった。
- 調査対象者は水俣病患者37名と対照群141名からなる症例対照研究
- 水俣病患者：胎児期曝露群、15歳未満で曝露を受けた小児群、15歳以上で曝露を受けた成人群の3つのカテゴリー各10名（計30名）
- 対照群：水俣市以外に在住で神経疾患などがなく、年齢と性別をマッチさせた健康人を、それぞれ53名、37名、15名を対象（計105名）
- 灰白質と白質の容積差を測定したところ、健康者と比較して、小児型および成人型の症例では小脳および視覚野（烏距野）、胎児型の症例では視床で灰白質が大幅に減少
- 白質は、小児型で顕著な減少が大脑領域（視覚野、半卵円中心、左の側頭葉、右の前頭葉）と小脳で見られた

