

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

中村好一（宇都宮市保健所、自治医科大学名誉教授）

【研究班体制】

主任研究者 中村好一 疫学 宇都宮市保健所所長・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 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門助教
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 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室特任教授
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长
平井俊範 放射線医学 熊本大学医学部附属病院院長
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

【研究要旨】

「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」（以下、「特措法」という）第37条に規定された健康調査研究の実施計画を策定するにあたり、脳磁計及びMRI等を用いた調査デザインを検討し、その技術的課題を整理した。

国立水俣病総合研究センターのNakamuraら⁽¹⁾及び熊本大学のHiraiら⁽²⁾は、脳磁計とMRIを用いてメチル水銀暴露による脳への影響を評価する手法の開発を進めており、水俣病認定患者の約8割においてメチル水銀の影響が示唆される反応を検出したと報告している。

本研究では、これらの先行研究を踏まえ、公衆衛生学、生物統計学、脳神経内科学の観点から、特措法第37条第1項に基づく健康調査研究に適用し得る調査デザインとその技術的課題を検討した。

I 目的

特措法第37条第1項では、政府がメチル水銀による健康影響に関する健康調査研究を行うことが定められている。さらに同条第3項では、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手法の開発が求められており、まずは手法開発を進めることが必要とされている。

本研究の目的は、脳磁計およびMRI等を活用した健康調査研究の実施に際して、公衆衛生学、

生物統計学、脳神経内科学の観点から調査デザインを検討し、技術的課題を明らかにすることである。

本年度の研究は3年計画の3年目である。

II 研究方法

研究班は、原則として月1回の頻度で会議を開催し、その合間には電子メールによる意見交換を随時行い、調査デザインおよび技術的課題に関する検討を継続した。これらの検討に基づき、特措法第37条第1項に基づく健康調査研究の実施に必要となる技術的課題や手法について整理するとともに、令和8年度以降に実施が検討されている「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査」の調査デザインの妥当性を検証した。

なお、本年度は3か年計画の3年目にあたり、前年度までに構築した研究実施方法の詳細を精緻化するとともに、天草市および上天草市の住民を対象として実施された「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査に係るフィージビリティ調査」の結果を踏まえて検討を行った。

III 結果

令和8年度以降に実施が検討されている「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査」の調査デザインについて、「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査に係るフィージビリティ調査」の結果も踏まえ、①公衆衛生学 ②生物統計学 ③脳神経内科学観点から検討した。

(参考) 「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査に係るフィージビリティ調査」概要

熊本県天草市、上天草市の協力を得て、住民基本台帳から生年月日が調査対象に該当（1975年以前生まれ）する者を800人無作為抽出し、2025年10月に依頼状を郵送した。調査は11月下旬～1月下旬にかけて実施され、来年度以降の実施計画と同様に、（1）問診、（2）脳神経内科学による脳神経学的所見聴取、（3）MEG、（4）MRIの4項目を行った。

調査の結果は以下の通り。

【結果】

- 参加者 32名（調査希望者は36名、うち4名が調査前にキャンセル）
内訳:居住地 天草市27名（640名）上天草市5名（160名）
性別 男性11名（400名） 女性21名（400名）

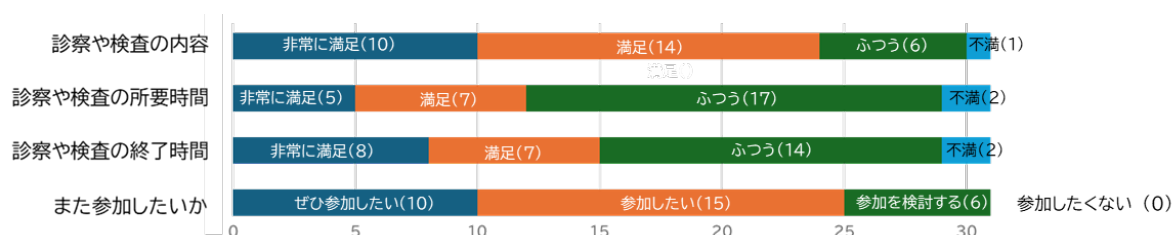
※（ ）は協力依頼を郵送した人数

- 調査の流れ 1日目：熊本大学病院（神経学的診察・問診）
2日目：国保水俣市立総合医療センター（脳磁計/MRI）
- 問診・神経診察・検査実施期間 11月下旬～1月下旬
- 問診・神経診察・検査実施回数 14クール（1名/日実施：4クール、2名/日実施：4クール、3名/日実施：4クール、4名/日実施：2クール）

○調査結果

- 参加者の中には手紙を受け取った時に本当に環境省からのものか、なりすましではないかと心配だったという方が相当数いた。
- 問診、診察、検査を担当する者の負担の意見はなかった。
- 問診：所用時間は平均20.2分。
フィージビリティ調査で準備された問診項目を概ね聴取することができ、問診の実施に概ね問題はなかったと考えられた。
- 神経学的診察：所用時間は平均13.5分。
神経学的診察では他の神経疾患でも汎用されている評価ツールで、再現性が高く臨床的妥当性が高いとされるものを採用した⁽³⁾⁽⁴⁾。フィージビリティ調査における診察でこれらを用いたところ、特に問題なく参加者の神経学的所見を確認することができた。
- 脳磁計：所要時間は平均69.7分（デジタイズ（脳の位置確認等）の30分を含む）
脳の位置確認等の準備や測定、データ取得について特段問題なく実施することができ、携わった医師やスタッフから大きな負担があったとの意見はなく、脳磁計の実施に概ね問題はなかったと考えられた。
- MRI検査：所用時間は平均42.2分。
MRI検査の測定、データ取得について特段問題なく実施することができ、携わった医師やスタッフから大きな負担があったとの意見はなく、MRI検査の実施に問題はなかったと考えられた。
- MRIで脳動脈瘤、脳梗塞、脳出血等が認められた参加者がいた。
※ 脳動脈瘤等の、近い将来生命の危機になりうる偶発的な所見がMRIで認められた事例に関しては、医療機関に受診するよう通知する等の適切な対応を行った。

- 参加者の意見は以下の通り



○主な調査に参加しなかった理由（44名任意回答、複数回答）

「除外項目にあてはまる（糖尿病、体内に金属等（MRIの禁忌事項）、飲酒量等）」 「日程があわなかった」 「寝たきり」等

【結論】

- ・ 調査の流れ（対象者の抽出、調査への協力依頼、問診・診察・検査の実施等）や、地域住民の参加状況、参加者の負担、診察・検査の受け入れ体制・能力等を確認した。
- ・ 参加者の移動や、問診・診察・検査について、概ね予定通り行うことができた。

※令和7年度メチル水銀による健康影響にかかる疫学調査事業

上記のフィージビリティ調査の結果から、令和8年度以降に実施が検討されている本格的な「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査」について、以下の点が明らかとなった。

○ 調査デザインの実施可能性

2日間で移動とともに問診・診察、MEG、MRIを実施するスケジュールは概ね支障なく運用可能であり、1日あたり4名までの受け入れが可能であることが確認された。また、診察や検査内容、所要時間等について、参加者の不満は少なく、再度参加したいとの回答が多かったことが確認された。

調査対象地域は、フィージビリティ調査の対象地域の移動負担と同程度もしくはそれより小さい地域が選定される予定であり、本格調査における参加者負担は同等以下となると考えられた。

○ 必要サンプルサイズ及び期間の見積もり

今後、①メチル水銀暴露が高かった市町、②その周辺市町、③通常起こり得る程度を超えるメチル水銀暴露がなかった市町（コントロール群）の3群間で比較を行うにあたり、有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 $1-\beta=0.80$ とした場合、各市町から約200名の参加が必要であると推定された。一般のフィージビリティ調査において、頭部MRIで脳梗塞の所見が認められた場合に群間比較の対象から除外する等、一定数の除外者を見込む必要が明らかになったことから、1市町に約300名の参加を得る必要があると考えられた。そのため、人口の少ない地域によっては参加者数の確保が困難なことが考えられることから、地域自治体と連携した調査研究事業の周知や調査協力依頼の方法の工夫、除外基準の検討等が必要と考えられた。

○ 偶発的所見の取扱いについて

MRI検査の一般的な所見として以下が認められ、参加者に検査結果を返却するとともに、近い将来生命の危機になりうる偶発的な所見（脳動脈瘤等）が認められた参加者には、医療機関に受診するよう速やかに通知する等の適切な対応を行ったことを確認した。頭部MRI検査では、迅速な対応が求められる偶発的な所見が認められることを想定して、速やかに必要な措置を講ずるためのプロトコルを周知する等の十分な調査体制を確保する重要性が考えられた。

（参考）偶発的所見

- ・ 微小出血を含む脳出血 6名

- ・ラクナ梗塞を含む脳梗塞 5名
- ・脳動脈瘤 4名
- ・その他、脳血管奇形、リンパ節腫大など

○ バイアスへの配慮

フィージビリティ調査で用いた方法を本格調査でも適用した場合、除外基準による比較的健康な層の選択等のバイアスに配慮する必要があると考えられる。

IV 考察

フィージビリティ調査により、2日間で構成される一連の調査手順は実務上実施可能であることが示され、また、参加者の満足度は概ね高いことが確認され、本格的な疫学調査においても同様の調査デザインを適用し得ることが示唆された。

また、対象地域の選定にあたっては、調査会場までの移動距離や交通手段、地域自治体と連携した調査研究事業の周知や調査協力依頼の方法の工夫等を考慮することで、参加者の負担軽減と参加率向上が期待される。

サンプルサイズおよび調査期間の見積もりから、本格調査の遂行には、中長期的な研究体制の構築と十分な資源配分が不可欠であることが明らかとなった。

当研究で今後の調査デザインについて検討した結果、統計学的検出力を確保しつつ、除外基準による選択バイアス等を最小化するためには、対象者の年齢、性別、生活習慣などの背景因子が地域間で均衡するような層化・調整が必要と考えられた。

さらに、神経学的診察や問診の標準化に加え、MEGおよびMRIを用いた客観的指標による評価を併用することで、主観的評価のばらつきを補完できると考えられる。

地域に居住している水俣病の健康不安の解消に資するよう、地域におけるメチル水銀の影響を含む健康状態を評価する⁽⁵⁾観点から、一般的な健康状態も含めて把握する調査デザインを検討することも重要である。

V 結論

令和8年度以降に特措法第37条第1項に基づき実施される「メチル水銀による健康影響に関する疫学調査」の計画策定にあたり、脳磁計およびMRI等を活用した調査デザインを検討し、その技術的課題を整理することができた。

フィージビリティ調査の結果から、本調査デザインは実務上実行可能であり、適切な研究体制の構築とバイアスへの配慮を行うことにより、本格的な疫学調査として実施し得ると判断された。

VI 今後の課題

令和8年度からの研究実施の具体的な研究組織体制の構築と、実際の研究の実施が期待され

る。

本研究に関する現在までの研究状況、業績
(該当なし)

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;1805:148
- 3 : Park J et al. Assessment of the reliability, responsiveness, and meaningfulness of the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) for lysosomal storage disorders. *J Neurol.* 2024 Oct;271(10):6888-6902. doi: 10.1007
- 4 : Turner-Stokes L et al. The Neurological Impairment Scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2014;36(1):23-31. doi: 10.3109/
- 5 : 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 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— 令和7年3月27日

英文要約 (Abstract)

This study aimed to develop a research design and clarify technical considerations for health investigations using magnetoencephalography (MEG) and MRI, as required under the Special Measures Act for Minamata disease. Building on previous findings indicating that these neuroimaging methods can detect neurological effects of chronic methylmercury exposure, we examined how they could be incorporated into an epidemiological survey. A feasibility study conducted in Amakusa and Kami-Amakusa demonstrated that interviews, neurological examinations, MEG, and MRI could be completed within a two-day schedule without major operational issues, and participants generally reported high satisfaction. Incidental MRI findings were managed appropriately. The study indicated that approximately 200 participants per municipality will be needed for the full-scale survey, with about 300 invitations required to account for exclusions. Overall, the results confirmed that the proposed MEG- and MRI-based survey design is feasible and can be effectively implemented with appropriate research infrastructure and strategies to reduce potential bias.