

水俣病患者にみられる症候等の特徴把握と メチル水銀曝露量との関係に関する研究

主任研究者 中井里史（横浜国立大学・環境情報研究院・教授）
分担研究者 松田裕之（横浜国立大学・総合学術高等研究院・特任教員）

研究要旨

平成27～令和3年度まで、水俣病発生地域及びその周辺地域におけるメチル水銀(MeHg)曝露状況を評価するために、聞き取り調査や新たな史資料の探索、先行研究データの再評価等の研究（上野研究班）、さらには令和4～6年度まで、熊本県が保管している水俣病健康診断調査に記載された情報等に基づき、統計モデルを用いた水俣病に關係する症状の有症率を予測する手法を開発する研究等（松田研究班）を行ってきた。

しかし、実際の魚食の状況を十分に把握することは難しいとともに、リスクが高いとわかったとしても、その人がどのような既往歴等を持っているかに関しては十分ではなく、水俣病患者が日常生活において食生活や症候など、どのような特徴を持っていたかに関する知見は十分ではない。そのため、水俣病認定に関する共通見解を得る、ひいては申請者側も認定可否の可能性について、判断することは今日でも難しい。

本研究では、上記のような課題に対応するため、これまで研究で使用してきた熊本大学医学部有明海・八代海沿岸地域および水俣湾周辺地区健康調査解析班（代表：徳臣晴比古）が昭和46年に実施した水俣湾周辺地区住民健康調査データなどのさらなる詳細な検討を通して、水俣病認定申請推奨者（以下、水俣病の疑い）の特徴を多面的に把握し、どのような症候等の特徴を持つ人が水俣病の疑い者として扱われたのかを探ることを主たる目的とする。さらには曝露評価モデルを用いて、調査対象者の魚介類摂取によるメチル水銀曝露量推定に関する検討を進める（図1）。

今年度は、水俣病患者の症候特徴把握に関しては、どのような人が水俣病の疑いとして判断されたのかを調べるための準備段階として、決定木分析を行うためのツールの探索とパラメータ設定等予備的検討を行った。水俣病患者に対するMeHg曝露量評価法の提案については、WHO(1990)の体内蓄積量と有症率の關係式を用いて、主要魚種の水銀含有量とその分散、被験者の体重等の属性、摂食量、摂食期間から、異常知覚等の有症リスクを計算する簡易手法を整理し、新たにExcelファイルを作成し審査員限りで引用できるようにした。また、別の裁判の判決文を分析した。裁判官の認識通りに曝露機会があったとしても魚介類の摂食頻度は週1,2回程度と考えられる。食する川魚の平均水銀濃度がたとえば0.4ppm程度と高かったとしても、さらに1日200gの魚介類を食べたとしても、血中濃度は58µg/l程度であり、MeHg曝露による追加の有症リスクはほぼ0（百万分の1未満）と考えられた。

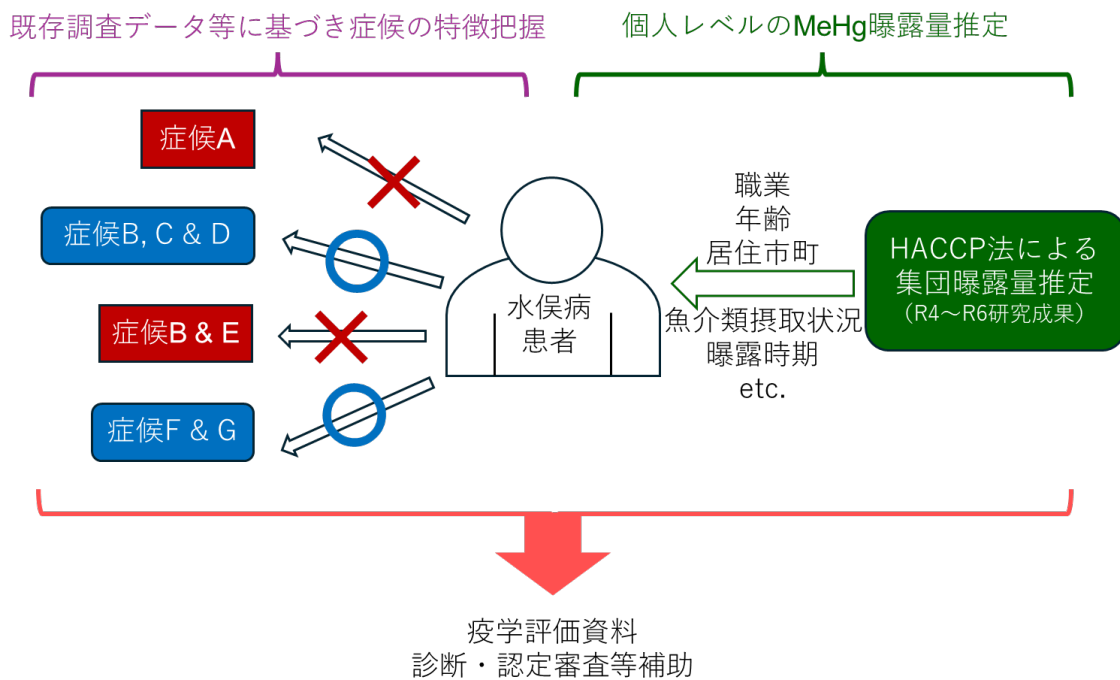


図1 本研究の枠組み

キーワード 水俣湾周辺地区健康調査、分類基準、MeHg 曝露量推定

研究協力者名及び所属施設名

上野眞也 (熊本大学・名誉教授)

平田郁夫 (元熊本県水産研究センター・技師)

二塚 信 (熊本大学・名誉教授)

I 研究目的

1. 水俣病患者の症候特徴把握

これまで研究で使用してきた熊本大学医学部有明海・八代海沿岸地域および水俣湾周辺地区健康調査解析班 (代表: 徳臣晴比古) が昭和 46 年に実施した水俣湾周辺地区住民健康調査データなどのさらなる詳細な検討を通して、水俣病認定申請者 (以下、水俣病の疑い) の特徴を多面的に把握し、どのような症候等の特徴を持つ人が水俣病の疑い者として扱われたのかを探ることを主たる目的とする。

2. 水俣病患者に対する MeHg 曝露量評価法の提案

2024 年度までの研究成果にて作成した、漁場ごとの主たる懸念魚種に関する集約的なデータおよび WHO(1990)の体内蓄積量と有症率の関係式を用いて、主要魚種の水銀含有量とその分散、被験者の体重等の属性、摂食量、摂食期間から、異常知覚等の有症リスクを計算する簡易手法を整理する。これにより、魚介類の摂食量、主たる魚種、魚種の産地となる漁場の情報から、およその水銀曝露レベルおよび血中 MeHg 濃度、感覚障害等の有症リスクを評価する Excel ファイルを

関係者が利用しやすい形で提供し、様々な曝露環境に置かれた人の有症リスクを評価するとともに、関係者自身が評価するうえでの参考となるツールを提供することを主たる目的とする。

II 材料と方法

1. 水俣病患者の症候特徴把握

熊本県が紙媒体で所有している熊本大学医学部有明海・八代海沿岸地域および水俣湾周辺地区健康調査解析班（代表：徳臣晴比古）が昭和46年に実施した水俣湾周辺地区住民健康調査データを電子化したものを、環境省に資料申出の後、許可を得て使用している。本調査は、第一次検診から第三次検診からなり、第一次検診ではアンケート方式により別途定めた基準に合致する症状を訴えた人を抽出し第二次検診対象者とし、第二次検診では予め神経専門医により指導訓練された地元開業医によって他覚的な神経徴候の発見がなされ、この他覚的所見に基づき第三次検診の対象者が選ばれた。そして、第三次検診は熊本大学医学部第一内科、眼科、耳鼻咽喉科および熊本大学体質医学研究所小児体質部門の専門医があたり水俣病患者相当であるかどうかを判断し、水俣病患者認定申請が推奨された。このデータのデータ構造は図2の通りであり、第二次検診の対象者となった第一次検診受診者データ、および水俣病認定申請推奨者（本報告書では、水俣病（疑い）としている）について検討を行う。なお、第一次検診データがあるにも関わらず、何らかの理由で第二次検診、または第三次検診を受診しなかった人は、水俣病（疑い）以外、として扱っている。

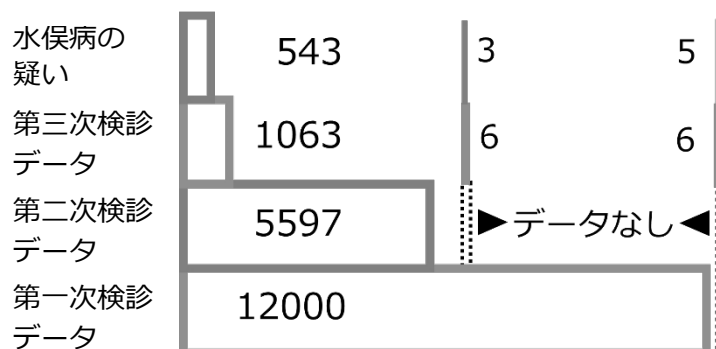


図2 第一次検診から第三次検診のデータ構造

令和7年度は、どのような人が水俣病の疑いとして判断されたのかを調べるために決定木分析を中心に検討を行うこととし、本年度は、検討を行うためのソフトウェア等の探索とパラメータ設定等予備的検討を行った。

2. 水俣病患者に対する MeHg 曝露量評価法の提案

前期までの繰り返しになるが、本研究で用いている有症リスクは、Excel ファイルの入力項目に即して以下のように評価される。述べる。1日当たり魚介類摂取量 f (g)、曝露期間 t (日)、体重 w (kg)、食品中の魚介類のメチル水銀濃度の幾何平均値 h ($\mu\text{g/L}$)、体内吸収率を p 、排出率を q 、魚介類以外のメチル水銀摂取量を i ($\mu\text{g/日}$)、初期値を $h=0$ での定常状態 $x(0)=pi/q$ とすると、曝露期間終了時である t 日目の蓄積量 x (mg) は $x=p[i + hf - hf e^{-qt}]/q$ となる ($t>365$ の時は定常状態

$x=p[i+h]/q$ に達しているとみなす) (Matsuda and Ueno 2021)。ここで $p=95\%$ 、生物学的半減期が約 50 日弱に対応する $q=1.4\%$ 、 $i=0.01$ とした。最も曝露の多い年の値 $x(t)$ が最大値になる。上記による 1 日当たりメチル水銀摂取量 fh は相加平均 fh 、標準偏差 $\sqrt{V} = \sqrt{(\sigma_f^2 \sigma_h^2 + \sigma_f^2 h^2 + f^2 \sigma_h^2)}$ の対数正規分布となると考えられる。ただし、摂食量と魚介類 MeHg 濃度の共分散は 0 と仮定した。さらに、体重 w 、蓄積量 $x(t)$ の人の血中メチル水銀濃度 $z(t)$ を $ux(t)/w$ ($\mu\text{g/L}$) と仮定した。ただし比例係数 $u=0.556$ である。血中 MeHg 濃度の標準偏差は水銀摂取量の標準偏差 \sqrt{V} より $(up/qw) \sqrt{V}$ である。

これより、血中水銀濃度は以下の対数正規分布 $LN[z, z_g, \sigma_z]$ で表すことができる。

$$LN[z, z_g, \sigma_z] = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_z^2}} e^{-\frac{(\log(z/z_g))^2}{2\sigma_z^2}}$$

ここで幾何標準偏差の対数 σ_z は $\sigma_z = \sqrt{\log [1+(up/qw)^2 V/z(t)^2]}$ であり、幾何平均 z_g は σ_z を用いて $z_g = z(t) \exp[-\sigma_z^2/2]$ である。一例として血中濃度 ($\mu\text{g/L}$) の常用対数と感覚障害の有症リスクの関係を図 3 に示す。

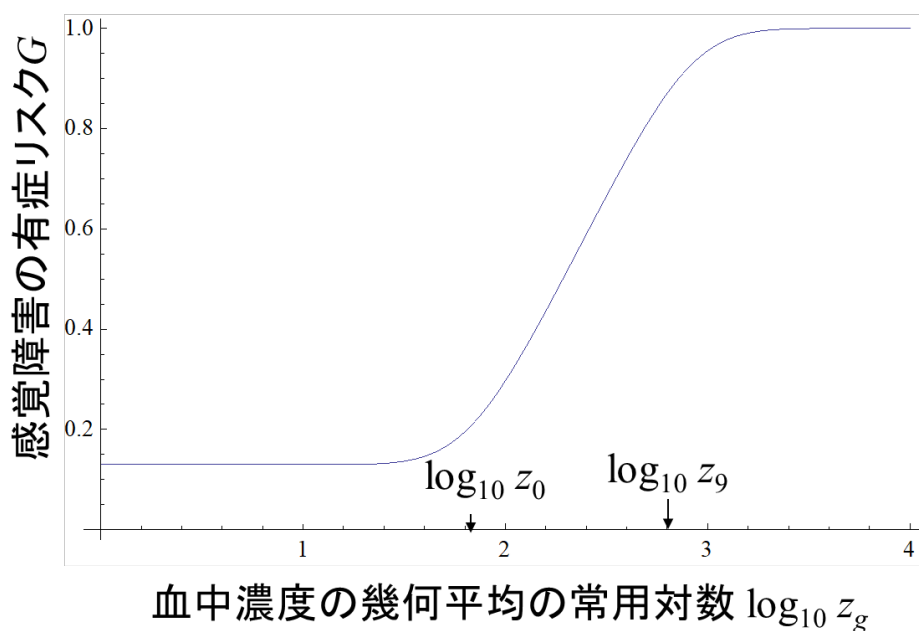


図 3 式(2)で与えられた有症リスク $G(z_g, \sigma_g)$ のグラフの例。 $(a, b, z_0, z_9, \sigma_g) = (0.342, 0.13, 65, 825, 0.52)$ の場合。 $b=13\%$ はメチル水銀以外の要因によるリスクを表す。

血中メチル水銀 $z(t)$ と有症リスク P の関係は、式(1)のような折れ線モデルで表される。

$$P(z(t), a, b, z_0) = \text{Min}[1, \text{Max}[b, a(\log z(t) - \log z_0) + b]] \quad (1)$$

ここで a, b, z_0 は症状により異なるパラメータであり、 b はメチル水銀以外の要因による有症リスク、 z_0 はメチル水銀による追加のリスクが発生する最小濃度である (Matsuda and Ueno 2021, WHO 1990)。結果として、有症リスク G は以下のように表される。

$$G(z_g, \sigma_z, a, b, z_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_z^2}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{(\log(z/z_g))^2}{2\sigma_z^2}} P(z_g, a, b, z_0) dz \quad (2)$$

$$= \frac{a \log(z_g/z_0)}{2} \operatorname{erf} \left[\frac{\log[z_g/z_0]}{\sqrt{2\sigma_z^2}} \right] + \frac{(1-b-a \log[z_g/z_0])}{2} \operatorname{erf} \left[\frac{\log[z_g/z_9]}{\sqrt{2\sigma_z^2}} \right] + \frac{1+b}{2} + \frac{a\sigma_z}{\sqrt{2\pi}} \left(e^{-\frac{(\log z_0)^2 + (\log z_g)^2}{2\sigma_z^2}} \frac{\log z_0}{z_g \sigma_z^2} - e^{-\frac{(\log z_0)^2 + (\log z_g)^2}{2\sigma_z^2}} \frac{\log z_9}{z_g \sigma_z^2} \right)$$

ただし、 z_9 は有症リスクが1となる MeHg 血中濃度 $z_9 = \exp[(1-b+a \log z_0)/a]$ である。有症リスク G は濃度 z_g とともに単調増加し、 z_g が十分低いとき MeHg 以外の原因のみによる背景リスク b となり、 z_g が十分大きいとき 100%に漸近する。表1及び Excel ファイルでは MeHg による追加リスク $G(z_g, \sigma_z, a, b, z_0)-b$ の値を示した。 $G-b$ の最大値は100%ではなく、背景リスクを差し引いた値 $1-b$ になる。

新たな Excel ファイルは表1のような構成である。計算は他のシートも含めてこの Excel ファイルのみで行われ、使用者はすべての計算過程を把握できる。追加有症リスクのセルには上記式(2)が与えられている。

表1 Excel ファイル「リスク評価」シートの表示項目

項目	入力例
主住所	宮野河内
漁場1 (主住所から自動設定されるが、漁場記号を手入力可能)	KM-27
主魚種1 (「全般」または「重回帰」A列にある魚種名を入力)	全般
漁場2 (主住所から自動設定されるが、漁場記号を手入力可能)	KM-25
主魚種2 (「全般」または「重回帰」A列にある魚種名を入力)	全般
主漁場割合 (標準は66%だが、手入力可能)	66%
主曝露年 (1959年~1980年の間の整数を入れる)	1964
職業 (漁家本人・漁家家族・非漁家・その他のいずれか)	漁家家族
摂食量 f ・日平均 (漁家世帯主 390g/日、漁家家族 200, 行商人, 一般消費者 100。手入力可能)	110
摂食量 f の SE(g) σ_f (手入力可能)	54
曝露期間 t (日。1年以上は365とする。毎年半年曝露等の場合は365日と入力し、摂食量を1/2にする)	365
体重(kg) w	55
血中濃度($\mu\text{g/L}$) z	67
魚介類の平均 MeHg 濃度 (ppm) h	0.89
魚介類の平均 MeHg 濃度 h の SE σ_h	0.21
追加有症リスク：感覚障害 $G(z_g, \sigma_z)-b$	10.34%
追加有症リスク：運動障害 $G-b$	1.95%
追加有症リスク：聴覚障害 $G-b$	0.19%
追加有症リスク：難聴 $G-b$	3.8E-05
追加有症リスク：致死 $G-b$	8.9E-06
血中濃度の幾何平均($\mu\text{g/L}$) $z_g=z(t)/(1+\sqrt{V})$	76.86
血中濃度の幾何標準偏差の対数 $\sigma_z=0.55(p/qw)\times\sqrt{\ln(1+V)}$	0.52
1日当たり MeHg 摂取量の幾何分散 $\sqrt{V}=\sqrt{(\sigma h^2 \sigma f^2 + f^2 \sigma h^2 + h^2 \sigma f^2)}$	54.57
血中濃度の SD $0.556(p/qw)\times\sqrt{V}$	37.44
血中濃度の幾何標準偏差の対数 $\sqrt{\log [1+(up/qw)^2 V/z(t)^2]}$	1.68

1日当たり MeHg 摂取量の平均値 fh	98.4
漁場①の魚介類の平均 MeHg 濃度の対数 $\log h_1$	-0.54
漁場②の魚介類の平均 MeHg 濃度の対数 $\log h_2$	0.71
最大 (t 日目の) 体内 MeHg 蓄積量(mg) x	6.64
主曝露年 (1=1959、2=1973、3=1980。中間年は小数値)	2.36
初期体内濃度 x_0	6.7
漁場①係数	0.118
主魚種1係数	-
漁場2係数	0.683
主魚種2係数	-
Y切片 (年代依存)	0.471

この有症リスクモデルに基づき、初年度は2024年4月新潟地方裁判所における新潟水俣病の「損害賠償請求事件」(平成25(ワ)612)の判決文を分析した。

(倫理面への配慮)

1. 水俣病患者の症候特徴把握

本研究の実施にあたっては、横浜国立大学人を対象とする生命科学・医学系研究倫理専門委員会の承認を得た(人医-2025-05)。

2. 水俣病患者に対する MeHg 曝露量評価法の提案

該当しない。

III 研究結果

1. 水俣病患者の症候特徴把握

入手可能性等を考慮し、決定木分析が可能なソフトウェアを検索したところ、Python ライブラリ (scikit-learn) による機械学習、JMP (JMP Statistical Discovery)、TIBCO Spotfire, SPSS (スタッツギルド株式会社) 等で可能であることがわかった。このうち、Python と JMP について検討をおこなったところ、デフォルト設定で概ね同様の結果が得られた。図4には JMP による試行結果を示す。

いる住民検診データの回答をどのように二値化するのか、どの回答を用いて検討するのがよいのか、解析の際に必要なパラメータ等設定をどのようにするのか、さらには、どの程度まで分類が可能であるかの見通しを立てた上で検討する必要がある。

2. 水俣病患者に対する MeHg 曝露量評価法の提案

今回用いた新潟地裁判決では、食べた魚の魚種や産地情報を得ないまま分析したが、摂食量は職業が漁家、漁家の家族、それ以外のいずれかでおおよそ判断できると考えられ、漁家並みに高い200g/日を仮定した。食べた魚の MeHg 濃度が 0.4ppm より高いことはないと仮定した。このような前提を変えた場合の再計算も容易である。

リスク分析は多くの場合、未実証の前提を用いて評価せざるを得ない。そのため、前提を変えた再計算が分析者だけでなく、第三者にも可能になることが望ましい。

参考例として、IUCN（国際自然保護連合）の保全計画専門家グループ（CPSG）が2026年1月の徳島県那賀町で開催された四国熊保全ワークショップで行った絶滅リスク評価の方法を紹介する。これは絶滅危惧個体群である四国地方のツキノワグマの保全計画について、繁殖率や生存率などを用いた個体群動態モデルを用いて絶滅リスクを評価し、絶滅リスクが低くなるような保全計画を立案するものである。このワークショップではクマ問題に関心を持つ多様な参加者の熟議により、繁殖率や生存率など未実証の値を仮定し、絶滅リスクの許容水準を定め、それを満たす保全計画を立案する方法をとっていた。モデルの未実証部分について専門家のみの判断でなく、関係者の熟議によりモデルの前提と目標を定める点が特徴である。国際環境団体も、リスク評価を有効な保全計画立案のツールとして用いていることがわかった。

※政策枠の研究班においては、今後の研究継続により環境行政の推進に期待される成果を併せて記載すること

水俣病は、メチル水銀摂取により発症するが、実際にどのような魚を食べ、どの程度の曝露を受けたのかについての情報は多くない。さらには、水俣病発症や患者認定に関しては、今日でも裁判が多く行われており、MeHg 曝露に加えてどのような症候をどの程度持った人が患者あるいは患者として疑われているかの関する知見も未だ不十分な状況である。本研究により、これらの点に関して、疫学的視点からも行政的審査の観点からもわずかかもしれないが、必要な情報を提供できるものと考えている。

V 結論

1. 水俣病患者の症候特徴把握

どのような検討を経て、水俣病疑いと判断されたのかを調べるための、決定木分析を試行した。現時点では十分とは言えない感度であるが、ある程度、どのように分類することができるのかに関する情報を得ることができた。

2. 水俣病患者に対する MeHg 曝露量評価法の提案

魚介類の摂食頻度は週1, 2回程度、食する川魚の平均水銀濃度が0.4ppm程度と高かったとし

ても、さらに1日200gの魚介類を食べたとしても、血中濃度は58 µg/l程度であり、MeHg曝露による追加の有症リスクはほぼ0（百万分の1未満）と考えられた。

VI 今後の課題

水俣病患者の症候特徴把握については、本研究の目的に合致するように、解析（特に分類基準）でのパラメータ設定を、いかに基準の精度を確保し、かつ、臨床的にも納得できるように変数や決定木分析の調整をおこなっていく必要がある。あわせて、現在用いているデータでは十分に成果を挙げることができない可能性も比定できないことから、より適切なデータが存在するかどうかの情報を収集し、必要に応じて、解析データを変更する必要もある。

水俣病患者に対するMeHg曝露量評価法の提案については、曝露レベルと症状の有無の関係を検討したい。また、水俣病の認定及び救済対象者の決め方について、他の予防原則の適用事例との関係を、ベイズ的意思決定論の考え方を援用して比較検討する。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

1) 西村 康希、栗原 大和、中井 里史（横浜国立大学）. P-39 水俣湾周辺地区住民健康調査を用いた水俣病(疑い)の同定に関する研究. 公益社団法人環境科学会 2025 年会 2025 年 9 月 4 日～5 日 叡啓大学

引用文献

1. 水俣病患者の症候特徴把握

熊本大学医学部有明海・八代海沿岸地域および水俣湾周辺地区健康調査解析班（代表：徳臣晴比古）(1977). 有明海・八代海沿岸地域および水俣湾周辺地区健康調査解析報告書, 熊本大学（昭和52年3月）, pp1--189.

2. 水俣病患者に対するMeHg曝露量評価法の提案

WHO (1990) Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. Geneva, International Program on Chemical Safety.

Matsuda H, Ueno S (2021) How to Determine the Relief Target for Minamata Disease. In "Matsuda H (ed) "Ecological Risk Management. For Conservation Biology and Ecotoxicology", Springer pp. 13-29.

英文要約 (Abstract)

Characterization of Symptoms Observed in Minamata Disease Patients and Their Relationship to Methylmercury Exposure Levels

Satoshi Nakai (Professor, Yokohama National University), Theme 1.

Hiroyuki Matsuda (Professor, Yokohama National University), Theme 2.

From fiscal year 2015 to fiscal year 2021, we conducted interviews, explored new historical materials, and

reevaluated past research data to assess methylmercury (MeHg) exposure in the Minamata disease affected areas and surrounding regions (Ueno Research Group). Furthermore, from fiscal year 2022 to fiscal year 2024, the Matsuda Research Group has conducted research to develop methods for predicting the prevalence of Minamata disease-related symptoms using statistical models based on information recorded in the Minamata Disease Health Examination Survey data held by Kumamoto Prefecture.

However, fully grasping actual seafood consumption patterns remains difficult. Even when high risk is identified, information regarding an individual's medical history and other relevant factors is insufficient. Furthermore, insights into dietary habits and characteristic symptoms of Minamata disease patients in their daily lives are also lacking. Consequently, forming a common understanding regarding Minamata disease certification, and thereby establishing an environment where applicants can assess their likelihood of certification, remains a challenge even today.

To address these challenges, this study conducted a detailed analysis of survey data collected in 1971 by the Ariake Sea and Yatsushiro Sea and surrounding Minamata Bay areas (led by Haruhiko Tokutomi) in 1971. The primary objective is to comprehensively identify the characteristics of individuals recommended for Minamata disease certification (hereafter referred to as suspected Minamata disease cases) and to explore what specific symptoms or characteristics led to individuals being treated as suspected cases. Furthermore, using an exposure assessment model, we advanced the examination of estimating mercury exposure levels from seafood consumption among the survey subjects.

This fiscal year, for Theme 1, “Characterization of Symptoms Observed among Minamata Disease Patients,” we conducted preliminary research, such as examining decision tree analysis tools and setting parameters, as a preparatory step for investigating the typology of subjects judged as suspected Minamata disease cases. For Theme 2, “Proposing a Method for Assessing Methylmercury Exposure Levels in Minamata Disease Patients,” a simplified method was developed to calculate the risk of symptoms such as abnormal perception. This method uses the WHO (1990) relationship equation between body accumulation levels and symptom prevalence. It incorporates mercury content and its dispersion in major fish species, subject attributes such as body weight, dietary intake, and duration of consumption. This simplified method was developed. Furthermore, we analyzed court rulings from other lawsuits. The results indicated that even when exposure opportunities recognized by judges existed, the estimated frequency of seafood consumption was only about once or twice per week. Even if the average mercury concentration in consumed river fish was relatively high at around 0.4 ppm, consuming 200 g of seafood per day would result in a blood concentration of approximately 58 µg/L. This was considered to pose a virtually zero additional risk (less than one in a million) of symptom onset due to methylmercury exposure.