

水俣病患者の脳構造・機能の画像解析研究

主任研究者 平井 俊範

熊本大学大学院生命科学研究部放射線診断学講座 教授

研究要旨

水俣病患者において脳磁図による脳磁場変化とMRIによる脳形態変化の関係は検討されておらず両者の関係は不明であった。本研究の目的は、水俣病患者において脳磁図によるN20m振幅とMRIによる脳形態変化に関係があるかどうかを検討した。対象は国立水俣病総合研究センターにて、脳磁図と3T MRIが撮像された水俣病患者34例で、男性18例、女性16例、平均70±9.6歳（胎児型12例；小児型12例；成人型10例）であった。2名の神経放射線科医でGlobal cortical atrophy (GCA) rating法で4段階評価した。定量評価はvoxel-based morphometry (VBM) 解析を用い、水俣病N20m陰性群7例に対して水俣病陽性群24例、正常コントロール105例と比較した。

水俣病患者でN20m振幅陰性例が、右手刺激で5例（全例小児型）、左手刺激で5例（小児型4例、胎児型1例）にみられた。第一次感覚野のN20m値と脳萎縮グレードの相関において、右側で有意な相関があり、左側で相関の傾向がみられた。N20m陰性群はN20m陽性群と比べ、第一次感覚野、第一次視覚野、小脳において有意に萎縮が高度であった。一方、VBM定量解析では、水俣病N20m陰性群はコントロール群に比べ第一次感覚野、第一次視覚野、小脳に有意な体積低下がみられた。また、水俣病N20m陰性群は水俣病陽性群に比べ小脳に有意な体積低下がみられた。

キーワード: 水俣病、脳磁図、MRI、画像統計解析

I研究目的

水俣病問題は公式確認から68年が経過しているが、いまだ最終解決に至っていない。このような中、病像の全容を解明するために不知火海沿岸の住民健康調査を実施すべきとの声が挙がっている。しかしながら、これまで確立している診察手法では、68年を経過した現在において、認められる症候が当時のメチル水銀によるものなのかどうかを判断することは極めて困難であり、住民健康調査の実効性に疑問を生ずることになる。また、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）において、政府は健康調査研究を行うこととされており、さらに、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法的にも求められている。

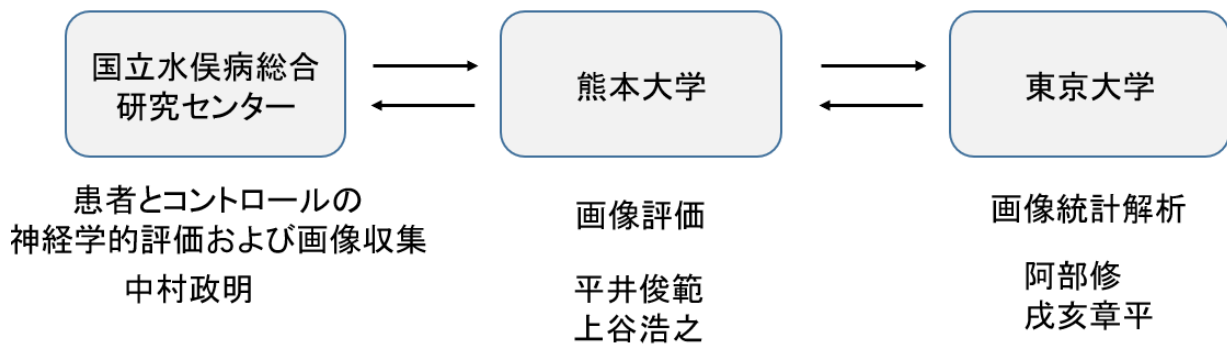
以前本研究班で行った全脳を用いたSPMによるvoxel-based morphometry (VBM) 解析にて、水俣病患者群はコントロール群と比べて、小脳、視床、烏距溝周囲の灰白質で有意な萎縮がみられることを明らかにした (Hirai T, et al. Brain Res. 2023;1805:148278)。また、水俣病患者の脳磁図の検討において第一次感覚野の磁場変化 (N20mの振幅) が健常コントロールと比べ有意に小さくなることが明らかにされている (Nakamura M, et al. Neuroimage Clin. 2023;38:103422)。さらに、その脳磁図研究では、健常者では通常みられないN20m振幅がマイナスとなる患者が複数存在するこ

とが示されているが、その意義は不明である。

水俣病患者において脳磁図による脳磁場変化と MRI による脳形態変化を比較検討した報告はみられず、両検査法を比較検討することは、各検査法の意義や関連性の理解に繋がるものと思われる。そこで本研究の目的は、水俣病患者において脳磁図による N20m 振幅と MRI による脳形態変化に関係があるかどうかを明らかにする。

なお、本研究の体制を下記に示す。

本研究の共同体制



II対象と方法

1. 対象

対象は国立水俣病総合研究センターにて、脳磁図と 3T MRI が撮像された水俣病患者 34 例 (Nakamura M, et al. Neuroimage Clin. 2023;38:103422 と同じ症例) で、男性 18 例、女性 16 例、平均 70 ± 9.6 歳 (胎児型 12 例; 小児型 12 例; 成人型 10 例) であった。脳磁図では中枢性体性感覚障害を高感度に評価するため、正中神経刺激に対する体性感覚誘発磁場 (SEF) を、Elekta Neuromag 社製 Vectorview 306 チャンネル全頭型 MEG システムを用いて記録し、単一試行解析を実施した。評価は一次体性感覚野由来の N20m 成分に焦点を当て、N20m ピーク ± 3 ms の時間窓で解析を行った (Nakamura M, et al. Neuroimage Clin. 2023;38:103422)。また、水俣病 N20m 陰性群 7 例、水俣病 N20m 陽性群 24 例、正常コントロール 105 例を含めた。コントロールは一般的に水俣病を発生しないと考えられる地区として熊本県の山間地である上益城郡の住民のうち 50 歳以上の高齢者を水俣病症例と年齢・性別をマッチするようにリクルートした。

2. 方法

患者およびコントロールの全例において国立水俣病総合研究センターの 3T MRI (Discovery MR 750; GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いた撮影した。3D-T1 強調画像 (SPGR) の撮像パラメータは、TR/TE = 12.30/5.20 ms, flip angle = 15°, matrix = 256×256, FOV = 250×250 mm², slice thickness = 1.2 mm, slice gap = -0.6 mm [overlapping slices], number of slices = 312 であった。

2 名の神経放射線科医で 3D SPGR 画像を Global cortical atrophy (GCA) rating 法で 4 段階で定性

評価した (Pasquier F, et al. Eur Neurol. 1996;36:268–72.; Harper L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1225–33.)。評価部位は、第一感覚野、第一次視覚野、小脳であった。

3. 評価項目

定性評価は、①水俣病患者で N20m 振幅が陰性となる症例の特徴を評価、②水俣病患者における N20m 振幅と脳萎縮の程度を Spearman 順位相関で検定、③水俣病患者で N20m 振幅が陰性群と陽性群における脳萎縮の程度差を Mann–Whitney U 検定を施行した。P<0.05 を有意差ありとした。

定量評価は 3D SPGR 画像を SPM での voxel-based morphometry (VBM) 解析を用い、水俣病 N20m 陰性群 7 例に対して水俣病陽性群 24 例、正常コントロール 105 例と比較した。Harvardoxford モデルを使用し、交絡因子の年齢、性別、全頭蓋内容積を補正した。false discovery rate (FDR) の多重比較補正を行って有意な領域を表示した。有意差の領域は FDR-corrected P<0.05 で表示した。

(倫理面への配慮)

① 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵守して実施する。

② 倫理審査委員会に倫理審査を依頼して、承認を得る。(令和2年9月1日付での主任研究者の所属変更により、新たに倫理審査委員会に申請し、倫理審査委員会にて令和2年9月1日開始で承認されている。)

③ 個人情報保護の体制

研究実施にかかわる資料・試料などを取り扱う際は、連結可能匿名化とし、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し被験者の秘密保護に十分配慮する。

④ 研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法

本研究では、既存の情報については、後方視的研究となるため被験者からインフォームド・コンセントを受けることは難しい。そのため、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。これから対象となる被験者からは、インフォームド・コンセントを受けることとする。

III 研究結果

1. 水俣病患者で N20m 振幅が陰性となる症例の特徴評価

水俣病患者N20m陰性症例のまとめ

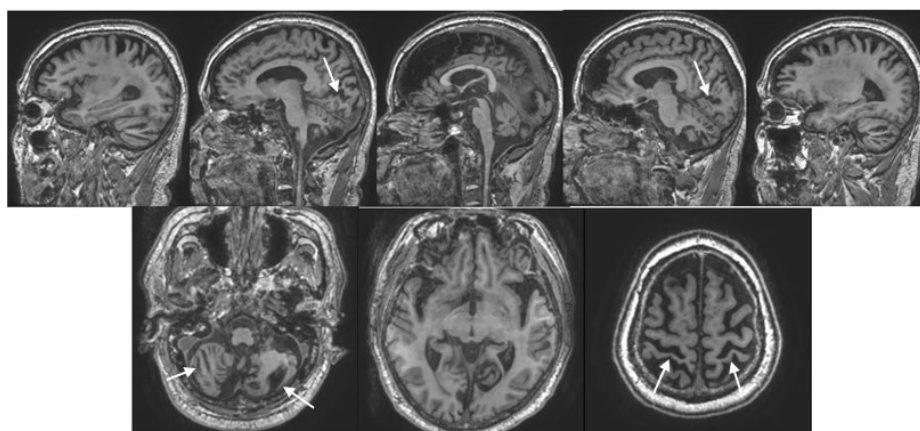
症例	型	年齢(歳)	性別	N20m振幅 (fT/cm)		脳萎縮グレード			
				右手刺激	左手刺激	第一感覚野(右)	第一感覚野(左)	鳥距野	小脳
1	小児	70	女性	-12.41918	10.604475	2	2	3	2
2	小児	64	女性	-16.61926	-18.61029	2	1	2	2
3	小児	75	男性	-21.24547	0.1228196	3	3	3	2
4	小児	72	男性	-36.47904	-30.13449	3	2	3	3
5	小児	80	女性	15.043676	-23.85252	3	1	3	2
6	小児	76	女性	-32.98712	-31.44443	3	2	2	3
7	胎児	63	男性	22.106814	-10.65418	2	1	2	1

脳萎縮グレード：Grade 0: なし、Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 高度

水俣病患者 7 例で N20m 振幅陰性例があり、右手刺激で 5 例（全例小児型）、左手刺激で 5 例（小児型 4 例、胎児型 1 例）にみられた。第一次感覚野は右手刺激で N20m 振幅陰性を示した 5 例の左第一次感覚野は 3 例が grade 2、1 例が grade 3、1 例が grade 1 で、左手刺激で N20m 振幅陰性を示した 5 例の右第一次感覚野は 3 例が grade 3、2 例が grade 2 であった。第一次視覚野は 7 例中 4 例で grade 3、3 例で grade 2 の萎縮があり、小脳は 7 例中 2 例で grade 3、4 例で grade 2、1 例で grade 1 の萎縮を伴っていた。代表的な水俣病患者例として症例 4 を下記に示す。

小児型水俣病患者 72歳男性

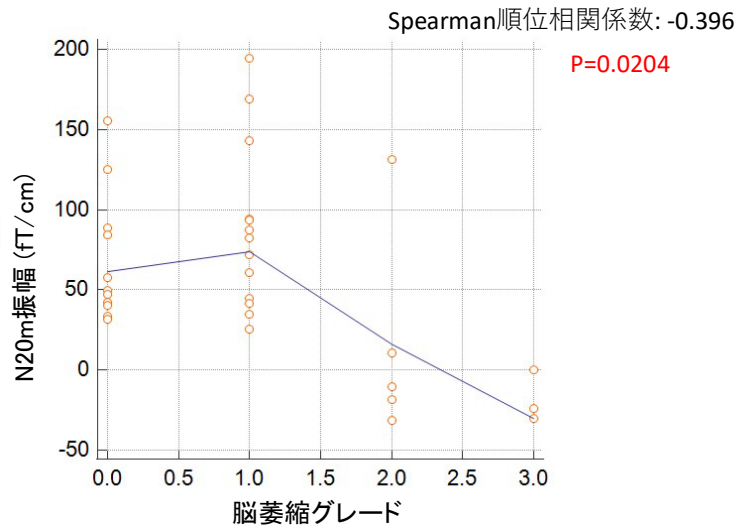
N20m振幅 (fT/cm)		脳萎縮グレード			
右手刺激	左手刺激	第一感覚野(右)	第一感覚野(左)	鳥距野	小脳
-36.47904	-30.13449	3	2	3	3



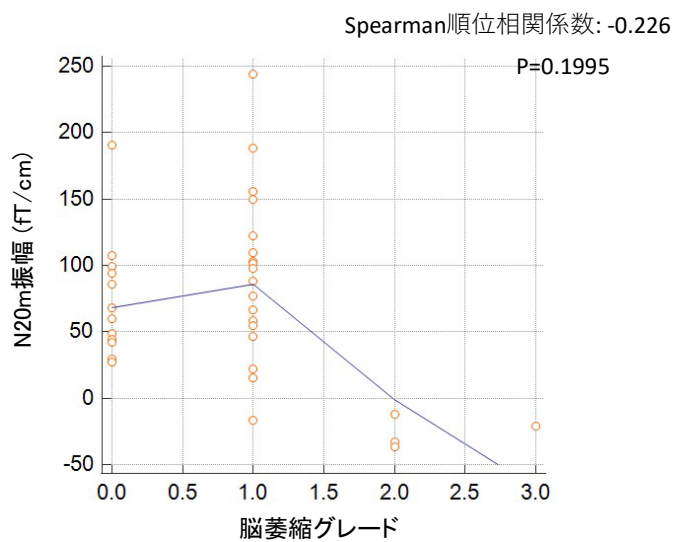
右第一次感覚野で grade 3、左第一次感覚野で grade 2、第一次視覚野と小脳において grade 3 の萎縮がみられる（矢印）。

2. 水俣病患者における N20m 振幅と脳萎縮グレードの相関

右第一次感覚野:
左手刺激N20m値と脳萎縮グレードの相関



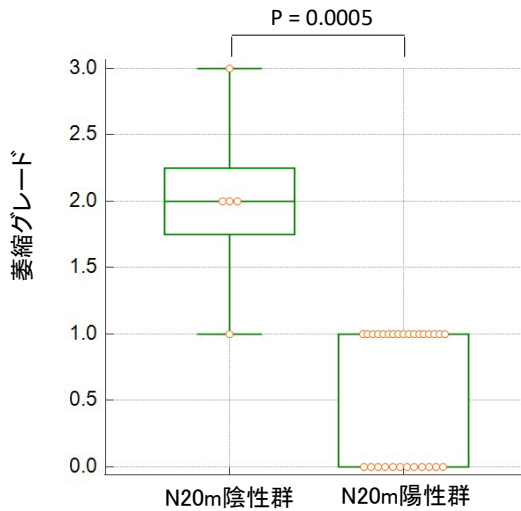
左第一次感覚野:
右手刺激N20m値と脳萎縮グレードの相関



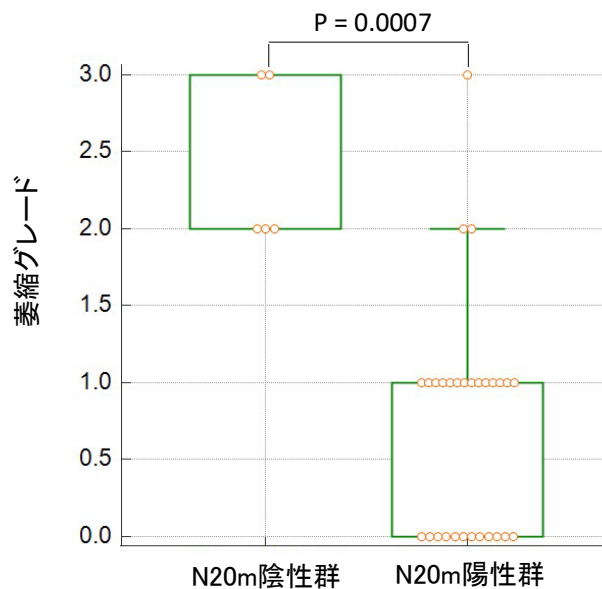
第一次感覚野の N20m 値と脳萎縮グレードの相関において、右側で有意な相関があり、左側で相関の傾向がみられた。

3. 水俣病患者で N20m 振幅が陰性群と陽性群における脳萎縮の関係

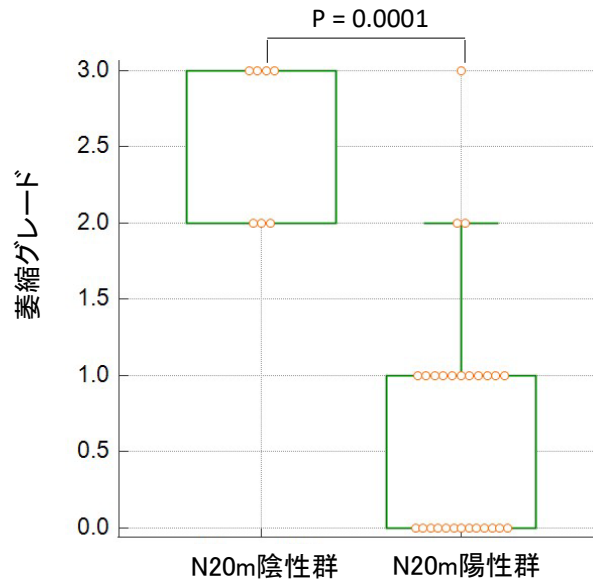
左第一次感覚野:
N20m陰性群 vs N20m陽性群



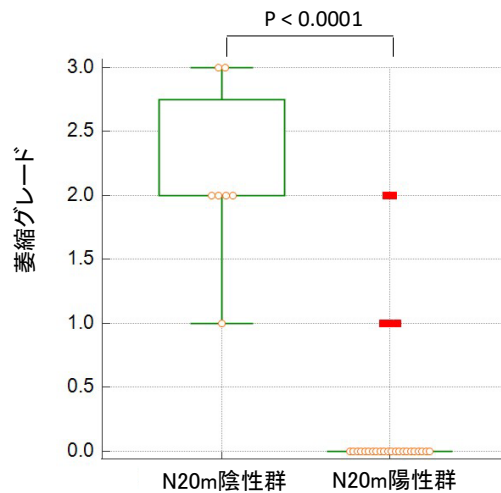
右第一次感覚野:
N20m陰性群 vs N20m陽性群



第一次視覚野: N20m陰性群 vs N20m陽性群



小脳: N20m陰性群 vs N20m陽性群



N20m 陰性群は N20m 陽性群と比べ、第一次感覚野、第一次視覚野、小脳において有意に萎縮が高度であった。

IV考察

今回の水俣病患者の解析から、N20m 陰性症例は小児型に多く（一部胎児型）、第一次感覚野だけでなく、第一次視覚野や小脳の萎縮を伴っていた。水俣病の病理学的検討では、胎児型・小児型は成人型と比べよりびまん性に侵されるとされており、今回の結果は胎児型・小児型におけるより広範な障害を反映している可能性がある。

水俣病慢性期患者の N20m 値は第一次感覚野の萎縮の程度と相関を認めることが明らかになった。第一次感覚野の脳梗塞の脳磁図研究で、急性期、慢性期で N20m 値が低下することが報告されており（Wikström H, et al. Clin. Neurophysiol. 1999; 110:916–923; Wikström H, et al. Ann. Neurol. 2000; 47:353–360.）、水俣病患者も脳梗塞と同様に慢性期での脳障害（脳萎縮）を予測できる可能性がある。今後環境省が進める住民調査においても今回の研究結果を参考に脳磁図と MRI の関係性に関する新たな研究が期待される。

N20m が陰性値になる疾患は皮質形成異常で報告されているが、その他の報告はみられない。今回の研究で、慢性期水俣病患者において高度から中等度の脳萎縮が感覚野、視覚野や小脳でみられる症例で N20m 値の陰性化がみられた。水俣病に伴う高度から中等度の脳萎縮も陰性化の原因となりうる。

本研究の限界点として、研究開始からの期間が短かったため、VPM 解析の症例数が少なかった。定性解析と同等に患者数を増やす予定である。また、定性評価の GCA 評価法の Grade 0 と Grade 1 は高齢者では区別が難しいこともあり、4 段階ではなく 3 段階評価で行ってもよかったかもしれない。

V結論

水俣病患者の第一次感覚野の N20m 値と第一次感覚野の脳萎縮グレードには相関関係が認められた。水俣病患者の N20m 振幅陰性例は、小児型・胎児型で、第一次感覚野・視覚野、小脳における高度から中等度の脳萎縮と関連していた。

VI今後の課題

定量評価の症例数を増やし、論文作成を行う。今後予定されている住民調査のデータを二次利用し、脳磁図と MRI の関係性を更に検討していきたい。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

- 1) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Inui S, Uetani H, Ueda M, Azuma M. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. Brain Res. 2023;1805:148278.
- 2) Hirai T, Inui S, Abe O, Khant ZA, Nagoshi K, Uetani H, Azuma M, Nakamura M. Evaluation of Cerebellar Atrophy in Patients with Chronic Methylmercury Poisoning Using Cerebellar Volume-Specific Quantitative Analysis. The Cerebellum 2025 (in submission)

引用文献

- 1) Nakamura M, Taulu S, Tachimori H, Tomo Y, Kawashima T, Miura Y, Itatani M, Tobimatsu S. Single-trial neuromagnetic analysis reveals somatosensory dysfunction in chronic Minamata disease. *Neuroimage Clin.*2023;38:103422
- 2) Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36:268-72.
- 3) Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:1225-33.

英文要約 (Abstract)

The relationship between magnetoencephalographic (MEG) abnormalities and structural brain changes on MRI in patients with Minamata disease has not previously been investigated. The purpose of this study was to determine whether N20m amplitude on MEG is associated with morphological brain changes on MRI in patients with Minamata disease.

Thirty-four patients with Minamata disease (18 men, 16 women; mean age 70 ± 9.6 years) who underwent MEG and 3T MRI at the National Institute for Minamata Disease were retrospectively analyzed. Clinical subtypes included fetal ($n = 12$), juvenile ($n = 12$), and adult ($n = 10$) forms. Cortical atrophy was visually assessed using the four-grade Global Cortical Atrophy (GCA) rating scale by two neuroradiologists. Quantitative analysis was performed using voxel-based morphometry (VBM), comparing seven patients with absent N20m responses to 24 patients with preserved N20m responses and 105 healthy controls.

Absent N20m responses were observed in five patients following right-hand stimulation (all juvenile type) and in five following left-hand stimulation (four juvenile, one fetal type). Significant correlations were found between N20m amplitude in the primary somatosensory cortex and cortical atrophy grade on the right side, with a trend toward correlation on the left. Compared with the N20m-positive group, the N20m-negative group demonstrated significantly greater atrophy in the primary somatosensory cortex, primary visual cortex, and cerebellum. VBM analysis revealed significant volume reductions in the primary somatosensory cortex, primary visual cortex, and cerebellum in the N20m-negative group compared with controls, and significant cerebellar volume reduction compared with the N20m-positive group.

These findings suggest that loss of N20m responses in Minamata disease is associated with structural degeneration, particularly in the primary sensory cortex, primary visual cortex and cerebellum, indicating a link between functional impairment and morphological brain changes.