

平成30年6月4日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860417

研究課題名(和文)胎児期メチル水銀曝露の臨床的慢性影響評価

研究課題名(英文)Long term clinical consequences of intrauterine methylmercury exposure

研究代表者

頼藤 貴志(Yorifuji, Takashi)

岡山大学・環境生命科学研究所・准教授

研究者番号：00452566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：環境物質による大規模な食中毒事件として、水俣病(メチル水銀曝露)が知られており、特に、胎児期に曝露された胎児性水俣病患者という存在は水俣病を伝える象徴として、国内のみならず、国外でもよく知られている。しかしながら、胎児性水俣病患者がどのような臨床経過をたどっているか、胎児性水俣病患者よりも曝露量は少ないが、胎児期に低～中程度に曝露された住民がどのような認知機能の障害を呈しているかは明らかではない。今回の研究期間内で、50から60歳代になった胎児性患者の日常生活動作がこの10年間で急激に低下していること、また低～中程度の曝露を受けた住民も高次脳機能への影響を受けていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Severe methylmercury poisoning occurred in Minamata and neighboring communities in Japan during the 1950s and 1960s. A considerable number of children were born with conditions resembling cerebral palsy, later known as congenital Minamata disease. Although surviving patients are now in their 50s or 60s, few assessments of functional capacities in daily living have been performed. Moreover, possible impacts of methylmercury exposure in utero among residents, which is likely lower levels than in congenital Minamata disease patients, are rarely explored. The present study indicates that the Activities of Daily Living status of congenital Minamata disease patients, now in their 50s or 60s, has substantially declined during the last 10 years; a decline that was much steeper in comparison with expectation in subjects of similar ages. This study also suggests possible neurological and neurocognitive impacts of prenatal exposure to methylmercury among exposed residents of Minamata.

研究分野：医歯薬学、疫学、環境疫学

キーワード：メチル水銀 食中毒 健康影響 神経認知行動学的検査 神経学的身体所見 日常生活動作 疫学 環境保健

1. 研究開始当初の背景

本邦では、環境物質による大規模な食中毒事件として、水俣病(メチル水銀曝露)が知られており、特に、胎児期に曝露された胎児性水俣病患者という存在は水俣病を伝える象徴として、国内のみならず、国外でもよく知られている。しかしながら、胎児性水俣病患者がどのような臨床経過をたどっているか、胎児性水俣病患者よりも曝露量は少ないが、低～中程度に曝露された住民がどのような認知機能の障害を呈しているかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究は、胎児期にメチル水銀曝露を受けた集団を対象とし、臨床的慢性影響評価を行うことが目的である。目的としては2つあり、胎児期メチル水銀(低～中濃度)曝露と現在の認知機能の関連の検討と胎児性水俣病患者の臨床症状・所見の追跡を行った。

3. 研究の方法

胎児期メチル水銀(低～中濃度)曝露と現在の認知機能の関連の検討

【個別の目的】

メチル水銀を原因とする大規模食中毒事件が1956年に水俣市で公式に確認され、今年で60年になる。重度な神経症状を持つ、胎児期メチル水銀曝露の例(すなわち、胎児性水俣病患者)はよく知られるところであるが、胎児性水俣病患者よりも(おそらく)低濃度のメチル水銀曝露を胎児期に受けた人々に見られる影響については、水俣地域においてはほとんど評価されていない。その為、胎児期にメチル水銀に曝露された集団を対象として、神経学的徴候および高次脳機能への影響を微細運動機能、視空間認知機能、遂行機能に重点を置き、評価を行った。

【対象者】

2014年に水俣市にて実施。合計18名(男性10名:女性8名)の対象者を、水俣病認定とは独立して募った。全員胎児期にメチル水銀への曝露歴あり。

【評価項目】

質問票にて、食習慣や、現在の健康状態(感覚障害、からすまがり、四肢の不器用さ、四肢のふるえの有無など)を聴取。加えて、神経学的検査を実施し、高次脳機能の評価法としてレイ複雑図形検査と慶應版Wisconsinカード分類検査の2種類の神経心理学的検査を行った。

神経学的検査においては、神経科医が、微細運動機能(指対立テスト、開眼指鼻テスト、閉眼指鼻テスト、手掌同時開閉、手掌交互開閉)、反射(深部腱反射とバビンスキー反射とチャドック反射などの病的反射)、振戦(開眼時の手の震えと閉眼時の手の震え)、感覚系(二点同時触覚刺激)を評価した。レイ複雑図形検査は、視覚構成能力、視空間記憶力を評価する検査であり、神経心理学者が実施

した。レイ複雑図形検査の実施中、被験者は複雑図形を模写すること(複写条件)、続けて即時に図形を想起すること(直後再生条件)、そして20～30分後に再び図形を想起すること(遅延再生条件)が求められる。我々は、その3つの条件に対してそれぞれ、ポスト物質的採点システムを用い、6つの評価尺度得点を計算し、標準化データとの比較を行った。最後の慶應版Wisconsinカード分類検査(KWCST)は、従来のWisconsinカード分類検査の日本で作られた修正版である。思考の柔軟性や反応抑制、ワーキングメモリーなどに関する包括的な遂行機能の評価手法とされており、脳の前頭葉の機能を反映するとして注目されてきている。被験者は、色、形、数の異なる反応カードを色・形・数のいずれかのカテゴリーで分類していき、その分類の際に、「正解」か「誤り」かのみが告げられ、分類するルールは予告なしに作業の途中で変更される。小休止をはさみ、ヒントを告げたのちに再度同じ課題を実施した。6枚連続正答が達成された達成カテゴリー数(CA)など6つの評価指標を用い、指標成績は同年齢の標準化データと比較した。

【倫理的配慮】

当該調査は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・岡山大学病院研究倫理審査専門委員会の承認を得て行った(承認番号904)。

胎児性水俣病患者の臨床症状・所見の追跡

【個別の目的】

水俣病発生時期に、胎児性水俣病として知られる、母親の胎内でメチル水銀による影響を受けた児の出生も多数見られた。水俣病が公式に発見された1956年から60年が過ぎ、胎児性水俣病として出生した患者も60歳代に到達しようとしている。ただ、歩行や自転車走行が出来ていた方が出来なくなったり、カメラ撮影などの細かい動作が出来なくなったりなど、通常の60歳代に比べ、運動機能の低下や日常生活動作の低下が早い印象を受ける。その為、胎児性水俣病患者を対象とし、10年前と現在のADL(日常生活動作)を調査・比較することで、胎児性水俣病患者におけるADLの変遷を評価した。

【対象者】

水俣地方または近隣の地域で出生し、胎児期にメチル水銀に曝露された水俣病患者の内、現在も生存され、研究への同意が得られた11名を対象にした。

【評価項目】

評価項目として、年齢、性別、喫煙歴、既往歴など必要な患者基本情報を聴取する質問票、バーサル・インデックス(BI)と機能的自立度評価法(FIM)という二つの指標によるADL評価(日常生活動作)評価、MMSE(ミニメンタルステート検査)を用いた。

質問票に関しては、対象者が回答できない場合には代諾者より回答を得た。ADLに関しては、研究対象者または対象者にケアを提供

する方への聞き取りにより、現在及び 10 年前の ADL 評価を行った。10 年前の ADL 評価は、ケアハウスに残されている介護関係資料と、本人や複数の介護者から聞き取った内容、また病院に残されている資料をもとに作成した。MMSE (Mini Mental State Examination) に関しては、対象者から回答を得た。

【解析方法】

質問票や MMSE の内容に関しては記述統計を行った。更に、ADL に関しては、現在と過去の ADL の比較を行い、検定を行う際には、Wilcoxon signed-rank test を用いた。

【倫理的配慮】

当該調査は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・岡山大学病院研究倫理審査専門委員会の承認を得て行った(承認番号 1602-041)。

【その他】

定期的に水俣を訪問し胎児性患者の臨床症状・所見のまとめを行った。その他、胎児期メチル水銀曝露によるエピジェネティックな影響についての考察もまだ行われておらず、エピジェネティックマーカー測定の可能性の検討も行った。

4. 研究成果

胎児期メチル水銀(低～中濃度)曝露と現在の認知機能の関連の検討

対象者 18 名の平均年齢は 53.4 歳で、1953 年から 1971 年の間に水俣地域で生まれ育っていた。12 人から臍帯メチル水銀濃度の結果が得られており、平均は 0.71ppm であった。18 名の個別式知能検査 (WAIS-) での全検査 IQ の平均は 96.6 であり、処理速度 (PS) の得点が低く (平均 83.6)、1 名のみが全検査 IQ で 70 以下 (母平均より 2 標準偏差以下) であった。

神経学的検査においては、半数以上で微細な協調運動に問題があった。例えば、11 人 (61.1%) は指対立テストを適切に行うことができず、また 9 人 (50%) に閉眼での指鼻テストで問題があった。加えて、半数以上が、つまずきやすいといった症状やいくつかの自律神経症状を訴えていた。

レイ複雑図形検査に関して、点数が低い方が数人いたが、特に構成能力に関する「組織構成」という尺度得点が低い傾向が見られた。18 人中 5 人 (全検査 IQ70 以下の方を除いても、17 人中 4 人) は、母平均より 2 標準偏差以下の得点であった。「組織構成」の得点は、模写条件において、「分断化」と「プランニング」という下位項目の得点の合計であるが、被検者の多くはどちらの評価においても低い成績であり、特に「プランニング」に問題があった。

最後に、慶應版ウイスコンシンカード分類検査では、母平均より 2 標準偏差以下の得点を示す方が多く観察された。特に 2 回目の CA (達成カテゴリー数) の指標では結果が芳しくなく、参加者 18 人中 6 人が (全偏差 IQ70 以下の方を除いても 17 人中 5 人が) 母平均

より 2 標準偏差以下だった。さらに、2 回目の検査実施前には分類方法に関するヒントが提示されたにも関わらず、半数の方しか 2 回目で得点を上げることが出来なかった。

二つの神経心理学的検査 (レイ複雑図形検査と慶應版ウイスコンシンカード分類検査) を同時に考えると、18 人中 9 人の方が上述した両検査の得点 (レイ複雑図形検査における「組織構成」と慶應版ウイスコンシンカード分類検査における 2 回目の CA) において、母平均より 2 標準偏差以下だった。全検査 IQ で 70 以下の方を除いても、17 人中 8 人が該当した。特に、臍帯メチル水銀濃度が 1ppm 以上の 3 人の参加者全員が、レイ複雑図形検査の「組織構成」、または慶應版ウイスコンシンカード分類検査の 2 回目の CA で、母平均より 2 標準偏差以下だった。

これらの結果より、参加者らは、目と手の協応を必要とする、手先の細かい作業に関わる能力に関し影響を受けていることが考えられた。また、視覚認知機能および思考の柔軟性、反応の抑制、判断・計画などに関わる高次脳機能へも影響を受けていると考えられる。今回の結果は、胎児性水俣病患者よりも (おそらく) 低程度のメチル水銀曝露を胎児期に受けた方も、外見上の影響は見受けられなくとも、脳の広範囲な機能的な問題により、神経学的機能また高次脳機能における不可逆的な、また長期間にわたる影響を受けていることを示している。そのような影響は、細かい運動をする能力、視覚的に入ってきた情報を処理する能力、思考の柔軟性、反応の抑制、判断、計画などに関わる能力と深く関連しており、胎児期曝露を受けた方々に、就学・就労・生活のさまざまな面で大きな困難を与えてきたのではないかと考えられる。

胎児性水俣病患者の臨床症状・所見の追跡
対象者の平均年齢は 59 歳で、4 人が女性であった。MMSE の中央値は 16 で、2 人の対象者のみ 23 点以上であった。

2006/2007 年から 2016/2017 年にかけて BI は有意に低下していた (p 値=0.01)。4 人の患者は BI を維持することが出来ていたが、それ以外は皆低下していた。

FIM に関しても同様に、2006/2007 年から 2016/2017 年にかけて FIM のセルフケア、排泄、移乗、移動、コミュニケーション、社会認識といった各項目とも低下しており、FIM の運動項目や認知項目、総得点とも有意に低下していた。FIM に関しては対象者 5 人の、10 年前の記録が病院に残されていたが、その資料だけを用いても、FIM は有意に低下していた。

これらの結果より、10 年前に比べ現在 50 から 60 歳代を迎える胎児性患者の ADL の状態が有意に落ちていることが示された。そして、その低下は運動機能だけでなく、認知機能にも認められた。胎児性患者の親や介護者

の年齢が上がってきていることを鑑みると、絶え間ない地域での医療・福祉のサポートが必要であると考えられる。

また今後も胎児性患者の臨床症状・所見の追跡の継続と、エピジェネティックマーカー測定も行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

Yorifuji T, Kashima S, Suryadhi MAH, Abudureyimu K.

Temporal trends of infant and birth outcomes in Minamata after severe methylmercury exposure.

Environ Pollut. 231(Pt2):1586-1592

(2017) 査読有

DOI: 10.1016/j.envpol.2017.09.060.

Yorifuji T, Tsuda T.

Epidemiological studies of neurological signs and symptoms and blood pressure in populations near the industrial methylmercury contamination at Minamata, Japan.

Arch Environ Occup Health. 71(4)

:231-236 (2016) 査読有

DOI: 10.1080/19338244.2015.1084261.

Yorifuji T, Kado Y, Diez MH, Kishikawa T, Sanada S.

Neurological and neurocognitive functions from intrauterine methylmercury exposure.

Arch Environ Occup Health. 71(3)

:170-177 (2016) 査読有

DOI: 10.1080/19338244.2015.1080153.

Yorifuji T, Kashima S.

Secondary sex ratio in regions severely exposed to methylmercury "Minamata disease".

Int Arch Occup Environ Health. 89(4)

:659-665 (2016) 査読有

DOI: 10.1007/s00420-015-1103-5.

頼藤貴志、入江佐織、加戸陽子、眞田敏
水俣病における胎児期メチル水銀曝露-見
過ごされてきた胎児期低・中濃度曝露による
神経認知機能の影響-

環境と公害 46(2): 52-58 (2016) 査読なし

頼藤貴志、入江佐織、加戸陽子、眞田敏
胎児期メチル水銀曝露による神経認知機能:
水俣病

水俣学研究 第7号: 3-17(2016) 査読有

Yorifuji T, Kato T, Kado Y, Tokinobu A, Yamakawa M, Tsuda T, Sanada S.

Intrauterine Exposure to Methylmercury and Neurocognitive Functions :Minamata Disease.

Arch Environ Occup Health. 70(5)

:297-302 (2015) 査読有

DOI: 10.1080/19338244.2014.904268.

頼藤貴志、津田敏秀、原田正純

水俣病: 民主主義と正義のための挑戦

水俣学研究 第6号: 103-138 (2015)

査読なし

[学会発表](計5件)

頼藤貴志、第13回水俣病事件研究交流集会、水俣における周産期・乳児期の健康アウトカムの時間的トレンドについて、2018年1月8日、水俣市公民館(熊本県・水俣市)

頼藤貴志、第12回水俣病事件研究交流集会、水俣病における胎児性メチル水銀曝露、2017年1月8日、水俣市公民館(熊本県・水俣市)

Takashi Yorifuji, Saori Kashima, Made Ayu Hitapretiwi Suryadhi, Kawuli Abudureyimu

"Temporal trends of infant and birth outcomes in Minamata after severe methylmercury exposure".

2017 Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE).

Sydney, Australia. September 24-28, 2017.

頼藤貴志、第11回水俣病事件研究交流集会、最近行った疫学研究の報告、2016年1月10日、水俣市公民館(熊本県・水俣市)

Takashi Yorifuji, Saori Kashima

"Secondary Sex Ratio In Regions Severely Exposed To Methylmercury -Minamata Disease-"

2015 Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE).

São Paulo, Brazil. August30-September 3, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

頼藤 貴志 (YORIFUJI, Takashi)

岡山大学・大学院環境生命科学研究所・
准教授

研究者番号: 00452566

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

眞田 敏 (SANADA, Satoshi)

広島文化学園・子ども学科・教授

研究者番号: 60098126

加戸 陽子 (KADO, Yoko)

関西大学・文学部・教授

研究者番号: 60098126

(4) 研究協力者

()