

胎児期メチル水銀曝露による神経認知機能：水俣病

頼藤貴志*、入江佐織*、加戸陽子**、眞田 敏***

*岡山大学大学院環境生命科学研究科、**関西大学文学部総合人文学科、
***福山市立大学教育学部児童教育学科

要約

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、水俣地域においてほとんど評価されていない。このため我々は、2012-2014年にかけて、胎児期にメチル水銀曝露を受けた水俣地域住民の神経学および神経認知機能について調査した。第1回目の調査においては、成人用の個別式知能検査（WAIS-Ⅲ）を用いた種々の認知能力の評価を行い、第2回目の調査においては、神経学的診察、また高次脳機能検査としてレイ複雑図形検査と慶應版 Wisconsinシンカード分類検査を用いて、微細運動、視空間認知機能、遂行機能に重点を置いた評価を行った。結果として、第1回目調査では WAIS-Ⅲの処理速度（PS）という視覚情報を制限時間内に正確かつ数多く筆記作業によって処理する能力に関する群指数が低い傾向にあり、個人内での能力のばらつきも認められた。また、第2回目調査では、微細な協調運動になんらかの問題がある者が多く、各種高次脳機能検査においても低い得点を示す者が多かった。この計2回の調査より、目と手の協応を必要とする、手先の細かな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にも影響を受けていると考えられる。これらの影響は、胎児期曝露を受けた人たちに、就学・就労・生活のさまざまな面で大きな困難を与え続けてきたのではないだろうか。見過ごされてはならない問題である。

キーワード：環境汚染、食品汚染、メチル水銀化合物、水俣病、神経認知評価、胎児期曝露の影響

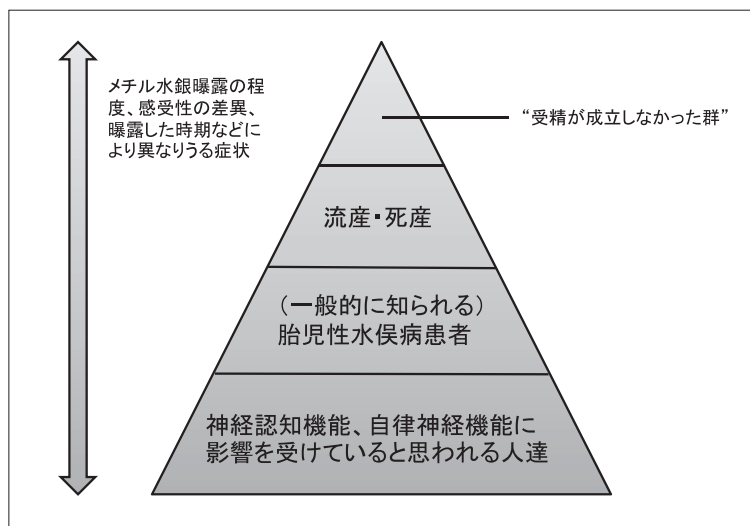
I はじめに

1956年に熊本県水俣市で水俣病の最初の患者が公式に発見され、今年で60年になる。水俣病とは、メチル水銀に汚染された魚介類を原因とする大規模な食中毒事件であり、メチル水銀によって影響を受けた住民は、感覚障害、運動失調、視野狭窄、構音障害、難聴といった神経学的症状を呈した¹⁾。また、汚染地域では、脳性小児まひ様の状態の子が多く出生し、後に母親の胎内でメチル水銀に曝露された胎児性水俣病と診断されている¹⁾。胎児性水俣病の患者は、出生時は特に大きな異常は認められていないものの、発達の初期には頸定や独歩といった運動発達マイルストーンの遅れ、知的障害、言語障害、共同運動障害、四肢変形、原始反射、流涎、栄養障害などの症状を呈した²⁾。彼らの存在は、例えばユージン・スミスの写真集などを通して、水俣病被害の象徴として国内・国外ともによく知られている。原田も、水俣病がなぜ公害の原点かという理由の一つとして、胎児性患者の存在をあげている。公式発見から60年経過をしたということは、胎児性患者も60歳前後になっているということであり、彼らの生活支援・介護・福祉の問題が重要になってきている。

さて、胎児性水俣病患者の存在が水俣病被害の象徴として有名なことは疑いのない事実である。しかし、一般的にこのような汚染が起きて住民が被害を受けた場合、同じ胎児期の曝露においても、曝露の程度・個人の感受性の差異・妊娠期間中のどの時点の曝露であるかなどにより、出生児に発現してくる症状には大きな違いがあるはずである。例えば、外部要因への胎児期の曝露の例として、風疹ウイルスへの妊娠中の母体の感染がある。妊娠中に母体が風疹ウイルスに感染すると、出生児に難聴・白内障・心奇形・小頭症などを特徴とする先天性風疹症候群を引き起こすことがあるが、妊娠中のどの時期に風疹ウイルスに感染するかが症状発現には重要になってくる。妊娠初期の感染であれば出生児は心奇形を呈する確率が上昇するが、感染が遅くなるほど心奇形を呈する確率は下がり、16週以降の感染ではほとんど呈さないとされている³⁾。水俣病の場合、胎児期におけるメチル水銀への曝露の例として胎児性水俣病患者の存在のみがこの60年注目されてきたが、症状の発現型には本当は大きな差異があったのではないだろうか。

妊娠中の外部要因への曝露が胎児・出生児に与える影響としては、受精への影響、胎児期の器官形成への影響、流産・死産の増加、出生時の体重や妊娠期間への影響、中枢神経の発達など各種臓器の発達への影響などが考えられる。水俣病においても、胎児性水俣病患者の出生だけではなく、数少ない報告ではあるが、水俣市やその周辺地域における出生児の男児割合の減少や流産・死産の増加が報告されており⁴⁻⁷⁾、胎児期メチル水銀曝露による種々の影響が観察されている。実際、原田と田尻は曝露が深刻だった1955年当時に出生した胎児性水俣病患者は女兒が多く、男児は出産する前に死産などで生存できなかった可能性を指摘している²⁾。それらの知見も踏まえると、水俣病における胎児期メチル水銀曝露による影響に関しては、第1図のような発現する症状の概略図を描くことが出来るのではないだろうか。そして、その症状はメチル水銀曝露の程度、感受性の差異、曝露した時期により異なっ

たとえられる。受精自体成立しなかった群、生存するための重要な器官の形成の不全や何らかの理由で妊娠継続が不可能となり、流産・死産という結果に至った群、より発現型が軽かった群として、各種臓器の発達、特に中枢神経の発達への影響を受けた胎児性水俣病患者の群がいるのではないかと考えられる。そして、ここで注目すべきは、第1図でも示すように、いわゆる胎児性水俣病患者よりは軽度かもしれないが、同様に各種臓器の発達、特に中枢神経系の発達への影響を受けた群が存在している可能性があるということである。アメリカ全米研究評議会（NRC）が2000年にまとめた報告書においても、水俣地域における胎児性水俣病患者の把握は特に軽度・中程度の症状を呈した群に関しては明らかに不完全であり、多くの患者が診断・注目されないまま過ごしてきていることに警鐘を鳴らしている⁸⁾。しかしながら、その群の存在について今まで十分注目されることはなかった。



第1図 水俣病において胎児期メチル水銀曝露により発現したかもしれない症状の概略図（著者作成）

今までの報告において、水俣地域住民の中には胎児性水俣病患者ほど明らかな神経学的徴候はないものの、胎児期にメチル水銀に曝露されたことによって、認知機能に影響のある者の存在が示唆されている。以前の原田らの調査では、胎児性水俣病患者と水俣地域に居住する知的障害を持つ群の臍帯メチル水銀濃度は共に、水俣地域における他の健康な人たちに比べ高いということが示されており、知的障害群に胎児期にメチル水銀曝露の影響を受けた住民が含まれている可能性を示唆している⁹⁾。また、藤野らは1970年に胎児性水俣病患者を含まない汚染地区の中学生と対照地域の中学生を比較し、汚染地域の中学生に知的障害を伴うものが多いことを示している¹⁰⁾。さらに、頼藤らは熊本大学医学部10年後の水俣病研究班が1971年に行った調査の資料を再解析し、水俣地域ではその当時20歳前後の群に、（認定患者を除いても）知的障害と診断されるものが多かったことを示している¹¹⁾。これらの結果より、

胎児期のメチル水銀曝露が、胎児性水俣病患者のような明らかな神経学的症状を引き起こさなくても、何らかの認知的な影響を引き起こしたことが考えられる。しかしながら、上述の研究はあくまでも知的障害という医師による診断を評価項目として用いており、より客観的な認知機能を評価する検査方法を用い、脳のどの部位が影響を受けているのかを検討した研究はほとんど報告されていない。また、胎児期のメチル水銀曝露の影響が、出生後半世紀以上という長期間を過ぎても継続しているかどうかを検討した研究はない。

本論文では、このような状況において新たな知見を提供するために、我々が2012-2014年に渡り実施した2回の調査の概要を紹介する。原田と田尻は、胎児期にメチル水銀曝露を受けた住民の中で立方体の模写が出来ない者がいることを指摘しており²⁾、そのような視空間認知機能の評価も取り入れた。2012-2013年の第1回目の調査では、主に広範囲の認知機能を評価する個別式知能検査〔ウェクスラー成人知能検査Ⅲ (WAIS-Ⅲ)]を用いて認知機能評価を行い、2014年の第2回目の調査では、微細運動機能、視空間認知機能、遂行機能に重点を置き、胎児期のメチル水銀曝露の神経学的徴候および高次脳機能への影響を評価した。両調査に関しては、既に英文誌に報告しているため、ここでは概要を紹介する^{12,13)}。

Ⅱ 第1回目調査概要

第1回目調査は、2012年と2013年に水俣市に於いて実施した。対象者は、臍帯メチル水銀濃度の測定が過去に行われている住民リスト¹⁴⁾から主に募集し、認定状況に関わらず選んだ。結果的に、22名(男性11名：女性11名)の研究参加協力者(被検者)を得たが、この内、水俣病患者として認定されているのは1名であった。臍帯メチル水銀濃度の情報は16名の被検者から入手でき、平均は0.59ppmであった。22名の被検者の平均年齢は50.4歳で、1954年から1972年の間に水俣地域で出生し成長している。メチル水銀は1932年から1968年にかけて原因工場から排出され、更に1970年代初期でさえ、水俣地域における魚介類水銀濃度は他県よりも高かったため、被検者全員が出生前及びおそらくは出生後にもメチル水銀曝露を受けたと考えられる。

質問票により、食生活や現在の健康状態(感覚障害、からすまがり、手足の不器用さあるいはふるえ、見えづらさなど)を尋ねた後に、個別式知能検査(WAIS-Ⅲ)を実施した。その他、2つの精神状態検査〔前頭葉機能検査(FAB)と簡易精神機能検査(MMSE)]も実施した。時間が足りず、WAIS-Ⅲの3つの項目が出来なかった者が1名、FABおよびMMSEが出来なかった者が1名いたが、その他の者には全ての検査を実施できた。当該調査は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学研究倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号586)。

統計解析においては、WAIS-Ⅲから得られたIQと群指数を計算した後、個人内での群指数のディスクレパンシー(個人内差)分析を行い、各比較で有意にディスクレパンシーがある者を同定した。また、群指数間の著しいディスクレパンシーが少なくとも一つみられた患

者数を数え上げた¹⁵⁾。ディスクレパンシー分析は、WAIS-Ⅲのマニュアルにしたがって行った¹⁶⁾。さらに WAIS-Ⅲの各下位検査の標準得点と全検査 IQ との関係も検討した。

結果として、WAIS-Ⅲでは、全検査 IQ の平均点は92.5であるのに対し、群指数は処理速度 (PS) の得点が低い傾向 (82.6) にあった。個人内のディスクレパンシー分析では PS と他の群指数 [言語理解 (VC)、知覚統合 (PO)、作動記憶 (WM)] との間に明らかなディスクレパンシーがあることが示され、50%以上の者でそれぞれ PS 対 VC、PS 対 PO、PS 対 WM に有意なディスクレパンシーがみられた。さらに、一般集団では10-15%以下の頻度で観察される群指数間の著しいディスクレパンシーが、50%以上の者で少なくとも一つみられた。

各下位検査項目においては、PS の下位検査である「符号」(平均6.6) や「記号探し」(平均7.2) が不得意な傾向にあった。実際、これら 2 つの下位検査項目(「符号」と「記号探し」) 得点と平均得点が平均的であった WM の下位検査である「数唱」(平均10.8) のそれぞれと全検査 IQ の散布図を描いてみると、「数唱」では全検査 IQ が高い者ほど高い得点となる規則的な関連がある一方、2 項目(「符号」と「記号探し」) では関連はあるものの全検査 IQ との関連は不規則で、全検査 IQ が100以上の者のほとんどが平均値を下回っていた。これは、対象者が、群指数 PS やそれを構成する検査項目である「符号」や「記号探し」が苦手な傾向にあることを示している。

結論として、第 1 回目調査から、被検者は全体の IQ に対して処理速度 (PS) の群指数が低い傾向にあり、PS とその他の指数の間にディスクレパンシー (個人内差) がある者が多かった。このような PS における低スコアは、「符号」と「記号探し」の不得意によるものであることが考えられた。また、群指数間の著しいディスクレパンシーも観察された。

この第 1 回目調査より、対象となった住民において認知機能とりわけ処理速度の群指数が低い傾向にあることを観察した我々は、これらは、おそらく視覚運動協応、視覚的短期記憶あるいはその他の認知機能にとって重要な脳領域の機能的問題を抱えているためであろうと考えた。そのため、第 2 回目調査では神経学的検査、視空間認知機能を含めた高次脳機能に重点を置いた検査を行った。

Ⅲ 第 2 回目調査概要

第 2 回目調査は、2014年に水俣市にて実施した。第 1 回目調査から引き続き参加した17名と、臍帯メチル水銀濃度の測定が過去に行われている追加の参加者 1 名の合計18名 (男性10名：女性 8 名) を、認定状況とは無関係に募った。第 1 回目の調査と同様に、水俣病患者として認定されているのは 1 名であった。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おり、第 1 回目の調査と同様に、全員が出生前に、また出生後にもメチル水銀曝露を受けたと考えられる。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 WAIS-Ⅲでの全検査 IQ の平均は96.6であり、第 1 回

目調査と同じく、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。

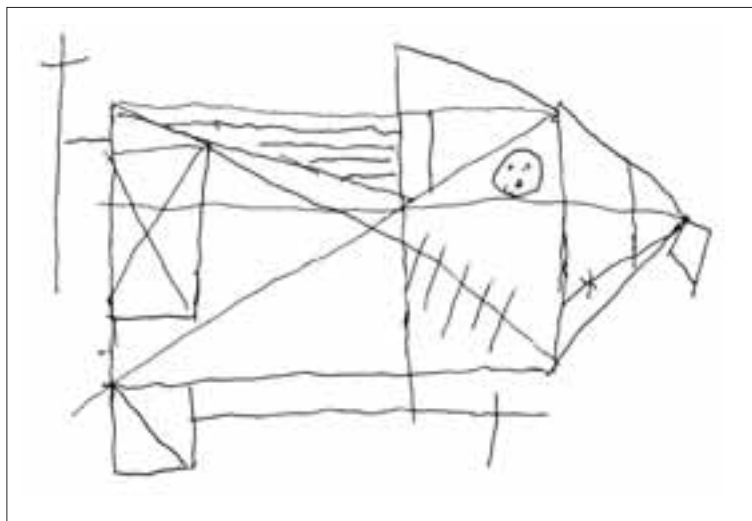
質問票にて、食習慣や、現在の健康状態（感覚障害、からすまがり、四肢の不器用さ、四肢のふるえの有無など）を聴取。加えて、神経学的検査を実施し、高次脳機能の評価法のためレイ複雑図形検査と慶應版 Wisconsinカード分類検査の2種類の神経心理学的検査を行った。

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、手掌同時閉閉、手掌交互閉閉）、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¹⁷⁾、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、ポストン質的採点システムを用い^{18,19)}、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²⁰⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾。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）。

結果として、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、点数が低い者が数人いたが、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以下の者を除いても、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、被験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。一例として、「組織構成」の得点が母平均より2標準偏差以下であり、全検査IQは比較的保たれている者によって描かれた図を示す（第2図）。模写条件の図であるが、この被験者は図形模写の際、図形を構成している個々の要素の形状をまとまりのある形として認識しづらく、

断片的に描いていることが窺える。ふるえた線、要素の配置の誤り、線分の不適当な間隔などもみられた。



第2図 ある対象者のレイ複雑図形検査の模写条件の図

出典：Yorifuji et al. Archives of Environmental and Occupational Health 2016;71(3):170-7

最後に、慶應版ウiskon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者が多く観察された。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（全検査IQ70以下の者を除いても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、半数の者しか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iskonシンカード分類検査）を同時に考えると、18人中9人もの者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iskon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以下の者を除いても、17人中8人が該当した。特に、臍帯メチル水銀濃度が1 ppm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iskon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。

IV 考察

1. 小まとめ

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たちに見られる影響については、水俣地域においてほとんど調査されていない。このため我々は、2012-2014年にかけて、胎児期にメチル水銀曝露を受けた水俣地域住民の神経学および神経認知的機能について調査した。第1回目の調査においては、成人用の個別式知能検査(WAIS-Ⅲ)を用い、第2回目の調査においては、神経学的診察、また高次脳機能検査として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用い、微細運動、視空間認知機能、遂行機能に重点を置いて評価を行った。結果として、第1回目調査ではWAIS-Ⅲの処理速度(PS)という視覚情報を制限時間内に正確かつ数多く筆記作業によって処理する能力に関する群指数が低い傾向にあり、個人内での能力のばらつきが認められた。また、第2回目調査では、微細な協調運動になんらかの問題がある者が多く、各種高次脳機能検査においても低い得点を示す者が多かった。この計2回の調査より、参加者らは、目と手の協応を必要とする、手先の細かな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。さらに注目すべきは、このような影響が出生後半世紀以上過ぎても観察されているということである。

2. 過去の水俣の研究との比較

過去に水俣地域で行われた研究にも、胎児期のメチル水銀曝露が認知機能に影響を与えていることを示唆している研究がある。上述したように、原田らは(胎児性水俣病患者と同世代の)水俣市の知的障害群の臍帯メチル水銀濃度は水俣市の健康な者たちよりも高いことを指摘している⁹⁾。また、頼藤らは1971年の水俣地域で行われた大規模調査の再分析を行い、重度の症例を除いた場合でも、水俣地域では20歳前後(胎児性水俣病と診断された患者と同世代)に精神症状(計算や記憶などで判断した知的障害、表情・動作・態度などで判断した情意障害)を持つ人の頻度が高いことを示している¹¹⁾。また藤野らは、1970年に胎児性水俣病患者を含まない汚染地区の中学生と対照地域の中学生を比較し、汚染地域の中学生に同様に知的障害や情意障害を伴うものが多いことを示している¹⁰⁾。しかしながら、過去の研究はあくまでも知的障害・情意障害という医師による診断を評価項目として用いており、より客観的な認知機能を評価する検査方法を用いた訳ではない。実際、藤野らの研究で、知能テスト(新田中B式)を用いて検討した際には、偏差値34以下の対象者の割合は汚染地域と対照地域で統計的な有意差は観察されていない¹⁰⁾。客観的に認知機能を評価する検査を用いた調査としては、向井らの調査がある。1975年に汚染地域と茨城県の小学生(6-12歳)を対象として、小学生用改訂茨大式集団ベンダー・ゲシュタルト・テスト(図形模写テストの一種)と運動機能検査を行っている。汚染地域の小学生にベンダー・ゲシュタルト・テストや運動機能検査の不合格率が高いことを示しており、水俣地区の小学生の中にメチル水銀中毒による軽度の脳障害の可能性のある子どもの存在を示唆している²²⁾。今回の研究は、より客観的な認知機能を評価する検査方法を用いることによって、これら過去の知見に新たな知見を提

供することが出来た。

3. 海外の研究との比較

水俣でも胎児期メチル水銀曝露の影響を検討する研究が少ないながらも行われてきたが、海外では水俣病やその後イラクで起きたメチル水銀中毒の悲惨な実情を受け、多くの研究が胎児期のメチル水銀曝露の健康影響に着目して行われてきた。特に、放出された水銀が環境中でメチル化されメチル水銀になることがわかってからは、水俣病のような特定の産業からのメチル水銀排出による曝露だけではなく、魚介類（特に食物連鎖を通してメチル水銀を蓄積した魚介類）の摂取を通して、一般の住民よりもメチル水銀曝露が多くなる住民への影響が懸念されてきた。有名な研究として、デンマーク領ファロー諸島で行われた研究があり、伝統的に行われるクジラ漁のために住民のメチル水銀曝露が多くなる背景を受け、1980年代半ばに生まれた約1000人の子どもの追跡を行っている。研究の対象となった1000人の小児の母親の毛髪水銀濃度は、その15%が10ppmを越え、平均が約4 ppm程であった²³⁾。(ちなみに、1960年に不知火海沿岸漁民の毛髪水銀濃度を測定する調査が行われたが、水俣地域の漁民の毛髪水銀濃度の中央値は30ppmで、対岸の御所浦では21.5ppm、熊本市では2.1ppmであったことから、水俣地域の汚染のひどさが明らかである²⁴⁾。) 1997年にその研究グループの論文が発表され、母親の毛髪水銀濃度が高いほど、その子どもの7歳時点の、注意、言語、記憶、視空間、運動などの能力が低くなることが示された²³⁾。最近、22歳時点での追跡の結果も発表され、胎児期メチル水銀曝露の認知機能への影響は持続していることが示されている²⁵⁾。近年では、一般の住民が経験するような、より低い濃度の胎児期メチル水銀曝露でも認知機能に影響があるかどうかを検討されている。例えば、アメリカのマサチューセッツ州で生まれた341人の小児を対象にした研究では、ファロー諸島の研究よりもかなり曝露濃度が低く、対象者の10%だけが毛髪水銀濃度1.2ppmを越えると考えられる集団で検証が行われているが、その際も同様に、水銀曝露は認知機能へ悪影響を与えていた²⁶⁾。最近の総説論文によると、ファロー諸島やセイシェル諸島などの研究を除いた、比較的水銀濃度の低い集団を対象にした研究（毛髪水銀濃度4 ppm未満、臍帯血中の水銀濃度20 μ g/L未満、又は成人の血中の水銀濃度12 μ g/L未満）を集めて検討しても、胎児期のメチル水銀曝露が3 - 6歳時点の神経認知行動学的指標に悪影響を与えると報告されていると述べられている²⁷⁾。水俣よりかなり低い濃度であっても、このような胎児期メチル水銀曝露の神経認知機能への影響を調査した海外の研究では、一貫して胎児期メチル水銀曝露の出生後の神経認知機能への影響を示している。これら過去の研究で曝露ともっとも関連している領域は、注意、言語、運動、視空間などの機能であり²⁸⁾、曝露濃度はかなり異なるが、今回の我々の研究と一致する。

4. 水銀濃度との関連

今回の我々の調査では、第1回目調査で16人の、第2回目調査では12人の臍帯メチル水銀濃度が入手できたが、平均はそれぞれ0.59ppmと0.71ppmであった。この濃度は、胎児性水

俣病患者（例えば、過去の研究では25名の胎児性水俣病患者の臍帯メチル水銀濃度を報告しており、平均は1.6ppmで、0.15ppmから4.65ppmの範囲で分布⁹⁾）よりも低濃度ではあるが、神経発達への影響を及ぼしうる濃度であったと考えられる。例えば、赤木らの式²⁹⁾を用いると、母親の毛髪水銀の平均値はそれぞれ14.9ppmと17.9ppmに相当したのではないかと考えられ、これら母親の毛髪中水銀濃度は、上述の海外の研究を基に鑑みると、神経認知機能の発達への影響を誘発すると考えられている水銀の値よりも高い。よって、今回観察された神経認知機能への影響は、対象者が受けた胎児期のメチル水銀曝露によって誘発されたのではないかという我々の知見を支持している。しかし、一つここで注意しておかなければならないのは、いわゆる胎児性水俣病患者でも臍帯メチル水銀濃度が0.15ppmから4.65ppmとばらついていることである。水俣病の歴史の中でも古い時代に計測されたものも含まれており、測定精度の不備が結果のばらつきを引き起こしているのかもしれない。また、我々の対象者の中に胎児性水俣病患者よりも濃度が高い者がいることから、同じ胎児期メチル水銀曝露でも、曝露の程度・個人の感受性の差異・妊娠期間中のどの時点の曝露かなどにより、胎児に発現してくる症状には大きな違いがあるのかもしれない。

5. 脳の広範囲な領域における機能的問題の可能性

上述したように、今回の研究では、第1回目調査ではWAIS-Ⅲの処理速度（PS）という群指数が低い傾向にあり、個人内での能力のばらつきが認められた。また、第2回目調査では、微細な協調運動になんらかの問題がある者が多く、視空間認知機能や遂行機能を評価する神経心理学的検査において低い得点を示す者が多かった。例えば、WAIS-Ⅲの中でも局所的な病変と関連する他の群指数とは対照的に、PSは脳の前頭部・頭頂部全域の様々なエリアに関連していると報告されている³⁰⁾。また、レイ複雑図形検査における成績は、脳の広範囲な部位（例えば、上側頭部、前頭部、下頭頂部、上頭頂部、角回、中後頭回、縁上回）によって規定されると報告されている³¹⁾。今回、レイ複雑図形検査の中でも、プランニングの得点が低かったが、この得点が低いことは遂行機能への影響があることを示しており、前頭葉機能不全の現れであると考えられる¹⁹⁾。慶應版ウイスコンシンカード分類検査は、前頭葉（すなわち、思考の柔軟性、反応の抑制、ワーキングメモリーなど）の機能を反映していると考えられている²⁰⁾。したがって、これらの知見より、被検者たちが脳の広範囲に渡って機能的影響を被っているということが言えるかもしれない。実際、（出生後にメチル水銀に曝露された）後天性の水俣病患者が有する神経学的症状は、脳の局所的な、すなわち小脳と大脳皮質（一次体性感覚野、一次視覚野、一次聴覚野のエリア）の顆粒細胞への損傷が原因だと考えられているが³²⁾、一方（子宮内でメチル水銀に曝露された）胎児性水俣病患者は、大脳皮質全体、小脳、基底核、視床のあらゆる箇所の脳が損傷を受けていることが報告されている³³⁾。これは、中枢神経系、特に脳は胎児期だけでなく、幼少期も絶えず発達していく³⁾ことから想像できる結果である。今回の対象者が経験したようなレベルの胎児期のメチル水銀曝露もまた、感覚野や小脳だけでなく連合野や前頭葉なども含む脳の広範囲における領域

に機能的問題をおよぼしたかもしれない。

原田と田尻は、(胎児性水俣病患者よりもおそらく低濃度ではあるが)胎児期にメチル水銀曝露を受けた水俣地域の住民で、立方体を描き写すことができない人がいると指摘している²⁾。実際、我々の調査においても、用意した見本から立方体と五角形を正しく描き写すことができなかった者がいた。我々の2回の調査において、参加者らは、目と手の協応を必要とする、手先の細かな作業に関わる能力に関し影響を受けていること、また視覚認知機能や思考の柔軟性、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ことが考えられた。原田らの指摘や実際我々が経験した例から、物がはっきり見えないというよりは(つまり近視や遠視の問題というよりも)、視覚的情報の特徴を正確に認識して記憶に十分に留め、記憶情報にもとづき段取りよく正確に再現することが困難なために、立方体の模写が出来なかったのではないかと推測される。また、遂行機能の問題は生活場面において生じるさまざまな問題や周囲の状況の変化に対し、臨機応変に対処し、効率的かつ計画的に解決を図るといった反応を難しくすることになる。これらの高次の認知機能における困難は、就学・就労及び生活全般において対象者に影響を与えてきたと考えられる。

6. 就学・就労及び生活での困難

今回の結果から、調査対象者の生活上の不自由さや生きづらさは想像に難くないが、聞き取り調査によっても、就学・就労及び生活全般において、不自由さを抱えてきた実態が浮き彫りになった。蝶結び、折り紙、はさみの使用が上手くできなくて悔しい思いをした人、縄跳びや球技が苦手だからかわれた経験をもつ人、画数が多く複雑な漢字は覚えられない人、記憶することが苦手な人、構音障害があり言葉が聞き取りにくいと友人から皮肉を言われた経験をもつ人など、就学時の不自由さを語る人たちが多くいた。また、大人になってからも、吐き気でむかむかして仕事ができなくなったり、過度な労働をするとこむら返りを起こしたり、時間を細かく決められず計画的に段取りが組めないといった、就労に関して様々な困難をもっていたようである。生活面では、疲れやすさ・立ちくらみ・頭痛・腹痛・耳鳴りなどの身体的な自覚症状のほか、段差のないところで転びやすい、暗い所で歩くとバランスを崩す、エスカレーターに乗れないといった運動に関する能力や、顔と名前が一致しない、人の名前が覚えられない、言葉が出にくい、順序立てて話せない、対人関係がうまく築けないといった、言語、記憶、計画に関する能力についての悩みも多く聞かれた。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人も、外見上の影響は見受けられなくとも、就学・就労・生活のさまざまな面において、長きにわたり大きな影響を受けてきたことは間違いないだろう。

7. 研究の限界

我々が今回紹介した研究には、いくつかの限界がある。第一に、第1回目調査の参加者は22名、第2回目調査の参加者は18名のみであり、参加者以外のメチル水銀の曝露を受けた住

民についての情報を持ち得ていないことである。ゆえに、研究結果を一般化できるのかという問題がある。しかしながら、公式に水俣病患者と認定された参加者は1名のみで、神経学的または神経認知的な影響が強い対象者を選定したわけではない。第二に、いわゆる対照群を選んでいない。しかしながら、われわれが用いた各種心理検査（WAIS-Ⅲやレイ複雑図形検査、慶應版ウiskonシンカード分類検査）の点数は、同じ年齢あるいは性別の区分で標準化されたサンプルと比較して得られたものであり、年齢などが影響を及ぼすものではない。また、レイ複雑図形検査や慶應版ウiskonシンカード分類検査は、教育の影響を受けないと言われている¹⁷⁾。ゆえに、今回の研究参加者の学歴は今回の結果を説明しないであろうし、今回は初期の曝露を検討しているため、教育を調整するということは不適切であろう。対照となる参加者を含めたさらなる研究は有益な情報をもたらすかもしれないが、今回の知見は対照群がないために妥当ではないとは言えないであろう。第三に、これらの参加者たちは、出生後も汚染された魚介類を食べ続けていた。したがって、神経学的検査あるいは神経心理学的検査で見られた影響が、出生前と出生後の曝露のどちらがより関連しているのか説明することは不可能である。しかしながら、臍帯メチル水銀濃度から換算された母親の毛髪水銀濃度は海外の研究を基に鑑みると、出生児に神経認知機能への影響を及ぼしうる数値であり、ある程度の胎児期曝露の影響はあったと考えられる。

V まとめ

水俣病における胎児期メチル水銀曝露の影響に関しては、「重度の」子宮内曝露の例（つまり胎児性水俣病患者）のみが強調されてきた。しかし、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者も、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、細かな運動をする能力、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人たちに、就学・就労・生活のさまざまな面で大きな困難を与え続けてきたのではないかと考えられる。見過ごされてはいけない問題であると同時に、そのような人たちに、就学・就労・生活の面で、今までうまくいかないと感じてこられてきたことはご自身の努力不足のせいではなかったのではないかとということを伝えたい。

謝辞

調査の対象になって下さった方々、研究実施に協力頂きました伊東紀美代さん、谷洋一さん、田尻雅美さん、また共同研究者の津田敏秀教授、山川路代助教、時信亜希子助教、Midory Higa Diezさん、岸川俊大さん（以上、岡山大学）、加藤承彦室長（国立成育医療研究センター）に感謝します。

本研究は、住友財団環境研究プロジェクトや岡山医学振興会、また科学研究費助成事業・若手研究B (No. 2686041706) の助成金により行われた。

文献

- 1) Yorifuji, T. et al. 'Minamata disease: a challenge for democracy and justice' (*Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation*, European Environment Agency, 2013), pp.124-152.
- 2) 原田正純ほか「小児性・胎児性水俣病に関する臨床疫学的研究 - メチル水銀汚染が胎児および幼児に及ぼす影響に関する考察 -」『社会関係研究』14-1、2009、pp.1-66。
- 3) Kliegman, R. et al. *Nelson textbook of pediatrics*, 20 ed., Elsevier, 2015.
- 4) 土井陸雄ほか「胎児性水俣病患者の出生性比」『日本衛生学雑誌』40-1、1985、p.306。
- 5) Itai, Y. et al. 'An epidemiological study of the incidence of abnormal pregnancy in areas heavily contaminated with methylmercury'. *Environmental Sciences*, 11, 2004, pp.83-97.
- 6) Sakamoto, M. et al. 'Declining Minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due ot heavy methylmercury pollution.' *Environmental Res.*, 87-2, 2001, pp.92-98.
- 7) Yorifuji, T. et al. 'Secondary sex ratio in regions severely exposed to methylmercury "Minamata disease"'. *Int Arch Occup Environ Health*, 89-4, 2016, pp.659-665.
- 8) National Research Council (U.S.). Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. *Toxicological effects of methylmercury*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- 9) Harada, M. et al. 'Methylmercury level in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease'. *Sci Total Environ*, 234(1-3), 1999, pp.59-62.
- 10) 藤野紘ほか「精神遅滞の臨床疫学的研究 - 有機水銀汚染の影響 -」『熊本医学会雑誌』50-4、1976、pp.282-295。
- 11) Yorifuji, T. et al. 'Long-term exposure to methylmercury and psychiatric symptoms in residents of Minamata, Japan'. *Environ Int*, 37-5, 2011, pp.907-913.
- 12) Yorifuji, T. et al. 'Neurological and neurocognitive functions from intrauterine methylmercury exposure'. *Arch Environ Occup Health*, 71-3, 2016, pp.170-177.
- 13) Yorifuji, T. et al. 'Intrauterine Exposure to Methylmercury and Neurocognitive Functions: Minamata Disease'. *Arch Environ Occup Health*, 70-5, 2015, pp.297-302.
- 14) 原田正純ほか「不知火海沿岸住民の保存臍帯のメチル水銀値」『水俣学研究』1、2009、pp.151-167。
- 15) Sattler, J. et al. 'WAIS-III Subtests and Interpreting the WAIS-II' (Sattler, J. ed., *ASSESSMENT OF CHILDREN: COGNITIVE FOUNDATIONS*. Fifth ed, Jerome M. Sattler, Pub., 2008), pp.518-564.
- 16) Wechsler, D. (日本版 WAIS-III 刊行委員会訳編)『日本版 WAIS-III 実施・採点マニュアル』日本文化科学社、2006。
- 17) Lezak, MD. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2012.
- 18) Boone, KB. 'The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth Complex Figure'. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22-3, 2000, pp.430-434.
- 19) Stern, R. et al. *The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth Complex Figure -Professional Manual-*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc., 1999.
- 20) 鹿島晴雄ほか「Wisconsin Card Sorting Test (Keio Version) (KWCST)」『脳と精神の医学』6-2、1995、pp.209-216。

- 21) 加戸陽子ほか「健常児・者における Keio 版 Wisconsin Card Sorting Test の発達のおよび加齢変化の検討」『脳と発達』 36、2004、pp.475-480。
- 22) 向井幸生「水俣病に関する“集団小児神経学”的研究」『茨城大学教育学部紀要（自然科学）』 31、1982、pp.97-110。
- 23) Grandjean, P. et al. 'Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury'. *Neurotoxicol Teratol*, 19-6, 1997, pp.417-428.
- 24) Ninomiya, T. et al. 'Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning'. *Neurotoxicol Teratol*, 27, 2005, pp.643-653.
- 25) Debes, F. et al. 'Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury'. *Cortex*, 74, 2016, pp.358-369.
- 26) Oken, E. et al. 'Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort'. *Am J Epidemiol*, 167-10, 2008, pp.1171-1181.
- 27) Karagas, MR. et al. 'Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure'. *Environ Health Perspect*, 120-6, 2012, pp.799-806.
- 28) Julvez, J. et al. 'Epidemiological Evidence on Methylmercury Neurotoxicity' (In: Ceccatelli S, Aschner M, eds., *Methylmercury and Neurotoxicity*, Springer, 2012).
- 29) Akagi, H. et al. 'Methylmercury Dose Estimation from Umbilical Cord Concentrations in Patients with Minamata Disease'. *Environmental Research*, 77, 1998, pp.98-103.
- 30) Glascher, J. et al. 'Lesion mapping of cognitive abilities linked to intelligence'. *Neuron*, 61-5, 2009, pp.681-691.
- 31) Biesbroek, JM. et al. 'The anatomy of visuospatial construction revealed by lesion-symptom mapping'. *Neuropsychologia*, 62, 2014, pp.68-76.
- 32) Ekino, S. et al. 'Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning'. *J Neurol Sci*, 262(1-2), 2007, pp.131-144.
- 33) Takeuchi, T. et al. '*The pathology of Minamata disease : a tragic story of water pollution*' (Tadao Takeuchi and Komyo Eto, with editorial collaboration of H. Nakayama and A. Sumiyoshi. Fukuoka, Japan: Kyushu University Press, Inc., 1999).

Intrauterine Methylmercury Exposure and Neurocognitive Functions: Minamata Disease

Takashi Yorifuji^{*}, Saori Irie^{*}, Yoko Kado^{**}, Satoshi Sanada^{***}

^{*} Department of Human Ecology, Okayama University Graduate School of Environmental and Life Science, Okayama, Japan.

^{**} Department of Psychology, Faculty of Letters, Kansai University, Osaka, Japan.

^{***} Faculty of Education, Fukuyama City University, Fukuyama, Japan.

Abstract

A large-scale food poisoning caused by methylmercury was officially identified in Minamata, Japan, in 1956 and sixty years have passed since then. Although severe intrauterine exposure cases (i.e., congenital Minamata disease patients) are well known, possible impacts of methylmercury exposure in utero among residents, which is likely lower levels than in congenital Minamata disease patients, are rarely explored. We therefore examined neurological and neurocognitive functions among exposed participants in Minamata area during the period from 2012 to 2014. We used an intelligence quotient test (Wechsler Adults Intelligent Scale III) in the first investigation and performed neurological examinations and neurocognitive function tests (the Rey-Osterrieth Complex Figure test and Keio version of the Wisconsin card sorting test) focusing on fine motor, visuospatial construction, and executive functions in the second investigation. In the first investigation, the participants tended to score low on the Index score of processing speed (PS) relative to full-scale IQ, and discrepancies between PS and other scores within each participant were observed. In the second investigation, more than half of the participants had some fine motor and coordination difficulties. In addition, several participants had lower performance for neurocognitive function tests (the Rey-Osterrieth Complex Figure test and Keio version of the Wisconsin card sorting test). These deficits imply diffuse brain damage. Our study suggests possible neurological and neurocognitive impacts of prenatal exposure to methylmercury among exposed residents of Minamata.

Keywords : environmental pollution, food contamination, methylmercury compounds,
Minamata disease, neurocognitive evaluations, prenatal exposure delayed effects