

国立水俣病研究センター年報の 発刊にあたって

本研究センターは、水俣病に関する医学的研究を総合的に実施する機関として、昭和53年10月に設置され、本年4月をもって2年半を経過いたしました。

センターの組織および定員につきましては設立当初は、臨床部、基礎研究部および総務課の2部1課、定員8名でしたが、54年度には疫学研究部を増設して3部1課となり、定員も増加されて、55年度末では23名となっています。

定員の充足、特に臨床その他の研究に専従する職員の確保は、設立当初より最大の課題であります。55年10月には臨床部および疫学研究部についても専任研究員が着任し、また、基礎研究部の研究員も増加して、各部における研究活動もようやく軌道にのってきました。

本年報は、本研究センターの設立より55年度末に至る間の研究活動の概要を国立水俣病研究センター年報の第1号としてまとめたものです。今後は年度毎に号を重ねて参りたく存じますが、忌憚のない御意見を賜り、本研究センターの発展に御支援、御協力下さいますようお願い申し上げます。

昭和56年4月

国立水俣病研究センター所長

医学博士 黒 子 武 道

目 次

1. 国立水俣病研究センターの開所に至るまで	3
2. 調査研究	4
2.1. 学会発表	4
2.2. 学術論文発表	11
3. 所内セミナー記録	13
3.1. 演 題	13
3.2. 要 旨	14
4. 国立水俣病研究センターの概要	23
4.1. 組 織	23
4.2. 予算および定員	25
4.3. 施設整備状況	26
4.4. 主要機器整備状況	26
4.5. 施設配置図	27
4.6. 図書および文献等の整備状況	28
附. 1	29
附. 2	31

1. 国立水俣病研究センターの開所に至るまで

昭和48年5月三木武夫環境庁長官が水俣市を訪問の際、本研究センターを設立する旨発表を行い、同年10月学識経験者及び関係行政機関代表からなる「水俣病治療研究センター（仮称）設立準備懇談会」（座長土屋健三郎慶応義塾大学医学部教授）が設置された。

同年12月設立準備懇談会は水俣病対策の当面の課題に対する対処の方策とセンターそのものについて「適当な施設（センター）を水俣周辺に設置することが必要である」とする基本的な考え方を取りまとめた。

昭和50年10月学識経験者及び関係行政機関代表からなる「水俣病センター（仮称）建設準備検討会」（座長土屋健三郎慶応義塾大学医学部教授）が設置された。

同年12月建設準備検討会は「水俣病研究センター（仮称）建設の基本構想」を取りまとめた。

昭和51年3月学識経験者及び関係行政機関代表からなる「水俣病研究センター（仮称）基本設計検討会」（座長大橋登水俣市立病院長）が設置された。

同年8月建設用地（22,684m²）を水俣市より取得、11月基本設計検討会は「水俣病研究センター（仮称）基本設計（案）」を取りまとめた。

昭和51年12月敷地造成工事に着手した。

昭和52年3月建物本体工事（地上4階地下1階3,497m²）等に着手した。

昭和53年10月「国立水俣病研究センター」設立。2部1課（臨床部、基礎研究部、総務課）定員8名。初代所長として松本保久（鹿児島大学教授）が就任した。

昭和54年4月疫学研究部の新設（3部1課）。定員18名。

同年7月開所式。

2. 調査研究 (* : 本研究センター研究員)

2.1. 学会発表 〈昭和54年度〉

① メチル水銀の血液脳関門通過のメカニズムについて

平山紀美子* : 第52回日本生化学大会講演要旨P. 761 (1979. 10. 6—8, 東京)

メチル水銀の血液脳関門(BBB)通過の際にcysteineが関与しているであろうことが示唆されている。

一方Oldendorfらによりアミノ酸のBBB通過に三つの輸送系(中性、塩基性、酸性アミノ酸)が存在しcysteineは中性アミノ酸輸送系に属することが明らかにされた。

又、同一輸送系に属するアミノ酸はBBB通過に際し、お互いに競争阻害を呈することも報告されている。

この競争阻害効果を利用して、メチル水銀のBBB通過のメカニズムを明らかにすることを試みた。

ラットの頸静脈より継時的にアミノ酸を注入し、血中に特定のアミノ酸を高濃度に維持し得る様にした。この状態で塩化メチル水銀を投与し、水銀の脳への移行に対する影響を検討した。

その結果、塩化メチル水銀投与に依る脳水銀量、及びcysteine同時投与により加速される脳への水銀移行の両方とも、中性アミノ酸の血中高濃度維持により抑制された。それに反して、塩基性、酸性アミノ酸による影響はみられなかった。

これらの結果はメチル水銀がcysteineと結合した型でBBB中性アミノ酸輸送系に依存して脳に移行することを強く裏付けている。

〈昭和55年度〉

① メチル水銀の生体内動態に及ぼすD-Cysteineの効果

平山紀美子* 松本保久* : 第53回日本生化学会大会講演要旨集 P. 801
(1980. 10. 13—16, 東京)

昨年度の本学会に於て我々はメチル水銀の血液脳関門通過が、L-cysteine (L-cys) と結合して中性アミノ酸輸送系に関して行われるであろうことを示唆する様な結果、即ち他の中性アミノ酸による競合的阻害の存在を報告した。今回はさらに、このことを支持する様な立体特異性の存在を示す結果を得た。即ち動物細胞膜のアミノ酸輸送系はD-異性体よりL-異性体に対して、はるかに強い活性を示すことが知られている。このことからラットを用いてメチル水銀の脳内取り込みに対するD-cysteine (D-cys) の効果をL-cysと比較して検討した。

塩化メチル水銀単独、又はD-あるいはL-cysとの同時投与を頸静脈より行い一時間後の脳内水銀を測定した。その結果L-cysにより脳内水銀の取り込みが増加したのに比べ、D-cysではわずかではあるが、減少の傾向がみられた。この時点での血球の水銀量はL-cysにより著明な減少を示し、D-cysによる減少はわずかであった。L-cysによる胆汁中への水銀排泄増加は先に報告したが、D-cysによって胆汁及び尿中への水銀排泄増加がみられた。現在臓器分布に対する影響など詳細に観察し水銀排泄促進剤としての可能性を検討中である。

② 筋ジストロフィー症のシアン代謝

井形昭弘 吉田義弘* 中島洋明：厚生省特定疾患筋ジストロフィー症の臨床病態及び疫学的
研究報告抄録予稿集 P 28 (1980. 12. 6—7, 東京)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では血中、尿中、唾液中の遊離シアンの高値が最近指摘されているが、我々は Duchenne Dystrophy (DD) 及び ALS の血中全シアンを蒸留法にて測定し対比した。

【方 法】患者及び正常人から 5～10ml 採血し速かに測定した。先ず、血液に水 50ml とウルトラポリリン酸 10g、亜硫酸溶液 (10g / 10% NaOH 100ml) 5ml、流動パラフィン 10ml を加え空気を送りながら 30 分加熱、シアンを発生させ 0.1 N-NaOH 5ml に吸収させた。これをピリジンピラズロン法で測定し吸光度が余りに低い場合は酢酸エチルに色素を配分、移行させて測定した。

【結 果】正常非喫煙者の血中全シアンは $34.0 \pm 21.3 \text{ mg/ml}$ ($n=6$) であり、正常喫煙者では高値を示し 160 mg/ml 以上を示す者が多かったが、DD では $35.7 \pm 15.2 \text{ mg/ml}$ ($n=11$) であった。ALS では非投薬非喫煙者では、正常喫煙者と差はなく、非投薬喫煙者では、正常喫煙者と差は認められない傾向を示した。

【考 察】稲田らは、血中遊離シアンは ALS では高値であることを報告した。これが ALS の成因と直接関連するの否かを明らかにする必要があることから、我々は ALS の薬物を投与していない例について再検を行った。

この結果、正常対称に比べ、有意の差を認めず、稲田らとは異なる結果を得た。又、DD に於いて、シアンの異常を認めるかどうかの検討も行った。この結果も、対象と有意の差を認めず、このことより DD においても又、シアンは病因とは関連がないと結論した。

③ 糖原病 I 型と III 型の合併した成人例

吉田義弘* 野元正弘 中川正法 中村尚人 井形昭弘：日本臨床代謝病学会

(1981. 2. 6—7, 東京)

脳卒中入院してきた糖原病 I 型の患者に筋萎縮が合併し、剖検及び筋生検でグリコーゲンが貯留し、その側鎖が短いことから、I 型+III 型の合併と考え、興味ある症例と考え報告する。

症例 K. O. 56 才 男性

主 訴：腹部膨満と脳卒中右片麻痺

家族歴：両親がいとこ結婚、兄弟 9 人のうち 3 人は 1 才前後で死亡。他は健在で肝腫大なし。

現病歴：満期安産だが、1 才頃より、腹部膨満に気付かれ、処女歩行は 2 才、身体發育遅延があり、運動能力が低かった。小学校卒業頃、腹部膨満が少し減少している由である。10 才代後半から痛風を指摘されている。20 才頃から誘因なく大量の鼻出血を繰り返した。27 才で結婚し、子供 2 人は健在である。昭和 51 年、54 才時、急に右上下肢の脱力肝腫大の精査のため当科に入院した。入院時所見：身長 136.5cm 体重 40kg で顔貌は人形様、皮フ乾燥し、全身に色素沈着を認め、腹部膨満があり、肝は 5 横指触知するが表面平滑であった。脾、腎は触れない。神経学的には、顔面を含む右片マヒと、全身の中等度の筋萎縮が認められる。

入院時検査：小球性低色素性貧血があり、肝機能検査は GOT 146 GPT 62 単位と上昇し、蛋白尿があり、尿素窒素 49mg/dl クレアチニン 2.4mg/dl と高値を示した。尿酸 13.9mM/dl、空腹時乳酸高く、52.9mg/dl トリグリセライド 450mg/dl、FBS 45mg/dl で糖負荷により乳酸正常化し、100GTT は、境界型、グルカゴン試験で血糖上昇せず、前腕阻血下運動試験で乳酸の上昇が認められなかった。肝生検で glucose-6-phosphatase 活性が低下、肝 phosphorylase、肝 debranching enzyme 活性は正常であった。筋生検で PAS 陽性顆粒が存在し、glycogen と判断した。

昭和 53 年 4 月、近医へ転院し、片麻痺の機能訓練中、腎不全で死亡した。

この時の剖検肝より、生化学的アプローチを行った。まず、肝の大量脂肪沈着により、G-6-Pase 活性測定困難のため、RI 法による測定法を開発した。(表 1) これによると、30 分まで時間、濃度ともに直線が得られた。又、glucose の IR400 による回収は 95% 以上を示したのでこの方法で肝 homogenate を測定し、microsomal 分画は、文献 1 によった。肝を 5 倍量の 0.25M 蔗糖溶液で 2 回抽出を行い、それから文献 1 により microsome をとり出し、Km を求め、それから Vmax を計算した。すると、コントロール(胃癌死亡例)に比較し、homogenate では、蛋白当りの活性が低下しており、コントロール 6.2nmol/mg・min に対して 0.76nmol/mg・min であるが、ミクロゾーム分画では、コントロール ϵ Vmax は差がなく、かわりにミクロゾームの収量が低下しているという結果が得られた。(表 2)

筋のグリコーゲン量は、7.4%と増加しており、 β -amylolysis (%)は、患者肝 43.7 ± 4.0 患者筋 9.2 ± 1.7 に対して、rabbit livea 52.9 ± 2.9 , oyster 45.8 ± 3.7 であり、患者筋グリコーゲンの外側鎖が短く、又、スミス分解で、外側鎖患者肝6.0、患者筋3.4、rabbit liver 12.4、oyster6.4を示し、患者筋グリコーゲン鎖の短かいことが判明し、debranching enzymeの活性低下が示された。

尚、患者肝G-6-Paseは、G-6-P 25mMでは、活性が抑制されることが判明したが、これが何に由来するか不明である。

ANALYSIS OF LIVER (1g)

(表1)

	Homogenate		Microsome		
	protein	activity *	protein	Km	Vmax
Pt	58mg	0.76	3.8mg	1.2mg	4.2
Control	81	6.2	16.3	1.7	3.5
Rabbit	108	29.7	12.5	2.4	3.9

(*nmol/mg·min)

(表2) G-6-Pase Assay Method

Sample	50ul
G-6-P (100mM, 500,000 c.p.m)	25
Cacodylate B. 0.1M, pH6.5	25
37°C 30min	
25mM Glucose/0.5NHCl	100ul
IR400-HCO ₃	0.7g
37°C 10min	
Water	2.0ml
37°C 10min	
C. F. G. 3000 r. p. m.	
Sup.	1.0ml
Bray's sol.	5.0ml

L. S. C.

④ 胎児性水俣病における聴性脳幹部反応の検討（第二報）

吉田義弘 * 浜田陸三 * 桑野麗雄 三島 功：昭和55年度水俣病に係る調査研究合同討議資料
(1981. 2.21, 東京)

胎児期に有機水銀の暴露を受けた所謂胎児性水俣病は、成人水俣病とは異り脳幹部をふくめて中枢神経系がびまん性に障害を受けることが病理学的に明らかにされているが、現在までこの点に関する機能的なアプローチは少ない。

一方聴性脳幹部反応 (Auditory Brainstem Response 以下 BSR) は他覚的聴力検査としての他に脳幹機能検査として用いられている。我々は昭和52年度の本班会議に於て胎児性水俣病の BSR を報告したが、当時の機器には音刺激や潜時測定に若干の問題があったので今回再検討を行った結果を報告する。

〈対象および方法〉

胎児性水俣病患者 8 名、成人水俣病患者 6 名および健常者 8 名を検討の対象とした。

音刺激は 4 kHz、90 dB の Tone Pip Logon を用い、反対側には white noise でマスキングを行い毎秒 5 回の刺激を行った。導出は皿電極を用い、前頭防及び音刺激側乳様突起から双極誘導を行った。平均加算は 1024 回行い、解析時間は 10 msec とした。潜時の測定に際しては、トリガーパルスから 100% 電気刺激ピークまでの遅延時間 0.4 msec と 100% 電気刺激から 100% 音刺激ピークまでの遅延時間 0.16 msec の合計 0.56 msec を考慮して音刺激のピークが鼓膜に達した時間を潜時 0.00 msec とした。

〈結 果〉

Wave I ~ Wave VII (以下 I ~ VII) のうち全例において明らかに識別し得た I、III、V、の潜時を検討すると、正常群では I : 0.8 ± 0.1 msec、III : 3.3 ± 0.2 msec、V : 5.3 ± 0.2 msec (mean \pm SD) に対して胎児性水俣病群では I : 1.1 ± 0.1 msec ($P < 0.05$)、III : 3.5 ± 0.2 msec ($P < 0.02$)、V : 5.5 ± 0.3 msec ($P < 0.02$) と、いずれも有意に潜時の延長が認められた。

各波間の潜時は I - III で正常群の 2.2 ± 0.1 msec に対して胎児性水俣病群では 2.4 ± 0.2 msec ($P < 0.02$) と最も有意の差が認められ、I - V でも正常群 4.2 ± 0.2 msec に対して胎児性水俣病群 4.4 ± 0.3 msec と有意 ($P < 0.05$) の差が認められたが III - V に関しては有意差は認められなかった。

一方成人水俣病においてはいずれも正常群との間には差は認められなかった

〈考 察〉

水俣病における中枢神経系の障害は、有機水銀暴露の時期に応じて成人水俣病と胎児性水俣病とでは大きく異っている。即ち成人水俣病では前中心回、後頭葉鳥距野、小脳など比較的明確な部位特異性をもって障害されるのに対して、胎児性水俣病においてはびまん性に障害を受けることが病理学的に明らかにされており、脳幹部にも若干の変化があることが指摘されているが、現在までこの点に対する機能的なアプローチは余りなされていない。

一方 BSR は微細な脳幹機能障害を反映すると期待されるもので、オリブ・橋・小脳萎縮症など一般的には聴力低下を来さない疾患においても BSR 潜時が延長するとの報告もなされている。

成人水俣病における BSR は昭和52年度の本学会議における我々の報告や新潟大学の一連の報告などでも脳幹機能異常を示す所見は得ておらず、今回の我々の成績もこれに対応するものであった。

これに対して胎児性水俣病において、上オリーブ核に由来するとされる Wave III までに潜時の延長が認められたことは、胎児性水俣病における脳幹機能障害の存在を示唆するものである。

〈ま と め〉

胎児性水俣病患者の聴性脳幹反応を検討した結果、潜時の延長が認められ、脳幹部の機能障害の存在が示唆された。

⑤ マイクロコンピューターによる水俣病自動診断機作成の試み

浜田陸三* 音瀬広章 井形昭弘：昭和55年度水俣病調査研究合同協議資料
p36(1981. 2.21. 東京)

〔目的〕有機水銀の暴露から長期間を経た水俣病に関しては、確定診断に至る様な特異的症候や臨床検査は現在までのところなく、従って診断に際しては多数の情報を必要とするために、共通の診断結果を得るためには各情報に妥当なウェイト付をする必要がある。我々は線型判別分析を用いてこのウェイト付を行い良好な結果を得たことを既に報告している。これは個々の症例に関する診断のみならず、地域集団の検診結果に適用することにより地域汚染に伴う健康被害の判定も有効であることを報告している。ところが実用面に関しては計算がやや複雑なために実際の応用には困難な面もあった。一方近年マイクロコンピューターの実用化に伴い、この種のデータ処理は飛躍的な進歩をとげている。以上の観点から水俣病の診断及び地域汚染の評価に用いるべくマイクロコンピューターを用いた水俣病自動診断機を作成したので報告する。

〔方法〕マイクロコンピューターはシャープMZ-80を用いた。診断論理は既に報告した如く線型判別分析によった。53項目の症候に関して陰性(0点) 陽性(1点)または重症度に応じて2~4段階(0点~3点)に分類しそれぞれに表1の判別係数を掛け合せた値が各症候の判別値であり、“水俣病らしさ”を示す値となる。判定に当っては診断保留域を設定した。マイクロコンピューターへの入力是对話形式によるキー入力とし、結果はCRT上に表示するとともに、プリント出力も併用した。

〔結果および考察〕始めて機械を操作する者でも4分以内に対話を終え、慣れれば1分以内に行うことができた。結果は対話終了後瞬間的に出力された。水俣病の診断、殊に軽症例や汚染から長期間経過した症例の診断に関しては、水俣病と関連した症候のうちどの症候を重視するかによって判断が分かれることがあった。もとより最終的な診断は疫学などを含めた多くの情報から総合的に判断されることはいうまでもないが、本機は以上の問題点に対して診断上最も大きな要素である神経学的所見に関する解答を迅速かつ客観的に与えるものであり、地域汚染の評価など多数データの処理も可能とするものである。

〔まとめ〕判別分析をもとにしてマイクロコンピューターを用いた水俣病自動診断機を作成した。操作は容易であり多数データの処理も可能である。

⑥ 無酸素けいれんの発現機序に関する研究

吉謝武志 清水隆雄 藤崎 正* 福田健夫：第54回日本薬理学会総会要旨集

p 135 (1981, 3, 28-31, 福岡)

マウスを無酸素下におくと、断頭時に見られると同様な間代性けいれんが発現する。そこで無酸素けいれん (AC) を、断頭けいれん (DC) と対比しながらその発現機序に検討を加えた。実験動物として dd-Y 系雄性マウスを用いた。実験は加速度計を用いたけいれん測定装置を高純度窒素ガスを満たした気密な観察箱 (W: 80 cm, D: 50 cm, H: 60 cm) 内に置き、間代性けいれんを指標にマウスを入れてから発現までの潜時、持続時間および強さを測定した。結果は、(1) 正常マウスの AC の潜時は約 11 秒、持続時間は約 6 秒で強さは約 8.8×10^4 erg であった。(2) 6-hydroxydopamine、reserpine は DC と同様に AC を著明に抑制した。(3) α -blocker の yohimbine や phenoxybenzamine は AC と DC を著明に抑制したが phentolamine は AC のみを抑制した。(4) β -blocker の propranolol や pindolol は DC には著明な変化を与えないが AC を著明に増強させた。(5) phenytoin や scopolamine は DC と AC を著明に増強させた。以上 AC も DC と同様に、その発現機構に中枢神経内カテコールアミンが大きく関与していることが判明したが、細かい点では相異もみられ、すべてが同一の機序によるものではないと思われる。

⑦ マウスにおける抗けいれん薬の脳内濃度と最大電撃けいれん

木下 力 清水隆雄 古謝武志 藤崎 正* 福田健夫 本屋敏郎 馬渡 速 石橋丸應：

第54回日本薬理学会総会要旨集 p 231 (1981, 3, 28-31, 福岡)

われわれはすでに phenobarbital (PB) の血中および脳内濃度と、最大電撃けいれんの変化について観察し、臨床量に近い少量の PB によっても強直性伸展けいれん (TE) の強度と PB 濃度との間に見事な相関のあることを報告した (第 33 回西南部会)。実験は ddY 系成熟雄マウスを用い、電撃は角膜電極を通して 60 Hz、50 mA の電流を 0.2 秒間通電した。けいれん時のマウスの体の震動は記録装置を用いて記録し、けいれん各期の潜時、持続時間および強度について分析した。抗けいれん薬の脳内濃度はエンザイムイムノアッセイ法により測定した。phenytoin (PH) 5-15 mg/Kg を投与して 60 分後の電撃けいれんの変化として、TE の短縮および強度の減弱、間代性けいれんの持続時間延長および増強が用量依存的に観察された。10 および 15 mg/Kg の投与では TE の消失する例が見られたが、このときの脳内 PH 濃度はそれぞれ 2.3 ± 0.1 および $3.4 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ であった。Carbamazepine 10-20 mg/Kg についても PB や PH と大体同様のけいれん変化が観察され、これら薬物の脳内濃度と TE の強度減弱との間に強い相関が認められた。

2.2. 学術論文発表
〈昭和55年度〉

① Effect of Amino Acids on Brain Uptake of Methyl Mercury

KIMIKO HIRAYAMA* : TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 55, 318-323 (1980)

Abstract—

Effect of Amino Acids on Brain Uptake of Methyl Mercury. HIRAYAMA, K. (1980). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 318-323. To investigate the effect of amino acids on the brain uptake of methyl mercury (MM), methyl mercury chloride (MMC), and some amino acids were injected iv to Wistar strain male rats (190 ± 10 g). One hour after the simultaneous injection of $10 \mu\text{mol}$ and $100 \mu\text{mol}$ L-cysteine (L-Cys) to the rat, brain mercury content increased about three times as compared with that after a single injection of MMC alone. This effect of L-Cys was depressed by pre- and post-treatment with L-phenylalanine (L-Phe), but not with L-lysine (L-Lys) or L-glutamic acid (L-Glu). BAL also increased the brain uptake of MM. However, L-Phe did not exert an effect on the increased brain uptake of MM. When $10 \mu\text{mol}$ MMC was injected to the rat treated with L-Phe or L-isoleucine (L-Ile) (pre-, simultaneous, and post-treatment), brain mercury 2 hr after the injection was lower than that after the single injection of MMC. At that time, there was no significant difference in blood and plasma mercury concentrations between the L-Phe-treated and nontreated rats. Treatment with L-Lys and L-Glu did not affect the brain mercury content after MMC injection. Brain mercury after the injection of $10 \mu\text{mol}$ MMC increased with time. The rate of increase was lowered by pre-, simultaneous, and post-treatment with L-Phe for 2, 6, 9, and 12 hr. When L-Phe injection was started 12 hr after MMC injection and continued repeatedly for 12 hr, the brain mercury content was low when compared with that after the single injection of MMC. These data demonstrate that the brain uptake of MM is depressed by L-Phe and L-Ile, which are neutral amino acids, and not by L-Lys and L-Glu, which are a basic and an acidic amino acid, respectively.

② GEOGRAPHICAL DISTRIBUTIONS OF
CEREBROCARDIOVASCULAR DISEASES IN JAPAN:
1969-1974

H. TAMASHIRO,* N. ENOMOTO, M. MINOWA, S. SHIBATA, M. ASHIZAWA, I. SHIGEMATSU
S. ANZAI : Social Science & Medicine 15D (1), 173-186 (1981)

Abstract—The mortality rate for cerebrovascular disease has been the leading cause of death in Japan since 1951 followed by malignant neoplasm and cardiovascular disease. Both cerebro- and cardiovascular diseases are currently responsible for about 40% of all causes of death in Japan, emerging as the most important disease problem.

The purpose of this study is to examine the geographic variations in standardized mortality ratio (SMR) for these diseases on a county-by-county basis across Japan during 1969-74 and to investigate environmental factors which might be associated with these diseases.

Environmental data such as the food expenditures, latitude and longitude in each county were obtained from the reliable sources. In order to study the association between these environmental factors and the disease, the counties were divided into two groups: one group consists of counties with the SMR more than 120 and significant at 5% level (high SMR group) and the other, those with the SMR less than 80 and significant at 5% level (low SMR group). The environmental conditions were then compared between these two groups.

Cerebral haemorrhage and cerebral infarction accounted for approximately 80% of all cerebrovascular diseases deaths in Japan in 1978. The SMR for cerebral haemorrhage and cerebral infarction in males is high in the northeast and low in the southwest but the most striking clustering of elevated SMR occurs in the Tohoku Region. The patterns for females for these diseases are similar. The geographic patterns for ischaemic heart disease are less pronounced than those for cerebral infarction and haemorrhage, while the maps of hypertensive heart disease show higher SMR in the southern part of the country and Kanto areas.

Excess intake of salt and insufficient intake of animal proteins which were observed in the high SMR group seem to play an important role as risk factors of cerebrocardiovascular diseases in Japan.

③ 川崎病：疫学

柳川 洋 玉城英彦* 柴田茂男 重松逸造：小児内科13(3), 59-68 (1981)

〔要約〕川崎病(MCLS)研究班は、昭和45年発足して以来、全国医療機関のうち100床以上の病床を有し、かつ小児科を併設する施設を受診した本病患者を対象に、本病の全国疫学調査を実施している。その結果1980年4月までに累計約27,000名の患者の報告を受けた。

本病に対する疫学的アプローチとしては、上述の全国疫学調査のほかに、特定県の全医療施設を対象とした疫学調査、集団発生地の現地調査、同胞発生調査、外国調査などの記述疫学的方法ならびに患者・対象研究などの分析疫学的方法、さらに実験的な方法などが実施されている。ここでは主としてMCLS研究班が実施した全国調査を中心に本病の疫学像について述べ、本病の発生要因について考察した。

④ MCLS (川崎病) の多発 (1979年) —第6回全国調査成績の速報—

重松逸造 玉城英彦* 柴田茂男 柳川 洋 川崎富作 草川三治：小児科22(1), 53-58 (1981)

〔要約〕川崎病研究班は、1980年6月、これまで通り100床以上の病院で小児科を併設する施設に、1979年1月1日から1980年4月30日の間に来院した本症症例の報告を依頼した。対象病院数は1,697施設で、このうち1980年10月20日までに回答を寄せられた1,199施設の症例について集計した。

(1)期間中の総患者数は、男4,813例、女3,457例、計8,270例で、その男女比は1.4:1であった。これを年次別にみると、1979年6,861例(男3,984例、女2,877例)、1980年(4月30日まで)1,409例(男829例、女580例)であった。

(2)1979年の3月、4月および5月に全国的多発がみられ、流行のピークが日本の西から東北へ順次移動するという特徴的な伝播現象が認められた。

(3)地理的分布をみると、北は北海道から南は九州、沖縄まで全国的に分布し、特定の地域集積性はみられないようである。9歳以下人口10万対年間発生率は、最低の沖縄12.8から最高の香川県62.9まで分布して、全国平均は32.8であった。

(4)年齢は、従来通り男女とも1歳をピークとして1峰性のカーブを描き、大部分の患児が5歳以下であった。

(5)再発は276例で全体の3.3%であった。

(6)同胞例は98例(1.2%)であった。

(7)死亡は男23例、女17例、計40例で、致命率は男女とも0.5%であった。そのうち剖検例は7例で、死亡例に対する剖検率は17.5%であった。

(8)ステロイド、抗生剤およびアスピリンは、生存患児のそれぞれ8.0、77.0および92.0%に使用されていた。

3. 所内セミナー記録 <昭和55年度>

3.1. 演 題

国立公害研究所における研究活動について	国立公害研究所所長	近藤次郎
嗅上皮の走査電子顕微鏡的観察	鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教授	大山勝
水銀問題と医学	鹿児島大学医学部第三内科学教授	井形昭弘
鼻粘膜病態の反射光スペクトル解析による研究		
	鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教授	大山勝
視覚器における難病	鹿児島大学医学部眼科学教授	大庭紀雄
水俣病患者の空間周波数特性 Spatial contrast sensitivity について —— Arden grating test およびVECP検査——		
	北里大学医学部眼科学助教授	向野和雄
生体内における必須および有害重金属の分布と関連酵素の動態について		
	北海道大学大学院環境科学研究科教授	斉藤和雄
テラトカルシノーマの in vitro 分化	鹿児島大学医学部第二生化学教授	村松喬
間代性けいれんとカテコールアミン	鹿児島大学医学部薬理学教授	福田健夫
水銀とセレンの交互作用 —— 周産期を中心に ——		
	東京大学医学部保健学科人類生態学教授	鈴木継美
中枢及び末梢神経の蛋白合成活性に対するメチル水銀の生体内作用		
	新潟大学理学部生体物理化学教授	菅野浩
メタロチオネインについて	労働省産業医学総合研究所主任研究官	木村正己
病理からみた水俣病	熊本大学医学部第二病理教授	武内忠男
メチル水銀毒性発生の機序について	北里大学薬学部公衆衛生学教授	井村伸正
有機溶剤中毒	鹿児島大学医学部衛生学教授	松下敏夫
環境中における水銀の挙動と生物濃縮	国立公衆衛生院衛生薬学部主任研究官	赤木洋勝
量一反応関係について	産業医科大学学長	土屋健三郎
カドミウムの健康影響—早期診断と予防—	自治医科大学衛生学教授	野見山一生
多変量解析を用いた食生活診断	東京大学医学部保健学科疫学助教授	豊川裕之
カドミウム環境汚染地域における死因調査の経緯について		
	国立公衆衛生院疫学部慢性伝染病室長	簗輪真澄
統計解析における諸問題 —— 判別解析を中心に ——		
	国立公衆衛生院衛生統計学部主任研究官	福富和夫

3.2. 要 旨

国立公害研究所における研究活動について

国立公害研究所所長 近藤次郎

国立公害研究所の概要および主として特別研究を中心とした研究の成果や評価の方法について一般的に説明し、環境庁の姉妹機関としてセンターが発展されることを望むとともに研究所との学術交流を強く希望した。

後半においては「西暦 2000 年の地球環境」についてこの報告書を要約説明し、また、エネルギー転換として、主として石炭燃焼の環境に及ぼす影響についての研究結果を述べた。

研究員の研究指導の方針及び予算、旅費等についての質問があった。研究所としては日本の環境改善や公害防止に役立つ研究を行なう必要があるが、今日の自然科学を中心として、ほとんどの科学が環境問題に関係のないものを捜すことが難しい程である。したがって、いかなる研究もそれが環境科学に役立たないということを証明することは難しい。しかしながら、独創性の高い世界的な水準の成果を上げなければ役に立たない。環境の改善に対する些細な思い付きは新聞紙上等にもあふれている。私はこのことを達成するために、システム工学的手法を用いた総合的・学術的な研究の推進、発想に関しては身分を超えた学問的自由（アカデミック・フリーダム）を保証することが必要であると考えている。

研究評価については、私自身勉強中であってまとまった考案はない。しかしながら、何 10 億という予算を使って研究所が生産しているものは、直接には研究報告、内外の専門誌に発表される知見でありそして研究者の頭の中に蓄積された知識である。最後のものは、環境庁、その他の委員会の専門委員等として参加し、その形で寄与している。

旅費については、極めて乏しいが、環境研究にはフィールド調査はかせない。それがなければ紙の上の研究で役に立たないもので終わってしまう。このことについて、担当当局の御理解を得るよう努力する方針である旨、答えた。

嗅上皮の走査電子顕微鏡的観察

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教授 大山 勝

近年、電子顕微鏡の医学への応用により、これまで臆說的に論じられた胞体内微小器官の機能に新たな知見が加えられ、微小世界における形態と機能さらには病態との関係がより一層明らかにされた。なかでも試料表面の微細構造を立体的に観察描出可能な走査電子顕微鏡（SEM）は、細胞の膜構造の変化と機能に関する生理学的理論を実証する上で、多くの人々の関心と注目を惹いている。

従来、嗅細胞の表面構造は主に TEM により観察されており、SEM による観察は散発的であり、また報告者によりその形態的特徴が必ずしも一致していない。嗅覚の種によりその機能に著しい差があることが知られている。今回、われわれは、SEM により各種動物の嗅上皮の形態的特徴を、表面微細構造の観点から追求することにより、これらの形態的相違と機能との間に、何らかの相関があるか否かについて検討した。さらに嗅上皮の比較形態学的研究の一端として、エネルギー分散型 X 線分析（EDX）法を用いて、呼吸上皮のそれと対比検索した。

水銀問題と医学

鹿児島大学医学部第三内科学教授 井形 昭 弘

マグロなどに含まれる自然界由来の水銀などを考えると水俣病その他の人為汚染にもまして水銀問題は人類の将来に関する課題であると言える。それだけに先ず純粹の医学的問題としての対応が必要である。私はたまたま三年前バンコックでの水銀汚染問題に関与したが、これなどももっと早くから科学的な議論をしておけばおこらなかつたものと言える。事のおこりはフィンランドのノルテバ教授の許に留学しているタイ留学生がバンコックから送られて来た魚を分析したところ、日系化学工場に近い所でとれた魚に水銀が高かつたという報告をAmbio という雑誌に投稿し、同時にタイの新聞にとり上げられた為、公害輸出国ニッポンとしてタイで大きな社会問題となつたのである。当時私は文部省在外研究員としてスウェーデンにいたので、環境庁の依頼もあり、先ずヘルシンキで著者と会いこの事につきつこんだ討議をしたが、この論文は極めて予報的なもので、工場排水との因果関係も必ずしも科学的につめたものではなかつた。バンコックではチュラロンコン大学、政府公害局、日本大使館、当該会社、近くの住民などに接触し、わが国の水俣病について説明し意見の交換を行った。結論から言えば以前は確に水銀を排出した事はあるが、二年前に既に大きな排水処理施設を完成しており、また近くの住民にも健康被害があるとの確証がなかつた。勿論、細い点を言えば、いくつかの問題が残されてはいるが、ここで感じた事はこの問題が事実の究明に先立って、社会的問題としてまづ先に登場した為、誤解や推測をうみ、紛叫したのであって、もし直に事実調査のステップがとられればこれ程の社会問題にはならなかつたであろうと言う事である。勿論、公害と経済の接点や発展途上国と先進国のギャップ等、深刻な背景があつての事であるがこの様な問題に対しては先ず科学的対応こそ眞の解決に不可欠である事を強調したい。世界中のあちこちにある同様な事件もまたしかり、つまり水銀問題は科学的医学的対応こそ基本である。わが国でも水俣病その他は、社会的政治的問題となっているが、冒頭に述べた如く水銀問題は人類の将来に関する大きな医学的大問題である。その意味で、本センターの存在意義は水俣病と言う狭い視野でなく重金属と人類と言つた大きな本質を対象にしており、先進国日本に恥じない世界のセンターとして発展する事を切に希望したい。

鼻粘膜病態の反射光スペクトル解析による研究

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教授 大 山 勝

耳鼻咽喉科はもとより臨床各科領域において、診断を下す時色調の変化が大いに参考となる。とりわけ耳鼻咽喉科領域では、粘膜病変を主体とする疾患が多いので、粘膜色調の変化は診断の重要な因子である。そのため、過去、鼻腔粘膜の色標を用いた視感比色による研究で、正常鼻腔粘膜の色彩学的位置や各種病態との関係などが研究されている。

今回の研究に用いた反射スペクトル測定法は、従来の視感比色法に比べて色調の違いを数量化することが可能となつた。この測定法は、スペクトル解析を行なうことにより、鼻腔粘膜の構成成分を推測し、ひいては粘膜機能に関与する様々な生理活性物の消長をも検出できる可能性があり、現在検索中である。今後、鼻副鼻腔疾患のみならず、上気道の粘膜色調の客観的表示およびその病態とのかかわりあいを知る上で将来極めて重要な診断武器となり得るものと思われる。

視覚器における難病

鹿児島大学医学部眼科学教授 大庭紀雄

眼疾患、とくに視覚障害の原因と治療、現状を概説した。治療の面からみると、内科的治療、外科的治療および光学的治療に三分されるが、近年の進歩は外科的治療と光学的治療が主たるものである。外科的には、顕微鏡手術の導入と発展により、治療法が精密化しただけでなく、硝子体・網膜外科としての新しい領域が進展しつつある。これにより、重症な網膜剥離、外傷をはじめとする難治性疾患の多くは難病の域を脱しつつあるといっても過言ではない。また、糖尿病など全身疾患による眼底病はなお難治性の場合が多いが、硝子体外角や光凝固法の発展にみるべきものがある。一方、光学的治療としては、コンタクトレンズの進歩により、視覚障害の程度の軽減に成功する場合も少なくない。

難病として当面する問題は、主として先天性もしくは遺伝性素因にもとづくもので、いわゆる内因性、体質性といわれる疾患である。それらの具体的な発症機構は未解明であり、多くの課題を残しているが、水俣病との関連でこれを求めるならば、未知の環境因子の介入ということも可能性としてはありうるわけで、今後の研究が期待されるところである。

水俣病患者の空間周波数特性 Spatial contrast sensitivity について

—Arden grating test および V E C P 検査—

北里大学医学部眼科学助教授 向野和雄

水俣病患者は通常視力は良好であるが周辺視野狭窄が1つの特徴とされている。今回最近注目されている視覚の1つの特有の機能としての Spatial contrast sensitivity を水俣病患者について Arden greting chart (簡便な方法) 及び V E C P 記録で検査した。30名の典型的水俣病患者全例、自覚的検査である Arden chart で異常を示し、視野検査以上に異常を示すことが示唆された。さらに他覚的検査としてタテジマ模様刺激を Arden chart と対応させ用い V E C P 検査を12名に行った。その結果7例は反応が出ず、出現した5例も異常を示した。以上のことより本症では両後頭葉障害などに基づいて、Spatial contrast sensitivity が著明に障害されているのが判明した。このことから将来の1つの検査法として本法が有用であることが強く示唆された。

生体内における必須および有害金属の分布と関連酵素の動態について

北海道大学大学院環境科学研究科教授 齋藤和雄

生体内に分布する微量元素は生命現象と密接な関係を有しており、①組織の構成元素、②血漿蛋白と結合し、代謝に関連、③細胞中の酵素系に対する触媒作用、④金属酵素、⑤金属イオン補酵素、などの役割を演じている。以上のような重要性に鑑み、金属分析上の問題点と低環境汚染地区の特徴を有する北海道住民の血液中銅、亜鉛、マンガン、鉛、カドミウム濃度について述べ、正常値としての意義を考察した。

金属と酵素に関連してはデルタアミノレブリン酸脱水酵素、ピリミジン-5-ヌクレオチターゼ、炭酸脱水酵素、カタラーゼ、スーパーオキシドディスムターゼなどの酵素活性および酵素量の変化との相関性を検討した。その結果、銅が炭酸脱水酵素、スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼ、ピリミジン-5-ヌクレオチターゼおよびデルタアミノレブリン酸脱水酵素と亜鉛が炭酸脱水酵素との間で相関を示した。すなわち、銅の生体内役割の重要性が示唆され、さらに健康人における生体内各金属ならびに関連酵素の測定が微細な環境変化に対応する重要な健康指標となりうることが認められた。

テラトカルシノーマの *in vitro* 分化

鹿児島大学医学部第二生化学教授 村松 喬

テラトカルシノーマの幹細胞は未分化な胎児細胞に類似し、三胚葉性の組織に分化することができる。特にその *in vitro* での分化は、細胞分化の初期段階の研究系として極めて優れたものを持っている。すでに、m-RNAのプロセッシング、細胞骨格タンパク質(トロポミオシン)などについて分化時と未分化時で基本的な差があることが見出されている。一方演者らは、細胞表面膜の分子構成が分化時と未分化時で本質的に異なることを見出した。未分化幹細胞は、ガラクトースとN-アセチルグルコサミンを骨格とし、フコース標識される高分子量糖鎖を多量に含んでいた。この糖鎖は幹細胞の表層抗原のいくつかを荷うものであり、また幹細胞の特異レクチンレセプターとしても働いていた。幹細胞の *in vitro* 分化に伴ってこの高分子量糖鎖はほぼ完全に消失し、同時に特異抗原、特異レクチンレセプターも消失する。現在、この現象の生理的意義を追求中である。

間代性けいれんとカテコールアミン

鹿児島大学医学部薬理学教授 福田 健夫

ラットやマウスの中脳神経内カテコールアミンを薬物によって減少させると、電撃や薬物によるけいれんの閾値が低下し、けいれんが起りやすくなることが知られている。それとは逆に、最大電撃けいれんのうち、強直性けいれんに続いて起こる間代性けいれんや断頭後に発現する間代性けいれんは、カテコールアミン含有ニューロンを選択的に破壊する6ヒドロキシドパミン(6-OHDA)の脳室内投与によって著明に抑制される。この抑制は脊髄内ノルエピネフリン量の減少と強い相関があり、脊髄実質内に6-OHDAを微量注入した場合にも抑制する。青斑核を破壊したラットでも、これらの間代性けいれんは抑制されるので、その発現機構の少なくとも一部には青斑核由来の脊髄ノルエピネフリンニューロンの関与があると考えられる。これらの処置動物では、ペンテトラゾールによる間代性けいれんはかえって助長されることから、発現型としては同じ様な間代性けいれんでも、関与するカテコールアミン機構は異なると考えられる。

水銀とセレンの交互作用 —周産期を中心に—

東京大学医学部保健学科人類生態学教授 鈴木 継 美

メチル水銀の毒性がセレン化合物によって修飾されることは良く知られている。しかし、その修飾作用は妊娠時の動物をとりあげると異なる様相を呈する。たとえば、メチル水銀単独では胎仔の死亡が多発する投与量の場合、亜セレン酸を付加投与すると、死亡は減少するものの、奇形の発生が著増する。なお亜セレン酸単独投与の条件においても、量によっては流産、胎仔死亡、胎仔の成長の遅れがみられる。

このような周産期の独特の条件下でのメチル水銀とセレンの交互作用がどのような機能によって生じるのかについて、主として水銀の代謝、分布から追求中で、その結果を述べた。

中枢及び末梢神経系の蛋白合成活性に対するメチル水銀の生体内作用

新潟大学理学部生体物理化学教授 菅 野 浩

水俣病の発症に際してメチル水銀による中枢および末梢神経系の蛋白合成阻害がどのような関わりをもつかについて外国の研究例を紹介しつつ、我々のこれまでの研究内容を述べた。

成熟ラットに 10 mg/Kg/日 の塩化メチル水銀を投与し発症にいたるまでの過程における蛋白合成活性の変動を現在最も信頼のおける $[1-^{14}\text{C}]$ Valine の大量投与法を用いてしらべた。中枢神経系の蛋白合成活性は症状の進行につれて次第に低下するが発症の原因として考え難い程度であった。また神経 (Neuron, Granule) およびグリア (Oligo, Astro) 細胞を夫々分離して比較してみたが、特に選択的に阻害を強くうける細胞種は見られなかった。一方末梢神経系の後根神経部ではメチル水銀投与開始後の比較的初期から著明な阻害が見られたことは興味深く、また後根および座骨神経でもメチル水銀の影響を強くうけていることを示唆する結果が得られた。比較のために行った肝ではメチル水銀投与直後に一部副腎皮質依存性の蛋白合成活性の著しい上昇が見られた。

メタロチオネインについて

労働省産業医学総合研究所主任研究官 木 村 正 己

メタロチオネインは金属結合蛋白であり、アポ蛋白であるチオネインの分子量は約 6,000 で、約 60 残基のアミノ酸から構成されている。その組成アミノ酸中約 $\frac{1}{3}$ がシステインである。構成アミノ酸中芳香族アミノ酸が欠如しているため、一般の蛋白質にみられる 280 nm 附近にみられる吸収極大がないという特長をもっている。

メタロチオネインは生体にとって非必須金属である Hg や Cd によって誘導合成され、これらの金属との親和性が非常に強い性質を有している。従って、生体に於ける重金属毒性の中和という生物学的役割を演じていると考えられている。さらに、必須金属である Zn や Cu によっても誘導合成されることも確かめられ、これら金属の生体内代謝に関与していることが示唆され、栄養学的生理学的役割も重要視されるようになってきた。

金属によって誘発されたシグナルにより遺伝子 DNA からチオネイン m-RNA が転写合成され、その m-RNA によって蛋白分子であるチオネインが翻訳されて作られ、金属と結合してメタロチオネインとなる。この生合成の機作のなかで、最近誘導物質として金属以外にホルモンの関与も示唆され、メタロチオネインの広範囲な生物学的役割が予見されている。

病理からみた水俣病

熊本大学医学部第二病理学教授 武内 忠 男

水俣病の原因が有機水銀中毒症であると云う最初の提唱のいきさつを述べ、水俣病の本態とその病理発生についてスライドを使用し講演した。

原因物質のメチル水銀化合物は蓄積性の物質であり、生物学的半減期を以って生体から減少して行くが、人体例では動物実験とくに急性経過でみる動物実験成績によるデータでは解釈出来ない現象があり、水俣地区では人体諸臓器の特定細胞に長期に亘って水銀の残留している事実がある。これは、神経組織の破壊の無い人体で測定した生物学的半減期理論が神経組織細胞の破壊されたメチル水銀蓄積残留のしやすい水俣病患者には当てはまらないことを示している。それと同時に脳をtargetとしてのメチル水銀半減期間は一般臓器とは異なる現象のあることを示唆している。

生物学的半減期をオーバーしたメチル水銀の微量蓄積の存在することから、水俣病の病理発生を考察し、その比較的大量摂取は急激な蓄積により、発症までの蓄積潜伏期が早く、それが急性ないし亜急性発症に連なるが、比較的微量摂取は発症域蓄積までに期間を要し、その潜伏期が長くなって慢性発症となるデータを示した。また慢性発症には、神経細胞の間引脱落の累積の現象も加わることを述べた。一般実質臓器の実質細胞も障害されるが、それは軽い single cell necrosis の累積であるため問題が起る機序を述べ、また脳障害には、メチル水銀による脳血管透過性の破綻からくる anoxia と脳血管の解剖学的構造分布からくる特徴とがからんで病巣局在性の好発部位を生ずる機序を加えた。

メチル水銀毒性発生の機序について

北里大学薬学部公衆衛生学教授 井村 伸 正

培養動物細胞を用い、無機イオン型水銀とメチル水銀を培地中に添加した時、あるいは無細胞系で活性蛋白に直接作用させた場合の核酸、蛋白質等生体高分子合成活性や微小管に対する効果の比較から、水銀化合物の毒性発現機序における細胞表面膜の barrier としての機能の重要性が強く認識された。

すなわち、無機イオン型水銀は表面膜構成脂質の二重結合と反応することが明らかにされ、膜の barrier 能を障害することによってはじめて細胞内に侵入し多くの機能、構造蛋白に対して非特異的に損傷を与えるが、メチル水銀は膜の barrier 能を変化させる以前に容易に侵入して細胞骨格構造あるいは分裂期の紡錘糸等として重要な役割を果している微小管に特異的に作用して脱重合させることにより増殖阻害、機能障害に導くことが強く示唆された。この知見はメチル水銀の神経毒性発現機序解明への1つの手掛りを与えるものと考えられる。

有機溶剤中毒

鹿児島大学医学部衛生学教授 松 下 敏 夫

本中毒の概要と最近の話題などを下記の事項を中心にして述べた。

- (1) 有機溶剤というもの（定義、種類）
- (2) 物性・用途と中毒発生の関係
- (3) 中毒発生の要因（病因、環境、宿主）
- (4) 有機溶剤の毒性
 - イ、急性毒性と慢性毒性
 - ロ、化学構造・物性と毒性

- ハ、単独溶剤と混合溶剤の毒性
- ニ、有機溶剤の分解と毒性
- (5) 有機溶剤中毒の診断
 - 1次検診と2次検診
- (6) 有機溶剤中毒の対策
- (7) 最近の若干の話題から
 - イ、溶剤の代謝と毒性
 - ロ、催腫瘍性
 - ハ、その他

環境中における水銀の挙動と生物濃縮

国立公衆衛生院衛生薬学部主任研究官 赤木 洋 勝

水銀による魚類汚染は水銀汚染水域だけでなく、環境中水銀レベルが異常に高いと考えられない水域で比較的高濃度の水銀を含有する魚類が見出される場合も少くない。しかも魚全体内に含まれる水銀の大部分は毒性の高いメチル水銀として存在するという特徴があり、この問題については世界的に強い関心が寄せられている。しかしながら、自然界におけるメチル水銀生成が実証されて久しいにもかかわらず、魚類汚染に至る機構については未だ解明されない多くの問題を残している。これは主に分析機器が高度に発達した今日においても、魚体中に蓄積したメチル水銀は測定できても他の環境試料については痕跡程度か不検出の場合が多く、環境中水銀の動態を把握できないことに起因しており、さらに水銀の生物濃縮機構には緒々の環境要因が複雑に絡み合っていることも機構解明を困難にしている大きな要因と考えられる。水銀の生物濃縮に係わる化学形態はメチル水銀であり、したがって、環境中における生物濃縮機構を明らかにするためには環境中に存在するレベルの水銀についてその化学形態変化をふまえ、種々の環境条件下における水銀の動態を定量的に評価することが重要である。我々はモデル水圏での底質、水質、魚等に含まれる超微量メチル水銀を定量するために放射化学的手法を用いた精度の高い方法を確立し、本法を用い系内でのメチル水銀生成、生成メチル水銀の系内分布および魚体への蓄積状況等について定量的評価を試みた。事例としてオタワ河（カナダ）のモデル水圏を中心に種々の条件下で水銀の動態を評価した結果についても紹介した。

量－反応関係について

産業医科大学学長 土屋 健 三 郎

化学物質の毒性や許容濃度設定の為の判断尺度として、量・反応関係を観察することは非常に重要である。動物実験においては、古くから量・反応関係に関する試験が行なわれ、定形的なシグモイドカーブによって、 LD_{50} などを求めてきた。

ここ20年ぐらいの間に環境や、産業における汚染が問題となり、人における量・反応関係に関する研究が盛んとなり、条件設定さえ充分に行なえば、動物実験においてみられるような、シグモイドカーブに似た曲線が得られる。例えば、水俣病の発症と、毛髪あるいは血液中のメチル水銀濃度との間に、シグモイドカーブに近い量・反応関係がみられた。しかしながら、私どもが、最近行なった鉛暴露における量・反応関係について、暴露が異なる集団からそれぞれ無作用量を算出すると、高濃度暴露群では低濃度暴露群に比べて、無作用量がむしろ低値を示し、低濃度暴露群における最高無作用量はかなり高値になることがわかった。その主な要因は、①分析誤差、②発症から材料採取までの時間であることがわかった。従って、暴露量の異なる集団を用いて、無作用量を決定する場合には十分な注意が必要と思われる。

カドミウムの健康影響 —早期診断と予防—

自治医科大学衛生学教授 野見山 一生

群馬県安中市のカドミウム環境汚染事件がきっかけとなり、カドミウム中毒の研究に深入りするようになった。住民健診のための健診手技（蛋白尿、低分子蛋白尿、アミノ酸尿、酵素尿、尿中カドミウムなど）の開発と、これらの症状の出現時期、発症機序の解明のための長期の動物実験を実施した。最近の数年間は、カドミウムの日許容摂取量を推定するために、臨界濃度、生物学的半減期、腸管吸収率についての研究に全力を注ぎ、解明し得た成績について述べた。現在は、カドミウム中毒の発症に係わる低分子蛋白メタロチオネンの生物学的機能について研究を進めているが、重金属（カドミウムと有機水銀）という類似性から鑑みて、水俣病発症機構の解明にあたっては、生体内化学形を決めることが必要なのではないかと述べた。また、速中性子放射化分析法の重金属中毒診断と予防への利用についてもふれた。最後に、社会医学としての環境医学研究は、社会への還元を旨とすべきことを述べた。

多変量解析を用いた食生活診断

東京大学医学部保健学科疫学助教授 豊川 裕之

食物摂取の実態には食物消費構造として総称される食品群間の補完・競合の相互関係がある。従って、疾病要因としての食物摂取状況を究明するには従来から多用されている単独の食品群摂取量の多寡を論ずることは現実に沿わないものであり、誤った結論を導き出す危険性がある。そこで、食物消費構造を基盤とする食物消費特性値を主成分分析や因子分析（主因子法）によって求め、この特性値で食物摂取状況を測定し、これによって疾病の食要因究明の方略を紹介した。

先ず、その食物消費構造を例示し、次いで食物消費特性値を導き出す過程を明らかにし、さらに特性値と身体状況や死亡率との関連について実証的に解説した。

また、個人（患者）を対象とする臨床医学の視点と集団やコミュニティを対象とする臨床医学の視点の特長や相違についても解説した。

カドミウム環境汚染地域における死因調査の経緯について

国立公衆衛生院疫学部慢性伝染病室長 箕輪 眞澄

カドミウム（Cd）環境汚染地域における死亡率および死因の特徴を明らかにするため、秋田・宮城・富山・長崎県の汚染地域と対照地域（人口約33万人）において、過去6～30年間の人口動態統計死亡票または死亡診断書（52,467件）の収集解析を行った。

検討のための死因分類は①原死因（42死因）のほか、②死亡票等のいずれかの欄に記載されている死因（重複集計）（42死因）や③cdとの関連性を考慮した優先順位による分類（12死因）をも採用した。これにより、原死因としては分類されることのない死因（イタイイタイ病など）についても集計が可能となった。

その結果は県により必ずしも一致しないが、汚染地域では神経痛、糖尿病等の記載のある死亡率（SMR）が高く、循環器疾患による死亡率が低い傾向がみられた。がんについては、秋田県の汚染地域において前立腺がん死亡率が高い他には著明な差はみられなかった。

統計解析における諸問題 —判別解析を中心に—

国立公衆衛生院衛生統計学部主任研究官 福 富 和 夫

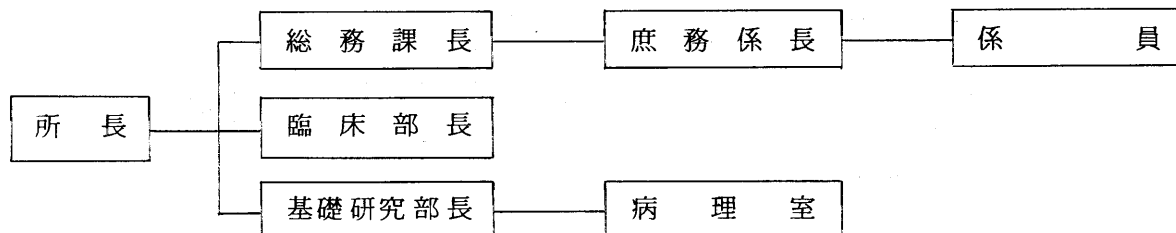
実際問題について統計手法を適用する際、まず、問題を明確化させることが大切である。対象集団の規定、観測データの特徴、解析のねらい等をはつきりさせる。つぎに、問題を数学的な扱いが可能な形に、定式化がなされる。この際、種々の前提条件が仮定されるがそれらが崩れた場合、結果に如何に影響するか、この頑健性の強さの判断が統計解析でもっとも重要かつ厄介な問題となる。

判別解析は有病者群と健康者群、また、各種疾病の諸型群間の計量診断などに用いられる手法である。この手法の問題点としては、① 判定基準の損失関数の設定、② 各群の集団内における割合の推定、③ 判定不能領域の設定、④ 計測値が正規分布に従わない場合の影響、⑤ 判別に用いる項目の選択などが挙げられるが、ここではとくに④の問題点について、実例（循環器健診データと尿検査データ）について検討した結果を基に、連続量をカテゴリー化して適用する林数量化2類、もしくは、ロジスティクの判別方式の利点を解説した。

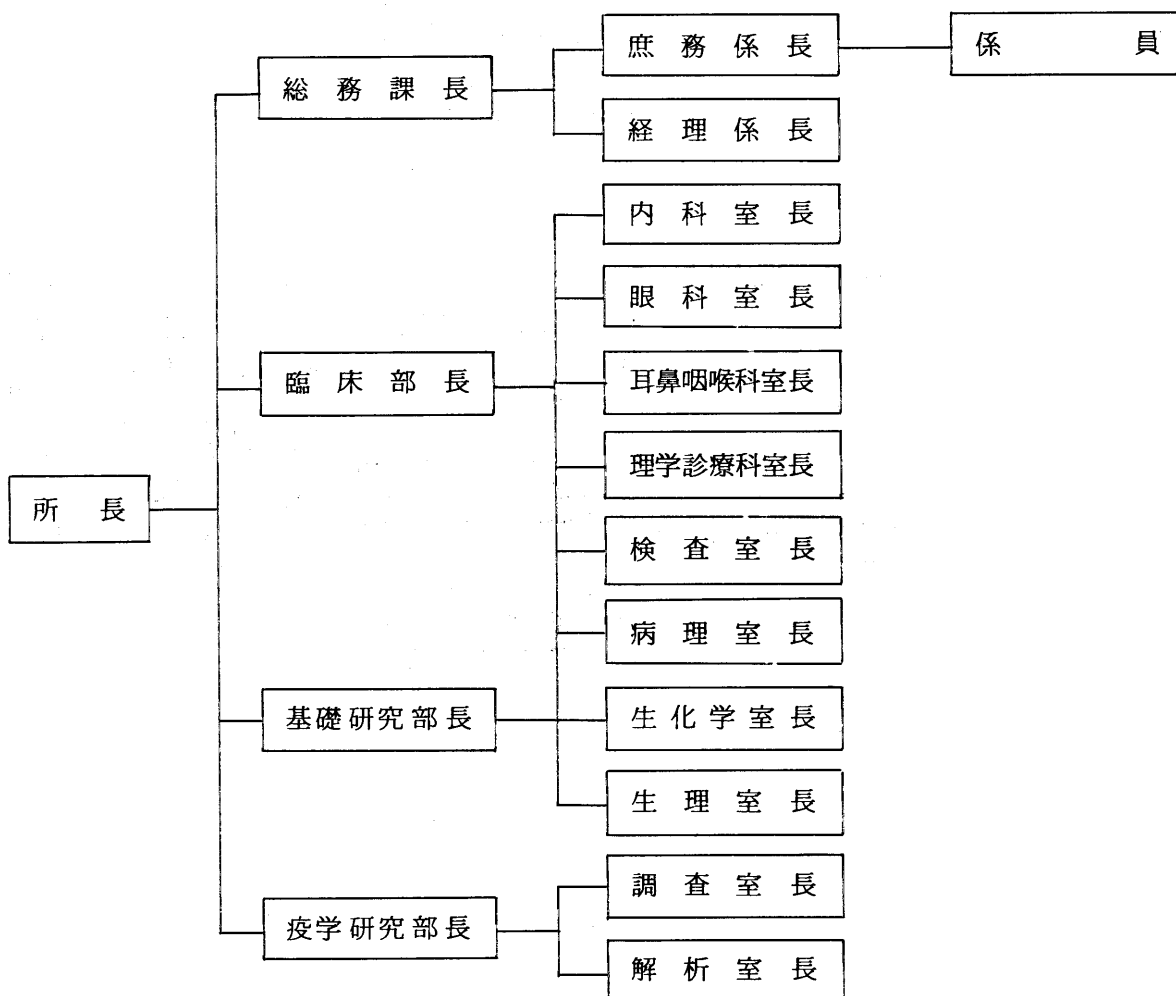
4. 国立水俣病研究センターの概要

4.1. 組織

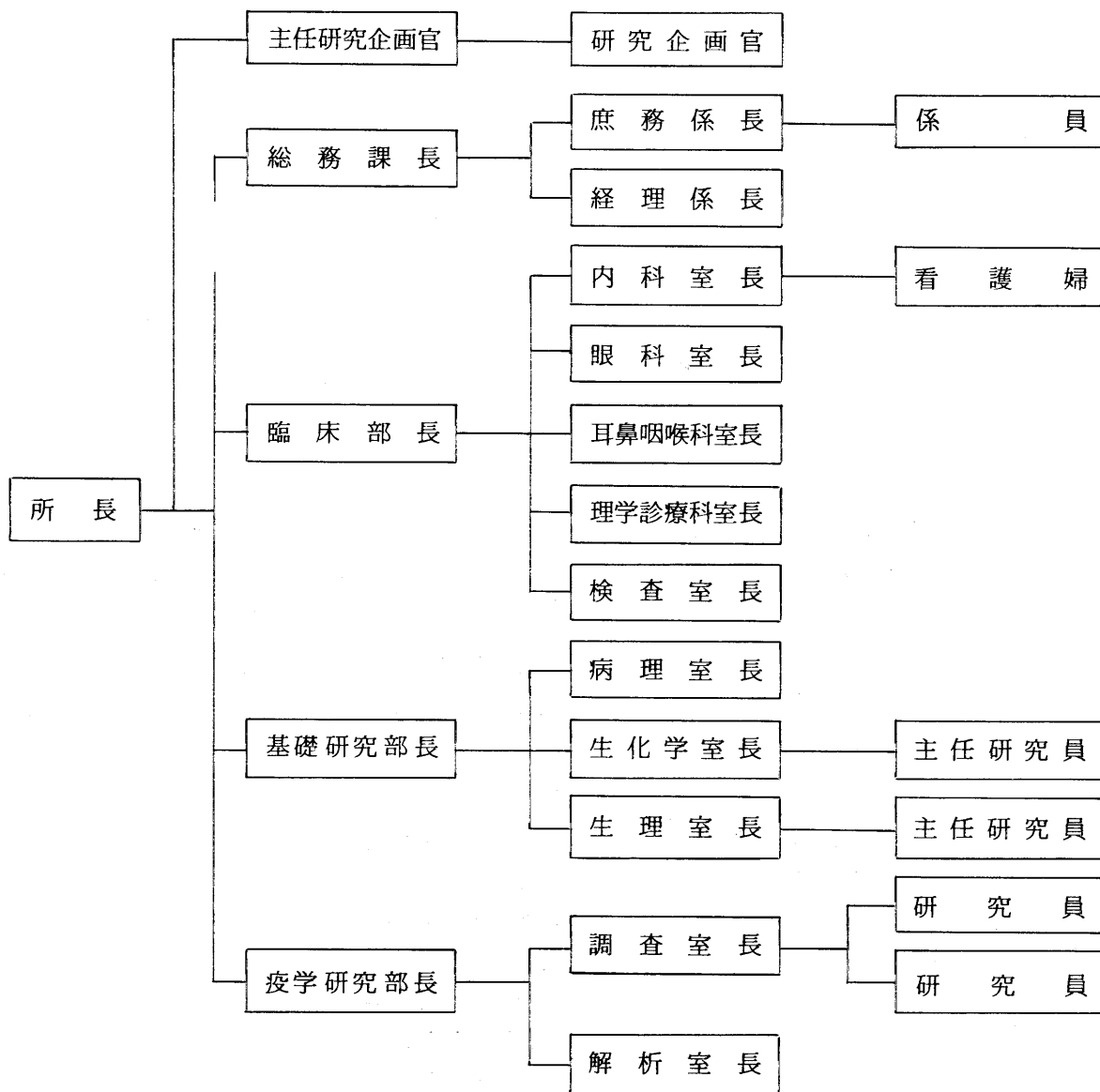
組織図（昭和53年度）



組織図（昭和54年度）



組 織 図 (昭 和 5 5 年 度)



4.2. 予算および定員

<予 算>

(単位：千円)

区 分	昭和50年度	昭和51年度	昭和52年度	昭和53年度	昭和54年度	昭和55年度
運 営 費	—	—	—	415,003	495,067	320,423
施設整備費	152,822	255,845	442,752	63,673	20,748	—

<定 員>

区 分	昭 和 53 年 度	昭 和 54 年 度	昭 和 55 年 度
管 理 部 門	4 名	5 名	5 名
臨 床 部 門	1 名	6 名	7 名
研 究 部 門	3 名	7 名	11 名
年 度 末 定 員 計	8 名	18 名	23 名

4.3. 施設整備状況

施設名	構造	面積	竣工時期
本館	RC-4 B-1F	$\frac{1,580.58}{3,497.14} \text{ m}^2$	53.3
自動車車庫	RC-1	$\frac{35.94}{35.94}$	53.3
医療特殊ガス・プロパン庫	RC-1	$\frac{20.32}{20.32}$	53.3
動物舎	RC-1	$\frac{196.98}{196.98}$	53.3
廃棄物焼却炉	RC-1	$\frac{15}{15}$	53.3
薬液処理機械室	CB-1	$\frac{21.56}{21.56}$	53.3
ポンプ室	CB-1	$\frac{7.2}{7.2}$	53.3
特殊廃液処理装置上家	R-1	$\frac{30.58}{30.58}$	56.3

4.4. 主要機器整備状況

本研究所が昭和55年度までに整備した研究機器のうち主なものは次のとおりである。

(昭和53年度)





1. 脳波スキャナ (日本光電 MCE-1400)
2. 多軌道断層撮影装置 (島津製作所 HL-31)
3. 分析電子顕微鏡 (日本電子 JEM-200CX)
4. 高速アミノ酸分析計 (日製産業 835-50)

(昭和54年度)

1. 酵素反応速度測定装置 (LKB 2086MK-II)
2. サーモビューア (日本電子 JTG-MD)
3. ガスクロマトグラフ質量分析計 (日本電子 JMS-D300)

(昭和55年度)

1. 上気道粘膜組織の分光解析装置 (日製産業 RA-1500)
2. 歩行運動自動解析装置 (アニマ)

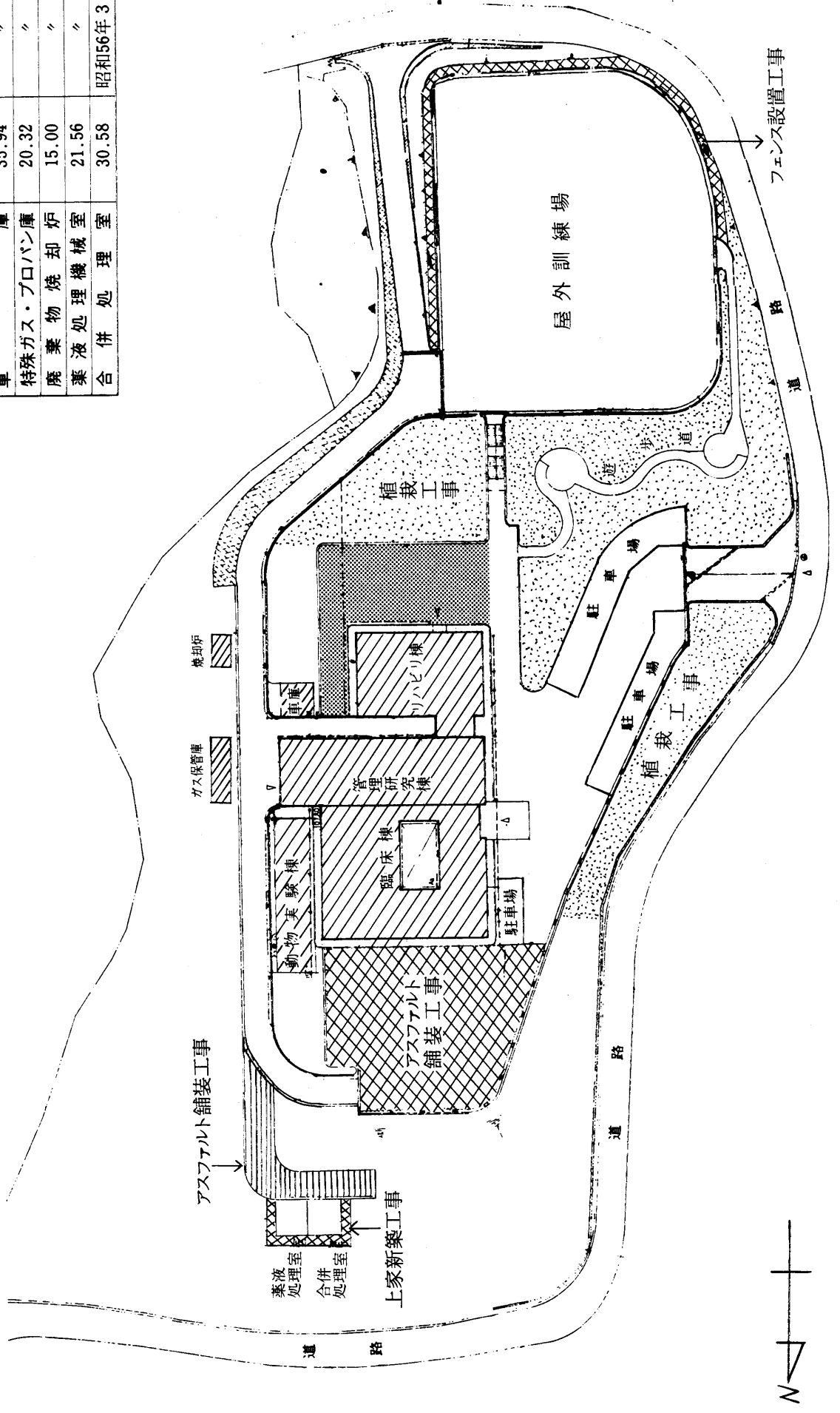
-  昭和52年度内完成施設
-  昭和53年度植栽工事
-  昭和54年度環境整備
-  昭和55年度環境整備

4.5. 施設配置図

(敷地総面積 22.668㎡)

施設

施設名	面積	備考
本館	3,497.14㎡	昭和53年3月竣工
動物実験棟	196.98	〃
庫	35.94	〃
特殊ガス・プロパン庫	20.32	〃
廃棄物焼却炉	15.00	〃
薬液処理機械室	21.56	〃
合併処理室	30.58	昭和56年3月竣工



4.6. 図書および文献等の整備状況

図 書 (単行本、全集、バックナンバー、製本雑誌を含む)

昭和53年度	1,173冊
昭和54年度	38冊
昭和55年度	810冊
計	2,021冊

マイクロフィッシュ

昭和54年度	2,490枚
昭和55年度	893枚
計	3,383枚

雑誌類

昭和55年度

和雑誌	18種
洋雑誌	10種

附. 1 研究センター来訪者

昭和53年10月1日	(国立水俣病研究センター発足)	
昭和54年	熊本大学医学部第一内科	徳臣晴比古教授
	国立公害研究所	近藤次郎副所長
	琉球大学医学部薬理学	松崎吉彦教授
	国立名古屋病院神経内科	岡本 進医長
昭和55年	熊本大学医学部第二病理学	武内忠男教授
	徳島県公害センター	近藤平一郎所長
	米国カリフォルニア州	
	スタンフォード大学予防医学科	R. R. ベアート教授
	インドネシア保健省国立保健研究所	D. H. クスワラ研究員
	バングラディッシュ国立予防社会医学研究所	
	地域医療部外科	Z. フッサイン医師
	バングラディッシュ保健省	
	メディカルアシスタント研修校	A. ラシッド講師
	パキスタン保健省	
	ペシヤワール地区病院	S. Z. マリック副院長
	ケバンサアン、マレーシア大学医学部	
	薬理学	N. A. スライマン講師
	鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科	大山 勝教授
	熊本大学医学部耳鼻咽喉科	石川 哮教授
	久留米大学医学部ウィルス学	新宮正久教授
	国立公衆衛生院衛生薬学部	赤木洋勝主任研究官
	鹿児島大学医学部第三内科	井形昭弘教授
	北海道大学大学院環境科学研究科	斉藤和雄教授
	鹿児島大学医学部第二生化学	村松 喬教授
	鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科	大山 勝教授
	自治医科大学衛生学	野見山一生教授
	琉球大学医学部保健学科疫学	飲淵康雄教授
	熊本大学医学部眼科	岡村良一教授
	鹿児島大学医学部眼科	大庭紀雄教授
	北里大学医学部眼科	向野和雄教授
	産業医科大学	土屋健三郎学長
	北里大学医学部眼科	石川 哲教授

熊本大学医学部公衆衛生学	野村 茂教授
鹿児島大学医学部第三内科	井形昭弘教授
神戸学院大学食品薬品総合科学	喜田村正次教授
鹿児島大学医学部薬理学	福田健夫教授
中国医学科学院衛生研究所	蔡 世雄研究員
熊本大学医学部第二病理学	武内忠男教授
労働省産業医学総合研究所	木村正己主任研究官
国立公衆衛生院衛生統計学部	福富和夫主任研究官
国立公衆衛生院疫学部慢性伝染病室	簗輪真澄室長
東京大学医学部保健学科	園田恭一助教授
国立公害研究所	近藤次郎所長
新潟大学理学部生体物理化学	菅野 浩教授
東京大学医学部保健学科疫学	豊川裕之助教授
熊本女子大学栄養学	安武 律助教授
北里大学薬学部公衆衛生学	井村伸正教授

附.2
4.9. 人事異動

年月日		氏名	備考
53.10.1	併任	本田 正	所長・環境庁企画調整局環境保健部長
53.10.1	転入	高 畠 立 行	総務課長・環境保健部特殊疾病対策室室長補佐より
53.10.16	併任解除	本田 正	
53.10.16	併任	松本 保久	所長・鹿児島大学医学部
53.11.1	採用	渡 辺 宏 一	総務課庶務係
53.11.1	採用	山 内 義 雄	総務課庶務係
54.3.1	転入	今 村 郁 郎	総務課庶務係長・厚生省薬務局より
54.4.1	採用	森 豊	総務課経理係
54.4.3	転入	松本 保久	併任解除・所長専任
54.5.2	併任	大 西 瑞 夫	基礎研究部生理室長・鹿児島大学医学部
54.5.16	転入	平 山 紀美子	基礎研究部生化学室主任研究員・熊本大学医学部より
54.8.1	転入	川 野 好 美	総務課経理係長・国立がんセンターより
55.2.1	非常勤	山 永 裕 明	臨床部内科室・水俣市立病院
55.3.31	併任解除	大 西 瑞 夫	
55.7.1	転出	高 畠 立 行	環境庁長官官房総務課へ
〃	転入	森 比呂志	総務課長・環境庁自然保護局より
55.10.1	辞職	松本 保久	
55.10.1	転入	黒 子 武 道	所長・東京都神経科学総合研究所より
55.10.1	採用	玉 城 英 彦	疫学研究部調査室
55.10.1	採用	中 村 邦 彦	基礎研究部生理室
55.10.1	昇任	平 山 紀美子	基礎研究部生化学室長
55.10.16	転入	濱 田 陸 三	臨床部内科室・鹿児島大学医学部より
55.12.1	転入	藤 崎 正	基礎研究部生理室長・鹿児島大学医学部より
55.12.1	転入	吉 田 義 弘	臨床部理学診療科室・鹿児島大学医学部より
56.1.1	併任	赤 木 洋 勝	疫学研究部調査室・国立公衆衛生院
56.2.16	併任	古 田 茂	臨床部耳鼻咽喉科室・鹿児島大学医学部