

昭和57年度国立水俣病研究センター 年報の発刊にあたって

当研究センターは、水俣病に関する総合的医学研究機関として昭和53年10月に設置され、本年4月をもって4年半を経過いたしました。

水俣病に関する調査研究は、昭和31年の発生報告以来、今日まで多くの大学、研究機関等で実施され、既に膨大な知見が得られていますが、なお未解決の問題が多く残されており、その全貌を解明するに至っておりません。

当研究センターは、開設以来、施設の整備、組織および定員の強化、拡充を図るとともに、センター設立の趣旨と水俣病研究の現状を踏まえ、水俣病に関する体系的、継続的な調査研究計画の策定とその実施に努めてまいりました。57年10月には電子計算機が導入され、また、研究員についても、一部を除き、57年度末までに、ほぼ定員の充足をみるに至り、研究体制の確立と相俟って研究活動もようやく本格化してまいりました。

この年報は、昭和57年度における調査研究活動の概要を、創刊号(56年4月)、第2号(57年4月)につづき第3号としてまとめたものです。

当研究センターをとりまく状況は決して安易なものではなく、また種々の制約もありますが、今後一層、研究活動に専念し、水俣病の全容の究明に努力する所存でございますので、ひきつづき御支援、御協力下さいますようお願い申し上げます。

昭和58年5月

国立水俣病研究センター

所長 黒 子 武 道

目 次

| | |
|------------------------|----|
| 1. 調査研究 | 3 |
| 1.1. 臨床部 | 3 |
| 1.1.1. 主要な研究テーマとその進捗状況 | 3 |
| 1.1.2. 学会発表 | 4 |
| 1.1.3. 学術論文発表 | 9 |
| 1.1.4. その他 | 10 |
| 1.2. 基礎研究部 | 11 |
| 1.2.1. 主要な研究テーマとその進捗状況 | 11 |
| 1.2.2. 学会発表 | 13 |
| 1.2.3. 学術論文発表 | 15 |
| 1.2.4. その他 | 15 |
| 1.3. 疫学研究部 | 17 |
| 1.3.1. 主要な研究テーマとその進捗状況 | 17 |
| 1.3.2. 学術論文発表 | 17 |
| 1.3.3. その他 | 18 |
| 2. 所内セミナー記録 | 19 |
| 3. 国立水俣病研究センターの概要 | 25 |
| 3.1. 組 織 | 25 |
| 3.2. 予算および定員 | 26 |
| 3.3. 施設整備状況 | 26 |
| 3.4. 主要機器整備状況 | 27 |
| 3.5. 図書および文献等の整備状況 | 27 |
| 3.6. 施設配置図 | 28 |
| 附1. 主な来訪者 | 29 |
| 附2. 人事異動 | 31 |

1. 調査研究

1.1 臨床部

当部においては、リハビリテーションや各種薬剤による水俣病の治療および症候学的研究を中心とする臨床医学的調査、研究を実施している。

1.1.1. 主要な研究テーマとその進捗状況

- (1) 水俣病患者の病像に関する研究
- (2) 水俣病の治療法の開発に関する研究
- (3) 水俣病症候の客観的評価に関する研究
- (4) 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究

(1)の研究については、水俣病の臨床像を解明し、その経過を把握するため、水俣病患者の神経学的症候および各種の検査データを定期的、経時的に収集することを目的とした。

そのため、主として水俣病認定患者収容施設(明水園)入園患者を対象とし定期的に診療を行い、血液凝固検査、歩行解析、ABR、末梢神経伝導速度、脳波、重心動揺測定、サーモグラフィー、ジアドコメトリー、視野測定、痛覚検査、瞳孔計測等の臨床検査を実施した。本研究に関する成績は、水俣病総合研究班会議(1982. 2. 19)にて発表した。

(2)の研究については、水俣病患者の個々に適した治療法を検討し、これに対して、客観的な評価を行った。現在の水俣病患者の大半は発症以来長い年月を経ているため、現段階での治療は各種薬物療法の外、理学療法が重要と考えられる。従って、水俣病患者に対して、各種の薬物療法および理学療法を行い、これを適正に評価することにより、個々の患者に適した治療法の開発に努めた。

- 1) 明水園の入園患者に対して薬物投与(DN-1417、ダントローレン)を行い効果が認められた。
- 2) 鍼治療の一つとしてSSP療法を行い、水俣病患者に対して著明な効果を見た。
- 3) リハビリテーションに関する技術指導を行い、その評価を行った。
- 4) 水俣病の構音障害に対し、エレクトロバトグラフを用いて自己発声訓練を行い、効果を認めた。
- 5) 実験動物(ラット)を用いて水銀排泄剤としてホモシスチンを検討した。投与により排泄が著明に増加したが、逆に脳にメチル水銀が蓄積する傾向がみられた。研究成績については、第23回日本神経学会総会(1982. 5)および昭和57年度水俣病総合研究班会議(1982. 2. 19)にて発表した。

(3)の研究については、水俣病患者における各種神経学的症候を客観的に明らかにして診断方法の確立に資することを目的とした。

- 1) 明水園入園患者および外来患者に痛覚検査、末梢神経伝導速度、誘発脳波を測定し、軀幹部の痛覚鈍麻に関して検討を行った。
- 2) 胎児性水俣病、成人水俣病患者のCTを検討した。
- 3) 成人水俣病患者の歩行解析を行い、水俣病群が正常対照群より歩行中の動揺が大きいことが

判明した。

- 4) サーモグラフィーを用いて、下肢皮膚温を検討した。水俣病患者群は、他の疾患群(SMON. lepra)と共に下肢皮膚温低下が認められた。
- 5) エレクトロパラストグラフを用いて、胎児性水俣病患者の舌運動を解析し、特殊な形での構音障害であることを認めた。

本研究に関する成績は、第23回日本神経学会総会(1982. 5)および昭和57年度水俣病総合研究班会議(1982. 2)にて発表するとともに神経内科(16. 283~285. 1982)および自律神経(19. 283~286. 1982)にて報告した。

(4)の研究は、有機水銀中毒症の脂質、糖質代謝に関する生化学的検討を行い、中枢神経障害の障害発現因子を追求し、治療法の開発に資することを目的とした。

- 1) 水俣病と低酸素症との病理学的類似性が注目されているため、過酸化脂質、脂肪酸構成、赤血球流動度を有機水銀中毒ラットで測定し、異常を認めた。
- 2) 有機水銀中毒ラットでは早期に食欲低下がおり、消化吸収能が障害されることを認めた。
- 3) 低酸素症と水俣病の類似性を研究するため、低酸素症のモデルとしてのシアン中毒症の基礎実験の実施をした。この結果、血中シアン、チオシアン、尿中チオシアンの測定が可能となった。

1.1.2. 学会発表

(1) 胎児性水俣病のCT所見

吉田義弘* 上土橋浩* 桑野麗雄 三嶋 功

水俣病に係る調査研究合同会議(1983. 2. 東京)

胎生期に有機水銀の曝露を受けた、所謂胎児性水俣病は、成人水俣病とは多くの点で異なった病態を呈し、脳性麻痺の範疇に含まれる。そして、その確定診断をつけるには、かなりの困難性を有すると思われるが、胎児性水俣病5例のCTを検討する機会を得たので報告した。

対象は、いずれも昭和30年から32年にかけて濃厚汚染地域において出生し、疫学的調査・臍帯水銀測定などで確定診断された症例でADLは独歩2例・車椅子2例・寝たきり1例である。

これら5例の結果をまとめてみると、cortical atrophyに関しては全例にlongitudinal fissureおよび、シルビウス裂の開大が認められ、cortical atrophyの存在が示されたが、中心溝や鳥距溝などが選択的に開大しているという所見は得られなかった。また、ADLとatrophyの程度とを比較した結果では、重症度との間に明らかな関係を証明する事はできず、また重症例程、部位特異性があるという関係も認められなかった。一方脳室拡大に関しては側脳室の拡大が認められ、また重症度ともかなり相関する傾向が得られた。これに対して第三脳室、第四脳室の拡大が認められた症例はあまりなかった。また前頭洞あるいは篩骨洞の拡大所見が認められた。

有機水銀中毒症は曝露の時期に応じて病態が異なる事が知られており、成人期における曝露では、前後中心回、鳥距溝、小脳など部位特異性をもって障害されるとされ、CT所見においてもこれに対応して、中心溝、鳥距溝の開大、小脳片葉のfissureの出現などの所見が得られたと報告されている。これに対して胎生期における曝露では、中枢神経系がびまん性に障害されるとされているが、その所見と一致した。

(2) 水俣病慢性期の治療

上土橋浩* 吉田義弘* 黒子武道* 桑野龍雄 三嶋 功

水俣病に係る調査研究合同会議 (1983. 2. 東京)

慢性期の水俣病患者に対して、下記の治療法を試みその効果を検討した。

A. 薬物療法

1. 胎児性水俣病患者の痙性麻痺に対するダントリウムの効果

胎児性水俣病患者3名に対して末梢性筋弛緩剤ダントリウム(Dantrolene sodium)を投与し、投与前後で自覚症状、筋トーヌス、腱反射、誘発筋電図のH/M比などを比較検討した。また、歩行が可能な1例では、投与前後の歩行状態を観察した。

ダントリウムを投与した3名ともに、75mg/日投与で筋トーヌス、腱反射亢進が軽減され、自覚的にも動作・運動に改善を認めた。また1例では歩行がsmoothになり歩きやすくなった。

2. 慢性期水俣病患者の小脳性失調に対するDN-1417の効果

慢性期の水俣病患者4名にTRH誘導体のDN-1417 1mgを単回投与し、投与前後で、重心計による重心動揺の測定を行った。また同時に、歩行・構音障害・協調運動などの失調症状の改善度を比較した。

慢性期の水俣病患者では、小脳失調は軽度であり、今回DN-1417の投与によって自覚的にも他覚的にも明らかな改善を示した例はなかった。

B. 慢性期水俣病患者に対するSSP療法(電気鍼治療)の効果

慢性期水俣病患者は、四肢末梢の知覚低下と下肢の灼熱感を訴えるが、加えて合併症として、頭痛・耳鳴り・首すじの痛み・肩こり・上肢放散痛・腰痛・下肢放散痛・消化器症状(便秘・食欲不振)を訴える者が多い。これらの症状に対して、SSP療法(銀三角電極による通電療法)を試みた。対象は、明水園入園患者20名で、両下肢および患部に毎日20分ずつ、5ヶ月間治療を行った。患部としては、頭痛・首・肩・背部痛に対して行った者は9名、腰痛に対しては13名、上下肢痛に対しては1名、下肢痛のみは1名であった。治療の効果は頭痛・肩・首・背部痛に対して、9名中4名が著効、5名が有効、腰痛に対して13名中8名が著効、5名が有効で、上下肢痛に対しての1名・下肢痛のみの1名がそれぞれ有効であった。また腰部に行い、便秘が改善した者が2例存在した。ただ、水俣病の症状である知覚低下に対しては効果なく、それに伴う下肢灼熱感にも効果は認められなかった。治療の前後にペインメーターで痛覚閾値を測定したが、効果は認められなかった。

水俣病患者は現在高齢化しており、水俣病本来の症状よりもその合併症に対する訴えが主となりつつある。この合併症に対して、SSPの治療効果が非常によく認められたことは、今後患者と接触していく上で非常に重要なことであると考えられる。

(3) 水俣病患者におけるエレクトロパラストグラフによる舌運動の解析の試み

大山 勝 古田 茂*

水俣病に係る調査研究合同討議 (1983. 2. 東京)

水俣病患者における言語障害は小脳性構音障害によるものと考えられており、知覚障害、歩行障害、求心性視野狭、難聴、平衡障害とともに水俣病の主要症状の一つである。最近、われわれは、エレクトロパラストグラフを用いて、水俣病患者における構音障害、特に舌運動の解析を試み

るとともに、リハビリテーションへの応用の可能性を検討している。今回は舌運動の解析成績の一部について報告した。

「方法」対象は、明水園(水俣市)に入園療養中の水俣病認定患者3例である。その内訳は、胎児性水俣病患者2例、後天性水俣病患者1例であり、いずれも高度の言語障害を認めている。使用機器は、リオン製エレクトロパラトグラフ装置(DP-01、02、03)を使用し、同時に音声の録音も行った。

その結果、水俣病患者、特に胎児性水俣病患者では、知能低下を示し、本法の対象除外となるものが少なくなかった。また、患者は検査時異常な緊張を認め、エレクトロパラトグラフ使用に慣れるのに時間を要した。本疾患の言語障害は小脳性構音障害によるものと考えられているが、今回の検索では、舌運動障害により口蓋面への舌表面の接着異常と oral adiadocho kinesis による構音障害が主体であった。まず、人工口蓋面への全接着が不可能であった。その理由として、緊張や理解不足が挙げられた。また、舌接着度が比較的大きい(t)、(r)、(i)での障害が認められ、かつリズム調節の異常が顕著であった。

(4) 全身知覚脱失例の客観的評価

井形昭弘、有村公良 新名清成 吉田義弘* 上土橋浩*

水俣病に係る調査研究合同討議(1983. 2. 東京)

知覚障害は患者の主観による検査であるので、客観的に評価する事は困難である。われわれは、比較的客観的に痛覚閾値を評価できる熱輻射痛覚計であるペインメーター NYP5 (駆動電機製)を用いて知覚障害の客観的評価の容易でなかった水俣病患者の痛覚閾値を調べた。

知覚障害が必ずしも典型的でない水俣病患者で、ペインメーターにより四肢末梢痛覚鈍麻が認められた。また、胸部、背部にも痛覚鈍麻を示す症例が認められた。この事から評価困難な知覚障害の客観的評価にペインメーターは有用であるといえる。水俣病患者で全身性知覚低下を訴える症例がある事は昨年報告したが、これらの例でペインメーターの成績は自覚症状と必ずしも一致しなかった。ただ、全身性知覚低下を示す症例でペインメーターの成績で四肢末梢に異常をみた事は、これがすべて心因性のもののみでない事を示唆する。一方、これらの例で SEP、CT、脳波などに著しい異常は認められなかったので、全知覚脱失を重篤な脳障害に帰する事は、困難であった。ちなみに、痛覚の伝導線維は小径有髄または無髄線維であり、痛覚低下と末梢神経伝導速度と一致しなくても矛盾はない。

1. 水俣病の知覚障害の客観的判定にペインメーターが有用である。
2. 全知覚脱失例では、重篤な脳障害はなかったが、ペインメーターで手袋靴下状の痛覚鈍麻を認めた例があった。

(5) 水俣病の客観的診断法 —— CT スキャン(第II報) ——

音瀬広章 園田 健 新名清成 納 光弘 井形昭弘 桑野麗雄 三嶋 功

黒子武道* 吉田義弘* 浜田陸三*

水俣病に係る調査研究合同討議(1983. 2. 東京)

CTは、神経疾患の診断上、きわめて有力な補助診断法である。我々は、昨年度の本会議で、水

侯病群と正常対照群の頭部CT(以下CT)を対比し、両側脳室最小幅比、鳥距溝の深さ、longitudinal fissureの最大幅、Sylvian fissureの最大幅の各計測点において、両者間に有意の差が認められることを報告したが、今回はその結果をもとに、鹿児島県出水地区の水侯病検診受診者について検討を行い、CT所見の水侯病らしさを客観的に評価する方法を考案したので報告する。

水侯市明水園に入院している水侯病患者31名、および正常対照郡として鹿児島県川辺地区住民19名のCTを用い、両群間に有意差のみられた両側脳室最小幅比(X_1)、鳥距溝の深さ(X_2)、longitudinal fissureの最大幅(X_3)、Sylvian fissureの最大幅(X_4)に、小脳谷の最大幅(X_5)と年齢(X_6)の二項目を加えた計6項目について、両群の判別分析を行ない、判別式を作成した後、各検診受診者のCT実測値を判別式に代入して得られた判別値の分布状態を検討し、さらに統計学的な処理により、各判別値における水侯病の確率を算出し、対比表を作成した。

①判別式は

$$\text{判別値} = 0.533 X_1 + 0.092 X_2 + 0.799 X_3 + 0.385 X_4 + 0.206 X_5 - 0.025 X_6 - 1.4$$

であった。なお、 $X_1 \sim X_5$ は、CT上の実測値であり、CT上の1mmは、生体における2.2mmに相当する。

②内挿法による検定では、水侯病31名中22名を、正常対照群19名中16名を正しく判別した。理論上の誤判別の確率は23%であった。

③検診受診者の多くは、水侯病群と正常対照群が相互に重なり合う範囲から、正常対照群の範囲にかけて分布した。

④判別値と、その判別値における水侯病の確率の対比表を作成した。

(6) 水侯病の視覚誘発動的脳電位図

筒井 純 狩野俊哉 川島幸夫 三嶋 功 岡村良一 皆良田研介 上土橋浩* 吉田義弘*
水侯病に係る調査研究合同会議(1983.2. 東京)

水侯病の視覚誘発脳波に関しては断片的な報告はあるが、重症例での視覚誘発動的脳電位図の研究は未だない。最近 EEG Topography 装置の発達により、誘発脳波の反応プロセスを脳電位図の流れとして映画又はビデオに記録する方法を開発した(川崎医大)。水侯病は脳の視覚領野を特に顕著に侵す疾患として知られているが、先ず重篤な症例についての動的脳電位図を得ることを目的とした研究を行った。

胎児性水侯病5例について動的脳電位図の検査を行い、比較的瞬目ノイズの少ない1例から電位図映画を作ることができた。本例では VEP の N_{70} 、 P_{100} に相当する反応は認められたが、 P_{200} に関する視的認知反応の欠損を認めた。これは高次視覚障害を意味するものと思われる。

(7) 歩行障害の客観的解析に関する研究 —— 第一報 ——

浜田陸三* 吉田義弘* 黒子武道* 桑野麗雄 井形昭弘
第23回日本神経学会総会(1982. 5. 東京)

歩行障害は最も基本的な神経学的症候の一つであるが、その発症には、錐体路系、小脳系、錐体外路系など、多くの系が関与しているため多彩な病態を呈する。これらの病態の把握に関しては現在のところ、熟練した者の肉眼的観察が最も正確であると考えられているが、経過観察や治

療前後の症候の比較、或は微細な観察という点に難点があった。以上の観点から我々は歩行障害の客観的解析を試み、大型フォースプレート、回転角度計、フットスイッチを用いて、同時に多角的な歩行の検討を行い若干の知見を得たので報告した。

〔対象および方法〕

対象とした疾患は脳血管障害による片麻痺、水俣病および脊髄小脳変性症で、いずれの疾患に関しても独歩可能な軽症例を対象とした。歩行は、自然歩行および tandem gait に関して検討を行った。

計測は Anima 製歩行解析システムにより行った。即ち大型三次元フォースプレート(2 m×40 cm、2枚)により Center of Pressure (COP) 移動距離、上下・左右・前後三軸の床反力分力を計測した。更に、ジャイロセンサー方式回転角度計による腰部、大腿部、下腿部の角度変化およびフットスイッチによる足底接地状態を同時に計測した。更に、以上のデータをもとに LP(COP 移動距離)−LS(各 step 間距離和)を自然歩行および tandem gait に関して求め、動揺の指標とした。

〔結果および考按〕

小脳性歩行においては、COP の動揺が大きく、また床反力分力曲線が乱れる傾向を示す事が明らかにされた。tandem gait での 1 m 当り COP 移動距離は正常群 1.32 ± 0.25 m に対して水俣病群では 2.02 ± 0.63 m と動揺が大きく、tandem gait の客観的指標となり得る事が明らかにされた。自然歩行での LP−LS も同様の結果を得た。一方、片麻痺性歩行においては、床反力分力曲線および大腿回転角に特徴的なパターンが認められた。

〔結論〕

多角的に歩行を捉える事により、各種歩行障害の客観的な解析が可能である。

(8) 有機水銀中毒症の治療法に関する研究 —第一報—

—チオール剤の治療効果に関する研究—

吉田義弘* 浜田陸三* 黒子武道* 井形昭弘

第23回日本神経学会総会(1982. 5. 東京)

有機水銀中毒症は、主として神経系に重篤な障害を及ぼす疾患である。体内の水銀を排泄させる薬剤は数多く知られているが、臨床上有効なものは少ない。我々は DL−ホモシスチン、DL−シスチン、N−アセチル−L−シスチンなどの投与を試み、若干の知見を得たので報告する。

〔方法〕

250 g ウィスター系ラット(オス)に腸骨静脈から $2.5\text{mg}/2\text{ml}$ 生食のメチル水銀を投与し、2~3日経てから、上記薬剤の腹腔内投与を行った。尿と糞の採取は、杉山元ラット用代謝ケージを用いた。

〔結果〕

まず、無投与群ラットの1日尿中排泄水銀量は、総水銀として $4.3 \pm 1.4\mu\text{g}$ ($n=6$) (mean \pm S.D.) であった。DL−ホモシスチン投与群は、 $27\text{mg}/\text{day}$ 投与で、 $5.6 \pm 0.9\mu\text{g}$ ($n=3$)、 $54\text{mg}/\text{day}$ 投与で、 $10.4 \pm 0.7\mu\text{g}$ ($n=3$)、 $81\text{mg}/\text{day}$ 投与で $20.7 \pm 5.3\mu\text{g}$ ($n=3$)と著明に増加した。DL−シスチンでは、 $24\text{mg}/\text{day}$ では変化なく、 $48\text{mg}/\text{day}$ 投与でも尿中排泄増加が認められず、下痢傾向を認めた。更に、 $72\text{mg}/\text{day}$ 投与では数日遅れて、 $12.3 \pm 1.2\mu\text{g}$ ($n=3$)排泄されたが、直後死亡した。

N-アセチル-L-システインでは、33mg/day 投与では、尿中排泄は変化なく、65mg/day 投与で、20 μ g前後の水銀排泄があったが、非常にばらつきが多かった。更に98mg/day 投与では下痢を認めた。
〔考察〕

L-システインは、水銀と結合するが、腎で再吸収を受けるので、再吸収を受けにくい DL-ホモシステイン、D-システイン、N-アセチル-L-システインなどの効果を見る目的で、実験を行った。この結果、DL-ホモシステインが比較的メチル水銀を排泄させることが判明した。このことは、重金属中毒症の治療予防を考慮する上で重要な知見といえる。

〔結論〕

チオール剤が有機水銀中毒の予防、治療に有効である事を動物実験で証明した。

1.1.3. 学術論文発表

(1) 胎児性有機水銀中毒症における聴性脳幹反応の検討

浜田陸三* 吉田義弘* 桑野麗雄 三嶋 功 井形昭弘
神経内科 16, 283~285, (1982)

胎生期に有機水銀の曝露を受けた胎児性有機水銀中毒症（胎児性水俣病）においては、成人期における中毒症とは異なって中枢神経系がびまん性に障害され、この障害は脳幹部にも及ぶ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、聴性脳幹反応（auditory brainstem response: 以下、ABR）は Jewett² の記載以来、非侵襲の脳幹機能検査法の一つとして近年多く用いられている。

われわれは、以上の観点から胎児性有機水銀中毒症における脳幹機能障害の有無を検討する目的で、同症患者に対して ABR の検討を行った結果、脳幹機能障害の存在を示唆する所見が得られたので報告した。

(2) 末梢神経疾患における血管反応性の検討

浜田陸三* 吉田義弘* 黒子武道* 中島洋明 井形昭弘
自律神経 19, 283~286, (1982)

種々の末梢神経疾患における自律神経機能障害を検討する目的で Thermoviewer を用いて冷水負荷前後の皮膚温を検討する事により血管反応性の検討を行った。

対象としたのは SMON 7例、水俣病25例で、いずれも歩行可能な軽症例である。22.5 $^{\circ}$ C~23 $^{\circ}$ Cの室温に30分間馴化させた後15 $^{\circ}$ Cの冷水に下腿1/2以下を1分間浸して冷水負荷を行った。負荷後に日本電子 JTG-MD 型 Thermoviewer により下肢皮膚温を測定した。負荷前の皮膚温はいずれもコントロールより低く、また冷水負荷に伴う皮膚温の下降は、SMON 群の方が著しかった。負荷解除後の皮膚温回復はいずれの疾患においても有意に遅延したが、SMON 群の回復遅延が顕著であった。

以上の成績から皮膚温の低下のみならず、cold dip による皮膚温の低下度及びその後の回復の度合いが、これらの疾患において自律神経障害の一指標として有用な事を指摘した。

1.1.4. その他

- (1) **筋萎縮性側索硬化症の尿中シアン排泄量について**
吉田義弘* 浜田陸三* 黒子武道* 井形昭弘
第78回日本神経学会九州地方会 (1982. 6. 大分)
- (2) **筋萎縮性側索硬化症のシアン代謝**
吉田義弘* 浜田陸三* 金子定邦 井形昭弘
第79回日本神経学会九州地方会 (1982. 10. 佐賀)
- (3) **PEP症候群 (Pigmentation, Edema, Polyneuropathy) の末梢神経伝導速度**
上土橋浩* 日吉俊紀 井形昭弘
第12回日本脳波・筋電図学会 (1982. 10. 米子)
- (4) **PEP症候群 (Plasma cell dyscrasia を伴う多発性神経炎) に対する免疫抑制療法**
上土橋浩* 佐野雄二 松原博史 中村尚人 井形昭弘
第80回日本神経学会九州地方会 (1982. 12. 北九州)
- (5) **ALSにおけるシアン代謝**
吉田義弘* 中島洋明 井形昭弘
厚生省神経変性疾患調査研究班 昭和57年度研究報告会 (1983. 1. 東京)
- (6) **PEP症候群に関する知見補遺**
上土橋浩* 松原博史 佐野雄二 井形昭弘
厚生省末梢神経の変性と再生過程に関する研究班会議 昭和57年度 (1983. 1. 東京)
- (7) **β -blocker によって起こったと思われる精神症状について**
吉田義弘* 樋渡良一 井形昭弘
神経内科 16, 195 (1982)
- (8) **筋ジストロフィー症におけるランゲルハンス島の形態学的変化**
吉田義弘* 中島洋明 徳永正義 井形昭弘
神経内科 16, 169~171 (1982)
- (9) **血液全シアン測定法**
吉田義弘* 浜田陸三* 中島洋明 東郷啓子* 井形昭弘 黒子武道*
医学のあゆみ 121, 36~39 (1982)
- (10) **糖尿病 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記録 18, 146~147 (1982)
- (11) **筋萎縮性疾患のシアン代謝**
吉田義弘* 浜田陸三* 東郷啓子* 中島洋明 井形昭弘
日本臨床代謝病学会記録 19, 218~219 (1983)
- (12) **しびれ感**
吉田義弘* 井形昭弘
現代医療 15, 65~68 (1983)
- (13) **SMONにおける自律神経障害の検討 — サーモグラフィー所見 —**
浜田陸三* 吉田義弘* 竹田典子* 中島洋明
神経内科 16, 380~382 (1982)

1.2. 基礎研究部

有機水銀中毒の発現機序、解毒機構ならびに組織および機能障害の解明を目的として生化学的、生理学的、中毒学的、病理学的研究を実施している。

1.2.1. 主要な研究テーマとその進捗状況

(1) メチル水銀による脳神経症状の発現機序ならびに治療法に関する基礎的研究(継続)

- 1) メチル水銀の運動機能障害および痛覚障害と脳、脊髄内 Acetylcholine, Glycine, Glutamate, GABA, Aspartate および Taurine の関係について
- 2) 培養脳細胞レベルでの水銀化合物の影響(継続)
- 3) 胎児期および幼若期動物のメチル水銀による行動変化と脳脊髄内モノアミンの関係について(継続)
- 4) メチル水銀の脳神経症状発現に及ぼす各種薬物の効果に関する基礎的研究(継続)

(2) メチル水銀の生体内動態および毒性を修飾する因子の検討(継続)

(3) 水銀による環境汚染のモニタリングに関する研究

—水銀耐性菌の動態に関する調査研究(新規)—

(4) 水銀による環境汚染と環境因子の評価等に関する研究(継続)

(5) 水銀による人体汚染モニタリングに関する基礎的研究(新規)

(1)–1)の研究についてはメチル水銀中毒マウスを障害の程度により段階的に分け、その各々について、Glycine, Glutamate, GABA, Aspartate および Taurine の特徴的な変動を観察した。又これらの物質およびその拮抗物質を、メチル水銀中毒マウスに投与し、毒性に与える影響を検討した。

すなわちメチル水銀中毒マウス(5 mg/kg投与群、10mg/kg投与群)を、運動機能障害が著明な群と著明でない群に分け、各々について対照群と比較して、小脳、脊髄の可溶性分画、粗シナプトゾーム分画(P2分画)中の上記5つのアミノ酸の変動を検討した。

その結果、5 mg/kg投与群と10mg/kg投与群ではアミノ酸の変動に相違がみられた。5 mg/kg投与群の小脳・脊髄で特徴的な変化は運動機能障害の有無にかかわらず、メチル水銀投与マウスの小脳、脊髄中の Taurine の増加、障害の著明な群で小脳の Glycine の増加がみとめられた。運動機能障害の著明でない群では脊髄の Glycine が増加していたが、著明な群では認められなかった。

輻射熱法を用いて痛覚障害を調べたが、マウスに関しては、著明な変化を把握する事は出来なかった。

又これらのアミノ酸および拮抗物質のメチル水銀中毒マウスへの影響を検討した結果、Taurine による運動機能障害への相乗効果、GABA の拮抗物質である Bicuculline による運動機能障害への拮抗作用が観察された。

以上の結果よりメチル水銀中毒において、Taurine が何らかの役割を演じているであろう事、運動機能障害と小脳の Glycine が密接に関係しているであろう事が示唆された。今後さらに関係した酵素系、又他の伝達物質の変化等を総括的に検討し、障害発生の機序を、より明らかにしていく予定である。本研究に関する結果は、第55回日本生化学会(1982. 10. 10~13)および第6回日本薬理学会近畿西南合同部会(1982. 11. 6~7)にて発表した。

(1)–2)の研究については細胞レベルでの水銀化合物の作用を研究する第一段階として、メチル

水銀および塩化第二水銀に対する培養脳細胞の生存率について、細胞の大きさを区別して検討した。細胞の大きさは、神経細胞については、 $20\mu\text{m}$ 以上、グリアおよびその他の細胞については、 $10\sim 19\mu\text{m}$ として測定した。ラット胎児の培養脳細胞に対し、メチル水銀は直径 $10\sim 19\mu\text{m}$ の細胞の生存率を $1\mu\text{M}$ 濃度以上で、有意に抑制し、 $20\mu\text{m}$ 以上の細胞は、 $10\mu\text{M}$ 以上を要した。

一方、塩化第二水銀は直径 $10\sim 19\mu\text{m}$ の細胞では、 $10\mu\text{M}$ 濃度以上で、直径 $20\mu\text{m}$ 以上の細胞では、 $100\mu\text{M}$ 濃度でも有意の抑制は認められなかった。

(1)–3)の研究については神経系の伝達機構が完成する以前の幼若期(生後8日まで)および完成した後(生後10日以後)のラットに、メチル水銀 $100\mu\text{g}/\text{個体}$ 8回投与し、生後3週間で自発運動量その他の運動機能を観察した結果、生後8日以前に処置されたラットでは、自発運動量の有意の増加が認められた。

また雌のラットにメチル水銀を $7\text{mg}/\text{kg}$ ずつ5回投与したのち、無処置の雄と交配し、胎児期への影響を観察した。メチル水銀を投与された母体より産まれたラットでは、自発運動量が有意に増加していた。

以上の結果については、さらに生化学的および形態学的観察もあわせて詳しい検討を行う予定である。

(1)–4)の研究については各種神経伝達物質関連薬物中、カテコールアミンニューロンとの関連で脳内ノルアドレナリンおよびドーパミン含量上昇薬として、L-ドーパ、メタアンフェタミン、イミプラミン、アポモルヒネ、逆にこれらアミン類を低下もしくは、ニューロンを遮断するレセルピン、ハロペリドールおよび6-ハイドロオキシドーパミンについて、一方アセチルコリンニューロンに関連して、ムスカリンとニコチン、遮断薬としてアトロピンについて、又GABA関連薬としてムシモール、ピククリンについてメチル水銀中毒症状への影響を検討した。その結果、カテコールアミンニューロンの活性上昇を有する薬物群は、メチル水銀中毒発現を抑制し、逆に活性低下を有する薬物群は、中毒を助長した。又GABAニューロンの遮断もメチル水銀中毒発現を抑制する傾向を示した。

本研究に関するデータは、第6回日本薬理学会近畿西南合同部会(1982. 11. 6~7)で報告した。

(2)の研究についてはメチル水銀が赤血球に多量移行することがメチル水銀の生体内分布に大きく寄与していると考えられていることから、赤血球への移行がどのような因子により影響を受けるか検討した。すなわちメチル水銀の赤血球への取込みの様相が種々のSH化合物(L-Cysteine, D-Cysteine, Glutathione, N-Acetyl-L-Cysteine)の存在、温度(0° , 10° , 20° , 37°C)、時間(1, 5, 10分)、濃度(1, 3, 5, $10\times 10^{-4}\text{MHg}$)血清の存在等により影響を受けるか否かを検討した。

その結果、Phosphate Buffer Saline (PBS)をMediumとして塩化メチル水銀(MMC)を添加した場合、赤血球へのメチル水銀の移行は100%近くあり、使用した温度、時間、濃度の変化による影響は観察されなかった。

一方、各種SH剤をMMC ($5.0\times 10^{-3}\text{MHg}$)と等モル添加すると、L-Cysteine, D-Cysteineの場合90%、Glutathione, N-Acetyl-L-Cysteine,の場合約80%、血液へのメチル水銀の取込みがみられた。又SH剤の量をMMCとの比1:20に増加すると、Glutathione, N-Acetyl-L-Cysteineの場合約50%に取込みが低下した。

これらSH剤もしくは血清の存在下、血液へのメチル水銀の移行は、温度、時間依存性を示した。

このような結果から、メチル水銀の赤血球への移行は、Medium中に存在する成分により影響を受け、さらに温度等の影響をも加味されてくることが明らかとなり、生体内において血清成分の

変動が、赤血球へのメチル水銀の移行へ影響を与える重要な因子となっていることが示唆された。

(3)の研究については HgCl_2 ($40\mu\text{g}/\text{ml}$) を添加した人工海水培地を用いて、水俣湾のチッソ工場排水口付近および川内湾から採取した泥土より水銀耐性菌を分離・同定した。前者から分離された菌(71株、G-I群とする)はすべて *Pseudomonas* 属であり、後者の分離菌(57株、G-II群とする)は *Bacillus* 属(41株)、*Pseudomonas* 属(7株)、*Vibrio* 属(5株)および *Corynebacterium* 属(4株)であった。水俣湾の耐性菌における HgCl_2 に対する最小発育阻止濃度は74%の菌が50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあって、150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の菌は存在しなかった。 CH_3HgCl 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{HgCl}$ に対しては、G-I群およびG-II群ともに HgCl_2 または CdCl_2 に比較して低濃度で急激に発育が阻害されていることが観察された。

(4)の研究については環境試料とくに底質中に含まれる微量メチル水銀の分離定量法について検討を加えた結果、試料を1N-KOH-EtOH処理後、微酸性下にジチジン・ベンゼンで抽出し、エタノール性硫化ソーダによるクリーンアップを行い、更にベンゼンで抽出することにより、底質中0.5ppbまでのメチル水銀の定量が可能になった。

本法の魚介類、水質等への応用を試み、現在種々の底質-水系における底質中メチル水銀の移行ならびに分布について検討中である。

(5)の研究については毛髪中水銀量のみならず、その化学形をも明らかにする目的で重症心身障害者施設“明水園”の水俣病認定患者45名および本研究センターとその関係者49名について毛髪中水銀の化学形態別分析を行った。その結果、患者群および対照群の総水銀濃度はそれぞれ3.0 (0.2~8.3) および2.8 (0.6~8.5) ppm で両者の差異は認められなかった。一方、総水銀中メチル水銀の占める割合は両群とも平均90%を示し、総水銀とメチル水銀との間には極めて高い相関 ($r=0.99$) が認められ、毛髪中水銀は大部分メチル水銀の形態で存在することが推察された。

1.2.2. 学会発表

(1) アミノ酸系神経伝達物質におよぼすメチル水銀の影響について

平山紀美子* 津谷辰美* 藤崎 正*

第55回日本生化学会大会 (1982. 10. 大阪)

〔目的〕

メチル水銀の神経毒発現の機序究明のため、我々はメチル水銀中毒に関与する神経伝達物質の検討を行っているが、今回はアミノ酸系神経伝達物質とされている Aspartic acid (Asp), Glutamic acid (Glu), Glycine(Gly), γ -amino-n-butyric acid (GABA) へのメチル水銀の影響を検討した。

〔方法〕

マウスに塩化メチル水銀10mg/kgを連日投与し、運動失調、四肢麻痺等の症状の出現していない7日目と上記症状の出現をみた11日目について、脳、脊髄中のアミノ酸を対照マウスと比較した。マウスはマイクロウェーブにより処理、脳、脊髄を摘出し、Segawa*等の方法により、Supernatant (Sup), p1 p2 分画に分離し、Sup および p2 分画中のアミノ酸を分析した。

〔結果〕

7日目では脳、脊髄とも対照に比し著明な変化は見られなかった。11日目では、脳のp2分画の Asp, Glu, Gly, GABA が有意に上昇し ($p<0.01$) 又脊髄の Sup 中の Gly の有意な上昇 ($p<0.01$) が観察された。運動失調、麻痺等の症状発現時において、抑制性伝達物質とされている Gly が脊

髓で上昇した事は、Gly 関与ニューロンへのメチル水銀の影響の可能性を示唆している。

(2) 塩化メチル水銀中毒発現に及ぼす各種薬物の影響

藤崎 正* 平山紀美子*

第6回日本薬理学会近畿西南合同部会(1982, 11, 米子)

塩化メチル水銀(MMC)中毒発現過程での各種神経伝達物質関連薬物の作用からMMC中毒発現機序の一端を検討する目的で以下の実験を行った。実験にはマウス1群8例を用い、MMC 10 mg/kgを経口的に、薬物は腹腔内に1日1回、計6日間投与後中毒の進行を最終投与1日後と7日後にAutomexを用い一匹当り30分間のSpontaneous Motor Activity(SMA)、Rotarod Test(RT)、及びRecline Board Test(RBT)を実施した。

[結果]

- 1) MMC単独作用; MMC 10mg/kgを5, 6, 7回投与群ではいずれの試験共正常マウス群との間に差は認められず、6回投与群では最終投与7日目のSMAが対照の67.9% ($p < 0.05$)、RTでは37.5%に機能低下が認められた。7回投与ではMMC中毒の進行は更に早く、薬物併用効果の判定には不適当なため以下の実験には6回投与下で実施した。
- 2) Catecholamine関連薬; L-DOPA 100mg/kg併用ではMMCによるSMA低下作用は完全に抑えられたがRT, RBTには影響を認めなかった。又m-Amphetamine 100mg/kg、Apomorphine 50mg/kg、Imipramine 10mg/kg併用でも同一傾向が示された。一方、Reserpine 0.2mg/kg、Haloperidol 50mg/kg併用及び6-OHDA 50 μ g側脳室内前処置(1ヶ月)群のSMA, RTはMMC作用を増強した。
- 3) Choline関連薬; Muscarine 2.0mg/kg、Nicotine 1.0mg/kg及びPhysostigmine 0.1mg/kg併用ではMMCによるSMAの低下を増強する傾向が示された。Atropine 1.0mg/kgの併用はSMAには影響を示さなかったがRT, RBTではMMC作用を抑制した。
- 4) Amino acid関連薬; Muscimol 0.5mg/kg、Taurine 100mg/kg併用はMMCによるSMA減少作用を増強、RTでもその傾向がみられた。Bicuculline 10mg/kgはSMA, RT, RBT共MMC作用を抑えMMC中毒発現を抑制した。以上Catecholamineニューロンの活性上昇、GABAニューロンの遮断は、MMC中毒の発現を抑制する傾向を示し、その逆の場合は、中毒を助長した。

1.2.3. 学術論文発表

(1) 御岳湖における魚類への高濃度水銀蓄積

川又秀一 山浦由郎 赤木洋勝*

日本公衆衛生雑誌 29(11), 551~555 (1982)

御岳湖の魚類から食品衛生法の暫定規制値を越える高濃度の水銀が検出され、その原因究明のため御岳湖および周辺水域の実態調査を行い、次の結果を得た。

- 1) 御岳湖に棲息する魚類からのみ高濃度の水銀が検出され、他の周辺水域において異常は認められなかった。
- 2) 御岳湖の底質中水銀量は0.14ppmであり、湖水の水銀量も0.5ppb以下で、一般環境と変わりなく、水銀源としての地質的要因等は考えられなかった。
- 3) 湖水のpHと魚体中水銀量の関係は、pHが低いとき高濃度水銀蓄積が起り、pHが酸性から中性へ変化すると蓄積量は減少し、pHが魚体への水銀取り込みになんらかの影響を及ぼしていることが示唆された。
- 4) 湖水の低pHの原因は、硫酸イオンによるものと考えられた。
- 5) 御岳湖の底質を用いた²⁰³HgCl₂による水銀の底質から水への移行実験では、水銀の溶出が低pHによって促進される傾向を示した。

1.2.4. その他

- (1) Cyclic peptides XIV. Syntheses of [4-L-leucine]-, [4-D-leucine]-, and [3-L-proline, 4-D-leucine]-Cyl-2

A. YASUTAKE*, H. AOYAGI, I. SADA, T. KATO and N. IZUMIYA

International Journal of Peptide and Protein Research,
(20, 246-253, 1982)

- (2) Lack of effect of 2.45-GHz microwave radiation on the development of preimplantation embryos of mice

M. INOUE*, N. MATSUMOTO, M. J. GALVIN and D. I. McREE

Bioelectromagnetics, (3, 275-283, 1982)

- (3) Effects of environmentally differential rearing upon maze performance in prenatally irradiated microcephalic rats

M. L. SEO, M. INOUE*, S. KIYONO and M. SHIBAGAKI

Teratology, (26, 221-227, 1982)

- (4) **新しく開発された実験動物スキスの初期発生について**
井上 稔* 織田銑一* 亀山義郎
第22回日本先天異常学会総会 (1982. 7. 東京)
- (5) **Ochratoxin A によるマウス大脳発生異常**
福井義浩 早坂郁夫 井上 稔* 亀山義郎
第22回日本先天異常学会総会 (1982. 7. 東京)
- (6) **低線量X線がラット小脳の発生におよぼす影響 —早期変化—**
井上 稔* 亀山義郎
日本放射線影響学会第25回大会 (1982. 10. 秋田)
- (7) **テラトカルシノーマの高分子量糖鎖の構造**
村松寿子 石原英子 手島節三 藤崎 正* 村松 喬
第55回日本生化学会大会 (1982. 10. 大阪)

1.3. 疫学研究部

有機水銀による環境汚染とそれに起因する地域住民の健康被害の実態を究明することを目的として、疫学調査資料の収集、整備、解析を実施している。

1.3.1. 主要な研究テーマとその進捗状況

- (1) 水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究
- (2) 水銀汚染地域住民の死因等に関する疫学調査研究
- (3) 水銀濃厚汚染地域住民の追跡調査研究

前年度までに収集した水俣病症例基本データ、死因調査データ、世帯別調査データ等をもとにして、水俣病症例検索システム、疫学調査対象者検索システムの構築にとりかかっている。

水俣市については、農村、漁村、市街地別に標準化死亡比(SMR)を算出し、地域別の死亡状況の評価を行った。

また、水俣病に関する内外の文献、各種の調査研究報告および関連諸資料を収集、整理し、有機水銀関連文献利用システムの構築を図っている。

1.3.2. 学術論文発表

(1) 水俣市における人口推移

玉城英彦* 新垣幹男* 赤木洋勝* 二塚 信* 黒子武道*
民族衛生 48(4), 172~182 (1982)

1) 住民基本台帳人口と国勢調査人口とを用いて、とくに昭和25年以降の水俣市における人口の推移について検討した。

2) 水俣市の人口は、企業導入に伴って逐年増加し31年にピークとなったが、34年以降急激な減少を示しその後50年まで減少を続けた。最近ではいわゆるUターン現象と考えられる20歳代の人口増加がみとめられ、人口は比較的安定し、37,000人前後となっている。

3) 住民基本台帳人口の前月に対する増減率は、4月~翌年3月を1つの周期とする増減パターンを示した。3月の減少率が最も大きく、対前年減少率と関連していた。

4) 性別では女が多く、性比は昭和50年頃まで年々小さくなる傾向が認められた。この傾向は10歳代に著しいが、これはこの年代の男に転出者が多かったためと考えられる。

5) 1世帯あたりの世帯人員は昭和33年から46年の間に5.0人から3.5人と減少した。年少人口の減少のほか、高齢人口の増加等による世帯構成の変化、その内容等をさらに検討する必要があると考えられた。

6) 国勢調査人口と住民基本台帳人口とを比較すると、総数および女ではいずれも前者が後者より多く、逆に男では後者に多かった。国勢調査では男の調査もれ率が高く、住民基本台帳では男の届出率が低いためと考えられる。

7) 昭和34年以降にみられる水俣市人口の急激な減少は、全国的な産業構造の変化に伴う大都市への人口移動の著しい時期とも一致している。このような現象は他の地方小都市にも共通にみとめられていることであり、主として10歳代年齢層の就職および進学等による他府県への転出に起因

するものと考えられた。

次報では、いわゆる水銀濃厚汚染地域における水銀暴露人口の推定に関する研究結果について報告する予定である。

(2) 水俣病患者の追跡調査

—とくに水俣病患者の死因について—

玉城英彦* 赤木洋勝* 新垣幹男* 二塚 信* 小田清一 黒子武道*

日本公衛誌 30(3), 117~124 (1983)

水銀汚染地域住民の健康被害に関する追跡調査の一環として、熊本県水俣病認定患者の全死亡者(378人、昭和55年12月末現在)の死亡構造について解析を行った。

水俣病認定患者の死亡は昭和29年に始まり、31年をピークに以後減少し、47年頃から再び急増している。男女比は1.8:1で、男の割合が高い。平均死亡年齢は 67.2 ± 18.65 歳であった。死亡診断書に記載された患者1人あたりの平均死因数は2.7個であった。

また、水俣病認定患者の死亡者(378人)のうち、死亡診断書上に水俣病の記載があったものは157人(41.5%)で、さらに原死因と採用されたものは64人(16.9%)であった。

患者群では、原死因、二次死因および複合死因として中枢神経系の非炎症性疾患および肺炎の死亡割合が、対照群に比べて有意に高いのに対し、悪性新生物、高血圧性疾患では逆に患者群に有意に低い傾向が認められた。

1.3.3. その他

Maximum likelihood estimation under a wrong model

Y. SHIBATA*

The Fourth Japan-USSR Symposium on Probability Theory and
Mathematical Statistics (August, 1982, Tbilisi)

2. 所内セミナー記録

(1) 高血圧の疫学調査における生化学的指標の意義

—重金属汚染の影響の総合的な把握と関連して—

兵庫医科大学衛生学助教授 勝野真吾

- 1) 脳血管系疾患ではその出現頻度に大きな地域差がみられることが特徴である。従って脳血管系疾患発症の要因やその最大の Risk factor である高血圧の成因を明らかにするためには各地域の地域環境を踏まえた疫学調査が重要な役割を持つ。
- 2) 高血圧(本態性高血圧)の疫学調査において高血圧の発現に先立って起こったり、また高血圧の進展・固定化に伴って起こる代謝的变化を反映する血液・尿中の生化学的指標を利用することが有用である。高血圧の予知的指標としては交感神経機能を反映する Catecholamines, Dopamine- β -hydroxylase 活性、Renin 活性、Cyclic AMP があり、高血圧の進展・固定化の指標としては Glycylproline-p-nitro anilidase 活性、Hydroxyproline 排泄量がある。これらの指標は条件を整えれば field 調査においても用いることができる。脳卒中多発地域である兵庫県下の農村地区の調査からこれらの指標はいずれも地域住民の血圧と密接な関連を持つことが明らかとなった。
- 3) しかし、疫学調査の第一段階ではまず総合的な指標による Screening を行ない、上記の各生化学的指標は分類された Subgroups を詳しく比較分析するために用いる方が有効である。これまでの調査から高血圧に関連する総合指標としては経口糖負荷試験による耐糖能検査が有効と考えられる。
- 4) 重金属汚染の人体に及ぼす影響のうち、各金属に特異的な毒性(大量暴露、比較的短期に発現)の他に長時間を経て非特異的に発現する毒性があり、これらは循環器系疾患などのいわゆる成人病の発症に影響を与える形で現れることが多い。またこの非特異的な毒性は低い暴露量でその効果が大きいことが多い。従って環境が重金属類によって広範に汚染された場合には長期間にわたって特異的な毒性、非特異的な毒性の双方の観点から地域住民の健康状態を追跡調査する必要がある。この時、疾病の器質的变化に先立つ代謝的变化を反映する生化学的指標を利用することは有効な方法であると考えられる。

(2) 環境汚染物質とくに重金属の薬物代謝酵素に及ぼす影響

国立公衆衛生院薬学部鑑識化学室長 福原守雄

環境化学物質の人体に対する影響は、今までは、経口摂取によって肝臓を介しての体内吸収、排泄、蓄積と、肝臓における代謝、毒作用の発現機構の研究が殆んどであった。

大気中には多くの化学物質が存在しており、これらガス状、エアロゾル状の物質の体内侵入経路は、気管—肺であり、物質によっては肺を標的器管とするものも少なくない。肺における化学物質の毒性発現には肺の異物代謝酵素も大きく関与しているものと思われる。肝の異物代謝酵素に影響を与える環境化学物質は多く調べられているが、肺の酵素系への影響は殆んど調べられていないのが現状である。

そこで大気中に微粒子状に存在するカドミウムをモデル物質として、肺の異物代謝系への影響

を調べた。

実験動物としては肺の異物代謝酵素活性の最も高いウサギを用い、酸化カドミウムの粉塵を短期間、吸入装置中で吸入させ調べた。この結果、カドミウム粉塵によって肺異物代謝酵素活性は抑制を受けること、肺へのカドミウムの吸収率は約25%であること等がわかった。又、ウサギ肺ミクロゾーム分離を調製し、*in vitro* でカドミウムを加えた場合も酵素活性が抑制されることがわかった。大気中に存在する重金属のうち、水銀が強い抑制作用を示し、ニッケルは高濃度でのみ抑制した他は、鉛、ベリリウムは影響を示さなかった。

日本及び先進国において肺癌の増加は著しく、その原因のひとつとして、大気汚染化学物質があげられていることより、肺における化学物質の毒作用発現機構の研究は今後の重要な課題となるであろう。

(3) データベース・知識ベース・知能ベース

鳥取大学医学部衛生学教授 渡辺 嶺 男

コンピュータの誕生は数値計算を高速に行うためであり、目的とするところは各種の火器の弾道計算であった。

最初は10進演算を行うよう設計されたが、すぐに現在のように内部では2進演算で処理され、入出力時に変換されるようになった。つまりコンピュータの内部ではビット処理が行われている。

1948年に C.E.Shannon の有名な論文が発表され、(1)情報は確立的概念として定義される。(2)情報量はビットで表現される。ことが示され、数値計算のみならず非数値計算によってもデータ処理がなされるようになった。

医学の研究の分野にコンピュータが用いられたのも、最初は数値計算であり主に統計および統計解析であった。これは自然科学の分野で一応成功した分析的な手法に含まれる。分析的な手法によって得られた結果はヒトの知識として体系的に構成されてゆく。知識の構成がある程度達成されると、系統的にデータを収集し、解析して知識を計画的に増殖するようになる。系統的に集められたデータはオペレーショナルなデータベースとして貯蔵する必要からデータベースマネジメントシステムが開発された。データの操作によって得られた知識は研究者の知識として保持されるが、必要とされる知識の加速度的な増加に伴って知識を知識ベースとしてオペレーショナルに貯蔵することが必要となった。高次の知識としての問題解決のためデータベースのデータを加工し、知識ベースを構築し操作するために知能ベースの作成が研究されている。

医学の分野においても MYCIN に代表されるようなコンサルテーションシステムがすでに実用となっており、水俣病研究センターにおいても、この方面の研究開発が望まれる。

(4) 医学におけるコンピューター利用の例

—地域集積性の尺度と検定—

国立公衆衛生院衛生統計学部衛生統計室長 福 富 和 夫

疾病発生の地理的分布観察の観点として、大域的傾向、高率地域の集積、孤立高率地域の発見、また、関連要因に結びつけた観察などが挙げられるが、ここでは市町村など小地域の疾病指標を地図化した場合の地域集積性の問題を取り上げた。ある疾病の高率地区がいくつか集積した場合、

付近一帯に疾病の関連要因の存在するかどうか注目されるが、一方、そのような集積が全く偶然に生じた可能性も否定できない。探索的な解析結果についてはその有意性を調べることが要求される。上記の意味での地域集積性に関する検定法には Geary や大野らの方法があり、いずれも対象地域内の高率地区数を固定しそれらがランダムに配置された場合に生ずる集積度と比較するものである。ここに提案したものは大野らの方法の改良で、高率地区の総数とその隣接対の個数よりただちに集積度が算定でき有意性を検定できる。上記方法により、熊本県市町村について肝がん、脳出血、結核の死亡高率地区の集積性を調べたが、いずれも有意にはならなかった。その中で結核死亡は男女とも類似した地域で集積しており、さらに検討が必要と思われる。

(5) 医学面における電算機使用例について

自治医科大学医学情報学講師 横山 英明

医学面における以下の電算機使用例についての紹介を行った。

1) 住民健診成績フォローアップシステム

数年に亘る成人病検診、問診成績のデータベースと統計分析システムについての利用例について

2) 地域医療における患者動向の分析

栃木県における一日患者調査成績から、市町村単位の患者住所と受療医療機関の所在地別割合を視覚的に観察する XYプロッター作図システムについて。

またメッシュ法による医療機関の所在地と医療機関への近接度、医療機関の利用度別の作図例についての紹介を行った。

3) モンテカルロシミュレーション

時間集積度指数Hの統計的検定を行うために実施したモンテカルロシミュレーションの例と、川崎病患者発生率の時間集積性に適用した結果についての紹介を行った。

4) システムモデルによる計算例

子宮頸がん集団検診を例に、マルコフ連鎖システムモデルによるシミュレーションを実施し、子宮がん死亡率、がんの進行度別有病率と手術件数の年次推移を観察し、集団検診の効果予測を行った例についての紹介を行った。

(6) 脳内活性物質と鎮痛

鹿児島大学医学部薬理学教授 福田 健夫

最近の生化学的定量法や組織化学の進歩によって、生体内に微量に存在する活性物質の研究が飛躍的に進歩し、鎮痛と関係のある事項についても新たな発見が次々となされている。モルヒネの薬理作用が、受容体を介して発現することは以前から考えられていたが、受容体分析法の発展にともなって、受容体とリガンドの結合に Na 効果や SH 基の関与が明らかにされ、さらにオピオイド受容体にはいくつかのサブタイプがあることが提唱されている。また内因性モルヒネ様物質であるエンケファリン、エンドルフィンの発見以来、オピオイド受容体と結合して鎮痛作用を発現する多くの内因性オピオイドペプチドが同定され、その前駆物質や生体内分布などがしだいに明かにされつゝある。

カテコールアミンやセロトニンなどの脳内モノアミンは、神経伝達物質としての役割を想定されているが、これらモノアミンと鎮痛効果の関係についても古くから多くの研究がなされてきた。最近では上述のエンケファリンと共に、脊髄におけるこれらモノアミンの鎮痛効果への影響に興味もたれ、脳幹から下行する系が痛覚の上行を抑制する機構についてしだいに明らかになりつつある。以前から末梢神経を軽く電気刺激することによって鎮痛効果が現われることが知られているが、この機構についても、内因性モルヒネ様物質とモノアミン系が大きく関与することがわかってきた。その他P物質やプロスタグランジンの関与についても講演した。

内因性活性物質測定的基础となるマウス脳あるいは脊髄の取り出し方、および脳の分割の仕方などについて、実際にマウスを用いてその手技を披露した。

(7) 塩化メチル水銀中毒ラットにおける脊髄前根及び後根活動電位の電気生理学的検討

鹿児島大学第三内科 有村公良

有機水銀中毒ラットにおける末梢神経障害の電気生理学的検索は、村井らによりラット腓腹神経を用い行われ、神経活動電位の振巾のみが有意に低下し、軸索変性の所見として報告している。ラット腓腹神経は主に感覚線維であるが、一部運動神経が混在し、純粹に感覚神経の病変を検討するには充分でない。又従来の方法では、同じレベルで運動神経病変と感覚神経病変を比較検討することはできない。これらの問題を克服する為、我々は坐骨神経を刺激し、脊髄前根及び後根でその活動電位を記録する方法を考案し、これを有機水銀中毒ラット(総投与量50mg/kg)に応用した。

その結果は後根の振巾のみ正常群に比し、有意に低下していた。これは有機水銀中毒ラットにおいて、感覚神経のみが障害されることを電気生理学的に明らかにしたものであり、前根及び後根の病理学的所見もこれに一致していた。

(8) 水俣病における末梢神経障害について

国立療養所星塚敬愛園内科 皆内康広

慢性有機水銀中毒症患者の末梢神経障害像を、他の末梢神経障害をきたす疾患と対比しつつ報告した。慢性有機水銀中毒症患者の生検腓腹神経の病理所見は、軸索変性とその再生像が主であり、少なくとも最近の疑診例では、活動性のある所見はほとんどなく、有髄線維ヒストグラムニ小径線維の増加や髄鞘のひ薄化、軸索線維の再生像が主であった。電気生理学的検索では波形の変化や低電位化、神経伝導速度の遅延なども一部にみられ、集団的にみると対照との間に差異を生じたが、個々人のそれでははっきりしなかった。

これらの変化は、明らかな軸索変生像を急性期に呈する他の中毒性神経障害や脚気でも、慢性期ではほぼ同様であった。

(9) 地域人口分析と人口データ

人口問題研究所人口移動部部長 河 辺 宏

地域人口分析に際して注意しなければならないのは、特に対象が小規模な“市”である場合、“市”域が等質でない場合が多いという点である。多くの場合、“市”域内にはその中心となる市街地と農村とが併存しており、そのために“市”域内の人口すべてが必ずしも“都市(urban)”人口ではないからである。総理府統計局によって設定されている人口集中地区、あるいは何らかの方法で設定される市街地内の人口とそれ以外の地区の人口とを区別して分析の対象としなければ過った解釈を侵しかねない。

人口集中地区、あるいは市街地に居住する人口の出生、死亡、移動に関するデータは既存の統計からは入手できないのが普通である。しかし静態統計を利用して出生率や移動率を示す指標を求めることはある程度可能であり、その活用がのぞまれるところである。

(10) 動物実験におよぼす環境の影響

鹿児島大学医学部動物施設助教授 山 内 忠 平

動物実験は多くの研究分野で行われているが、実験者は動物実験の成績が動物種、系統あるいは各種の環境要因によって変動することを知っておく必要がある。その具体例として、薬物の毒性の種差、系統差または成長の各過程における各種生理的測定値の変化などを挙げて、ヒトに外挿する場合の慎重さを指摘した。

環境要因については、温度、湿度、風速、換気及び騒音などが、実験動物の繁殖、飼育、実験結果にいかん影響するかの例を挙げ、これらの要因をコントロールした国内及びヨーロッパの動物実験施設の状況を説明し、また各種環境要因の基準を述べた。また、動物には各種の感染症があり、これらの病気のために実験成績に大きな混乱をきたすことがある。したがって、動物実験施設の構造、設備及び動物の衛生管理には十分な注意が必要である。とくに最近、人畜共通感染症としてのラットに由来するヒトの流行性出血熱が全国的に問題となっているので、ラットの飼育及び動物実験に当っては、文部省通達による予防指針に沿った厳重な管理が必要である。

(11) 国立公害研究所電算機センターの概要

電算機管理室 中 条 悦 造

研究所内の電算機センターは環境情報データ通信システムとして昭和50年3月初代の電算機、HITAC 8450 2セットを導入したが、研究所の整備が進むとともに電算機利用者は増加し、その能力に不足を生じたため、昭和55年2月 HITAC M-180 に改更した。さらに TSS 利用が加わったため、昭和56年2月に一部機器の増強を行い、現在の電算機システム構成となった。中央処理装置 7 MB、カードリーダー 1 台、ラインプリンタ 2 台、磁気テープ 6 台、磁気ディスク装置 & スピンドル 2400 MB、その他 XY プロッタ 1 台、グラフィックディスプレイ 1 台が周辺装置として接続されている。端末装置は 51 台が接続され年々増大傾向にある。

電算機の利用は、観測データの処理、環境データベース、化学物質データベースの作成、リモートセンシングデータの画像処理、環境問題のシミュレーション等に利用されている。また、最

近は事務部門での利用も目立ち、日本語文書処理機能を備えた端末装置を導入し利便に供している。57年度における月平均のジョブ処理件数は9,020件、cpu タイムは170時間に達している。

業務運営に関しては、電算機の利用規定（昭和55年2月）を制定し、利用者のためのガイドブック「利用の手引」を発行しオープン利用を実施している。今後の課題として、TSS ユーザの増大、情報検索のデータ量の増加、シミュレーションの精度向上等に対処する検討が必要である。

(12) 国立公害研究所における環境データの収集と解析

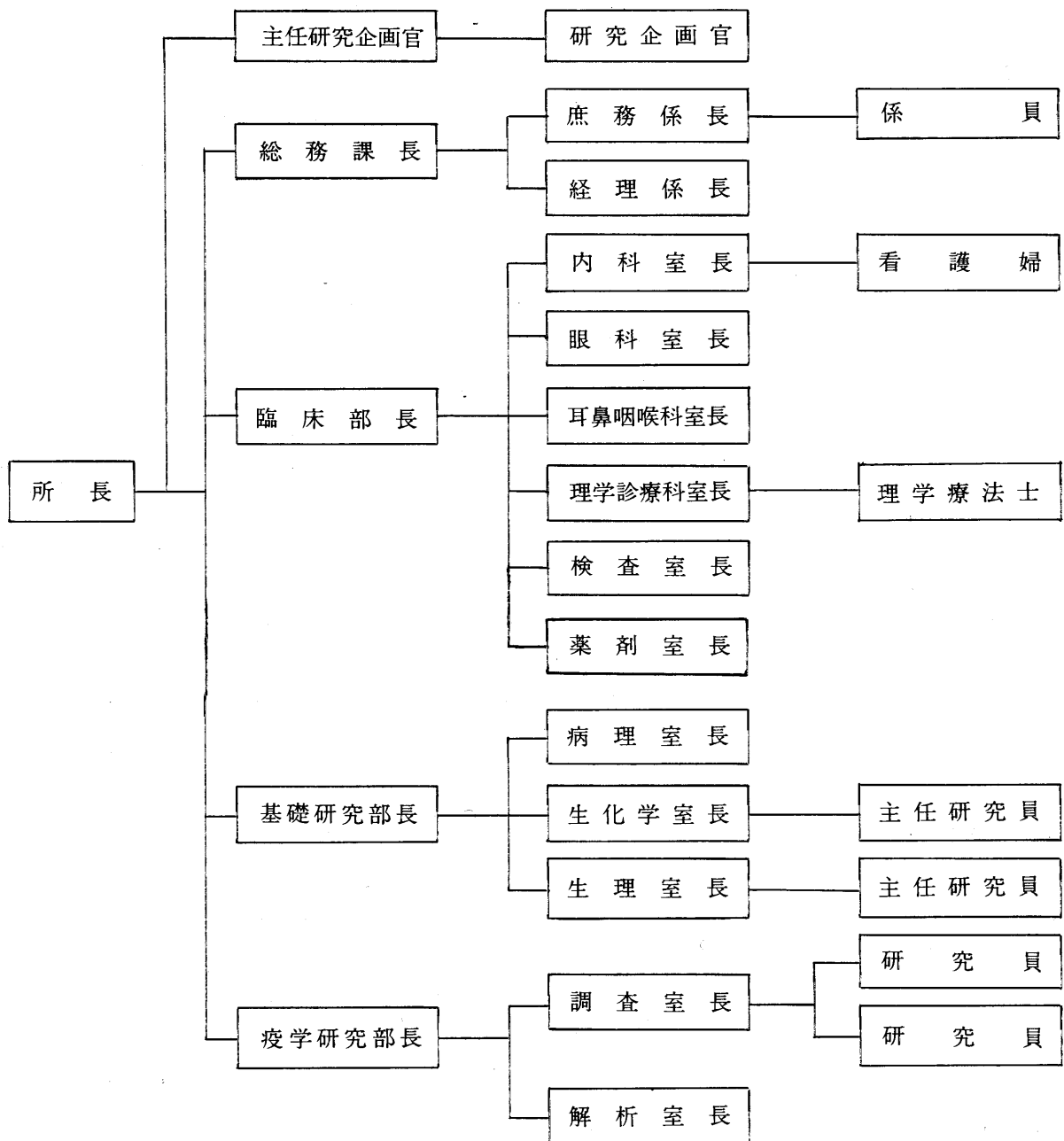
環境情報部 廣 崎 昭 太

国立公害研究所における環境データは、大気・水質の常時監視結果を中心に収集されている。大気環境に関するデータは、測定局属性情報、時間値、月間値・年間値の3本のファイルにまとめられているが、時間値は全国を cover していない。水質環境については水質測定点に関する情報と測定結果のデータの2本のファイルがあり、流量年表も磁気テープで利用できる。その他に光化学関連のファイルもあり、緑の国勢調査結果についてもファイル化を検討中である。

これらの環境データを解析するためには、従来の統計的方法をそのまま適用するだけでは不十分であり、分布型の検討やデータの層別の可否の検討、データ要約の方法および因果関係の解析におけるモデル選択等について、計算結果を吟味しながら、電子計算機と会話的に解析を進める必要があり、そのためのプログラムを開発中である。

3. 国立水俣病研究センターの概要

3.1. 組織 (昭和57年度)



3.2. 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 | 昭和56年度 | 昭和57年度 |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 運 営 費 | — | — | — | 415,003 | 495,067 | 320,423 | 355,860 | 412,636 |
| 施設整備費 | 152,822 | 255,845 | 442,752 | 63,673 | 20,748 | — | 36,914 | 36,914 |

< 定 員 >

| 区 分 | 昭 和 53 年 度 | 昭 和 54 年 度 | 昭 和 55 年 度 | 昭 和 56 年 度 | 昭 和 57 年 度 |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 管 理 部 門 | 4 名 | 5 名 | 5 名 | 5 名 | 5 名 |
| 臨 床 部 門 | 1 名 | 6 名 | 7 名 | 8 名 | 9 名 |
| 研 究 部 門 | 3 名 | 7 名 | 11 名 | 11 名 | 11 名 |
| 年度末定員計 | 8 名 | 18 名 | 23 名 | 24 名 | 25 名 |

3.3. 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 庫 | RC-1 | $\frac{3.594}{3.594}$ | 53.3 |
| 医療特殊ガス・プロパン庫 | RC-1 | $\frac{2.032}{2.032}$ | 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 | $\frac{2.156}{2.156}$ | 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 | $\frac{3.058}{3.058}$ | 56.3 |

3.4. 主要機器整備状況

昭和57年度までに整備した機器のうち主なものは次のとおりである。

- 脳波スキャナ（日本光電 MCE-1400）
- 多軌道断層撮影装置（島津製作所 HL-31）
- 分析電子顕微鏡（日本電子 JEM-200CX）
- 高速アミノ酸分析計（日製産業 835-50）
- 酵素反応速度測定装置（LKB2086MK-II）
- サーモビュア（日本電子 JTG-MD）
- ガスクロマトグラフ質量分析計（日本電子 JMS-D300）
- CI/EI共用イオン源
- 上気道粘膜組織の分光解析装置（日製産業 RA-1500）
- 歩行運動自動解析装置（アニマ）
- デジタルソナグラフ（KAY）
- ビュライトルミノメーター（ATP微量測定システム）
- 電子スピン共鳴装置（JES-FE）
- 行動科学研究装置（東海医理科）
- ラリングストロボスコピー（中央医科器械 LS-IA）
- コンピューター（FACOM M150F）

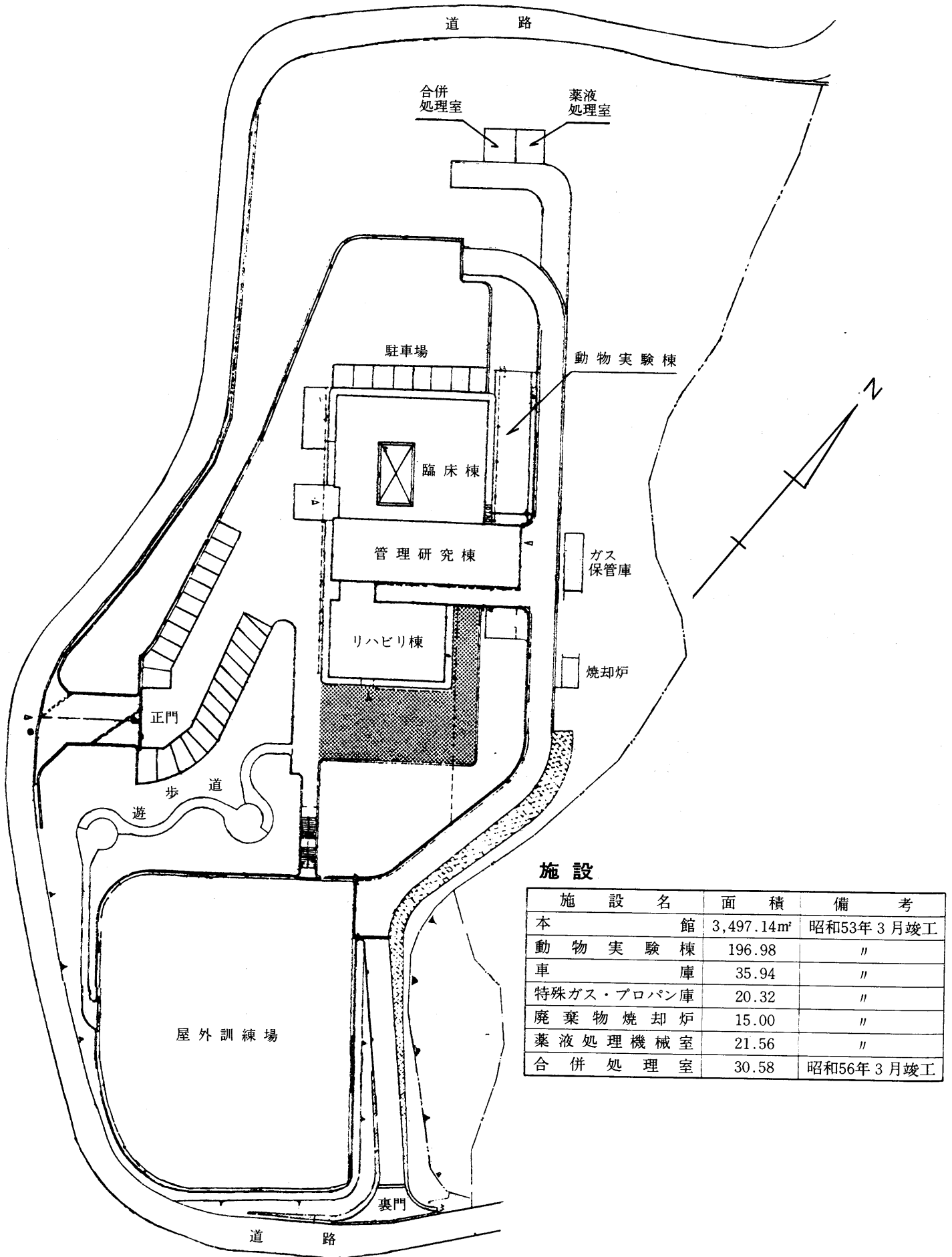
3.5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は57年度末現在、単行本1,662冊、雑誌類125種（和雑誌42種、洋雑誌83種）を所蔵している。

また、水俣病および有機水銀中毒に関する文献の収集、整理を行っており、マイクロフィッシュ3,383枚を備えるとともに、「有機水銀中毒関連文献集」にまとめ、刊行している。

なお、文献の検索には JOIS, DIALOG オンライン検索システムなどを利用している。

3.6. 施設配置図 (敷地総面積 22.684m²)



施設

| 施設名 | 面積 | 備考 |
|------------|------------------------|-----------|
| 本館 | 3,497.14m ² | 昭和53年3月竣工 |
| 動物実験棟 | 196.98 | 〃 |
| 車庫 | 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 |

附. 1 主な来訪者

| | | |
|----------|--|---|
| 昭和57年 4月 | 水俣市芦北郡医師会附属看護専門学校 熊本県監査委員会 | 山田 功校長 緒方隆雄委員 |
| 5月 | 放射線影響研究所 放射線影響研究所疫学統計部 放射線影響研究所臨床検査部 北里大学医学部眼科 北里大学医学部眼科 鹿児島大学医学部第三内科 東京都大田区山本医院 | 重松逸造理事長 加藤寛夫部長代理 阿波章夫副部長 石川 哲教授 向野和雄助教授 井形昭弘教授 山本理平院長 |
| 6月 | 環境庁記者クラブ 朝日新聞論説部 九州大学医学部附属脳神経病研究施設 九州大学医学部附属脳神経病研究施設 | 船越英一記者 西村秀俊論説委員 後藤幾生助教授 加藤元博講師 |
| 7月 | 旭川医科大学公衆衛生学教室 熊本県公害対策審議会 | 土井陸夫助教授 山本 齊委員 |
| 9月 | 熊本大学法学部 国際協力事業団研修事業部 九州大学理学部化学教室 | 富樫貞夫教授 酒井保好監理員 泉屋信夫教授 |
| 10月 | インドネシア北スマトラ州保健サービス環境保健部 兵庫医科大学衛生学教室 水俣市立病院 | ランバンラジャー部長 勝野眞吾助教授 北野邦俊院長 |
| 11月 | 国立公衆衛生院衛生薬学部 衆議院環境委員会調査室 自治医科大学情報学 鹿児島大学医学部薬理学教室 鳥取大学医学部衛生学教室 国立公衆衛生院衛生統計学部 | 福原守雄室長 栗沢 衛参事 横山英明講師 福田健夫教授 渡辺嶺男教授 福富和夫室長 |
| 12月 | 富山医科薬科大学公衆衛生学教室 NHK 福岡放送局放送部 鹿児島市立病院内科 国立公衆衛生院疫学部 | 加須屋実教授 飯野毅紀部長 有村公良医師 大村外志隆技官 |
| 昭和58年 1月 | 米国カルフォルニア州 | K・J ウィリアムズ医学博士 |
| 2月 | 韓国中央大学校薬学大学 公害健康被害補償不服審査会 国立療養所星塚敬愛園内科 | 孫 東憲教授 榊 孝悌委員 皆内康広内科医長 |

昭和58年 3 月

厚生省人口問題研究所人口移動部

河邊 宏部長

東京都衛生局環境衛生部

山岸 宏主事

鹿児島大学医学部附属動物実験施設

山内忠平助教授

国立公害研究所総務部

大野 昂部長

筑波大学環境科学研究科

橋本道夫教授

横浜国立大学工学部安全工学科

小林義隆教授

国立公害研究所環境情報部情報調査室

廣崎昭太室長

国立公害研究所環境情報部電算機管理室

中条悦造室長

附.2 人事異動

| 年月日 | 事由 | 氏名 | 備考 |
|----------|------|--------|------------------------|
| 57. 4. 1 | 昇任 | 藤崎 正 | 基礎研究部長・基礎研究部生理室長より |
| 57. 4. 1 | 併任 | 高橋 等 | 主任研究企画官・熊本大学医学部より |
| 57. 4. 1 | 併任 | 鈴木 猛郎 | 疫学研究部解析室長・厚生省保険局調査課より |
| 57. 4. 1 | 併任 | 皆良田 研介 | 臨床部眼科室・熊本大学医学部より |
| 57. 4. 1 | 併任 | 古田 茂 | 臨床部耳鼻咽喉科室・鹿児島大学医学部より |
| 57. 4. 1 | 併任 | 二塚 信 | 疫学研究部調査室・熊本大学医学部より |
| 57. 4. 1 | 非常勤 | 中西 亮二 | 臨床部内科室・水俣市立病院より |
| 57. 4. 1 | 転出 | 川野 好美 | 総務課経理係長・厚生省国立療養所西別府病院へ |
| 57. 4. 2 | 転入 | 坂本 昭義 | 総務課経理係長・大蔵省大臣官房会計課より |
| 57. 5.31 | 併任解除 | 鈴木 猛郎 | |
| 57. 6. 1 | 転入 | 鈴木 猛郎 | 疫学研究部解析室長・厚生省保険局調査課より |
| 57. 7. 1 | 配置換 | 赤木 洋勝 | 基礎研究部生理室長・疫学研究部調査室長より |
| 57. 7.15 | 併任 | 柴田 義貞 | 疫学研究部調査室長・東京大学工学部より |
| 57. 7.31 | 辞職 | 津谷 辰美 | 臨床部薬剤室 |
| 57. 7.31 | 併任解除 | 小田 清一 | 研究企画官・厚生省公衆衛生局地域保健課へ |
| 57. 8. 1 | 併任 | 澤 宏紀 | 研究企画官・特殊疾病対策室より |
| 57. 8. 1 | 採用 | 村尾 光治 | 臨床部薬剤室 |
| 57. 9. 1 | 転出 | 濱田 陸三 | 臨床部内科室長・厚生省国立療養所星塚敬愛園へ |
| 57. 9. 5 | 併任解除 | 柴田 義貞 | |
| 57. 9. 6 | 転入 | 柴田 義貞 | 疫学研究部調査室長・東京大学工学部より |
| 57.10. 1 | 採用 | 上土橋 浩 | 臨床部内科室 |
| 57.12. 1 | 採用 | 安武 章 | 基礎研究部生化学室 |
| 58. 1. 1 | 採用 | 井上 稔 | 基礎研究部病理室主任研究員 |