

日本神経学会の回答に対する意見書

2019年10月10日

神経内科リハビリテーション協立クリニック

高岡 滋

(2019年10月24日、字句訂正：最終ページに記載)

(2019年12月30日、表の訂正：最終ページに記載)

目次

はじめに	3
I. 慢性水俣病の診断に要求される専門性について	3
1. 要求される専門性は疾患ごとに異なること	3
2. これまでに明らかにされてきた水俣病の病態	4
3. 昭和 52 年判断条件について	5
① 昭和 52 年判断条件の策定経緯	5
② 昭和 52 年判断条件には医学的根拠がないこと	6
③ 昭和 60 年医学専門家会議の意見について	6
④ 感覚障害に関する衛藤論文について	7
⑤ 平成 26 年環境省通知について	8
4. 感覚障害の所見について	9
① 水俣病を知り、それを念頭に置いていることが重要であること	9
② 感覚定量化の研究について	10
③ 神経内科専門医でなくても感覚障害の所見をとることは十分に可能である	12
5. 慢性水俣病の診断に要求される専門性	12
6. 日本神経学会の回答に対する意見	12
II. 慢性水俣病にみられる症候の変動について	13
1. 中枢神経に器質的病変が生じた疾患であっても、神経症候は変動しうる	13
2. 症候変動がありうるかどうかは、メチル水銀被曝露者を観察してわかるもの	13
3. 1960 年代までの水俣病症例における症候変動	14
4. 内野・荒木医師の報告	15
5. 水俣病認定審査会資料における症候の変動例	17
6. 日常生活動作の障害と神経症候の関係	17
7. 画像診断と電気生理学的検査の意味	19
8. 感覚神経系でも訓練による代償は確認されている	19
9. 自覚症状の変動性と神経所見の変動性	20
10. 症状変動に類似あるいは関連する状態	20
11. 症候の変動性は、中枢神経組織、脳細胞の構造・機能からも説明可能	21
12. 日本神経学会の回答に対する意見	22
III. 遅発性水俣病について	22
1. 遅発性水俣病とは	22
2. 遅発性水俣病の報告例	22
3. 県外移住者についての報告例	23
4. 2000 年代以降の発症・増悪例の報告	23
5. 2009 年大検診の結果	23
6. 遅発性水俣病の発生機序についてこれまで考えられてきたこと	26
7. 動物実験による遅発性報告	27
8. 他の神経疾患における遅発性発症	28
9. 他の中毒性神経疾患における遅発性発症	29
10. 短期大量のメチル水銀中毒曝露であっても発症に時間がかかる	30
11. 日本神経学会の回答に対する意見	31
① IPCS 環境保健クライテリア 101 の限界	31
② 平成 3 年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(I)の誤り	33
③ 遅発性発症をめぐる日本神経学会の回答は医学の根本から逸脱している	34

はじめに

本意見書は、平成30年5月7日付で環境省から日本神経学会に出された「メチル水銀中毒に係る神経学的知見に関する意見照会（回答依頼）」に対する同月10日付の日本神経学会の回答「メチル水銀中毒に係る神経学的知見に関する意見照会に対する回答」について、私の意見を述べるものである。

なお、私の意見の多くは、既に水俣病診断総論2016 [1]を含む他の意見書や論文等で述べており、本意見書はそれらに補足説明を加えるものである。

1. 慢性水俣病の診断に要求される専門性について

1. 要求される専門性は疾患ごとに異なること

一般論として、ある疾患の診断を行う場合、その疾患に関する知識と臨床経験は重要である。そのような意味で、神経疾患の診断において、疾患に関する知識と臨床経験を有する神経内科専門医の方が、そうでない医師よりも的確に診断しうる場合がありうる。

しかし、実際には、少なからぬ神経疾患の診療（診断を含む）を神経内科専門医以外の医師が行っている。世の中には、数多くの脳血管障害、神経系の腫瘍性・炎症性・外傷性・中毒性・代謝性の疾患、末梢神経・筋疾患、変性疾患、内科疾患に伴う神経障害等が存在するが、脳血管障害、糖尿病性末梢神経障害、頭痛などは内科やリハビリテーション科の医師が診療をおこなうことが多く、骨・関節疾患に伴う神経障害は、整形外科の医師が診療をおこなうし、多くの内科医が日常的に診療しており、すべての神経疾患を神経内科専門医が診断・治療をしているわけではない。

水俣病診断総論2016 [1]でも紹介しているが、2010年時点で水俣市の神経内科専門医は私を含めて5名であり、そのうち2名は、国立水俣病総合研究センター勤務の医師であり、私たちのように日常的な外来病棟業務をおこなっているわけではなく、実質3名であった。この3名で水俣市における神経疾患患者全員の診療など不可能である。天草市、上天草市、芦北町、津奈木町の周辺市町においても実質的に神経内科医は0~1名と考えられる。

日常的に症例数が多く、他科でもみることの多い神経疾患についてはその病態が明らかにされ、診断基準や鑑別すべき疾患等が明確になっていることから、疾患によっては特別な専門性を有していなくても診断や治療を行うことが可能である。

逆に、神経内科専門医であっても、その疾患がどのような症状、所見、検査結果等をもたらすのかという疾患に関する情報が不十分な場合には、診断や治療を行うことは困難となる。

このように、神経疾患の診断に要求される医師の専門性は、疾患に関する情報に応じて、疾患ごとに異なるのである。

そして、血管障害、変性疾患、腫瘍性、炎症性疾患などの、個々の患者の体質や生活習慣などに起因する通常の神経疾患とは異なり、地域全体が汚染されることによって発症する中毒性疾患においては、基本的に、病因物質に曝露された人々全体を調査することによりその症候を分析していく必要がある[2]、高濃度曝露から低濃度曝露まで、多彩な症候が存在することを想定しておかなければならない[3]。

魚介類を介したメチル水銀中毒である水俣病の診断をするためには、そのようなメチル

水銀の曝露を受けた人々の症候等の情報を得て、曝露のない人々の症候等と比較しつつ、その病態を明らかにすることが極めて重要である。

2. これまでに明らかにされてきた水俣病の病態

1956年、細川一医師は水俣病30例の報告を当時の厚生省に提出した[4]。この報告では、水俣病の症候には一定の枠にはめられない多様性があることが示されている。

その後、徳臣晴比古医師、武内忠男医師らは、水俣病の病因物質をメチル水銀と確定した[5][6]。その病因物質の究明にあたって重視されたのはハンター・ラッセルの報告であり、種子消毒剤工場の労働者4例の示した共通症状である感覚障害、運動失調、求心性視野狭窄、構音障害、難聴の5徴候が重視された。なお、ハンター・ラッセルの報告でも、4例とも深部感覚や立体覚などの感覚障害は認められるものの表在感覚は正常とされていたり、難聴は4例中2例しか認められなかったりしているなど、5徴候全てを呈しているわけではなかった。

1966年、椿忠雄医師は、新潟水俣病26例の主要症状を、表在知覚異常（四肢末端及び口周囲）91%、聴力障害69%、指鼻試験および膝踵試験稚拙41%、深部知覚障害38%、言語障害35%、求心性視野狭窄33%、歩行障害31%などと報告した[7]。そして、水俣病の診断基準に関して、阿賀野川の川魚の多量摂取等に加えて、感覚障害、求心性視野狭窄、聴力障害、小脳症候の臨床症候を基本としつつ、これらの4症候をすべて具備しなければならないわけではないこと、また感覚障害は最も頻度が高く、特に四肢末梢、口周囲、舌に著明であることを重視すべきであると結論づけた[8]。

1971年から1973年にかけて、熊本大学第二次研究班は、濃厚汚染地区とされた水俣、汚染の疑いのある地区とされた御所浦、汚染と無関係と思われる地区とされた有明町について、健康調査と住民検診を行った。その結果、水俣地区に四肢末梢優位の感覚障害や口周囲の感覚障害が圧倒的に多くみられたほか、感覚障害だけの症例の存在も報告された[9]。

1973年、原田正純医師は、水俣病には重症例から軽症例までさまざまな病態が存在することを報告し[10]、病像とメチル水銀量との関係をピラミッドモデルで模式化した。

1971年以降、民間医師によって結成された「公害をなくする県民会議医師団」は、藤野紘医師らが中心となって、汚染地域である芦北町女島、水俣市茂道、津奈木町赤崎などを対象として住民検診を実施した。また1975年には、不知火海南部に浮かぶ鹿児島県桂島の住民について成人全員の一斉検診を行った。これらの住民検診の結果、汚染地域には視野狭窄や運動失調などのハンター・ラッセル症候群をすべて有する者から、四肢末梢優位の感覚障害のみの症例まで、メチル水銀曝露の程度等に応じて連続的な重症度をもって存在することが報告され、感覚障害のみの症例が存在することも示された。1976年には、桂島調査のコントロール地区として加計呂麻島の住民検診を実施し、コントロール地区には四肢末梢優位の表在感覚障害を有する者は比較対照者33名中に1名も確認されなかったことが報告された。これらの医師団の調査結果から、桂島の住民は、コントロール地区と比較して、感覚障害、運動失調、視野狭窄等の症状が極度に多いことが示された[11]。

以上の調査研究等によって、県民会議医師団において、メチル水銀に汚染された魚介類を摂取し、四肢末梢優位の表在感覚障害を有する者は、水俣病と診断するという診断基準が確

立した。

この診断基準が正しいことは、1997年の津田敏秀医師の意見書 [12]や1998年の日本精神神経学会の見解[13]によって疫学的にも裏付けられている。

また、2015年から2017年にかけて医師団を中心とする新有病率調査実行委員会が実施した天草市河浦町宮野河内、上天草市姫戸町、長島町における有病率調査では、コントロール地域である鹿児島県大和村と比較した結果、天草・長島地域においても四肢末梢優位または全身性の表在感覚障害がメチル水銀に起因する確率は非常に高いことが示された [14] [15] [16]。

水俣病診断総論 2016 で述べたように、口周囲の表在感覚障害、求心性視野狭窄についても原因確率から、メチル水銀の曝露を受けた人にこれらの徴候が認められればこれらの徴候はメチル水銀に起因する確率が非常に高いことが疫学的に裏付けられている。舌の二点識別覚障害については、疫学による定量的な検討はなされていないものの、各種の調査結果 [17]から、メチル水銀の曝露を受けた人々の症候として特異的であることが示されている。

以上から、共通診断書で採用された診断基準 A ないし E が認められる場合には、水俣病と診断できるというのが、現在の水俣病の病像の到達点 [1]である。

3. 昭和 52 年判断条件について

これに対し、現在の水俣病認定審査会は、1977年（昭和 52 年）に発出された環境庁環境保健部長通知（以下「昭和 52 年判断条件」という）に基づいて、水俣病の認定を行っている。

しかしながら、以下のとおり、昭和 52 年判断条件を慢性水俣病の診断基準とすることは、医学的根拠がなく、誤りである。

① 昭和 52 年判断条件の策定経緯

水俣病の判断条件については、昭和 52 年判断条件の前に、1971年にいわゆる昭和 46 年判断条件が発出されている。昭和 46 年判断条件は、後天性水俣病の主要症状を「求心性視野狭窄、運動失調（言語障害、歩行障害を含む）、難聴、知覚障害」などとし、これらの「症状のうちいずれかの症状がある場合において、当該症状のすべてが明らかに他の原因によるものであると認められる場合には水俣病の範囲に含まないが、当該症状の発現または経過に関し魚介類に蓄積された有機水銀の経口摂取の影響が認められる場合には、他の原因がある場合であっても、これを水俣病の範囲に含むものであること」とされ、さらに当該症状が「有機水銀の影響によるものであることを否定しえない場合」には、これを当該影響が認められる場合に含むこととされた。これは、基本的にメチル水銀曝露に加えてハンター・ラッセル症候群のうちの一症状でも存在すれば水俣病と認定するというものであった。

その後 1974 年ころから、水俣病認定患者の増加に伴うチッソの補償金負担の増大等を背景として、水俣病認定における判断条件を再検討する動きが強まった。そこで、当時の環境庁は、1975 年に水俣病認定検討会を設置し、熊本、鹿児島、新潟の 3 県の認定審査会の現委員と元委員の 17 名に対し、水俣病の判断条件の検討を委嘱した。この水俣病認定検討会では、昭和 46 年判断条件に記載された「有機水銀の影響を否定し得ない場合」とは具体的にどのような場合であるかが検討対象とされ、それまでの各地の認定審査会において通常

認定すべきである旨の答申が出されていた症候の組み合わせが検討されたとされている。そして、その検討結果を取りまとめ、発出されたものが昭和 52 年判断条件である[13]。

昭和 52 年判断条件は、「症候は、それぞれ単独では一般に非特異的であると考えられるので、水俣病であることを判断するに当たっては、高度の学識と豊富な経験に基づき総合的に検討する必要がある」として、メチル水銀曝露に加えて症候の組み合わせを要求している点に特徴があり、四肢末端ほど強い両側性感覚障害の他に、運動失調、求心性視野狭窄、平衡機能障害、中枢性障害を示す他の眼科又は耳鼻科の症候等の各症候について 4 通りの組み合わせが示されている。これは、昭和 46 年判断条件と異なり、その 4 通りの症候の組み合わせのいずれかに該当することが、水俣病と判断することの条件とされたことを意味する（なお、実際には、これらの症候の組み合わせを有する認定申請者であっても、その多くは認定されなかったことが判明している[18] [19]）。

② 昭和 52 年判断条件には医学的根拠がないこと

このような症候の組み合わせを要求する昭和 52 年判断条件の具体的な作成過程は不明であり、その医学的根拠となる具体的なデータも明らかにされていない[13]。そして、以上のような策定経緯からすれば、昭和 52 年判断条件は、当時の各認定審査会において認定された認定患者に関する情報をまとめたものにすぎず、医学的根拠に基づいて策定されたものではないと考えられる。

慢性水俣病の診断において、昭和 52 年判断条件の求める症候の組み合わせが必要ないことは、当時においても樺医師の 1966 年の報告 [7]と 1976 年の報告 [20]、1971～72 年の熊本大学第二次研究班の調査 [9]、藤野医師の 1971 年の中学生の調査 [21]と 1975～76 年の桂島等の調査[22] [23]などで示されていた。これらの調査によって、メチル水銀の曝露を受けた人々は、対照地区の人々と比較して、四肢末梢優位の表在感覚障害等の症状が極度に多いことが明らかとなり、四肢末梢優位の表在感覚障害を有する者については水俣病と診断できるという医学的根拠が既に存在したのである。

しかし、これらの調査研究の結果は、昭和 52 年判断条件の作成にあたって考慮されなかったことが明らかである。中毒症には重症例から軽症例に至るまであらゆる段階がありうるため、慢性水俣病の病態を解明し、診断をするためには、メチル水銀の曝露を受けた人々を対照群と比較しながら、観察、記録し、そして分析することが不可欠である。ところが、昭和 52 年判断条件の策定にあたってはそれが行われず、その時点における認定審査会が認定した患者の情報だけで、症候の組み合わせが必要とされたのである。

したがって、昭和 52 年判断条件には医学的根拠がない。このことは、疫学の観点からも明らかにされている[12] [13]。

③ 昭和 60 年医学専門家会議の意見について

1985 年（昭和 60 年）8 月 16 日の熊本水俣病第二次訴訟福岡高裁判決は、四肢末梢優位の感覚障害の診断所見しか得られない場合でも、疫学条件が極めて高度と認められれば、それが他疾患によるとの反証がない限り水俣病と推定すべきであると判断し、昭和 52 年判断条件は広範囲の水俣病像の水俣病患者を網羅的に認定するための要件としては厳格に失し

ているとした。

この判決を受けて、環境庁は、昭和 52 年判断条件を見直すべきかどうかを検討するため、同年 10 月、昭和 52 年判断条件を作成した水俣病認定検討会の委員を中心とする当時の日本神経学会の有力メンバー 8 名を委員とする「水俣病に関する医学専門家会議」を開催した。その結果は「水俣病の判断条件に関する医学専門家会議の意見」としてまとめられ、水俣病においては「感覚障害のみが単独で出現することは現時点では医学的に実証されていない。」「四肢の感覚障害のみでは水俣病である蓋然性が低く、その症候が水俣病であると判断することは医学的に無理がある。」として、現行の判断条件で判断するのが妥当であると結論づけられた。

しかし、この医学専門家会議の意見については、委員の人選が昭和 52 年判断条件の医学的妥当性を再検討する上で著しく不適切であったこと、同会議で参照された資料には昭和 52 年判断条件を肯定するデータはなく、むしろ否定的なデータが散見されたこと、同会議は具体的なデータに基づいて問題を考察するという科学の方法論を無視して意見を取りまとめたことから、同意見は机上の空論として厳しく批判されるべきずさんな内容である[24]と指摘されている。

したがって、この医学専門家会議の意見も、昭和 52 年判断条件の作成時と同様に医学的根拠のないものである。

なお、1991 年（平成 3 年）11 月 26 日付で、中央公害対策審議会は「今後の水俣病対策のあり方について（専門委員会報告）」と題する答申を行い、「現在までの研究では、これら判断条件に変更が必要となるような新たな知見は示されていない。」とし、上記専門家会議の意見を直接引用して「四肢末端の感覚障害のみで水俣病とすることには無理がある。」と結論づけている。この平成 3 年中公審答申も、医学専門家会議の意見と同様に医学的根拠のないものである[25]。

④ 感覚障害に関する衛藤論文について

1994 年、衛藤光明医師らは、メチル水銀曝露歴があり、臨床所見として感覚障害のみを呈するもののうち、大脳、小脳及び末梢神経にメチル水銀による一定の障害パターン（鳥距野、中心後回、中心前回、横側頭回の選択的神経細胞脱落、深部小脳顆粒細胞脱落、脊髄知覚神経優位変性性病変）を示したのは、21 例中 2 例（9.5%）のみであったとし、このことは「症候の組み合わせによる診断の正当性を裏付ける結果となった。」と報告した [26]。

しかしながら、水俣病において病理所見と感覚障害との関係を証明した研究はいまだ存在しない。メチル水銀中毒症で四肢末梢優位の感覚障害が起こったときに、必ず中枢神経（脳）に病理所見が確認できるという報告はない。

メチル水銀の中枢神経系への影響機序としては、大脳や小脳皮質等の神経細胞の「間引き脱落」[27]が病理学的に知られている。武内医師らは、メチル水銀による細胞脱落の程度を、第 1 度障害から第 6 度障害までの重症度で分類している。そして、光学顕微鏡で神経細胞が 30%～50%脱落しているものを第 2 度障害、30%以下の脱落を第 1 度障害とし、これらの第 2 度障害以下を「間引き脱落」とした。

このように、病理検査には、神経細胞の脱落が 30%以下の場合には、神経細胞脱落の有無

の判断が極めて困難となる等の限界が存在する。

また、がん細胞を検出する場合と異なり、間引き脱落といわれる神経細胞の脱落を判断する場合には、脱落が非常に進んでいる場合を除いて、客観的な判断は難しく、感度が低いと考えられる[28]。衛藤医師らも、その報告の中では中心後回等においてどの程度の神経細胞の脱落があったのかをまったく示していない。

衛藤医師らが報告している実際の剖検例でも、剖検番号 8607 と剖検番号 8648 については、いずれも生前の臨床所見で水俣病の行政認定を受けていることから昭和 52 年判断条件の症候の組み合わせが臨床的に確認されているはずであるが、剖検結果では大脳も小脳も「病変の程度」は「0」、すなわち病変が確認できなかったとされている[29]。

したがって、感覚障害を生じさせる病変が中枢神経（脳）に存在したとしても、その神経細胞の病変を病理検査で正確に確認することはできないと考えられる。

そして、この衛藤論文は、21 例中 19 例で感覚障害が他の原因であったことを示しているのではなく、感覚障害が起きるほどの中枢神経（大脳）の病変があったとしても、それらを病理所見で確認することはできないことを示していると解釈すべきである。病理所見が確認できないにもかかわらず、メチル水銀曝露を受けた 21 例中 19 例もの症例に感覚障害の所見が認められたことこそが重視されるべきである。このように考えることが、感覚障害のみの症例が多数観察されている前記の熊本大学第二次研究班の調査結果や藤野医師による桂島の調査結果、そして私がこれまで行ってきた検診の結果等と整合的である。

なお、この衛藤論文では、症例 12（剖検番号 8633）はメチル水銀による一定の障害パターンが認められなかった症例に分類されている[26]が、別の論文では、同症例（剖検番号 8633）は解剖によって、大脳・小脳に水俣病の所見が認められたと記載されている[29]。このことは、メチル水銀による一定の障害パターンを示したものは 2 例ではなく 3 例であった可能性を示しており、衛藤論文がずさんなデータ分析に基づいて作成されていることを示唆している。

また、この衛藤論文に対しては、疫学の観点から、9.5%という数値は陽性反応的中率を示しており、衛藤医師らは「1-陽性反応的中率」を「1-特異度」（偽陽性率）と取り違えていると指摘し、この論文は昭和 52 年判断条件の是非の判断に役立つものではないとの批判もなされている[28]。

いずれにしても、この衛藤論文によって、昭和 52 年判断条件が裏付けられることにはならない。

衛藤医師は、2004 年にも同趣旨の論文を発表している[30]が、上記と同じ結論を述べるのみで、新たな知見を示したものとはいえない。

⑤ 平成 26 年環境省通知について

環境省は、昭和 52 年判断条件に関して、2013 年 4 月 16 日の水俣病認定に係る最高裁判決を受けて、2014 年（平成 26 年）3 月 7 日付で「公害健康被害の補償等に関する法律に基づく水俣病の認定における総合的検討について」という通知を出した。

この通知では、「感覚障害や運動失調といった水俣病にみられる個々の症候は、それぞれ単独では一般に非特異的であると考えられ、その一つの症候がみられることのみをもって

水俣病である蓋然性が高いと判断するのは困難である。」という前提を維持し、症候の組み合わせが認められない場合の検討について、1991年（平成3年）11月26日の中央公害対策審議会の答申を根拠として、さまざまな考慮を要求している。

しかしながら、平成3年中公審答申に医学的根拠がないことは前記のとおりであり、この環境省通知は、慢性水俣病の病像の現実とはかけ離れた内容になっている。この点については、私の水俣病診断総論2016年版で詳述した[1]。

したがって、この環境省通知も、昭和52年判断条件と同様に医学的根拠はない。

4. 感覚障害の所見について

① 水俣病を知り、それを念頭に置いていることが重要であること

慢性水俣病は、診断基準AないしEによって診断することが可能であり、その診断にあたって昭和52年判断条件に記載された「高度の学識と豊富な経験に基づき総合的に検討する必要」はない。

他方で、その診断をするための神経学的検査は、被検者の主観的な応答に依らざるを得ない点で、客観性、正確性を保つことが難しいと指摘されることがあり、とりわけ感覚検査についてはそのような趣旨の記載が神経学の教科書にもみられる。この点から、水俣病の診断にあたっては、神経学に習熟した神経内科専門医による診察が必要だとの意見がある。

しかしながら、水俣病にみられる神経所見を適切にとることができるかどうかは、神経内科専門医かどうか問題なのではなく、水俣病を知りそれを念頭に置いているかどうかという問題である。慢性水俣病における神経所見では、軽症から重症まで多くの症例が存在する。現在の慢性水俣病のほとんどはハンター・ラッセル症候群すべてを備えているわけではなく、神経障害の重症度は様々である。診察医が、水俣病の感覚障害が中枢性の感覚障害であり、感覚障害や失調等も軽症から重症まで様々であるということを念頭に置かなければ、慢性水俣病の神経所見は見逃されてしまうであろう。

この点に関して、神経疾患の診断は原因診断と局在診断から総合診断が導かれるとされ、メチル水銀中毒症における感覚障害について局在診断をするためには、その責任病巣をみるのが重要であるという意見がある。しかしながら、メチル水銀中毒症における感覚障害の責任病巣について明確なコンセンサスが書いてある教科書はない。私たち医師団を含め、水俣病の診療にかかわっている医師であれば、現在の慢性水俣病における感覚障害の責任病巣が大脳頭頂葉皮質にあることを認識していることから、責任病巣について検討することができる。ところが、神経内科専門医の多くはそのような明確な認識を持っているとはいえず、かえって水俣病の診断を誤ってしまう可能性が高い。例えば、四肢末梢優位の感覚障害の責任病巣を末梢神経とってしまう可能性や、体幹と四肢の感覚障害が同程度の全身性感覚障害を見逃してしまう確率も高いといえることができる。

このように、臨床経験の豊富な神経内科の専門医であっても、水俣病を知り、水俣病の可能性を念頭において診察をしなければ、水俣病にみられる神経所見を適切にとり、診断を行うことは困難である[31]。

② 感覚定量化の研究について

私は、1985年に山口大学医学部医学科を卒業して医師となり、1986年から1年間水俣協立病院で医師として働き、3,4年目に他の病院で研修を積んだ後、1989年から再び2年間水俣協立病院に勤務した。水俣協立病院での勤務中に、数多くの水俣周辺地域の患者について、内科疾患を中心に診療をおこなった。その際に高血圧症、糖尿病、高脂血症をはじめ、脳血管障害、消化器、呼吸器、循環器、代謝性疾患、各種感染症、各種悪性疾患など、あらゆる第一次医療で接する疾患を診療してきた。印象的であったのは、通院の主目的は水俣病以外の他疾患であるにもかかわらず、漁業者であるかどうかに関係なく、多くの患者が手足のしびれ、こむら返り、ふらつきなどの水俣病にみられる症状を訴え、さまざまなレベルの感覚・運動系の異常を有しており、そのほとんどは水俣病の認定を受けていなかったということである。水俣周辺地域では地域全体にメチル水銀汚染を受けた人々が存在し、さまざまな重症度を示し、水俣病の症候が人々の生活の中に埋もれていることが推測された。

水俣病は主として神経が障害される疾患であることから、私は神経内科の研鑽を積むことを目的に、1991年から2年間、東京都文京区の順天堂大学脳神経内科で研修を受けた。そこでは、パーキンソン病などの変性疾患、脳血管障害、腫瘍性疾患、脱髄疾患、筋疾患、髄膜炎、膠原病に伴う神経障害など、多くの神経疾患を経験することができた。神経内科分野では、各神経系の機能を診察で区別できる方法が（程度に差はあるものの）存在する。そのため鑑別診断が重視され、ある疾患を疑ったとしても、同様の神経症候を示す他疾患が存在し、かつその疾患への類似性が高く、両疾患が重複する可能性がないあるいは少ない場合には、他疾患の存在でもって当該疾患を否定するという手法がとられていた。神経疾患には希少なものが少なくなく、このような手法はうなずけるものであった。もっとも、水俣病などの環境汚染に起因する神経疾患を経験することは皆無であった。私は、順天堂大学での研修期間中に神経内科の専門医資格を取得し、1993年5月に水俣協立病院に帰任した。

その後、水俣病に関してデータを得やすいものから取り組もうと考え、不知火海沿岸地域住民に多くみられるこむらがえり（からすまがり）の頻度について、水俣協立病院の外来受診者にアンケートをとることを始めた。そして1994年に、外来患者を「認定者」、「特別医療事業対象者」、「その他の患者」に分けて分析し、熊本市内の医療機関に通院する患者と比較して、こむらがえりの発症時期、頻度、発症部位などを分析した[32]。その結果、水俣の患者では、こむらがえりの頻度が異常に高く、上肢や体幹など、下肢以外の部位にみられることも多く、「認定者」と「特別医療事業対象者」では、その発症時期や頻度にほとんど差がないことも判明した。

こむらがえりの調査は、その後も1971年に藤野医師らが調査対象とした袋中学校の元生徒（1997年）と非汚染地域（1998年）を比較して行い、その結果は、第5回水銀国際会議（リオ・デジャネイロ）で発表した[33]。その際に、メチル水銀の胎児影響について論争をしていたデンマークのグランジャン医師（当時南デンマーク大学教授、その後ハーバード大学教授）とアメリカのマイヤース医師（ロチェスター大学教授）と会うことができた。

1999年には、こむらがえりだけでなく、他の運動・感覚・知的・精神症状にまで範囲を広げて自覚症状を調査した。その結果、「認定者」と「総合対策医療事業対象者」の間では、症状の出現率が一致することが判明した[34]。個々の患者をみている時は印象でしか分から

ないメチル水銀被曝露者の健康影響の特徴を数値として確認することができ、このような統計学的なデータを示すことが患者の病態をみていく上で重要であるということに気づかされた。

熊本大学解剖学教室の教授であった浴野成生医師は、大脳皮質性感覚障害として二点識別覚などの検査を施行し、メチル水銀汚染地域の患者では全身で同程度の異常値を示すことを見だし、これをメチル水銀中毒における感覚障害が大脳皮質障害に由来することの根拠とした[35]。そして1998年頃、浴野医師と二宮正医師から感覚定量化に関する情報を得た私は、二点識別覚以外にも、von Freyの触毛による感覚、振動覚、位置覚を定量化する方法を、メチル水銀曝露を受けた人々に対して、実際に活用していくこととした。もっとも、感覚検査の定量化は、検査の種類が多くなると、医師や患者の負担が大きくなる。そこで私は、実際の現場で効果的にデータを取得できる方法を用いて、可能な限り、二点識別覚以外にも、von Freyの触毛による感覚、振動覚、位置覚の定量的検査を行うようにした。

このように感覚検査を数値化すると、患者の重症度が分かりやすく、病態解明の手がかりとなる。しかし、数値化された検査法が従来からの感覚の診察方法と比較して、全面的に優れているとは限らない。そのため、私は、従来から行われている筆による触覚検査の結果と定量的感覚検査の結果とを比較することも行った。その結果、それぞれの悪化の程度は全体としては平行しているが、個人差もあるということが分かった[36]。また、二点識別覚が正常範囲内でも、筆による触覚検査では異常が見いだされる場合も少なくないことが判明した。浴野医師の研究によって、慢性メチル水銀中毒症の感覚障害の責任病巣が大脳皮質にあることは明らかにされたが、私は、更に多く症例でより多くの検討をすることになった[37]。

その後、知覚心理学の分野で、心理物理学（精神物理学）の手法を用いてさまざまな感覚閾値を求める方法があることを知り、2000年5月に静岡理工科大学の宮岡徹助教授（当時）と会い、皮膚の触覚メカニズムや触覚閾値の求め方を学んだ。このときに宮岡助教授が行っていた精密研磨紙を用いた微細粗さ検査をメチル水銀被曝露者に応用して、2000～01年にデータをとった。ロチェスター大学のマイヤース教授にこの研究データを論文化するための指導を受け、2004年、私の最初の医学論文として発表した[38]。

なお、このような定量的検査も被検者の返答に依存するなどの理由で、神経所見としては意味をなさないという意見がある。しかし、慢性水俣病を診断するために何ができるかということは一切述べずに、その問題点ばかりを取り上げる批判には意味がない。データというものは必ずしも現実を100%反映しているとは限らない。しかし、新たな手法があればそれを実践し、病態の解明や診断に到達しようという態度が、通常の医学のあり方である。

2004年の関西訴訟最高裁判決の後、数多くの住民が水俣病の検診を受けるようになった。医学は、患者や住民からの情報・データによって発展するものである。これまで行ってきた自覚症状、通常感覚検査、感覚の定量化の手法を生かすことになった。そして、2004年の最高裁判決後に水俣病検診を受けた患者の自覚症状、神経所見、定量的感覚障害所見などを受診者の神経系合併症の有無別に分類し、汚染のない非汚染地域住民のデータと比較する研究を行い、その結果は2008年にEnvironmental Research誌に掲載された[37]。この論文によって、汚染地域住民の症候や感覚障害などの病態を明らかにし、その原因を他の神経疾患に帰することはできないことを明らかにした。この研究によって、慢性的なメチル水

銀曝露に起因する感覚障害の責任病巣が主として中枢神経にあることはさらに確実なものとなった。

2004年の関西訴訟最高裁判決以来の10余年において、私たちは1万人以上の住民を検診してきたことから、その結果を解析して2016年10月に発表した[39]。この解析では、メチル水銀曝露を受けた人々は、現在の居住地にかかわらず、ほぼ同様の自覚症状や神経所見の出現傾向を示していた。これは、多数の住民が軽症から重症までさまざまな自覚症状や神経所見を示しているが、その集団としての全体像は、非汚染地域の住民と明らかに異なり、しかも被曝露集団の中でどの集団をとっても自覚症状、神経所見の出現傾向が類似しており、メチル水銀曝露の影響以外にこの現象を説明することはできないということを示している。また、医師の診察によって感覚障害が認められなかった住民においても、メチル水銀中毒症の健康影響が存在することも示唆された。

③ 神経内科専門医でなくても感覚障害の所見をとることは十分に可能である

このように、私は、通常の筆と針の検査に加えて、感覚定量化の研究を行い、1万人以上の住民の検診を通じて感覚障害の所見等について追究してきた。

その結果、通常の筆と針の検査だけでも十分に所見をとることはできることが確認され、さらに定量的検査の結果も考慮することで感覚障害の有無や程度を多角的に評価できることが分かっている。

したがって、水俣病の診断にあたって神経学に習熟した神経内科専門医による診察は必要ではなく、水俣病を知りそれを念頭においていれば、神経内科専門医でなくても感覚検査の所見をとることは十分に可能である。

5. 慢性水俣病の診断に要求される専門性

以上のとおり、昭和52年判断条件には医学的根拠がなく誤りである。慢性水俣病の診察・診断にあたっては、神経内科一般に対する豊富な臨床経験と神経学的知識は必要ない。

また、慢性水俣病にみられる症状や臨床所見が非常に特徴的であり、診断基準は明確であって、神経内科専門医でなくても感覚障害の所見をとることは十分に可能である。

したがって、慢性水俣病において、具体的にどのような所見に注目し、どのような疾患を考慮すべきであるかが分かっているならば、その診断は可能である。診察の際の注意事項を認識し、主たる類似疾患に関する知識等があれば、慢性水俣病は決して診断の困難な疾患ではない。

6. 日本神経学会の回答に対する意見

環境省の意見照会に対する日本神経学会の回答では、「神経系疾患の診断は、医師であればだれでもよいという訳ではなく、神経学に習熟した神経内科専門医による神経学的診察が必要である。」とされている。

しかし、専門性がどの程度要求されるかは疾患ごとに異なっている。個々の神経系疾患の特徴を考慮することなく、すべての神経系疾患の診断について神経内科専門医による神経学的診察が必要とすることは誤りである。とりわけ慢性水俣病の診断にあたっては、神経内

科一般に対する豊富な臨床経験と神経学的知識は必要ない。

したがって、神経内科専門医による神経学的診察を要求する必要はない。

II. 慢性水俣病にみられる症候の変動について

1. 中枢神経に器質的病変が生じた疾患であっても、神経症候は変動しうる

そもそも中枢神経系の疾患では症状や所見の変動がないということとはできない。症候にしてもどの程度の可逆性と不可逆性が存在するか、それが短期間の経過中に起こるにしても、長期間の経過中に起こるにしても、変動があるかどうかは、その疾患とその時々の人々の具体的な状況に依存する。あらゆる中枢神経疾患において症候の変動はありうるものであり、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、レヴィー小体病、二硫化炭素中毒症、一酸化炭素中毒症などで確認されていることである。

当然のことながら、広範囲の脳梗塞のように、神経系の働きが廃絶している場合は、神経機能が喪失した部分については症候の変動はほとんどないと言えるだろうが、後に述べるように、慢性水俣病においてみられる神経細胞の間引き脱落や、細胞死に至る前段階での神経機能低下において、異常症候が変化なく続くと決めつけてはならない。

健常人であったとしても、体調によって自覚症状や身体所見は変化しうる。神経所見もその所見の種類にもよるが、特に正常と異常の境界が曖昧でありうるものについては、所見が変わることは皆無とは言えない。健常者でバビンスキー反射が出ることはまずないだろうが、片足立ちの安定性がその時の体調等によって変化することはありうることである。慢性水俣病の人々は軽症から重症までさまざまであるが、どのような疾患であっても、特に神経機能が廃絶していない軽症～中等症者においては、症候が変動することはありうるという前提で観察をする必要がある。

一般的に、神経症候の有無や程度の再現性が、その症候の存在の確実性をより高めるということはできる。しかしながら、慢性水俣病ほど、数多くの神経症状と神経所見が、連続的な重症度で存在しうる神経疾患はないと思われる。このように、神経系の自覚症状と神経所見が正常からさまざまな程度の異常まで連続的に分布しうる上、後に述べるようにその多くが遅発しうる疾患においては、一時点での症候が無いからといって、その前後で健康影響は全く無いと判断してしまうことなく、慎重に判断されなければならない。そして、これまで病態が解明されていない疾患については、さまざまな前提（「定説」）を取り払い、現実のデータを調べていくことが必要である。重要なのは、実際の被曝露者の症候の変動を観察し記録するということである。

私自身も、変動性というものについて興味を持って研究[40]を行っている。

2. 症候変動が有りうるかどうかは、メチル水銀被曝露者を観察してわかるもの

メチル水銀曝露を受けた人々に症候が変動する例が多いというのは、私たちも経験している臨床的事実である。私自身の経験でも、2回以上診察を行った場合、2回とも感覚障害の範囲が同じ、失調症状の程度がまったく同じという人のほうが少ないと言える。臨床医学

においては「観察」が非常に重要であり、メチル水銀被曝露者における臨床症候の観察をすることなしに、症候の変動性があるかどうかを断定することはできない。

変動したとしても、両者とも異常所見であるならば、何らかの異常が存在すると考えるべきであるし、一度正常所見であったからと言って、所見の意味を直ちに否定すべきではない。その症候の全体の変化を見ながら、その異常の程度を判断していくことになる。

例えば、四肢末梢優位の感覚障害と診察された人が、その後に全身性感覚障害と診察されたこともあるし、逆に感覚障害の範囲が狭くなったりすることもある。重要なのは、一度でも障害があったならば、その所見を無しと決めつけない態度である。

3. 1960年代までの水俣病症例における症候変動

実際のメチル水銀中毒症例、水俣病症例について、水俣病公式確認直後の1957年の熊本大学第一内科の報告では、「本病に特有なことは何れの例に於いても remission (寛解…症状が改善すること) をともなっていることであり、精神障害にしても全く常人の如く応答し振舞う時期があるかと思えば狂人の如き状態に陥入る時期があり、又神経学的方面に於ても運動失調、震顫等が極めて顕著で歩行すら出来ない時期があるかと思えば、一見常人に近い様に行動する時期も認められる」[41]とされている。

熊本大学神経精神科によって1961年から1968年にかけて4～8年間観察された経年的変化によると、神経症状は、軽快、不変、悪化の何れもあり、以下のように記載されている。

「共同運動障害の中の手指の運動拙劣(36例から25例に減少)・失調性歩行(32→24例)、Romberg 徴候(27→19例)、自律神経症状(37→24例)、巢症状(16→9例)ことに立体失認(15→9例)などがある。消退例数の少ないすなわち消え難い症状には、構音障害、求心性視野狭窄、知覚障害、運動過多(20→17例)、病的反射、原始反射、難聴などがある。逆に例数の増加のみられた症状があり、深部知覚障害(14→17例)、錐体外路症状、筋緊張低下(19→27例)、粗大力低下などがこれに属する。症状の変化としては、上記の消退・新たな発生の外、程度に関しての軽快と増悪とがある。軽快・増悪が、共同運動障害においてはそれぞれ21例と2例、錐体外路症状においては11例と1例、構音障害においては2例と3例、自立神経症状においては13例と0例にみられた。」[42]

これによれば、約4～8年間の間に、共同運動障害、構音障害、自立神経症状、知能・性格障害などが、増悪、不変、軽快、消退とさまざまな変化を示しており、その変化の傾向も年齢によっても個々人によっても異なっている。

表Ⅱ-1. 1960年代の症例における神経症状の経時的変化[42]

表 3 発病年齢と症状の変動					
	発病年齢	増悪	不変	軽快	消退
共同運動障害	1—15	0	3—11	6—11	2—11
	16—45	0	4—14	10—14	0
	46—72	2—13	6—13	5—13	0
錐体外路症状	1—15	0	4—10	5—10	1—10
	16—45	0	7—12	3—12	2—12
	46—72	1—14	9—14	3—14	1—14
構音障害	1—15	1—8	6—8	0—8	1—8
	16—45	0	9—13	2—13	2—13
	46—72	2—13	11—13	0	0
自律神経症状	1—15	0	4—11	2—11	5—11
	16—45	0	5—13	5—13	3—13
	46—72	0	4—13	6—13	3—13
知能障害	1—15	0	9—12	2—12	1—12
	16—45	0	12—14	1—14	1—14
	46—72	2—14	12—14	0	0
性格障害	1—15	6—12	9—12	2—12	0
	16—45	0	12—14	1—14	0—14
	46—72	5—14	8—14	1—14	0

前の数字は各症状の例数，後のはその被検例数

4. 内野・荒木医師の報告

内野誠医師・荒木淑郎医師の論文には、100例の水俣病認定患者の病態が記載されており、2回以上診察された77名中63名（81.8%）で感覚障害の分布や程度が変動していた[43]とされている。

メチル水銀中毒における感覚障害では、重症例では全身に感覚障害が出現し、軽症例では四肢末梢優位にそれを認めることが多い。しかし、全身性感覚障害も四肢末梢優位の感覚障害もいずれも感覚野全体がメチル水銀によって障害されて起こっている症状であり、より軽症になると、体幹あるいは体幹に近い部分の四肢の感覚障害が認められないか、確認されにくいということである。したがって、診察時に、四肢のどの部分（上腕～前腕～手指、大腿～下腿～足趾）から末梢の感覚障害が認められるかが、診察のその時々で変化しうるといふことは、むしろありうることと考えるべきである。

1997年に、内野医師が報告した認定患者、非認定患者の各種神経障害の有症割合をみると、認定患者、非認定患者のいずれにも症候の変動が見られる（表Ⅱ-2）[19]。そして、非認定者のほうが有意な変動を示している（データの横に*、**、***のマークが付いていることで分かる）。非認定者の多くは、失調（協調運動障害、起立歩行障害）、感覚系の障害が高度にみられており、健常者や他の疾患集団ではみられない異常値である。これら非認定者のかなりの人々が水俣病であった可能性が非常に高いことを示している。

表II-2. 認定者、非認定者の神経症候の有症割合[19]

神経症候	非認定者					認定者	
	総数	前期	後期	初診	終診	初診	認定時
	(n=947)	(n=451)	(n=496)	(n=468)	(n=468)	(n=49)	(n=49)
脳神経	%	%	%	%	%	%	%
視野障害	59	54	64 **	42	66 ***	32	66 ***
眼球運動障害 (SPM)	29	29	29	20	36 ***	17	17
眼振	6	8	4 *	3	6	0	3
聴力障害	82	82	81	72	75	65	74
言語障害	11	15	7 ***	10	6 *	10	10
運動系							
上肢筋力低下	34 **	37	31 *	30	26	28	15
下肢筋力低下	58 **	64	53 **	47	54 *	35	37
筋萎縮	10	8	10	5	8	4	6
筋ト-ス 正常	84	84	85	91	87	92	90
痙性	8	8	7	4	6	4	8
固縮	7	6	7	4	5	2	2
低下	1	1	1	0	2	2	0
振戦							
静止	13	13	14	10	8	12	6
体位	27	27	27	20	21	20	24
企図	13	17	10 **	14	5 ***	8	4
協調運動障害							
アジアドコキネーシス	22 *	30	15 **	19	12 **	24	37
指鼻試験障害	17	24	12 ***	17	7 ***	23	23
動作緩慢	34 *	42	27 ***	18	38 ***	30	50 *
膝踵試験障害	25 ***	33	17 ***	21	9 ***	34	54 *
動作緩慢	34 ***	45	23 ***	21	35 ***	40	70 **
脛叩き試験障害	28 ***	38	19 ***	24	11 ***	43	61
動作緩慢	35 ***	48	23 ***	21	37 ***	41	70 **
OKP	45	45	44	35	49 ***	48	48
起立歩行障害							
両足起立障害	15	15	15	8	11	9	19
片足起立障害	55 ***	65	47 ***	42	48	43	80 ***
ロンベルグ徴候陽性	21	22	20	13	12	18	27
普通歩行障害	34	38	30 **	23	28	25	35
継足歩行障害	50 ***	65	36 ***	42	37	56	77 *
感覚系							
触覚 正常	12 *	2	20 ***	19	10 ***	14	2 *
手袋靴下型	35 ***	32	39 **	33	52 ***	31	66 ***
四肢全体型	6	7	4	6	5	4	4
sea level型	6	8	5	6	5	4	8
四肢+顔面型	5 **	9	2 ***	6	3 *	10	14
四肢+半身型	2	3	2	2	1	0	0
全身型	9	16	4 ***	10	9	18	6
その他	24 ***	23	24	17	14	18	0 **
痛覚 正常	11 *	2	18 ***	19	9 ***	8	0 *
手袋靴下型	32 ***	29	36 **	30	49 ***	29	62 **
四肢全体型	5	6	5	6	5	6	6
sea level型	12	7	4	6	5	1	10
四肢+顔面型	7	10	5 **	7	4	16	14
四肢+半身型	4	3	1	2	1	0	0
全身型	11	18	4 ***	12	11	18	8
その他	26 ***	25	27	18	16	16	0 **
振動覚障害	62	72	53 ***	48	58 **	60	65
反射系							
上肢 正常	69	66	72 *	77	77	78	76
低下・消失	16	15	16	15	12	12	20
亢進	15 **	19	12 **	9	11	10	4
下肢 正常	48	40	54 ***	62	55	60	47
低下・消失	28 *	30	27	23	31 *	20	43 *
亢進	24 ***	30	19 ***	17	14	20	10
病的反射陽性	4	6	2 **	3	2	2	2

非認定者総数、後期、終診、認定時の右肩の(*)は各々認定時、非認定者前期、初診、認定者初診との間の χ^2 乗検定による有意差を示す

*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001

5. 水俣病認定審査会資料における症候の変動例

水俣病認定審査会でも症候の変動例が経験されている。「水俣病認定審査に係る判断困難な事例の類型的考察に関する研究（平成 3 年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書）」では、「水俣病認定審査において、要因は症状の変動を示すことにより水俣病り患の有無の判断困難な事例が生じている。水俣病の主要症状はメチル水銀中毒による中枢神経系の障害に基づく症状であるため、原則的には、左右対称性で大きな変動を示すことはないと考えられるが、現在の水俣病認定申請者には症状の変動を示す事例が多く、それらの変動を示す症状がメチル水銀の影響によるものか否かの判断が水俣病認定審査を行うためには必要である」[44]と記載されている。

「現在の水俣病認定申請者には症状の変動を示す事例が多く」ということは、メチル水銀曝露を受けた人々にそのような症状の変動を示す事例が多いということである。なお、「水俣病の主要症状はメチル水銀中毒による中枢神経系の障害に基づく症状であるため、原則的には、左右対称性で大きな変動を示すことはないと考えられる」というのはこの報告書の執筆者の意見に過ぎない。既に述べたとおり、メチル水銀被曝者における臨床症候の観察をすることなしに、症候の変動性があるかどうかを断定することはできない。そして、「症状の変動を示す事例が多い」ということは、症候の変動性があることを示しているというべきである。

また、「水俣病認定審査に係る判断困難な事例の類型的考察に関する研究（昭和 52 年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書）」においては、2 回以上の診察記録がある例が 3 例紹介されており、1 例目 70 代男性、2 例目 50 代女性、4 例目 30 代男性はいずれも感覚障害の範囲が異なっており、感覚障害の範囲の変動を示す強い証拠といえる[45]。

このように、水俣病認定患者と水俣病認定申請者のいずれにおいても、症候の変動する例が多数あったことは明らかである。

6. 日常生活動作の障害と神経症候の関係

環境省の意見照会に対する日本神経学会の回答では、症候の変動性を検討する際に、日常生活動作との関連についても言及し、「何ら日常生活動作の障害がみられない場合は、中枢神経系の器質的病変の有無の判定は、慎重に行う必要がある」と述べている。

しかしながら、神経疾患の評価の際、神経所見と日常生活動作の評価はそれぞれ独立してなされるものである。通常の臨床場面で、ある糖尿病の患者が、支障なく歩くことができ、日常生活動作に問題がないからと言って、その人に確認された糖尿病性末梢神経障害による下肢の軽度の感覚障害の神経所見は信頼できないとして無視されることはありえない。

また、メチル水銀被曝者でも、診察場面で片足立ちや一直線歩行をさせると明確な異常がみられるのに、普通歩行は一見正常で日常生活動作は自立している場合がある。これは感覚性失調によると思われる神経学的異常であるが、通常、神経所見の診察時にそのような所見は無視せよなどという主張がなされることはありえない。

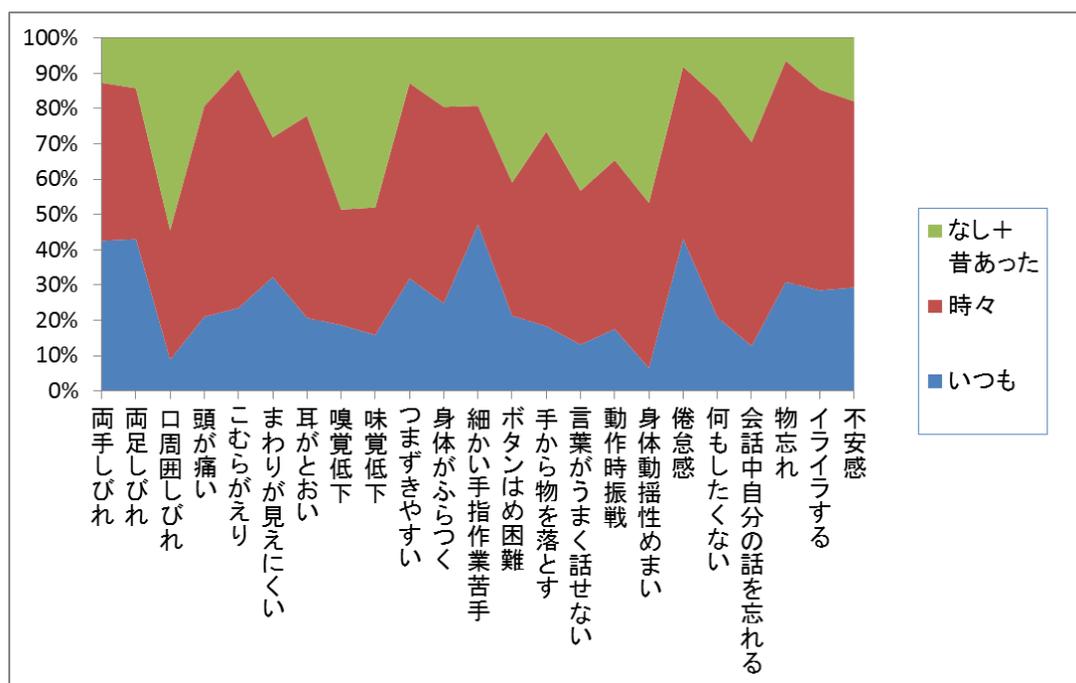
なお、水俣病診断総論 2016 で記載したように、慢性水俣病における自覚症状と神経所見は、重症者では一致することが多いが、軽症～中等症では「つまずきやすい」とか「手に持

ったものをおとしてしまう」という自覚症状があっても、診察場面では必ずしも運動失調所見が陽性にならないことがある。このような場合、とにかく歩行可能であれば歩行については「自立」とするのか、つまずきやすいということを「要介助」と評価するのかは、評価者に任されており、その評価の仕方によって、日常生活動作の程度が異なって評価・解釈される可能性がある。

慢性水俣病のような連続的な重症度を示しうる疾患においては、軽症の場合、症候が明確でないこともありえる。日常生活動作の障害は軽度であるかもしれないが、それは医学的にその症候を無視してよいということには決してならない。慢性水俣病においては、症状の発症や進行は極めて緩徐であり、いつ発症したかを本人が明確に回答できないこともしばしばある。このような症例では、発症時期には日常生活動作は自立していることがあっても不思議ではない。

図Ⅱ-1は、2009年大検診における、メチル水銀被曝露者の自覚症状のパーセンテージを表したものであり、青色の部分、いつもある症状の割合、エンジ色の部分は時々ある症状の割合を示している。

図Ⅱ-1. 2009年大検診での症候の割合



「時々ある」症状のなかに一般人ではほとんどみられない症状も数多く含まれているが、この割合の分布は、被検者の居住地にかかわらずほぼ酷似した傾向を示している。「時々」みられる症状があったとしても、食事、排泄、歩行というおおまかなレベルでの日常生活動作は問題ないとされてしまうことが考えられる。このような人々の症状がその後悪化していくことも否定できない。

日本神経学会の回答では、「何ら日常生活動作の障害がみられない場合は、中枢神経系の器質的病変の有無の判定は、慎重に行う必要がある」とされ、症候を否定する方向での慎重さが必要とされている。実際にも、これまで数多くの症候を兼ね備えた患者が、熊本県およ

び鹿児島県の水俣病認定審査会で認定申請を棄却されており（2000～2019年に両県で認定された患者は19名にすぎない）、おおまかな日常生活動作が可能であることが症候を否定する要素に使われているということが出来る。

しかしながら、上記の結果を踏まえれば、むしろ、「日常生活動作に障害がみられない場合の症候」であっても、それらを直ちに切り捨てない慎重さが必要であるというべきである。日本神経学会の回答には、慢性水俣病における症候や日常生活動作を研究したデータは示されていない。

問題は、メチル水銀被曝露者の症候や日常生活動作を虚心坦懐に観察してその病態を探っていくことが行われないうまま、日本神経学会専門医を含めた専門家によって、おおまかな日常生活動作が可能であれば、その症候は切り捨てるという行為が一貫して行われてきたという点にある。

7. 画像診断と電気生理学的検査の意味

日本神経学会の回答では、確定診断のために必要とされる画像検査と電気生理学的検査について触れられているが、ここで書かれていることは極めて一般的なことにすぎない。ある神経疾患を診断するために、自覚症状、神経診察、画像診断、電気生理学的検査のいずれの比重が高くなるかは、その疾患の性格によって異なる。

重症の水俣病患者において、MRIなどの画像検査[46]、視覚誘発電位[47]、聴性誘発反応、体性感覚誘発電位[48]などの電気生理学的検査で異常を認める症例が報告されているが、軽症～中等症の慢性水俣病では、異常を認めない[48,49]ことが報告されている。このことは、間引き脱落という慢性水俣病の病理学的特徴からすると、なんの不思議もないことである。したがって、慢性水俣病の確定診断のために、画像検査や電気生理学的検査を実施する意味は大きくない。

なお、日本神経学会として、慢性水俣病の診断において画像検査と電気生理学的検査に意義があると考えているのであれば、それを裏付けるデータを提示すべきであるが、そのようなデータは回答には示されていない。

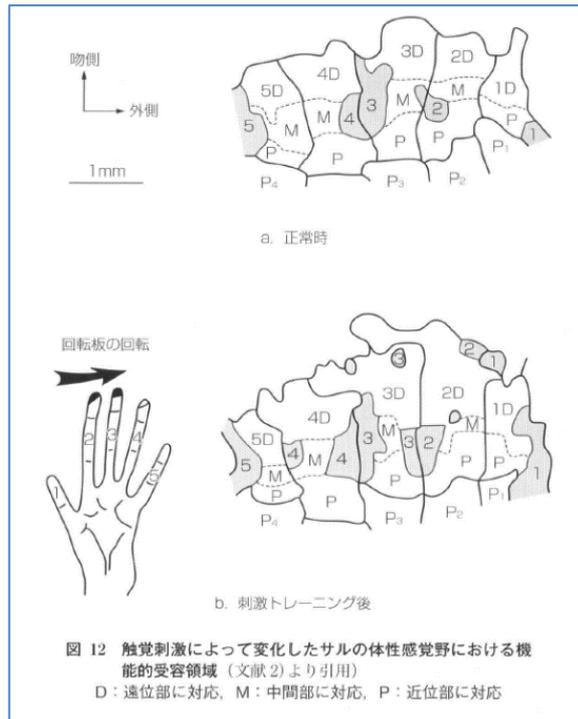
8. 感覚神経系でも訓練による代償は確認されている

日本神経学会の回答では、「運動神経系においては、病変が限局性の場合には訓練（リハビリテーション）によって、傷害を免れた健全な脳部分はその機能を代償して機能が回復する場合がある。しかしながら、感覚神経系には訓練による代償は確認されていない。」と記載されているが、これは明確な誤りである。

そもそも運動に際して、運動と感覚は共同して機能している。リハビリテーションにおいては、運動機能の回復の際にその運動と関連する感覚の変化を伴いうることは、基本中の基本である。感覚入力とその変化なしには運動機能の回復は困難となる。

なお、触覚刺激によって、サルの手感覚野における機能的受容領域が変化することが確認されている（図II-2）[50]。このことは、感覚神経系でも訓練による代償が存在することを意味している。

図 II -2. サルにおける受容野領域の変化



9. 自覚症状の変動性と神経所見の変動性

「日常生活動作の障害と神経症候の関係」の項で示したように、水俣病の自覚症状の多くは、「時々」みられている。「時々」という自覚症状の割合が高いということは、自覚症状が変動することを示している。

このような疾患において、診察所見が変動してはならないという前提が優先されることは、医学的思考判断プロセスとしては不適切なものである。

10. 症状変動に類似あるいは関連する状態

連続的重症度を有する神経機能異常が存在する際、神経障害の有無がいつもある状態とまったくない状態とで明確な区別をもって存在するとは考えられない。その境界域においては、症状がある時とない時の両方が見られる段階というものが存在しうるのは当然である。

特に、多数の神経細胞がネットワークを持って存在する大脳皮質の間引き脱落病変が原因となる疾患においては、そのときの体調やおかれた環境等によって、症状が定常的に出現せず、症状が出たり出なかったりするようなことがあっても何の不思議もない。

心理物理学の分野で明らかにされていることであるが、感覚閾値付近の感覚刺激で、知覚されるかどうかは、複数回の施行で回答が一定せず、確率的に決まってくる領域が存在する。刺激強度が十分に小さい領域ではその刺激は常に知覚されず、刺激強度が十分に大きい領域では常に知覚されうるが、境界領域では、知覚されるか否かが確率的に決まってくるのである[51]。更に、自覚症状のなかには、単純な知覚よりも複雑な認識過程を経て訴えられる

項目もあり、その場合、その境界は更に明確でなくなり、イエスと回答したりノーと回答したりすることが、当然のこととして起こりうる。

同様なこととして、メチル水銀曝露による症状が明らかになっていく過程で、四肢末梢優位の感覚障害がいきなり出現するのではなく、四肢末梢優位が完成する前に、一肢～三肢の障害が出現する段階が存在していたとしても何の不思議もなく、その方が自然である。また、感覚障害があつたりなかつたりする段階が存在しても、それもまた不思議なことではない。これらは長期観察のみならず、短期観察でもありうることである。そのような段階が存在しうるという前提で医学的観察が行われるべきなのである。

このように、境界領域にある状態では、あるなし表現をする検査法を用いる疾患では、症候が変動しているようなデータとして表現されることは十分あり得ることである。

なお医師団では、一般的に、短期での再現性が低いと判断するときは、その所見をとらなにか、その所見を有意とするかどうかについて慎重に判断している。

11. 症候の変動性は、中枢神経組織、脳細胞の構造・機能からも説明可能

日本神経学会の回答では、「神経細胞は病変によって死滅すると、多少は再生することはあっても機能回復するほど再生するとは考えられていない。」、「いったん中枢神経に器質的病変が生じた場合、炎症性疾患や発作性疾患等を除いて、その病変は永続的に存在することとなる。中枢神経の中でも脳（特に大脳や小脳）は部位によって、果たす役割が高度に分化しており厳密に決まっているため、病変が存在する部位に対応した障害が生じることになる。」とされている。

しかし、これまで紹介してきたように、実際の水俣病と診断された患者、メチル水銀被曝露者の症候のなかで、明確な変動性を示したことが数多く示されている。

既に述べたとおり、メチル水銀の中枢神経系への影響機序としては、大脳や小脳皮質等の神経細胞の「間引き脱落」[27]が病理学的に知られている。

このような神経細胞の間引き脱落というのは、脳梗塞のように神経細胞の一定領域全体が虚血によって壊死を起こす場合と異なるほか、変性疾患のように特定の系統の神経細胞（例えば認知機能に関係する神経細胞や運動機能に関係する細胞）がまとまって障害される場合とも異なり、残存細胞による補償機能が働きやすいと考えるのが自然で妥当な考え方である。

神経系には、一部の神経機能が障害されても、他の神経機能をフルに使ってその機能を果たそうとする性質がある。例えば、バランス良く歩くためには、筋力、関節機能、感覚機能、小脳における協調運動機能、視覚などの総合力を使っている。何れかの機能が障害された際には、他の機能を利用あるいは総動員して、その機能を果たそうとするのである。特に、メチル水銀中毒症の様に運動、感覚、認知などの複数のプロセスが様々なレベルで障害されうる状況においては、複雑な補償プロセスとなり、症候も変動しうると考えるべきである。

また、メチル水銀による障害が軽度の際は、細胞の生存に必要なミトコンドリアやDNAの機能が停止しないレベルのメチル水銀で、微小管の破壊が起こることが知られている[52]。この微小管は、神経細胞の軸索や樹状突起の構造や機能を保つ上で重要な細胞内器官であり、このことは、細胞死をきたさない状態で、神経細胞の構造・機能の障害を起こす可能性

があることを示している。また、細胞内メチル水銀濃度が低くなると微小管はまた再生しうることも分かっている[52]。

慢性水俣病において症候が変動する機序としては、以上のような間引き脱落に代表される神経細胞脱落と複数の中枢神経機能による補償、細胞死に至る前段階での神経機能低下とその再生などが考えられる。

12. 日本神経学会の回答に対する意見

以上のとおり、症候の変動に関する日本神経学会の回答は、いずれもメチル水銀曝露を受けた人々の実際の症例を観察したうえで述べられたものではなく、慢性水俣病における症候の変動を否定できる内容ではない。

したがって、少なくとも慢性水俣病に対しては、日本神経学会の回答は適用することができない。

III. 遅発性水俣病について

1. 遅発性水俣病とは

水俣病には、メチル水銀曝露が終了あるいは大幅に軽減したと考えられる時期以降に水俣病の症状が発現したり、あるいは症状が悪化したりするものがあることが多数報告されている。

白川健一医師らは、新潟水俣病発生当時、まったく自覚症状のなかったもの、あるいは全身倦怠感、頭痛、めまい、筋痛、関節痛などの訴えだけで他覚的所見のなかったものに、新たなメチル水銀の侵入がないにもかかわらず、数年の経過で他覚的にとらえられる水俣病症状が明らかになったものを、遅発性水俣病と呼んだ[53]。

もっとも、熊本では、漁獲禁止措置がとられた新潟とは異なり、1968年の排水停止以降もメチル水銀に汚染された魚介類の摂取が継続されたことを考慮する必要があるため、メチル水銀曝露が大幅に軽減したと考えられる時期以降に水俣病の症状が発現した場合を含めて、以下では検討する。

2. 遅発性水俣病の報告例

遅発性水俣病の存在が初めて指摘されたのは、1972年における椿医師の報告である。椿医師は、「追跡検診していくうちに、川魚を食べなくなって数ヶ月、時には年余を経て患者の症状が悪化したり、また症状が出現する例があることが分かった。」と報告した[8]。

その後、1975年には、白川健一医師が、新潟水俣病の発生確認時期である1965年から1966年に神経内科を受診した者について、1972年から1973年に再診察したところ、初診時には、水俣病と関連があると考えられる自覚症状、他覚症状及び他覚所見が認められなかった症例について、6から8年後には水俣病の主要症状を高率（四肢遠位部の知覚障害は91.1%）に認めたと報告している[53]。

藤野医師らは、1977年から1978年にかけて、1971年に熊大第二次研究班の調査を受けた御所浦町の35歳以上の住民のうち304名を再調査したところ、前回調査時より、自覚症

状も神経症状も悪化しており、前回調査時には、8.6%が水俣病と診断されたが、今回は69.7%が水俣病と診断された旨を発表している[54]。

若宮純司医師らは、熊本県と新潟県の水俣病認定患者のうち、審査会資料で四肢末梢のしびれについて、部位と発症時期が明確に記載されている者の発症時期について検討したところ、熊本県認定患者については1968年の排水停止後に、新潟県認定患者については1965年の漁獲販売禁止後に、発症した例がそれぞれ多数存在したことを報告している。その調査対象者の中には少なくとも10年以上の期間を経て発症したケースも認められる[55]。

この他にも遅発性水俣病に関する報告例は多数存在する[56] [57]。

3. 県外移住者についての報告例

藤野医師らは、1978年から1987年にかけて、熊本・鹿児島両県外に転出した不知火海沿岸住民53名の健康調査を実施し、水俣病と診断された42名、水俣病の疑いと診断された2名の自覚症状発現時期について、転出後からの期間は平均7.9±5.6年で、転出後21年以上経過して症状が発現した症例も3例あったと報告している[58]。

4. 2000年代以降の発症・増悪例の報告

不知火海沿岸住民の中には、排水停止から32年が経過した2000年代以降になって水俣病にみられる症候が発症し、あるいは悪化した者が多数存在することも明らかになっている。

2007年4月、環境省が保健手帳交付者と公健法認定申請者を対象に行ったアンケート調査の結果では、水俣病にみられる神経症状の発症時期は、おおむね20年前から最近2年以内と回答した者が5割から6割を占め、20年より前からと回答した者は3割前後しかいなかった[59]。環境省が同時期に行った医師等による面接によるサンプル調査でも、水俣病にみられる神経症状の発症時期は、おおむね20年前から最近2年以内と回答した者が5割から7割を占め、20年より前からと回答した者は2割前後しかいなかった[60]。

重岡伸一医師らは、2004年11月から2005年4月30日までに水俣協立病院および神経内科リハビリテーション協立クリニックにおいて水俣病検診を受診した197名のうち、四肢末梢優位の感覚障害または全身性の感覚障害が認められ、神経生理学的検査、神経放射線検査、採血による精査によっても、これらの感覚障害について水俣病以外の疾患で説明することができなかった189名を調査した。その結果、四肢末梢優位の感覚障害または全身性の感覚障害のみの所見が認められた者について、水俣病公式確認の1956年以前の発症は22例(12%)、チッソの水銀排出停止の1968年以降発症は100例(52.9%)だった。全患者の発症年の平均は1972±14年であり、感覚障害のみの患者の発症年の平均は1978±15年だった[61]。

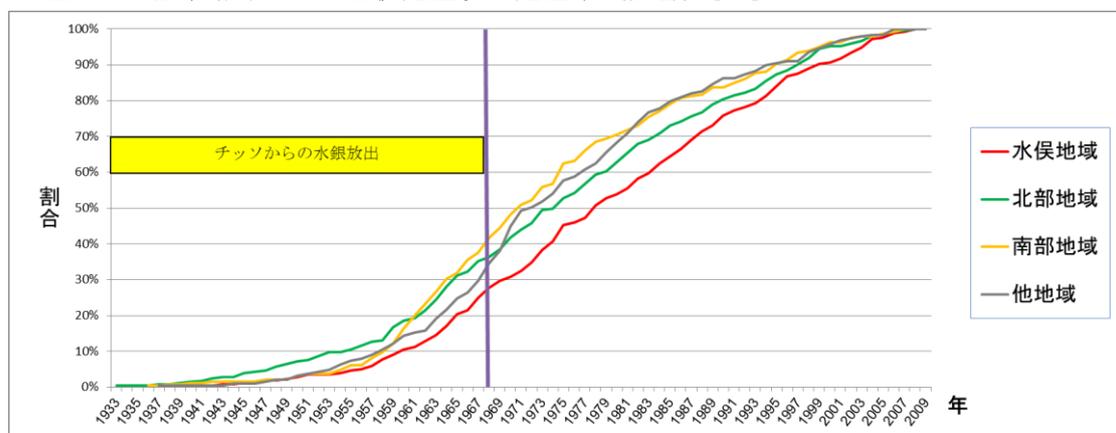
5. 2009年大検診の結果

私は、2018年に、藤野紘、川上義信、重岡伸一、頼藤貴志の各医師らと共に、「日本の不知火海沿岸の住民に対するメチル水銀汚染の持続的影響に関する調査」という論文をまとめ、Toxicsという化学物質の毒性に関する国際的な査読付きオープンアクセスジャーナルに掲載された[62]。これは、汚染地域と汚染期間の広がり調べるために、2009年に汚

染地域の住民を対象におこなった健康調査を分析したものである。

図Ⅲ-1は、各曝露群における初発症状の累積発症率である。自覚症状の発症順序は、水俣地域でやや遅い傾向があったものの、水俣地域、北部地域、南部地域、他地域の4曝露群ではほぼ同じであった。

図Ⅲ-1. 各曝露群における初発症状の発症年（割合） [62]



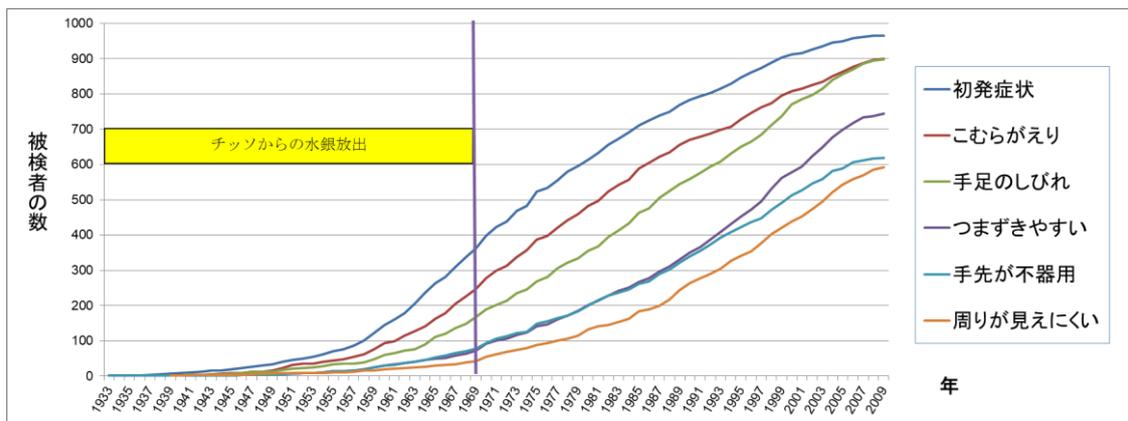
また、初発症状の発症平均年は、水俣地域では1979.0±14.8年だった。これは、チッソ水俣工場が1968年5月に汚染水の排水を停止してから10年以上経過した後である。曝露地区の被検者の65% (627/965) が、チッソからの汚染水の投棄が停止した1968年以降に初発症状を発症していた (表Ⅲ-1, 図Ⅲ-2)。水俣地区では、他の群と比較して、より多くの住民がメチル水銀中毒の検診を受けてきており、そのことが、平均発症年齢が他の地域よりも遅かったことに関連している可能性がある。

最初の症状の出現の後、それ以降の症状は、こむらがえり、手足のしびれ、手先が不器用、つまずきやすい、周りが見えにくい、という順序で徐々に出現している。こむらがえりは、初発症状の4.8±8.9年後に起こっている。それに続いて、手足のしびれ (8.7±11.8年)、手先が不器用 (13.2±12.7年)、つまずきやすい (14.3±13.5年)、まわりが見えにくい (17.3±13.3年) という症状が続いている。

表Ⅲ-1. 各症状の平均発症年と、初発症状から各症状の発症までの間隔（年）[62]

	水俣地域	北部地域	南部地域	他地域	汚染地域合計
初発症状	1979.0 ± 14.8	1974.9 ± 16.1	1973.6 ± 14.2	1974.6 ± 13.7	1975.6 ± 15
case/N (%)	256/259 (98.8)	275/279 (98.6)	245/246 (99.6)	189/189 (100)	965/973 (99.2)
1968年より後発症 /case (%)	185/256 (72.3)	175/275 (63.6)	143/245 (58.4)	124/189 (65.6)	627/965 (65.0)
こむらがえり	1982.2 ± 15.1	1979.5 ± 15.6	1978.1 ± 15.1	1978.4 ± 14.1	1979.6 ± 15.1
case/N (%)	235/259 (90.7)	255/279 (91.4)	227/246 (92.3)	182/189 (96.3)	899/973 (92.4)
1968年より後発症 /case (%)	185/235 (78.7)	192/255 (75.3)	157/227 (69.2)	139/182 (76.4)	673/899 (74.9)
初発症状～こむらがえり	4.4 ± 8.8	5.5 ± 10.4	4.9 ± 8.6	4.2 ± 7.2	4.8 ± 8.9
手足のしびれ	1987.8 ± 14.2	1982.2 ± 15.9	1982.3 ± 14.5	1983.9 ± 13.9	1984 ± 14.9
case/N (%)	237/259 (91.5)	254/279 (91.0)	235/246 (95.5)	172/189 (91)	898/973 (92.3)
1968年より後発症 /case (%)	205/237 (86.5)	205/254 (80.7)	189/235 (80.4)	151/172 (87.8)	750/898 (83.5)
初発症状～手足のしびれ	9.1 ± 12.5	8.1 ± 12.0	8.5 ± 11.2	9.4 ± 11.4	8.7 ± 11.8
つまずきやすい	1990.7 ± 13.1	1989.2 ± 13.7	1987.9 ± 14.3	1986.8 ± 13.4	1988.8 ± 13.7
case/N (%)	188/259 (72.6)	216/279 (77.4)	196/246 (79.7)	144/189 (76.2)	744/973 (76.5)
1968年より後発症 /case (%)	176/188 (93.6)	196/216 (90.7)	175/196 (89.3)	133/144 (92.4)	680/744 (91.4)
初発症状～つまずきやすい	12.7 ± 13.2	15.4 ± 13.2	14.9 ± 14.0	14.1 ± 13.7	14.3 ± 13.5
手先が不器用	1989.5 ± 13.6	1986.9 ± 14.4	1985.8 ± 13.5	1983.1 ± 13.8	1986.5 ± 14.0
case/N (%)	144/259 (55.6)	182/279 (65.2)	178/246 (72.4)	114/189 (60.3)	618/973 (63.5)
1968年より後発症 /case (%)	135/144 (93.8)	161/182 (88.5)	157/178 (88.2)	95/114 (83.3)	548/618 (88.7)
初発症状～手先が不器用	12.3 ± 12.7	14.4 ± 13.1	13.4 ± 12.9	12.1 ± 12.0	13.2 ± 12.7
周りが見えにくい	1992.2 ± 13.8	1988.8 ± 14.6	1991.9 ± 10.9	1988.9 ± 12.7	1990.5 ± 13.2
case/N (%)	134/259 (51.7)	179/279 (64.2)	168/246 (68.3)	110/189 (58.2)	591/973 (60.7)
1968年より後発症 /case (%)	126/134 (94.0)	160/179 (89.4)	165/168 (98.2)	103/110 (93.6)	554/591 (93.7)
初発症状～周りが見えにくい	16.5 ± 13.6	16.9 ± 12.9	18.7 ± 13.1	16.8 ± 13.7	17.3 ± 13.3

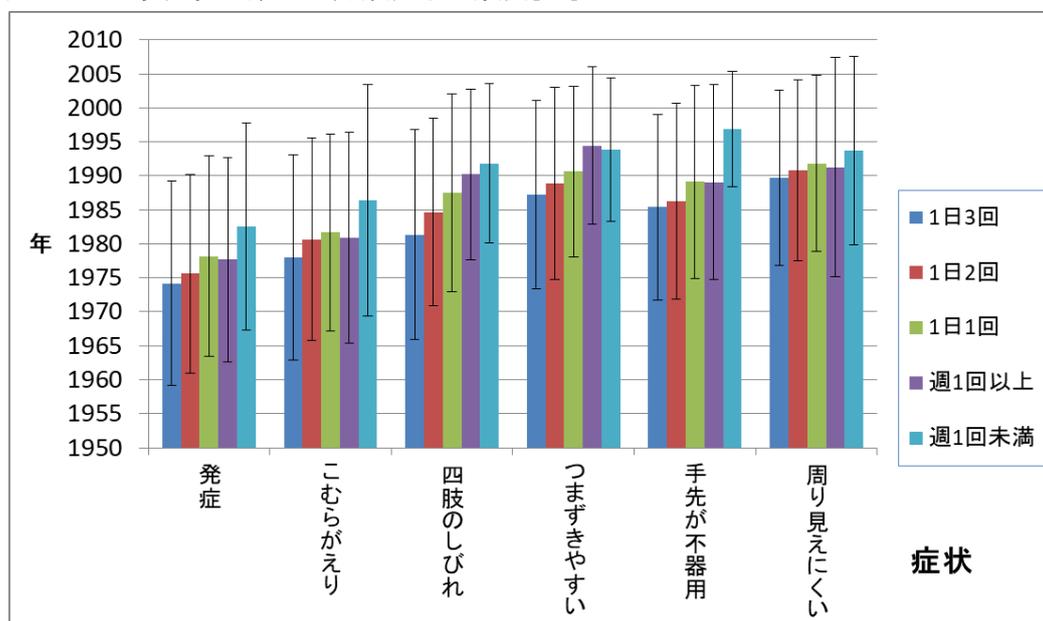
図Ⅲ-2. 各神経症状の初発年（実数）[62]



次に、魚介類摂取の頻度と症状の発症年との関係を調べたところ、両者は密接に関連していた。私たちのデータは、曝露がより軽度になるにつれて、潜在期がより長くなったという仮説を支持している（図Ⅲ-3）。曝露から発症までの最長期間を決定することはできなかった。私たちのデータによれば、最初の症状が、調査の1年前の2008年になって出現した可能

性のある症例もあり（図Ⅲ-1, 図Ⅲ-2），最長潜在期を決定することが困難であることを示している。

図Ⅲ-3. 症状発現時期と魚介類摂取の頻度[62]



私たちは実際に、2004～2005年と2009年にそのような調査をおこない、遅発性の症状が認められたことを確認した。平均発症年も、前の調査から後の調査で、1972年から1979年と、後方に移動している。

実際にメチル水銀曝露による発症がどの程度まで遅発するかは、曝露後に健康調査を行うことなしに調べることは不可能である。そもそも、実際の健康調査データに基づかずに遅発性発症の可能性を否定したり、その期間を決定したりすることは、医学の根幹にかかわる根本的な誤りである。

6. 遅発性水俣病の発生機序についてこれまで考えられてきたこと

一般的に、メチル水銀中毒の遅発性発症については、以下のような機序が考えられてきた[1]。

- ① 神経組織に蓄積したメチル水銀あるいは無機水銀が、引き続き神経組織に損傷を与える。
- ② 神経組織内水銀濃度が低下した後も、メチル水銀により既に障害を受けた神経組織が、何らかの機序により、引き続き損傷されたり、機能障害が発生あるいは増悪したりする。
- ③ メチル水銀により既に障害を受けた神経組織が、神経組織内水銀濃度が低下した後も、加齢による神経組織の可塑性の低下により、障害が顕在化する。
- ④ メチル水銀により既に障害を受けた神経組織が、引き続き低濃度メチル水銀曝露により、更に損傷を受ける。

武内医師は、最初の症状が出て数か月、さらに数年に及んで漸次いくつかの症状が重なって、水俣病様症状を示し、多少の消長を示して経過する「慢性発症例」に位置づけた症例の中には、発症から18年程度経過後に水俣病症状が憎悪する可能性を示唆するものや、不顕性ないし不全型発症後に加齢現象が加わって、水俣病症状が顕在化したのではないかと考えられるものがあると報告している[63]。

そして、「加齢現象が加わり、水俣病間引き神経細胞の脱落に老人性消耗性変化による神経細胞の消耗が加重して水俣病症状が顕在化したもの」の病理解剖例を挙げ、「このように慢性発症は、いつとはなしに本症におかされており、本人が気づかない場合もあるので注目されねばならない」と指摘している[63]。

ただ、前述した白川医師の報告[53]にあるように、遅発性水俣病には加齢の影響が考えにくい症例も多数存するのであり、すべてが加齢性というわけではない。

原田医師も、このような慢性水俣病の発症メカニズムについて、同様の仮説を列挙している[64]。現在の慢性水俣病の発症や進行について、どのメカニズムが働いてきたのかを個々の症例では必ずしも断定することはできないが、現在確認される慢性水俣病の症候が緩徐かつ遅発性に発症し、あるいは進行することは間違いない。

1960年前後に出生した胎児性水俣病患者のなかで、運動障害はあるものの20代の頃までは自立していたが、その後次第に日常生活動作(ADL)が不良となり、壮年期を過ぎると介助が必要となる例がある。胎児性水俣病で、加齢による機能低下が進行することが報告されている[65]。また、1960年前後に出生した水俣病患者で、小中学生の頃は手の巧緻障害やつまずきやすさがあるが、成人後はなんとか日常生活を送り、40~50代になってから、再びADLが悪化する例などもみられる。

このような例をみると、メチル水銀の曝露と神経症候との関係は単純ではないと思われる。1960年代以降も数十年にわたり低濃度メチル水銀曝露が持続していることを考慮すると、曝露による毒性と中枢神経の可塑性が同時に存在し、それに加齢や、メチル水銀の遅発性の毒性発現メカニズムが複雑に絡まって、症状発現、症状の持続、一時的な改善、悪化などがみられるのではないかと考えられる。また、曝露自体も、高濃度の初期あるいは累積的なメチル水銀曝露と、低濃度の持続あるいは間歇的なメチル水銀曝露で、毒性発現とその後の経過への影響は異なってくるため、ADLを含む病状の変化が異なってくるものと思われる。

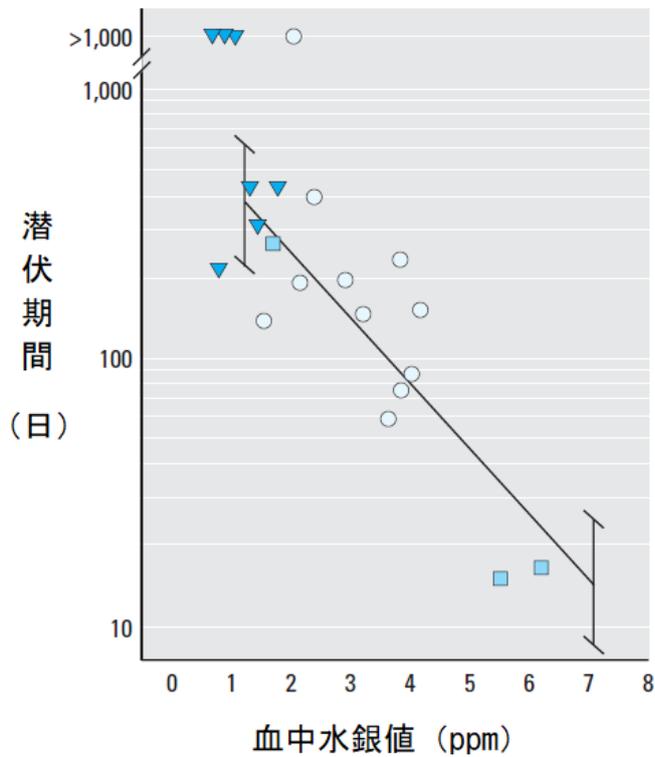
7. 動物実験による遅発性報告

Rice は、生下時から7年間メチル水銀を曝露した赤毛サルが曝露中止後13歳の時初めて感覚、運動機能障害が出現したことを報告した[66]。

Weiss らは、メチル水銀中毒の遅発に関する総説で、血中水銀値が低くなればなるほど、メチル水銀曝露による症状の発症までの潜伏期間が長くなることを示した[67]。図Ⅲ-4は、逆三角形(▼)がBerlinらのリスザルの結果、丸(○)はEvansらのマカクザルの結果、四角(■)はEvansの論文に引用してあったShawらのマカクザルの結果を示している。

この結果は、さきに紹介した、私たちの2009年大検診の結果[62]と一致している。

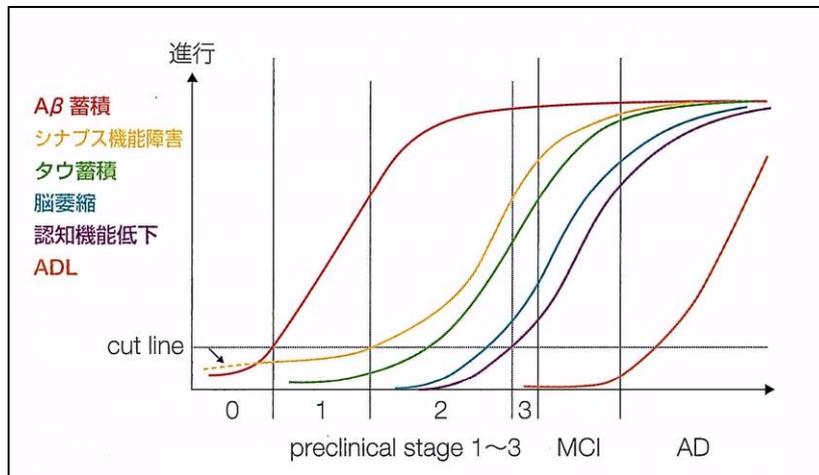
図Ⅲ-4. メチル水銀曝露後の血中水銀濃度と発症までの潜伏期間の関係[67]



8. 他の神経疾患における遅発性発症

中毒性疾患ではないが、原因となる細胞・組織に変化が出現しても、その後発症に至るまでに時間がかかることが分かっている。アルツハイマー病は、通常高齢になって発症するが、脳組織においては、実際に認知症を発症する数10年も前から、アルツハイマー病と関連があると思われる異常タンパク Aβ (アミロイドβ)、シナプス機能障害、細胞障害などが順次起こっていることが分かっている (図Ⅲ-5) [68]。

図Ⅲ-5. アルツハイマー病の自然経過[68]



Aβの検出感度に達する以前に神経変性が検出される場合がある (→)。

MCI : 軽度認知障害, AD : アルツハイマー病

また、パーキンソン病は、脳幹部の黒質部にある細胞体から大脳基底核の線条体に連絡するドパミン神経の障害によって起こることが分かっている。パーキンソン病の症状も黒質部の神経細胞死が60～90%起こった後に出てくると考えられている。このような長い潜伏期は、消失した細胞の機能を補償する残存細胞の能力によるものと考えられている[69]。

中枢神経は多数の細胞から構成されているため、より少数の神経細胞が比較的緩徐に障害された場合、症状が出にくいということは十分考えられる。メチル水銀曝露がより少量のときの組織学的特徴とされている神経細胞の「間引き脱落」が起こっている場合、神経細胞が障害された直後に症状が出るということは考えにくい。

9. 他の中毒性神経疾患における遅発性発症

病因物質の取り込み後、遅発性で症候が生じる（増悪する）神経症候は水俣病に特有のものではなく、以下に挙げるとおり、他の中毒性神経疾患にも見られる。

三井三池炭坑（大牟田市）における炭じん爆発で発生した大量の一酸化炭素中毒事件について、事故後33年後に行われた追跡調査では、15年後の一斉検診と比較し、すべての自覚症状の出現率が増加（悪化）していること、ほとんどの神経症状は年齢と共に増加しており、加齢も関与していること等が報告されている[70]。

各種農薬による神経・精神障害に関する調査研究において、遅発性神経障害を疑わせる症例が報告され[71]、宮崎県高千穂の土呂久地区における鉍毒事件において、患者の多くが汚染中断後、約10数年～数10年経過後も病状悪化をみているとの報告[72]がある。

二硫化炭素中毒においても、曝露から初発まで年余にわたることが知られている（表Ⅲ-2）[73]。

表Ⅲ-2. 二硫化炭素中毒患者の疫学的事項および初発症状[73]

症例番号	性別	家族歴	既往歴	CS ₂ との関係				初発症状			
				ばく露開始年(年齢)	ばく露期間(年)	主な職種	急性CS ₂ 中毒の有無	初発年齢	初発まで(年)	初発症状	最わ病初に疑疾
1	奥 ○ 男	父：脳出血 母：脳出血	気管支炎 肺浸潤	16	21	精練, 紡糸	—	38	19	半身しびれ感, 胸痛, 複視, 嗅覚障害	高血圧, 精神病, 脳出血
2	桜 ○ 男	—	—	23	18	紡糸	—	39	16	頭痛, 疲れ, 物忘れ, しびれ感	高血圧, 脳血管性脳障害, 小脳腫瘍
3	岩 ○ 男	—	—	20	8	浸漬, 硫溶	—	26	8	言語障害, 視力障害	梅毒性脳障害, 脳腫瘍
4	村 ○ 男	—	肺結核	16	16	浸漬, 硫溶, 原液回収	—	36	20	手振戦, 言語障害, 頭痛, 物忘れ	肺結核, パーキンソンニスムス(振戦麻痺)
5	上 ○ 男	父：脳出血	—	23	21	硫溶, 粉碎	—	47	25	しびれ感, 関節痛, 下肢脱力, 物忘れ, 複視	脳循環障害
6	林 ○ 男	—	—	21	13	浸漬, 硫溶, 精練, 紡糸	—	32	10	頭痛, 不眠, 胃腸障害	胃潰瘍, 肝障害, 多発神経炎, 腎障害
7	桑 ○ 男	—	—	21	17	精練, 紡糸	—	42	21	頭痛, 物忘れ, いらいらめまい, 卒中様発作	高血圧, 腎障害
8	内 ○ 男	父：高血圧	腰椎ヘルニア	25	14	精練, 紡糸	—	43	18	半身しびれ, 言語障害	高血圧, 腎障害
9	沢 ○ 男	兄：脳出血 兄：胃癌	—	28	23	硫炭	急性CS ₂ 中毒(3回)	49	21	振戦, 物忘れ, 四肢痛	高血圧, 脳循環障害
10	横 ○ 男	—	—	18	24	硫溶, 浸漬	—	41	21	しびれ感, 頭痛, 物忘れ, 視力障害, 性格変化	症状てんかん
11	永 ○ 男	母：脳出血	気管支拡張 胃潰瘍	16	10	紡糸	急性H ₂ S中毒	28?	12	不眠, いらいらめまい, 脱力発作	低血糖症状群
12	宮 ○ 男	—	—	19	9	浸漬, 熟成, 粉碎	—	29	9	精神病様状態	分裂病, 梅毒
13	吉 ○ 男	—	—	21	12	硫炭, 浸漬	—	32	10	音・匂いに敏感, 頭痛, ふらふらめまい, 失調性歩行, 頭痛, しびれ感, 複視, 流涙	気管支炎, 脳器質性疾患, 神経衰弱
14	山 ○ 男	—	—	18	15	紡糸, 精練	急性CS ₂ 中毒	32	14	めまい, 頭痛, 振戦, 音・匂いに敏感, しびれ感	心疾患・ネフローゼ
15	豊 ○ 女	父：胃癌 兄：肺癌	未熟児 先天性心疾患	19	24	原液	—	41	22	めまい, 頭痛, 振戦, 音・匂いに敏感, しびれ感	多発神経炎
16	大 ○ 男	—	外傷性腎摘	23	17	?	—	39	16	視力障害	多発神経炎
17	池 ○ 男	—	—	39	7	?	—	45	6	頭痛, 眼痛, 肩痛, 振戦, 物忘れ	高血圧

また、メタノールは視神経を傷害する。視神経は中枢神経の一部と考えられているが、近年では、初期に眼合併症のない症例の 22~40%で、長期経過後に視神経萎縮が生じることが報告されている[74]。

以上のように、曝露終了から長期間を経過してから発症することは、水俣病に特有のものではなく、他の中毒性神経疾患にも存在する特徴である。

10. 短期大量のメチル水銀中毒曝露であっても発症に時間がかかる

そもそも、短期大量曝露を受けた時でさえ、メチル水銀曝露直後には中枢神経症状は出現しない。1865年、Edwardsにより、イギリスで、世界ではじめて、公式にメチル水銀中毒症が報告された[75]。メチル水銀の製造にかかわった3人の技術者が中毒に陥り、そのうち2人が死亡した。1人はメチル水銀の製造を始めて3ヶ月した頃、手の痺れ、難聴、視力障害、運動失調、言語障害などを訴え、発症から10日後に死亡した。もう1人は、わずか2週間の曝露を受けた1ヶ月後に1人目と同様の重症の症状を起こし、錯乱状態のまま1年後に死亡した。

1969年、アメリカで、妊産婦を含む家族がメチル水銀に汚染された豚肉を食し、重篤なメチル水銀中毒症状をきたした[76]。1969年8月に自宅の豚にメチル水銀を含む殺虫剤で処理された穀物を与え、1ヶ月後に屠殺して3ヶ月以上摂取し、同年12月、子供たちが神経症状を発症し、重篤な神経障害や精神発達遅滞などを引き起こした。

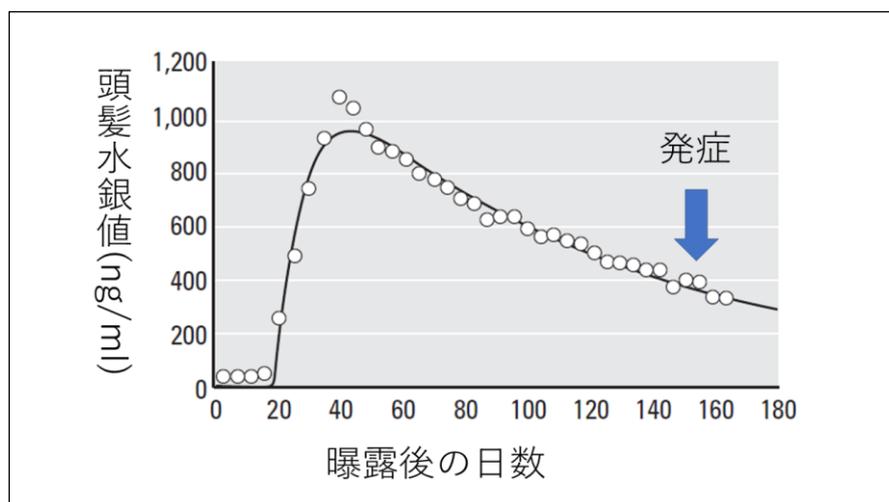
1972年、イラクで、水銀処理された種小麦摂取により6,530名が入院し、459名が入院中に死亡した。これも短期大量のメチル水銀の直接曝露による急性症例であったが、平均潜伏期間は16日から38日の範囲であった[77]。

また、1996年8月14日に手袋をした手の背側にジメチル水銀溶液をこぼしたダートマス大学の化学の教授が、4ヶ月以上経過した1997年1月20日になって進行性の神経障害を発症して入院、その後も神経症状が進行し、同年6月8日に死亡した[78]。この例においても、Edwardsが報告した1965年の症例と同様、曝露直後ではなく、一定期間を経過した後に発症している。

このダートマス大学の事故症例では、患者の頭髪の水銀値を毛根に近いところからの距離に応じて測定し、曝露後の経時的な水銀濃度の推移が明らかにされている。頭髪水銀値は曝露後40日頃に最高1000 $\mu\text{g/g}$ を超えているが、その時点では無症状である。その後、頭髪水銀濃度は低下し、発症した150日頃には400 $\mu\text{g/g}$ にまで低下している。その後頭髪水銀値も低下していく（当然のことながら血中水銀値はそれよりも早く低下している）のであるが、神経症状は逆にどんどん重症化し、死亡するに至っている。このことは、急性症例においてさえ、頭髪・血中水銀濃度の推移と脳内毒性プロセスの進行との間に時間的に大きな相違がみられることを意味しており、一時点での毛髪あるいは血中水銀値の高低、あるいは半減期の長短の議論でもって、中枢神経障害の発症時期や症状の程度等を推測することが容易ではないことを意味している。

このことは、のちほど紹介する「平成3年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(I)」の誤りと関係がある。

図III-6. ダートマス大学の事故症例の曝露後の日数と頭髪水銀値の関係[67]



11. 日本神経学会の回答に対する意見

① IPCS 環境保健クライテリア 101 の限界

環境省の意見照会に対する日本神経学会の回答では、1990年のIPCS環境保健クライテリア101[79]を持ち出して、「メチル水銀中毒症における曝露停止から発症までの潜伏期間についても、『数か月からせいぜい数年』という考え方が、少なくとも現時点では医学的な定説となっている」とされているが、これはクライテリア101に記載された事項の解釈を誤っている。

IPCS環境保健クライテリア101の「9-4-1-6要約」には、「曝露中止後の潜伏期間は、1

年くらいまでになる可能性がある」とあるが、「9-3-1-2 潜伏期」の項では、以下のように記載されている。

「潜伏期が長い原因はわかっていない。潜伏期の平均は、イラクの場合では 16 日から 38 日であり、多くの場合、汚染されたパンの摂取を中止した後に初期症状が現われている。日本の中毒事件では、多くの症例は摂取しはじめた時点が不明確なため、正確な潜伏期を同定するのは困難である。しかし、日本の数例では、非常に長い潜伏期（数年まで）が報告されている（WHO, 1980）。この中には、軽い所見や症状しかなかったが、汚染魚の摂取をやめた後に激しい中毒症状を呈した症例がある。同じ期間に、症状が比較的改善した患者もいれば進行した患者もいた。」

この IPCS の報告書では、水俣、新潟、イラクの例が挙げられているのみであり、しかも、水俣、新潟、イラクの例は急性発症例のみの検討にすぎない。

実際の潜伏期は、一定のメチル水銀曝露を受けた集団が、完全に曝露を終了してから、あるいは明らかな曝露が終了してから、継続的に経年的に臨床的観察をおこなって初めて分かるものである。したがって、被曝集団の継続的観察が前提となるのである。

ところが、イラクではそのような報告はなく、水俣、新潟では、環境省は一貫して汚染地域の調査を実施せず、大学や研究機関も熊本大学のいわゆる第二次研究班以降は潜伏期を検討することのできる調査をおこなっていない。

水俣病診断総論 2016 でも述べたが、過去、水俣および新潟で頭髮水銀濃度 $10 \mu\text{g/g}$ 以下の曝露であった住民であっても、感覚障害のみならず、失調、視野狭窄、構音障害、聴力障害などの健康障害が有意に多かったという結果が得られている。

しかも、曝露指標として一時点の人体水銀値を用いることには多くの問題がある。例えば、持続的あるいは間欠的曝露の曝露指標を一時点での水銀値で代表することができる保証はない。

水俣の例では、そもそも体内水銀値の測定がされていない例がほとんどである。個々人の人体の数値データとしての水銀測定値がなければ曝露を評価できないということはない。汚染が推定される時、その水域でとれた魚を食べたという数値化できないデータも曝露指標の 1 つになる。それが数値であるとより科学的検討がやりやすいこともあるが、その数値が曝露全体を代表しない可能性もありうる。また、逆に、その数値化できない情報の差異によって健康障害にも差が出るならば、それが 1 つの科学的データになりうる。

本来、環境庁（当時）や大学・研究機関が継続的調査をし、その結果が IPCS の勧告に盛り込まれるべきであったが、それはなされなかった。この IPCS の専門家会議に参加した熊本大学の荒木淑郎医師は、熊本日新聞の取材に対して、「会議に参加して寂しかったのは、日本のデータがなかったことだ」と語っている[80]。

IPCS の記述は、そのような不作為が前提となっているという点で限界があり、これを遅発性発症を否定する根拠にすることは誤りである。

② 平成3年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(Ⅰ)の誤り

環境省の意見照会に対する日本神経学会の回答では、「平成3年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(Ⅰ)」[81]を、遅発性発症を否定する根拠としている。

ところがこの報告書は致命的な欠陥を持っている。1つは、人体における発症閾値を最初から決定してしまっているという点である。この報告書の9ページにあるように、人体における発症閾値の根拠としているのは、新潟、イラク、前述のIPCSのクライテリアであり、頭髮水銀で50~125 μ g/gという非常に高い値に設定されている。曝露を受けた人々の継続的な健康調査をしなければ発症閾値を検討することすらできないにもかかわらず、過去の急性発症例に限られたデータの一方的な解釈によって、数値として発症閾値を決定してしまっているのである。

しかも、Ⅲ・10の項目で紹介したように、頭髮や血中水銀濃度の推移と脳内毒性プロセスの進行との間に時間的に大きな相違がみられ、一時点での毛髪や血中水銀値の高低、あるいは半減期の長短の議論でもって、中枢神経障害の発症時期や症状の程度等を推測することは容易ではないことは明白である。

もう1つの大きな誤りは、十分な健康調査をせずに、発症可能性のある時期について結論づけていることである。この報告で紹介されているまとまった住民健康調査は、1971~74年に熊本県が実施したものが最後である。水俣病診断総論2016でも述べたことであるが、これは多数例の調査であるにもかかわらず、田浦町、芦北町、津奈木町、龍ヶ岳町、御所浦町(いずれも旧町名)を合わせた地域で158名しか水俣病と診断されなかった。これは、同時期におこなわれた熊本大学第二次研究班の調査において水俣市内の一部地域の965名中275名が水俣病と診断されたことと比較してもはるかに少数であり、熊本県は引き続き、診察・診断精度、診断基準などを再評価して、更なる継続的調査をおこなうべきであったことを示している。

この調査以降の包括的調査はほとんどない。同報告書に記載されている1991年の納光弘医師らの報告[82]では、水俣湾沿岸地域の漁村地区で、山村地区よりも有意にしびれと触痛覚障害を示しているが、この調査についても「結果の解釈に慎重を要する」とし、結果的に無視されている。実際には、継続的健康調査によって遅発性の有無を疫学的に調査可能な状況であったにもかかわらず、必要な調査をせず、都合の悪い調査結果は無視しているのである。

毒性学は、曝露と健康障害の両面からアプローチするものである。頭髮水銀値50~125 μ g/g以下の人であっても、言い換えれば、すべての汚染地域住民に対して健康調査を継続的におこなうことが必要であったにもかかわらず、根拠のない閾値を設定することによって、現実に確認された健康障害を否定してきたのである。

なお、平成3年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(Ⅰ)には、前記のEvansの研究は取り上げておらず、Riceの論文はこの報告からさらに後の1996年(平成8年)になる。

以上のとおり,平成3年度水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(I)には致命的な欠陥があることから,これをもって遅発性発症を否定する根拠とすることは誤りである。

③ 遅発性発症をめぐる日本神経学会の回答は医学の根本から逸脱している

これまで見てきたように,実際のメチル水銀曝露症例から考えても,細胞障害から発症までの期間についての他疾患例をみても,あるいはメチル水銀の障害機序から考えても,メチル水銀中毒による遅発性障害は数十年余にわたりうることは明らかである。

遅発性発症の存在は,感覚障害などの神経所見がみられなかったからといってメチル水銀による健康障害の可能性を直ちに否定してはならないことを示している。

臨床医学においては「観察」が非常に重要であり,メチル水銀被曝者を継続的に観察することなしに,症候の遅発性については,論じることさえできないはずである。そもそも調査を怠っておきながら,曝露終了から発症までの期間を「通常1ヶ月」とか「1年」あるいは「4年」などという根拠のない数字を「定説」とすることなどできることではない。

以上のような理由で,遅発性発症をめぐる日本神経学会の回答の内容は,医学の根本から逸脱していると言いうことができる。

以 上

参考文献

1. 高岡滋. 水俣病診断総論 2016; 熊本, 2016年12月7日(2019年6月29日訂正), 2016.
2. 原田正純. 慢性水俣病の臨床症状. In 水俣病—20年の研究と今日の課題—, 有馬澄雄, Ed. 青林舎: 東京, 1979; pp 301-318.
3. 原田正純. 16年後の水俣病の臨床的・疫学的研究. 神経研究の進歩 1972, 16, 870-880.
4. 原田正純. 水俣病. 岩波書店: 東京, 1972.
5. 武内忠男; 神原武; 松本英世; 森川信博; 伊藤蓮雄; 井野寿; 前田成良; 工藤智孝; 佐藤善朝; 池崎種好, et al. 慢性経過をとった水俣病 四剖検例についての病理学的研究. 熊本医会誌 1959, 33, 614-641.
6. 徳臣晴比古; 岡嶋透; 金井次郎; 津野田誠; 一安幸治; 三隅博; 竹迫三也; 下村健二. 水俣病に関する研究(第5報). 臨床及び実験的研究よりみた本病の原因について. 熊本医会誌 1960, 34, 490-510.
7. 椿忠雄; 佐藤猛; 近藤喜代太郎; 白川健一; 神林敬一郎; 広田紘一; 山田克浩; 室根郁男. 阿賀野川下流沿岸地域に発生した有機水銀中毒症の疫学的並に臨床的研究. 日本内科学会雑誌 1966, 55, 646-649.
8. 椿忠雄. 新潟水俣病の追跡. 科学 1972, 42, 526-531.
9. 立津正順; 清田一民; 原田正純; 皆川太平; ほか. 4. 不知火海沿岸住民の健康に及ぼす有機水銀汚染魚介類摂取の影響に関する研究. In 10年後の水俣病に関する疫学的、臨床医学的ならびに病理学的研究, 熊本大学医学部 10年後の水俣病研究班, Ed. 熊本大学: 熊本, 1973; pp 48-87.
10. 原田正純. 環境における長期微量汚染の人体に及ぼす影響. 公衆衛生 1973, 37, 171.
11. Fujino, T. Clinical and epidemiological studies on chronic minamata disease part i: Study on katurajima island. Kumamoto Medical Journal 1994, 44, 139-155.
12. 津田敏秀. 水俣病問題に関する意見書; 1997.
13. 日本精神神経学会・研究と人権問題委員会. 環境庁環境保健部長通知(昭和52年環保業第262号)「後天性水俣病の判断条件について」に対する見解. 精神神経学雑誌 1998, 100, 765-790.
14. 新有病率調査実行委員会. 新有病率調査結果報告書(天草・宮野河内地区); 2018年1月31日(2018年5月13日訂正), 2018.
15. 新有病率調査実行委員会. 新有病率調査結果報告書(天草・姫戸地区); 2018年1月31日(2019年1月8日訂正), 2018.
16. 新有病率調査実行委員会. 新有病率調査結果報告書(長島地区); 2018年8月20日(2019年1月8日訂正), 2018.
17. Takaoka, S.; その他. Two-point discrimination threshold of inhabitants in the methylmercury-polluted area. In 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016.
18. 宮井, 正. 熊本水俣病における認定審査会の判断についての評価. 日本衛生学雑誌 1997, 51, 711-721.

19. 内野誠. 水俣病像の推移:認定検診における神経症候の分析; 1997.
20. 椿忠雄; 広田紘一; 白川健一. 新潟水俣病における毛髪水銀値と臨床症状. 環境保健レポート 1976, 118-122.
21. 藤野紘; 住吉司郎; 南竜一; 平原輝雄; 服部英世; 原田正純; 堀田宜之. 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 1976, 50, 282-295.
22. 藤野紘. ある島における住民の有機水銀汚染の影響に関する臨床疫学的研究(第1報) 汚染地区住民の一斉検診. 熊本医学会雑誌 1977, 51, 22-62.
23. 藤野紘. ある島における住民の有機水銀汚染の影響に関する臨床疫学的研究(第2報) 非汚染地区住民の一斉検診. 熊本医学会雑誌 1977, 51, 90-147.
24. 日本精神神経学会・研究と人権問題委員会. 研究と人権問題委員会報告—昭和60年10月15日付「水俣病の判断条件に関する医学専門家会議の意見」に対する見解—. 精神神経学雑誌 1999, 101, 539-558.
25. 日本精神神経学会・研究と人権問題委員会. 水俣病問題における認定制度と医学専門家の関わりに関する見解—平成3年11月26日付け中央公害対策審議会「今後の水俣病対策のあり方について(答申)」(中公審302号)—. 精神神経学雑誌 2003, 105, 809-834.
26. 衛藤光明; 岡島透. 水俣病の感覚障害に関する研究 剖検例から見た感覚障害の考察. 熊本医学会雑誌 1994, 68, 59-71.
27. 武内忠男; 衛藤光明. 水俣病の病理—とくに経過例を中心として—. 神経内科 1978, 9, 111-125.
28. 津田敏秀. 水俣病の40年目の「解決」に根拠を与えた2論文. 環境と公害 1997, 26, 48-55.
29. 武内忠男; 衛藤光明; 徳永英博; 滝澤行雄. 水俣病の全病理解剖例についての水銀の脳・肝・腎における動向と病変の程度について(1956~1989). 尚絅短期大学研究紀要 1991, 23, 9-31.
30. 衛藤光明; 竹屋元裕; 秋間道夫. 水俣病(メチル水銀中毒)の感覚障害に関する考察 末梢神経の病理学的所見を踏まえて. 最新医学 2004, 59, 970-976.
31. 高岡滋. 共通診断書に関する意見書—濱田意見書の問題点—; 2015/12/25, 2015.
32. 高岡滋. 水俣周辺地域にみられるからすまがり(こむらがえり)の発症時期と頻度について. In 第35回日本神経学会総会, 名古屋, 1994.
33. Takaoka, S.; Fujino, T.; Shigeoka, S.-i. High prevalence of muscle cramps among inhabitants in the methylmercury polluted area 40 years after the outbreak of minamata disease. In 5th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Rio de Janeiro, 1999.
34. 高岡滋. メチル水銀汚染地域の内科外来患者の自覚症状. In 第43回日本神経学会総会, 札幌, 2002.
35. Ninomiya, T.; Imamura, K.; Kuwahata, M.; Kindaichi, M.; Susa, M.; Ekino, S. Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning. Neurotoxicol Teratol 2005, 27, 643-653.

36. 高岡滋. 慢性メチル水銀中毒患者の触覚サブモダリティの研究. In 第45回日本神経学会総会, 東京, 2004.
37. Takaoka, S.; Kawakami, Y.; Fujino, T.; Oh-ishi, F.; Motokura, F.; Kumagai, Y.; Miyaoka, T. Somatosensory disturbance by methylmercury exposure. *Environ Res* 2008, 107, 6-19.
38. Takaoka, S.; Fujino, T.; Sekikawa, T.; Miyaoka, T. Psychophysical sensory examination in individuals with a history of methylmercury exposure. *Environ Res* 2004, 95, 126-132.
39. 水俣病訴訟支援公害をなくする県民会議医師団. 最高裁判決後の水俣病検診のまとめ; 2016年10月2日, 2016.
40. 高岡滋. メチル水銀汚染地域住民の体性感覚閾値の変動. In 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009.
41. 河盛勇造; 徳臣晴比古; 岡嶋透; 金井次郎; 津野田誠; 石坂和夫; 室原亥十二; 赤司昭夫; 家村哲史; 米満敬一, et al. 水俣地方に発生した原因不明の中樞神経疾患(続報). *熊本医学会雑誌* 1957, 31, 251-261.
42. 立津政順; 村山英一; 原田正純; 宮川太平. 後天性水俣病の後遺症発病後平均4年6ヶ月と7年7ヶ月に於ける症状と其変動. *神経研究の進歩* 1969, 13, 76-83.
43. 内野誠; 荒木淑郎. 慢性水俣病の臨床像について 最近の水俣病認定者100例の神経症候の分析を中心に. *臨床神経学* 1984, 24, 235-239.
44. 日本公衆衛生協会. 水俣病認定審査に係る判断困難な事例の類型的考察に関する研究(平成3年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書); 日本公衆衛生協会: 東京, 1992.
45. 日本公衆衛生協会. 水俣病認定審査に係る判断困難な事例の類型的考察に関する研究(昭和52年度環境庁公害防止等調査研究委託費による報告書); 日本公衆衛生協会: 東京, 1977.
46. Korogi, Y.; Takahashi, M.; Sumi, M.; Hirai, T.; Okuda, T.; Shinzato, J.; Okajima, T. Mr imaging of minamata disease: Qualitative and quantitative analysis. *Radiat Med* 1994, 12, 249-253.
47. 今居裕淑; 稲吉鉦三; 岡嶋透. 水俣病における visual evoked potential (vep). *脳波と筋電図* 1991, 19, 353-363.
48. 稲吉鉦三; 岡嶋透; 今居裕淑. 水俣病における電気生理学的研究. *脳波と筋電図* 1988, 16, 48-56.
49. 永木譲治. 水俣病の脊髄および大脳誘発電位. *臨床脳波* 1984, 26, 507-514.
50. 金子文成. 4 神経回路網の再編成. In 理学療法 mook16 脳科学と理学療法, 大西秀明; 森岡周, Eds. 三輪書店: 東京, 2009; pp 50-65.
51. 鳥居修晃; 相場覚. 2 知覚研究の方法. In 知覚心理学, 相場覚; 鳥居修晃, Eds. 財団法人放送大学教育振興会: 1997; pp 23-44.
52. 三浦郷子. メチル水銀の神経毒性とその作用機構. *衛生化学* 1998, 44, 393-412.
53. 白川健一. 遅発性水俣病について. *科学* 1975, 45, 750-754.
54. 藤野紘; 板井八重子; 原田正純. 有機水銀汚染地区住民の臨床症状の遷移 比較的少

- 量の汚染の影響に関する臨床的研究. 体質医学研究所報告 1984, 34, 541-558.
55. 若宮純司. 水俣病患者の病像調査. 国立水俣病総合研究センター年報 2008, 28, 184-187.
56. 熊本大学医学部 10 年後の水俣病研究班. 10 年後の水俣病に関する疫学的、臨床医学的ならびに病理学的研究 報告書(第 1 年度); 熊本大学: 熊本, 1972.
57. 熊本大学医学部 10 年後の水俣病研究班. 10 年後の水俣病に関する疫学的、臨床医学的ならびに病理学的研究 報告書(第 2 年度); 熊本大学: 熊本, 1973.
58. 藤野紘; 板井八重子; 元松靖子. メチル水銀の慢性微量汚染の影響に関する研究(第 4 報) 汚染地から転出した住民にあらたにみられた健康障害,いわゆる“遅発性”の問題. 医学評論 1988, 46-54.
59. 与党プロジェクトチーム. 新たな救済策のための実態調査 アンケート調査 調査結果中間報告. 2007.
60. 与党プロジェクトチーム. 新たな救済策のための実態調査 サンプル(医師等による面接)ト調査 調査結果中間報告. 2007.
61. 重岡伸一; 高岡滋; 川上義信; 藤野紘. 水俣病症状の発症と年齢の関係. In 第 50 回日本神経学会総会, 仙台, 2009; Vol. 49, p 1090.
62. Takaoka, S.; Fujino, T.; Kawakami, Y.; Shigeoka, S.I.; Yorifuji, T. Survey of the extent of the persisting effects of methylmercury pollution on the inhabitants around the shiranui sea, japan. *Toxics* 2018, 6.
63. 武内忠男; 衛藤光明. 2 水俣病の病理各論. In 水俣病—20 年の研究と今日の課題—, 有馬澄雄, Ed. 青林舎: 東京, 1979; pp 505-574.
64. 原田正純. 慢性水俣病・何が病像論なのか. 実教出版: 東京, 1994.
65. Yorifuji, T.; Takaoka, S.; Grandjean, P. Accelerated functional losses in ageing congenital minamata disease patients. *Neurotoxicol Teratol* 2018, 69, 49-53.
66. Rice, D.C. Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury. *Neurotoxicology* 1996, 17, 583-596.
67. Weiss, B.; Clarkson, T.W.; Simon, W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease. *Environ Health Perspect* 2002, 110 Suppl 5, 851-854.
68. 陣上直人; 木下彩栄. 第 4 章主要疾患の病態 1 アルツハイマー病. In 認知症イメージングテキスト, 富本秀和; 松田博史; 羽生春夫; 吉田眞理, Eds. 医学書院: 東京, 2018; pp 100-115.
69. Zigmond, M.J.; Abercrombie, E.D.; Berger, T.W.; Grace, A.A.; Stricker, E.M. Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: Some clinical and basic implications. *Trends Neurosci* 1990, 13, 290-296.
70. 三村孝一; 原田正純; 住吉司郎; 東家暁; 高木元昭; 藤田英介; 高田明; 立津政順. 三池一酸化炭素中毒症の長期予後 33 年目の追跡調査. *精神神経学雑誌* 1999, 101, 592-618.
71. 木根渕英雄; 松島松翠; 西垣良夫; 前島文夫; 永美大志; 臼田誠; 浅沼信治. 農薬による神経・精神障害に関する調査研究. *日本農村医学会雑誌* 2003, 51, 724-741.

72. 堀田宣之; 永山格; 古城八寿子. 土呂久鉍毒病(慢性砒素中毒症)の予後 6年後の追跡調査報告. 体質医学研究所報告 1984, 34, 559-576.
73. 中村清史; 原田正純; 立津政順; 宮川太平; 津嘉山毅; 河野浩介; 樺島啓吉; 平田宗男; 東家暁. 慢性二硫化炭素中毒の臨床的研究. 精神神経学雑誌 1974, 76, 243-273.
74. 上江田信彦. 【神経毒と neuroscience】 毒性のメカニズムと症候 メタノール. Clinical Neuroscience 2017, 35, 1390-1392.
75. Edwards, G. Two cases of poisoning by mercuric methide. Saint Bartholomew's Hosp Rep 1865, 1, 141-150.
76. Davis, L.E.; Kornfeld, M.; Mooney, H.S.; Fiedler, K.J.; Haaland, K.Y.; Orrison, W.W.; Cernichiari, E.; Clarkson, T.W. Methylmercury poisoning: Long-term clinical, radiological, toxicological, and pathological studies of an affected family. Ann Neurol 1994, 35, 680-688.
77. Bakir, F.; Damluji, S.F.; Amin-Zaki, L.; Murtadha, M.; Khalidi, A.; al-Rawi, N.Y.; Tikriti, S.; Dahahir, H.I.; Clarkson, T.W.; Smith, J.C., et al. Methylmercury poisoning in iraq. Science 1973, 181, 230-241.
78. Nierenberg, D.W.; Nordgren, R.E.; Chang, M.B.; Siegler, R.W.; Blayney, M.B.; Hochberg, F.; Toribara, T.Y.; Cernichiari, E.; Clarkson, T. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. N Engl J Med 1998, 338, 1672-1676.
79. IPCS. 環境保健クライテリア 101 メチル水銀; 世界保健機関: ジュネーブ, 1990.
80. 高峰武. 予防にも具体的指針 有機水銀新基準 環境庁の姿勢に疑問. 熊本日日新聞 1990年4月12日, 1990.
81. 水俣病問題調査検討委員会. 平成3年度 水俣病に関する総合的調査手法の開発に関する研究報告書(i); 財団法人日本公衆衛生協会: 東京, 1991.
82. 納光弘; 他. 有機水銀汚染地区住民の神経所見について; ; 日本公衆衛生協会: 東京, 1991; pp 152-155.

【2019年10月11日熊本地方裁判所に提出後、同年10月24日、字句訂正】

2 ページ (目次) 15 行目……字の追加

神経内科専門医でなくても感覚障害の所見をとることは十分に可能である

12 ページ 13 行目……字の追加

神経内科専門医でなくても感覚障害の所見をとることは十分に可能である

26 ページ 1 行目……字の訂正

(図Ⅲ-1, 図 3-2) → (図Ⅲ-1, 図Ⅲ-2)

【同年12月30日、表の訂正】

15 ページの表Ⅱ-1 を表 1 から表 3 に変更