

## メチル水銀による大脳皮質損傷 ——水俣病を診断するために——

浴野 成生<sup>1)</sup>, 二宮 正<sup>1)</sup>, 今村 桂子<sup>1)</sup>, 諏佐 マリ<sup>2)</sup>

Shigeo Ekino<sup>1)</sup>, Tadashi Ninomiya<sup>1)</sup>, Keiko Imamura<sup>1)</sup>, Mari Susa<sup>2)</sup>:  
Methylmercury causes Diffuse Damage to the Somatosensory Cortex:  
How to Diagnose Minamata Disease

水俣病の公式確認後既に50年経過したが、水俣病の臨床症状や原因病巣について明快な科学的説明はなかった。今回新しい研究成果をもとに歴史的な背景を振り返りながら水俣病について総括する。水俣病の原因となったメチル水銀（以下 MeHg と略す）は、水俣市にある化学工場から排出され、水俣湾・水俣川を通じて不知火海に拡散した。その結果、不知火海沿岸住民は、およそ20年間低濃度の MeHg に曝露され続けることになった。これら慢性の MeHg 中毒患者は、MeHg 汚染が終わってから30年経過した後も未だに四肢遠位部と口周囲に感覚異常を訴えている。この持続する体性感覚障害は、大脳皮質体性感覚野が瀰漫性に損傷されたことによって生じたのであって、以前から信じられてきた末梢神経系の損傷によって生じたのではないことが明らかになった。これらの事実に基づいて MeHg 中毒いわゆる水俣病の原因病巣と症候について再度評価し直した。

〈索引用語：水俣病，メチル水銀中毒，大脳皮質損傷，全身性感覚障害，後遺症〉

### 1. はじめに

環境中の水銀レベルは、産業革命以降著しく増加してきている<sup>62)</sup>。水銀は一旦土壌に堆積すると無機水銀からきわめて毒性の強い MeHg へと変化する。MeHg は、食物連鎖を通じて特に魚に生物濃縮される。その濃縮度は、1万から10万倍といわれている。魚の摂取を通じて人体に取り込まれた MeHg は、胎盤や血液脳関門を容易に通過し、ヒトの脳にきわめて強い毒性を発揮することが知られている<sup>71)</sup>。MeHg は活発に活動している神経細胞を破壊し、非可逆的な損傷を引き起こすため、特に胎児の脳に強い負の影響を引き

起こす<sup>18,33,49)</sup>。低濃度の MeHg への長期曝露が引き起こすヒトの脳への負の影響は、地球レベルの重要な問題である。

MeHg で汚染された魚介類を摂取することで引き起こされた世界で最初の大規模な MeHg 中毒は、1953年水俣湾周辺で発生し、1956年に水俣病と呼ばれるようになった<sup>31)</sup>。MeHg は、水俣市にある化学工場のアセトアルデヒド製造過程で副産物として生成され<sup>24)</sup>、それがまず水俣湾に排出され、その後、水俣川に排出された（図1）。MeHg は、2 km<sup>2</sup> しかない小さな水俣湾に十年以上にわたって排出され、水俣湾の貝は、正常値

著者所属：1) 熊本大学大学院医学薬学研究部生体微細構築学，Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

2) 熊本大学法学部，Faculty of Law, Kumamoto University

編注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

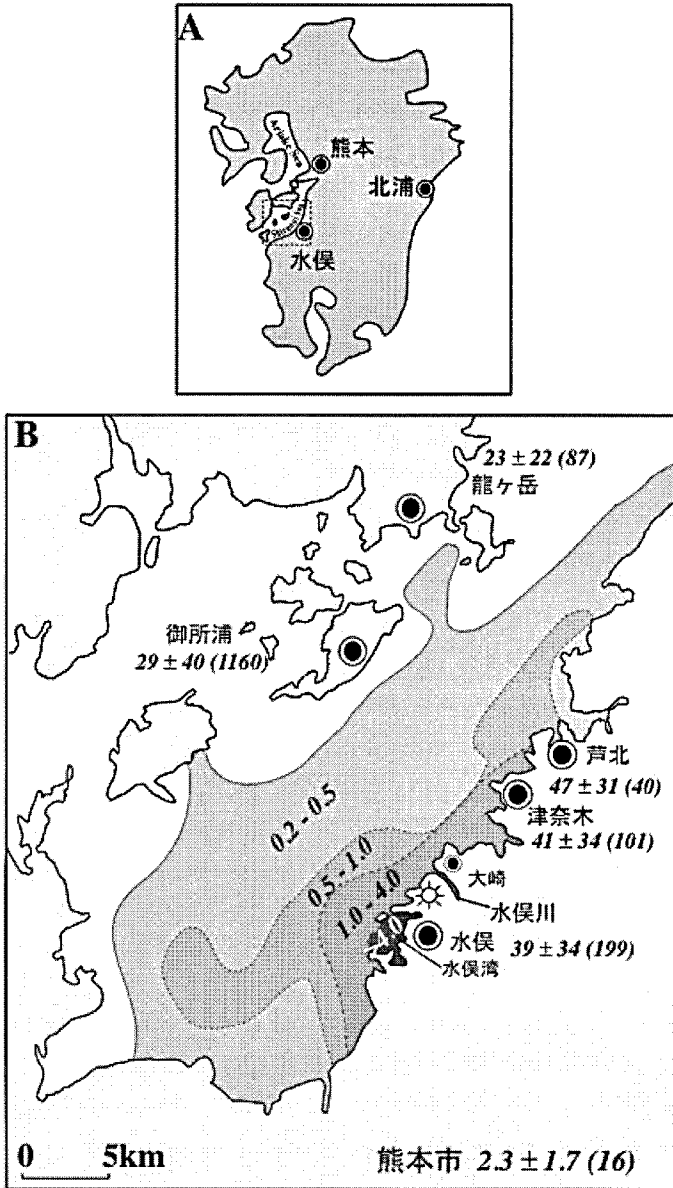


図1

- A: 九州地図；宮崎県北浦町は、巾着網を主な漁法とする漁村で、過去に人為的なメチル水銀汚染の歴史がない。従って北浦町の住民を不知火海沿岸住民の比較対照群とした<sup>43,44</sup>。
- B: 水俣から不知火海への汚染の拡散；図1Bは、1996年に測定された不知火海の堆積土に含まれる水銀値<sup>61)</sup>と1960年に測定された毛髪水銀値<sup>13,43)</sup>を示している。数値は、平均±標準偏差を示している<sup>43)</sup>。不知火海の汚染されていない堆積土の水銀値は、 $0.059 \pm 0.0013$  ppm<sup>61)</sup> 或いは、0.1から0.2 ppmと推測されている<sup>30)</sup>。

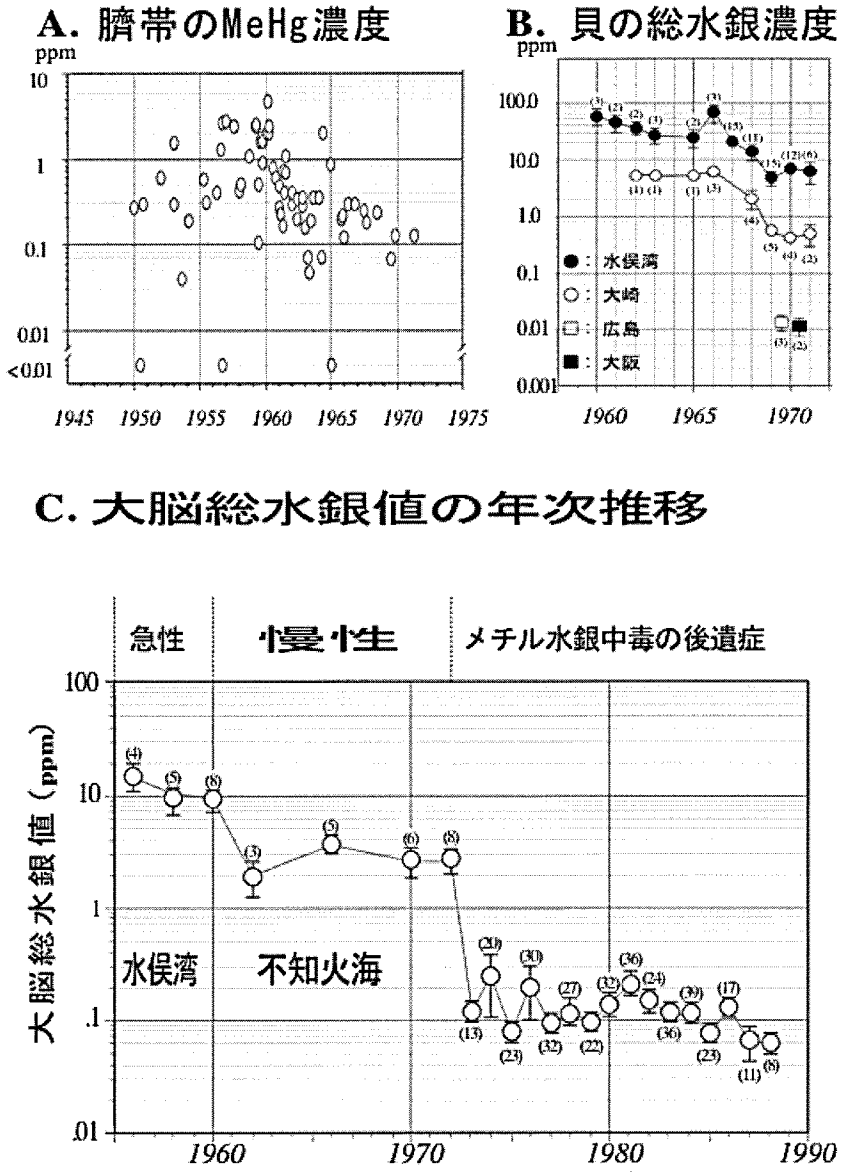


図2 不知火海における MeHg 汚染の期間

A: 不知火海沿岸住民の臍帯中の MeHg 濃度の推移<sup>4)</sup>。B: 水俣湾と水俣川河口の貝中の Hg 濃度推移<sup>25)</sup>。広島と大阪の値は、文献 28) による。括弧の中の数字は、例数を示す。C: 水俣病患者および水俣病認定申請者の剖検例の大脳中の総水銀値推移<sup>26)</sup>。括弧の中の数字は、例数を示す。

の数千倍もの MeHg を含むようになった (図 2 B)。その結果、高濃度の MeHg を含む魚介類を摂取した水俣湾周辺の住民に、急性 MeHg 中毒が発生した。急性 MeHg 中毒では、大脳皮質や

小脳で多くの神経細胞が失われていた<sup>31)</sup>。これに加えて、MeHg に曝された母親から生まれた子供は、大脳皮質の神経細胞が広範囲に脱落し、胎児性水俣病となった。このように MeHg はヒト

の脳、特に発達中の脳には強い神経毒であることが知られるようになった。当初、水俣湾に排出された MeHg は、1958 年から水俣川河口に排出されるようになり、MeHg 汚染は水俣湾周辺にとどまらず、不知火海 (1,200 km<sup>2</sup>) 一円に広がっていった (図 1)。これにより、不知火海周辺に広範な MeHg 汚染が発生した<sup>32,43)</sup>。不知火海では、一度も漁獲規制は行われなかったため、不知火海の魚を摂取し続けた住民は、慢性の MeHg 中毒になった。臍帯の MeHg 濃度は母親の血液中の MeHg 濃度と比例し、MeHg 汚染の生物学的指標として知られている<sup>1,20,45)</sup>。不知火海沿岸住民の臍帯中の MeHg 値の年次変化から、沿岸住民は、ほぼ 20 年間 (1950~1968) 人為的 MeHg 汚染に曝されたと推定される (図 2 A)<sup>43)</sup>。この総論では、急性 MeHg 中毒を総括した後で、慢性 MeHg 中毒の原因病巣と症状について検討する。

## 2. 急性 MeHg 中毒と慢性 MeHg 中毒の分類 (図 2 C)

水俣湾の高濃度 MeHg に汚染された魚介類を摂取し、高濃度 MeHg 汚染に曝露されて短期間に発症したものを急性 MeHg 中毒とし、不知火海に拡散した低濃度の MeHg に汚染された魚介類を摂取し、低濃度 MeHg 汚染に長期間曝露されて発症したものを慢性 MeHg 中毒と定義する。さらに 1972 年以降大脳の総水銀値がほぼ正常になった後にみられる MeHg 中毒の症状を後遺症と定義する。急性と慢性の MeHg 中毒では、中枢神経系の主として小さい神経細胞 (顆粒細胞) が損傷された結果、顆粒細胞を多く含む顆粒型皮質 (体性感覚野、視覚野、聴覚野など) や小脳が傷害された。一方胎児性水俣病、即ち胎児性 MeHg 中毒患者は、発生の過程で MeHg に曝露されたため、大脳皮質の広範囲の神経細胞が脱落し、精神と運動の発達が重度に障害された。

1956 年から 1988 年まで病理解剖された水俣病あるいは認定申請患者の大脳総水銀値の変遷から見て<sup>56)</sup>、急性 MeHg 中毒患者は汚染終了後に比べ

て百倍高い濃度の総水銀値を示している (図 2 C)。急性 MeHg 中毒の発生に伴い、同湾周辺住民は、水俣湾の魚を摂取することを自主的にやめたので、1960 年以降は、水俣湾周辺での急性 MeHg 中毒の発生はなくなった。ただし MeHg の排出が水俣川河口に変更になった当時、工場のアセトアルデヒド生産は最も多く、高濃度の MeHg が河口に排出され、1960 年前後に水俣川河口から北側の漁村でも急性患者が出現した可能性がある。

水俣川河口南岸 (八幡プール) から放出された MeHg は、不知火海に拡がり、低濃度の MeHg 中毒を引き起こすことになった。1960 年頃水俣湾の二枚貝の水銀値は数 10 ppm で、それらを摂取した住民は急性の MeHg 中毒となった。これらの急性 MeHg 中毒患者の脳内の総水銀値は、病理解剖された 17 症例からおよそ 10 ppm 前後と推測される (図 2 C)。一方、1962 年から 1967 年くらいの間、水俣川河口北岸 (大崎) で採取された二枚貝の水銀値は、数 ppm で水俣湾のものに比べほぼ十分の一であった<sup>25)</sup> (図 1, 2 B)。水俣川河口から広がった MeHg に汚染された不知火海の魚介類を摂取した住民は、慢性 MeHg 中毒症となった。これらの慢性 MeHg 中毒患者の脳内総水銀値は 2 から 3 ppm くらいと推測される (図 2 C)。不知火海沿岸住民の臍帯の MeHg 濃度の変遷から不知火海沿岸住民は、20 年間低濃度の MeHg 汚染に曝露され慢性 MeHg 中毒になったと考えられる<sup>44)</sup>。上記のような疫学的な背景から、急性 MeHg 中毒と慢性 MeHg 中毒の二種類に分類した。更に 1973 年以降は、不知火海沿岸住民の脳内の総水銀値は、ほぼ正常値に近くなっていることから、1973 年以降見られる症状は後遺症と考えるのが妥当である。MeHg 中毒の後遺症は神経系の脱落症状と可塑性による回復の両方を考慮して診断する必要がある。

## 3. 急性 MeHg 中毒

成人急性 MeHg 中毒では、視覚障害、聴覚障害、嗅覚障害、味覚障害、失調性歩行、手先の不

器用さ、構音障害、体性感覚障害、精神障害が特徴的な症状として知られている<sup>31)</sup>。

### 3.1. 視覚障害

視野狭窄は、両側性で対称的であって、急性 MeHg 中毒の最も特徴的な所見であった<sup>59)</sup>。この視野狭窄の領域がしばしば変動するのも特徴であった<sup>27)</sup>。加えて空間コントラスト感度や立体視の障害も多くの人に検出された<sup>26)</sup>。一方、視力、眼底、眼球運動、瞳孔反射は正常であった<sup>59)</sup>。これらのことから後頭葉の視覚中枢が強く損傷されていることが示唆された。この示唆は、病理学的研究で支持された<sup>47)</sup>。

### 3.2. 聴覚障害

純音聴力検査では、125 から 3000 cps で閾値が 20 デシベルの低下を示した。閾値は 3000 cps から徐々に下降し、5000 から 8000 cps で最も低くなった<sup>59)</sup>。急性 MeHg 中毒患者では、純音聴力の障害は、いわゆる騒音性聴力障害の労働者に比べ軽症であった<sup>46)</sup>。しかし語音弁別聴力は、純音聴力に比べ強く障害されていた<sup>23,41)</sup>。末梢の聴覚系機構にはほとんど障害がないことが、音響インピーダンステストによって明らかにされた<sup>41)</sup>。これらの所見と病理学的研究は側頭葉の損傷を示していた。

### 3.3. 嗅覚と味覚障害

急性 MeHg 中毒患者は、発症直後に嗅覚の自覚的变化や味覚の喪失をしばしば訴えた<sup>46)</sup>。鼻や副鼻腔に嗅覚障害を引き起こすような病理学的な異常は見つからなかった。半定量的な検査法で、味覚障害が多くの患者に検出された<sup>41,46)</sup>。これらの嗅覚味覚障害は、病理学的研究で脳神経にほとんど変化が認められないことおよび鼻や舌などの感覚変換器に異常がないことから大脳皮質に病巣があったと推測される<sup>53,55)</sup>。

### 3.4. 小脳失調

急性 MeHg 中毒の場合、複合運動が両側性に

著しく障害されていた。測定障害、変換運動障害、言語障害、書字障害、歩行障害が常に見られた<sup>59)</sup>。これらの症状は、両側の小脳損傷を示していた。小脳の顆粒細胞の瀰漫性脱落が病理学でも明らかにされている<sup>53,55)</sup>。

### 3.5. 体性感覚障害

急性期の患者は、四肢特に上肢の遠位部と口周囲に多様な感覚異常（ヒリヒリ感、しびれ感、感覚鈍麻、痛覚鈍麻、温覚鈍麻）を訴えた。これらの異常感覚は、急性期の初発症状として知られている。筆や針を使った感覚検査法で多くの場合、四肢遠位部に感覚の低下が証明された<sup>59)</sup>。しかしこれらの患者の腱反射は、なくなることはなかった。初期の患者では、これらの感覚障害は改善する傾向があった<sup>59)</sup>。一方、識別覚や立体覚の障害は、長期間残存していた。腱反射の存在は、求心性の有髄線維が損傷されていないことを示している。さらに病理学的研究では、末梢神経系に損傷が検出されていなかった<sup>55)</sup>。これらの事実は、急性 MeHg 中毒の体性感覚障害は、末梢神経系の損傷によるものではなかった事を示している。

### 3.6. 精神症状

立津らは、1961 年から 1962 年にかけて急性 MeHg 中毒患者を診察し報告している<sup>57)</sup>。この報告にある急性 MeHg 中毒症の知能障害、性格障害、巣症状は、MeHg によって引き起こされた大脳の損傷によるものと推測される。精神症状の詳細については、立津の報告に記載してある<sup>57)</sup>。

## 4. 慢性 MeHg 中毒

1970 年代に感覚障害を主症状として訴える住民が不知火海沿岸に多く見つかった<sup>43)</sup>。その後 30 年経過した現在でも多くの住民が感覚障害を訴えている。MeHg は、曝露がなくなると血液や脳から急速になくなることがサルの実験で報告されている<sup>63)</sup>。更に脳内の総水銀値の変遷からもこのことはヒトにも当てはまることが確認できる（図 2C）。従って、1970 年以降の不知火海沿岸住

民の症状、所見は慢性 MeHg 中毒の後遺症と推測される。従来行われてきた筆や針を使って水俣病患者および慢性 MeHg 中毒患者を検査すると、いわゆる手袋靴下型と表現される四肢遠位部の感覚低下を示す。しかし検査結果は、しばしば変動した。そこで検査対象についての先入観によって影響を受けない、より正確な定量的な検査方法が必要となった。触覚は、フォン・フライの毛を使って触圧覚閾値を測定し、二点識別覚を検査する際には、可変性のコンパスかディスククリミネーターを使った<sup>9,11,54,68)</sup>。検査対象者は、全て触覚の刺激を感知することができた。そして二点を別々に逐次刺激した時は、たとえ短い距離でも二点であることを認識することができた<sup>44)</sup>。

#### 4.1. 水俣病の触圧覚閾値

二宮らは、1960年当時の毛髪水銀値が判明している3人の水俣病認定患者について、全身26か所について検査を行った。図3Aにある様に水俣病の触圧覚閾値は、全身性に上昇していた。重量に換算するとほぼ10倍以上に上昇していた。決して口唇、四肢遠位部が優位に鈍くなっている事はなかった<sup>44)</sup>。

#### 4.2. 慢性 MeHg 中毒の触圧覚閾値

二宮らは、人為的 MeHg 汚染の影響がない漁村（宮崎県北浦町、図1A）住民を対照とした慢性 MeHg 中毒の研究を行った<sup>44)</sup>。図にあるように慢性 MeHg 中毒患者の触覚閾値は、検査した両側の示指、上腕、前胸部そして下口唇のどの身体部位でも等しく有意に上昇していることが確認された（図3B）。検査した二つの地区と触覚閾値の間には全く交差が見られなかった。この結果は、検査対象者の感覚閾値が全て同じ程度に上昇していたことを示している。末梢神経障害では、四肢の遠位部が近位部よりより強く障害されると言われているが、慢性 MeHg 中毒患者の遠位部と近位部の触覚閾値が同等に上昇することは、末梢神経障害の特徴とは異なる<sup>7,17,58,67)</sup>。慢性 MeHg 中毒患者の感覚障害もやはり全身に及ん

でいることを示唆している。全身性の感覚障害の原因としては、大脳皮質体性感覚野の瀰漫性損傷による可能性が最も高い<sup>44)</sup>。

#### 4.3. 慢性 MeHg 中毒と水俣病の二点識別覚閾値

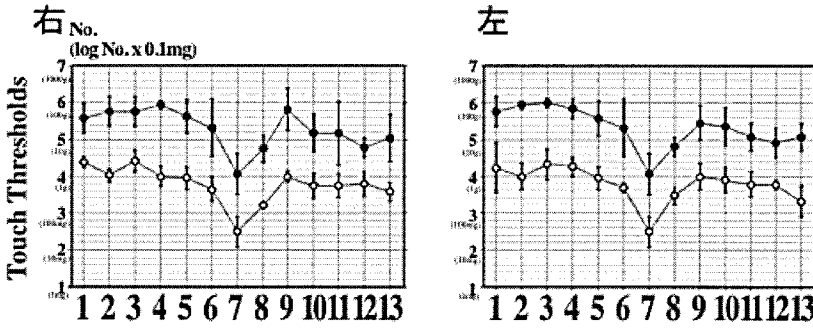
大脳皮質体性感覚野は、個々の異なった多様な体性感覚を分析したり、統合したりする為に活動していることが知られている<sup>12,64)</sup>。大脳皮質性の感覚機能を評価する為に、二宮らは、感覚障害を訴える御所浦の慢性 MeHg 中毒患者と水俣病の患者について、それぞれ二点識別覚閾値を検査した。慢性 MeHg 中毒患者と水俣病認定患者の舌尖、口唇、両示指と両拇指の二点識別覚閾値は、対照群に比べおよそ2倍高かった（図4）。触覚閾値の検査結果と同様に二点識別覚閾値でも左右差は見られなかった。体性感覚野では、拇指、示指そして口唇の機能をつかさどっている区域は、不均衡に大きな範囲を占めている<sup>8,19,29,37)</sup>。二宮らの検査結果は、MeHgは、大脳皮質の体性感覚野を広範囲に損傷し、その損傷の影響が30年経過した後も検出できることを明らかにした<sup>44)</sup>。

### 5. ヒト MeHg 中毒の感覚障害は、大脳皮質の体性感覚野が原因病巣である

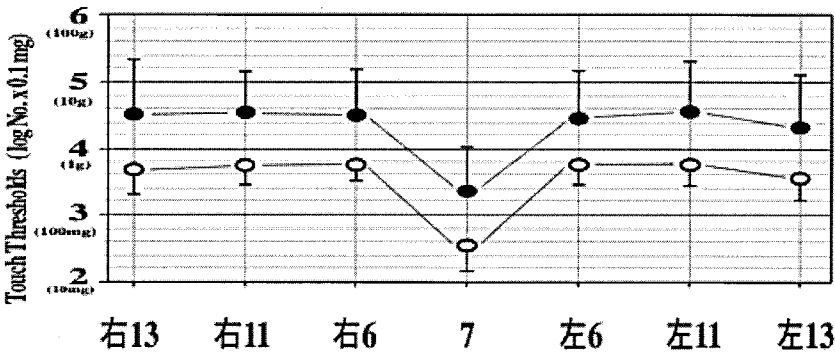
#### 5.1. MeHg 中毒症における末梢神経障害説を検証する

水俣病の感覚障害が、末梢神経系の損傷によるものとした根拠を与えた二つの論文についてまず検証する。最初の論文では、ラットの MeHg 中毒を水俣病のモデルとしている<sup>40)</sup>。ラットを MeHg 中毒にした場合、MeHgはラットの感覚性の末梢神経、後根神経節を損傷することは、他の研究でも明らかにされている<sup>3,70)</sup>。しかし最初の論文では、ラットでは対照群が設けられていたが、ヒトでは水俣病患者の生検の結果だけが報告され、対照群が設けられていなかった。MeHg中毒のラットと水俣病患者の腓腹神経の定量化したグラフが類似していたことが、水俣病の末梢神経障害の根拠となった。しかしラットの MeHg 中毒の

### A. 水俣病患者の触圧覚閾値



### B. 慢性MeHg中毒患者の触圧覚閾値



### C. 検査部位

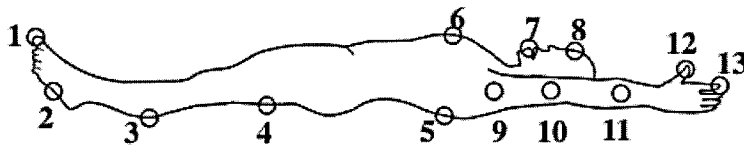


図3

A: 水俣病認定患者 (黒丸) と対照群 (北浦町住民: 白丸) の触覚閾値。  
 B: 慢性 MeHg 中毒患者 (黒丸) と対照群 (北浦町住民: 白丸) の触覚閾値。  
 C: 検査部位の番号 検査部位は、Weinstein の報告に従った<sup>69)</sup>。

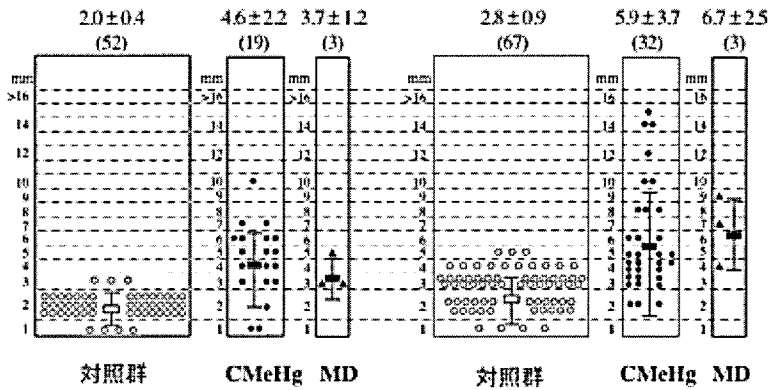
データをそのままヒトに適用することは科学的に正しいのだろうか。ヒト MeHg 中毒も、対照となる健常者と比較することが科学的研究として必要ではないのだろうか。さらに次の論文は、ヒト

の正当な対照群は設けずに、水俣病患者の末梢神経が損傷されていると結論を出した<sup>15)</sup>。ところがこれら二つの論文で示された水俣病の腓腹神経の定量的解析結果は、ほぼ類似のパターンを示し、

## 二点識別覚閾値

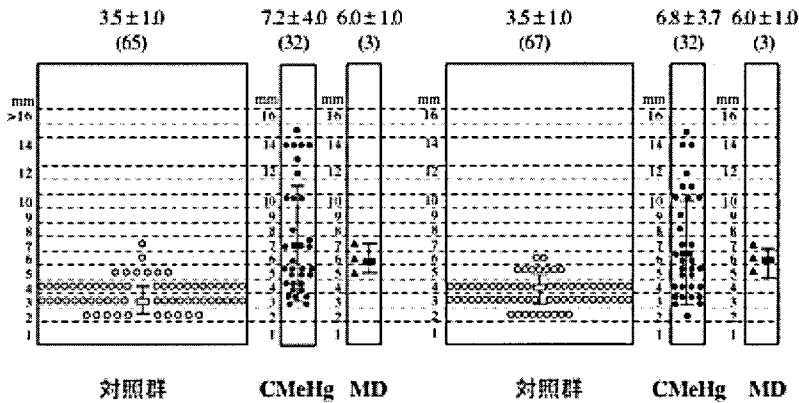
### A. 舌尖

### B. 下口唇



### C. 右示指

### D. 左示指



### E. 右拇指

### F. 左拇指

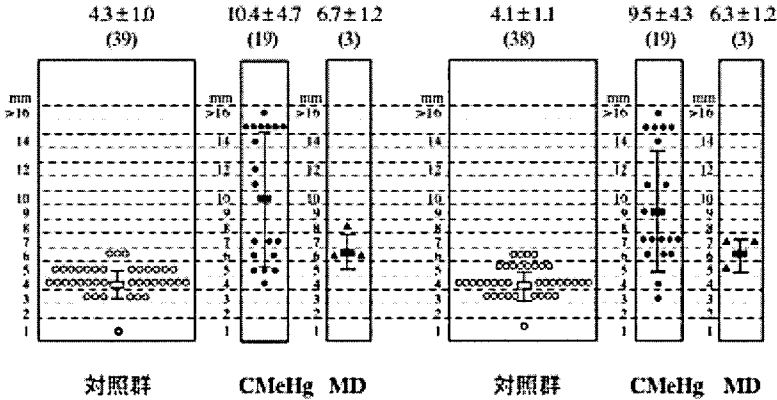


図4 慢性MeHg中毒患者(黒丸:CMeHg),水俣病患者(三角:MD)と対照群(北浦町住民:白丸)の二点識別覚閾値。カラムの上の数字は平均値±標準偏差を示し,括弧の中は検査対象者数を示している。



健常者の腓腹神経の定量的解析結果と類似していた<sup>14)</sup>。即ちこれらの論文は、著者達が示した結論と全く逆に、水俣病患者の腓腹神経は損傷されていないことを示したことになる。これらの論文で正当な対照群を設けなかった事が、科学的な誤りを引き起こしてしまった。この事実は、永木らによって再検証された。永木らは、8人の水俣病認定患者と8人の健常者を対照として、生検した腓腹神経の定量的研究を行い、水俣病の末梢神経は損傷されていないことを明らかにし、前の2グループの研究の結論の過ちを指摘した<sup>42)</sup>。

ハンターらは、1954年の論文で、1940年に報告した論文でラットのMeHg中毒の病理所見からヒトの体性感覚障害について末梢神経損傷が原因としたことを誤った推測と述べている。ハンターらは、過ちに気づき、それを認めている<sup>22)</sup>。

永木らは、1985年に水俣病認定患者の腓腹神経を病理組織学のみならず、電気生理学の手法も用いて研究し、水俣病患者の末梢神経は損傷されていないことを明らかにした<sup>42)</sup>。更に徳臣らは、1982年水俣病患者の短潜時体性感覚誘発反応を調べることで水俣病の持続する感覚障害は、体性感覚野の損傷によって引き起こされたもので、末梢神経、脊髄や視床の損傷によって引き起こされたものではないことを明らかにした<sup>60)</sup>。これらの結果から、水俣病の持続する体性感覚障害の原因病巣は、大脳皮質にあり、末梢神経にないことが確認された。イラクのMeHg中毒事件でも、MeHg中毒患者の末梢神経は損傷されていないことが電気生理学的に証明されている<sup>34,50,65)</sup>。

末梢神経障害では、腱反射の喪失が一般的な臨床症状であることが知られている<sup>35,51)</sup>。ところが四肢遠位部に感覚異常を訴える慢性MeHg中毒患者でしばしば腕橈骨筋反射とアキレス腱反射が保存されている。また初期に発見された水俣病患者では、大部分の症例で腱反射は正常か亢進していた<sup>31)</sup>。もし後根神経節か太いミエリン鞘を持つ神経がMeHgで損傷されていたならば、腱反射は一般的に失われるだろう。従って腱反射が存在するという事は、触覚を伝える神経を含む有髄

神経が損傷されていないことを示している<sup>19)</sup>。

ラットMeHg中毒の実験では、太い有髄神経が損傷されると言われているので、もしこのネズミの実験結果を無条件にヒトに適用したら、ヒトの腱反射と触覚が障害されるはずである。しかし現実にはそのようなことは起こらなかった。MeHgに対する反応は、ネズミ、ネコ、霊長類、ヒトでは異なり、ネズミでは末梢神経あるいは後根神経節、ネコでは小脳、霊長類やヒトでは大脳皮質が主に損傷されることが多くの研究報告で立証されている<sup>3,70)</sup>。MeHg中毒症の研究では、動物の研究成果をヒトに適用する時は系統発生学的考慮が必要である。

水俣病患者やイラクで発生したMeHg中毒患者は、発症初期に口周囲と四肢遠位部に感覚異常を訴えた。そして筆や針で検査すると四肢遠位部に感覚低下が検出された。この四肢遠位部の感覚低下が、末梢神経損傷の感覚障害のパターンに類似していたことがMeHg中毒で末梢神経障害が疑われた基本的な理由の一つである。しかし筆や針で四肢遠位部の感覚低下が検出されている慢性MeHg中毒患者と水俣病患者では、検査した全ての身体部位で触覚のモダリティー（様相）が保存されていたが、触覚閾値は上昇していた（図3）<sup>44)</sup>。慢性MeHg中毒患者も水俣病患者も末梢神経障害に特徴的な、いわゆる手袋靴下型とよばれる四肢遠位部の体性感覚低下を示すことはなかった。これらの結果から、MeHg中毒の後遺症としてみられる感覚障害は、基本的には全身性である事が明らかになった。末梢神経が代謝性障害を受けて損傷された場合、末梢神経が均等に損傷され、長い神経の先から感覚障害が発生することが明らかにされているので<sup>67)</sup>、全身性の感覚障害は、末梢神経の損傷によるものではない。

水俣湾沿岸や不知火海沿岸でみられたMeHg中毒患者、あるいはイラクで発生したMeHg中毒患者は、初発症状として口周囲の感覚異常を訴えていた。顔面を支配する三叉神経の半月神経節或いは末梢神経が損傷されたら、顔面全体に感覚異常が出るはずであるから、MeHg中毒患者の

口周囲の感覚異常は、三叉神経の末梢神経障害では説明できず、むしろ中枢神経系の損傷が原因と考えられる<sup>39,44)</sup>。

水俣病患者では、感覚系の障害に比し、錐体路系の障害が少ないのが特徴的であった。運動失調は顕著であるが、運動麻痺や筋力低下、筋萎縮等の錐体路の損傷はほとんど見られなかった。MeHg中毒で、感覚系が主に損傷されることは国際的にも注目されていた<sup>3)</sup>。かりにMeHgが末梢性の求心神経を損傷すると推測して、水俣病患者の後根神経を調べるとしたら、MeHgに曝露された経験がなく、ほぼ同年齢で感覚障害のないヒトの後根神経というような適切な対照群を設定して比較検討することが必要である。ところが「水俣病患者の後根を前根と比較すると、後根の方が損傷されていた。従って体性感覚の末梢神経系が損傷されている」という主張がある<sup>16)</sup>。このような誤った方法論によって得られた結果は、科学的な証拠とはなりえない。

## 5.2. MeHgによる大脳皮質体性感覚野の損傷

前述のように、体性感覚野は、個々の異なった多様な体性感覚を分析したり、統合したりする為に活動していることが知られている<sup>12,64)</sup>。体性感覚野が損傷されると、一次感覚神経終末の刺激を単純に感知するという機能より、むしろ認知および識別的な機能の障害の方が強く生じる。異なる形を触って識別したり、皮膚に描かれた数字を識別したり、皮膚への刺激の局在を識別したり、二点を識別したりすることは全て体性感覚野の機能であると考えられている<sup>6,10,17,64)</sup>。体性感覚野では、体の幾つかの区域が大きな範囲を占めている。体性感覚野で拇指、示指そして口唇の機能をつかさどっている区域は、不均衡に大きな範囲を占めている<sup>8,19,29,37)</sup>。そのような区域は、体の中で最も敏感である。従ってそのような区域での二点識別覚の検査は、体性感覚野の損傷を鋭敏に検出できる。

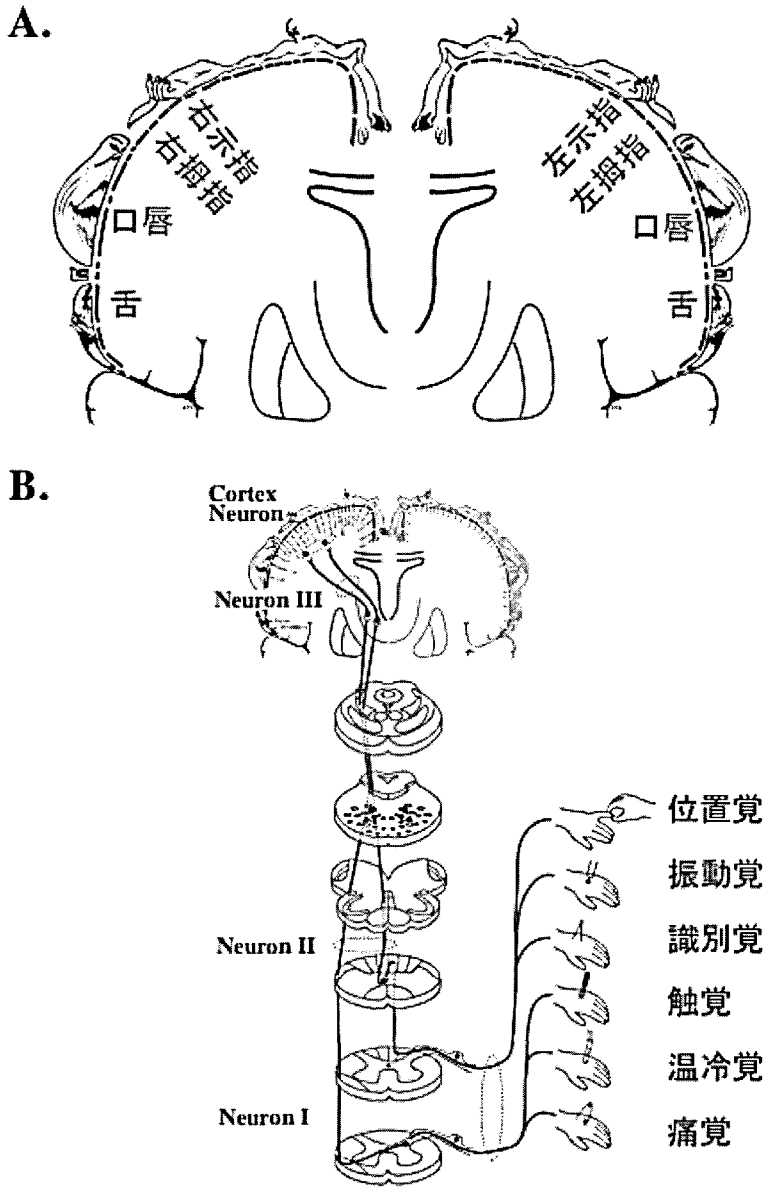
二点識別覚閾値は、年齢とともに増加すること

から考えて<sup>36,54)</sup>、同年齢の対照群が必要である。70歳の健常者の示指の二点識別覚閾値はおよそ4mmと報告されている<sup>36,54)</sup>。この値は対照群の二点識別覚閾値とほぼ同じである<sup>44)</sup>(図4)。慢性MeHg中毒患者の二点識別覚閾値の平均値は、対照群のほぼ2倍であった(図4)。水俣病患者の二点識別覚閾値の上昇は、慢性MeHg中毒患者とほぼ同等であった(図4)。二点識別覚の異常は、ハンターらによって報告されたMeHg中毒患者や、ラストムとハマディーによって報告されたイラクのMeHg中毒患者にも頻回に検出されていた<sup>21,31,50)</sup>。検査した慢性MeHg中毒患者の触覚閾値と二点識別覚閾値は、水俣病患者のそれらと同程度だったので、慢性MeHg中毒患者の体性感覚野の損傷の程度は、水俣病患者と同程度であると思われる。

その上、体性感覚野損傷の症状である肢節失行、立体覚異常やアクティブセンセーションの異常<sup>6,12)</sup>が慢性MeHg中毒患者や水俣病患者にしばしば検出された。特にボタンを留める作業や、背中で紐を結ぶ作業が不器用であった。また閉眼で断面が三角形の鉛筆と六角形の鉛筆を区別するのが困難であった。これらの現象は対照群には観察されなかった。これらの結果は、MeHg中毒患者の体性感覚障害は体性感覚野損傷によって引き起こされるという二宮らの見解を支持している。

体性感覚野は、小さな神経細胞である顆粒細胞を濃密に数多く含んでいる顆粒型皮質である<sup>66)</sup>。小さな神経細胞は、MeHgに最も損傷されやすいことが知られているので<sup>3)</sup>、顆粒細胞の瀰漫性の減少が体性感覚野の障害を引き起こしていると推測される。

頭頂葉が損傷されると自分の感覚障害を認識しないし、障害の実態を一般的には気づかないと言われている<sup>10)</sup>。慢性MeHg中毒患者と水俣病患者は、彼らの全身に及ぶ感覚障害に気づいていなかったし、筆や針で検出される障害領域はしばしば変動した<sup>64)</sup>。このように四肢遠位部の感覚異常はMeHg中毒症の自覚症状であると推測される。筆や針を使う検査法は患者の大まかな反応を評価



### SENSORY PATHWAY

図5

A: 大脳皮質体性感覚野のホムンクルス。この図は、文献 48) から引用した。

B: 体性感覚経路。

大脳皮質で示指、拇指そして口唇、舌の機能をつかさどっている区域は、不均衡に大きな範囲を占めている<sup>8,19,29)</sup>。そのような区域は、体の中で最も敏感である。

するのには効果的である。しかしそれらの方法は、定量的でないし、信頼性は薄い<sup>5,38)</sup>。検査は対象者からの反応に常に依存するので、定量的な検査方法すらも必ずしも絶対的に客観的とは言えないが、触覚閾値と二点識別覚閾値の検査は、筆や針を用いた検査方法より再現性があり、そして信頼性がある<sup>2,38,52)</sup>。従って大脳皮質損傷に起因する体性感覚障害を検出するにはより適している。

加齢が二点識別覚閾値の上昇を引き起こすという事実を指摘しておく必要がある<sup>36,54)</sup>。年齢を合わせた対照群の人達の定量的体性感覚検査が老人の患者を評価する際には必須であると言える。

## 6. 慢性 MeHg 中毒の後遺症としてみられる体性感覚障害以外の症状

MeHg 中毒患者では、小脳の顆粒細胞が損傷されるので、小脳失調が出現する。しかし小脳失調は、曝露が終わると改善するため<sup>21)</sup>、汚染終了から 30 年以上経過した現在では、ほとんど検出することが困難である。ただし体性感覚野の損傷による感覚性失調や仮性アテトーゼ運動は、現在でも頻回に検出される<sup>44)</sup>。この感覚性失調と小脳性失調を区別する事は、MeHg 中毒の後遺症を診断する時に重要である。

中枢神経系の神経細胞で、より小型の細胞が MeHg に対して脆弱であることから<sup>3)</sup>、顆粒細胞を最も多く含む顆粒型の大脳皮質が最初に損傷されると推測される。即ち、顆粒型の皮質である、体性感覚野、視覚野、聴覚野、おそらくは嗅覚野と味覚野が優先的に MeHg で損傷されると推測される。この推測は、水俣病の症候を一元論的に考える最も有力な手掛かりである。二宮らは慢性 MeHg 中毒患者で体性感覚野が瀰漫性に損傷されていることを臨床医学的に明らかにした<sup>44)</sup>。慢性 MeHg 中毒患者が多くいる地域住民の中に、数個の日常品を重ねた簡単な線からなる画を眺め、その中に描かれている物品を認知することが困難なヒトを認める。また数名で討論をする場合に、相互に発言を理解しながら内容を重ねてゆくことが普通以上に難しく思われる。形式的には討論に

は参加しているが、話題から乖離したような、あるいは理解していないような発言がしばしばみられる。しかもそのこと自体に本人が気づかずにいる(二宮らの私信)。これらの症状は、視覚野や聴覚野の顆粒細胞が減少した結果発生しているのではないかと推測される(二宮らの私信)。MeHg による顆粒細胞の長期にわたる脱落が、体性感覚野、視覚野、聴覚野等の顆粒型皮質の瀰漫性損傷の症状を引き起こしているのではないかと二宮らは推測している。

## 7. 結 語

水俣病の感覚障害は、大脳皮質と末梢神経の両方が損傷されていると信じられてきた。しかし過去の論文を検証すると、ヒトの MeHg 中毒で末梢神経が損傷されていることを反証する科学論文はあるが、末梢神経が損傷されたとする論文は正当な対照実験がなく科学的証拠として採用できない。科学の世界には、「絶対」はないが、現在までの科学的証拠を論理的に採用すれば、ヒトの MeHg 中毒における末梢神経障害説が誤っていた事は明白である。科学的に正当な対照研究をおろそかにした事が、水俣病の感覚障害の診断を誤らせた。Beveridge は、『科学研究の態度』で次のように述べている。「対照に制限のあるもの——人間とか高価な家畜とか——で実験を計画する時はしばしば困難に逢着する。対照実験の基本的必要事項が満足されないならその企てはやめた方がよい、こんなことは自明の理のようであるが、研究者は困難が大に過ぎると見ると妥協して、結局なんにもならない企画をすることが稀でない。実験例数を多くしたからといって、決して十分な対照群の欠如を補ってくれるものではない<sup>4)</sup>。

ヒトの MeHg 中毒では、大脳皮質が最も重要な原因病巣である。そしてこの事実は、海外の多くの研究成果とも整合性がある。さらに定量的検査法で、MeHg 中毒の皮質性の感覚障害は、全身性に感覚閾値が上昇することが原則であることが明らかになった<sup>44)</sup>。これらのことを合わせると、MeHg 中毒の診断には、顆粒型の大脳皮質両側

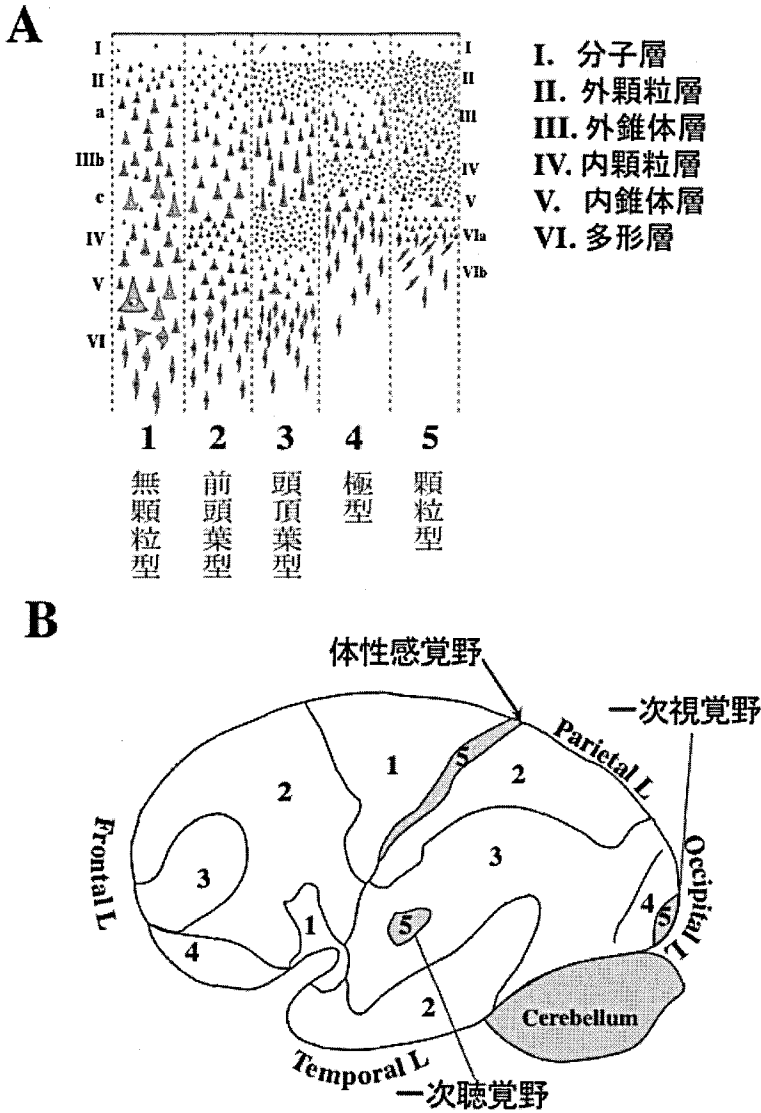


図 6

A: von Economo による新皮質の五種類の基本的構造<sup>69)</sup>.  
 B: 五種類の基本的構造の大脳皮質における分布.

の瀰漫性損傷の証明が重要な要素となる。急性 MeHg 中毒では、患者の精神症状からもわかるように、大脳の損傷が著明である。小脳失調以外の症状は、両側の大脳皮質が瀰漫性に損傷されたことにより引き起こされたと推測できる。急性および慢性いずれの MeHg 中毒でも体性感覚野損

傷の後遺症が今でも検出される。このように両側の体性感覚野の神経細胞が瀰漫性に脱落した所見は、MeHg 中毒に特徴的と考えられる。しかも中毒物質への曝露が終わってから 30 年以上経ってからも検出された事自体驚きである。今でも後遺症を検出できるということは、今からでも

MeHg 中毒患者の同定，住民被害の拡がりを調査できることを意味している。更に視覚野，聴覚野の損傷の後遺症も一部検出可能であることから，これからの研究によって MeHg 中毒をより確実に診断することが可能である。低濃度でも長期間神経毒に曝露されると，ヒトの大脳皮質の神経細胞が脱落し，その欠損症状が出るということは，人類にとって極めて重要な課題である。

#### 謝 辞

この論文をまとめるにあたり，学問的示唆と激励をくださった川村祥介先生，永木譲治先生，佐藤宏先生，論文作成を手伝ってくださった園田佳世子さん，篠原浩平君に感謝します。

#### 文 献

- 1) Akagi, H., Grandjean, P., Takizawa, Y., et al.: Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. *Environ Res*, 77; 98-103, 1998
- 2) Bell-Krotoski, J., Tomancik, E.: The repeatability of testing with Semmes - Weinstein monofilaments. *J Hand Surg*, 12; 155-161, 1987
- 3) Berlin, M.: Mercury. *Handbook on the Toxicology of Metals*, second ed. (ed. by Friberg, L., Nordberg, G.F., et al.). Elsevier, Florida, p. 387-445, 1987
- 4) Beveridge, W.I.B.: 実験。科学研究の態度 (栗秋 要, 吉原 林共訳)。医歯薬出版, 東京, p. 14-27, 1961
- 5) Blecker, M.L.: Quantifying sensory loss in peripheral neuropathies. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 7; 305-308, 1985
- 6) Botez, M.I., Botez, T., Olivier, M.: Parietal lobe syndromes. *Handbook of Clinical Neurology, Clinical Neuropsychology*, vol. 1 (45) (ed. by Frederiks, J.A.M.). Science Publisher B.V. Elsevier, Amsterdam, p. 63-85, 1985
- 7) Bradley, W.G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., et al.: Approach to the diagnosis of neurological disease. *Neurology in Clinical Practice* (ed. by Bradley, W.G., Daroff, R.B., et al.). Butterworth-Heinemann, Boston, p. 3-11, 1991
- 8) Carpenter, M.B.: The cerebral cortex. *Human*

*Neuroanatomy*, seventh ed. (ed. by Carpenter, M.B.). The Williams Wilkins Company, Baltimore, p. 547-599, 1976

- 9) Corkin, S., Milner, B.: Somatosensory thresholds. *Arch Neurol*, 23; 41-58, 1970
- 10) Critchley, M.: Disorders of tactile function. *The Parietal Lobes* (ed. by Critchley, M.). Hafner Press, New York, p. 86-155, 1953
- 11) Crosby, P.M., Dellon, A.E.: Comparison of two-point discrimination testing devices. *Microsurgery*, 10; 134-137, 1989
- 12) Dejong, R.N.: Sensation. *Handbook of Clinical Neurology, Disturbances of Nervous Function*, vol. 1 (ed. by Vinken, P.J., Bruyn G.W.). North-Holland Publishing Company, Amsterdam, p. 80-113, 1969
- 13) Doi, S., Matsushima, G.: The Second Report on Hair Mercury Concentration in Minamata disease. *Kumamoto Prefectural Institute of Public Health, Kumamoto*, p. 1-8, 1962
- 14) Dyck, P. J., Karnes J., Lais A., et al.: Pathologic Alterations of the Peripheral Nervous System of Humans. *Peripheral Neuropathy* (ed. by Dick, P.J., Thomas, P.K., et al.). W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 760-870, 1984
- 15) Eto, K., Takeuchi, T.: Pathological changes of human sural nerves in Minamata disease (methylmercury poisoning). *Light and electron microscopic studies. Virchows Arch B Pathol*, 23; 109-128, 1977
- 16) 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, 59; 970-976, 2004
- 17) Gordon, T.R., Waxman, S.G.: Sensory abnormalities of the limbs and trunk. *Neurology in Clinical Practice* (ed. by Bradley, W.G., Daroff, R.B., et al.). Butterworth-Heinemann, Boston, p. 299-314, 1991
- 18) Grandjean, P., Weihe, P., White, R.F., et al.: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19; 417-428, 1997
- 19) Guyton, A.C., Hall, J.E.: Somatosensations: I. General organization, the tactile and position sense. *Textbook of Medical Physiology*, eleventh ed. (ed by Guyton, A.C., Hall, J.E.). Elsevier Inc., Pennsylvania, p. 585-597, 2006

- 20) Harada, M., Akagi, H., Tsuda, T., et al.: Methylmercury level in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease. *Sci Total Environ*, 234; 59-62, 1999
- 21) Hunter, D., Bosmford, R.R., Russell, D.S.: Poisoning by methylmercury compounds. *Q J Med*, 9; 193-213, 1940
- 22) Hunter, D., Russell, D. S.: Focal cerebral and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 17; 235-241, 1954
- 23) Ino, H., Mizukoshi, K.: Otorhinolaryngological findings in intoxication by organomercury compounds. *Minamata Disease Methylmercury Poisoning in Minamata and Niigata, Japan* (ed. by Tsubaki, T., Irukayama, K.). Kodanasha Ltd, Tokyo, p. 186-208, 1977
- 24) 入鹿山且朗, 田島静子, 藤木素士: 水俣湾魚貝中の有機水銀とその有毒化機転に関する研究第8報 アセトアルデハイド生産施設内におけるメチル水銀化合物の生成機構に関して—アセトアルデハイドと無機水銀より生成するメチル水銀化合物—。日本衛生学雑誌, 22; 392-400, 1967
- 25) 入鹿山且朗, 牛草貞雄, 田島静子ほか: 水俣湾魚貝中の有機水銀とその有毒化機転に関する研究第9報 水俣湾およびその付近の汚染状況の推移。日本衛生学雑誌, 22; 416-423, 1967
- 26) Iwata, K.: Neuro-ophthalmological findings and a follow-up study in the Agano area, Niigata prefecture. *Minamata Disease Methylmercury Poisoning in Minamata and Niigata, Japan* (ed. by Tsubaki, T., Irukayama, K.). Kodanasha Ltd, Tokyo, p. 166-185, 1977
- 27) Iwata, K., Kato, I.: Neuroophthalmological and phthological studies of organic mercury poisoning. *Recent Advances in Minamata Disease Studies* (ed. by Tsubaki, T., Takahashi, H.). Kodanasha Ltd, Tokyo, p. 58-74, 1986
- 28) Japanese Association of Public Health: Environmental pollution by mercury in Japan. *Env Health Rep*, 23; 200, 1973
- 29) Kandel, E.R., Jessel, T.M.: *Touch. Principles of Neural Science*, third ed. (ed. by Kandel, E.R., Shwartz, J.H., et al.). Elsevier, New York, p. 367-384, 1991
- 30) Kudo, A.: Natural and artificial mercury decontamination—Ottawa River and Minamata Bay (Yatsushiro Sea). *Wat Sci Tech*, 26; 217-226, 1992
- 31) 熊本大学医学部水俣病研究班編: 水俣病. 熊本大学医学部, 熊本, p. 1-449, 1966
- 32) Kurland, L.T., Faro, S.N., Siedler, H.: Minamata disease. The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. *World Neurol*, 1; 370-391, 1960
- 33) Lebel, J., Mergler, D., Lucotte, M., et al.: Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology*, 17; 157-168, 1996
- 34) Le Quesne, P.M., Damluji, S.F., Rustam, H.: Electrophysiological studies of peripheral nerves in patients with organic mercury poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 37; 333-339, 1974
- 35) Le Quesne, P.M.: *Neuropathy due to drugs. Peripheral Neuropathy* (ed. by Dick, P.J., Thomas, P.K., et al.). W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 2162-2179, 1984
- 36) Louis, D.S., Greene, T.L., Jacobson, K.E., et al.: Evaluation of normal values for stationary and moving two-point discrimination in the hand. *J Hand Surg*, 9; 552-555, 1984
- 37) Martini, F.H.: *The Brain and central nerves. Fundamentals of Anatomy and Physiology*, fifth ed. (ed. by Martini, F.H.). Prentice-Hall International, Inc., New Jersey, p. 435-575, 2001
- 38) Maser, R.E., Nielsen, V.K., Bass, E.B., et al.: Measuring diabetic neuropathy. Assessment and comparison of clinical examination and quantitative sensory testing. *Diabetes Care*, 12; 270-275, 1989
- 39) Mehler, W.F., Haymaker, W.: Localization of lesions involving the trigeminal nerve. *Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases*, fifteenth ed. (ed. by Haymaker, W). The C.V. Mosby Company, Saint Louis, p. 234-250, 1969
- 40) Miyakawa, T., Murayama, E., Sumiyoshi, S., et al.: Late changes in human sural nerves in Minamata disease and in nerves of rats with experimental organic poisoning. *Acta Neuropathol (Berl)*, 35; 131-138, 1976
- 41) Mizukoshi, K., Watanabe, Y., Kato, I.: Otor-

- hinolaryngological Findings. Recent Advances in Minamata Disease Studies (ed. by Tsubaki, T., Takahashi, H.). Kodanasha Ltd, Tokyo, p. 74-115, 1986
- 42) 永木譲治, 大西晃生, 黒岩義五郎: 慢性発症水俣病患者における腓腹神経の電気生理学および組織定量的研究. 臨床神経学, 25; 88-94, 1985
- 43) Ninomiya, T., Ohomori, H., Hashimoto, K., et al.: Expansion of methylmercury poisoning outside of Minamata: an epidemiological study on chronic methylmercury poisoning outside of Minamata. Environ Res, 70; 47-50, 1995
- 44) Ninomiya, T., Imamura, K., Kuwahata, M., et al: Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning. Neurotox Teratol, 27; 643-653, 2005
- 45) Nishigaki, S., Harada, M.: Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the Minamata area. Nature, 258; 324-325, 1975
- 46) 野坂保次: 水俣病における聴力, 前庭機能, 嗅覚および味覚の障害. 水俣病 (熊本大学医学部水俣病研究班編). 熊本大学医学部, 熊本, p. 139-148, 1966
- 47) 小宅 洋, 田中政春, 久保 宏, ほか: 有機水銀中毒症の神経病理学的研究. 神経研究の進歩, 10; 744-750, 1966
- 48) Penfield, W, Rasmussen, T.: Somatosensory responses. Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function (ed. by Penfield, W, Rasmussen, T.). Hafner Publishing Company, New York, p. 21-45, 1968
- 49) Rice, D.C.: Sensory and cognitive effects of developmental methylmercury exposure in monkeys, and a comparison to effects in rodents. Neurotoxicology, 17; 139-154, 1996
- 50) Rustam, H., Hamdi, T.: Methyl mercury poisoning in Iraq. A neurological study. Brain, 97; 499-510, 1974
- 51) Schaumburg, H.H., Spencer, P.S.: Human toxic neuropathy due to industrial agents. Peripheral Neuropathy (ed. by Dick, P.J., Thomas, P.K., et al.). W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 2115-2132, 1984
- 52) Semmes, J., Weinstein, S., Ghent, L., et al.: Reliability of the tests of sensation. Somatosensory Changes after Penetrating Brain Wounds in Man (ed. by Semmes, J., Weinstein, S., et al.). Harvard University Press, Cambridge, p. 59, 1960
- 53) Shiraki, H., Takeuchi, T.: Minamata disease. Pathology of the nervous system (II) (ed. by Minckler, J.). McGraw-Hill Inc, New York, p. 1651-1665, 1971
- 54) Stevens, J.C.: Aging and spatial acuity of touch. J Gerontol, 47; 35-40, 1992
- 55) 武内忠男: 水俣病の病理. 水俣病 (熊本大学医学部水俣病研究班編). 熊本大学医学部, 熊本, p. 194-282, 1966
- 56) 武内忠男, 衛藤光明, 徳永英博ほか: 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, 23; 9-31, 1991
- 57) 立津政順: 水俣病の精神症状. 水俣病 (熊本大学医学部水俣病研究班編). 熊本大学医学部, 熊本, p. 148-177, 1966
- 58) Thomas, P.K.: Symptomatology and differential diagnosis of peripheral neuropathy, clinical features and differential diagnosis. Peripheral Neuropathy (ed. by Dick, P.J., Thomas, P.K., et al.). W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 1169-1190, 1984
- 59) 徳臣晴比古: 水俣病の臨床 成人の水俣病. 水俣病 (熊本大学医学部水俣病研究班編). 熊本大学医学部, 熊本, p. 48-81, 1966
- 60) Tokuomi, H., Uchino, M., Imamura, S., et al.: Minamata disease (organic mercury poisoning): neuro-radiologic and electrophysiologic studies. Neurology, 32; 1369-1375, 1982
- 61) Tomiyasu, T., Nagano, A., Yonehara, N., et al.: Mercury contamination in the Yatsushiro Sea, south-western Japan: spatial variations of mercury in sediment. Sci Total Environ, 257; 121-132, 2000
- 62) UNEP Chemicals: Sources and cycling of mercury to the global environment. Global Mercury Assessment (ed. by UNEP Chemicals). UNEP Chemicals, Geneva, p. 86-116, 2002
- 63) Vahter, M., Mottet, N.K., Friberg, L., et al.: Speciation of Mercury in the Primate Blood and Brain Following Long-Term Exposure to Methyl Mercury. Toxicol Appl Pharmacol, 124; 221-229, 1994
- 64) Victor, M., Adams, R.D.: Disorders of sensation. Sensory loss due to lesion in the parietal lobe. Harrison's Principles of Internal Medicine, seventh ed. (ed. by Wintrobe, M. M., Thorn, G. W., et al.).



McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, p. 110-116, 1974

65) von Burg, R, Rustam, H. : Electrophysiological investigations of methylmercury intoxication in humans evaluation of peripheral nerve by conduction velocity and electrography. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1974 ; 37: 381-392

66) von Economo, C. : Further general considerations on the cellular structure of the cerebral cortex. *The Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex* (ed. by von Economo, C.). Humphrey Milford Oxford University Press, London, p. 15-26, 1929

67) Waxman, S.G. : Conduction properties and pathophysiology of myelinated and non-myelinated nerve fibers. *Handbook of Clinical Neurology, Neuropathies*, vol. 7 (51) (ed. by Matthews, W.B.). Elsevier

Science Publisher B.V., Amsterdam, p. 41-62, 1987

68) Weber, E.H. : *The Sense of Touch*. Academic Press, London, p. 19-24, 1978

69) Weinstein, S. : Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. *The Skin Senses* (ed. by Kenshalo, D.R.). Charles C Thomas Publisher, Springfield, p. 195-222, 1968

70) WHO : Experimental studies on the effects of mercury. *Environmental Health Criteria 1. Mercury* (ed. by WHO). World Health Organization, Geneva, p. 83-90, 1976

71) WHO : Effects of man. *Environmental Health Criteria 101 Methylmercury* (ed. by WHO). World Health Organization, Geneva, p. 68-99, 1990

---

Methylmercury causes Diffuse Damage to the Somatosensory Cortex :  
How to Diagnose Minamata Disease

Shigeo EKINO<sup>1)</sup>, Tadashi NINOMIYA<sup>1)</sup>, Keiko IMAMURA<sup>1)</sup>, Mari SUSA<sup>2)</sup>

1) *Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University*

2) *Faculty of Law, Kumamoto University*

The first acute case of methylmercury (MeHg) poisoning by the consumption of fish arose in Minamata, Japan, in 1953. It was officially recognized and called Minamata disease (MD) in 1956. There are still arguments about the definition of MD in terms of its associated clinical symptoms and lesions even 50 years after the initial recognition of MD. Studies on this MD epidemic are reviewed along with its historical background. Since MeHg dispersed from Minamata to the Shiranui Sea, residents living around the sea had been exposed to low-dose MeHg through fish consumption for about 20 years (at least from 1950 to 1968). These chronic MeHg poisoning patients complained of paresthesia at the distal parts of their extremities and around the lips even 30 years after the cessation of exposure to MeHg of anthropogenic origin. The persisting somatosensory disorders after the discontinuation of exposure to MeHg were induced by diffuse damage to the somatosensory cortex, but not by damage to the peripheral nervous system, as previously believed. Based on these findings, symptoms and lesions in MeHg poisoning are reappraised.

<Authors' abstract>

<Key words : Minamata disease, methylmercury poisoning, damage to the cerebral cortex, systemic sensory disorder, aftereffect>

---