

石の上にも 30 年

村田 勝 敬

■ プロローグ

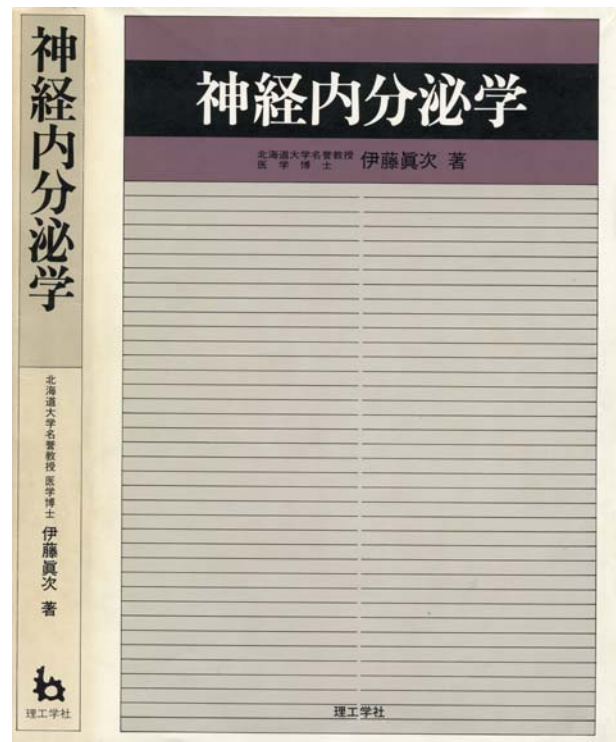
内科医や外科医を目指す同級生の多くは外の病院で医師のいろはを学び、その後大学病院医局に戻り、目指すべきさらなる専門知識・技量を習得した。私は、例外中の例外で、卒後直ぐに大学病院内科に入局した。内分泌患者の診察方法やホルモン検査／測定の手解きは医局の先生より受けたが、医局から支給される約 10 万円の月給も夜 12 時を超える長時間労働も苦にすることはなかった。唯一困ったのは、一般患者の診察方法、鑑別診断のための検査手技、処方箋の書き方を教わらなかったのもので、外勤先で医師としての体裁を取り繕うことができなかつたことだった。

医学部を卒業したばかりの私に「石の上にも三年」を脳裏に刻み精進するよう語ったのは母だった。初期研修中の翌 2 月に大分医科大学公衆・衛生医学教室に移った。学生時代に足繁く通っていた公衆衛生学教室の荒記俊一助教授が大分医科大学教授になられ、お誘いを受けたのだ。通常、大学教員は学位を取得してからなるものであり、それを持たないひよっこがなれる筈はない……。同年 4 月に母校 3 学年上の Y 先生が（3 月に東京大学で医学博士を取得し）助手として赴任され、その数ヶ月後に大阪大学で医博を取得されていた秋田大学医学部一期生の A 先生が来られた。研究者の“け”の字も知らない私の苦悩はこの時から始まった。すなわち、辞めて臨床医に戻ろうか、それとも母の言葉に従うべきかと心は大きく揺れ始めた。

■ 学生時代の迷想

入学当初は電気つながりでひたすら神経に関心を抱き、医学部第二生理学の田崎京二教授を訪ねると「生理学通論Ⅱ－感覚と運動の生理－」という本を気前よく下さり、恐縮して何度も読み返した。そのせいで神経心理の実験紛いを 2 年次にお

こなっていた。医学部 3 年以降は、解剖実習中を除くと、気の向くままの学生生活を送っていた。伊藤眞次著「神経内分泌学」に遭遇したのは 4 年次だった。この本を生協で見つけ、一読してホルモン作用とともにその長周期性に魅了され、人間の加齢を説明できるのはホルモンしかないとすら感じた。その後、松果体ホルモンとりわけメラトニンの動態とその生理活性に興味を惹かれ、応用生理学の鈴木泰三教授や第二病理学の笹野伸昭教授にメラトニンについての疑問点を尋ねた。そうこうする間に昼夜リズムに関心に移り、精神神経科学の大熊輝雄教授に会い「睡眠の臨床」という本をお借りしたが、睡眠とホルモンの関係について幾度も質問した。当時知り得た知識は、メラトニンを動物やヒトに投与すると、性腺重量の減少、思春期の遅延、卵巣プロゲステロンの減少、睡眠の誘発、血糖値の低下などが起こり、また夜間に分泌される…であった。



医学部 5 年には公衆衛生実習があり、自由研究のテーマを自殺の動機に関する研究としたが、そ

の傍らで初潮発来に関する疫学調査をおこなった。対象は親の貧富差が小さく生活時間が天候に左右されない東京学芸大学附属竹早小中学校の小学4年から中学3年の女子生徒とし、平日の就寝・起床時刻とその規則性、寝入るまでの時間、初潮の有無、身長、体重などを質問した調査票を作成した。メラトニンは睡眠時間の減少に伴い血中濃度が低下する旨が報告されていたので、研究仮説は「睡眠時間の急激な短縮が(平均メラトニン濃度の低下を介して)視床下部黄体形成ホルモン放出因子の抑制の解除として働き、初潮が発来する」であった。この仮説は、4年生の時にメラトニンについての知識を整理し、横手高校出身の学友と議論している最中に生まれた。残念ながら、当時、このデータを解析する統計的方法(多重ロジスティック回帰分析)はなく、やむなく収集したデータは解析可能になるまでお蔵入りした。

このような経緯もあり、卒後は加齢現象を内分泌学的に検討したいと思った。当時、東京女子医科大学の鎮目和夫教授が国内の内分泌学領域の大家と称されており、そこで勉強したいと真剣に考えた。しかし、自身の実力の程を悟り、母校の内分泌内科か産婦人科のどちらかを選択することとし、最終的に視床下部性腺系以外のホルモンも扱っている内科に決めた。公衆衛生に身を転じたのは、患者中心の内分泌学を究めても健常者の加齢現象の解明には遠すぎる・・と考えたからであった。

■ 救いの手は技を磨くこと？

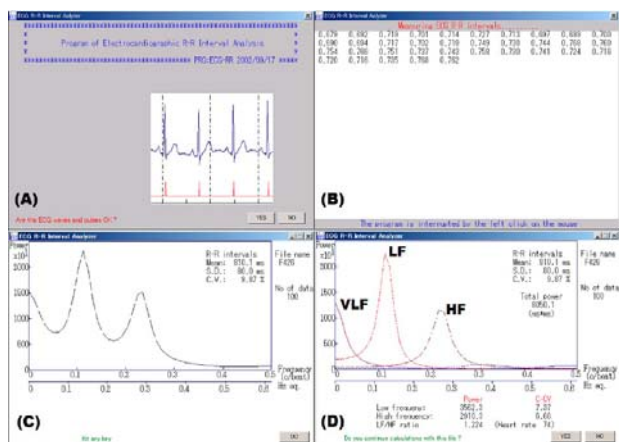
大分に赴任して間もない頃、教授から「以前電気工学科で勉強し、また学生時代に大熊先生の下で脳波測定をしていたので、産業保健領域における有害因子の電気(神経)生理学的影響について研究しなさい」と言われた。当初の志とは異なるものの、拒否することはできなかった。最初に正中神経、尺骨神経、橈骨神経、後脛骨神経、腓骨神経、腓腹神経の知覚および運動神経伝導速度の測定法を東京労災病院検査部の技師長から教わった。暫くして教室に筋電計が購入され、被験者を見つけては練習を繰り返した。これらの測定が一通りできるようになった旨を教授に伝えると、教授

は「私が被検者になるので測定してみなさい」と言われた。大半の神経は皮膚表面から指で触れることができるので電極の装着も比較的容易であったが、橈骨神経の運動神経伝導速度の測定は橈骨と尺骨の骨間部に位置する固有示指伸筋に筋電図用針電極を刺さねばならない。太い針電極を教授のお目当ての筋肉に刺す時は緊張して手が震えたが、一刺しで電気刺激後に綺麗な筋電波形が得られた。この試験で私の測定技術は問題ないと判断された。それからは大学病院に入院している糖尿病患者に神経内科学的検査としておこない、技倆の一層の向上に励んだ。

末梢神経伝導速度は自信を持って測定できるようになったものの、大学院に行っていない私には英文抄読会における発表方法も論文の書き方も判らなかった。書いていた自殺論文を教授に見て貰うと、どこが悪いのか指摘されることもなく「まだ駄目だ！」と何度も返却された。また、齢の同じY先生は夜になると私を誘って居酒屋に行き、日々の鬱憤話をし、果ては「お前は三浪の出来の悪い奴だ」と散々言われた。内心は「三浪ではなく、早稲田で3年間電気工学を学んできた」という想いはあったが、このような状況が半年以上も続くと、さすがに「臨床医に戻りたい・・」と幾度となく怯んでしまった。石の上に踏みとどまれたのは、末梢神経伝導速度の測定再現性が変動係数で5%前後になった頃、大分県内の砲金(銅85%、鉛5%、亜鉛5%、錫5%の合金)鑄造工場で働く鉛作業者の測定をおこなうことができ、かつ鉛による末梢神経障害の徴候が観察され始めたからであった。

短潜時体性感覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、事象関連電位P300の測定法の確立にはさらに3年近く要した。基本を幾つかの教科書で勉強し、その途上で湧く技術的な疑問は、脳波筋電図学会総会に出席した際、専門家と思しき人に尋ねて解消していった。短潜時体性感覚誘発電位が支障なく測定できるようになった頃、神経内科と消化器内科を標榜する第三内科の岡嶋透教授に頼まれ、水俣市で胎児性水俣病患者を測定した。また、大分市医師会立アルメイダ病院附属の

健診センターで嘱託医師として週一で働いていた4年目に小児科医の小野靖彦先生に出会い、心拍変動(心電図 RR 間隔変動)のスペクトル解析法を教わった。これにより自律神経の副交感/交感神経機能の活動レベルを客観的に評価する方法を身につけることができ、末梢神経、中枢神経、高次中枢、自律神経機能の測定法を手中に収めた。



■ 石の上にも15年

神経生理学的検査の対象者は、上述したように鉛作業者が中心であったが、その後大分県内の振動工具作業やプラスチックボート製造に携わっているスチレン曝露作業も測定した。大分在住5年を経て、荒記教授は東京大学医学部公衆衛生学教室に異動され、その半年後に学位を持たない私も異動を余儀なくされた。

新天地で、生命保険会社や埼玉県健康づくり事業団の嘱託医師を時折勤める傍ら研究対象を探した。保険会社には顧客データをコンピュータに入力する部門があり、一日中データ入力作業をする女性社員が30数名いた。健診機関では特殊健康診断に携わり、オフセット印刷の有機溶剤取扱作業や秩父セメントの振動工具作業者と接するようになった。これらの状況を見極めた翌年以降、前者においては総括産業医をお願いして、眼精疲労を客観的に評価するために視覚誘発電位、近点距離、フリッカーの検査をVDT作業の前後で測定し、またキーパンチャーの手根管症候群の早期診断法を確立するために正中神経の知覚神経伝導速度を測定した。後者においては、健診機関から事業主にお申し、特殊健診時に作業員一人に約15分の

測定のための追加時間を割いて頂き、被検者から同意を得た後に末梢神経伝導速度に加えて中枢・自律神経機能検査のいずれか一つを測定した。私が測定するのは神経指標のみであり、これに健診機関が測定した曝露指標を個々の対象者で合体し、解析データとした。

卒後8年にして、「ヒトの末梢および中枢神経機能に及ぼす鉛、亜鉛および銅の非顕性影響と相互作用の解析—橈骨神経伝導速度、大脳・脳幹誘発電位および事象関連電位を用いて—」で学位が授与された。その後も英語論文を責任執筆者の手助けなく書ける実力は未だないと悟り孤軍奮闘していたが、期せずして海外留学の話が浮上してきた。最終的に、New YorkにあるMount Sinai School of Medicine 社会医学講座 Philip J. Landrigan 教授の下で勉強することになった。渡米前に、滞在10ヵ月間に9編の英語論文を書くよう命じられ、在京4年間に測定した神経生理学的データを掻き集めた。

American Journal of Industrial Medicine および Environmental Research 誌の編集長でもあった Landrigan 教授および配下の Letz 講師の指導を仰いで論文9編を四苦八苦して仕上げるとともに、Gerr 助教と Los Angeles Times 社員の頸肩腕症候群の調査に出かけ、彼は説明同意を分担、私は正中神経と尺骨神経の知覚/運動神経伝導速度を測定した。また、米国環境保護庁(EPA)のある North Carolina に行き、Otto 博士と親交を深めるとともに、EPAの一室で講義する羽目となった。滞在中には湾岸戦争が勃発するなど慌ただしかったが、留学は一瞬時に終わりを告げた。帰国すると、荒記教授より開口一番「学位と留学の機会を与えたのだから、5年間は働いてもらう」との言葉を賜った。

その2年後の1993年には、デンマーク Odense 大学(現、南デンマーク大学)の Philippe Grandjean 教授と荒記教授の間で私をデンマーク自治領フェロー諸島に3ヵ月間派遣する話が決まり、出生コホート7歳児の神経生理学的検査をおこなうことになった。これがこれまで身につけた検査法を環境保健領域、しかも小児に適用する契機であった。お蔭で、フェロー諸島には1年近く(1993-94年、

2000-01 年に各3ヵ月間) 滞在した。さらに 1995 年には Grandjean 教授に請われてデンマーク領グリーンランドのイヌイト7歳児およびポルトガル・マデエイラ諸島の7歳児の神経生理学的検査を任された。



東京大学在職中に、中国北京市に隣接する通県にあるガラス細工工場の鉛取扱い女性労働者(対照群は紡績工場の女性労働者)、東京都下の製靴工場では有機溶剤を扱う労働者、再生鉛工場の労働者、東京地下鉄サリン事件の被害者、アルコール依存症患者などの神経生理学的検査をおこなった。これらの合間に学生時代の積み残しであった初潮発来に及ぼす体格および睡眠時間の影響に関する論文を書き上げた。

■ さらなる15年

留学後5年も経つと研究ネタの先が見えなくなり、東京大学を辞職した。この窮地に救いの手を差し延べて下さったのは帝京大学医学部衛生学公衆衛生学教室の矢野栄二教授であった。尤も、使い慣れた筋電計はここにはなく、新たな研究課題を創案しなくてはならなかった。銅精錬工場労働者の10年分の心電図結果(12誘導の心電波形と、自動解析で打ち出された心電図RR間隔時間やQT時間を手渡され、自律神経機能に関する新たな着想が浮かんだ。QT時間(あるいはQTc時間)は心室筋活動電位の持続時間を表し、その延長は心筋梗塞や突然死のリスクを増大させると言われていた。この銅精錬工場の労働者の多くは交替制勤務であったし、先行研究において交替制勤務者は心筋梗塞の発症リスクが日勤者と比べ高いことが知られていた。そうならば、心電図異常は心筋梗

塞の発症前に現れる徴候であり、しかも発症よりも高頻度に現れるに違いない。そこで、交替制勤務者と日勤者の2群に分けてQTc時間を比較した。この仮説はこれまで誰も検討していなかったが、適中した。交替制勤務者のQTc時間は日勤者と比べ有意に延長しており、しかも病的とされるQTc>440 msecの人は交替制勤務者の調整オッズで(日勤者を1として)8.15倍であることが示された。

秋田大学医学部衛生学教室に赴任し、講義録の準備を終えると、次に神経機能評価ができるようポータブル型脳誘発電位測定装置を購入した。大学院生であった嶽石美和子(後に助手)に聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、P300の測定法を伝授した。また、フェロー諸島の調査で使用されていたデンマーク製の神経運動機能(体重心動揺、手の震え、反応時間)測定装置も購入し、教室に新たに加わった岩田豊人助手にその測定を一任した。最初に実施したのは、秋田および鳥取県に住む小学1年生を対象としたメチル水銀による小児神経影響に関する研究であった。これは東北大学の佐藤洋教授からの共同研究の申出を受けることにより実現した。新たに入ってきた大学院生とバイト学生を束ね、両県の市町村公民館に機材を運び、母親の食事調査、母子の毛髪採取、臍の緒の収集、7歳児の神経学的検査をおこなった。曝露指標は母子の毛髪水銀濃度と臍帯組織メチル水銀濃度であり、国立水俣病総合研究センターの坂本峰至部長に測定を依頼した。これにより、毛髪水銀を用いた横断的研究とともに臍帯組織メチル水銀を用いた後ろ向きコホート研究が遂行された。

その後も、秋田の労働衛生指導医として県内の事業所を廻る中で、仏壇製造工場の有機溶剤、金属加工工場のトリクロロエチレン、医療用製品製造工場で使用される接着剤(有機溶剤)などの健康影響を検討し、また宮城県の鉛製錬作業員、熊本県の胎児性水俣病患者、鯨を食べる習慣のある和歌山県太地町の7歳児の神経運動機能評価もおこなった。さらに、秋田県内の看護師の交替制勤務によるQTcへの影響、自動車販売およびコールセンターの従業員の職場/家庭ストレスによるQT指標への影響(横断的研究)、就学前児童の睡

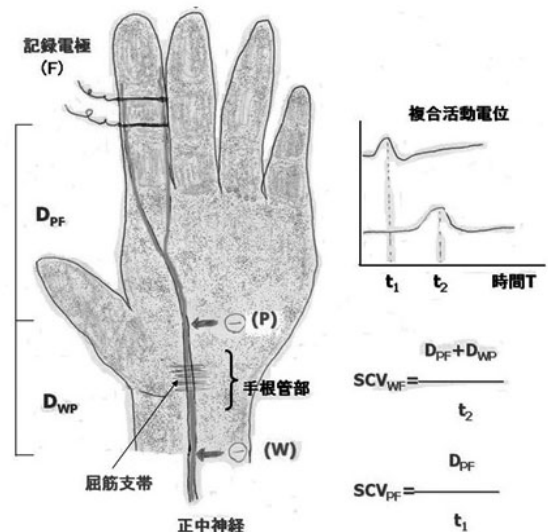
眠時間による自律神経影響、東北大学の佐藤洋教授が三陸沿岸部でおこなっていた東北小児発達研究の神経生理学的影響（出生コホート研究）、メバチ／メカジキ摂食による心拍変動への影響（介入研究）、エクアドル高原地域に住むバラ栽培農家で生まれた7歳児における有機リン系殺虫剤の神経生理学的影響（横断的研究）も調べた。

■ 座り続けた顛末は？

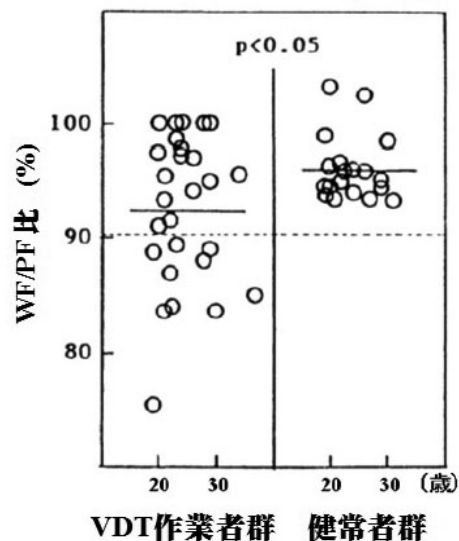
私は鉛作業員において最初に健康影響が現れる臓器（臨界臓器）は神経系であることを総説の中で示した。同時に、その影響が現れ始める濃度（臨界濃度）を算出プログラムで解析した後にメタ分析すると、鉛作業員の末梢神経伝導速度、P300、プロラクチン反応、自律神経機能、平衡機能の量-影響関係より、血中鉛の臨界濃度は10~18 µg/dLと推定された。この結果より、日本産業衛生学会許容濃度委員会は鉛の生理学的許容値として15 µg/dL、内閣府食品安全委員会は大人の上限値として10 µg/dLを定めた。これらの神経影響のうちP300、自律神経機能、平衡機能のデータは私の研究チームの結果である。なお、小児においてはさらに低い鉛濃度で知能が低下することが報告されており、内閣府食品安全委員会の小児における鉛曝露の上限値は血中鉛濃度で4 µg/dL以下としている。

メチル水銀の臨界臓器も神経であり、これまでフェロー諸島とセイシエルの研究結果より、臨界濃度は毛髪水銀濃度で10~12 µg/gと推定され、各国のリスク管理機関はこれに基づいて耐容週間摂取量を定めている。しかしながら、上述した心拍変動を用いた介入研究では以前より低濃度で影響が現れたことから、今後この結果が採用される可能性はある。また、VDT作業員の眼精疲労の評価のために測定した視覚誘発電位潜時、近点距離などの結果を楯に、3Dテレビの発売に対して警告を発した。これが功を奏したか否かは定かでないが、今日3Dテレビは売られていない。さらに、正中神経の知覚神経伝導速度を用いて手根管症候群の早期発見を可能にする方法を開発することができた（図）。

このように、有害因子による神経影響を30年以上に亘って評価し続けていると、その成果の一部は予防医学的意義を持って来るし、これまで見ていなかったことも見えてくる。有害因子による自律神経影響（心拍変動解析）は主として副交感神経活動レベルの低下をもたらす。これに対して、交感神経活動レベルは有害因子によって増加する場合もあれば、低下する場合もある。例えば、大人の長時間通勤や心的ストレス、生後のメチル水銀曝露などは交感神経活動レベルを上げるように思われる。しかしながら、視床～脳幹部に影響する有害化学物質（鉛、有機溶剤、アルコール、メチル水銀の子宮内曝露など）の他、振動工具作業（寒冷曝露）や小児の睡眠不足は交感神経活動レベルを下げた。これは自律神経の影響部位に違いが



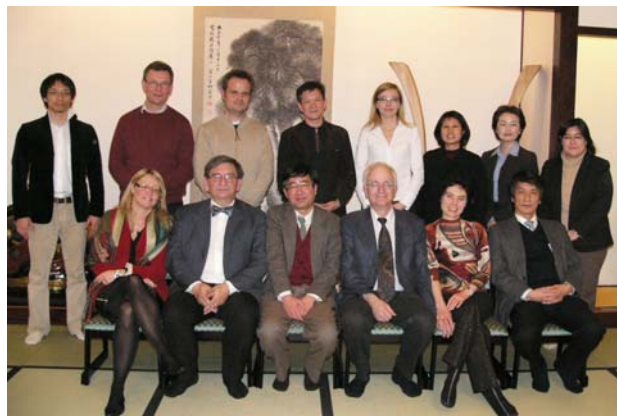
正中神経伝導速度比 (WF/PF 比 = SCV_{WF} / SCV_{PF}) の測定方法



あることを示唆する。ただ、これは仮説であり、今後の研究で明らかにされよう。

■ エピローグ

最近の若い人は、明日が見えなくなると、「何とかなるだろう」と思考全てを停止する傾向がある。また、判らないことに遭遇するとついスマホを覗き込む。しかし、スマホは限られたキーワードを含む関連情報を機械的に表示しているだけであることを忘れていて。私は疑問 (why?) を抱くと、まず専門書を読み、次に納得するまで専門家に質問した。専門家は最新情報だけでなく、時に、その歴史的背景も教えてくれた。その中には過去の英知とともに明日おこなうべき暗示も含まれていた。それは決して“ラクして生きる”方法ではなかったが、「振り返れば、苦節もまた楽し」だったのである。ただ、若い人に石の上に30年座り続けることを勧めるつもりは毛頭ない。そうではなくて、常に好奇心を抱き、何事にも真っ正面から体当たりする志 (spirit) を忘れないで欲しいのである。発せられた何故 (why) に応える理由 (reason) が、excuse ではなく、rationale になるように・・・。



臨床医は神経障害の範囲や程度を調べる目的で患者に神経生理学的検査をおこなう。また、毒性研究の一環として実験動物で神経生理学的測定をすることも稀ならずあろう。しかしながら、公衆衛生でヒト集団に神経生理学的検査を実施している研究者は世界的に見て僅少である。このような稀なる機会をお与え下さった故荒記俊一先生、Philippe Grandjean 先生、矢野栄二先生、佐藤洋先生に深謝致します。最後に、これまでの私の医学教育・研究を支えて頂いた秋田大学大学院医学系研究科・医学部の皆様に感謝申し上げます。

検査時期	国	私が係わった研究におけるメチル水銀の健康影響
出産時	日本	出生体重に対し、PCB は男女共に低体重、メチル水銀は男児の低体重にのみ影響 (水俣病の先行研究で、男児出産数が女児と比べて少ないことが報告)
生後3日	日本	Brazelton 新生児行動評価の運動クラスター得点にメチル水銀および PCB の胎児性曝露が悪影響を及ぼした
18月児	日本	Bayley Scales of Infant Development (Bayley 検査) では、男児の検査得点が女児より有意に低く、かつ運動発達指標得点は男児のみ臍帯血総水銀濃度と有意な負の関係が認められた
30月児	日本	子どもの行動チェックリスト (CBCL) では、臍帯血 PCB 濃度が高いと内向尺度得点が下がる関連は見られたが、メチル水銀曝露との関連は見られなかった
7歳児	デンマーク フェロー諸島	胎児期メチル水銀曝露が高い子ども程、収縮期血圧は高くなり、神経行動学的検査成績が悪く、聴性脳幹誘発電位潜時が延長していた
	ポルトガル マデエイラ	母親毛髪水銀濃度と聴性脳幹誘発電位潜時との間に有意な正の関係が見られた
	デンマーク グリーンランド	母親毛髪水銀濃度が最も高かったイヌイットの7歳児の視覚誘発電位潜時はマデエイラおよびフェロー諸島の7歳児と比べて有意に延長していた
	日本	臍帯組織メチル水銀濃度が高くなるにつれ、自律神経機能 (特に、副交感神経機能) が低下する関係が見られた
14歳児	デンマーク フェロー諸島	胎児期メチル水銀曝露の高い子ども程、神経行動学的検査成績および自律神経機能が悪くなる関係、かつ聴性脳幹誘発電位潜時は胎児性および生後のメチル水銀曝露で延長する関係が見られた
成人	日本	メチル水銀 3.4g/kg/週を 14 週間食べ続けると、自律神経影響 (交感神経優位状態) が出た
成人	日本	女性不妊治療患者と年齢のマッチした女性対照群と比較すると、血中メチル水銀濃度は不妊患者で有意に高く、血中セレン濃度は有意に低かった