

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
スモンに関する調査研究班

平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成17(2005)年3月

班長 松岡幸彦

(独立行政法人国立病院機構東名古屋病院)

## 目 次

### I. 総合研究報告

スモンに関する調査研究 松岡幸彦	-----	1
---------------------	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	5
--------------------	-------	---

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	6
------------------	-------	---

# 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

スモンに関する調査研究

主任研究者 松岡 幸彦 国立病院機構東名古屋病院 院長

研究要旨 スモン患者への恒久対策として、全国で統一の個人票を用いて、検診を行った。毎年1千例以上の検診を実施した。また、やはり統一の調査票を用いて、介護状況に関する調査も行った。患者は高齢化が進み、各種合併症の頻度も高くなっていた。ADLも、年々低下し、介護を必要とする状況も進んでいた。うつ状態が多いこと、QOLが低下していることが示唆された。啓蒙活動の目的で「スモンの集い」を開催し、「スモンの過去・現在・未来」と題する冊子を発行した。

分担研究者：小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）、松本昭久（市立札幌病院）、野村宏（広南病院）、水谷智彦（日本大学）、祖父江元（名古屋大学大学院）、小西哲郎（国立病院機構宇多野病院）、井原雄悦（国立病院機構南岡山医療センター）、藤井直樹（国立病院機構大牟田病院）、宮田和明（日本福祉大学）、氏平高敏（名古屋市衛生研究所）、阿部康二（岡山大学大学院）、阿部憲男（国立病院機構岩手病院）、池田修一（信州大学）、乾俊夫（国立病院機構徳島病院）、上田進彦（大阪市立総合医療センター）、上野聡（奈良県立医科大学）、宇山英一郎（熊本大学）、大井清文（いわてリハビリテーションセンター）、大竹敏之（東京都立荏原病院）、岡本幸市（群馬大学大学院）、岡山健次（さいたま赤十字病院）、階堂三砂子（市立堺病院）、蔭山博司（函館中央病院）、片桐忠（山形県立河北病院）、川井元晴（山口大学）、岸雅彦（国立病院機構宮崎東病院）、吉良潤一（九州大学大学院）、楠進（近畿大学）、熊本俊秀（大分大学）、栗山勝（福井大学）、坂本眞一（北海道保健福祉部）、佐藤正久（新潟大学）、塩澤全司（山梨大学）、柴田和顕（愛知県健康福祉部）、渋谷統寿（国立病院機構長崎神経医療センター）、島功二（国立病院機構札

幌南病院）、嶋田豊（富山医科薬科大学）、下田光太郎（国立病院機構西鳥取病院）、庄司進一（筑波大学大学院）、杉村公也（名古屋大学）、高田博仁（国立病院機構青森病院）、田中恵子（新潟大学）、千田富義（秋田県立リハビリテーション精神医療センター）、津坂和文（釧路労災病院）、椿原彰夫（川崎医科大学）、峠哲男（香川大学）、中瀬浩史（虎の門病院）、中野今治（自治医科大学）、西郡光昭（宮城教育大学）、長谷川一子（国立病院機構相模原病院）、蜂須賀研二（産業医科大学）、服部孝道（千葉大学大学院）、林正男（石川県健康福祉部）、林理之（大津市民病院）、藤村晴俊（国立病院機構刀根山病院）、舟川格（国立病院機構兵庫中央病院）、松下彰宏（大阪府健康福祉部）、丸山征郎（鹿児島大学大学院）、水落和也（横浜市立大学）、溝口功一（国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター）、森若文雄（北海道医療大学）、山下元司（高知県立芸陽病院）、山下順章（松山赤十字病院）、山田淳夫（国立病院機構呉医療センター）、山本悌司（福島県立医科大学）、雪竹基弘（佐賀大学）、吉田宗平（関西鍼灸大学）、里宇明元（慶應義塾大学）、鷲見幸彦（国立長寿医療センター）、渡辺幸夫（大垣市民病院）

## A. 研究目的

薬害スモンに対する国の恒久対策という特性をふまえ、以下の目的のもとに研究を行った。1) スモン患者の恒久対策として、全国的な患者検診を実施し、現状を把握するとともに、問題点を明らかにすること。2) 患者の高齢化とともに増加している合併症の実態を把握し、その対策を立てること。3) 加齢に伴う ADL の変化を明らかにし、リハビリテーションを確立すること。4) しびれなど患者を苦しめている症状に対する治療法を開発すること。5) 心理機能、高次脳機能を検討し、QOL の向上対策を立てること。6) 介護に関する問題を明らかにすること。7) スモンの風化防止、啓蒙のための活動を行うこと。

## B. 研究方法

都道府県に原則として1名以上配置された班員により、各都道府県でスモン患者の検診を行った。検診に際しては、昭和62年度から研究班で用いている統一した「現状調査個人票」を使って、身体状況、神経症候、日常生活活動状況、医療・介護状況などを調査した。これらのデータを北海道、東北、関東・甲越、中部、近畿、中国・四国、九州の7ブロックに配置された地区リーダーが、地区ごとに集計した。さらに、全国集計をデータベース化して、集計した。また、「介護に関する現状調査個人票」を用いて、患者の介護の必要状況、介護・福祉サービスの利用状況などを調査した。そのほか、各分担研究者が班の研究目的に沿って、独自の方法で調査・研究を行った。

### (倫理面への配慮)

検診に当たっては、あらかじめ患者に診察内容、結果の解析方法、公表の仕方などに関して十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た。データの解析および結果の公表に当たっては、個人が特定できないように配慮を行った。

## C. 研究結果

全国で平成14年度に1,035例、15年度に1,041例、16年度に1,049例のスモン患者を検診した。男女比は、14年度が1:2.75、15年度が1:2.68、16年度が1:2.82であり、いずれの年でも女性の方が3倍近く多かった。年齢構成をみると、14年度には65~74歳が38.7%、75~84歳が32.4%、85歳以上が11.0%であったのに対し、15年度には65~74歳が38.8%、75~84歳が31.2%、85歳以上が12.7%となり、さらに16年度には65~74歳が36.2%、75~84歳が35.0%、85歳以上が13.1%と変化していた。すなわちスモン患者がますます高齢化していることが分かった。身体状況では、「新聞の大見出しは読める」以上の視力障害を示すものの割合は39.7%から42.0%に、「1本杖歩行」以上の歩行障害では47.7%から51.3%にと、経年的に増加しており、患者のADLがかなり低下していることが示された。中等度以上の下肢筋力低下は約40%に、中等度以上の下肢痙縮は約25%に、中等度以上の振動覚障害は67~68%に、中等度以上の異常感覚は約80%にみられた。すなわち、キノホルムへの曝露が除かれてから30年以上が経過した現在においても、なお多くの患者が各種の神経症候に悩まされていることが明らかとなった。

何らかの合併症を認める患者は平成14年度には92.8%、15年度には94.4%、16年度には96.6%と大部分であり、かつ経年的に増加していた。高頻度であった合併症は、白内障56~60%、高血圧40~45%、脊椎疾患33~37%、四肢関節疾患31~34%などであった。このような合併症の頻度は、全国検診を開始した十数年前と比較すると、著明に増加していた。診察時の障害度は、極めて重度4~5%、重度19~21%、中等度42~45%であった。障害要因はスモン34~36%、スモン+合併症53~55%で、スモン+合併症がスモン単独を上回っていた。全国検診を開始した十数年前と比較すると、スモン単独が減少し

て、スモン+合併症が増加している傾向が明らかであり、スモン患者の障害要因としての合併症の重要性が改めて示された。

合併症の中で、障害度に影響を及ぼすものを解析した結果では、総件数は平成3年度の75件から、6年度には136件と増加し、9年度には150件と倍増し、12年度には207件と3倍近くになっていた。循環器疾患、四肢関節疾患、悪性腫瘍が、とくに障害度に影響を及ぼす合併症として注目された。合併症を性別・年齢別に検討すると、白内障、脊椎疾患、四肢関節疾患、骨折、その他の消化器疾患は女性の方に多く、腎・泌尿器疾患、糖尿病は男性の方に多かった。白内障、心疾患、脊椎疾患、女性における高血圧、女性における骨折、男性における腎・泌尿器疾患では、年齢とともに頻度が増加する傾向がみられた。昭和56年度以降に北海道で死亡したスモン患者の死因調査では、心疾患が21%、脳血管障害が19%、悪性腫瘍が18%と多くを占めていたが、自殺も3例(2%)あった。

同一患者で経年的に身体機能、日常生活動作活動、活動能力を調べると、骨折などの合併症がなくとも、加齢とともにADLは徐々に低下していた。とくに80歳以上の高齢患者では低下が顕著であった。スモン患者では基本動作時間が健常者に比較して延長しており、また、転倒が多くなる基本動作時間の範囲が存在することが示された。今後は自宅訪問によりリハビリテーション支援を行うことが重要と考えられ、そのためのマニュアルを作成準備中である。

スモンでは痴呆が少ないと以前から指摘されてきたが、15年度に全国でMMSEを実施された897名の平均スコアは26.85であり、23点以下であったものは13.58%であった。その他、種々の検査法を用いて、高次脳機能の検討がなされたが、年齢標準や疾患対照としたパーキンソン病と比べ、少なくとも低下してはいなかった。一方、各種のスケールを用いてうつ状態の評価を行うと、うつ病と診

断されるものが15%を占めるとの結果や、うつ状態が36%を占めるとの成果が得られ、スモン患者に対する精神的ケアの重要性が示された。また、日常生活満足度や健康関連尺度などを用いた評価では、スモン患者のQOLは決して高いとは言えなかった。とくにSF-36を用いた健康関連QOLの評価では、8つすべての下位項目で、スモン患者は国民標準値より低値であった。

介護状況の調査結果では、毎日介護をしてもらっている患者が、14年度の21.1%から、15年度22.2%、16年度22.6%と増加しており、介護の必要はない者は逆に41.8%、40.9%、36.6%と減少していた。介護の必要度が年々進んでいることを物語っていた。介護保険の申請率も14年度の34.4%から15年度38.2%、16年度41.5%と次第に増加していた。認定結果については、おおむね妥当が約半数で、自分の状態と比べて低いと思うが25~29%であった。

スモンがどの程度風化しているかを調べたところ、15年度の看護学生の調査、16年度のリハビリ学院学生の調査のいずれにおいても、スモンの原因を知っていた者は1名のみ、症状を知っていた者は皆無との結果が得られた。スモンの風化防止・啓蒙の目的で、「スモンの集い」を14年度に名古屋市で、15年度には仙台市で、16年度には札幌市で開催した。スモンの歴史・概要をまとめた「スモンの過去・現在・未来」と題する冊子をこれまでに2冊発行し、数千部ずつを配布した。

#### D. 考察

この研究の最も大きな目的は、スモン患者への恒久対策であり、その中心は全国検診である。その観点からすると、スモン総患者数が年々減少する中で、毎年千例を越える患者の検診を達成することができたことは意義が大きい。介護に関する調査も全国的に実施することができた。その結果の解析から、スモン患者が年々高齢化している、それに伴いA

DLが低下している、合併症が増加している、介護を必要とする状況が進んでいるなどの成果が得られた。このような検診活動は、今後とも引き続き行っていかなければならない。

また、痴呆が多いとは言えない、うつ状態が多い、QOLが低いなどの傾向も示唆された。今後、これらに対する対策を講ずることが課題である。また、しびれなどの神経症状に対する治療の開発も、これまで検討が不十分であり、今後の課題である。

風化防止・啓蒙活動も重要な目的であり、「スモンの集い」の開催、「スモンの過去・現在・未来」の発行を続けるとともに、今後さらに一般市民、マスコミ関係者も巻き込むことができるように、努力する必要がある。

#### E. 結論

スモン患者について、全国で統一の個人票を用いて、1千例以上を検診した。高齢化が進み、各種合併症の頻度も高くなっていった。ADLも加齢、合併症の影響もあって、年々低下していた。介護を必要とする状況も進んでいた。啓蒙活動の目的で「スモンの集い」を開催し、「スモンの過去・現在・未来」と題する冊子を発行した。

#### F. 研究発表

小長谷正明, ほか: スモンの現状—キノホルム禁止後 32 年の臨床分析. 日本医事新報, 4137: 21-26, 2003

Masaaki Konagaya, et al: Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optic-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. Journal of the Neurological Sciences, 218:85-90, 2004

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表



書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小長谷正明、松岡幸彦、ほか	スモン終焉30年後の臨床分析 -とくに高度視力障害者について-	脳と神経	54	473-480	2002
岩下 宏	最近のスモン患者の現状と研究	脊椎脊髄ジャーナル	16	601-604	2003
小長谷正明、松岡幸彦、ほか	スモンの現状 -キノホルム禁止後32年の臨床分析-	日本医事新報	4137	21-26	2003
M Konagaya, A Matsumoto, et al	Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban.	J. Neurol. Sci.	218	85-90	2004
千田圭二、阿部憲男、ほか	スモン検診からみた岩手県におけるスモン患者の医療・福祉の現状と問題点	医療	59	2-7	2005

## 研究成果の刊行物・別刷

# スモン終焉 30 年後の臨床分析 —とくに高度視力障害者について—

小長谷 正 明\* 松 岡 幸 彦 中 江 公 裕\*\*  
岩 下 宏\*\*\*

**要旨** スモンに関する調査研究班 1999 年度検診受診者 1,149 名でスモン終焉後 30 年の状態を分析した。男 298 名, 女 851 名, 発症時年齢 38.8 歳, 検診時年齢 71.2 歳。発症時全盲 4.8%, 歩行不能 48.7% で, 検診時 2.0%, 5.2% であった。さらに検診時 5.2% に重度視力障害, 15.3% に摺まり歩行の障害を認めた。スモン患者全体では視力, 運動, 感覚の各症状は発症時より改善していたが, 全盲や重度視力障害患者は, 歩行能力, 下肢筋力・痙縮, 下肢異常感覚・振動覚が有意に高度に障害されていた。重症度, 療養状況, 日常生活動作も, 有意に低かった。高度視力障害スモン患者は臨床的社会的に重篤な状況にあることを明らかにした。

**Key words** : SMON, blindness, visual disturbance, clioquinol, medical screening

## はじめに

亜急性性脊髄視束神経炎(スモン: SMON: subacute myelo-optico-neuropathy)は, 整腸剤キノホルム(chinofom, clioquinol)の副作用として, 視覚障害, 下半身の運動・感覚障害をきたした疾患であり<sup>1)</sup>, 病理的には対称性に脊髄の側索と後索, 視神経, ならびに末梢神経の脱髄性変化がみられている<sup>2)</sup>。スモン患者のキノホルム使用歴や, キノホルム禁止でスモン患者発生が終焉したことより, 疫学的にはこの薬剤がスモンの原因であることは明らかである<sup>3)</sup>。その発症機構に関しては, 鉄や亜鉛などの重金属の関与<sup>4)</sup>, 活性酸素や過酸化脂質による組織障害<sup>5,10)</sup>, ビタミン B<sub>12</sub> 代謝異常<sup>16)</sup>などの説が提唱されてきたが, 確定していない。キノホルムによる組織障害は基本的には回復せず, 長期経過例においても病理学的には強い脱髄性変化が認められている<sup>2)</sup>。

スモンの臨床経過は急性期の悪化後にある程度は回復し, その後は非進行性であるが, 残存症状に対する有効な治療法はない。長期経過例では高齢化や合併症などにより障害度の悪化が指摘されている。今回, とくに高度視覚障害患者に注目して, スモン終焉後約 30 年の現状を検討した。

## I. 対象と方法

対象は厚生科学研究費補助金(特定疾患対策事業)スモンに関する調査研究班医療システム委員会(班長: 岩下宏, 医療システム委員長: 松岡幸彦)で, 1999 年度に検診を行ったスモン患者 1,149 例である(男 298 例, 女 851 例; 年齢 71.2 歳±9.9 歳, M±SD; 発症年齢 38.8±10.6 歳)。

方法は, 同委員会の検診票<sup>4)</sup>に基づいて以下の各項目について病状把握をしたが, 検診項目によっては段階が多いので, 適宜 4 段階に集約した。

- a) 視力障害。1: 全盲, 2: 重度障害(明暗覚~眼前指数数弁), 3: 軽度障害(新聞の大見出しが読める程度), 4: ほぼ正常。
- b) 歩行障害。1: 歩行不能, 2: 摺まり歩行, 3: 杖歩行, 4: 独立歩行。
- c) 下肢筋力低下。1: 高度, 2: 中等度, 3: 軽度, 4: 正常。
- d) 下肢痙縮。1: 高度, 2: 中等度, 3: 軽度, 4: 正常。
- e) 下肢振動覚障害。1: 高度, 2: 中等度, 3: 軽度, 4: 正常。
- f) 異常感覚の程度。1: 高度, 2: 中等度, 3: 軽度,

\* 国立療養所鈴鹿病院神経内科 \*\* 獨協医科大学公衆衛生学 \*\*\* 国立療養所筑後病院(2001 年 12 月 17 日受稿)  
〔連絡先〕小長谷正明: 国立療養所鈴鹿病院神経内科(〒513-8501 鈴鹿市加佐登 3-2-1)

4：正常。

g) 異常感覚の経過(発症時と比較)。1：悪化，2：不変，3：軽減，4：著明軽減。

h) 障害度。1：きわめて重症，2：重症，3：中等度，4：軽度。

i) 療養状況(過去5年間の療養状況)。1：長期入院ないしは入所，2：ときどき入院(所)，3：在宅。

j) 一日の生活状況。1：寝たきり，2：病室内のみ，3：屋内のみ，4：外出する。

これらの項目を基に，以下の点について検討した。

1. 発症時と現在の症状変化：視力障害と歩行障害の発症時重症度別に分けた患者群の，現在の重症度の比率を検討した。

2. 検診時の視力障害：検診時現在の視力障害から患者を全盲群，重度群，軽度群，正常群の4群に分け，さらに次の検討を行った。

3. 検診時視力障害と発症時の症状：視力障害と歩行障害を各群間で比較した。

4. 検診時視力障害と臨床症状：上記b)からg)までの項目を各群間で比較した。

5. 検診時視力障害と療養状態：上記h)からj)までの項目，および日常生活動作(ADL)の指標としてBarthel Index<sup>9)</sup>を各群間で比較した。

なお，各項目での不明数は推計学的検討から除外し，したがって検討項目ごとの母数は異なる。推計学検定<sup>10)</sup>は，患者群間の平均値の差はBonferroniの母平均の多重比較法，比率の差はBonferroniの母比率の多重比較法で行った。

## II. 結果

### 1. 発症時と現在の症状変化

A) 発症時と現在の視力障害の変化(Fig. 1A)は1,083名で検討し，発症時は全盲4.8%，重度低下19.9%，軽度低下34.8%，正常40.4%であり，現在は全盲2.0%，重度低下5.4%，軽度低下32.0%，正常61.5%であった。現在全盲の比率は発症時全盲患者の40.3%，重度低下患者の4.6%であった。現在全盲と重度視力低下を併せた高度視力障害の比率は，発症時全盲患者55.8%，重度低下患者の18.1%，軽度低下患者1.9%，正常患者1.4%であり，発症時全盲患者群と重度低下群は，それぞれより軽度な患者群と比較して有意に高かった(いずれも $p < 0.01$ )。

B) 発症時と現在の歩行障害の変化(Fig. 1B)は1,128名で検討し，発症時は歩行不能48.7%，摺り歩行32.6%，杖歩行3.9%，独立歩行14.9%であり，現在は歩行不能は5.2%，摺り歩行15.3%，杖歩行

22.7%，独立歩行56.7%であった。現在歩行不能と摺り歩きを併せた高度の歩行能力低下の比率は，発症時歩行不能患者の28.4%，摺り歩行患者13.4%，杖歩行患者22.7%，独歩患者8.9%であり，発症時歩行不能患者群は摺り歩行患者群と独歩患者群と比較して(いずれも $p < 0.01$ )，杖歩行患者群は独歩患者群と比較して有意に高かった( $p < 0.05$ )。

C) 障害度の変化した患者の比率は，視力障害は40.6%が改善，49.3%が不変，10.1%が悪化であり，歩行障害は70.7%が改善，24.7%が不変，4.6%が悪化であった。推計学的には0.001以下の危険率で，歩行障害の改善率が高かった。

### 2. 検診時視力障害(Table 1)

検診時視力障害は1,149名で検討し，全盲22名(1.9%)，重度視力低下59名(5.1%)，軽度視力低下375名(32.5%)，ほぼ正常693名(60.3%)であった。検診時年齢と発症時年齢はともに，全盲群は他の群より低く，他の群と有意差はなかったが，軽度群と正常群との間はそれぞれ有意差がみられた( $p < 0.01$ )。

### 3. 発症時臨床症状と現在視力障害

A) 発症時視力障害(Fig. 2A)は1,083名で検討し，全盲5.1%，重度障害20.6%，軽度障害33.4%，正常40.9%であった。発症時全盲は全盲群95.5%，重度群13.6%，軽度群4.0%，正常群9.6%であり，いずれの比較も現在の視力障害が重い群が軽い群より有意に比率が高かった(全比率 $p < 0.01$ )。

B) 発症時歩行障害(Fig. 2B)は1,014名で検討し，歩行不能55.3%，摺り歩行26.7%，杖歩行3.3%，独立歩行14.6%であった。発症時歩行不能は全盲群85.7%，重度群59.3%，軽度群55.3%，正常群55.4%であり，全盲群は軽度群と正常群と比較して有意に比率が高かった(いずれも $p < 0.05$ )。

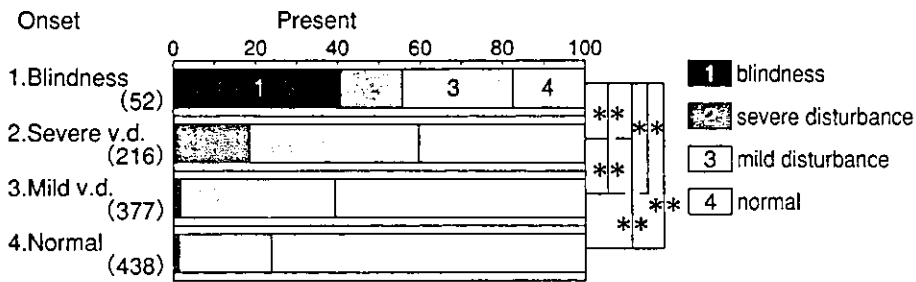
### 4. 検診時の臨床症状

a) 歩行障害(Fig. 3A)は1,114名で検討し，歩行不能5.3%，摺り歩行6.1%，杖歩行23.7%，独立歩行54.9%であった。歩行不能の比率は全盲群63.6%，重度群15.2%，軽度群5.1%，正常群5.3%であり，全盲群重度群はいずれの群と比較して有意に比率が高かった(いずれも $p < 0.01$ )。

b) 下肢筋力低下(Fig. 3B)は1,119名で検討し，高度9.8%，中等度30.3%，軽度43.3%，正常16.7%であった。高度低下の比率は全盲群68.2%，重度群32.1%，軽度群12.6%，正常群4.5%であり，いずれの比較も現在視力障害が重い群が軽い群より有意に比率が高かった(全比較 $p < 0.01$ )。

c) 下肢痙縮(Fig. 3C)は1,089名で検討し，高度7.7

A: Changes of Visual disturbance



B: Changes of Gait disturbance

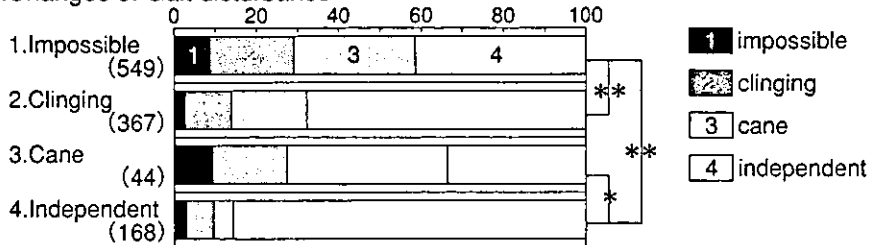


Fig. 1 Changes of symptoms. A: Visual disturbance. v.d.: visual disturbance, \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1+2". B: Gait disturbance. \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1+2"; \*:  $p < 0.05$ .

Table 1 Present visual disturbance

	N	M	F	Present age	Age at onset
Blindness g.	22	8	14	67.6±10.1	34.8±10.6
Severe v.d. g.	59	18	41	72.4±13.9	40.0±14.6
Mild v.d. g.	375	84	291	73.4±9.6 <sup>a)</sup>	40.8±10.1 <sup>b)</sup> (N=328)
Normal g.	693	188	505	70.0±9.8	37.6±10.2 (N=569)
Total	1,149	298	851	71.2±9.9	38.8±10.6 (N=971)

v.d.: visual disturbance, g.: group.

M±SD

<sup>a)</sup>: Significant differences to Normal g. ( $p < 0.01$ ).

<sup>b)</sup>: Significant differences to Normal g. ( $p < 0.01$ ).

%, 中等度 23.0%, 軽度 32.1%, 正常 37.2% であった。高度座縮の比率は全盲群 23.8%, 重度群 14.3%, 軽度群 6.7%, 正常群 7.7% であり, 全盲群は軽度群と正常群と比較して有意に比率が高かった(いずれも  $p < 0.05$ )。

d) 下肢振動覚障害 (Fig. 4 A) は, 1,097 名で検討し, 高度 32.8%, 中等度 37.6%, 軽度 25.0%, 正常 4.6% であった。高度低下の比率は全盲群 76.2%, 重度群 50.0%, 軽度群 36.6%, 正常群 28.1% であり, 全盲群は軽度群と正常群(いずれも  $p < 0.01$ ), 重度群は正常群と ( $p < 0.01$ ), 軽度群は正常群 ( $p < 0.05$ ) と比較して有意に比率が高かった。

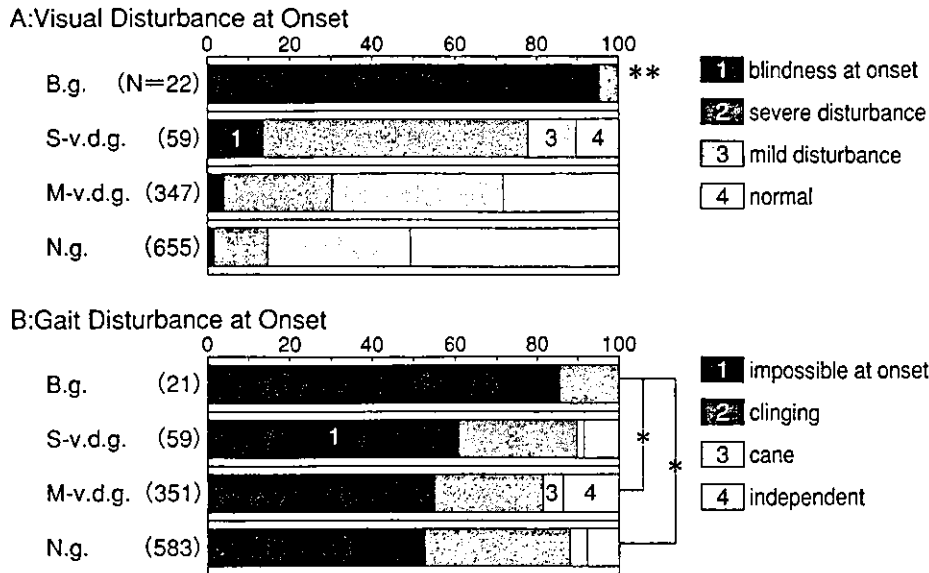
e) 下肢異常感覚 (Fig. 4 B) は 1,107 名で検討し, 高度 22.9%, 中等度 58.5%, 軽度 16.2%, 正常 2.3% であった。高度下肢異常感覚の比率は全盲群 50.0%, 重

度群 25.4%, 軽度群 28.0%, 正常群 19.2% であり, 全盲群と軽度群はそれぞれ正常群と比較して有意に比率が高かった(いずれも  $p < 0.01$ )。

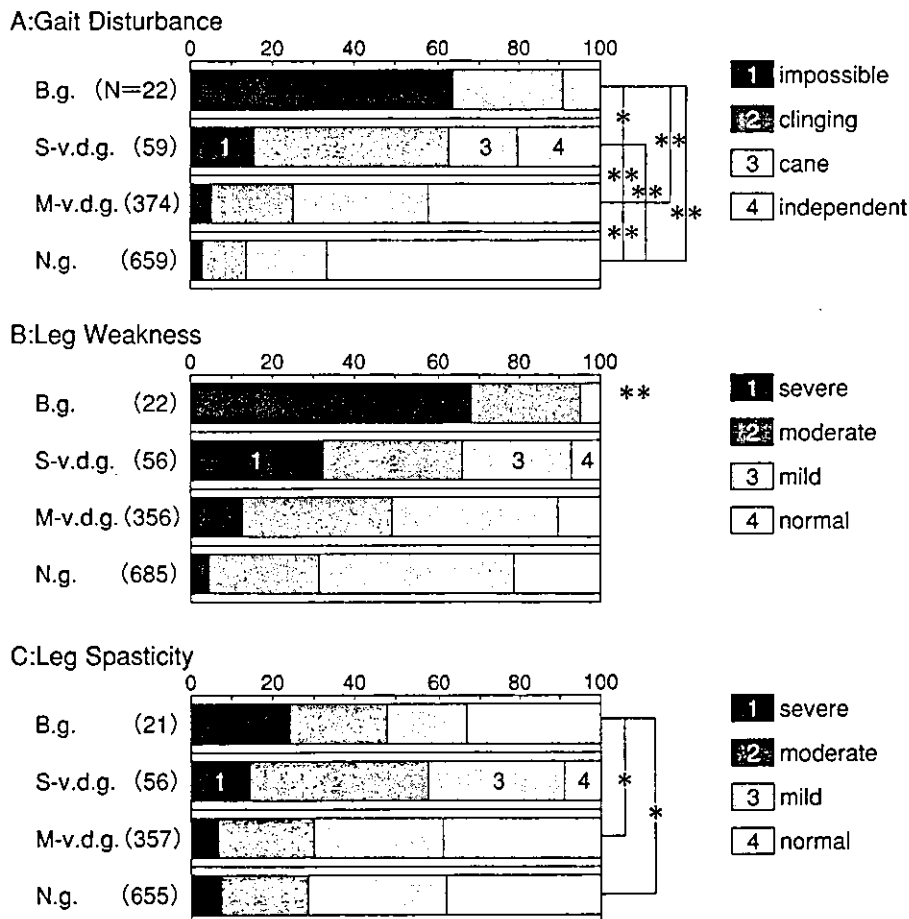
f) 発症時と比較した下肢異常感覚の経過 (Fig. 4 C) は 1,097 名で検討し, 悪化 13.6%, 不変 20.9%, 軽減と著明軽減併せて 65.5% であった。悪化の比率は全盲群 15.0%, 重度群 15.3%, 軽度群 18.3%, 正常群 10.9% であり, 軽度群は正常群と比較して有意に比率が高かった ( $p < 0.01$ )。軽減と著明軽減併せた比率は全盲群 45.0%, 重度群 52.5%, 軽度群 58.3%, 正常群 71.0% であり, 正常群と比較して重度群 ( $p < 0.05$ ) と軽度群 ( $p < 0.01$ ) は有意に比率が低かった。

5. 療養状態

a) 障害度 (Table 2 A) は 1,099 名で検討し, きわめて重度 5.0%, 重度 19.4%, 中等度 46.0%, 軽度 29.7%



**Fig. 2 Clinical symptoms at onset.** B.g. : present blindness group, S-v.d.g. : severe visual disturbance group, M-v.d.g. : mild visual disturbance group, N.g. : normal group. **A** : Visual disturbance. \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1+2" between each other group. **B** : Gait disturbance. \* :  $p < 0.05$  in the ratio of "1".



**Fig. 3 Present motor symptoms.** B.g. : present blindness group ; S-v.d.g. : severe visual disturbance group ; M-v.d.g. : mild visual disturbance group ; N.g. : normal group. **A** : Gait disturbance. \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1+2" ; \* :  $p < 0.05$ . **B** : Leg weakness. \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1" between each other group. **C** : Leg spasticity. \*\*:  $p < 0.01$  in the ratio of "1".



**Fig. 4 Present sensory symptoms.** B.g. : present blindness group ; S-v.d.g. : severe visual disturbance group ; M-v.d.g. : mild visual disturbance group ; N.g. : normal group. **A** : Leg vibration sensory disturbance. \*\* :  $p < 0.01$  in the ratio of "1"; \* :  $p < 0.05$ . **B** : Dysesthesia. \*\* :  $p < 0.01$  in the ratio of "1". **C** : Dysesthesia comparison to onset. \*\* :  $p < 0.01$  in the ratio of "3+4"; \* :  $p < 0.05$ .

であった。きわめて重度の比率は全盲群 59.1%，重度群 22.8%，軽度群 4.9%，正常群 1.8% であり，いずれの比較群も現在視力障害が重い群が軽い群より有意に比率が高かった(全比較  $p < 0.01$ )。きわめて重度と重度を併せた比率は全盲群 95.5%，重度群 66.7%，軽度群 30.9%，正常群 14.9% であり，いずれの群も現在視力障害が軽い群より有意に比率が高かった(全盲群と重度群  $p < 0.05$ ，他の比較  $p < 0.01$ )。

b) 過去 5 年間の療養状況 (Table 2 B) は 1,110 名で検討し，長期入院(所) 4.1%，時々入院(所) 18.5%，在宅 77.5% であった。長期入院(所)の比率は全盲群 27.3%，重度群 8.6%，軽度群 5.9%，正常群 1.9% であり，全盲群は軽度群と正常群(いずれも  $p < 0.01$ )，重度群は正常群と ( $p < 0.05$ )，軽度群は正常群 ( $p < 0.01$ ) と比較して有意に比率が高かった。在宅の比率は全盲群 50.0%，重度群 72.4%，軽度群 70.0%，正常群 82.8% であり，正常群は全盲群と軽度群と比較して有意に比率

が高かった(いずれも  $p < 0.01$ )。

c) 一日の生活 (Table 2 C) は 1,137 名で検討し，寝たきり 5.3%，室内のみ 15.8%，屋内のみ 11.1%，外出 67.9% であった。寝たきりの比率は全盲群 31.8%，重度群 17.2%，軽度群 5.5%，正常群 3.3% であり，全盲群と重度群はそれぞれ軽度群と正常群と比較して有意に比率が高かった(いずれも  $p < 0.01$ )。毎日外出の比率は全盲群 22.7%，重度群 34.5%，軽度群 58.5%，正常群 76.9% であり，全盲群と重度群の比較以外は，現在視力障害が強い群が有意に比率が高かった(いずれも  $p < 0.01$ )。

d) Barthel Index は全盲群  $40.7 \pm 31.8$ ，重度群  $64.0 \pm 29.6$ ，軽度群 ( $n=350$ )  $81.3 \pm 20.9$ ，正常群 ( $n=704$ )  $89.0 \pm 20.9$  であり，いずれの比較も現在視力障害が重い群が軽い群より有意に平均値が低かった(全比較  $p < 0.01$ )。

Table 2 Recuperation

## A. Clinical Severity

	N	Quite severe <sup>a)</sup>	Severe	Moderate	Mild
Blindness g.	22	13	8	1	0
Severe v.d. g.	57	13	25	16	3
Mild v.d. g.	350	17	91	183	59
Normal g.	670	12	89	305	264
Total	1,099	55	213	505	326

<sup>a)</sup>: Significant differences in ratio of "quite severe" between each other g. ( $p < 0.01$ ).

## B. Recuperation in recent 5 years

	N	Permanent admission	Temporal admission	Being home
Blindness g.	22	6 <sup>a)</sup>	5	11
Severe v.d. g.	58	5 <sup>b)</sup>	11	42
Mild v.d. g.	357	21 <sup>c)</sup>	86	250
Normal g.	673	13	103	557 <sup>d)</sup>
Total	1,110	45	205	860

<sup>a)</sup>: Significant differences to Mild v.d. g. and Normal g. ( $p < 0.01$ ).

<sup>b)</sup>: Significant differences to Normal g. ( $p < 0.05$ ).

<sup>c)</sup>: Significant differences to Normal g. ( $p < 0.01$ ).

<sup>d)</sup>: Significant differences to Blindness g. and Mild v.d. g. ( $p < 0.01$ ).

## C. Daily living

	N	Bed-ridden	Confined-in room	Staying-home	Going-out <sup>c)</sup>
Blindness g.	22	7 <sup>a)</sup>	8	2	5
Severe v.d. g.	58	10 <sup>b)</sup>	17	11	20
Mild v.d. g.	364	20	84	47	213
Normal g.	693	23	71	66	533
Total	1,137	60	180	126	771

<sup>a)</sup>: Significant differences to Mild v.d. g. and Normal g. ( $p < 0.01$ ).

<sup>b)</sup>: Significant differences to Mild v.d. g. and Normal g. ( $p < 0.01$ ).

<sup>c)</sup>: Significant differences in ratio of "quite severe" between each other g. ( $p < 0.01$ ) except comparison between Mild d.v.g. and Normal g.

## III. 考 察

スモンは1960年代に多発し、深刻な社会問題となったが、1970年9月の中央薬事審議会によるキノホルム使用禁止から新たな患者の発生はなくなった。1972年末までのスモン患者数は9,249人に上り、10,000人以上が罹患したものと考えられる<sup>14)</sup>。その後の経年的変化により、1999年現在の医薬品副作用被害救済機構からの健康管理受給者数は3,313人であり、それよりも若干上回る数の患者が存在すると推定される。

今回の検討は1,149人で行い、健康管理受給者数の

ほぼ3分の1に当たり、スモン患者全体の病像を反映しているものと考えられる。発症後約30年以上経った時点での調査の結果、患者全体としては発症当時と比較して視力障害と歩行障害は軽快していた。それでも約5%の歩行不能を含む43%の患者が独立歩行不能の障害をきたし、また、2.0%の患者が全盲、5.1%が眼前指数弁以下の高度の視力障害を呈しており、深刻な後遺症が続いている。全盲や重度視力低下を呈している患者群について検討すると、これらの障害が重篤なままでとどまっている比率が有意に高かった。さらに、起立能力、下肢筋力、下肢痙縮、下肢異常感覚、下肢振動覚障害などの神経学的徴候も、全盲や重度視



力低下患者ではより高度に障害されている率が高かった。

症状の推移をみると、発症時歩行不能例の70%以上が独立歩行ないしは杖歩行に回復し、歩行不能なままは約8%であった。これに対し、発症時全盲では軽度低下ないしは正常に回復したのは約40%であり、また、約40%が全盲のままにとどまっており、残りの20%は回復しても重度の視力障害であった。しかし、発症当時に眼前指数弁より悪い重度視力低下を呈した患者では、重度低下にとどまるのは約24%にすぎなかった。これらのことより、視覚障害は歩行障害よりは回復困難であり、発症時に全盲をきたすほどの視神経障害を受けた患者の多くは、回復不能のきわめて高度な障害が惹起されたことが窺われる。

全盲群の発症年齢や現在年齢は他群より低い傾向がみられたが、若年発症スモン患者についてのわれわれの以前の検討<sup>3)</sup>ではとくに高度視覚障害者の率は高くなかった。全盲スモン患者は生命予後が悪く<sup>6,12)</sup>、そのために生存している全盲スモン患者群は全体より低年齢集団になっていると考えられる。

なお、10%前後の患者で視力障害が発症当時より悪化が認められたが、患者群の高齢化による眼科的疾患の合併の関与が考えられる<sup>4,11)</sup>。とくにスモンでは白内障の合併が高いことが指摘されている<sup>7,11)</sup>。軽度視力低下群の平均年齢や発症年齢が高かったのは、生存スモン患者のうち、より高齢の患者集団に眼科的合併症が多いためと推定される。

歩行能力の予後は、歩行不能例の比率が発症時は約半数であったのが、現在はその10分の1以下に激減しており、多くの患者では脊髄症状や末梢神経症状がかなりの程度で回復したことが窺われる。一方、発症時より現在の歩行能力が低い患者も約5%みられ、関節や脊椎疾患、脳卒中などの合併症の関与が推定される。

現在の歩行不能例や重度歩行障害例の中に占める全盲群や重度視力低下群の割合は高い。歩行能力は、下肢の筋力や痙縮、深部感覚の障害程度に密接に関係するが、全盲や重度視力低下の患者群では、これらのパラメータも強く障害されていた。高度の視神経障害を受けた患者は脊髄の側索や後索の障害も高度であったことを示している。さらに、全盲による行動制約から廃用性萎縮など、身体症状の一層の悪化をきたしたことも考えられる。

スモンの特徴的な臨床症状に、下肢遠位部に強いジンジン・ビリビリ感や、冷感、痛み、締め付け・つっぱり感、あるいは足底付着感などの異常感覚や錯感覚

がある<sup>14)</sup>。スモン患者全体としては81.5%が中等度以上の異常感覚を訴えており、視覚や歩行の障害が軽減しているにもかかわらず、異常感覚は無視できない症状として残存している。しかし、発症当時よりは改善している患者が70%近くを占めている。にもかかわらず、全盲群では軽減した患者は少なく、発症時よりの悪化や現在でも高度の異常感覚を訴える患者の割合が高かった。

このように、全盲など高度な視覚障害が残っているスモン患者では身体症状も強く、厳しい療養状況<sup>5,7)</sup>や著しいADL障害が、今回の検討で明らかになった。スモン患者の生命予後に関する研究では、ハイリスク群は合併症以外に高度の視覚障害、重度の歩行障害、日常生活動作要介護、身体障害者手帳1・2級のものであると報告されている<sup>6,12)</sup>。高度の視覚障害は、それ自体以外にもこれらのハイリスク因子を含んでいる。薬害性神経障害であるスモンの恒久対策上、臨床的社会医学的に重篤な状況にある高度視覚障害患者の存在は留意すべき点と考えられる。

本研究は厚生科学研究費補助金(特定疾患対策事業)スモンに関する調査研究班の研究費によった。同班医療システム委員会地区リーダーの松本昭久(市立札幌病院神経内科)、高瀬貞夫(広南会広南病院)、千田光一(日本大学神経内科)、祖父江元(名古屋大学神経内科)、小西哲郎(国立療養所宇野野病院)、早原敏之(国立療養所南岡山病院)の諸先生、ならびに各医療システム委員に深謝する。資料整理に協力頂いた、同班医療システム委員会事務局の早川富美子、ならびに国立療養所鈴鹿病院南谷昌弘、山元陽子、堀洋美の各氏に感謝する。

## 文 献

- 1) Arbiser JL, Kraeft S-K, van Leeuwen R, Hurwitz SJ, Selig M, Dickersin GR, Flint A, Byers HR, Chen LB: Clioquinol-Zinc chelate: A candidate causative agent of subacute myelo-optic neuropathy. *Mol Med* 4: 665-670, 1998
- 2) 林 富士雄, 橋詰良夫, 祖父江元, 加知輝彦, 祖父江逸郎: 長期経過を呈したスモン2割検例の臨床病理学的検討. *神経内科* 36: 485-491, 1992
- 3) 飯田光男, 小長谷正明: 若年発症スモン患者の分析. *医療* 53: 56-60, 1999
- 4) 飯田光男, 小長谷正明, 松本昭久, 伊藤久雄, 千田光一, 祖父江元, 小西哲郎, 早原敏之, 岩下宏: 平成10年度の全国スモン検診の総括と反省. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成10年度研究報告書. pp 19-30, 1999
- 5) 岩下宏: 長期施設療養を続ける重症盲目スモン患者のQOL: 1例報告. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成4年度研究報告書. 1993, pp 409-411

- 6) 黒田研二, 多田羅浩三, 李 福植, 鈴木隆一郎, 森定一  
稔: スモン患者の生命予後に影響する患者特性に関する研究. 日本公衛誌 43: 231-237, 1996
- 7) 小長谷正明, 飯田光男, 中江公裕, 岩下 宏: スモン合併症有病率の検討. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成 10 年度研究報告書. 1999, pp 148-151
- 8) 小長谷正明, 飯田光男, 松岡幸彦: SMON 患者赤血球 Antioxydant 酵素の検討. 医療 52: 173-176, 1998
- 9) Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. Maryland State Med J 14: 61-65, 1965
- 10) 松木容彦, 古村慎介, 阿部昌弘: SMON 発症とキノホルムの体内動態-動物種差との関連を中心に. 薬学雑誌 117: 936-956, 1997
- 11) 松岡幸彦, 小長谷正明: スモン患者 194 例の過去 10 年間の追跡調査(1990-1999). 医療 54: 509-513, 2000
- 12) 中江公裕, 眞崎文子, 佐伯圭一郎, 宇佐見隆広, 西村雅晴, 森沢 康, 箕輪眞澄, 柳川 洋, 大谷元彦: スモン患者の死亡に関するコホート研究. 日本公衛誌 38: 344-349, 1991
- 13) Shiraki H: Neuropathological aspects of etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM et al, vol 37, Intoxications of the Nervous System, Part 2, North-Holland, Amsterdam, pp 141-198, 1979
- 14) Sobue I: Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In Handbook of Clinical Neurology, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM et al, vol 37, Intoxications of the Nervous System, Part 2, North-Holland, Amsterdam, pp 115-139, 1979
- 15) 丹後俊郎: 多重比較. 古川俊之(監修)新版医学への統計学, 朝倉書店, 東京, pp 218-230, 1993
- 16) Yassin MS, Ekblom J, Xilinas M, Gottfries CG, Orelund L: Changes in uptake of vitamin B<sub>12</sub> and trace metals in brains of mice treated with clioquinol. J Neurol Sci 173: 40-44, 2000

#### Abstract

Analysis of SMON at 30 Years after Its Outbreak Ending: Special Reference to Those Patients with Blindness

by

Masaaki Konagaya\*, Yukihiro Matsuoka\*,  
Kimihiro Nakae\*\*, Hiroshi Iwashita\*\*\*

from

\* Department of Neurology, Suzuka National Hospital, 3-2-1 Kasado, Suzuka, Mie 513-8501, Japan

\*\* Department of Public Health, Dokkyo University School of Medicine

\*\*\* Chikugo National Hospital

We analysed the present state of those SMON patients with severely disturbed visual acuity. In medical screening of SMON Research Group at 1999, 52 out of 1,083 patients and 549 out of 1128 had their histories of complete blindness and complete loss of locomotion ability at the onset of SMON, respectively. Eighty one out of 1,149 patients showed severe visual impairment, including 22 with complete blindness. The number of patients with complete loss of locomotion and that of gait with cane/assistance were 59 and 443, respectively. Then, a large number of SMON patients have been still suffering from sequelae of clioquinol intoxication. Those patients groups with blindness and severe visual acuity yet showed after 30 years more severe disorders in locomotive activity, muscle strength and spasticity of lower extremities, degree of dysesthesia as well as vibratory sensory deficit, and ADL score. Those patients with complete or near complete blindness were profoundly handicapped so that the ratio of patients with a life-long institutionalization was high compared to the groups with less severe visual disturbance.

Thus, it seems necessary to make a more extensive and meticulous supports for those SMON patients with blindness as they are in need of more finance and care providers.

(Received : December 17, 2001)

## 最近のスモン患者の現状と研究\*

岩下 宏\*\*

## はじめに

スモンとは、経過、臨床症状および病理学的所見を表した英語 subacute-myelo-optico-neuropathy (亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害) の頭字 SMON から付けられたもので、患者がその臨床症状に服用していた胃腸薬キノホルムによって発症された神経中毒疾患、すなわち薬害である。

スモンは、1955 (昭和 30) 年頃から日本各地で注目され、難病・奇病と騒がれたが、その原因が明らかになったことから日本における難病研究の原点とされる疾患である。日本全国で 11,127 名が確認された。しかし、1970 年 9 月 8 日、厚生省 (当時) がキノホルムの製造販売、使用停止を決定した後患者は激減し、2002 年 4 月 1 日現在のわが国における患者 (健康管理手当てなど支払対象者) は 2,936 名となっている。

本稿では、筆者が最近経験している詳細未発表の 1 例と既発表に追加情報を加えた 1 例計 3 例を提示するとともに、最近のスモン研究に関するい

くつかのトピックスについて概説する。

## 代表自験例

## 【症例 1】在宅長期療養例

患者：74 歳，女性 (熊本県 A 市)

発症：1967 年 1 月 (39 歳)

スモン症候のもっとも重度であったときの状況：視力軽度低下，歩行不能 (1967 年 1 月頃)。

最近の療養状況：発病当初 5 年間は入院していたが，その後は自宅療養し，夫は数年前に死亡，現在はタクシー運転手の未婚の娘 (50 代) と 2 人で生活。

現症：一般内科的には高血圧 (190/106) 以外著変ない。神経内科的には，知能正常，視力は新聞の細かい字もなんとか読めるが読みにくい，下肢筋力低下高度，痙縮・筋萎縮中等度，起立・外出不能，歩行は松葉杖で可能，触覚・痛覚は臍以下高度・中等度低下，下肢振動覚は高度低下，異常感覚 (足底付着感，じんじん，しめつけ，冷感など) も訴える，握力軽度低下，上肢深部反射・膝反射亢進，アキレス腱反射消失，Babinski 徴候あり，尿失禁ときどき (2002 年 10 月 8 日，自宅)。

当症例のまとめ：39 歳で発症し，現在も重度の障害が続くが，視力障害は軽度である。近所の知人，友人，スモン患者の会との自宅での交流も比較的多く，そのためか性格は明るく，望ましい在

## Key words

薬害 (drug-induced disease)

全国検診体制 (nationwide examination system)

スモンセミナー・フォーラム (SMON seminar forum)

\* Recent Status of SMON Patients and Research

\*\* 国立療養所筑後病院神経内科 (〒833-0054 福岡県筑後市蔵敷 515) / Hiroshi IWASHITA : Department of Neurology, National Chikugo Hospital

宅療養例といえる。

### 【症例2】「医学博士」号を取得した若年発症スモン例

患者：41歳，男性（神奈川県M市）

発症：キノホルムは同剤を販売していたT製薬会社に勤務する薬剤師の父親が直接投与していた〔1966年8月（4歳10カ月）〕。

発症直後で最重症時の状況：視力眼前指数弁，歩行不能（1966年8月頃）。

経過概要：歩行は回復したが視力障害は残り，小学3年まで盲学校，4～6年普通小学校，中学～高校再度盲学校へ行った。1978年1月7日（16歳，高校1年）九州大学病院神経内科受診時の所見（当時同科所属岩下宏による）として，視力右0.02，左0.03，視神経萎縮，軽度痙性歩行，膝反射亢進，アキレス反射低下，足指振動覚軽～中等度低下がみられた。

その後，1986年筑波大学理療科教員養成施設卒業，1998年筑波大学大学院修士課程医科学研究科整形外科修士（医科学），2001年筑波大学大学院博士課程医学研究科医工学を経て，2002年3月「医学博士」号取得，2002年12月現在筑波大学基礎医学医工学研究室客員研究員および鍼灸・マッサージ師養成学校である東海医療学院非常勤講師となっている。2000年8月当時27歳の鍼灸師と結婚した。子どもはまだいない。

現症：一般内科的には著変ないが，両側眼球角膜下縁に半月状の白濁がみられた。視力右0.02，左0.03，携帯用円筒型眼鏡使用で読字可能，視神経萎縮，上下肢筋力正常，膝反射亢進，アキレス反射低下，Babinski反射陰性，両膝以下触痛・温度覚中等度低下，振動覚高度低下がみられた。歩行正常。

自覚的には，下痢をしやすい，軽度の腹痛，両下肢・殿部の痛み，体が重い，疲れやすい，体のバランスが悪いことなどが訴えられた（2002年12月24日，国立療養所筑後病院外来）。

当症例のまとめ：4歳10カ月発症の若年発症スモンで，視力障害が残っている。盲学校を経て大学院へ進学，2年前結婚，2002年3月医工学の分

野で「医学博士」号を取得した。2001年「鍼通電療法に関する著書（定価4,000円）」を著した。

このように，難病を克服し，立派な社会人になっている。

### 【症例3】長期入院から介護施設へ入所したスモン重症例

患者：72歳，女性（未婚）（福岡県F市）  
発症：1964年8月（33歳）

スモン症候のもっとも重度であったときの状況：全盲，歩行不能（1964年12月頃）

経過概要と現症：在宅での療養ができなかったため，1982年1月以来国立療養所筑後病院神経内科棟に2002年11月まで長期療養入院していた。同年11月初め，介護施設（福岡県F市）へ入所する目的で入所した。筑後病院退院直前時点では一般内科的には著変ない。神経内科的には，正常，視神経萎縮（全盲），痙直性対麻痺，四肢の異常感・痛みを訴える。歩行不能。

国立療養所筑後病院と介護施設の比較：2002年11月および2003年1月介護施設を訪問し，患者・家族および職員と面談し，医療，福祉，ケア，生活などに関して聴取し，両施設を比較した。当症例のまとめ：33歳で発症し，72歳の現在でも歩行不能，全盲，軀幹・四肢の異常が続くスモン。国療から介護施設へ終身療養の目的で入所し，患者・家族は安心していているようである。一定の金銭的出費を必要としている。

なお，当症例の病歴，QOLなどについて報告した<sup>1,6)</sup>。

## 最近のスモン研究に関するトピックス

### 1 研究班の継続

スモンは前記のように薬害であることから，厚生省（現厚生労働省）は後遺症に悩む患者への長久対策の一環として研究班を特定疾患対策事業の中で継続させている。筆者も1996～2001年の6年間主任研究者（班長）を務めた<sup>2,4)</sup>。2002年度からは，松岡幸彦氏（国立療養所東名古原病院長）が主任研究者となっている。