

図3 身体状況3

上：異常感覚。左より高度、中等度、軽度、なし、不明。下：痛覚。左より高度、中等度、軽度、過敏、正常、不明。

た。下痢は27.0%，便秘49.3%，下痢と便秘の交代は18.9%と、95.3%が便通異常を訴えていた。尿失禁についての松岡⁴⁾の詳細な検討では、スモンにおける尿失禁は経年的に増加しており、2000年には一般高齢者の約6倍の頻度となっている。その発現は女性、高齢者、異常感覚が高度な例に有意に高く、キノホルム暴露による神経障害が潜在的に存在している上に、加齢現象が加わることが原因と考えられている。

発症時の障害の程度と、キノホルム禁止後32年経過した2002年の検診結果との比較では⁵⁾⁶⁾、発症時歩行不能は約60%であったが、そのまま現在も歩行不能なのはこのうちの約20%にしかすぎず、独立歩行の約40%を含め、相当の割合で歩行能力の回復をみている(図4上)。多くの患者では脊髄症状や末梢神経症状がかなりの程

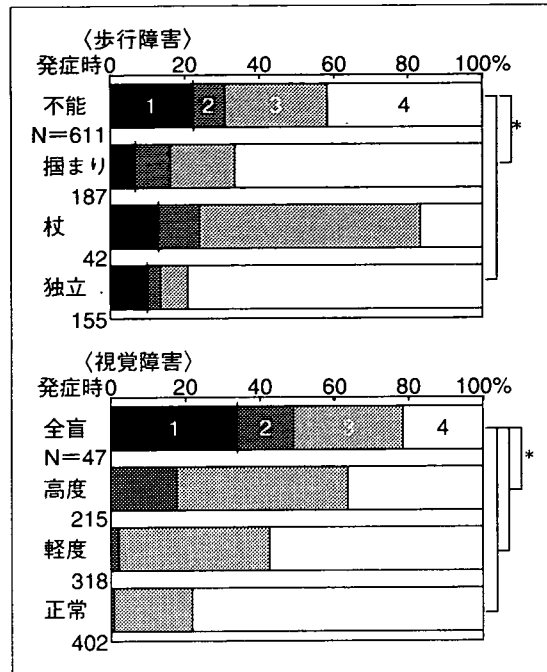


図4 歩行障害と視力障害の発症時と2002年度検診との比較

上：歩行障害。1：現在歩行不能、2：掴まり歩き、3：杖歩行、4：独立歩行。*：歩行不能の比率の差 $p < 0.001$ (Bonferroniの母比率の多重比較法)。下：視力障害。1：現在全盲、2：高度障害、3：軽度障害、4：正常。*：全盲の比率の差 $p < 0.001$ 。

度で回復したことがうかがわれる。一方、発症時から現在の歩行能力が悪化した患者も約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。

これに対し、発症時全盲の人のうち視力が軽度低下ないしは正常に回復したのは約50%であり、また、約35%が全盲のまま、15%は回復しても高度の視力障害があった。これらのことより、視力障害は歩行障害より回復困難であり、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うかがわれる(図4下)。また、検診時点で全盲や高度視力障害例に占める歩行不能例の比率は高く、高度の視神経障害を受けた患者は、運動伝達路の脊髄側索や深部感覚伝達路の脊髄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、身体症状のいっそうの悪化をきたしたことも考えられる。このように、視力障害が強い症例ほど他の神経症状も強く、

したがって、ADLや療養状況も悪いことは、以前のわれわれの検討結果と一致している⁷⁾。なお、約10%の患者で視力障害が発症当時より悪化していたが、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、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⁸⁾。

なお、同一症例194例を1990年から10年間追跡した松岡ら⁹⁾の検討によれば、視力や下肢筋力低下、下肢痙縮には一定の経年的推移はみられなかったが、歩行障害はやや増悪する傾向があった。表在覚の範囲と異常感覚にも増悪傾向はなかったが、尿失禁と便失禁を有するもの明らかに増加しているという。

診察時の障害度がきわめて重度と判定された人は4.9%、重度19.2%、中等度42.9%であり、以前と比較して著変はない(図5-上)。障害要因は、スモン33.4%(1993年度49.9%)、スモン+合併症53.4%(34.7%)、合併症1.5%(1.5%)、スモン+加齢9.1%(9.3%)であり、スモン単独が著しく減少し、代わってスモン+合併症が半数以上に増加していた(図5-下)。

合併症

204年度の検診受診者の89.2%に合併症があり、高率なものは白内障60.0%、高血圧44.7%、脊椎疾患37.4%、四肢関節疾患33.5%であり、これらは経時的増加傾向を認めた(図6)。また、54.9%になんらかの精神症状を認めており、認知症は51人、5.1%であった。

白内障は合併症の中でもっとも頻度が高いが、1993年度⁹⁾には32%であり、経時的な増加が顕著である。一般住民での検診結果との比較では、50歳代から70歳代にかけてはスモン患者での有病率が高く、キノホルムないしはスモンの病態と白内障との間にはなんらかの関連性が疑われる¹⁰⁾。高血圧はやや増加傾向を示し、心疾患と脳卒中も近年やや増加傾向がみられが、糖尿病は横ばいである。悪性腫瘍もしばしばみられるが、スモンとの因果関係は明らかではない。

脊椎疾患や四肢関節疾患の増加は、スモン本来の歩行障害による変化が骨粗鬆症¹¹⁾と加齢により促進されたと推定される。その結果として骨折も増加していると考えられる。2002年度検診²⁾

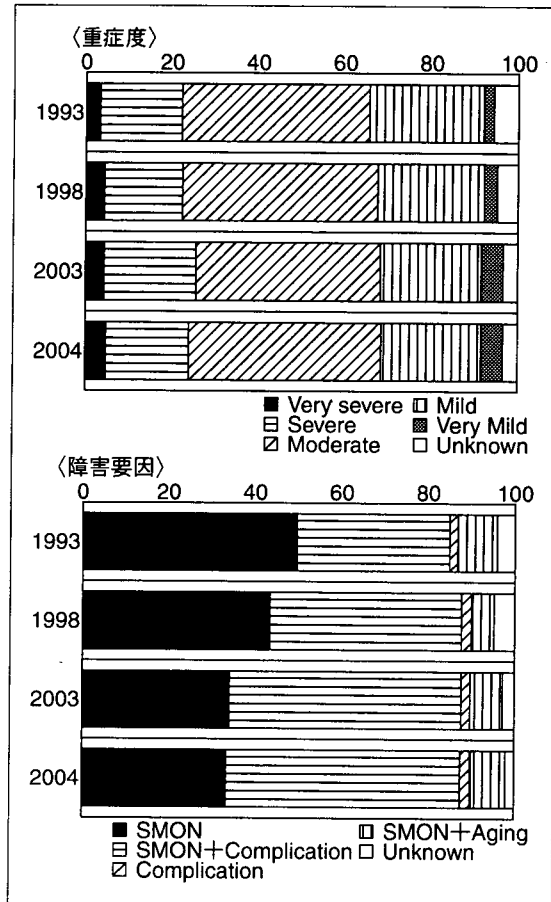


図5 重症度と障害要因

上：重症度。左よりきわめて重度、重度、中等度、軽度、きわめて軽度、不明。下：障害要因。左よりスモン、スモンと合併症、合併症、スモンと加齢、不明。

では、991名中193名に244回、5人に一人の頻度で骨折の既往があり、検診前の1年間に限ると、60名に67回あった。244回の内訳は、体幹部が103回、上肢42回、下肢99回である。体幹部では脊椎の圧迫骨折が圧倒的に多く、66回みられているが、実際にはもっと多いと思われる。また、上肢では手関節骨折ないしは前腕骨折が目立ち、転倒の際のかばい手によると考えられる。

大腿骨頸部骨折は2003年度までの検診受診者3,166名中124名(3.9%)に131回の骨折がみられ、男女比は11:113で圧倒的に女性に多かった¹²⁾。骨折の発生件数が高い女性での年齢階層別の1万人あたりの年間発生件数は、50歳代4.90人(2002年調査における日本人女性の年間発生件数¹³⁾2.41人)、60歳代12.08人(9.11人)、70歳代29.61人(41.07人)、80歳代96.51人(156.10人)、90歳以上290.00

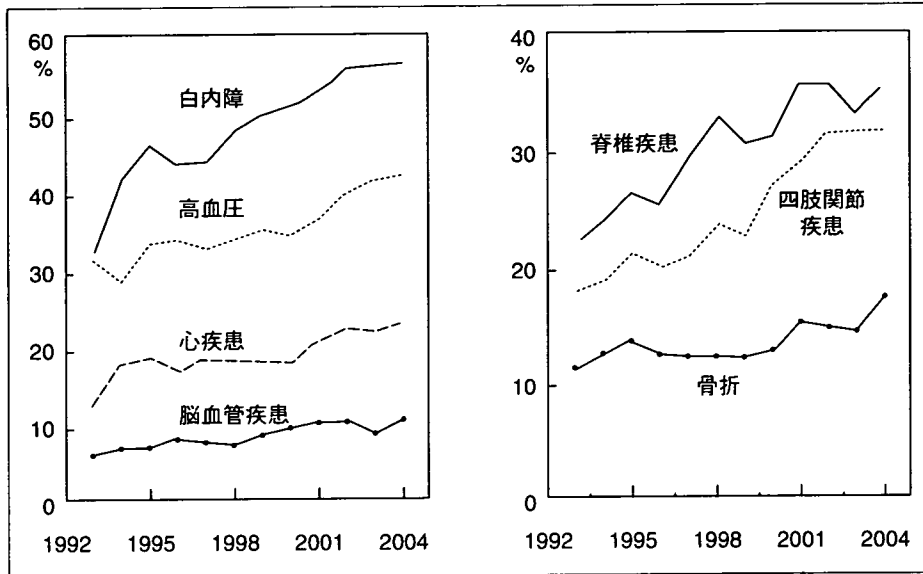


図6 主な合併症有病率の推移

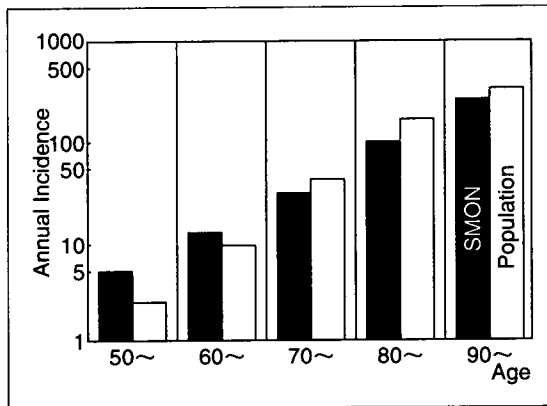


図7 スモン女性患者と日本人女性全体の大腿骨頸部骨折の年齢階層別年間1万人当たりの発生頻度
 黒：スモン女性患者。白：日本人女性全体。縦軸は対数軸。

人(315.52人)であり(図7)、50歳代と60歳代の年間発生頻度が高く、70歳代以降はむしろ少なかった。比較的若年の活動性が高い時期に転倒による骨折が起きやすいと考えられた。また、80歳以上の骨折患者は起立位保持能力が低く、下肢痙縮がない割合が高く、介護や移動の際に下肢の支持能力が低いために転倒するためと考えられた。

精神徴候

2004年度には54.9%の検診受診者になんらかの精神徴候がみられている。内訳は、不安・焦燥

30.4%、心気症14.0%、抑うつ21.3%であった。キノホルム服用中は大うつ病やせん妄を高率に発症するとされ、服薬中止後もうつ病やパニック障害が高頻度にみられると指摘されている¹⁴⁾。認知症については、従来よりスモンでは少ないとされてきており、久山町の住民検診データと比較すると、80歳以降ではスモン患者の有病率が男女とも1%以下の危険率で有意に低かった。この理由として、スモン患者は関節疾患などで抗炎症剤服用率が高い、キノホルムのキレート作用¹⁵⁾¹⁶⁾でβアミロイド蛋白が沈着せずAlzheimer病が発症しにくかった、検診を受けるスモン患者は療養状況がよく認知症患者は少ない、などが考えられている。しかし、認知症とされる検診受診者の比率は、1988年は0.84%であったのが、94年には2.4%、98年3.8%、2005年5.0%と経年的に増加している。実数、比率ともに女性の方が多く、患者の高齢化に伴った現象と考えられる。また、これらの患者群は歩行能力が低い人が多く、全体的に障害度も強かった。キノホルムのβアミロイド蛋白沈着抑制効果の消退による可能性については検討の余地がある。

療養・介護、福祉

2004年度検診で、療養上なんらかの問題ありとされたのは、医学上は73.8%、生活と家族36.2%、福祉サービス16.4%、住居経済18.5%で

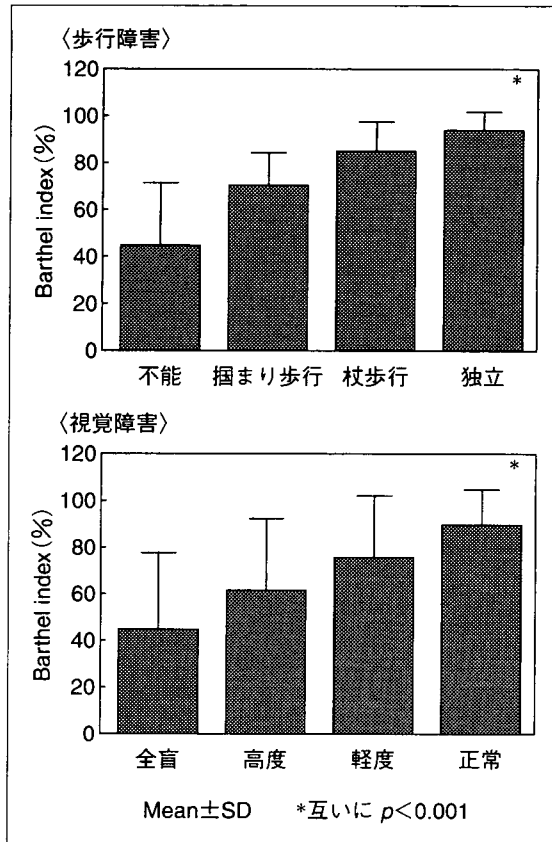


図8 ADL (Barthel Index)と障害
各障害とも各群間に有意な平均値の差を認めた。
 $p < 0.001$ (Bonferroniの母平均の多重比較法)。

あった。

2004年度受診者のADLは、Barthel Index¹⁷⁾が著しく低下している20点以下は4.4% (1993年度3.3%), 25~55点8.5% (5.7%), 60~75点15.6% (9.1%), 80~90点31.2% (27.5%), 95点19.6% (18.2%), ADL障害のない100点は20.7% (36.2%)であった。11年前と比較すると、著明低下例は微増であるが、95点や100点といったADL障害ごく軽度ないしはない人はかなり減少している。また、歩行障害および視覚障害とBarthel Indexとの関係は、当然のことながらいずれも障害の強い群ほど有意にスコアが低かった(図8)。

過去5年間の療養状況は在宅74.6%, ととき入院(所)17.3%, 長期入院(所)6.9%であり、療養する場には経年的な変化はない。1日の生活が、寝たきりやベッド中心が11.8%, ほぼ屋内に限られている人が30.0%, 外出をする人が58.2%であった。薬害スモンという障害をもちながらも、日々の生活を「満足」あるいは「どちらかといえば満足」

の合計は48.9%であり、「不満足」および「どちらかといえば不満足」の合計22.4%の2倍以上にのぼる。生活満足度はBarthel Indexのスコアと有意な相関があるという¹⁸⁾。

スモン患者は高齢化に伴い介護を要する人が増加してきており¹⁹⁾、毎日介護をしてもらっている人は1998年度は18.4%であったが、2004年度は22.6%となっており、逆に介護の必要はないとする人は42.9%から36.6%に減少している。従来は、介護を要する場面は「移動・歩行」や「外出」であったが、近年は「入浴」「用便」「行為」など、日常生活のかなりの面に広がっている。介護保険に関しては、制度発足の2000年度の申請率は22.8%であったのに対し、2004年度は41.5%に増加しており、利用者も同じく133名から300名に、高い年齢層を中心に増えている。認定内容は「要介護1」41.2%, 「要介護2」19.4%, 「要介護3」以上はあわせて20.4%であった。このように介護保険サービスの利用率は増えているが、将来に関しては64.1%以上が不安に思っている。今以上に介護が必要となった場合の見通しは、「家族の介護で自宅で暮らせる」とした人は11.4%, 「家族の介護とサービス利用の組み合わせで自宅で」とする人は38.4%であり、逆に半数以上は施設入所を余儀なくされるか見通しが立たない状況である。

若年発症スモン

2004年度検診受診者の発症年齢は、回答があった876例中、4歳以下が4例、5~9歳1例、10~14歳9例、15~19歳28例で、42例4.8%が未成年での発症であった。基本的な病像は成人発症者と変わらないが、飯田ら²⁰⁾の以前の検討では、若年発症スモン患者の特徴としては、痙縮を示す例と異常感覚の軽減例が多く、高度の歩行能力低下例は少なかった。しかし、10歳以下の発症者は高度の視覚障害および移動能力障害例が多く、重篤な後遺症を呈していた。幼少時から障害への適応がなされているためか、ADLの低い例は少なかったが、未婚率は高く、今後、親の世代が減少することにより若年発症スモン患者の介護が問題となってくることが危惧される。

以上、2004年度の検診のデータを紹介してス

モン患者の現状を示した。半数以上の患者が独立歩行不能であり、10%弱の患者が眼前指数弁別以下の高度の視力障害を呈しており、大部分の患者が感覚障害を呈するなど、深刻な後遺症が続いている。また、スモンによって惹起された障害から派生したり、加齢現象が加わった合併症により障害が進行し、ADLが低下している実態が明らかになっている。受診しなかった重症患者が存在する可能性を考えると、重症者の割合はこれらの数字よりは若干上回ると推定される。高齢化と相まって、今後の介護・福祉に不安を持つ患者が多く、若年発症スモン患者ではより深刻な問題となることが危惧される。

1970年のキノホルム使用禁止によってスモンの新規患者の発生はとまり、非進行性なので、医学的にも社会的にも注目されることはなくなり、風化しつつある²¹⁾²²⁾。しかしながら、検診結果が示すように、凄惨な薬害の後遺症は回復することはなく、医学的にも社会的にも深刻な状況でとり残されている患者が存在している。スモン患者の生命予後に関する研究では、余後不良のハイリスク因子としては合併症以外に高度の視力障害、重度の歩行障害、日常生活動作要介護などが報告されている²³⁾²⁴⁾。一度、薬害事件が起こると、被害を受けた患者やその周囲はもとより、行政機関や医療機関においても当座の対応のみならず恒久対策に莫大な労力と時間を要することになる。Alzheimer病などへのキノホルムによる治療を試みる際には、慎重な対応が必要である²⁵⁾。

文 献

- 1) Sobue I. Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In : Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, et al, editors. *Intoxications of the nervous system Part 2. Handbook of clinical neurology*. Amsterdam : North-Holland ; 1979. Vol 37. p.115-39.
- 2) 小長谷正明, 松本昭久, 高瀬貞夫, ほか. 平成14年度の全国スモン検診の総括. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)・スモンに関する調査研究班・平成14年度総括・分担研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2003. p. 17-26.
- 3) 小長谷正明, 松本昭久, 野村 宏, ほか. 平成16年度の全国スモン検診の総括. 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16年度総括・分担研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2005. p.17-21.
- 4) 松岡幸彦, 小長谷正明. スモンにおける尿失禁の経過. 自律神経 2001; 38 : 391-5.
- 5) 小長谷正明, 松岡幸彦, 松本昭久, 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 2003; 4137 : 21-6.
- 6) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of subacute myelo-optico-neuropathy : sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. J Neurol Sci 2004 ; 218 : 83-90.
- 7) 小長谷正明, 松岡幸彦, 中江公裕, ほか. スモン終焉30年の臨床分析. 脳と神経 2002 ; 54 : 473-80.
- 8) 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 2000 ; 54 : 509-13.
- 9) 飯田光男, 加知輝彦, 小長谷正明, ほか. 平成5年度調査スモン患者の現状. 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・平成5年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1994. p. 453-59.
- 10) 小長谷正明, 飯田光男, 中江公裕, ほか. 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. 東京: 厚生省; 1999. p.148-51.
- 11) 山中克己, 藤原奈佳子, 若林幸枝, ほか. スモン患者の骨密度に関連する要因について. 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・平成9年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1998. p. 152-6.
- 12) 小長谷正明, 松岡幸彦, 氏平高敏. スモンにおける大腿骨頸部骨折の検討. 神経内科 2005 ; 62 : 477-80.
- 13) 折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績—2002年における新発症患者数の推定と15年間の推移. 日本医事新報 2004 ; 4180 : 25-30.
- 14) 立澤賢孝, 立澤敏子, 林 香織, ほか. 京都スモン患者の精神障害有病率(大うつ病, パニック障害等). 平成14年度の全国スモン検診の総括. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)・スモンに関する調査研究班・平成14年度総括・分担

- 研究報告書。東京：厚生省；2003. p.118-9.
- 15) Regland B, Lehman M, Abedim I, et al. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Demnt Geriatr Cogn Disord* 2001 ; 12 : 408-14.
 - 16) Melvo S. '...and C is for clioquinol' - the ABCs of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2002 ; 25 : 121-3.
 - 17) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation : The Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965 ; 14 : 61-5.
 - 18) 西郡光昭, 高瀬貞夫, 松永宗雄, ほか. スモン患者における生活満足度に関する要因. 平成15年度の全国スモン検診の総括. 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15年度総括・分担研究報告書. 東京：厚生労働省；2003. p.47-149.
 - 19) 宮田和明, 大野勇夫, 若松利昭, ほか. スモン患者の介護問題(3). 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16年度総括・分担研究報告書. 東京：厚生労働省；2005. p.159-62.
 - 20) 飯田光男, 小長谷正明. 若年発症スモン患者の分析. *医療* 1999 ; 53 : 56-60.
 - 21) 舟川 格, 陣内研二. スモンの風化を防ぐために. 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15年度総括・分担研究報告書. 東京：厚生労働省；2004. p.160-1.
 - 22) 松岡幸彦, 饗場郁子, 斉藤由扶子, ほか. スモンの啓蒙に及ぼす「スモンの過去, 現在, 未来」の効果. 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16年度総括・分担研究報告書. 東京：厚生労働省；2004. p. 162-3.
 - 23) 中江公裕, 眞碓文子, 佐伯圭一郎, ほか. スモン患者の死亡に関するコホート研究. *日本公衛誌* 1991 ; 38 : 344-9.
 - 24) 黒田研二, 多田羅浩三, 李 福植, ほか. 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* 1996 ; 43 : 231-7.
 - 25) Tabira T. Clioquinol's return : caution from Japan. *Science* 2001 ; 292 : 2251.

* * *

特集 スモン—神経難病の原点と今日的意義—

スモン患者の在宅療養と 地域ケアシステム*

● 松本昭久**

Key Words : SMON, community care system, Hokkaido prefecture, medical examination, home visit

はじめに

スモン(subacute myelo-optico-neuropathy : SMON)はキノホルム中毒による神経疾患で進行性ではないが、後遺症への対応や加齢に伴う合併症の問題が今後の課題として残されている¹⁾²⁾。長期療養下での加齢・合併症による後遺症の再燃の検討と在宅での療養支援目的で、1981年(昭和56年)から2004年(平成16年)までの24年間にわたり、北海道内のスモン患者の療養現状調査目的での検診を継続してきた。

スモン検診を通して、福祉行政および地域の医療機関との連携をはかることにより、スモンの在宅療養支援を充実させるよう試みた。スモンの療養支援体制の確立は、副次的には北海道内の神経難病医療の充実につなげることができた。ここでは検診がスモン患者の在宅療養の質を維持する上で、どのような支援が可能であったのかを述べていく。

対象と方法

スモン検診は1981年(昭和56年)度から、当時の厚生省特定疾患スモン調査研究班(厚生労働科

学研究費補助金特定疾患克服研究事業、スモンに関する調査研究班)の事業として、北海道在住のスモン患者の現状調査目的の検診を、北海道スモン基金と地域の各保健所の協力のもとに継続してきた³⁾⁴⁾。検診は前もって患者の検診希望を聞き、同意を得られた患者のみに行った。

スモン検診の形態は道内各地域に在住する多数の患者を可能な限り調査する目的で、在宅訪問・病院での検診・集団検診を地域特性に合わせて実施してきた。検診チームは神経内科医・地域の保健師・理学療法士(PT)で構成され、スモン患者会事務局員も同行した^{3)~5)}。

結 果

1. スモン検診での患者数の推移と検診形態

スモン検診開始後の各年度の道内患者数と検診した患者数の推移は図1に示した。北海道の面積は九州のほぼ2倍に相当し、広範な地域に患者が散在することから、初年度1981年(昭和56年)は札幌地区とスモン発生の多かった釧路地区のみで検診を開始し、検診患者数は41名であった。その後、1982年(昭和57年)度からは函館・旭川地区、1983年(昭和58年)度から小樽・室蘭・旭川地区へと道内の各地域の在宅訪問検診と集団検診を広げていった(図2)。

各年度の検診患者数については、1989年(平成元年)が168名ともっとも多く、その後は高齢化

* Studies on community care system for SMON in Hokkaido prefecture.

** Akihisa MATSUMOTO, M.D., Ph.D.: 市立札幌病院神経内科[〒060-8604 北海道札幌市中央区北11条西13丁目]; Department of Neurology, Sapporo City General Hospital, Sapporo, Hokkaido 060-8604, Japan.

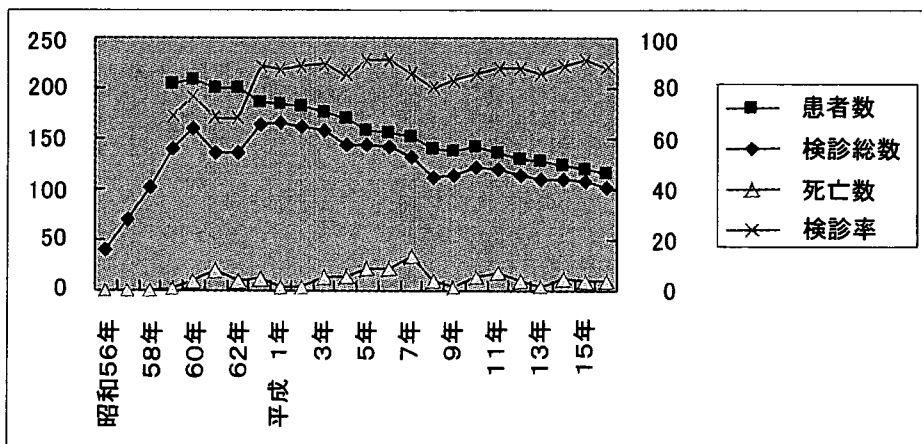


図1 過去24年間のスモン患者数と検診率の推移

1981年(昭和56年)から2004年(平成16年)までの道内のスモン患者総数(■), 検診した患者数(◆), 死亡数(△), 検診率(×)の推移を示す。

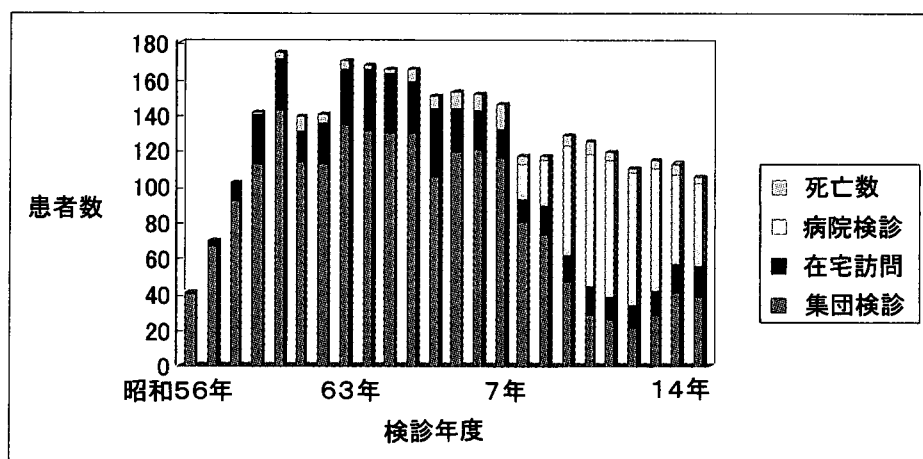


図2 スモン検診数と検診形態の変化

1981年(昭和56年)から2004年(平成16年)までの各年度での道内のスモン検診の形態の推移を示す。

に伴う死亡例の増加により、検診患者数は減少してきている。2004年(平成16年)度の道内のスモン患者数は116名であったが、検診数は102名で検診率は88%で維持されており、各年度のスモン検診率は80~90%で推移している⁵⁾(図1)。

スモン検診の形態については、当初は道内各地域での集団検診と在宅訪問検診が主体であったが、毎年の検診時の実態調査で、患者の高齢化とともに、スモン障害度の要因として、加齢や合併症の関与している症例の増加が認められるようになった⁵⁾(図3)。また、加齢や合併症によりスモン患者の前景となる異常感覚自体も2002年(平成14年)度の調査でも、発症初期に比べると悪化例は110名中11名(10%)のみであったが、

10年前と比較すると60名(54%)で悪化していた⁶⁾(表1)。2004年(平成16年)度の102名についての調査⁵⁾でも、過去5年間での各年度ごとの10年前と比較した増悪例の割合自体も増加傾向を示していた(図4)。

そのためスモンの療養実態調査以外に、加齢による運動機能の低下や合併症有無の精査も必要になったことから、1996年(平成8年)から道内の基幹病院神経内科での検診が主体となってきている(図2)。同時に加齢に伴い重症化した患者の在宅訪問を充実させるとともに、稚内・遠軽紋別・網走などの神経内科医の常勤医のいない地方に在住する患者の個別訪問検診も保健所との協力により継続してきた。

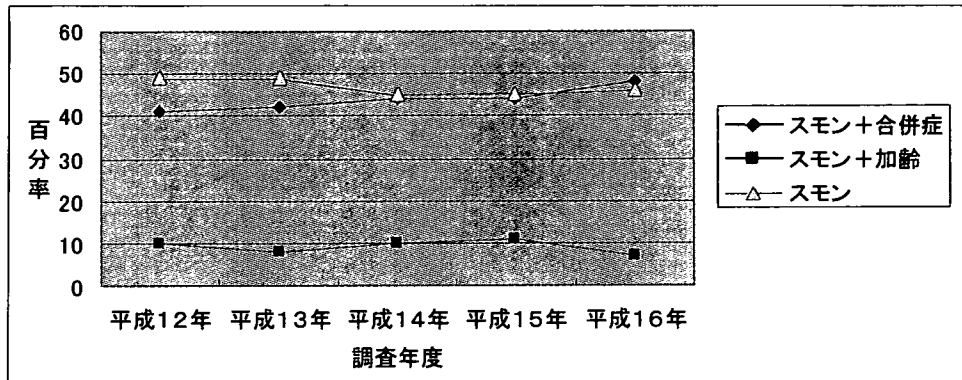


図3 診察時スモン障害度の要因

2000年(平成12年)度から2004年(平成16年)度までの各年度の検診時調査でのスモン障害度に及ぼす障害要因の割合を示している。

表1 スモン患者の異常感覚の発症後の経過

	初期からの経過		10年前からの経過	
	(例数)	(%)	(例数)	(%)
悪化	11	10	60	54
不変	8	7	42	38
やや改善	29	26	6	6
かなり改善	60	55	2	2
不明	2	2	0	0
合計	110名	100%	110名	100%

2. 検診で何が患者に還元できるのか

a. 地域での社会福祉資源の利用と地域での継続医療の推進(1981~1985年(昭和56~60年))

昭和56年度からのスモン検診開始当初の5年間は、スモン症状に悩む患者の療養実態を知ることから始まった。当時は、薬害であることから地方に在住する患者には医療不信から合併症を併発しても医療機関を受診しない方や、地域の病院でもスモンは診れないといわれ、数時間かけて札幌まで受診に来られる患者も認められた。それらの患者と検診を通して、スモン症状の悩みを共有するよう努力する姿勢を維持することにより患者との信頼関係を確立できるようになったのが、検診開始3年目頃からである。信頼関係の確立後、地域の保健医療福祉との連携を模索することになった。

スモン検診を開始した当初は、地域の医療福祉関係者にスモンを知ってもらう目的も兼ねて、検診後の保健師・PTも含めた症例検討会を行った。症例検討会では、スモン症状が在宅療養に及ぼす支障について理解してもらうようにした。

検診時の調査で在宅療養上問題のあった症例については、地域の医療機関への紹介や保健師の訪問での福祉資源の活用により検診後の在宅療養支援の継続を可能にした³⁾⁴⁾。

b. 検診時のリハビリの指導とスモンの異常感覚への鍼灸マッサージ(1985年(昭和60年)以降の検診での試み)

スモンの療養実態調査目的のみでは毎年の検診に患者の協力を得ることは困難である。患者の検診時のニーズに対応できるように検診でのリハビリ指導を充実させるとともに、スモンの前景症状である異常感覚への対応として、鍼灸マッサージの体験的治療も試みた。

(1)リハビリ医療

スモン検診の継続により、加齢とともに廃用障害が運動機能低下の要因となっている症例の増加する傾向が認められた。廃用障害予防のためリハビリ指導はPTに集団検診と訪問検診に同伴してもらい、患者への在宅での個別リハビリ指導と在宅リハビリプログラムの作成を行うと同時に、スモン体操などの集団指導も行った⁷⁾。さらに必要な場合は、地域の医療機関や訪問看護での検診後のリハビリ継続を依頼してきた⁷⁾。

(2)鍼灸マッサージの体験的治療

スモンの前景症状にある冷感などの異常感覚については、ノイロトロピンの経口剤、注射剤の使用も試みられているがその有効性には限界がある⁸⁾⁹⁾。

薬物治療以外には、札幌のスモン患者会では1983年(昭和58年)から異常感覚などのスモン症

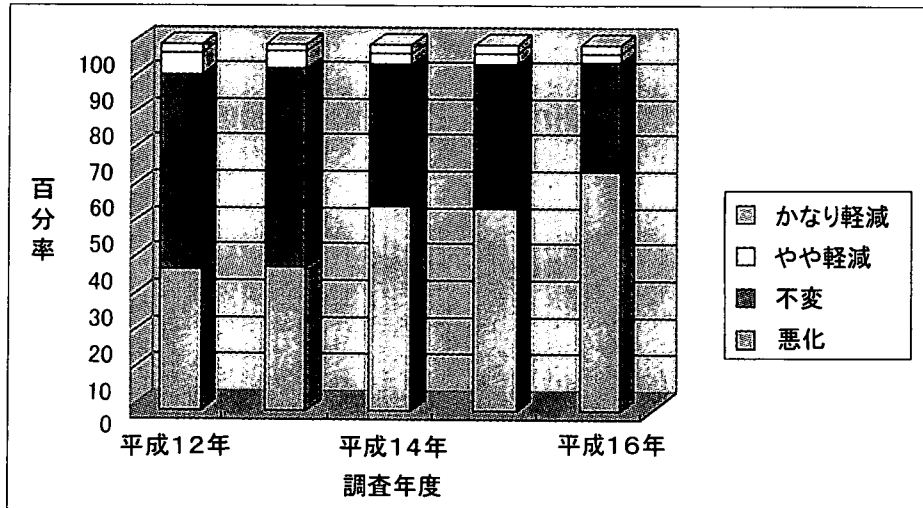


図4 各調査年度とスモンの異常感覚の10年前との比較
 2000年(平成12年)から2004年(平成16年)にかけての各年度での異常感覚が、その時点での10年前と比較した際に認められた変動の割合を示している。調査年度の経過に従い、悪化の割合が増加していた。

状に鍼灸マッサージ師による治療を受けてきた。一方、地方の患者では、鍼灸マッサージを受けたいが地域に治療院がない、地元で治療を受けても効果がないなどの訴えがあり、地域の集団検診時に、札幌でスモン治療をしている鍼灸マッサージ師による体験的治療を試みた¹⁰⁾。検診時の治療で効果があり、継続治療を希望する患者には地域の鍼灸マッサージ師を紹介した。その際、札幌でスモンの治療を継続している鍼灸マッサージ師にスモンに有効な鍼灸治療についての研修会を道内各地域で行ってもらい、札幌におけるのと同様の治療を継続可能にした¹⁰⁾。

(3)療養相談会

加齢とともに増加傾向のあるスモン合併症の精査目的などのため、患者の診察に十分時間をとれるよう、従来の集団検診に代わり、地域の基幹病院でのスモン検診を1996年(平成8年)から継続してきた。しかし同時に、スモン患者会から各地域に在住する患者達が一緒に集まれるような療養相談会も行って欲しいとの希望があり、札幌・函館・旭川地区での療養相談会を1996年(平成8年)度から開始した¹¹⁾。

療養相談会では、個々の患者の合併症の精査などを目的とした病院検診とは異なり、個別の療養問題に時間をかけて相談にのり、廃用障害による運動機能低下に対しては、リハビリ指導

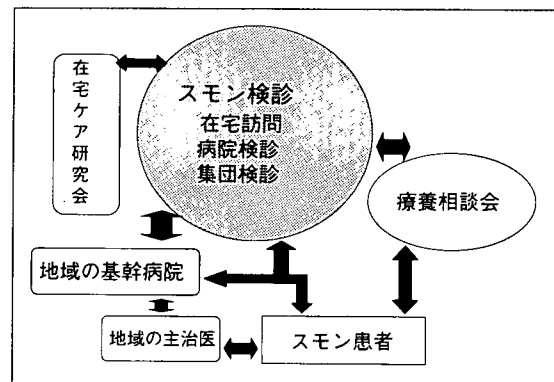


図5 北海道でのスモン地域医療ケア体制[1996年(平成8年)度以降]

も追加した。個々の療養相談後には保健師も含めた全体での相談会も行い、地域の患者の要望を聞いて今後の検診事業の参考とした。療養相談会で患者同士が療養上の悩みを互いに相談し合うことがピアカウンセリングとしての役割も果たし、結果的に異常感覚への工夫を共有できることになるという副次的効果もあった¹¹⁾。

c. 地域での在宅療養支援体制の充実[1996年(平成8年)度以降のスモン検診体制]

(1)スモンの地域での療養支援

北海道内のスモン患者への療養支援については、道内各地域でのスモン検診を毎年継続することにより図5に示すような支援体制が確立された。スモンの地域での療養支援体制は他の神

表2 神経難病の在宅医療・ケアを考える会

第1回：1987年(昭和62年)7月	・神経内科疾患について(北海道大学神経内科教授) ・スモンにおける在宅療養問題—神経難病のモデルケースとして(スモン研究班班員)
第2回：1988年(昭和63年)7月	北海道における神経難病医療の今後について
第3回：1989年(平成1年)7月	北海道における神経内科の現状と神経難病検診の体制
第4回：1990年(平成2年)7月	神経難病患者の在宅療養者の動向と再生(看護)
第5回：1991年(平成3年)8月	道内各地域における神経難病在宅支援活動(保健所)
第6回：1992年(平成4年)8月	東京都の神経難病対策と地域ケアの現状(保健所)
第7回：1993年(平成5年)8月	お互いに支え合える地域を目指して ・一日野市で娘と共に生きて(患者家族)
第8回：1994年(平成6年)8月	在宅訪問看護(看護科教授)
第9回：1995年(平成7年)8月	インフォームド・コンセプトの法的在り方(弁護士) ・神経難病患者の在宅療養の質を高めるために(医療関係)
第10回：1996年(平成8年)11月	神経難病患者の長期療養・療養支援体制について(厚生省)
第11回：1997年(平成9年)11月	ALSの在宅呼吸療法の問題点(医師・患者)
第12回：1998年(平成10年)11月	薬害スモンと人権(医師・患者) ・パーキンソン病とALS(神経内科医)
第13回：1999年(平成11年)11月	難病対策と介護保険(厚生省)
第14回：2000年(平成12年)11月	ALSの介護について(医師・看護師・患者家族) ・スモンの異常感覚による生活障害と介護保険(患者)
第15回：2001年(平成13年)11月	神経難病治療とガイドライン(ALS・Parkinson病) ・介護保険について(北海道介護保険課)
第16回：2002年(平成14年)11月	重症神経難病患者と介護保険制度の利用について(医療関係, 患者)
第17回：2003年(平成15年)11月	神経難病と共に歩んだ道(北海道大学名誉教授 田代邦雄)

神経難病患者の支援にも繋がり、副次的には地域での基幹病院の神経内科医療の充実を可能にした⁴⁾⁹⁾。

スモン発症例の多かった釧路地区では、1981年(昭和56年)度からスモン検診を継続してきたが、スモン検診時には他の神経難病検診を行い、神経難病疾患の理解を深めるための神経難病研修会も継続した。その結果、札幌以外の道内地区で最初に釧路で基幹病院の神経内科診療科の設立につなげることができた⁴⁾。現在、道内のスモン医療については、スモン検診と療養相談会の年1回の継続とともに道南地区・室蘭苫小牧地区・旭川地区・釧路地区・帯広地区では地域の基幹病院が必要時の医療を継続している。

札幌医療圏では、市立札幌病院が札幌市と札幌市医師会で共同運営する地域医療室を介して病診連携をはかっており、道内各地域からスモン患者が入院する。地域医療室を介して医療機関からの合併症などの加療目的で当院に紹介されたスモン患者も多い。また、第三次医療としての道央地区の救命救急センターとしての機能も有し、救急医療を要するスモンなどの神経難

病患者も搬送される体制となっている⁹⁾。

(2)在宅医療ケア研究会

スモンの風化防止と啓蒙を目的とした、スモンに関する研究班(北海道地区)と北海道スモン基金との共同主催による在宅医療ケア研究会を1987年(昭和62年)から開始した。2003年(平成15年)度までに毎年継続し、合計17回開催している。各年度の講演内容は表2に示したが、1987年(昭和62年)から1989年(平成元年)までは神経内科の病気を医療保健対象者に知ってもらうため、神経難病全般についての講義が主体となった。1990年(平成2年)から1994年(平成6年)までは神経難病の在宅療養支援について、1995年(平成7年)度以降はALSなどの疾患に対するインフォームド・コンセプトと人権の問題、ALSでの在宅呼吸療法の問題などに取り組むようにした。1999年(平成11年)度からは神経難病と介護保険の問題についての講演が主題となっている(表2)。

研究会の継続は、地域での在宅療養にかかわる多くの専門職種との間の人的関係が構築され、それが結果的に地域医療ケアの支援活動のネットワークを広げていくことを可能にした。スモ

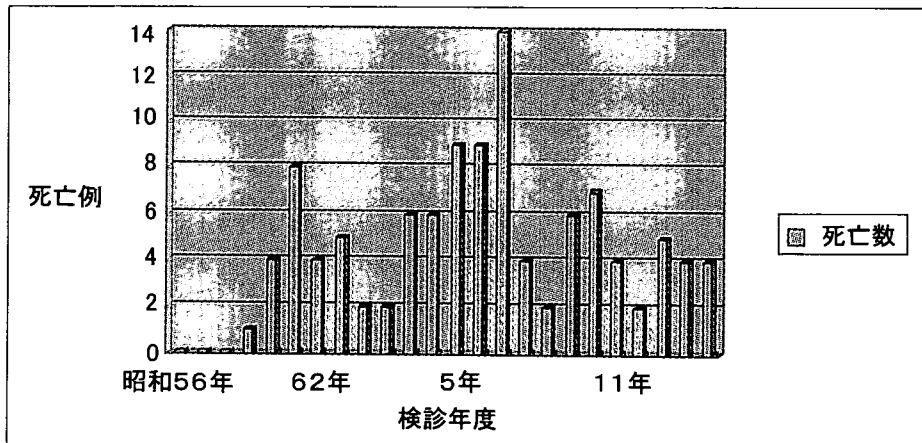


図6 1981年(昭和56年)度から2004年(平成16年)度までの死亡例

1981年(昭和56年)度以降、130名のスモンの患者さんが亡くなっている。この図では各年度での死亡例数を示している。

ンについての在宅ケア研究会の継続は医療・保健行政関係者にスモンの風化防止のための啓蒙を推進するという点でも重要であると考え⁵⁾。

d. 過去24年間のスモン検診を通してのスモン死因の検討

北海道内のスモン患者は検診開始以前の1980年(昭和55年)までに、当時北海道スモン基金で把握していた284名中38名が亡くなっていた。検診開始後の1981年(昭和56年)以降も高齢化とともに130名が亡くなられ(図6)、死亡原因は、心疾患が27名(21%)、脳血管障害が25名(19%)、悪性腫瘍が23名(18%)と一般高齢者における3大死因が多く占められていた。その他、自殺も3名(2%)認められた(表3)。

一方、1980年(昭和55年)以前の北海道スモン基金で把握していた284名中、すでに亡くなられた38名のスモン患者の死亡原因については、ご遺族の聞きとりと北海道スモン基金の資料から検索した。1980年(昭和55年)度以前に亡くなられた38名中29名(76%)については死因は明らかにできなかった。残りの9名についての死因は、自殺が4名(11%)ともっとも多く、次にスモン死が2名(5%)、その他は、腎不全、消化器疾患、事故死がおのおの1名であった(表3)。自殺例は1961年(昭和36年)から1975年(昭和50年)度までの期間に集中して認められた。

考 察

スモン検診を開始した1981年(昭和56年)当時

表3 スモンと死因

	昭和55年以前	昭和56年以降
脳血管障害	0名	25名(19%)
心疾患	0名	27名(21%)
悪性腫瘍	0名	23名(18%)
呼吸器疾患	0名	9名(7%)
肝疾患	0名	6名(5%)
腎不全	1名(3%)	3名(2%)
消化器疾患	1名(3%)	5名(4%)
スモン	2名(5%)	4名(3%)
Parkinson病	0名	3名(2%)
その他	0名	3名(2%)
自殺	4名(11%)	3名(2%)
事故	1名(3%)	3名(2%)
不明	29名(76%)	16名(12%)
合計	38名(100%)	130名(100%)

は、道内には神経内科の診療科は札幌以外には存在しなかったことから、地域保健師の希望でスモン検診時に神経難病検診と神経難病の講演会も行ってきた³⁾⁴⁾。それらの継続した検診事業は、結果的にスモンについての啓蒙活動ともなり、地域でのスモンへの地域医療ケア体制の確立を可能にした³⁾⁴⁾。また副次的には、北海道内の神経難病疾患の療養支援にも繋がり、道内の基幹病院に神経内科が設立されるきっかけともなった⁴⁾。

スモン検診での医療上の問題として、スモンの前景症状である冷感・疼痛などの異常感覚が日常生活の支障となっているとの訴え、また、その治療法の開発についての希望も多く寄せられていた。スモン治療については、従来から薬

物療法などが試みられてきているが、スモン後遺症状の根治的治療を期待できる治療手段は確立されていない⁸⁾⁹⁾。

一方札幌地区では、1983年(昭和58年)頃から鍼灸マッサージ治療を継続している患者も多く、その有用性については、スモン患者の鍼灸マッサージ治療をしている鍼灸師による治療前後の成績について検討を試みている¹²⁾。異常感覚については、治療開始8週目には下肢冷感、ジンジン感、バリバリ感、痛み、冷感、筋硬直に改善が認められ、とくに冷感では75%(24名中18名)で有効であった。鍼治療効果の他覚的指標として下肢皮膚温の変化を検討すると、異常感覚症状の改善例では下肢皮膚温の上昇も認められていた¹²⁾。

これらの生理学的検査でも鍼灸治療の有用性の成績が得られたことと、地方の患者から、鍼灸マッサージの三術併用方法で試してみたいとの希望があり、集団検診時に札幌からの鍼灸師による体験的治療を試みた¹⁰⁾。それらの経過を通して、釧路地区ではスモンの鍼灸治療を専門に継続してくれる治療師を確保できたという経過がある¹⁰⁾。

他の治療としてはノイロトロピンも異常感覚への治療として使用されている⁸⁾¹³⁾。ノイロトロピンはスモン調査研究班での二重盲検法による治療研究によりその有効性が確立された薬剤である¹³⁾。

スモンの異常感覚は寒冷刺激以外にストレスなどの心的要因によっても増悪する。毎年継続している療養相談会は、痛みへの対応への心理社会的支援と同時に、患者同士が痛みへの対応方法を話し合うことによりピアカウンセリングとしての療養生活での痛みへの対応方法を身につけることができるという利点がある¹¹⁾。

スモンと死因の関連では、過去24年間のスモン検診で130名が亡くなっているが、原疾患については、心疾患・脳血管障害・悪性腫瘍などの一般高齢者におけるのと同様の3大死因が75名(58%)占めていた。しかし、1981年(昭和56年)以降のスモン患者でも自殺が3名(2%)であった(表3)。今回調査した北海道内のスモン患者の死亡者数は1980年(昭和55年)度以前も含めて168名

と少数ではあるが、1979年(昭和54年)度以降の検索し得た範囲ではもっとも自殺率の高かった2003年(平成15年)度の厚生労働省統計情報部(人口動態統計)の月報年計概況と比較しても、同年度は一般人口における自殺の死亡率は人口10万あたり23名(0.023%)であり、スモンにおける自殺率の高い割合が示唆された。さらに1980年(昭和55年)以前では、死因不明の症例を除くと自殺の死亡率は11%もの高値になっていた。また自殺例は、1961年(昭和36年)頃からのスモンの多発時期から原因解明後のスモン訴訟時の1975年(昭和50年)度にかけて集中的に認められた。1980年(昭和55年)以前のスモン自殺率の高さについては、裁判訴訟時の記録内容を参照すると、スモンに罹患した後、ウイルス原因説によって家族から隔離された精神的苦痛、投薬証明が得られなかったなどの要因もあり、それらがスモンによる耐えがたい疼痛などとともに複合要因として関与していたのではないかと推定される。スモン検診を開始した1981年(昭和56年)度以降でもスモンでの自殺例が3例認められたが、今後もスモンの療養上の問題に対する精神的支援が必要と考える。

結 語

過去22年間の継続したスモン検診により、結果的に北海道内のスモン患者の在宅での地域医療ケア体制、入院医療体制の確立につながった。またこの体制は、スモンのみならず、他の神経難病疾患の地域医療ケア支援につながったという副次的結果ももたらした。

文 献

- 1) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optic neuropathy: sequelae of clinoquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* 2004; 218: 85-90.
- 2) 小長谷正明, 松岡幸彦, 松本昭久, ほか. スモンの現状—キノホルム禁止後32年間の臨床分析—. *日本医事新報* 2003; 4137: 21-6.
- 3) 松本昭久, 田代邦雄. スモンの在宅療養. *神経治療学* 1993; 10: 299-305.
- 4) 田代邦雄, 松本昭久, 傳法公麿, ほか. スモンお

- よび神経難病の地域医療システムに関する研究(北海道地区, 平成7年度). 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・平成7年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1996. p. 352-6.
- 5) 松本昭久, 森若文雄, 島 功二, ほか. 北海道地区におけるスモン患者実態と地域ケアシステム(平成16年度). 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16年度研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2003. p. 22-5.
 - 6) 松本昭久, 島 功二, 森若文雄, ほか. 北海道地区におけるスモン患者の実態調査と地域医療システム(平成14年度). 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)・スモンに関する調査研究班・平成14年度研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2003. p. 27-30.
 - 7) 高橋光彦, 松本昭久, 島 功二, ほか. スモン患者に対するリハビリテーションでの問題点とその方略—スモン検診での役割と関連において—. 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)・スモンに関する調査研究班・平成13年度研究報告書. 東京: 厚生省; 2002. p. 73-4.
 - 8) 花籠良一, 松本昭久, 斎田恭子, ほか. スモンの薬物治療の改定マニュアル, 並びにマニュアルの用途. 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・平成7年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1996. p. 179-82.
 - 9) 松本昭久, 森若文雄, 島 功二, ほか. 北海道地区におけるスモン患者の療養実態調査と地域医療システム(平成13年度). 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)・スモンに関する調査研究班・平成13年度研究報告. 東京: 厚生省; 2002. p. 22-6.
 - 10) 松本昭久, 田代邦雄, 藤本貞則, ほか. 北海道地区におけるスモン患者に対する鍼灸マッサージ治療について. 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・平成6年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1994. p. 184-6.
 - 11) 松本昭久, 丸尾泰則, 田島康敬, ほか. 函館, 釧路地区におけるスモン療養相談会を通して, スモン患者のQOLを考える. 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. 東京: 厚生省; 1999. p. 67-9.
 - 12) 松本昭久, 島 功二, 田代邦雄, ほか. スモンにおける針治療の臨床的有用性について. 厚生省特定疾患・スモン調査研究班・昭和61年度研究報告書. 東京: 厚生省; 1987. p. 315-9.
 - 13) 祖父江逸郎, 花籠良一, 松本昭久, ほか. SMON後遺症に対するノイロトロピンの臨床評価—多施設二重盲検交差比較試験—. 医学のあゆみ 1987; 143 : 233-52.

* * *

特集 スモン—神経難病の原点と今日的意義—

スモン患者における 高次脳機能と加齢の関連*

● 大槻美佳** / 松本昭久*** / 森若文雄** / 田代邦雄**

Key Words : SMON, clioquinol, neuropsychological assesment, aging

はじめに

近年, キノホルム〔clioquinol : metal-protein-attenuating compound (MPAC) : 以下, CQと略〕(クリオキノール : 金属・蛋白質吸収物質)が脳内でアミロイドβ蛋白沈着を抑制し, Alzheimer病の治療薬として注目されている¹⁾. また, CQががん細胞をアポトーシスへ導くという報告もあり, 抗がん剤としての可能性も論じられている²⁾. しかし, CQは本邦では1960年代にスモン病(subacute-optico-neuropathy)をひき起こす原因薬剤として知られ, 1970年代には禁止に至った経緯がある. 薬剤禁止後32年経た現在も多くの臨床症状が明らかである³⁾. Tabiraら⁴⁾はCQ使用の危険性を警告しているが, Bushら⁵⁾はスモン病とCQの因果関係は明確に証明されていないと反論している. 彼らは, 世界で5億の患者が内服していたのに, 日本での発症は1万人であるのに対し, その他の国では220例しかなく不均衡があること, 2,465例の日本のスモン患者の25%がCQの内服歴が明らかでなかった⁶⁾ことから, スモン病は日本特有の別の要因—たとえばビタミンB₁₂不足などが加味しての発症ではないかと

主張している. これらの点に関してはすでに本邦で検討され, dose dependencyによるものであることも明らかにされてきたのであるが, これらの本邦での多くの研究結果が吟味されないまま, 諸外国では, Alzheimer病に対する治療薬切望の時流に乗りCQの大規模臨床試験がすでに始まっているのが現状である⁷⁾⁸⁾. しかし, スモン病の発症とは別に, このようなキレート剤の摂取については慎重論も少なくない. Miceの実験や, Alzheimer病患者に行った1日投与量250~750mgのplacebo-control臨床試験でも, CQ内服により血漿中のアミロイドβ蛋白濃度は低下しているが, 逆に亜鉛の上昇が観察されており, その動態自体が明らかでないこと, したがって, 長期投与が変性疾患に予防的に作用するのか, 危険はないのかの因果関係は明らかではないといわざるを得ないのも現状である⁹⁾.

さて, CQのアミロイドβ蛋白濃度低下作用が注目されているが, Alzheimer病の治療薬としてもっとも重要と考えられる認知機能に対する作用についてのデータは, 実際非常に少ない. Doraiswamyら⁹⁾は, 36名のAlzheimer病群の一部の軽度認知機能障害群では, 24週間にわたって認知機能の低下がみられなかったと報告し, Ritchieら¹⁰⁾は, 36週間後の認知機能スコアが高くなっていると報告しているが, 24~36週間のス

* Higher brain function of SMON patients and aging .

** Mika OTSUKI, M.D., Ph.D., Fumio MORIWAKA, M.D., Ph.D. & Kunio TASHIRO, M.D., Ph.D.: 北海道医療大学心理科学部(〒002-8072 北海道札幌市北区あいの里2条5丁目); School of Psychological Sciences, Health Sciences University of Hokkaido, Sapporo, Hokkaido 002-8072, Japan.

*** Akihisa MATSUMOTO, M.D., Ph.D.: 市立札幌病院神経内科; Department of Neurology, Sapporo City General Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan.

表1 評価一覧

I. Vigilance(注意・集中)& working memory (作動記憶)
1. 数唱・逆唱(WMS-R 8)
2. 視覚性記憶範囲(WMS-R 9)
3. かなひろいテスト(浜松式)
4. Trail-Making-Test(A, B)
II. 言語機能
5. 1分間の語列挙(カテゴリー)
III. 一般知的機能
6. レーブン色彩マトリシス(RCPM)
VI. 構成能力
7. 積み木課題(WAIS-R 6)
V. 記銘力
8. 言語性対連合学習(WMS-R 6)
9. 視覚性対連合学習(WMS-R 5)

クリーニング検査のみで認知機能低下を予防したというのは難しい。

一方、CQ摂取者であるスモン病の認知機能についても、これまで報告は少ない。本邦患者の32年後の詳細な症状検討³⁾では、痴呆が4.3%と一般の痴呆罹患率との間に有意差なく、また、とくに高次脳機能障害は認めていない。これらの結果から、スモン病の臨床症状に高次脳機能障害や痴呆は含まれないことは明らかである。しかし、高齢化が進んできたスモン病患者で、非スモン患者の高齢者と比較して認知機能が低下しにくいのか、あるいは痴呆の罹患率は非スモン患者よりも少ないのかなどは明らかでない。そこで今回は、スモン病患者における現時点での認知機能について検討したので報告する。

スモン病患者の認知機能の検討

1. 対象

対象は、26名のスモン患者。2003年7月から10月の間に市立札幌病院神経内科に外来受診または入院した連続症例のうち、書面でインフォームドコンセントを得た者とした。内訳は、男性4名、女性22名、年齢は54～90歳(平均:72.4歳)。

2. 方法

方法は、高次脳機能評価課題として前頭葉領域、後方領域、側頭葉内側など、それぞれの脳部位に関連する機能評価のうち、正常標準値が利用可能である課題を採用した。具体的な課題は表1に列挙した。

I. Vigilance(注意・集中), およびworking memory(作動記憶)(前頭葉機能)

前頭葉機能を検出する検査として、1. 数唱・逆唱(ウェクスラーメモリースケールWechsler Memory Scale revised版, 以下, WMS-Rと略の8), 2. 視覚性記憶範囲(WMS-R 9), 3. かなひろいテスト(浜松式), 4. Trail-Making-Test(A, B)を施行した。

II. 言語機能(左前頭葉機能, 一部左側頭葉) 主に左前頭葉および一部側頭葉機能として、1分間の語列挙を施行した。語列挙のストラテジーはカテゴリーとした。

III. 一般知的機能(頭頂葉および一部前頭葉機能): レーブン色彩マトリシス(RCPM)を施行した。

IV. 構成能力(頭頂葉機能): 積み木課題(WAIS-R 6)を施行した。

V. 記銘力(側頭葉内側面): 言語性対連合学習(WMS-R 6)と視覚性対連合学習(WMS-R 5)を施行した。

3. 結果

図1～5にグラフにして示した。プロットの形・位置は年齢群ごとに変えてあり、薄く網掛した範囲は、標準の2 S.D.以内の成績を表している。

I. Vigilance(注意・集中), working memory(作動記憶)

1. 数唱・逆唱(WMS-R 8)(図1-1)(75歳以上の標準データは存在しないため、75歳以上の、右の米印の群には網掛はなされていない)。標準データのある75歳未満に関して、数唱・逆唱において、本被験者は標準値と有意差は認めなかった。

2. 視覚性記憶範囲(WMS-R 9)(図1-2)

視覚性の注意・集中(vigilance)でも標準値と有意差は認めなかった(75歳以上の標準値はないため、網掛けはしていない)。

3. かなひろいテスト(浜松式)(図1-3)

標準値と有意差は認めなかった。

4. Trail Making Test(TMT)(図1-4)

矢印で示してあるのが、TMTの標準のAとBの値である。本検討の被験者では、これらより時間がかからず良好であり、標準値と有意差は認めなかった(75歳以上の標準値はないため、矢

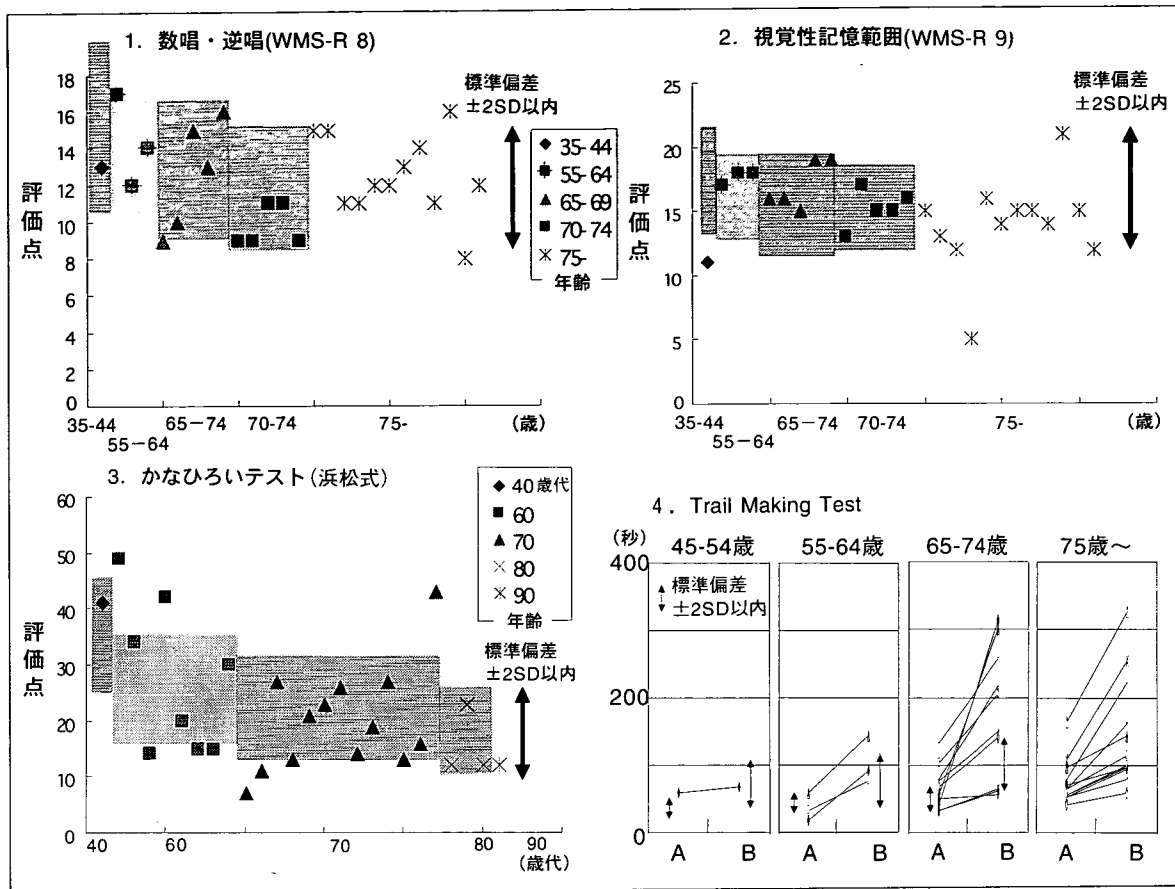


図1—1. 数唱および逆唱は, WAIS-R 8の日本語版対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).
 2. 視覚性記憶範囲は, WMS-R 9の日本語版対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).
 3. かなひろいテスト(浜松式)の対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).
 4. Trail Making Testは, A, Bそれぞれ, 安部ら¹¹⁾の対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).

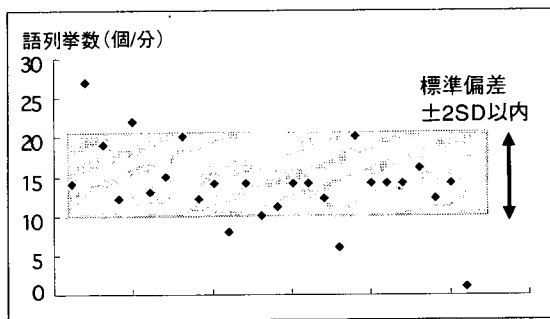


図2 語列挙

カテゴリからの列挙(動物名の列挙)を用い, 安部ら¹¹⁾の対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).

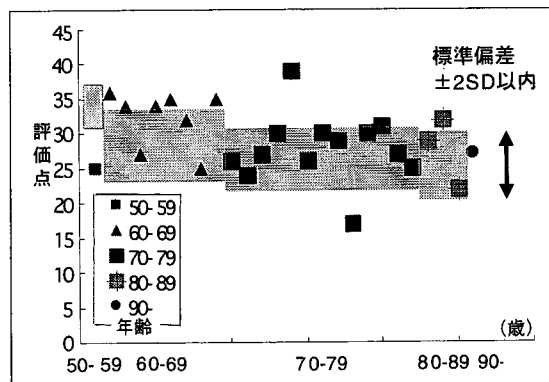


図3 レーベン色彩マトリシス

日本語版の対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$).

印は示していない).

II. 言語機能(左前頭葉機能, 一部左側頭葉)

5. 語列挙(カテゴリ)(図2)

語列挙のカテゴリでも標準値¹¹⁾と有意差は認

めなかった.

III. 一般知的機能(頭頂葉および一部前頭葉機能)

6. レーベン色彩マトリシス(図3)

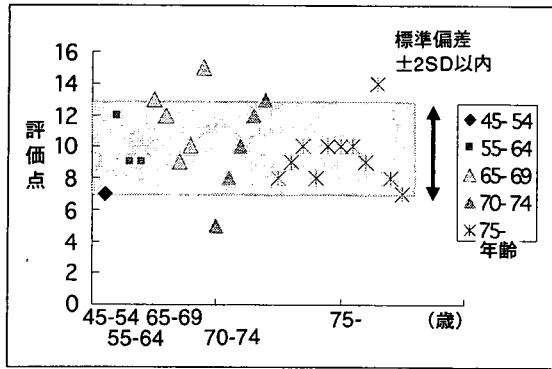


図4 積み木課題

WAIS-R(日本語版)の対応年齢層の標準化データと検定し、有意差なし($p < 0.05$)。

レーブン色彩マトリシスでも標準値と有意差は認めなかった。

IV. 構成能力(頭頂葉機能)

7. 積み木(頭頂葉機能)WAIS-R 6(図4)

積み木課題でも標準値と有意差は認めなかった。

V. 記銘力(側頭葉内側面)

8. 言語性対連合学習(WMS-R 6)(図5-1)

9. 視覚性対連合学習(WMS-R 5)(図5-2)

いずれも標準値と有意差は認めなかった(75歳以上には標準値がないため網掛けはしていない)。

以上をまとめる。

1. 注意・集中力, 前頭葉機能, 言語機能, 頭頂葉機能, 記銘力の各項目に関して, 被検者は各年齢のほぼ標準値(±2 S.D.)以内の成績であり, 有意差は認めなかった。

2. 被検者26名では1例も痴呆は認めなかった。

3. 75歳を超えても(75~90歳), 70~74歳と比較し大きな機能低下は認めず, 良好な認知機能

を保ち得る傾向にあった。

4. 考察

本検討で対象とし得た26例については, 認知機能にとくに同年代との差異は認めなかった。一般に本検討対象は, 外来通院患者あるいは通院歴があり, 症状悪化のため今回の調査期間中に入院となった患者群であり, 最初から通院が難しい症例は含まれてはいない。その意味で, スモン病患者群全体の中から見れば重症度が高いものは含まれていない可能性がある。しかし逆に, これら重症度の低い可能性がある群においても, 同年代の健常者に比較してとくに認知機能が良好という結果は得られなかったことより, 少なくともCQには認知機能を健常人以上に良好に保つ機能はないといえる。また, 65歳以上の高齢者では, 痴呆の罹病率は5~7%といわれているが, 本検討の26例では1例も, いわゆる痴呆を認めなかった。Konagayaら³⁾は, 痴呆は4.3%にみられたと報告している。本検討では, 26名中痴呆は1人も認めなかったが, スモン病患者では痴呆の罹病率が少ないか否かは, 今後, さらに大規模な経過観察が必要であろう。

また, 加齢との関係では, とくに高齢者(75歳以上)では認知機能は同年代健常人と比較し良好な傾向にあった。一般に知的機能を評価するさまざまな要素の中で, 動作性の知能(非言語性知能)や流動性知能(新しい事態に対する適応の能力であり, 課題としては数字の逆唱, 連合記憶, 推理, 積み木課題などが相当する)は加齢の影響を受けやすいことが指摘されているが¹²⁾, 本検討対象が, 全般に良好な群に偏位している可能性

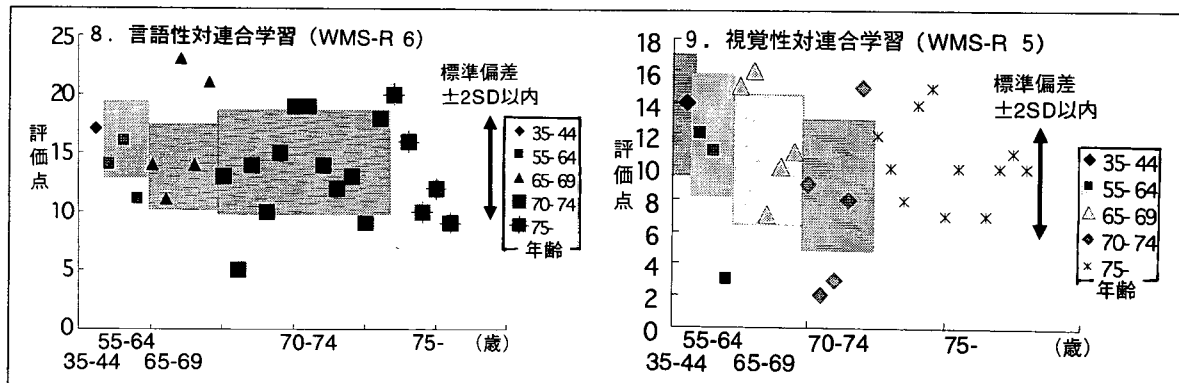


図5-1. 言語性対連合学習は, WMS-R 6の日本語版対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$)。

2. 視覚性対連合学習は, WMS-R 5の日本語版対応年齢層の標準化データと検定し, 有意差なし($p < 0.05$)。

は否定できないので、本検討での良好な結果がCQの β アミロイド蓄積抑制と関係があるか、今後症例を積み重ね、慎重に検討する必要があると考えられた。

まとめ

今回の検討では、26例のスモン病患者では痴呆を認めず、認知機能も同年代と比較して有意差を認めなかった。さらに高齢者に限れば、同年代よりも良好である可能性も示唆された。スモン病患者の臨床症状として痴呆や高次脳機能障害はこれまでもあげられてきたことはほとんどなく、スモン病で痴呆や高次脳機能障害はきたさないといえるが、スモン患者の多くが高齢化しており、今後、認知機能がどのように変化していくのか、一般の高齢者と同様なパターンの低下を呈していくのか、注意深く観察していく必要があると思われる。これは、スモン病患者の把握、その対策の指針として有用であるばかりでなく、キノホルム(CQ)のもたらす影響を正確に世界へ提供する重要な情報源となろう。米国における大規模臨床試験では、36週間に総量108.5gのCQを内服するが、この量でもスモン病を発症しうる量である。Tabiraら⁴⁾は総量16.8mgでスモン病を発症した例を報告している。スモン病を復活させてはならないのと同時に、CQ摂取が認知機能低下の予防や痴呆の発症率低下に本当に貢献するのか、われわれは長期的なデータを提供する必要があると思われる。

文 献

- 1) Rosenberg RN. Metal chelation therapy for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1678-979.
- 2) Ding WQ, Liu B, Vaught JL, et al. Anticancer activity of the antibiotic clioquinol. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 3389-95.
- 3) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optic neuropathy : sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* 2004 ; 218 : 85-90.
- 4) Tabira T. Clioquinol's return : Cautions from Japan. *Science* 2001 ; 292 : 2251.
- 5) Bush AI, Masters CL. We appreciate Tabira's concern. *Science* 2001 ; 292 : 2251-2.
- 6) Nakase K, Yamamoto S, Shigematsu R, et al. Relation between subacute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N) and clioquinol : nationwide survey. *Lancet* 1973 ; 1 : 171-3.
- 7) Regland B, Lehmann W, Abedini I, et al. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001 ; 12 : 408-14.
- 8) Melov S. '... and C is for clioquinol' - the A β Cs of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2002 ; 25 : 121-3.
- 9) Draisswamy PM, Finefrock AE. Metals in our minds : therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurology* 2004 ; 3 : 431-4.
- 10) Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting A β amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease. A pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1685-91.
- 11) 安部光代, 鈴木匡子, 岡田和枝, ほか. 前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討—Trail Making Test, 語列挙, ウィスコンシンカード分類検査(慶応版)—. *脳神経* 2004 ; 56 : 567-74.
- 12) Steuer J, Jarvik L. Cognitive functioning in the elderly ; influence of physical health. In : McGaugh J, Kiesler S, editors. *Aging : Biology and behavior*. New York : Academic Press ; 1981. p. 231-53.

* * *

京都府医師会勤務医部会学術奨励賞応募論文

スモン患者の精神障害について

小西哲郎¹ 林香織² 立澤賢孝³
立澤敏子⁴

要旨

現在、国内には約3000名のスモン患者が生存し、新規患者の発生がみられないため、平均年齢は70歳を越え高齢化が進んでいる。これまでスモン患者の精神障害の研究がほとんどなされておらず、今回長期スモン罹患患者の精神障害を明らかにする目的で研究を行い、以下の結果を得た。

- ①京都在住の26名のスモン患者の専門医による診察の結果、キノホルム服用中に急性外因反応型の中毒性精神障害の大うつ病、せん妄が高頻度に見られた。キノホルム服用後において26名中4名(15.4%)が大うつ病に罹患していた。大うつ病の検出にはベック抑うつ評価尺度(Beck Depression Inventory: BDI)が有用であった。
- ②近畿地区在住スモン患者106名におけるBDI調査と臨床症状の検討から、男性では高年齢と痴呆がBDI点数の高値と有意に相関し、女性スモン患者では異常知覚の程度とバーテル指数で示される日常生活動作の低下とBDI点数の高値が有意に相関した。
- ③106名の近畿地区在住のスモン患者と同年代の一般健常老人92名のBDI調査結果から、スモン患者は健常老人に比べ有意なBDI点数の増大が見られ、BDI点数25点以上の大うつ病を罹患していると推定される頻度は、スモン患者では15.1%、健常老人では2.2%と算出され、スモン患者は健常老人の7倍の頻度を示した。この

BDI調査で得られた大うつ病の推定罹患頻度は、専門医が診断した大うつ病の罹患頻度の15%と一致した。

本研究は、高齢化が進むスモン患者の大うつ病の予想罹患頻度を国内で初めて明らかにした。今後専門医によるスモン患者のメンタルケアと同時に、うつ状態に関与する因子である異常知覚の軽減や高齢化に伴って悪化する日常生活動作の低下の予防対策が必要である。

はじめに

スモン(SMON: subacute myelo-optico-neuropathy)は、キノホルムによって引き起こされる薬害¹⁾であるが、近年キノホルムが有するキレート作用がアミロイド沈着を改善することから、欧米においてアルツハイマー病の治療薬として治験が行われており²⁾、キノホルムの薬害によるスモンの新たな発生を繰り返す危険が高いので使用すべきでないというアピールが日本からなされた³⁾。我が国においては昭和45年9月にキノホルムの販売中止以降、新たなスモン患者の発生は激減し、事実上キノホルムによる新たな薬害患者は見られなくなった。昭和45年には1万人におよぶスモン患者がいたが、平成14年現在、医薬品副作用被害救済機構からの健康管理手当受給者数は2936人であり、それよりも若干上回る数の患者の存在が推定される⁴⁾。毎年全国規模のスモン患者検診が行われているが、平成14年度に行われたスモン患者検診状況では、1031名のスモン患者が検診を受診し、その平均年齢は72.9歳で、93%の患者に何らかの合併症が認められ、特に高齢者に頻度の高い白内障や高血圧、脊椎疾患、四肢関節疾患、肝胆道系以外の消化器系疾患、心疾患が多く見られた。抑うつを含む精神徴候は52%で見られ、

1 国立病院機構宇多野病院 神経内科

2 国立病院機構宇多野病院 リハビリテーション科

3 横須賀共済病院 精神科

4 神奈川県立精神医療センター 芹香病院 精神科