

K.Asakura, A.Ueda, N.Kawamura, M.Ueda, T.Mihara, T.Mutoh	Clioquinol intibits NGF- induced Trk autophorylation and neurite outgrowth in PC12 cells	Brain Res.	1301	110-115	2009
M.Iijima, M.Tomita, S.Morozumi, Y.Kawagashira, NakamuraT, H.Koike, M.Katsuno, N.Hattori, F.Tanaka, M.Yamamoto, G.Sobue	Single nucleotide poly morphism of TAG-linfluences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP	Neurology	73	1348-52	2009
H.Koike, Y.Ando, M.Ueda, Y.Kawagashira M.Iijima, J.Fujitake, M.Hayashi, M.Yamamoto, E.Mukai, T.Nakamura, M.Katsuno, N.Hattori, G.Sobue	Distinct characteristics of- amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy	J Neurol Sci	287	178-84	2009

<p>H.Koike, S.Morozumi, Y.Kawagashira, M.Iijima, M.Yamamoto, N.Hattori, F.Tanaka, T.Nakamura, M.Hirayama, Y.Ando, Ikeda SI, G.Sobue</p>	<p>The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy</p>	<p>Amyloid</p>	<p>15</p>	<p>1-7</p>	<p>2009</p>
<p>S.Morozumi, Y.Kawagashira, M.Iijima, H.Koike, N.Hattori, M.Katsuno, F.Tanaka, G.Sobue</p>	<p>Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjogren's syndrome</p>	<p>J Neurol Sc</p>	<p>15;279</p>	<p>57-61</p>	<p>2009</p>

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# スモン—薬害の原点—

小長谷正明

IRYO Vol. 63 No. 4 (227-234) 2009

## 要旨

スモンは1950年代から70年にかけて日本で多発した神経障害であり、腹部症状が前駆することから感染症が疑われた。厚生省の調査研究班は約12,000人の患者を把握し、これを上回る患者数が推定された。1960年代後半、全国の国立病院医師による「亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班」は、スモン患者の投与薬としてキノホルム含有の種々の整腸剤をリストアップしていたが、特定するに至らなかった。1970年に疫学的・実験的事実からキノホルムが原因であることが明らかになり、同剤販売禁止とともに新規患者発生は劇的に消失した。スモンは深刻な薬害事件として社会問題化し、各地で訴訟が起きた。これを契機に1979年に『医薬品副作用被害者救済基金法』が制定され、また薬事法の改正で行政の医薬品安全性確保義務が初めて明文化されるなど、後日の厚生薬事行政に大きな影響と教訓を残した。

キーワード スモン, キノホルム, クリオキノール, 薬害, 薬事法

## はじめに

スモン: Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (SMON) は1950年代から70年にかけて日本で多発した神経障害であり<sup>1)</sup>、典型例では下肢の痙性麻痺と深部覚障害による失調歩行、異常な冷痛感やビリビリとした異常感覚であり、2-3割に視覚障害が現れ、失明する症例もある(図1)。障害は上肢に波及することもあり、最重症例では脳幹が侵され、呼吸障害での死亡もあった。多くの症例では腹部症状が前駆することから、当初は感染症が疑われたが、疫学的・実験的事実から整腸剤として使われていたキノホルムが原因であることが明らかになった。深刻な薬害事件として社会問題化し、後日の厚生薬事

行政に大きな影響と教訓を残した。

最終的にはスモン調査研究班によって約12,000人の患者が把握されたが、この倍以上の患者が存在していたと推測されている。2008年現在、約2,300人がスモン患者として認定されており、症状は若干の変動はあるものの続いており、高齢化や運動器の過用性障害によって療養状況はむしろ悪化している<sup>2)</sup>。

本稿では、先人たちのスモンの臨床病態と原因追及の足跡を振り返るとともに、その後の薬事行政に与えた影響を考察した。事実経過や一部の論文の出典については、スモン調査研究班が刊行した『スモン研究の経緯とその解析』<sup>3)</sup>『スモン研究の回顧-1992年8月座談会の記録』<sup>4)</sup>、および一般書『グラフィックドキュメント・スモン』<sup>5)</sup>によった。

国立病院機構鈴鹿病院 院長

別刷請求先: 小長谷正明 国立病院機構鈴鹿病院 院長 〒513-8501 鈴鹿市加佐登3-2-1

(平成20年8月19日受付, 平成20年11月14日受理)

SMON: The Drug Induced Damage Affair

Masaaki Konagaya, NHO Suzuka Hospital

Key Words: SMON, clioquinol, drug poisoning, pharmaceutical affairs law

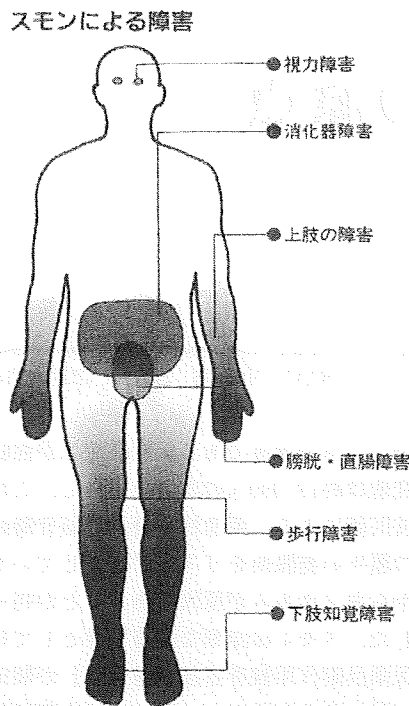


図1 スモンの主要症状

### 奇病の出現

太平洋戦争後の混乱が落ち着いた1950年代半ばになって、腹痛や下痢等の腹部症状に引き続いて下半身のしびれ等の神経症状をきたす疾患が、各地で発生するようになった。学会報告としては、1958（昭和33）年に和歌山県立医科大学内科教授の楠井賢造による近畿精神神経学会での報告が最初であり、後に論文報告された<sup>6)</sup>。すでに1957年には山形市で集団発生が始まっており、1959年には釧路市、大牟田市、津市、1961年には米沢市、1962年には徳島市、戸田市、蕨市、室蘭市、高知市と、日本国内の各所で数十人規模の集団発生が続いた<sup>3)</sup>。学会報告や論文発表も、腹部症状を前駆する多発性神経炎あるいは、下痢に続く神経症状等、さまざまな表現法でなされるようになった。1963年には、最初の病理報告が日本神経学会総会でされている<sup>7)</sup>。しかしながら、散発的な発症であり、全体としてまとまった概念を形成するには時間を要した。

### 前川班と感染説

1964（昭和39）年5月、第61回日本内科学会（会

頭・京都大学教授・前川孫二郎）のシンポジウム「非特異性脳脊髄炎」でこの疾患が取り上げられ、各地の症例や剖検例が報告されて823例が集められた<sup>8)</sup>。前川は、テレビを通じてこの疾患は“おとなのポリオ”として紹介し、警告を発した<sup>9)</sup>。東京大学第三内科の椿忠雄、豊倉康夫ら<sup>9)</sup>は臨床病理学的検討から、この疾患を Subacute Myelo-Optico-Neuropathy: SMON と命名した。同年7月、朝日新聞は10月に開催予定の東京オリンピックのボート会場の埼玉県戸田市周辺で発生している神経疾患を“戸田の奇病”として報道し、豊倉らによってスモンと判明し、社会的に注目を集めることになった。これを機に同年9月、厚生省は前川を班長とする「腹部症状をともなう脳脊髄炎」の研究班を編成して組織的調査研究が開始された。

夏期に多く、家族内あるいは院内発生し、腹部症状に引き続き感覚障害と痙性麻痺ないしは運動失調、および視覚障害、ときに呼吸麻痺による死亡という病像から、まず多発性硬化症類似の自己免疫疾患や感染症が疑われた。ウイルス学者甲野禮作によれば、感染説を示唆する所見と、それでは説明が難しい所見は表1のように整理されている<sup>10)</sup>。新宮ら<sup>11)</sup>はスモン患者の材料からエコー21型ウイルスが分離されたとしたが、甲野禮作は追試ができないとしてスモンの病原ウイルスを巡って論争となった。

その他にもコクサッキーA4型ウイルス、エンテロ様ウイルス、マイコプラズマ等が検出されたとして報告されている<sup>3)4)</sup>。また、スローウイルス感染症<sup>10)</sup>も考えられた。1970年になって、井上幸重ら<sup>12)</sup>は岡山県のスモン患者5例の糞便からウイルスを分離し、同じウイルスが大阪や北海道のスモン患者の髄液からも分離されたこと、中和抗体の態度からスモンは免疫不全をともなう新種のウイルス感染症と提唱した。さらに、同ウイルスの新生マウス脳内接種では、後肢麻痺をきたして死亡し、病理所見は脳ではなく脊髄の後索と錐体路の変性所見がみられたと報告した。しかしながら、これらは追試によって証明はされなかった<sup>3)4)</sup>。にもかかわらず、井上ウイルスは後日の裁判の過程において、製薬会社側による被害否定の根拠となり、問題を複雑化させた<sup>5)</sup>。

いわゆる奇病・難病の感染説は社会的な負の反応を引き起こした。ウイルス説が優勢だった1967年、岡山県井原市ではスモンが多発し、院内発生、家族内発生、病院職員からの発生等が相次ぎ、町中がパニックに陥った<sup>13)</sup>（図2）。各地で患者やその家族



図2 スモンによるパニック時にみられた疫病よけの護符

への偏見や差別をもたらし、今日まで強いトラウマを患者やその家族に残すことになった。

一方、神経系の病理組織像に炎症所見がみられないことから、中毒や代謝障害が疑われ、農薬や重金属について疫学的検討や生体測定が行われた。有機水銀、有機塩素、有機硫黄、タリウム、PCB、BHC、DDTなどが調べられたが、スモンとの関係を示す所見は得られなかった。また、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏も疑われたが、確証は得られなかった<sup>3)</sup>。

### 国立病院研究班

当時の国立病院医師たちのこの疾患に対する取り組みも特筆すべきことがあり、スモンの病因確定にあと一步まで迫っていた<sup>4)13)</sup>。

1965(昭和40)年10月に国立名古屋病院で神経講習会が開かれ、国立医療機関で神経疾患に興味を持つ医師が集まり、その場で「腹部症状に続発する脳脊髄症」が研究テーマとして提案された。厚生省国立病院課が予算措置をとり、翌1966年には、「重急

性非特異性脳脊髄症共同研究班」が国立東京第一病院内科の越島新三郎を班長に発足してスモンの研究に取り組んだ。この時点で11病院が研究班に参加し、44病院からスモン確実例が128例収集された。

調査項目にはウイルス学的検索とともに、治療に用いた内服薬と注射薬があり、とくにエンテロヴィオフォルムとの関係に注意が払われた。共同研究班発足の時点ですでに注意を喚起されていたのだ。というのは、越島の勤務先の外科医の次の言葉がヒントになったという。

「エンテロヴィオフォルムを使うと、どうもスモンが出てくるように思う。どうもエンテロヴィオフォルムがおかしい」

しかしながら、昭和41年度から43年度までの同班の研究報告書の記載は以下のとおりであった。

「使用した薬剤、消化剤、止痢剤、抗生物質等、種々であるが、とくにエンテロヴィオフォルム、メサフィリン、エマフォルム、クロロマイセチン、アイロゾンが散見される。とくにエンテロヴィオフォルムとの関連は認められない」

実は、エンテロヴィオフォルムもエマフォルムもともに商品名で、一般名はキノホルムであり、他にもメキサフォルムなどキノホルム含有の汎用整腸剤があったが、当時の多くの臨床医はそれぞれがまったく別の薬と思っていたという。この時点で、使用薬剤の一般名での検討がなされたならば原因確定が早まり、被害の縮小化ができたかもしれない。後年の国立医療機関の神経内科医師としても惜しまれる。

### キノホルム説

全国的な研究組織として、1969年に国立予防衛生研究所ウイルス検査部長の甲野禮作を班長とするスモン調査研究協議会が組織され、疫学、病理、病歴、臨床の各班がもうけられ、それぞれの観点で調査研究がなされた。1970年には、臨床班から表2に示すような、臨床診断指針が示された<sup>3)4)</sup>。

この指針で取り上げているように、スモン患者では緑便<sup>14)</sup>や特有な緑毛舌<sup>15)</sup>、尿の緑色の沈殿物(結晶)<sup>16)</sup>がみられたりしており、これらが疾患原因解明の糸口、いわゆる「みどりの窓口」となった。当時、開通して日の浅い東海道新幹線の予約窓口になぞらえて、東京大学生理学教授の時実利彦が最初に口にしたという。1970年6月30日には、東京大学薬学部の田村善蔵ら<sup>17)</sup>によって、尿緑色結晶からキノ

表1 スモン調査研究協議会発足時のスモンの概要

<p>I 感染説を示唆する所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 地域に数年にわたって流行的に発生する。</li> <li>2) 家族内発生がまれでなく、家族集積性がある。</li> <li>3) 院内流行では病棟集積性を示した例がある。</li> <li>4) 家族内または院内発生において患者発生間隔は平均2.5カ月で、発生が連鎖的である。</li> <li>5) 夏期に好発する傾向があり、下痢、腹痛などをともなう。</li> <li>6) 多発地では患者年齢に浸染度前進現象がみられる。</li> <li>7) 発生に逐域伝播を思わせる地域がある。</li> <li>8) 職業的に医療職、事務職に罹患率が高い。</li> <li>9) 発生は特定の工場、鉱山などと関連しない。</li> </ol> <p>II 感染説では説明が難しい所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 疫学所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者に小児がきわめてまれで、中年とくに女性に多い。</li> <li>2) 散发発生地域においては伝播を思わせる知見がない。</li> <li>3) 日本に特有な疾患で、昭和30年以降に出現した。</li> </ol> </li> <li>b) 臨床所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 発熱を欠くことが多い。</li> <li>2) 血液像、髄液に炎症を思わせる所見がない。</li> </ol> </li> <li>c) 病理組織学的所見             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 軸索変性、脱髄が主病変で、炎症性病変を欠く。</li> </ol> </li> </ol>
--

表2 スモン臨床診断指針

<p style="text-align: center;">必発症状</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腹部症状（腹痛、下痢など）：おおむね神経症状に先立っておこる。</li> <li>2. 神経症状             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 急性または亜急性に発現する。</li> <li>b. 知覚症状が前景に立つ。 両側性で、下半身、ことに下肢末端につよく、上界は不鮮明である。とくに異常感覚（ものがついている、しめつけられる、ジンジンする、その他）をともない、これをもって初発することが多い。</li> </ol> </li> </ol> <p style="text-align: center;">参考条項 (必発症状と併せて、診断上きわめて大切である)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 下肢の深部知覚障害を呈することが多い。</li> <li>2. 運動障害             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 下肢の筋力低下がよくみられる。</li> <li>b. 錐体路徴候（下肢腱反射の亢進、Babinski現象など）を呈することが多い。</li> </ol> </li> <li>3. 上肢に軽度の知覚・運動障害をおこすことがある。</li> <li>4. 次の症状をともなうことがある。             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 両側性視力障害</li> <li>b. 脳症状、精神症状</li> <li>c. 緑色舌苔、緑便</li> <li>d. 膀胱・直腸障害</li> </ol> </li> <li>5. 経過はおおむね遷延し、再燃することがある。</li> <li>6. 小児にはまれである。</li> </ol>
---

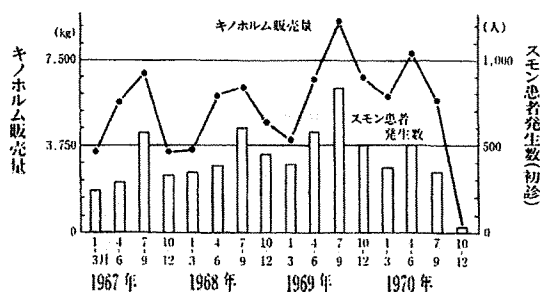


図3 キノホルム販売量と3カ月ごとのスモン患者発生数

ホルムと3価の鉄イオンとのキレート化合物が検出され、本剤の関与が強く示唆された。なお、この緑色結晶は看護婦が気づいたことが発端となっている。他の緑色の生体材料からも同様の分析結果が得られた。

ただちに新潟大学神経内科の椿忠雄らは7病院（新潟6，長野1）のスモン患者171名の疫学調査を行い、次のような結果を得た<sup>3)</sup>。

- 1) 97%の患者が神経症状発現時にキノホルムを服用しているのに対して、他の薬剤は多いものでも50%である。
- 2) 神経症状発現時期とキノホルム服用時期との間に密接な関係がある。
- 3) 一日服用量の多い症例は短期間の服用で発症する。
- 4) 服用量と重症度との間に相関関係がみられる。
- 5) 病院のキノホルム使用量と患者発生の頻度との間に関連がある。
- 6) 患者の多発した病棟においてのみキノホルムが長期投与された。

これらの事実を根拠に、8月6日椿は新潟県衛生部を通じてキノホルム原因説を厚生省に報告し、同省は9月7日に中央薬事審議会に諮問し、その答申を得て9月8日にキノホルム剤販売中止処置をとった。なお、学会での正式発表は9月5日の日本神経学会関東地方会である<sup>18)</sup>。

ほぼ同時期に、吉武と井形<sup>19)</sup>は腹部手術後にSMONを発症した患者にキノホルム製剤が使われていたことを報告する論文を投稿した（8月12日受付）。

スモン調査研究協議会はただちに全国調査を行い、調査可能だった890例では85%にキノホルム製剤服用歴が明らかとなり、11月13日に報告された<sup>20)</sup>。残りの15%になお曖昧さが残されていたが、キノホ

ルム禁止後に新規発症患者は激減し、本剤とスモンの関係がさらに強く示唆されていった（図3）。

後日の検証では<sup>3)4)</sup>、病院間においてキノホルム使用量とスモン患者数に有意な正の相関性がみられている。局地的な伝染性や、院内発症が疑われる事例でも、本剤処方への傾向が強い医師の存在があり、その医師の転任によってスモン患者が発生する病院も移動していた。製薬会社の営業担当者の転勤によっても同様の現象があったという。臨床経過においても、大量のキノホルムは腸管の蠕動障害をおこし、腹痛や鼓腸などの腹部症状を増強させてから神経症状が出現することが明らかになった。中にはスモンの感染症説に基づいて、発症後にさらにキノホルムを投与し続けたケースもあった<sup>4)5)</sup>。また、夏期にスモン患者発生が多い現象も、食中毒等の消化器疾患が多発する季節であり、したがってキノホルムの使用量も増加したためと説明ができた。

動物実験では、井形ら<sup>21)</sup>は家兎にキノホルムを静注し、下肢の麻痺と坐骨神経の軸索変性を確認した。立石ら<sup>22)</sup>はビーグル犬8頭にキノホルムを経口投与したところ、3頭は急性中毒で死亡し、4頭で投与後20-28日に後肢が麻痺した。病理所見は脊髄ゴル束の軸索変性や髄鞘の変性、末梢神経の軸索腫大や断裂等のスモンに一致する変化が認められた。

1972年3月、スモン調査研究協議会は「疫学的事実ならびに実験的根拠から、スモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤の服用によって神経障害をおこしたものと判断される」と総括し<sup>23)</sup>、治療指針を示した（にもかかわらず、完全治癒例は少なく、現在も重篤な後遺症が続いている）。同年4月、厚生省衛生局企画課に特定疾患対策室が設置され、スモンを始め、パーチェット、重症筋無力症、SLE、多発性硬化症、再生不良性貧血、サルコイドーシス、難治性感疾患が特定疾患に指定され、調査研究班が発足した。スモンが難病研究の原点といわれる理由はここにある。

### キノホルムの歴史

キノホルム（5-chloro-7-iodo-8-hydroxy-quynoline）は、キノネを構成するキノリン核に水酸基やヨード、塩素等が結合した殺菌力の強い化学物質で、1899年にスイスのパーゼル化学工業（後のチバガイギー）で開発された。翌年「外用防腐創傷剤」、つまり「ぬり薬」ヴィオフォルムとして販売を開始



された<sup>5)</sup>。1920年代になって、本剤の殺菌力の強い飲み薬としての可能性が検討され、33年にアメーバ赤痢に有効な薬剤として報告された。日本へは1913年に輸入され、24年に陸軍によって製造された。内服薬としての試用は1929年で、腸結核、大腸カタル、赤痢、アメーバ赤痢に有効で副作用はないと治験報告がなされている<sup>3)</sup>。

しかしながら、1935年にアルゼンチンでキノホルムの神経毒性を疑わせる症例の発生があり<sup>24)</sup>、薬学的実験根拠なしの投与容量が原因と批判を受けた。スイスは本剤を劇薬指定し、36年には日本もこれになった。38年には日本国内でもキノホルム投与後に下肢にしびれが出現した3症例が出現したという<sup>25)</sup>。ところが、39年にわが国では本剤の劇薬指定が取り消され、戦時薬局方に記載され、軍需用に国内で生産が拡大していった。

キノホルムを使用したのはアメリカも同様だったようだが、動物実験で非水溶性でも投与後に腸管から吸収されること、神経毒性があることを明らかにし、使用する上での注意が喚起されていた<sup>3)</sup>。1945年には、David<sup>26)</sup>はJAMAに、次のように記載している。「アメーバ症治療薬の乱用で中毒がでている。キノホルム等は毒性が強いから10-14日を限度とし、2-3週間休業すること、アメーバが発見されなかったら使用しないことが大切である」。さらに60年には米国食品衛生局(FDA)も医師の処方せんが必要でアメーバ赤痢への限定使用とし、この旨を製薬会社のチバガイギー(45年にパーゼル化学工業より改称)にも通告した。

一方、敗戦直後の混乱期の日本で、消化器感染症の蔓延は容易に想像できる。1948年にはキノホルムの生産が再開され、また、厚生省の薬事審議会は内外の薬局方に記載されている薬品を一括承認し、本剤も含まれていた<sup>3)-5)</sup>。その後も、安全で無害な薬剤として広く使われ、61年の健康保険制度が完成してからは、使用量が増加した。エンテロヴィオフォルムに関していえば、53年から61年の間に220倍にのびている。当初は1日0.6gであった常用使用量も、2.0-3.0gと大幅に増加し、家庭への配置販売薬(いわゆる“富山の薬”)の整腸剤としても認められた。キノホルム含有薬剤は173品目にも及び、93社が販売していた<sup>5)</sup>。

なお、近年キノホルムは抗認知症剤や抗悪性腫瘍剤の可能性が言われている。かつて重篤な薬害をきたしたことを念頭に置き、有用性有益性を考えるべ

きである。

## 薬害事件

スモンの原因がキノホルム剤であることは、国によって使用が認可されていた薬剤による重篤な副作用、薬害事件であり、国とキノホルムに関わった製薬会社の責任が強く問われることになる。すでに1971年5月には東京地方裁判所にスモン患者による損害賠償請求訴訟がなされ、次いで各地で集団訴訟がおり、社会的問題としてのスモンは別の様相を呈することになる。最終的には6,476人が提訴した。1971年4月にTsubaki<sup>27)</sup>がキノホルムによる神経症状の論文をLancetに発表すると、チバガイギー側がただちに反論<sup>28)</sup>、これらへの反論やTateishiら<sup>29)</sup>がキノホルムの動物実験のデータを示し、Lancet誌上でスモンの病因説が再び争われた。これを通じて日本国内での発症が海外に知れ渡り、また、スウェーデン、デンマーク、イギリス、オーストラリアなどからキノホルム剤服用によるスモン類似症例が報告された<sup>3)</sup>。

国と日本チバガイギー、武田製薬、田辺製薬のいわゆる製薬三社、患者団体との訴訟は、キノホルムと井上ウイルスを軸に長期化した。1953年の東京地方裁判所での勝訴も患者側は内容を不満として控訴したが、1980年までには徐々に和解が進んだ。和解においてスモン患者との認定のために、祖父江逸郎を団長とする15名の鑑定団が組織され、当時の国立病院からは国立病院医療センターの越島新三郎、国立東京第二病院の片岡喜久雄、呉病院の大村一郎が参加している。1979年に、薬害被害者救済を目的に『医薬品副作用被害者救済基金法』が制定され、被害者と認定された人には重症度に応じた損害賠償金と、製薬会社の拠出金による薬害救済基金からの健康管理手当・年金が支給された。

恒久対策として、原因追及と治療法の開発、検診等で予後追求と健康管理を行うことになり、厚生省特定疾患「スモン調査研究班」、あるいは厚生労働省難治性疾患対策事業「スモンに関する調査研究班」で事業が引き継がれてきており、平成20年度からは筆者が研究代表者を務めている。

また、同様の事件を再びおこさないように、1979年に薬事法が改正され、行政の医薬品安全性確保義務が初めて明文化された。

教訓

上記のように、戦後の混乱期を脱したばかりの日本に現れた奇病スモンは、多くの研究者たちの努力と解明への熱意で、汎用されていた整腸剤キノホルムによる薬害と確定した。その1970年の研究や推論の発表は、『医学のあゆみ』や『日本医事新報』で、海外に論争が移った時は『Lancet』という具合に速報性のある週刊ないしは旬刊医学雑誌で行われた。Internetのない時代の速報競争というよりは、一刻も早くこの疾患の蔓延を止め、社会正義を実現するための情熱の現れだったとかがえる。

スモンが社会問題となる直前、1962年頃にアザラシ肢症の催奇形性の鎮静剤サリドマイドの薬害事件があった。サリドマイドが新薬であり、また因果関係が容易に確定できたのに対し、キノホルムは太平洋戦争前から安全だといわれて使われてきた薬剤だったのと、症状や経過から感染症ないしは傍感染性疾患が疑われた点が、スモンの病因確定に時間を要し、被害の一層の拡大を来してしまった。

戦後混乱期は医薬行政も体制が整わず、応急的に精査せずに薬品を薬局方に収載し、行政機能が落ち着いてからも再審査されることなく、安全性に疑いをもたれずに使われ続けていた。また、戦前から戦後しばらくまでは国際的孤立が続き、海外の医学情報が十分に入ってこず、仮に情報が入ったとしても受け止めて対応するだけの人的資源がなかったこと等が災いしていた。さらに、医学知識や医療情報・技術も現在よりは均てん化されておらず、薬剤の用量用法でも、医師の経験や主観によることが多かった点も背景にあった。

スモン研究の過程では、樁より前にも、国立病院研究班のようにキノホルム製剤に疑いを持った医師は少数ながらもおり、また、楠井の初報告例でのエンテロヴィオフォルム投与など、スモンの症例報告論文にも使用薬剤にキノホルム製剤が記載されていたことも確認されている。国内でのなんらかの医薬品副作用の情報収集と解析のシステムがなかったことも災いしている。

樁によってキノホルム剤が原因薬剤と指摘されてから、厚生省による同剤の販売禁止までは1カ月であり、当時としては迅速な決断であったように思える。当然ながら、企業側の反発や、それ以前の過程や井上ウイルス説が脚光をあげているなどと、病因が確定していなかったことを考えると、リスクは大

きかった。意思決定する側の葛藤もあり、本来ウイルス学者だったスモン調査研究協議会会長の甲野禮作は、「キノホルム説とウイルス説のどちらもまちがっているとして、どちらが患者を苦しめるか」を考えて判断したという。

しかし、医薬品が重篤な健康被害を引き起こしている疑いがあるとしても、製品回収を命じるだけの法的根拠もなかった。結果的にキノホルム販売中止後にスモン発症がなくなったので、疫学的に原因として確認されたが、そうでなかった場合はどういふ展開になったのだろうか？必要な行政措置を速やかにとり、もし違っていたならば国がきちんと対応するシステムが必要となった。

このようなキノホルムやサリドマイド等の薬害事件を教訓として、1979年に改正された薬事法には、次のような点が盛り込まれている。

- 1) 薬局方収載品についても承認申請の義務づけ、安全性確保のための承認基準を明記した。
  - 2) 承認6年後の再評価を義務づけ、承認済みでも必要に応じて再評価を課した。
  - 3) 新薬に限らず有効性、安全性に関する情報の収集と報告を業者に義務づけた。
  - 4) 患者への臨床試験基準を省令で制定。事前に厚生大臣に計画提出を義務づけた。
  - 5) 薬事法違反でなくとも、重大な健康被害発生の恐れがあるときの販売の一時停止など、厚生大臣に緊急措置命令権を付与。
  - 6) 再評価時に基準不合格が判明した場合の承認取り消し、回収命令などを明記。
- などなどである。

これにより、薬剤の治験基準は強化され、内外の有害情報の報告や収集、副作用情報が発信されるようになったのは周知のごとくである。筆者の専門の神経内科領域ではカルシウム拮抗剤によるパーキンソンニズムが問題になったし、2007年にはパーキンソン病の治療薬である麦角アルカロイド系のドパミン受容体アゴニスト製剤が弁膜障害をきたす報告が海外であったとして厚生労働省より注意情報が流された。薬事法の適用は医薬部外品、化粧品、医療器具にも及んでいる。

医薬品の有害情報に関するこのようなシステムができたにもかかわらず、血液製剤によるAIDS、硬膜移植によるクローンツフェルト・ヤコブ病、アルブミン製剤によるC型肝炎と、重篤な薬害事件がしばしばおこっている。内外から情報が入っても、そ

れを判定するのは人間である。薬害事件を繰り返さないためには、要路の人はもちろん、医療にたずさわる個々の医師にも冷静な目と、時に応じて果敢な判断力が必要とされている。

#### [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 37. Amsterdam: North-Holland; 1979: p115-39.
- 2) 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.
- 3) 祖父江逸郎, 田村善蔵編. スモン研究の経緯とその解析. 厚生省特定疾患スモン調査研究班, 昭和59年度研究業績別冊. 1985.
- 4) 安藤一也編. スモン研究の回顧-1992年8月座談会の記録 厚生省特定疾患スモン調査研究班 平成4年度研究報告書補遺. 1993
- 5) 実川悠太編. グラフィックドキュメント・スモン. 東京: 日本評論社; 1990.
- 6) 楠井賢造, 上田正信. 重症多発性神経炎を伴った頑固な出血性下痢-潰瘍性大腸炎-の治癒例. 総合臨床; 1960; 9: 580-4.
- 7) 藤田栄介, 原田正純, 高木元昭. 下痢に続発した脊髄症の臨床と1剖検例(会). 臨床神経 1963; 3: 296-7.
- 8) 楠井賢造. シンポジウム 非特異性脳脊髄炎 司会のことば. 日内会誌 1964; 53: 775-8.
- 9) 椿忠雄, 豊倉康夫, 塚越広. 腹部症状に続発した Subacute Myelo-Optico-Neuropathy の臨床的ならびに病理学的研究. 日内会誌 1964; 53: 779-84.
- 10) 甲野禮作. いわゆる非特異性脳脊髄炎の病原問題をめぐって. 内科 1966; 17: 889-95.
- 11) 新宮正久. 腹部症状に続発する脊髄炎の病原に関する研究 日本伝染病学会誌 1965; 39: 139-44.
- 12) 井上重幸, 西部陽子, 中村良子. スモン患者糞便により高率に分離された新しいウイルス. 医のあゆみ 1970; 72: 321.
- 13) 亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班: 研究報告書 I, II, III. 1966, 1967&1968.
- 14) 井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫. SMON 患者糞便中の緑色物質(予報). 医のあゆみ 1970; 72: 637-8.
- 15) 高須俊明, 井形昭宏, 豊倉康夫. SMON 患者にみられる緑毛舌, 神経症状とキノホルムとの関連. 日医新報 1970; 2427: 24-32.
- 16) 井形昭弘, 長谷部碩, 辻照雄. SMON 患者の緑色素-緑色尿を呈した二症例. 日医新報 1970; 2421: 25-8.
- 17) 吉岡正則, 田村善蔵. SMON 患者の緑色素の本態. 医のあゆみ 1970; 74: 320-2.
- 18) 椿忠雄, 本間義章, 星充. SMON の原因-キノホルムとの関連について. 臨神経 1971; 11: 126.
- 19) 吉武泰男, 井形昭弘. 腹部手術後に発生した SMON の検討-キノホルム投与との関連. 医のあゆみ 1970; 74: 598-9.
- 20) スモン調査研究協議会. スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績(第1報) 1970.
- 21) 井形昭弘, 豊倉康夫. キノホルムによる神経系障害に関する研究-キノホルム静注家兎における末梢神経障害. 医のあゆみ 1970; 75: 309.
- 22) 立石潤, 池田久男, 斎藤章ほか. SMON と同一の脊髄後索変性を示した慢性キノホルム中毒犬. 医のあゆみ 1971; 77: 205.
- 23) スモン調査研究協議会. 研究別紙. 1972.
- 24) Grawitz PW. La Semana Medica 1933; 14: 748.
- 25) 高須俊明, 豊倉康夫, 中江公祐ほか. 昭和13年に我が国で発症した SMON 容疑例について. 日臨 1973; 31: 692-9.
- 26) David NA. JAMA 1945; 129: 572.
- 27) Tsubaki, T Honma Y, Hoshi M. Neurological syndrome associated with clioquinol. Lancet 1971; 1: 696-7.
- 28) Hess R, Keberle H, Koella W et al. Clioquinol: Absence of neurotoxicity in laboratory animals. Lancet 1972; 2: 424.
- 29) Tateishi J, Kuroda S, Saito A et al. Myelo-optic neuropathy induced by clioquinol in animals. Lancet 1971; 2: 1263.

### スモン\*

小長谷正明<sup>1)</sup>

Key Words : キノホルム, 薬害, スモン (亜急性脊髄視束神経症), 大腿骨頸部骨折, Barthel Index

#### はじめに

スモン (亜急性脊髄視束神経症, subacute myelo-optico-neuropathy ; SMON) は腹痛・下痢などの腹部症状に引き続いて, 特有のしびれ感が足先よりはじまり, 下肢全体あるいは胸・腹部にまで上行する神経疾患である. このような感覚障害に加えて, 下肢の痙縮や脱力をきたし, 重症例では視力障害による失明, さらには脳幹障害による球麻痺での死亡例もあった<sup>1)</sup>. 1960年代にわが国で多発し, それ以前にはなかった疾患であり, 同時に各地で集団発生したことから新しい感染症が疑われ, 深刻な社会問題となった.

1970年に整腸剤キノホルム (chinoform, clioquinol) の副作用が原因とする説が提唱され, 中央薬事審議会によって同剤の使用が禁止されてから新たな患者の発生はなくなった. 患者のキノホルム服用歴などより, 疫学的にはスモンの原因は本剤であるのは明らかであり, 1972年末までの患者数は9,249人で, 1万2千人以上に達したと推定されている<sup>1)</sup>. 2008年春現在, 約2,177人がスモン患者として認定されており, それよりも若干上回る数の患者の存在が推定される. 薬害であるスモン患者の恒久対策として, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「スモンに関する調査研究班」は, 従来より毎年1,000人前後の患者検診を続けてきており, その結果からみた本症の長期経過とさまざま

#### 連載一覧

1. 脳性麻痺—整形外科的二次障害
2. ポリオ
3. スモン
4. 頸髄損傷
5. 重症心身障害

な問題について概説したい.

#### 臨床症候と病理所見

スモンは30~60歳代に発症することが多く, 男女比は約1:2で, 女性に多くみられた<sup>1)</sup>. 腹部症状は神経症状発症に先行して起こっていたが, これには2種類の病態があると考えられている<sup>1,2)</sup>. 一つは, キノホルム投与のきっかけとなる, 過敏性腸炎などの機能的消化管疾患や炎症性疾患, 腹部外科手術あるいは食中毒などの, 本来の消化器疾患によるものである. いま一つは, キノホルム服用中に神経症状発現直前になって出現する激しい腹痛, 腹部膨満, 便秘などであり, キノホルム中毒による自律神経症状と考えられている.

神経症状<sup>1,2)</sup> (図1) は, 急性あるいは亜急性の下肢先端からの上向性のしびれ感で出現し, 軽症例では足首や膝のレベルでとどまるが, 重症例では乳頭レベルあるいはそれ以上にも及ぶ. 触・痛覚は低下することもあるが, しばしば過敏あるいは錯感覚を呈する. 振動覚は低下する. 特徴的なのは異常感覚であり, びりびり・じんじん感や冷感

\* SMON : subacute myelo-optico-neuropathy.

<sup>1)</sup> 国立病院機構鈴鹿病院 : ☎513-8501 三重県鈴鹿市加佐登 3-2-1

Masaaki Konagaya, MD : National Hospital Organization Suzuka Hospital

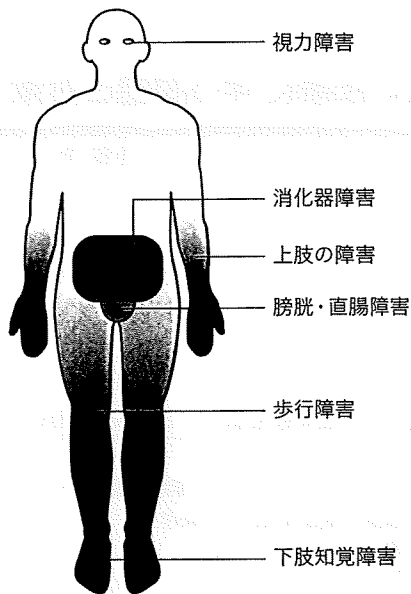


図1 スモンによる障害  
障害は全身にわたるが、視力障害、歩行障害、下肢知覚障害、消化器障害が著しい。

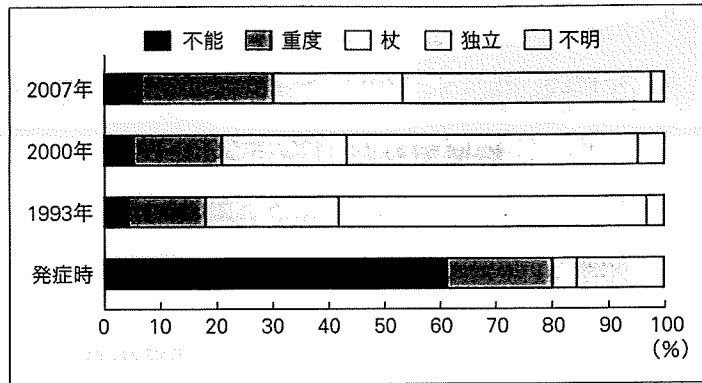


図2 検診患者における歩行障害の推移

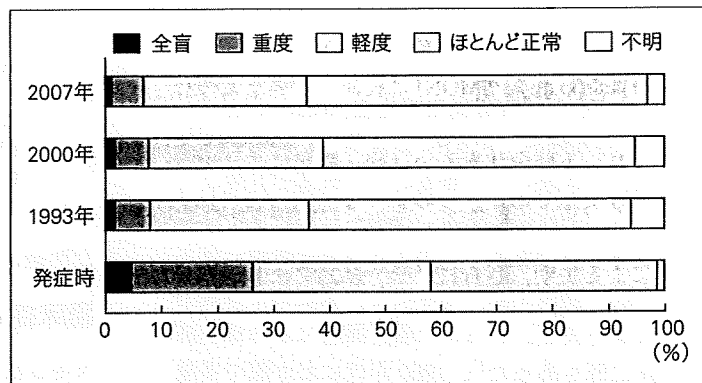


図3 検診患者における視力障害の推移

のほかに、足底に何か貼り付いているような着感、足首などの締め付け感、常に鋭い砂利あるいはガラス片を踏んでいるような痛感などであり、スモン以外の神経疾患では稀な独特の内容が多い。上肢の感覚障害は少ない。

下肢の筋力低下、失調性歩行、痙縮などによる運動障害も出現し、発症直後に歩行不能となる例も多い。数か月から数年以内に筋力はかなり改善する例も少なくない。痙縮がみられ膝蓋腱反射は亢進するが、アキレス腱反射は亢進ないしは低下し、本症の運動障害には脊髄錐体路と末梢神経病変が関与していることをうかがわせる。バビンスキー徴候陽性例は必ずしも多くはない。

視覚障害は必発ではないが、発症当初は約60%で視力が低下している。このうち全盲は約5%、眼前指数弁以下の高度低下が20%であるが、後に回復する例も少なからずあった。

神経病理所見がもっとも顕著にみられるのは脊

髄であり<sup>3)</sup>、感覚伝導路である後索と、中枢よりの運動の伝導路である側索が対称性に障害され、主に軸索の変性である。後索は上部頸髄で、側索は腰髄以下で強く、遠位側優位の変性である。視神経も遠位側優位の軸索障害で、外側膝状体近傍に強く、眼球側で軽い。感覚神経のニューロンが存在する後根神経節には神経細胞の変性・脱落と間質組織の増生がみられ、これは頸髄より腰髄部において著しい。神経根の病変は、初期には軸索に強いが、長期経過例では髄鞘の変性も加わる。これらの病変は運動性の前根よりも感覚性の後根に著明で、腰・仙髄に強い。末梢神経の病変も神経根と同様で、初期には軸索の変性が目立ち、時を経るにしたがって髄鞘の変性が加わるが、再生像もみられる。

なお、長期経過例<sup>4)</sup>では脊髄後角での痛覚物質である substance P 顆粒と、後索核の神経伝達に関わる synaptophysin の減少がみられており、異常感

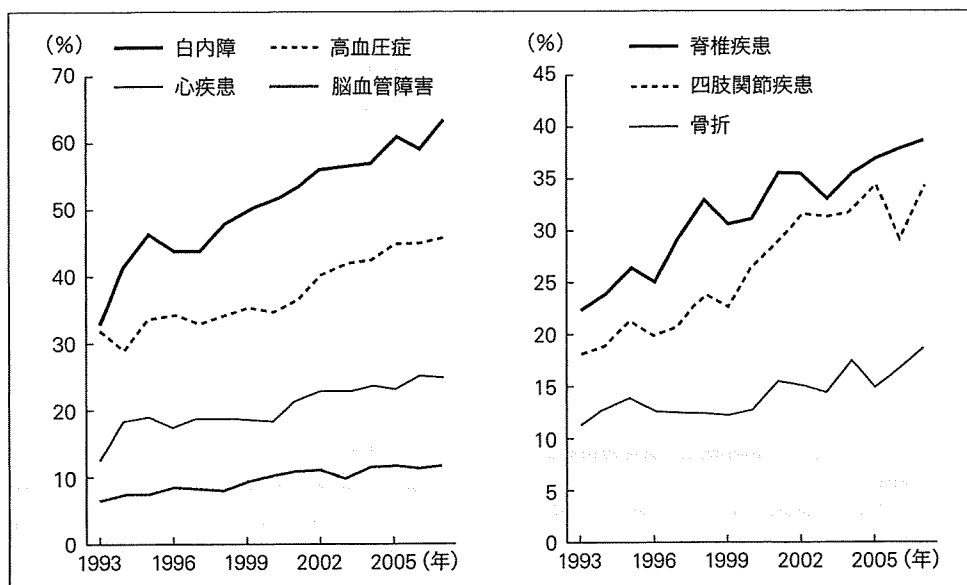


図 4 検診患者における身体症状の推移

覚などのスモンにおける感覚障害との関連性が注目されている。

### 主要症状の長期経過

スモンの主症状は急性期を過ぎると徐々に回復するが、さまざまな程度 of 感覚障害や歩行障害、視覚障害が後遺症となることが多い<sup>5)</sup>。

感覚障害は、検診受診患者の約 70% で中等度以上の異常知覚を訴えており、発症当初と比較すると約 60% の患者が軽減したとしているが、今なお高度のしびれや冷・痛感を訴える人も少なくない。また、歩行能力が悪い群ほど異常感覚が高度である。

歩行能力の変化については、発症時の障害の程度と、キノホルム禁止後 32 年が経過し、平均罹病期間が 35 年の時点での検診結果を比較すると<sup>5)</sup>、多くの患者では脊髄症状や末梢神経症状がかなり回復したことがうかがわれる。すなわち、発症時歩行不能は約 60% であったが、検診時点でもそのまま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が回復している (図 2)。一方、発症時より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。

最近の 6 年間における基本移動動作 (横移動、回転移動、膝立ち上がり、座位からの立ち上がり、10 m 歩行) の経時的変化を検討した寶珠山ら<sup>6)</sup> の検討では、スモン患者でのこれらの動作能力は低下しており、単に疾患による運動障害だけではなく、運動機会の減少によって廃用性障害も同時に進行していると考えられた。さらに転倒などの合併症を生じた例では、基本移動動作が大きく低下したとしている。転倒や骨折による骨・関節、筋肉の機能障害は動作能力低下に大きく影響し、これらの合併症予防の必要性を強調している。

一方、視覚については、著しい障害があった場合の回復は悪く、上記の比較検討では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、約 35% が全盲のまま、15% は回復しても高度の視力障害が残った (図 3)。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の廃用性障害など、身体症状の一層の悪化をきたしたことも考えられる。なお、約 10% の患者で視

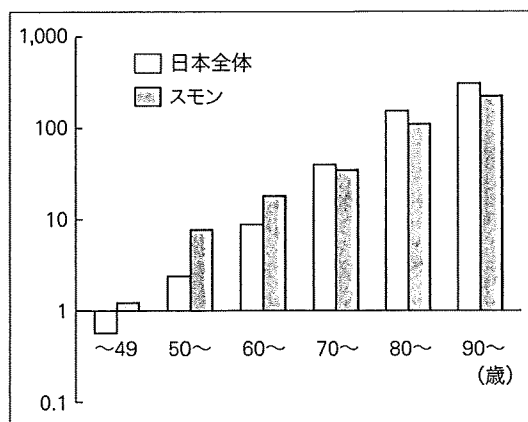


図5 女性スモン患者の年齢階層別大腿骨頸部骨折の年間発生率  
縦軸は1万人あたり年間発生者人数(対数)である。

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、特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)</sup>。

### その他の身体症状

2007年度の検診受診者の98.6%になんらかの身体症状が認められている<sup>8)</sup>。主なところでは、白内障63.7%、高血圧症45.6%、脊椎疾患38.6%、四肢関節疾患34.6%などであり、いずれも年々増加傾向がみられている(図4)。全般的な障害度は、きわめて重度4.5%、重度22.0%、中等度41.3%であり、障害要因はスモン30.9%、スモン+合併症56.4%、合併症1.9%、スモン+加齢8.1%であり、スモン元来の障害のうえに、他の身体症状や加齢が加わって、障害が強くなっていると判定された割合が約2/3になっている。

白内障はこれらのなかでは最も頻度が高く、経時的増加も顕著であり、スモン患者全体の高齢化によると考えられる。一般住民での検診結果との比較では、50~70歳代にかけてはスモンの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何らかの関連性があるのかもしれない<sup>7)</sup>。高血圧症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るが、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二次的な骨関節系への変化が骨粗鬆症と加齢により促進されたと推定され、その結果として骨折も増加していると考えられる。

骨折についての解析では<sup>9)</sup>、5人に1人の頻度で骨折の既往があり、体幹部骨折が42%、上肢17%、下肢41%である。体幹部では脊椎の圧迫骨折が圧倒的に多い。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ものと考えられる。

下肢骨折のうち、予後やADL(activities of daily living)に重篤な影響をもたらす大腿骨頸部骨折も少なからずみられ、2007年度までの検診受診者3,278名中207名(6.3%)に、延べ230回の骨折がみられ、男女比は25:182で圧倒的に女性に多かった。全体としては、加齢に伴って発生件数は増加していくが、日本人女性全体の年齢階層別年間大腿骨頸部骨折発生頻度<sup>10)</sup>と比較すると、60歳代以下の年齢層ではスモン患者での頻度が高く、70歳代以降はむしろ少なかった(図5)。比較的若年で活動性が高い時期に転倒による骨折が起りやすいと考えられる。また、80歳以上の骨折患者や歩行能力喪失患者では起立位保持能力が低く、介護や移動の際に下肢の支持能力が低くて転倒すると考えられる。

### 精神徴候

スモン患者では精神徴候を認めることも稀ではなく、2007年度には52.8%にみられ<sup>8)</sup>、不安焦燥29.8%、心気症14%、抑うつ20.7%、記憶力低下28.7%、認知症6.4%であった。薬害による身体機能を損なう後遺症に苦しんでいることから、不安愁訴や、心気症、あるいは抑うつなどが出現し、主観的QOL(quality of life)の低下<sup>11)</sup>につながることは十分理解できる。小西ら<sup>12)</sup>によれば、キノホルム服用中は大うつ病やせん妄を高率に発症していたが、服薬中止後、長期間経過した近年になっても、Beck抑うつ評価尺度で検出される大うつ病は15.4%(対照群2.2%)にみられている。また、Beck抑うつ評価尺度の点数は、例数の多い女性スモン患者群では下肢の異常知覚が強いほど、罹病

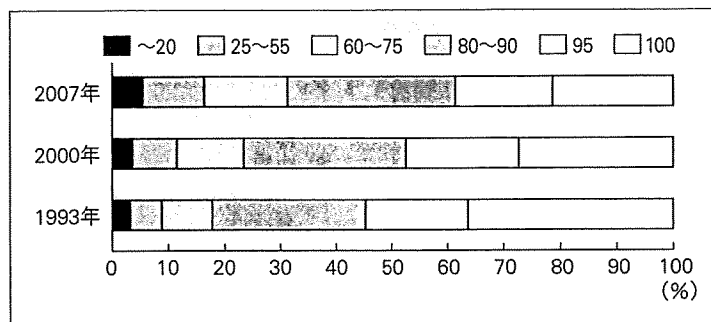


図 6 検診患者における Barthel Index の推移

期間が短いほど、ADL 指標である Barthel Index 得点が低いほど、高得点であった。

認知症については、従来はスモンでは少ないとされていたが、高齢化率が上昇するにつれて経年的に増加してきている。また、認知症を呈する患者群には歩行能力が低い人が多く、全体的に障害度も強かった。なお、キノホルムのβアミロイド蛋白沈着抑制効果と当初スモンに認知症が少なかったこととの関係は、今後、検討の余地がある。

### ADL/QOL

ADL 指標である Barthel Index の変化は、20 点以下の比率が 1993 年度は 3.3% だったのが、2007 年度は 5.4% に、25~55 点が 5.7% から 10.9% と、著しい ADL 低下例が増加してきている (図 6)。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い。

ADL 低下は日常生活満足度の低下につながっている。また、ADL が自立していても、身体面での不満が大きい傾向が認められている<sup>13)</sup>。スモンでは ALS (amyotrophic lateral sclerosis) と比べて<sup>14)</sup>、身体機能障害の程度と主観的 QOL との間に強い相関性はみられていないが、情緒面で「緊張や不安感」との関連性が認められており、この面からの心理的サポートがスモン患者の QOL 向上に必要である。

スモン患者は高齢化しており、2002 年度から 2007 年度までの間に、平均年齢は 3 歳上昇し、65 歳以上の割合は 82% から 89%、とりわけ 85 歳以上の後期高齢者の占める割合は 11% から 15.5% に増加している。施設や病院に長期入院 (所) し

ている人は、検診受診者の 6~8% であり、大部分は在宅で過ごしている。介護保険については、2007 年度は受診者の 45% が申請し、判定内容は自立や要支援、要介護 1 の軽度の人約半数であった。スモンが非進行性の薬害疾患であること、生存例では重度の運動障害患者がそれほど多くはないこと、長期間にわたる闘病生活で不自由なりある程度の日常生活動作能力を獲得してきたこと、および概して認知症症状を呈する患者が多くはないことなどが理由として考えられる。また、主要症状である異常知覚が、この制度下では判定されにくいためとも考えられる<sup>8)</sup>。

### おわりに

以上のように、スモンでは発症当初に比べてスモンの主要症状は軽減している患者が多いものの、異常知覚、歩行障害、視力低下などの後遺症があり、重篤な人も時にみられる。これらに対しては、ATP・ニコチン酸、ガングリオシド、タウリン、ノイロトロピンの投与、高圧酸素療法、漢方薬、鍼灸などが試みられてきたが、症状の緩和をみたものの、根本的治療法となるものは、残念ながらなかった。

さらに高齢化に伴って、さまざまな身体症状が加わってきており、特に四肢関節疾患や脊椎障害、骨折などが多い。当然のことながら、これらは身体機能や ADL の低下を招き、スモン元来の心理特性もあって、主観的にも QOL を悪化させるという悪循環に陥ることになる。

上記の問題に対して、リハビリテーション医学が果たす役割が大きいことは言うまでもない。その際、スモンの下肢の歩行機能や支持機能低下は、



単に筋力の低下だけではなく、痙縮や深部感覚障害による運動失調など複雑な要素であることを念頭において、廃用性障害予防、転倒予防、生活各場面での指導が重要である。

#### 文 献

- 1) Sobue I: Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON), Vinken PJ, et al (eds): Intoxications of the Nervous System, Part 2. Handbook of Clinical Neurology, vol 37, pp115-139, North-Holland, Amsterdam, 1979
- 2) 松岡幸彦・他: スモン—overview. 神経内科 63: 136-140, 2005
- 3) 今野秀彦・他: スモン神経病理学的所見—その再考察—。神経内科 63: 162-169, 2005
- 4) 今野秀彦・他: スモン長期生存例における脊髄病理所見, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp59-62, 2008
- 5) Konagaya M, et al: Clinical analysis of subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* 218: 83-90, 2004
- 6) 寶珠山稔・他: スモン患者における基本動作の経時的変化, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp63-67, 2008
- 7) 小長谷正明・他: 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, pp148-151, 1999
- 8) 小長谷正明・他: スモン患者全国検診の総括, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp40-44, 2008
- 9) 小長谷正明・他: 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, pp17-26, 2003
- 10) 折茂 肇・他: 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 4180: 25-30, 2004
- 11) 蜂須賀研二・他: スモン患者の日常生活満足度と障害, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp79-82, 2008
- 12) 小西哲郎・他: スモンのうつ病有病率の推定について, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp68-72, 2008
- 13) 補永 薫・他: 高齢障害者の健康関連 QOL (HRQOL) 調査—スモン患者における SF-8™の利用。リハ医学 43: 762-766, 2006
- 14) 石坂昌子・他: スモン患者の QOL—SeIQOL-DW と POMS. B. I. との関連性を通して, 厚生労働科学研究補助金(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 17~19 年度総合研究報告書, pp83-85, 2008

**PO10-TU-82****Characteristics of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) patients with hip fracture**

M. Konagaya, S. Kuru. *Neurology, National Hospital Organization Suzuka Hospital, Hospital Dr Yoko Konagaya, Obu Demantia Care Research and Training Center, Suzuka, Japan*

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the incidence of hip fracture and neurological symptoms contributing hip fracture in subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) patients.

**Method:** The subjects consisted of 3,269 SMON patients with 24,187 examinations from 1979 through 2007. Case control study with 80 hip-fracture patients and 160 without hip-fracture patients was examined incidence and severity of clinical signs, visual acuity, motor and sensory signs, dementia, and depression.

**Results:** Two hundreds and thirty hip fractures occurred in 208 patients with a man-to-woman ratio of 21:187. Annual incidence per 10,000 women stratified by age showed twice to three times higher incidences were revealed in ages under 70 years compared with those of Japanese women population. Gait with assistance or crutch was seen in 57.5% in the Hip-fracture group and 40.6% in the No-hip-fracture group, indicating a significant difference ( $p < 0.05$ ). Severe impairment of leg vibratory sensation was 51.9% in the Hip-fracture group and 32.0% in the No-hip-fracture group indicating a significant difference ( $p < 0.02$ ). Other clinical signs examined showed no significant changes in variance between two groups.

**Conclusions:** SMON patients with significant gait disturbance due to sensory ataxia are more likely to fall and have hip fractures.

**PO10-TU-83****The dynamic of neurologic disturbances in patients suffering a multiple sclerosis after high-dosage immunoablative therapy with autologous stem cell transplantation**

A. Kuznetsov, A. Novik, A. Kartashov, D. Fedorenko. *National Pirogov Centre of Therapy and Surgery, Moscow, Russian Federation*

Among the new methods of treating multiple sclerosis (MS), high-dosage immunosuppressive therapy with Transplantation of blood Stem cell (HDIT+ASCT) is used.

**Purpose:** To study the dynamic of neurological disturbances in patients suffering a (MS) at different duration of time after administration of HDIT+ASCT.

**Material and Methods:** 79 patients have been examined, among them 36 males and 43 females. The median age of patients was about  $30 \pm 4$  years. Among the patients examined, 46% had relapsing-remitting MS, 28% had secondary-progressive MS, 18% primary-progressive MS, 9% had progressive-relapsing MS. The median disease duration was about  $7.62 \pm 4.93$ . The preceded treatment with traditional therapy showed inadequate effect in all patients. The degree of expression of neurological deficiency at the time of first visit by EDSS scale was  $3.99 \pm 1.72$  scores and  $78.52 \pm 10.89$  scores by SCRIPPS scale. The autologous stem cell mobilisation protocol has been executed out according to EBMT recommendations. Evaluation of neurological state was done before starting HDIT + ASCT, after 3, 6, 12 months after infusion of blood stem cells.

**Results:** Results of the research showed that in majority of the patients after HDIT + ASCT expressed positive dynamic in neurological status of 19% (0,75 scores, from 3,99 to 3,24) by EDSS scale, 8% (5,96 scores, from 78,52 to 84,48) by SCRIPPS scale in comparison to initial state.

**Conclusion:** The positive dynamic neurological disturbances in patients with MS after HDIT + ASCT showed the effect of this method of treatment.

**PO10-TU-84****Total tau and phospho-tau (Thr181) in cerebrospinal fluid of MS patients and healthy individuals**

M. Psujek<sup>1</sup>, J. Jaworski<sup>2</sup>, H. Bartosik-Psujek<sup>2</sup>, Z. Stelmasiak<sup>2</sup>. <sup>1</sup>*Il Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Medical University of Lublin, Lublin, Poland;* <sup>2</sup>*Chair and Clinic of Neurology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland*

**Purpose:** Tau proteins belong to the family of microtubulin associated proteins and are mainly localized in neurons. The aim of the study was to examine tau and phospho-tau as a possible markers of axonal damage, in cerebrospinal fluid of MS patients and healthy control group.

**Materials and Methods:** CSF of 66 MS patients was drawn to establish levels of total tau (t-tau) and phospho Thr181 tau (p-tau) proteins. Results were compared with protein levels of 120 healthy individuals. Mean age (MS  $37.3 \pm 10.2$  years, healthy  $44.0 \pm 12.8$  years) did not differed significantly. T-tau and p-tau/Thr181 was assayed with ELISA method with commercial kits from Innogenetics. Data were analysed with Mann-Whitney test due to lack of normal distribution. Results were expressed as medians.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** There was significant difference in total-tau and phospho-tau concentrations between both groups (t-tau: healthy 146.3 pg/ml vs MS 171.3 pg/ml,  $p = 0.04$ , p-tau: healthy 38.86 pg/ml vs MS 56.84 pg/ml,  $p = 0.001$ ). In contrast there was no difference in p-tau/t-tau ratios. After 7 extreme values of t-tau (outliers in probability density function,  $>SD$ ) were excluded there was no difference in t-tau concentrations (146.3 pg/ml vs 158.8 pg/ml), but significant difference in p-tau/t-tau ratios was observed (healthy 0.23 vs MS 0.35,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** T-tau seems to be a useful marker in MS but its reliability depends upon disease activity. In stable patients t-tau does not differentiate MS patients from healthy individuals. In contrast phospho-tau concentrations differs significantly regardless MS activity and should be considered as a possible potent marker in MS pathology. Elevated levels of p-tau with normal t-tau in stable stage of MS suggest axonal loss may be accompanied by disturbed tau metabolism and abnormal phosphorylation. This study was supported by grant from Ministry of Education 2006–2009. Number of grant: 2P05B06230.

**PO11 – Stroke: experimental studies****PO11-TU-01****Platinum nanoparticle rescues brain damage in rat middle cerebral artery occlusion/reperfusion models by quenching reactive oxygen species**

H. Yoshida. *Dept. of Neurology, Inst. of Neurology, University College London, London, United Kingdom*

Platinum nanoparticles were prepared by an alcohol reduction method and complementarily stabilized with polyacrylic acid (PAA-Pt). The average diameter of PAA-Pt was about 2nm. They were well dispersed in water and became colloidal solution. PAA-Pt efficiently quenched superoxide anion ( $O_2^-$ ). This quenching activity against ROS persisted like catalysis such as SOD or catalase. Therefore, PAA-Pt may be a useful scavenger which is effective on medical treatment of oxidative stress diseases. The left middle cerebral artery occlusion stroke model were prepared according to the method of Koizumi, using rats (Slc:Wistar, 8weeks old, male, 170–210g,  $n = 10$ ). After one hour occlusion, PAA-Pt were injected to the rats at reperfusion, and the brains were removed at 24 hours or 72 hours after the start of reperfusion. Each brain were cut into 6 slices of 2mm width each, the slice were photographed with digital camera, and the images obtained were input into a computer system with an image analyzing software for measurement of each

RESEARCH PAPER

## Characteristics of disabilities in patients with subacute myelo-optico-neuropathy living at home: Satisfaction in daily life and short form-36

MASANORI TAKAHASHI, SATORU SAEKI & KENJI HACHISUKA

Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Yahatanishi, Kitakyushu, Japan

Accepted February 2009

### Abstract

**Purpose.** The aim of this study was to investigate the characteristics of disabilities in patients with subacute myelo-optico-neuropathy (SMON), and to reveal whether the satisfaction in daily life (SDL) or short form-36 (SF-36) correlated with these disabilities.

**Method.** The subjects consisted of 97 patients with SMON living at home, who were mailed a questionnaire concerning the patient's profile, SMON severity (disability scale for SMON), basic activities of daily living (self-rating Barthel Index, SR-BI), lifestyle (self-rating Frenchay Activities Index, SR-FAI), SDL and SF-36. A relationship with SDL, SF-36 and disabilities was analysed by using Spearman's rank correlation coefficient.

**Results.** Fifty-eight out of 97 patients with SMON responded, and their mean age was 76.1 years. The mean of SMON severity was 8.0; SR-BI, 70.8; SR-FAI, 11.1; SDL, 27.3; physical component summary of SF-36 (PCS), 26.3; mental component summary of SF-36 (MCS), 39.5. The SMON group had significantly lower scores for SDL than those for the age- and sex ratio- matched elderly persons. With respect to SDL, a significant correlation was observed with SMON severity, SR-BI, SR-FAI, SDL, and PCS and MCS of SF-36, but no significant correlation was observed regarding SMON severity and either the PCS or MCS.

**Conclusions.** The subjective domains of the quality of life in patients with SMON were observed to have decreased. SDL was considered to closely reflect the characteristics of the disabilities observed in patients with SMON.

**Keywords:** SMON, satisfaction in daily life, SF-36

### Introduction

SMON is the name of a disease, being an acronym for subacute myelo-optico-neuropathy, which has a distinctive clinical course, symptoms and pathological findings, and in Japan, it occurred as drug poisoning in which clioquinol, an intestinal antibacterial drug, was normally the cause [1]. Following the onset of intestinal symptoms, the occurrence of visual impairment, paraparesis, paresthesia in the lower limb, bladder bowel disturbance, and so on, has been reported. The incidence of this disease was clustered from 1955 to 1970, and because a long period of time has passed after the onset of the disease, neurologic abnormalities associated with this disease have already become chronic. The effects of advancing age and its

complications make overall disabilities of the patients with SMON more complicated [2]. For this reason, it is important to understand the disabilities, lifestyle, and quality of life (QOL) of the patients with SMON before teaching how to lead a daily life and providing information on welfare services, if rehabilitative intervention is carried out.

SMON is a condition that resembles paraparesis, and the disabilities and lifestyle of the patients with SMON may be appropriately evaluated using the Barthel Index (BI) and the Frenchay Activities Index (FAI) [3]. On the other hand, satisfaction in daily life (SDL) [4] was devised in 1989 as an evaluation of the subjective domain of QOL in SMON which was a simpler method than the sickness impact profile [5] and the Nottingham health profile [6]. SDL had

Correspondence: Masanori Takahashi, Department of Rehabilitation Medicine, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi, Kitakyushu #807-8555, Japan. Tel: +81-93-691-7266. Fax: +81-93-691-3529. E-mail: m-taka@med.uoeh-u.ac.jp

ISSN 0963-8288 print/ISSN 1464-5165 online © 2009 Informa UK Ltd.  
DOI: 10.1080/09638280902846376

seven items on a 5-point scale, and was revised to have 11 items on a 5-point scale in order to make this universally adaptable to elderly persons, based on the results of a random sampling study on the factors involved in the satisfaction of daily living for elderly individuals living at home [7]. Later, we also proved the validity of SDL in using for patients with stroke living at home [8], elderly persons living at home [9] and hemophiliacs [10].

Although there were few reports on the QOL of patients with SMON, Kuriyama et al. [11] and Fujii and Arakawa [12] carried out research using short form-36 (SF-36) [13], and Honaga et al. [14] used SF-8, which was a shortened version of SF-36. From these reports, all SF-36 scores in patients with SMON were lower than those of healthy elderly people. In the present research, the disabilities, lifestyle and QOL of patients with SMON were studied using self-rating Barthel Index (SR-BI), self-rating Frenchay Activities Index (SR-FAI), SDL and SF-36, in order to reveal: (1) what are the features of disabilities, lifestyle and QOL in patients with SMON and (2) whether SDL closely reflects the characteristic disabilities in patients with SMON.

## Methods

Ninety-seven patients with SMON residing in Fukuoka prefecture (one of Japanese 47 prefectures, situated in north-eastern Kyushu, with a population of about 5.05 million people as of 1 March 2007) were registered with the Ministry of Health, Labor and Welfare. The study forms were mailed to the 97 patients with SMON, who were asked to fill in the forms and mail them back. Fifty-eight patients with SMON who responded were analysed as the subjects (SMON group), and their age distribution and sex ratio were described as follows: 50–59 years, 3 (males 0/females 3); 60–69 years, 16 (7/9); 70–79 years, 11 (3/8); 80–years, 28 (8/20).

To include age distribution and sex ratio-matched elderly persons as a control, 58 persons (control group) were randomly sampled from the database, using the RANDOM command of a statistical software package (SPSS 8.1J, SPSS Japan, Tokyo). The database derived from the measurements of 748 elderly people who were randomly selected from the list of voters for Yahatanishi-ku, Kitakyushu, to obtain standard values for SR-BI, SR-FAI and SDL [15]. The evaluation items were patient profile (age, sex, living arrangements), SMON severity, activities of daily living (ADL), lifestyle and QOL. Here is an outline of the evaluation items.

SMON severity was classified based on Disability Scale for SMON patients, which was devised by the SMON research committee of the Ministry of

Health, Welfare and Labour [16]. The Disability Scale for SMON, consisting of three major neurologic disturbances, namely gait, sensation and vision, indicated a total score of three weighted disturbances as severity (from 0 for no sign to 21 for very severe sign of SMON), and they are considered to be the standard criteria for severity.

SR-BI [17], which was modeled after the Granger version of BI [18] and was a self-rating modification for epidemiological research, was used for evaluation of the personal ADL. The SR-BI consists of 13 items concerning basic daily activities, summed up on a 0–100 scale, and the validity and reliability of the self-entry form have been confirmed.

SR-FAI [19], which is a self-rating modification of FAI [20], was used for evaluation of lifestyle. The SR-FAI consists of 15 items concerning performance of applied ADL in four stages from 0 to 3, for a total of 0–45 points. The validity and reliability of a self-rating version have been confirmed [21].

In the evaluation of QOL, SDL and SF-36 were used. The SDL is an evaluation of the subjective domain of QOL in daily life, and consists of 11 important items shared by the elderly persons living at home (physical health, mental stability, self care, ambulatory mobility, household work, living environment, living arrangements with spouse/family, hobbies/recreation, local/social interaction, pension/income and work), using a 5-stage satisfaction level, from 1 for 'dissatisfied' to 5 for 'satisfied', with the total score being within the range of 11 for the most dissatisfied and 55 for the most satisfied [7].

SF-36 is a standard evaluation indicator of health-related QOL, comprising 36 items generally related to health, as reported by Ware et al. [13] in 1992. These items are arranged into eight sub-scales (physical functioning, role physical, bodily pain, social functioning, general health perceptions, vitality, role emotional and mental health), and are put together into two summary measures (physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS)).

A relationship between disabilities, lifestyle and QOL in SMON patients was statistically analysed by using Spearman's rank correlation coefficient (SPSS 8.1J). *p*-values of less than 0.05 were considered to be significant.

## Results

The SMON group comprised 58 patients (18 males and 40 females), and the mean age was  $76.1 \pm 10.6$  years (mean  $\pm$  SD). The control group also consisted of 58 (18 males and 40 females), and the mean age was  $75.3 \pm 8.7$ . There was no significant difference in age between both groups (NS, *t*-test).