

201024034B

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

平成20～22年度総合研究報告書

研究代表者 小長谷 正明 (国立病院機構鈴鹿病院)

平成23 (2011) 年3月

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20～22年度総合研究報告書

# 目 次

I. 総合研究報告 スモンに関する調査研究	研究代表者	小長谷正明	5
II. 分担研究報告			
1. 北海道地区のスモン検診の総括	藤木 直人 他		15
2. 東北地区のスモン検診の総括	千田 圭二 他		19
3. 関東・甲越地区におけるスモンの総括（平成 20～22 年度）	亀井 聡 他		24
4. 中部地区スモン患者の実態			
— 平成 20 年度～22 年度における検診結果から —	祖父江 元 他		29
5. 平成 20-22 年度総合研究報告書（近畿地区）	小西 哲郎		33
6. 中国・四国地区のスモン検診の総括	井原 雄悦 他		37
7. 九州地区スモン検診の総括	藤井 直樹 他		42
8. スモン合併症	久留 聡 他		46
9. 愛知県スモン患者の血液・尿検査所見（3 年間のまとめ）	鷲見 幸彦 他		48
10. 若年発症スモン	久留 聡 他		51
11. スモン検診を受けていない患者への全国アンケート調査	久留 聡 他		55
12. スモン患者の日常生活満足度 全国調査	蜂須賀研二 他		58
13. スモン患者の介護問題の全国的概況（2008 年度～2010 年度）	田中千枝子		63
14. スモン患者の介護者の心理的問題	長谷川一子 他		68
15. スモン患者検診データベースの追加・更新と解析の総括	橋本 修二 他		72
16. 全国スモン患者における			
パーキンソン病の発病頻度調査について	吉田 宗平 他		76
17. Clloquinol の神経細胞に対する影響	武藤多津郎 他		82
18. スモンの病理	藤村 晴俊 他		86
19. スモン患者における自律神経障害：			
心拍変動と心循環および消化管調節液性因子の評価	朝比奈正人 他		91
20. MRI で評価したスモン患者の視覚路病変と障害との関連	高橋 真紀 他		96
21. スモンと疼痛性障害	田邊 康之 他		101

22. スモン患者の歩行能力に関する検討	
— 1992 年度から 2008 年度の検診データベースに基づく解析 —	
	齋藤由扶子 他 ……………107
23. スモン患者における基本移動動作の経時的変化	寶珠山 稔 他 ……………111
24. スモンにおけるバランス障害と評価	水落 和也 他 ……………117
25. 大腿骨頸部骨折に関連する神経症状と骨折前後における変化	
— 29 年間の SMON 検診における縦断的研究 —	小長谷正明 他 ……………121
III. 昭和 63 年度より平成 22 年度迄の検診データ集計	……………129
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	……………137
V. 研究成果の刊行物・別刷	……………143

# I. 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  
スモンに関する調査研究

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）

研究要旨

1. 平成 20～22 年度全国スモン検診を行い、20 年度 911 人、21 年度 867 人、22 年度 788 人を診察し、それらについて解析した。高齢化と重症化が一層進行し、さらなる療養支援が必要である。
2. 福祉状況と、福祉用具使用状況などの全国調査を行い、制度上の問題や患者ニーズについての検討の必要性が考えられた。
3. 1989～2009 年までの検診票をデータベース化し、それをを用いて、若年スモン、歩行能力の低下要因、パーキンソン病の合併率、幸福度の変化などを検討した。
4. ADL や QOL 低下は歩行能力低下と連動しており、大腿骨頸部骨折スモン患者は高度振動覚障害が多く、骨折により ADL 低下を来しやすかった。バランスと下肢筋力維持の必要性が強調され、患者向けに『スモン患者さんのための体操とマッサージ』の DVD と冊子を作成した。
5. キノホルムの神経細胞毒性が検討され、酸化ストレスが関与している可能性と、ノイロトロピンによる保護作用が示唆された。
6. 高齢スモン剖検例での認知症関連加齢変化は軽く、キノホルム摂取が関与している可能性が必ずしも否定できなかった。また、パーキンソン病の発病頻度調査で、スモン患者、特に女性では発症率が一般人口より極めて高かった。
7. スモンの風化防止策として、患者、患者家族や行政関係者を対象とした『スモンの集い』を行った。『スモンの集い』記録冊子は、スモン患者、患者団体、行政機関に配布した。

＜研究分担者＞

藤木 直人 国立病院機構北海道医療センター 神経内科医長  
千田 圭二 国立病院機構岩手病院 副院長  
亀井 聡 日本大学医学部神経内科 教授  
小西 哲郎 国立病院機構宇多野病院 院長  
井原 雄悦 国立病院機構南岡山医療センター 副院長  
藤井 直樹 国立病院機構大牟田病院診療部 神経内科部長  
橋本 修二 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授  
秋田 祐枝 名古屋市衛生研究所疫学情報部 疫学情報部長  
朝比奈正人 千葉大学医学部附属病院神経内科 講師  
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 教授

池田 修一 信州大学医学部内科学 教授

乾 俊夫 国立病院機構徳島病院診療部 診療部長

犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座神経内科・老年学分野 教授

上坂 義和 虎の門病院神経内科 部長

上野 聡 奈良県立医科大学神経内科 教授

大井 清文 いわてリハビリテーションセンター センター長

大越 教夫 筑波技術大学保健科学部保健学科 教授

大竹 敏之 東京都保健医療公社荏原病院神経内科 神経内科医長

大沼 歩 広南会広南病院神経内科 診療部長

尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院神経内科/臨床研究部 臨床研究部長

岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 教授

階堂三砂子 市立堺病院脳脊髄神経センター神経内科 神経内科部長

片桐 忠 山形県立河北病院 院長

川井 元晴 山口大学大学院医学系研究科神経内科 准教授

菊地 修一 石川県健康福祉部 健康福祉部次長兼健康推進課長

木村 円 熊本大学医学部附属病院神経内科 助教

吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科学分野 教授

楠 進 近畿大学医学部神経内科 教授

熊本 俊秀 大分大学医学部総合内科学第三講座 教授

久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院神経内科 神経内科部長

小池 春樹 名古屋大学医学部附属病院神経内科 病院助教

小池 亮子 国立病院機構西新潟中央病院統括診療部神経部 神経部長

齋藤由扶子 国立病院機構東名古屋病院診療部 第二神経内科医長

嶋田 豊 富山大学大学院医学薬学研究部 教授

下田光太郎 国立病院機構鳥取医療センター 院長

杉浦 嘉泰 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 准教授

杉本精一郎 国立病院機構宮崎東病院神経内科 神経内科部長

園部 正信 大津市民病院診療局 神経内科部長

高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

高田 博仁 国立病院機構青森病院診療部神経内科 副院長

高橋 光彦 北海道大学大学院保健科学研究院 准教授

瀧山 嘉久 山梨大学医学部神経内科 教授

武田 篤 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 准教授

田中千枝子 日本福祉大学社会福祉学部 教授

津坂 和文 労働者健康福祉機構釧路労災病院神経内科 神経内科部長

椿原 彰夫 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 教授

峠 哲男 香川大学医学部看護学科健康科学 教授

豊島 至 秋田大学医学部医学教育センター 教授

中野 今治 自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門 教授

中野 智 大阪市立総合医療センター神経内科 顧問

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20～22年度総合研究報告書(P7追加分)

《平成21年度 研究分担者》

糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科神経内科 教授
栗山 勝	福井大学医学部附属病院神経内科 教授
五島 明	名古屋市衛生研究所疫学情報部 疫学情報部長
鈴木 裕	日本大学医学部神経内科 専任講師
林 正男	石川県健康福祉部 次長
氷室 公秀	大阪市立総合医療センター神経内科 部長
松下 彰宏	大阪府健康医療部 副理事兼健康づくり課課長
松本 昭久	市立札幌病院神経内科 部長
丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

《平成20年度 研究分担者》

新藤 和雅	山梨大学医学部神経内科 准教授
千田 富義	東北文化学園大学医療福祉学部リハビリテーション学科 教授
中瀬 浩史	虎の門病院神経内科 神経内科部長
野村 宏	広南会広南病院 副院長
服部 直樹	名古屋大学医学部附属病院神経内科 助教
藤本 眞一	名古屋市衛生研究所疫学情報部 疫学情報部長
丸山 晋二	愛知県健康福祉部健康担当局健康対策課 健康対策課長

永井 伸彦 大阪府庁健康医療部健康医療室健康づくり課 課長  
 狭間 敬憲 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター神経内科 主任部長  
 長谷川一子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター神経内科 神経内科医長  
 蜂須賀研二 産業医科大学リハビリテーション医学 教授  
 藤村 晴俊 国立病院機構刀根山病院臨床研究部 臨床研究部長  
 舟川 格 国立病院機構兵庫中央病院神経内科 統括診療部長  
 寶珠山 稔 名古屋大学医学部保健学科 教授  
 松尾 秀徳 国立病院機構長崎川棚医療センター 副院長  
 水落 和也 横浜市立大学附属病院リハビリテーション科 准教授  
 溝口 功一 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター診療部 統括診療部長  
 武藤多津郎 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学 教授  
 森若 文雄 北海道医療大学心理科学部言語聴覚療法学科 教授  
 矢部 一郎 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 准教授  
 矢部 千尋 京都府立医科大学医学研究科 教授  
 山口 亮 北海道保健福祉部 健康安全局医療参事  
 山下 元司 高知県立芸陽病院 院長  
 山下 順章 松山赤十字病院神経内科 神経内科部長  
 山田 淳夫 国立病院機構呉医療センター神経内科 神経内科科長  
 雪竹 基弘 佐賀大学医学部内科 神経内科講師  
 吉田 宗平 関西医療学園関西医療大学 教授  
 吉田 宏 愛知県健康福祉部健康担当局健康対策課 健康対策課長  
 米田 誠 福井大学医学部附属病院神経内科 准教授  
 里宇 明元 慶応義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授  
 鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター脳機能診療部 部長

〈研究協力者〉

祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 教授  
 服部 直樹 豊田厚生病院神経内科 神経内科部長

**A. 研究目的**

キノホルムによる薬害であるスモンは視覚障害や下肢の感覚障害と運動障害を主症状とし、発症後40年以上経過した現在においてもこれらの症状は持続している。また高齢化と合併症により、患者の医学的、福祉的状况が悪化している。本研究では、全国のスモン患者の検診を行い、神経学および全身的病態、療養や福祉サービス状況を把握し、対症療法の開発や療養状況の悪化予防、神経障害患者の予後の縦断的検討し、その実態を明らかにし、薬害スモン患者の恒久対策の一環として寄与することを目的とする。また、各種啓発活動を行うとともに、キノホルムの神経毒性につい

て検討する。

**B. 研究方法**

原則として各都道府県に一人以上配置された班員により、患者の検診を毎年行い、各地区及び全国のデータを集積・解析して、医学的・福祉的状况を把握し、対症療法の開発や療養状況の悪化予防や療養支援を行った。また、スモン患者に対する検診は過去20年以上にわたって行われており、これをデータベース化し、時系列的解析を行うことにより、障害者の身体的、機能的、福祉的予後を明らかにする。さらに、近年の基礎医学的知見の発達を基に、キノホルムの神経毒性に

についても、検討を行う。そのほか、各分担研究者が班の研究目手に沿って、独自の方法で調査・研究を行った。

医療・福祉関係者に、スモンなどの難病、および薬害についての啓発を行うためのセミナーを、患者・家族も参加した形で開催する。

(倫理面の配慮)

検診に当たっては、事前に診療やインタビュー内容について十分なインフォームド・コンセントを行い、患者の同意を確認した上で、『スモン現状調査個人票』に記録する、『スモン現状調査個人票』は重要な個人情報であるので、関係者は知りえた情報の守秘義務を必ず遵守するように徹底し、個人情報を保護した。

情報は統計処理に用いるのみとし、個人が特定できるような形では公表しないとす。

## C. 研究結果

### 1. 検診

平成 20 年度、21 年度、22 年度の検診受診者数は、911 例、867 例、787 例であり、男女比はそれぞれ、245 : 666、240 : 627、237 : 550 で、いずれの年度も女性が男性 2.5 倍以上となっている。が、男性受診者数は変化がないが、女性が経年的に減少している。受診者の平均年齢は 76.11 歳、76.4 歳、76.7 歳であり、85 歳以上の患者が受診者全体に示す割合は、平成 22 年度は 18.1% と、経年的に高齢化している。

平成 22 年度現在の視覚障害は全盲、指数弁以下、新聞の大見出し程度 が夫々、2.1%、7.7%、31.2% であり、歩行障害は不能と車いす、つかまり歩き以下、杖歩行が夫々、17.3%、15.0%、24.6% であった (% は有効記載数内の比率、以下同じ)。中等度以上の障害は下肢筋力低下と痙縮で夫々、42.7%、22.1% であり、触覚と痛覚、振動覚障害では夫々、48.7%、42.5%、69.5% であった。異常感覚では中等度以上が 72.1% にみられており、発症当初との比較では悪化、不変、軽減が夫々 14.1%、22.1%、63.7% である。

自律神経症状では、皮膚温低下が 73.7%、臥位血圧が収縮期 160 < or 拡張期 95 < の人が 14.4%、尿失禁が 57.9%、大便失禁が 29.2% みられている。胃腸障害は 78.7% にあり、21.3% はひどく悩んでおり、5.1% はし

しばしば腹痛を訴えている。

身体的随伴症状(合併症)は 97.7% にみられており、高率なものは白内障 60.0%、高血圧 51.2%、心疾患 23.3%、脊椎疾患 38.0%、四肢関節疾患 33.9% であった。また、骨折は 17.6%、脳血管障害は 12.7%、糖尿病 13.2%、パーキンソン症状 3.0%、悪性腫瘍 8.2% であった。精神徴候は 55.8% に認められており、不安・焦燥 30.1%、心気的 14.4%、抑うつ 22.7%、認知症 7.3% である。高血圧、パーキンソン症候、認知症には 9 年間を通じて明らかな増加傾向が認められており注意すべき合併症であると考えられた。特に認知症の合併は ADL 低下や障害度の悪化を招く大きな原因の一つであり、その対策は今後の重要な課題である。

診察時の障害度は極めて重度 5.1%、重度 25.4%、中等度 39.5% であり、障害要因はスモン 29.6%、スモン+合併症 61.2%、合併症 1.8%、スモン+加齢 7.8% である。Barthel Index は 20 点以下 6.4%、25-40 点 3.8%、45-55 点 7.4%、60-75 点 16.3%、80-90 点 28.4%、95 点 16.8%、100 点 21.0% であった。

過去 5 年間の療養状況は在宅 71.8%、ときどき入院/所 19.4%、長期入院/所 8.8% であった。療養上問題ありとされたのは医学上 75.7%、家族や介護 47.0%、福祉サービス 20.4%、住居経済の問題 18.4% であった。

経年的に高齢者が増加し、重症者および低 ADL の比率が増えており、療養支援が必要である。

各班員から担当する地区でのスモン患者の医療・福祉・療養状況が報告され、総じて、高齢化による医学的状況の悪化と介護福祉面などの療養支援の重要性が強調され、検診活動と同時に医療、リハビリ、介護相談が行われた。

平成 21 年度には、スモン患者全体の現状把握および検診率向上を目的に、過去 3 年間スモン検診を受けていない患者に対する全国アンケート調査を施行し、調査用紙を 1277 通発送し 626 通の回答が得られた(回収率 49%)。平均年齢は 77.7 ± 9.8 歳、男女比は 164:462 であった。結果を平成 21 年度の検診者データと比較すると、症状は視力、歩行障害ともにより重症であった。療養状況は在宅が少なく、長期入所・入院が多かった。一日の生活は活動度が低く、生活満足度も低かった。受診しない理由は‘なならない’が 21

%で最も多く、以下‘他の機関へ’、‘案内がない’  
‘会場が遠い’‘付き添いが無い’であった。約4割  
が今後の受診を希望していた。検診率を向上させるた  
めには、検診の意義や必要性のアピールや訪問検診の  
拡充などの対策が必要であると考えられた。

平成22年度には、全国のスモン患者772名の日常  
生活満足度(Satisfaction in Daily Life, SDL)評価表  
を用いて、主観的QOLを調査した。その結果、スモン  
患者のSDL総得点は33.2±9.1であり、在宅中高齢  
者の標準値42.9±8.0に比較して低値であり、約1/4  
のスモン患者は中高齢者のSDL標準値の平均値-2標  
準偏差以下であった。今回の対象患者では、性別や年  
齢別による相違はなかった。SDLの項目毎の評価値  
を見ると、体の不安を抱えているが、住宅環境、身の  
回りの動作の自立、家族との関係には満足している患  
者が多かった。スモン患者は在宅中高齢者と比較する  
と日常生活に関する満足度は低下しているが、良好な  
家族関係や、整備された住宅環境などによってある程  
度支えられている可能性がある。

## 2. 介護福祉

全体的な介護福祉状況も経年的に悪化しており、毎  
日介護を受けている割合が平成17年度の22.3%から  
22年度27.1%と漸増し、ADLに関する介護の割合に  
は、車いす使用以上が22.8%、全面的な入浴介助以上  
が23.5%、用便介助以上が14.8%であった。介護保険  
未申請やハリ灸の公費負担やタクシー代の補助等の市  
区単独事業の利用経験がないものが5割いた。介護保  
険は例年受診者の46~9%が申請しており、22年度は  
要支援が併わせて102人(申請者の27.8%)、要介護  
度1と2は併せて154人(42.0%)、要介護3以上は  
100人(27.2%)であった。判定基準変更によるスモン  
患者への影響の検討では、平成21年4月の判定基  
準変更により、同年度の要介護認定は前年度に比べて  
軽度化したが、平成22年度には判定基準の再変更に  
よりその軽度化はある程度改正されたように見えた。  
しかし、スモン患者の判定への不満は改善されていな  
い。判定についておおむね妥当な結果としたのは47.1  
%、低いのが38.7%であった。

独居スモン患者は全体の23.9%にのぼり、女性が  
83.6%を占めた。年代別には70代が39.6%と最多で

あった。診察時の障害度は「極めて重度」3.5%、「重  
度」24.4%「中等度」が44.3%で、重症例も存在し、  
Barthel Indexは80/100以下の例が39.8%存在した。

福祉用具使用に関する調査は834人に対して行い、  
福祉用具や日常生活用具の貸与・給付制度や購入費・  
改修費の各助成制度の利用は44.5%でなされていた。  
相談をした機関は在宅介護支援事業所が46.3%と多く、  
病院13.8%、役所の窓口15.7%であった。相談したい  
内容は、制度がよくわからないが最多で25.2%であ  
った。利用福祉用具は、歩行器や歩行補助杖15.2%、車  
いすおよび付属品14.4%、手すり・移動用リフトやス  
ロープ13.9%、手すりの取り付け改修13.5%であ  
った。232人が利用がうまくいかなかった経験を有していた。

スモン患者の高齢化・重複症化が進行していく中で、  
介護に関するサービスニーズは多彩になり、それに対  
応するサービス供給体制、サービス資源の質が問われ  
るようになっていた。またサービスが必要ないとする  
集団の中にも、漠然とした不安、情報不足、相談先と  
うまくつながっていない、経済的な問題での利用抑制  
など、本来サービスにつながる必要があってもつなが  
っていない人たちの存在が推察された。介護保険以外に  
対しても幅広い多彩なサービス利用の実態の精査が今  
後望まれる。とくに要介護度が軽度な方は、サービス  
とつながりにくい予備軍として存在していることが推  
察される。そこで介護・福祉サービスの受給に向けて  
のプロセスとその成否の要因、サービス使用感・評価  
などについての今後調査が必要と考えられる。

介護問題は、患者のみならず、介護する側にも心身  
の負担をもたらしており、実態調査では、介護に伴う  
身体的疲労感および精神的疲労感を自覚している者が  
共に39.0%、抑うつ状態にあると推測される者が50.0  
%にみられた。身体疾患により受療中の者が66.7%に  
及び、介護者は身体的・精神的疲労感を感じ、また自  
らも身体疾患を持ちながら介護を続けていた。患者と  
介護者が高齢化する一方で、介護者が「娘・息子」に  
代替わりしている家族もあらわれており、抱える課題、  
ニーズが変化している可能性も推測され、「総合的な  
サポート」が必要である。

## 3. データベース化と疫学的検討

データベースは、2009年度を受診者870人を追加し、

1992～2009年度の18年間の全受診者が含まれ、実人数2,858人、延べ人数18,594人となった。データ内容の項目数は266項目（介護関連の72項目を含む）であった。今年度はデータベースを基にした検討がいくつかなされた。さらに、1988～1991年度のデータ、延べ4,242件についてデータベースに追加した。

データベースを活用した若年発症スモンに関する検討（久留）では、10歳未満での発症患者群では発症時の視力障害が強く、現時点においても後遺症として残存していたが、最重症時の歩行は重症度に差はなかった。またこの群は錐体路障害が強かったが、感覚障害は軽度であった。一方、現在の歩行、起立位、全体の障害は成人発症群の方が重症であった。成人発症群は診察時年齢も高く加齢の影響も関与していると考えられた。

SMON患者におけるパーキンソン病の発症率の検討は、1992～2007年度における全国SMON患者現状調査票データベースから、パーキンソン症候を有するSMON患者（男性23人、女性87人；計110人）を抽出し、1997年和歌山県におけるpopulation based studyから得た年齢別性別発症頻度を基に期待値を外挿して発症頻度を比較検討した。その結果、確定8例（女性のみ）、疑い6例（男性1、女性5例）の合計14例で、期待患者数は6.7人より有意に高値であり、とくに女性の期待患者数は3.3人で有意に高値を示した。女性スモン患者でのパーキンソン病発症率が高いことが明らかになったが、性差や高齢化の影響など、今後更にprospective studyによりcase assessmentの精度をあげて検討する必要がある。

#### 4. Clioquinol（キノホルム）の神経毒性の検討

スモン発症機構を解明するための、Clioquinolの神経毒性についての基礎的検討では、平成20・21年度はclioquinolの分子レベルでの神経障害の機序を明らかにする目的で、培養神経系細胞を用いてその細胞に発現するNGF受容体Trkを介したシグナル伝達について検討した。その結果、50nM濃度以上のclioquinolで濃度依存的にTrkの自己リン酸化の抑制が認められ、clioquinolによる神経毒性は、NGFのシグナル伝達系を抑制することにより発現している可能性が示唆された。さらにclioquinolによる神経死は

DNA断片化やDNA ladderingが認められることからアポトーシスによって起こることが示され、その神経毒性は生理的濃度の亜鉛により増強されることが示された。

平成22年度は、Clioquinolの神経毒性に対する、SMONの異常知覚に対して用いられているノイロトロピンの神経保護作用を培養神経細胞SH-SY5Yを用いて検討した。clioquinol濃度0.1 $\mu$ M～10 $\mu$ Mの濃度で培養すると、0.5 $\mu$ M～10 $\mu$ Mの間では濃度依存的に細胞死が認められた。clioquinol 10 $\mu$ Mにノイロトロピン10mNU/ml～1NU/mlを加えてSH-SY5Yを24時間培養すると、ノイロトロピンを加えない場合に比べて、約20%と有意な細胞死の抑制が認められた。この細胞死抑制効果は、real time PCRによる解析結果から、BDNFの発現を増加することによるものである可能性が示唆された。

また、網羅的解析により、キノホルムにより発現が低下する活性酸素産生酵素NOX4の下流で発現変動を示す遺伝子群が同定された。今後キノホルムによる細胞毒性に関与すると考えられる個々の遺伝子についてその発現変動の確認を行い、病態生理学的意義について解析を進める必要がある。

#### 5. 神経病理的検討

パーキンソン病に認知症状を合併した臨床診断DLB例の剖検では、中枢ではLewy小体に関連した高度の病変（DLB）がみられる一方、SMONに固有と考えられる病変は視神経を除き明らかでなかった。視神経では中心部に陳旧性の軸索脱落が見られ、脱髄性の要素は明らかでなく、発病後44年経過した視神経軸索の脱落后遺状態と考えられた。末梢神経系では、後根・交感神経節とも活動性病変は指摘できず、脊髄後根と後索の明らかな軸索脱落が見られたことから後根神経節細胞および髄内上向軸索の変性後遺状態と考えられた。中枢・末梢とも遠位優位の感覚神経軸索脱落が見られ、特に末梢神経においては再生性の機転に乏しいと考えられた。

長期経過スモン症例の脊髄病変、特に側索および後索変性については後索変性の優位、すなわち後根神経節変性および髄内上向軸索変性の後遺が重大であることが知られている。長期経過例でのアルツハイマー病

(AD) 病変については4例で検討され、スモンでは NFT や老人斑などの AD 病変が軽度である可能性の指摘もされた。

また、脊髄の MRI にて後索変性が検討され、スモンと銅代謝障害における神経症例との類似性があり、キノホルムに金属キレート作用があることが指摘された。

#### 6. 臨床的検討

スモン患者における血管危険因子と酸化ストレスマーカーの検討では、血漿中のマロンジアルデヒド (MDA) 濃度は、年齢と正の相関、BMI と負の相関を認めた。腹囲と有意な相関はみられなかったが、腹囲が大きい群 (男性  $\geq 85\text{cm}$ 、女性  $\geq 90\text{cm}$ ) で MDA 濃度が高い傾向がみられた。高血圧、糖尿病、脂質異常症との関連は認められなかった。

スモン患者の視覚路の MRI による検討では、スモン患者の応用的 ADL および主観的 QOL は健常コントロールより低下しており、また、スモン患者は視力障害が強いほど MRI 画像上視神経の委縮、特に著しい視索の委縮を認めるが、視放線には明らかな異常はなかった。一方、基本的 ADL、応用的 ADL、主観的 QOL は視力障害が強いほど低下傾向であった。

スモンの主症状である自律神経障害の病変と病態機序は十分に明らかにされてはいない。スモン患者における心拍変動のスペクトル解析、自律神経系と密接な関係にある心循環系液性因子〔血中ノルアドレナリン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、レニン活性、脳性利尿ペプチド (BNP)〕および消化管運動機能に関連する消化管ペプチド〔glucagon-like peptide (GLP)-1 と GLP-2〕の血中濃度の測定を行った。スモン患者では心拍変動に異常は見られなかったが、血中ノルアドレナリンおよび BNP の高値、血中 GLP-1 の高値がみられた。以上の結果は、スモンでは交感神経機能の低下は目立たず、むしろ機能亢進している可能性が示唆された。また、GLP-1 の高値は、スモンの消化管運動機能異常を反映していると考えられた。定量的軸索反射性発汗試験 (Quantitative sudomotor axon reflex test, QSART) による発汗機能の評価では、スモン患者4例中3例で下腿・足背とも節後性の発汗運動神経 (sudomotor) 機能障害が推察さ

れ、下肢の異常感覚に自律神経系の障害もかかわっている可能性も考えられた。

パーキンソニズムを呈する SMON 患者における MIBG 心筋シンチグラム検査の検討では、パーキンソニズムのない6例と比較して有意に低下していた。PD 合併例では、パーキンソン症状が軽い割に H/M が低値を示す症例も見られ、過去のキノホルム暴露による交感神経系への影響を検討する必要が考えられた。

#### 7. 精神徴候

スモン患者における抑うつ状態を、日本版自己評価式抑うつ性尺度 (SDS) を用いて他の神経難病患者、対照の健常老人との比較検討を行った。スモンは、SDS で示される抑うつ状態が最も高いことが認められた。また、抑うつ状態像因子の【日内変動 (朝方の気分不良)】【希望のなさ (将来への希望のなさ)】において、他の神経難病より有意に高かった。スモンは、神経難病の中でも特にメンタルケアが必要とされる疾患であると考えられた。

身体的および精神的疲労感に関する調査において、疲労項目間では、自覚的精力減退と、休息が必要、何かを始める苦勞、続けることが困難、自覚的エネルギー欠如、集中することの困難感などの間で有意な関連を認めた。居住環境・身体状況の項目間では、居住環境と運動能力、外出の程度、視力、尿失禁、転倒、特定疾患の申請状況の間で有意な関連があり、生理的疲労感と精神的疲労感には関連性があり、居住環境と身体状況、疲労感との関連性が認められた。

スモン患者のうつ病への支援として、患者が入院の上、医師、看護師、臨床心理士、理学療法士等の多方面からのアプローチを試みた結果、患者個人の背景に様々な問題点が発見された。うつ病の要因は多岐にわたっており、患者個人にそった支援が必要であり、入院による多方面からのアプローチは有用であると考えられた。

#### 8. 運動障害とリハビリテーション

スモン患者の機能予後としての歩行能力に関する検討を、1992年度から2008年度の検診データベースを用いて行った。従来、スモンの障害度は、発症時はキノホルムの投与量に関係し、年齢は関与しないことが明らかにされている。しかし罹病期間21年 (1992年)

以後のデータでは、歩行能力は年齢に関連し、高齢ほど歩行能力が悪い者が多かった。同じ年齢で比較すると罹病期間が異なっても、歩行能力の程度に差はなかった。このことからスモン集団において経年的に歩行能力の悪い者が増加しているのは、スモンの悪化ではなく、加齢そのものや合併症が加わっているためと考えられる。さらに、年齢以外の歩行能力悪化に関連する要因を明らかにするため、縦断的解析を行った。1992-1994年時に歩行可能であったスモン患者1202名は、1から17年の経過で264名が歩行不能となった。生存分析と多変量解析の結果、歩行悪化の予後因子は、年齢（65歳以上）、高・中等度下肢筋力低下、高度下肢振動覚障害、脊椎疾患の合併であった。以上から、現時点で歩行可能な場合でも、振動覚障害や筋力低下の症状が重いの方が、加齢や脊椎疾患の合併如何にかかわらず歩行不能になりやすいことが予想される。スモンの後遺症を有する者が歩行不能にならないためには、下肢筋力改善と脊椎疾患の治療、適切なリハビリテーションが必要である。

スモン患者の下肢障害と大腿骨頸部骨折との関係を3,278人の1988～2007年間の検診票より大腿骨頸部骨折患者を抽出し、日本人全体での骨折年齢と比較した。208人6.7%に230回の大腿骨頸部骨折がみられ、男女比は23:187であった。年齢階層別発症頻度は、スモン女性は60歳代までは日本人全体の2～3倍、男性は50歳代までで4.8倍以上と低年齢で高頻度であった。大腿骨頸部骨折スモン患者と非骨折スモン患者との比較では、歩行能力は維持されているが、深部覚障害があり、痙縮が軽度かなくて下肢支持機能が乏しい人に多かった。また、高齢群ほど、大腿骨頸部骨折後に移動能力、ADL、療養状況が悪い比率が高く、スモンにおいては大腿骨頸部骨折の原因となるリハビリテーションや転倒予防が必要と考えられた。

スモン患者における基本移動動作を平成13年から22年にわたり、1) 移動動作能力の測定、2) 機能障害が高度となった患者のQOL評価、3) 自己チェックリストによる転倒予防への対策、についての研究を行い、患者の総合的な機能維持に向けての取組みを行った。基本移動動作の継続計測では、患者の高齢化は進んでいるが運動能力が維持されている例では必ずしも

加齢変化が前景とはならない例があったが、患者全体でも抗重力筋の力を要する運動能力の低下が目立った。スモン患者個人の運動能力の経年変化では年齢とともに有意に運動能力が低下しつつも、患者の中には、転倒・骨折の経験を経ても運動能力の回復を見ている例があった。運動能力の維持には、転倒の予防とともに適切なリハビリ、日常の注意が特に重要と考えられた。

平成17年度から22年度までの検診に於いてバランス評価を行った結果、検診に参加したスモン患者の半数は転倒リスクありと判断され、スモン患者は一般集団に比べ転倒のリスクは明らかに高い。しかしながらバランス能力は加齢とともに悪化するのではなく、年単位で変動すること、しかも静的バランスと動的バランスは独立して変動することが明らかになった。また、バランス評価が転倒リスクなしからありに変化した翌年には転倒イベントが生じる例が確認できたことから、バランス評価が転倒リスクの評価、転倒予防指導に利用できることが明らかになった。特に歩行速度が速く安定した例では、歩行速度の経年変化がほとんど見られないことから、スモン検診時のバランス評価が必要であると考えられた。

#### 9. スモンの風化

スモンについての認知度の検討は、医療系学生、検診参加者、および国立病院機構病院看護師を対象としたアンケート調査が行われた。医療系学生の認識度はほぼ皆無であったが、検診への参加や、スモン患者入院病棟の看護師の認識度は高くなっていった。スモンに対する教育と同時に、検診などを通じた臨床体験が重要と考えられた。今後、医療の進歩に伴い新たな医原性疾患が出現する可能性も考えられ、スモンの経緯を知ることは、医療従事者の知識として重要なことと思われ、風化防止・啓発の必要性を痛感された。

#### 10. 広報

広報とスモンの風化対策として毎年度講演会を班員を対象にしたワークショップとスモン患者と医療福祉従事者対象に行った市民公開講座『スモンの集い』を催した。

ワークショップは毎年7月に名古屋市で開催し、70～80人の出席があった。平成20年度は、世代交代してスモンの臨床経験が乏しい班員が増加したことか

ら、スモンの早期像や歴史について、1960年から70年代にかけてスモンに取り組みました先生たちに講演していただいた。21年度は、スモンのリハビリテーションと転倒予防をテーマとし、22年度は「うつ」および「認知症」をテーマにして行った。

市民公開講座『スモンの集い』は毎年10月ないしは11月に、平成20年度は福岡市、21年度は東京都、22年度は札幌市と開催場所を変えて行い、150人前後の出席があった。患者側および班側からのスモン患者の現状、リハビリテーションと療養などをメインテーマに行っている。特別企画として、平成21年度は、武藤芳照東京大学教育学部長の『転ばぬ先の杖』、岡野榮之慶應義塾大学教授の『iPS細胞による神経再生戦略』の講演をいただいた。平成22年度は北海道スモンの会」作成のDVD『薬害スモン被害者の叫び?私達は健康な体で生きたかった』が放映され、スモン発症時から今日に至るまでの、悲惨な病状や闘病の様子が、出席者に感銘を与えた。

例年ワークショップ、および『スモンの集い』の講演集は夫々冊子にまとめて、スモンの啓発や風化防止に供する。『スモンの集い』記録冊子は、スモン患者、患者団体、行政機関に計1000部を配布している。

また、スモン患者の運動能力維持と自発痛や異常知覚緩和を意図して、『スモン患者さんのための体操とマッサージ』のDVDと冊子を作成した。今後、把握しているスモン患者全員に配布を予定している

#### D. 考察

スモンは、1950年代から70年にかけて、わが国で多発した神経疾患であり、整腸剤キノホルムが原因の薬害と判明してから、訴訟となり、司法解決が図られ、患者の救済と恒久対策が国の責務となった。診断基準は、同剤の服用歴と、腹部症状が先行する亜急性発症の感覚・運動障害、それに視神経障害を伴いうることが基本であり、以降、それに準拠している。

1970年のキノホルム禁止後、新規発症患者は殆どないが、40年を経て患者は高齢化し、スモン本来の症状に加えて、それに起因する身体症状、あるいは高齢化により、医学状況は悪化している。今年度、「スモンに関する調査研究班」による検診を受けたスモン

患者の、平成22年度検診における平均年齢は76.7歳となり、65歳以上の高齢者は90%であり、とりわけ85歳以上は19%を占め、21年度より平均年齢は0.6歳、85歳以上は約2%増加している。ADLやQOLに関連性の強い歩行能力をみると、歩行不能や介助・杖歩行の患者の割合は、56.3%であるADL指標のBarthel Indexが75点以下は3分の一に及び、障害が極めて重症ないしは重症とされているのも、ほぼ同数であった。患者の障害要因はスモン単独とするものは少なく、スモン+合併症ないしはスモン+加齢が併せて70%を占めるようになって来ており、その合併症も高齢化との関連性が強い。

療養状況は長期に施設入所する人が増えてきているが、一方で高齢の独居スモン患者が24%におよび、重症以上の障害度が30%を占める実態が明らかにされた。高齢化による医療および介護の対策が必要である。

介護・福祉の検討では、介護保険の申請率は45.7%であり、この率を、22年度初頭の薬害救済基金受給者数2,071人と、それ以外の当班での検診受けているスモン患者165人を併せた数2,236人から推定すると、要支援が1と2を併わせて290人、要介護度1と2は併せて438人、要介護3以上は284人となる。非受診者にやや重症者が多い可能性を考慮すると、この数字より若干多いと思われる。平成21年4月の判定基準変更により、同年度の要介護認定は前年度に比べて軽度化した。しかし、異常感覚などの主観的QOL障害の考慮などで、平成22年度の判定基準の再変更である程度改正されたように見えた。しかし、スモン患者の判定への不満は改善されていない。患者からの要望の多い、福祉器具についての調査では、各種制度の利用率は44.5%に留まっており、利用に当たっても、福祉用具を使用するスモン患者の多くが、制度上の問題をあげていた。福祉用具の導入にあたっては、様々な要因が背景にあるため、個別的な状況が高いと考えられ、ニーズ調整を行うためには、福祉用具に精通した専門家の支援が必要と考えられた。

スモン患者の検診は、昭和63(1988)年度より全国的に組織的に行われており、それ以前より一部の地域で継続的になされていた。したがって、同一疾患

者集団の臨床的・社会医学的記録として貴重なものであり、そのデータベース化を継続している。今年度はそのデータベースを基にした検討が、若年発症スモン、独居スモン患者、歩行能力、スモンとパーキンソン病の合併率、幸福度などの検討で行われた。今後、データベースを用いて、さらに縦断的、多面的検討を行い、スモンの障害について明らかにし、本症の恒久対策や障害者一般の対策に利することを期したい。

データベース解析では、ADL、生活機能と生活満足度の経年的な悪化傾向、および、ADLと生活機能の項目別の15年間での低下傾向が観察された。また、日常生活満足度（SDL）評価表を用いた全国調査においては、体の健康への不満が強いことが明らかにされ、うつなどの精神症状とも併せて、支援が必要である。

スモン患者のADL低下の主要要因は歩行能力の低下であり、バランス機能障害がその歩行能力障害の原因となっている。データベースの比例ハザード分析により、歩行悪化に関連する要因は、年齢、中等度の下肢筋力低下、高度の下肢振動覚障害であった。運動能力の経時的検討では、運動項目別では抗重力筋を主に用いる膝立ち上がり動作の障害が年齢とともに顕著となっており、歩行能力を維持するには下肢筋力低下の予防や、持続的なリハビリテーションが重要である。そのような見地から、最終の22年度は、運動能力維持と自発痛や異常知覚緩和を意図して、『スモン患者さんのための体操とマッサージ』DVDと冊子を作成し、今後、把握しているスモン患者全員に配布を予定している。

本症の主要徴候の一つである、異常感覚に対するアプローチは、今年度は低調であったが、その訴えの急速な増悪、あるいは軽減は、精神徴候や認知症の発症や変化と連動している可能性が指摘された。異常感覚に対しては、歴史的に様々な取り組みがされてきており、従来は亢奮膜電位安定剤、ノイロトロピン、クロナゼパムなどの効果が言われてきたが、決定的なものはない。近年、神経伝達部に作用して神経性疼痛を緩和するプレガバリンなどが開発されており、本症での使用が考慮されてもよい。

スモンの原因が疫学的研究および動物実験からClioquinol（キノホルム）であるのは明らかだが、詳

細なメカニズムについては未解明なままである。培養細胞を用いた研究では、アポトーシス、酸化ストレスなどのメカニズムが検討された。また、clioquinolによる神経細胞障害が、本症の治療薬として承認されているノイロトロピンで軽減される可能性が示された。Clioquinolはキレート作用や細胞障害性から、抗認知症剤や抗腫瘍剤の可能性が考えられており、その意味で、スモンと神経細胞障害との関連性は必要である。

病理例の検討では、キノホルム薬害当初の後遺症である、視神経と脊髄病変のほか、NFTや老人斑などの認知症に関連する老年性変化が通常より軽く、キノホルム摂取が関与している可能性が必ずしも否定できなかった。また、パーキンソン病の発病頻度調査においても、スモン患者、特に女性では発症率が一般人口より極めて高いことが判明した。今後、更にprospective studyによりcase assessmentの精度をあげて検討する必要が考えられた。

キノホルム薬害のスモンは戦後日本の医療や薬事行政に大きな影響をもたらしたが、キノホルム禁止後年月が経ち、本症についての知識が希薄化し、風化が問題となっている。医学部や医療系大学を含めて、医療関係者の教育や啓発の必要性がある。今後も『スモンの集い』やその講演録冊子、各種DVDなど配布の活動など、スモンと薬害防止の啓発を継続していく。

## E. 結論

スモン患者はスモン本来の症状に加え、それによる併発症状、高齢化などにより、医学的・社会的状況が悪化しており、さらなる療養支援が必要である。

## II. 分担研究報告

---

---

## 北海道地区のスモン検診の総括

藤木 直人（国立病院機構北海道医療センター神経内科）  
田代 淳（国立病院機構北海道医療センター神経内科）  
矢部 一郎（北海道大学医学研究科神経内科学）  
佐藤 和則（北海道大学医学研究科神経内科学）  
佐々木秀直（北海道大学医学研究科神経内科学）  
森若 文雄（北海道医療大学心理学部言語聴覚療法学科）  
津坂 和文（釧路労災病院神経内科）  
高橋 光彦（北海道大学大学院保健科学研究院）  
山口 亮（北海道保健福祉部健康安全局）  
松本 昭久（溪仁会定山溪病院神経内科）  
田島 康敬（市立札幌病院神経内科）  
水戸 泰則（市立札幌病院神経内科）  
箭原 修（国立病院機構旭川医療センター神経内科）  
丸尾 泰則（市立函館病院神経内科）  
橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）

### 研究要旨

北海道では北海道スモンの会と地域保健所の協力で毎年スモン検診を実施してきた。平成20年からの3年間の検診期間中に北海道のスモン患者数は101名から82名へと減少した。検診受診者は平成20年が88名、21年が82名、22年が75名で、検診率はそれぞれ87%、87%、91%である。平成22年の75名の検診場所での内訳は病院受診検診が32名、集団検診が26名、訪問検診が17名（入院・入所中の病院・施設：10名、在宅：7名）である。平成17年以降、療養型病院や介護施設への入院・入所患者が増加し続けていた<sup>1,2,3)</sup>が、平成22年は死亡患者が多く、21年の22名から10名と大幅に減少した。平成21年、22年と続けて、病院・集団検診群と訪問検診群とで検診結果の比較を行った。訪問検診群では病院・集団検診群と比べて高齢者・歩行不能例が多く、重症度はほとんどが重度以上であった。Barthel indexも訪問検診群では極めて低い例が多かった。スモン患者の全体像の把握のために訪問検診を継続していくことが重要であることが改めて確認された。

### A. 研究目的

平成20年から22年の北海道地区スモン検診の結果から、スモン患者の現況を明らかにする。また、病院・集団検診群と訪問検診群とで検診結果の比較を行って訪問検診の意義を確認する。

### B. 研究方法

北海道内在住のスモン患者を対象に「スモン現状調査個人表」に基づいて問診と診察を実施した。道内の基幹病院への受診が可能な患者には研究班員または協力研究者が常勤あるいは非常勤の病院で検診を行った。また北海道スモンの会と地域保健所の協力により、ス



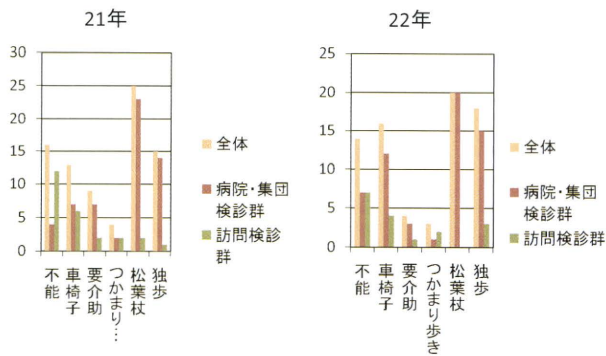


図4 歩行障害

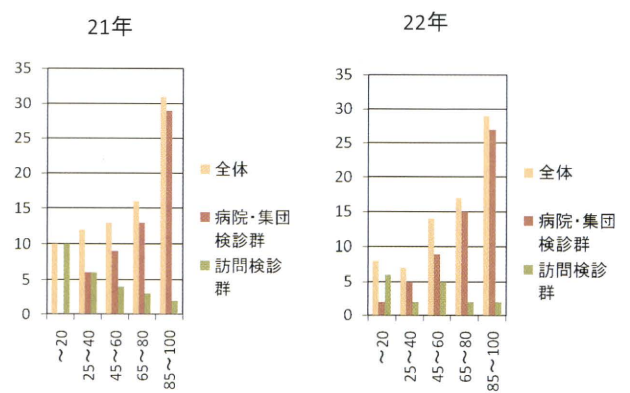


図6 Barthel Index の比較

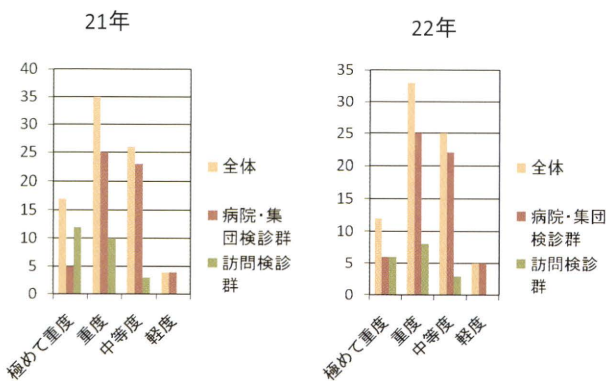


図5 診察時の重症度

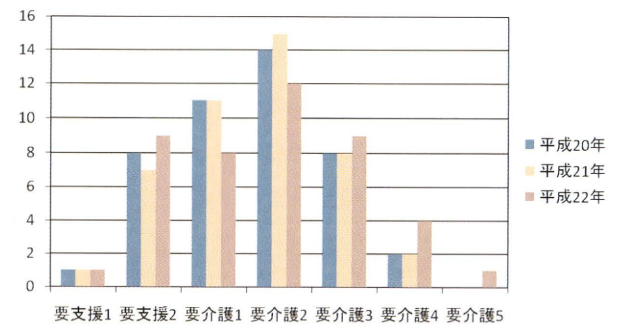


図7 介護区分の3年間の比較

が21年：12名（48.0%）、22年：6名（35.3%）、重度が21年：10名（40.0%）、22年：8名（47.1%）と大半が重度以上であった（図5）。

Barthel Indexについては、両年度ともに全体および病院・集団検診群では85点以上が最も多く、65-80点がこれに次ぐが、病院・集団検診群では40点以下が21年：6名（7.3%）22年：7名（9.3%）であるのに対して訪問検診群では21年：16名（64.0%）22年：8名（47.0%）が40点以下であり、訪問検診群での顕著なADL低下が示された（図6）。

介護保険の認定を受けているのは、22年は75名中44名で要支援1が1名、要支援2が9名、要介護1が8名、要介護2が12名、要介護3が9名、要介護4が4名、要介護5が1名であった。訪問検診群では病院・集団検診群と比較して要介護2が少なく、要介護4が多かったが、あまり一定した傾向は見られなかった。44名の認定区分を20年および21年と比較すると要支援2が若干増加した一方で要介護4,5も増加していたが、全般的にはほぼ同様の傾向であった（図7）。

#### D. 考察

北海道では昭和56年度からスモン検診が開始され、北海道スモンの会の全面的な協力により90%前後の検診率を維持してきた。訪問検診も初期から実施されている。北海道では広域に患者が点在しており、地理的な問題で集団検診に参加できない患者の自宅を訪問することが初期には多かったと思われるが、平成に入ってからスモン患者の高齢化と重症化が進行し、平成14年以降、都市部での長期入院患者、施設入所患者に対する訪問検診が増加してきた<sup>1,2,3)</sup>。平成22年は死亡患者が多く、これにより長期入院患者、施設入所患者への訪問検診数が平成14年以降初めて減少した。

平成21年に病院受診検診および集団検診群と訪問検診群とに分けて検診結果の解析を行ったが、平成22年は訪問検診群で病院・施設入院中の患者が大幅に減少した一方で在宅訪問検診が3名から7名と増加したことにより訪問検診群の構成がかなり変化したと考えられたため、再度21年と同様の検討を行った。

結果は先に示した通りであり、訪問検診群では高齢