

図1 視力障害

未受診群の方が全盲の比率が高い

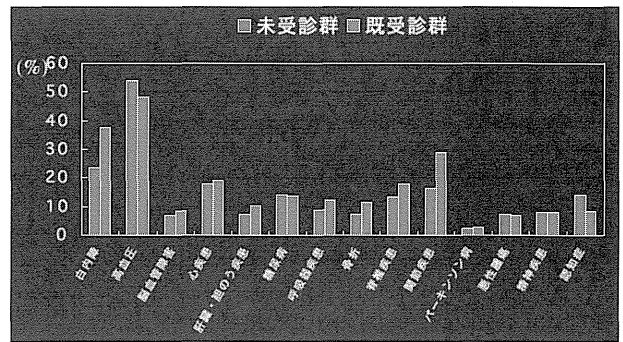


図3 合併症

白内障、関節疾患が既受診群で多く、認知症は未受診群で多かった

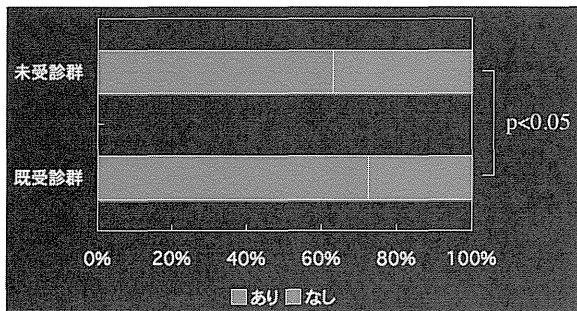


図2 消化器症状

既受診群の方が消化器症状を持つ比率が高い

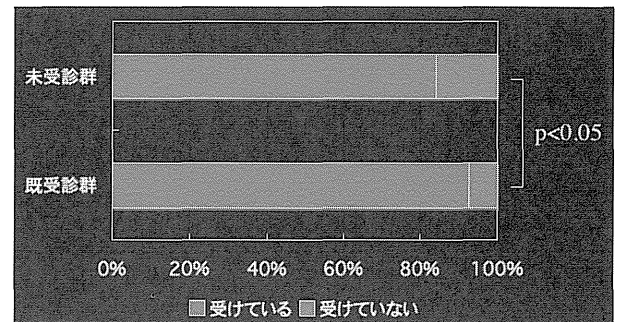


図4 現在の治療状況

医療機関への受診状況は既受診群の方が高い

日常生活動作、生活の満足度、転倒傾向は両群間で有意な差はなかった。介護状況は、未受診群で「介護を必要としない」の比率が高かった ($p < 0.05$, 図5)。受診しない理由は'なおらない'が多く、以下 '他の機関へ'、'案内がない'、'会場が遠い'、'付き添いが無い'、'他病状のため' などであった。今後の検診希望については、既受診群の71.2%、未受診群の29.9%が受けたいと回答した。

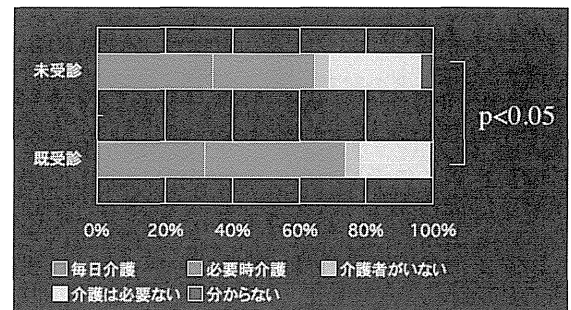


図5 介護状況

未受診群で「介護を必要としない」の比率が高かった

D. 考察

当班会議は恒久対策の一環としてスモン患者の検診を行ってきた。理想的には全患者を対象に実施することが望ましいが、実際には検診は約半数にとどまっているのが現状である。それでは検診を受けないあるいは受けられない群はどのような患者であり、いかなる理由で検診に至っていないのか以前より問題となっていた。われわれは平成21年度に過去3年間に一度も検診を受けていない患者を対象にアンケートを行った。その前年度の検診結果と比較したところ、年齢、性別はほぼ同じであるが、症状は視力、歩行障害ともに重症であり、療養状況は長期入所・入院が多く、

一日の生活は活動度が低く、生活満足度も低いということが明らかとなった。一方、今回の調査は未受診群のみを対象とするのではなく、把握している全患者を対象に実施し、得られた結果を既受診、未受診の二群間で比較した。その結果、未受診群は既受診群に比べて全盲の比率、認知症の合併が高いが、その一方で医療機関へ受診していない比率、介護を必要としない比率も高かった。療養状況として長期入所・入院が未受診群で高い傾向があったが、21年度調査で差がみられた歩行障害、一日の生活（活動度）、生活満足度に関しては差がみられなかった。両者の結果の差はこの4

年間の変化をある程度反映したものと考えられる。

今回の結果からは、未受診群のなかには視力障害や認知症のために検診を受けたくても受けることのできない重症患者と、医療や介護の必要がなく検診を受けるまでもないとする軽症患者とが混在しているものと推測される。

検診を受けない理由としては、(検診を受けても)病気はなおらない、他の医療機関で診てもらっているから(スモン検診まで受ける必要は無い)が上位を占めた。'案内がない' '会場が遠い' '付き添いが無い'などの検診を受けたくとも支障があって受けられないとする意見もみられた。

検診への要望を記す自由解答欄には、これからも検診を継続してほしいという支持の意見がある一方で、検診の方法や意義そのものを疑問視する意見やスモンの認知度が低いことに対する不満、シビレや便通異常に悩まされている実状、今後の治療法の開発への期待など様々な意見が寄せられた。

今後の対策としては、集団検診を受けることが難しい超高齢者、施設入所者、重症者に対しては、訪問検診を充実拡大させるとともに、アンケートや電話調査などによる実態の把握も継続して行っていくべきである。また、検診の意義が患者に十分に理解されていない面もあり、検診を受けることの利点や必要性について説明していくことが重要であると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 小長谷正明ら：平成 20 年度の全国スモン検診結果。厚生労働科学研究費補助金（難治疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成 20 年度総括・分担研究報告書。p17-20, 2009

スモン患者検診データベースの追加・更新と解析

—— 2012年度と過去データの追加および生活満足度と家族構成の解析 ——

橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部）

亀井 哲也（藤田保健衛生大学医療科学部）

川戸美由紀（藤田保健衛生大学医学部）

世古 留美（藤田保健衛生大学医療科学部）

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）

研究要旨

スモン患者検診データベースについて、1988～2011年度データに2012年度と過去（1977～1987年度で延べ人数3,984人）のデータを追加して更新した。データベース全体では、延べ人数29,016人と実人数3,789人となった。データベースの解析結果より、ADL、生活機能、生活満足度と家族構成の関連性を検討した。

A. 研究目的

全国のスモン患者を対象として、毎年、スモン患者検診が実施されている。スモン患者の現状と動向を正確に把握する上で、スモン患者検診データを適切な形で整備・保管するとともに、有効に活用することが重要である。これまで、スモン患者検診データベースについて、新しい年度のデータを追加して更新するとともに、その解析を検討してきた。

本年度は、1988～2011年度の24年間のスモン患者検診データベースに2012年度と過去（1977～1987年度）のデータを追加して更新した。また、データベースの解析として、スモン患者において、配偶者の死去に伴う家族構成の変化がADL、生活機能と生活満足度に与える影響を検討した。

B. 研究方法

1) データベースの追加・更新

1988～2011年度のスモン患者検診データベースにおいて、患者番号に基づいて2012年度と過去のデータを個人単位にリンケージして追加・更新した。対象項目としては、2012年度データでは「スモン現状調査個人票」のすべての項目（介護関連項目を含む）とし、

過去データではその一部の項目とした。なお、年度内の複数回受診では1回の受診結果のみをデータベースに含めた。データ解析・発表へ同意しなかった受診者では、受診したことのみを記録し、受診結果のすべてを含めなかった。

2) データベースの解析

1993～2012年のスモン患者検診の受診者の中で、初診時年齢が50～89歳で初診時に配偶者のあった1,086人（男性398人、女性688人）を解析対象とした。配偶者死亡ありの者では、配偶者死亡の前と後で最も近い2回の受診年度データを、配偶者死亡なしの者では、最新の2回の受診年度データを利用した。但し、前の受診時年齢が90歳以上の者、前後の受診年度間隔が6年以上の者は対象から除外した。

ADLはBarthel Index（食事などの10項目で0～100点）のスコア、生活機能は老研式活動能力指標（TMIG Index：買い物などの0～13点）のスコア、生活満足度は質問項目「あなたは生活に満足していますか」に対する回答（5肢選択で1～5点）のスコアを用いた。家族構成は、「一人暮らし」、「配偶者のみ」、「配偶者以外との同居」、「配偶者とそれ以外との同居」、「病院入院もしくは介護施設入所」の5つに分類した。

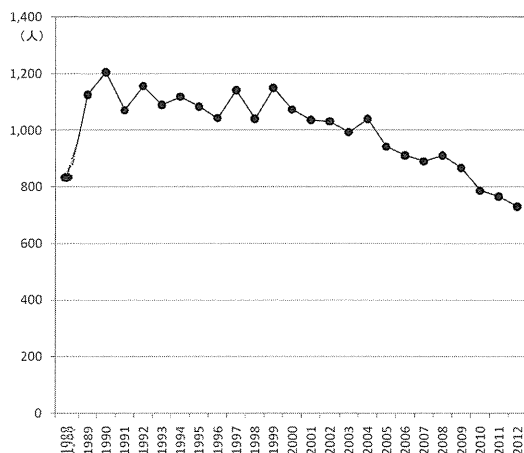


図1 年度別のスモン患者検診受診者数

表1 過去データとデータベースの延べ人数と実人数

	延べ人数	実人数
過去データ (1977~1987年度)	3,984	1,362
データベース (1988~2012年度)	25,032	3,366
データベース全体	29,016	3,789

表2 家族構成の変化

	合計	男性	女性
配偶者死亡なし	835	363	472
配偶者死亡後一人暮らししていない	135	23	112
配偶者死亡後一人暮らし	116	12	104

ADL、生活機能、生活満足度について、配偶者死亡の前後の差、および、配偶者死亡後の一人暮らしの有無による差を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けた(承認日:平成23年1月11日)。

C. 研究結果

1) データベースの追加・更新

年度別受診者の推移について図1に示した。2012年度の受診者数は730人であった。表1に、過去データとデータベースの延べ人数と実人数を示した。過去データでは、延べ人数は3,984人、実人数は1,362人であった。データベース全体では、延べ人数は29,016人、実人数は3,789人となった。

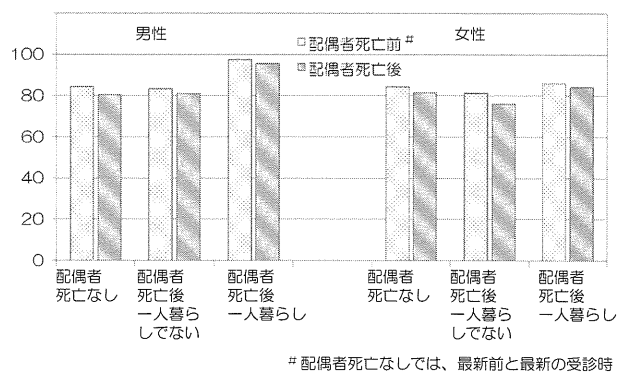


図2 家族構成の変化によるADLの違い

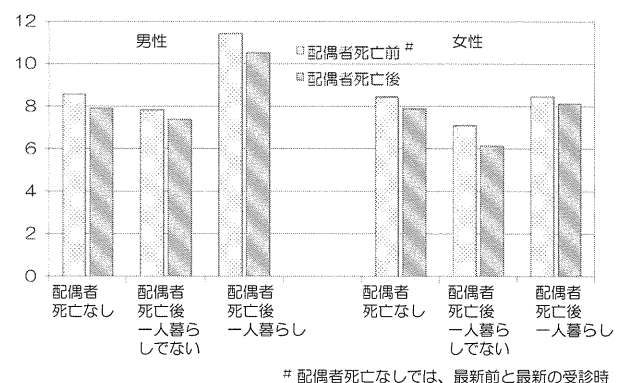


図3 家族構成の変化による生活機能の違い

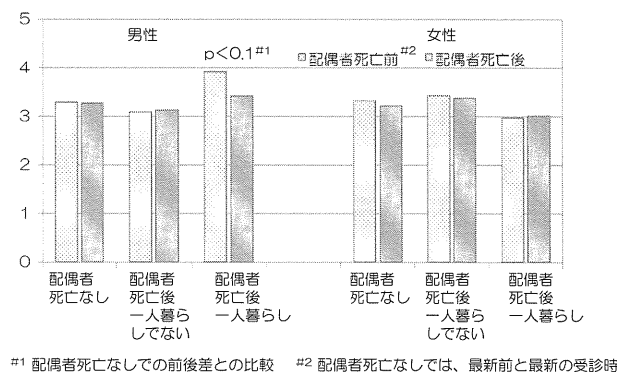


図4 家族構成の変化による生活満足度の違い

2) データベースの解析

配偶者死亡後の家族構成を表2に示した。解析対象者の中で配偶者の死亡ありは251人(男性35人、女性216人)であり、配偶者の死亡後に一人暮らしは116人(男性12人、女性104人)であった。ADL、生活機能と生活満足度について、男女ともに、配偶者死亡の前後差は配偶者死亡なしと比べて大きな違いを認めなかった。生活満足度については、男性で、配偶者死亡後の一人暮らしの者が低下傾向を示した。

家族構成の変化による ADL の違いについて図 2 に示した。男女ともに、配偶者死亡の前後差は配偶者死亡なしと比べて大きな違いを認めなかった。家族構成の変化による生活機能の違いについて図 3 に示した。男女ともに、配偶者死亡の前後差は配偶者死亡なしと比べて大きな違いを認めなかった。家族構成の変化による生活満足度の違いについて図 4 に示した。生活満足度について、配偶者死亡前後の差の平均値は、男性では、配偶者死亡なし-0.03 に対して、配偶者死亡後に一人暮らしが-0.50 であり、低下傾向 ($p < 0.1$) を示した。女性ではそのような傾向がみられなかった。

D. 考察

スモン患者検診の 2012 年度と過去のデータを追加して 1977~2012 年度の 36 年間のスモン患者検診データベースを完成した。このデータベースでは、個人ごとに各年度の検診データベースがリンクされているため、スモン患者における検診結果の経年変化を個人単位に解析することが可能である。過去のデータでは入力項目が限られているものの、データベースに過去の重要な記録が含まれた意義は大きいと考えられる。今後ともデータベースの維持管理と拡充を進めることが基礎となる。

ここ数年間、スモン患者の ADL、生活機能と生活満足度を研究課題に取り上げて、本データベースを解析してきた。その結果から、スモン患者では ADL、生活機能と生活満足度ともに経年的な低下が大きく、一般高齢者集団に比べて著しく低いことが示唆された。ここでは、データベースの解析の継続として、配偶者の死去に伴う家族構成の変化が ADL、生活機能と生活満足度に与える影響を検討した。ADL と生活機能について、男女ともに、配偶者死亡の前後差は配偶者死亡なしと比べて大きな違いを認めなかったが、生活満足度については、男性で配偶者死亡後の一人暮らしの者が低下傾向を示した。これは、生活満足度の経年的な低下に対して、家族構成の変化が関連することを示唆している。さらに詳しく解析・検討することが重要と考える。

E. 結論

スモン患者検診データベースについて、1988~2011 年度データに 2012 年度と過去のデータを追加して更新した。データベースの解析により、ADL、生活機能、生活満足度と家族構成の関連性を検討した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 亀井哲也、世古留美、川戸美由紀ほか. スモン患者における ADL、生活機能、生活満足度と配偶者の死亡. 日本公衆衛生雑誌, 60 (特別付録): 475, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 小長谷正明. 総括研究報告, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班・平成 24 年度総括・分担研究報告書, pp. 7-22, 2013.
- 2) 橋本修二, 亀井哲也, 川戸美由紀ほか. 総括研究報告, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班・平成 24 年度総括・分担研究報告書, pp. 102-105, 2013.
- 3) Kamei T, Hashimoto S, Kawado M, et al. Activities of daily living, functional capacity and life satisfaction of subacute myelo-optico-neuropathy patients in Japan. J Epidemiol 19: 28-33, 2009.
- 4) Kamei T, Hashimoto S, Kawado M, et al. Change in activities of daily living, functional capacity, and life satisfaction in Japanese patients with subacute myelo-optico-neuropathy. J Epidemiol 20: 433-438, 2010.

Clioquinol の神経細胞に対する影響—6

武藤多津郎（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

朝倉 邦彦（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

植田 晃広（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

石川 等真（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

引地 智加（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

島 さゆり（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

木澤真努香（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

松本慎二郎（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

伊藤 信二（藤田保健衛生大学脳神経内科学）

研究要旨

これまで我々は 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神経成長因子（NGF）高親和性受容体 Trk を介したシグナル伝達について検討した。その結果、clioquinol が濃度依存的に Trk のチロシン自己リン酸化反応を抑制し、その神経毒性は、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¹⁾。また clioquinol による神経細胞死はアポトーシスによって起こることが示され、caspase 3 の活性化が関与していることが示された。さらにその神経毒性は生理的濃度の亜鉛により増強されことも判明した。

本年度は培養神経細胞を用いて、clioquinol によるアポトーシスの経路を明らかにする目的で、ミトコンドリア障害、小胞体ストレス、デスリガンドの関与について検討した。その結果、我々が用いた神経成長因子（NGF）受容体（Trk）を高発現する培養神経系細胞では、clioquinol によるミトコンドリアの障害に伴う caspase 9 の活性化は認められなかった。また、小胞体ストレスを介した caspase 12 の活性化断片やデスリガンドとデスリセプターを介した caspase 8 の断片化も認められなかった。

A. 研究目的

clioquinol（キノホルム）の明確な神経障害機序については現在も明らかとなっていない。これまで我々は、神経成長因子（NGF）受容体（Trk）を高発現する培養神経系細胞を用いて clioquinol による神経細胞死は caspase 3 の断片化を介したアポトーシスの誘導によって起こり、低濃度の亜鉛によって強く増強される可能性を明らかにしてきた。今年度は、このアポトーシスがどのような経路で引き起こされているかを検討した。

B. 研究方法

ラット褐色細胞腫より樹立された PC12 細胞に NGF 高親和性受容体 Trk を高発現させた神経細胞株 PCT（Trk 高発現細胞）に、NGF を加えて 24 時間培養して突起を伸展させ、細胞を分化させた。この細胞に、clioquinol 1~10 μ M または clioquinol 1~10 μ M + 5 μ M の亜鉛を加えて培養し、0~6 時間後まで継時的にそれぞれ蛋白を抽出し、ウエスタンブロッティングを抗 caspase 12 抗体、抗 caspase 9 抗体、抗 caspase 8 抗体を用いて行った。

C. 研究結果

NGFにより分化したPCT細胞は、小胞体ストレスを介したcaspase 12の活性化を検討するため2種類の抗体を用いてウエスタンブロッティングを行ったが、caspase 12の活性化は認められなかった。ミトコンドリアを介した細胞死の可能性についても、caspase 9に対する複数の抗体でウエスタンブロッティングを行ったが、caspase 9の活性化は認められなかった。デスリガンドを介した細胞死の可能性についても抗caspase 8抗体を用いてウエスタンブロッティングを行ったが、caspase 8の活性化は認められなかった。

D. 考察

これまでの報告では、clioquinolはメラノーマ細胞に細胞死をきたし、その際にはミトコンドリアが障害されることが報告されているが²⁾、今回の検討でPCT細胞ではcaspase 9の活性化は認められず、ミトコンドリア障害によるアポトーシス誘導の可能性は低いと考えられた。また、小胞体ストレスやデスリガンドを介した経路に関しても、それらの経路の関与を積極的に示唆するデータは得られなかった。

E. 結論

これまでの研究結果より、PCT細胞clioquinolを加えてアポトーシスの合流点であるcaspase 3の活性化は認められるものの、caspase 8, 9, 12の活性化を示す証拠は得られなかった。白血病細胞および骨髄腫細胞で最近caspase 3の活性化を伴うhistone deacetylase抑制による新たなclioquinolによる細胞死機序が報告されており³⁾、PCT細胞においてもこのような経路が関与している可能性についての検討が今後重要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, Masuda H, Iwahara C, Niimi Y, Ueda A, Iwabuchi K, Mutoh T. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloradiculoneuropathy. *Neurology*. 82: 114-118, 2014.

- Mutoh T. Emergence of New Roles of Lipid Rafts in Neurological Disorders. *J. Neurol. Transl. Neurosci.* 1: 1003, 2013.
- 武藤多津郎 抗(中性)糖脂質抗体と辺縁系脳炎 *神経内科* 7: 348-53, 2013.
- 朝倉邦彦, 武藤多津郎 ウェゲナー肉芽腫症と神経合併症 *BRAIN and NERVE* 65: 1311-1317, 2013.

2. 学会発表

- 河村直樹, 植田晃広, 石川等真, 福井隆男, 廣田政古, 新美芳樹, 伊藤信二, 朝倉邦彦, 武藤多津郎, 小池春樹, 祖父江元. 皮膚症状を合併しステロイド治療が有効であった血管炎性ニューロパチーの1例 第31回日本神経治療学会総会; 東京, 2013.
- 朝倉邦彦, 引地智加, 福井隆男, 廣田政古, 植田晃広, 島さゆり, 伊藤信二, 武藤多津郎. 抗AQP4抗体によるアストロサイト障害の新規抑制法開発 第25回神経免疫学会学術集会; 下関, 2013年11月.
- 朝倉邦彦, 植田晃広, 河村直樹, 島さゆり, 新美芳樹, 武藤多津郎. 脂質ラフトを標的としたアストロサイト障害抑制 第54回日本神経学会学術大会; 東京, 2013年5月.
- 伊藤信二, 村手健一郎, 福井隆男, 廣田政古, 引地智加, 石川等真, 河村直樹, 島さゆり, 宮下忠行, 松本慎二郎, 新美芳樹, 植田晃広, 朝倉邦彦, 武藤多津郎. 多発性急性期脳梗塞症の臨床的特徴の解析 第54回日本神経学会学術大会; 東京, 2013年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Asakura K, Ueda A, Kawamura N, Ueda M, Mihara T, Mutoh T: Clioquinol inhibits NGF-induced Trk autophosphorylation and neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res.* 1301: 110-115, 2009.
- 2) Arbiser JL, Kraeft SK, van Leeuwen R, Hurwitz

SJ, Selig M, Dickersin GR, Flint A, Byers HR, Chen LB: Clioquinol-zinc chelate: a candidate causative agent of subacute myelo-optic neuropathy. *Mol. Med.* 4: 665-670, 1998.

3) Cao B, Li J, Zhu J, Shen M, Han K, Zhang Z, Yu Y, Wang Y, Wu D, Chen S, Sun A, Tang X, Zhao Y, Qiao C, Hou T, Mao X. The antiparasitic clioquinol induces apoptosis in leukemia and myeloma cells by inhibiting histone deacetylase activity. *J Biol. Chem.* 288: 34181-34189, 2013.

徳島県におけるスモン検診ならびに キノホルムの培養神経細胞に対する毒性機序の検討

三ツ井貴夫（国立病院機構徳島病院神経内科）
川村 和之（国立病院機構徳島病院神経内科）
乾 俊夫（国立病院機構徳島病院神経内科）
松家 豊（国立病院機構徳島病院整形外科）
植村 直子（国立病院機構徳島病院理学療法部）
中林 依未（国立病院機構徳島病院看護部）
安原真理子（国立病院機構徳島病院看護部）
原 万美子（国立病院機構徳島病院看護部）
芦和かおり（国立病院機構徳島病院看護部）
上田 裕子（国立病院機構徳島病院看護部）
佐藤 裕美（国立病院機構徳島病院看護部）
斎藤 泰憲（東部保健福祉局徳島保健所）

研究要旨

徳島県におけるスモン検診の結果を報告するとともに、キノホルム（一般名は clioquinol）の培養神経細胞に対する細胞毒性機序を検討した。例年通り集団検診、訪問検診そして外来での検診を行った。検診者数は 30 人、男性 10 人、女性 20 人（平均年齢はそれぞれ 78 歳、81 歳）であった。集団検診（21 人）、在宅訪問検診（6 人）、徳島病院外来（2 人）、そして入院（1 名）であった。本年度の検診を受けられた方の Barthel index はほぼ昨年度と同等であり、ADL の悪化が見られないことが確認できた。Clioquinol の神経細胞障害機序を活性酸素種の観点から、培養神経細胞株 SH-SY5Y をもちいて解析した。Clioquinol によって誘導された SH-SY5Y 細胞の細胞死は caspase 3 活性の増加を伴っていた。Clioquinol を添加すると、ウシ赤血球精製 SOD1 と SH-SY5Y 細胞の細胞質分画の SOD1 活性は濃度依存性に低下した。また、clioquinol 存在下で培養された SH-SY5Y 細胞では、細胞質 SOD1 活性の低下を認めた。すなわち、SH-SY5Y 細胞では clioquinol が SOD1 活性を直接阻害することが判明した。ウシ赤血球精製 SOD1 を同時に添加することによって、clioquinol によって誘導された SH-SY5Y 細胞の細胞死と活性酸素種の産生亢進のいずれもが抑制された。以上の結果から、clioquinol の神経細胞毒毒性には活性酸素種の産生亢進が関与し、その活性酸素種産生は clioquinol による SOD1 活性阻害によってもたらされることが示唆された。

A. 研究目的

徳島県下に在住のスモン患者について身体的、社会的な状況について、平成 25 年度の検診の結果を調査する。また、キノホルム（一般名は clioquinol）の培

養神経細胞に対する細胞毒性機序を、酸化ストレスの関与の観点から検討した。

B. 研究方法

検診：スモン現状調査個人票に従って徳島県下に在住のスモン症例について検診調査を行った。検診方法は、集団検診、在宅訪問検診、徳島病院外来での検診、そして入院患者の検診であった。集団検診は例年通り徳島市内の徳島保健所で行った。会議室に診察机、診察ベッドを3組用意した。身体計測用に電子身長・体重計、血圧計を用意した。検診従事者は医師、保健師、看護師、理学療法士ならびに保健師が参加し、調査個人票に従いスモン症例の身体所見、ADLおよび介護に関する現状調査、福祉相談、介護保険相談および理学療法指導などを行った。

キノホルムの培養神経細胞に対する毒性機序の検討：
 ① Clioquinol 50 μ M 存在下で培養神経細胞株 SH-SY5Y を8時間培養し、caspase 3 活性を EnzChek® Caspase-3 assay kit #2 (Molecular Probes, OR, USA) を用いて測定した。
 ② ウシ赤血球精製 SOD1 1 unit あるいは SH-SY5Y 細胞の細胞質分画に clioquinol を直接添加した後、cytochrome C 法を用いて SOD1 活性を測定した。Clioquinol 50 μ M 存在下で20時間培養した SH-SY5Y 細胞から調整した細胞質分画の SOD1 活性を cytochrome C 法を用いて測定した。Diethylthiocarbamate (DDC) 100 μ M 存在下で同時間培養した SH-SY5Y 細胞の細胞質分画 SOD1 活性を陽性コントロールとした。
 ③ SH-SY5Y 細胞に clioquinol とウシ赤血球精製 SOD1 を同時に添加・培養したのち、SH-SY5Y 細胞の cell viability と細胞質内活性酸素種を CellQuanti-Blue Cell Viability Assay Kit (Bio-Assay Systems, CA, USA), Cell Meter™ Fluorimetric Intracellular Total ROS Activity Assay Kit (AAT Bioquest, CA, USA) を用いて測定した。

C. 研究結果

検診：平成25年度の検診者数は30人、男性10人、女性20人（平均年齢はそれぞれ78歳、81歳）であった。集団検診（21人）、在宅訪問検診（6人）、徳島病院外来（2人）そして入院（1名）であった（図1）。平成24年、25年度と二年続けて検診を受けた29名の検診者では、Barthel index は18名で不変、1名で増加、10名で低下していた。増加した1名と低下した

検診受診者（合計）

	人数	平均	発症年齢	平均	罹病期間	平均
男	10	74~89	78	28~45	33	44~49
女	20	67~96	81	18~51	36	43~49
計	30	67~96	80	18~51	35	43~49

検診内訳

	男	女	計	平均年齢
集団検診	9	12	21	79
訪問検診	1	5	6	89
病院外来	0	2	2	64
入院	0	1	1	81

図1 平成25年度の検診受診者の内訳

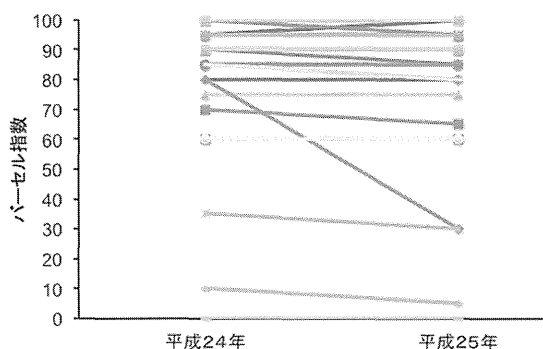


図2 日常生活動作における障害度の変化

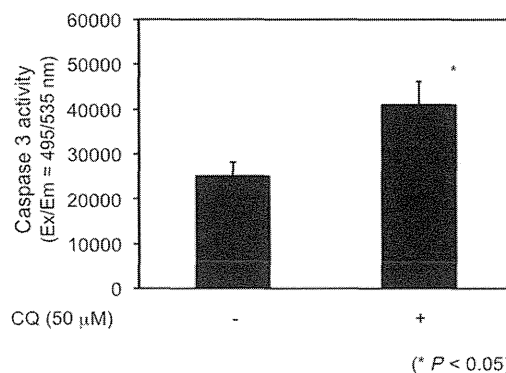


図3 Clioquinol 50 mM を添加8時間後の SH-SY5Y 細胞の caspase 3 活性

10名のうちの9名は5点の増減であった。低下を示した検診者の1名は、Barthel index が80点から30点に低下した。転倒による腰椎圧迫骨折が原因であった。

キノホルムの培養神経細胞に対する毒性機序の検討：
 ① Clioquinol 50 μ M を添加8時間後、caspase 3 活性は有意に増加した（図3）。
 ② ウシ赤血球精製 SOD1 と SH-SY5Y 細胞質分画の SOD1 活性は、ともに、直接添加された clioquinol の濃度依存性に低下した（図

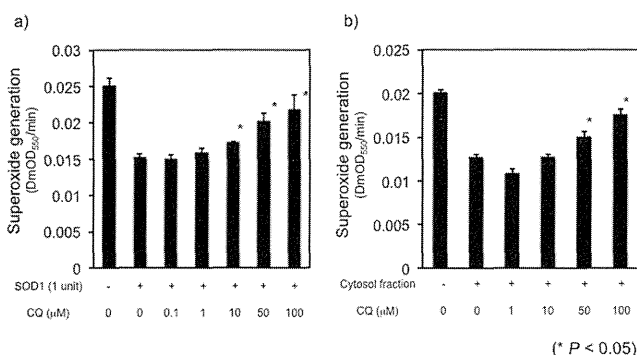


図4 Clioquinol を添加後の SOD1 活性 [a] ウシ赤血球精製 SOD1、b) SH-SY5Y 細胞質分画

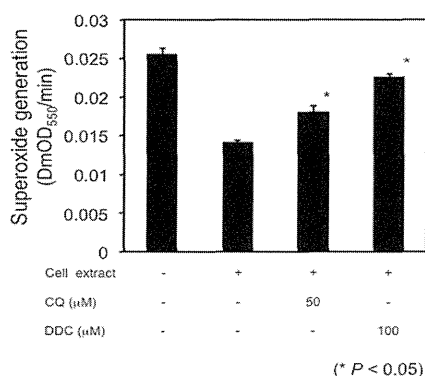


図5 clioquinol 50 μM を添加 20 時間後の SH-SY5Y 細胞の細胞質 SOD 活性

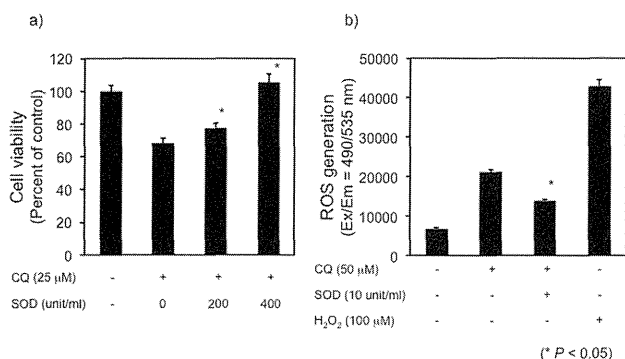


図6 Clioquinol とウシ赤血球精製 SOD1 を同時に添加・培養後の SH-SY5Y 細胞の cell viability (a) と活性酸素種産生 (b)

4). Clioquinol 50 μM の存在下で 20 時間培養された SH-SY5Y 細胞の細胞質 SOD1 活性は有意に低下していた (図 5)。③ウシ赤血球精製 SOD1 を clioquinol と同時に添加することで、非添加群と比較して、cell viability は有意に増加し、細胞質内活性酸素種は低下した (図 6)。

D. 考察

昭和 45 年 (1970 年) にキノホルム剤の販売が中止されてから 43 年が経過する。徳島県下におけるスモン症例の罹病期間は平均 45 年、受診者の平均年齢は 80 歳である。平成 24 年と平成 25 年度の比較では、多くの方 (29 名中 28 名) で Barthel index の変動は 5 点以下であり、日常生活動作における障害度に大きな変化を認めなかった。日常生活の障害度が悪化した方では、転倒の影響が考えられた。

Clioquinol は SMON の原因物質であり、脊髄、末梢神経、および視神経に亜急性障害を起こすことが知られているが、神経細胞障害の分子機序はなお明らかではない。一方、clioquinol は Cu, Zn および Fe など 2 価の金属イオンのキレート作用を持つことから、膜透過型亜鉛キレート試薬として使用されている。また、脳に β アミロイド蛋白 (Aβ) が沈着するアルツハイマー病では、clioquinol が Cu/Zn キレート作用により Aβ の沈着を抑制し、不溶化した Aβ を可溶化することから、その治療薬としても注目されている。

我々は「clioquinol は SOD1 活性を阻害することによって神経細胞毒性を発揮するのではないか？」との仮説をたて、clioquinol の神経細胞障害機序を活性酸素種の観点から解析している。昨年度は、①Clioquinol は濃度依存性に SH-SY5Y 細胞の細胞死を誘導すること、②Clioquinol によって誘導された細胞死は活性酸素種の産生亢進を伴っていることを報告した。本年度は、これらの結果より生じた「clioquinol はアポトーシスを誘導するのか」、「活性酸素種の産生亢進は神経細胞死の原因となりうるのか、あるいは結果であるのか」という新たな疑問に対する答えを導くために研究を進めた。まず、clioquinol 存在下で SH-SY5Y 細胞の caspase 3 活性が増加したことから、clioquinol によって誘導された細胞死はアポトーシスであることが判明した。次に、clioquinol を添加すると、ウシ赤血球精製 SOD1 と SH-SY5Y 細胞の細胞質分画の SOD1 活性はともに濃度依存性に低下した。Clioquinol 存在下で培養された SH-SY5Y 細胞においても、細胞質 SOD1 活性は低下した。すなわち、clioquinol が SOD1 活性を直接阻害することと、その阻害が培養細胞で実際に起こっていることが示唆された。最後に、ウシ赤血球

精製 SOD1 を同時に添加することで、clioquinol によって誘導される SH-SY5Y 細胞の細胞死と活性酸素種の産生亢進がともに抑制されたことから、clioquinol による SOD1 活性の阻害が神経細胞死の原因であることが判明した。

E. 結論

1. 平成 25 年度の検診者数は合計 30 人で、平成 24 年度に比べ 7 名減少していた。本年度の検診を受けた検診者の Barthel index は昨年度とほぼ同等であり、ADL の悪化は見られなかったことが確認できた。
2. 培養神経細胞 SH-SY5Y 細胞に対して、キノホルムは活性酸素種の産生を増大させることで細胞障害をきたすことが示唆された。その機序として、キノホルムによる SOD 活性の抑制が関与していると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Clioquinol の神経細胞に対する傷害作用 (1)

豊島 至 (国立病院機構あきた病院神経内科)

和田 千鶴 (国立病院機構あきた病院神経内科)

研究要旨

ニワトリ後根神経節の初代培養神経細胞で clioquinol の細胞傷害作用を検討した。20 μ M 程度の濃度での clioquinol での細胞死が確認された。これまでの検討に一致し、clioquinol の細胞傷害濃度は、培養細胞レベルでは細胞の種類によらないことが推定された。

A. 研究目的

これまで、Clioquinol はどのような培養細胞においても、20 μ M 以上で細胞傷害をきたすことを報告してきた。体細胞由来、神経細胞由来でほぼ同様の、細胞傷害濃度を示した。

今回は、神経細胞に対する傷害を、初代培養神経細胞で確認することを試みた。

B. 研究方法

受精鶏卵 17 日胚から後根神経節を取り出した。卵殻を消毒し、断頭後に腰仙部を切り出し、初め腹側から腎臓基質をのぞき腰髄神経を露出させた。ついで脊椎体を切除して脊髄腰膨大部も除き、後根神経節が椎弓に付着したまま切離した。椎弓を除いたのち (図 1)、0.5%トリプシンにいれ、30 分 37°C でインキュベートした。1 ml の Daigo T 培養液 20% ウシ胎子血清で細胞分離した。1 ml ピペットで 10 往復とした。培養液 6 ml に浮遊させ、Matrigel (Corning) で処理したカバーガラス底のプレートに散布した。100/mm² 程度の濃度とした。神経細胞体は大型で容易に神経節の間質細胞と見分けがつけられる。(図 2) GIT/20% FBS の培養液で 5% 炭酸ガスインキュベータで培養した。

C. 研究結果

24 時間後には神経細胞の一部から突起がでて軸索様となる。さらに 24 時間培養し (図 3、図 4)、これに対し、1, 5, 10, 15, 20, 35, 50 μ M の clioquinol in

DMSO を添加した。1 日、2 日、4 日後に培養液をフェノールレッド不含 Daigo T 培地にかえ観察すると、1–35 μ M の clioquinol 濃度のいずれでも神経細胞とその突起が見られたが 50 μ M では明らかでなかった (図 5)。細胞密度は 20 μ M 以上で明らかな減少が見られた。

連続的に clioquinol 50 μ M で神経細胞の変化を観察した。成長円錐では filopodia の剥離傾向が見られた (図 6)。神経細胞死はわずかに見られ、軸索は局所性に腫大しやがて分断した。神経細胞体は空胞化した。

E. 結論

ニワトリ後根神経節の初代培養神経細胞で、20 μ M 程度の濃度での clioquinol での細胞死が確認された。これまでの検討に一致し、clioquinol の細胞傷害濃度は、培養細胞レベルでは細胞の種類によらないことが推定された。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

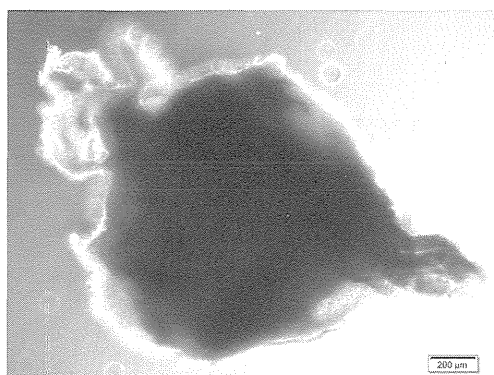


図1 後根神経節

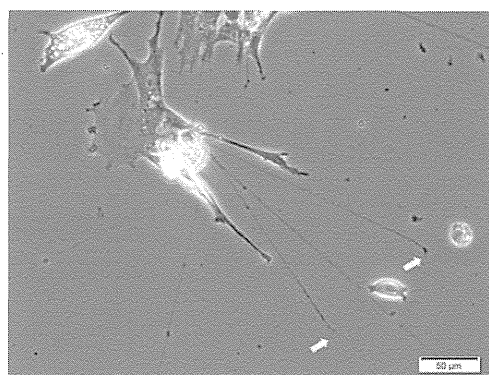


図4 成長円錐 (矢印)

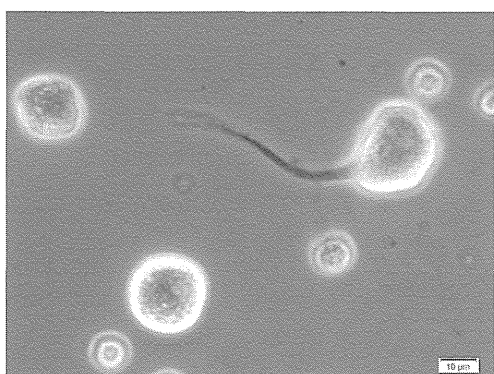


図2 分離神経細胞

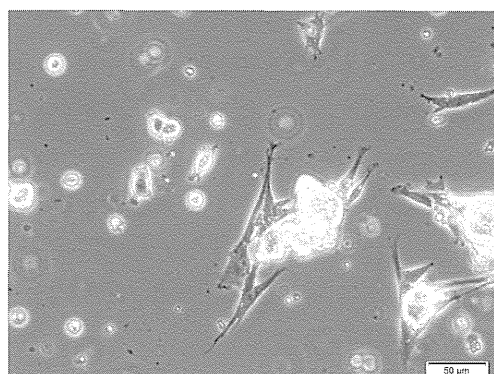


図5 Cloiquinol 50 μM、2日後

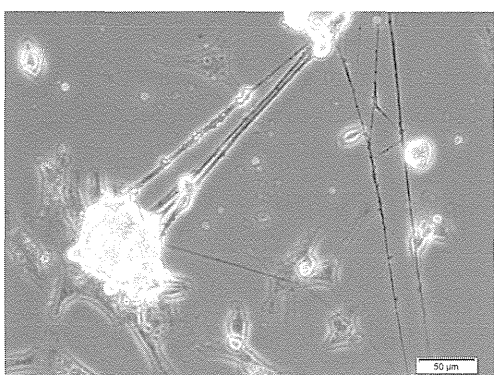


図3 培養神経細胞体と軸索

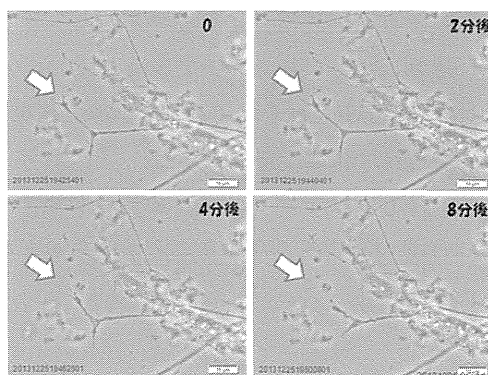


図6 成長円錐の崩壊

キノホルムによる神経ペプチド前駆体 VGF の発現誘導

勝山 真人 (京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室 RI センター)

矢部 千尋 (京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学)

研究要旨

キノホルムによるスモン発症のメカニズムは未だ不明である。我々は DNA チップを用い、培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析したところ、痛み反応に関与することが知られる神経ペプチド前駆体 VGF の発現が上昇することを見出した。そこでキノホルムによる VGF の発現誘導機構を解析した。

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞を定法により培養した。ヒト VGF 遺伝子のプロモーター領域を単離し、ルシフェラーゼアッセイによりプロモーター活性を測定した。ウエスタンブロット法により転写因子の発現を、ゲルシフトアッセイにより転写因子の結合を検出した。また siRNA の導入により転写因子の発現を抑制し、定量 PCR により mRNA 量を測定した。

SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞において、キノホルムは VGF mRNA の発現量を増加させた。VGF 遺伝子の転写開始点の約 1370 塩基上流に存在する AP-1 サイトがキノホルムによる転写活性化に重要であった。キノホルムは AP-1 転写因子の c-Fos と c-Jun の発現を誘導した。ゲルシフトアッセイにおいて、c-Fos と c-Jun は VGF 遺伝子の AP-1 サイトに結合した。RNA 干渉により c-Fos の発現を抑制すると、キノホルムによる VGF mRNA の発現誘導は有意に抑制された。

以上のことから、キノホルムは転写因子 c-Fos の発現誘導を介して神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導することが明らかとなった。

A. 研究目的

我が国で亜急性脊髄視神経ニューロパチー (スモン) という重篤な薬害をもたらしたキノホルム (一般名: クリオキノール) は、主に銅と亜鉛に高い親和性を示す金属キレート剤であり、その腸内殺菌作用は菌体内の金属酵素の金属をキレートすることにより発揮されると考えられていた。一方キノホルムによるスモン発症の原因についてはビタミン B₁₂ の低下によるとする説があるものの、確固たる証拠が得られないまま今日に至っている。

一方近年海外において、神経変性疾患に対する改善効果や制がん作用が注目され、キノホルム類縁化合物の医薬品としての価値が見直されている。特にアルツ

ハイマー病に関してはオーストラリアで第 2 相試験が行われ、キノホルムおよびその類縁化合物 (PBT2) によるアルツハイマー病のキレート療法は有望であるとの報告がなされている。キノホルムが神経毒性を示すか神経保護作用を示すかについては依然として相反する議論がなされている。キノホルムの医薬品としての価値が見直されている今日、その神経毒性の分子基盤の解明は、臨床への再応用に警鐘を鳴らし、新たな薬害を阻止するためにも必須である。

我々は DNA チップを用いて培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析し、キノホルムの細胞毒性には、DNA 二本鎖の切断による ATM の活性化と、それに伴う癌抑制性

転写因子 p53 の活性化が関与することを明らかにした¹⁾。

スモン患者では痛覚過敏や異痛が認められるが、マウスへのキノホルムの局所投与により、TRPA1 の活性化を介して機械的痛覚過敏や冷感異痛が起こることが報告されている²⁾。我々は網羅的解析によって、痛み反応に関与する神経ペプチド前駆体 VGF がキノホルムにより発現上昇することを見出した。そこで本研究では、キノホルムによる VGF の発現誘導のメカニズムを解析した。

B. 研究方法

【定量 PCR】

キノホルム存在下で 24 時間培養した細胞とコントロールの細胞から、QIAGEN 社の RNeasy Plus Mini Kit を用いて total RNA を抽出した。TOYOBO 社の THUNDERBIRD SYBR qPCR/RT Set を用いて逆転写と PCR 反応を行った。反応と解析はライフテック社の StepOnePlus を用いて行った。段階希釈したプラスミドを対照に絶対定量を行い、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) の発現量を指標に補正を行った。

【ルシフェラーゼアッセイ】

SH-SY5Y 細胞から VGF 遺伝子のプロモーター領域を PCR により単離し、ルシフェラーゼベクター pNL1.2 (プロメガ社) に組み込んだ。24 ウェルプレートで培養した SH-SY5Y 細胞に TransIT-LT1 試薬 (Mirus 社) を用いてベクターと導入効率補正用ベクター pGL4.23 を導入し、24 時間後にキノホルムを添加してさらに 24 時間培養した。細胞抽出液を NanoGlo 試薬と OneGlo 試薬 (プロメガ社) と反応させ、転写活性を発光測定器で測定した。

【ウエスタンブロット】

細胞から総蛋白を抽出し、定法により SDS-PAGE とウエスタンブロットを行った。c-Jun と c-Fos を検出した後 strip を行い、 β -actin の検出を行った。

【ゲルシフトアッセイ】

VGF 遺伝子の AP-1 様配列を含むオリゴヌクレオチドを合成し、アニールさせて 2 本鎖のプロープを作製した。センス鎖の配列は 5'-TCTGGCGTGTGTCAT

TGTCAT -3'、変異を導入したプロープのセンス鎖の配列は 5'-TCTGGCGTGTgCATTGTCAT -3' とした。5'末端を [γ -³²P]-ATP で標識し、SH-SY5Y 細胞の核抽出液と 25°C で 30 分間反応させ、4% ポリアクリルアミドゲルで分離した。解析はイメージングアナライザー Fujix BAS 5000 を用いて行った。

【RNA 干渉】

ヒト c-Jun または c-Fos mRNA に対する siRNA をライフテック社から購入した。最終濃度 50 nM の siRNA を Lipofectamine RNAiMAX 試薬 (ライフテック社) を用いて SH-SY5Y 細胞に導入した。対照群には市販の control siRNA を導入した。c-Jun または c-Fos に対する発現抑制効果をウエスタンブロット法で、またキノホルムによる VGF mRNA の発現誘導に対する抑制効果を定量 PCR により評価した。

C. 研究結果

【キノホルムによる VGF mRNA の発現誘導】

50 μ M のキノホルムで 24 時間刺激した際の VGF mRNA 量の変化を定量 PCR により確認したところ、SH-SY5Y 細胞では約 14 倍、IMR-32 細胞では約 3 倍に増加した (図 1)。

【キノホルムによる VGF 遺伝子の転写活性化】

ヒト VGF 遺伝子のプロモーター領域約 2.3 kb を単離して SH-SY5Y 細胞における転写活性を解析した。キノホルムによる転写活性化に関与する領域は、転写開始点の上流 -1609 から -1280 の間に存在した (図 2 A)。-1374/-1368 には AP-1 サイト様配列が存在したことから、この部位に変異を導入したところ、キノ

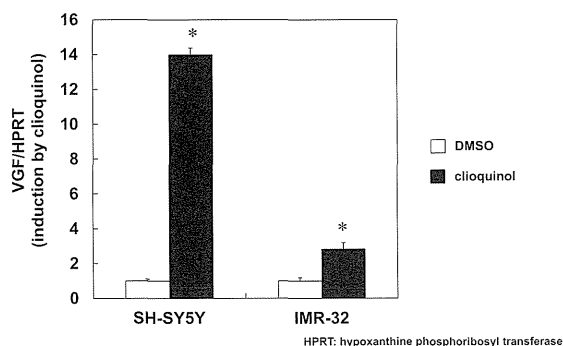


図 1 キノホルムによる VGF mRNA の発現誘導

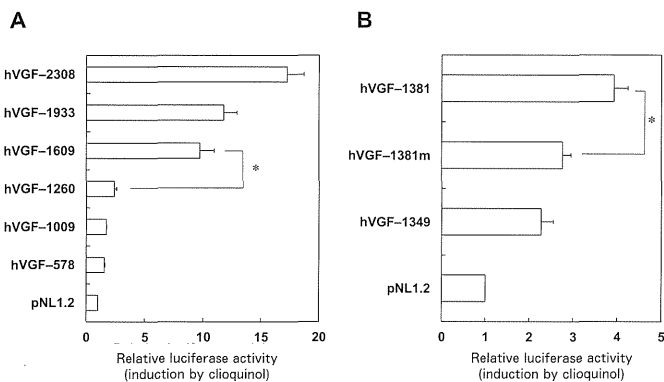


図2 ヒト VGF 遺伝子上のキノホルム応答領域

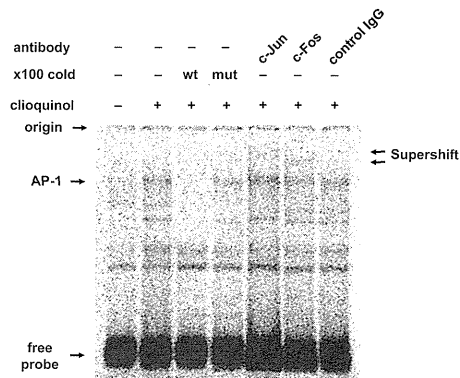


図4 VGF 遺伝子の AP-1 サイトへの c-Jun と C-Fos の結合

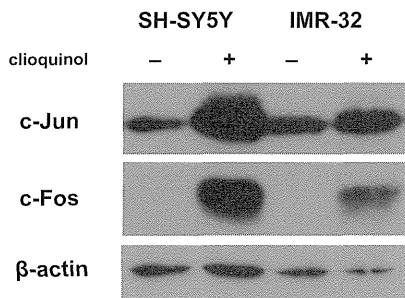


図3 キノホルムによる c-Jun と C-Fos の発現誘導

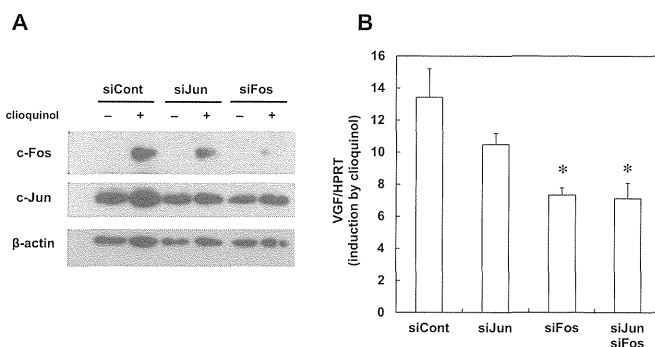


図5 キノホルムによる VGF mRNA の発現誘導は c-Fos に対する RNA 干渉で抑制される

ホルムによる転写活性化は有意に減弱した (図 2B)。

【キノホルムによる c-Jun、c-Fos の発現誘導】

AP-1 サイトには Jun/Fos ファミリーの転写因子が結合することが知られる。そこでウエスタンブロットにより c-Jun、c-Fos の発現量の変化を確認したところ、キノホルムは SH-SY5Y 細胞、IMR-32 細胞のどちらにおいても、c-Jun と c-Fos の蛋白量を有意に増加させた (図 3)。

【キノホルムによる c-Jun、c-Fos の VGF プロモーターへの結合】

VGF 遺伝子の AP-1 サイト様配列への c-Jun/c-Fos の結合を、ゲルシフトアッセイにより解析した。-1374/-1368 の AP-1 サイト様配列を含む 2 本鎖オリゴヌクレオチドを ³²P で標識してプローブとし、SH-SY5Y 細胞の核抽出液と反応させてポリアクリルアミドゲルで分離したところ、キノホルムで刺激した細胞で強度が増加するバンドが検出された。このバンドは 100 倍量の非標識プローブの添加により消失したが、AP-1 サイト様配列に変異を導入した非標識プローブでは消失しなかったことから、AP-1 サイト様配列に特異的に転写因子が結合したものと考えられた。ま

た c-Jun または c-Fos に対する抗体の添加により、さらに高分子側にスーパーシフトしたバンドが検出されたことから、c-Jun と c-Fos が VGF 遺伝子の AP-1 サイトに結合することが示された (図 4)。

【c-Fos の発現抑制はキノホルムによる VGF mRNA の発現誘導を抑制する】

c-Jun/c-Fos がキノホルムによる VGF の発現誘導に関与するかどうかを、c-Jun/c-Fos に対する RNA 干渉を行い、その発現を抑制することにより解析した。c-Jun または c-Fos に対する siRNA (図 5A) を SH-SY5Y 細胞に導入したところ、c-Fos に対する siRNA はキノホルムによる VGF mRNA の発現誘導を有意に抑制した (図 5B)。

D. 考察

キノホルムは転写因子 c-Fos の発現誘導を介して神経ペプチド前駆体 VGF の転写を促進し、その発現を誘導することが明らかとなった。過去に述べたように、本研究で用いたキノホルムの濃度 (20 μM~50 μM)

はスモン患者における血中濃度と乖離するものではない^{3,4)}。

スモンは腹痛・下痢などの腹部症状に引き続き、特有のしびれ感が足先から下肢全体あるいは腹部・胸部にまで上行する神経疾患であり、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に至る。病理学的な解析においては脊髄や視神経の軸索障害が認められているが⁹⁾、キノホルムの毒性発現のメカニズムの全容は未だ明らかではない。

VGFは元来 nerve growth factor (NGF) 応答性の遺伝子産物として同定された⁶⁾。NGFによる発現誘導機構についてはこれまで多くの報告がなされてきたが、NGF 応答領域よりも上流に位置する AP-1 サイトを介して VGF の発現が誘導されることを示したのは我々が初めてである。

VGF の発現は中枢および末梢の神経と内分泌細胞に限局している。座骨神経の切断により後根神経節に、脊髄損傷によりその周辺部に VGF 量が増加することが知られており、VGF の発現上昇と神経因性疼痛との相関が考えられてきた^{7,8)}。VGF に由来する TLQP-21 などの C 末端ペプチドが痛み反応を引き起こすことも多数報告されている⁹⁻¹¹⁾。これらのことから、VGF の発現誘導がキノホルムによる痛覚過敏や異痛に関与する可能性が考えられる²⁾。

我々は AP-1 転写因子の中で、SH-SY5Y 細胞で顕著に誘導される c-Jun と c-Fos に着目した。RNA 干渉では VGF の発現誘導には c-Jun よりも c-Fos の寄与の方が大きいという結果であったが、用いた siRNA の効率による可能性も考えられる。c-Fos は c-Jun とヘテロ二量体を形成して機能することが知られており、VGF の発現誘導に c-Jun が関与する可能性は否定できない。キノホルムによる c-Jun と c-Fos の発現誘導の程度は IMR-32 細胞では SH-SY5Y 細胞に比して極めて低かったが、このことは VGF の発現誘導の程度が極めて低いこととも一致する。キノホルムの腹腔内投与によりラットやマウスの終脳において c-Fos の発現が誘導されることも報告されている¹²⁾。キノホルムを投与されたスモン患者における c-Fos の発現レベルについては今後の解析が必要である。

E. 結論

キノホルムは転写因子 c-Fos の発現誘導を介して神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導することが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, Yabe-Nishimura C. Cloiquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J Pharmacol Sci*, in press.

2. 学会発表

勝山真人, 矢部千尋. クリオキノールは c-Fos の発現誘導を介して神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導する. 第 87 回日本薬理学会年会. 平成 26 年 3 月 21 日. 仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Cloiquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology*. 2012; 299: 55-59.
- 2) Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Cloiquinol and pyrithione activate TRPA1 by increasing intracellular Zn²⁺. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 8374-8379.
- 3) Egashira Y, Matsuyama H. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathologica Japonica*. 1982; 32 Suppl 1: 101-116.
- 4) Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1973; 62: 1929-1932.
- 5) Tateishi J. Subacute myelo-optico-neuropathy: cloiquinol intoxication in humans and animals.

- Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology. 2000; 20 Suppl: S20-24.
- 6) Levi A, Eldridge JD, Paterson BM. Molecular cloning of a gene sequence regulated by nerve growth factor. *Science*. 1985; 229: 393-395.
 - 7) Valder CR, Liu JJ, Song YH, Luo ZD. Coupling gene chip analyses and rat genetic variances in identifying potential target genes that may contribute to neuropathic allodynia development. *J Neurochem*. 2003; 87: 560-573.
 - 8) Song G, Cechvala C, Resnick DK, Dempsey RJ, Rao VL. GeneChip analysis after acute spinal cord injury in rat. *J Neurochem*. 2001; 79: 804-815.
 - 9) Rizzi R, Bartolomucci A, Moles A, D'Amato F, Sacerdote P, Levi A, et al. The VGF-derived peptide TLQP-21: a new modulatory peptide for inflammatory pain. *Neurosci Lett*. 2008; 441: 129-133.
 - 10) Moss A, Ingram R, Koch S, Theodorou A, Low L, Baccei M, et al. Origins, actions and dynamic expression patterns of the neuropeptide VGF in rat peripheral and central sensory neurones following peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2008; 4: 62.
 - 11) Riedl MS, Braun PD, Kitto KF, Roiko SA, Anderson LB, Honda CN, et al. Proteomic analysis uncovers novel actions of the neurosecretory protein VGF in nociceptive processing. *J Neurosci*. 2009; 29: 13377-13388.
 - 12) Ismail T, Mauerhofer E, Slomianka L. The hippocampal region of rats and mice after a single i.p. dose of clioquinol: loss of synaptic zinc, cell death and c-Fos induction. *Neuroscience*. 2008; 157: 697-707.

スモンのソーシャルワークハンドブックの作成

田中千枝子（日本福祉大学日本福祉大学社会福祉学部）

鈴木由美子（日本福祉大学日本福祉大学社会福祉学部）

川端 宏輝（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）

竹越 友則（国立病院機構岩手病院）

田澤 千晶（国立病院機構静岡富士病院地域医療連携室）

研究要旨

スモン患者、介護者の高齢化に伴い、今後の療養生活において不安を抱いている。そのような状況でスモン患者の特性に配慮した相談やサービス、情報提供が重要と考え、そこで医療ソーシャルワーカーが相談窓口として機能できるのではないかと考えました。しかし医療ソーシャルワーカーの言葉さえ知らないスモン患者もいると思い、まずは知ってもらうこと、活用してもらうこと目的に「スモンソーシャルワークハンドブック」を作成しました。これまで医療ソーシャルワーカーがスモン患者に関わった事例を中心に執筆、編集を行い、全国での相談窓口の一覧も掲載した。作成から完成に至るまでの経緯を報告する。

A. 研究目的

スモン患者、介護者の高齢化に伴い、スモン患者の生活環境、療養環境、経済的問題、介護体制など今後の療養生活において不安を抱いている。そのような状況でスモン患者の特性に配慮した相談やサービス、情報提供が重要と考える。そこで医療ソーシャルワーカーが、相談窓口の1つとして機能できるのではないかと考える。しかし、スモン患者の中には医療ソーシャルワーカーと言う言葉さえ知らない方もいると思われる。その為スモン患者に対するソーシャルワークサービスの均霑化を目的に「スモンソーシャルワークハンドブック」を作成する。実際医療ソーシャルワーカーが関わったスモン患者との事例を交えることで医療ソーシャルワーカーの活用方法を認知してもらうことをおもな内容とする。

B. 研究方法

作成までのプロセスであるが、2013年5月、大阪国際交流センターにてスモン患者に対するソーシャルワーク支援の現状と課題について意見交換を行った。

訪問診療の重要性が高まっており、医療ソーシャルワーカーが同行訪問して制度につなぐなどの介入をしていること、高齢化により患者会活動が低下してきて風化が進むという問題があること、スモン患者にとって電話というツールは相談をするうえで今後ますます有効ではないかということ、医療関係者や福祉施設職員がスモンを知らない為に、入院・入所を拒否されるケースがあり、医療ソーシャルワーカーが同行し説明をすることで理解が得られたこと、埋もれているスモン患者の掘り起こしや、支援を求めない患者への対応の困難さがあることなどの意見が出された。そのような現状と課題に対応する手段として、医療ソーシャルワーカーを活用してほしいが、医療ソーシャルワーカーが何をしてくれる人がわからないだけでなく、名前すら知らない患者もいるかもしれないので、まずは医療ソーシャルワーカーを活用するためのマニュアル等を作り、まずは知ってもらうことが重要ではないかと考えた。2013年7月、日本福祉大学名古屋キャンパスでスモンソーシャルワークハンドブックの構成と担当者に関して意見交換を行った。構成としては、いざ相談して