

表 最近6年間の岩手県のスモン検診率、来所率、および訪問検診率

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	平均
検診率(%)	55.2	89.3	77.8	69.2	83.3	90.9	77.6
来所率(%)	51.7	57.1	59.3	50.0	58.3	59.1	55.9
訪問検診率(%)	6.3	36.0	23.8	27.8	30.0	35.0	26.5

検診率＝検診受診者数／支払対象者数。来所率＝来所検診受診者数／支払対象者数。訪問検診率＝訪問検診受診者数／検診受診者数。

が受診予定であったが急に都合がつかなくなったためであり、他2人は施設入所中のため参加を希望しなかった。

盛岡会場検診には患者9人が参加した。検診は5（医師（班員）1，理学療法士1，作業療法士1，保健師2）人が担当し、それぞれ診察，機能評価，ADL評価，その他を分担した。検診は約3時間で終了し，その後の昼食会の場で意見交換した。一方，一関会場検診には患者4人が参加した。検診者4（医師（班員）1，理学療法士1，看護師1，MSW1）人が診察，機能評価，生活，福祉を分担し，1時間半で終了した。その後，懇談会を開いて意見交換し，集合写真を撮影して散会した。集合写真は検診結果送付の際に同封した。2会場とも検診チームは参加者の相談に全て回答できた。

訪問検診は患者7（内陸部3，沿岸部4）人に実施した。患者1人あたり20～30分で検診が終了した。検診後に医療・介護方法・福祉などの諸問題について相談を受け，全ての質問に回答できた。なお，移動に長時間を要し，全走行距離は約400kmであった。

#### IV 考 察

スモン検診は全国的に組織的に行われているが，検診率は高くない。全国の検診率は平成20～22年度では順に40.1%，39.7%，38.0%であった。都道府県別の検診率は，22年度には0～100%とバラツキが大きく，80%以上であったのは岩手県を含む6道県に過ぎなかった。岩手県では18～22年の平均が82.1%と高い水準を維持しており，22年度も90.9%と高率であった。

検診率が高いほど検診の価値は大きいと考えられる。高い検診率が維持できてはじめて患者群の全体像や経年変化を正しく把握でき，また地域間の比較も可能となるからである。高い検診率から，岩手県のスモン検診システムは有効に機能していると言える。

著者らは以前，スモン検診率に関する東北地区調査の結果から，検診率向上を図るために地理的要因，検診効率，および検診への関心の3点について論じ，検診率向上に有効と期待できる項目を，適正な班員配置と協力者の確保，全患者への確実な事前連絡，訪問検診の効率的併用，および検診の付加価値を高める工夫の4つにまとめた<sup>6)</sup>。各項目について，以下に岩手県のスモン検診率向上・維持への寄与を検証する。

1) 班員配置と協力者確保：スモンに関する調査研究班の地区班員は2県を例外として各都道府県に配置されている。人数は1人が多いが，患者数や地理的特性などが考慮されて9都道府県では複数（2～8）人である。なお，22年度の1班員当たりの患者数を算出すると，支払対象者が8～109（平均28.8）人，検診受診者が0～33（平均10.8）人であった。

岩手県では班員2名が県中部・北部と県南部とを来所検診で分担し，さらに，来所困難な患者群（会場までが遠い沿岸部の患者群と，内陸部在住だが重度障害の患者群）には訪問検診で対応した。また，班員それぞれが多職種の協力者を得て検診に当たっており，各検診チームは検診を効率的に進めるとともに，相談の全てに回答できた。したがって，岩手県の地域特性に見合った班員数と協力者が確保されていたと言える。

2) 確実な事前連絡: 「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」<sup>7)</sup>によると、検診を受けない理由の11%が「案内がない」ことであった。確実な事前連絡こそが検診率を高める基本と考える。岩手県では以前から大多数の患者に直接連絡を取っていたが、22年度からは、それまで未把握であった支払対象以外の患者にも連絡が取れるようになった。そして、結果の項で述べた多層的連絡によって検診の事前連絡が確実に行き、参加希望の確認も得られている。

3) 訪問検診の効率的併用: 前述したように、会場が遠い患者や高齢または重症の患者では、検診への参加意志があっても来所検診には参加しにくい。来所検診を主体とする検診システムでは患者群の高齢化・重症化に伴って検診率は必然的に低下する。この来所検診の欠点を訪問検診の併用により補うことができる<sup>4, 6)</sup>。実際、18年には訪問検診の積極的実施により検診率が前年の55.2%から89.3%へと飛躍的に向上した<sup>5)</sup>。また、80~90%の高い検診率を維持している北海道においても、検診率の維持には訪問検診を充実させる必要性が指摘されている<sup>8)</sup>。広い県土に患者が分散している岩手県では、訪問検診の併用が特に有用と考えられる。ただし、22年度で7人の訪問検診に2日間を要したように、訪問検診は時間効率が低いので、効率的な運用が望ましい。

4) 検診の付加価値を高める工夫: スモン検診は基本的に実態調査なので、参加して得られるものが少なければ参加意欲は減退し、検診率は低下する。検診率維持のためには検診の付加価値を高める工夫も必要である。岩手県の検診チームは多職種の協力者で構成され、患者・家族から寄せられた医療・介護・福祉に関する相談の全てに対応できた。また、来所検診後の懇親会開催や、検診結果の送付などは患者・家族から好評を得ている。

以上、検診率の向上・維持に有効と考えられる4項目は、岩手県においてスモン検診率の向上・維持に実際に寄与していると結論しうる。

最後に、今後の課題について述べる。第1に、岩手県の患者会は近く解散が予定されている。患

者会から検診への支援が得られなくなるので、事前連絡の確実性が低下しないよう配慮を要する。第2に、患者の高齢化・重症化が避けられず、必然的に訪問検診の需要が高まると推測される。より効率的な訪問検診形態へと工夫する必要がある。

## V 結語

高い検診率を維持していることから、岩手県のスモン検診システムは有効に機能していると言える。検診率向上・維持のポイントと考えられる①適正な班員配置と協力者の確保、②確実な事前連絡、③訪問検診の効率的併用、④検診の付加価値を高める工夫の4項目は、岩手県の検診率向上・維持において実際に寄与していた。広い県度に患者が分散している岩手県では、特に訪問検診の充実が有効と考えられた。

謝辞: この研究は、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の援助を受けた。

## 文献

- 1) 小長谷正明. スモンに関する調査研究. 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 2011; 5-14.
- 2) 伊藤久雄, 関久友. 岩手県のスモン患者の現況. 厚生省特定疾患スモン調査研究班・昭和61年度研究報告書 1987; 444-446.
- 3) 伊藤久雄, 加藤宏之, 小野寺和幸, 他. 岩手県における患者の実態調査について(昭和63年度). 厚生省特定疾患スモン調査研究班・昭和63年度研究報告書 1989; 412-415.
- 4) 千田圭二, 阿部憲男, 大井清文. スモン検診からみた岩手県におけるスモン患者の医療・福祉の現状と問題点. 医療 2005; 59: 3-7.
- 5) 阿部憲男, 大井清文. 岩手県のスモン患者の現況. スモンに関する調査研究班・平成18年度研究報告書 2007; 41-44.
- 6) 千田圭二, 高田博仁, 大井清文, 他. 東北地区におけるスモン検診率の向上を目指して. ス

モンに関する調査研究班・平成21年度研究報告書 2010；59-61.

7) 久留聡, 小長谷正明. 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. スモンに関する調査研究班・平成21年度研究報告 2010；30-32.

8) 松本昭久, 田島康敬, 矢部一郎, 他. 北海道地区のスモン検診(平成21年度): 集団検診例と訪問検診例での療養現状の比較. スモンに関する調査研究班・平成21年度研究報告 2010；33-36.

# スモン患者への心理社会的支援の試み

江副亜理沙<sup>†</sup> 豊田夏希<sup>1)</sup> 石坂昌子<sup>2)</sup> 藤井直樹<sup>3)</sup>

IRYO Vol. 67 No. 7 (284-288) 2013

**要旨** スモン患者における生活の質を高めることを目的として、臨床心理士によるインタビューを行い個々の症例での生活上の不満や心配する点を具体的に聴取した。その内容を踏まえ、神経内科医師・臨床心理士・医療ソーシャルワーカーによるカンファレンスを行い対応を協議し、個別に対策を行った。これにより、一部の患者で患者の満足する結果が得られた。個々の患者が持つ具体的な不満点を取り上げ、オーダーメイドの対応をとることでスモン患者の日常生活の満足度が上がる可能性が示唆された。

**キーワード** スモン, 臨床心理士

## はじめに

### 目的

スモン (subacute myelo-optico-neuropathy : SMON) (→289p を参照) は整腸剤キノホルムによる薬害であり、視覚障害や下肢の感覚障害、運動障害を主症状としている。このような主症状に加え、併発症状や患者の高齢化などにより、その医学的・社会的状況は近年悪化しているとされる<sup>1)</sup>。

われわれはこれまで、スモン患者において主観的 QOL が低いこと、またパーキンソン病など他の疾患群と比較して運動機能障害の程度が低く生活機能が保たれていても、日常生活満足度が有意に低いことを報告した。そしてこういった生活の質の低さは、身体機能障害の程度とは関連せず精神的健康度との

関連が強いことを報告した<sup>2)3)</sup>。このことから、患者の日常生活や精神的健康に着目したアプローチを行うことによって、個人の QOL の向上につながる可能性が考えられる。

そこで今回われわれは、スモン患者が日常生活の中で何がよくないと思っているのか、何を不満足と思っているのかを、個々の症例で具体的に抽出し、それに対して何らかの支援ができないか試みた。

## 研究方法

### 1. 対象

福岡県筑後地区の平成23年度スモン検診受診者のうち同意を得られたスモン患者7名。全員認知症はないことが確認されている。

国立病院機構大牟田病院神経心理室、1) 地域医療連携室、3) 神経内科、2) 九州大学大学院 人間環境学研究院 †臨床心理士

別刷請求先：江副亜理沙 国立病院機構大牟田病院 神経心理室 〒837-0911 福岡県大牟田市橋1044-1 (平成24年7月11日受付、平成25年6月14日受理)

Providing Psycho-social Support to SMON Patients Arisa Ezoe, Natsuki Toyoda<sup>1)</sup>, Masako Ishizaka<sup>2)</sup> and Naoki Fujii<sup>3)</sup>, 1) 3) NHO Omuta Hospital, 2) Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University

Key Words : SMON, psycho-social support, interprofessional relations

## 2. 方法

検診受診希望者に事前に GHQ28と SDL の2種類の心理検査のテスト用紙とアンケート用紙（困っていることはなんですか？不満に思う点はどんな点ですか？を自由記述してもらおう）を郵送，自宅で記入のうえ受診日に持参してもらった。

受診日には一般検診のほか，臨床心理士が患者に直接インタビューを行い健康状態（身体面，精神面）と医療・福祉制度について心配なことや困っていることはないか問い，さらに不満に思うことはないか聞き取りを行った。そして，臨床心理士と医療ソーシャルワーカー（MSW）が具体的な問題点について相談ののったりアドバイスを行う用意があるが，その利用の希望の有無を問うた。精神健康度チェックでとくにハイリスクの状態にある方に対しては精神科受診についてのアドバイス等も行った。

後日，神経内科医師・臨床心理士・MSWによるカンファレンスを開催し，インタビューで得られた内容を検討し，支援を希望する患者について具体的な対応策を練った。

## 3. 心理検査

患者の精神健康度と，日常生活における主観的QOLの状態を測るため，以下の心理検査を実施した。

(1) 日本版 GHQ 精神健康調査票（GHQ28）：精神健康度の評価尺度。28点満点で5点以下が健常。6点以上は精神健康度に異常ありと判定される。Goldberg<sup>4)</sup>は，神経学的な問題を持つ患者の場合には身体症状や社会的機能不全を持ちやすいので11/12を cut off point とするよう勧めている。

(2) SDL (satisfaction in daily life)<sup>5)</sup>：日常生活に関する主観的なQOLの評価尺度。55点満点で，得点が高いほど高い満足度を示す。健康，生活，社会経済，精神，交流の5つの下位領域がある。

## 4. 倫理性

本研究は国立病院機構大牟田病院倫理委員会の承認に基づき行った。

## 結 果

### 1. 対象者の内訳

対象者の内訳は男性1名，女性6名であり，年齢分布は57歳から81歳で，平均年齢は69.7±8.9（平

均±標準偏差）歳であった。

### 2. 心理検査の結果

GHQ28の平均点は11.0±6.8点で，7名中5名が cut off 以上の得点で精神健康度に問題のある状態と評価された。下位項目では「身体的症状」が平均3.9点と高得点である一方，「うつ傾向」は平均0.9点と比較的低値であった。SDL 平均値は31.0±9.0点となり，7名中6名で得点が低く，生活の満足度が低かった。

### 3. 患者の不満点と介入・支援の結果

インタビューにおいて，生活上不満に思うこととして具体的な項目を挙げた患者が5名いた。その内容は「夫の受診の付き添い」「家事負担」「夫の介護」「親の介護」「ヘルパー利用」など社会的側面のもが多く，身体的なものをあげた患者はいなかった（表1）。

検診日以降の介入・支援の希望は，臨床心理士に対しては0名，MSWに対しては3名が希望した（表1）。

この3名について，問題点と対応策について多職種でカンファレンスを行った。

患者Aは「夫の受診への付き添い」と「家事負担」を，患者Bは「受診時のタクシー代」と「夫の介護」を，患者Fは「ヘルパー利用回数」をそれぞれ不満点としてあげていた。カンファレンスにて対応策を協議し，患者Aについては介護タクシー業者や受診医療機関との調整，患者A・Bについて本人や夫の介護保険制度利用のアドバイス，患者Fでは行政への確認をそれぞれMSWが行った（表2）。このようにMSWが関係機関へ問い合わせや交渉などを行った結果，受診への付き添い回数の減少（患者A），制度利用の検討（患者B）など，それぞれ患者の満足する転帰が得られた。

### 4. 症例提示

患者Aは75歳女性。スモンの障害度は軽度。バーセルインデックスは100点で，日常生活は自立している。身体障害者手帳は「肢体不自由」の三級。夫も重度のスモン患者（全盲，歩行不能）で入院中であるが，耳疾患のため定期的に耳鼻科受診の必要がある。患者Aは2週間に一度の来院日には，夫が市内の耳鼻科医院へ受診する際に付き添いをして

表1 結果一覧

患者	年齢・性	内容(身体・心理面)	内容(社会面)	支援の希望の有無と理由	支援の内容
A	75・F	①「足が重たいし、目が乾いて痛い、神経痛があるときは横になっていないといけな い。そういう辛さはスモンの人にしかわか らない」②「うつだとは思わなければど イライラすることが多い、気持ちに浮き沈み がある」	③「夫の他科受診(週に一度程度)に 付き添うのがきつい」④「家の ことをしないといけない、一日が 足りない」	有	②精神科受診(カウンセリングを 含む)を勧める ③④MSWが支援を検討
B	81・F	①「疲れやすくなった、足がもうちょっと 動けたらと思う、スモンじゃなければと思 うことがある」	②「夫の介護が負担」③「病院、有 買い物に行くのに不自由している」 ④「受診時のタクシー代の補助を 希望している」	有	②MSWより夫への介護保険サー ビス利用を提案 ③④介護サー ビス利用を提案
C	65・M	①「足が刺されるように痛かったり、20分 も歩くと寝込むくらいきついときもある。 熱感・冷感で眠れないことがある」②「薬 できちがいったという思いがある。(人 生を)取り戻せない、修復できなと感 じる」「あきらめというのが心の底にあると思 う、人生を清算している、いつ死んでもい いという」	③「介護が必要になった時のお金 とか、そういうのに不安がある」	無	
D	74・F	①「兄嫁の法事で忙しかつたのに家族から 感謝の言葉もなく、してあたりまえと思わ れる。「どうしてこんな体で動けるか」と思 うが、努力、精神力、根性でやっている」「と にかくこの病気になる前からあきらめて、 あきらめて、それでも前向きにならんと、 と思って生きてる」		無	無(「聴いてもらえ るとすつとしますね」と いわれるも、カウセ リングの希望はなし)
E	57・F	①「体力が落ちてきていつまで歩けるか不 安。視覚障害がきつい、狭帯症について」 ②「家事を一切している、精神的にきつい」 「両親とあと何年一緒に暮らせるか、私に両 親の介護ができるか」	③「行政がスモンについてあまり 知らない、プロ意識として調べる くらいはしてほしい」	無	②カウンセリング の希望の有無を確認す るが、希望されないと のこと)
F	76・F	①「夫の入退院があり、しばらく自分の通 院(鍼灸)ができていなかった、自分の通 院の送迎や、お金の管理などこれまで夫に 頼りきりだった、自分でできるようにな らないとだめだといわれている」	②「これまで病院の送迎などして くれていた夫が入退院し逆に介護 が必要になった、今後が心配」	無	介護保険を申請
G	61・F	①「家のことが大変で自分のことどころじゃ ない」「2~3日寝つきが悪く、死にたいと 思うこともあった、精神科受診をしたほう がいいのか?」②「体調がいいときがだ んだん少なくなってきている、自分のきつさ を他の人にわかってもらうのはあきらめて る」	③「ヘルパー・ガイドヘルパーを 利用しているが、時間が少ない、 特定疾患の枠組みでやってくれ ばいいと思う」	無	①②精神科受診へのアドバイス ③SWより、特定疾患での利用は 難しい

表2 支援介入

患者	年齢・性	不満に思うこと	主な介入(MSW)	転帰
A	75・F	1. 夫の耳鼻科受診の付添 が苦になる 2. 家事負担	1. 介護タクシー会社と交渉 受診医療機関へ問い合わせ 2. 介護保険利用の勧め	1. 付き添い回数の 減少 2. 申請準備
B	81・F	1. 受診時のタクシー代 2. 夫の介護	1. 介護保険の利用の勧め 2. 夫の介護保険利用の勧め	1. 検討 2. 申請
G	61・F	ヘルパー利用	市役所に問い合わせ	確認

心理検査ではGHQは19点と高く精神健康度は中等度の異常状態、SDLは24点と低く日常生活の満足度は低かった。臨床心理士の問診によって明らかになった不満点は、「①夫の耳鼻科医院への受診へ付き添うことがきつく、身体的・精神的に負担にな

っていること」「②自宅での家事が負担になっていること」の2点であった。①については、送迎は介護タクシーを利用しており、運転手が病室まで迎えに来、夫は看護師の介助で車椅子へ移乗し、運転手の介助で耳鼻科医院へ受診していた。タクシーへの

表3 症例A 支援介入前後での心理検査結果

		介入前	介入後	評価
GHQ28	A) 身体的症状	7	3	改善あるが軽度の症状
	B) 不安と不眠	7	4	改善あるが中等度の症状
	C) 社会的活動障害	3	0	改善
	D) うつ傾向	2	2	変化なし
合計得点		19	9	改善
SDL		24	19	満足度やや低下

移動介助は運転手が行っていたが、時々運転手から手伝うよう頼まれ、細々した身辺介助をすることがありそれが負担になっていた。MSWが介護タクシー事業者と調整を行い、運転手のみの介助で受診が可能となった。また、受診先の耳鼻科医院において、診察までの見守りや排尿介助等は、耳鼻科医院の看護師にて対応してもらえらることとなった。②については、患者Aは介護保険制度の第一号被保険者であるが、これまでのサービス利用はなかった。理由について、「介護保険のサービスを利用するなら、よっぽどの事がないと利用できないと聞いている。私なんか全く利用できないと思う。制度もよくわからない」と回答した。そこで介護保険制度を利用できる年齢であること、家事が負担になっているのであればヘルパーが利用できること、利用するための申請方法等を詳細に伝えた。すると「知らなかった。今はまだ大丈夫だが、必要な時は申請するようにします。その時はよろしくお願いします」という発言が聞かれた。

介入前後のGHQとSDLを比較すると、精神健康度を評価するGHQでは19点⇒9点と改善がみられており、とくに「身体的症状」「不安と不眠」において症状が軽減していた。しかし隣組の役や夫以外の家族の介護もあり、忙しさは変わらないとのことと生活上の満足度（SDL）は24点⇒19点へとやや低下した（表3）。

## 考 察

### 1. 全体

今回、われわれはスモン患者が日常生活の中で困っていること、不満足と困っていることを1対1のインタビューにより詳しく聞き取った。そこであげ

られた内容は、「夫の受診の付き添いを負担に感じる」「家事が負担」「同居の兄への不満」「親の介護」など具体的で生活に深く根ざしているものが多かった。これらは医師が行う検診の間診の場合は上がってこない内容ではないかと考えられる。このように専門職（臨床心理士）が丁寧に対応することで問題の具体的内容が抽出されたことは、今後スモン患者の満足度を向上させる方法を模索していくうえで重要な点と考えられる。

われわれはこれまで、スモン患者において主観的QOLが低いこと、また日常生活満足度も低いこと、そしてこの生活の質の低さは、身体機能障害の程度とは関連せず精神的健康度との関連が強いということを報告してきた<sup>2)3)</sup>。スモン患者には「身体的な不満は（何をいってもわかってもらえないから）いうのをあきらめている」という方もおられ、身体症状の不満を封印している可能性も考えられるが、今回のわれわれのアプローチで日常生活の中で困っていること、不満足と困っていることを丁寧に問うことによりあげられた内容は「家事負担」「ヘルパー利用」など社会的側面のものが多く、身体的な内容をあげた患者はいなかった。このことよりスモン患者の生活の満足度の低さは身体的な障害以外の、心理社会的要因の影響が大きいと考えられる。

また、インタビューするなかで配偶者や両親の介護の心配・不満があげられており、スモン患者とその家族全体の高齢化が進んでいる現実もうかがえた。今後は、患者本人への支援だけでなく配偶者や家族の介護をも視野にいれた支援が必要となってくると思われる。

### 2. 社会的側面に関して

今回の研究で患者に対して行われた支援策として、

制度についての紹介や利用申請の相談があった。スモンに関わる法的制度や介護保険の内容は多岐にわたるが、患者が制度等について知らないこともたびたびあった。患者Aのように、インタビューで詳細に患者の生活状況を聞く仕組みとしたことでソーシャルワークにつなげることができ、より踏み込んだアプローチができたものと考えられる。

### 3. 心理的側面に関して

精神健康度を示すGHQ28の平均総得点は11.0と高く、スモン患者の精神的な健康度が低いことが考えられるものの、精神科受診やカウンセリングなどの心理的支援を希望された方はいなかった。GHQ28の下位項目をみると、全体の平均総得点は高いものの、「うつ」の得点は低く必ずしも抑うつ傾向が強いとはいえなかった。このことは心理的な支援を希望されなかった背景のひとつではないかと考えられる。平均得点の高かった「身体的症状」「不安と不眠」への対処を考えることで、患者の精神健康の一層の向上をはかることができるのではないかと考えられる。

インタビューが進む中で、スモンによって人生が中断し、取り戻せないという思いを抱えておられるライフストーリーを語られた方もいた。これらは必ずしも直接の心理的支援を必要とするものではないが、スモン患者の抱える生きづらさを理解する上で看過すべきでないように思われる。

---

## 結 論

---

個々の患者が持つ具体的な不満点を取り上げ、オーダーメイドの対応を取ることでスモン患者の日常生活の満足度や精神健康が向上する可能性が示唆さ

れた。個々の支援の内容やその効果についても今後の検討が必要であると思われる。

〈本論文の要旨は、平成23年度「スモンに関する調査研究班研究報告会」において「スモン患者への心理・社会的支援の試み I.」「スモン患者への心理・社会的支援の試み II. -スモン患者の身近にある問題への積極的な介入-」として発表した〉

---

### 【文献】

- 1) 小長谷正明. 総括研究報告 スモンに関する調査研究. 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22年度総括・分担研究報告書 2011; 7-18.
- 2) 藤井直樹, 石坂昌子, 大井妙子. スモン患者のQOL (Quality of Life) -主観的QOLを規定する因子の検討-. 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20年度総括・分担研究報告書 2007; 137-9.
- 3) 藤井直樹, 江副亜理沙. スモン患者の生活の質-SDLとGHQ28を用いた解析-. 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21年度総括・分担研究報告書 2008; 174-6.
- 4) Goldberg D. Identifying psychiatric illness among general medical patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291 (6489): 161-2.
- 5) 蜂須賀研二, 佐伯覚, 千坂洋巳ほか. スモン患者の日常生活満足度. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)スモンに関する調査研究班平成13年度総括・分担研究報告書 2002; 85-6.



## Full Paper

**Clioquinol Increases the Expression of VGF, a Neuropeptide Precursor, Through Induction of c-Fos Expression**Masato Katsuyama<sup>1,2,\*</sup>, Masakazu Ibi<sup>2</sup>, Misaki Matsumoto<sup>2</sup>, Kazumi Iwata<sup>2</sup>, Yoichi Ohshima<sup>2</sup>, and Chihiro Yabe-Nishimura<sup>2</sup><sup>1</sup>Radioisotope Center, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602-8566, Japan

Received December 18, 2013; Accepted January 28, 2014

**Abstract.** Clioquinol was used extensively in the mid-1900s as an amebicide to treat indigestion and diarrhea. It was eventually withdrawn from the market because it was linked to subacute myelo-optic neuropathy (SMON) in Japan. However, the pathogenesis of SMON has not yet been elucidated in detail. As reported previously, we performed a global analysis on human neuroblastoma cells using DNA chips. The global analysis and quantitative PCR demonstrated that the mRNA level of VGF (nonacronymic), the precursor of neuropeptides involved in pain reactions, was significantly increased when SH-SY5Y and IMR-32 neuroblastoma cells were treated with clioquinol. Promoter analyses in SH-SY5Y cells revealed that a region responsive to clioquinol exists between –1381 and –1349 of the human *VGF* gene, which contains an activator protein (AP)-1 site-like sequence. The introduction of mutations at this site significantly reduced clioquinol-induced transcriptional activation. Clioquinol induced the expression of the AP-1 family transcription factors, c-Jun and c-Fos. Electrophoresis mobility shift assays demonstrated that c-Jun and c-Fos could bind to the AP-1 site at –1374/–1368 in SH-SY5Y cells treated with clioquinol. RNA interference against c-Fos significantly suppressed clioquinol-induced VGF mRNA expression. These results suggest that the clioquinol-induced expression of c-Fos mediates the induction of VGF expression.

**Keywords:** clioquinol, subacute myelo-optic neuropathy (SMON), VGF, AP-1, c-Fos

**Introduction**

Clioquinol (5-chloro-7-indo-8-quinolinol), a Cu<sup>2+</sup>/Zn<sup>2+</sup>/Fe<sup>2+</sup> chelator/ionophore, was used extensively as an amebicide to treat indigestion and diarrhea in the mid-1900s. It was withdrawn from the market because its use was epidemiologically linked to the incidence of subacute myelo-optic neuropathy (SMON) in Japan (1). SMON is characterized by the subacute onset of sensory and motor disturbances in the lower extremities and visual impairment preceded by abdominal symptoms (2, 3). Although pathological studies demonstrated axonopathy of the spinal cord and optic nerves (4), the underlying mechanisms of clioquinol toxicity have yet to be elucidated. Clioquinol was found to suppress nerve

growth factor-induced Trk autophosphorylation and neurite outgrowth in PC12 cells (5). When injected into young rats, it attenuated long-term potentiation in the dentate gyrus (6). Another study demonstrated that the cytotoxicity of clioquinol was mediated by oxidative stress (7), inhibition of the 20S proteasome (8), or relocation of cytoplasmic X-linked inhibitor of apoptosis protein to the nucleus (9).

To clarify the molecular mechanisms underlying clioquinol-induced neurotoxicity, we performed a global analysis on human neuroblastoma cells using DNA chips and demonstrated that clioquinol induced DNA double-strand breaks, leading to the activation of ATM and downstream p53 signaling. This pathway may at least partly contribute to clioquinol-induced neurotoxicity (10).

A local injection of clioquinol induced mechanical hyperalgesia and cold allodynia via the activation of TRPA1 in mice (11). In the global analysis, we found that the expression of VGF, a neuropeptide precursor

\*Corresponding author. mkatsuya@koto.kpu-m.ac.jp  
Published online in J-STAGE on March 19, 2014  
doi: 10.1254/jphs.13271FP

involved in pain reactions, was increased by clioquinol. This led us to undertake the investigation of the molecular basis of clioquinol-induced expression of VGF. We report here that the clioquinol-induced expression of VGF was mediated by the induction of c-Fos, a member of the activator protein (AP)-1 transcription factors.

## Materials and Methods

### Materials

Clioquinol was purchased from Merck (Darmstadt, Germany). Antibodies against c-Jun (60A8) and c-Fos (9F6) were purchased from Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA). The antibody against  $\beta$ -actin (AC-15) was obtained from Sigma (St. Louis, MO, USA). [ $\gamma$ - $^{32}$ P]-ATP was purchased from MP Biomedicals (Solon, OH, USA).

### Cell culture

Human SH-SY5Y cells, purchased from the European Collection of Cell Cultures, were cultured in Ham's F12: Eagle's medium with Earle's salts (1:1) supplemented with non-essential amino acids and 15% fetal bovine serum (FBS). IMR-32 cells from the JCRB Cell Bank were cultured in Eagle's medium with Earle's salts supplemented with non-essential amino acids and 10% FBS.

### Quantitative PCR

Quantitative PCR was performed as described previously (10). Gene expression was quantified using standard curves that were generated using serially diluted plasmid reference samples and normalized to the expression level of hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT). The specificity of the PCR products was confirmed by gel electrophoresis and dissociation curve analysis. The sequences of primers for the VGF detection were as follows: 5'-GGAAGTGCAGATTTTCAGTCCA-3' for sense, 5'-CGGGCTCTCCAGATTCCTC-3' for antisense.

### Reporter constructs and luciferase assay

Human genomic DNA was isolated from SH-SY5Y cells with a PUREGENE DNA Isolation Kit (Gentra SYSTEMS, Minneapolis, MN, USA). The 5'-flanking and non-coding regions of the human *VGF* gene were amplified by PCR using KOD-Plus- (TOYOBO, Osaka) and cloned into the NanoLuc vector pNL1.2 (Promega, Madison, WI, USA). The 2.3-kb 5'-flanking and non-coding regions (12) were cloned into the EcoRV/HindIII site of pNL1.2. A series of 5'-deletion constructs were made by cleavage with restriction enzymes or amplification by PCR. All constructs were subjected to sequencing

analyses to verify the orientation and fidelity of the insert. NanoLuc plasmids (0.4  $\mu$ g/well) and the firefly luciferase vector pGL4.23 (0.1  $\mu$ g/well; Promega) were co-transfected into SH-SY5Y cells with TransIT-LT1 Reagent (Mirus, Madison, WI, USA). These cells were cultured for 24 h, and then stimulated with 20  $\mu$ M clioquinol for 24 h. This concentration of clioquinol was previously shown to induce significant cytotoxicity (10). NanoLuc activity in cell lysates was determined and normalized with firefly luciferase activity.

### Electrophoresis mobility shift assay (EMSA)

EMSA was performed as described previously (13). A double-stranded probe containing the AP-1 site at -1374/-1368 of the *VGF* gene was prepared by annealing complementary synthetic oligonucleotides. The sense sequence was 5'-TCTGGCGTGTGTCATTGTCAT-3'. The sequence of the mutated probe was 5'-TCTGGC GTGTtgcATTGTCAT-3'. The probe was labeled at the 5'-end with [ $\gamma$ - $^{32}$ P]-ATP and T4 polynucleotide kinase. Nuclear extracts of SH-SY5Y cells were prepared as described previously (14). The nuclear extracts and labeled probe were incubated at 25°C for 30 min, resolved in a 4% polyacrylamide gel, and analyzed by a Fujix BAS 5000 Bio-imaging Analyzer (Fuji Film, Tokyo).

### Gene silencing of c-Jun or c-Fos

Control or Validated Stealth siRNAs against c-Jun (JUNVHS40918) or c-Fos (FOSVHS41046) were purchased from Life Technologies Japan, Tokyo. Using Lipofectamine RNAiMAX reagent (Life Technologies Japan), siRNAs were transfected to SH-SY5Y cells by the reverse transfection method at a final concentration of 50 nM. These cells were cultured for 24 h and then stimulated with 20  $\mu$ M clioquinol for 24 h. The efficiency of siRNA was verified by western blot analyses as described previously (10). Quantitative PCR was performed as described above.

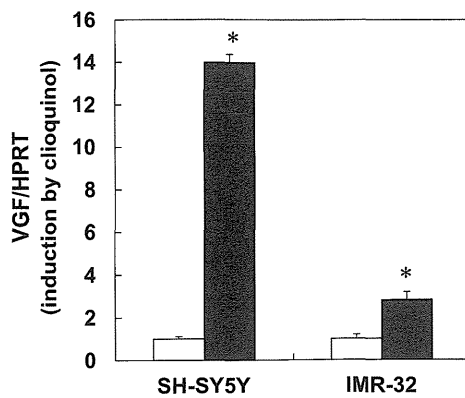
### Statistical analyses

Values were expressed as the mean  $\pm$  S.E. Statistical analysis was performed by Student's *t*-test. A one-way ANOVA followed by Bonferroni's *t*-test was applied to multiple treatment groups.

## Results

### Clioquinol increased VGF mRNA levels

A global analysis with DNA chips was performed using SH-SY5Y cells grown in the presence or absence of 50  $\mu$ M clioquinol for 24 h, as described previously (10). Among the 2429 genes up-regulated by clioquinol



**Fig. 1.** Cloiquinol increased the expression of VGF mRNA. Cells were grown in the presence or absence of 50  $\mu$ M cloiquinol for 24 h. Transcription levels were measured by quantitative PCR and normalized to the level of hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) mRNA. Levels were expressed as “fold of DMSO”. Open bars, DMSO. Closed bars, cloiquinol. \* $P < 0.05$  vs. DMSO (N = 3).

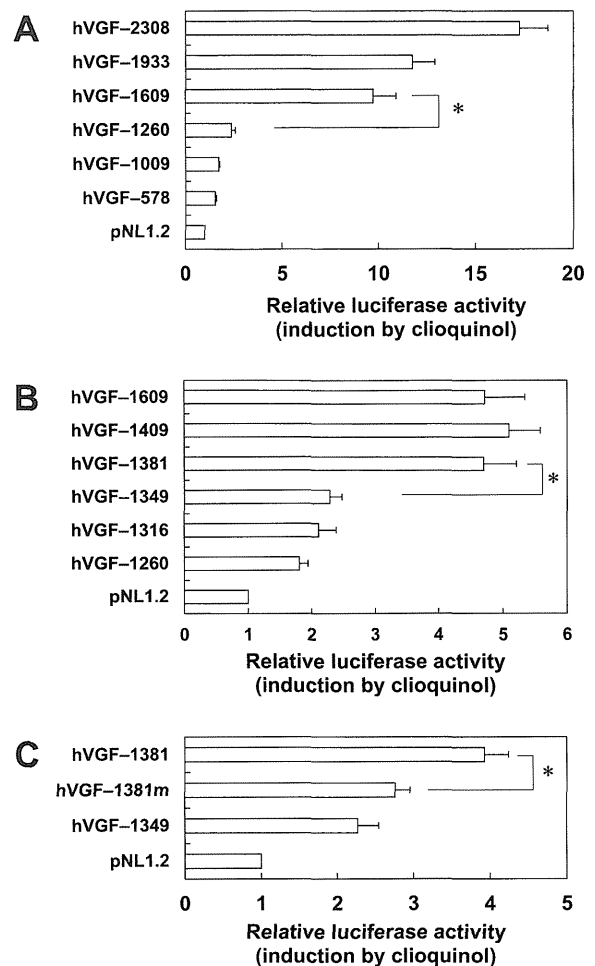
(GEO database accession code: GSE32173), we focused on neuron-specific genes. The expression of VGF, a neuropeptide precursor, was up-regulated when cells were treated with cloiquinol. The up-regulation of mRNA expression was verified by quantitative PCR in SH-SY5Y and IMR-32 cells (Fig. 1).

*The AP-1 site-like sequence at -1374/-1368 was essential for transcriptional activation of the human VGF promoter by cloiquinol*

We isolated the promoter region of the human *VGF* gene and examined its transcriptional activity in SH-SY5Y cells. Approximately 2.3 kb of the 5'-flanking region and 5'-noncoding region were subcloned into a luciferase vector and deletion mutants were constructed. As demonstrated in Fig. 2A, cloiquinol-induced transcriptional activity of the *VGF* promoter was markedly decreased by the deletion to -1260, but not to -1609. Therefore, the region between -1609 and -1260 was analyzed in more detail. Cloiquinol-induced transcriptional activity of the *VGF* promoter was dramatically decreased by deletion up to -1349, but not to -1381 (Fig. 2B). Since an AP-1 site-like sequence was found at -1374/-1368, a mutation was introduced to this region. The introduction of a mutation at the AP-1 site-like sequence significantly suppressed cloiquinol-induced transcriptional activity (Fig. 2C), suggesting the essential role of the AP-1 site at -1374/-1368.

*Cloiquinol increased the expression of c-Jun and c-Fos*

A global analysis with DNA chips indicated that cloiquinol increased the expression of mRNAs for c-Jun and c-Fos, members of the AP-1 transcription factors

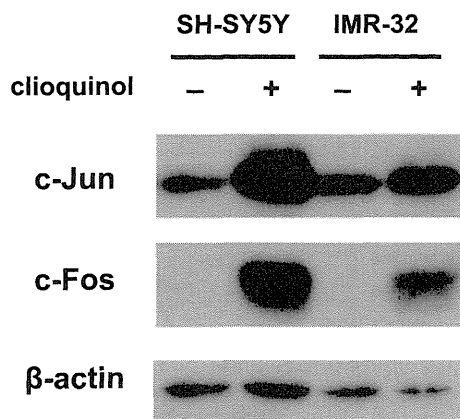


**Fig. 2.** Cloiquinol-induced transcriptional activation of the *VGF* promoter was dependent on the AP-1 site. A: The cloiquinol-responsive element existed between -1609 and -1260 of the *VGF* promoter. The 2.3-kb 5'-flanking and non-coding regions and a series of 5'-deletion constructs were cloned into pNL1.2. NanoLuc plasmids (0.4  $\mu$ g/well) and the firefly luciferase vector (0.1  $\mu$ g/well) were co-transfected into SH-SY5Y cells. Cells were cultured for 24 h, and then stimulated with 20  $\mu$ M cloiquinol for 24 h. B: The cloiquinol-responsive element existed between -1381 and -1349 of the *VGF* promoter. C: The introduction of mutations at the AP-1 site-like sequence (5'-TGTGTC A-3' to 5'-TGTtGCA-3') abolished cloiquinol-induced transcriptional activation. NanoLuc activity in cell lysates was determined and normalized to firefly luciferase activity, and was denoted as the fold-increase induced by cloiquinol. Bars represent means  $\pm$  S.E. of 3 experiments. \* $P < 0.05$ .

(GEO database accession code: GSE32173). Therefore, the induction of c-Jun and c-Fos was verified by western blot analysis. As shown in Fig. 3, stimulation with 50  $\mu$ M cloiquinol for 24 h increased c-Jun protein levels in both SH-SY5Y and IMR-32 cells. Although c-Fos was not detected in control cells, its expression was markedly induced by cloiquinol in both cells.

*Clioquinol increased binding of c-Jun and c-Fos to the AP-1 site in the VGF promoter*

To verify whether c-Jun and c-Fos bind to the AP-1 site in the *VGF* promoter, EMSA was performed using nuclear extracts obtained from SH-SY5Y cells (Fig. 4). An intense band was observed with a probe containing

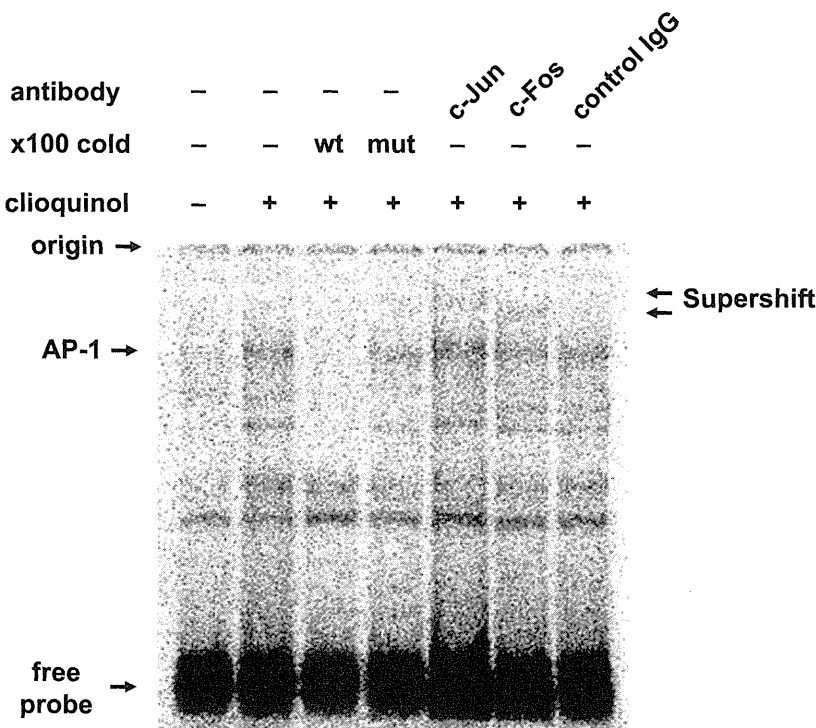


**Fig. 3.** Clioquinol increased the expression of c-Jun and c-Fos. Cells were grown in the presence or absence of 50  $\mu$ M cliouquinol for 24 h, and whole cell lysates were prepared. Western blot analysis was performed as described previously. After the detection of c-Jun (43 kDa) or c-Fos (62 kDa), blots were stripped and  $\beta$ -actin (42 kDa) was detected. The experiment was repeated 3 times and representative results are shown.

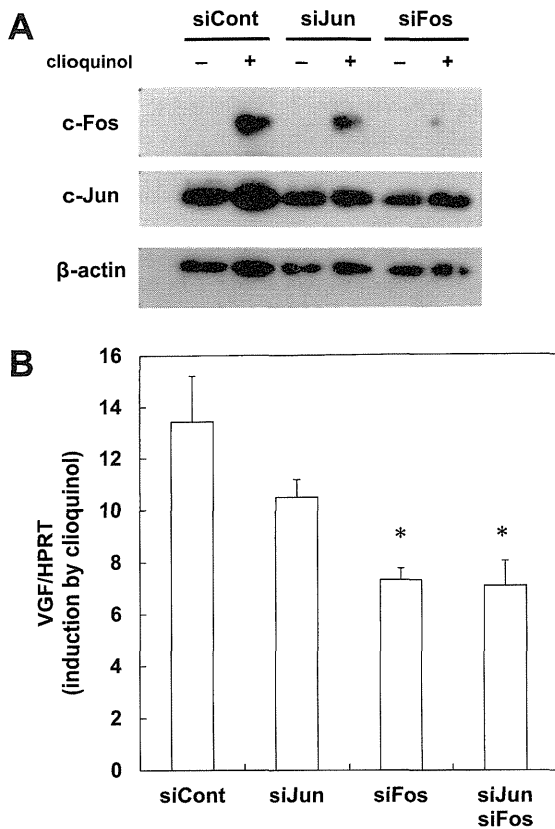
the AP-1 site of the *VGF* promoter when cells were stimulated with cliouquinol. The band was markedly diminished in the presence of an excess amount of the unlabeled probe. In contrast, the band persisted in the presence of an excess amount of the mutated probe. Preincubation of the nuclear extract with an anti-c-Jun antibody or anti-c-Fos antibody, but not by a control IgG, generated super-shifted bands. These results suggest that c-Jun and c-Fos, the expression and binding of which to the *VGF* promoter was increased by cliouquinol, are involved in the inducible expression of VGF.

*Gene silencing of c-Fos attenuated the promoter activity of the VGF gene*

To examine whether c-Jun and c-Fos are involved in the cliouquinol-induced expression of VGF, siRNA against c-Jun or c-Fos was transfected to SH-SY5Y cells. As shown in Fig. 5A, anti-c-Fos siRNA almost completely suppressed the cliouquinol-induced expression of c-Fos. Although it did not affect basal expression, anti-c-Jun siRNA suppressed the inducible expression of c-Jun. Quantitative PCR revealed that anti-c-Fos siRNA significantly suppressed the cliouquinol-induced expression of VGF mRNA (Fig. 5B). Anti-c-Jun siRNA also slightly suppressed the induction of VGF mRNA. These results suggest that the cliouquinol-induced expression of c-Fos mediates the induction of VGF expression.



**Fig. 4.** c-Jun and c-Fos bound to the AP-1 site-like sequence of the *VGF* promoter. EMSA detected nuclear proteins that strongly bound to the AP-1 site in the presence of 20  $\mu$ M cliouquinol. The super-shift of the band in the presence of an anti-c-Jun or anti-c-Fos antibody is depicted. Binding specificity was evaluated with a 100-fold excess of an unlabeled oligonucleotide. Nuclear extracts were preincubated in the presence or absence of an antibody (0.24  $\mu$ g). The experiment was repeated 3 times and representative results are shown.



**Fig. 5.** Gene silencing of c-Fos attenuated the cloiquinol-induced expression of VGF mRNA. **A:** The expression of c-Jun and c-Fos in SH-SY5Y cells transfected with anti-c-Jun or anti-c-Fos siRNA. siRNAs were transfected to SH-SY5Y cells at a final concentration of 50 nM. These cells were cultured for 24 h and then stimulated with 20  $\mu$ M cloiquinol for 24 h. Whole cell lysates (10  $\mu$ g) were subjected to western blot analysis. Membranes were stripped and re-hybridized with an anti- $\beta$ -actin antibody. **B:** The transfection of anti-c-Fos siRNA significantly suppressed VGF mRNA levels. Transcription levels were measured by quantitative PCR and normalized to the level of HPRT mRNA. Levels were expressed as “fold of DMSO”. Bars represent means  $\pm$  S.E. (N = 3). \* $P$  < 0.05 vs. control siRNA.

## Discussion

The main findings of this study are that 1) VGF mRNA levels were significantly increased by the cloiquinol treatment; 2) cloiquinol-induced transcriptional activation of the *VGF* promoter was dependent on the AP-1 site-like sequence at  $-1374/-1368$ ; 3) cloiquinol induced the expression of the AP-1 transcription factors, c-Jun and c-Fos; 4) cloiquinol enhanced the binding of c-Jun and c-Fos to the AP-1 site-like sequence at  $-1374/-1368$  in the *VGF* promoter; and 5) RNA interference against c-Fos significantly suppressed cloiquinol-induced VGF mRNA expression. These results suggest that the cloiquinol-induced expression of c-Fos mediates the

induction of VGF expression.

SMON is characterized by the subacute onset of sensory and motor disturbances in the lower extremities and visual impairment preceded by abdominal symptoms (2, 3). Although pathological studies demonstrated axonopathy of the spinal cord and optic nerves (4), the underlying mechanisms of cloiquinol toxicity have yet to be elucidated. As we described previously, the concentration of cloiquinol used in this study (20–50  $\mu$ M) is compatible with its plasma level in SMON patients (15, 16).

VGF is a neuropeptide precursor, the gene of which was originally identified to be nerve growth factor (NGF)-responsive (17). Its transcriptional regulation has mainly been focused on induction by NGF; and the proximal promoter region containing the cAMP-response element, CCAAT element, E-box, and G(S)G element was shown to be essential for its expression (18–20). We demonstrated for the first time that the expression of VGF is induced by cloiquinol in a manner that is dependent on the distal AP-1 site in the promoter.

The expression of VGF is limited to neurons in the central and peripheral nervous systems and to various endocrine cells. VGF-derived peptides were shown to exhibit various biological activities (21). Among them, an increase in the mRNA and protein levels of VGF was shown in dorsal root ganglia following sciatic nerve transection (22) or in the surrounding area after spinal cord injury (23). Thus, elevations in VGF levels have been implicated in neuropathic pain. Several C-terminal peptides derived from VGF were previously reported to cause pain responses. A peripheral injection of TLQP-21 (residues 557 to 576 of VGF) was shown to increase the pain-related licking response in a mouse model (24). The intrathecal application of TLQP-62 (C-terminal 62 amino acids of VGF) to naive rats was found to cause long-lasting mechanical and cold behavioral allodynia (25). AQEE-30 and LQEQ-19, corresponding to the last 30 and 19 amino acids of VGF, respectively, were also shown to evoke thermal hyperalgesia in rats (26). Thus, the induction of VGF may be involved in cloiquinol-induced mechanical hyperalgesia and cold allodynia (11).

We focused on c-Jun and c-Fos among members of the AP-1 transcription factors because their expression levels were markedly increased in SH-SY5Y cells. In RNA interference experiments, the contribution of c-Fos to the induction of VGF expression appeared to be greater than that of c-Jun (Fig. 5B), and this was attributed to differences in the efficiencies of siRNAs (Fig. 5A). Thus, the contribution of c-Jun to the induction of VGF expression cannot be excluded because c-Fos is known to require Jun family proteins for its

functional expression through the formation of heterodimers. The induction levels of c-Jun and c-Fos were much lower in IMR-32 cells than in SH-SY5Y cells (Fig. 3). This coincides with the induction level of VGF mRNA being markedly lower in IMR-32 cells than in SH-SY5Y cells (Fig. 1). The induction of c-Fos by clioquinol was also reported in vivo. An i.p. injection of clioquinol to rats and mice was shown to induce c-Fos expression in the hippocampus and telencephalon (27). Further analyses are required on the level of c-Fos in SMON patients administered with clioquinol.

In conclusion, clioquinol, the causative compound of SMON, induced the expression of VGF, the precursor of neuropeptides involved in pain reactions, by inducing c-Fos expression.

### Acknowledgment

This work was supported in part by a Health and Labor Sciences Research Grant for Research on Intractable Diseases from The Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

### References

- Cahoon L. The curious case of clioquinol. *Nat Med.* 2009; 15:356–359.
- Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M. Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet.* 1971;1:696–697.
- Nakae K, Yamamoto S, Shigematsu I, Kono R. Relation between subacute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N.) and clioquinol: nationwide survey. *Lancet.* 1973;1:171–173.
- Tateishi J. Subacute myelo-optic neuropathy: clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology.* 2000;20 Suppl:S20–S24.
- 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.* 2009;1301:110–115.
- Takeda A, Takada S, Ando M, Itagaki K, Tamano H, Suzuki M, et al. Impairment of recognition memory and hippocampal long-term potentiation after acute exposure to clioquinol. *Neuroscience.* 2010;171:443–450.
- Benvenisti-Zarom L, Chen J, Regan RF. The oxidative neurotoxicity of clioquinol. *Neuropharmacology.* 2005;49:687–694.
- Mao X, Li X, Sprangers R, Wang X, Venugopal A, Wood T, et al. Clioquinol inhibits the proteasome and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. *Leukemia.* 2009;23:585–590.
- Cater MA, Haupt Y. Clioquinol induces cytoplasmic clearance of the X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP): therapeutic indication for prostate cancer. *Biochem J.* 2011;436:481–491.
- Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology.* 2012;299:55–59.
- Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Clioquinol and pyrithione activate TRPA1 by increasing intracellular Zn<sup>2+</sup>. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:8374–8379.
- Canu N, Possenti R, Rinaldi AM, Trani E, Levi A. Molecular cloning and characterization of the human VGF promoter region. *J Neurochem.* 1997;68:1390–1399.
- Nishinaka T, Fu YH, Chen LI, Yokoyama K, Chiu R. A unique cathepsin-like protease isolated from CV-1 cells is involved in rapid degradation of retinoblastoma susceptibility gene product, RB, and transcription factor SP1. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1351:274–286.
- Katsuyama M, Fan C, Arakawa N, Nishinaka T, Miyagishi M, Taira K, et al. Essential role of ATF-1 in induction of NOX1, a catalytic subunit of NADPH oxidase: involvement of mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2005;386:255–261.
- Egashira Y, Matsuyama H. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathol Jpn.* 1982;32 Suppl 1:101–116.
- Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *J Pharm Sci.* 1973;62:1929–1932.
- Levi A, Eldridge JD, Paterson BM. Molecular cloning of a gene sequence regulated by nerve growth factor. *Science.* 1985;229:393–395.
- Hawley RJ, Scheibe RJ, Wagner JA. NGF induces the expression of the VGF gene through a cAMP response element. *J Neurosci.* 1992;12:2573–2581.
- D’Arcangelo G, Habas R, Wang S, Halegoua S, Salton SR. Activation of codependent transcription factors is required for transcriptional induction of the vgf gene by nerve growth factor and Ras. *Mol Cell Biol.* 1996;16:4621–4631.
- Di Rocco G, Pennuto M, Illi B, Canu N, Filocamo G, Trani E, et al. Interplay of the E box, the cyclic AMP response element, and HTF4/HEB in transcriptional regulation of the neurospecific, neurotrophin-inducible vgf gene. *Mol Cell Biol.* 1997;17:1244–1253.
- Levi A, Ferri GL, Watson E, Possenti R, Salton SR. Processing, distribution, and function of VGF, a neuronal and endocrine peptide precursor. *Cell Mol Neurobiol.* 2004;24:517–533.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

## 2012 SMON examination in Tokushima

Takao Mitsui , M.D.<sup>#1</sup>, Kazuyuki Kawamura , M.D.<sup>#1</sup>, Toshio Inui , M.D.<sup>#1</sup>, Yutaka Matsuka , M.D.<sup>#2</sup>, Masako Matsumoto, R.N.<sup>#3</sup>, Yukiko Inoue , R.N.<sup>#3</sup>, Yasuo Taichi , PT.<sup>#4</sup>, Yasunori Saito.<sup>#5</sup>, Kaori Morita.<sup>#5</sup>, Aiko Tokunaga.<sup>#5</sup>, Hiromi Sato.<sup>#5</sup>

*#1. Department of neurology, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, 1354 Shikiji, Kamojima, Yoshinogawa, Tokushima 776-8585 Japan*

*#2. Department of orthopedics, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, 1354 Shikiji, Kamojima, Yoshinogawa, Tokushima 776-8585 Japan*

*#3. Nursing department, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, 1354 Shikiji, Kamojima, Yoshinogawa, Tokushima 776-8585 Japan*

*#4. Department of rehabilitation, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, 1354 Shikiji, Kamojima, Yoshinogawa, Tokushima 776-8585 Japan*

*#5. Tokushima public health center*

Received 20 February 2013; received in received from 28 February 2013; accepted 5 March 2013

### Abstract

A medical examination of the SMON in Tokushima of 2011 was reported. There were 37 testees this year. Twenty-seven of them had a medical checkup in a group, seven had a medical checkup at home, and three had a medical checkup in Tokushima National Hospital. This was a similar group of medical examination testees to an average year. There were six elderly people aged over 90. One was over 100 years old. A medical examination testee decreases gradually with aging of SMON patients. Measures to increase the number of medical examinations by arranging visits are necessary. A future problem may be that many patients are reluctant to be visited at home.

**Keywords:** SMON in Tokushima, medical checkup, Tokushima National Hospital

### Introduction

The sale of chionoform was halted 42 years ago. Subsequently, no new SMON cases were reported. Also, the number of SMON patients decreases with the course. The weathering measures of the SMON are performed as activity such as "gathering workshops of the SMON" 4). We have been checking on the SMON patients in Tokushima every year for many years. In this study, the results for 2012 are reported. Subjects and methods. The subjects were patients with SMON who are resident in

Tokushima and enrolled in an SMON investigation individual vote. We conducted a mass checkup and at-home examinations. Furthermore, we checked on the patients hospitalized in Tokushima National Hospital and outpatients of the hospital. We went in the large meeting room of the Tokushima-shi handicapped persons interchange plaza. Three examination areas, each with a medical examination desk and an examination couch were prepared in the meeting room. An electronic height measuring instrument, a set of scales and a sphygmomanometer were prepared for physical measurement. The

**Correspondence to:** Takao Mitsui , M.D., Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, 1354 Shikiji, Kamojima, Yoshinogawa, Tokushima 776-8585 Japan Phone: +81-883-24-2161 Fax : +81-883-24-8661

physical situation and the present social conditions were described by the SMON patients. Also, a neurological medical examination was conducted.

## Results

Thirty-four people received a medical examination in 2012. They comprised 11 men and 26 women. The average age was 80 years old. The average age at which the disease was contracted was 43 years. The mass checkup covered 27 people. Nine people had a medical examination during an at-home visit. The testees in the Tokushima National Hospital outpatient department numbered two people. The hospitalized patients were alone.

Time of contraction of disease. As shown in Table 1, the age of the patients who had a medical checkup at home was the highest.

The age of the patients who had a medical checkup in a group was the second highest. The patients who had outpatient consultations were the youngest. The Barthel Index (42 points) of the patients who had a medical checkup at home was the lowest. Most of the patients who received home care had family medicine. Frequent complications included cataract, hypertension, and arthropathy. The number of patients with a BMI (Body Mass Index) of 25 or more was six this year. Many patients were aware of forgetfulness but in four patients this was complicated by obvious dementia. There were seven elderly people older than 90 years. There were two patients with early onset (onset at 18 years old). Two women patients were 61 years old. One had a part-time job; the other was uneasy about single life in the future.

**Table 1 . Patients with SMON that received a medical examination**

	Men	Women	Total	Mean age
Mass checkup	9	18	27	78
Checkup at home	2	7	9	86
Outpatient department	0	2	2	62
Hospitalization	0	0	0	—



## Discussion

Forty-five years have passed since the sale of the chionoform agent was halted in (1970) in 1970 [1]. As a result, it is over 41 years since SMON patients began to contract the disease. The average disease contraction time of SMON patients in Tokushima prefecture is 43 years. The average age of the testees was 78.

The number of patients in 1972 when a meeting (patients association) of the Tokushima SMON was organized was 155. The medical examination results that we examined corresponded to the national tendency of the average year. Most patients had family medicine. Even if the patients were living alone, a nearby doctor could be contacted in an emergency. Seven patients were over 90 years old. One was over 100 years old. Three people used nursing care insurance. Furthermore, they received close support from family members. There were two women with young onset (18 years old). The Barthel Index scores for them were 95 and 100 points. The degree of their disorder was very mild. As well as support in terms of food, clothing and shelter, mental support seemed to be needed. The weathering measures of the SMON are performed as activity such as "gathering workshops of the SMON" positively in this study squad. The number of medical examination testees of the aging is shown in Table 1. A mass checkup in the Tokushima public health center began in 1990. More than forty people participated constantly from 1999. In 2011, the number of the people having an examination decreased. This may be associated with a decrease in the number of testees to have changed a place in a medical examination this year. However, a decrease in the number of testees due to aging will be a main factor. The number of medical examinations conducted at home should be increased.

## Reference

1. Konagaya M. SMON: Origin of side-effects of chemical medicine. *Iryo* 2009;63:227-234.

## 《短 報》

## スモン患者の咳嗽力に関する検討

川上 途行\*<sup>1</sup> 里 宇 明元\*<sup>1</sup> 堀 江 温子\*<sup>1</sup>  
 辻 川 将弘\*<sup>1</sup> 前 島 早代\*<sup>1</sup> 大 高 洋平\*<sup>1</sup>  
 藤 原 俊之\*<sup>1</sup> 辻 哲 也\*<sup>1</sup> 木 村 彰 男\*<sup>1</sup>

## Peak Cough Flow in Patients with Subacute Myelo-optic Neuropathy

Michiyuki KAWAKAMI,\*<sup>1</sup> Meigen LIU,\*<sup>1</sup> Atsuko HORIE,\*<sup>1</sup> Masahiro TSUJIKAWA,\*<sup>1</sup>  
 Sayo MAESHIMA,\*<sup>1</sup> Yohei OTAKA,\*<sup>1</sup> Toshiyuki FUJIWARA,\*<sup>1</sup>  
 Tetsuya TSUJI,\*<sup>1</sup> Akio KIMURA\*<sup>1</sup>

**Abstract Purpose :** This study aims to measure the peak cough flow (PCF) in patients with subacute myelo-optic neuropathy (SMON) and study its relation with muscle strength, functional ability and vocal cord function. **Methods :** We performed a cross-sectional study in 7 patients with SMON (2 men and 5 women, mean age (SD) 81.6 (7.2) years) and in 7 age- and gender-matched patients with orthopedic problems as a control group. Their PCF, ability to walk, the Barthel Index, grip strength and maximum phonation time were assessed. **Results :** Mean PCF was 218.6 ± 66.2 L/min (110-300) for the SMON group and 267.1 ± 76.3 L/min (170-360) for the control group (ns). The PCF was correlated with the maximum phonation time ( $r = 0.91$ ;  $p < 0.01$ ), but not with grip strength, the Barthel Index or the ability to walk scale. **Conclusion :** The PCF in patients with SMON tended to be lower compared to the control group. Therefore, evaluating PCF is suggested to be necessary to assess the risk of pneumonia. (Jpn J Rehabil Med 2013; 50 : 654-657)

**要 旨 :** 外来通院中のスモン患者7名(男性2名, 女性5名, 平均年齢81.6±7.2歳)を対象に咳嗽力の評価として, peak cough flow (以下PCF)を測定し, 年齢, 性別をマッチした対照群と比較した。歩行機能, Barthel Index, 握力, 発声持続時間も併せて測定し, PCFとの関連をスピアマンの順位相関係数およびピアソンの相関係数を用いて検討した。スモン患者群のPCFの平均値は218.6±66.2 L/min (110~300), 対照群は267.1±76.3 L/min (170~360)であり, 患者群で低い傾向を認めた。PCF低値の症例は, スモン患者7名中5名(71%)であった。110 L/minの症例は陳旧性肺結核の既往例であった。最長発声持続時間とPCFには強い相関を認めた。【結論】スモン患者の咳嗽力はやや低い傾向を認め, 定期的な呼吸機能, 咳嗽力の評価, および呼吸器合併症のリスクの軽減のための呼吸リハビリテーションの必要性が示唆された。

**Key words :** スモン (subacute myelo-optic neuropathy), 咳 (cough), 筋力 (muscle strength), 最長発声持続時間 (maximum phonation time)

## はじめに

以前より咳反射の低下が肺炎の危険因子であると報告されている<sup>1)</sup>が, 近年, 咳の力=咳嗽力の低下も肺炎の危険因子として注目されている<sup>2,3)</sup>。肺炎のり

スクのある患者に対し, 咳嗽力を評価することは重要である。

スモン(亜急性脊髄視束神経症, subacute myelo-optic 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

2013年2月13日受付, 2013年6月24日受理

\*<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室/〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
 Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine  
 E-mail: michiyukikawakami@hotmail.com

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<sup>4)</sup>。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>4)</sup>。キノホルムの販売停止(1970年9月8日)より40年以上が経過した現在、新たな患者の発生はなくなったものの、症状が慢性固定化した多くの患者が未だ後遺症に苦しんでいる。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、当院はその一翼を担っている。2011年4月1日現在健康管理手当を受給しているスモン患者数は、全国で1,956名であり、年齢は70歳代が最も多く、65歳以上が91.6%を占めている。

高齢化が進み、また嚥下障害の合併も報告されているスモン患者は肺炎のリスク群であり、咳嗽力の評価の必要性が示唆されるが、渉猟しえた範囲では報告は見当たらないため、スモン患者の咳嗽力を調査した。また、咳嗽力と筋力や声帯機能との関係を調べるために、握力および最長発声持続時間と咳嗽力との関係を検討した。

### 対象と方法

対象は当院リハビリテーション(以下、リハ)科にてスモン検診を実施したスモン患者全例である。対象患者は7名(男性2名、女性5名、平均年齢81.6±7.2歳)である。5名は当院外来を受診し、2名は往診にて評価を行った。

咳嗽力の評価として、peak cough flow(以下PCF)

を測定し、年齢、性別をマッチさせた対照群(整形外科術前に当科を受診した群、男性2名、女性5名、平均年齢80.2±5.7歳)と比較した。スモン患者と対照群の間で体格(身長、体重、body mass index)、握力、呼吸器疾患合併例の有無について比較を行った。PCFの測定にはピークフローメーター(ASSESS:レスピロニクス社製)を用い、測定肢位は端座位とし、3回測定を行い、最大の値を採用した。一般的なPCF低値とされる270 L/min未満をPCF低値例とし<sup>5)</sup>、その割合を調べた。

スモン患者では、歩行機能(スモン現状調査個人票による9段階評価、1. 不能、2. 車椅子(自分で操作)、3. 要介助、4. つかまり歩行(歩行者など)、5. 松葉杖、6. 一本杖、7. 独歩(かなり不安定)、8. 独歩(やや不安定)、9. ふつう、の9段階)、Barthel Index、握力、最長発声持続時間も合わせて測定し、PCFとの関係をスピアマンの順位相関係数およびピアソンの相関係数を用いて検討した。最長発声持続時間は被験者に最大吸気をさせた後、自然な話声位でできるだけ一定の強さで「アー」と可能な限り長く持続発声を行わせ、その持続時間を測定した<sup>6)</sup>。また、既往歴(特に呼吸器に関するもの)の情報を聴取した。

### (倫理面への配慮)

データは、スモン検診受診時の診察および「スモン現状調査個人票」から得ており、「データ解析・発表に同意した」患者データのみを使用した。また、対照群のデータ使用については、当大学医学部の倫理委員会の承認を得ている。

### 結 果

両群で体格、握力、呼吸器疾患合併例の割合につき明らかな差を認めなかった(表1)。スモン患者群のPCFの平均値は218.6±66.2 L/min(110~300)、対

表1 スモン患者群と対照群のプロフィール(平均値および中央値)

	スモン患者群	対照群	Mann-Whitney 検定
年齢(歳)	81.6±7.2 (83)	80.2±5.7 (77)	$p=0.61$
身長(cm)	153.2±10.1 (152)	156.0±8.8 (155)	$p=0.48$
体重(kg)	49.3±9.2 (48)	51.0±10.0 (47)	$p=0.89$
BMI	20.9±3.1 (21.1)	21.1±4.6 (22.0)	$p=0.85$
握力(kg)	18.6±5.0 (18)	17.2±4.1 (17.4)	$p=0.65$
呼吸器疾患合併例	陳旧性肺結核1例	COPD1例	

BMI: body mass index, COPD: 慢性閉塞性肺疾患

表2 スモン患者のPCF, 握力, 歩行機能, BI, 最長発声持続時間

年齢 (歳)	性別	Peak cough flow (L/min)	握力 (kg)	歩行機能	Barthel Index	最長発声 持続時間 (秒)
90	女	270	16	2	75	18
76	男	240	28.6	9	100	17
69	女	250	19.2	8	100	13
88	女	160	17.6	8	95	4
83	男	110	19	8	100	5
84	女	200	12	4	90	11
81	女	300	18	8	100	17

表3 PCFと握力, 歩行機能, BI, 最長発声持続時間との相関

	相関係数	p値
握力	0.09	p=0.84
歩行機能	-0.07	p=0.86
Barthel Index	-0.21	p=0.64
最長発声持続時間	0.91	p<0.01

照群は  $267.1 \pm 76.3$  L/min (170 ~ 360) であり, 両群で統計学的な有意差は認めなかった (Mann-Whitney 検定,  $p=0.22$ ). PCF 低値の症例の割合は, スモン患者7名中5名 (71%), 対照群は7名中3名 (43%) であり, 統計学的には有意差を認めなかった (Fisher の正確確率検定,  $p=0.30$ ). 110 L/min の症例は陳旧性肺結核の既往例であった.

スモン患者, 全例の PCF, 握力, 歩行機能, BI, 最長発声持続時間の値を表に示す (表2).

歩行機能や ADL, 握力と PCF とは相関を認めなかったが, 最長発声持続時間と PCF には強い相関を認めた (表3, 図).

### 考 察

肺炎, 特に誤嚥性肺炎の危険因子として, 嚥下反射の低下, 咳反射の低下が知られているが, 近年, 咳嗽力の低下が肺炎の危険因子として注目されている. Bianchiら<sup>2)</sup> は, 慢性期脳卒中患者を中心に行った調査で, PCF の低値が肺炎の発症に関連したと報告しており, 前島ら<sup>3)</sup> も多くの疾患を含む嚥下障害患者を対象に同様の結果を報告している.

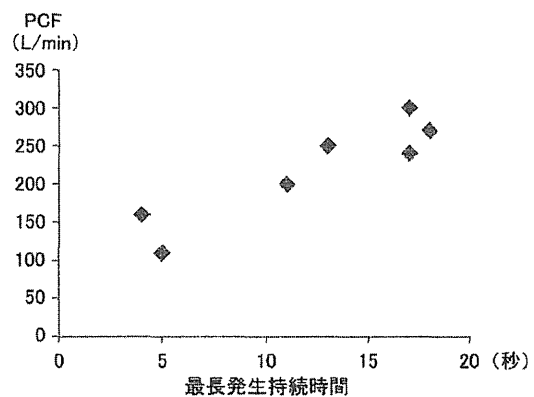


図 PCFと最長発声持続時間との関係

PCFと最長発声持続時間は強い正の相関を認めた.

咳嗽力の評価として, PCF は神経筋疾患を中心に広く用いられている手法である<sup>7)</sup>. ピークフローメータを用いて, 咳嗽の流速を測るものであり, 喉頭を閉めて胸腔内圧を高める分ピークフローより高い流速が得られる. 過去にスモン患者における PCF の報告はなく, 今回の結果は, 今後のスモン患者の診療において, 参考となる結果であると考えられる.

PCF の基準値については, 明確なものはまだないが, 神経筋疾患患者を中心とした報告で, 有効な咳となるためには 160 L/min が<sup>8)</sup>, 喀痰の排出には 270 L/min が必要になるとされている<sup>5,9)</sup>. 今回のスモン患者の結果では PCF 低下例を多く含んでいることが確認された. また, 入院中の高齢者を対象とした過去の報告では, 自己排痰可能例 (平均年齢  $68.7 \pm 11.3$  歳) の PCF は  $385.0 \pm 167.8$  L/min であり<sup>9)</sup>, それと比較してもスモン患者の PCF は低い値であるといえるだろ