

Fig. 6. Clioquinol induced phosphorylation of histone H2AX. Cells were grown in the presence of clioquinol for the period indicated and whole cell lysate was isolated. The experiment was repeated three times and a representative result is shown. γ H2AX, histone H2AX phosphorylated at Ser139.

4. Discussion

The major lines of evidence provided by this study were that: (1) clioquinol suppressed proliferation of SH-SY5Y and IMR-32 cells; (2) mRNA levels of p21^{Cip1} and GADD45 α were significantly increased by clioquinol treatment; (3) clioquinol induced phosphorylation of p53, which was suppressed by KU-55933, an inhibitor of ATM; and (4) clioquinol induced phosphorylation of ATM as well as histone H2AX, a marker of DNA double-strand breaks (DSBs). These results suggest that clioquinol-induced cytotoxicity is mediated by DSBs and subsequent activation of ATM/p53 signaling.

According to previous records, SMON patients had been administered clioquinol typically at around 1.5 g/day (Egashira and Matsuyama, 1982). In human subjects, single oral intake of 1.5 g of clioquinol results in peak plasma concentrations of approximately 20 μ g/ml (65 μ M) after 4 h, and multiple-dose intake (3 \times 0.5 g/day, 3 days) results in a plasma concentration of 30 μ g/ml (98 μ M) (Jack and Riess, 1973). Thus, the concentration of clioquinol used in this study (10–20 μ M) is compatible with the plasma level reached in humans. The data presented here, however, were obtained in proliferating cell lines distinct from post mitotic neurons. Certainly, further analyses may be required to verify our findings in another experimental model.

ATM is a member of the phosphatidylinositol kinase-related protein family, and was identified to be responsible for ataxia telangiectasia (A-T). In A-T patients, mutations of ATM cause genomic instability leading to impaired motor coordination, immunodeficiency, and increased tumor incidence (McKinnon, 2004). It is well known that ATM is activated by DSBs induced by ionizing radiation (Bakkenist and Kastan, 2003). DSBs induce autophosphorylation of ATM, dimer dissociation, and association with NBS1, which is responsible for Nijmegen breakage syndrome (Kitagawa et al., 2004). As shown in Fig. 6, clioquinol induced phosphorylation of histone H2AX, suggesting that clioquinol-induced activation of ATM is mediated by DSBs. Clioquinol in fact binds to DNA in the presence of copper (Rohde et al., 1976). Accordingly, the interaction of clioquinol with DNA may elicit conformational change to induce DSBs.

Recently, it was reported that treatment of cells with H₂O₂ activated ATM independent of DSBs, and oxidation of Cys2991 was critical for the dimerization and activation of ATM (Guo et al., 2010). It was also reported that reactive oxygen species-dependent activation of ATM by doxorubicin was mediated by regulator of G Protein Signaling 6 (RGS6) (Huang et al., 2011). As the cytotoxicity of clioquinol was reported to be mediated by oxidative stress (Benvenisti-Zarom et al., 2005), we examined whether antioxidants affect ATM activation induced by clioquinol. However, neither the antioxidant N-acetylcysteine nor MnTBAP, a mimetic of superoxide dismutase, affected the phosphorylation of ATM induced by clioquinol (data not shown). Consequently, clioquinol-induced activation of ATM seems to be independent of oxidative stress.

5. Conclusion

In conclusion, clioquinol induces DNA double-strand breaks, leading to activation of ATM and downstream p53 signaling. This pathway may at least partly contribute to clioquinol-induced neurotoxicity.

Funding

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.

Conflict of interest

None declared.

References

- Aldard, P.A., Cherny, R.A., Finkelstein, D.I., Gautier, E., Robb, E., Cortes, M., Volitakis, I., Liu, X., Smith, J.P., Perez, K., Laughton, K., Li, Q.X., Charman, S.A., Nicolazzo, J.A., Wilkins, S., Deleva, K., Lynch, T., Kok, G., Ritchie, C.W., Tanzi, R.E., Cappai, R., Masters, C.L., Barnham, K.J., Bush, A.I., 2008. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron* 59, 43–55.
- Andersson, D.A., Gentry, C., Moss, S., Bevan, S., 2009. Clioquinol and pyriethione activate TRPA1 by increasing intracellular Zn²⁺. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 8374–8379.
- Asakura, K., Ueda, A., Kawamura, N., Ueda, M., Mihara, T., Mutoh, T., 2009. Clioquinol inhibits NGF-induced Trk autophosphorylation and neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res.* 1301, 110–115.
- Bakkenist, C.J., Kastan, M.B., 2003. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature* 421, 499–506.
- Benvenisti-Zarom, L., Chen, J., Regan, R.F., 2005. The oxidative neurotoxicity of clioquinol. *Neuropharmacology* 49, 687–694.
- Cahoon, L., 2009. The curious case of clioquinol. *Nat. Med.* 15, 356–359.
- Cater, M.A., Haupt, Y., 2011. Clioquinol induces cytoplasmic clearance of the X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP): therapeutic indication for prostate cancer. *Biochem. J.* 436, 481–491.
- Cherny, R.A., Atwood, C.S., Xilinas, M.E., Gray, D.N., Jones, W.D., McLean, C.A., Barnham, K.J., Volitakis, I., Fraser, F.W., Kim, Y., Huang, X., Goldstein, L.E., Moir, R.D., Lim, J.T., Beyreuther, K., Zheng, H., Tanzi, R.E., Masters, C.L., Bush, A.I., 2001. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30, 665–676.
- Choi, S.M., Choi, K.O., Park, Y.K., Cho, H., Yang, E.G., Park, H., 2006. Clioquinol, a Cu(II)/Zn(II) chelator, inhibits both ubiquitination and asparagine hydroxylation of hypoxia-inducible factor-1 α , leading to expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in normoxic cells. *J. Biol. Chem.* 281, 34056–34063.
- Ding, W.Q., Liu, B., Vaught, J.L., Yamauchi, H., Lind, S.E., 2005. Anticancer activity of the antibiotic clioquinol. *Cancer Res.* 65, 3389–3395.
- Egashira, Y., Matsuyama, H., 1982. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathol. Jpn.* 32 (Suppl. 1), 101–116.
- Fan, C., Katsuyama, M., Nishinaka, T., Yabe-Nishimura, C., 2005. Transactivation of the EGF receptor and a PI3 kinase-ATF-1 pathway is involved in the upregulation of NOX1, a catalytic subunit of NADPH oxidase. *FEBS Lett.* 579, 1301–1305.
- Faux, N.G., Ritchie, C.W., Gunn, A., Rembach, A., Tsatsanis, A., Bedo, J., Harrison, J., Lannfelt, L., Blennow, K., Zetterberg, H., Ingelsson, M., Masters, C.L., Tanzi, R.E., Cummings, J.L., Herd, C.M., Bush, A.I., 2010. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's Disease: additional phase II analyses. *J. Alzheimers Dis.* 20, 509–516.
- Guo, Z., Kozlov, S., Lavin, M.F., Person, M.D., Paull, T.T., 2010. ATM activation by oxidative stress. *Science* 330, 517–521.
- Huang, J., Yang, J., Maity, B., Mayuzumi, D., Fisher, R.A., 2011. Regulator of G protein signaling 6 (RGS6) mediates doxorubicin-induced ATM and p53 activation by a reactive oxygen species-dependent mechanism. *Cancer Res.* 71, 6310–6319.
- Jack, D.B., Riess, W., 1973. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *J. Pharm. Sci.* 62, 1929–1932.
- Katsuyama, M., Fan, C., Arakawa, N., Nishinaka, T., Miyagishi, M., Taira, K., Yabe-Nishimura, C., 2005. Essential role of ATF-1 in induction of NOX1, a catalytic subunit of NADPH oxidase: involvement of mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* 386, 255–261.
- Kaur, D., Yantiri, F., Rajagopalan, S., Kumar, J., Mo, J.Q., Boonplueang, R., Viswanath, V., Jacobs, R., Yang, L., Beal, M.F., DiMonte, D., Volitakis, I., Ellerby, L., Cherny, R.A., Bush, A.I., Andersen, J.K., 2003. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease. *Neuron* 37, 899–909.
- Kitagawa, R., Bakkenist, C.J., McKinnon, P.J., Kastan, M.B., 2004. Phosphorylation of SMC1 is a critical downstream event in the ATM-NBS1-BRCA1 pathway. *Genes Dev.* 18, 1423–1438.

- Kruse, J.P., Gu, W., 2009. Modes of p53 regulation. *Cell* 137, 609–622.
- Lannfelt, L., Blennow, K., Zetterberg, H., Batsman, S., Ames, D., Harrison, J., Masters, C.L., Targum, S., Bush, A.I., Murdoch, R., Wilson, J., Ritchie, C.W., 2008. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 7, 779–786.
- Mao, X., Li, X., Sprangers, R., Wang, X., Venugopal, A., Wood, T., Zhang, Y., Kuntz, D.A., Coe, E., Trudel, S., Rose, D., Batey, R.A., Kay, L.E., Schimmer, A.D., 2009. Clioquinol inhibits the proteasome and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. *Leukemia* 23, 585–590.
- McKinnon, P.J., 2004. ATM and ataxia telangiectasia. *EMBO Rep.* 5, 772–776.
- Nakae, K., Yamamoto, S., Shigematsu, I., Kono, R., 1973. Relation between subacute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N.) and clioquinol: nationwide survey. *Lancet* 1, 171–173.
- Nguyen, T., Hamby, A., Massa, S.M., 2005. Clioquinol down-regulates mutant huntingtin expression in vitro and mitigates pathology in a Huntington's disease mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 11840–11845.
- Ritchie, C.W., Bush, A.I., Mackinnon, A., Macfarlane, S., Mastwyk, M., MacGregor, L., Kiers, L., Cherny, R., Li, Q.X., Tammer, A., Carrington, D., Mavros, C., Volitakis, I., Xilinas, M., Ames, D., Davis, S., Beyreuther, K., Tanzi, R.E., Masters, C.L., 2003. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch. Neurol.* 60, 1685–1691.
- Rohde, W., Mikelens, P., Jackson, J., Blackman, J., Whitcher, J., Levinson, W., 1976. Hydroxyquinolines inhibit ribonucleic acid-dependent deoxyribonucleic acid polymerase and inactivate Rous sarcoma virus and herpes simplex virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10, 234–240.
- She, Q.B., Chen, N., Dong, Z., 2000. ERKs and p38 kinase phosphorylate p53 protein at serine 15 in response to UV radiation. *J. Biol. Chem.* 275, 20444–20449.
- Takeda, A., Takada, S., Ando, M., Itagaki, K., Tamano, H., Suzuki, M., Iwaki, H., Oku, N., 2010. Impairment of recognition memory and hippocampal long-term potentiation after acute exposure to clioquinol. *Neuroscience* 171, 443–450.
- Tateishi, J., 2000. Subacute myelo-optico-neuropathy: clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology* 20 (Suppl.), S20–S24.
- Tsubaki, T., Honma, Y., Hoshi, M., 1971. Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet* 1, 696–697.
- Wang, Y., Branicky, R., Stepanyan, Z., Carroll, M., Guimond, M.P., Hiji, A., Hayes, S., McBride, K., Hekimi, S., 2009. The anti-neurodegeneration drug clioquinol inhibits the aging-associated protein CLK-1. *J. Biol. Chem.* 284, 314–323.

宮田和明先生とスモン研究

田 中 千枝子

はじめに

スモン (SMON) (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy) は 1950 年代から 70 年代にかけて日本で多発した亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害をいい、当時の厚生省は 11,127 人の患者を確認した。スモンはキノフォルムを原因とした深刻な薬害事件として社会問題化し、各地で訴訟が起きた。これを契機に 1979 年に「医薬品副作用被害者救済基金法」が制定され、薬事法の改正で行政の医薬品安全性確保義務が明文化されるなど制度的対応の先駆事例となり、サリドマイドとともに「薬害の原点」といわれている。

患者は下痢・腹痛などの腹部症状に対してキノフォルムが投与され、典型例では 2~3 週で両下肢に自覚的なしびれ感、下肢の脱力、起立・歩行の不安定が生じ、重症例では両下肢完全麻痺、約 20% に視覚障害をきたした。スモンは 1973 年特定疾患治療研究事業の制定時から指定疾患となり、医療費の助成や手当の対象となっている。患者の現状は、加齢に伴って本来の障害に加え、白内障、高血圧、四肢関節疾患などの合併症が大きな問題となっている。平成 21 年健康管理手当を受給している患者は 2,176 名おり、そのうち 870 名に対する厚生労働省スモン研究班による全国検診・調査によると、約 96% に異常感覚、約 60% に歩行障害、約 40% に中等度以上の視覚障害がみられている。

厚生労働省はスモン患者に対する施策を恒久対策と位置づけ、通常の難病より丁寧な保護・補償を行ってきた。しかし患者の高齢化がすすみ、平均年齢が 80 歳を越した現在、スモン患者の生活問題は、福祉・介護問題に集約されつつある。そこで 1997 年より毎年難病 (スモン) 研究班による検診・健康相談事業が実施され、その個々の患者の身体状況と福祉・介護の状況を詳細なデータとして、原則検診面接により把握されてきた。

故宮田和明先生は、厚生労働省難病研究スモン調査研究班 (主任研究者 小長谷正明 独立行政法人国立鈴鹿病院院長) の一員として、検診事業および実態調査に長年尽力された。研究班によって全国で収集されたデータは、2010 年まで 14 年にわたり毎年収集・分析され、報告書としてまとめられている。宮田先生は学長引退後、その死の直前までこの毎年のデータを経年的にまとめることを企図してきたが、その目的は果たされなかった。このたび先生のスモン研究を筆者

が引き継ぐこととなり、宮田先生の晩年の調査研究および相談実践の成果の一端をまとめることによって、善き研究者であり、誠実な慈愛に溢れた人間支援の実践者であった宮田先生を偲ぶこととしたい。

スモン調査研究班における活動の枠組み

研究班における宮田先生の活動は3つの要素から構成されていた。(1)調査研究 (2)検診相談 (3)啓発的講演 である。研究班の分担研究のメンバー構成はほとんどが全国各県の難病関連の専門医師と保健所保健師であり、一部心理系の専門家も入ってはいたが、社会福祉の領域では先生だけであった。

研究班の調査目的自体は、難病治療に資するように、医学・生理学的な実態を経年的に把握・研究することであった。そこでスモン患者さんの生活実態と福祉・介護サービスに関する項目は福祉・介護票として別に配られ、設問ももっぱら宮田先生に任されていた。しかし調査開始後15年が経過し、調査目的をスモン患者全体の実態把握から、個々人の生活ニーズの充足へと移行するように患者会からの要望が出始めてきており、スモン患者にとっての医療と福祉のかけ橋として、介護・福祉調査に対する期待も年々高まってきたところであった。

(1) 調査研究

調査の位置づけは、研究班の中心となる検診活動の補足資料ではあるが、調査開始で1,122名、その後漸減しつつそれでも毎年900名ほどの対象者を先生は分析されていた。またその分析を中心に市民向け講演を行っていた。先生は介護票のデータ集計が終わる毎年のクリスマスから正月にかけて、多忙な学長業務の貴重なお休みをその分析のためにあけていらしたと思われる。毎年年あけすぐに報告書を出さねばならないために、かなりタイトでハードなスケジュールである。データクリーニングを毎年お手伝いしていた田中あき子さんによれば、この時の先生は取り置いていたお菓子を食するときのように、楽しげでいらしたとのことであった。また調査項目を比較検討しつつ、文・図案を練りながら、分析をすすめられていく誠実で熱心な先生のご様子が目に浮かぶ。

また調査分析の内容では、毎年ほぼ同じ項目を使ってなされていたが、若松利昭先生たちのご助言を取り入れながら長年の報告の積み重ねで練られたものであり、とくに2000年の介護保険施行以降、介護保険の申請具合と介護者に関する関心が強く出てきていた。その内容は男女比、年齢階層別、日常生活の介護の必要度、介護保険申請率、意見書の作成医師種別（スモン専門医か否か）、要介護度認定結果、主な介護者、介護についての不安の有無、介護についての見通しが例年の分析項目であった。

それらを年度ごとの比較でみていく形をとっており、最終の2008年度の5年間比較の結果では、スモン患者の高齢化の進行と後期高齢者層の増加を抑えたのち、日常生活での介護の必要性

についてあまり変化はなかったこと。また介護保険の申請率が発足時に 22.8%であったものが 10 年の過程で、45%弱で定着化してきたこと。また 5 年間で主な家族介護者は、嫁がやや少なくなっているものの配偶者・息子・娘の割合は変化がないこと。しかし依然として配偶者を中心に家族介護が 8 割以上の主流を占めていること、それとともに、ホームヘルパーや施設職員が 17%と倍以上に増えていることが指摘されている。

宮田先生の報告内容で特筆されることは、分析の内容そのもの以上に、先生の伝えられたこととの深さである。まず毎回の報告書の最初に、量的データにおいても、個人情報保護の観点から同意を得たもののみ扱っていることを大きく示していること。そして最終 2008 年度報告では、慎重な言い方ながら、「スモン患者の介護福祉問題は、9 割の高齢者の介護問題と 1 割弱を占める 4~5 歳時発症で現在 50 代の高齢前世代の福祉課題とに分化されてきた」ことを指摘している。1 割の集団へのきっちりした眼差しについても、先生の背中を追う一研究者として筆者が学んだことである。

(2) 検診相談

研究班の主な仕事となるのが対面による検診活動であり、昨年度より宮田先生に代わり筆者が参加している。各県の分担研究者が役所や保健所等と協働し、年に 1 回、指定の保健機関に患者と家族を集めて面談による相談と検診とを実施している。愛知県地区では毎年 20 組強のスモン患者さんが家族とともに来所し、また移動の困難な対象者には施設や自宅に行き面談をしている。先生は毎年大野勇夫先生をはじめとして数人の先生方とともに検診後の社会福祉相談に参加された。筆者はソーシャルワーカーとして長年相談実践をやってきてはいるが、検診に来られるスモン患者さんご家族の面談はとりわけ難しいと感じている。なぜなら患者さんたちは医学的身体的な問題の報告に来ており、日常生活上の困難を相談しに来るわけではない。その問題解決の必要を強いて感じていない状況の中で、心理社会的な生活上の障害の様子を傾聴し、置かれている心理社会的状況をアセスメントしたうえで、何らかの解決が可能かどうかを判断していくのは通常の相談場面とは異なる状況である。

そうした状況下で宮田先生は臨床相談の専門家ではないにも関わらず、患者会の会員さんからも「先生の誠意ある態度に感じいった」との感謝の言葉が、今現在でも聞かれるのである。先生の人間の資質としての誠実さ、謙虚さが、慢性的に心身・社会の様々な局面でつらい状況にいる人々の心を打つのだと考える。ここにスモン患者・家族の 40 年も抱え続けた痛みやしんどさを理解しようとした先生の姿勢と気迫がよみがえるのである。患者に対して臨床のプロであることよりも、素朴に気遣う存在としての先生のほうが、スモン患者さんやご家族の心情にフィットしたのだと思うと、臨床家であり研究者でもある我々のスタンスが再度問われている気がする。

(3) 啓発的講演

スモン研究班では毎年スモンを巡るテーマを決めた専門家対象の公開シンポジウムと、「スモ

ンの集い」として市民公開講座とで、調査研究で得られた知見を発表している。とくに「スモンの集い」は、通常の研究を市民に分かりやすく伝えるということで、宮田先生は、講演内容は年間報告そのままにも関わらず、わかりやすく伝える工夫をなさっていた。

きちんとした内容とわかりやすい資料の提示は筆者も参考にさせていただいているが、通常研究者としての権威を感じさせることのほうが、発表をまとめやすいことを知っているものとしては、先生の素直なわかりやすさはかなり感じ入ったものであった。出てきたデータをもって、愚直に素直に市民に語りかける先生の姿勢は学ぶべきものが多くあると考えられる。

さいごに

僭越ながら宮田先生のスモン研究の軌跡を、次を受け継いだ若輩ものとして書かせていただいた。筆者自身は先生がスモン研究に関わられていた時間を共有してはいないために、本来もっとこの誌面でお伝えせねばならない重要なことが抜けていることを、大きく危惧するものである。しかしわからないなりに先生の研究の軌跡を、文書や伝聞を通じて辿る過程で、先生の研究者として、また人間としての素晴らしさを再確認した。我々にそのような志を残していただいた先生に再度深謝し、ご冥福をお祈り申し上げたいと思う。

また最後に宮田先生が日本福祉大学の大学図書館に揃えた、スモン関連の文献一覧を添えて、誠意ある研究者であり人間味あふれる実践者であった先生の思いを継ぐべく、ここに誓うこととする。

〈日本福祉大学図書館のスモン関連の文献〉

- 泉博「空前の薬害訴訟『スモンの教訓』から何を学ぶか」丸ノ内出版 1996
- 亀山忠典他編「薬害スモン」大月書店 1977
- 川瀬清他編「ノーモアスモン：スモンの恒久対策の確立と薬害根絶のために」新日本医学出版社 1980
- 小長谷正明「スモンー薬害の原点ー」『医療』2008 国立医療学会 vol. 63 No. 4 PP 227-234
- 下山珠二「健康権と国の法的責任：薬品・食品行政を中心とする考察」岩波書店 1979
- スモンの会全国協議会編「薬害スモン全史」第1巻 被害実態篇 労働旬報社 1981-1986
- スモンの会全国協議会編「薬害スモン全史」第2巻 裁判篇 労働旬報社 1981-1986
- スモンの会全国協議会編「薬害スモン全史」第3巻 運動篇 労働旬報社 1981-1986
- スモン損害賠償研究会「スモンと損害賠償」勁草書房 1986
- 高野哲夫「スモン被害：薬害根絶のために」三一書房 1979
- 宝月誠編「薬害の社会学ー薬と人間のアイロニーー」世界思想社 1986
- 高橋秀臣「スモン訴訟の真相」行政通信社 1979

原著

岩手県における現行のスモン検診システムの有効性

千田 圭二¹⁾, 大井 清文²⁾, 阿部 憲男¹⁾

要約

岩手県のスモン検診システムについて、平成17年度から22年度まで6年間の検診率の動向、および22年度の検診システムと検診実績を述べた。検診形態を来所・訪問併用へと移行した18年度以降においては、検診率82.1%と高水準を維持しており、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。22年度には県内の全スモン患者に検診の事前連絡を行い、検診率は90.9%であった。検診率の向上・維持に有効と考えられる4項目（適正な班員配置と協力者確保、確実な事前連絡、訪問検診の効率的併用、検診の付加価値を高める工夫）は、岩手県の検診率向上・維持に寄与していた。広い県土に患者が分散している岩手県においては、特に訪問検診の充実が有効と考えられた。

Keywords：スモン，検診，検診率，訪問検診

I 緒言

スモン（subacute myelo-optico-neuropathy; SMON）患者の検診事業¹⁾は、薬害スモンの恒久対策として組織されている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」の前身組織において、昭和63年より全国的に組織的に行われてきた。現在は原則として各都道府県に1人以上配置された班員により毎年、検診希望者に対して共通の調査票を用いて検診し、医学的状況と療養状況を調査している。そして、集積データを解析し、医療的福祉的状況の把握、対症療法の開発、療養支援などを行っている。

岩手県では、昭和61年にスモン検診が開始され²⁾、平成22年度でちょうど四半世紀となる。当初は伊藤久雄班員が岩手県環境保健部と患者会（岩手県スモンの会）の協力のもとに精力的に実施していて、昭和63年度には県内スモン患者56人中45人を検診した（検診率80.4%）と報告した³⁾。現在では2人の班員が互いに補完しながら広い県土の検診を行っているが、徐々に患者の高齢化や重症化が問題となってきた⁴⁾。そこで、来所検診を主体としていた検診形態を、平成18年に来所・

訪問併用へと移行させ⁵⁾、その後も検診率の維持・向上のために種々の工夫を施してきた。

本稿では、岩手県における平成17～22年度の検診状況と現行のスモン検診システムについて述べ、この間の検診率向上への取組みの意義と有効性について検証する。

II 方法

1. 平成17～22年度の検診状況

スモン検診実績と健康管理手当等支払対象者（支払対象者）資料から、平成17～22年度における岩手県のスモン検診受診者数、検診率（＝検診受診者数／支払対象者数，%）、検診形態などをまとめた。この期間の班員は、17～18年度は著者らのうちの大井と阿部の2人が務め、19～22年度は大井と千田が担当した。20～22年度には同じ形態で検診した。

なお、検診率の定義はスモン患者総数に占める検診受診者の割合とすべきであるが、患者総数が必ずしも明確ではないので、経年比較や他都道府県との比較のために支払対象者数で代用した。支払対象者以外のスモン患者も存在するので、検診

1) 国立病院機構岩手病院，2) いわてリハビリテーションセンター

率が100%以上になる場合がありうる。

2. 現行の検診システム

来所検診を、主に岩手県北部・中部の患者を対象とする盛岡会場と県南部の患者を対象とする一関会場との2カ所で開催し、来所困難な患者に対して訪問検診を実施した。次に平成22年度の検診システムを示す。

1) 検診の事前連絡：3重に行った。第1に、実施予定日を提示したうえで検診形態（盛岡会場、一関会場、訪問検診）を選択させるという意向調査を兼ね、連絡先を把握している全患者に対して7月中旬に調査用紙を郵送し、8月上旬に郵送にて回収した。第2に、返信のない患者を含む全患者に対して、電話にて直接意向を確認した。第3に、患者会が各患者へ検診参加を促す連絡をした。

2) 会場検診：盛岡会場検診は9月中旬の金曜日の午前に盛岡市総合福祉センターで開催した。一関会場検診は9月中旬の月曜日の午後に国立病院機構岩手病院の外来で開催した。

3) 訪問検診：9月中旬の週末に1泊2日で、一関会場を担当した4人が乗用車に乗り合わせ、内陸部と沿岸部に在住する患者を検診した。

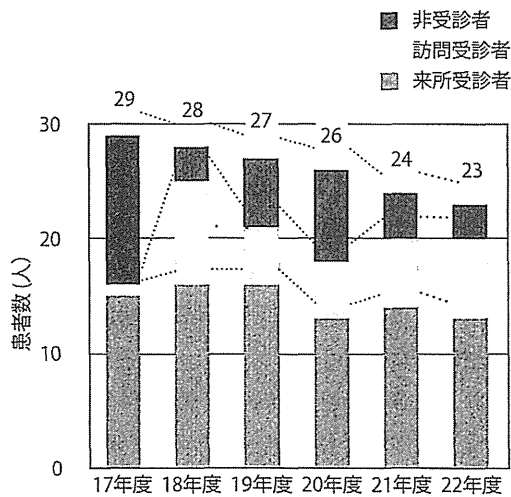


図1 岩手県における平成17～22年のスモン検診受診者数の動向

来所受診者数、訪問受診者数、非受診者数を棒グラフで示し、各棒の上方にはその年度に班員が把握していた総患者数を記載した。

III 結果

1. 平成17～22年度のスモン検診状況

図1に班員が把握していた総患者数と検診内訳の経年的推移を示し、表には検診率などをまとめた。検診率は、来所検診が主体であった平成17年度には55.2%と低かったが、訪問検診を積極的に併用した18年度⁵⁾以降は平均82.1%と高率であった。総患者数に占める来所受診者数の比率（来所率）は50%台ではほぼ一定であり、検診率は訪問検診受診者数の増加に依存して増大する傾向がみられた。患者数は毎年0～2人減少した（順に0人、1人、1人、1人、2人、2人）が、把握しえた範囲では全て死亡によるものであった。

2. 平成22年度のスモン検診の実績

班員が把握していたスモン患者23人（支払対象以外の1人を含む）のうち20人が受診した（図2）。来所検診が13人、訪問検診が7人であり、1人は新規受診者であった。非参加3人の内訳は、1人

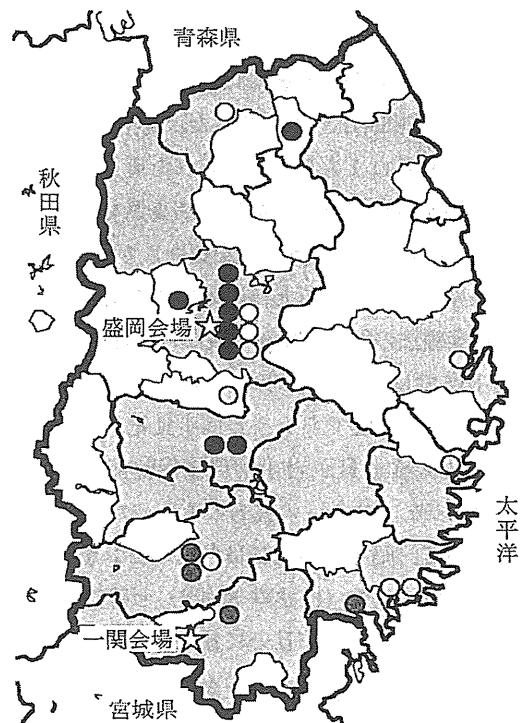


図2 平成22年度のスモン患者所在地の分布と検診会場

●：盛岡会場受診者、●：一関会場受診者、○：訪問検診者、○：非受診者

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⁶⁾。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」⁷⁾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え、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^{4, 6)}。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⁵⁾。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⁸⁾。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年度研究報告書 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年度研究報告書 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[†] 豊田夏希¹⁾ 石坂昌子²⁾ 藤井直樹³⁾

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¹⁾。

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²⁾³⁾。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 福岡県大牟田市橘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 Ezo, Natsuki Toyoda¹⁾, Masako Ishizaka²⁾ and Naoki Fujii³⁾, 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い）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に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。Goldberg⁴⁾は、神経学的な問題を持つ患者の場合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)⁵⁾：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ものが多く、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「うつだとは思わないけ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、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つきもある。熱感・冷感で眠れないことがある」②「薬できちがいに変わったという思いがある。(人生を)取り戻せない、修復できないと感じる」「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っ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、と生きてる」		無(「聴いてもらえる」とすっとしますね」といわれるも、カウン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、狭窄症について」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た。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はいるが、時間が少ない。特定疾患の枠組みでやってくれればいいと思う」		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 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、細々と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。その時はよろしく願います」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、不満足と思っていることを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問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報告してきた²³⁾。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、不満足と思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も多く、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 ExpressionMasato Katsuyama^{1,2,*}, Masakazu Ibi², Misaki Matsumoto², Kazumi Iwata², Yoichi Ohshima², and Chihiro Yabe-Nishimura²¹Radioisotope Center, ²Department 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-endo-8-quinolinol), a Cu²⁺/Zn²⁺/Fe²⁺ 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 β -actin (AC-15) was obtained from Sigma (St. Louis, MO, USA). [γ - 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 μ g/well) and the firefly luciferase vector pGL4.23 (0.1 μ 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 μ 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 GTGTgCATTGTCAT-3'. The probe was labeled at the 5'-end with [γ - 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 μ 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 μ M clioquinol for 24 h, as described previously (10). Among the 2429 genes up-regulated by clioquinol

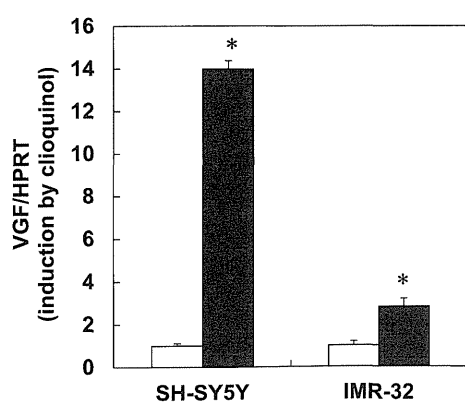


Fig. 1. Cloiquinol increased the expression of VGF mRNA. Cells were grown in the presence or absence of 50 μ M cloiquinol for 24 h. Transcription levels were measured by quantitative PCR and normalized to the level of hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) mRNA. Levels were expressed as “fold 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

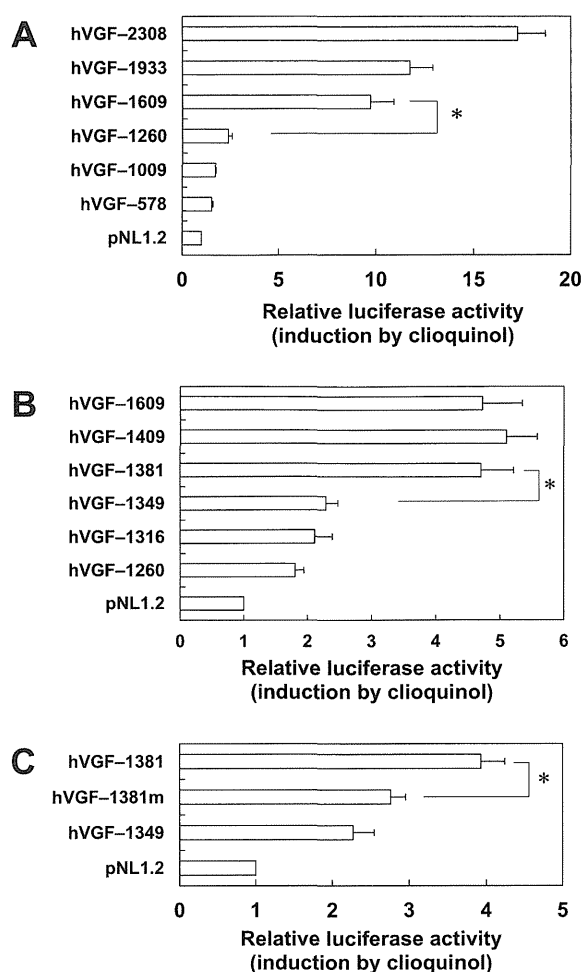


Fig. 2. Cloiquinol-induced transcriptional activation of the *VGF* promoter was dependent on the AP-1 site. A: The cloiquinol-responsive element existed between -1609 and -1260 of the *VGF* promoter. The 2.3-kb 5'-flanking and non-coding regions and a series of 5'-deletion constructs were cloned into pNL1.2. NanoLuc plasmids (0.4 μ g/well) and the firefly luciferase vector (0.1 μ g/well) were co-transfected into SH-SY5Y cells. Cells were cultured for 24 h, and then stimulated with 20 μ 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 μ 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

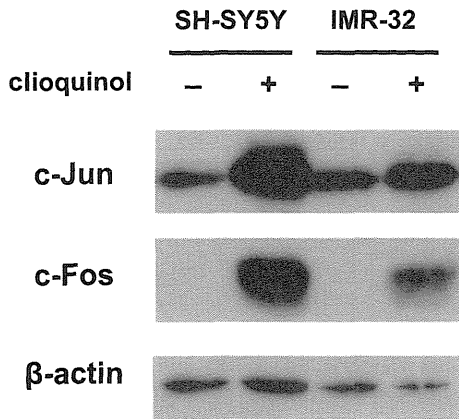


Fig. 3. Clioquinol increased the expression of c-Jun and c-Fos. Cells were grown in the presence or absence of 50 μM clioquinol for 24 h, and whole cell lysates were prepared. Western blot analysis was performed as described previously. After the detection of c-Jun (43 kDa) or c-Fos (62 kDa), blots were stripped and β-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 clioquinol. 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 clioquinol, 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 clioquinol-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 clioquinol-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 clioquinol-induced expression of VGF mRNA (Fig. 5B). Anti-c-Jun siRNA also slightly suppressed the induction of VGF mRNA. These results suggest that the clioquinol-induced expression of c-Fos mediates the induction of VGF expression.

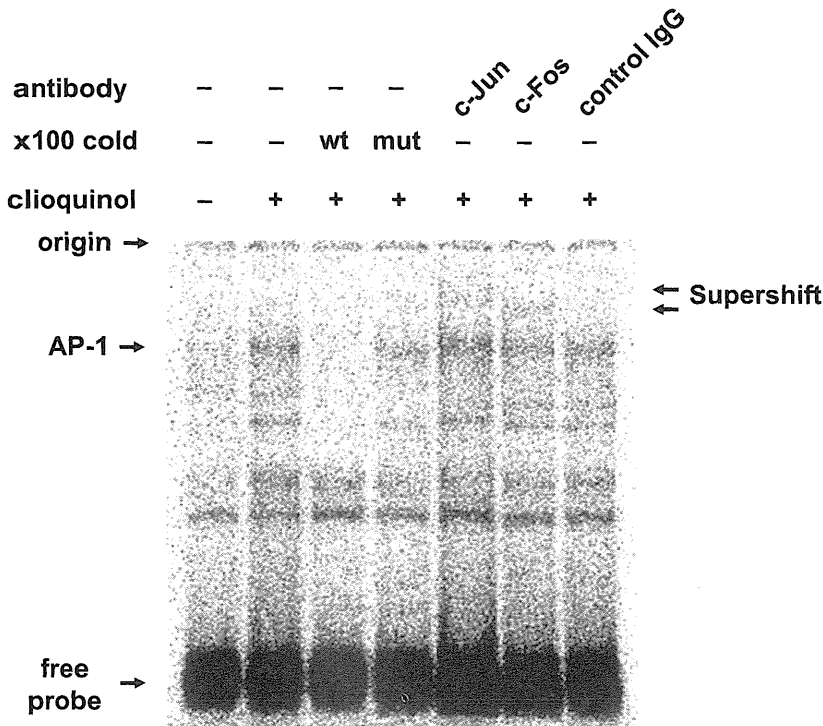


Fig. 4. c-Jun and c-Fos bound to the AP-1 site-like sequence of the *VGF* promoter. EMSA detected nuclear proteins that strongly bound to the AP-1 site in the presence of 20 μM clioquinol. The super-shift of the band in the presence of an anti-c-Jun or anti-c-Fos antibody is depicted. Binding specificity 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 μg). The experiment was repeated 3 times and representative results are shown.