

独居スモン患者に対する行政の関わりについて：保健所へのアンケート調査

高田 博仁（国立病院機構青森病院神経内科）

大平 香織（国立病院機構青森病院地域医療連携室）

福地 香（国立病院機構青森病院地域医療連携室）

佐藤 渚（国立病院機構青森病院地域医療連携室）

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院神経内科）

研究要旨

スモン患者の独居対策に際しては、行政の協力が不可欠である。独居スモン患者への行政の関わりについての現状を調査する目的で、全国の保健所に対してアンケート調査を実施した。保健所による独居・高齢世帯スモン患者への取り組みに関しては、施設による差が大きいことがわかった。具体的な対策を講じている施設がある一方で、今後何らかの対策に取り組む予定はないと回答した施設も多かった。スモン患者に特化した対策を実施するのではなく、難病全体の枠組みの一つとしてとらえる立場にある施設が多いものと考えられた。

A. 研究目的

我々は、独居スモン患者に関する実態調査から、少なからぬ高齢者例や重症例を含むスモン患者が一人暮らしによる療養生活を送っていること¹⁾、重症独居例では、全例に何らかの合併症がみられるものの、重度障害の主因は合併症ではなくスモン自体であり、多く例が日常生活動作上の介護・介助を必要としていること²⁾、独居者と非独居者とで、身体状況に関する大きな違いが認められない一方、独居者の方が外出が少なく不満足と感じている割合が高い傾向があること³⁾、さらには、全スモン患者に対する独居患者の比率は少しずつではあるが増加しつつあり、大都市により多くみられる傾向があること⁴⁾、地方より大都市の方が福祉サービスの利用率は高いものの、介護者がいない例も多いこと⁴⁾等を報告してきた⁵⁾。今回は、スモン患者の独居問題へ対策を講じるべく、行政の関わりについての現状を明らかにする目的で、全国の保健所に対するアンケート調査を試みた。

B. 研究方法

本全国の保健所 551ヶ所に対して、独居スモン患者

へのかかわりに関するアンケート調査を、無記名回答式、郵送により実施した。

（倫理面への配慮）

本研究では、患者個人の情報は取り扱わず、保健所へのアンケートも無記名で行う。個人に関わる情報の漏出の可能性は極めて低いものと考えられる。

C. 研究結果

回答のあった保健所は 385 施設、アンケート回収率は 69.9%だった。36.6%が「管内在住スモン患者が独居・高齢者世帯かどうかを把握している」と回答（図 1）、そのうち 11.2%が市町村と 18.2%が県と「独居・高齢者世帯スモン患者について情報交換をしている」と回答していた。

「管内在住スモン患者が独居・高齢者世帯かどうかを把握している」保健所の 36.4%が「独居・高齢者世帯スモン患者への対策を何かしている」と回答しており（図 2）、これらの施設に対して“市町村・都道府県と連携した対策を実施しているか”と尋ねたところ「市町村と連携」と答えた施設が 23.1%、「県と連携」が 38.5%、“医療機関や福祉サービス事業所と連携し

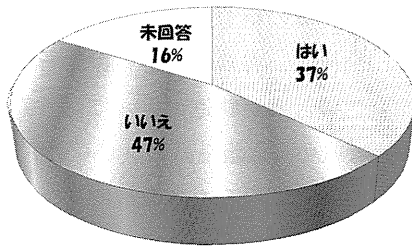


図1 全保健所への質問

管内在住スモン患者が独居・高齢者世帯かどうかを把握しているか？

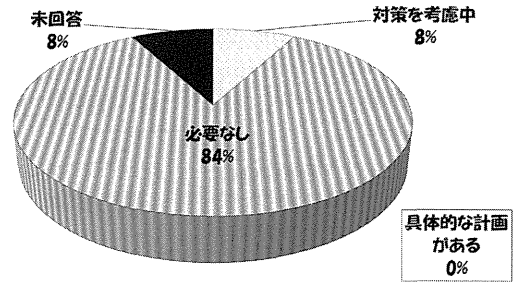


図3 把握しているが対策をしていないと回答した保健所
今後の対策は？

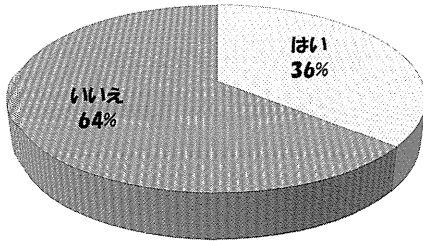


図2 把握していると回答した保健所

独居・高齢者世帯スモン患者への対策を何かしているか？

た対策を実施していますか」との質問に「医療機関と連携」と回答した施設が25.0%、「福祉サービス事業所と連携」が36.5%、「地域コミュニティーや関係団体（ライフライン等）と連携した対策を実施していますか」との問いには「地域コミュニティーと連携」と答えた施設が5.8%、「関係団体と連携」と回答した施設が15.4%あった。対策の内容としては、「スモン検診の参加・補助」との回答が多かったが、「都道府県・難病情報センター・大学病院等と連携した相談対応」や「訪問の実施」、「電話確認・電話相談・アンケート調査などの実施」、「災害対策の一環として連携・体制づくり」等の回答もみられた。

「独居・高齢者世帯スモン患者への対策をしていない」施設では、84.6%が「今後対策立案の必要はない」と回答しており、コメントとして「該当者がいない」、「スモンに特化した対応はしていない」、「介護保険・高齢者保健福祉サービスで対応」等が理由にあげられていた。また、「管内在住スモン患者が独居・高齢者世帯かどうかを把握していない」と回答した施設においては、80.2%が「今後調査する予定がない」、96.2%が「今後管内のスモン患者対策を市町村や県、医療機関等と連携して行う予定がない」と回答していた（図3）。

一方で、全体の74.3%にあたる保健所が「管内の他

の難病患者で独居や高齢者世帯の状況を把握している」と回答しており、「全ての高齢者を対象として任意で把握」、「疾患に関わらず人工呼吸器装着の有無により把握」、「5100件の特定疾患患者全員の状況の把握は不可能」等のコメントがみられた。具体的疾患名としては、筋委縮性側索硬化症が多く、多系統委縮症・脊髄小脳変性症がこれに続いていた。

国や研究班等に希望することを自由記載してもらったところ、レスパイト入院、介護保険、医療継続及び療養継続に向けた地域支援体制の整備、さらには、申請手続きの簡素化・更新手続きの簡素化など、スモンに特化したことではなく、難病医療全般に共通するような記載がみられた。他方、平成27年からスモンが特定医療支給認定における指定難病から除外されることに関して、申請がなければ保健所での患者把握は難しく、助成以外にも福祉サービス等が継続して受けられるよう国や県で次制度へのスムーズな移行がなされることを希望するというコメントや、スモンを知らない医療関係者や行政担当者が増え、スモンの理解不足が進んでいることを踏まえて、国は予算事業の中で患者在住の自治体職員への啓発を事業として位置づけ、地域現場で患者さんを支えていく仕組みを作る必要があるとの意見もあった。また、国や研究班に難病患者の在宅支援のネットワーク構築、地域包括ケアシステム構築の好事例やノウハウのまとめをお願いしたいとの希望もみられた。

D. 考察

独居スモン患者への対策を進めていくためには、行政の協力が必須である。患者を中心として、行政、医療機関、福祉サービス事業者、ライフライン等の関係

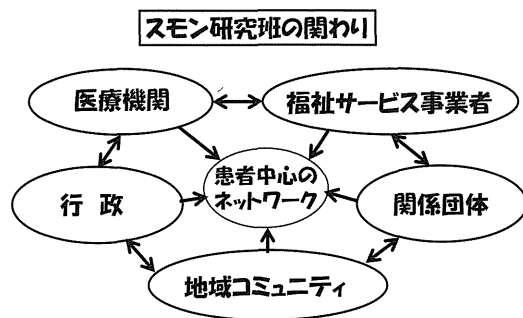


図4 対策（私案）

団体、地域コミュニティがネットワークを形成し、独居患者や高齢者世帯患者の対策にあたる事が望ましい（図4）。こうした観点から、スモンの特定疾患申請を取り扱い、各地方自治体、医療機関や福祉サービス事業所とのつながりもある保健所が、スモン患者の独居問題にどのように関わっているのかを調べ、患者を中心としたネットワークを形成する手掛かりになればと企画されたのが、今回のアンケート調査である。

結果として、保健所による独居・高齢世帯スモン患者への取り組みに関しては、施設による差が大きいことが明らかになった。管内に該当患者がいない施設も少なくないと思われるが、具体的な対策を講じている施設はあるものの、今後何らかの対策に取り組む予定はないと回答した施設が多くみられた。スモン患者に特化した対策を実施するのではなく、難病全体の枠組みの一つとしてとらえる立場にある施設が多いものと考えられた。独居スモン患者への対策を実施している場合でも、「都道府県・難病情報センター・大学病院等と連携した相談対応」や「災害対策の一環として連携・体制づくり」を行っている保健所はあるものの少数であり、「訪問の実施」や「電話確認・電話相談・アンケート調査などの実施」を行っている保健所や「スモン検診への参加・協力」している保健所を含めて、大多数はネットワークの形成には至っていないものと考えられた。しかしながら、保健所の立場として必要だと感じる事として「関係機関内のネットワークづくり」、「保健師との連携・共同支援者の育成」をコメントとしてあげた施設もあり、ネットワークの必要性と人的育成の重要性は、ある程度認識されているものと思われる。ネットワーク形成のためのモデルプラン提示等の具体的なノウハウを示す指導や働きかけ

が必要とされているのかもしれない。

以上から、今後は、調査結果を各保健所に還元し、既に独居患者への対策が軌道に乗っている施設やネットワーク作りに成功した施設の例をピックアップして、うまくいっている取り組みを各保健所とスモン研究班にモデルケースとして紹介するといった対策を試みていきたい。

E. 結論

独居スモン患者へのかかわりについて、全国の保健所にアンケート調査を行った。保健所による独居・高齢世帯スモン患者への取り組みに関しては、施設による差が大きいことがわかった。具体的な対策を講じている施設がある一方で、今後何らかの対策に取り組む予定はないと回答した施設も多かった。スモン患者に特化した対策を実施するのではなく、難病全体の枠組みの一つとしてとらえる立場にある施設が多いものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表：未定
2. 学会発表
 - 1) World Congress of Neurology 2015 (Santiago, Chile) 発表予定
 - 2) 平成 27 年度国立病院総合医学会（札幌）発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 高田博仁，大平香織，橋本修二：福祉サービスの利用を契機に精神症状の改善がみられた独居高齢スモン症例を経験して：一人暮らしをしているスモン患者の実態調査．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班 平成 22 年度総括・分担研究報告書． p 100-102, 2011.
- 2) 高田博仁，大平香織，橋本修二：独居重症スモン患者に関する検討．厚生労働科学研究費補助金（難

治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班
平成 23 年度総括・分担研究報告書. p 124-127,
2012.

3) 高田博仁, 大平香織, 橋本修二: 独居スモン患者
に関する検討: 非独居患者との比較. 生労働科学研究費
補助金(難治性疾患克服研究事業) スモンに関する
調査研究班 平成 24 年度総括・分担研究報告
書. p 132-135, 2013.

4) 高田博仁, 大平香織, 橋本修二: 独居スモン患者
の都会と地方における療養状況. 生労働科学研究費
補助金(難治性疾患克服研究事業) スモンに関する
調査研究班 平成 25 年度総括・分担研究報告書. p
130-133, 2014.

5) H Takada et al: Actual condition survey for so
litudinoud patients with subacutemyelo-optico-
neuropathy in Japan. J NeuromusculDis. Vol 1,
Suppl1, S 379, 2014.

スモン総合対策と介護保険

藤木 直人（国立病院機構北海道医療センター神経内科）
稲垣 恵子（公益財団法人北海道スモン基金）
高橋 敦子（公益財団法人北海道スモン基金）
阿部 笑子（公益財団法人北海道スモン基金）
近谷ひろみ（公益財団法人北海道スモン基金）
矢部 一郎（北海道大学医学研究科神経内科学）
森若 文雄（北祐会神経内科病院神経内科）
津坂 和文（釧路労災病院神経内科）
高橋 光彦（北海道大学大学院保健科学研究院）
栗井 是臣（北海道保健福祉部健康安全局）

研究要旨

薬害スモンに対する国の法的責任が認められた昭和 53 年に、国は国会の決議を経て厚生省 6 局長通知で“スモン総合対策”を施行した。その中にスモンの重度障害者に福祉施策全般を該当させて、“家庭奉仕員派遣を迅速に行うこと”“福祉機器を 2 種目以上支給する”などということが特記され、予算をスモン分として上乘せした。しかし平成 12 年に国は介護保険法を施行し、スモン患者も 65 歳を過ぎると一般の国民と同様に介護保険優先対象者とした。50 年前後をスモンの苦痛に耐えて重度障害者として生き、家族や周囲の介護に限界が来て患者たちは、公的介護に頼らなければならない現況にある。しかし障害福祉法と介護保険法の事業目的、支援内容の違いから、スモン特有の障害に苦しむ患者の多くが介護不足に陥っている。若年で発症した重度障害の低額年金患者 2 名が今年度 65 歳に達して介護保険に移行されたが、これまで保証された全額公費負担や通院介助等の生活維持の根幹にかかわる支援が打ち切られた。低所得の重度障害者に対する全額公費負担やその他の障害福祉施策等は、スモン総合対策で約束されていることであり、問題点を把握して介護保険で補いきれない施策については、障害福祉で介護を継続することの大切さを検討した。

A. 研究目的

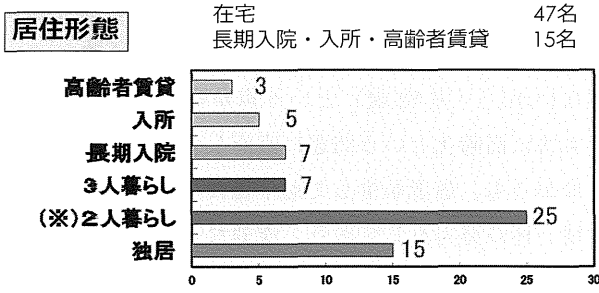
生涯治癒不可能な薬害スモン患者には、昭和 53 年に施行された“スモン総合対策”という介護を含めた福祉施策がある。しかし 50 年前後をスモンの苦痛に耐えて、家族介護を受け重度障害者として生きてきた患者が、65 歳を境に老化を対象とした介護保険に移行させられ、介護不足に陥る例が少なくない。現在の家族介護の実態を調査し、その限界の中で公的介護を受けなければならなくなった患者の事例を通して、介

護保険と障害福祉事業の違いから生じる問題点を明らかにし、その解決法を探る。

B. 研究方法

患者の現況調査は、スモン検診時に保健師、スモン基金事務局員が対面調査、家族介護の実態調査は家族へアンケート用紙を送付し、不足は訪問や電話調査で行った。複数の患者から、スモン総合対策に沿って若年発症の低額年金受給者の介護は 65 歳を過ぎても障

受診者62名 (男性11名・女性51名)
平均年齢79.8歳 検診受診率90%



(※) うち2名は同建物内の隣家に居住し、日々介助もしているので2人暮らしに含めた

図1 平成26年度スモン検診受診者の実態

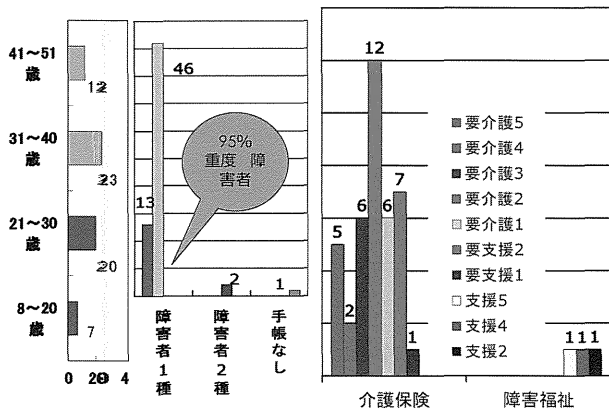


図2 発症年齢、障害者手帳、介護認定

害福祉で継続するように、失明・歩行不能の超超重症患者の介護不足は障害福祉で補うようにという相談を受けて、それぞれの障害福祉課に伝え、厚労省副対室の協力を求めた。

C. 研究結果

本年度の検診を受診した北海道のスモン患者62名(男性11名、女性51名)の平均年齢は79.8歳、居住状況は、独居15名、二人暮らし25名、三人暮らし7名、長期入院7名、施設入所5名、高齢者賃貸住宅3名である(図1)。発症年齢は、8歳~20歳7名、21~30歳20名、31~40歳23名、41~51歳12名で、就学・就職・結婚・子育てと人生の一番大切な時期にスモンに冒された患者達である。身体障害者等級は1種1級13名、1種2級46名、2種3級2名、障害者手帳なし1名で、95%が重度身体障害者である。介護保険・障害福祉介護サービスに関する認定を受けている

主な介護者	配偶者	子ども・従兄弟	父(※母は認知症)
人数	19名	9名	1名
平均年齢	76.7歳	58.4歳	89歳(母82歳)

健康状態	・通院中 26名	・入院中 1名(年内に夫婦で入所)	
疲労感	・精神面 1名	・体力面 5名	・精神と体力両面 18名
体力的問題	・腰・肩・腰痛 20名	・内科的疾患 13名	・体力的低下 15名
精神的問題	・老々介護で今後へ不安25名・親の老衰 1名・時間的束縛 4名		

<疲労・限界度合とその主な原因>

疲労度合	・少し 11名	・かなり 11名
限界度合	・時々 10名	・限界 8名

・患者自身の不自由度の進行 17名
 ・長時間の採入に掛かる辛さ 19名
 ・余剰合併症の悪化 13名など

図3 同居家族の主な介護者の心身状態と抱えている問題

患者は42名、要介護5:5名、要介護4:2名、要介護3:6名、要介護2:12名、要介護1:6名、要支援2:7名、要支援1:1名、障害福祉では支援区分5:1名、支援区分4:1名、支援区分2:1名である(図2)。残る20名は介護保険・障害福祉サービスの申請をしていないが、多くが重度障害者であり、家族介護のもとに生活している。15名の長期入院・入所、高齢者賃貸住宅で生活する患者の内、入院1名は介護申請をしていない。実際に在宅で介護サービスを受けている患者は26名で、1名は認定を受けているが利用していない。

現在の家族介護の実態を、患者と同居している家族のみを対象に調査した。

家族と同居は32名だが、アンケートへの回答は29名である。主な介護者については配偶者19名、平均年齢76.7歳、息子、娘、妹、従兄弟9名で平均年齢58.4歳である。残りの患者1名は、8歳で発症し、89歳の父、82歳で認知症の母と同居している。介護者の健康状態は、通院中26名で、うち3名は、“認知症”“癌疾患治療中で歩行能力を失った重度障害者”“超高齢者(97歳)で骨折後遺症は重い”であり、介護能力を失っている。その他入院中で退院後施設入所予定が1名おり、患者である妻も共に入所予定である。介護者の疲労感は、少し疲れている11名、かなり疲れている11名、ときどき限界を感じる10名、かなり限界を感じる8名である。その疲労感は精神面1名、体力面5名、精神、体力両面18名で、何とかできるが5名である。特に3名は行政の体制整備が必要と回答している。疲労感や限界を感じる原因は、患者の

“動作が更に不自由になっていく” 17名、“常時、苦痛の訴えに接してつらい” 19名、“余病合併症の悪化” 13名、“体力の低下” 13名、“回数の多い排尿排便の世話” 3名、“認知機能低下” 3名である。介護者の体力的問題は、腰痛あり 14名、肩痛あり 1名、膝痛あり 5名、体力的低下 15名、内科的疾患 13名である。精神的な負担の中に自分の時間が取れない 4名、共に高齢化しており今後を思うと不安である 25名、老衰により今後患者（娘）の求めに応じられなくなる（親 89歳）1名である（図 3）。

特記としての訴えは、「朝起きるときから夜寝るまで手をかけなければならないので疲労困憊しており、今後ますます動けなくなると思うと目の前が真っ暗になる」（妻 76歳）、「夫の状態の不安（精神状態・余病合併症悪化）を考えると苦しく、限界を感じる事が多くなってきている」（妻 71歳）、「妻には強度の冷感があり、常に 30℃程の室温でないとは行動できないために、室内温が高く同居生活の困難と限界の中で希望のみられるものがほしい。夏でも常時厚い下着を着て使い捨てカイロを体中に貼って、常時苦痛を伴っており、どんなに工夫しても一時的効果しか見られない。年々高齢になっていくことにより、体力面、精神面の不安があり、国をはじめ行政の支援等を望んでいる」（夫 63歳）、「自助努力での介護に限界はある。公的サービスは十分とはいえない」（息子 54歳）。「病弱な長男と同居している母を、近くに住む私が 1日 8回程度呼び出されて食事、便失禁などの世話をしている。母を大切にしたいという思いの中で努力しているが時々疲れ切る」（娘 56歳）、「介護者自身が老衰で、患者に負担をかけるようになって心が痛い」（夫 97歳）、「介護者である私が高齢化して腰痛や膝痛などがあって、風呂場などの掃除に手の届かない部分があるのでヘルパーさんをお願いしても、家族がいるのだから規則としてできないと断られる」（妻 77歳）、「高齢化した家族なので介護者である私の体調が悪くなったとき、車椅子の夫の通院介護が出来ないことがあるが、そのような時の介護サービスは介護保険にはないので大変困る」（妻 77歳）、「高齢化してこれまで続けてきた車両での通院送迎・外来受診時の院内介護が出来なくなった。介護保険の通院送迎車には家族が同乗できないために、

病院内での移動介護に全額自己負担（1時間 1,700円程度）のヘルパーをつけなければならない。身体の不自由はスモン障害によるものであり、障害者福祉法にある身体介護などによる通院介護の継続をするべきではないか。」（夫 82歳）という声が寄せられた。介護者も共に高齢化という問題に直面して疲労や限界を感じながらも、患者が少しでも平穏に生活できるようにと精一杯の努力をしており、深刻な老老介護の実態がある。

家族介護の限界の中で公的介護を受けなければならなくなった 3名の事例を通して介護保険、福祉施策の問題点を検討した。

患者 A は、21歳でスモンを発症、1種 2級の重度障害者である。発症時から更にスモンの症状が進み、現在は室内では歩行器を使用し、下肢・体幹の硬直が強いために体を曲げることが不自由である。一旦転ぶと 1日中立ち上がれないこともあり、ふらつきの強い不安定なつかまり歩行で、スモンの異常知覚の苦痛に耐えての生活である。障害年金生活で、年収は 85万円程度の年金と健康管理手当のみ、介護内容は、掃除、ゴミ捨て、買い物、通院介助等である。しかし 4月、65歳になって介護保険に移行されたことで介護費用 1割負担が課せられた。今後高齢化とともに増える介護費用の負担には経済的限界があり、介護支援はスモン総合対策で約束された障害福祉事業で継続してほしいと福祉課に依頼した。福祉課は訪問調査を行い、今後も障害福祉で支援区分 2として介護継続することを認めてくれた。通院介護は欠かせない状態であるが、支援区分が低いために自己負担をやむなくされており、1時間 1,000円を負担して院内介護を受けている。

患者 B は 20歳で発症し、1種 2級の重度障害者である。歩行は極めて不安定独歩と記されているが、下肢の痙縮が強く、杖や歩行器につかまるとの歩行は不可能である。歩行を始めると足の動きが止まらなくなり、体ごと建物の壁などにぶつけるようにして止まる。止まると足がしばらく動かなくなると、次の歩行に繋がらない。室内は手すりにつかまり歩き、戸外は要介護の車椅子移動である。余病・合併症は大腸がん、常に下痢、リウマチ、膝関節症、腰痛があり、1日中、横になっていたの生活である。4月に 65歳となり、障害

福祉から介護保険事業へと移行されたが、年収は障害年金 96 万円と健康管理手当のみで、現在家賃を払って食べていくだけで大変なのに介護費用 1 割負担では経済的に大変である、スモン総合対策で約束された障害福祉事業を継続してほしいと福祉課に相談した。しかし、福祉課は国として何らかの書付がない限り特別な扱いはできないという回答であった。9 月、患者と所属団体から福祉課へ依頼文書を送付、厚労省副対室に協力を求め、副対室から福祉課へ電話を入れてもらった。しかし、やはり「特別扱いは出来ない」という回答である。

患者 C は 25 歳で発症し、現在 71 歳、失明、起立・歩行不能、著しい体幹機能障害の患者である。スモン訴訟においては超超重症と診断され、身体障害者等級は 1 種 1 級である。発症時から母と姉の二人がかりでの介護を受けていたが、両名が死亡後は障害福祉による公的介護支援を受け、現在介護してくれている姉と生活している。65 歳までは障害福祉から、家事に加えて通院介助等の支援を受けていた。しかし 5 年前、介護保険に移行されてから、介護度は要介護 2 と認定されて、家事支援は掃除のみの 40 分となった。姉は 86 歳、胃癌、腎臓癌を病み、足腰が弱って買い物も通院介助もできないので、介護保険による支援を求めたが、家族がいるので規定として出来ない、該当しないと断られ、介護不足に困窮しているという相談があった。介護の不足は、洗濯、食事の支度、買い物、通院介助等であり、これは障害福祉で受けていた支援サービスでもある。福祉課へ介護不足の改善を求める依頼文書を 9 月はじめに送付し、厚労省副対室の協力も受けた。11 月半ば、市の福祉課、介護保険課、ケアマネージャー、副対室長補佐、北海道スモン基金事務局員が患者 C 宅を訪れて、患者、家族の実態把握をし、その希望を聞きながら検討した結果、介護保険による介護の不足は、ケアマネージャーが中心となって連絡を取り合い、障害福祉課も協力することを確認した。

しかし後日、「患者 C が必要としている通院介助（車両送迎と病院外来受診時における院内介助）と家事支援は、両方の課の事業としてあるので、障害福祉からの支援は出来ない。しかし患者 C は介護度が軽度なので、介護保険からも支援は受けられない」とい

うケアマネージャーの回答であった。ケアマネージャーに再度、スモン総合対策の存在を告げ、障害福祉の程度区分（現在は支援区分）と、介護保険の要介護度判定基準の相違を説明して、介護不足は被害者として約束された障害福祉を併用して行うように再検討をお願いし、回答を待っている。

D. 考察

北海道における本年度の検診率は 90% であるが、受診した 62 名の患者の 95% がスモンによる重度障害者である。昭和 53 年に国はスモン総合対策を施行し、重度障害の患者に障害福祉を通して介護支援を迅速に行うようにという通達を出した。それは老化で失った身体機能を対象としたのではなく、若くして冒されたスモンの身体機能や視神経障害による生活関連動作の不足を補う介護であった。治療もなく発症 50 年前後を経て、家族介護に限界が来た今こそ公的介護は、家族がこれまで担ってきた介護の継続でなければならないと考える。

患者 C が自立支援事業を通して介護支援を受けていたころは、障害程度区分は 1~4 に分けられており、区分 2 以上が居宅介護を受けることができるとされており、障害程度区分のうち、次に掲げる状態のいずれかを一つ以上認定されていることとあった。

「歩行」「3 → できない」、

「移乗」「2 → 見守り」、「3 → 一部介助」又は「4 → 全介助」

「移動」「2 → 見守り」、「3 → 一部介助」又は「4 → 全介助」

「排尿」「2 → 見守り」、「3 → 一部介助」又は「4 → 全介助」

「排便」「2 → 見守り」、「3 → 一部介助」又は「4 → 全介助」

この障害程度区分では、患者 C は全介助の区分 4 である。同行援護では、視力障害により移動に著しい困難を有する障害者等に同行して、移動に必要な情報を提供する。身体介護を伴う場合、区分 2 以上であることと書かれている。障害福祉事業では、程度区分 4 に該当する患者 C は、必要としている通院全介助、

調理、洗濯、買い物等の介護サービスは当然受けることが出来ていた。しかし老化を起因とした疾病を判定基準とする介護保険では、その介護の必要性は認められずに介護度が要介護2と低いばかりでなく、それは家族の役割とされている。家族介護に限界が来ていると幾度訴えても認められない。介護保険課では、86歳の姉を体力の低下した65歳以上の老人対象として、包括支援から週1回の買い物と軽い掃除程度の家事支援を認めたが、一番必要としている患者自身の通院介護、掃除以外の家事援助は認められていない。また、家族介護に限界が来て公的介護に頼らなければならないというスモン患者に、超高齢化した家族を介護者として再び位置付け、それを理由に必要不可欠な介護を打ち切ってしまうということは、患者を在宅生活の限界へとつないでいく。

65歳を過ぎたスモン患者を介護保険対象者とするのであれば、介護の判定基準には障害福祉の程度区分判定（平成25年度より支援区分）と同様に「歩ける」、「移動」、「乗降」などの動作基準、同行援護等の規定は欠かせない。患者Cのように、障害福祉では重度の程度区分4以上であったものが、介護保険では要介護2という軽度の認定となる、そこに介護保険と障害福祉事業の目的の違いによる介護不足が生じている。介護保険で要介護4・5であれば、時間的な問題と一部の経費の自己負担はあるが、ヘルパーによる病院内での介護も一部認められるという。介護保険による患者Cの介護度は要介護2と軽度であるが、スモン訴訟では超超重症で、1種1級の重度障害者である。

年齢に関係なくスモンの重度障害者へ介護ヘルパー派遣を迅速に行うこと、低額の障害年金生活者には応能負担という介護費用全額公費負担とすることは、スモン総合対策を通して約束されたことである。65歳を過ぎても、介護保険と障害福祉事業の目的や支援内容の違いから生じる介護不足を障害福祉事業で補うことは必要であり、重要と考える。

E. 結論

スモン総合対策は昭和53年に国会が決議し、当時の厚生省6局長連名の通知のもとに施行された被害者対策である。65歳を過ぎても治癒不可能なままに病

的加齢を重ねて人生を終えなければならないスモン患者が、介護保険と障害福祉事業という制度的違いから起きる介護不足に苦しむことなく生活できるように、特に就学、就職も満足に出来ずに、発症時から介護がなければ生活できなくなった低額の障害年金患者は、スモン総合対策で約束された全額公費負担で生涯を守られ、介護保険で補えない重度障害者の福祉、介護支援は、障害福祉で継続していくことが重要と考える。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

京都府における「スモンを含む難病対策」の現状と今後について

小西 哲郎（がくさい病院神経内科）

中本 晴夫（京都府健康福祉部健康対策課）

研究要旨

1. 京都府における難病対策事業は、医療費助成を契機に、幅広い支援活動を実施している。特に、スモン検診は医療体制の地域モデルとして、他の難病患者の療養支援を進める基盤となった。
2. 介護保険や障害者福祉制度などの施策により、京都府保健所での難病患者支援は、重症度・医療依存度が高く、支援困難な患者が中心になっている。
3. スモン患者の平均年齢は、特定疾患受給者全体や他の主な神経難病と比べ、81.0歳と高齢化が進んでおり、疾患の影響に限らず、高齢化に伴う日常生活動作の低下が予想される。
4. 社会福祉制度の充実により、直接的なサービスは一元的に提供されるようになったが、今後もスモン患者や家族からのニーズを適切に把握し、必要な支援につなげる難病保健活動を継続することが重要である。

A. 研究目的

昭和47年の難病対策要綱を受け、京都府で開始したスモンを含む難病対策の取組と経過を振り返り、その成果と課題について検討することを目的とした。

B. 研究方法

京都府難病患者地域支援体制整備事業に関わる既存資料の分析等から、京都府における難病対策事業の取組状況と経過を振り返るとともに、それらの事業を通じて支援してきたスモン患者の現状についてまとめた。（倫理面への配慮）

連結不可能匿名化された既存資料に基づく情報を用いることで、倫理面への配慮を行った。

C, D. 研究結果と考察

1 難病対策事業の取組経過

京都府では、昭和47年から特定疾患治療研究事業の申請を契機に、スモン患者を始めとする難病患者の療養支援の必要性が高まり、府保健所保健師による家庭訪問が開始された。昭和57年には全保健所で難病

相談事業を実施するなど、その後の患者・家族交流会や講演会、地域の支援体制の構築（地域ケアシステム検討会）につながっている。

特に、難病医療拠点病院との連携によるスモン検診では、スモン患者の生活の場に研究班医師等と共に出向き、病状や心理面への影響を評価するだけでなく、患者・家族への療養上の助言や地域のケア従事者への専門的助言を行うなど、医療体制の地域モデルとしての取組となった。

平成12年には介護保険制度が開始され、難病患者の在宅療養支援に関わる関係機関が増えたことに伴い、保健師による家庭訪問件数や医療相談件数の減少がみられた。また、特定疾患治療研究事業の対象疾患が段階的に拡大、療養支援の対象患者が増えたことを受けて、京都府保健所での難病患者の支援は、現在、より重症度・医療依存度が高く、支援が困難な患者を中心に関わっている。

そのような経過を経て、京都府では、重症な難病患者が安心して在宅療養支援を送るための必要な支援として、療養生活用機器貸出事業や重症難病患者一時入

院事業といった独自事業に取り組むなど難病対策の充実を図っている。

2 スモン患者の現状

平成 25 年度末現在、京都府内の特定疾患受給者数は 19,819 人であり、スモン患者は京都市内で 43 人、京都市以外の府域で 13 人が認定を受けている。特定疾患受給者全体の平均年齢が 61.3 歳であるのに対し、スモン患者の平均年齢は、他の主な神経難病と比べても 81.0 歳と高齢化が進んでいる。このことから、スモン患者は疾患の影響に限らず、高齢化に伴う日常生活動作の低下が予想される対象であると推測される。

介護保険や障害福祉施策の相談窓口が身近な市町村に置かれ、各事業者から必要なサービスが提供されるようになったものの、京都府保健所では継続して、医療費助成の申請や相談の際にスモン患者の療養状況を把握し、その必要性に応じた各種支援活動を実施することとしている。近年は、年間 1~2 例を隔年で家庭訪問している実態にあり、限定的ではあるが、療養状況を把握する機会に、スモン患者や家族からのニーズを適切に把握し、円滑に関係機関と連携をとれるよう、保健所での難病保健活動を継続することが重要と考えられた。

E. 結論

スモン患者は高齢者が多く、疾患の影響に限らず、高齢化に伴う日常生活動作の低下が予想される対象である。また、独居や高齢者世帯も多い状況から、スモン患者自らが健康を維持・増進できるよう支援するとともに、何らかの介護等が必要になった場合には、各種制度やサービス利用に円滑につなげることができるよう支援を継続することが重要である。

難病医療法の施行に伴い、医療や支援の提供体制も変化中、これまで京都府で実施してきた難病対策事業の取組や関係機関との連携を大切にしながら、幅広く患者支援を行うことが求められる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

京都府の難病対策の歩み

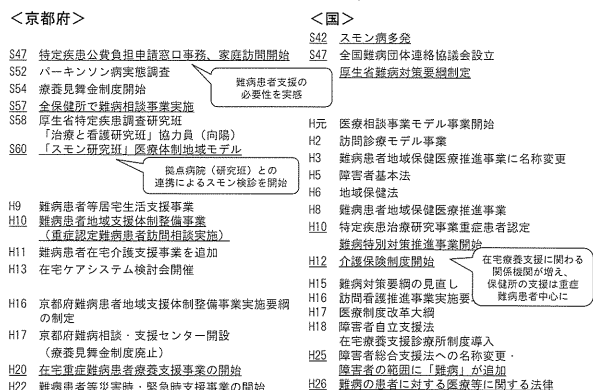


図 1

京都府の難病対策の歩み。昭和 47 年の難病対策要綱が制定され、特定疾患治療研究事業の公費負担申請窓口業務が行われたのが開始のきっかけ。医療費助成の申請受付時の療養生活の把握から、支援の必要性を感じ、その後の難病相談事業やスモン検診につながった。

主な神経系疾患別の平均年齢（H25年度末）

	人数	平均年齢	標準偏差
特定疾患受給者全体	19,819	61.3	±17.9
スモン	56	81.0	±9.6
筋萎縮性側索硬化症	205	67.9	±11.4
脊髄小脳変性症	565	64.9	±16.4
パーキンソン病関連疾患	3,358	76.6	±8.7
多系統萎縮症	265	70.2	±9.9

図 2

特定疾患治療研究事業の受給者全体の平均年齢は 61.3 歳。高齢化の影響を受ける主な神経難病と比べてもスモン患者の平均年齢が 81 歳と高いことがわかる。

京都府保健所における支援の流れ

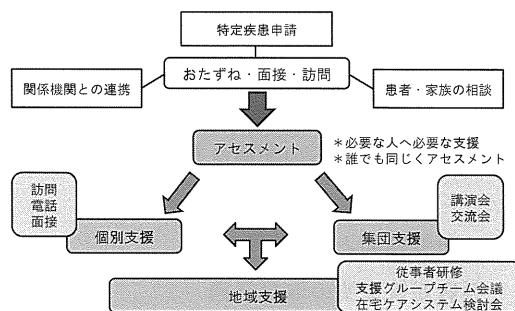


図 3

京都府保健所での難病患者の支援の流れ。医療費助成の申請や患者・家族・関係者からの連絡を契機として、療養の状況等を把握し、必要な患者に支援を実施。具体的な支援方法は、図 4-11 のとおり。

難病患者地域支援体制整備事業 (個別支援)

- 訪問相談事業
日常生活や在宅療養上の悩みについて、個別の相談・援助を行うため、保健所保健師が訪問及び面接を行う。
- 専門医等相談事業
専門医やその他の職種（理学療法士・作業療法士など）による専門相談を、保健所等の会場や患者の生活の場等に訪問して、病気や治療・看護に関する相談を行う。



図 4

個別支援では、保健師の訪問等による相談、専門医等による相談事業がある。

専門医等相談事業では、保健所会場や患者さんの家で、専門医が病気や治療に関する相談を受け、療養上の助言を行っている。

京都府地域支援体制整備事業実績

	難病相談		講演会・交流会	従事者研修	家庭訪問	ケアシステム検討会等
	所内	訪問				
11年度	回数	81	43	130	34	931
	人数	422	86	1,263	647	
12年度	回数	80	36	94	34	752
	人数	387	68	1,252	996	
13年度	回数	73	36	90	35	642
	人数	379	64	1,286	806	
～ 中 略 ～						
23年度	回数	39	18	29	20	701
	人数	198	35	486	591	
24年度	回数	30	10	23	18	768
	人数	158	27	443	690	
25年度	回数	33	8	28	24	712
	人数	176	32	338	687	

図 7

平成 12 年に介護保険制度が開始され、保健師による家庭訪問件数や医療相談件数の減少。また、特定疾患治療研究事業の対象疾患が拡大され、支援対象の患者が増えたことも影響。

難病患者地域支援体制整備事業 (集団支援)

- 難病患者・家族交流会（講演会）
日常生活活動の維持やQOL向上に向け、リハビリテーション、患者・家族同士の情報交換や仲間づくり、交流による疾病受容の促進を図る。
- 従事者研修事業
地域でケアを提供する従事者の難病患者・家族に対する支援に関する知識・技術の向上を目指し、研修会を開催する。



図 5

集団支援では、同じ病気を持つ患者同士が交流を深めて、気持ちの共有や生活の工夫を知る機会として、交流会・講演会がある。また、難病患者・家族に関わる従事者が難病について学ぶ機会として、従事者研修を行っている。

京都府在宅難病患者等 療養生活用機器貸出事業

- 目的：
在宅難病患者や家族、難病患者の在宅療養に関わる関係機関に対し、意思伝達装置等の療養生活機器等を貸し出すことで、適切な機器の操作手技獲得の促進を図る。
- 貸出機器：
・ペチャラ ・レッツチャット
・伝の心 ・オペレートナビ
・痰吸引練習セット



図 8

京都府の独自事業。
意思伝達装置をはじめとする生活用機器を貸出し、操作手技を獲得いただく事業。

難病患者地域支援体制整備事業 (難病医療ネットワーク関連事業)

- 支援グループチーム会議
患者・家族の在宅療養を支援する関係機関との協議において在宅療養支援計画を作成し、個別支援体制の整備を図る。
- 在宅ケアシステム検討会
支援グループチーム会議や各事業から抽出した地域課題を、難病患者支援に関わる機関が構成する在宅ケアシステム検討会で提示することによって、関係機関の役割を明確にし、必要な地域支援体制の構築を目指す。

図 6

地域支援には、支援グループチーム会議と在宅ケアシステム検討会がある。

支援グループチーム会議は、1人の患者に関するサービスを調整する場であり、在宅ケアシステム検討会は、家庭訪問などから見えてきた地域の課題を関係団体で共有したり、解決策を検討する場である。

京都府在宅難病患者等 療養生活用機器貸出事業 (H25年度実績)

機種名	概 要	貸出人数	貸出日数
ペチャラ	文字盤に直接入力する簡易な携帯用会話補助装置	17	606
レッツチャット	入力したい文字が光っているときに、入力スイッチを押すことで文章を作成して意思を伝達する装置	19	629
伝の心	患者に適したスイッチでパソコンを操作し、文字の入力や画面を選択することにより意思の表示を行う装置	19	735
痰吸引練習セット	痰吸引器と吸引シュミレーターのセット	12	74
計		72	2,285

図 9

平成 25 年度の療養生活用機器貸出事業の実績。

京都府在宅重症難病患者等 入院受入体制整備事業

(重症難病患者一時入院事業)

- 対象者：
 - ① 京都府内に住所を有すること。
 - ② 難治性疾患克服研究事業（特定疾患治療研究事業を含む臨床調査研究・研究奨励分野に限る。）の対象疾患患者のうち在宅療養中の重症患者であること。
 - ③ 家族その他の在宅での介護者の疾病、出産又は冠婚葬祭等の事由により、必要な医療・看護・介護が受けられなくなり、在宅療養の継続が一時的に困難な状態にあること。
- 入院期間：

1回15日以内（同一年度においては通算して60日まで）
- 申請方法：

保健所・保健センターの窓口で療養相談の上、申請

図 10

京都府の独自事業。対象者の要件等は資料のとおり。現在、36病院と契約を締結。全国と比較して、契約病院も多く、対象疾患や重症の捉え方、入院日数など幅広く実施している。

京都府在宅重症難病患者等 入院受入体制整備事業

(重症難病患者一時入院事業)

- 平成25年度の実績：
 - ・ 利用人数 実67人、延214人
 - ・ 平均入院日数 8.1日
 - ・ 利用患者の疾患

筋萎縮性側索硬化症	41.8%
パーキンソン病	22.4%
多系統萎縮症	11.9%
その他	23.9%
 - ・ 利用患者の医療処置

人工呼吸器	32.2%	その他	67.8%
-------	-------	-----	-------

平成21年度には
スモン患者さんも
利用されました

図 11

平成25年度の重症難病患者一時入院事業の実績。概ね約10日弱入院する傾向にある。利用患者は神経難病が大半であり、医療処置としては人工呼吸器装着者が3割ほど。過去にはスモン患者の利用実績もある。

京都府のスモン患者の療養支援について

- 京都府ではスモンを含めて、幅広く難病患者の在宅療養を支援する事業を実施してきた。
- 介護保険制度や障害者福祉施策が始まり、様々な関係機関が直接的サービスを行われるようになったことに伴い、保健所では難病患者の疾患特性に伴う諸問題や生活のしづらさを抱える重症患者を中心に支援を行っている。
- スモン患者は高齢者が多く、疾病の影響に限らず、高齢化に伴う日常生活動作（ADL）の低下が予想される。また、独居や高齢者世帯も多いため、患者自らが健康を維持・増進できるよう支援するとともに、必要に応じて、各種制度やサービスにスムーズにつなげられるよう支援を継続することが重要である。

図 12

スモン患者の療養支援に関するまとめ。

岡山県スモン患者の特定疾患治療研究事業に関するアンケート

坂井 研一（国立病院機構南岡山医療センター神経内科）
川端 宏輝（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
有友 公（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
松岡 真由（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
松原 佳子（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
河合 縁（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
三宅さやか（国立病院機構南岡山医療センター地域医療連携室）
田邊 康之（国立病院機構南岡山医療センター神経内科）

研究要旨

スモン患者でありながら、特定疾患医療受給者証を所持されていない事例があり、他にも同様な事例があるかもしれないと考え、岡山県のスモン患者に対してどのくらい特定疾患医療受給者を認知し所持しているかを把握する為にアンケート調査を行った。結果としては10名未申請の患者がいることがわかった。要因としては制度自体を知らないことが大きな原因であった。申請手続きについて相談したところ、年齢的にも体力的にも手続きが大変であることや、現状の生活に関して制度利用していなくても困っていないことなどから希望されない患者が大半であった。また特定疾患医療受給者証を所持されている患者からは、制度に対する感謝の言葉がある一方で、医療機関での受診における支払いについて苦慮されていることや、毎年の更新手続きについて緩和してほしいといった意見が聞かれた。今後としては受給者証を所持していない患者に対してはもちろん、受給者証を所持している方も利用に関して理解が不十分の患者もおお引き続き情報提供を行っていく事や必要に応じて個別対応していく必要があると思われる。

A. 研究目的

スモン患者の高齢化に伴い、今後の療養生活を行う上でスモンに伴う疾患で医療機関へ受診、もしくは入院する機会も多いと思われる。そんな中でスモン手帳を所持している患者が医療機関へ入院になった際に特定疾患医療受給者証を所持していないことがわかり、申請の手続きをおこなったケースがあり、他にも同様なケースがあるかもしれないと考え、岡山県のスモン患者がどのくらい特定疾患医療受給者証を認知し所持しているかを把握する。所持していない場合は、申請の支援を行う。

B. 研究方法

岡山県在住のスモン患者184名に対して、特定疾患治療研究事業に関するアンケートを作成し郵送にて調査を行った。質問項目は、Q1) 特定疾患医療受給者証を持っていますか(2項目) Q2) スモンで認定された特定疾患医療受給者証があればスモン以外の病気に関しても医療費がかからないことをご存知ですか(2項目) QA1) (Q1で「持っていない」と答えた方に対して) 特定疾患医療受給者証は知っていますか(2項目) QA2) 特定疾患医療受給者証を持っていない理由はなんですか(6項目) QB1) (Q1で「もっている」と答えた方に対して) 特定疾患医療受給者証の利用に

(表 1)

Q1 特定疾患医療受給者証を持っていますか？

もっている	98名
もっていない	10名
記載なし	3名

(表 2)

Q2 スモンで認定された特定疾患医療受給者証があれば、スモン以外の病気に関しても医療費がかからないことをご存知ですか？

知っている	94名
知らない	13名
記載なし	4名

(表 3)

(Q1で「もっていない」と答えた方にお聞きします)

QA1 特定疾患医療受給者証は知っていますか？

知っている	1名
知らない	9名

(表 4)

(Q1で「もっていない」と答えた方にお聞きします)

QA2 特定疾患医療受給者証を持っていない理由は何ですか。この中からいくつでも○をしてください。

障害が軽いと思い申請していない	3名
申請したいが相談する医師がいない	0名
制度や手続きの方法がわからない	5名
申請したくない	0名
特定疾患医療受給者証のことを知らなかった	7名
その他	1名

関してご意見があれば教えてください（自由記載）

C. 研究結果

アンケート回答数は岡山県スモン患者 184名のうち、111名から回答を得た。男性 35名、女性 76名であった。回答率は 60.3%であった。Q1については、「持っている」が 98名、「もっていない」が 10名、「記載なし」が 3名だった。(表 1) Q2については「知っている」が 94名、「知らない」が 13名、「記載なし」が 4名だった。(表 2) QA1については、「知っている」が 1名、「知らない」が 9名だった。(表 3) QA2については、「障害が軽いと思い申請していない」が 3名、「申請したいが相談する医師がいない」が 0名、「制度や手続きの方法がわからない」が 3名、「申請したくない」が 0名、「申請したいが相談する医師がいない」が 0名、「制度や手続きの方法がわからない」が 3名、「申請したくない」が 0名、「特定疾患医療受給者証のことを知らなかった」が 7名、「その他」が 1名であった。

「持っている」が 0名、「特定疾患医療受給者証のことを知らなかった」が 5名、「その他」が 1名であった。(表 4) QB1については、98名中 53名から意見があった。意見内容としては、満足されている意見が 16件、何らかの不満を感じている意見が 21件、意見がない方が 11件、質問が 5件あった。満足をされている意見の内容としては、「どこの医療機関でも特定疾患医療受給者証の利用ができるようになった」、「特定疾患医療受給者証が利用できてとても助かっている、有難い」、「どんな医療を受けても自己負担がなくとても助かる」でした。何らかの不満を感じている意見の内容としては、「治療費を請求され、説明しても理解されず、県の特定疾患の係へ連絡した」、「新しい医療機関に受診するとなかなか理解してもらえない」、「医療機関の方々がスモンの事を知らない。もっと知ってほしい」、「関連した傷病ではないと不快感をあらわにして対応された」、「若い医師の中にはスモンについて理解されていない」、「更新手続きが2年か3年ごとにしてほしい」、「毎年の更新手続きが面倒」、「スモンは絶対治ることはないのですから、高齢になり更新手続きが自分でできなくなることも考えられるので更新しなくてもいいことになればよい」、「県外での診察を受ける必要があるときに手続きが困る」、「県外の医療機関でも届出なしで利用できるにしてほしい」でした。質問の内容としては、「介護保険のサービスを利用した際に特定疾患医療受給者証が使えるサービスがわからない」、「医療費が要支援・要介護の認定段階の1割負担分の金額を特定疾患医療受給者証で医療費と同様に本人支払いは発生しないのか、その事が不明」、「認知症の治療に医療費はかかるのか」、「リハビリ、運動療法に対する受給者証の利用について知りたい」でした。

E. 結論

特定疾患医療受給者証の手続きをしていないスモン患者がいることがわかった。多少はいるだろうと予測していたが、10名もいたことに驚いた。要因としては、症状が軽く申請できないと思っていた、手続きの仕方がわからなかったといった理由はあるものの、一番の理由は制度自体を知らなかったことが大きな原因と思われる。手続きをしていないスモン患者には、申

請をする希望があるか1人1人電話で確認したが、診察等の手続きが年齢的にも体力的にも大変であること、現状の生活において制度を利用していなくても特に困っていないことなどから申請を希望されない患者が大半であった。現在1人の患者は詳細な申請手続きの資料を提供して申請するかどうか検討している。特定疾患医療受給者証を所持している患者では、制度利用に関して満足している意見がある一方で、依然として医療機関での支払いの手続きで苦慮されていること、毎年の更新手続きを軽減してほしいといった意見も多くあった。今後としては申請をされていない患者に対して今は申請を希望されていなくても、状況によっては申請を希望されることも考えられるので、引き続き情報提供を行っていく必要があると思われる。また特定疾患医療受給者証を所持している患者の中にも利用について理解が十分ではない患者もおり、そういった患者への対応としても継続した情報提供が必要と思われる。利用については医療機関での支払いについて苦慮されている意見は多く、引き続き各医療機関への情報提供や個別対応を粘り強く行っていく必要があると思われる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

キノホルムによる細胞死関連蛋白の発現誘導

勝山 真人 (京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室 RI センター)

矢部 千尋 (京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学)

研究要旨

キノホルムによるスモン発症のメカニズムは未だ不明である。我々は DNA チップを用い、培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析した。これまでにキノホルムが DNA 二本鎖切断による ATM-p53 経路の活性化を引き起こすこと、また転写因子 c-Fos の発現誘導を介して、痛み反応に関与する神経ペプチドの前駆体・VGF の発現を誘導することを見出した。今回 DNA チップの解析結果から、神経細胞死に関与することが報告されている BNIP3 の発現がキノホルムにより誘導されることを新たに見出し、その発現調節機構を解析した。

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞を定法により培養した。RNA を単離して逆転写を行い、定量 PCR によりキノホルム刺激による BNIP3 mRNA 量の変化を測定した。ヒト *BNIP3* 遺伝子のプロモーター領域 (翻訳開始点の上流-1kb まで) を単離し、ルシフェラーゼベクターに挿入し、SH-SY5Y 細胞に導入して転写活性を測定した。

SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞において、50 μ M のキノホルムは BNIP3 mRNA の発現量を増加させた。刺激 3 時間の時点で既に有意な発現誘導が認められた。ヒト *BNIP3* 遺伝子の翻訳開始点の上流-1kb までを含むプロモーター領域で、キノホルムに反応して転写活性を示す配列は、翻訳開始点の上流-259 塩基から-245 塩基の間に存在した。

キノホルムは神経細胞死に関与することが報告されている BNIP3 の転写を促進することが明らかとなった。

A. 研究目的

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

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

で開発されたキノホルム類縁化合物 PBT2 はアルツハイマー病とハンチントン病に対して第 2 相試験が行われるまでに至ったが、一定の症状改善効果が認められたとする報告がある一方、結果の解釈に懐疑的な意見もある。このようにキノホルムが神経毒性を示すか神経保護作用を示すかについては依然として相反する議論がなされている。キノホルムの医薬品としての価値が見直されている今日、その神経毒性の分子基盤の解明は、臨床への再応用に警鐘を鳴らし、新たな薬害を阻止するためにも必須である。

我々は DNA チップを用いて培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析し、キノホルムの細胞毒性には、DNA 二本鎖

の切断による ATM の活性化と、それに伴う癌抑制性転写因子 p53 の活性化が関与することを明らかにした¹⁾。またキノホルムが転写因子 c-Fos の発現誘導を介して、痛み反応に関与する神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導することを見出した²⁾。

網羅的解析においてキノホルムにより mRNA の発現が増加した 2429 個の遺伝子のうち、今回 Bcl-2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3 (BNIP3) に着目した。BNIP3 は Bcl-2 ファミリーに属する BH3-only protein のひとつであり、細胞死やミトコンドリアのオートファジー (自食作用)、すなわちマイトファジーに関与することが知られている。本研究では、キノホルムによる BNIP3 の発現誘導のメカニズムを解析した。

B. 研究方法

【細胞培養】

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞はハム F12 : EME M (アール塩含有) (1 : 1) (1%非必須アミノ酸と 15%ウシ胎仔血清を添加) で培養した。ヒト神経芽細胞腫 IMR-32 細胞は、EMEM (アール塩含有) (1%非必須アミノ酸と 10%ウシ胎仔血清を添加) で培養した。キノホルムはジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、培地中に 1000 倍希釈して添加した。対照のサンプルには DMSO を添加した。

【定量 PCR】

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

【ルシフェラーゼアッセイ】

SH-SY5Y 細胞のゲノム DNA から *BNIP3* 遺伝子のプロモーター領域を PCR により単離し、ルシフェラーゼベクター pNL1.2 (プロメガ社) に組み込んだ。24 ウェルプレートで培養した SH-SY5Y 細胞に TransIT

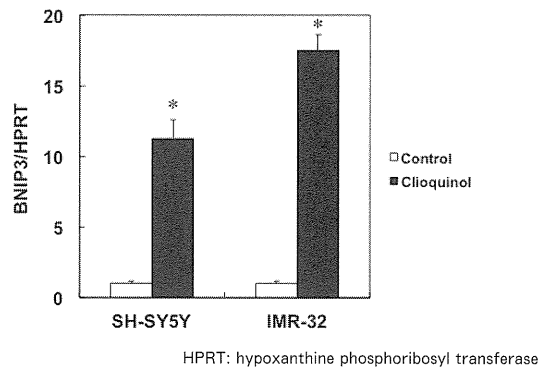


図1 キノホルムによる BNIP3 mRNA の発現誘導

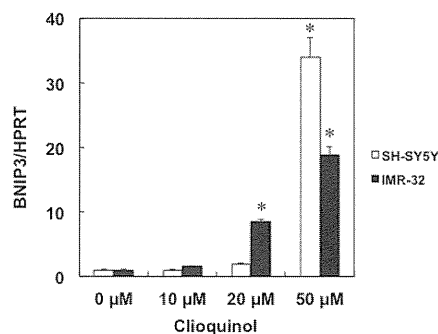


図2 キノホルムによる BNIP3 mRNA の発現誘導の濃度依存性

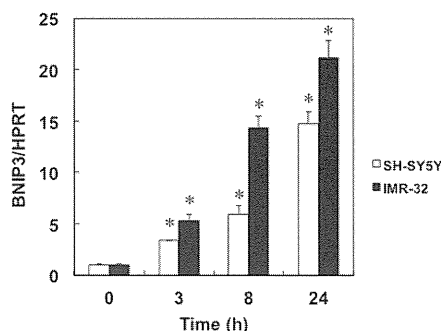


図3 キノホルムによる BNIP3 mRNA の発現誘導の経時変化

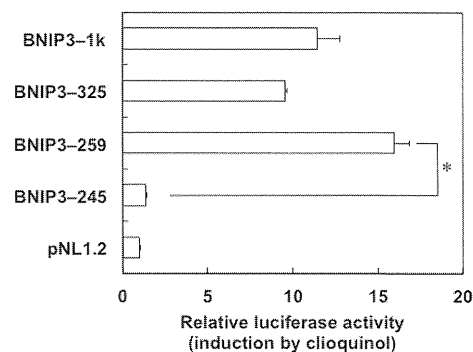


図4 ヒト *BNIP3* 遺伝子上のキノホルム応答領域

-LT1 試薬 (Mirus 社) を用いてベクターと導入効率補正用ベクター pGL4.54 を導入し、24 時間後にキノホルムを添加してさらに 3 時間培養した。細胞抽出液を NanoGlo 試薬または OneGlo 試薬 (プロメガ社) と反応させ、転写活性を発光測定器で測定した。

C. 研究結果

【キノホルムによる BNIP3 mRNA の発現誘導】

50 μ M のキノホルムで 24 時間刺激した際の BNIP3 mRNA 量の変化を定量 PCR により確認したところ、SH-SY5Y 細胞、IMR-32 細胞ともに、10 倍以上に増加した (図 1)。キノホルム 24 時間刺激で用量依存性を調べたところ、SH-SY5Y 細胞では 50 μ M で、また IMR-32 細胞では 20 μ M 以上で有意な BNIP3 mRNA 量の増加を認めた (図 2)。50 μ M のキノホルムで経時変化を調べたところ、SH-SY5Y 細胞、IMR-32 細胞のどちらにおいても、刺激 3 時間で既に有意な BNIP3 mRNA 量の増加を認めたが、8 時間、24 時間でさらなる増加を認めた (図 3)。

【キノホルムによる BNIP3 遺伝子の転写活性化】

ヒト *BNIP3* 遺伝子の翻訳開始点の上流約 1kb を単離して SH-SY5Y 細胞における転写活性を解析した。キノホルムによる転写活性化に関与する領域は、翻訳開始点の上流-259 塩基から-245 塩基の間に存在した (図 4)。この領域には低酸素応答配列 (HRE) が存在した。

D. 考察

キノホルムが神経細胞死に関与することが報告されている BNIP3 の発現を誘導することが明らかとなった。その転写促進は、翻訳開始点の上流-259 塩基から-245 塩基の間に存在する低酸素応答配列 (HRE) に依存するものであった。

過去に述べたように、本研究で用いたキノホルムの濃度 (20 μ M~50 μ M) はスモン患者における血中濃度と乖離するものではない^{3,4)}。

低酸素応答は、転写因子 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) の安定化によって開始される。BNIP3 の発現が低酸素によって誘導されること、またその転写がプロモーター領域の HRE に依存することは以前

から報告されている^{5,6)}。さらにキノホルムがユビキチン化とアスパラギン残基の水酸化を抑制することにより HIF-1 α を安定化するという報告がある⁷⁾。このようにキノホルムによる BNIP3 の発現誘導は、HIF-1 α の安定化による転写促進を介するものと予想される。

BNIP3 は Bcl-2 ファミリーに属する BH3-only protein のひとつであり、細胞死やミトコンドリアのオートファジー (マイトファジー) に関与することが知られている。BNIP3 の発現誘導が神経細胞死に関与するという報告は複数存在する^{8,9)}。しかし「オートファジー性細胞死」という用語が存在する一方、オートファジーは飢餓状態や有害な刺激に対する細胞の保護機構でもある。近年はむしろ後者の方が優勢な意見である。キノホルムによる BNIP3 の発現誘導が、直接神経毒性につながっているのか、あるいは毒性を回避するための保護機構としてはたらいっているのかは、今後の検討課題である。いずれにせよ、通常の酸素濃度下でキノホルムにより HIF-1 α が安定化され低酸素応答が起こることは、細胞が飢餓状態に置かれていることを意味する。低酸素応答により神経細胞の機能にどのような変化が起こるのか、今後検討していきたい。

E. 結論

キノホルムは神経細胞死に関与することが報告されている BNIP3 の転写を促進することが明らかとなった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology*. 2012; 299: 55-59.
- 2) Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J*

- Pharmacol Sci. 2014; 124: 427-432.
- 3) Egashira Y, Matsuyama H. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathologica Japonica*. 1982; 32 Suppl 1: 101-116.
 - 4) Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1973; 62: 1929-1932.
 - 5) Bruick RK. Expression of the gene encoding the proapoptotic Nip3 protein is induced by hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 9082-9087.
 - 6) Tracy K, Dibling BC, Spike BT, Knabb JR, Schumacker P, Macleod KF. BNIP3 is an RB/E2F target gene required for hypoxia-induced autophagy. *Mol Cell Biol*. 2007; 27: 6229-6242.
 - 7) Choi SM, Choi KO, Park YK, Cho H, Yang EG, Park H. Clioquinol, a Cu (II) /Zn (II) chelator, inhibits both ubiquitination and asparagine hydroxylation of hypoxia-inducible factor-1alpha, leading to expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in normoxic cells. *J Biol Chem*. 2006; 281: 34056-34063.
 - 8) Zhang Z, Yang X, Zhang S, Ma X, Kong J. BNIP3 upregulation and EndoG translocation in delayed neuronal death in stroke and in hypoxia. *Stroke*. 2007; 38: 1606-1613.
 - 9) Prabhakaran K, Chapman GD, Gunasekar PG. BNIP3 up-regulation and mitochondrial dysfunction in manganese-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2009; 30: 414-422.