

## B. 研究方法

表1 スモン群と健常対象群

	スモン	健常対照
年齢 (歳)	76±9	66±12
男女比	5:2	3:0
発症年齢 (歳)	29±8.9	NA
罹病期間 (年)	47±1.7	NA
発症時重症度	2-4 (中央値 4)	NA
現在重症度	1-4 (中央値 3)	NA

対象はスモン患者7例（平均年齢76±9歳）と健常対照3例（平均年齢66±12歳）である。対象の背景を表1に示す。スモンの重症度は厚労省の基準に従った（重症度1：極めて軽度、軽度の知覚異常のみ、2：軽度、下肢の知覚障害が主体、3：中等度、起立・歩行障害または中等度視力低下、4：重度、一人での起立・歩行不能または高度視力低下、5：極めて重度、ほとんど寝たきりないし失明）。

QSARTの原理を図1に示す。汗腺支配の交感神経節後線維は分枝して複数の汗腺を支配する。ひとつの汗腺支配の交感神経終末にアセチルコリンを投与すると軸索反射を介して同じ神経が支配する別の汗腺にも発汗が生じる。このアセチルコリンを投与していない部分の発汗を発汗計で測定し、発汗支配の交感神経節後神経の機能評価に用いるのがQSARTである。

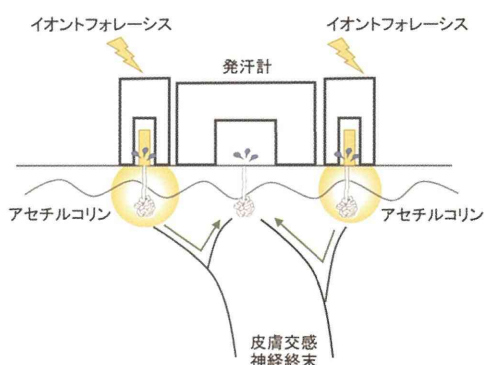


図1 QSARTの原理

QSARTのプロブ等の設置方法を図2に示す。被検者の前腕に発汗計（SKN-2000、西澤電機）の測定プロブおよびプロブ周囲にアセチルコリン溶液を浸透させたスポンジを設置する。アセチルコリン溶液の充填部には電極が内蔵されており、この電極と前腕のプロブの遠位に設置した不感電極に通電を行うこ

とでアセチルコリンを皮内投与する（イオントフォレーシス）。

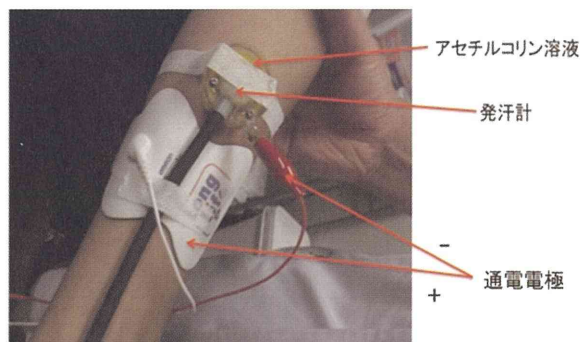


図2 QSARTのプロブ設置方法

安静臥位にて基礎値を5分間測定後、イオントフォレーシス（2mAで通電）にてアセチルコリンを5分間皮内投与し、投与終了からさらに最低5分間発汗速度を測定した。健常者ではイオントフォレーシス開始から一定の潜時をもってアセチルコリンを浸潤させた部位の周囲にも交感神経軸索反射を介した発汗反応がみられる（図3）。

QSARTの指標としては、発汗反応出現までの潜時（秒）、最大発汗速度（mg/min/cm<sup>2</sup>）、発汗反応発現から7分間の発汗速度曲線の area under the curve（AUC、mg/cm<sup>2</sup>）を用いた（図3）。

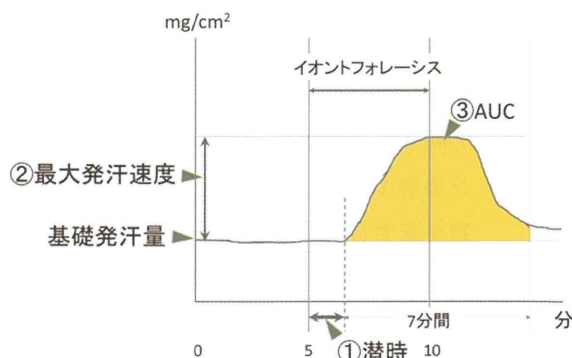


図3 QSARTにおける発汗反応と各指標

対照群が3例と少ないため2群間の統計学的解析は行わなかった。

## C. 研究結果

健常者では全例で発汗反応が確認された（図4上段）。スモン患者7例中6例で発汗反応がみられたが（図4中段）、1例で発汗反応はみられなかった（図4下段）。

反応が消失していた例では重症度が高かったが（発症時重症度4、検査時重症度3）、発汗障害の原因となる合併症は確認されなかった。

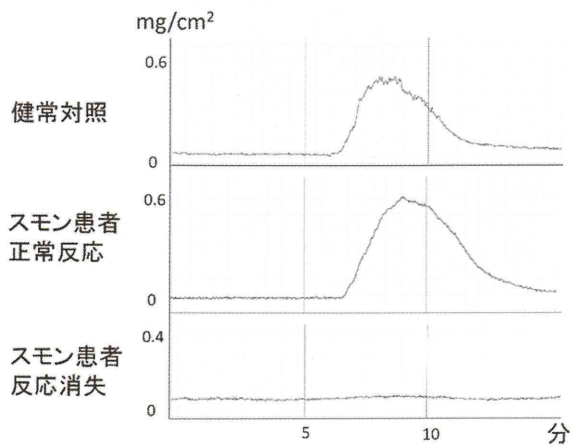


図4 健常者とスモン患者における QSART の代表的波形

発汗反応の各指標の平均については、潜時はスモン群で  $101 \pm 43.6$  秒、健常群で  $121 \pm 52.8$  秒、最大発汗速度はスモン群で  $0.33 \pm 0.23 \text{ mg/min/cm}^2$ 、健常群で  $0.49 \pm 0.21 \text{ mg/min/cm}^2$ 、AUC はスモン群で  $1.36 \pm 1.17 \text{ mg/cm}^2$ 、健常対照群で  $1.43 \pm 0.69 \text{ mg/cm}^2$  であった。2群における各指標の散布図を図5に示す。最大発汗速度および AUC の分布は健常群とスモン群でほとんど重なっていた。

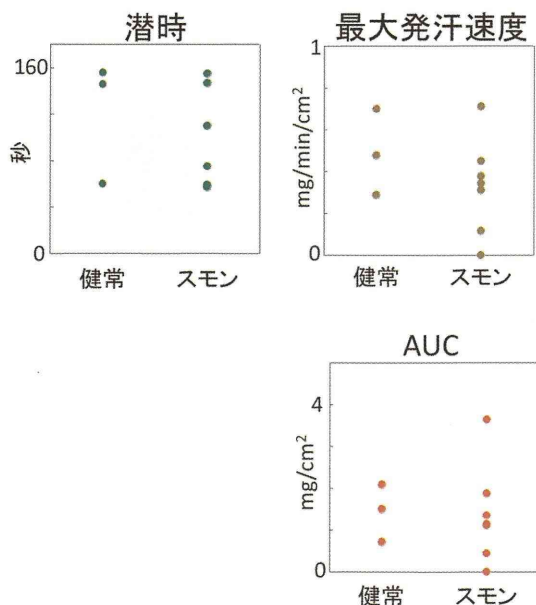


図5 QSART の各指標の散布図

#### D. 考察

今回の QSART を用いた検討では、スモン患者7例中6例で発汗反応がみられ、その指標は健常者と比べて大きな違いはなかった。この結果は、長期経過のスモン患者において汗腺支配の交感神経節後線維は保たれている、あるいは障害が軽度であることを示唆する。スモンでは末梢神経障害がみられることが知られているが、その程度は軽度であると報告されている<sup>4)</sup>。また、交感神経節後線維の障害により低下する血中ノルアドレナリン値は、スモン患者ではむしろ高値を示す傾向がある<sup>5,6)</sup>。これらの報告は、スモンで汗腺支配の交感神経節後線維が比較的保たれることを示唆する。しかし、今回の検討ではスモン患者1例で発汗反応が消失していた。スモン重症例においては交感神経節後神経の機能障害が生じることがあるのかもしれない。

一方、朝比奈ら<sup>2)</sup>は、スモン患者において手掌・足底の発汗反応（交感神経性発汗反応）は低下していたと報告している。交感神経性発汗反応の中樞経路には交感神経脊髄下行路が含まれている<sup>7)</sup>。スモン患者における交感神経脊髄下行路に関する病理学的検討の報告はないが、交感神経の脊髄下行路は錐体路に接して錐体路の腹側を下行するとされる<sup>8)</sup>。スモンにおいて錐体路は最も強く障害される部位のひとつであり<sup>9)</sup>、錐体路に接して走行する発汗交感神経脊髄下行路も障害される可能性がある。朝比奈ら<sup>2)</sup>により報告された手掌足底の発汗反応の障害は、スモンにおける脊髄病変を反映しているのかもしれない。

#### E. 結論

スモン患者における発汗交感神経節後線維機能は概ね保たれていたが、重症例では障害を来す可能性がある。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 文献

- 1) 花籠良一, 宇尾野公義. SMON の自律神経症状. 自律神経. 1973; 10: 225-222.
- 2) 朝比奈正人, 服部孝道. スモン後遺症患者におけ

- る皮膚交感神経機能. 自律神経. 2000 ; 37 : 654-657.
- 3) 二宮充喜子, 中里良彦. 定量的軸索反射性発汗試験. 第5版 : 文光堂 ; 2015, pp 257-259.
- 4) 橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ. 脱髄・代謝・中毒 SMONの脊髄の病理. 脊椎脊髄ジャーナル. 2010 ; 23 : 725-728.
- 5) 小牟礼修, 久野貞子, 西谷 裕. SMONにおける心・血管系自律神経障害 特に立ちくらみとの関連について. 自律神経. 1988 ; 25 : 55-60.
- 6) 松田正之, 宮城浩一, 柳沢信夫, 他. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) 患者における加齢と自律神経機能検査. 自律神経. 1993 ; 30 : 488-492.
- 7) Asahina M, Poudel A, Hirano S. Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance. Clin Auton Res. 2015; 25: 153-159.
- 8) 齋藤 博. 頸髄・髄内病変例の温熱性発汗様式から推定される視床下部脊髄路の頸髄内走行部位と体性局在構造. 自律神経. 2009 ; 46 : 582-588.
- 9) Shiraki H. Neuropathological aspects of the etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Vinken PJ, Bruyn DW, editors. Amsterdam: North-Holland publishing company; 1979, pp 141-198.

# 全国スモン患者におけるパーキンソン病発症頻度前向き調査の経過報告

——平成20年から平成27年度まで（第1報）——

吉田 宗平（関西医療大学神経病研究センター）  
小長谷正明（鈴鹿病院神経内科）  
小西 哲郎（がくさい病院神経内科）  
橋本 修二（藤田保健衛生大衛生学講座）  
森岡 聖次（南和歌山医療センター）  
藤木 直人（北海道医療センター神経内科）  
千田 圭二（岩手病院神経内科）  
亀井 聡（日本大学医学部神経内科）  
祖父江 元（名古屋大学大学院内科学系神経内科分野）  
坂井 研一（南岡山医療センター神経内科）  
藤井 直樹（大牟田病院神経内科）

## 研究要旨

葉害キノホルム発生後50余年を経て、全国SMON患者は加齢に伴い変性神経疾患の好発年齢に達している。キノホルムの神経毒性の機序は未だ明らかではないが、遷移金属のキレート作用を有することから、酸化ストレスの関与が推定されている。そこでこれまで、老年性神経変性疾患の一つ、Parkinson病（以下P病）併発頻度を現状調査によるデータベースから平成4年から平成20年の15年間を遡って、後ろ向き（retrospective）調査をまず行い、一定の知見を報告した。しかし、P病の診断基準や検診体制におけるcase assessmentsに不十分な点があったため、更に、前向き（prospective）調査を提案した。平成20年度から27年度までの現状調査の時期を利用して、各地区リーダーの協力のもと、全国SMON患者における新規P病併発症者を年次登録することを計画し、症例を集積した。今回は、平成20年から平成26年までの観察SMON患者総数（母集団）が集計され、確定している7年間において、P病を併発したSMON患者の頻度につき、一般人口（和歌山県、1998年）の発病頻度と比較検討した。その結果、SMON患者のP病併発頻度は、同世代一般人口の好発年齢における発病頻度より高く、特に70歳代で著明で、特に女性では約3倍の危険度（odds比）を示した。加齢に伴い好発年齢に達したSMON患者においては、過去のキノホルム暴露が、遺伝的脆弱性と相まってP病発症のリスク因子として強く関与していると推定された。

## A. 研究目的

これまで、平成4年から平成19年の15年間を遡って、全国スモン患者におけるP病発症頻度調査（第二報）<sup>1)</sup>の結果を人年法により評価して、女性SMON患者にその頻度が高く、地区別では北海道地区や近畿

地区、特に和歌山県においてもP病併発者が一般人口よりも高いことを報告してきた。しかし、全国SMON現状調査により集積されたデータベースを利用した後ろ向き（retrospective）調査では、検診時のP病診断基準やcase assessmentsの地域格差が大きく、

調査の精度に問題が残った。そのため、平成 20 年度以降現状調査の中で、地区リーダーを中心に UK brain bank PD 診断基準に基づく発症調査票を利用して、一定の基準により前向き (prospective) 調査を行うことを提唱した<sup>1,2)</sup>。

SMON 患者は、薬害発生後 50 年以上を経て、老年性神経変性疾患の好発年齢に達しており、P 病併発の早期発見は恒久対策の上でも極めて重要であり、その実態を明らかにする必要がある。また、未だ不明なキノホルムの神経毒性の解明の上でも重要な課題といえる。

## B. 研究方法

平成 20~27 年に亘り、全国地区リーダーを中心に調査票 (UK brain bank PD 診断基準: ただし、step4 として DLB を追加) 送付し、年度毎に新規 P 病併発を確認された SMON 患者を調査票に記載し、同意の上返信して頂いた。ただし、その解析には、全国集計され母集団の確定した平成 20~26 年度までの正味 7 年間の SMON 患者の観察データを用いた。まず、年齢別・性別の P 病併発 SMON 患者数を分子、対応する時期に観察された SMON 患者数を分母として、人年法により 10 万人当たり P 病併発頻度を求めた。次いで、一般対照人口と比較するため 1997 年和歌山県 (W 県) 下約 100 万人の全県民を一般集団とした P 病発症頻度調査 (人年法による population-based study)<sup>3)</sup> によるデータから推計された年齢別・性別の 10 万人当たりの期待人数を基準値として外挿し、観察された P 病併発者数は 10 万人あたりに換算して、

両者の頻度の差を検定した。検定には、オープンソース統計プログラム R の Fisher の直接確率法を用い、odds 比 (95%信頼区間; [95%IC]) と危険率 p-value を求めた。その際、危険率  $p < 0.05$  を統計的に有意とした。

## C. 研究結果

この 7 年間に於いて、UK brain bank PD 診断基準による P 病併発者は、1. 症候性 parkinsonism 3 例を除く、2. probable P 病 1 例、3. definite P 病 5 例および 4. DLB 1 例の計 7 例であった (表 1)。このうち 3 名に MIBG シンチグラムで取り込み低下が観察された。SMON の発症時期は、昭和 41~45 年で、平均発症年齢は  $36.4 \pm 8.3$  歳であった。SMON 重症度は 2 が 2 名、3 が 4 名および 4 が 1 名であった。併発症状としては、7 人中うつはあり 5 名、なし 1 名、不明 1 名で、認知症はあり 1 名、なし 5 名、不明 1 名であった。地理的分布は、北海道地区 1 名、関東地区 1 名、近畿地区 1 名、中国地区 2 名、九州地区 2 名と、やや西日本に多い傾向があった。

データ解析には、L-DOPA responsive な probable P 病 1 例と DLB1 例も含めて、計 7 例 (男性 1、女性 6 人) を P 病併発者として解析の対象とした。

P 病発症者は、男女全体においては SMON 患者 322 人/10 万人に対して一般対照者 222 人/10 万人 (odds 比 = 1.38, 95%CI 1.16-1.64,  $p < 0.0002$ ) で、特に好発する 70~79 歳で 234 人対 95 人 (odds 比 = 2.47, 95%CI 1.93-3.17,  $p = 0.0000$ ) であった (表 2)。女性

表 1. Parkinson disease を併発したスモン患者 (平成 20~26 年の 7 年間)

症例	性別	SMON 発症年齢	P 病発症 推定年代	発症地区	SMON 重症度	H-Y 分類	最終診断	MIBG 心筋シンチ	L-DOPA 効果	抑うつ	認知症
1	男	34	70~79	北海道	2	—	3	集積低下	あり	あり	なし
2	女	51	80~89	関東	3	III	3	集積低下	あり	あり	なし
3	女	45	80~89	近畿	3	—	2	—	あり	あり	なし
4	女	28	70~79	中国・四国	3	IV	3	—	あり	なし	なし
5	女	33	70~79	中国・四国	3	II	3	—	—	あり	なし
6	女	32	70~79	九州	2	IV	3	—	—	あり	—
7	女	32	70~79	九州	4	—	4	集積低下	—	—	あり

最終診断 (UK brain bank PD 診断基準)

- 1 症候性 parkinsonism
- 2 Parkinson disease の可能性が高い (step 1, 2)
- 3 definite Parkinson disease (step 3): H-Y 分類 I~IV
- 4 Dementia with Lewy bodies: DLB (追加項目)

表2 全スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成20年から26年の7年間）

全 体	スモン患者群			対照群(W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 (95%IC)	Fisher の直接 確率法(p-value)
	観察人年	観察実数	10万人当たりの患者数	10万人当たりの期待患者数			
49歳以下	15	0	0	0			
50-59歳	130	0	0	10			
60-69歳	838	0	0	36			
70-79歳	2136	5	234	95	2.47	[1.93, 3.17]	p=0.0000
80歳以上	2267	2	88	81	1.09	[0.79, 1.49]	n.s.
合計	5386	7	322	222	1.38	[1.16, 1.64]	p<0.0002

表3 女性スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成20年から26年の7年間）

女 性	スモン患者群			対照群(W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 (95%IC)	Fisher の直接 確率法(p-value)
	年齢構成	観察人年	10万人 対罹患率	10万人当たりの患者数			
49歳以下	11	0	0	1			
50-59歳	65	0	0	12			
60-69歳	609	0	0	45			
70-79歳	1432	4	279	89	3.14	[2.47, 4.03]	p=0.0000
80歳以上	1710	2	117	64	1.83	[1.34, 2.52]	p=0.0000
合計	3827	6	396	211	1.88	[1.58, 2.23]	p=0.0000

表4 男性スモン患者におけるパーキンソン病併発頻度の比較検討（平成20年から26年の7年間）

男 性	スモン患者群			対照群(W 県一般人口)	Odds 比	95%信頼区間 (95%IC)	Fisher の直接 確率法(p-value)
	年齢構成	観察人年	観察実数	10万人当たりの患者数			
49歳以下	4		0	1			
50-59歳	65		0	9			
60-69歳	229		0	26			
70-79歳	704	1	142	103	1.38	[1.06, 1.79]	p<0.02
80歳以上	557		0	116			
合計	1559		142	255			

全体では396人対211人（odds比=1.88, 95%IC 1.58-2.23, p=0.0000）、年齢別では70~79歳で279人対89人（odds比=3.14, 95%IC 2.47-4.03, P=0.0000）、80歳以上で117人対64人（odds比=1.83, 95%IC 1.34-2.52, P=0.0000）と、いずれのodds比も統計的に有意であった（表3）。一方、男性では、70~79歳でのみ142人対103人（odds比=1.38, 95%IC 1.06-1.79, p<0.02）と有意差があった（表4）。

#### D. 考察

これまで、全国スモン患者におけるパーキンソン病（以下P病）の併発頻度調査を後ろ向き（retrospective）<sup>1)</sup>に検討してきたが、地区間でのアンケートの回収率や最終的な診断率の差異が大きく、なお正確な発病率の推定には問題があった。そのため、平成20

年度以降各地区リーダーの協力を得て、前向き（prospective）に調査することにより、case assessmentの精度をあげて検討することを提案した<sup>1,2)</sup>。今回は、平成20年から27年までのP病併発調査票による報告例の中で、全国SMON患者の総観察人数が集計された平成26年までの7年間にP病併発が推定されたSMON患者を対象とした。

全国スモン患者においては、男女比は約1:3と、女性患者の人数が圧倒的に多く、その差は加齢に伴い顕著となっている。実際、これまでのretrospectiveな調査では、特に女性SMON患者にP病併発者が多い傾向があった。一方、地区別では、アンケート回収率や診断率に地域差が大きかった。そのため、比較的case assessmentのよい北海道地区や近畿地区で、P病併発者が多かったものの、全国的レベルでは一定の傾

向を確認できなかった。

今回、この7年間における前向き調査 (prospective study) では、地区リーダーの協力により診断基準と case assessments が向上したことで、一定の傾向を検証することが出来た。すなわち、和歌山県一般人口における P 病発症頻度<sup>3)</sup>と比較して、全年代で SMON 患者は odds 比 1.38 と、P 病発症のリスクが高い結果を得た。年齢別では、特に好発年齢である 70~79 歳でリスクが高く、男女全体でも odds 比は 2.47 であり、男女別では男性 odds 比 1.38 に対して、女性 odds 比 3.14 と女性で極めて高かった。これらの P 病を併発した SMON 患者は、SMON の平均発症年齢が  $36.4 \pm 8.3$  歳で、その後約 40 年を経て 70~79 歳で P 病を発病していた。それ故、急性・慢性キノホルム (Qc) 暴露が、遺伝的脆弱性と相まって、加齢に伴い約 40 年後の老年期において P 病の発症を促進した可能性が示唆された。しかし、今後、他の交絡因子の関与の可能性についても検討していくことが必要である。

これまで、平成 10 年度パーキンソニズムを呈した SMON 患者の頻度 (有病率) については、島根県出雲町住民 56,869 例における P 病の有病率と比較して 70 歳代から高率で、特に女性は 60 歳代から多いと指摘されていた<sup>4)</sup>。今回の結果は、これを支持するが、キノホルムが P 病発症に関与するかどうかという疫学的な因果関係を論ずるには、単に割合を示す有病率ではなく、疾患の発生速度を変える要因を見出すための発病率 (人年法) を指標とする必要があり、また、比較の対照としては、基準となる一般人口における P 病の発症頻度 (population-based study) を用いなければならない。

一般に、本邦における PD の疫学調査は、有病率を求めたものが殆どで、病因を論ずるには不適切である。Muangpaisan ら (2009)<sup>5)</sup> が行ったアジアにおける PD の有病率および発病率に関する systematic review においては、大規模な一般人口における調査 (population-based study) における発病率、特に性別年齢階層別発病率 (sex- and age-specific annual incidence rates) を記載した報告は、本邦では、我々が 1998 年和歌山県下で行った population-based study<sup>3)</sup>のみであった。そこで、その研究で得た P 病の一般人口

(和歌山県全体約 100 万人) における調査の性別年齢階層別発病率を基準値として、まず retrospective に和歌山県下あるいは全国 SMON 患者の長期に亘って蓄積された現状調査票データから、SMON 患者における P 病発病率 (人年法) を比較検討して、その一連の結果を報告してきた。

一方、キノホルムによる神経毒性のメカニズムは、未だ明らかではない。しかし、キノホルムは、緑舌、緑尿などに見られたように鉄との強くキレートし、また、他の Cu や Zn などの遷移金属に対しても強いキレート作用を有する。長期に亘るキノホルムの大量暴露は、遷移金属による生体への酸化ストレスに大きな影響をと思われる。ドーパミンやセロトニンの代謝系の第一律速段階におけるフェニルアラニン水酸化酵素、チロシン水酸化酵素やトリプトファン水酸化酵素などの monooxygenases による benzene ring への酸素原子付加には、補酵素としての tetrahydropterin と  $Fe^{2+}$  が必須と言われる<sup>6)</sup>。我々は、放射光 micro-beam を利用して、P 病黒質に Fe や Cu が増量していること、また、メラニン顆粒含有細胞中の Fe が増量し、変性に伴い  $Fe^{2+}$  から  $Fe^{3+}$  へと変化して酸化ストレスが関与していることを明らかにした<sup>7)</sup>。これまでの報告でも、キノホルムは Fe と錯体を形成し、過酸化脂質を産生<sup>8)</sup>、スモン動物モデルは、Fe との併用投与で作製しよく<sup>9)</sup>、脊髄や末梢神経では過酸化脂質が増加している<sup>10)</sup>とされる。また、スモン患者では、赤血球中の Cu-ZnSOD1 活性低下が指摘されている<sup>11)</sup>。

興味深いことに、臨床上 SMON 患者の parkinsonism の非発症者にも MIBG 心筋シンチグラム検査で早期像、後期像ともに低下がみられること<sup>12)</sup>、また一方では、Lewy 小体型認知症 (DLB) の合併例の剖検報告がなされ、交感神経節に Lewy 小体が見られる<sup>13)</sup>など、過去のキノホルム暴露による神経毒性の潜在的な影響が推定される報告もあり、今後の重要な検討課題となっている。

今後も、こうした長期に亘る前向き調査 (prospective study) を継続して、症例を集積してスモン患者におけるキノホルム暴露が、遺伝的脆弱性とも相まって、如何に P 病発症のリスク因子として関わっているか、用量反応関係を含め検証していくことが重要と

思われる。

## E. 結論

今回の全国的な前向き調査 (prospective study) により、SMON 患者の P 病併発頻度は同世代一般人口の発病頻度より、特に 70 歳代で有意に高く、女性では約 3 倍の高い odds 比を示した。加齢に伴い好発年齢に達した SMON 患者においては、過去のキノホルム暴露が、遺伝的脆弱性と相まって P 病発症のリスク因子として強く関与していると推定された。しかし、その実態の解明のためは、今後他の交絡因子の関与も含め検討する必要がある、更に追跡調査を継続して、検証する必要がある。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) 吉田宗平, 紀平為子, 小長谷正明, 小西哲郎, 橋本修二, 盛岡聖次: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発症頻度調査 (第二報), 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患克服事業), 平成 22 年度総括・分担報告書, p 124-128, 2011.
- 2) 吉田宗平, 紀平為子, 盛岡聖次, 小西哲郎, 小長谷正明, 橋本修二: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発症頻度の前向き研究について—和歌山県における自験例の意義と全国集計の状況—, 厚生労働科学研究補助金 (難治性疾患克服事業), 平成 23 年度総括・分担報告書, p 156-158, 2012.
- 3) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 12 (6): 403-407, 2002.
- 4) 小長谷正明ほか: スモン合併症有病率の検討: 厚生省特定疾患スモン調査研究班, 平成 10 年度研究報告, p 148-151, 1999.
- 5) Muangpaisan W, Hori H, Brayne C: Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 19 (6): 281-293, 2009.
- 6) Nishida Y: Oxidative stress and neurodegeneration, *Medical Hypothesis Research* 3: 227-245, 2004.
- 7) Yoshida S, Ide-Ektessabi A, Fujisawa S: Application of synchrotron radiation in neuromicrobiology: Role of iron in Parkinson's disease. *Structural Chemistry* 14: 85-95, 2003.
- 8) Yagi K, Oshima S, Otsuka K: Introduction by chinoform-ferric chelate of lipid peroxidation in rat liver microsome. *J Clin Biochem Nutr* 9: 11, 1990.
- 9) 松木容彦, 江頭靖之, 大滝恒夫, 松井英一, 伊東富晴, 他: イヌの長期キノホルム投与実験における鉄併用効果の再現性, 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和 58 年度研究業績, p 87-93, 1984.
- 10) 松木容彦, 阿部昌弘, 山田茂夫, 吉村慎介, 吉田菊子, 他: キノホルム長期 (1日2回) 投与吉城 Beagle 犬での組織キノホルム濃度と運動障害および脊髄病変との関係, 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和 59 年度研究業績, p 57-64, 1985.
- 11) 小長谷正明, 飯田光男, 松岡幸彦: SMON 患者赤血球 antioxidant 酵素の検討, *医療* 52: 173-176, 1998.
- 12) 小西哲郎, 田原将行, 大江田知子, 富田聡, 澤田秀行, 上田佳世, 井上貴美子, 藤村晴俊: パーキンソニズムを呈する SMON 患者における MIBG 心筋シンチグラム検査の有用性. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班, 平成 20 年度総括・分担研究者報告書, p 129-131, 2009.
- 13) 藤村晴俊, 井上貴美子, 上田佳世, 澤田秀行, 小西哲郎: SMON に DLB を合併した一剖検例. 厚生労働科学研究費補助金スモンに関する調査研究班, 平成 20 年度総括・分担研究者報告書, p 77-79, 2009.

## 謝辞

今回の長期間に亘る前向き調査 (prospective study) において、貴重な症例を報告頂いた荏原病院神経内科大竹敏之先生、徳山医師会病院神経内科森光光紀先生、南岡山医療センター拓井研一先生、鹿児島大学神経内科橋口昭夫先生をはじめ、貴重な情報を提供して頂いた諸先生方に、深く御礼申し上げます。



## 89歳で脳梗塞にて死亡したスモン患者の臨床病理学的検討

久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

酒井 素子 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

### 研究要旨

89歳で脳梗塞にて死亡したスモン患者の剖検例について報告した。昭和42年(42歳)近医からキノホルム製剤を処方される。一晩のうちに両足がビリビリ、チンチンチンと痛くなった。足底にゴムをつけて歩いているような感じであった。視力障害はなく、下肢に強い知覚症状があり、膝より遠位に異常知覚、表在覚・深部覚障害を認めた。軽度の下肢筋力低下あり。膝蓋腱、アキレス腱反射は亢進し、Babinski徴候は陽性であった。89歳左大脳半球広範梗塞を発症し永眠された。

一般病理所見：広範な左脳梗塞、両側肺炎、肺うっ血、大動脈弁石灰化、後壁心筋梗塞、感染脾がみられ、直接死因は肺炎、敗血症と考えられた。

神経病理所見：脳重1025g。脊髄薄束の上位優位の変性、脊髄錐体路の下位優位の変性。視神経・視索には異常を認めず。末梢神経は軽度の髄鞘脱落がみられた。神経原線維変化(NFT)はBraak stageⅢだが、老人斑や $\alpha$ -synuclein陽性構造物は認められなかった。

本例は臨床的には認知症がみられず、病理では海馬領域を中心に多数のNFTがみられるのに対し老人斑を全く認めないことが特徴であると考えられた。キノホルム内服がSD-NFTあるいは類似する病態の形成に影響を及ぼし得るか否かは注目すべき問題であり、今後症例を蓄積して検討する必要があると考えられる。

### A. 研究目的

89歳で脳梗塞にて死亡したスモン患者の剖検例を臨床病理学的に検討する。

### B. 研究方法

症例は死亡時89歳の男性である。

#### 臨床経過

昭和42年(42歳)近医からキノホルム製剤を処方される。一晩のうちに両足がビリビリ、チンチンチンと痛くなった。足底にゴムをつけて歩いているような感じであった。視力障害はなく、下肢に強い知覚症状があり、膝より遠位に異常知覚、表在覚・深部覚障害を認めた。軽度の下肢筋力低下あり。膝蓋腱、アキレス腱反射は亢進し、Babinski徴候は

陽性であった。

昭和62年(62歳)肺結核罹患

平成21年(84歳)腰痛が悪化、腰部脊柱管狭窄症と診断される。

平成24年(87歳)車椅子を使用するようになる。

平成25年(88歳)3月残尿が多いため尿道カテーテルを持続留置した。5月には誤嚥性肺炎を発症し入院、心房細動、心不全を合併しており、仙骨部、踵部には褥瘡がみられた。嚥下障害が強く経口摂取を断念し高カロリー輸液を施行した。同年9月に胃瘻造設術を施行し経管栄養を開始した。11月に施行したMMSEは30点満点の26点であった。この頃より尿路感染による発熱を繰り返すようになり、低血圧による意識レベルが低下するエピソードも見

られるようになった。

平成 26 年 (89 歳) 6 月左大脳半球広範梗塞発症、8 月に永眠された。御家族の同意を得て病理解剖を実施した。

身体所見 (平成 25 年胃瘻造設後再入院時)

身長 168cm、体重 35.7kg、体温 36.1°C、血圧 121/96 mmHg、脈拍 84 回/分

意識は清明。嚥下障害を認める。上肢の筋力は保たれるが、両下肢はびまん性の高度の筋萎縮があり、膝関節は屈曲拘縮。深部反射は全般消失、Babinski 徴候陰性。両膝より遠位で表在覚、深部覚ともに低下。尿閉あり。下痢と便秘を繰り返していた。

検査成績

MMSE 26/30

BNP 280.7pg/ml (~18.4)

心エコー：左室駆出率は 63.4%、中等度の僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全、わずかな心嚢水、胸水が認められた。

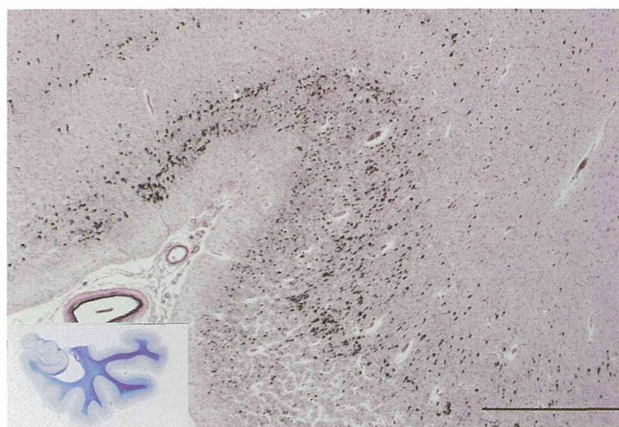
心電図：心房細動

病理所見

一般病理所見：左中大脳動脈領域の広範梗塞、両側肺炎、肺うっ血、大動脈弁石灰化、後壁心筋梗塞、感染脾がみられ、直接死因は肺炎、敗血症と考えられた。

神経病理所見：脳重 1025g。

海馬傍回は皮質表層の細胞脱落とグリオーシスを認める。NFT は海馬傍回に多数出現し、ghost tangle を認めるが、固有海馬には多くない (図)。老人斑 (SP) はガリアス染色や A $\beta$  (4G8) 染色では認



図

めなかった。左 CA1 から海馬支脚には argyrophilic grain が認められた。 $\alpha$ -synuclein 陽性構造物は認められなかった。被殻、淡蒼球、視床下核、視床、黒質、中脳被蓋、橋被蓋、橋底部、下オリーブ核などに軽度のタウ陽性 NFT、coiled body, threads を認める。被殻に tufted astrocyte をわずかに認める。

視神経、視索はおおむね保たれていた。

脊髄は、後索変性が目立ち、上位優位に全長にわたって髄鞘脱落を認める。錐体路は腰髄レベルで両側ともに変性を認める。胸髄レベルでは脳梗塞に起因すると推定されるワーラー変性による右側索および左前索の軽度の髄鞘淡明化を認める。前角細胞は少数の central chromatolysis を認めるのみでよく保たれている。クラーク核、中間質外側核、Onuf 核は保たれている。前根は胸髄以下でやや細く、後根は保たれている。

後根神経節はやや細胞数が少ないように見えるが nageotti's nodule はみられない。交感神経節は保たれている。腓腹神経は有髄神経密度が軽度低下している。

#### D. 考察

42 歳でスモンに罹患し、89 歳で脳梗塞にて死亡した全経過 57 年の剖検例である。スモンとしては比較的軽症であり、視力障害はなく、両膝より遠位の感覚障害、両下肢の軽度の筋力低下、錐体路徴候を認めたが、晩年まで独歩も可能で ADL は自立していた。

病理学的には、薄束は上位優位に全長にわたって髄鞘脱落がみられ、腰髄レベルで両側錐体路の変性が認められた。後根神経節はほぼ保たれていた。これらの所見は、長い神経線維の遠位部に軸索変性を生じる central distal axonopathy に一致するものであり、従来のスモンの剖検例でも同様の所見が報告されている。臨床的に視力障害はなかったが、病理学的にも視神経および視索に明らかな異常を認めなかった。

海馬傍回に多数の NFT がみられるものの、SP を認めないことが本例の特徴であった。臨床的には認知機能障害は認めず、亡くなる 1 年前の MMSE は正常範囲であり、MRI でも萎縮の程度は年齢相応であった。

片桐らは、生前に認知症を呈し、病理学的には海馬から側頭葉内側にかけて多数の NFT を認めるが SP を認めない 88 歳のスモンの剖検例を報告している。海馬領域を中心に多数の NFT を有するが SP を欠く認知症の一群は、アルツハイマー病とは異なる新たな疾患単位と考えられて 1996 年に SD-NFT という名称が提案された。SD-NFT は平均発症年齢が 88.6 歳とアルツハイマー病よりも高齢であることが特徴であるが、本例および片桐らの報告例もともに 80 歳台後半であり矛盾しない。

SD-NFT の発症には、加齢を背景に様々な遺伝的要因・環境要因が関与することが推定されている。キノホルムは鉄イオンのキレート作用を有し、 $\beta$ アミロイド蓄積抑制効果があるとする基礎的データが出されている。果たしてキノホルム服用が SD-NFT あるいは類似する病態の形成に影響を及ぼし得るか否かは注目すべき問題であり、今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

## E. 結論

キノホルム販売中止後 45 年が経過し、患者の平均年齢は 80 歳に達しようとしている。臨床病理学的観点からキノホルム服用者の長期的な影響についてさらなる研究を行う必要がある。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) 片桐忠, 加藤丈夫, 鹿間幸弘, 鯨井隆, 川並透, 宮林隆夫. 痴呆を伴ったスモンの一部検例. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成 4 年度報告書 p. 238-241, 1993.
- 2) 小長谷正明. スモン—キノホルム薬害と現状. 脳と神経 67 (1) 49-62, 2015
- 3) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Suematsu N, Matsushita M. Dementia of the Alzheimer type and related dementias in the aged: DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Neuropathology* p. 89-98

## スモン病患者の認知機能評価

濱野 忠則 (福井大学医学部第二内科)  
中嶋 久栄 (福井大学医学部第二内科)  
星野 友佳 (福井大学医学部第二内科)  
遠藤 芳徳 (福井大学医学部第二内科)  
林 高平 (浙江省人民医院神経内科)  
林 浩嗣 (福井大学医学部第二内科)  
山村 修 (福井大学医学部第二内科)  
中本 安成 (福井大学医学部第二内科)

### 研究要旨

近年クリオキノールがアルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知機能障害に対し有効である可能性を示唆する臨床・基礎研究がみられ、関心を持たれている。今回スモン病検診に参加した5例 (男性2例、女性3例)、平均年齢  $79.8 \pm 10.4$  歳に対し、Mini-Mental State Examination (MMSE), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), Japanese Version of the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-J Cog) を施行した。MMSE の平均値は  $26.0 \pm 3.3$ 、MOCA-J の平均値は  $21.4 \pm 4.6$ 、ADAS-J Cog の平均値は  $8.6 \pm 7.0$  であった。なお、ADAS-J Cog と最も相関が強かった検査は MMSE であった (Spearman の相関係数  $-0.986$  ( $P < 0.001$ ))。スモン病患者も高齢化により AD をはじめとする認知症を合併しうる。今回の検討ではクリオキノールが認知機能低下を予防するかについては症例数も少なく結論には至らなかった。

### A. 研究目的

スモン病はキノホルム (クリオキノール) の過剰摂取により発症した視神経、脊髄、末梢神経を障害する疾患である<sup>1,2)</sup>。クリオキノールは1970年に発売中止となり、それ以降新規の患者はみられていない<sup>3)</sup>。しかし近年クリオキノールがアルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知機能障害に対し有効である可能性を示唆する基礎<sup>3-5)</sup>、臨床研究<sup>6)</sup>がみられ、関心を持たれている。ADの病理学的所見はアミロイドβ蛋白 ( $A\beta$ ) から構成される老人斑<sup>3,7)</sup>と高度にリン酸化されたタウ蛋白より形成される神経原線維変化<sup>3,8-11)</sup>である。クリオキノールは血液脳関門を通過し<sup>12)</sup>、亜鉛や銅に対するキレート作用が強いことが知られている。また、 $A\beta$  に対する効果として、APP2576 トランスジェ

ニックマウスで脳内の  $A\beta$  の沈着が49%減少することが示された<sup>3)</sup>。これは  $A\beta$  には、Cu, Zn が多く含まれるため、Cu, Zn に選択的なキレート作用を有するクリオキノールが、沈着した  $A\beta$  を可溶化するという仮説に基づく<sup>3)</sup>。また、近年クリオキノールはCu依存性に  $A\beta$  オリゴマー形成を著しく抑制することが示された<sup>4)</sup>。次にタウ蛋白に対する効果としては、我々の野生型タウ (4R0N) を発現する神経芽細胞種細胞を用いた検討では、クリオキノールによりリン酸化タウが著しく減少すること、さらにこの効果はタウリン酸化酵素である JNK の不活性化を介するものである可能性が示された<sup>5)</sup>。さらに、臨床研究では、36例に対する検討では、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component (ADAS) の悪化が、クリオキノール

ル投与群では有意に緩徐であることが示されている<sup>6)</sup>。これらの基礎・臨床研究の結果はクリオキノールがADの発症を予防する、あるいは軽度認知障害(MCI)からADへの進展を予防していることを示唆するかもしれない。これらを臨床的に検証するため、今回スモン病検診に参加した5例の認知機能の検討を行った。

## B. 研究方法

スモン病検診に参加した5例(男性2例、女性3例)、平均年齢(79.8±10.4歳)に対し、Mini-Mental State Examination (MMSE), Japanese Version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), ADAS-J Cogを施行した。うち4例は1年後MMSE, ADAS-J Cogのフォローを行った。統計学的解析は、SPSS version 22を用い、Spearmanの順位相関係数につき検討し、P<0.05を有意と判定した。

## C. 研究結果

SMON病患者5例中1例で認知機能の明らかな低下を認めた(図1)。1年間では認知機能の大きな変化はなかった。MMSEの平均値は26.0±3.3、MOCA-Jの平均値は21.4±4.6、ADAS-J Cogの平均値は8.6±7.0であった。ADAS-J Cogと最も相関が強かった検査はMMSEであった(Spearmanの順位相関係数-0.986 (P<0.001))。

## D. 考察

今回の検討では、SMON患者5例中1例で明らかな認知機能低下を認めた。他の4例では認知機能の大きな低下はみられなかったが、クリオキノール服用中

止後45年以上経過しても効果が持続しているかについての説明は困難である。また今回の検討で、ADAS-J Cogと相関が最も強かったのはMMSEであるという結果がえられた。今後多数例での検証が必要と思われた。

## E. 結論

今回の検討ではクリオキノールが認知機能低下を予防しうるかについては症例数も少なく結論には至らなかった。今後もスモン患者のADLのみならず、認知機能に関しても厳重な経過観察が必要と考えられた。

症例	年齢/性	MMSE	MOCA-J	ADAS-Jcog
1	84/F	25	20	10
2	62/M	27	25	6
3	85/M	21	14	20
4	88/F	27	24	5
5	80/F	30	24	2

図1

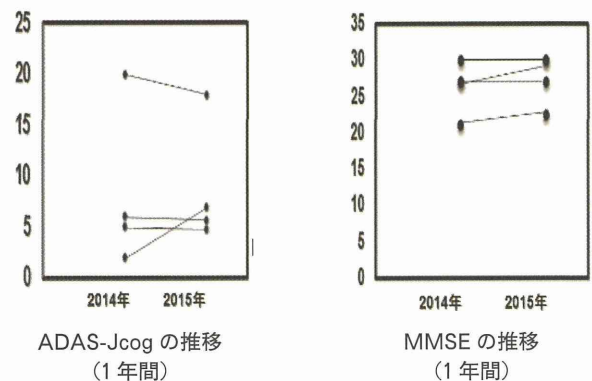


図2

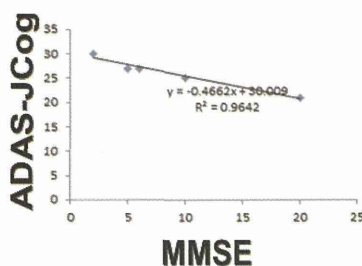


図3

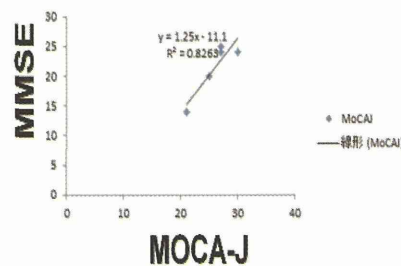


図4

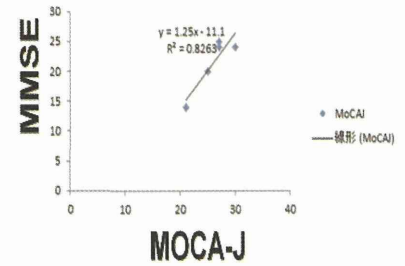


図5

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Lin G, Hamano T, Shirafuji N, Ishida A, Ueno A, Hayashi K, Yen SH, Fujita Y, Kuriyama M, Nakamoto Y. Clioquinol decreases phosphorylation levels of tau protein. AAIC 2015 in Washington DC, July 20, 2015
- 2) 中嶋久栄, 星野友佳, 遠藤芳徳, 林 高平, 林浩嗣, 山村 修, 濱野忠則 SMON 病患者の認知機能評価 第 33 回神経治療学会総会 2015 年 11 月 25 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M. Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet*. 1971; 1: 696-7.
- 2) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, Mizutani T, Sobue G, et al. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci*. 2004; 218: 85-90.
- 3) Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, Gray DN, Jones WD, et al., Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001; 30: 665-76.
- 4) Matlack KE, Tardiff DF, Narayan P, Hamamichi S, Caldwell KA, et al., Clioquinol promotes the degradation of metal-dependent amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) oligomers to restore endocytosis and ameliorate  $A\beta$  toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 4013-8.
- 5) Lin G, Hamano T, Shirafuji N, Ishida A, Hayashi K, et al., Clioquinol decreases phosphorylation levels of tau protein. *Alzheimer's Dementia* 2015; 11, Suppl 501.
- 6) Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, et al., Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1685-91.
- 7) Hamano T, Yoshimura M, Yamazaki T, Shinkai Y, Yanagisawa K, et al., Amyloid beta-protein (A beta) accumulation in the leptomeninges during aging and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 922-32.
- 8) Hamano T, Yen SH, Gendron T, Ko LW, Kuriyama M. Pitavastatin decreases tau levels via the inactivation of Rho/ROCK. *Neurobiol Aging*. 2012; 33: 2306-20.
- 9) Hamano T, Gendron TF, Ko LW, Yen SH. Concentration-dependent effects of proteasomal inhibition on tau processing in a cellular model of tauopathy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009; 2: 561-73.
- 10) Hamano T, Gendron TF, Causevic E, Yen SH, Lin WL, et al., Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression. *Eur J Neurosci*. 2008; 27: 1119-30.
- 11) 濱野 忠則, 白藤法道, 栗山 勝, 中本安成. アルツハイマー病とホモシステイン. *ビタミン* 2014 ; 88 : 92-6.
- 12) Padmanabhan G, Becue I, Smith JB. Clioquinol. *Analytical profiles of drug substances* 1990; 18: 57-90.

## スモン患者の QOL について SEIQoL-DW を用いた検討

松原 悦朗 (大分大学医学部神経内科学講座)  
花岡 拓哉 (大分大学医学部神経内科学講座)  
片山 徹二 (大分大学医学部神経内科学講座)  
後藤 恵 (大分大学医学部神経内科学講座)  
天野 優子 (大分大学医学部神経内科学講座)  
石橋 正人 (大分大学医学部神経内科学講座)  
麻生 泰弘 (大分大学医学部神経内科学講座)  
軸丸 美香 (大分大学医学部神経内科学講座)  
木村 成志 (大分大学医学部神経内科学講座)

### 研究要旨

スモン患者の QOL を規定する要因について SEIQoL-DW を用いて検討した。対象は大分県スモン患者 10 名 (男性 4 名、女性 6 名、平均 82.5 歳)。SEIQoL-DW の実施には被験者の理解が必要だが MMSE15 点以下の 3 例では十分な理解が得られず実施できなかった。実施できた 7 例では SEIQoL-DW のスコア平均 59.9 (33.5~87.5) であり、全例で重要な領域として「家族」「健康」が挙げられた。最も重要度の高い領域として「家族」を挙げたものが 5 例と多く重要度も 42.5~50% と大きかった。このため「家族」についての満足度の高さが SEIQoL-DW のスコアに大きく影響していた。その他に重要な領域として、経済面、新聞やインターネットなどの情報、友人、近所付き合い、住環境、余暇活動などが挙げられた。スモン患者の QOL を規定する要因として家族との関係が大きいこと、友人や近所付き合いなどひとつの関わりが重要であることが判明し、よき支援者の存在が QOL 向上に重要と思われた。

### A. 研究目的

スモンに限らず難病の患者を支援するに際して QOL (生活の質) の向上を目指す、QOL の評価は患者報告アウトカム (PRO; Patient-reported outcome) で検討する必要がある。SEIQoL-DW (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) は、半構造化面接を通じて患者自身が QOL を評価する手法であり<sup>1)</sup>、ALS や多発性硬化症などの神経難病でも検討されている<sup>2,3)</sup>。

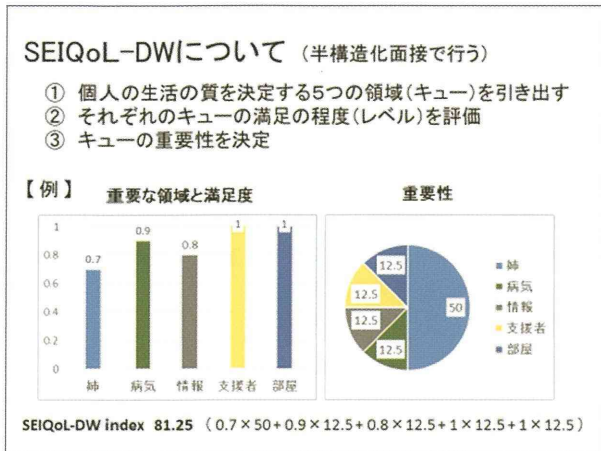
スモン患者では患者本人の高齢化に伴う身体機能低下や認知症などと同時に、家族の高齢化や療養環境の確保など、多様な問題を有している。今回、SEIQoL-

DW を用いてスモン患者各個人の QOL を規定する要因を検討し、QOL 向上に役立てることを目的とする。

### B. 研究方法

平成 27 年度の検診に同意の得られた大分県スモン患者 10 症例 (男性 4 例、女性 6 例、平均年齢 82.5 歳 (70~90 歳)) を対象とした。平成 27 年 9~11 月に検診を行い、ADL 評価に Barthel Index (BI) を用い、認知機能評価に Mini-mental State Examination (MMSE) と Montreal Cognitive Assessment 日本語版 (MoCA-J) を用い、QOL 評価に SEIQoL-DW を用いた。

SEIQoL-DW は、半構造化面接を通して被験者自身が生活の重要な領域を特定し VAS (visual analog scale) を用いてレベル評価を行う患者報告アウトカムであり、個々の被験者において重要な分野を特定することができる。



(倫理面への配慮)

本研究はスモン検診時に同意の得られた協力者を対象とし、解析は個人情報伏せて行った。

### C. 研究結果

大分県在住のスモン患者 10 症例について検診と調査を行った。検診の実施は病院検診 2 例、訪問検診 8 例(自宅 5 例、施設 3 例)であった。10 症例の ADL は BI 平均値 67.5 (25~100) であった。SEIQoL-DW の実施には被験者自身が重要な分野を特定して評価する必要があるが、3 例では十分な理解が得られず実施できなかった。実施できた 7 例は MMSE 22~30 点(平均 26.7 点)だったが、実施できなかった 3 例は MMSE 11~15 点(平均 13.3 点)と低下していた。SEIQoL-DW を実施できた 7 例では SEIQoL-DW index 平均 59.9 (33.5~87.5) であり、全例で重要な領域として「家族」「健康」が挙げられた。さらに最も重要な領域として「家族」を挙げたものが 5 例と多く、重要度も 42.5~50%と大きかった。このため「家族」についての満足度の高さが SEIQoL-DW index に大きく影響していた。その他に挙げられた重要な領域としては、経済面、新聞やインターネットなどの情報、友人、近所付き合い、住環境、余暇活動などであった。

表 1 全症例の評価結果

性別	年齢	検診場所	Barthel Index	MMSE	MoCA-J	満足度(5段階)	SEIQoL-DW index
M	70	病院	100	30/30	29/30	4	66.25
F	71	自宅	55	28/28	20/22	5	81.25
F	90	自宅	85	27/30	21/30	5	47
M	85	自宅	70	27/30	20/30	3	87.5
F	86	自宅	85	27/30	22/30	4	69.8
M	88	施設	35	26/30	21/30	2	34
F	79	病院	70	22/27	13/22	2	33.5
(平均)	81.3		71.4	26.7	20.9	3.6	60.0
M	81	自宅	75	15/27	5/22	3	—
F	87	施設	25	14/27	0/30	3	—
F	88	施設	75	11/30	5/30	5	—
(平均)	85.3		58.3	13.3	3.3	3.7	—
全体平均	82.5		67.5	22.7	15.6	3.6	60.0(7例)

MMSE 15 点以下の 3 症例では SEIQoL-DW を実施できなかった。

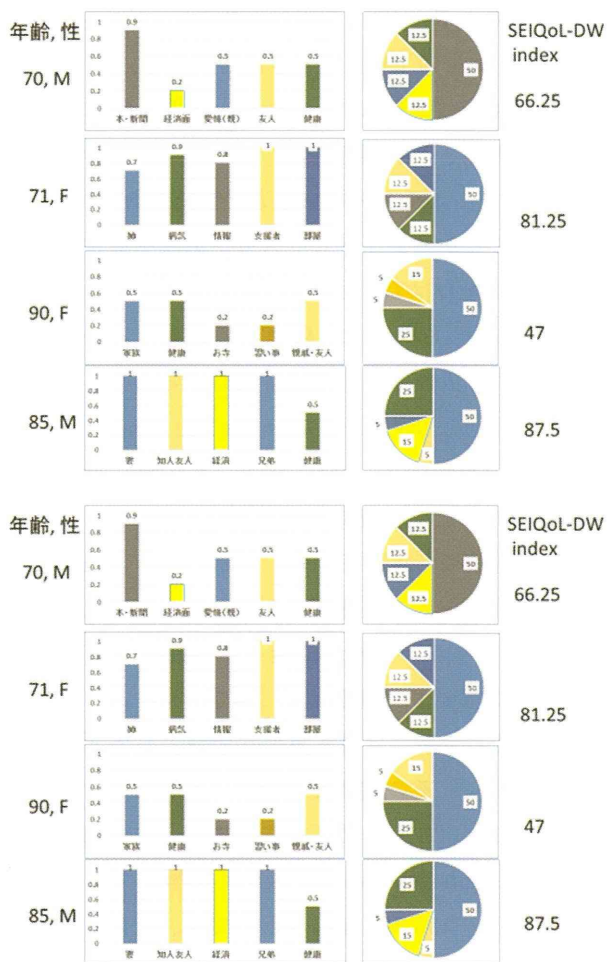


図 各症例での SEIQoL-DW 結果

全例で「家族」が挙げられ、最も重要な領域として「家族」を挙げたものが 5 例であった。

### D. 考察

スモン患者の QOL についてはこれまでも検討されている。検診で使用する「スモン現状調査個人票」中



の「生活の満足度」について、藤井ら<sup>4)</sup>の検討では2013年度の全国のスモン患者665例では「満足」「どちらかという満足」と回答したものが46.9%、「どちらかという不満足」「まったく不満足」と回答したものが24.9%であった。今回の検討でもそれぞれ50%、20%であり、概ね同様の結果であった。

これまでのQOL評価では、患者立脚型の包括的健康関連QOL評価尺度であるSF-36<sup>TM</sup>を用いた藤井ら<sup>5)</sup>の研究があり、70歳以上の全国標準値、慢性疾患を1つ以上有する階層、慢性疾患を2つ以上有する階層のいずれと比較してもスモン患者では優位に低下していた。またSF-36<sup>TM</sup>の短縮版であり高齢者にも負担が少なく実施できるSF-8<sup>TM</sup>を用いた松岡<sup>6)</sup>、補永ら<sup>7)</sup>の研究でも、すべての下位尺度（全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、日常役割機能（精神））で高齢者標準値（70-75歳）よりもスモン患者で低値であった。

以上のことから集団としてスモン患者を健常高齢者と比較した場合はQOLが低いという結果になるが、各個人のQOLを構成する概念や優先順位は様々であり、同一の個人でも経時的に変化しうるものと考えられる。SEIQoL-DW（Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life）では、あらかじめ用意された項目ではなく調査対象者が自らのQOLとして生活の中で大切にしている領域（事柄）を5つ列挙し、その満足度を主観的に評価することで、個別化されたQOLを測定する。今回の研究では実施できた7例のうち全例で重要な領域として「家族」「健康」が挙げられ、とくに5例では最も重要な領域として「家族」を挙げており、その重要度も42.5～50%と大きな割合を占めていた。このため「家族」についての満足度の高さがSEIQoL-DW indexに大きく影響していた。その他に挙げられた重要な領域としては、友人・支援者（近所づきあい）、経済的状況、趣味、生活環境、新聞やインターネットなどの情報、宗教などであった。

Felgoiseら<sup>2)</sup>が米国でALS患者120例を対象にした研究では、被験者の90%が重要な領域として「家族」を挙げ、全体で挙げられた領域（n=600）における頻度は31.2%と最も多く、重みづけも平均26.3%と高かった。「家族」が最も重要な領域であることは今回のス

モン患者の検討と共通していた。Felgoiseら<sup>2)</sup>の研究では「家族」に続いて「宗教」が挙げられた点は文化的な違いが大きいと思われた。「健康」については頻度は6.2%と高くなかった。

表2 本研究とALSでの研究との比較

本研究 (n=32)			ALS (n=600)		
領域(キュー)	頻度%	重み	領域	頻度%	重み
家族	28.1	31.3	家族	31.2	26.3
健康	21.9	25.4	宗教	12.2	23.6
友人、支援者	18.8	13.3	趣味	17.5	14.8
経済	9.4	20.2	友人	7.8	16.2
趣味	6.3	5.0	健康	6.2	18.3
生活環境	6.3	11.3	経済	3.8	12.6
情報	6.3	31.3			
宗教(お寺)	3.1	5.0			

いずれも家族の頻度、重みが高かった。

医療者の視点でスモン患者のQOL向上を図るにあたり、最も重要な領域である「家族」に介入することは難しいが、友人・支援者と同様に本人を支える存在として関わることでQOL向上に寄与できると考えた。

## E. 結論

スモン患者にSEIQoL-DWを実施し、スモン患者のQOLにおける家族の重要性が明らかになった。医療者としてはよき支援者として関わることでQOL向上に寄与できると考えた。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) 大生定義, 中島孝 (監訳) 秋山 (大西) 美紀 (訳): SEIQoL-DW 日本語版 (暫定版) (特定疾患患者の生活の質 Quality of life (QOL) の向上に関する研究班), 2007
- 2) Felgoise SH et al: The SEIQoL-DW for assessing quality of life in ALS: strengths and limitations. Amyotroph Lateral Scler. 2009; 10: 456-62.
- 3) Lintern TC et al: Quality of Life (QoL) in severely disabled multiple sclerosis patients: comparison of three QoL measures using multidimensional

- scaling. Qual Life Res. 2001; 10: 371-8.
- 4) 藤井直樹, 池亀亜理沙: スモン患者における生活満足度—スモン現状調査個人票から—. 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 26 年度総括分担研究報告書, p. 118-120, 2015
  - 5) 藤井直樹, 荒川健次: スモン患者の QOL 評価—SF-36 を用いて—. 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 14 年度総括分担研究報告書, p. 150-152, 2003
  - 6) 松岡幸彦: スモン患者における QOL-SF-8 を用いた検討—. 浜松大学保健医療学部紀要 2011; 2: 1-5
  - 7) 補永薫, 山田深, 里宇明元: 高齢障害者の健康関連 QOL (HRQOL) 調査—スモン患者における SF-8TM の利用—. リハビリテーション医学 2006; 43: 762-766

## スモンにおけるうつ症状の評価と関連要因の検討

舟橋 龍秀（国立病院機構東尾張病院）

古村 健（国立病院機構東尾張病院）

古川 優樹（国立病院機構東尾張病院）

### 研究要旨

平成 27 年度愛知県スモン検診において自己記入式評価尺度と精神医学的面接を実施した。今年度の 22 名の対象者（男性 6 名、女性 16 名）におけるうつ傾向は、これまでの調査と比較し極端に低く 4.6%であった。これは集団スモン検診におけるスモン症状の軽症者の割合が多くなりつつあることが想定され、今後は検診に参加できていない重症患者へのアプローチが課題となる。また、うつ症状に関連する要因として、服薬アドヒアランスの問題は昨年度も指摘したが、薬害患者であるために薬の副作用への不安が生じやすいという心情に配慮した対応が必要であることが今回の調査で再確認された。今後も心理教育資料（リーフレット）を活用した、うつ症状に関する啓発活動は有効かつ必要であると考えられる。

### A. 研究目的

我々はスモン患者のうつ症状を質問紙調査や精神医学的評価面接によって調査し、その割合は 25%～35%と高いことを確認し<sup>1,2)</sup>、さらに、うつ症状を悪化させる要因を検討してきた<sup>3)</sup>。具体的な悪化の要因としては、スモン症状に関連した苦痛、薬害に対する怒り、孤立、薬物療法に対する偏見による服薬アドヒアランスの低下、家族との相互作用が関連すると指摘した。しかし、うつ症状に関連した要因については、さらに慎重に検討が必要と考えられる。そこで、本年も愛知県スモン検診におけるメンタルヘルス調査を実施し、結果を量的・質的に評価することを目的とした。

### B. 研究方法

〈対象〉愛知県スモン検診患者

〈質問紙調査〉保健師によるスモン検診の事前訪問調査にて実施した。

質問紙には、主に神経症を対象とした早期介入のための精神障害のスクリーニング検査である GHQ28 (The General Health Questionnaire) を用いた。これは、精神健康度を測定するために開発された GHQ60

日本版の短縮版である<sup>4)</sup>。4 件法で 28 項目に回答を求める質問紙で、4 つの下位尺度（A 身体的症状、B 不安と不眠、C 社会的活動障害、D うつ傾向）から構成され、各尺度得点から「症状無し」「軽度の症状」「中等度以上の症状」に分類される。

〈精神医学的面接〉集団検診時に精神科医 1 名と臨床心理士 1 名による面接評価を実施した。面接時間は 1 人 10 分～15 分程度とし、精神症状、社会機能、心理社会的な関連要因について聴取した。なお、適宜、生活上の助言や、福祉的支援への橋渡しを行なった。

〈倫理的配慮〉本研究は国立病院機構東尾張病院の倫理審査委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1. 質問紙調査

男性 6 名 (27.3%)、女性 16 名 (72.7%) の計 22 名が集団検診に参加した。平均年齢は 77.1 歳 (SD=6.2) で、幅は 61 歳～87 歳であった。

GHQ28 中等症以上の割合は、身体的症状 36.4 (66.7) %、不安と不眠 27.2 (25.0) %、社会的活動障害 31.8 (8.3) %、うつ傾向 4.6 (25.0) %であった。

なお、( )内は、昨年度の愛知県集団検診における各症状に関する割合を示した。昨年度は、身体的症状による苦痛は大きいものの、社会的活動障害が少ない人が多いことが特徴であった。そのためか、不安と不眠、うつ傾向は、例年と比べて、やや少なめであったが、いずれも25%と一定の割合でメンタルヘルスの問題を抱えたスモン患者が存在した。一方、今年度は、身体症状が軽度以下の対象が多く、うつ傾向を示す割合が低かったことが特徴であった。

## 2. 精神医学的面接

上記の対象に1人に対して約10~15分の面接を実施した。質問紙調査の結果と状態像が一致していることを確認した。すなわち、集団検診に独力あるいは送迎で受診できる程度の身体的健康度を保っている方が大半で、一部に車いすで移動に介助が必要な方がおられた。また、表情は全般的に良く、うつ症状を示す対象者はごくわずかであった。

不眠の問題を訴える方は4分の1にみられ、スモン症状や今後の生活への不安が不眠に影響しているようであった。その中で、複数の患者が「スモンが薬の副作用だったから、どうしても薬は怖い」と述べ、睡眠導入剤の内服への抵抗感が語られた。これは服薬アドヒアランス不良に関する要因として注目すべき点である。

## D. 考察

### (1) 対象者のうつ症状の評価

今年度は中等度以上のうつ症状を示す対象者の割合が低かった。その理由をポジティブに捉えれば、適切な医療・福祉の支援によって、うつ傾向が改善していると考えられる。しかし、身体的症状も軽症者が多いことから、スモン患者の中でも中等症以上の多くが検診に参加しておらず、うつ傾向者が少ない可能性も考えられ、検診に参加できていない患者へのアプローチが今後の課題となる。うつ症状の予防の支援として、昨年度に引き続き今年度も心理教育資料（リーフレット）の全国スモン患者に対する配布を行なった<sup>3)</sup>。この資料を今後も活用し、未受診者へのアプローチの手段とすることも考慮すべきであろう。

### (2) うつ症状を悪化させる要因

服薬アドヒアランスの不良は、うつ症状を悪化させる要因であることは以前に指摘し、薬物療法に対する情報不足と考察していた。しかし、今回の調査からは、薬害による一種のトラウマ体験に基づく、薬物療法不信が現在の服薬アドヒアランスに影響していることが示唆された。このことは薬害患者であることから当然のことではあるが、言語化されない場合には、見落とされやすいと考えられる。特に医療関係者は、スモン患者の服薬アドヒアランス不良に気づいた際には、このような心情に配慮した対応が心がけることを再認識する必要がある。

昨年度作成した心理教育資料（リーフレット）<sup>3)</sup>は、今回の考察の内容も包含することができる内容であり、特に修正の必要は無いと考えられる。今後も昨年度に作成した心理教育資料は利用可能であり、有効であると考えられる。

## E. 結論

平成27年度の愛知県スモン検診に参加したスモン患者においては、軽症者が多く、うつ傾向も例年に比べて低かった。今回の結果からは、服薬アドヒアランスに問題がある場合には、薬害患者であるために薬の副作用への不安が生じやすいという心情に配慮した対応が必要であることが再確認された。今後の課題は、検診に参加できていない重症患者へのアプローチであり、昨年度作成した心理教育資料（リーフレット）を活用し、うつ症状に関する啓発活動が期待される。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) 舟橋龍秀・古村健（2012）スモンにおけるうつ状態の精神医学的研究—GDSとGHQによる評価。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年度総括報告書，PP 201-203.
- 2) 舟橋龍秀・古村健（2013）スモンにおけるうつ状態の精神医学的研究。厚生労働科学研究費補助金