



特集 ■ ニューロトキシコロジー

# スモン

## キノホルム薬害と現状

小長谷 正 明\*

BRAIN and NERVE 67(1) : 49-62, 2015

スモンは腹痛などの腹部症状に引き続いて、特有のしびれ感や下肢の痙縮や脱力をきたし、重症例では視力障害による失明、脳幹障害による死亡例もあった。1960年代にわが国で多発し、推定1万人以上が罹患して深刻な社会問題となった。1970年に整腸薬キノホルムによる副作用が明らかになり、同剤禁止で新規患者発生はなくなった。本稿は薬害禍の経過、国による対策、臨床症状と病理所見、キノホルムの神経毒性などについて述べる。

キノホルム、薬害、亜急性脊髄視神経ニューロパチー、歴史、臨床病理像

### はじめに

スモン (SMON: subacute myelo-optico-neuropathy: 亜急性脊髄視神経ニューロパチー) は腹痛・下痢などの腹部症状に引き続いて、特有のしびれ感が足先から始まり、下肢全体あるいは胸・腹部にまで上行する神経疾患である。このような感覚障害に加えて、下肢の痙縮や脱力をきたし、重症例では視力障害による失明、さらには脳幹障害による死亡例もあった<sup>1)</sup>。1960年代にわが国で多発し、それ以前にはなかった疾患であり、各地で同時に集団発生したことから新しい感染症が疑われ、深刻な社会問題となった。

1970年に整腸薬キノホルム (chinoform, clioquinol: 5chloro-7iodo-8hydroxy-quynoline; 海外では clioquinol が一般的) の副作用が原因とする説が提唱され<sup>2)</sup>、中央薬事審議会によって同剤の使用が禁止されてから新たな患者の発生はなくなった。患者のキノホルム服用歴などより、疫学的にはスモンの原因は本剤であるのは明らかであり、1972年末までの患者数は9,249人で、12,000人以上に達したと推定されている<sup>1)</sup>。2013年4

月現在1,748人がスモン患者として認定されており、それよりも若干上回る数の患者の存在が推定される<sup>3)</sup>。

本稿では、スモンの発生と歴史的経過、原因物質とされたキノホルムの歴史、スモンの臨床像と病理像、さらにスモン患者に対する救済策と現状について概説する。

### I. スモンの発生と歴史的経過<sup>4-7)</sup>

#### 1. 奇病の出現

太平洋戦争後の混乱が落ち着いた1950年代半ばになって、腹痛や下痢などの腹部症状に引き続いて下半身のしびれ等の神経症状をきたす疾患が、各地で発生するようになった。学会報告としては、1958年に和歌山県立医科大学内科の楠井賢造による近畿精神神経学会での報告が最初であり、後に論文として記載された<sup>8)</sup>。同様の症状の患者は、既に1957年には山形市で集団発生しており、1959年には釧路市、大牟田市、津市、1961年には米沢市、1962年には徳島市、戸田市、蕨市、室蘭市、高知市と、日本国内の各所で数十人規模の集団発生が続いた<sup>4)</sup>。学会報告や論文発表も、腹部症状が前駆する多発性神経炎あるいは、下痢に続く神経症状など、さ

国立病院機構鈴鹿病院 (〒513-8501 三重県鈴鹿市加佐登 3-2-1)

\*〔連絡先〕 konagaya@suzulan.hosp.go.jp

1881-6096/15/¥800/論文/JCOPY

Table 1 スモン調査研究協議会発足時のスモンの概要<sup>12)</sup>

## I. 感染説を示唆する所見

- 1) 地域に数年にわたって流行的に発生する。
- 2) 家族内発生がまれでなく、家族集積性がある。
- 3) 院内流行では病棟集積性を示した例がある。
- 4) 家族内または院内発生において患者発生間隔は平均2.5カ月で、発生が連鎖的である。
- 5) 夏期に好発する傾向があり、下痢、腹痛などを伴う。
- 6) 多発地では患者年齢に浸染度前進現象がみられる。
- 7) 発生に逐域伝播を思わせる地域がある。
- 8) 職業的に医療職、事務職に罹患率が高い。
- 9) 発生は特定の工場、鉱山などと関連しない。

## II. 感染説では説明が難しい所見

## a) 疫学所見

- 1) 患者に小児がきわめてまれで、中年特に女性に多い。
- 2) 散発発生地域においては伝播を思わせる知見がない。
- 3) 日本に特有な疾患で、昭和30年以降に出現した。

## b) 臨床所見

- 1) 発熱を欠くことが多い。
- 2) 血液像、髄液に炎症を思わせる所見がない。

## c) 病理組織学的所見

- 1) 軸索変性、脱髄が主病変で、炎症性病変を欠く。

感染説を示唆する所見と、それでは説明が難しい所見を列記している。

安藤一也(編): スモン研究の回顧 — 1992年8月座談会の記録. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成4年度研究報告書補遺. 1993より転載

まざまな表現法でなされるようになった。1963年には、日本神経学会総会で最初の病理報告がされている<sup>9)</sup>。しかしながら、散発的な発生であり、全体としてまとまった概念を形成するには時間を要した。

## 2. 前川班と感染説

1964年5月、第61回日本内科学会(会頭: 京都大学教授・前川孫二郎)のシンポジウム「非特異性脳脊髄炎症」でこの疾患が取り上げられ、各地の症例や剖検例が報告されて823例が集められた<sup>10)</sup>。前川は、テレビを通じてこの疾患を「おとなのポリオ」として紹介し、警告を発した<sup>9)</sup>。1950年代は流行性灰白質脊髄炎(ポリオ)が多数発生しており、ワクチン投与など「小児麻痺」対策が進められていたので、このようなアナロジーが使われた。東京大学第三内科の椿忠雄、豊倉康夫ら<sup>11)</sup>は臨床病理学的検討から、この疾患を“subacute myelo-optico-neuropathy: SMON”と命名した。

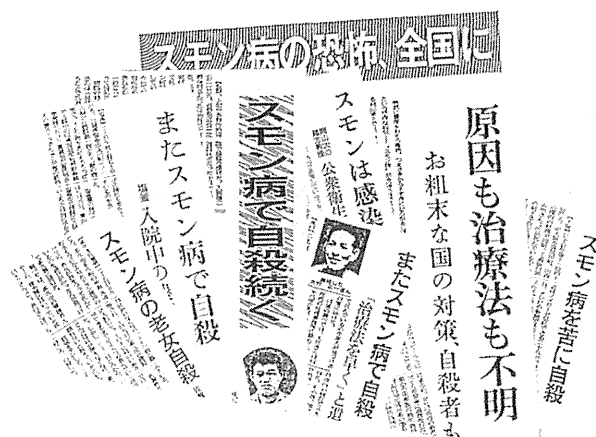


Fig. 1 社会問題化したスモンの新聞切り抜き  
実川悠太, 羽賀しげ子(編・文), 小林茂(写真): グラフィック・ドキュメントスモン. 日本評論社, 東京, 1990から転載

同年7月、朝日新聞は10月に開催予定の東京オリンピックのボート会場となる埼玉県戸田市周辺で発生している神経疾患を「戸田の奇病」として報道し、これが豊倉らによってスモンと判明して、社会的に注目を集めることになった。これを機に、厚生省は前川を班長とする「腹部症状を伴う脳脊髄炎」の研究班を編成して組織的調査研究が開始された。

夏期に多く、家族内あるいは院内発生し、腹部症状に引き続いて感覚障害と痙性麻痺ないしは運動失調、および視覚障害が発症し、時に呼吸麻痺により死亡するという病像から、まず多発性硬化症類似の自己免疫疾患や感染症が疑われた。ウイルス学者甲野禮作<sup>12)</sup>によれば、感染説を示唆する所見と、それでは説明が難しい所見はTable 1のように整理される。新宮<sup>13)</sup>はスモン患者の材料からエコー21型ウイルスが分離されたとしたが、甲野は追試ができないとしてスモンの病原ウイルスをめぐっての論争となった。

そのほかにもコクサッキーA4型ウイルス、エンテロ様ウイルス、マイコプラズマなどが検出されたとして報告されている<sup>4,6)</sup>。また、スローウイルス感染症<sup>12)</sup>も考えられた。1970年になって、井上幸重ら<sup>14)</sup>は岡山県のスモン患者5例の糞便からウイルスを分離し、同じウイルスが大阪や北海道のスモン患者の髄液からも分離されたこと、中和抗体の態度からスモンは免疫不全を伴う新種のウイルス感染症であると提唱した。さらに、同ウイルスの新生マウス脳内接種では、後肢麻痺をきたして死亡し、病理所見は脳ではなく脊髄の後索と錐体路の変性所見がみられたと報告した。しかしながら、これらは追

Table 2 スモン臨床診断指針

必発症状	
1.	腹部症状（腹痛，下痢など）：おおむね神経症状に先立っておこる。
2.	神経症状
a.	急性または亜急性に発現する。
b.	知覚症状が前景に立つ。 両側性で，下半身，ことに下肢末端につよく，上界は不鮮明である。とくに異常感覚（ものがついている，しめつけられる，ジンジンする，その他）をともない，これをもって初発することが多い。
参考条項	
（必発症状と併せて，診断上きわめて大切である）	
1.	下肢の深部知覚障害を呈することが多い。
2.	運動障害
a.	下肢の筋力低下がよくみられる。
b.	錐体路徴候（下肢腱反射の亢進，Babinski 現象など）を呈することが多い。
3.	上肢に軽度の知覚・運動障害をおこすことがある。
4.	次の症状をともなうことがある。
a.	両側性視力障害
b.	脳症状，精神症状
c.	緑色舌苔，緑便
d.	膀胱・直腸障害
5.	経過はおおむね遷延し，再燃することがある。
6.	小児にはまれである。

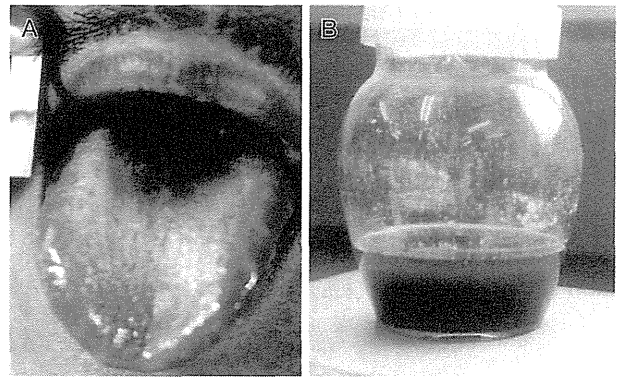


Fig. 2 緑舌 (A) と緑尿 (B)<sup>18)</sup>  
A は高須俊明先生，B は井形昭弘先生ご提供

試によって証明はされなかった<sup>4,6)</sup>。にもかかわらず、「井上ウイルス」は後日の裁判の過程において，製薬会社側による薬害否定の根拠となり，問題を複雑化させた<sup>5)</sup>。

いわゆる奇病・難病の感染説は社会的な負の反応を引き起こした (Fig. 1)。ウイルス説が優勢だった 1967 年，岡山県井原市ではスモンが多発し，院内発生，家族内発生，病院職員からの発生などが相次ぎ，町中がパニックに陥った<sup>5,6)</sup>。各地で自殺者が出たり，患者やその家族への偏見や差別をもたらし，今日まで強いトラウマをスモン患者やその家族に残すことになった。

一方，神経系の病理組織像に炎症所見がみられないことから，中毒や代謝障害が疑われ，農薬や重金属について疫学的検討や生体測定が行われた。有機水銀，有機塩素，有機硫黄，タリウム，ポリ塩化ビフェニル (PCB)，ベンゼンヘキサクロリド (BHC)，DDT などが調べられたが，スモンとの関係を示す所見は得られなかった。また，ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏も疑われたが，確証は得られなかった<sup>4)</sup>。

1966 年，厚生省国立病院課の「亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班」<sup>6,15)</sup> により，国立医療機関でのスモン確実例が 128 例収集され，ウイルス学的検索とともに治療薬が調査された。班長の越島新三郎が属する国立東京

第一病院の外科医の次の言葉がヒントになったという。「エンテロヴィオフォルムを使うと，どうもスモンが出てくるように思う。」

しかしながら，同班の結論は「特にエンテロヴィオホルムとの関連は認められない」であったが，報告書には他の投与薬剤としてエマホルムなど整腸薬を列挙している。実は，エンテロヴィオホルムとエマホルムはともに一般名はキノホルムであり，ほかにメキサホルムなどキノホルム含有の汎用整腸薬があったが，当時の多くの臨床医はそれぞれがまったく別個の薬と思っていたという。この時点で，使用薬剤の一般名での検討がなされたならば原因確定が早まり，被害の縮小化ができた可能性がある。

### 3. キノホルム説

全国的な研究組織として，1969 年に国立予防衛生研究所ウイルス検査部長の甲野禮作を班長とするスモン調査研究協議会が組織され，疫学，病理，病原，臨床の各班が設けられ，それぞれの観点で調査研究がなされた。1970 年には，臨床班から Table 2 に示すような，臨床診断指針が示された<sup>4,6)</sup>。

この指針で取り上げているように，スモン患者では緑便<sup>16)</sup> や特異な緑毛舌<sup>17,18)</sup>，尿の緑色の沈殿物（結晶）<sup>18,19)</sup> がみられており (Fig. 2)，これらが疾患原因解明の糸口，いわゆる「みどりの窓口」となった。当時，開通して日の浅い東海道新幹線の予約窓口になぞらえて，東京大学医学部生理学教授の時夷利彦が最初に口にしたという。1970 年 6 月 30 日には，東京大学薬学部の田村善蔵ら<sup>20)</sup> によって，尿緑色結晶からキノホルムと 3 価の鉄イオンとのキレート化合物が検出され，本剤の関与が強く示唆された (Fig. 3)。なお，この緑色結晶は看護婦が気づいたことが発端となっている。他の緑色の

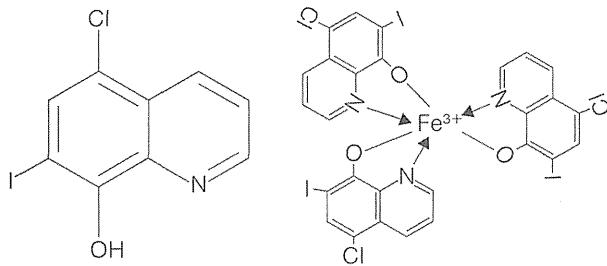


Fig. 3 キノホルムと緑色結晶

キノホルム（左）と3個の鉄イオンとの錯体が緑色の結晶となる（右）。  
吉岡正則, 田村善蔵: SMON 患者の緑色色素の本態. 医学のあゆみ 74: 320-322, 1970 より転載

生体材料からも同様の分析結果が得られた。

直ちに新潟大学神経内科の椿 忠雄ら<sup>2)</sup>は7病院（新潟6，長野1）のスモン患者171名の疫学調査を行い，次のような結果を得た。

- 1) 97%の患者が神経症状発現時にキノホルムを服用しているのに対して，他の薬剤は多いものでも50%である。
- 2) 神経症状発現時期とキノホルム服用時期との間に密接な関係がある。
- 3) 1日服用量の多い症例は短期間の服用で発症する。
- 4) 服用量と重症度との間に相関関係がみられる。
- 5) 病院のキノホルム使用量と患者発生の頻度との間に関連がある。
- 6) 患者の多発した病棟においてのみキノホルムが長期投与された。

これらの事実を根拠に，8月6日，椿は新潟県衛生部を通じてキノホルム原因説を厚生省に報告し，同省は9月7日に中央薬事審議会に諮問し，その答申を得て9月8日にキノホルム剤販売中止処置をとった。なお，学会での正式発表は9月5日の日本神経学会関東地方会である<sup>2)</sup>。

ほぼ同時期の8月12日，吉武と井形<sup>20)</sup>は腹部手術後にスモンを発症した患者にキノホルム製剤が使われていたことを報告する論文を投稿した。

スモン調査研究協議会は直ちに全国調査を行い，調査可能だった890例では85%にキノホルム製剤服用歴が明らかになり，11月13日に報告された<sup>21)</sup>。残りの15%になお曖昧さが残されてはいたが，キノホルム禁止後に新規発症患者は激減し，本剤とスモンの関係がさらに強く示唆されていった（Fig. 4）。

後日の検証では<sup>4,6)</sup>，病院間においてキノホルム使用量とスモン患者数に明らかな正の相関性がみられてい

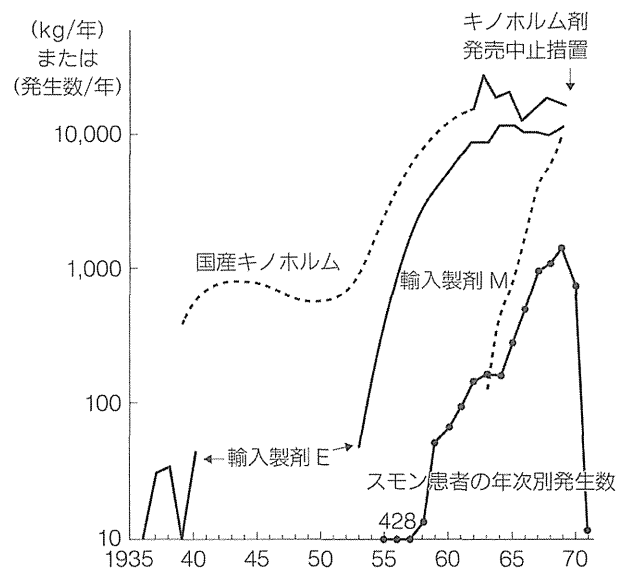


Fig. 4 キノホルム使用量とスモン発症患者数  
キノホルム禁止直後に発症者はほぼ皆無になった。

る。局地的な伝染性や院内発症が疑われる事例でも，本剤処方傾向が強い医師の存在があり，その医師の転任によってスモン患者が発生する病院も移動していた。製薬会社の営業担当者の転勤によっても同様の現象があったという。臨床経過においても，大量のキノホルムは腸管の蠕動障害を起こし，腹痛や鼓腸などの腹部症状を増強させてから神経症状が出現することが明らかになった。中にはスモンの感染症説に基づいて，発症後にさらにキノホルムを投与し続けたケースもあった<sup>4,6)</sup>。また，夏期にスモン患者発生が多い現象も，食中毒などの消化器疾患が多発する季節であり，したがってキノホルムの使用量も増加したためと説明ができた。

動物実験では，井形ら<sup>23)</sup>は家兎にキノホルムを静注し，下肢の麻痺と坐骨神経の軸索変成を確認した。Tateishiら<sup>24)</sup>はビーグル犬8頭にキノホルムを経口投与したところ，3頭は急性中毒で死亡し，4頭で投与後20～28日に後肢が麻痺した。病理所見は脊髄薄束（ゴル束）の軸索変性や髄鞘の変性，末梢神経の軸索腫大や断裂などのスモンに一致する変化が認められた。

1972年3月，「スモン調査研究協議会」は「疫学的事実ならびに実験的根拠から，スモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤の服用によって神経障害を起こしたものと判断される」と総括し<sup>25)</sup>，治療指針を示した。にもかかわらず，完全治癒例は少なく，現在も後遺症が続いている<sup>3)</sup>。同年4月，厚生省衛生局企画課に特定疾患対策室が設置され，スモンをはじめパーチェット病，重症筋無力症，全身性エリテマトーデス（SLE），多発

性硬化症，再生不良性貧血，サルコイドーシスなどの難治性疾患が特定疾患に指定され，調査研究班が発足した。スモンが難病研究の原点といわれる理由はここにある。

## II. 薬害事件の経過

スモンの原因がキノホルム剤であることは，国によって使用が認可されていた薬剤による重篤な副作用，薬害事件であり，国とキノホルムに関わった製薬会社の責任が強く問われることになる。既に1971年5月には東京地方裁判所にスモン患者による損害賠償請求訴訟がなされ，次いで各地で集団訴訟が起り，社会的問題としてのスモンは別の様相を呈することになる<sup>3)</sup>。最終的には6,478人が提訴した。

1971年4月にTsubakiら<sup>26)</sup>がキノホルムによる神経症状の論文を『Lancet』誌に発表すると，キノホルム剤を製造販売していたチバガイギー側が直ちに反論<sup>27)</sup>，これらへの反論やTateishiら<sup>28)</sup>がキノホルムの動物実験のデータを示し，『Lancet』誌上でスモンの病因が再び争われた。これを通じて日本国内での発症が海外に知れわたり，また，スウェーデン，デンマーク，英国，オーストラリアなどからキノホルム剤服用によるスモン類似症例が報告された<sup>4)</sup>。

患者団体は国と製薬会社を相手に提訴し，訴訟はキノホルムと「井上ウイルス」を軸に長期化した。1978年の東京地方裁判所での勝訴も患者側は内容を不服として控訴したが，1980年までには徐々に和解が進んだ。和解において，スモン患者の認定のために，祖父江逸郎を団長に，豊倉康夫，椿 忠雄，井形昭弘ら15名からなる鑑定団が組織され，臨床症状と経過，キノホルム投与歴などを照合して，個々の患者ごとにスモンであるか否かを鑑定した。したがって，以後のスモン患者の救済策や医学的管理においては，キノホルム投与歴のある患者を対象としている。1979年に，薬害被害者救済を目的に「医薬品副作用被害者救済基金法」が制定され，被害者と認定された人には重症度に応じた損害賠償金と，製薬会社の拠出金による薬害救済基金からの健康管理手当・年金が支給された。

恒久対策として，原因追及と治療法の開発，検診などで予後追跡と健康管理を行うことになり，厚生省特定疾患「スモン調査研究班」，あるいは厚生労働省難治性疾患対策事業「スモンに関する調査研究班」で事業が引き継がれてきており，2008年度からは筆者が研究代表者を務めている<sup>3)</sup>。

また，同様の事件を再び起こさないように，1979年に薬事法が改正され，行政の医薬品安全性確保義務が初めて明文化された。

## III. キノホルムの歴史

キノホルムは，キニーネを構成するキノリン核に水酸基やヨード，塩素などが結合した殺菌力の強い化学物質で，1899年にスイスのバーゼル化学工業（1945年にチバガイギーに改称）で開発された。翌年「外用防腐創傷薬」，つまり「塗り薬」ヴィオフォルムとして販売が開始された<sup>5)</sup>。1920年代になって，本剤の殺菌力の強い飲み薬としての可能性が検討され，1933年にアメーバ赤痢に有効な薬剤として報告された。日本へは1913年に輸入され，1924年に陸軍によって製造された。内服薬としての試用は1929年で，腸結核，大腸カタル，赤痢，アメーバ赤痢に有効で副作用はないと治験報告がなされている<sup>4)</sup>。

しかしながら，1935年にアルゼンチンでキノホルムの神経毒性を疑わせる症例の発生があり<sup>29)</sup>，薬学的実験根拠なしの投与容量が原因と批判を受けた。スイスは本剤を劇薬指定し，1936年には日本もこれにならった。1938年には日本国内でもキノホルム投与後に下肢にしびれが出現した3症例があったという<sup>30)</sup>。ところが，翌年に，わが国では本剤の劇薬指定が取り消され，戦時薬局方に記載され，軍需用に国内で生産が拡大していった。

キノホルムを使用したのは米国も同様だったようだが，動物実験で非水溶性でも投与後に腸管から吸収されること，神経毒性があることを明らかにし，使用するうえで注意が喚起されていた<sup>4)</sup>。1945年には，David<sup>31)</sup>は『JAMA』誌に，次のように記載している。「アメーバ症治療薬の乱用で中毒が出ている。キノホルムなどは毒性が強いから10～14日を限度とし，2～3週間休薬すること，アメーバが発見されなかったら使用しないことが大切である。」さらに1960年には米国食品衛生局（FDA）も医師の処方箋が必要でアメーバ赤痢への限定使用とし，この旨を製薬会社のチバガイギーにも通告した。

一方，敗戦直後の混乱期の日本で，消化器感染症の蔓延は容易に想像できるし，また国際的孤立状態にあったことから，海外でのキノホルムへの警戒感が日本には伝わってこなかった。1948年にはキノホルムの生産が再開され，また，厚生省の薬事審議会は薬局方に収載されている薬品を一括承認し，そこに本剤も含まれてい

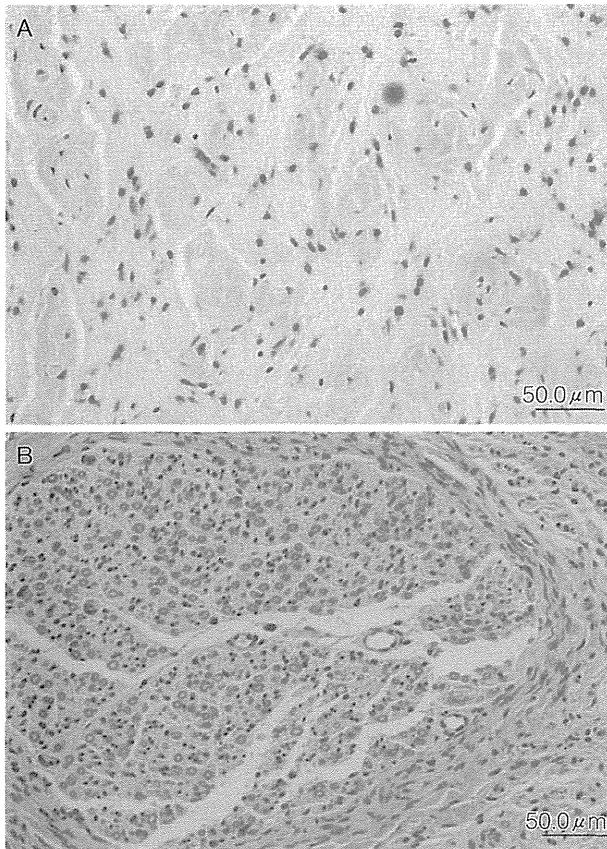


Fig. 5 視神経と末梢神経

A: 視神経, B: 腓腹神経。視神経は軸索・髄鞘とも高度に脱落し、高度のグリオシスがみられる。末梢神経にはごく軽度に髄鞘と軸索の脱落がみられる。

た<sup>4-6)</sup>。その後も、安全で無害な薬剤として広く使われ、1961年に国民皆保険体制が発足してからは使用量が増加した。エンテロヴィオフォルムに関していえば、1953～1961年に220倍に伸びている。当初は1日0.6gであった常用使用量も2.0～3.0gと大幅に増加し、家庭への配置販売薬（いわゆる「富山の薬」）の整腸薬としても認められた。キノホルム含有薬剤は173品目にも及び、93社が販売していた<sup>5)</sup>。

なお、後に触れるように、2000年代になって、本剤の抗アルツハイマー病薬あるいは抗悪性腫瘍薬としての可能性が検討されている<sup>32)</sup>。

#### IV. キノホルムの神経毒性の発現機序

上記のような疫学的事実からキノホルムがスモンの原因であるのは明らかであり、キノホルム投与動物による再現も確認されたが、キノホルムの神経毒性の発現機序は明確にはされていない。

しかしながら、キノホルムは鉄との錯体が過酸化脂質を産生させることから<sup>33)</sup>、活性酸素種 (ROS) がスモン発生につながるニューロン障害をきたしている可能性が考えられている。スモンの動物モデルは、キノホルムと鉄の併用投与で作製されやすく<sup>34)</sup>、また、過酸化脂質増加が脊髄や末梢神経で認められている<sup>35)</sup>。また、筆者らの以前の検討では<sup>36)</sup>、スモンを発症した患者の赤血球中の銅、亜鉛-スーパーオキシドジスムターゼ (SOD-1) 活性は、非発症者の約90%であり、ROS処理能力の低い人にスモンが発症しやすかったと推測された。

近年の培養神経細胞を用いた検討でも、キノホルムによる神経細胞障害が明らかになっている。キノホルムは濃度依存性に細胞死をきたし、この過程にはカスパーゼ3の活性増加とROSの増加を伴い、また、同時にSOD1の活性も抑制しており、ROS処理能力を低下させることにより、神経細胞障害をより助長している<sup>37)</sup>。また、培養液にSOD1を添加することにより、上記のキノホルムによる一連の変化が抑制される。一方、後述のようにスモンの病理所見では、神経細胞脱落やそれに伴うグリオシスはあっても軽く、軸索の変性が主なので、その過程とニューロン特異性の検討が必要である。

Katsuyamaら<sup>38)</sup>は、DNAチップを用いて培養神経系細胞でキノホルムにより発現が変動する遺伝子を解析し、キノホルムの細胞毒性には、DNA二本鎖によるATM (ataxia telangiectasia muted) 遺伝子の活性化と、それに伴う癌抑制転写因子p53の活性化の関与を明らかにした。

キノホルムは、それ自体でポリモダル受容器に作用して痛覚に変化を及ぼすことが知られている<sup>39)</sup>。Andersonら<sup>40)</sup>はマウスへの局所投与と実験で、感覚の一次ニューロンである後根神経節細胞での興奮性受容体であるTRPA1 (transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1) の活性化を介して機械的痛覚過敏や冷感、異常痛が起こることを報告している。またKatsuyamaら<sup>41)</sup>は、痛覚反応に関与する神経ペプチド前駆体 VGF (vaccinia growth factor) がキノホルムにより発現が上昇することを見出し、転写因子c-Fosの発現誘導を介してVGFが発現誘導することを見出している。スモン患者は、頑固な異常感覚や痛み、冷感を訴え続けており、上記の知見は極めて興味深いものがある。

#### V. 症 例

筆者の経験した典型的なスモンの症例と剖検所見を以



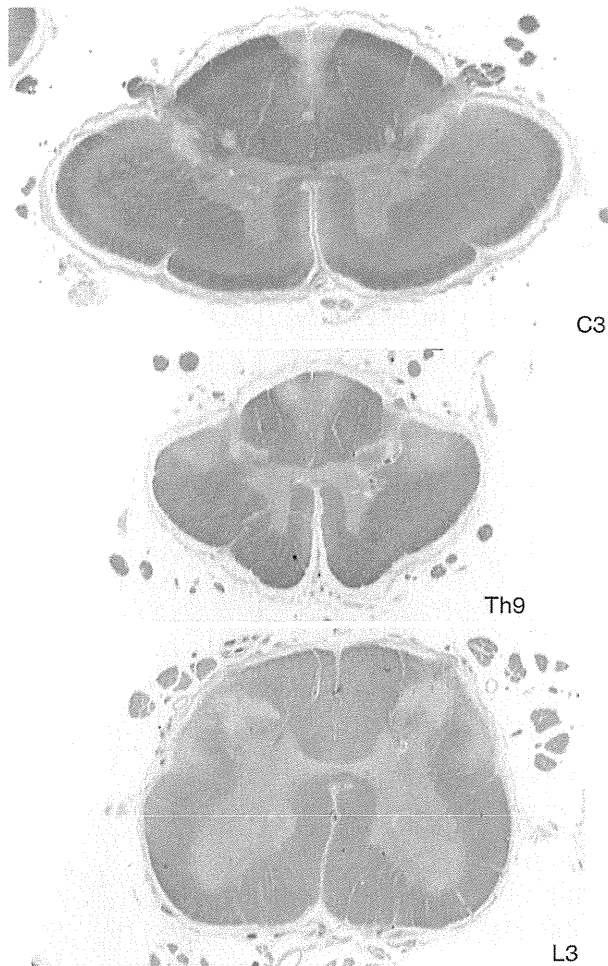


Fig. 6 脊髄

後索は胸髄より上部で脱髄が著明にみられる。対照的に側索は胸髄より下部で脱髄が著明である。

下に提示する。

〈症 例〉 女性，発症時 48 歳。

1967 年 3 月難治性下痢のためメキサホルム® 1.2 g を 2 週間内服し，内服開始 1 カ月後，腹痛と下半身麻痺が出現し，さらに同処方内容を内服（合計 28 日間 33.6 g）した。その後足底から腹部がしびれ，下肢の脱力が進行した。1967 年 8 月（服用開始 5 カ月後）視力が低下しはじめ，その 5 カ月後には完全に失明，歩行不能となり，この時期が最も重症だった。1969 年 1 月（50 歳），歩行は可能となったが，視力は改善しなかった。

70 歳時の現症は，不定愁訴が多く精神不安定だが，記憶障害や見当識障害はない。視覚は全盲である。上肢の筋力，反射，感覚はおおむね正常。（以下の症状は左右対称性である。）下肢筋力は中等度に低下し，前脛骨筋の麻痺は強く，垂れ足での歩行である。感覚障害は，臍以下の何とも表現できないしびれと冷感があり，夏で

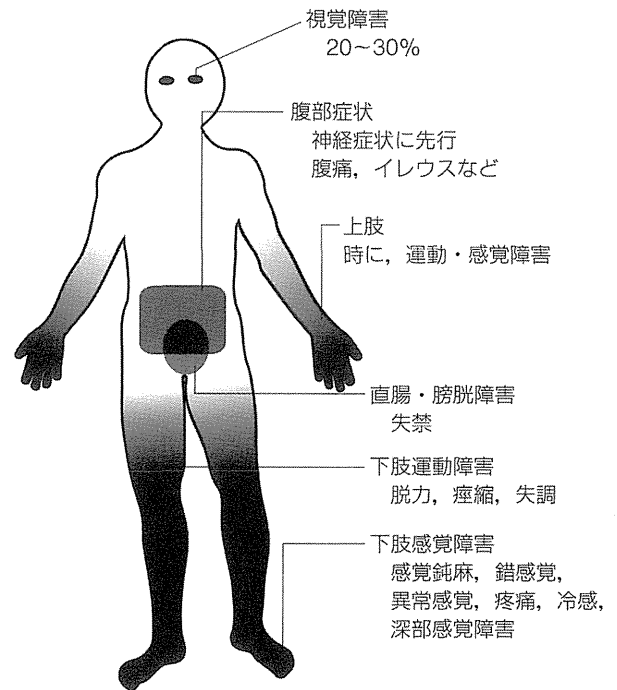


Fig. 7 スモンの臨床症状

も電気毛布を使用している。痛覚・触覚・温冷覚は軽度  
に，振動覚は高度に低下している。膝蓋腱反射は軽度亢  
進。アキレス腱反射は消失，バビンスキー徴候は陽性  
で，下肢に中等度の痙縮を認める。自律神経系では下肢  
皮膚温は低下しており，膀胱直腸障害はないが下痢と便  
秘を繰り返している。

70~75 歳にかけて 腰椎・肋骨・腓骨などを骨折し，  
77 歳時には転倒して左大腿骨頸部を骨折し歩行不能と  
なった。90 歳，多発性脳梗塞と肺炎で人工呼吸器を装  
着した。それまでは筆談で意思表示は可能であった。

91 歳，多臓器不全で死亡。

**神経病理所見** 脳重量 1,040 g。内包や後頭葉・側頭  
葉白質の多発性小梗塞。アミロイド血管症はない。視神  
経は軸索・髄鞘とも高度に脱落し，高度のグリオーシス  
がみられる (Fig. 5 A)。下オリブ核や脳幹部の脳神経  
に著変はない。脊髄では (Fig. 6)，後索系は腰仙髄から  
の薄束の経路に変性を認め，頸髄で著明である。錐体路  
は延髄～上部頸髄では軽度の，頸髄～腰髄では側索路に  
中等度，前索路では軽度の変性がみられる。腰髄前角細  
胞の一部に中心染色質溶解とスフェロイドが少数みられ  
る。後根神経節は軽度の有髄線維の脱落があり，末梢神  
経にはごく軽度に髄鞘と軸索の脱落がみられる (Fig.  
5 B)。

Table 3 スモン患者のキノホルム服用量

例数		失明スモン (A)	スモン死 (B)	軽症スモン (C)	有意差 検定
発症前 キノホルム量 (g)	~20	18.1 (%)	27.8 (%)	36.2 (%)	A > C ***
	21~40	38.1	37.5	39.0	B > C +
	41~100	29.5	23.6	21.0	(U検定)
	101~300	6.7	7.0	3.8	
	300	7.7	4.2	0	
	平均 使用量	79.5 ± 129.4 (g)	65.4 ± 136.1 (g)	34.3 ± 28.0 (g)	A > C **
発症後 キノホルム量 (g)	~20	1.0 (%)	5.6 (%)	60.0 (%)	A > B ***
	21~40	1.0	18.1	10.5	A > C ***
	41~100	11.5	19.4	16.2	B > C ***
	101~300	37.2	33.3	11.4	(U検定)
	300~	49.5	23.6	1.9	
	平均 使用量	408.4 ± 336.4 (g)	206.0 ± 228.1 (g)	43.4 ± 72.5 (g)	A > B *** A > C *** B > C ***
キノホルム 最高1日用量 (g)	~0.95	19.1 (%)	8.3 (%)	34.3 (%)	A > B *
	1.0~1.41	37.1	40.3	45.7	A > C ***
	1.5~1.88	37.1	31.9	18.1	B > C ***
	2.0~	6.7	19.5	1.9	(U検定)
	平均最高 1日用量	1.50 ± 0.54 (g)	1.64 ± 0.54 (g)	1.25 ± 0.40 (g)	A > C *** B > C ***

\*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ , +  $P < 0.1$

失明スモン患者群, スモン死群, 軽症スモン患者群の3群に分けて検討された。

安藤一也, 豊倉康夫, 花籠良一, 黒岩義五郎, 藤原哲治, 他: 重症スモン — 失明スモン症例の要因について. 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和58年度研究業績. 1984, pp234-242 から転載

## VI. スモンの臨床徴候

スモンは30~60代に発症することが多く, 男女比は約1:2で女性に多くみられた<sup>1)</sup>。腹部症状は神経症状発症に先行して起こっていたが, これには2種類の病態があると考えられている<sup>1,42)</sup>。1つは, キノホルム投与のきっかけとなる, 過敏性腸炎などの機能的消化管疾患や炎症性疾患, 腹部外科手術あるいは食中毒などの, 本来の消化器疾患によるものである。いま1つは, キノホルム服用中に神経症状発現直前になって出現する激しい腹痛, 腹部膨満, 便秘などである。激しい腹痛は, キノホルム服薬後に出現あるいは増悪する症例が多く, キノホルム中毒による自律神経症状と考えられている。

神経症状<sup>1,42)</sup> (Fig. 7) は, 急性あるいは亜急性の下肢先端からの上向性のしびれ感で出現し, 軽症例では足首や膝のレベルでとどまるが, 重症例では乳頭レベルあるいはそれ以上にも及ぶ。触・痛覚は低下することもあるが, しばしば過敏あるいは錯感覚を呈する。振動覚は低

下する。特徴的なのは異常感覚であり, びりびり・じんじん感や冷感のほか, 足底に何かが貼り付いているような附着感, 足首などの締めつけ感, 常に鋭い砂利あるいはガラス片を踏んでいるような痛感などであり, スモン以外の神経疾患では稀な独特の内容が多い。上肢の感覚障害は少ない。

下肢の筋力低下, 失調性歩行, 痙縮などによる運動障害も出現し, 発症直後に歩行不能となる例も多い。数カ月~数年以内に筋力がかなり改善する例も少なくない。痙縮がみられ, 膝蓋腱反射は亢進するが, アキレス腱反射は低下ないしは消失し, 本症の運動障害には脊髄錐体路と末梢神経病変が関与していることをうかがわせる。バビンスキー徴候陽性例は必ずしも多くはない。

視覚障害は必発ではないが, 発症当初は約60%で視力が低下している。このうち全盲は約5%, 眼前指数弁以下の高度低下が20%であるが, 後に回復する例も少なからずあった。

スモンが多発した1968~1970年の時点では, 発症ないしは再燃の急性期には上記のような運動および感覚障



害の上行、視力障害以外にも脳神経症状として構音・嚥下障害、顔のしびれ、聴力障害がみられたり、意識障害や痙攣などを認める重症例もあり、そのまま死亡に至るものと、これらの脳神経あるいは脳幹症状は一過性で回復に向かうものもあった。死亡例は約5%であったという。こうした急性期の症状はキノホルムによる急性症状と解釈することができる<sup>43)</sup>。

キノホルム服用患者の1~4%がスモンを発症しており、投与量とスモン発症および重症度の関係は、キノホルム1日服用量と服用期間によって変動していた可能性はある。1日投与量61~90 mg/kgで平均19.9日で、11~20 mg/kgで平均80.0日で発症したと報告されており<sup>44)</sup>、総量で30~40 gの服用で発症しているものが多いとされている<sup>43)</sup>。スモン発症後のキノホルム投与継続あるいは増量の場合は、投与総量と重症度の間に相関がみられており<sup>45)</sup>、失明者は軽症者の10倍も服用している<sup>46)</sup> (Table 3)。

## VII. 主要症状の長期経過

スモンの主症状は急性期が過ぎると徐々に回復し、キノホルム投与量が少なかったり、若年の患者では症状が治癒する人が多かった。しかし、さまざまな程度の感覚障害や歩行障害、視覚障害が後遺症となった<sup>47)</sup>。

感覚障害については、現在でも検診受診患者の約70%で中等度以上の異常知覚を訴えており、発症当初と比較すると約60%の患者が軽減したとしているが、今なお高度のしびれや冷・痛感を訴える人も少なくない。また、歩行能力が低い群ほど異常感覚が高度である<sup>3)</sup>。

歩行能力の変化については、発症時の障害の程度と、キノホルム禁止後32年が経過し、平均罹病期間が35年の時点での検診結果を比較すると<sup>47)</sup>、多くの患者では脊髄症状や末梢神経症状がかなり回復したことがうかがわれた。すなわち、発症時歩行不能は約60%であったが、検診時点でもそのまま歩行不能なのはこのうちの約20%にしかすぎず、約40%の独立歩行可能者を含め、相当の割合で歩行能力が回復している (Fig. 8 A)。一方、発症時より現在の歩行能力が悪化した患者も約5%みられ、関節や脊椎疾患、脳卒中などの合併症の関与が推定される。骨粗鬆症や廃用症候群などの密接な関係が考えられる。この傾向は現在も変わらない。

視覚については、著しい障害があった場合の回復は悪く、上記の比較検討では発症時全盲の人のうち視力が軽度低下ないしは正常に回復したのは約50%であり、約35%が全盲のまま、15%は回復しても高度の視力障害が

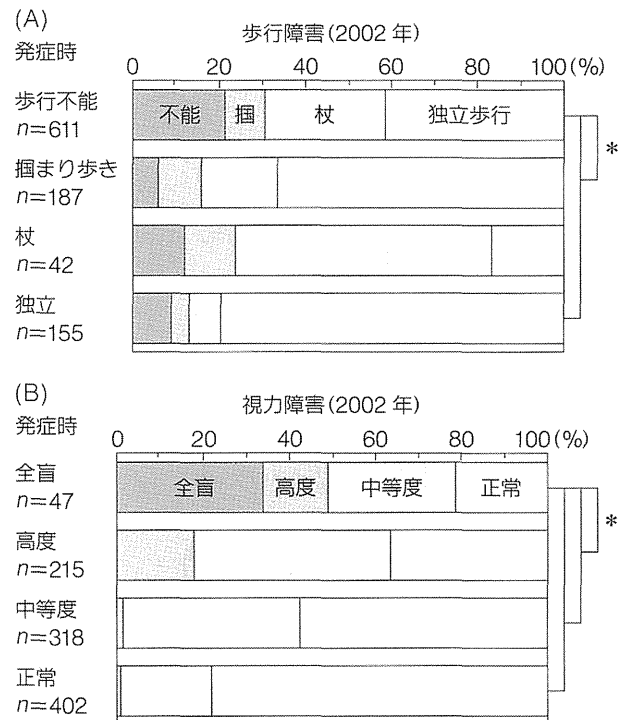


Fig. 8 スモンの歩行障害と視覚障害の経過

発症時(1970年以前)歩行不能者で、2002年に歩行不能者は20%であり、40%以上が独立歩行者となっている。発症時全盲者の30%強が全盲のままである。急性期の症状はある程度は回復したが、後遺症として障害が残っている。

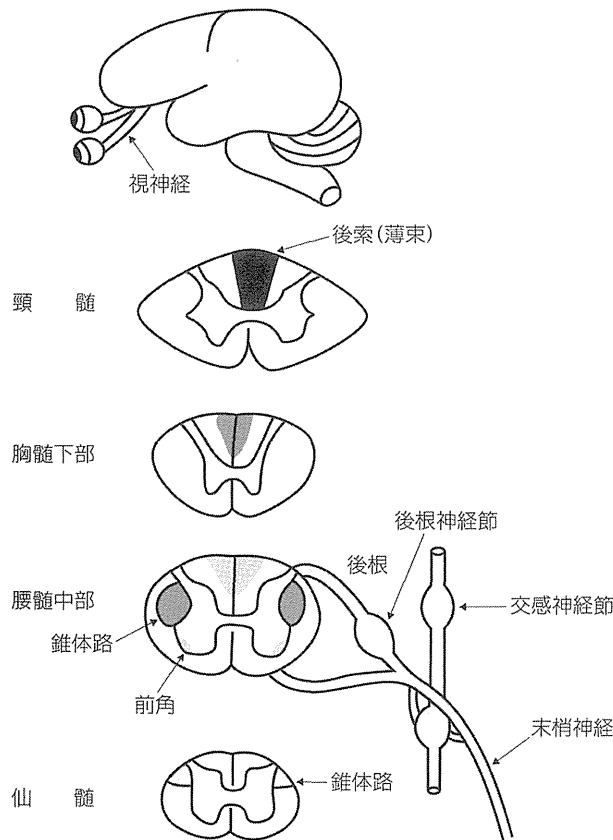
\*:  $P < 0.01$

Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, Mizutani T, Sobue G, et al; Clinical analysis of subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. J Neurol Sci 218: 83-90, 2004 から改変して転載

残った (Fig. 8 B)。また、検診時点で全盲や高度視力障害例に占める歩行不能例の比率は高く、高度の視神経障害を受けた患者は、運動伝達路の脊髄側索や、深部感覚伝達路の脊髄後索の障害も高度であったことを示している。さらに、全盲による行動制約からの廃用性障害など、身体症状のいっそうの悪化をきたしたことも考えられる。なお、約10%の患者で視力障害が発症当時より悪化していたが、患者群の高齢化による眼科的疾患の合併の関与が考えられ、特にスモンでは白内障の合併率が高いことが指摘されている<sup>3,48)</sup>。

## VIII. 治療<sup>49)</sup>

スモンの急性期治療については、治療法のエビデンスが検討される前に、キノホルムが原因であることが明らかになり、同剤の使用禁止により新規患者がなくなり、現在は問題となることはまずない。急性期治療として、

Fig. 9 スモンの神経病変の模式図<sup>51)</sup>

安藤一也: スモンの神経症候と脊髄病変. 脊椎脊髄 3: 506-511, 1990 より転載

副腎皮質ホルモンや ACTH が使用されていた。また、ATP・ニコチン酸大量療法が行われ、70%以上に何らかの有効性を認めたとされている。

慢性期患者の治療は、感覚障害に対する対症療法が主であるが、本来が薬害性疾患であることから臨床試験実施に困難さがあり、エビデンスが確定しているものは少ない。スモンの冷感に対しては、ノイロトロピンの静脈注射や経口投与で効果が確認されている。疼痛性異常感覚に対してはメキシチールによる効果が報告されている。また、高齢化に伴う種々の合併症の予防や対策、ADL (activities of daily living) 維持が重要となっている。

## IX. 病理像<sup>50,51)</sup>

急性期の死亡例を中心に神経病理学的検討がなされてきており、次のような所見が挙げられている (Fig. 9)。

最も主要な病変は脊髄後索の対称性的な変性で、腰髄から頸髄にかけてのほぼ全長にわたっており、頸髄の薄束

の変性が最も強い。胸髄中部以下では変性は軽くなり、腰髄ではみられない症例もある。次いで脊髄側索 (錐体路) の変性が強く、腰髄が最も顕著で上方に行くにしたがって軽くなり、後索とは逆のパターンとなっている (Fig. 6)。症例によっては、脊髄前索の変性も認めることがある。一般にスモンの側索変性は後索のそれよりも軽く、ほとんど変化がみられないものもある。このような脊髄白質の変性は左右対称性で、ニューロンの遠位部により強く、先に軸索が侵されて膨化と断裂が起こり、次いで髄鞘が侵される。

脊髄灰白質の病変はほとんどないか、あっても比較的軽度の腰髄前角細胞の減少、空胞変性、中心染色質溶解、スフェロイドの出現などである。腰髄後角 II, III 層の空胞も報告されている。

末梢神経系では、後根神経節には神経細胞の変性・脱落と間質組織の増生がみられ、これは頸髄より腰髄部において著明である。神経根の病変は、初期には軸索に強く、腫脹・断裂を示し、これらの病変は発病より時間が経った症例では、髄鞘の変性も加わる。前根よりも後根に著明で、部分的には頸髄・胸髄よりも腰髄・仙髄に強い。末梢神経の病変も神経根と同様で、初期には軸索の変性が目立ち、時期を経るにしたがって髄鞘の変性が加わる。薄いミエリンに包まれた細い軸索の存在や、間質線維の増生がみられることもあり、これらは神経線維の再生を示唆する。

急性例では、延髄下オリブ核の神経細胞の肥大と空胞変性、グリオーシスがかなりの症例でみられている。

視神経では限局性的な変性が巣状に認められる症例もあるが、臨床的に視力障害が著明であった例では全体的に変性がみられ、特に外側膝状体近くの視索で著しい。外側膝状体の神経細胞には変化は乏しい。眼球側では軽い。視神経以外の脳神経では、迷走神経、舌下神経、三叉神経、動眼神経などの神経根の変性が重症急性例でみられることもある<sup>52)</sup>。Shiraki<sup>50)</sup> は、迷走神経根の変性が、急激な呼吸や循環不全での死亡につながっていると述べている。

急性例の交感神経節、腹腔神経節などにも、神経細胞の減少、衛星細胞の増加などの所見が認められている。

以上の病理学的所見は、上位運動ニューロンおよび後根神経節からの求心性ニューロンに変性が強い、遠位軸索障害といえる。急性例でみられた末梢神経の変性所見は、慢性例でははっきりしないことが多い。

スモン患者は慢性期においても、独特の頑固な異常知覚を訴え続けるが、末梢神経障害では説明することはできず、後根神経節以上の部位の障害によると考えられ

る。長期経過例<sup>53)</sup>では脊髄後角での痛覚物質であるサブスタンス P 顆粒と、後索核の神経伝達に関わるシナプトフィジンの減少がみられており、異常感覚などのスモンにおける感覚障害との関連性が注目されている。

スモンでのもう 1 つの特異的な所見として、膝蓋腱反射の亢進とアキレス腱反射の低下ないしは消失があるが、これについての病理所見による合理的な解釈は得られていない。

## X. スモンと認知症

キノホルムはスモンの原因物質であるが、抗癌薬や抗アルツハイマー病薬としての可能性が考えられている<sup>32)</sup>。

キノホルムは鉄イオンのキレート作用があり、アルツハイマー病の原因と発症に関与するアミロイド  $\beta$  蛋白の凝集抑制作用が注目されたが<sup>54)</sup>、日本でのスモン集団発生の経験から、本剤の安易な使用に対する警告がなされた<sup>47,55)</sup>。そこで、神経毒性が少ないとされるキノホルム誘導体 PBT-2 (hydroxyquinoline) の臨床応用が考えられたが<sup>56)</sup>、2014 年 3 月の段階では、アルツハイマー病の認知機能や脳容積などの指標に対して有意な効果は認められていない<sup>57)</sup>。

スモン患者は長期間にわたり大量のキノホルムを服用していたので、認知機能やアルツハイマー病関連の神経病理所見に興味を持たれるところである。以前は、スモン患者には痴呆（認知症）は少ないようだという印象を持った研究者もいたが、発症早期の患者でのきちんとした検討はなされていない。

スモンの新規患者発生がなくなって 29 年経った 1999 年の全国検診の検討では、診察医が「痴呆」と診断したスモン患者は 80 歳以上で 8.6% であり、福岡県久山町住民調査での 20.3% より明らかに低かった<sup>48)</sup>。が、いずれの検討でも検査票を用いて判定しておらず、断定はできない。2012 年のスモン患者 650 名の MMSE (mini-mental state examination) での検討では、認知症有病率は 16.6% で、2008 年の一般人の有病率 15.9% と比較して有意差はなかった。また、性差はなかった。年齢層別の認知症有病率は、加齢とともに上昇し、また 64 歳以下に認知症はなかった<sup>58)</sup>。

病理所見では、片桐ら<sup>59)</sup>によって、スモン発症 33 年後に 88 歳で死亡し、少なくとも死亡 1 年前に著明な記憶障害を有していた興味深い女性例が報告されている。海馬から側頭葉内側にかけての軽度の細胞脱落と著明な神経原線維変化を認めるが、老人斑の出現がまったくな

く、またマイネルト核も保たれていた。この例がどのような疾患なのかは議論のあるところだが、少なくともアミロイド  $\beta$  蛋白凝集による老人斑はみられず、「痴呆」症状には関係なかった。

酒井ら<sup>60)</sup>は認知症のないスモン患者 4 例の剖検脳を検索し、死亡時 54 歳の男性例では、神経原線維変化と老人斑はいずれもみられず、残りの 80~91 歳の高齢患者では、老人斑と神経原線維変化は年齢相応ないしやや軽度に出現していた。

以上のように、キノホルム服用によりスモン発症後しばらくの間は認知症が少なかった可能性は否定できないが、長期間経過後の認知症有病率は一般人と同様になり、また、病理学的にはアルツハイマー病関連の所見が認められるようになっている。認知症に対するキノホルム服用の影響に関しては、さらなる症例の蓄積が必要である。

## おわりに

スモンは戦後復興期から高度成長期の日本で社会問題となった薬害性神経疾患である。当時の研究者たちの多方面からの検討により原因物質が同定され、キノホルム禁止後は新たな患者発生はなくなった。しかしながら、ほとんどの人が後遺症をきたし、国による患者救済の恒久対策がなされてきたが、残念ながら、今日に至るまで完治に至る有効な治療対策は発見されなかった。患者の高齢化と相まって、医療費の全面補助をはじめとし、医療のみならず福祉面の対応が患者対策での大きなウェイトを占めてきている。

患者の肉体的・精神的・社会的負担が極めて大きかったことはいうまでもないが、この数十年間に研究者や行政当局が費やしてきたエネルギーも膨大なものである。一度、薬害や中毒事件が起こると、社会的コストは計り知れないものになるので、安全性の担保が極めて重要である。

## 謝辞

スモンを追求し、また、恒久対策に尽力してきた歴代の「スモン（に関する）調査研究班」の班員および研究協力者一同に深謝する。稿をまとめるに当たり、同班事務局の早川富美子さんに多大なお世話になった。

## 文献

- 1) Sobue I: Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, Klawans H(eds): Intoxications of the Nervous

- System Part 2. Handbook of Clinical Neurology, vol 37. North-Holland, Amsterdam, 1979, pp113-115
- 2) 椿 忠雄, 本間義章, 星 充: SMON の原因 — キノホルムとの関連について. 臨床神経 11: 126, 1971
  - 3) 小長谷正明: スモンに関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 [難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)] スモンに関する調査研究平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014, pp7-22
  - 4) 祖父江逸郎, 田村善藏 (編): スモン研究の経緯とその解析. 厚生省特定疾患スモン調査研究班, 昭和 59 年度研究業績別冊. 1985
  - 5) 実川悠太, 羽賀しげ子 (編・文), 小林 茂 (写真): グラフィック・ドキュメントスモン. 日本評論社, 東京, 1990
  - 6) 安藤一也 (編): スモン研究の回顧 — 1992 年 8 月座談会の記録. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成 4 年度研究報告書補遺. 1993
  - 7) 小長谷正明: スモン — 薬害の原点. 医療 63: 227-234, 2009
  - 8) 楠井賢造, 上田正信: 重症多発性神経炎を伴った頑固な出血性下痢 — 潰瘍性大腸炎 — の治癒例. 総合臨床 9: 580-584, 1960
  - 9) 藤田栄介, 原田正純, 高木元昭: 下痢に続発した脊髄症の臨床と 1 剖検例 (会). 臨床神経 3: 296-297, 1963
  - 10) 楠井賢造: シンポジウム非特異性脳脊髄炎, 司会のことば. 日内会誌 53: 775-778, 1964
  - 11) 椿 忠雄, 豊倉康夫, 塚越 広: 腹部症状に続発した Subacute Myelo-Optico-Neuropathy の臨床的ならびに病理学的研究. 日内会誌 53: 779-784, 1964
  - 12) 甲野禮作: いわゆる非特異性脳脊髄炎の病原問題をめぐって. 内科 17: 889-895, 1966
  - 13) 新宮正久: 腹部症状に続発する脊髄炎の発病機序に関する研究. 日本伝染病学会誌 39: 442-449, 1966
  - 14) 井上重幸, 西部陽子, 中村良子: スモン患者糞便により高率に分離された新しいウイルス. 医学のあゆみ 72: 321-322, 1970
  - 15) 亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班: 研究報告書 I, II, III. 1966, 1967, 1968
  - 16) 井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫: SMON 患者糞便中の緑色物質 (予報). 医学のあゆみ 72: 637-638, 1970
  - 17) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫. SMON 患者にみられる緑毛舌, 神経症状とキノホルムとの関連. 日医新報 2427: 24-32, 1970
  - 18) 高須俊明: スモンと私, 2009 年. スモンの集い 2009. 厚生労働科学研究費補助金 [難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)] スモンに関する調査研究, 2010, pp12-32
  - 19) 井形昭弘, 長谷部碩, 辻 照雄: SMON 患者の緑色色素 — 緑色尿を呈した二症例. 日医新報 2421: 25-28, 1970
  - 20) 吉岡正則, 田村善藏: SMON 患者の緑色色素の本態. 医学のあゆみ 74: 320-322, 1970
  - 21) 吉武泰男, 井形昭弘: 腹部手術後に発生した SMON の検討 — キノホルム投与との関連. 医学のあゆみ 74: 598-599, 1970
  - 22) スモン調査研究協議会: スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績 (第 1 報). 1970
  - 23) 井形昭弘, 豊倉康夫: キノホルムによる神経系障害に関する研究 — キノホルム静注家兎における末梢神経障害. 医学のあゆみ 75: 309-310, 1970
  - 24) Tateishi J, Ikeda H, Saito A, Kuroda S, Otsuki S: Myeloneuropathy in dogs induced by iodoxyquinoline. Neurology 22: 702-709, 1972
  - 25) スモン調査研究協議会: 研究総括. 1972
  - 26) Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M: Neurological syndrome associated with clioquinol. Lancet 1: 696-697, 1971
  - 27) Hess R, Keberle H, Koella WP, Schmid K, Gelzer J: Clioquinol: absence of neurotoxicity in laboratory animals. Lancet 2: 424, 1972
  - 28) Tateishi J, Kuroda S, Saito, Otsuki S: Myelo-optic neuropathy induced by clioquinol in animals. Lancet 2: 1263-1264, 1971
  - 29) Grawitz PB: Nuevas orientacionessen laterapenetica de las amebiasis. La Semana Medica 14: 748, 1935
  - 30) 高須俊明, 豊倉康夫, 中江公祐: 昭和 13 年に我が国で発症した SMON 容疑例について. 日本臨牀 31: 692-699, 1973
  - 31) David NA: Uncontrolled use of oral amebicides. JAMA 129: 572, 1945
  - 32) Cahoon L: The curious case of clioquinol. Nat Med 15: 356-359, 2009
  - 33) Yagi K, Ohshima S, Ontsuka K: Induction by chinoform-ferric chelate of lipid peroxidation in rat liver microsomes. J Clin Biochem Nutr 9: 11, 1990
  - 34) 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. 1984, pp87-93
  - 35) 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. 1985, pp57-64
  - 36) 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
  - 37) Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, et al: Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity. Biochem Biophys Res Commun, 2014 Apr 19 [Epub ahead of print]
  - 38) Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, et al: Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. Toxicology 299: 55-59, 2012
  - 39) Kumazawa T, Mizumura K: Abnormal activity of polymodal receptors induced by clioquinol (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline). Brain Res 310: 185-188,

- 1984
- 40) Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S: Cloiquinol and pyrithione activate TRPA1 by increasing intracellular Zn<sup>2+</sup>. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 8374-8379, 2009
- 41) Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, et al: Cloiquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J Pharmacol Sci* **124**: 427-432, 2014
- 42) 松岡幸彦, 小長谷正明: スモン— overview. *神経内科* **63**: 136-140, 2005
- 43) 安藤一也, 豊倉康夫, 花籠良一, 黒岩義五郎, 藤原哲治, 他: 重症スモン— スモン死の要因について. 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和 57 年度研究業績. 1983, pp174-181
- 44) Sobue I, Ando K, Iida M, Takayanagi T, Mukoyama M, et al: Subacute myelo-optico-neuropathy in Japan. *Neurology India, Supple III(1973a)*: 420-425, 1973
- 45) 山本俊一, 中江公裕, 青木繁伸, 柳川 洋, 川口 毅, 他: 全国スモン患者の疫学調査成績. 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和 49 年度研究業績. 1975, pp317-348
- 46) 安藤一也, 豊倉康夫, 花籠良一, 黒岩義五郎, 藤原哲治, 他: 重症スモン— 失明スモン症例の要因について. 厚生省特定疾患スモン調査研究班昭和 58 年度研究業績. 1984, pp234-242
- 47) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, Mizutani T, Sobue G, et al: Clinical analysis of subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of cloiquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* **218**: 85-90, 2004
- 48) 小長谷正明, 松岡幸彦, 中江公裕, 岩下 宏: スモンの合併症有病率の検討— 第 2 報. 厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業) スモンに関する調査研究班平成 11 年度研究報告書. 2000, pp122-124
- 49) 小長谷正明: スモン. 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍児, 吉良潤一, 神田 隆, 他 (編): 今日神経疾患治療指針第 2 版. 医学書院, 東京, 2013, pp876-878
- 50) Shiraki H: Neuropathological aspects of the etio-pathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, Klawans H(eds): *Intoxications of the Nervous System Part 2. Handbook of Clinical Neurology*, vol 37. North-Holland, Amsterdam, 1979, pp141-198
- 51) 安藤一也: スモンの神経症候と脊髄病変. *脊椎脊髄* **3**: 506-511, 1990
- 52) 堤 啓: スモンの臨床・病理学的研究. *細胞核病理誌* **16**: 1-36, 1976
- 53) 今野秀彦, 高瀬貞夫: スモンの神経病理学所見— その再考察. *神経内科* **63**: 162-169, 2005
- 54) Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jansson M, et al: Treatment of Alzheimer's disease with cloiquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* **12**: 408-414, 2001
- 55) Tabira T: Cloiquinol's return: cautions from Japan. *Science* **292**: 2251, 2001
- 56) Lamfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, et al: Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A $\beta$  as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* **7**: 779-786, 2008
- 57) Alzforum: News; PBT2 Takes a Dive in Phase 2 Alzheimer's Trial. 01 Apr 2014 <http://www.alzforum.org/news/research-news/pbt2-takes-dive-phase-2-alzheimers-trial>
- 58) 斉藤由扶子, 橋本修二, 川戸美由紀, 坂井研一, 小長谷正明: スモン患者における認知症の合併について— 検診データベースに基づく検討②. 厚生労働科学研究費補助金 [難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)] スモンに関する調査研究平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013, pp224-226
- 59) 片桐 忠, 加藤丈夫, 鹿間幸弘, 鯨井 隆, 川並 透, 他: 痴呆を伴ったスモンの 1 例. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成 4 年度研究報告書. 1993, pp238-241
- 60) 酒井素子, 小長谷正明, 吉田眞理: スモン症例における認知症に関する臨床病理学的検討. *Neuropathology* **31**(suppl): 159, 2011

BRAIN and NERVE 67(1): 49-62, 2015 *Topics*

Title **SMON: Toxicity of Cloiquinol and the Status Quo**

Author Masaaki Konagaya

National Hospital Organization Suzuka Hospital, 3-2-1 Kasado, Suzuka 513-8501, Japan

E-mail: konagaya@suzulan.hosp.go.jp

Abstract Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) is a disease characterized by subacute onset of sensory and motor disorders in the lower half of the body and visual impairment preceded by abdominal symptoms. A large number of SMON were observed throughout Japan, and the total number of cases reached nearly 10,000 by 1970.

Despite clinical features mimicking infection or multiple sclerosis, SMON was confirmed as being caused by ingestion of cloiquinol, an intestinal antibacterial drug, based on extensive epidemiological studies. After the governmental ban on the use of cloiquinol in September

1970, there was a dramatic disappearance of new case of SMON.

In the 1970s, patients with SMON initiated legal actions against the Government and pharmaceutical companies, and the court ruled that the settlements would be made as health management allowances and lasting medical check-ups.

The physical condition of patients with SMON remains severe owing to SMON as well as gerontological complications.

The pathological findings in patients with SMON included symmetrical demyelination in the lateral and posterior funiculi of the spinal cord and severe demyelination of the optic nerve in patients with blindness.

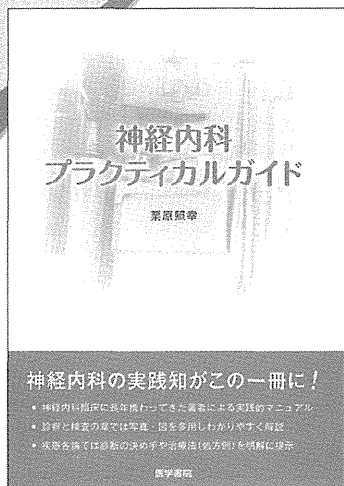
Although clioquinol may show activity against Alzheimer's disease or malignancy, its toxic effects cause severe irreversible neurological sequelae. Thus, caution must be exercised in the clinical use of clioquinol.

Key words **clioquinol, intoxication, subacute myelo-optico-neuropathy, history, clinicopathological features**

神経内科の実践知がこの1冊に!

# 神経内科 プラクティカルガイド

栗原照幸



好評書『神経病レジデントマニュアル』を研修医のみならず若手内科医全般に役立つ神経内科診療の手引き書としてアップデート。神経診察や検査の項では手技の写真や解剖図を多用しわかりやすく解説。さまざまな神経疾患を網羅した疾患各論では「診断の決め手」や具体的な処方例を含む治療法を明快に提示。巻末には脳波所見や画像など診療に役立つ付録も収載。神経内科の臨床に長年携わってきた著者の実践知が詰まった1冊。

●A5 頁408 2014年 定価: 本体4,300円+税 [ISBN978-4-260-01893-7]



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23  
[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804  
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



## ORIGINAL ARTICLE

# Cognitive and affective functions of aged subacute myelo-optico neuropathy patients in Japan

Yuko Kawahara, Kentaro Deguchi, Nozomi Hishikawa, Tomoko Kurata, Kota Sato, Syoichiro Kono, Yoshio Omote, Yasuyuki Ohta, Toru Yamashita and Koji Abe

Department of Neurology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University, Okayama, Japan

## Key words

activities of daily living, cognitive and affective functions, computerized touch-panel test, subacute myelo-optico neuropathy, vascular endothelial function.

Accepted for publication 18 April 2015.

## Correspondence

Koji Abe

Department of Neurology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama, 700-8558 Japan.  
Email: phhx2f23@s.okayama-u.ac.jp

## Abstract

**Background:** Subacute myelo-optico neuropathy was the first epidemic drug intoxication that affected many people in Japan in the 1970s.

**Aim:** More than 40 years later, we assessed the real conditions of subacute myelo-optico neuropathy patients.

**Methods:** The present study examined current cognitive and affective functions, activities of daily living, and vascular endothelial function in aged subacute myelo-optico neuropathy patients ( $n = 28$ ) compared with age-, sex-, body mass index- and years of schooling-matched normal controls ( $n = 141$ ).

**Results:** Mini-Mental State Examination, Hasegawa Dementia Scale-Revised, Montreal Cognitive Assessment and Frontal Assessment Battery scores were not significantly lower in subacute myelo-optico neuropathy patients, but the Geriatric Depression Scale was significantly higher without apathy. Computerized touch-panel tests showed poor performance in the flipping cards game, arranging pictures game and beating devils game, whereas activities of daily living and vascular endothelial function were within normal limits.

**Conclusion:** The present study shows that subacute myelo-optico neuropathy patients showed essentially normal cognitive function using standard cognitive assessments, although the touch-panel tests detected some decline in subacute myelo-optico neuropathy patients. Subacute myelo-optico neuropathy patients presented a higher depression score without evident apathy, activities of daily living decline or vascular endothelial dysfunction.

## Introduction

Subacute myelo-optico neuropathy (SMON) is a neurological disorder with acute abdominal pain and diarrhea, followed by sensory disturbance, ascending muscle weakness beginning from bilateral lower extremities, and visual disturbance as a result of symmetrical demyelination of the lateral posterior funiculi of the spinal cord, optic nerve and peripheral nerves.<sup>1–3</sup> SMON was the first epidemic drug intoxication due to an oral intestinal amebicide clioquinol<sup>3</sup> in Japan in the 1970s, affecting 11 000 people.<sup>2</sup> Clioquinol is associated with the interaction between oxidative stress and heavy metals, both of which are also associated with Alzheimer's disease (AD).<sup>4–6</sup>

More than 40 years after the occurrence of the SMON epidemic, most aging SMON patients were concerned about dementia. A report showed a small prevalence of dementia in SMON patients compared with the normal Japanese population.<sup>7</sup> However, SMON patients also showed cognitive impairment with abnormal P300 of event-related potentials,<sup>8</sup> higher depressive disorder<sup>9</sup> and limited activities of daily living (ADL).<sup>7</sup>

We previously reported the usefulness of a touch-panel test for early detection of cognitive dysfunction in ischemic stroke, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis.<sup>10–12</sup> However, touch-panel tests have never been applied to SMON patients. Cognitive, affective and ADL functions are the three major criteria when evaluating dementia patients. The oxidative stress that clioquinol and AD are associated with is also related with endothelial function.<sup>13</sup> Thus, we examined these three criteria in SMON patients using standard tests, a new computerized touch-panel test and an endothelial function test.

## Methods

**Participants.** A total of 28 SMON patients living in Okayama Prefecture (9 men and 19 women; age  $75.5 \pm 8.5$  years) who received an annual health checkup examination for SMON in Okayama University Hospital or affiliated hospitals participated in the present study. Age-, sex-, body mass index- and years of schooling-matched individuals ( $n = 141$ ) who lacked any history of neurological or psychiatric disorders were included as normal controls in the



present study (42 men and 99 women; age  $76.0 \pm 5.3$  years). Demographic details for each group are shown in Table 1. Among the 28 SMON patients, four had a severe visual disturbance at the onset of the disease and required support in this study because of visual loss.

All patients and control participants provided written informed consent, and the study protocol was approved by the ethics committee of Okayama University (approval number 775).

**Standard cognitive and affective assessments.** Cognitive functions were assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE), Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R), Montreal cognitive assessment (MoCA) and Frontal Assessment Battery (FAB). Affective functions were assessed using the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS) and the Apathy Scale (AS). The cut-off values of each examination are 24, 20, 20, 12, 6 and 14, respectively.<sup>14–19</sup>

**Touch-panel test.** According to our previous reports, a touch-panel test for the early diagnosis of dementia (Ryokansan; Ohtsu Computer Corporation, Ohtsu, Japan) was applied to all participants with MMSE, HDS-R, FAB and MoCA.<sup>1–12</sup> The screening test included the following four games: flipping cards, finding mistakes, arranging pictures and beating devils.

In the flipping cards game, we measured the time taken (seconds) to turn over all pairs of two identical picture cards. In the finding mistakes game, we measured the time taken to find all three differences between two panels. In the arranging pictures game, we measured the time taken to arrange four scenes from a famous fairy tale in the sequence of the story. In the beating devils game, participants had to distinguish between the emergence of heroes and devils, and we measured their accuracy in hitting only the devils during a 30-s period.

Because the touch-panel test requires visual acuity, SMON patients were divided into two subgroups, with no to moderate visual disturbance ( $n = 24$ ) or with severe visual disturbance ( $n = 4$ ) at 0.1 or less of binocular visual acuity, or at 0.02 or less of one eye's visual acuity with 0.6 or less of the other eye.<sup>20</sup>

**ADL.** ADL was measured in some participants (normal controls  $n = 6$ , SMON  $n = 8$ ) by an AD Cooperative Study – ADL, which contains items of basic or instrumental ADL,

**Table 1** Demographic data of participants in the study

	Control	SMON
<i>n</i>	141	28
No. severe visual disturbances	0	4
Sex (male : female)	42:99	9:19
Mean age (years)	$76.0 \pm 5.3$	$75.5 \pm 8.5$
BMI	$22.8 \pm 3.5$	$21.7 \pm 2.5$
Years of schooling	$10.9 \pm 1.9$	$10.8 \pm 2.4$

BMI, body mass index; SMON, subacute myelo-optic neuropathy.

such as eating, toileting, grooming, use of cell-phones and watching television.

**Vascular endothelial function.** Vascular endothelial function by Endo-PAT2000 (Itamar Medical, Caesarea, Israel) was also measured in some participants (normal controls  $n = 22$ , SMON  $n = 16$ ). Before examination, participants remained quiet in a supine position for 15 min. A probe was placed on the tip of both index fingers to measure pulse volume changes by applying uniform pressure to the skin surface. Baseline pulse amplitude was measured from each fingertip for 5 min. By inflating a cuff placed around the proximal forearm with a pressure of 60 mmHg above systolic blood pressure, arterial flow was blocked for 5 min. Next, the cuff was deflated and pulse amplitudes were recorded for 5 min during hyperemia to obtain the reactive hyperemia index (RHI) and the augmentation index (AI).<sup>21–23</sup>

**Statistical analysis.** All data were expressed as mean  $\pm$  SD. Statistical analyses were carried out using statistical software (SPSS 18.0.0; SPSS, Chicago, IL, USA). We carried out unpaired *t*-tests to compare cognitive and affective assessments, vascular endothelial function, and AD Cooperative Study – ADL between the control group and SMON patients, one-way factorial analysis of variance (ANOVA) among the controls group and the two SMON subgroups. *P*-values  $< 0.05$  were considered significant.

## Results

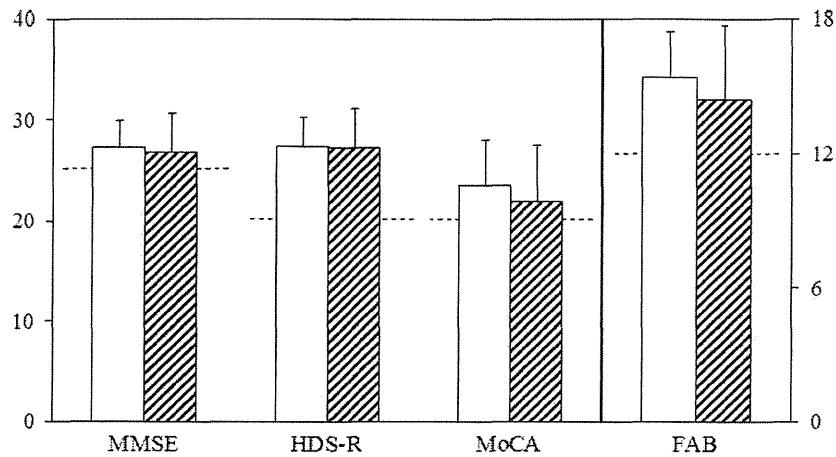
**Standard cognitive and affective assessments.** There was no significant difference in age, sex, body mass index, and years of schooling between SMON patients and normal controls (Table 1).

Compared with normal controls (MMSE  $27.3 \pm 2.6$ , HDS-R  $27.4 \pm 2.8$ , MoCA  $23.5 \pm 4.5$ , FAB  $15.4 \pm 2.0$ ), all four cognitive scores were lower in SMON patients (MMSE  $26.8 \pm 3.8$ , HDS-R  $27.3 \pm 3.8$ , MoCA  $21.9 \pm 5.6$ , FAB  $14.4 \pm 3.3$ ), but not significantly. All four scores in both groups were within the normal range (Fig. 1).

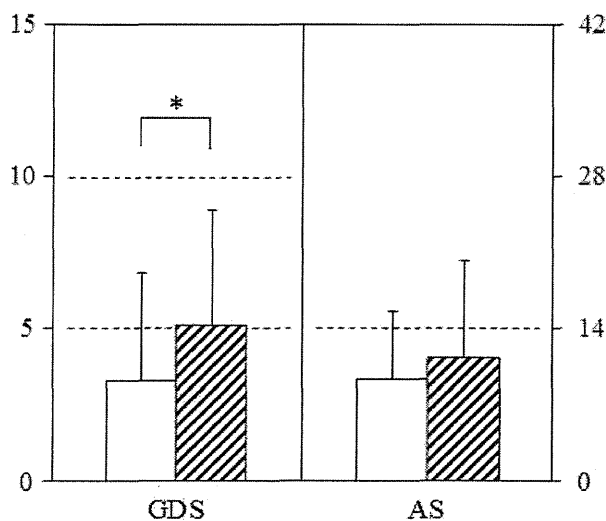
As for the affective scores, GDS scores were significantly higher in SMON patients (SMON  $5.1 \pm 3.8$ , normal controls  $3.3 \pm 3.5$ ;  $*P < 0.05$ ). In contrast, AS scores did not differ significantly between SMON patients and normal controls (SMON  $11.3 \pm 8.9$ , normal controls  $9.3 \pm 6.3$ ; Fig. 2).

**Touch-panel test.** Compared with normal controls, SMON patients required a longer period of time to complete the flipping cards game with a significant increase in SMON patients with severe visual disturbance (normal controls  $22.8 \pm 14.5$  s; SMON with no to moderate visual disturbance  $30.7 \pm 21.6$  s; SMON with severe visual disturbance:  $55.3 \pm 22.2$  s,  $*P < 0.05$ ; SMON with no to moderate visual disturbance vs SMON with severe visual disturbance,  $**P < 0.01$ ; normal controls vs SMON with severe visual disturbance; Fig. 3; leftmost columns).

There were no significant differences among normal controls and the two SMON subgroups in the finding mistakes



**Figure 1** Scores of standard cognitive function tests. Mini-Mental State Examination (MMSE), Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R), Montreal cognitive assessment (MoCA), and Frontal Assessment Battery (FAB) comparing normal controls (open bars) and subacute myelo-optico neuropathy patients (striped bars). Cut-off scores are shown as dotted lines. Note all four cognitive scores were within a normal range in subacute myelo-optico neuropathy patients, similar to the normal controls.



**Figure 2** Scores of affective function tests, 15-item Geriatric Depression Scale (GDS) and the Apathy Scale (AS), comparing normal controls (open bars) and subacute myelo-optico neuropathy patients (striped bars). Cut-off scores are shown as dotted lines. Note a significant increase in the GDS score of subacute myelo-optico neuropathy patients relative to the control, reaching the area of a depressive state (\**P* < 0.05 vs control).

game (normal controls  $60.8 \pm 35.6$  s; SMON with no to moderate visual disturbance  $60.7 \pm 37.9$  s; SMON with severe visual disturbance  $84.8 \pm 40.7$  s; Fig. 3, second columns from the left).

Compared with normal controls, only SMON patients with no to moderate visual disturbance required a significantly longer time for the arranging pictures game (normal controls  $23.9 \pm 17.5$  s; SMON with no to moderate visual

disturbance  $34.4 \pm 27.1$  s; SMON with severe visual disturbance  $33.7 \pm 10.7$  s; \**P* < 0.05, normal controls vs SMON with no to moderate visual disturbance; Fig. 3, third columns from the left).

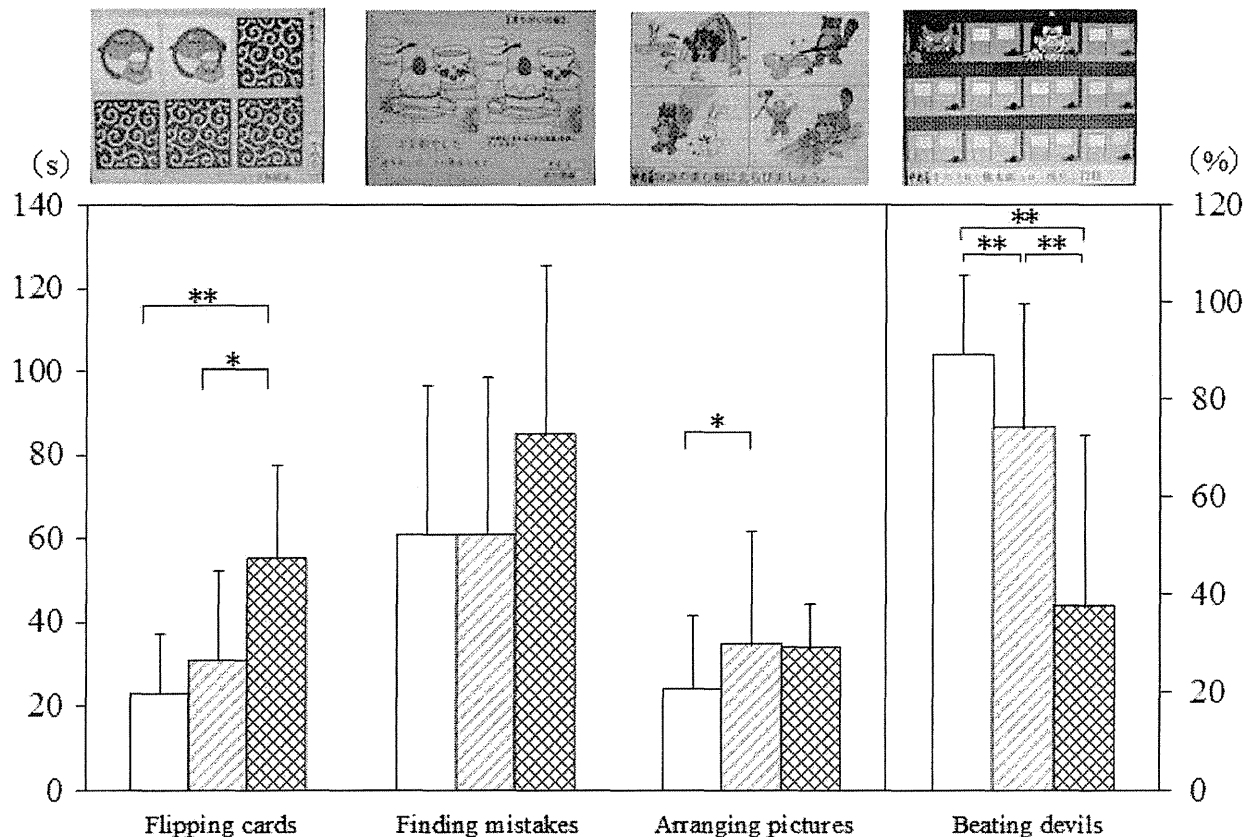
There was a significant decrease in accuracy of the beating devils game by the two SMON subgroups (normal controls  $89.3 \pm 16.2\%$ ; SMON with no to moderate visual disturbance  $74.0 \pm 25.5\%$ ; SMON with severe visual disturbance  $37.4 \pm 35.2\%$ ; \*\**P* < 0.01, among all groups; Fig. 3, right-most columns).

**ADL.** AD Cooperative Study – ADL scores consist of basic and instrumental ADL items (10 items each). Although both ADL items’ scores tended to be lower in SMON patients than in normal controls, especially instrumental ADL items scores, the decrease was not significant (basic ADL: normal controls  $15.0 \pm 0.0$ , SMON  $13.9 \pm 1.9$ ; instrumental ADL: normal controls  $11.9 \pm 2.1$ , SMON  $9.9 \pm 4.8$ ; Fig. 4).

**Vascular endothelial function.** Both RHI and AI did not show significant differences between normal controls and SMON patients (RHI: normal controls  $2.3 \pm 0.6$ , SMON  $1.9 \pm 0.7$ ; AI: normal controls  $34.8 \pm 18.4$ , SMON  $25.7 \pm 18.3$ ; Fig. 5).

**Discussion**

The present study showed the preservation of four standard cognitive measurements in SMON patients within a normal limit (Fig. 1). In contrast, SMON patients showed a significant increase in GDS compared with normal controls, although still within the cut-off point of depressive tendency, similar to AS (Fig. 2). Severe visual disability might be related to the longer duration of the flipping cards game and the lower accuracy of the beating devils game (Fig. 3, both ends). However, the significant extension in time



**Figure 3** Scores of the touch-panel screening tests (flipping cards game, finding mistakes game, arranging pictures game, beating devils game), comparing normal controls (open bars) and subacute myelo-optic neuropathy patients with no to moderate visual disturbance (gray-striped bars) and with severe visual disturbance (black-striped bars). Examples of each touch screen are shown above the graph. Note the significant extension of time required for the flipping cards and arranging pictures game in subacute myelo-optic neuropathy patients, and low accuracy in the beating devils game (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ).

required to arrange pictures could be directly related to the decreased cognitive function in SMON patients (Fig. 3, third column from the left).

Although a previous report showed the lower prevalence of dementia in SMON patients<sup>7</sup> compared with the average data in Japanese people,<sup>22</sup> another report showed a mild cognitive impairment in SMON patients with abnormal P300 of event-related potentials.<sup>8</sup> Clioquinol might be associated with AD<sup>24</sup> in relation to heavy metals,<sup>25</sup> oxygen radicals<sup>26</sup> and vitamin B<sub>12</sub> abnormalities,<sup>27</sup> but our present data showed no significant cognitive decline in SMON patients aged an average of 75.5 years in standard cognitive function measurements (Fig. 1). We previously reported cognitive assessment data using touch-panel tests in patients with ischemic stroke,<sup>10</sup> Parkinson's disease<sup>11</sup> and amyotrophic lateral sclerosis,<sup>12</sup> and showed the possibility of using these to make a sensitive cognitive assessment of these diseases. Touch-panel tests might be similarly sensitive for SMON patients with no effect by visual disturbance (Fig. 3, third column from the left).

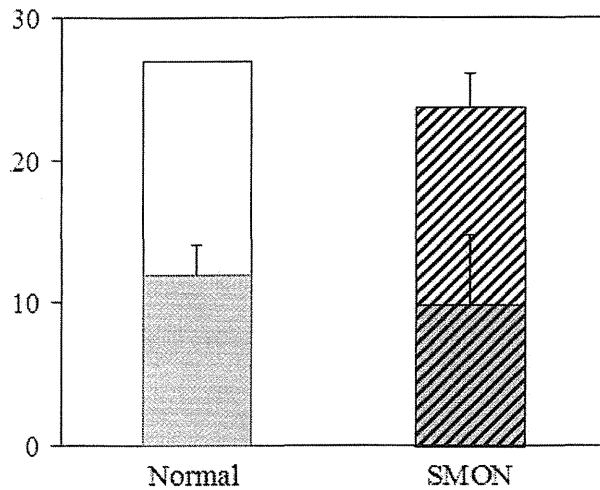
A previous report showed that the prevalence of a major depressive disorder in SMON patients was sevenfold higher

than age-matched healthy controls.<sup>9</sup> Other studies also showed anxiety, impatience, depressed mood, strong resentment, hostility and confused feelings in SMON patients.<sup>28,29</sup> A significant increase in GDS in the present study (Fig. 2) could be correlated to the symptoms shown in previous studies, probably as an iatrogenic drug-induced disease.

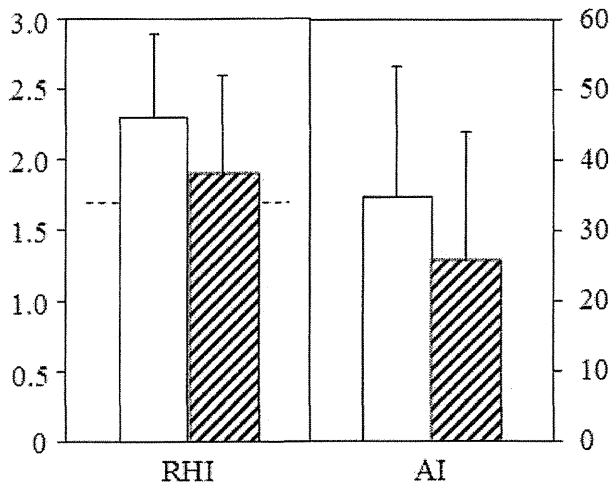
SMON patients undergoing continuous medical examination were younger, and the mean Barthel Index scores were significantly better than those without continuous medical examination.<sup>30</sup> The present study included SMON patients who received an annual health checkup, resulting in an insignificant decline of ADL (Fig. 4).

The present study also showed a decreasing tendency in vascular endothelial functions in SMON patients, as detected by RHI and AI (Fig. 5). Although the difference was not significant, their previous intake of clioquinol could affect vascular endothelial function by an oxidative mechanism.<sup>26</sup>

In conclusion, the present SMON patients showed an essentially normal cognitive function using standard cognitive assessments, although the touch-panel tests detected cognitive declines in SMON patients. SMON patients pre-



**Figure 4** Scores of basic (white bars) and instrumental (gray bars) items in activities of daily living, comparing normal controls (left) and subacute myelo-optic neuropathy patients (right, striped bars). Note small, but insignificant, decreases in subacute myelo-optic neuropathy patients.



**Figure 5** Values of reactive hyperemia index (RHI) and the augmentation index (AI) measured by Endo-PAT2000, comparing normal controls (open bars) and subacute myelo-optic neuropathy patients (striped bars). Cut-off value of RHI is shown as a dotted line. Note small, insignificant decreases in SMON patients, but above cut-off scores.

sented a higher depression score without evident apathy or vascular endothelial dysfunction.

## Acknowledgments

This study was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) 21390267 from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of Japan, and by grants (Sobue G, Nishizawa M, Sasaki H, Mizusawa H and

Nakano I) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. We are grateful to S Kametaka, M Muraoka and Y Yabunaka for their technical assistance. The authors declare no conflict of interest.

## References

- Baumgartner G, Gaweil MJ, Kaeser HE *et al.* Neurotoxicity of halogenated hydroxyquinolines: clinical analysis of cases reported outside Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1979; **42**: 1073–83.
- Nakae K, Yamamoto S, Igata A. Subacute myelo-optic-neuropathy (S.M.O.N.) in Japan. A community survey. *Lancet* 1971; **2** (7723): 510–12.
- Nakae K, Yamamoto S, Shigematsu I, Kono R. Relation between subacute myelo-optic neuropathy (S.M.O.N.) and clioquinol: nationwide survey. *Lancet* 1973; **1** (7796): 171–3.
- Ceccom J, Cosledan F, Halley H, Frances B, Lassalle JM, Meunier B. Copper chelator induced efficient episodic memory recovery in a non-transgenic Alzheimer's mouse model. *PLoS ONE* 2012; **7** (8): e43105.
- Barcia E, Salama A, Fernandez-Carballido A, Negro S. Protective effects of clioquinol on human neuronal-like cells: a new formulation of clioquinol-loaded PLGA microspheres for Alzheimer's disease. *J. Drug Target.* 2011; **19**: 637–46.
- Price KA, Crouch PJ, White AR. Therapeutic treatment of Alzheimer's disease using metal complexing agents. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* 2007; **2**: 180–7.
- Konagaya M, Matsumoto A, Takase S *et al.* Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optic-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J. Neurol. Sci.* 2004; **218** (1–2): 85–90.
- Ikeda T, Fukushima T, Sonoda K *et al.* Auditory and colored visual P300 in patients with sequelae of subacute myelo-optic-neuropathy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994; **91**: 265–74.
- Konishi T, Hayashi K, Hayashi M *et al.* Depression in patients with subacute myelo-optic-neuropathy (SMON). *Intern. Med.* 2008; **47**: 2127–31.
- Deguchi K, Kono S, Deguchi S *et al.* A novel useful tool of computerized touch panel-type screening test for evaluating cognitive function of chronic ischemic stroke patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; **22**: e197–e206.
- Deguchi K, Kurata T, Deguchi S *et al.* The efficacy of a novel computerized touch panel-type screening test to evaluate the cognitive function of patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Biomed. Eng.* 2013; **1**: 60–64.
- Morimoto N, Kurata T, Sato K, Ikeda Y, Sato S, Abe K. Frontal dysfunctions of ALS-PBP patients in relation to their bulbar symptoms and rCBF decline. *J. Neurol. Sci.* 2012; **319** (1–2): 96–101.
- Lau YS, Ling WC, Murugan D, Mustafa MR. Boldine ameliorates vascular oxidative stress and endothelial dysfunction: therapeutic implication for hypertension and diabetes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014; Epub ahead of print.
- Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev. Saúde Pública* 2006; **40**: 712–19.
- Kato S, Shimogaki H, Onodera A *et al.* Development of the revised version of Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R). *Jpn. Geriatr. Psychiatr. Med.* 1991; **2**: 1339–47.
- Waldron-Perrine B, Axelrod BN. Determining an appropriate cutting score for indication of impairment on the Montreal

- Cognitive Assessment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; **27**: 1189–94.
- 17 Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2004; **61**: 1104–7.
  - 18 Wada T, Ishino M, Sakagami T *et al.* Depression in Japanese community-dwelling elderly—prevalence and association with ADL and QOL. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2004; **39** (1): 15–23.
  - 19 Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1992; **4**: 134–9.
  - 20 Ordinance for Enforcement of Act on Welfare of Physically Disabled Persons 124 (2013).
  - 21 Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA *et al.* Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am. Heart J.* 2003; **146** (1): 168–74.
  - 22 Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2006; **101**: 545–8.
  - 23 Wilk G, Osmenda G, Matusik P *et al.* Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; **123**: 443–52.
  - 24 Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A *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.
  - 25 Wang T, Wang CY, Shan ZY, Teng WP, Wang ZY. Clioquinol reduces zinc accumulation in neuritic plaques and inhibits the amyloidogenic pathway in AbetaPP/PS1 transgenic mouse brain. *J. Alzheimers Dis.* 2012; **29**: 549–59.
  - 26 Lu C, Guo Y, Yan J *et al.* Design, synthesis, and evaluation of multitarget-directed resveratrol derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.* 2013; **56**: 5843–59.
  - 27 Yassin MS, Ekblom J, Xilinas M, Gottfries CG, Orelund L. Changes in uptake of vitamin B(12) and trace metals in brains of mice treated with clioquinol. *J. Neurol. Sci.* 2000; **173** (1): 40–4.
  - 28 Hanakago R, Isa F, Nishimuta Y. Psychological, psychosomatic, and autonomic nervous study of SMON sequelae (SMON-koisyo no seishin-, shinshin-igaku- narabini jiritsu-shinkei-gakuteki-kento). Annual report of the Research Committee of SMON, the Ministry of Health and Welfare of Japan. 1992:172–6.
  - 29 Hoshigoe K, Hayabara T, Usuki T *et al.* The psychological properties of SMON patients studied by means of two questionnaires: the profile of mood states and the Stress Coping Scale (in Japanese). *Jpn. J. Psychosom. Med.* 1998; **38**: 433–41.
  - 30 Kamei T, Hashimoto S, Kawado M, Seko R, Ujihira T, Konagaya M. Change in activities of daily living, functional capacity, and life satisfaction in Japanese patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Epidemiol.* 2010; **20**: 433–8.