

運動機能におけるスモン後遺症の長期経過

寶珠山 稔 (名古屋大学 脳とこころの研究センター)

清水 英樹 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

上村 純一 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

星野 藍子 (名古屋大学大学院 医学系研究科・リハビリテーション療法学)

研究要旨

愛知県内で行われたスモン患者検診にて 2001～2016 年の 16 年間に蓄積された移動動作能力の推移から、スモン発症とその後の後遺症の長期経過を検討した。2001～2016 年における愛知県内のスモン患者検診で基本移動動作能力を測定したのべ 270 名のスモン患者を対象とした (男性 44 名、女性 236 名、平均年齢 71.6 ± 9.8 (SD) 歳)。基本移動動作能力を横移動、回転移動、10m 歩行、の 3 種類の水平移動動作について年齢 - 動作時間の関係を健常者群と比較した。スモン患者および健常者のいずれ群においても、年齢とともに動作時間の延長を認めた。59 歳までと 60 歳以上のスモン患者とで比較した場合、移動時間が健常者の +2SD 以内にある例数は、回転移動について 60 歳以上で有意に減少した (二乗検定)。スモン患者の水平移動動作能力では、回転動作における動作時間の延長が加齢による延長割合が大きく健常高齢者の加齢性変化と異なった推移を示した。動作によっては加齢変化以上に移動動作能力の低下を生じていることが示された。いずれの移動動作においても 60 歳以上の年齢で大きく動作時間が延長する例が増え、患者群内での個人差が年齢とともに大きくなっていった。転倒や骨折による随伴症状による運動障害の重畳とともに、キノホルムによる過去の神経障害が神経予備量を減らし、高齢での神経症状の負荷を生じている可能性が考えられた。また、60 歳以上では患者群の約 2 割は健常者群に近い (2SD 以内) 歩行移動動作時間を示した、歩行動作以外の評価がされることが少ない一般診療では高齢者におけるスモンやスモン後遺症の把握が難しくなっている一因となっている可能性も考えられた。

A. 研究目的

スモンの発症とその原因薬剤の発見から 40 余年が経過し、スモン患者の高齢化は進んでいる。我々は、スモン患者の歩行を含めた移動動作について 2001 年より継続して調査をしてきた。長期間を経過した高齢スモン患者では、転倒や骨折を生じると運動機能が著しく低下する¹⁾。そのため継続的に運動機能を計測しても、転倒・骨折例が含まれるとその評価は複雑となる。スモン患者であっても 1970 年以後はキノホルムの暴露は生じていないことから、薬剤の中止後現在に至るまでスモンの神経毒性プロセスが生じているとは

考えにくい。しかしながら、加齢性変化が生じていたとしても、諸症状に関するスモン患者の訴えは「年々悪化している」が大多数を占める印象である。

スモンの発症当時を知る医師や医療スタッフが稀となった現在、症状の悪化は患者の加齢性変化として扱われることが多く、スモンの後遺症と関連して考慮されることが難しい。また、スモン患者がスモンの後遺症と加齢変化とによって移動動作能力の低下を来している状況は、各地で実施されているスモン患者検診によっても報告されているものの^{1,2)}、有効な対策を講じることが簡単ではない。

本研究では、蓄積されたスモン患者の移動動作測定データと健常者との加齢性変化を比較し、“高齢者スモン患者の症状の加齢性変化”について解析した。

B. 研究方法

対象は愛知県において毎年実施されるスモン患者検診において、2001年から2016年の過去16年間に基本動作能力測定に参加したスモン患者延べ270名（男性44名、女性236名、平均年齢 71.6 ± 9.8 (SD) 歳、35~93歳）と各年代の健常対象者103名（男性15名、女性88名、平均年齢 60.2 ± 11.3 (SD) 歳、39~91歳）であった。

本研究で解析した基本移動動作は、左右それぞれの方向へ2ステップによる横移動、4ステップでの左回りおよび右回りでの回転移動、および10m歩行の3動作とした（図1）。各動作に要する時間（動作時間）を基本動作能力の指標とした。横移動と回転移動については左右方向あるいは左右の脚で行った動作所要時間を平均した。これらの動作は本研究グループが2001年測定開始時に選定した動作である²⁾。は脚の水平方向への開閉運動、は体軸の回転運動、は歩行動作（前後方向の動作）であった。

スモン患者および健常対照者についてそれぞれの動作時間の年齢との相関（Pearson correlation coefficient）、2群について3つの動作時間の年齢による変化の比較（二元配置（年齢、スモン）分散分析）を行った。また、動作時間が健常者の+2SD内にはいるスモン患者数を比較し、二乗検定により59歳以下と60歳以上の年齢で区切り比較した。

（倫理的配慮）

本研究は、名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委

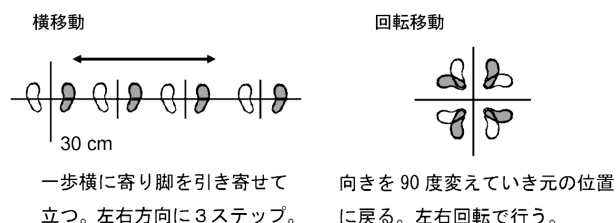


図1 基本移動動作。図に示す2つの運動のほか、直線10m歩行を加えた3つの移動運動について動作所要時間を計測した。

員会の審査と承認を得て実施した。スモンに関する調査研究として行われるスモン患者検診への参加者を対象に実施され、患者の検診への参加は自由意志によった。測定時には、個々の運動機能測定に際して各々参加の可否を確認して実施した。測定で得られたデータは患者番号で管理され連結可能匿名データとして管理された。連結名簿はデータ収集用の独立した電算機に収められ所属研究施設にて保管した。研究への参加確

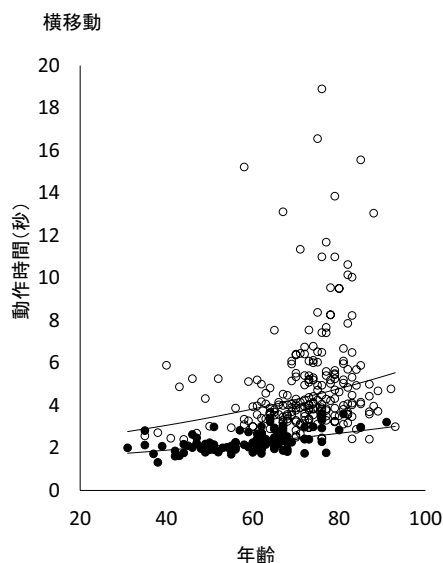


図2 年齢による横移動の動作時間の変化。スモン患者（○）と健常者（●）。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

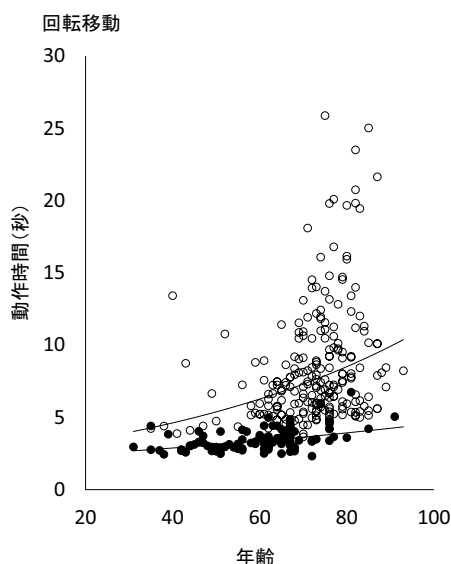


図3 年齢による回転移動の動作時間の変化。スモン患者（○）と健常者（●）。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

認、実施方法および試料の保管はヘルシンキ宣言に準拠する内容とした³⁾。

C. 研究結果

年齢と各動作時間との関係を図2~4に示す。患者および健常群のいずれにおいても全ての動作は年齢との相関を示した (Pearson correlation coefficient, 表1)。

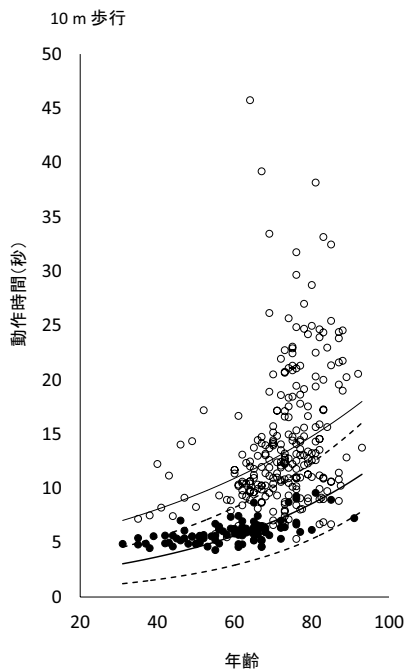


図4 年齢による10m歩行の動作時間の変化。スモン患者 (○) と健常者 (●)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者のそれぞれ相関曲線、点線は健常者の相関曲線の2SD値を示す。

表1 年齢と移動動作時間との相関

年齢との相関 (Pearson 相関係数)	スモン患者	健常者
横移動 r 値 (p 値)	0.328 (<0.00001)	0.581 (<0.00001)
回転移動 r 値 (p 値)	0.218 (0.00058)	0.523 (0.00058)
10m 歩行 r 値 (p 値)	0.313 (<0.00001)	0.451 (<0.00001)

患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較では、横移動 (F (345) = 62.2, p < 0.0001)、回転移動 (F (669) = 4428.5, p < 0.0001)、および 10m 歩行 (F (347) = 112.1, p < 0.0001) のいずれも患者群と健常者群に差が認められた。また、患者群 (F (206) = 26.7, p < 0.0001) および健常者群 (F (462) = 29.8, p < 0.0001) のいずれにおいても横移動と回転移動の年齢による変化には差が認められた。

また、動作時間が健常者の +2SD 内にはいるスモン患者数は、回転移動動作において 59 歳以下より 60 歳以上で有意に多かった (表2、二乗検定, p < 0.001)。

D. 考察

本研究結果は以下にまとめられる。1) スモン患者における移動動作能力は、年齢とともに延長する。2) 移動時間の年齢変化は患者群と健常者群ではいずれの動作でも差が認められた。3) 3つの移動動作では、回転移動動作時間が 60 歳以上で有意に延長していた。4) 更に動作時間と年齢の分布をみると、スモン患者は年齢が進むにつれて、どの移動動作時間でも顕著な延長例が増えていた。

スモン患者の動作時間は健常人より顕著に延長していることは、これまでの報告と同様である^{2,5-7)}。しかし、高齢になるにつれて、動作時間の延長の程度が大きい患者が顕著に増加し、グラフ上ではばらつきが大きくなって表示された。一方、スモン患者の中には健常人に近い値の動作時間の延長にとどまる例がいずれの年代でも認められ、その割合は、横移動と 10m 歩行では年齢による変化は有意ではなかった。すなわち、スモン患者における動作時間から見た運動能力は、高齢者ほど個人差が大きくなっていった。昨年度の報告で

表2 59歳以下と60歳以上における健常者の平均と+2SD, および+2SDとなる患者数 (n.s.: 有意差なし)

動作時間平均 (+2SD)	健常者		スモン患者				二乗検定による 59歳以下と 60歳以上の差
	59歳以下	60歳以上	59歳以下		60歳以上		
			+2SD以上	+2SD以内	+2SD以上	+2SD以内	
横移動	2.08 (2.77)	2.44 (3.34)	20	7	203	40	n.s.
回転移動	3.11 (4.08)	3.64 (5.21)	20	7	231	12	p < 0.001
10m 歩行	5.50 (6.85)	6.35 (8.56)	23	4	199	44	n.s.

は、スモン患者における運動能力の12年間の個人内変動では、前半の6年間では動作時間は経年により有意に延長したが、後半の6年間での動作時間の延長は有意ではない例があることを示された²⁾。高齢になっても運動機能が維持されている例は一定割合存在している本研究の結果と整合性があった。

回転移動動作については、他の移動動作とは異なった年齢変化が見られた。回転移動動作は、年齢とともに健常者との差が開き、健常者の値の+2SDにとどまるスモン患者数は高齢ほど少なくなっていた。回転移動動作は、健常者に見られる加齢による生理的な運動機能の衰えの推移以上にスモン患者では運動機能の衰えが加齢により進んでいることを示していた。我々のこれまでの結果でも、同じ水平方向の移動動作であっても、回転移動動作時間が横移動動作や10m歩行動作と異なって推移することは見出されており、回転移動動作の延長はスモン患者の転倒リスクと関連があることも示してきた^{2,6,7)}。スモン患者からは、屋内でも体幹を回旋して振り返る際に転倒したり、ふらついてしまったり、という訴えが頻繁であり、これらに対応する変化と考えられた。

スモン患者では高齢になるほど動作機能が低下している例が増え、その程度も大きいことはグラフからも明らかであり、異なった解析でも同様な傾向はこれまでも示されてきた²⁾。この理由として、移動動作が可能なスモン患者症例であってもその経過中に転倒による骨折を含めた外傷を経験しているため、二次的な機能障害の蓄積のための運動機能低下が進行したことは考えられる。一方、過去の限られた期間内の(1回の)原因暴露によっても、仮に二次的機能障害を生じる事象が生じなかったとしても、本研究で示されるような加齢による運動機能の推移となる可能性は考えうる。

健常者であっても加齢によって神経細胞数や機能的神経活動量は減少していき、この減少が一定以上になると神経機能障害があらわれるようになる。神経障害が生じる機能的神経活動量には閾値がありいわゆる神経予備量(neural reserve)が決定される⁴⁾。若年者ではneural reserveが多く、閾値以下の機能的神経単位の減少が単発性の外傷や疾患によって生じても、機能

障害が顕著ではないことがある。そのような例であっても加齢による機能的神経単位はどこかの年齢でその減少が閾値に達し、症状が出現する。原因となる外傷や疾患が治癒して長期間が経過していたとしても神経機能障害が神経予備量の減少として潜在していることに起因する。神経系は現在の治療によっても量的再生は乏しく、特に予備量の影響を受けやすい機能系である。

神経予備量の視点はスモンの後遺症とその経過を考える上で必要と考える。スモンではキノホルムの暴露によって一定量の機能的神経単位が減少したと考えられる。キノホルムによる機能的神経単位の減少は、服用の中止によってその後は生じなかったが、神経予備量は減少したままであった。加齢による機能的神経単位の生理的減少が健常者と同様に生じていくことで、機能的神経単位の減少が閾値を越え機能障害が生じる年齢は健常者よりも低く、同年齢で健常者との神経障害の量的程度を比較するとその程度はスモン患者で大きくなる。加齢による機能的神経単位の減少は持続するため、機能障害の程度は年齢とともに増加し、自覚的症狀も年齢とともに悪化する。スモンではこの神経予備量の減少による症状の出現に転倒ほかの二次的機能障害が加わるために、加齢による運動障害の悪化が更に顕著となるものと考えられた。

スモンの暴露とその後の長期間の経過、加齢が生じる神経機能単位の減少を考えると、本研究で示された高齢者スモン患者で見られる移動動作能力の低下と個人差は単純に「加齢のせい」とすることには問題が残る。スモン患者の神経予備量やキノホルム暴露時の機能的神経単位の減少量を計測することは困難であるために神経予備量を考慮した加齢による症状の推移は推測にとどまる。本研究を含めて、スモンのように特定期間内に機能的神経単位の減少が生じたと考えられる単一の疾患について長期間の追跡調査研究がなされていることは他に類を見ない。後遺症による二次的変化や機能障害が加わることを考慮した上で、神経予備量が加齢による変化とともに神経機能障害が生じていく経過を把握することが重要と考える。スモンで観察された変化は、他の外傷や疾患でも同様に生じているものと考えられる。加齢性変化によって現れたように見

える症状も過去の疾病履歴が原因となっている可能性があることを考えつつ、個別の疾患については詳細な検討が必要であろう。

我々はこれまでに、スモン患者の患者群としての推移、個人内での推移、そして本研究での健常者と対比した推移、を報告してきた。いずれも15年余のデータの蓄積によって明らかになってきたものであり、横断的研究では見えにくいスモン患者の側面であった。一方で、スモン患者の絶対数の減少とともに、スモン患者の検診への参加や運動機能測定が困難となる患者が増加しつつあり、今後のコホートの研究の課題は多い。

E. 結論

スモン患者の16年間の移動動作能力を観察し、健常者における推移との比較からその変化を解析した。スモン患者の運動機能は、高齢となるほど個人差が大きくなるものの、機能低下の度合いは、健常者とは異なって運動の種類によって差が認められた。加齢による神経機能の変化は当然考慮されるべきものの、過去の一定期間に生じたキノホルムによる神経予備量の減少が高齢での症状の発現や増悪を生じている病態は考慮されるものであった。患者数の減少によりコホートの観察が困難となりつつある中、得られた貴重な資料を基にして、後遺症に苦しむスモン患者の負担ができるだけ少なく機能を維持する方策を今後とも呈示していきたい。

I. 文献

- 1) 小長谷正明・他：平成23～25年度総合研究報告書，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，2014.
- 2) 寶珠山稔・他：スモンに関する調査研究班・平成23～27年度報告書.
- 3) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from:
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 4) Sorond FA, Cruz-Almeida Y, Clark DJ, Viswanathan A, Scherzer CR, De Jager P, Csiszar A, Laurienti PJ, Hausdorff JM, Chen WG, Ferrucci L,

Rosano C, Studenski SA, Black SE, Lipsitz LA. Aging, the Central Nervous System, and Mobility in Older Adults: Neural Mechanisms of Mobility Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 70 (12): 1526-1532, 2015.

- 5) 清水英樹・他：スモンの運動障害とその対策．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，スモンの過去・現在・未来 「平成14年度スモンの集い」から，pp. 52-63, 2004.
- 6) 美和千尋・他：スモン患者の基本移動動作 健常高齢者との比較，スモンに関する調査研究班・平成19年度報告書.
- 7) 杉村公也・他：スモン運動障害の経時的変化，スモンに関する調査研究班・平成17年度報告書.