

スモン患者における認知症

齋藤由扶子（国立病院機構東名古屋病院神経内科）

橋本 修二（藤田保健衛生大医学部衛生学講座）

川戸美由紀（藤田保健衛生大医学部衛生学講座）

坂井 研一（国立病院機構南岡山医療センター統括診療部）

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）

研究要旨

キノホルム中止後 45 年以上が経過し、スモン患者は高齢化し老年症候群である認知症の割合はスモン検診の現状調査個人票の結果において増加を認めている。かつてスモン患者には認知症は少ないと言われ、その原因の一つにキノホルムのアミロイド（以下 A と略す）凝集阻害効果が推測されていた。しかし最近のレビューではキノホルムの認知症に対する効果は否定されている。2012 年、スモン検診患者における認知症の有病率と背景疾患を全国調査し、次に現在のアルツハイマー病（以下 AD と略す）合併に過去のキノホルム内服量が影響しているかを、データベースを用いて解析した。結果は、認知症の有病率の推定値は、65 歳以上に限定すると 10.9%（7.9、13.8%）で、65 歳以上地域住民（15%）に比べて低値であった。しかし、対象が検診患者のみでスモン全体を反映せず過小評価の可能性がある。従って検診での有病率低値であることから、キノホルムの AD 発症予防効果は言及できなかった。次にキノホルム量と AD 発症との関連を検討した。最も重度であったときのスモン重症度はキノホルムの内服量によるとされている。そこで、データベースを用い「最も重度であった時のスモン症候の重症度」と現時点の AD 合併との関連を解析した。認知症 35 例のうち AD は 25 例、AD と血管性認知症の合併は 4 例であった。AD 合併と過去に最も重度であった時のスモンの重症度との関連性は、視力障害、歩行障害のいずれにおいても認められなかった。従って、現時点の AD 合併は、キノホルム内服量との関連はない、と推察した。

A 蓄積は AD 発症の 20 年前から起こり、AD 発症後に A を除いても認知症の進行は抑えられないとされる。45 年以上前に長期にわたってキノホルムを内服したスモン患者における認知症の合併、背景疾患が、地域高齢者と異なるかどうか全容は明らかではなく、今後も注意深い観察が必要であろう。

A. 研究目的

スモンは整腸剤キノホルムによる薬害であり、視力障害や、下肢の異常感覚・疼痛・深部覚障害を伴う歩行障害を呈す疾患である。1960 年代に日本で多発し最大 12000 人に達したといわれるが、キノホルムが使用禁止となった 1970 年以降は患者発生はなくなった¹⁾。

その後約 45 年以上が経過したが、スモン患者にお

いて認知症の合併を調査する意義は、次の 2 点であろう。一つは、一般に認知症は、年齢とともに増加することが知られており、スモン検診受診者は年々高齢化し、認知症有病率は増加している。スモン患者における認知症の診断は、患者の現状と問題把握に必要である。もう一つは、キノホルムとアルツハイマー病（以下 AD と略す）発症との関連を調査することである。

2003年、キノホルムは、キレート作用で銅、亜鉛を除去するため、ADの発症に関わるアミロイド(以下A)を分解し、有望なAD治療薬²⁾になりうるとして注目された。しかしキノホルムの神経毒性を考慮すると安易な使用は問題であった。結局2014年のシステマティック・レビューではキノホルムは認知機能改善効果も安全性もないと結論された³⁾。

AD治療として、キノホルムのほかにもA標的病態修飾薬の試験が多数行われたが、2016年2月の時点で承認を得た薬剤はない⁴⁾。この原因としADは認知症発症の20年前からA蓄積が始まっている⁵⁾とされ、ADと診断された時点からの治療では遅すぎて効果がないのではないかと推測された。

では、45年以上前に投与されたキノホルムは認知症予防に関与したのであろうか。1999年の全国検診ではスモン患者には認知症は少ないとされた⁶⁾が、悉皆調査やAD診断は行われていない。そこで、全国のスモン検診患者における認知症の有病率とその背景疾患を明らかにするために2012年に、MMSEにてスクリーニングを行い(1次調査)、2013年に、認知症を疑われた患者に対して2次調査で認知症とAD等の背景疾患の診断を試みた。

つぎにAD発症と過去のキノホルム内服量との関連を検討するために、データベースからAD患者と非認知症患者を抽出し、キノホルム量の代替として、過去のスモンの重症度(歩行障害と視力障害)を用い、その関連性の有無を検討した。

B. 研究方法

対象

2012年全国46地区でスモン検診に参加した730例のうち、MMSE施行の同意を得た例が679例で、このうち検査不能が19例、途中で検査拒否3例、全盲などのため、答えられる範囲の点数が29点以下、かつ結果が23以下となる患者(判定不可)が10例あった。対象はこれらを除いた647例(男性195例、女性452例、平均年齢は77.9歳)であった。この内65歳以上は594例であった。

1) 認知症有病率の推定

1次調査(認知症のスクリーニング)として2012年のスモン検診時にMMSEを施行した。検診は各都道府県46地区で行われた。MMSEのカットオフを23/24とした。2次調査(認知症の診断)はMMSE23点以下の患者に対して2013年に次のように行った。まず2012年1次調査に従事した班員に対して、当該患者の追跡調査が可能か、認知症の診断をするのに適切な医師(診断医とする)は検診従事者か、あるいはかかりつけ医かを質問票で確認した。つぎに診断医に対して、認知症の有無とその背景疾患が何か、質問票を送付し回答を得た。質問票の内容:MMSEが23以下であった原因について以下3つの質問を行った。1. 認知症の有無;あり、なし、不明。2. なしの場合、次のいずれか;うつ病、薬物、アルコール多飲、一過性の意識障害、軽度認知障害MCI、その他自由記載。3. ありの場合、次のいずれか;アルツハイマー病、血管性認知症、その合併、レビー小体型認知症あるいは認知症を伴うパーキンソン病、前頭側頭型認知症、水頭症・脳腫瘍・慢性硬膜下血腫、進行性核上性麻痺あるいは大脳皮質基底核変性症、その他、診断不明。質問票には認知症および各疾患等の診断基準は明記しなかった。

1次調査と2次調査から認知症の有病率を推定した。

2) AD発症とスモン重症度との関連

2次調査でAD合併例を抽出した。過去のキノホルム内服量は不明であるが、キノホルムの内服量が多いほどスモンの重症度が重いことが知られているため、過去のスモン症候の重症度とAD合併との関連を解析した。AD合併群(29例)とMMSE24以上群(542例)、総数571例を対象として、AD合併と、過去にスモン症候の最も重度であった時の障害度との関連の有無についてカイ2乗検定で解析した。毎年の検診の「スモン現状調査個人票」質問項目に「スモン症候の最も重度であった時の状況」がある。「過去のスモンの重症度」は1994-1996年の検診データベースを使用した。歩行障害の程度は「不能」「要介助」を「重度」、「つかまり歩き」「松葉杖」「一本杖」「不安定独歩」「正常」を「軽度」とした。視力障害の程度は、「全盲」

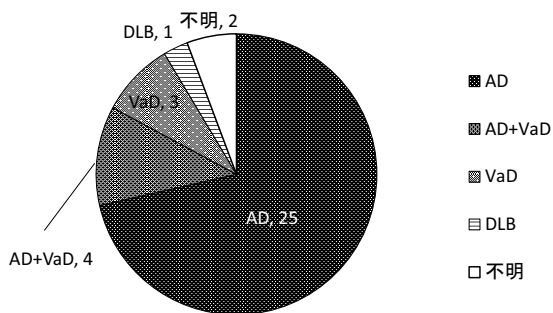


図 認知症の背景疾患(N=35)

ADアルツハイマー病、VaD血管性認知症、DLBレビー小体型認知症あるいは認知症を伴うパーキンソン病

「明暗のみ」「眼前手動弁」を「重度」、「眼前指数弁」「軽度低下」「ほとんど正常」を「軽度」とした。

(倫理面の配慮)

患者は、都道府県の番号と地域内の患者番号で識別され、毎年のデータを連結させることは可能であるが、個人の特定はできず個人情報保護されている。

毎年スモン検診患者に対して、スモン検診時に得られたデータは本人の同意のもとに、データベースに蓄積され、解析、研究に使用されることを説明している。本研究は使用に同意した患者のデータのみを使用した。同意の得られなかったデータはデータベースに蓄積されない。

本研究は国立病院機構東名古屋病院倫理委員会によって審査承認された。

C. 研究結果

1) 認知症の有病率の推定と背景疾患

1次調査でMMSE 23以下は105例であった。2次調査の回答は57例で、認知症ありは35例、なしは22例であった。認知症35例の年齢は83.7±6.7歳だった。

スモン検診患者における認知症の有病率は、1次調査の陽性割合105/647と2次調査の陽性割合35/57から推定し、9.9% (95%信頼区間: 7.3、12.7%)であった。対象647例のうち65歳以上は594例であったので、65歳以上に限ると有病率は10.9% (95%信頼区間: 7.9、13.8%)だった。認知症35例の背景疾患は、AD 25例 (71%)、ADと血管性認知症 (以下VaDと略す) 合併4例 (11%)、VaD 3例 (9%)、レビー小体型認知症あるいは認知症を伴うパーキンソン病

表 スモン障害が最も重度であった時点の重症度とアルツハイマー病合併との関連

	歩行障害との関連			視力障害との関連		
	AD(-)	AD(+)	合計	AD(-)	AD(+)	合計
軽度	108	7	115	248	14	262
重度	188	8	196	49	1	50
合計	296	15	311	297	15	312

カイ2乗検定p=0.43
スモンの状況が不明: 260

カイ2乗検定p=0.26
スモンの状況が不明: 259

AD(+):アルツハイマー病合併患者
AD(-):アルツハイマー病非合併患者
歩行障害軽度:「つかまり歩き」「松葉杖」「一本杖」「不安定独歩」「正常」を含む
歩行障害重度:「不能」「要介助」を含む
視力障害軽度:「眼前指数弁」「軽度低下」「ほとんど正常」を含む
視力障害重度:「全盲」「明暗のみ」「眼前手動弁」を含む

(DLBとした) 1例 (3%)、不明2例であった (図)。

2) スモン重症度とアルツハイマー病合併の関連

過去に最も障害が重症であった時のスモン症候の重症度と現時点のAD合併との関連について、カイ2乗検定を行った。対象とした571例中、データベースから過去のデータを得られたのは歩行障害は311例、視力障害は312例であった。そのうちAD合併は15例であった。カイ2乗検定の結果、AD合併の頻度は歩行障害の程度、視力障害の程度、それぞれと関連を認めなかった (表)。

D. 考察

スモン検診患者における認知症の有病率の推定値は9.9% (95%信頼区間: 7.3、12.7%)であった。65歳以上に限ると有病率は10.9% (95%信頼区間: 7.9、13.8%)で、65歳以上地域住民における認知症の有病率 (朝田の報告15%: 95%信頼区間12、17%)⁷⁾ に比べて有意に低値であった。

スモンは整腸剤キノホルムによる薬害である。それが判明した1970年に日本ではキノホルムは製造中止された。しかしその後キノホルムは銅、亜鉛のキレート作用があることから、ADの治療薬として期待された。日本からその危険性を警告したが、オーストラリアでAD患者を対象に二重盲検試験が行われた²⁾。しかし最近のシステマティック・レビューでは、キノホルムにはAD認知機能改善効果も安全性もないことが結論された³⁾。

もし仮にスモン患者全体でAD有病率が低値である

なら、AD 発症前のキノホルムの金属除去効果を一因として推測することになるが、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、対象が検診患者のみであるため、スモン全体を反映せず有病率が過小評価された可能性がある。2012 年、国によってスモンと認定され、薬害救済基金からの健康管理手当等受給者は 1855 例（平均 79.2 歳）⁸⁾であった。検診総数は 730 例（平均 78.0 歳）⁹⁾、そのうち MMSE を解析できたのは 647 例（平均 77.9 歳）であるので、結局 MMSE 検診率は 34.9% にすぎない。本研究対象者の平均年齢はスモン患者全体に比べて 1.3 歳若くなっている。また文献的にスモン検診患者群と未受診者群を比較すると、未受診者の方が視力、歩行能力とも重症であること⁹⁾や、アンケートによる認知機能評価 SMQ で受診者と未受診者を比較すると未受診者のほうが低いこと¹⁰⁾が報告されている。第二のバイアスは、1 次調査の認知症のスクリーニングに MMSE を用いたことによる。検診時に ADL や体調が悪い者、重度の認知症患者は MMSE ができないため、1 次調査の対象者から除かれ、有病率を下げた可能性がある。2012 年に九州地区のスモン検診で MMSE を受けなかった患者において、認知症の有無を「スモン現状調査個人票」の「認知症」から抽出したところ 13 例中 3 例であった¹¹⁾。疫学調査のスクリーニングは軽度から重度の認知症をいずれもひろく抽出できる複数の指標が必要であろう。以上から、本研究の認知症有病率はスモン全体より過小評価された可能性があり、1970 年前のキノホルムの作用がスモン患者の AD 発症を予防したとは結論できない。

認知症 35 例の背景疾患は、AD 71%、AD と VaD の合併 11%、VaD 9%、DLB 3%であった。朝田の報告⁷⁾では 65 歳以上住民の認知症の内訳は AD 67.6%、VaD 19.5%、DLB/PDD 4.3%であり、背景疾患の順位はほぼ同様であった。本研究は検診結果を用いた疫学調査であるため、患者と検者（医師）の負担軽減のために AD の診断基準を示さなかった。しかし、背景疾患における AD 頻度は従来の報告と差はなく、診断に大きなバイアスはないと考えた。

過去に最も重度であった時のスモンの重症度と AD 合併との関連性は、歩行障害、視力障害のいずれにお

いても認められなかった。内服したキノホルム量が多いほどスモンの障害は重かったことが知られており、障害の重さをキノホルム量と仮定すると、スモンの重症度に関連するキノホルム量の違いは、42 年後の AD 合併には関与しなかった。但し本解析では AD 例が 15 例と少数であったので、さらに多数例で再評価することが望ましい。

A 蓄積は AD 発症の 20 年以上前から起こり、A を除いても認知症の進行は抑えられないとされる。45 年以上前に長期にわたってキノホルムを内服したスモン患者において認知症の合併・背景疾患が、地域高齢者と異なるかどうか、今後も注意深い臨床観察が必要であろう。

E. 結論

2012 年スモン検診受診患者における認知症の有病率は 9.9%（65 歳以上では 10.9%）で 65 歳以上地域住民（15%）に比べて低値であった。ただし本研究では、対象が検診患者のみであり、スモン全体を反映せず過小評価の可能性はある。一方、現時点の AD 合併は、過去のスモン重症度に関連がないことから、過去に内服したキノホルム量とは関連はないと推察した。

謝辞

1 次調査にご協力いただきましたスモン班の先生方に深謝します。

2 次調査にご返答・ご協力いただきました下記の先生方（スモン検診の都道府県番号順。敬称略）に深謝します。

藤木直人、津坂和文、矢部一郎、松本昭久、高田博仁、千田圭二、大井清文、浜登文寿、大越教夫、上坂義和、朝比奈正人、小池亮子、新藤和雅、池田修一、中村昭則、犬塚貴、木村暁夫、溝口功一、北村聡児、渡辺正樹、堀木照美、久留聡、小長谷正明、廣田伸之、藤村晴俊、椿原彰夫、舟川格、上野聡、吉田宗平、坂井研一、鳥居剛、宮城順子、峠哲男、小橋研太、村上匡人、藤井直樹、楠 進、松尾秀徳、平野照之、大窪隆一

G. 研究発表

論文発表

スモン検診患者における認知症有病率 齋藤由扶子, 坂井研一, 小長谷正明 日本老年医学会雑誌 第53巻 第2号 2016

I. 文献

- 1) 小長谷正明：スモン キノホルム薬害と現状 BRAIN and NERVE 2015; 67: 49-62.
- 2) 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: 1685-1691
- 3) Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R: Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia (Intervention Review) The Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/O/index.html>) 2014
- 4) 鈴木一詩：アルツハイマー病治療薬治験の現状と展望. 医学のあゆみ. 2016 : 416-422
- 5) Sperling RA. et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011: 280-292
- 6) 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 : 122-124
- 7) 朝田隆：厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成23年度-平成24年度総合研究報告書. 2013.
- 8) 小長谷正明, 久留聡, 藤木直人, 千田圭二, 亀井聡, 祖父江元ほか：平成24年度検診からみたスモン患者の現況. 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24年度総括・分担研究報告書. 2013 : 23-26

- 9) 久留聡, 小長谷正明：スモン検診をうけていない患者への全国アンケート調査, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班・平成20~22年度総合研究報告書. 2011 : 55-57
- 10) 坂井研一：スモン患者の認知機能について. 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22年度ワークショップ報告書. 2011 : 33-38
- 11) 藤井直樹, 池亀亜里砂：スモン患者におけるMMSEを通じた認知機能の評価：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25年度総括・分担研究報告書. 2014 : 192-194