

スモン発症と運動機能後遺症の長期経過との関係

寶珠山 稔 (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)

五十嵐 剛 (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

愛知県内のスモン患者を対象にして 2001 年より蓄積された運動機能（移動動作機能）のデータから 2001 年～2003 年の当初 3 年間の参加者と直近 3 年間の参加者の測定結果から、キノホルム暴露時の年齢とその後の後遺症の関係を推定した。すなわち、暴露時の年齢に約 16 年の差がある場合における長期経過後の後遺症を比較した。2001 年～2019 年に愛知県にて実施、蓄積されているスモン患者検診にて、3 種類の移動動作（横移動、回転移動、10 m 歩行）について、2001 年～2003 年（前期群、67 名）と 2017 年～2019 年（後期群、36 名）の 60 歳以上の参加者について比較した。各移動動作の所要時間（秒）は、全参加者における平均で各被験者の数値を除いて標準化した。標準化した 3 移動動作の平均値をその被験者の移動動作指数とし、全年齢の参加者および年齢別の参加者を前期群と後期群との間で比較した（t-test）。全年齢における移動動作指数は、前期群（1.12（平均）±0.89（SD））および後期群（0.87±0.38）であり、前期群で移動動作に要する時間は有意に延長（ $p=0.028$ ）していた。年代別では 60 歳代（前期群：0.97±0.90、後期群：0.55±0.04、 $p=0.021$ ）、70 歳代（前期群：1.07±0.57、後期群：0.99±0.47、 $P=0.337$ ）、80 歳代（前期群：1.54±1.40、後期群：0.87±0.30、 $p=0.041$ ）となり、60 歳代と 80 歳代で有意な差が認められ、いずれも前期群で移動動作時間は延長していた。キノホルムによる薬害は 1950 年代～1970 年にかけて生じた。対象患者の暴露時期は一定していないが 1970 年以降の発症が無いことから、前期群と後期群とを同年齢で比較した場合、暴露年齢に平均 16 年の差があることとなる。仮に薬害が多数発生した 1967 年を目安とすると前期群および後期群での 80 歳代では暴露時の年齢がそれぞれ 45 歳～54 歳と 30 歳～39 歳程度、70 歳代ではそれぞれ 35 歳～44 歳と 20 歳～29 歳、60 歳代ではそれぞれ 25 歳～34 歳と 10 歳～19 歳となる。前期群と後期群では同年齢を比較していることから差のあった要因に加齢の影響は少ないと考えられる。スモンにおける移動動作能力に関する長期経過後の後遺症について、45 歳～54 歳時および 25 歳～34 歳時でのキノホルム暴露の既往は加齢の影響よりも有意に大きいことが示唆された。

A. 研究目的

本邦でのキノホルムの薬害は 1950 年代より認められるようになり、発生患者数は 1967 年にはピークとなった。1970 年夏にキノホルム販売が中止となり新たなスモン患者の発生はなくなった¹⁾。20 年にわたり

キノホルムはすべての年齢層に処方された。原因薬剤としてのキノホルムが同定され、新たな患者の発生がなくなってから 50 年が経とうとしている。スモン発症の急性期はもとよりスモンそのものを知る医療関係者が少なくなっていることに加え、スモン患者は高齢

化し多くの合併症や随伴症が重畳していることで、スモン患者の臨床像や身体的所見がわかりにくくなっている。またスモンの中心症状のひとつは末梢神経および脊髄での深部感覚障害であり、それ自体、神経疾患専門の医療従事者以外では目にする機会が少ない。患者の症状や障害が理解されにくい状況は珍しくない。加えて、高齢者の数と人口割合が増加した現在、重度の認知症や運動機能障害をもつ高齢者の数が増加し、高齢のスモン患者がその疾患や障害について特異的に認識される機会は相対的に少なくなっている現状がある。すなわち、スモン患者が重度の機能障害を有していても「高齢となればこの程度の障害を有する事例はほかにも多くある」「年齢に比較して機能は保たれているのではないか」といった認識がされてしまう場合がある。あらためて記述するまでもなく、スモンの問題は発症の後50年、現在に至るまで後遺症や随伴症、合併症をもたざるをえない状況であったことである。機能障害の視点から見ても、加齢のために高齢となっ

てはじめて顕在化してきた機能障害とは本質的に異なる。

本研究の目的は、キノホルムの薬害暴露がその後の長期間にわたる後遺症にどのように影響しているか蓄積された運動機能データから明らかにする。スモンの運動機能障害が、加齢による機能低下とは異なり、ある時期に生じた神経障害が高齢となった時点でさらに機能障害に修飾を加えることを明らかにすることでスモン患者とその障害の理解のために有用な知見を提供することである。

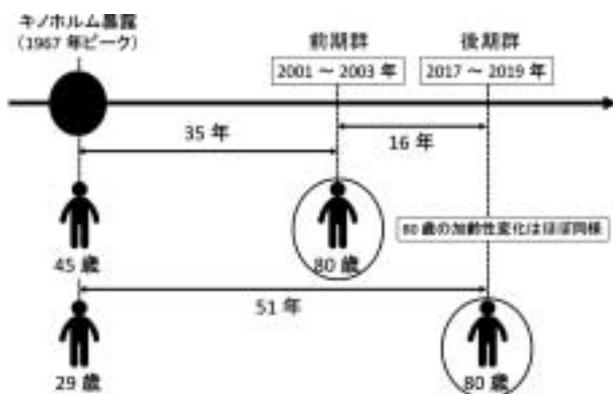


図1 本研究でのスモン患者の群分けとキノホルム暴露との時間関係。暴露年齢や経過年数は、キノホルム薬害の時期からの概要で個々の患者の数値ではない。

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2019年の過去19年間に基本動作能力測定に参加したスモン患者のうち、2001年～2003年（前期群、67名）と2017年～2019年（後期群、36名）の60歳以上の参加者について比較した（図1）。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種類5動作とした（図2）。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²⁾。各移動動作の所要時間（秒）は、全参加者における平均で各被験者の数値を除いて標準化した。標準化した3移動動作の平均値をその被験者の移動動作指数とし、全年齢の参加者および年齢別の参加者を前期群と後期群との間で比較した。比較にはt-test、多重比較はBonferroni-Dun's testを用い、有意水準を0.05とした。（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。研究への参加確認、実施方法および試料の保管はヘルシンキ宣言に準

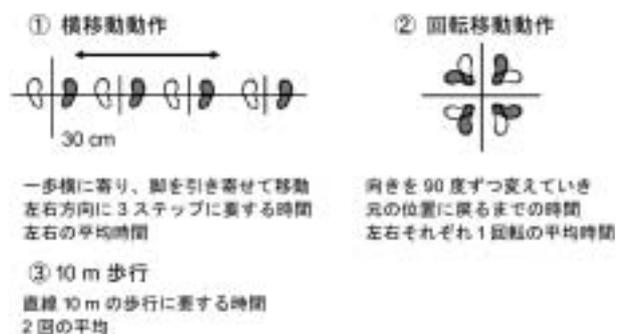


図2 本研究で計測した移動動作。それぞれの動作時間は左右あるいは2回の試行を平均し、全患者データの平均値で除すことで標準化した。さらに3つの動作時間を平均することで各患者の移動動作指数とした。

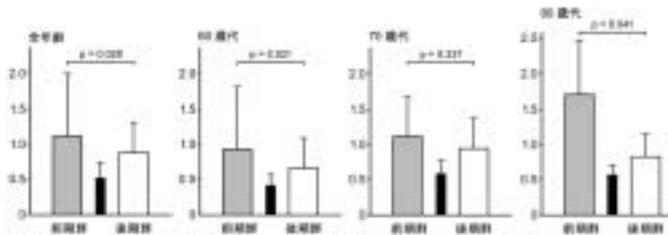


図3 全年齢および各年齢層における移動動作指数と標準偏差。健常者の値をグラフ中央に黒で示す。前期群と比較して、どの動作も後期群で平均動作時間が延長し、全年齢、60歳代および80歳代にて有意差を認めた (t-test, Bonferroni-Dun's test)。

扱する内容とした³⁾。

C. 研究結果

全年齢における移動動作指数は、前期群 (1.12 (平均) ± 0.89 (SD)) および後期群 (0.87 ± 0.38) であり、前期群で移動動作に要する時間は有意に延長 (p = 0.028) していた (図2)。年代別では60歳代 (前期群: 0.97 ± 0.90、後期群: 0.55 ± 0.04、p = 0.021)、70歳代 (前期群: 1.07 ± 0.57、後期群: 0.99 ± 0.47、P = 0.337)、80歳代 (前期群: 1.54 ± 1.40、後期群: 0.87 ± 0.30、p = 0.041) となり、60歳代と80歳代で有意な差が認められ、いずれも前期群で移動動作時間は延長していた (図3)。また、神経疾患を有しない健常者の移動動作時間もスモン患者の値に対する比率で示した (図3)。スモン患者の動作時間はいずれの年齢においても健常者とは有意な差をもって延長していた (p < 0.001)。

D. 考察

キノホルムによる薬害は1950年代～1970年にかけて生じた。対象患者の暴露時期は一定していないが1970年以降の発症が無いことから、前期群と後期群とを同年齢で比較した場合、暴露年齢に平均16年の差がある。仮に薬害が多数発生した1967年を目安とすると前期群および後期群での80歳代では暴露時の年齢がそれぞれ45歳～54歳と30歳～39歳程度、70歳代ではそれぞれ35歳～44歳と20歳～29歳、60歳代ではそれぞれ25歳～34歳と10歳～19歳となる。

前期群と後期群では同年齢を比較していることから差のあった要因に加齢の影響は少ないと考え、患者全体では、直近3年間の患者は16年前の同年代の

患者より運動機能は保たれている、と考えられる。可能性のある理由のひとつとして、いわゆる世代による一般的な健康状態の差、は考慮しなくてはならない。2003年時点での平均寿命は男性78.64歳、女性85.59歳であり、2018年ではそれぞれ81.25歳、87.32歳といずれも延長している。栄養状態や住環境の差により体力や身体機能について後期群のほうが総じて高い状態にあることは推察される。長期間における機能改善あるいは機能代償が生じている可能性は否定できない。スモンは一時期に生じた薬剤性神経障害であり、失われた神経細胞についての再生は認められていない。しかし、薬剤暴露直後には歩行不能であった患者の割合は10数年の経過により減少していたとされる¹⁾。スモンそのものの回復があったかどうかは疑わしいものの、長期間における機能的な代償の獲得により、同じ年齢を比較すると長く後遺症を経過した後年になるほど運動機能が高くなっている可能性がある。

しかし、世代 (時代) による差や16年間に機能的代償が生じたものであれば、前期群と後期群での各年齢層で同じような変化が見られるものと考えられる。しかし、前期群と後期群では、60歳代と80歳代には有意な差があったものの、70歳代では、差が認められなかった。このことは各年齢層に16年間が同じように作用したわけではないことを示唆している。60歳代については、後期群の60歳代はキノホルム暴露時の年齢が最も低く、キノホルム暴露時に18歳以下であった若年スモン患者が含まれている可能性がある。若年スモン患者は、成人スモン患者に比較して感覚障害の症状が軽いとされており、運動機能についてはその影響が加わっている可能性がある。10歳～19歳における体内の代謝は、ヒトの一生の中でも最も高いレベルにあり⁴⁾、キノホルムに対する臓器部位による感受性の差と併せて、異なった機能障害の病理が考慮されよう¹⁾。前期群および後期群での80歳は、キノホルム暴露がそれぞれ45～54歳、30～39歳である。10歳～19歳時のキノホルムの暴露と同様、体内でのキノホルムの代謝の暴露時年齢差の可能性はあるが、30歳～60歳での基礎代謝に顕著な差はない⁴⁾。前期群は50歳からの30年間、後期群は30歳代からの50年間の変化を見ていることとなる。発症後に後遺症をもつ

て生活する期間に社会的活動が盛んとなる 30 歳～40 歳過ぎかどうか、にも差がある。

また、暴露時の年齢は神経機能予備力 (neural reserve) がキノホルム暴露によってどれだけ減少したか、も患者が高齢となって機能障害の程度が増加する重要な要因である。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、この現象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、neural reserve が無くなった時点で発症する⁹⁾。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、機能障害が顕著ではないことがある。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である。我々は 2017 年度の報告でスモン患者の neural reserve について論じたが、本研究の結果から推察すると、キノホルムの暴露によって減少した機能的神経単位の量や全体に対する割合は暴露時の年齢によって差があるのかもしれない。

E. 結論

本研究で明らかになったように、キノホルムによる薬害暴露は歴史的にも各患者の個人歴においても一時期であったことから、暴露を受けた各年齢層の生活環境、年齢による薬剤感受性や社会生活によってその後遺症の経過に差が生じたものと考えられた。本研究によって何が影響したかについて明らかにされるものではないが、スモン患者の運動機能に関する後遺症は暴露時の年齢とその後の時間経過によって影響を受けている。長期間にわたるスモンの後遺症は、いわゆる加齢変化と呼ばれる「加齢による一定の経年変化」ではなく、暴露時の年齢要因とその後の生活活動要因の蓄積が高齢期にも影響をして全体の後遺症となっている、考えられ、健常高齢者にみられる加齢による機能低下とは異なる。

I. 文献

- 1) 小長谷正明：スモン．キノホルム薬害と現状．
BRAIN NERVE, 67 (1) : 49-62, 2015.
- 2) 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．

- 3) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from:
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 4) 厚生労働省．参照体重における基礎代謝量表．日本人の食事摂取基準策定検討会報告書 2015 年版，2015 年．
- 5) 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.