

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

# スモンに関する調査研究

平成26～28年度総合研究報告書

研究代表者 小長谷 正明 (国立病院機構鈴鹿病院)

平成29 (2017) 年3月

# 目 次

． 総合研究報告 スモンに関する調査研究	研究代表者 小長谷正明	5
． 主要研究報告		
1． 医学的研究	久留 聡	39
2． スモン後遺症とリハビリテーション	寶珠山 稔	42
3． スモン患者における認知症	齋藤由扶子 他	50
4． スモン患者の抑うつの研究	小西 哲郎	55
5． スモン患者の療養について（3年間の研究から）	坂井 研一	60
6． 3年間の介護福祉サービスに関わる研究	田中千枝子	64
7． キノホルムの神経毒性	勝山 真人	75
． 研究成果の刊行に関する一覧表		83
． 研究成果の刊行物・別刷		91

**厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
総合研究報告  
スモンに関する調査研究**

研究代表者 小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院)

研究要旨

平成 26 年度、27 年度、28 年度のデータ解析に同意した検診受診者数は、642 例、660 例、620 例で、実人数として 665 人であり、平成 26 年度当初の健康管理手当て受給者数 1639 人の 54.4%となる。検診結果の動向から、スモン患者の現状は次のように要約された。

高齢化と併発症の増加・累積による身体状況の悪化。

身体状況の悪化による、日常生活動作および介護度の重症化。

長期入院・入所と一人暮らしの増加。

介護度は高まった一方で、介護に関する不安は減少しつつある。

1977～2012 年度データに 2013 年度以降の 3 年間のデータを追加して更新し、データベース全体では延べ人数 31,001 人と実人数 3,819 人となった。

検診及び、データベースの検討より、フレイルと判定された患者群に予後不良が多かった。スモン患者は垂直方向の筋力低下以外に、水平方向でも回転動作の時間延長が認められた。スモン患者の前向き検討でパーキンソン病発症率の上昇が見られた。認知症患者は増加傾向にあるが、抑うつ患者では減少傾向が見られた。また、スモンによる慢性疼痛患者では、前部帯状回の活動が他皮質と連関をせず自律的に活動していることが示唆された。

在宅スモン患者の主介護者は 10 年間にフォーマル支援者が 12 から 30%に増加し、介護保険利用者の在宅率は 7 割であった。制度的利用抑制に結びつかないように、個別の事情に合わせたサービス供給体制の検討およびケアコーディネーションを行う必要がある。

全国の保健所 551 箇所に管内のスモン患者の有無と、取り組みについてアンケート調査した。回答率 50.7%で、115 箇所が取り組みに前向きであったが、実施段階では断るところが大部分であった。スモン患者へ医療や介護、福祉サービスの提供事業所を対象にサービス提供の内容と問題点を調査した。その内容より、福祉サービス提供事業者従業員に対するスモンへの啓発が必要と考えられた。

熊本震災では、班員により迅速に安否が確認され、1 名が避難中に死亡した。大規模災害の想定では、地域保健所との連携、福祉避難所の設置と周知が重要である。

スモン患者の発病前から現在に至るまでの、ライフストーリーのインタビューを行い、かつて伝染病が疑われた薬害被害者であることが、深く影響を残していることが明らかになった。

キノホルムの神経毒性については、細胞死関連蛋白の発現誘導、酸化ストレス、神経成長因子受容体の NGF による自己リン酸化反応を抑制の観点から検討し、それぞれに神経毒性

を確認した。それらの機序が、互いにどのような関係にあるのかが、今後の課題である。また、スモン患者と抗酸化酵素のNQ1遺伝子多型との相関についても研究を開始し、発症時の臨床症候と合わせて、詳細に検討する必要がある。

スモンの風化防止策として、患者・患者家族や行政関係者を対象とした『スモンの集い』を毎年行った。以下の成果物を作成し、スモン患者や関係機関に配布した。

- 『スモン患者さんのためのリハビリテーション、鍼、灸、マッサージ  
- 後遺症軽減のための留意点 - 』（平成 26 年度）
- 『よりよいメンタルヘルスに向けて』（平成 26 年度）
- 『市民公開講座『平成 26 年度スモンの集い：講演集』（平成 26 年度）
- 『スモンに関する調査研究班平成 26 年度ワークショップ報告書』（平成 26 年度）
- 『市民公開講座平成 27 年度スモンの集い：講演集』（平成 27 年度）
- 『スモン研究の回想』（平成 27 年度）
- 『福祉・介護職のための知っておきたいスモンの知識』（平成 28 年度）
- 『市民公開講座平成 28 年度スモンの集い：講演集』（平成 28 年度）
- 『スモンに関する調査研究班平成 28 年度ワークショップ報告書』（平成 28 年度）

#### 研究分担者

- 藤木 直人 国立病院機構北海道医療センター 神経内科医長
- 千田 圭二 国立病院機構岩手病院 院長
- 亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授
- 小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 准教授
- 小西 哲郎 京都地域医療学際研究所がくさい病院 院長
- 坂井 研一 国立病院機構南岡山医療センター統括診療部 神経内科医長
- 藤井 直樹 国立病院機構大牟田病院 院長
- 橋本 修二 藤田保健衛生大学医学部衛生学講座 教授
- 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科 教授
- 浅田留美子 大阪府健康医療部保健医療室地域保健課 参事
- 阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科 教授
- 池田 修一 信州大学医学部神経内科 教授（12/14 まで）  
信州大学医学部附属病院神経内科 特任教授（12/15 から）
- 犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科統御学講座神経内科・老年学分野 教授
- 上野 聡 奈良県立医科大学神経内科 教授
- 大井 清文 いわてリハビリテーションセンター センター長
- 大越 教夫 筑波技術大学 学長
- 大竹 敏之 東京都保健医療公社荏原病院神経内科 神経内科医長
- 大原 宰 北海道保健福祉部健康安全局地域保健課 医療参事
- 尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院臨床研究部 臨床研究部長
- 越智 博文 愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学 講師
- 勝山 真人 京都府立医科大学医学研究科 准教授（研究教授）
- 川井 元晴 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 准教授

菊地 修一 石川県健康福祉部 次長  
 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 教授  
 楠 進 近畿大学医学部神経内科 教授  
 久留 聡 国立病院機構鈴鹿病院神経内科 臨床研究部長  
 小池 亮子 国立病院機構西新潟中央病院臨床研究部 臨床研究部長  
 近藤 良伸 愛知県健康福祉部保健医療局健康対策課 健康対策課長  
 齋藤由扶子 国立病院機構東名古屋病院診療部 第二神経内科医長  
 佐伯 覚 産業医科大学医学部リハビリテーション医学 教授  
 嶋田 豊 富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 教授  
 下田光太郎 国立病院機構鳥取医療センター 院長  
 杉浦 嘉泰 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 准教授  
 杉本精一郎 国立病院機構宮崎東病院神経内科 神経内科部長  
 杉山 博 国立病院機構宇多野病院 院長  
 鈴木 義広 日本海総合病院神経内科 神経内科部長  
 高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授  
 高田 博仁 国立病院機構青森病院 副院長  
 高橋 美枝 高田会高知記念病院神経内科 神経内科部長  
 高橋 光彦 日本医療大学保健医療学部 教授  
 瀧山 嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域 教授  
 田中千枝子 日本福祉大学社会福祉学部 教授  
 津坂 和文 労働者健康安全機構釧路労災病院神経内科 神経内科部長  
 峠 哲男 香川大学医学部看護学科健康科学 教授  
 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 教授  
 豊島 至 国立病院機構あきた病院 副院長  
 鳥居 剛 国立病院機構呉医療センター神経内科 神経内科科長  
 中野 智 大阪市立総合医療センター神経内科 部長  
 中村 健 横浜市立大学医学部リハビリテーション科学 教授  
 長嶋 和明 群馬大学医学部附属病院脳神経内科 助教（9/1 から）  
 狭間 敬憲 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター神経内科 主任部長（12/31 まで）  
 国立病院機構大阪南医療センター神経内科 神経内科部長（1/1 から）  
 長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科 神経内科医長  
 花岡 拓哉 大分大学医学部神経内科学講座 講師  
 花山 耕三 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 教授  
 濱野 忠則 福井大学医学部附属病院神経内科 准教授  
 原 英夫 佐賀大学医学部内科学講座神経内科 教授  
 廣田 伸之 大津市民病院神経内科 診療部長  
 深尾 敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科 教授  
 藤村 晴俊 国立病院機構刀根山病院臨床研究部 臨床研究部長  
 舟川 格 国立病院機構兵庫中央病院 副院長  
 舟橋 龍秀 国立病院機構東尾張病院 院長

寶珠山 稔 名古屋大学脳とこころの研究センター 教授  
 牧岡 幸樹 群馬大学医学部附属病院脳神経内科 助教 (8/31 まで)  
 松尾 秀徳 国立病院機構長崎川棚医療センター 副院長  
 溝口 功一 国立病院機構静岡富士病院 院長  
 三ッ井貴夫 国立病院機構徳島病院臨床研究部 臨床研究部長  
 武藤多津郎 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学 教授  
 森田 光哉 自治医科大学医学部内科学講座神経内科部門 講師  
 森若 文雄 北祐会 北祐会神経内科病院 院長  
 矢部 一郎 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 准教授  
 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学 准教授  
 山田 敬一 名古屋市健康福祉局 参事  
 山中 義崇 千葉大学附属病院神経内科 特任教授  
 吉田 宗平 関西医療大学神経病研究センター保健医療学部 教授  
 里宇 明元 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授  
 鷲見 幸彦 国立長寿医療研究センター病院 副院長  
 研究協力者  
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科附属医学教育支援センター 特任教授  
 服部 直樹 豊田厚生病院神経内科 神経内科部長  
 平成 27 年度・研究分担者  
 朝比奈正人 千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座 特任教授  
 上坂 義和 虎の門病院神経内科 神経内科部長  
 松永 秀典 大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター精神科 主任部長  
 松原 悦朗 大分大学医学部神経内科学講座 教授  
 水落 和也 横浜市立大学附属病院リハビリテーション科 部長  
 諸富 伸夫 大阪府健康医療部保健医療室健康づくり課 課長  
 雪竹 基弘 地域医療機能推進機構佐賀中部病院神経内科 部長  
 平成 27 年度・研究協力者  
 本間 甲一 千葉県循環器病センター神経内科部長  
 平成 26 年度・研究分担者  
 粟井 是臣 北海道保健福祉部健康安全局 地域保健課長  
 鹿間 幸弘 山形県立河北病院神経内科 第二診療部長  
 蜂須賀研二 産業医科大学リハビリテーション医学 名誉教授  
 平田 宏之 名古屋市衛生研究所 所長  
 撫井 賀代 大阪府健康医療部保健医療室健康づくり課 課長

#### A. 研究目的

スモンは 1950 年代から 60 年代にかけて日本各地に多発した神経疾患であり、1970 年にキノホルムによる薬害と原因が確定した。その後、患者救済の恒久対策として、健康管理および医学的研究がなされている。

本症は視覚障害や下肢の感覚障害と運動障害を主症状とし、発症後 45 年以上経過した現在においてもこれらの症状は持続している。また高齢化と併発症により、患者の医学的、福祉的状況が悪化している。本研究では、全国のスモン患者の検診を行い、神経学および

全身的病態、療養や福祉サービス状況を把握し、対症療法の開発や療養状況の悪化予防、神経障害患者の予後を縦断的に検討し、その実態を明らかにし、薬害スモン患者の恒久対策の一環として寄与することを目的とする。各種啓発活動を行うとともに、キノホルムの神経毒性についても検討する。

## B. 研究方法

原則として各都道府県に一人以上配置された班員により、患者の検診を毎年行い、各地区及び全国のデータを集積・解析して、医学的・福祉的状况を把握し、対症療法の開発や療養状況の悪化予防や療養支援を行う。また、スモン患者に対する検診は過去30年以上にわたって行われており、これをデータベース化し、時系列的解析を行うことにより、障害者の身体的、機能的、福祉的予後を明らかにする。さらに、キノホルムの神経毒性についても基礎医学的な検討を行う。そのほか、各研究分担者が班の研究目的にそって、独自の方法で調査・研究を行う。

医療・福祉関係者に、スモンなどの難病、および薬害についての啓発を行うためのセミナーを、患者・家族も参加した形で開催する。また、研究成果に基づいた療養の指針などを、全スモン患者に配布する。

(倫理面の配慮)

検診にあたっては、事前に診療やインタビュー内容について十分なインフォームド・コンセントを行い、患者の同意を確認した上で、『スモン現状調査個人票』に記録する。『スモン現状調査個人票』は重要な個人情報であるので、関係者は知りえた情報の守秘義務を必ず遵守するように徹底し、個人情報を保護した。

情報は統計処理に用いるのみとし、個人が特定できるような形では公表しないとす。

## C. 研究結果

### 1. 検診

平成26年度、27年度、28年度のデータ解析に同意した検診受診者数は、642例、660例、620例で、実人数として665人である。この間の薬害被害者救済基金の受給者数は1639人、1529人、1424人で、平成26年度当初の健康管理手当受給者の54.4%となる。男女比

はそれぞれ185:457、186:474、174:446で、いずれの年度も女性が男性の約2.5倍となっている。

受診者の平均年齢は79.1歳、79.9歳、80.3歳であり、28年度は初めて80歳を超えた。85歳以上の患者が受診者全体に示す割合は、平成28年度は34.2%と、経年的に高齢化しており、百歳以上は3人であった。

平成28年度現在の視覚障害は、全盲、指数弁以下、新聞の大見出し程度がそれぞれ、1.2%、7.5%、32.7%であり、新聞の細かい字と正常は44.4%と14.3%であった。歩行障害は、不能、つかまり歩き以下、杖歩行がそれぞれ12.3%、24.8%、23.3%であり、かなり不安定独歩、やや不安定独歩、ふつうがそれぞれ8.7%、23.2%、7.9%であった。

中等度以上の障害は下肢筋力低下と痙縮でそれぞれ48.1%、25.4%であった。触覚と痛覚、振動覚障害の中等度以上の低下はそれぞれ46.7%、41.9%、73.2%であった。触覚過敏は13.2%、痛覚過敏は26.6%であった。異常感覚は中等度以上が71.7%にみられており、発症当初との比較では悪化、不変、軽減がそれぞれ16.3%、20.5%、63.1%であった。

自律神経症状では、皮膚温低下が71.7%、臥位血圧が収縮期160<拡張期95<の人が19.2%、尿失禁60.2%、大便失禁68.9%であった。胃腸障害は78.1%にあり、ひどく悩んでいるが19.7%、しばしば腹痛ありは4.1%であった。

身体的随伴症状は99.2%にみられており、高率なものは白内障63.4%（影響のあるもの14.1%）、高血圧55.4%（10.6%）、心疾患24.2%（6.2%）、脊椎疾患40.1%（11.6%）、四肢関節疾患36.4%（13.1%）であった。また、骨折は21.7%（5.7%）、脳血管障害12.9%（5.2%）、糖尿病14.9%（3.9%）、パーキンソン症状2.6%（1.5%）、悪性腫瘍10.4%（2.5%）であった。

精神徴候は57.9%にみられており、不安・焦燥27.5%（影響のあるもの6.4%）、心氣的13.3%（3.8%）、抑うつ17.4%（4.1%）、認知症14.3%（7.9%）である。

診察時の障害度は極めて重度5.6%、重度24.6%、中等度42.3%であり、障害要因はスモン20.3%、スモン+併発症69.1%、併発症2.8%、スモン+加齢7.8%である。Barthel Indexは20点以下8.7%、25~40点5.5%、45~55点7.3%、60~75点16.0%、80~90点

27.0%、95点 16.8%、100点 18.9%であった。

過去5年間の療養状況は、在宅70.4%、ときどき入院15.8%、長期入院または入所13.7%であった。介護保険は55.8%（346人）が申請し、自立0.6%、要支援1度9.0%、要支援2度22.1%、要介護1度13.7%、要介護2度20.6%、要介護3度13.1%、要介護4度11.6%、要介護5度6.4%であった。療養上の問題は、医学上83.0%、家族や介護52.2%、福祉サービス22.4%、住居経済20.3%であった。

各班員から担当する地区でのスモン患者の医療・福祉・療養状況が報告され、総じて、高齢化による医学的状況の悪化と介護福祉面などの療養支援の重要性が強調され、検診活動と同時に医療、リハビリ、介護相談が行われた。その際のアンケート調査では、医療機関の対応に問題がある、との回答が多く、特に医師など医療職のスモンについての理解度の低下に対する不満が多かった。また、検診に対しては「福祉サービスの相談」「併発症への対応」「精神的支援」を望まれていた。

## 2. データベース化

スモン患者検診データベースの追加・更新がなされた。この3年間では1988～2012年度データに、2013年度検診者683人、2014年度受診者642人、2015年度受診者660人を追加した。データベース全体では延べ人数31,001人と実人数3,819人となった。データベースを使って、スモン患者における満足度、認知症、パーキンソン病、フレイルなどの検討がなされた。

## 3. 医学的研究

スモンの後遺症や、高齢化に伴う臨床症状などが、多方面から検討された。

### A. 痛み

重篤なスモン後遺症である“痛み”については、寶珠山稔班員らは大脳機能構築の変化を、PAC法（Phase-amplitude coupling）を用いて感覚関連野の皮質活動を、スモン患者スモンの後遺症としての異常感覚や慢性痛によって生じている脳活動変化を可視化した。解析は、体性感覚皮質および痛み関連皮質である一次および二次体性感覚皮質、島皮質、前部帯状回、

後部頭頂皮質、および前頭前野背外側の各部について

- 帯域間のPAC値を計測し、慢性疼痛・感覚障害による皮質活動の変化の有無について観察した。その結果から、スモンによる慢性疼痛患者では、前部帯状回の活動が他皮質との連関をせず自律的に活動していることが示唆された。これらの結果は、自覚的症狀である慢性疼痛を数値化、可視化する上で有用な指標であり、患者の訴えの的確な把握に寄与するものと考えた。

廣田伸之班員らは、スモン長期経過例の神経伝導検査の異常所見を検討し、感覚障害の程度に比べ軽度であり解離がみられた。残存する感覚障害の責任部位としては、central distal axonopathyとしての感覚神経の中枢側の軸索遠位が想定された。

吉良潤一班員らは、スモン患者におけるニューロメーターを用いて感覚神経機能障害を定量的に評価し、スモン患者5名のうち4名で、感覚神経の電流知覚閾値の異常を認めた。現在自覚的な痛みのない者にも電流知覚閾値の異常を認めたことより、ニューロメーターはスモン患者における潜在的な感覚神経障害の評価に有用であると考えられた。

### B. 認知症

スモンにおける認知症については、齋藤由扶子班員を中心になされてきており、平成24、25年度の全国調査をもとに検討され、65歳以上のスモン患者の認知症有病率は10.9%（95%信頼区間：7.9、13.8%）で、65歳以上の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%）に比べて有意に低値であった。認知症の原因疾患はアルツハイマー病（AD）25例（71%）、ADと血管性認知症（VaD）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（DLBとした）1例（3%）、不明2例であった。これらの結果をもとに、スモン重症度とアルツハイマー病合併の関連がデータベースを用いて検討され、過去の最重症時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。その結果、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。

スモン患者剖検例のアルツハイマー病関連病理像に



については、久留聡班員らによって報告された。患者は生前認知症はなく、89歳で脳梗塞にて死亡した男性例である。神経病理所見では、脳重が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があり、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 stage だが、老人斑や $\alpha$ -synuclein陽性構造物は認められなかった。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た。

#### C. パーキンソン病

吉田宗平班員らは、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を行、平成20年から平成26年までの7年間に於いて、パーキンソン病を併発したSMON患者の頻度を、一般人口(和歌山県、1998年)の発症頻度と比較検討した。その結果、SMON患者のパーキンソン病併発頻度は、同世代一般人口の好発年齢における発症頻度より高く、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パーキンソン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。

#### D. 骨粗鬆症、筋肉量

山田敬一班員らは、スモン検診受診者の骨量・筋肉量と身体状況の関連についてを報告した。スモン検診受診者女性22名で、歩行・1日の生活・最近1年間の転倒・異常知覚・Barthel Indexについて二群に分けて、SMI(上肢SMI・下肢SMI)・骨密度(OSI・若年成人比・同年齢比)・握力との関連を分析した。独歩以上の群は車椅子・歩行器・松葉杖等の自助具利用群と比較して骨密度に有意な差が認められた。ほとんど毎日外出群は、歩行との関連と同じように骨密度が有意に高い結果になった。歩行時の垂直荷重や刺激が骨量の維持に良い影響を与えていることが推察される。また、転倒あり群(n=12)のうち11例(92%)は異常知覚が高度・中等度であったことから、今後の

運動指導にはバランス運動能力維持の指導などスモン特有の配慮の必要性も示唆された。また、体成分分析装置による筋量の測定では、下肢の筋量が低下し、上肢の筋量は比較的保たれていた。

#### E. 抑うつ

小西哲郎班員らは、22名のスモン患者の抑うつ状態の経年変化を調査した。年齢 $77.9 \pm 6.7$ 歳(平均 $\pm$ SD)、において3~11年前(平均6.4年)と直近の抑うつ状態の評価し、19名には半構造化面接を行った。抑うつ状態改善群(6名)、SDS総得点が1割以上増加した抑うつ状態悪化群(6名)、以外の不変群(10名)の3群に分けて検討した。SDS調査票の各下位検査項目において、悪化群と改善群と不変群をあわせた非悪化群とで、直近の調査結果を比較検討すると、【朝方の気分不良】と【不眠】と【体重減少】において悪化群が有意に高度を示した。また改善群6名の過去と直近に実施したSDS調査票のSDS下位項目の検討では、直近で【不眠】【疲労】【混乱】【精神運動性減退】【希望のなさ】【不決断】において有意な改善を示した。半構造化面接の内容は、1)歩行状態、2)疾患の受容(経過に伴う慣れや諦め、状況を受けとめて共に生きていこうとする心の構えなど)、3)がんを含めた併発症、4)家族や介護の問題、5)希望や対人交流の5項目に集約することができた。改善群は、全員車いすの利用者はなく、スモンの疾患受容ができて、社会活動への参加が見られる患者群であった。逆に、悪化群では有意に車椅子移動の割合が高く、疾患の受容が難しく、社会的対人交流の機会が乏しいことが示された。

舟橋龍秀班員らは、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、平成27年度は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も指摘してきたが、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。

#### F. その他

そのほか、自律神経機能異常、視力障害、嚥下機能、呼吸機能などが、各班員によって検討された。

#### 4. リハビリテーションなど

竇珠山稔班員らは、愛知県にて毎年実施されるスモン検診参加者延べ 270 名の 16 年間の経時的運動機能評価の推移を検討した。移動動作時間は回転移動を除いて 15 年間に有意に短縮していた ( $p < 0.01$ )。しかし、個人内の変動では膝立ち上がり ( $p = 0.343$ ) を除いて、すべての運動で経過年数が多くなるにつれて動作時間が延長した ( $p < 0.01$ , Bartlett 検定)。3 年ごとの比較では、前半の 6 年間 (3~6 年) では有意な動作時間の延長を認められたが、後半の 6 年間の変化は差が認められなかった。

年齢と各動作時間の健常群との比較では、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 ( $p < 0.01$ , Pearson correlation coefficient)。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 (二乗検定,  $p < 0.001$ )。

また、吉田宗平班員らは、スモン患者の下肢筋力低下とリハビリテーション、里宇明元班員らは視覚異常と立位保持能などを検討した。蜂須賀研二班員らは、Kinect を利用したスモン体操支援システムの開発を行った。

高橋光彦班員らは、スモン患者の骨・関節系の問題点とリハビリ対応についてし、リハビリテーション検診を行った対象患者 38 名中、15 名が関節痛を訴えた。対応はリラクゼーション、肩甲骨運動、ストレッチ、動作指導であった。合併する整形疾患に対するケアも

より必要であることが示唆された。

久留聡班員らは、脊柱管狭窄症により歩行困難となったスモン患者 1 症例に対して HAL による歩行練習を行った。HAL 装着により負担が少なく歩行練習が可能となり、歩行能力が改善することができた。症例は歩行に対して「自分ひとりで歩きたい」と強い希望があり、免荷式歩行器と HAL を併用することで、その希望を叶えることが出来た。スモン患者に対して HAL を使用した歩行練習は、歩行能力の改善に効果があると思われ、QOL の向上にも重要と考えられた。

#### 5. 福祉と療養

田中千枝子班員らは、患者調査介護票より、スモン患者の生活と福祉・介護状況について把握した。平成 28 年度では例年同様、高齢化の進行とともに ADL や介護している程度等、日常生活場面の緩やかな低下はあるものの、生活の満足度に著しい変化は見られていない。一方家族形態は単身 35%、および 2 人世帯が 30% と合わせて 7 割に迫るようになり、さらにここ 10 年間で主な介護者のうちヘルパーなどのフォーマルな支援者の割合が 12% から 30% に増加した。福祉・介護サービス受給との関係では、身体障害者手帳の取得率が 9 割、介護保険申請者比率が 5 割となっているが、健康管理手当以外の福祉サービスは利用が 3 割前後で、以前に利用したことのあるものも含めても 5 割に満たない。また介護保険では今年度は在宅率が通常 5 割のところ 7 割あることが特筆されるが、在宅サービスの利用経験は通常と変わりずすんでいない。訪問介護と福祉用具貸与を除けば、そのほかは以前に利用したことがあるものを含んでも 2 割はない。今後多様な対人系サービスの利用促進策が必要と考えられる。介護保険の改定により、要支援や要介護 1・2 と軽度認定者に対して介護保険の入所施設利用ができなくなった。スモン患者は身体障害者手帳の取得率は 9 割を占めるもののサービス利用は促進されておらず、介護保険申請率は 6 割に迫ろうとしている。これを全国の介護保険利用者と比較すると、認定率は全国の 80 歳以上 85 歳未満で 26%、85 歳以上 90 歳未満で 45.9%、90 歳以上で 68.0% になる。一方スモン患者は 80 歳平均で認定率は 55.8% であり、申請・認定度は高い。さら

にスモン患者の要介護度は、要介護 4~5 の最重度が 18.5% に対して、介護保険全体では 24.3% となっている。またスモン患者の要支援 1~2 が 32.0% に対して、全体では 26.3% とスモン患者の要介護認定が軽く出ている傾向が見られている。

小長谷正明研究代表者等は事業所に対するスモン患者の医療・介護・福祉サービスに関するアンケートを報告した。平成 27 年度に全患者に実施したアンケートにおいて回答のあった利用中の事業者 462 に対して調査用紙を郵送し、記入後に回収した。本アンケートの集計により居宅介護支援事業の利用率が最も多いことが分かった。ただし、サービス提供事業所として困っていることの自由記述では「加齢に伴い今後の病状変化、または観察チェック項目が不明」、「多くの症例がないためサービス・リハビリの相談場所に困っている」などの意見が目立った。また他の職種・事業所との連携を図りたいがケアマネが多忙なため連絡が取りづらいという意見もあった。在宅においては、家族などの介護力が必要不可欠であるが事業所同士の連携を強化し、スモン患者に対する在宅での介護力を高める支援が必要であると同時に、ケアマネジャーやホームヘルパー等の居宅介護・福祉従事者に対する教育・啓蒙の支援が必要と考えられた。

齋藤由扶子班員らは、検診データベースを用いてフレイル診断を試みた。2012 年の時点で 65 歳以上で介護保険を利用していない歩行可能な患者 256 例を対象とした。結果は 70 例 (27%) がフレイルであり、Shimada の報告した地域高齢者における有病率 11% より高値であった。有病率は年齢、スモン検診時の障害度と関連した。さらに、縦断的に 2015 年の検診データ・ベースを用いて、2012 年のフレイル群と非フレイル群の予後を比較した結果、介護保険申請率はフレイル群では 42%、非フレイル群では 26% で、有意にフレイル群が多かった (2 乗検定:  $p=0.02$ )。介護保険申請をアウトカムとすると、個人票を用いたフレイルの診断には予測妥当性が認められた。

藤木直人班員らは北海道での検診において、病院・集団検診群と訪問検診群の比較を行っている。27 年度の研究では、訪問検診群では高齢者の割合が多く、歩行不能あるいは車椅子がほとんどで重症度は「極め

て重度」と「重度」が大半であった。Barthel Index の検討では 55 点以下を呈するのは大半が訪問検診群であり、60 点以上の大半が病院・集団検診群であるなど、群間にきわめて顕著な解離が示された。また、患者の大半は介助者がいなければ外出不能とであった。近年の北海道スモン患者の歩行状態の悪化、外出不能患者の増加、ADL の低下、障害度の重症化は明らかであり、病院検診・集団検診が可能な患者の減少は続くと考えられる。従って今後のスモン 検診は訪問検診の比重がさらに大きくなると予想された。

千田圭二班員らは東北地区で検討を行い、加齢に伴う併発症の増加、日常生活動作障害や介護度の重症化の増加、介護保険申請者の増加、独居者と長期入院・入所者の増加などを指摘した。

亀井聡班員らの関東・甲越地区での検討では、介護の必要の有無は、毎日介護と必要時介護の合計を要介護とした場合、その頻度は受診者の 6 割に達していた。さらに、介護者不在も 3.9% でみられており問題点としてあげられている。主たる介護者は配偶者が最多で 37.0%、家族以外の者は 31.3% であり、配偶者の高齢化に伴い、配偶者の頻度が減少し家族以外が増加していた。

小西哲郎班員らの近畿地区の検討では、悪性腫瘍経験者は 21% (24/113) (男性 25%、女 20%) にみられ、81 歳以上の高齢者では 27% (15/56) に増加した。81 歳以上では、男性 38%、女性の 23% が悪性腫瘍経験者であった。また二つ以上の複数がんの経験者が 5 名おり、うち 4 名は 81 歳以上であった。このうち 2 名は、4 つのがんに罹患していた。男女別に頻度のは、男性では前立腺がん (3 名)、大腸がん (2 名)、喉頭がん (2 名) で、女性では乳がん (6 名)、大腸がん (5 名)、子宮がん (3 名) が多く見られたであった。なお 28 年度の報告では大阪府下のスモン患者数は、健康管理手当受給者数より大阪府が発行している特定疾患受給証数が 30 名ほど多かった。平成 27 年 3 月末の全国調査では、特定疾患受給証数が健康管理手当受給者数よりも 104 名少ないことから、大阪府の特異な状況と考えられている。

坂井研一班員らの岡山県での検討では、面接検診受診者数は平成 15 年から 22 年は 60~70 名程度、以降

は40～50名程度でありこの中でBarthel Indexが1年間に15点以上の急激な低下を呈したのは27例あった。ひとりで3回急激に低下した患者が2名、2回低下した患者が7名いた。低下原因としては骨折・転倒が7例、関節や脊椎疾患が5例。認知症と加齢が、それぞれ3例。脳血管障害2例、不明2例であった。スモン患者のADL低下の原因は骨折・転倒や関節や脊椎疾患によることが多く、一般高齢者位の要介護原因である脳血管障害や認知症、次いでフレイル、関節疾患、骨折・転倒とは異なっていた。また、抑うつ尺度GDS-15を用いた検討では、スモン患者の介護者の39%に抑うつ傾向があり、15%が非常な抑うつ状態であった。

藤井直樹班員らは平成5年、15年、25年と10年ごとの全国の検診受診者の「生活の満足度」に対する回答を検討した。それによると、各年度の「満足」の割合は45～50%。「不満」の割合は20～30%であり、20年間で経年的な変化は殆ど無かった。年齢階層別による違いも殆ど無かった。橋本修二班員らは2015年のデータを用いて、スモンの特徴的な症状である視力と歩行の機能障害が強い患者ではADL、生活機能、生活満足度が低い傾向であることを示している。

山下賢班員らは、熊本地震発生直後の4月18日より、熊本県在住のスモン患者13名に電話にて安否確認を行い、地震発生時の被災場所および状況、避難の有無を聴取した。さらに地震後約1ヵ月が経過してから、生活環境や症状の変化などについてのアンケート調査を郵送にて行った。地震発生直後の安否確認では、17名中11名の無事が確認され、6名の安否は不明であった。アンケート調査では13名から回答があり、前震発生後の段階で1名が避難所、1名が病院に避難していた。本震の発災場所は6名が自宅、3名が病院・入所施設、親戚・知人宅、施設、避難所がそれぞれ1名であった。最終的に5名(38%)が避難していた。最も困ったこととして、避難所生活や車中泊に伴ってトイレや入浴、食事、床生活、階段昇降の困難が挙げる患者が4名(31%)と最も多く、断水が3名(23%)、症状の悪化が3名(23%)と続いた。とくに症状悪化が8名(62%)あり、水分不足による尿路感染1名、誤嚥性肺炎1名、発熱、体調不良2名、腰痛1名、右

足正座困難1名、便秘による腹痛1名、詳細不明1名であった。発災1か月後の段階で元通りの生活に回復は8名であり、5名は避難所生活や入院の継続(後に死亡)、誤嚥性肺炎による死亡、あるいは体調および精神面での不調が遷延していた。大規模災害を想定し、地域保健所と連携し、スモン患者等の神経難病患者の連絡体制の構築が不可欠である。また神経難病患者は、通常の避難所での生活が困難であり、各地域における福祉避難所の設置と周知が極めて重要である。

田中千枝子班員らは、熟練した医療ソーシャルワーカーによって40名のスモン患者の発病前から現在に至るまでの、ライフストーリーのインタビューを行い、15名についてTEM・TEA(複線径路・等至性モデル: Trajectory equifinality model)法で分析した。その結果、以下のように要約された。

- a) 原因不明な奇病として遺伝病や伝染病が疑われた時期が長く、患者や家族の人間関係や社会関係が、社会の無理解や偏見や差別で深く損なわれてきた歴史がある。
- b) 家族や親族が患者と同じ立場で当事者体験を得ていることが多く、戦後すぐの時代性・閉鎖的な地域性も相まって家族としての凝集性が高まった状態で闘病生活が行われていた。
- c) 原因不明で治療法が見えない中で、激しい痛みや視覚障害、歩行障害の治療もままならず、仲間の死亡も続いた。入院し医療に身をゆだねてばかりも居られず、個室隔離など伝染病扱いをされることなどで、経済的にも苦しい時期が続き医療に安心して依存できない状況であった。
- d) 多彩な疾患に対して処方されたキノフォームによる薬害・医原病であることが判明した時点で、医療に対する不信と依存のアンビバレンスな思いがより強くなった。そのために家族と共にまた患者同士で自分たちのルールづくりを始めた。
- e) また社会的にはそうした思いを持ちつつ、患者会やスモン訴訟の社会的活動へと参加する人たちも多かった。患者同士で集うことは、仲間による精神的安定と楽しみと、または裁判のための情報交換とに目的が分かれた。
- f) こうした活動は、社会に対して患者同士の連帯

が築かれる源であり、苦労しながらの手弁当の裁判活動を通じて、在宅でも病院でも療養生活の保障が為されない中で、その保障を求めて患者集団としての凝集性が高まった。

- g) 裁判の個人的焦点は、投薬証明から始まる裁判開始の可能な状況を作ることであったが、その証明を出してもらうために、様々な医療との関係性の振り返りや工夫の伝授が患者間で行われた。またスモン患者であることを個人的に隠したい、またスモン患者集団としての差別を畏れて、また患者どうしとして連帯すること自体を好まないとする理由で、最初からまた途中から連帯活動をしない選択をする場合もあった。
- h) 日常生活においては入院治療の局面から始まった闘病生活は、肯定的にも否定的にも家族内での役割分担を変化させていくことをベースに、治らないままの在宅生活、症状を抱えながらの地域生活、育児や職場の日常対処を送っていることが分かった。
- i) 人生の様々なライフイベントごとにスモンを理由としての反対、ためらい、社会的サポートがあり、それを乗り越えようとするときに、課題達成の阻害要因と促進要因が存在しており、その結果課題の断念や変更、課題達成のやり方の工夫等が語られた。

## 6. キノホルムの神経毒性

キノホルムはスモンの原因物質であるが、その神経障害のメカニズムについては不明な点が多い。また、本剤が抗アルツハイマー病や抗腫瘍などの作用を持つことが言われており、詳細な神経毒性の追求が必要である。この3年間で主に以下の点を明らかにすることができた。

- a) キノホルムは銅・亜鉛イオンを配位するスーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) の活性を阻害することにより、酸化ストレスを増大させた。一方高濃度の銅・亜鉛イオンはキノホルムの細胞毒性を増強した。(三ツ井貴夫班員ら)
- b) キノホルムは脊髄前角における自発性興奮性シナプス後電流の頻度を増加させた。(吉田宗平班員ら)

員ら)

- c) キノホルムはアセチル化ヒストン量を減少させた。さらにミトコンドリアからのチトクローム c の遊離、カスパーゼ9活性化、カスパーゼ3活性化という一連のアポトーシスのシグナルを引き起こした一方、不完全なオートファジーのシグナルも惹起した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤はカスパーゼ9活性化、カスパーゼ3活性化を抑制し、キノホルムによる細胞死を抑制した。(武藤多津郎班員ら)
- d) キノホルムは低酸素応答に関わる転写因子 HIF-1 を安定化し、ミトコンドリアのオートファジーに関わる BNIP3 や NIX、また低分子量 G 蛋白の Rab20 の mRNA 量を増加させた。HIF-1 の安定化はキノホルムの細胞毒性に対して保護的に作用した。(勝山真人班員ら)
- e) キノホルムは神経細胞特異的転写因子 Phox2b の発現を転写レベルで低下させた一方、グリア系細胞に高発現する転写因子 SOX9 の発現を転写レベルで誘導した。(勝山真人班員ら)
- f) キノホルムはタウ蛋白のリン酸化を抑制し、そのオリゴマー形成を阻害した。(濱野忠則班員ら)
- g) キノホルムは軸索障害を引き起こしたが、小胞輸送の速度に直接的な影響を及ぼさなかった。
- h) スモンとキノン酸化還元酵素 1 (NQO1) の C609T 多型との相関を解析したところ、現在の症例数では、スモン患者における C609T 多型の頻度と日本人の平均的頻度に有意な差は認められなかった。(深尾敏幸班員ら)

## 7. 薬害スモン風化防止と広報

広報とスモンの風化対策として、平成 26、28 年度に班員を対象にしたワークショップを、スモン患者と医療福祉従事者対象に市民公開講座『スモンの集い』を毎年度催した。

ワークショップは両年度とも7月に名古屋市で開催し、80~100人の出席があった。

平成 26 年度は以下の内容であった。

- ・新しい難病医療法について

厚生労働省疾病対策課 小柳 隆一

- ・スモン患者におけるサービス利用と対応策

日本福祉大学社会福祉学部 鈴木由美子

- ・ロコモーションシンドロームとサルコペニア

国立長寿医療研究センター病院長 原田 敦

平成 28 年度は以下の内容であった。

- ・神経疾患における転倒予防

国立病院機構東名古屋病院

リハビリテーション部長 饗場 郁子

- ・スモン後遺症による大脳機能構築の変化

名古屋大学

脳とこころの研究センター教授 寶珠山 稔

- ・あなたはアガサ・クリスティを知っていますか？

九州大学医学部名誉教授 井上 尚英

- ・SMON と NQO1 遺伝子多型

岐阜大学大学院医学系研究科

小児病態学教授 深尾 敏幸

- ・若年スモン患者の現状について

国立病院機構鈴鹿病院臨床研究部長 久留 聡

市民公開講座『スモンの集い』は毎年 10 月ないしは 11 月に、平成 26 年度は京都市、27 年度は福岡市、28 年度は東京都と開催場所を変えて行い、150 人前後の出席があった。患者側および班側からのスモン患者の現状、リハビリテーションと療養などをメインテーマに行っており、平成 28 年度は若年スモン患者の問題を取り上げた。

平成 26 年度は以下の内容であった。

- ・全国スモン患者の現状

国立病院機構鈴鹿病院長 小長谷正明

- ・近畿地区班員のスモン研究の紹介

がくさい病院長 小西 哲郎

- ・スモンの思い出

高橋西梅田クリニック名誉院長 高橋 光雄

- ・我が国の難病医療の今後とスモン

厚生労働省疾病対策課 岩佐景一郎

- ・患者会からの発言

京都スモンの会 山崎 裕子

大阪スモンの会 嶋 幸子

京都スモンの会滋賀支部会長 中西 正弘

- ・行政の難病医療のとりくみの現状と今後

大阪府健康医療部保健医療室

副理事兼健康づくり課長 撫井 賀代

京都府健康福祉部健康対策課長 中本 晴夫

- ・我が国の難病医療ネットワークの生い立ちと今後のあり方

大阪難病医療情報センターセンター長 狭間 敬憲

平成 27 年度は以下の内容であった。

- ・スモンの経緯と現状

国立病院機構鈴鹿病院長 小長谷正明

- ・スモン患者の声

福岡県スモンの会 古賀 道子

- ・特別講演・認知症に関する最近のトピックス

認知症の人を地域で受けとめるために

国立長寿医療研究センター副院長 鷲見 幸彦

- ・特別講演・人生の最期まで豊かに生きる

平穏死という選択

芦花ホーム医師 石飛 幸三

平成 28 年度は以下の内容であった。

第一部『若年スモンの集い』

- ・若年スモンと患者さんの後遺症について

国立病院機構鈴鹿病院長 小長谷正明

- ・【若年スモン患者の声】

光ある世界へ

古賀 道子

これからの不安なこと

上岡 絹江

若年発症者の将来への不安

高町 晃司

5 歳でスモン発症 重複障害者となった私の人生

林 佳仁

第二部『スモンの集い』

- ・緑毛舌が端緒となったスモンの原因解明

日本大学名誉教授 高須 俊明

- ・難病対策の現状について

厚生労働省健康局難病対策課長 平岩 勝

- ・スモンの現況と今後の課題

スモンに関する調査研究班

研究代表者 小長谷正明

- ・難治性疼痛に対する一次運動野刺激療法

大阪大学医学系研究科脳神経機能再生学

・脳神経外科 特任講師 細見 晃一

例年、本班が主催で行った講演会の講演集は夫々冊

子にまとめて、スモンの啓発や風化防止に供している。

従来よりの本班の研究成果や得られた知見をスモン患者に還元し、療養に資するため、作成した冊子やDVDを個々のスモン患者に郵送にて配布した。平成26年度はスモン・ソーシャルワーク・ハンドブック『よりよいメンタルヘルスに向けて』『スモン患者さんのためのリハビリテーション、鍼、灸、マッサージ - 後遺症のための留意点』並びに『平成25年度スモンの集い講演集』を配布した。平成27年度は『スモン療養のしおり』『スモン患者さんのための力になる情報』『平成26年度スモンの集い講演集』である。『スモン療養のしおり』は班員による一般向けのスモン解説書であり、『スモン患者さんのための力になる情報』にはスモン患者の利用可能な福祉情報を掲載した。平成27年度は、『平成26年度スモンの集い講演集』を、28年度は『平成27年度スモンの集い講演集』と、スモン患者に関わる福祉・介護従事者の、スモンについての知識を深めることを目的に『福祉・介護職のための知っておきたいスモンの知識』を作成し、配布した。

また、平成27年度には、スモン流行時に診療と原因追及に当たった医師の証言集「スモン研究の回想」を発行した。

#### D. 考察

「スモンに関する調査研究班」はスモン患者の恒久対策の一環として設けられ、その主要業務の一つは、検診を行い、医療・福祉の現状を調査するとともに、状況に応じて集団あるいは個別に適切なアドバイスを行うことである。平成28年度は622人を検診し、年度初頭の薬害被害者救済基金受給者数1424人の43.7%である。ここ3年間のデータ解析に同意した検診者の推移は、平成26年度624人、27年度640人、28年度620人で、実人数で885人となっており、平成26年度当初の健康管理手当て受給者1639人の54.4%となる。経時的現象で当然ではあるが、受診患者の年齢は高齢化し、平成28年度の平均年齢は80.3歳であり、初めて80歳を超えた。75歳以上の後期高齢者が76.8%、85歳以上の超高齢者が34.2%を占め、百歳以上の白寿者は3人であった。それに伴って、患者の医学・医療状況や福祉介護の様相も変化してきている。

検診の動向から見る、近年のスモン患者の状況は、次のように要約される。

高齢化と併発症の増加・累積による身体状況の悪化。

身体状況の悪化による、日常生活動作および介護度の重症化。

長期入院・入所と一人暮らしの増加。

介護度は高まった一方で、介護に関する不安は減少しつつある。

もともと存在しているスモンの基本的症状に加えて、高齢化や、既存の障害によってもたらされる二次的な障害が加わることで、重症度の増加やADLの低下が認められる。すなわち、受診者の視覚障害や異常知覚の重症度の比率は平成2年度と28年度はほとんど変化がないにもかかわらず、歩行障害は経年的に重症度の比率が増加している。一方、歩行障害は、不能と車椅子が、平成2年度は約10%であったものが28年度は25%と2.5倍になっており、介助・つかまり歩きの高度歩行障害者を合わせると、28年度は37%に及んでいる（平成2年度21%）。その比率はADL尺度であるBarthel Indexの得点比率ほぼ並行しており、55点以下は平成3年度約10%、28年度21.5%であり、歩行不能者とほぼ同じであり、75点以下も今年度は37.5%となっている（平成3年度19%）。すなわち、スモン患者の日常生活にとって歩行能力が最も大きなファクターになっていると考えられる。スモンでの痙縮や麻痺、深部感覚障害などによる下肢の神経症状が関節疾患をもたらす、易転倒性による骨折や脊椎疾患をきたしたと考えられる。そして、Barthel Index得点の急激な低下の原因が骨折・転倒や関節・脊椎疾患によることが多いことが示された。

スモン患者の特異的な症状として異常知覚があり、長らくその本体は明らかでなかったが、寶珠山稔班員らはPAC法を用いて感覚関連野の皮質活動を可視化した。健常人とは異なり、前部帯状回の活動が他皮質との連関をせず自律的に活動していることが示唆された。慢性疼痛と共通した病態も考えられ、治療の可能性を含めて今後も追求する必要がある。

スモンに於ける認知症については、データベースを元に詳細に検討され、65歳以上ではスモン患者の

認知症有病率は地域住民に比べて優位に低かった。また、優位な認知症を認めなかったスモン患者の剖検では、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かった。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た。また、スモン患者におけるパーキンソン病の合併は、70 歳代女性では健常者の 3 倍の危険度があり、過去のキノホルム暴露がパーキンソン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。キノホルムが中枢神経系に毒性を含めてなんらかの作用を有していることを考えると、これらの変性疾患の発症機転になんらかの関わりが考えられる。

スモン患者は、従来より抑うつ状態に人が多いとされていたが、近年はうつ傾向は低くなっている。抑うつ状態の変化の検討では、改善群は、ADL がよく、スモンの疾患受容ができて、社会活動への参加が見られた。逆に、悪化群では移動能力が乏しく、疾患受容が難しく、社会的対人交流の機会が乏しかった。スモン患者の抑うつ状態の克服には、個々の患者のおかれた在宅療養環境を考慮した対人や社会との交流を増やす支援が必要と考えられた。また、スモン発症後長期間経過していることから、重度の人が少なくなったことによるのかもしれない。それと相反する格好で、以前は少ないとされていた認知症患者は増えている。いずれの状態にしろ、医学的治療と共に、福祉・介護的ケアも必要である。服薬を含め、リーフレットなどによる抑うつ対策の啓発が重要である。

スモン患者の療養介護では、家族形態は単身および 2 人世帯が合わせて 7 割に迫り、さらにここ 10 年間で主な介護者がヘルパーなどのフォーマルな支援者の割合が 12% から 30% に増加している。高齢化あるいは独居の在宅患者が増加している中では、家族の介護力が必要不可欠であるとともに、事業所同士の連携を強化し、スモン患者に対する在宅での介護力を高める支援が必要であると考えられた。ケアマネジャーやホームヘルパー等の居宅介護・福祉従事者に対する教育・啓蒙の支援が必要である。一方で、行政への働きかけは重要であることは論を待たないが、アンケートでは

前向きな回答の保健所から、難病・スモン患者の療養調査や問題対策をしたいと保健所申し入れ、新たな事業の余力がない、あるいは県からの指示が必要だなどの理由で断られている。今後も働きかけが必要であろう。

福祉・介護サービス受給との関係では、介護保険では今年度は在宅率が通常 5 割の所 7 割あることが特筆されるが、在宅サービスの利用経験は通常と変わりずすんでいない。訪問介護と福祉用具貸与を除けば、そのほかは以前に利用したことがあるものを含んでも 2 割はない。スモン患者のサービス利用について、介護保険制度の改訂や障害者制度との併用制限などの制度的利用抑制に結びつかないように、個別の事情に合わせたサービス供給体制の検討およびケアコーディネーションを行う必要がある。

新たな取り組みとして、スモン患者の闘病と社会生活の関係について、個別面談で聞き取り、分析した。発病からさかのぼって、患者家族の闘病と社会サービスを中心にした社会との相互関係性を歴史的に把握することで、スモン患者家族の人生/生活に、疾病/障害としてのスモンが与えた影響を構造化することを目的とする。さらに長年スモンが与えた患者・家族の社会生活への影響により、社会サービスの利用が抑制されている可能性とその闘病生活の改善への方策を模索した。

スモンは原因不明で伝染や遺伝が取りざたされてきて、後に薬害と判明したことで、医療への二重三重にアンビバレンスな思いを抱えてきた。その結果家族・親族で、地域社会の偏見や差別から身を守るように凝集性高く闘病してきており、自分たち内部で固まるルールづくりを行っていた。患者会活動やスモン訴訟などの社会活動期では、仲間として情報元として患者会への参加で安定したことも多かった。社会や医療に対する反感を患者どうしの連帯でしのいでいたが、患者仲間の人間関係や世間にスモンであることを知られないために、患者会や訴訟から抜けた人もいた。スモン患者の生活は、入院治療を求めての入退院時期と治らなままの在宅生活の時期と症状を抱えながら地域生活の時期を経て、育児や仕事などの日常生活上の役割を果たしていくことと繋がっていき、独自のサポート体



制や対処方法を編み出す経過であった。結婚や出産、就労退職転職、進学等の人生のイベントでは、肯定的にも否定的にもスモンであることを意識して、課題遂行との折り合いについて考えていた。

こうしたスモン患者の知見は、患者の理解を深め、社会的風化を抑止するものとなる。また今後の薬害患者への支援にも役立つと考える。例えば伝染病や遺伝病として考えられてきた歴史とその間の傷つき体験が、家族関係の特殊さを理解するものとなり、ひいては社会サービス利用が通常の高齢者より少ないとされるスモン患者・家族の理解にも繋がる。また高齢化が進む患者集団に対して社会サービス利用を促進するための方法論をたてることに寄与すると思われる。

なお、平成 28 年 4 月の熊本地震の発災地域には 13 名が住んでおり当該県の班員による迅速に安否確認がなされた。5 名が避難所生活や入院を継続し、誤嚥性肺炎による死亡、あるいは体調および精神面での不調が遷延していた。大規模災害を想定し、地域保健所と連携し、スモン患者等の神経難病患者の連絡体制の構築が不可欠である。また、スモン患者の安否確認を、国が当班を通じて行うのならば、患者の所在を確認するための情報の国からの提供を期待したい。

SMON 患者という視覚障害や歩行障害を長期間きたしている障害者にどのような影響を及ぼしているかは関心が向けられねばならないところである。スモン患者は従来より、垂直方向の筋力低下が縦断的観察で指摘されていたが、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、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。また、スモン患者では、同年齢の健常人と比較して筋力と筋量の低下や骨粗鬆症などが指摘されてきているが、独歩している患者は車椅子や杖歩行に比べて、骨密度が有意に高かったが、今後、さらに縦断的に検討してみる必要がある。

「高齢期における生理的予備能力低下のためにストレスに対する脆弱性が増大し不健康を引き起こしやすい状態」を示すフレイル（脆弱性）の検討はデータ・ベースを用いて行われ、2012 年の段階では、27%がフレイルと診断された。その後の追跡で、フレイル群の方が介護保険申請率が高くなっていた。しかし、歩

行可能で介護保険を受けていないスモン患者でも、健常者と比べて優位に脆弱性のある人が多い。このような、移動能力や筋力の減少は、呼吸機能の低下にもつながり、嚥下障害や呼吸器感染症の遠因ともなりうる。筋力増加や運動機能維持のための試みもなされてきているが、一般的な意味での健康増進も必要である。

なお、ロボットスーツ HAL（Hybrid Assistive Limb<sup>®</sup>）を用いたスモン患者の歩行訓練も試みられ、一定の効果が見られている。バイオメカニクスを実用化した先進的な治療法であり、今後の発展に注目したい。

キノホルム（クリオキノール）の神経毒性についての基礎的研究は、主に培養神経系細胞を用い、キノホルムの神経毒性のメカニズムについて分子レベルで明らかにしてきて、キノホルムの神経毒性および他の神経変性疾患における保護作用のメカニズムについて、その一端を明らかにする結果が得られた。また我が国においてスモンが多発した遺伝学的要因についても解析も、キノホルム感受性酵素である NQ1 の遺伝的多形性について解析を開始した。現在の症例数では、スモン患者における C609T 多型の頻度と日本人の平均的頻度に有意な差は認められなかったが、プレリミナリーの検討結果では、発症時の症状が重いほど変異遺伝子の頻度が高い傾向があり、さらに症例を増やして検討する必要がある。今後もキノホルムの神経毒性に関する基礎研究を遂行し、スモン発症のメカニズムを明らかにすることによって、薬害スモンの風化の防止と新たな薬害発生の阻止に寄与したい。

市民公開講座『スモンの集い』は当班恒例の広報活動として開催地を変えて毎年行った。平成 28 年度は患者団体の要望もあり、“若年スモンの集い”のセッションを設け、若年発症者の闘病を聞くとともに、問題点を考えた。保護者ないしは主介護者である両親や家族が高齢化あるいは死亡し、社会的・経済的基盤が乏しい若年発症患者が高齢期を迎えている。既存制度と合わせてどのような支援策を講じるかが、問題となっている。

スモン検診によって得られた結果を患者に還元するために、把握している全患者に各年度の『スモンの集い講演集』や、スモン患者の医療福祉、療養について

の小冊子を配布した。概ね、患者からは感謝の言葉をかけられ、今後もこのような活動が重要と考えられた。

スモンに関する調査研究班では班員対象のワークショップにおいて、スモン禍の最中であって、診療にあたり、病態病因を究明してきた先輩医学者たちの講演を伺ってきた。このような方々はすでに高齢であり、鬼籍に入られることも多くなり、生の声を伺うことは難しくなっている。講演集『スモン研究の回想』として貴重な体験を後世に残すことは、薬害防止の広報活動としても重要と考えられた。

表 スモンに関する調査研究班検診結果集計・経過一覧表（抜粋）

現行の「スモン現状調査個人票」を用いた全国的な検診システムは1988年からである。それ以前のデータは、一部の研究者に限られた範囲で診察した結果を現行の「スモン現状調査個人票」に転記集計したものであり、扱いは注意を要するが、参考として収載した。

表1 検診患者数および薬害救済基金よりの健康管理手当受給者数

検診年度	検診総数	女	男	新規受診者数	健康管理手当受給者数
	人	人	人	人	人
1979	204	142	64		
1980	269	194	75		
1981	364	267	97		
1982	467	342	125		
1983	542	399	143		
1984	606	460	146		
1985	417	308	109		
1986	524	388	136		
1987	580	431	149		
1988	834	642	192		4714
1989	1127	877	250		4603
1990	1205	913	292		4492
1991	1073	270	803		4385
1992	1155	266	889		4266
1993	1107	824	283	134	4138
1994	1120	853	267	110	4012
1995	1084	800	274	71	3849
1996	1042	778	264	65	3705
1997	1141	839	300	87	3556
1998	1040	762	278	53	3424
1999	1149	851	298	88	3308
2000	1073	789	284	58	3182
2001	1036	738	298	51	3057
2002	1035	759	276	33	2936
2003	991	722	269	28	2812
2004	1041	769	272	55	2709
2005	942	680	264	19	2594
2006	912	659	253	15	2499
2007	890	640	250	21	2376
2008	911	666	245	38	2265
2009	867	627	240	34	2176
2010	787	550	237	18	2071
2011	766	545	221	12	1991
2012	730	512	218	17	1855
2013	683	470	213	17	1748
2014	642	457	185	6	1639
2015	660	474	186	11	1529
2016	620	446	174		

表2 検診受診者年齢構成

検診年度	検診総数	49歳以下	50-64歳	65-74歳	75-84歳	85歳以上
	人	%	%	%	%	%
1979	204	15.0	46.0	29.0	10.0	0.0
1980	269	16.0	47.0	28.0	9.0	0.0
1981	364	15.0	40.0	33.0	12.0	1.0
1982	467	15.0	45.0	28.0	11.0	1.0
1983	543	13.0	44.0	28.0	13.0	2.0
1984	606	13.0	42.0	29.0	14.0	2.0
1985	417	13.0	36.0	30.0	18.0	2.0
1986	524	11.0	38.0	31.0	18.0	3.0
1987	580	11.0	39.0	29.0	18.0	3.0
1988	834	10.1	40.2	32.0	15.8	1.9
1989	1127	8.1	36.5	34.1	19.1	2.3
1990	1205	5.0	17.0	13.0	9.0	0.0
1991	1073	6.5	35.7	32.9	21.3	3.5
1992	1155	6.2	33.8	33.7	21.6	4.8
1993	1107	5.4	34.6	35.4	24.5*	
1994	1120	5.2	32.6	35.2	27.0*	
1995	1084	3.9	26.3	38.6	31.2*	
1996	1042	3.8	27.0	37.0	32.1*	
1997	1141	3.2	24.1	37.5	28.0	7.2
1998	1040	2.4	22.9	38.2	28.0	8.6
1999	1149	2.3	21.3	38.4	29.2	8.8
2000	1073	1.9	20.0	37.7	30.6	9.9
2001	1036	1.4	18.3	38.0	31.4	10.8
2002	1035	1.1	16.8	38.7	32.4	11.0
2003	991	0.9	16.4	38.7	31.2	12.7
2004	1041	0.7	15.1	36.2	35.0	13.1
2005	942	0.8	12.6	36.8	36.5	13.2
2006	912	0.7	11.1	35.2	37.9	15.1
2007	890	0.3	10.9	31.7	41.6	15.5
2008	911	0.4	9.1	30.8	42.5	17.1
2009	867	0.1	9.2	30.1	42.4	18.1
2010	787	0.3	9.9	28.5	42.6	18.8
2011	766	0.4	8.0	26.2	44.3	21.1
2012	730	0.1	8.1	23.3	45.8	22.7
2013	682	0.3	5.9	23.7	45.4	24.7
2014	642	0.3	4.8	24.6	41.3	29.0
2015	660	0.0	4.1	21.5	43.0	31.4
2016	620	0.0	4.0	20.8	42.6	32.6

\* 85歳以上を含む

表3 地区別検診受診者数

検診年度	検診総数	北海道	東北	関東・甲越	東海・北陸	近畿	中国・四国	九州
	人	人	人	人	人	人	人	人
1979	204	3	3	66	34	23	23	52
1980	269	2	4	110	66	18	25	44
1981	364	31	5	132	26	67	70	33
1982	467	65	13	179	117	30	28	35
1983	543	119	12	192	35	27	79	58
1984	606	146	56	185	81	33	64	41
1985	417	155	10	26	72	44	58	52
1986	580	158	37	67	81	69	52	60
1987	580	164	29	75	106	36	104	66
1988	834	138	83	173	123	158	110	49
1989	1127	163	84	252	215	173	142	98
1990	1205	161	96	272	174	198	191	113
1991	1073	158	105	270	184	131	150	75
1992	1155	144	108	300	211	137	170	85
1993	1107	143	90	294	187	149	158	83
1994	1120	143	90	310	176	116	185	100
1995	1084	132	100	288	164	143	169	88
1996	1042	110	98	265	175	117	179	99
1997	1141	115	121	250	197	144	216	97
1998	1040	123	109	240	146	134	198	90
1999	1149	118	89	288	165	159	218	112
2000	1073	115	88	212	193	156	216	93
2001	1036	110	88	215	158	167	197	107
2002	1035	110	88	193	164	170	207	103
2003	991	105	86	189	163	163	196	87
2004	1041	102	83	183	150	221	202	100
2005	942	102	82	160	134	177	195	92
2006	912	97	81	140	156	158	192	88
2007	890	94	71	151	143	153	199	81
2008	911	88	68	139	141	145	257	73
2009	867	82	75	145	132	139	221	73
2010	787	75	75	130	119	127	182	79
2011	766	72	71	126	100	147	175	75
2012	730	64	57	125	111	145	163	65
2013	682	63	58	118	117	115	148	64
2014	642	62	58	107	109	108	138	60
2015	660	58	61	103	125	113	136	64
2016	620	57	58	99	102	101	143	65

表 4-1 現在の視力

検診 年度	検診 総数	全盲	明暗・手動弁 ・指数弁	新聞 大見出し	新聞小文字・ ほとんど正常
	人	%	%	%	%
1979	186	2.2	4.9	16.7	76.3
1980	182	0.5	4.3	12.1	83.0
1981	260	3.5	5.0	15.4	76.1
1982	437	3.0	5.7	21.7	69.5
1983	330	4.3	6.0	23.1	66.6
1984	342	2.6	7.3	25.7	64.4
1985	371	2.7	10.3	30.5	56.6
1986	459	3.3	8.3	27.7	60.8
1987	512	3.1	6.5	25.4	65.1

表 4-2 現在の歩行能力

検診 年度	検診 総数	不能・ 車いす	介助・摺 まり歩行	杖歩行	不安定 歩行	ふつう
	人	%	%	%	%	%
1979	201	7.5	5.5	23.9	45.8	17.4
1980	184	7.0	5.9	22.7	59.0	4.9
1981	286	11.8	7.3	23.1	52.1	4.5
1982	464	10.2	7.8	24.7	49.8	7.5
1983	342	11.7	8.8	24.9	46.9	7.6
1984	590	13.6	7.5	23.4	51.0	4.6
1985	398	14.6	11.3	47.0	46.2	5.0
1986	500	14.6	9.0	23.2	46.0	7.2
1987	548	14.6	9.0	20.6	50.9	4.9

1988	797	2.5	7.2	32.4	58.0
1989	1062	2.0	6.6	31.4	60.1
1990	1132	1.6	7.3	29.6	61.5
1991	1039	1.4	7.3	31.8	59.5
1992	1144	1.8	6.6	30.2	61.3
1993	1040	2.1	6.8	29.9	61.2
1994	1086	1.4	6.1	31.3	60.9
1995	1052	1.9	7.0	30.4	60.8
1996	1001	2.4	6.1	31.0	60.4
1997	1092	2.1	6.4	29.5	62.1
1998	1009	2.3	5.5	30.3	61.9
1999	1101	2.0	6.1	31.8	60.0
2000	1017	2.2	6.3	32.6	58.8
2001	1001	1.8	6.8	31.1	60.2
2002	993	1.6	6.2	33.7	58.6
2003	959	1.9	6.4	31.0	60.8
2004	1001	1.6	7.3	33.1	58.0
2005	923	1.6	6.8	32.8	58.7
2006	880	1.7	7.0	31.3	59.9
2007	863	1.5	5.9	29.9	62.7
2008	917	1.5	6.0	33.8	58.8
2009	833	1.7	6.2	31.0	61.1
2010	763	2.1	7.7	31.2	59.0
2011	744	1.3	6.8	33.1	58.7
2012	708	1.6	7.6	30.8	60.0
2013	650	1.4	7.4	31.2	60.1
2014	619	1.5	8.8	30.2	59.7
2015	648	1.4	7.4	33.3	57.9
2016	603	1.2	7.5	32.7	58.7

1988	828	11.2	9.2	22.1	48.4	9.1
1989	1119	10.3	10.7	22.3	48.1	8.6
1990	1187	10.6	10.1	23.9	45.8	8.1
1991	1071	9.9	10.1	20.4	42.4	8.1
1992	1154	10.2	9.6	24.2	48.4	7.5
1993	1074	10.3	8.6	24.5	48.0	8.5
1994	1001	11.4	11.6	23.0	47.1	9.0
1995	1061	12.5	8.6	23.2	46.5	9.1
1996	1011	11.2	9.9	22.4	47.6	9.0
1997	1106	10.1	10.3	22.5	47.2	9.9
1998	1026	13.2	14.1	23.2	44.7	10.0
1999	1113	10.4	10.9	23.6	46.1	8.8
2000	1024	12.4	9.9	23.2	46.0	8.6
2001	1006	11.9	10.6	24.2	44.1	9.0
2002	993	12.7	12.9	24.7	41.0	10.1
2003	961	13.1	12.3	24.4	40.2	9.9
2004	1021	13.1	12.1	26.0	38.6	10.2
2005	930	16.7	13.9	25.2	36.4	11.0
2006	888	14.6	14.3	25.1	36.0	9.9
2007	871	16.5	14.1	23.7	34.8	10.4
2008	831	15.3	15.4	23.9	34.4	11.0
2009	844	17.9	15.9	25.8	30.9	9.6
2010	774	17.3	15.0	24.6	31.0	10.1
2011	757	17.2	14.4	24.7	35.4	8.3
2012	721	19.0	14.1	23.5	34.4	8.9
2013	665	17.3	14.2	24.1	35.3	8.3
2014	635	18.5	16.4	23.3	34.4	7.1
2015	655	20.2	17.0	24.0	30.9	8.1
2016	611	21.3	15.8	23.3	31.9	7.9

表 4-3 下肢筋力低下

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	なし
	人	%	%	%	%
1979	7	14.3		57.1	28.6
1980	7	14.3	14.3	57.1	14.3
1981	28	21.4	21.4	39.3	17.9
1982	382	12.0	25.1	42.9	19.9
1983	247	11.4	27.6	43.1	17.9
1984	247	12.1	29.6	36.4	21.9
1985	158	12.0	22.8	40.5	24.7
1986	239	14.6	32.2	36.4	16.7
1987	184	8.7	23.9	44.0	23.4

1988	819	12.0	27.4	46.5	14.4
1989	1101	10.3	29.7	43.3	16.7
1990	1183	10.9	27.2	42.7	19.2
1991	1053	10.1	30.3	42.0	17.7
1992	1152	10.0	26.1	46.7	17.2
1993	1074	10.6	29.3	42.8	17.4
1994	1103	10.4	28.8	43.6	17.3
1995	1061	11.5	29.4	42.0	17.1
1996	1014	10.3	29.6	45.0	15.2
1997	1110	10.5	26.6	44.2	18.6
1998	1020	10.4	26.8	43.1	19.6
1999	1114	9.8	30.1	43.4	16.7
2000	1019	12.3	28.6	41.6	17.4
2001	1007	11.9	31.3	38.6	18.3
2002	1002	14.4	28.2	38.3	19.2
2003	963	13.4	27.6	40.8	18.2
2004	974	14.1	27.5	40.6	17.9
2005	928	14.4	28.0	37.2	20.4
2006	873	13.5	29.7	35.4	21.4
2007	868	16.1	28.6	36.1	19.2
2008	828	14.9	29.3	34.5	21.3
2009	837	16.0	27.4	36.3	20.3
2010	768	15.5	27.2	34.8	22.5
2011	737	17.6	26.3	34.9	21.2
2012	713	17.8	27.1	35.6	19.5
2013	658	18.7	25.3	37.2	18.8
2014	625	18.9	25.6	35.2	20.3
2015	647	19.0	27.0	35.5	18.4
2016	602	21.9	26.2	32.9	18.9

表 4-4 下肢痙縮

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	なし
	人	%	%	%	%
1979	182	7.7	14.3	34.1	44.0
1980	133	9.0	23.3	33.8	33.9
1981	192	6.8	27.1	28.6	37.5
1982	102	6.9	11.8	29.4	52.0
1983	177	7.4	21.0	22.2	49.4
1984	211	7.6	24.2	30.3	37.9
1985	153	5.9	13.7	19.0	61.4
1986	236	8.1	16.9	29.2	45.8
1987	180	7.2	11.7	31.1	50.0

1988	814	9.0	21.5	32.1	37.5
1989	1090	8.3	22.1	31.9	37.7
1990	1171	7.7	19.0	32.7	40.6
1991	1049	3.3	12.3	38.2	47.1
1992	1154	7.4	21.8	33.5	37.1
1993	1072	9.0	21.3	30.4	39.5
1994	1100	7.2	20.7	33.1	39.1
1995	1061	8.2	20.0	31.1	40.8
1996	1015	7.1	21.7	33.1	38.1
1997	1108	7.3	20.1	33.3	39.2
1998	1017	7.4	21.1	31.3	40.3
1999	1114	7.5	22.5	32.2	37.7
2000	1016	7.9	19.9	29.3	42.9
2001	1006	7.8	17.5	30.3	44.4
2002	1003	8.6	18.4	27.3	45.8
2003	962	8.4	17.4	28.4	46.0
2004	972	7.7	17.2	26.3	48.8
2005	926	8.0	17.4	27.0	47.6
2006	873	7.4	18.8	26.6	47.2
2007	862	8.8	17.7	27.6	45.8
2008	926	8.0	18.3	28.2	45.6
2009	831	8.4	17.3	28.6	45.6
2010	766	7.6	14.5	33.6	44.4
2011	732	7.4	17.5	32.1	43.0
2012	712	7.4	16.2	31.5	44.9
2013	656	8.5	17.5	30.0	44.0
2014	627	7.0	18.5	33.3	41.1
2015	646	8.7	19.0	29.6	42.7
2016	602	7.9	17.5	30.0	44.5

表 4-5 触覚

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	過敏	なし
	人	%	%	%	%	%
1979	199	27.6	43.2	25.1	1.5	2.5
1980	147	19.7	60.5	10.9	5.4	3.4
1981	228	22.8	54.4	17.1	3.1	2.6
1982	436	15.3	66.2	14.1	3.3	1.2
1983	243	19.0	62.4	14.9	2.9	0.8
1984	239	14.2	68.6	16.3	0.8	0.0
1985	138	13.0	67.4	18.8	0.7	0.0
1986	214	16.8	63.1	16.8	2.3	0.9
1987	163	9.8	70.6	16.0	2.5	1.2

1988	823	13.0	52.9	23.9	6.8	3.4
1989	1095	11.5	50.0	28.2	7.0	3.7
1990	1165	11.7	47.7	28.6	7.5	4.5
1991	1056	12.3	52.7	24.0	6.9	3.2
1992	1153	12.0	50.0	26.6	8.1	3.0
1993	1074	10.9	50.4	26.9	9.8	2.1
1994	1100	10.8	49.2	29.4	8.0	2.5
1995	1056	10.6	52.9	25.7	7.3	3.6
1996	1008	11.1	50.4	27.4	8.1	3.2
1997	1102	9.9	48.1	30.5	7.7	3.7
1998	1014	11.3	48.6	29.8	7.7	2.6
1999	1108	11.9	46.8	31.2	6.7	3.3
2000	1013	9.9	42.3	35.0	8.4	4.6
2001	998	10.7	41.1	35.6	8.4	4.3
2002	1001	11.3	42.0	33.0	9.3	4.4
2003	954	11.0	40.7	33.5	10.3	4.5
2004	971	9.7	42.8	34.4	8.9	4.2
2005	922	8.9	45.4	32.1	9.4	4.1
2006	876	9.3	44.6	32.5	9.4	4.1
2007	852	9.5	43.2	33.7	9.3	4.3
2008	818	10.0	45.4	35.0	8.2	3.9
2009	826	10.4	44.2	32.9	9.4	3.0
2010	757	10.0	38.7	37.3	10.3	3.7
2011	729	9.7	39.5	33.7	12.8	4.3
2012	696	9.9	40.8	32.0	11.8	5.5
2013	647	9.4	40.4	33.2	11.6	5.4
2014	605	10.1	39.2	32.1	12.1	6.6
2015	623	9.1	40.9	33.1	11.1	5.8
2016	590	9.2	37.5	33.9	13.2	6.3

表 4-6 痛覚

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	過敏	なし
	人	%	%	%	%	%
1979	197	21.3	46.2	25.9	4.1	2.5
1980	147	12.9	55.8	10.9	17.0	3.4
1981	213	25.0	42.1	19.4	9.3	4.2
1982	135	17.8	33.3	14.8	29.6	4.4
1983	34	12.1	48.5	12.1	21.2	6.1
1984	10	20.0	60.0	20.0		
1985	10	30.0	40.0		30.0	
1986	12		33.3	25.0	25.0	16.7
1987	21	9.5	66.7	4.8	14.3	4.8

1988	818	10.8	43.2	24.4	18.3	3.3
1989	1086	8.5	43.6	24.6	19.7	3.7
1990	1165	9.2	40.6	25.1	20.7	4.5
1991	1053	10.3	45.1	22.3	19.0	3.3
1992	1148	9.7	42.9	24.4	19.6	3.5
1993	1069	9.8	41.1	23.7	22.8	2.7
1994	1098	9.9	42.9	26.6	18.1	2.7
1995	1053	10.1	44.9	24.2	17.8	3.1
1996	1005	10.5	43.2	25.9	17.9	2.7
1997	1101	9.3	40.9	25.0	21.9	3.8
1998	1016	11.0	41.2	25.3	20.3	2.3
1999	1107	11.5	41.1	26.5	18.1	2.9
2000	1013	10.4	35.6	29.5	21.7	2.9
2001	997	11.1	34.4	30.5	19.8	4.3
2002	999	12.0	35.0	27.6	21.7	3.6
2003	956	11.0	34.8	27.9	22.2	4.1
2004	971	9.8	36.0	29.1	20.9	4.1
2005	904	8.5	37.7	26.7	23.3	3.8
2006	880	9.4	37.4	27.8	21.0	3.8
2007	855	9.1	36.4	28.0	22.2	4.3
2008	816	10.0	38.4	26.3	21.3	3.9
2009	828	10.7	34.8	27.8	22.9	3.7
2010	757	9.2	33.3	28.8	23.5	5.2
2011	729	9.1	33.1	26.9	25.7	5.3
2012	698	9.9	33.1	26.6	24.2	6.2
2013	645	9.4	35.1	25.2	24.5	5.7
2014	606	9.6	34.2	24.8	24.3	7.3
2015	623	9.5	34.8	25.8	24.6	5.3
2016	590	8.5	32.4	24.7	26.6	7.8

表 4-7 振動覚

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	なし
	人	%	%	%	%
1979	198	40.9	36.9	21.2	1.0
1980	146	35.6	47.3	14.4	2.7
1981	231	35.9	43.3	16.0	4.8
1982	447	32.0	48.5	16.3	3.1
1983	261	28.1	46.5	18.5	6.9
1984	245	21.2	58.0	15.9	4.9
1985	152	23.0	35.5	32.2	9.2
1986	226	26.1	43.4	22.6	8.0
1987	170	21.8	47.6	21.8	8.8

1988	817	33.5	41.7	18.5	6.2
1989	1050	32.6	42.0	18.8	6.7
1990	1141	33.0	38.6	20.4	8.0
1991	1019	26.0	57.2	17.3	1.9
1992	1143	31.8	41.6	22.0	4.5
1993	1046	31.2	41.7	22.2	4.8
1994	1084	33.3	38.1	24.5	4.1
1995	1053	33.7	40.2	22.1	4.1
1996	1006	35.1	42.0	18.8	4.1
1997	1093	33.9	37.4	24.0	4.7
1998	1011	33.6	39.2	22.6	4.5
1999	1099	32.8	37.6	24.9	4.6
2000	1007	34.3	36.4	25.1	4.3
2001	993	33.9	34.6	27.5	4.2
2002	988	36.0	34.6	25.2	4.2
2003	947	35.7	34.8	24.6	4.9
2004	962	35.8	35.8	24.5	4.0
2005	907	35.9	35.8	23.8	4.7
2006	873	35.0	34.1	26.4	4.5
2007	853	36.6	34.5	25.3	3.6
2008	808	35.6	34.9	26.2	3.2
2009	820	34.8	35.9	25.1	4.3
2010	757	32.8	36.7	26.3	4.2
2011	729	32.6	37.7	26.3	3.3
2012	691	36.2	35.9	24.2	3.8
2013	643	38.2	35.1	22.5	4.2
2014	605	36.5	34.9	24.5	4.1
2015	623	38.4	36.9	21.2	3.5
2016	592	36.5	36.7	23.5	3.4

表 4-8 異常知覚

検診年度	検診総数	高度	中等度	軽度	なし
	人	%	%	%	%
1979	191	38.7	11.5	45.5	4.2
1980	258	31.8	58.1	10.1	0.0
1981	222	24.3	65.3	8.1	2.3
1982	282	26.6	68.1	5.0	0.4
1983	209	35.1	59.1	4.8	1.0
1984	218	47.7	47.7	3.7	0.9
1985	148	50.0	44.6	4.7	0.7
1986	230	47.0	50.4	2.6	0.0
1987	166	47.0	50.0	2.4	0.6

1988	814	15.2	41.9	18.6	6.3
1989	1077	23.8	57.3	16.7	2.2
1990	1133	13.9	32.7	32.2	21.2
1991	1043	25.4	55.9	16.9	1.8
1992	1136	25.5	57.2	15.9	4.6
1993	1059	22.4	60.4	16.3	1.5
1994	1098	21.5	59.0	17.4	2.1
1995	1054	23.4	56.4	18.7	1.6
1996	1003	22.9	58.2	17.7	1.2
1997	1093	22.1	58.6	16.8	2.5
1998	1010	24.9	56.6	16.9	1.4
1999	1107	22.9	58.6	16.2	2.4
2000	1001	21.5	58.6	16.4	3.4
2001	989	24.5	57.4	15.2	2.9
2002	994	23.3	58.9	15.5	2.3
2003	953	23.2	60.0	14.7	2.1
2004	964	20.0	59.5	17.6	2.8
2005	918	20.0	59.2	18.2	2.6
2006	978	20.0	57.2	19.2	3.5
2007	854	20.5	57.0	18.7	3.7
2008	818	21.0	56.1	18.7	4.2
2009	830	20.5	54.9	20.9	4.0
2010	760	20.4	51.7	23.4	4.5
2011	730	22.5	53.3	20.5	3.7
2012	699	20.7	55.4	19.6	4.3
2013	646	19.8	54.7	21.2	4.3
2014	619	19.2	53.3	22.5	5.0
2015	623	21.2	52.4	21.3	5.1
2016	591	20.8	50.9	23.0	5.2



表5 身体的併発症

検診 年度	検診 総数	あり	白内障	高血圧	CVD	心疾患	肝胆	他消 化器	DM	呼吸器	骨折	脊椎	四肢 関節	腎泌 尿器	パー キン	dyski- nesia	姿勢 振戦	悪性 腫瘍	その他
	人	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1979	102	95.1	22.5	24.5	2.0	5.9	7.8	10.8	1.0	11.8	2.0	11.8	3.9	5.9	1.0	0.0	2.0	2.9	23.5
1980	199	67.8	22.6	23.6	2.0	5.0	5.5	8.5	5.0	8.0	2.0	6.0	1.5	3.5	0.0	0.0	0.0	2.5	11.1
1981	326	69.9	19.9	24.8	2.1	4.6	3.4	5.2	3.1	4.0	3.1	8.6	8.6	4.6	0.3	1.2	0.9	2.1	16.6
1982	438	71.2	20.1	26.5	2.7	7.5	3.7	4.8	2.1	4.1	3.7	13.0	13.0	4.1	2.1	2.0	1.8	1.6	14.2
1983	183	94.0	32.4	25.8	3.8	4.9	2.7	9.9	1.1	6.0	4.9	8.2	10.4	3.8	1.6	0.5	0.0	3.3	22.5
1984	287	98.6	21.6	24.7	3.1	12.2	7.0	18.1	3.1	8.4	2.8	7.7	7.3	8.0	1.7	0.3	0.3	2.8	24.7
1985	361	90.6	37.4	34.9	5.8	17.2	10.2	11.9	6.6	5.5	11.1	8.3	8.0	5.5	2.2	1.9	2.2	2.8	19.9
1986	446	92.4	39.0	41.7	5.2	15.0	9.6	14.1	6.3	4.0	7.8	9.2	10.1	6.3	1.8	1.8	3.6	1.8	22.2
1987	498	94.2	39.4	39.6	6.4	18.1	10.0	14.9	6.8	5.4	8.6	11.2	9.0	9.1	2.0	1.6	3.0	1.8	20.9
1988	834	88.8	30.5	32.5	5.3	21.3	12.1	21.3	6.8	7.2	9.7	19.7	12.7	10.7	1.2	1.0	4.1	2.4	
1989	1127	87.3	28.5	33.8	4.7	18.9	11.9	19.3	5.8	6.4	7.3	19.8	13.7	10.6	1.5	1.0	3.9	1.4	
1990	1205	88.1	29.7	33.6	4.8	18.2	10.9	20.2	5.8	5.8	7.1	15.8	13.3	9.4	1.6	1.1	2.4	1.7	
1991	1073	84.5	29.3	35.4	5.5	18.6	13.1	18.3	4.7	6.8	9.2	18.8	15.8	9.6	1.9	0.7	1.8	2.3	
1992	1155	89.7	31.9	34.5	6.5	19.1	12.8	20.4	6.7	7.1	15.7	22.8	18.4	10.8	1.6	0.7	2.9	3.7	27.8
1993	1107	89.2	32.6	31.4	6.5	12.7	12.9	22.1	5.5	7.8	11.2	22.2	17.9	9.5	1.3	0.6	2.3	2.2	30.4
1994	1120	91.2	41.5	28.9	7.4	18.4	12.6	24.6	6.4	6.6	12.7	23.8	18.7	11.3	1.2	0.4	1.6	2.3	34.3
1995	1084	92.0	46.3	33.6	7.6	18.9	13.4	24.2	7.1	7.5	13.7	26.4	21.1	12.0	1.4	0.4	1.3	2.6	35.1
1996	1042	89.8	43.8	34.1	8.5	17.5	13.5	23.3	6.8	7.9	12.4	25.1	19.8	11.1	1.5	0.6	1.4	2.3	35.1
1997	1141	91.8	43.7	32.9	8.2	18.8	1.6	24.5	7.2	7.8	12.3	29.2	20.7	13.0	1.4	0.8	1.8	3.2	36.7
1998	1040	91.9	47.7	34.1	8.0	18.8	14.7	23.6	9.0	7.8	12.3	33.0	23.7	13.7	1.1	0.5	1.8	3.5	23.3
1999	1149	89.7	49.8	35.2	9.3	18.6	14.4	22.5	8.2	7.6	12.1	30.5	22.5	12.9	1.2	0.6	1.8	3.9	37.0
2000	1073	90.6	51.3	34.5	10.1	18.4	14.5	24.7	9.1	8.7	12.6	31.1	26.7	14.3	1.2	0.8	1.8	3.9	37.9
2001	1036	94.2	53.2	36.4	10.9	21.4	15.9	25.0	10.2	9.9	15.3	35.7	28.8	15.6	1.3	0.8	2.2	4.9	39.5
2002	1035	93.0	56.2	40.2	11.0	22.8	15.0	27.6	11.2	10.0	14.9	35.5	31.5	17.3	1.1	0.4	2.6	5.3	45.7
2003	991	94.4	56.5	41.7	9.6	22.8	14.7	25.2	11.0	9.9	14.2	33.1	31.4	17.3	1.3	0.6	3.2	6.1	47.7
2004	1041	96.7	56.9	42.4	11.3	23.5	13.6	25.6	10.1	9.9	17.4	35.4	31.8	17.0	1.3	1.1	2.8	6.6	47.0
2005	942	96.9	60.8	44.7	11.6	23.0	15.7	26.8	11.7	10.4	14.6	36.8	34.5	20.4	2.0	1.1	2.5	6.5	52.9
2006	912	95.4	58.8	44.8	11.2	24.9	14.3	26.6	11.1	9.6	16.6	37.8	29.1	18.9	2.1	0.5	3.0	6.3	51.5
2007	890	96.5	63.6	45.6	11.5	24.8	15.0	29.7	11.5	9.2	18.6	38.6	34.6	17.7	2.5	1.0	2.3	7.8	52.2
2008	911	98.6	60.3	49.3	12.6	25.0	14.2	26.4	11.9	9.6	17.8	38.7	32.5	19.1	2.5	1.2	3.7	7.4	51.2
2009	867	97.5	59.7	50.1	12.8	22.7	14.4	27.6	11.9	10.5	17.6	38.7	33.1	19.1	2.7	0.9	3.3	7.1	51.4
2010	787	97.7	60.0	51.2	12.7	23.3	12.8	26.8	13.2	10.9	16.6	38.0	33.9	20.9	3.0	0.6	2.7	8.2	51.3
2011	759	98.6	63.8	53.1	11.6	23.2	14.0	26.2	12.5	11.7	17.1	39.8	35.2	20.0	2.6	1.4	3.3	9.4	54.2
2012	722	98.6	62.7	52.6	11.9	24.1	12.6	26.2	14.3	12.9	19.3	40.4	35.5	19.3	2.4	1.4	3.7	9.4	51.7
2013	667	99.0	60.3	54.5	10.8	24.7	13.6	28.6	16.0	11.8	19.0	41.9	35.3	18.9	2.8	0.6	3.7	9.7	50.0
2014	634	98.1	61.0	56.6	12.0	22.4	12.5	26.7	14.5	11.0	17.5	40.5	36.0	18.9	2.7	0.8	3.3	9.6	51.6
2015	653	99.2	64.8	56.4	13.5	23.3	13.3	29.7	13.5	12.4	21.3	41.7	37.4	19.3	2.8	0.3	3.4	9.6	51.9
2016	611	99.2	63.3	55.5	12.9	24.2	11.8	27.8	14.9	11.5	21.8	40.1	36.3	19.6	2.6	0.5	3.4	10.5	51.6

表6 精神症状

検診年度	検診総数	あり	ノイローゼ	不安・焦燥	心氣的	抑うつ	記憶力低下	認知症	その他
	人	%	%	%	%	%	%	%	%
1979	5			20.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1980	5			20.0	20.0	0.0	0.0	0.0	20.0
1981	29	79.3		13.8	24.1	6.9	0.0	10.3	13.7
1982	237	24.9		12.7	11.8	3.4		1.3	1.3
1983	509	82.9		75.8	42.9	46.3		12.8	0.4
1984	591	81.6		75.1	44.8	46.2		13.2	0.8
1985	391	68.5		58.6	29.1	46.3		6.4	1.0
1986	498	69.7		58.6	38.0	40.4		7.8	0.8
1987	542	69.0		54.2	42.0	36.9		6.5	0.6
1988	834		4.3			5.4		1.0	1.3
1989	1127		4.4			3.9		1.3	1.2
1990	1205		3.3			3.6		1.2	1.7
1991	1073			17.1	11.3	11.0	10.7	1.9	2.1
1992	1155	36.7		18.3	10.4	13.0	12.3	1.9	2.0
1993	1107	36.1		18.7	10.7	13.3	13.8	1.1	2.3
1994	1120	41.2		22.2	13.1	14.8	17.9	2.4	2.5
1995	1084	41.5		23.2	12.8	15.3	16.2	2.3	2.3
1996	1042	41.7		23.9	14.6	15.7	12.8	3.1	2.7
1997	1141	42.9		23.0	14.8	15.2	14.8	3.1	2.0
1998	1040	42.4		23.3	13.1	14.8	16.3	3.4	2.5
1999	1149	41.7		24.0	13.7	15.7	15.7	3.1	2.9
2000	1073	45.5		25.5	14.7	18.0	21.0	3.5	2.6
2001	1036	47.3		26.7	14.4	16.7	21.5	3.5	2.6
2002	1035	51.8		27.8	13.6	19.8	24.8	4.3	3.6
2003	991	52.0		28.7	13.4	20.2	24.4	4.0	3.3
2004	1041	54.9		29.7	13.5	20.8	27.0	4.9	4.9
2005	942	54.6		28.8	14.4	22.0	29.6	5.1	5.4
2006	912	52.3		28.2	12.7	19.6	29.4	6.2	4.8
2007	890	51.6		29.2	14.0	20.7	28.7	6.4	3.7
2008	911	54.3		29.4	16.3	20.5	28.9	7.0	4.8
2009	867	54.1		27.7	13.5	20.6	28.3	6.6	4.9
2010	787	55.8		30.1	14.4	22.7	29.4	7.3	2.7
2011	750	58.9		32.9	14.1	22.7	32.4	6.7	3.9
2012	716	55.7		29.9	13.7	20.3	30.6	8.0	3.6
2013	663	55.4		27.3	12.3	19.9	33.7	9.6	3.2
2014	628	54.9		29.5	13.7	18.3	31.2	12.7	3.0
2015	649	59.5		29.1	12.9	17.6	33.3	14.2	5.1
2016	608	57.9		28.5	13.3	17.4	31.7	14.3	3.6

表 7-1 診察時の障害度

検診年度	検診総数	極重度	重度	中等度	軽度	極軽度
	人	%	%	%	%	%
1979	2	50.0	50.0			
1980	1	100.0				
1981	16	25.0	1.8	18.8	37.5	0.0
1982	360	0.3	19.2	53.9	26.4	0.3
1983	490	3.7	16.4	46.0	31.3	2.7
1984	566	3.7	19.3	45.8	29.0	2.3
1985	387	5.8	21.5	42.3	26.5	3.9
1986	497	5.4	21.7	42.1	26.6	4.2
1987	550	6.5	19.3	46.4	24.5	3.3

1988	824	3.7	17.7	43.5	30.3	3.5
1989	1114	2.4	18.3	46.1	27.2	4.8
1990	1131	3.6	17.5	40.9	28.2	3.7
1991	1059	3.8	20.7	45.1	26.0	3.1
1992	1150	3.5	17.5	50.0	26.8	1.8
1993	1045	4.0	19.3	46.1	28.2	2.4
1994	1087	3.9	18.2	46.4	28.0	3.3
1995	1034	5.1	17.0	47.8	27.1	2.9
1996	999	3.8	18.7	47.0	27.3	3.1
1997	1080	4.0	18.4	46.8	27.8	3.0
1998	990	5.0	18.8	46.6	26.8	2.7
1999	1098	5.0	19.4	46.0	26.9	2.8
2000	1003	4.8	18.6	46.2	26.4	4.0
2001	997	4.2	18.8	45.6	27.7	3.7
2002	1006	4.6	20.3	44.2	25.5	5.2
2003	959	4.8	21.5	43.7	25.5	4.4
2004	1010	5.0	19.8	45.1	25.6	4.4
2005	925	5.3	20.3	42.6	27.6	4.2
2006	880	5.2	20.7	43.7	26.7	4.9
2007	866	4.6	22.6	42.5	25.4	4.8
2008	829	4.7	22.4	42.5	26.2	4.2
2009	841	5.1	24.0	41.7	25.6	3.6
2010	768	5.1	25.4	39.5	26.0	4.0
2011	755	5.6	22.6	42.5	25.4	3.8
2012	716	4.9	23.0	42.9	29.1	4.1
2013	666	5.2	21.3	44.5	24.7	4.2
2014	627	6.1	21.2	44.3	25.2	3.2
2015	626	5.6	22.6	43.7	25.7	2.5
2016	605	5.6	24.6	42.3	24.8	2.8

表 7-2 診察時の障害要因

検診年度	検診総数	スモン	スモン + 併発症	併発症	スモン + 加齢
	人	%	%	%	%
1979	0				
1980	1				100.0
1981	9	44.4	44.4	0.0	11.1
1982	301	74.8	9.0	0.3	15.9
1983	151	72.7	13.3	0.7	13.3
1984	170	61.6	19.4	1.2	17.6
1985	112	57.1	31.3	0.0	11.6
1986	171	64.9	21.6	0.6	12.6
1987	129	54.3	25.6	3.1	17.1

1988	796	56.5	28.9	1.7	8.4
1989	1096	66.0	24.2	1.0	8.9
1990	1100	56.5	32.3	3.2	3.5
1991	390	43.1	33.6	11.0	12.3
1992	394	44.9	34.5	9.4	11.2
1993	1056	52.3	36.4	1.6	9.7
1994	1081	49.7	39.9	2.1	8.3
1995	1038	45.8	44.8	1.4	8.0
1996	989	47.3	43.8	1.2	7.8
1997	1073	44.9	46.8	1.1	7.2
1998	989	45.8	46.2	1.2	6.8
1999	1093	44.2	48.8	0.7	6.3
2000	1009	39.8	51.6	0.6	8.1
2001	1000	35.6	54.9	0.7	8.8
2002	1006	37.3	54.2	1.1	7.4
2003	956	35.1	55.4	1.8	7.7
2004	1015	34.3	54.8	1.6	9.4
2005	928	33.5	57.3	1.5	7.7
2006	882	35.3	54.2	2.4	8.2
2007	866	31.8	58.0	2.0	8.3
2008	825	29.8	60.2	1.8	8.1
2009	840	32.3	59.6	1.8	6.3
2010	769	29.6	61.2	1.8	7.3
2011	756	24.9	64.6	2.8	7.8
2012	710	22.8	67.0	2.0	8.2
2013	665	21.6	67.1	3.5	7.8
2014	622	20.6	68.0	2.7	8.7
2015	647	20.2	67.9	3.4	8.5
2016	602	20.3	69.1	2.8	7.8

表8 最近5年間の療養状況

検診年度	検診総数	在宅	ときどき入院	長期入院または入所
	人	%	%	%
1979	203	93.6	0.5	5.9
1980	267	93.6	1.5	4.5
1981	362	85.4	3.3	11.3
1982	461	84.8	4.1	11.1
1983	541	84.3	3.9	11.9
1984	601	83.5	5.7	10.8
1985	416	79.8	7.7	12.5
1986	510	74.5	15.3	10.2
1987	578	75.4	16.3	8.3
1988	824	74.0	20.6	5.3
1989	1109	78.0	17.0	4.9
1990	1173	78.1	16.7	5.2
1991	1064	74.5	20.5	5.0
1992	1150	76.3	19.4	4.3
1993	1030	77.8	17.6	4.5
1994	1082	76.0	18.8	5.2
1995	1044	75.0	18.8	6.2
1996	1005	76.7	18.5	5.0
1997	1113	77.1	17.5	5.4
1998	1027	74.6	18.7	6.7
1999	1113	77.1	18.9	4.0
2000	1033	76.3	18.3	5.3
2001	1028	75.6	17.9	6.6
2002	1008	74.5	19.1	6.5
2003	962	75.6	18.2	6.2
2004	1023	75.4	17.6	7.0
2005	930	78.8	14.7	6.5
2006	891	77.7	15.6	6.7
2007	872	76.5	15.5	8.0
2008	889	75.0	16.0	9.0
2009	850	75.5	17.2	7.3
2010	773	71.8	19.4	8.8
2011	764	71.6	20.0	8.4
2012	722	70.6	19.8	9.6
2013	670	73.8	16.7	9.5
2014	641	74.3	14.0	11.7
2015	657	68.9	19.3	11.7
2016	612	70.4	15.8	13.7

表9 Barthel Index 得点分布

検診年度	検診総数	20点以下	25-40点	45-55点	60-75点	80-90点	95点	100点
	人	%	%	%	%	%	%	%
1991	1073	1.9	3.3	2.4	10.6	26.3	22.1	33.5
1992	1155	1.7	2.4	2.8	10.0	32.7	19.8	30.4
1993	1107	3.3	3.3	2.4	9.1	27.5	18.2	36.2
1994	1120	3.0	3.2	3.1	9.6	32.1	18.9	30.1
1995	1084	3.2	3.5	2.6	10.8	31.7	19.6	28.6
1996	1042	2.7	2.6	2.9	11.7	29.0	20.9	30.2
1997	1141	3.2	2.6	2.9	10.9	28.7	23.7	28.0
1998	1040	4.1	3.1	3.2	11.3	28.0	15.6	34.8
1999	1149	3.1	3.0	3.4	12.4	28.7	22.0	27.3
2000	1073	3.8	3.6	4.4	11.8	29.1	20.1	27.1
2001	1036	4.2	4.5	3.5	12.9	30.9	19.9	24.1
2002	1035	4.6	3.4	4.2	14.8	30.1	19.3	23.6
2003	991	4.7	3.6	3.9	14.4	30.0	21.1	22.1
2004	1041	4.4	3.7	4.8	15.6	31.2	19.6	20.7
2005	942	4.6	4.1	6.1	14.5	30.5	17.8	22.4
2006	912	5.7	3.4	6.6	14.6	30.2	18.8	21.5
2007	890	5.5	4.2	6.8	15.0	30.0	17.3	21.2
2008	911	5.0	5.0	6.3	16.2	27.4	17.4	22.8
2009	867	5.6	5.5	7.2	15.8	28.4	17.8	19.8
2010	787	6.4	3.8	7.4	16.3	28.4	16.8	21.0
2011	764	7.6	2.9	6.3	14.8	28.9	17.3	22.3
2012	727	7.0	3.7	5.8	17.6	26.7	17.5	21.7
2013	682	7.3	4.4	5.4	17.9	27.1	18.0	19.9
2014	642	7.8	4.8	7.8	16.7	25.1	17.8	20.1
2015	660	9.1	5.8	6.4	16.2	25.8	16.2	18.6
2016	619	8.7	5.5	7.3	16.0	27.0	16.6	18.9

表 10-1 医学上の問題

検診年度	回答総数	問題あり	やや問題あり	問題なし
	人	%	%	%
1993	1022	29.3	39.6	31.1
1994	1057	30.9	39.3	29.8
1995	1052	32.4	35.6	31.9
1996	965	33.1	39.9	27.0
1997	1076	33.0	43.1	23.9
1998	1013	31.4	43.5	25.1
1999	1069	32.7	42.8	24.5
2000	983	36.7	40.0	23.3
2001	950	37.1	40.1	22.8
2002	965	34.7	37.4	27.9
2003	905	34.9	36.9	28.2
2004	971	39.5	34.3	26.2
2005	883	39.0	35.6	25.4
2006	846	39.6	31.9	28.5
2007	812	38.3	32.9	28.8
2008	795	41.0	34.0	25.0
2009	795	43.6	36.1	20.3
2010	727	40.3	35.4	24.3
2011	678	44.5	34.5	20.9
2012	631	45.5	33.3	21.2
2013	587	46.9	35.9	17.2
2014	557	47.8	35.4	16.9
2015	576	48.4	34.5	17.0
2016	542	49.4	33.6	17.0

表 10-2 家族や介護についての問題

検診年度	回答総数	問題あり	やや問題あり	問題なし
	人	%	%	%
1993	1021	12.9	20.1	67.0
1994	1051	1.8	20.3	65.6
1995	1058	13.8	18.0	68.2
1996	1086	13.1	16.0	61.5
1997	1084	13.8	24.3	61.9
1998	1013	14.8	23.4	61.8
1999	1062	14.0	21.9	64.0
2000	984	16.1	23.1	60.9
2001	942	14.1	24.6	61.3
2002	969	14.4	23.4	62.2
2003	908	15.6	21.2	63.2
2004	974	16.6	19.6	63.8
2005	884	18.4	19.3	62.3
2006	847	18.7	17.2	64.1
2007	811	18.3	19.7	62.0
2008	792	21.3	22.6	56.1
2009	795	23.0	22.6	54.4
2010	729	20.3	26.7	53.0
2011	684	21.9	25.7	52.3
2012	627	23.0	24.2	52.8
2013	598	22.9	25.0	52.1
2014	556	22.5	24.1	53.4
2015	553	23.0	26.0	51.0
2016	541	24.9	27.3	47.9

表 10-3 福祉サービスについての問題

検診年度	回答総数	問題あり	やや問題あり	問題なし
	人	%	%	%
1993	1006	5.8	15.3	78.9
1994	1043	8.5	15.8	76.5
1995	1051	6.9	15.4	77.7
1996	972	8.8	15.9	75.2
1997	1075	6.5	15.2	78.3
1998	1003	5.9	14.1	80.1
1999	1059	6.6	13.4	80.0
2000	973	7.3	13.5	79.2
2001	933	6.4	12.8	80.8
2002	963	5.8	11.0	83.2
2003	904	6.9	10.4	82.7
2004	973	6.1	10.3	83.6
2005	880	7.4	9.2	83.4
2006	846	7.3	10.1	82.6
2007	801	6.7	9.1	84.2
2008	785	7.8	11.5	80.7
2009	788	9.1	11.8	79.1
2010	726	7.6	12.8	79.6
2011	676	7.7	15.4	76.9
2012	625	8.0	15.2	76.8
2013	594	6.2	13.4	80.3
2014	554	9.0	14.8	76.2
2015	563	8.9	14.6	76.6
2016	540	8.3	14.1	72.6

表 10-4 住居・経済の問題

検診年度	回答総数	問題あり	やや問題あり	問題なし
	人	%	%	%
1993	1008	5.0	8.8	86.2
1994	1043	8.5	15.0	76.5
1995	1057	5.0	8.0	86.9
1996	969	5.9	8.8	85.3
1997	1072	4.9	9.9	85.4
1998	997	5.5	10.3	84.2
1999	1055	4.9	10.0	85.0
2000	976	5.2	10.6	84.2
2001	932	6.1	10.4	83.5
2002	964	5.5	13.2	81.3
2003	903	5.8	12.5	81.7
2004	973	8.6	9.9	81.5
2005	886	6.7	8.4	85.0
2006	845	6.4	10.9	82.7
2007	807	6.2	8.0	85.8
2008	795	6.9	9.6	83.5
2009	789	7.1	11.2	81.7
2010	788	6.3	12.1	81.6
2011	671	6.0	13.1	80.9
2012	621	6.9	12.6	80.5
2013	592	7.1	10.6	82.3
2014	552	9.1	11.8	79.2
2015	570	8.1	10.4	81.6
2016	542	8.5	11.8	79.7

表 11-1 介護保険を利用するための申請

検診年度	検診総数	申請あり	申請せず	わからない	回答なし
	人	%	%	%	%
2004	1041	41.6	56.3	1.2	0.0
2005	942	43.2	55.3	0.7	0.7
2006	912	44.6	54.6	0.5	0.2
2007	890	44.8	53.9	0.8	0.4
2008	911	43.6	54.6	0.9	1.0
2009	867	45.4	52.1	0.7	0.6
2010	787	46.6	52.5	0.9	0.0
2011	766	47.6	51.6	0.8	0.0
2012	725	50.2	49.5	0.3	0.0
2013	682	50.5	48.6	0.9	0.0
2014	641	54.3	44.9	0.8	0.0
2015	660	56.4	43.3	0.3	0.0
2016	620	55.8	42.7	1.5	0.0

表 11-2 介護度認定結果

検診年度	介護保険申請者数	自立	要支援	要支援1	要支援2	要介護度1	要介護度2	要介護度3	要介護度4	要介護度5	未認定	分からない
	人	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
2004	433	0.5	13.1			41.4	20.2	9.9	6.4	4.6		5.1
2005	407	1.7	11.8			41.4	19.4	10.0	6.6	4.7		4.4
2006	407	1.0	20.1			31.4	19.7	11.5	5.7	5.2		5.4
2007	399	0.5		9.8	17.5	20.1	23.3	13.0	7.5	4.3	0.5	3.5
2008	397	0.5		9.8	19.4	18.4	19.9	15.9	7.6	2.8	1.3	3.8
2009	394	0.5		8.9	17.3	19.8	22.1	14.0	7.9	4.8	0.8	2.5
2010	367	0.5		8.7	19.1	16.1	25.9	12.5	9.3	5.4	0.0	1.9
2011	364	0.6		13.0	16.9	14.7	24.4	12.7	9.4	5.5	1.1	1.7
2012	364	0.3		9.5	21.6	13.2	24.6	12.6	8.1	7.0	0.6	2.5
2013	341	0.9		10.8	18.7	14.3	24.3	12.0	8.8	7.0	0.6	2.6
2014	345	0.3		10.4	18.0	15.4	24.3	14.2	8.4	7.0	0.3	1.7
2015	372	0.3		11.0	18.8	15.9	23.7	12.4	9.4	6.2	0.8	1.6
2016	344	0.6		9.0	22.1	13.7	20.6	13.1	11.6	6.4	0.9	2.0

事務 局 使 用	性 別	男 ・ 女	年 齢	診 察 場 所	訪 問	保 健 所 病 院 不 明	県 No.	個 人 No.
					在 宅 ・ 病 院			

<b>スモン現状調査個人票</b> 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 「スモンに関する調査研究班」	S.63年度	H.5年度	H.10年度	H.15年度	H.20年度	H.25年度
	H.元年度	H.6年度	H.11年度	H.16年度	H.21年度	H.26年度
	H.2年度	H.7年度	H.12年度	H.17年度	H.22年度	H.27年度
	H.3年度	H.8年度	H.13年度	H.18年度	H.23年度	H.28年度
	H.4年度	H.9年度	H.14年度	H.19年度	H.24年度	

ふりがな			男・女	M T S	年	月	日生（	歳）
患者名								
住所	〒							TEL
診察日	H	年	月	日	診察場所			
診察者	氏名：	専門分野：			所属：			
データ解析・発表に	1. 同意する：口頭にて了承 or 署名						代理人 (続柄： )	2. 同意しない

**A. 病 歴**

発 症（神経症候）：昭和 年 月（年令 歳）  
 スモン症候の最も重度であった時の状況（昭和 年 月頃）  
 a. 視力：1. 全盲 2. 明暗のみ 3. 眼前手動弁 4. 眼前指数弁 5. 軽度低下 6. ほとんど正常  
 b. 歩行：1. 不能 2. 要介助 3. つかまり歩き 4. 松葉杖 5. 一本杖 6. 不安定独歩 7. 正常  
 発症後の医療：1. 当初より入院継続 2. 当初入院（ 年間）後在宅療養  
 3. 入退院のくりかえし 4. 在宅療養が主体で時々入院 5. 当初よりずっと在宅療養  
 これまでの運動機能訓練：1. かなりやった 2. 少しはやった 3. ほとんどやってない

**B. 現在の身体状況**

- a. 栄 養：1. 不良 2. やや不良 3. ふつう 4. 良好
- b. 体 格：1. 高度やせ 2. 軽度やせ 3. ふつう 4. 肥満
- c. 食 欲：1. 高度低下 2. やや低下 3. ふつう 4. 亢進
- d. 睡 眠：1. 常に不眠 2. 時々不眠 3. ふつう 4. 過眠
- e. 視 力：併発症 1. なし 2. あり（白内障，老眼，その他： ）  
 1. 全盲 2. 明暗のみ 3. 眼前（約10cm）手動弁 4. 眼前指数弁 5. 新聞の大見出しは読める  
 6. 新聞の細かい字もなんとか読めるが読みにくい 7. ほとんど正常
- f. 歩 行：1. 不能 2. 車椅子（自分で操作） 3. 要介助 4. つかまり歩き（歩行器など） 5. 松葉杖 6. 一本杖  
 7. 独歩：かなり不安定 8. 独歩：やや不安定 9. ふつう  
 4～9のもの→ 10m距離の最大歩行速度 分 秒
- g. 外 出：1. 不能 2. 介助で可 3. 車椅子など補助用具使用で独力で可 4. 近くなら一人で可 5. 遠くまで可
- h. 起 立 位：1. 不能 2. 支持で可 3. 一人で開脚で可 4. 一人で閉脚で可 5. 一人で継足位で可  
 Romberg 徴候：1. あり 2. 多少あり 3. なし
- i. 下 肢 筋 力 低 下：1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. なし
- j. 下 肢 痙 縮：1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. なし
- k. 下 肢 筋 萎 縮：1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. なし
- l. 上 肢 運 動 障 害：1. あり 2. なし
- |    |   |   |    |              |
|----|---|---|----|--------------|
| 握力 | 右 | 左 | 判定 | 低下， やや低下， 正常 |
|----|---|---|----|--------------|
- m. 表 在 覚 障 害：A. 範囲：1. 乳（以上，以下） 2. 臍以下 3. そけい部以下 4. 膝以下 5. 足首以下 6. なし  
 B. 程度：触覚 1. 高度低下 2. 中等度低下 3. 軽度低下 4. 過敏 5. なし  
 痛覚 1. 高度低下 2. 中等度低下 3. 軽度低下 4. 過敏 5. なし  
 C. 末端優位性：1. あり 2. 多少あり 3. なし
- n. 下 肢 振 動 覚 障 害：1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. なし
- o. 異 常 知 覚：A. 程度：1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. ほとんどなし  
 B. 内容：（高度 中等度のものについてあてはまるものに丸をつける）  
 1. 足底付着感 2. しめつけ， つっぱり感 3. じんじん， びりびり感 4. 痛み 5. 冷感  
 C. 経過（病初期と比べて）：1. 悪化 2. 不変 3. やや軽減 4. かなり軽減  
 （10年前と比べて）：1. 悪化 2. 不変 3. やや軽減 4. かなり軽減

事務局使用	県No.	個人No.

- p. 上肢知覚障害：1.常にあり 2.ときどきないし自覚症状のみ 3.なし
- q. 上肢深部反射：1.高度亢進 2.亢進 3.正常 4.低下 5.消失
- r. 膝蓋腱反射：1.高度亢進 2.亢進 3.正常 4.低下 5.消失
- s. アキレス腱反射：1.高度亢進 2.亢進 3.正常 4.低下 5.消失
- t. Babinski 徴候：1.あり 2.なし
- u. Clonus : 1.あり 2.なし
- v. 自律神経症状：  
 A. 下肢皮膚温低下：1.高度 2.軽度 3.なし B. 血圧：(臥位) \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 C. 尿失禁：1.常にあり(カテーテル おむつ) 2.時々(切迫性失禁 ストレス失禁) 3.なし  
 D. 大便失禁：1.常にあり 2.ときどき 3.なし
- w. 胃腸症状：A. 程度：1.ひどくて悩んでいる 2.軽いが気になる 3.多少あっても気にしない 4.とくになし  
 B. 内容：1.常に下痢 2.ときどき下痢 3.常に便秘 4.ときどき便秘 5.下痢・便秘交代  
 6.しばしば腹痛 7.その他( )
- x. 身体的併発症：A. 有無：1.あり 2.なし  
 B. 種類：(現在影響のあるもの+, あまりないもの+, \_\_\_\_\_の部は記入)  
 1. 白内障(++) 2. 高血圧(++) 3. 脳血管障害(++) 4. 心疾患(++)  
 5. 肝・胆のう疾患(++) 6. その他消化器疾患(\_\_\_\_\_, ++)  
 7. 糖尿病(++) 8. 呼吸器疾患(\_\_\_\_\_, ++)  
 9. 骨折(部位\_\_\_\_\_, ++)  
 10. 脊椎疾患(\_\_\_\_\_, ++)  
 11. 四肢関節疾患(\_\_\_\_\_, ++)  
 12. 腎・泌尿器疾患(\_\_\_\_\_, ++)  
 13. パーキンソン症候(++) 14. ジスキネジー(++) 15. 姿勢・動作振戦(++)  
 16. 悪性腫瘍(部位\_\_\_\_\_, ++)  
 17. その他(\_\_\_\_\_, ++)
- y. 精神症候：A. 有無：1.あり 2.なし  
 B. 種類：1. 不安・焦燥(++) 2. 心氣的(++) 3. 抑うつ(++)  
 4. 記憶力の低下(短期・長期)(++) 5. 認知症(++)  
 6. その他(\_\_\_\_\_, ++)
- z. 診察時の障害度：1.極めて重度 2.重度 3.中等度 4.軽度 5.極めて軽度  
 [障害要因は 1. スモン 2. スモン+併発症( )  
 3. 併発症( ) 4. スモン+加齢]

### C. 現在の医療

- a. 最近5年間の療養状況：1.在宅 2.ときどき入院 3.長期入院または入所
- b. 現在治療を受けているか：1.受けていない 2.受けている スモンの治療, 併発症( )の治療
- c. 現在入院中：(医療機関名) \_\_\_\_\_ ( 年 月より) }  
 現在通院中：(医療機関名) \_\_\_\_\_ ( 年 月より) }  
 医療機関種類：1.大学病院 2.総合病院 3.専門病院 4.診療所(医院) 5.その他  
 診療科：1.内科 2.神経内科 3.整形外科 4.眼科 5.その他( )  
 通院頻度：\_\_\_\_\_回/月 [定期的・不定期]  
 通院方法：1.タクシー 2.自家用車 3.電車・バス 4.歩いて 5.その他( )  
 通院に要する片道時間：\_\_\_\_\_分 または\_\_\_\_\_時間  
 付き添いの有無：1.常にあり 2.時々あり 3.なし 4.必要なし  
 現在往診を受けている：\_\_\_\_\_回/月程度 [定期的・不定期]  
 現在福祉施設入所中：名称\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月より
- d. 現在の治療内容：注射, 内服薬, 外用薬, 漢方薬, 機能訓練, ハリ灸, マッサージ, 物理療法( ), その他( )  
 ハリ・灸・マッサージ施術 受けている場合：\_\_\_\_\_回/月程度  
 これまでの治療での効果 (に記入：○=効果あり, △=効果なし, ×=副作用または悪化)  
 [薬物療法] ATP・ニコチン酸(点滴静注), ガングリオシド(筋注), タウリン(内服),  
ノイロトロピン(静注), ノイロトロピン(内服), その他( )  
 [東洋医学] 漢方薬, ハリ, 灸, その他( )  
 [リハビリテーション] PT, OT, その他( )



事務局使用	県No.	個人No.

## ADL および介護に関する現状調査

### 面接記録

面接日	H 年 月 日	面接場所	
面接者	氏名：	職種：	所属：

### D. 日常生活

- a. 一日の生活（動き）：1. 一日中寝床についている 2. 寝具の上で身を起こしている  
3. 居間や病室で座っていることが多い 4. 家や施設の中をかなり移動する  
5. 時々外出する 6. ほとんど毎日外出している

### b. 日常生活動作

#### Barthel インデックス

	自立	一部介助	全介助	
1. 食事(食物を刻んでもらった場合=介助)	10	5	0	合計スコア  点 最高点 100 点 (完全自立) 最低点 0 点 (全介助)
2. ベッドへの移動, 起き上り, ベッドからの移動	15	10	5	
3. 整容(洗顔, 整髪, ひげそり, 歯磨き)	5	0	0	
4. トイレ動作(衣服着脱, 後始末)	10	5	0	
5. 入浴(一人で)	5	0	0	
6. 平地歩行(50m 以上, 装具・杖使用す) * 歩行不能の場合(車椅子)	15	10	0	
7. 階段昇降(手摺, 杖使用す)	10	5	0	
8. 更衣(靴紐結び, ファスナー留め, 装具着脱などを含む)	10	5	0	
9. 排便	10	5(時に失禁)	0	
10. 排尿	10	5(時に失禁)	0	

註：要監視は一部介助とする

### c. 生活内容 老研式活動能力指標 (TMIG Index of Competence)

- (1) バスや電車を使って一人で外出できますか.....1. はい 2. いいえ  
(2) 日用品の買い物ができますか.....1. はい 2. いいえ  
(3) 自分で食事の用意ができますか.....1. はい 2. いいえ  
(4) 請求書の支払いができますか.....1. はい 2. いいえ  
(5) 銀行預金・郵便貯金の出し入れが自分でできますか.....1. はい 2. いいえ  
(6) 年金などの書類が書けますか.....1. はい 2. いいえ  
(7) 新聞を読んでいますか.....1. はい 2. いいえ  
(8) 本や雑誌を読んでいますか.....1. はい 2. いいえ  
(9) 健康についての記事や番組に関心がありますか.....1. はい 2. いいえ  
(10) 友だちの家を訪ねることがありますか.....1. はい 2. いいえ  
(11) 家族や友だちの相談にのることがありますか.....1. はい 2. いいえ  
(12) 病人を見舞うことができますか.....1. はい 2. いいえ  
(13) 若い人に自分から話しかけることがありますか.....1. はい 2. いいえ  
(14) 職業(パートを含む)に就いていますか.....1. はい 2. いいえ

### d. 生活の満足度

1. 満足している 2. どちらかという満足 3. なんともいえない  
4. どちらかという不満 5. まったく不満である

### e. 転倒 (最近 1 年間の)

1. 転んだことはない 2. 倒れそうになったことがある 3. しばしば倒れそうになった  
4. 転倒したことがある ( 回/年：家屋内、庭、外出中：怪我をした、骨折をした：部位\_\_\_\_\_ )

事務局 使用	県No.	個人No.

E. 家族

- a. 同居家族数 \_\_\_\_\_ 名 (本人も含めて)
- b. 配偶者 1.あり なし (2.死別 3.離婚 4.未婚 5.別居)
- c. 家族構成 (同居家族に○)
- 1.一人暮らし 2.配偶者 3.息子 4.嫁 5.娘 6.婿 7.父 8.母  
9.祖父 10.祖母 11.兄弟 12.姉妹 13.孫 14.その他 ( )
- d. 主に家計を支える人 ( )

F. あなたは、日常生活の中で介護をしてもらっていますか

1. 毎日介護をしてもらっている
2. 必要なときに介護をもらっている
3. 必要だが介護者がいない
4. 介護は必要ない
5. 分からない

G. 主に介護をしてきているのは、どなたですか

1. 配偶者 2. 息子 3. 嫁 4. 娘 5. 婿 6. 父 7. 母 8. 兄弟 9. 姉妹 10. 孫  
11. ホームヘルパー 12. 友人・知人 13. 入所(入院)中の施設職員 14. その他 ( )

H. 日常生活のどの面で、どの程度の介護・介助を必要としていますか

- a. 食事
1. 食事ができないので経管栄養などにたよっている 2. 食べ物を口に運ぶのに介助が必要
3. 食事をベッドに運んでもらえば自分で食べられる 4. 調理してもらえば食卓まで行って食べられる
5. 食事についてとくに不便はない
- b. 移動・歩行
1. ほとんど寝たきりで移動できない 2. 車椅子を使えば移動できる
3. 平地を歩くときにも介助が必要 4. 平地は移動できるが階段昇降には介助が必要
5. ほとんど介助なしで歩ける
- c. 入浴
1. 普通の浴槽では入浴できない 2. 浴槽への出入りや身体を洗うのに全面的な介助が必要
3. 入る時や出る時に介助が必要 4. 必要な時に手を貸してもらえばおおむね独りで入浴できる
5. 介助なしで入浴できる
- d. 用便
1. トイレに行けないのでおしめをしている 2. 便器やポータブル・トイレを使うのにも介助が必要
3. トイレを使うことはできるが後始末に介助が必要 4. トイレまで行ければ自分で始末できる
5. 介助なしでできる
- e. 更衣
1. 着替えが困難なのでほとんど寝間着で過ごしている 2. 着替えをするには全面的な介助が必要
3. 必要な時に手を貸してもらえば着替えられる 4. おおむね独りで着替えできる
5. 介助なしで着替えできる
- f. 外出
1. 外出できないのでほとんど家で過ごしている 2. 通院などの時に送迎や介助をする人が必要
3. 電車やバスを使う外出には介助が必要 4. 近所の買い物程度なら独りで行ける
5. 外出に特別な不便は感じていない

I. 介護が必要になったのはいつ頃からですか

1. スモン発症時から 2. 10年ほど前から 3. 5年ほど前から 4. 2~3年前から
5. この1年以内 6. 分からない

J. 身体障害者手帳取得の有無

- 身体障害者手帳：1. あり ( 級) 取得年 年：障害名 ( )
2. なし

事務局使用	県No.	個人No.

K. 保健・医療・福祉制度・サービスの利用

制度・サービスの種類		利用している	以前に利用したことがある	利用したことはない	必要ない
スモンおよび難治性疾患対策のための制度	a. 健康管理手当				
	b. 難病見舞金・手当				
	c. 鍼・灸・マッサージ公費負担				
	d. タクシー代補助				
その他の福祉サービス	e. 給食サービス				
	f. 保健師訪問指導				
	g. その他( )				

L. 介護保険について

a. あなたは、介護保険制度を利用するために申請をしましたか

1. 申請した→ [L-1へ]    2. 申請していない→ [L-2へ]    3. 分からない

[L-1] 『1. 申請した』と答えた方へ

b. 認定結果は次のどれでしたか

1. 自立    2. 要支援1    3. 要支援2    4. 要介護1    5. 要介護2    6. 要介護3    7. 要介護4  
8. 要介護5    9. まだ認定を受けていない    10. 分からない

c. 認定の結果について、あなたはどのように考えていますか

1. おおむね妥当な結果であった  
2. 認定の結果は自分の状態と比べて低いと思う＝(思っていたより必要度が低いと認定された)  
3. 認定の結果は自分の状態と比べて高いと思う＝(思っていたより必要度が高いと認定された)  
4. 分からない

d. 認定審査を受ける際の「かかりつけ医の意見書」について、あなたはどのようにしましたか

1. 日ごろスモンの治療を受けている専門医に書いてもらった  
2. スモンの治療に関係なく、日ごろ診察してもらっている医師に書いてもらった  
3. 意見書は出さなかった    4. 分からない

e. あなたは介護保険制度によるサービスを利用していますか

(これまでの制度改正によって介護保険制度によるサービス利用の体系は複雑になっていますが、ここではサービス利用の概要を知ることを目的としていますので、以下の項目について記入して下さい。)

制度・サービスの種類		利用している	以前に利用したことがある	利用したことはない	必要ない
在宅サービス	a. 訪問介護				
	b. 訪問看護				
	c. 訪問リハビリ				
	d. 通所介護(デイサービス)				
	e. 通所リハビリ(デイケア)				
	f. 訪問入浴				
	g. 短期入所(ショートステイ)				
	h. 居宅介護支援(ケアプラン作成)				
	i. 福祉用具貸与				
	j. 住宅改修				
	k. その他( )				
入所サービス	l. 介護老人福祉施設				
	m. 介護老人保健施設				
	n. 介護療養型医療施設				
地域密着型サービス	o. グループホーム				
	p. 夜間対応型訪問介護				
	q. その他の地域密着型サービス				
介護保険制度のサービス利用について特記事項があれば記入して下さい					

事務局 使用	県No.	個人No.

- f. 介護保険では、サービス利用料総額の1割を利用料として負担することになっています  
あなたの先月の自己負担総額はいくらでしたか
1. 5千円未満    2. 5千円～1万円    3. 1万円～1万5千円    4. 1万5千円～2万円  
5. 2万円～2万5千円    6. 2万5千円～3万円    7. 3万円～3万5千円    8. 3万5千円～4万円  
9. 4万円～5万円    10. 5万円～7万円    11. 7万円～10万円    12. 10万円以上    13. 分からない

〔L-2〕『2.申請していない』と答えた方へ 申請していない理由は次のどれですか

1. 介護サービスを受ける必要がないから    2. 介護保険制度の利用要件(65歳以上)に合わないから  
3. 申請が必要なことを知らなかったから    4. 分からない

M. いま受けている介護やこれから先に必要となる介護について 不安に思うことがありますか

1. 特に不安に思うことはない  
2. 不安に思うことがある→(下の質問へ)  
3. 分からない

→不安に思うことはどういうことですか(2.と答えた方)〈いくつでも○をつけて下さい〉

1. 介護者の高齢化    2. 介護者の疲労や健康状態  
3. 介護者が働いているため十分な時間が取れない    4. 適当な介護者が身近にいない  
5. 介護費用の負担が重い    6. 介護サービスを受けたくても適当な提供機関がない  
7. その他(具体的に: \_\_\_\_\_)

N. いま以上に介護が必要になった場合の見通しについて

1. 家族の介護を受けながらそのまま自宅で暮らしていける  
2. 家族の介護と介護サービスの利用を組み合わせれば自宅で暮らしていける  
3. 自宅でいま以上の介護を受ける条件がないので、いずれは施設への入所を考える  
4. 現在入所(入院)中の施設で暮らしていく  
5. 分からない

O. 問題点と必要な対策についての特記事項(面接者と対談の上診療医が記入)

a. 医学上の問題(スモン後遺症, 併発症, 医療内容など)

1. 問題あり    内容:  
2. やや問題あり  
3. 問題なし

b. 家族や介護についての問題

1. 問題あり    内容:  
2. やや問題あり  
3. 問題なし

c. 福祉サービスについての問題

1. 問題あり    内容:  
2. やや問題あり  
3. 問題なし

d. 住居・経済の問題

1. 問題あり    内容:  
2. やや問題あり  
3. 問題なし

e. その他

## 医学的研究

久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

### 呼吸障害

堤らは、平成 27・28 年に愛知県スモン集団検診に参加したスモン患者 28 名を対象に呼吸機能の評価を行った。評価項目は、肺活量 (VC)、%肺活量 (%VC)、1 秒率、呼気筋力 (PEmax)、吸気筋力 (PI max) である。その結果、正常 12 名、拘束性換気障害 12 名、閉塞性換気障害 2 名、混合性換気障害 2 名であった。健常高齢者群との比較では %VC および PImax が有意に低値であった。VC は年齢との間に有意な負の相関を、握力、歩行能力との間に正の相関を認めた。VC を目的変数とした重回帰分析では、握力、年齢が影響を与える因子として抽出された。

### 嚥下障害

佐藤らは、愛知県三河地区の集団検診参加者を対象に平成 26 年と 28 年の 2 回、問診、反復唾液検査、水飲みテストを実施した。問診において何らかの嚥下に関する悩みを有する患者は、26 年が 12 名中 3 名、28 年は 10 名中 6 名であった。水飲みテストは両年とも異常を認めた患者はなかった。反復唾液検査の異常は 26 年では 12 名中 4 名であったのに対し、28 年では 10 名中 1 名であった。問診による自覚症状と他覚所見とは必ずしも一致せずズレが認められた。また、今回の検査で摂食嚥下に問題があると考えられた患者に適切な対応策がとられていない実態が明らかとなっており、検診を通じて指導を行っていくことが重要であると考えられた。

山下らは、熊本県在住のスモン患者を対象に嚥下機能評価を行った。摂食・嚥下障害のスクリーニングテストでは先行期、準備・口腔期、咽頭期、食道期の各項目についてそれぞれ 10%、27.5%、25%、26.7% の異常を認め、最大舌圧は中等度の低下を認めたと報告し、嚥下障害の一因として、最大舌圧の低下が関与す

ると考察している。

花山らは、岡山県下のスモン患者を対象に、嚥下・摂食に関する実態調査を行った。アンケート調査では、103 名中 53 名 (51.4%) が何らかの自覚的異常を認め、毎年自覚症状を有する患者が増加していた。嚥下造影検査を 6 名に、嚥下内視鏡検査を 1 名に施行したが、一名を除いて準備期・口腔期・咽頭期に何らかの異常を認めた。自覚症状と実際の嚥下機能に乖離がある可能性があり注意深い経過観察が必要であると考えられた。

### 筋量・骨量

平田らは、愛知県のスモン検診受診者を対象に、骨量、筋量の測定を行った。骨量は平成 20 年、23 年、26 年の 3 ポイントで実施したが、音響的骨評価値は経年的な減少が認められた。体成分分析装置による筋量の測定では、下肢の筋量が低下し、上肢の筋量は比較的保たれていた。骨量、筋量ともにさらなる低下を防止すべく適度な運動負荷を加えることが重要であると考察している。

### 感覚障害

寶珠山らは、脳磁計を用いて安静時の脳活動を計測し、Phase-amplitude coupling (PAC) 解析を行って、感覚関連野の皮質活動をスモン患者、健常成人、慢性疼痛を有する手根管症候群 (CTS) 患者の 3 者で比較を行った。その結果、対照群に比べて、スモン患者と CTS 群では coupling 値が 5~15 Hz と 80~120 Hz の周波数帯間において島皮質で低値、さらにスモン患者では前部帯状回での低下が認められた。これは、慢性的異常感覚を有する患者では脳内における感覚機能構築に変化が生じていることを示唆するものであると考えられた。本法は異常感覚や慢性疼痛に関連した脳機能

構築の変化を可視化、定量化できる有用な方法であり、今後スモン患者の訴えの的確な把握や疼痛治療の検討に役立つことが期待される。

廣田らは、スモン患者7名の上下肢の神経伝導検査を実施し、感覚障害およびADLとの関係を検討した。上肢では手根管症候群を呈した一例を除いて正常であった。下肢では脛骨神経・腓腹神経ともに軸索障害の所見を呈する症例があったが、腓腹神経のSNAPの振幅の低下の程度は、残存する感覚障害の程度に比して軽微であった。歩行障害と脛骨神経のCMAP振幅との間には相関がみられなかった。スモン長期経過例の神経伝導検査の異常所見は、感覚障害の程度に比べ軽度であり解離がみられた。残存する感覚障害の責任部位としては、central distal axonopathyとしての感覚神経の中樞側の軸索遠位が想定された。

水野らは、スモン患者2例の体性感覚誘発電位の測定を行った。2例ともにN9、N1、N13 - N1、N19、P35のいずれも基準範囲内であった。

山口らは、無侵襲で感覚機能を定量評価できるニューロメーターを用いてスモン患者の感覚神経機能評価を行った。正中、尺骨、腓骨、腓腹神経に対して、2000 Hz、250 Hz、5 Hzの3種類のサイン波形刺激を与え、それぞれの周波数に対応するA、A、C線維において電流知覚閾値（current perception threshold：CPT）を測定した。対象5名中1名では正中、尺骨神経でのCPTの異常を認めた。5名中4名では腓骨、腓腹神経においてCPTの異常が認められ、1名はA、A、C線維で、1名はA線維、1名はA、C線維、残りの1名ではC線維に異常が認められた。自覚的な感覚障害のない患者にもCPT異常があり、潜在的な感覚障害評価にもニューロメーターは有用であると考えられた。

#### 自律神経障害

朝比奈らは、関東地区在住のスモン患者に対して自律神経症状に対するアンケート調査を実施した。上部消化管症状に関しては嚥下障害44%、流涎27%、誤嚥56%、胃運動症状34%であり、このうち嚥下、胃運動症状は同年齢健常者に比べ頻度が高かった。心循環系自律神経症状としては起立直後立ちくらみ35%、

起立中立ちくらみ32%、失神7%であり、いずれも同年齢健常者に比べ頻度が高かった。排尿症状に関しては、尿意切迫感61%、尿失禁49%、残尿感49%、排尿困難感52%、頻尿75%、夜間尿90%であったが健常群と差はみられなかった。体温調節障害に関しては発汗過多25%、寝汗26%、暑熱不耐症61%、寒冷不耐症58%であり、環境温の変化に対する体温調節の障害が認められた。

西郊らは、呼吸リハビリテーション（徒手呼吸介助）時における、自律神経を介する循環動態の変化を測定した。対象は呼吸合併症のないスモン患者4名と健常対照10例である。スモン患者は対照群に比して、徒手呼吸介助による呼吸変動や副交感神経機能変化が少なく、交感神経系の回復の遅れと血圧変動が認められた。

荒木らは、定量的軸索反射性発汗試験（quantitative sudomotor axon reflex test；QSART）を用いて下肢の交感神経節後機能の評価を行った。対象はスモン患者7例と健常対照1例である。発汗反応出現までの潜時、最大発汗速度、10分間の発汗速度曲線のarea under the curveのいずれの指標もスモン患者と対照との間で差がみられなかった。スモン患者の下肢交感神経節後線維機能は保たれていると考えられ、下肢自律神経症状は交感神経節前線維、あるいは脊髄に由来することが推測された。

#### 視力

里宇らは、両眼立体視能力と日常生活での転倒との関係について検討した。スモン患者に対して、ランドルフ環による視力検査、両眼立体視検査としてのTNOステレオテスト（TNO）およびランダム・ドット・ステレオテスト（RO）を施行した。6例中TNO、ROともに正常であった3例は日常生活上転倒やふらつきを認めなかったのに対し、いずれかの検査で低下を認めた症例においては日常生活上で転倒やふらつきを認めた。両眼立体視と転倒・ふらつきとの間に有意な関連性がみとめられた。

#### 神経病理

久留らは、89歳で脳梗塞にて死亡したスモン患者

の臨床神経病理学的検討について報告した。42歳でスモンを発症し、症状としては視力障害はなく、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発症にて死亡された。神経病理所見では、脳重が1025g、脊髓薄束の上位優位の変性、脊髓錐体路の下位優位の変性があり、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 stage だが、老人斑や $\alpha$ -synuclein陽性構造物は認められなかった。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た。

# スモン後遺症とリハビリテーション

寶珠山 稔 (名古屋大学・脳とこころの研究センター)

## 研究要旨

本研究期間では、スモンによる後遺症の中心である運動機能障害と感覚障害を焦点とし、患者の高齢化と長期間の経過とによる運動および感覚機能障害の変化を明らかにすることを目的とした。運動機能については、愛知県にて毎年実施されるスモン検診参加者の16年間の経時的運動機能評価の推移を検討し、感覚機能障害については最新の脳機能測定法と解析法を用いてスモン患者の痛みや異常感覚によって生じている脳機能の変化を可視化することを試みた。スモン患者の運動機能障害は、健常者に生じる加齢変化の程度を越えて加齢の影響を受けていると考えられた。また、慢性に経過する異常感覚によって脳機能の変化が生じていることを示唆する測定結果が得られた。中枢神経系に関する知見がリハビリテーションに取り入れられるようになったのはごく最近のことであり、本研究で明らかにされたようなスモン患者の特性に関する知見が効果的なリハビリテーションの提供につながることを望まれる。

## A. 研究目的

スモン発症から50余年が経過し現在のスモン患者にみられる症状は、長期間が経過したスモンの病理に基づく後遺症としての症状と、スモンの症状によって引き起こされた随伴症や合併症が主体となっている。これまでにスモン症状そのものの治療も行われてきたものの後遺症の消失には至らず加齢性的変化が加わり感覚や運動の障害は患者の年齢とともに増えている<sup>1)</sup>。

現在行われているスモン患者のリハビリテーションのほとんどは後遺症への対応と転倒などの随伴症状の予防が中心である<sup>2)</sup>。転倒につながる下肢の運動症状と異常感覚はスモン特有である。これまでもこれらの軽減を目指したリハビリテーションとその研究が行われてきたが、高齢化と長期間の経過によってそれぞれの症状には様々な修飾が加わっている。更に、スモン発症時の症状の程度とその後の人生史はスモン患者ごとに大きく異なり、画一的な介入方法を呈示することは難しい。そうであっても、スモン患者の症状と機能障害の個人差には大きいものの、現在のスモン患者において共通かつ機能障害の中心となっているのは長

期間経過した運動機能障害と感覚障害である。研究期間内に実施した研究はこれらについての病理を明らかにし、症状の軽減につながるリハビリテーションへの糸口を見出すことを目的とした。

本研究は、運動および感覚障害のいずれにおいても、現在において変化している病態を明らかにすることを主眼とした。リハビリテーションは、身体とその機能に変化や適応を促すことで日常生活の改善を目指すものである。発症後長期間を経過したスモン患者であっても、現在もなお変化している病態が存在しそれらを把握することができれば、その病態をターゲットとしたアプローチの可能性がでてくる。このような視点から、本研究期間では、1) 加齢変化のみではない病理、すなわちスモン発症の病理、が長期間経過した現在でも患者の症状悪化や進行に影響しているのか、2) スモン発症以来持続している異常感覚が引き起こしている変化はなにか、を明らかにするために疫学的データの解析と実験的測定を行った。



## B. 研究方法

### 1) 運動機能に関する調査研究

我々は愛知県で実施されたスモン患者検診において2001年（平成13年）以来、基本移動動作として5つの運動機能をスモン患者および健常年齢対照者に実施し、データの蓄積を継続している<sup>3-6)</sup>。対象はスモン患者延べ270名（男性44名、女性236名、平均年齢 $71.6 \pm 9.8$  (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 $60.2 \pm 11.3$  (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<sup>2)</sup>。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。

相関関係については Pearson correlation coefficient、2群の比較には二元配置（年齢、スモン）分散分析と多重比較（Tukey-Kramer法）および二乗検定を用いた。同一患者の経年変化について Bartlett 検定を用いて統計解析を行った。

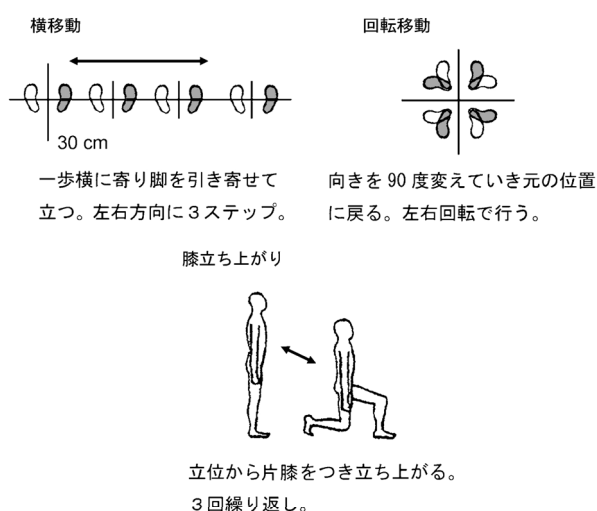


図1 基本移動動作

図に示すの3つの運動のほか、直線10m歩行を加えた4つの移動運動について動作所要時間を計測した。

### 2) 慢性異常感覚による中枢神経機能の変化

自覚的感覚は他覚的に評価することが容易ではなく、スモンによる異常感覚は異常感覚の内容やその表現が患者ごとに異なり個人間や経時の変化を比較することが極めて困難である。本研究期間では、末梢性の病理であっても長期間の経過によって中枢神経の可塑的变化が生じることに着目し、少数例ながら異常感覚による慢性変化を神経活動の変化として客観的にとらえることとした。

対象は研究参加の同意を得たスモン患者2名（いずれも女性70歳台）、疾患対照群として手根管症候群による自覚的な感覚障害（痛みやしびれ）を有する年齢対照患者群8名（女性6名、男性2名、平均年齢 $75.0 \pm 3.5$  歳）、神経症状を有しない健常年齢対照群15名（女性10名、男性5名、平均年齢 $74.8 \pm 4.0$  歳）であった。

安静時の脳活動は全頭型160チャンネル脳磁計（PQ1160C、横河電機社製）を用いて記録した。被験者は静穏な磁気シールドルーム内で仰臥位となり頭部を脳磁計に挿入した。室内を暗転させ開眼における安静時脳磁場を4分間記録した。記録条件は、周波数帯域0.3~2,000Hz、サンプリング周波数5,000Hzとした。解析は、体動や脳外からのノイズの混入の無い30秒間について感覚関連皮質における周波数解析（パワースペクトラム解析）および同領域のPhase-amplitude coupling（PAC、図8）解析をBrainStorm<sup>4)</sup>を用いて行った。PACは低周波帯域（5~30Hz）と高周波帯域（30~150Hz）間で計算した。解析した脳領域は、左大脳半球における第一次および第二次感覚野、島皮質（insula）、前頭前野（dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC）、頭頂後皮質（posterior parietal cortex）および前部帯状回（anterior cingulate cortex, ACC）とした。

（倫理的配慮）

本期間に実施した研究は全て、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。患者の検診への参加は自由意志によった。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

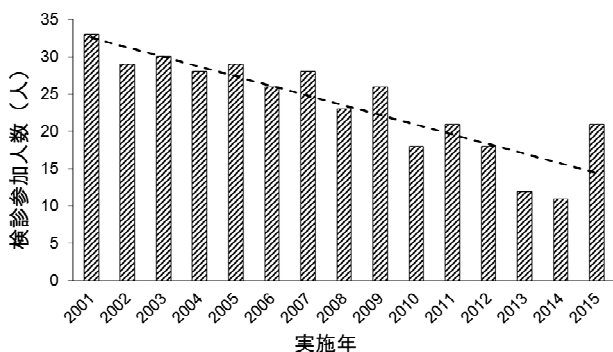


図2 測定参加人数の推移

各実施年の測定参加者数。愛知県内では県を3地区に分け巡回して検診を行っている。そのため3年ごとに同一地区の患者が主な参加対象となるが、患者数の経年減少は有意であった ( $p < 0.01$ )。

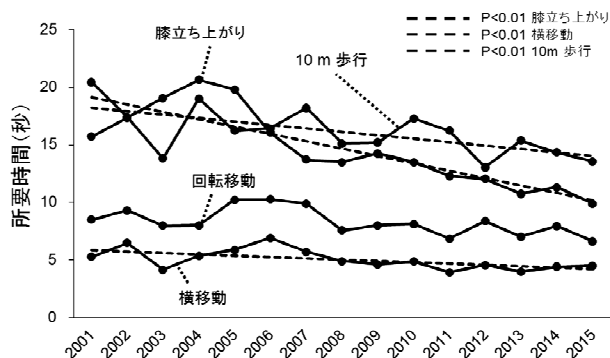


図3 動作時間の年次推移 (値が小さいほど運動能力が高い) 運動が可能であった患者における各測定年における動作所要時間 (秒)。回転移動を除き、各動作所要時間と経年には有意な変化が認められた。

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拠する内容とした<sup>5)</sup>。

### C. 研究結果

#### 1) 運動機能に関する調査研究

スモン検診参加人数は実施年とともに減少した (図2、 $p < 0.001$ )。移動動作時間は回転移動を除いて15年間に有意に短縮していた (図3、 $p < 0.01$ )。しかし、個人内の変動では膝立ち上がり ( $p = 0.343$ ) を除いて、すべての運動で経過年数が多くなるにつれて動作時間が延長した (図4、 $p < 0.01$ , Bartlett 検定)。3年ごとの比較では、前半の6年間 (3~6年) では有意な動

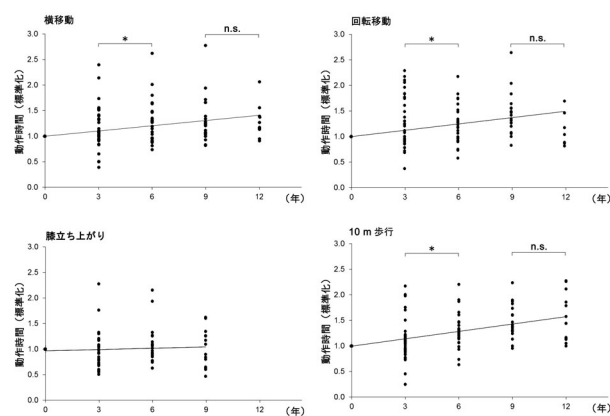


図4 移動動作の3年ごとの個人内変化。膝立ち上がり動作を除き ( $p = 0.343$ )、すべての運動で経過年数が多くなるにつれて動作時間が延長した (図4、 $p < 0.01$ , Bartlett 検定)。3年ごとの比較では、前半の6年間 (3-6年) では有意な動作時間の延長を認めたが、後半の6年間の変化は差が認められなかった。

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)

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.

作時間の延長を認めたが、後半の6年間の変化は差が認められなかった。

年齢と各動作時間の健常群との比較では、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(表1、図5~7、 $p < 0.01$ , Pearson correlation coefficient)。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、 $p < 0.001$ )。

## 2) 慢性異常感覚による中枢神経機能の変化

各測定領域での周波数解析に差は認められなかった(図9)。PAC解析では、Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15Hzと80-120Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された(図2)。スモン患者が少数であったため統計的解析を実施することができなかったが、周波数coupling値の差は顕著であった(図10)。

## D. 考察

本研究の冒頭で呈示した目的に対応する結果は下記にまとめられる。1) スモン患者の運動機能は加齢によって健常者と差が開いていく(表2、図5~7)、2) スモン患者の異常感覚は、長期間経過した現在において、中枢神経(脳)活動の変化を伴っている(図9~10)、ことが示された。

スモン検診で計測された動作時間の結果には社会的背景や集団としてのスモン患者の動向の要因が含まれていると考えられ、解釈は単純ではない。個人内での変動を見ると動作時間は延長し運動機能そのものは年齢とともに低下している。しかし、集団としての検診受診者全体を見ると動作時間は短縮しており、検診を

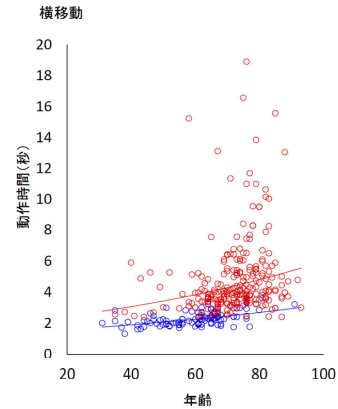


図5 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(横移動) 年齢による横移動の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

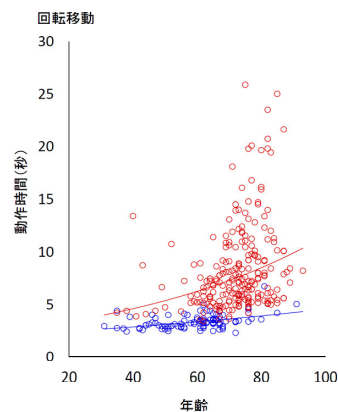


図6 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(回転移動) 年齢による回転移動の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者の動作時間と年齢の相関曲線を示す。

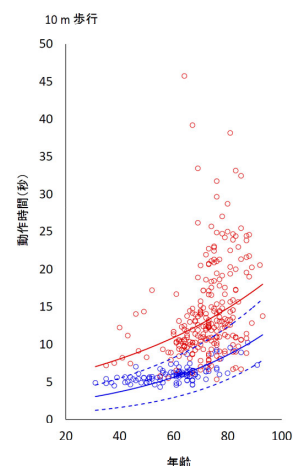


図7 患者群と健常者群の動作時間の年齢変化の比較(10m歩行) 年齢による10m歩行の動作時間の変化。スモン患者(赤)と健常者(青)。上部と下部の実線はスモン患者と健常者のそれぞれ相関曲線、点線は健常者の相関曲線の2SD値を示す。

## Phase-amplitude coupling (PAC)

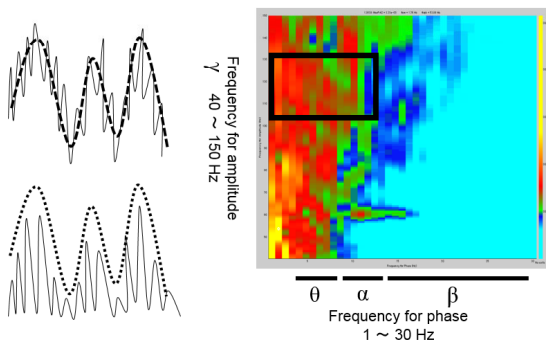


図8 Phase-amplitude coupling (PAC)。大脳皮質内あるいは皮質間における2つの周波数間の位相と振幅の連関。左図は、高周波数の振幅(実線)と低周波数の位相(点線)が連関している状態を示す。右図は横軸に低周波数の位相、縦軸に高周波数の振幅をとり連関の数値グレースケールで示したものの。黒枠内は - 帯域の位相と -2 帯域の振幅 (60-100 Hz) の領域例を示す。

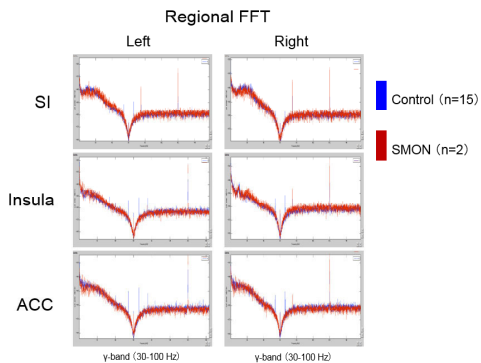


図9 第一次感覚野 (S1)、島皮質 (Insula) および前部帯状回 (ACC) における健常対象者 (Control) とスモン患者 (SMON) から記録された安静時脳磁場の周波数解析 (パワースペクトラム解析、FFT)。両群で差は認められず、特定の周波数の脳活動に差は生じていなかった。

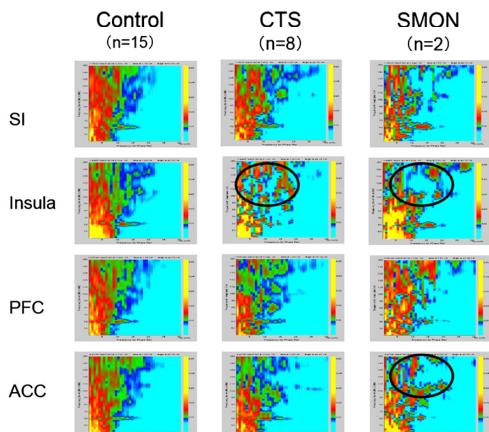


図10 脳各部位におけるPAC解析。Control群に比較しSMON患者とCTS群ではcoupling値が5-15Hzと80-120Hzとの間において、Insulaで定値を示し、SMON群では更にACCでの低下が観察された(黒円内)。

受けるスモン患者の運動機能は高くなっている。個人内では運動機能が低下していることから、この結果は、残存する運動機能が低い集団が検診を受ける傾向が進んでいる、と解釈できる。各動作が困難となり検診のための移動が可能であり、動作測定が可能な患者のみのデータであった、相対的に重症者の検診参加が減少し移動動作能力が維持された患者のデータが選択的に集められた、等の要因が大きいものとは推測される。しかしながら、この変化を生じた背景にはスモン患者と検診参加者の絶対数の減少の影響が無視できないものと考えられる。障害の程度によって検診参加が可能かどうかの除外基準については患者数が多かった以前でも同様である。検診にて計測された患者集団としての運動機能が改善したということは、以前は参加と計測が可能であった程度の比較的機能の低い患者が参加しなくなった(できなくなった)、ことを考慮しなくてはならない。検診参加患者数が多かった時代には、比較的障害の重い患者であっても他の患者に励まされて参加した状況もあったものと推測した。スモン検診での収集データは、単一疾患集団の追跡調査として類を見ない貴重なものとなっている。しかし、患者数の減少した近年に収集されたデータの推移を解釈する上では、統計的あるいは医学的側面だけではなく、母集団の減少による患者集団の動態変化も考慮すべきものと考えられた。

個人内の移動動作時間の経年変化はよりスモン患者の移動動作能力の実態を示すものと考えられた。移動動作別では、基本移動動作の実施が困難となった脱落例数から、スモン患者で困難となる運動は垂直方向の運動であることはこれまでの報告と同様であった。スモン検診への参加者で、各動作の測定が可能な場合には、経過年数による動作時間の延長は、年次が経過するほどには悪化は目立たなかった。膝立ち上がりで変化が少ない結果は、上記の要素がより顕著になったものと考えた。膝立ち上がりは大腿四頭筋の筋力が十分に維持されていないと困難となる動作であり、動作困難となる患者が多く、運動機能障害の症状が比較的軽く膝立ち上がり動作が可能なお患者においては、経年変化が目立たなかったからであろう。

スモン患者の運動機能は加齢によって健常者と差が

開いていく。つまり、スモン患者における運動機能は健常者の加齢変化以上に低下する。このことはグラフに示される回帰曲線の傾きが健常者とスモン患者では、患者群での急な右上がりによって示される。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<sup>2)</sup>。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る。

スモン患者の運動機能の加齢変化を考える上で、神経疾患の機能低下のメカニズムを示す neural reserve を考慮することは重要である。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<sup>9)</sup>。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。また同じ年齢では障害がより大きく

なる(図 11)。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。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、神経の再生能力は低いために神経予備量は減少したままである。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、自覚的症状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。

一方、感覚障害についてもキノホルム暴露当時の神経障害とは異なった機序が生じている可能性を示唆する研究結果であった。各部位において SMON 群と Control 群におけるパワースペクトラム解析で差は認められなかったことから、安静時において過活動となっている状態は明らかではなかった。一方、選択領域内での PAC 解析は SMON 群で低下を示し、CTS 群による低下領域である島皮質である点で同様であった。このことは、慢性疼痛を有する状態では、少なくとも島皮質における機能が健常者と差があることを示している。SMON 群では、更に帯状回前部での PAC 値の低下が認められ機能の差異の広がり大きいことが示唆された。PAC は、異なった周波数の脳活動間で位相振幅の連関を示す現象であり(図 8)、皮質内あるいは皮質間で認知や注意、記憶などの機能変化が生じた場合に変化することが報告されている<sup>10)</sup>。PAC 値そのものは異常の有無を示すものではないが、スモンをはじめ慢性的異常感覚を有する患者では、脳内における感覚機能構築に変化が生じている可能性が考えられ

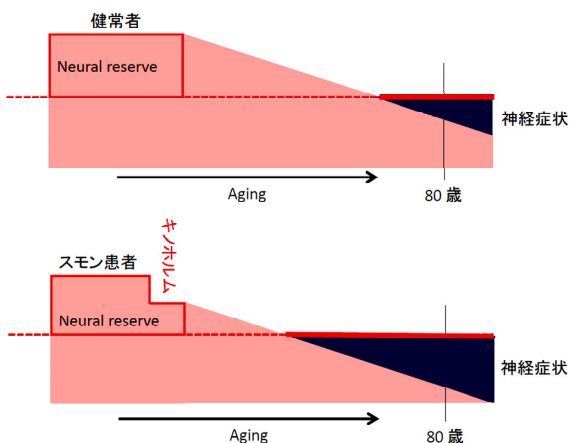


図 11 上段；健常者の加齢による neural reserve の減少と高齢者の神経障害量(黒い部分)。下段；スモン患者における neural reserve。キノホルムの暴露によって neural reserve は減少し、加齢変化はより早い年齢から、同年代では多く出現する。

る。末梢神経障害では脳活動の 周波数帯域の同期性が変化するなど感覚野での再構築が報告されている<sup>11)</sup>。

スモンは主に末梢から脊髄での伝導路における神経障害に起因する慢性感覚障害の機序<sup>12)</sup>が生じていることが推察されている。しかし近年では、慢性感覚障害、特に痛みは二次的な中枢神経での機能変化も同時に生じている可能性が示唆されつつある<sup>13,14)</sup>。本研究で計測された脳活動の変化はキノホルムによって生じたとは考えにくく、末梢および脊髄性の感覚障害に対応する中枢神経の可塑的变化として生じたものと考えている。このような中枢神経系による変化が代償的なものか、mal-adaptation<sup>15)</sup>と呼ばれる症状の修飾や悪化を引き起こすものであるのか、は明らかではない。

キノホルムによる一次的な大脳皮質病変は報告されていないが、慢性の感覚障害や運動障害によって二次的な機能構築変化が異常感覚や慢性疼痛の改善を困難にしている可能性は考えられる。本研究は症例数も少なく解析も限られたものであり、多くの点で今後の検討を必要とする。異常感覚や慢性疼痛に関する後遺症の軽減のためには、中枢性に生じている脳機能の修飾や変化を考慮に入れた方策を考慮する必要があると考える。そのためにも異常感覚や慢性疼痛に関連した脳機能構築の変化を可視化、定量化する手法が有用となってくる。本研究で用いた手法は、非侵襲的でスモン患者についても実施は容易であった。実施が可能な機器を有する施設は限られるが、更に標的とする脳活動変化を絞ることで有用な情報となるものと考えられた。

#### E. 結論

スモン患者へのリハビリテーションは、筋力増強を期待する運動訓練、下肢の痙性の緩和や深部知覚障害を代償する運動や感覚刺激療法、マッサージ等が行われてきた。これらは局所の血流や関節の柔軟性の改善、末梢からの感覚入力の修飾など、古典的な運動感覚器への働きかけの手法が中心であった。近年ではリハビリテーションの介入に中枢神経系の関与を念頭に置きつつ、脳の可塑的变化を有効に作用させる手法が考えられつつある。古典的手法にもそのメカニズムが含まれているものもあるが、病態に基づいてより効果を得るために近年の知見を取り入れた試みを続けていくこ

とと考える。

我々はこれまでに転倒予防のための生活指導や運動療法、スモン独特の症状に関する医療従事者への啓蒙、など本研究班の活動を通じて行ってきた。スモン患者数の減少とともにスモンを知る医師や医療関係者も減少しつつあり、リハビリテーションや機能回復に関して最近の知見が取り入れられたり試みられたりする機会は多くはない。今後とも本研究班事業がその貴重な場となり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の呈示となることを願っている。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 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) 小長谷正明・他：スモン患者における大腿骨頸部骨折の検討，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 16 年度総括・分担研究報告書，pp. 106-107, 2004.
- 3) 寶珠山稔・他：スモンに関する調査研究班・平成 23～28 年度報告書.
- 4) Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM, "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis," Computational Intelligence and Neuroscience, vol. 2011, Article ID 879716, 13 pages, 2011. doi: 10.1155/2011/879716
- 5) World Medical Association. (2008). Declaration of Helsinki. Retrieved, from: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
- 6) 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.
- 7) 美和千尋・他：スモン患者の基本移動動作 健康高齢者との比較，スモンに関する調査研究班・平成

19年度報告書.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Kaplan R, Bush D, Bonnefond M, Bandettini PA, Barnes GR, Doeller CF, Burgess N. Medial prefrontal theta phase coupling during spatial memory retrieval. *Hippocampus.* 2014 Jun; 24 (6): 656-65. doi: 10.1002/hipo.22255. Epub 2014 Feb 18.
- 11) Dhond RP, Ruzich E, Witzel T, Maeda Y, Malatesta C, Morse LR, Audette J, Hamalainen M, Kettner N, Napadow V. Spatio-temporal mapping cortical neuroplasticity in carpal tunnel syndrome *Brain.* 2012 October; 135 (10): 3062-3073. Published online 2012 October 4. doi: 10.1093/brain/aws233
- 12) 小長谷正明：スモン - 薬害の原点 - , 医療. 63巻4号, pp. 227-234, 2009.
- 13) Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Oct; 21 (5): 570-9. doi: 10.1097/ACO.0b013e32830eddbdf.
- 14) Miffilin KA, Kerr BJ. The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth.* 2014 Feb; 61 (2): 112-22. doi: 10.1007/s12630-013-0087-4.
- 15) Nava E, Roder B. Adaptation and maladaptation insights from brain plasticity. *Prog Brain Res.* 2011; 191: 177-94. doi: 10.1016/B978-0-444-53752-2.00005-9

## 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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」

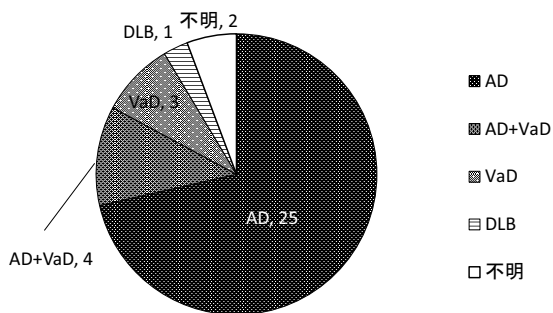


図 認知症の背景疾患(N=35)

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%)<sup>7)</sup> 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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)<sup>8)</sup>であった。検診総数は 730 例 (平均 78.0 歳)<sup>9)</sup>、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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。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<sup>7)</sup>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

## スモン患者の抑うつの研究

小西 哲郎 (がくさい病院神経内科)

はじめに

筆者らは平成 15 年度からスモン患者のうつ病やうつ状態に注目して調査研究を行ってきた。近畿地区では、毎年近畿地区班員と近畿地区各府県のスモンの会の会長と一緒に、スモンの検診のあり方や患者会からの研究班に対する要望や意見交換を行ってきた。平成 14 年度のスモン検診・研究の打ち合わせ会において、京都スモンの会の矢倉七美子理事長から、「スモンの患者は心気的な患者が多い、死にたいという訴えをよく耳にする、訴えを聞いてもらえない、治らない、生きる喜びがない、若い患者さんにもうつ病やうつ的な人が多い、精神的ケアを求める患者が多い、是非スモン研究班としてスモン患者のうつ病を取りあげて、何とかしていただけないだろうか」、の要望があり、その訴えを契機にして筆者らはスモン患者の抑うつ状態の調査研究を始めた。それまでスモン患者の心の問題を取り上げたスモン研究班の研究発表はなかった。当時、宇多野病院の常勤医であった精神科医師の協力を得て、精神科医がスモン検診時に構造化面接を行い、検診に参加した 26 名のスモン患者の 4 名 (15%) に大うつ病が見られることを報告した<sup>1)</sup>。それまではスモンに関する調査研究班では、スモン患者のうつ病を取り上げた研究報告はなく、スモン患者においてうつ病の有病率の高い結果に驚いたことを憶えています。同じころ、ベックの抑うつ評価尺度を用いたアンケート調査で、同年代の高齢健常老人の抑うつ状態にある頻度に比べ、スモン患者では抑うつ状態にある頻度が約 7 倍多い結果が得られた<sup>1)</sup>。スモン患者のうつ状態が高度であることは、最近の舟橋らの精神障害のスクリーニング検査である GHQ28 (The General Health Questionnaire) や精神医学的評価面接による検討においても再確認されており、舟橋らは検診受診スモン患者の約 3 割に中等度以上のうつ状態が見られたと報

告した<sup>2)</sup>。

スモン患者の抑うつ状態の経年変化

スモン患者の抑うつ状態の経年変化を見る目的で、筆者らは同一スモン患者において、日常の診療の中で施行されている日本版 Self-rating Depression Scale (自己評価式抑うつ性尺度; 以下 SDS と略す) を繰り返し実施し、同時にスモンを熟知した心理療法士による半構造化面接を行った<sup>3,4)</sup>。SDS 総得点の高値で示される抑うつ状態が、年余の時間の経過でどのように変化するかを調査研究したところ、抗うつ薬の投薬なしに患者の抑うつ状態が時間の経過で改善する患者群、悪化する患者群、変化しない患者群の大きく 3 つのグループに分かれた。この年余にわたる時間の経過で、抑うつ状態の変化に関わる要因を明らかにする目的で、同じ心理療法士による半構造化面接を並行して実施した。

3~8 年前に実施した SDS 総得点に比べて SDS 総得点が 1 割以上増加したスモン患者は全体の 3 割の 6 名で (以下悪化群と略す)、抑うつ状態が悪化した患者とみなした。またそれ以外の SDS 総得点が 1 割未満の増加及び、減少を示したスモン患者は 13 名であった (抑うつ状態の変化が少なかった、あるいは軽減した患者とみなし、以下、非悪化群と略す) (図)。悪化群は非悪化群に比べて、SDS 総得点は有意に高く、抑うつ状態像因子が示される頻度を評価する下位検査項目では、「日内変動 (朝方の気分不良)」「睡眠 (不眠)」「体重減少」において有意に高度であった。半構造化面接の内容は、1) 歩行状態、2) 疾患の受容 (経過に伴う慣れや諦め、状況を受けとめて共に生きていこうとする心の構えなど)、3) がんを含めた併発症、4) 家族や介護の問題、5) 希望や対人交流の 5 項目に集約することができた。悪化群と非悪化群の半構造化

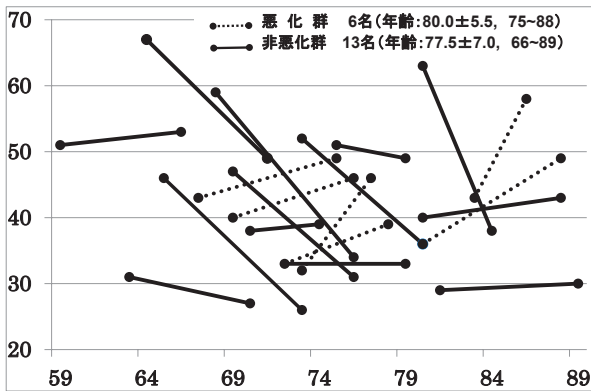


図 SDS 総得点の経年変化  
縦軸 SDS 総得点。横軸検査時年齢。(文献<sup>3)</sup>より引用)

面接の結果の対比から、スモン患者において、経年変化とともに抑うつ状態を悪化させた要因として、車椅子移動、疾患の受容の困難さ、仕事や趣味などの社会活動を介した対人交流の乏しさが考えられた (表 1)<sup>3)</sup>。

平成 27 年度には、対象となるスモン患者数を 22 名に増やして、3~11 年前に実施した SDS 総得点に比べて直近の SDS 総得点が 2 割以上減少した抑うつ状態改善群 (6 名)、SDS 総得点が 1 割以上増加した抑うつ状態悪化群 (6 名)、それら以外の不変群 (10 名) の 3 群に分けて検討した<sup>4)</sup>。SDS 調査票の各下位検査項目において、悪化群とそれ以外の非悪化群の直近の調査結果を比較検討すると、【朝方の気分不良】と【不眠】と【体重減少】において、悪化群が有意に高度を示した。また改善群 6 名の過去と直近に実施した SDS 調査票の SDS 下位項目の検討では、直近で【不眠】【疲労】【混乱】【精神運動性減退】【希望のなさ】【不決断】において有意な改善を示した (表 2)<sup>4)</sup>。半構造化面接結果から、改善群には車いすの使用者はなく、スモンの疾患受容ができて、社会活動への参加が見られる患者群であった。逆に、悪化群では有意に車椅子移動の割合が高く、疾患の受容が難しく、社会的対人交流の機会が乏しいことが示された。以上の結果から、実際のスモン患者への支援活動には、抑うつ状態を悪化させる要因について考慮しつつ、個々の患者のニーズに適した多種職の専門家による連携を介した包括的な援助や環境づくりが必要であると考えられた。また、このような調査研究を通して、患者の悩みや苦しみを共有することも、抑うつ状態を改善する上

に寄与すると考えられた。以上のことから、スモン患者の抑うつ状態の克服には、個々の患者のおかれた在宅療養環境を考慮した対人や社会との交流を増やす支援が必要と考えた<sup>4)</sup>。

#### スモンにおけるうつ状態の評価と対策

舟橋らは、スモン患者のメンタルヘルスの向上を目的としたスモン患者向けの冊子を作成し、全国のスモン患者に配布した。検診時の確認では、配布された冊子はほとんど利用されてはいなかったが、精神医学的面接においてスモン患者と冊子と一緒に見ることで、冊子の内容の理解がうつ病の予防になると指導すると、概ね患者から受け入れられた。スモンの身体障害や不眠・不安などスモン患者に共通する課題の克服には、面接時にこの冊子を広く活用されることが期待された<sup>5)</sup>。

精神医学面接での結果から、うつ状態を示していないスモン患者では、うつ病への行動活性化療法で示されるような有意義で、達成感や満足感をもち活動に取り組んでいた。通常これらの活動は、うつ病からの回復を支援する要因であるが、同様のメカニズムで予防効果も期待できると考えられた。また「何もなくても痛いなら、痛みがあっても何かをしている方がよい」という認知も、うつ病を予防する重要なとらえ方と言えた。このような認知と行動がうつ病の予防に有益であり、この点を促進するために情報提供したり、実践状況を支持するような心理教育は有効と考えられた<sup>6)</sup>。

不眠 (入眠困難・中途覚醒など) の訴えは、20%に認められ、睡眠薬を内服していることが多い。そのなかには服薬アドヒアランスが良好であっても、長期投与により効果が減弱する事例では、作用機序が異なる薬剤への変更は、少量で治療効果が期待でき、増量による副作用 (ふらつきなど) を回避できることから、変薬が望ましい場合がある。このような心理教育は指導上の要点と思われた<sup>6)</sup>。また、睡眠薬へ「依存してしまう不安」は、これまでもよく認められており、増薬は、この不安を一層高め、不要なストレスを与えることにもなりかねない。変薬による少量の内服は、睡眠薬への依存する不安という精神的負担を増やすこと

表1 半構造化面接のまとめ

SDS 総得点 の変化	人数	年齢	歩行状態 車椅子	疾患の受容が できている	併発症 癌	家族や介護の 問題 独居	希望・対人交流 社会活動あり
悪化群	6	80.0±5.5	66%	50%	33%	33%	33%
非悪化群	13	77.5±7.0	15%	100%	31%	15%	92%
p 値		0.46	0.046	0.021	1.00	0.56	0.017

悪化群と非悪化群との比較。Student's t-test および Fisher の直接確率法の p 値を最下段に示す。

■ 枠と 印：p < 0.05 で 2 群間に有意差が認められた。(文献<sup>3)</sup>より引用)

表2 SDS 総得点が減少 (改善) した 6 名の推移

年齢	性	SDS 総得点	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
64	F	67	4	4	1	4	3	4	4	1	4	4	4	4	2	4	3	4	4	4	1	4
80	F	63	4	2	4	3	3	4	4	1	1	4	4	4	4	4	4	3	1	2	4	3
68	F	59	4	1	1	4	1	3	1	4	4	4	1	3	4	4	4	3	4	2	4	3
73	F	52	1	3	1	2	1	4	1	2	1	3	4	2	2	4	4	4	3	4	2	4
69	F	47	2	3	2	2	3	4	1	1	1	2	3	3	1	4	2	3	3	3	1	3
65	M	46	2	4	2	2	4	4	1	1	1	2	3	2	1	3	2	3	2	3	1	3
73	F	50	3	4	3	3	2	4	1	1	2	1	3	1	2	2	3	3	3	4	1	4
84	F	38	2	3	2	2	1	4	1	1	1	1	1	2	3	2	3	3	1	2	1	2
76	F	34	2	3	2	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	3
81	F	37	1	1	1	1	1	4	1	2	1	1	2	1	2	2	2	2	3	4	1	4
76	F	31	2	3	1	1	1	4	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2
73	M	26	1	1	2	1	1	4	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1	1

上段が前、下段が同じ患者の直近の結果。1 から 20 までの下位項目は、1: 憂うつ、抑うつ、悲哀、2: 日内変動、3: 啼泣、4: 睡眠、5: 食欲、6: 性欲、7: 体重減少、8: 便秘、9: 心悸亢進、10: 疲労、11: 混乱、12: 精神運動減退、13: 精神運動興奮、14: 希望のなさ、15: 焦燥、16: 不決断、17: 自己過小評価、18: 空虚、19: 自殺念慮、20: 不満足。枠内点数は、1 点: ないか、たまに、2 点: 時々、3 点: かなりの間、4 点: ほとんどいつも。■ 下位項目は、Mann-Whitney U 検定により有意な減少 (改善) を示した。

: p < 0.05, : p < 0.01。(文献<sup>4)</sup>より引用)

もないという意味でも有効と思われた<sup>7)</sup>。平成 26-28 年度の舟橋らの研究では、中等度以上のうつ症状を示す対象者の割合が低く、その間に検診に参加したスモン患者は、比較的精神健康度が高い集団と思われた。うつ状態を示していない患者は行動活性化療法と言われる有意義な活動に取り組んでいた。この方法はうつ病からの回復にも有用で、うつ状態の予防になると考えられた<sup>7)</sup>。

これまでのスモン患者の抑うつ研究で見えてきたもの  
・改善する抑うつ状態

これまでの SDS の総得点の推移では抗うつ薬の服薬なしで、一部の患者のうつ状態が改善することが明らかとなった。SDS 総得点と年齢とは関連しないこ

とを考えれば、経年という加齢によってうつ状態が和らぐというのではなく、このような SDS などの自己評価式抑うつ性尺度の実施によって、患者自身が抑うつに向き合い、スモンを良く理解した心理療法士や精神科専門医による面接を通して、患者自身が自分の悩みや困っている状況を打ち明け、検者と悩みを共有できることが、抑うつ状態の改善につながった要因のひとつではないかと思われた。

・異常知覚の存在

スモン患者に特有な下肢中心の「じんじん」としたしびれ、痛みや冷感が四六時中続き、この異常知覚はスモン患者に多大な苦痛を与え、朝起床時からまたその異常知覚と向き合わざるを得ない状況が、程度の差

はあるがほとんどすべてのスモン患者を苦しめている。下肢運動機能低下や排尿障害などのスモン後遺症とともに、スモンの異常知覚の存在は身体的障害以上に精神的にも患者を苦しめ、スモン患者に良くみられる朝方の気分不良の要因になっていると思われた。

今後、研究班としてスモン患者の異常知覚を軽減する目的で、あらたに「難治性疼痛に対する一次運動野刺激療法」の臨床研究が開始される予定であり、その有効性が明確になれば異常知覚に苦しむスモン患者には朗報となることが期待される。

#### ・スモンが薬害であること

しかしながらスモンがキノホルム製剤を作った製薬会社とその販売を認可した国の過失による薬害であることは紛れもない事実である。健康な体をキノホルムという神経毒によって蝕まれ、人生を狂わされた思いは癒されることはない。このような薬害であるスモンを未だに受け入れることができず、製薬会社や国に対して厳しい態度を取り続ける患者は少なくない。薬害スモン患者にとっては、原因不明で長期間にわたり患者本人や家族に身体的・精神的・経済的に多大な負担を強いる他の種々の神経難病に罹患する患者に比べても、スモンという疾患の受容ははなはだ困難と思われる。多くのスモン患者が、スモン訴訟で国や製薬会社と和解に至ったとはいえ、障害された身体機能は以前の健康を取り戻すことができないままに長い人生を歩まざるを得ない。健康管理手当の給付を受給し続けても、必ずしも自分が望んだ豊かな人生を送れるわけではない。高齢化に伴いほとんどのスモン患者が併発症を持ち、併発症に対する医療費の公的支援はあるものの、日常生活での介護保険制度下のサービス利用においては、スモン患者には公的補助はない。介護サービスを受ける場合にはその費用が自己負担となるため、介護サービスを利用する高齢スモン患者にとっては更なる経済的負担が強られる。薬害スモン患者に対しての利用しやすく経済的負担の少ない介護・福祉サービスの充実は、スモン患者全員が求めている喫緊の課題と思われる。

#### まとめ

スモン患者の抑うつ研究からは、スモン患者の高齢化による身体的、精神的苦痛とともに重くのしかかる経済的負担が見えて来る。また、あらたなスモン患者が発生しなくなって45年以上が経過し、スモンが風化しつつある。スモン患者の抑うつ状態に対する支援には、スモン患者がいかに深刻な生命、健康、及び人生を破壊された薬害被害者であるという理解の下に、全額公費負担となっている医療サービスの周知徹底、スモンの風化防止、経済的負担が少なく利用しやすい介護・福祉サービスの提供および患者からの医療福祉に関する相談に対応できる体制作りやその啓発が必要である。さらに、患者が希望する居住地域における医療及び介護施設の整備、給付金額の見直し、社会交流を通じた継続的な精神的サポートなど、個々の患者のニーズに適した包括的支援が、スモン患者の抑うつを少しでも軽減させるためには必要であると考えられた。

#### 文献

- 1) Konishi T, Hayashi K, Hayashi M, Ueno S, Yoshida S, et al: Depression in Patients with Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (SMON). Intern. Med. 47: 2127-2131, 2008.
- 2) 舟橋龍秀, 古村健, 古川優樹: 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(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年度総括報告書, 216-218, 2014.
- 3) 小西哲郎, 林香織, 杉山博, 藤田麻依子: スモン患者の抑うつ状態における経年悪化の要因. 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 188-191, 2014.
- 4) 小西哲郎, 林香織, 杉山博: スモン患者の抑うつ状態の経年変化. 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27年度総括・分担研究報告書, 181-184, 2016.
- 5) 舟橋龍秀, 古村健, 古川優樹: スモンにおけるうつ状態の評価と啓発活動の試み. 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年度総括報告書, 180-183,



2015.

6) 舟橋龍秀, 古村健, 古川優樹: スモンにおけるうつ状態の評価と関連要因の検討. 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 27 年度総括報告書, 216-218, 2016.

7) 舟橋龍秀, 古村健, 古川優樹: スモンにおけるうつ症状の評価と精神医学的指導の要点の検討. 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 28 年度総括報告書, 2017 (印刷中).

## スモン患者の療養について（3年間の研究から）

坂井 研一（国立病院機構南岡山医療センター）

平成 26 年度から 28 年度の 3 年間に於ける当研究班での研究成果のうち療養に係る研究の概略を以下にまとめた。

北海道地区は藤木直人班員らが研究を行っている。北海道地区は全国の中でもスモン検診の検診率が常に高いことで知られている。検診率は、平成 26 年度は 90%、27 年度は 87%、28 年度は 89% であった。広域な範囲に患者が点在する北海道では訪問検診も初期から実施されている。地理的な問題で集団検診に参加できない患者の自宅を訪問することが初期には多かったと思われるが、平成に入ってからスモン患者の高齢化と重症化が進行し、都市部での長期入院患者、施設入所患者に対する訪問検診が増加している。

藤木直人班員らは研究の中で病院・集団検診群と訪問検診群の比較を行っている。27 年度の研究では、訪問検診群では高齢者の割合が多く、歩行不能あるいは車椅子がほとんどで重症度は「極めて重度」と「重度」が大半であったと報告している。Barthel Index の検討では 55 点以下を呈するのは大半が訪問検診群であり、60 点以上の大半が病院・集団検診群であるなど、群間にきわめて顕著な解離が示されたと述べている。また外出に着目したところ、一人で外出が可能と答えたのは全体の検診受診者 58 名中 16 名のみであった。また、検診時に一本杖で歩行できた 15 名のうち、一人で外出が可能と答えたのは 4 名のみであり、患者の大半は介助者がいなければ外出不能と答えている。室内では一本杖でなんとか移動できても、スモン患者が屋外で杖歩行を単独で行うことは困難という結果である。そして、近年の北海道スモン患者の歩行状態の悪化、外出不能患者の増加、ADL の低下、障害度の重症化は明らかであり、今後も病院検診・集団検診が可能な患者の減少は続くと考えられる。従って今後のスモン検診は訪問検診の比重がさらに大きくなると予

想される、と考察した。平成 28 年度の検診の検討では 57 名が検診を受けており、重症度は、全体では極めて重度が 8 名、重度が 29 名、中等度が 16 名、軽度が 4 名であった。その中で訪問検診群は極めて重度が 5 名、重度が 6 名、中等度が 4 名、軽度が 1 名であるようにやはり訪問検診群の患者のほうが重症度が高かった。

東北地区は千田圭二班員らが研究を行っている。平成 27 年度の報告書によると 27 年度は、検診率が 60.4% と高かった。23 年度（検診率 54.6%）および 26 年度（検診率 55.2%）と比較すると、診察時の障害度の各項の割合はほぼ同じであった。割合・比率が順次増大または減少した項目を列挙すると、スモン関連症状では、胃腸症状の程度の「ひどく悩んでいる」が減少した。身体併発症では白内障、高血圧、糖尿病が増加し、胆のう疾患、その他の消化器疾患が減少した。精神徴候では心気症、抑うつ、記憶力低下、認知症が増加し、診察時障害度の障害要因で「スモン + 併発症」が増加した。東北地区スモン患者の現状と動向として、

加齢に伴う併発症の増加、日常生活動作障害や介護度の重症化の増加、介護保険申請者の増加、独居者と長期入院・入所者の増加などが指摘できる、と結論している。介護については、介護保険の介護度の低い評価に対して不満があるものの、介護に関する不安は減少しつつある可能性が示唆されたとしている。スモン患者は高齢化しており転倒が大きな問題であるが、平成 28 年度の報告では転倒を過去 1 年間に 24 人（45.3%）が経験し、骨折が 5 人に起きていることを示した。また千田圭二班員は、スモン検診は本邦の高齢化社会に伴う諸問題を先取りして明示できるという側面もあり、検診データを詳細に分析することにより有効な対策の提言につながる可能性があることを述べている。

関東・甲越地区は亀井聡班員らが研究を行っている。平成 27 年度の報告では、103 名の検診受診者の療養の状況は、在宅 72.3%、時々入院 22.8%であり、長期入院（入所）が 5.0%。高齢化に伴い 26 年度よりも時々入院が増加していた。介護の必要の有無は、毎日介護と必要時介護の合計を要介護とした場合、その頻度は受診者の 6 割に増加していた。さらに、介護者不在も 3.9%でみられており問題点としてあげられている。これらの要介護患者を誰が主に介護しているかであるが、主たる介護者は配偶者が最も多く 37.0%、家族以外の者は 31.3%であり、配偶者の高齢化に伴い、配偶者の頻度が減少し家族以外が増加していることを述べている。患者の症状では、視力がほとんど正常は 21.2%と低く、指数弁以下が 7.0%でみられた。下肢の異常感覚は中等度以上が 71.2%でみられ、痛みも 27.8%で伴っていた。歩行は、正常と独歩可・不安定を併せた介助不要の独歩は受診者の 43.0%と低く、歩行不能が 10.0%と高い値であった。最近 1 年間の転倒の既往は、視力障害・異常感覚・歩行障害を背景に患者の高齢化もあり、49.0%と高値であった。併発症では、白内障・高血圧症が多いが、整形外科的疾患も骨折 25.0%、脊椎疾患 53.0%、四肢関節疾患 39.0%と高率である。病初期と比較し症状軽減したのは 61.3%であるが、この 10 年間では不変が 52.1%と最も多かった。

中部地区は、祖父江元班員らが研究を行っている。平成 27 年度の報告書によると、(1) 中部地区検診で調査を受けたスモン患者の総数は 125 名（男性 40 名、女性 85 名）であった。そのうち入院中あるいは施設入所中への検診は 16 名。(2) 検診者の年齢階層別は、65 歳以上が 120 名（96%）、75 歳以上の後期高齢者が 97 名（78%）に達しており、高齢化が著明である。(3) スモン障害度では極めて重度および重度が 26%を占め、障害要因ではスモン単独とするものが 15%であったのに対し、スモン+スモンに関連した併発症としたものが 77%と大きく上回っていた。(4) スモンに関連した何らかの身体的併発症を全例に認めた。内訳としては白内障を全体の 68%に、高血圧を 55%に認めた。脳出血・脳梗塞をはじめとする脳血管障害を 13%に、不整脈・狭心症をはじめとした心疾患を 19%に認めた。また、胆石症・肝炎等の肝・胆嚢疾患

を 18%に、胃炎・大腸ポリープ等を含めたその他の消化器疾患を 32%に認めた。糖尿病は全体の 14%、肺気腫・喘息等の呼吸器疾患は 12%、腎結石等の腎・泌尿器疾患を 29%に認めた。転倒により骨折を起こした症例を 26%に認めた。腰椎症を始めとした脊椎疾患を有する症例が多く、全体の 47%に認めた。膝関節の変形性関節症を始めとした何らかの四肢関節疾患を 40%に認めた。錐体外路症状であるパーキンソン症候を 2%に、姿勢・動作振戦を 2%に認めた。また、胃癌等の悪性腫瘍の既往を 8%に認めた。この傾向は平成 28 年度も続いており、転倒による骨折、脊椎疾患、四肢関節疾患などを合併する例が多いことが明らかになった。これらは患者の高齢化に伴い増悪していくことが推測され、スモン自体の診療と一体となって対策を講じていくことが必要と考えられたと考察している。

近畿地区は小西哲郎班員らが研究を行っている。平成 27 年度の報告によると身体的併発症は、ほぼ全例（112/113、99%）に認められ、高血圧と心疾患、脳血管障害、糖尿病は加齢とともに罹患頻度が増大した。精神徴候は女性に多く見られる傾向があったが、男女間で頻度には有意差はみられなかった。悪性腫瘍経験者は、約 1/5 の 21%（24/113）（男性 25%、女 20%）にみられ、81 歳以上の高齢者では 27%（15/56）に増加した。81 歳以上では、男性 38%、女性の 23%が悪性腫瘍経験者であった。また二つ以上の複数がんの経験者が 5 名に見られ、うち 4 名は 81 歳以上であった。この 4 名のうち 2 名は、4 つのがんに罹患していた。男女別に頻度の多いがんの種類は、男性では前立腺がん（3 名）、大腸がん（2 名）、喉頭がん（2 名）で、女性では乳がん（6 名）、大腸がん（5 名）、子宮がん（3 名）が多く見られた。近畿地区の集計で国内では多くみられる肺がんの罹患が少なかったのは、少人数統計による偏りを示した可能性があり、全国規模での悪性腫瘍併発調査の検討が待たれる、と考察している。

なお 28 年度の報告では大阪府下のスモン患者数は、健康管理手当受給者数よりも大阪府が発行している特定疾患受給証数のほうが 30 名ほど多かった。平成 27 年 3 月末の全国調査では、特定疾患受給証数が健康管理手当受給者数よりも 104 名少ないことから、大阪府

の特異な状況と考えられている。

中国・四国地区における研究は坂井研一班員らによって行われている。平成 28 年度の報告では、面接検診受診者は 144 人、検診率は 43%。全体中での訪問検診率は 21%であった。患者の平均年齢は 80.1 歳であり、全体の 98%が 65 歳以上の高齢者である。独歩可能な患者の割合は、5 年前より 50%を切っている。障害度は重症化する一方であり、障害度が中等度以上は 7 割以上を占める。患者の高齢化により障害要因としては、スモン単独というのは減少傾向にあり、スモンと併発症によるものが約 7 割である。Barthel Index は緩徐に低下傾向にあり平成 15 年には平均 86 点だったのが平成 28 年度は平均 78 点となった。項目別にみるとスモン患者の Barthel Index は、入浴、平地歩行、階段昇降、排尿の項目で低下が目立つ。また在宅の一般高齢者と在宅のスモン患者の比較では、スモン患者の Barthel Index が高齢になるほど低下が著明になる傾向があった。

岡山県での検討では、面接検診受診者数は平成 15 年から 22 年は 60~70 名程度、以降は 40~50 名程度である。この中で Barthel Index が 1 年間に 15 点以上の急激な低下を呈したのは 27 例あった。ひとりで 3 回急激に低下した患者が 2 名、2 回低下した患者が 7 名いた。低下の原因としては骨折・転倒が 7 例、関節や脊椎疾患が 5 例。認知症と加齢が、それぞれ 3 例。脳血管障害 2 例、不明 2 例であった。一般の高齢者では、要介護状態になる原因として脳血管障害や認知症が多く、次いでフレイル、関節疾患、骨折・転倒というデータが平成 25 年度に厚労省より報告されている。しかし、今回のスモン面接検診受診者での検討では、ADL 低下の原因は骨折・転倒や関節や脊椎疾患によるが多かった。

九州地区における研究は藤井直樹班員らによって行われている。平成 27 年度の九州地区のスモン患者数は 123 名で 26 年度に比べて 10.2%減少している。療養の場所としては「在宅」の患者が 70%以上と高率である。なお、日常生活での介護の必要度は「毎日介護が必要」が 40%を占めていた。藤井直樹班員らは平成 5 年、15 年、25 年と 10 年ごとの全国の検診受診者の「生活の満足度」に対する回答を検討して 26 年

度に報告している。それによると、各年度の「満足」の割合は 45~50%。「不満」の割合は 20~30%であり、20 年間で経年的な変化は殆ど無かった。年齢階層別による違いも殆ど無かった。この「生活の満足度」であるが、橋本修二班員らは 2015 年のデータを用いて、スモンの特徴的な症状である視力と歩行の機能障害が強い患者では ADL、生活機能、生活満足度が低い傾向であることを示している。

松尾秀徳班員は平成 28 年度に長崎県ではスモン在宅療養患者の 85.7%が介護者ひとりによって介護されていることを報告している。スモン患者の介護者に関する問題点としては、二人暮らしで介護者が単身である、介護者の高齢化、介護者の病気があげられている。これらのことから今後は患者のみならず介護者への支援体制も必要であると考察している。

フレイルとは「高齢期における生理的予備能力低下のためにストレスに対する脆弱性が増大した状態」のことで、要介護状態の前段階として位置づけられている。齋藤由扶子班員は、H27 年度にデータベースを用いてスモン患者におけるフレイルの有病率を検討し報告した。2012 年の時点で 65 歳以上、介護保険を利用していない歩行可能な患者は 256 名であったが、そのうちの 27%がフレイルと判断された。これは地域(大府市)の一般高齢者の 11%に比べて高値であった。

スモン患者の療養は患者だけの問題では無く家族にも影響を及ぼしている。坂井研一班員らは岡山県のスモン患者の介護者の抑うつについて検討した。岡山県のスモン患者の介護者の抑うつ度を調査するために GDS-15 (Geriatric Depression Scale 簡易版) の質問票を患者の介護者に送付し回答を得た。GDS-15 は高齢者用の抑うつスコアであり、質問項目は 15 個。「はい、いいえ」より選んで点数化する。判定基準は数種あるが、11 点以上が非常に抑うつな状態。6~10 点を抑うつ傾向あり、5 点以下を抑うつ傾向無しとした。一般高齢者を対象にした渡辺 舞らの検討では、首都圏在住の高齢者 298 名(平均年齢 69.71 歳)での GDS-15 の点数は平均 2.84 点(標準偏差 3.11 点)と報告されている。この報告と H26 年度の岡山県スモン患者介護者の GDS-15 点数を比較した。一般高齢者では、2 点以下が 59.3%と大部分をしめるが、スモン患者の

介護者では2点以下は31.5%と3分の1未満である。6点以上を抑うつ傾向ありとした場合、一般高齢者では6点以上は全体の18.5%であるのに対して、スモンでは男性患者の介護者の11名(31%)、女性患者の介護者の25名(47%)が該当する。男性患者と女性患者の介護者を合わせると36名(39%)に抑うつの傾向があると思われる。また11点以上を非常に抑うつな状態とした場合、一般高齢者では11点以上は2.7%であるが、スモンでは男性患者の介護者の5名(14%)、女性患者の介護者の9名(16%)が該当した。男性患者と女性患者の介護者を合わせると14名(15%)が非常に抑うつな状態である。介護者のGDS-15が高値であるということは、介護者が強い介護ストレスにさらされていることを示している。スモン患者の介護は多くが家族によって行われていると思われるが、その負担が重い抑うつ傾向に陥っていると考えられる。またスモン患者の介護者であるが、男性患者は配偶者が介助し、女性患者は子供が介護するケースが多かった。介護者が子供であるよりも配偶者である方が、GDS-15が高値な傾向があった。配偶者の方が子供よりも高齢なため体力がないことなどが影響しているのかもしれない。介護者が男性のほうが女性よりもGDS-15がやや高値であったとも述べている。

以上が概略であるが、多くの研究で一致している項目も多かった。(1) 殆どの患者が併発症を抱えており、そのためADLに障害をきたしている。(2) もともと視力や歩行が悪い患者が高齢化して、転倒や骨折の頻度が上昇している。このためさらにADLが障害されている。(3) 患者だけでなく介護者も高齢者が多く、介護負担感も強い、などが挙げられる。今後は、これらの研究をふまえて、スモン患者に不安の無い療養生活をおくっていただけるように対策をとっていく必要がある。

## 3年間の介護福祉サービスに関わる研究

田中千枝子（日本福祉大学日本福祉大学社会福祉学部）

### 研究概要

福祉・介護（MSW）サービスグループでは、2014年度～2016年度の3年間にわたって、2つの研究を実施した。第一研究「スモン患者調査による介護福祉サービスと患者の生活」に関わる研究と、第2研究「スモン患者さんの闘病生活と社会サービスとの関係性」に関する調査研究である。

第一研究では、毎年行なわれるスモン患者調査結果の分析である。調査対象のスモン患者さんの平均年齢が80歳を超し、毎日または必要時に要介護状況になるグループが6割を超える中、主に在宅生活を送っているものが7割を占め、あとの3割は施設入所か病院の入退院を繰り返している。急性期病院以外はみな居宅であり、身体・社会状況に合わせて居住環境を設定していくという地域包括ケアシステム体制下で、スモン患者さんたちは、居宅介護では主介護者の3割が、配偶者血縁親族ではなくなっている、また介護者がいない状況で在宅生活を営んでいるスモン患者の生活不安はますます大きくなっていると考えられる。

しかし要介護認定では通常の高齢者よりも認定申請は進んでいるが、要介護度が軽くなる傾向があるために、十分なサービスが受けられていない可能性がある。加えて介護保険の利用基準に変更があり、要介護度が軽度の場合は介護保険の入所施設に入所できなくなった。そのため要介護度が低く出るスモン患者が介護保険施設を利用しにくい状況が生まれていることを指摘した。

そこでスモン患者のサービス利用について、介護保険制度の改訂や障害者制度施行上の取り決めや自治体行政の誤認などにより、併用制限などの制度的な利用抑制の不利益に結びつかないように、個別の事情に合わせたサービス供給体制の検討および有効なケアコーディネーションを行う必要があることを示した。

第二研究では、スモン患者さんの闘病生活と社会サービスとの関係性について、患者さんやそのご家族の生活/人生上の課題の解決や克服の過程を、遡って教えていただくことで、スモンの闘病の実態を深く理解し、社会的には風化を防ぎ、今後の支援に役立つことを見いだそうと、個別面談を実施した。そして人生行路図（TEM）により、闘病生活/人生と社会生活の関係性をあらわした。

研究目的は、スモン患者の闘病と社会生活の関係について、発病からさかのぼって、患者家族の闘病と社会サービスを中心にした社会との相互関係性を歴史的に把握することで、スモン患者家族の人生/生活に、疾病/障害としてのスモンが与えた影響を構造化することである。さらに長年スモンが与えた患者・家族の社会生活への影響により、社会サービスの利用が抑制されている可能性とその闘病生活の改善への方策を模索した。

調査方法は、2014年度に実施した「スモン患者の生活と福祉・介護サービスの受給状況とその課題」についての調査の結果を踏まえ、その対象者のうち、2015年度実施予定のインタ

ビュー調査に協力の意思を示された方々を抽出した。さらに当研究グループの実施可能な範囲で、再度調査協力をお願いし受諾していただいた15名を対象に、発病前から現在に至るまでの、ライフストーリー（当事者からみた人生の物語）法に準じた、当事者および家族へのインタビューを、熟達した医療ソーシャルワーカーである調査者に、各地ごとに協力を依頼した。

そしてその面談結果の分析を、TEM・TEA（複線径路・等至性モデル：Trajectory equifinality model）法により実施した。TEM・TEAとは、人間の成長を、時間的変化と文化社会的文脈との関係の中で捉え、記述するための方法論的枠組みである（Valsiner & Sato, 2006）。

（倫理面への配慮）

面接協力の意思について、アンケート調査時および面接依頼時に二重に確認した。日本福祉大学研究倫理コードに沿い、個人が特定できないように仮名や状況の変更を行う旨、調査時に説明し、同意を得た。さらに本調査法の特徴として個別性を排し一般化する方法論をとるものである。

調査結果と考察において、ライフヒストリー法に沿った面接データを、質的分析をTEM・TEAの手法を使って作図し分析した。手順として（1）等至点（Equifinality Point. EFP）多様な経験の径路がいったん収束する地点のことであり、本研究では時期区分 発病前後から治療・診断まで、その間の治療における出来事が生じた時期 患者会入会やスモン訴訟裁判開始・終結時、裁判に関わる社会活動時期 日常生活における家族の役割 結婚や就退職・進退学等人生上の重要な出来事・ライフイベント前後において設定し、4つの時期区分ごとに、以下（2）分岐点と（3）必須通過点を抽出し、かつその経過に関わった出来事や気持ちそして（4）社会的方向付けとガイダンスの要素を、論点に沿って話された言葉を切片化したのちコード化し、さらにカテゴライズし、図示された結果を考察・記述した。（2）分岐点（Bifurcation Point. BFP）人生の1つの選択によって各人の行為が多様に分かれていく地点のことであり、とくに様々な地域生活・社会生活参加の機会に際する選択においてスモン患者ゆえの特徴があった。（3）必須通過点（Obligatory Passage Point. OPP）論理的・制度的・慣習的にほとんどの人が経験せざるをえない地点であり、スモン患者においては、家族関係をもとに、社会生活上の参加・活動の問題が生じ、社会サービス導入に特徴があった。（4）社会的方向づけとガイダンス保護（Social Direction (SD) & Social Guidanse (SG)) 社会的諸力によって、人生の選択肢が狭められる場合と広げられる場合、そこには社会のパワーが影響していると考えられることであり、社会的偏見やソーシャルサポートの組み立て方などについて、疾患としてのスモンの特徴があった。

## 第一研究

スモン患者調査による「介護福祉サービスと患者の生活」に関わる研究

16年度を中心にその利用実態を明らかにすると共に、家族を含めた患者の生活のQOLの向上に繋がるべく、介護や福祉等の社会サービス利用促進に至る知見を得て、その方策を模索することを目的とした。

### A. 研究目的

19年間にわたるスモン患者の生活と福祉・介護サービスの受給状況について、とくに近年3年間14年～

### B. 調査方法

毎年のスモン患者調査（介護）票にもとづき、量的

図1 受診者数の推移(1997~2016年)

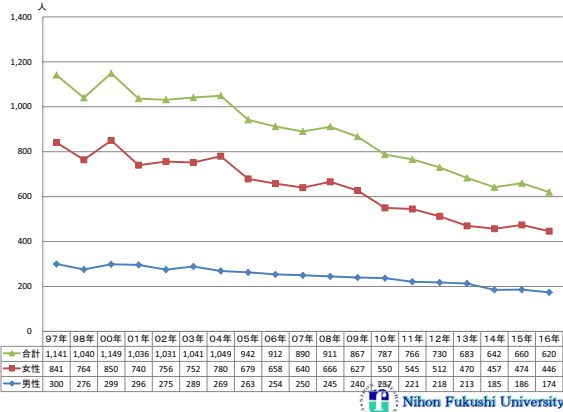


図4 要介護の状況推移

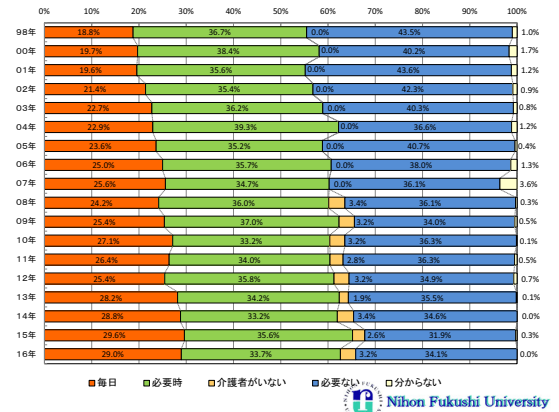


図2 2016年度性別

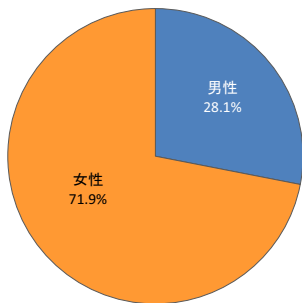


図5 最近5年間の療養状況

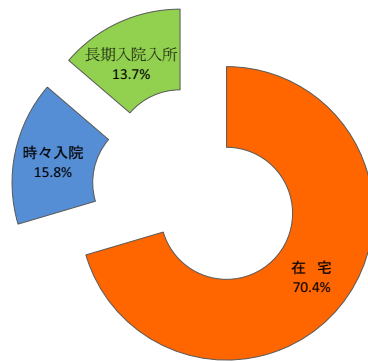
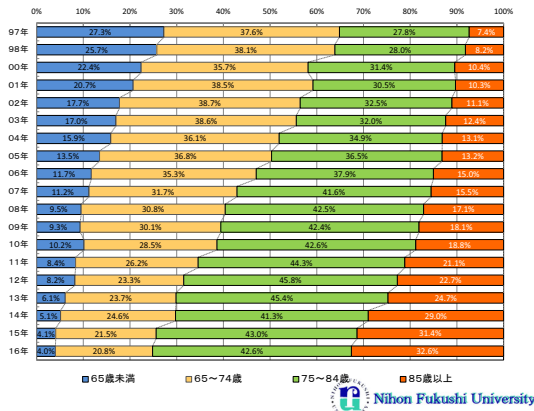


図3 年齢の推移



データを集計分析した。調査対象全体数は2000年の1,149名をピークに漸減し、ここ4年間は600名台で、本年は620名となった(図1)男女比では、15年度男性が3割を切ったことが特筆されたが、今年度もあがらず28.1%であった(図2)。

C. 調査結果

日本全体で超高齢社会が進む中で、受診者の平均年齢が昨年度79.5歳であったものが、本年度初めて80.3歳となった。とくに85歳以下の各年齢層が1年に1ポイント程度の減少であるが、85歳以上はここ4年間で7ポイント上昇している(図3)。

介護程度は19年前と比較すると、介護の必要がないものが4割強から34.1%に減少し、毎日必要が2割弱から29.0%3割弱に増加し、また介護者が必要だがないというものがここ数年3%程度出てきた。要介護者の医療と介護を含めた生活の場の確保がより重要になってきている(図4)。その生活の場は、最近5年間の療養状況では、在宅中心が昨年度から7割を切り今年度は70.4%になった。時々入院15%、長期入院入所が14%であり、在宅以外の生活の場が両者とも漸増している(図5)。

また社会的活動では時々ないしは毎日でも外出する



図6 日常の活動性の推移

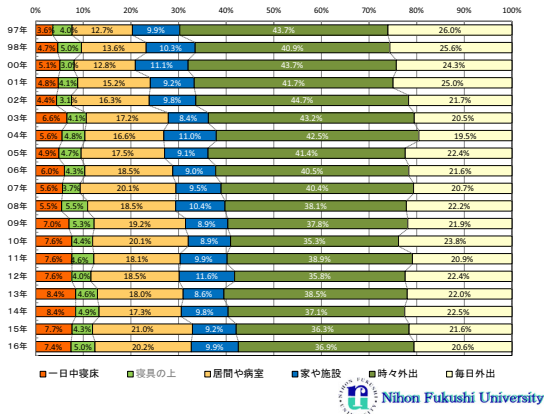


図9 主な介護者推移

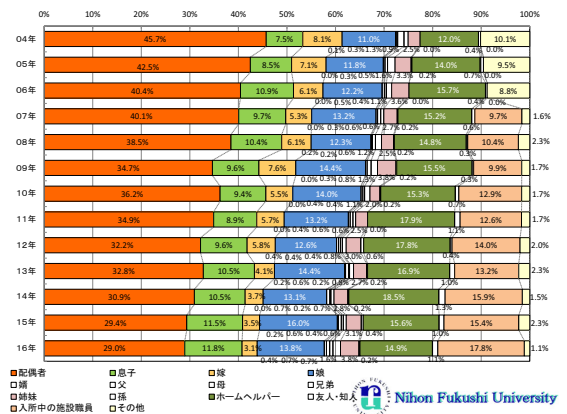


図7 満足度の推移

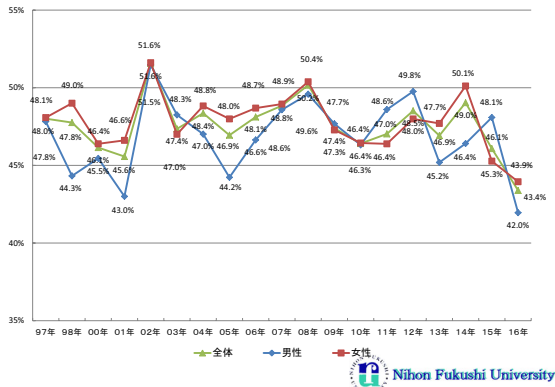


図10 2016年度の主な介護者

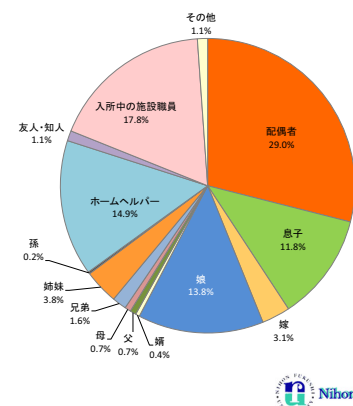
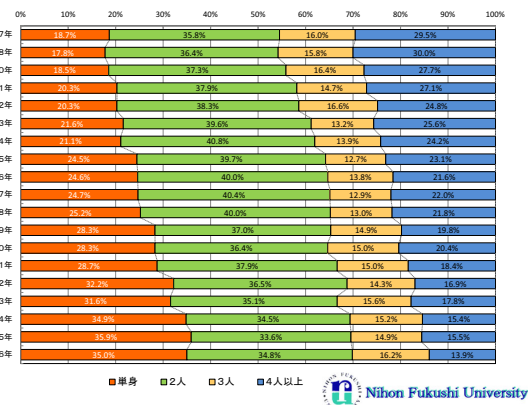


図8 世帯人数推移



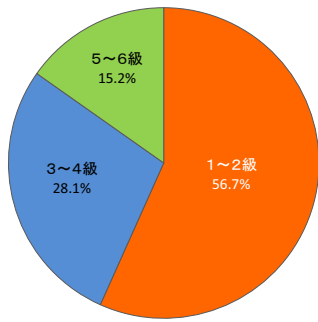
群は、19年前は7割あったものが、57.5%まで減少している。一方ベット上生活の群は、7.6%から12.4%に増加している(図6)。そうした暮らしの満足度は、19年間、満足とやや満足の群が、4割から5割の幅で満足度は安定していたが、しかしここ2年ほど低下傾向が目立つ。今年度はとくに女性に比して、割合とし

て3割を切った男性の満足度が42.0%と低下してきた(図7)。

世帯の形態は単身世帯が19年前18.7%から今年度調査では35.0%となり、2人世帯3人世帯は割合として変化なく、4人以上の世帯が29.5%から13.9%に減少した。また単身と2人世帯は合わせて5割であったものが、世帯人数として3人が2人に、2人が単身にと減ってきたと推察されるように、7割に迫るものになってきた(図8)。また主な介護者は過去13年間のデータであるが、配偶者が45.7%から29.0%に減少したのに比して、その分増加したのは、ホームヘルパー13.5%、入所中の施設職員17.8%というフォーマルな介護の担い手となってきている(図9)。今年度はとくに血縁・家族でないつながりが、35.0%をしめるようになったことが特筆される(図10)。

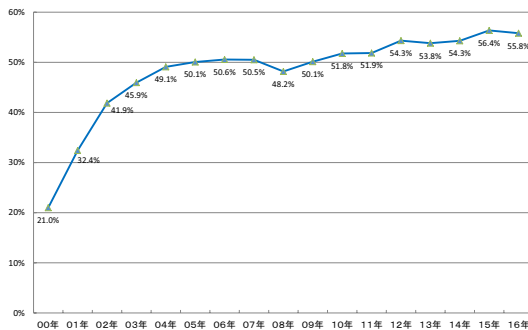
身体障害者手帳の所持率は例年と変わらず9割であるが、もともとスモン患者は発症後まもなくとって

図11 身体障害者手帳取得者



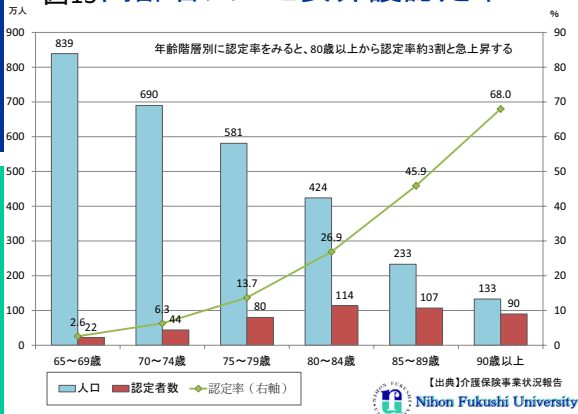
Nihon Fukushi University

図12 介護保険申請認定者推移



Nihon Fukushi University

図13 高齢者人口と要介護認定率



Nihon Fukushi University

る。しかし高齢化に伴い再申請したと推察できる方々も毎年10名程度おり、等級は1～2級の重度障害が今年度は56.7%であった。介護保険優先で、手帳との併用が認められにくい自治体の判断があり、問題となっている。社会福祉サービスにおける障害者手帳の利用が進んでいないことから、昨年度からの難病患者の障

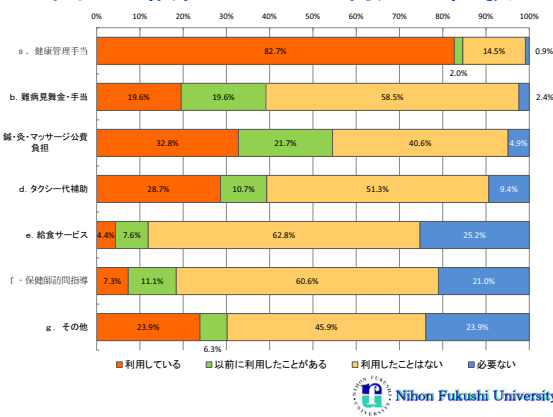
害認定の動きと介護保険との併給要求の制限の動きとをみていく必要がある(図11)。一方介護保険の申請・認定率は、本調査では55.8%と漸増している(図12)。

一方介護保険受給者全体に関して、国の介護保険事業状況報告によれば、80歳以上の要介護認定率は26.9%、85歳以上89歳未満で45.9%、90歳以上が68.0%であった(図13)。年齢階層別にみると80歳以上から、認定率が約3割と急上昇する。ところがスモン患者は80.3歳の平均年齢で、申請・認定率55.8%であり、はるかに高い申請率である。さらに全体の要介護度は、なだらかに増加しているが、要支援から要介護1の軽度者群が166%の増加で、要介護2・3は120%の増加、要介護4が減って89%、要介護5で105%と増加している。国全体としても軽い要介護度の増加が目立つ。

一方介護保険受給者全体に関して、国の介護保険事業状況報告によれば、80歳以上の要介護認定率は26.9%、85歳以上89歳未満で45.9%、90歳以上が68.0%であった(図13)。年齢階層別にみると80歳以上から、認定率が約3割と急上昇する。ところがスモン患者は80.3歳の平均年齢で、申請・認定率55.8%であり、はるかに高い申請率である。これに対して、スモン患者の要介護度は、要介護4～5最重度の方々が18.5%に対して、介護保険全体では24.3%となっている。またスモン患者の要支援1～2が32.0%に対して、増加しているはずの全体統計では、26.3%とスモン患者の介護認定が軽く出ている傾向がある。とくに今回の介護保険の改定で、要支援・要介護1・2での施設入所が制限されることとなったため、そうした不利益が地域包括ケア時代を迎えて、スモン患者の生活の場の選択に悪い影響を及ぼさないように留意しなければならない。

一方で要介護の程度について、スモン患者自身が妥当や高いとする評価が5割を越えている。介護保険のサービスを使っていない分、使えないと思っている分、そのように評価するのではないかと推察される。あきらめていないしは役に立つとは思わないという意味で使えないと思っている可能性がある。介護保険がスモン患者のニーズに合ったサービスが提示できている

図18 福祉サービス利用の経験



かどうかの吟味が必要である。

スモン患者さんにとって主要な福祉サービスは、健康管理手当が8割以上の利用で、鍼灸マッサージの公費負担制度が50%をやや上回る程度である(図18)。この利用率でいいのか、スモン患者さんの実際のニーズに合ったサービス供給の在り様などを考えていく必要がある。スモン患者さんが生活上の問題と感じている領域は19年前から医学上の問題があると答えた3割がいまや5割になろうとしている。その上昇につれて家族や介護に関する問題が増加してきたのが顕著である。医学的問題が家族や介護の問題をさらに大きくしていることがわかる。

#### D. 考察

調査対象の患者さんの平均年齢が80歳を越し、毎日または必要時に要介護状況になるグループが6割を超える中、主に在宅生活を送っているものが7割を占めている。急性期病院以外はみな居宅であり、身体・社会状況に合わせて居住環境を設定していくという地域包括ケアシステム体制下で、スモン患者さんたちは、在宅介護では主介護者の3割が、配偶者血縁親族ではなくなっている、また介護者がいない状況で在宅生活を営んでいるスモン患者の生活不安はますます大きくなっていると考えられる。しかし要介護認定では通常の高齢者よりも認定申請は進んでいるが、要介護度が軽く出る傾向があるために、十分なサービスが受けられていない可能性がある。さらに介護保険の利用基準に変更があり、要介護度が軽度の場合は介護保険の入所施

設に入所できなくなった。そのため要介護度が低く出るスモン患者が介護保険施設を利用しにくい状況が生まれている。

#### E. 結論

スモン患者のサービス利用について、介護保険制度の改訂や障害者制度との併用制限などの制度的利用抑制に結びつかないように、個別の事情に合わせたサービス供給体制の検討およびケアコーディネーションを行う必要がある。

#### 第二研究

「スモン患者さんの闘病生活と社会サービスとの関係性」に関する調査研究

##### A. 研究目的

スモン患者の闘病と社会生活の関係について、発病からさかのぼって、患者家族の闘病と社会サービスを中心にした社会との相互関係性を歴史的に把握することで、スモン患者家族の人生/生活に、疾病/障害としてのスモンが与えた影響を構造化することを目的とする。さらに長年スモンが与えた患者・家族の社会生活への影響により、社会サービスの利用が抑制されている可能性とその闘病生活の改善への方策を模索する。

##### B. 研究方法

2014年度実施した「スモン患者の生活と福祉・介護サービスの受給状況とその課題」についての調査を実施し、ベースラインを設定した。

2015年度実施予定のインタビュー調査に協力の意思を示された方々のうち、当研究グループの実施可能な範囲で、再度調査協力をお願いし受諾していただいた15名を対象に、発病前から現在に至るまでの、ライフストーリー(当事者からみた人生の物語)法に準じた、当事者および家族への訪問インタビューを行った。その実施者は熟練した医療ソーシャルワーカーであり、本調査のためのオリエンテーションを受講したものである。

そして面接したデータの分析を、TEM・TEA(複

線径路・等至性モデル：Trajectory equifinality model) 法により実施した。TEM・TEAとは、人間の成長を、時間的変化と文化社会的文脈との関係の中で捉え、記述するための方法論的枠組みである。等至性 (Equifinality) という概念を発達の・文化的事象の心理学的研究に組み込もうとした Valsiner (2001) の考えに基づくものである (Valsiner & Sato, 2006)。(倫理面への配慮)

患者と家族に対する面接協力の意思については、アンケート調査時および面接依頼時に二重に確認した。また日本福祉大学研究倫理コードに沿い、個人が特定できないように仮名や状況の変更を行う旨、面談時に説明し同意を得た。さらに本調査法の特徴として、個別性を排し一般化する方法をとるものである。

### C. TEM分析結果

(1) 等至点 (Equifinality Point. EFP) 多様な経路の径路がいったん収束する地点のことであり、本研究では発病前後から診断まで、その間の治療における出来事が生じた時期 患者会・スモン訴訟裁判開始・終結時、裁判に関わる社会活動時期 日常生活と家族の役割発揮の時期 結婚や就退職・進退学等人生上の重要な出来事・ライフイベント前後において設定し、シート項目を作成し、以下の論点に沿って話された言葉をコード化し、カテゴライズし、図示した結果を考察する。

(2) 分岐点 (Bifurcation Point. BFP) 人生の1つの選択によって各人の行為が多様に分かれていく地点のことであり、とくに様々な地域生活・社会生活参加の機会に際する選択においてスモン患者の特徴があった。例えば 入院退院・治療継続・変更するか否かの選択に関わる決断内容は、医療者との関係や患者どうしの関係、その根底には家族との関係や考え方に大きく影響を受けていた。では訴訟へのかかわり方とらえ方は、訴訟の参加の時期や参加の意図の相違に影響を受けていた 患者の生活の変化を家族がどのように支えるか、その支え方によって患者家族の生活の在り方が影響を受けていた 人生上の出来事は、スモンであることと社会との関係性の認識によって、そのための行為はさまざまに分かれていっている。

(3) 必須通過点 (Obligatory Passage Point. OPP) 論理的・制度的・慣習的にほとんどの人が経験せざるをえない地点であり、スモン患者さんにおいては、社会生活上の参加・活動の問題と社会サービス導入に特徴がある。では診断や退院の際の受け止めと医療者との制度的慣習の関係 ではスモン訴訟における受診証明の交渉であり、では地域生活における人間関係のサポートと相反する偏見差別体験とであり、ではスモン患者であることの肉体的社会的ハンディキャップが原因となる社会活動の制限や選択肢に現れている。

(4) 社会的方向づけとガイダンス保護 (Social Direction (SD) & Social Guidanse (SG)) 社会的諸力によって、人生の選択肢が狭められる場合と広げられる場合、そこには社会のパワーが影響し働いていると考えることであり、社会的偏見やそれらに対するソーシャルサポートの組み立て方などについて、疾患としてのスモンの特徴がある。ではSDは原因不明な奇病に対する社会の目であり、SGは医療システムの中で患者としての役割期待とそれに沿えない事実 ではSDは社会のスモン訴訟集団としてのレッテルであり、反対にSGは患者集団としての高い凝集性であり、活発な患者会活動にあらわれる。とでは根源にはSDはスモン患者であることに対する社会の目と偏見差別と当事者の内的偏見があり、さらにスモン症状の治癒困難な痛みとそのための社会的活動や参加の制限がある。またSGは検診や管理手当などの社会制度的補償と保障がベースに考えられるが、その点に言及したものはほとんどなかった。むしろより身近なスモン症状に対する医療や職場・家族のサポートをあげるものが多かった。さらにでは、SDに影響されて家族・親族の結束を産み、SGが家族親族のサポートが得られない場合に、社会資源の利用が経済的困難や人間関係上の気兼ねを背景にしながらあらわれていた。またでは結婚・出産・就労・進学などの人生上の決定事項に、スモンである事実を相手や社会がどのように反応したかについてコメントがあって、それを根拠にしてまた逆にバネにして様々なことが決定されている。さらにその反応がポジティブでもネガティブでも、闘病としての社会関係がつづいていくことが示されている。

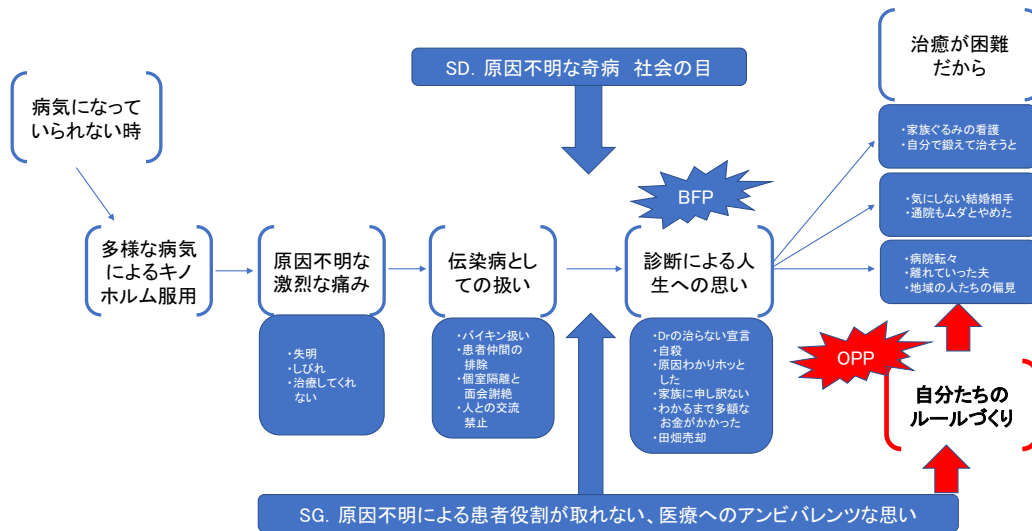


図2- 発病前後から診断、その後の医療との付き合い方

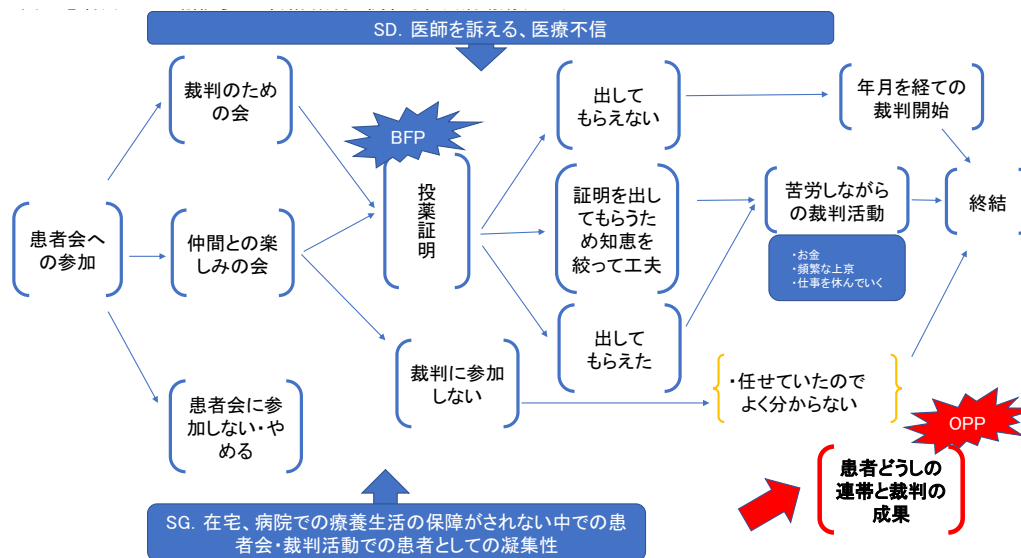


図2- スモン訴訟裁判開始・終結時、裁判に関わる社会活動時期

#### D. 考察

闘病生活/人生の時期ごとに4つに区分し、その人生行路の有り様を図示した。

スモン患者の人生と社会との関係においては、患者は原因不明で伝染や遺伝が取りざたされてきた。また原因不明まま深刻な症状を抱え、後に薬害と判明した医療への二重三重にアンビバレンスな思いを抱えてきた。その結果家族・親族で、地域社会の偏見や差別から身を守るように凝集性高く闘病してきた結果、自分たち内部で固まるルールづくりを行っていた。(図2- )

また患者会活動やスモン訴訟などの社会活動期では、社会的にも経済的にも療養生活が安定しない中で、仲間として情報元として患者会に参加したことで安定したことも多かった。しかし患者仲間の関係がうるさいとか世間にスモンであることを知られないために、患者会や訴訟から抜けるという決断をする人もいた。また医療を訴えることから始まる訴訟ではあるが、投票証明を手に入れるという行為を通じて、医療と改めて対峙することでその印象や感情も関係性も変化した。また社会や医療に対する反感を患者どうしの連帯でしのいだということもあった(図2- )。

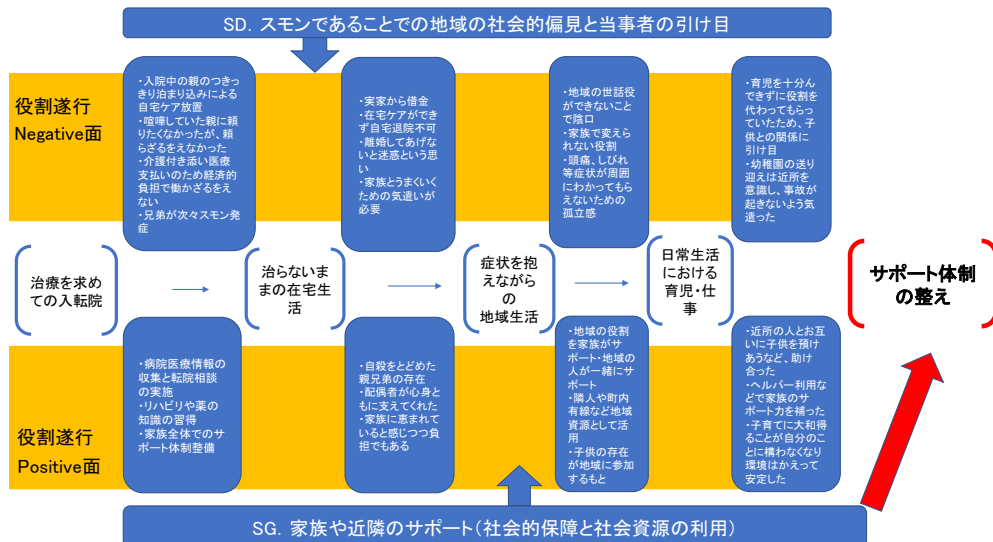


図2- 日常生活の変化時と家族の役割

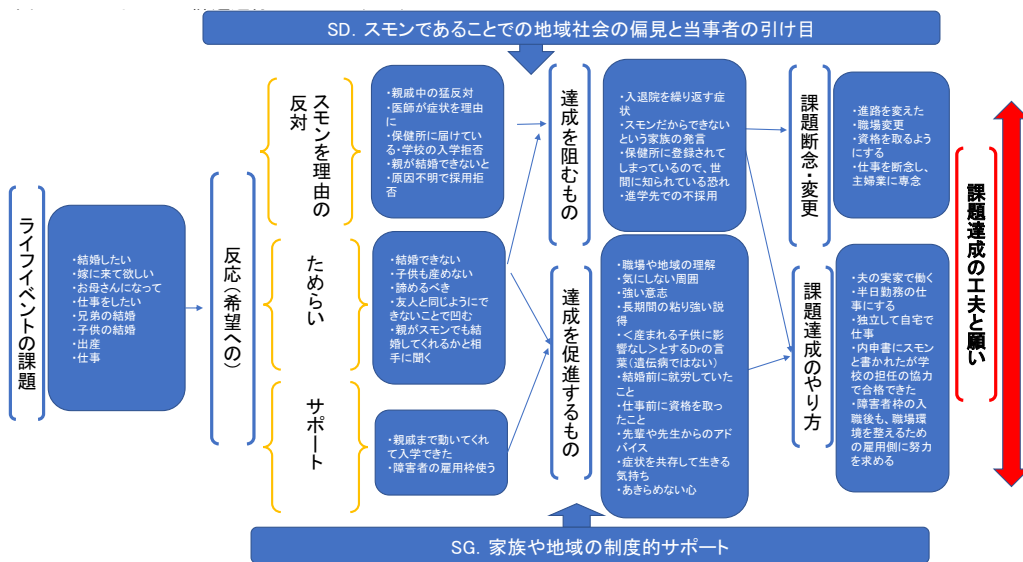


図2- 結婚や就退職・進退学等人生上の重要な出来事前後の時期

SMC患者の生活は、入院治療を求めての入退院時期と治らないままの在宅生活の時期と症状を抱えながら地域生活の時期を経て、育児や仕事などの日常生活上の役割を果たしていくことと繋がっていた。SMCであることでの社会的偏見と当事者としての引け目に影響されて社会的活動や参加についてネガティブな役割遂行を行うことも、また家族や近隣のサポート資源に守られながら、ポジティブな役割を担うように行動することもあった。その結果日常生活上の役割遂行を行なったことは、独自のサポート体制や対処方法を編み出す経過でもあった。(図2- )

結婚や出産、就労退職転職、進学等SMC患者にとって人生のイベント課題の達成は、自らがまた家族がSMCであることを意識した、また社会的にも意識させられた上での決断や達成方法を模索していくプロセスであった。肯定的にも否定的にもSMCであることでの社会や自分にとっての意味をもとに、多様なライフイベントの課題遂行とどのように折り合っていくのかについて考えていた(図2- )。

## E. 結論

SMC患者さんから学ぶ人生と闘病生活における社

会との関係性について整理できた。

- 1) 原因不明な奇病として遺伝病や伝染病が疑われた時期が長く、患者や家族の人間関係や社会関係が、社会の無理解や偏見や差別で深く損なわれてきた歴史がある。
- 2) 家族や親族が患者と同じ立場で当事者体験を得ていることが多く、戦後すぐの時代性・閉鎖的な地域性も相まって家族としての凝集性が高まった状態で闘病生活が行われていた。
- 3) 原因不明で治療法が見えない中で、激しい痛みや視覚障害、歩行障害の治療もままならず、仲間の死亡も続いた。入院し医療に身をゆだねてばかりも居られず、個室隔離など伝染病扱いをされることなどで、経済的にも苦しい時期が続き医療に安心して依存できない状況であった。
- 4) 多彩な疾患に対して処方されたキノフォームによる薬害・医原病であることが判明した時点で、医療に対する不信と依存のアンビバレンスな思いがより強くなった。そのために家族と共にまた患者同士で自分たちのルールづくりを始めた。
- 5) また社会的にはそうした思いを持ちつつ、患者会やスモン訴訟の社会的活動へと参加する人たちも多かった。患者同士で集うことは、仲間による精神的安定と楽しみと、または裁判のための情報交換とに目的が分かれた。
- 6) こうした活動は、社会に対して患者同士の連帯が築かれる源であり、苦勞しながらの手弁当の裁判活動を通じて、在宅でも病院でも療養生活の保障が為されない中で、その保障を求めて患者集団としての凝集性が高まった。
- 7) 裁判の個人的焦点は、投薬証明から始まる裁判開始の可能な状況を作ることであったが、その証明を出してもらうために、様々な医療との関係性の振り返りや工夫の伝授が患者間で行われた。またスモン患者であることを個人的に隠したい、またスモン患者集団としての差別を畏れて、また患者どうしとして連帯すること自体を好まないとする理由で、最初からまた途中から連帯活動をしない選択をする場合もあった。
- 8) 日常生活においては入院治療の局面から始まった

闘病生活は、肯定的にも否定的にも家族内での役割分担を変化させていくことをベースに、治らないままの在宅生活、症状を抱えながらの地域生活、育児や職場の日常対処を送っていることが分かった。

- 9) 人生の様々なライフイベントごとにスモンを理由としての反対、ためらい、社会的サポートがあり、それを乗り越えようとするときに、課題達成の阻害要因と促進要因が存在しており、その結果課題の断念や変更、課題達成のやり方の工夫等が語られた。
- 10) こうしたスモン患者の知見は、患者の理解を深め、社会的風化を抑止するものとなる。また今後の薬害患者への支援にも役立つと考える。例えば伝染病や遺伝病として考えられてきた歴史とその間の傷つき体験が、家族関係の特殊さを理解するものとなり、ひいては社会サービス利用が通常の高齢者より少ないとされるスモン患者・家族の理解にも繋がる。また高齢化が進む患者集団に対して社会サービス利用を促進するための方法論をたてることに寄与すると思われる。

分岐点 (Bifurcation Point. BFP) は人生の1つの選択によって各人の行為が多様に分かれていく地点のことであり、ここでは原因不明による伝染病扱いから診断時点での入院継続か退院や治療中断・変更に至る医療とのつきあい方や患者の決断内容が多彩となる。その選択に影響する要素は、医療者や患者どうしの関係性、さらにその背景には家族への配慮や考え方・意向にも大きな影響をうけ、入退院や治療の受け方の形式が多彩になっていた。

必須通過点 (Obligatory Passage Point. OPP) は論理的・制度的・慣習的にほとんどの人が経験せざるをえない地点であり、診断不明で伝染病扱いなどに伴う制度的慣習的態度に対する患者や家族の思いにあらわれる関係性、医療とのつきあい方を決める際の退院の意味付けや受け止め方が形成される場面が多彩に語られた。

社会的方向づけとガイダンス保護 (Social Direction (SD) & Social Guidanse (SG)) は、社会的諸力によって、人生の選択肢が狭められる場合と広げられる場合、そこには社会のパワーが影響し働いていると考える。

疾患としてのスモンは、社会的偏見への対応やソーシャルサポートの考え方について特徴がある。SD は原因不明な奇病や感染症の疑いに伴う社会の目への対応であり、SG は医療システムが期待する患者としての役割遂行具合に対して、原因も治療の効果も不明、また医療によってスモンになった薬害として、医療への不信のために沿えない事実にあった。またそれでもなお医療者に感謝し良い関係を保っている場合もあった。

参考文献 安田裕子，サトウタツヤ（2012）『TEMでわかる人生の径路 質的研究の新展開』誠信書房



## キノホルムの神経毒性

勝山 真人 (京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室 RI センター)

### 研究要旨

我が国で亜急性脊髄視神経末梢神経障害 (スモン) という重篤な薬害をもたらしたキノホルム (一般名: クリオキノール) は、metal protein attenuating compounds (MPACs) の一種である。キノホルムの腸内殺菌作用は菌体内の金属酵素の金属をキレートすることにより発揮されていたと考えられるが、キノホルムによるスモン発症のメカニズムは未だ明らかではない。

本研究班では主に培養神経系細胞を用い、キノホルムの神経毒性のメカニズムについて分子レベルで明らかにしてきた。さらにスモン患者と抗酸化酵素の遺伝子多型との相関についても研究を開始した。この3年間で主に以下の点を明らかにすることができた。

- 1) キノホルムは銅・亜鉛イオンを配位するスーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) の活性を阻害することにより、酸化ストレスを増大させた。一方高濃度の銅・亜鉛イオンはキノホルムの細胞毒性を増強した。
- 2) キノホルムは脊髄前角における自発性興奮性シナプス後電流の頻度を増加させた。
- 3) キノホルムはアセチル化ヒストン量を減少させた。さらにミトコンドリアからのチトクローム c の遊離、カスパーゼ 9 活性化、カスパーゼ 3 活性化という一連のアポトーシスのシグナルを引き起こした一方、不完全なオートファジーのシグナルも惹起した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤はカスパーゼ 9 活性化、カスパーゼ 3 活性化を抑制し、キノホルムによる細胞死を抑制した。
- 4) キノホルムは低酸素応答に関わる転写因子 HIF-1 を安定化し、ミトコンドリアのオートファジーに関わる BNIP3 や NIX、また低分子量 G 蛋白の Rab20 の mRNA 量を増加させた。HIF-1 の安定化はキノホルムの細胞毒性に対して保護的に作用した。
- 5) キノホルムは神経細胞特異的転写因子 Phox2b の発現を転写レベルで低下させた一方、グリア系細胞に高発現する転写因子 SOX9 の発現を転写レベルで誘導した。
- 6) キノホルムはタウ蛋白のリン酸化を抑制し、そのオリゴマー形成を阻害した。
- 7) キノホルムは軸索障害を引き起こしたが、小胞輸送の速度に直接的な影響を及ぼさなかった。
- 8) スモンと NADPH キノン酸化還元酵素 1 (NQO1) の C609T 多型との相関を解析したところ、現在の症例数では、スモン患者における C609T 多型の頻度と日本人の平均的頻度に有意な差は認められなかった。

## 【研究目的】

我が国で亜急性脊髄視神経末梢神経障害（スモン）という重篤な薬害をもたらしたキノホルム（一般名：クリオキノール）は、銅・亜鉛・鉄イオンに高い親和性を示す金属キレート剤・イオノフォアであり、その腸内殺菌作用は菌体内の金属酵素の金属をキレートすることにより発揮されると考えられていた。一方キノホルムによるスモン発症の原因については、酸化ストレス説やビタミン B<sub>12</sub> の低下によるとする説があるものの、確固たる証拠が得られないまま今日に至っている。またスモンが我が国で多発した理由や、キノホルムを服用してもスモンを発症しなかった場合が存在する理由についても、分子レベルでの説明はなされていない。

キノホルムは metal protein attenuating compounds (MPACs) の一種である。MPACs は金属イオンを介する蛋白の凝集を抑制することから、近年海外において神経変性疾患に対する改善効果や制がん作用が注目され、医薬品としての価値が見直されている。オーストラリアの製薬企業がキノホルムを基に開発した PBT2 は、アルツハイマー病とハンチントン病に対して第 2 相試験が行われるまでに至ったが、一定の症状改善効果が認められたとする同社の報告に対して、結果の解釈に懐疑的な意見も存在する。また同社はパーキンソン病・運動障害、および脳腫瘍に対する類縁化合物も開発しており、それぞれ前臨床試験中と報じている。

このようにキノホルム類縁化合物の医薬品としての価値が昨今見直されている。本研究班ではキノホルムおよびその類縁化合物の臨床への再応用に警鐘を鳴らし、新たな薬害を阻止するため、キノホルムの神経毒性の分子基盤の解明に取り組んでいる。

## 【キノホルムによる SOD1 の阻害と酸化ストレスの増大】

三ツ井・川村らは、ヒト培養神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用い、キノホルムの神経毒性における酸化ストレスの関与と、キノホルムのイオノフォアとしての役割について検討した。

細胞内の活性酸素種を検出する蛍光指示薬・DCF を用いて検討を行ったところ、細胞毒性を示す 50

μM のキノホルムは活性酸素種の有意な増加を引き起こした。

50 μM のキノホルム存在下に培養した細胞から調製した細胞質画分では、スーパーオキシドジスムターゼ活性が有意に減弱していた。細胞質に局在し、銅・亜鉛イオンを配位するスーパーオキシドジスムターゼ SOD1 の精製品を添加すると、キノホルムによる細胞生存率の低下が有意に抑制された。

以上のことから、キノホルムの酸化ストレスを介する細胞毒性は、銅・亜鉛イオンをキレートすることによる SOD1 の阻害を介して、スーパーオキシドの消去を抑制することにより発揮されるものと考えられた<sup>1)</sup>。

一方 10 μM のキノホルムに Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+</sup> を添加すると、細胞生存率は濃度依存的に低下した。Cu<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+</sup> の順に、低濃度から細胞毒性を示した。このことから、キノホルムは二価の金属イオンを細胞内に導入するイオノフォアとして作用することにより毒性を示すものと考えられた。

以上の結果から、キノホルムが二価の金属イオンのキレート剤としての作用とイオノフォアとしての作用という、一見相反する作用を持つようにも思えるが、二価の金属イオンを高濃度側から低濃度側へ移行させる作用と考えれば理に叶ったことである。

## 【キノホルムによる脊髄前角の興奮性シナプス伝達増強作用】

吉田・谷口らはラット脊髄スライス標本を用い、whole-cell patch-clamp 法による電気生理学的解析を行った。100 μM のキノホルムを 5 分間灌流投与すると、脊髄前角細胞の自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSC) の頻度が有意に増加したが、振幅の増強は認められなかった。10 μM の ZnCl<sub>2</sub> 存在下では、キノホルムによる sEPSC の頻度増加率が有意に上昇した。

以上の結果もキノホルムがイオノフォアとして作用することを示す一例である。また脊髄前角運動ニューロンに投射する神経終末からのグルタミン酸放出を亢進することにより、キノホルムがグルタミン酸毒性による細胞死を引き起こす可能性を示唆している。スモンにおける痙性麻痺や脱力につながる一因かもしれない。

## 【キノホルムによるヒストン脱アセチル化とアポトーシス】

武藤・朝倉らは nerve growth factor (NGF) に対する高親和性受容体 TrkA を高発現させたラット副腎褐色細胞腫由来の PC12 細胞 (PCT 細胞) を用い、キノホルムが TrkA の NGF による自己リン酸化反応を抑制することにより細胞毒性を発揮することを明らかにした<sup>2)</sup>。

NGF により分化させた PCT 細胞を用い、遺伝子発現の制御に関わるヒストンのアセチル化に及ぼすキノホルムの影響を解析した。1  $\mu$  M のキノホルムを添加するとアセチル化ヒストンは経時的に減少したが、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A (TSA) はこの減少を抑制した。キノホルムによる神経突起の退縮は、TSA 添加により軽減された。また TSA はキノホルムによる細胞死をほぼ完全に抑制した。このことから、キノホルムがヒストンの脱アセチル化を介して細胞死を引き起こすことが明らかとなった<sup>3)</sup>。

キノホルムによる細胞死のシグナル伝達経路をさらに解析したところ、キノホルムはミトコンドリアからのチトクローム c の遊離、カスパーゼ 9 の活性化、カスパーゼ 3 の活性化という一連のアポトーシスのシグナルを引き起こした。TSA はキノホルムによるカスパーゼ 9 とカスパーゼ 3 の活性化を抑制した。しかしキノホルムは death ligand を介して細胞死を引き起こすカスパーゼ 8、および小胞体ストレスにより活性化されるカスパーゼ 12 の活性化は引き起こさなかった。一方キノホルムはオートファゴソーム形成に必要な LC3-II の発現を誘導したが、TSA による阻害は認められなかった。またキノホルムはオートファゴソームの成熟に関与する p62 の発現も誘導したが、刺激 4 時間後にはほとんど消失するという一過性の反応であった。TSA はキノホルムによる p62 の発現誘導を完全に抑制した。以上のことから、キノホルムはアポトーシスを引き起こす一方で、不完全なオートファジーを引き起こすことが明らかとなった。この不完全なオートファジーが細胞死につながるのか、あるいは細胞保護的に作用するのかについては、現在のところ不明である。

## 【キノホルムによる低酸素応答と細胞保護効果】

著者らは DNA チップを用いて培養神経芽細胞腫においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析し、キノホルムの細胞毒性には、DNA 二本鎖切断による ATM の活性化と、それに伴う癌抑制性転写因子 p53 の活性化が関与することを明らかにした<sup>4)</sup>。またキノホルムが転写因子 c-Fos の発現誘導を介して、痛み反応に関与する神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導することを見出した<sup>5)</sup>。

網羅的解析によってキノホルムによる発現誘導が認められた BNIP3、NIX、Rab20 について、定量 PCR により発現誘導の確認を行った。SH-SY5Y 細胞では 50  $\mu$  M で、また IMR-32 細胞では 20  $\mu$  M 以上の濃度で、刺激 3 時間で有意な mRNA 量の増加を認めた。

BNIP3、NIX、Rab20 はすべて低酸素条件下で発現が誘導される。低酸素による遺伝子の発現誘導は、通常酸素濃度下では分解により発現が抑制されている転写因子 hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) の安定化によって開始されるが、キノホルムがユビキチン化とアスパラギン残基の水酸化を抑制することにより HIF-1 を安定化するという報告が存在する<sup>6)</sup>。そこでウエスタンブロット法により、キノホルムによる HIF-1 の発現量の変化を確認した。無刺激時には HIF-1 のバンドはほとんど検出できなかったが、50  $\mu$  M のキノホルム刺激 1 時間でバンドが検出できるレベルにまで発現量の増加、すなわち安定化が認められた。

キノホルム刺激による細胞数の減少は、HIF-1 に対する RNA 干渉により有意に増強されたことから、キノホルムによる HIF-1 の安定化は、キノホルムの神経毒性に対して保護的にはたらくことが明らかとなった。他の神経変性疾患においてキノホルムが神経保護作用を示すという結果は、この低酸素応答の誘発が寄与している可能性も考えられる<sup>7)</sup>。

低酸素応答は飢餓状態に置かれている細胞の防御機構であり、キノホルムが低酸素応答を引き起こすということは、神経細胞を飢餓状態に置くことに他ならない。短期間のキノホルムへの曝露では、神経細胞を飢餓状態に置くことによる防御機構がはたらくものの、長期間の曝露ではエネルギーの枯渇などにより、

DNA二本鎖切断などの細胞死誘発機構に抵抗しきれなくなるといった可能性も考えられる。

#### 【キノホルムによる細胞系譜特異的転写因子の発現変化】

著者らはDNAチップを用いた網羅的解析によってキノホルムによる発現低下が認められた Phox2b と、発現誘導が認められた SOX9 について、定量 PCR により発現変化の確認を行った。

Phox2b は SH-SY5Y 細胞と IMR-32 細胞において、50  $\mu$  M のキノホルムで3時間刺激することにより有意な mRNA 量の減少を認めた。一方 SOX9 は SH-SY5Y 細胞においてのみ、50  $\mu$  M のキノホルムで3時間刺激することにより有意な mRNA 量の増加を認めた。

転写阻害剤アクチノマイシン D は Phox2b mRNA 量を低下させたが、キノホルムによる Phox2b mRNA の発現抑制には影響を及ぼさなかった。一方キノホルムによる SOX9 mRNA の発現誘導は、アクチノマイシン D によりほぼ完全に抑制された。以上のことから、キノホルムは両 mRNA の安定性ではなく転写に影響を及ぼすものと考えられた。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A (TSA) は Phox2b mRNA 量を低下させたが、キノホルムによる Phox2b mRNA の発現抑制には影響を及ぼさなかった。一方キノホルムによる SOX9 mRNA の発現誘導は TSA によりほぼ完全に抑制されたことから、キノホルムによる SOX9 mRNA の発現誘導はヒストンの脱アセチル化を介するものと考えられた。このことはキノホルムがアセチル化ヒストン量を減少させるという武藤・朝倉らの研究結果と一致する<sup>3)</sup>。

Phox2b はホメオドメインを持つ転写因子であり、自律神経の発生に必須であることが知られている<sup>8)</sup>。SH-SY5Y 細胞に NGF 受容体の TrkA を強制発現させると Phox2b の発現が強力に抑制されるという報告がある一方<sup>9)</sup>、PC12 細胞ではキノホルムが NGF による TrkA の自己リン酸化を抑制することを武藤・朝倉らが見出しており<sup>2)</sup>、キノホルムによる Phox2b の発現抑制に TrkA のシグナリングが関与する可能性もある。

一方 SOX9 は性決定に関わる転写因子 Sry の HMG

ボックスに高い相同性を示す転写因子群の一員であり、精巣や軟骨の形成に必須であることが知られている。神経系では放射状グリア細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイト前駆細胞に発現し、神経芽細胞には発現しない。

以上の結果は、キノホルムが神経細胞をグリア系細胞の性質に近づける「形質転換」、あるいは脱分化を引き起こす可能性を示しており、このことが神経毒性の一端を担う可能性もある。

#### 【キノホルムによるタウ蛋白のリン酸化抑制とオリゴマー形成の阻害】

濱野らはキノホルムがアルツハイマー病などの認知機能障害に対して有効であるとされることに着目し、認知機能障害に関与するとされるタウ蛋白の重合に対するキノホルムの影響を解析した。

野生型タウ蛋白を高発現させたヒト神経芽細胞腫 M1C 細胞において、1~10  $\mu$  M のキノホルムは総タウ蛋白量には影響しなかったが、リン酸化タウ蛋白量を有意に減少させた。キノホルムはタウ蛋白のリン酸化酵素である JNK の活性を阻害する一方、脱リン酸化酵素である PP2A を活性化した。また 1  $\mu$  M のキノホルム存在下ではタウオリゴマーの減少が認められた。5  $\mu$  M 以下の濃度では形態変化は認められず、また 10  $\mu$  M 以下の濃度では細胞死も認められなかった。

以上のことから、キノホルムは JNK の不活性化と PP2A の活性化を介してタウ蛋白のリン酸化と重合を抑制することが明らかとなった。細胞毒性の認められない低濃度のキノホルムがタウオリゴマーの蓄積を抑制することは、アルツハイマー病の発症予防や進展抑制に有効であるとする説のひとつの根拠となるかもしれない。

#### 【キノホルムによる軸索障害と小胞輸送に及ぼす影響】

豊島らは二ワトリ後根神経節の初代培養神経細胞を用い、デジタル微分干涉顕微鏡/ビデオ増強法により、軸索における小胞輸送を観察する方法を確立した。

キノホルムは 20  $\mu$  M 以上の濃度で軸索障害と細胞死を誘発した。1~20  $\mu$  M のキノホルムは軸索輸送速度に影響を与えなかったことから、キノホルムの毒性

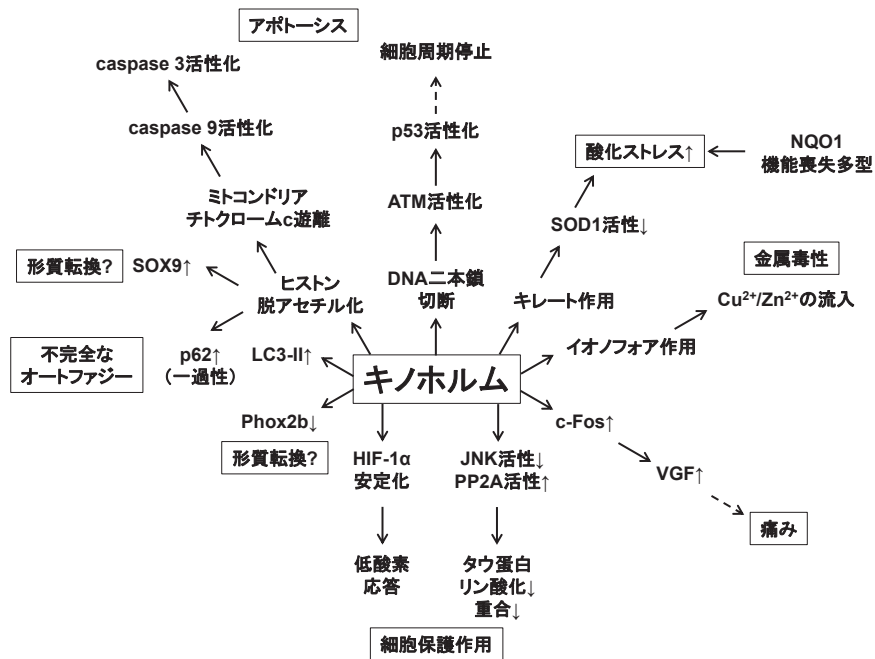


図1 キノホルムの様々な作用と神経毒性

は軸索輸送への直接作用を介するものではないことが示唆された<sup>10)</sup>。

【スモンと NADPH キノン酸化還元酵素 1 (NQO1) の遺伝子多型】

深尾らはスモンが日本で多発した理由、また一部のキノホルム服用者へのみスモンが発症した理由について、抗酸化酵素である NADPH キノン酸化還元酵素 1 (NQO1) の遺伝子多型に着目した。

NQO1 遺伝子には機能喪失多型 C609T が知られており、そのキノ還元活性はヘテロ (C/T) で約 30%、ホモ (T/T) で数%にまで低下する。そして日本人を含むアジア人でこの遺伝子多型の頻度が高い。そこでこの C609T 多型とスモン発症の相関の可能性について検討した。

東海 4 県のスモン検診で研究への参加の承諾を得た患者から血液を採取し、抽出した DNA から多型部位の塩基配列を決定したところ、C/C が 14 例、C/T が 24 例、T/T が 6 例であった。日本人のデータベース (Human Genomic Variation database) においては C/C が 459 名、C/T が 540 名、T/T が 197 名であり、スモン患者ではヘテロの C/T が多い傾向が認められたが、統計学的には有意な差ではなかった。またこの

多型とスモンの重症度との相関について解析したところ、T/T 型および T/C 型では C/C 型に比べ視覚障害と歩行障害の症状が重い傾向が認められたが、統計学的有意差は得られなかった。

今回は症例数が少なかったこともあり統計学的有意差が得られなかったが、症例数を増やすことによって NQO1 の C609T 多型が日本人の平均的頻度に比してスモン患者で高い可能性、またスモンの症状の重症度との相関が証明される可能性がある。

【結論】

キノホルムの神経毒性、および他の神経変性疾患における保護作用のメカニズムについて、その一端を明らかにする結果が得られた。また我が国においてスモンが多発した遺伝学的要因についても解析が進みつつある。これまでに得られた成果を図 1 にまとめた。

今後もキノホルムの神経毒性に関する基礎研究を遂行し、スモン発症のメカニズムを明らかにすることによって、薬害スモンの風化の防止と新たな薬害発生の阻止に寄与したいと考えている。

【研究発表】

1. 論文発表

1. Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, Mitsui T. Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 452: 181-185.
  2. Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Murai R, Hirota S, et al. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. *Toxicology.* 2015; 331: 112-118.
  3. Toyoshima I. Titration of clioquinol toxicity on culture cells. *Journal of Akita National Hospital.* 2016; 4: 9-15.
2. 学会発表
1. 泉尚史, 谷口亘, 山中学, 曾根勝真弓, 西尾尚子, 中塚映政, 吉田宗平, 吉田宗人. Clioquinol による脊髄前角細胞の興奮性シナプス伝達増強. 第3回ニューロカンファレンス和歌山. 2015年1月10日. 和歌山.
  2. 泉尚史, 谷口亘, 西尾尚子, 清行康邦, 林正貴, 中塚映政, 吉田宗平, 吉田宗人. 脊髄前角細胞におけるキノホルムの興奮性シナプス伝達増強作用. 第36回脊髄機能診断研究会. 2015年2月7日. 東京.
  3. Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Hirota S, Murate K, Murai R, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月22日. 新潟.
  4. 勝山真人, 矢部千尋. クリオキノールによる HIF-1 の安定化はクリオキノールの細胞毒性に対して保護的に作用する. 第89回日本薬理学会年会. 2016年3月11日. 横浜.
  5. 朝倉邦彦, 石川等真, 島さゆり, 植田晃広, 伊藤信二, 武藤多津郎. Clioquinol induces apoptosis in PC12 cells via caspase 9 and 3 activation. 第57回日本神経学会学術大会. 2016年5月18日. 神戸.
  6. 勝山真人, 矢部千尋. クリオキノールによる細胞特異的転写因子の発現変化. 第90回日本薬理学会年会. 2017年3月17日. 長崎.

## 【文献】

- 1) Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, Mitsui T. Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 452: 181-185.
- 2) Asakura K, Ueda A, Kawamura N, Ueda M, Mihara T, Mutoh T. Clioquinol inhibits NGF-induced Trk autophosphorylation and neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Research.* 2009; 1301: 110-115.
- 3) Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Murai R, Hirota S, et al. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. *Toxicology.* 2015; 331: 112-118.
- 4) Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology.* 2012; 299: 55-59.
- 5) Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J Pharmacol Sci.* 2014; 124: 427-432.
- 6) Choi SM, Choi KO, Park YK, Cho H, Yang EG, Park H. Clioquinol, a Cu (II) /Zn (II) chelator, inhibits both ubiquitination and asparagine hydroxylation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , leading to expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in normoxic cells. *J Biol Chem.* 2006; 281: 34056-34063.
- 7) Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron.* 2003; 39: 43-56.
- 8) Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature.* 1999; 399: 366-370.
- 9) van Limpt V, Schramm A, van Lakeman A, Sluis

P, Chan A, van Noesel M, et al. The Phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene*. 2004; 23: 9280-9288.

10) Toyoshima I. Titration of clioquinol toxicity on culture cells. *Journal of Akita National Hospital*. 2016; 4: 9-15.

平成 26～28 年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中千枝子	スーパービジョン-スーパービジョンの新しい展開	岩崎晋也, 岩間伸之, 原田正樹	社会福祉研究のフロンティア	有斐閣	東京	2014	236
橋本美沙, 小長谷正明	スモン	尾崎承一	難病辞典	Gakken	東京	2015	25-26
田中千枝子	地域における連携のあり方 メゾソーシャルワーク	日本医療社会福祉協会	実践医療ソーシャルワーク 実践力の形成のために	相川書房	東京	2015	
田中千枝子	第7章 医療ソーシャルワーカーの連携とチーム医療	日本医療社会福祉協会	保健医療ソーシャルワークの基礎-実践力の構築-	相川書房	東京	2015	113-127
狭間敬憲	神経難病患者の特性-分類と特徴	松本昌泰, 丸山博文, 百田武司	神経内科看護の知識と実際	MC メディカ出版	大阪	2015	19-25
澤田甚一, 狭間敬憲, 戸田達史	神経難病患者・家族へのかかわり 遺伝性神経難病へのかかわり	辻 省次, 西澤正豊	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 すべてがわかる神経難病医療	中山書店	東京	2015	103-108



小長谷正明			難病にいとむ 遺伝子治療	岩波書店	東京	2016	
田中千枝子	第 1 部 第 4 章 実習生の ための評価 システム 第 2 部 第 4 章 新人のた めの評価シ ステム 第 3 部 第 4 章 新任・ベ テランスタッ フのための 評価システ ム	福山和女, 田中千枝子	介護・福祉の 支援人材養成 開発論 尊厳・ 自律・リーダー シップの原則	勁草書房	東京	2016	89-93 145-149 201-205

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
川端宏輝, 坂井研一, 田邊康之	岡山県におけるスモン患者の 施設に関する意識についての アンケート調査	日本老年医学会雑誌	51 (Suppl)	95-96	2014
T Takada, K Odaira, S Hashimoto, M Konagaya	Actual condition survey for so litudinoud patients with subacute myelo-optico- neuropathy in Japan	Journal of Neuromuscular Diseases	Vol 1 Suppl 1	S 379	2014

廣田伸之	スモンにおける末梢神経障害	臨床神経生理学	42	232	2014
T Mitsui, K Kawamura, T Inui, M Nakabayashi, Y Ueda, N Uemura, Y Saito, K Morita, H Sato	Medical examination of patients with SMON in Tokushima of 2013	Journal of Tokushima National Hospital	5	1-3	2014
Kawamura K, Kuroda Y, Sogo M, Fujimoto M, Inui T, Mitsui T	Superoxide dismutase as a target of clioquinol-induced neurotoxicity	Biochem Biophys Res Commun	12 ; 452(1)	181-185	2014
小長谷正明	スモン キノホルム薬害と現状	BRAIN and NERVE	67(1)	49-62	2015

Yuko Kawahara, Kentarō Deguchi, Nozomi Hishikawa, Tomoko Kurata, Kota Sato, Syoichiro Kono, Yoshio Omote, Yasuyuki Ohta, Toru Yamashita, Koji Abe	Cognitive and affective functions of aged subacute myelo-optico- neuropathy patients in Japan	Neurology and Clinical neurosci ence	3	173-178	2015
H Takada, K Odaira, S Hashimoto, M Konagaya	Factual investigation for solitary patients with subacute myelo-optico- neuropathy in Japan.	Journal of the Neurological Science	Vol 357	e232 (online)	2015
中嶋久栄, 星野友佳, 遠藤芳徳, 林 高平, 山村 修, 濱野忠則	スモン病患者の認知機能評 価	神経治療	Vol 32	852	2015

Lin G, Hamano T, Shirafuji N, Ishida A, Hayashi K, Yen S-H, Fujita Y, Yamamura O, Nakamoto Y	Clioquinol decreases phosphorylation levelsoftau protein	Alzheimers Dementia The Journal of Alzheimers Association	11(7)	501	2015
T Mitsui, K Kawamura, T Inui, Y Matsuka, M Nakabayashi, Y Ueda, Y Sato, K Morita, H Sato	Medical examination of patients with SMON in Tokushima of 2014	Journal of Tokushima National Hospital	6	1-3	2015
Fukuda Y, Fukui T, Hikichi C, Ishikawa T, Murate K, Adachi T, Imai H, Fukuhara K, Ueda A, Kaplan AP, Mutoh T	Neurotrophin promotes NGF signaling through interaction of GM1 ganglioside with Trk neurotrophin receptor in PC12 cells	Brain Reserch	30 ; 1596	13-21	2015

Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Hirota S, Murate K, Murai R, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T	Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells	Toxicology	331	112-118	2015
泉 尚史, 谷口 亘, 山中 学, 曾根勝真弓, 西尾尚子, 中塚映政, 吉田宗平, 吉田宗人	脊髄前角細胞におけるキノホルムの興奮性シナプス伝達増強作用	脊髄機能診断学	36	40-46	2015
小西哲郎, 藤田麻依子, 林 香織	スモン患者の抑うつ状態 神経難病患者および健常者との比較	京都医学会雑誌			印刷中
Tetsuro Konishi, Kaori Hayashi, Hiroshi Sugiyama	The Aggravation of Depression with Aging in Japanese Patients with Subacute Myelo-optico-neuro pathy (SMON)	Internal Medicine			印刷中

坂井研一, 麓 直浩, 原口 俊, 田邊康之, 井原雄悦	スモン患者の介護者にみられる抑うつ傾向について	日本老年医学会 雑誌	53 (Suppl.)	147	2016
川端宏輝, 坂井研一	岡山県スモン患者の特定疾患治療研究事業に関するアンケート	日本老年医学会 雑誌	53 (Suppl.)	172	2016
齋藤由扶子, 坂井研一, 小長谷正明	スモン検診患者における認知症有病率	日本老年医学会 雑誌	53(2)	152-157	2016
田中千枝子	保健医療領域における「連携」の基本的概念と課題	ソーシャルワーク 研究	42.3 (167)	5-16	2016
Toyoshima I	Titration of clioquinol toxicity on culture cell.	J Akita Natl Hosp	4(3)	9-15	2016
Hamano T, Shiratsuji N, etal	Pioglitazone prevents tau oligomerization	BBRC	478(3)	1035-42	2016

T Mitsui, K Kawamura, T Inui, Y Matsuka, M Sato, H Hayashi, Y Matsuse, K Okamoto, M Takahashi, Y Saito, K Morita, H Sato	Medical examination of patients with SMON in Tokushima of 2015	Journal of Tokushima National Hospital	7	32-34	2016
---	--	--	---	-------	------