

スモン患者の認知機能評価

濱野 忠則 (福井大学医学部脳神経内科)
山中 大貴 (福井大学医学部脳神経内科)
中嶋 久栄 (福井大学医学部脳神経内科)
星野 友佳 (福井大学医学部脳神経内科)
高久 直子 (福井大学医学部脳神経内科)
北崎 佑樹 (福井大学医学部脳神経内科)
山口 智久 (福井大学医学部脳神経内科)
榎本 崇一 (福井大学医学部脳神経内科)
白藤 法道 (福井大学医学部脳神経内科)
井川 正道 (福井大学医学部脳神経内科)
山村 修 (福井大学医学部脳神経内科)

研究要旨

近年クリオキノールがアルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知機能障害に対し有効である可能性を示唆する臨床・基礎研究が報告され関心を持たれている。今回スモン検診に参加した 5 例 (男性 2 例、女性 3 例)、平均年齢 79.8 ± 10.4 歳に対し、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MOCA-J)、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component- Japanese version (ADAS-J Cog) を施行した。分析の結果、5 例のうち 1 例で明らかな認知機能の低下が認められた。さらに、最長 7 年の経過を追うことができた 3 例については認知機能に大きな変化は見られず、そのうちの 2 例については認知機能は高い水準で維持されていた。また、ADAS-J Cog と最も相関が強かった検査は MMSE であった (Spearman の順位相関係数 -0.97 ($p < .01$))。なお、本研究からは認知機能の保持とクリオキノール服用との関連性は不明であった。

A. 研究目的

スモンはキノホルム (クリオキノール) の過剰摂取により発症した視神経、脊髄、末梢神経を障害する疾患である¹⁾。クリオキノールは 1970 年に発売中止となり、それ以降新規の患者は見られていない。しかし、近年、クリオキノールがアルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知機能障害に対し有効である可能性を示唆する臨床研究²⁾や基礎研究^{3, 4)}が報告されている。

AD の病理学的所見は老人斑⁵⁾と神経原繊維変化⁶⁾であり、老人斑はアミロイド β ($A\beta$) 蛋白から⁵⁾、神経原繊維変化は高度にリン酸化したタウ蛋白^{6, 7, 8)}から

構成されている。クリオキノールには、キレート作用により銅や亜鉛を除去し脳内に沈着した $A\beta$ 蛋白を可溶化する働きや、タウ蛋白のリン酸化や重合を抑制する働きがあると考えられており、これはいくつかの研究により支持されている。例えば、Cherny ら (2001)⁹⁾ は、APP トランスジェニックマウスを用いた検討を行い、クリオキノール投与群でアミロイド β 蛋白の蓄積が著しく減少していることを報告している。また、Lin ら (2021)³⁾ は、タウ細胞モデルを用いて検討を行った結果、クリオキノールがリン酸化タウやオリゴマータウを減少させることを報告している。

臨床研究としては、斎藤ら (2016)²⁾ が、2012 年にスモン検診を受診した 647 例を対象に認知症の有病率を臨床的に検討している。その結果、対象が検診受診患者のみであったため過小評価となっている可能性を考慮する必要があるものの、1 次調査で MMSE が 23 点以下であったスモン患者は 105/647 例、2 次調査で認知症と診断された割合は 35/57 例であり、ここから推定される認知症の有病率は 9.9% (95%信頼区間：7.3、12.7%) であった。また、65 歳以上に限ると有病率は 10.9% (95%信頼区間：7.9、13.8%) であり、これは 65 歳以上地域住民における認知症の有病率 (朝田による報告 15%、95%信頼区間：12、17%)¹⁰⁾ と比べると有意に低かった。また、過去のスモンの重症度、すなわちクリオキノールの内服量の違いは、42 年後の AD 合併には関与していなかった。

これらの結果から、クリオキノールが A β 蛋白の分解やタウ蛋白のリン酸化や重合を抑制することで、AD の発症の予防や軽度認知障害 (MCI) から AD への進展の予防に繋がる可能性が考えられる。そこで、本研究では、スモン患者を対象に、クリオキノールが AD の発症を予防するか、MCI から AD への進展を予防するかの 2 点について検討することを目的とする。

B. 研究方法

スモン検診に参加した 5 例 (男性 2 例、女性 3 例)、平均年齢 (79.8 $\pm$ 10.4 歳) に対し、MMSE、MOCA-J、ADAS-J Cog を施行した。調査期間は、2014 年、2015 年、2017 年、2021 年であった。各症例の内訳と調査参加年度を Table 1 に示した。なお、経年変化を比較する場合を除いて、分析にはすべての参加者から結果を得ることができた 2014 年度のデータを用いた。統計的解析は、R version 4.1.2 を使用した。なお、本研究は福井大学倫理審査委員会の承認を受けて行った (No 20170031)。

C. 研究結果

各認知機能検査の平均 (標準偏差) は、MMSE が 26.00 (3.32)、MOCA-J は 21.40 (4.56)、ADAS-J cog は 8.60 (6.99) であった (Table 2)。また、スモン病

Table 1 各症例の内訳と調査参加年度

症例	年齢	性別	2014	2015	2017	2021
1	84	F	◎			
2	62	M	◎	○	○	○
3	85	M	◎	○		△
4	88	F	◎	○		
5	80	F	◎	○	○	○

◎ は MMSE、MOCA-J、ADAS-J cog を実施。○ は MMSE、ADAS-J cog のみを実施。△ は MMSE のみを実施。

Table 2 各症例における認知機能検査の平均値と標準偏差

症例	MMSE	MOCA-J	ADAS-J cog
1	25	20	10
2	27	25	6
3	21	14	20
4	27	24	5
5	30	24	2
平均	26.00	21.40	8.60
標準偏差	3.32	4.56	6.99

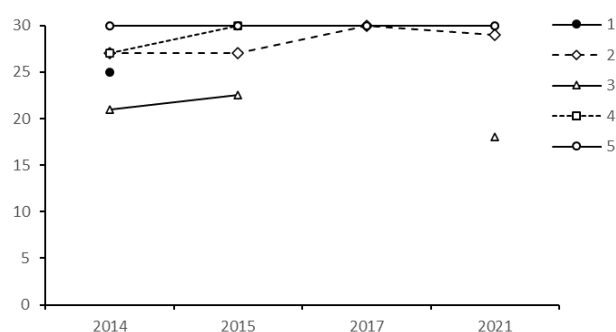


Fig. 1 スモン患者における MMSE 得点の推移

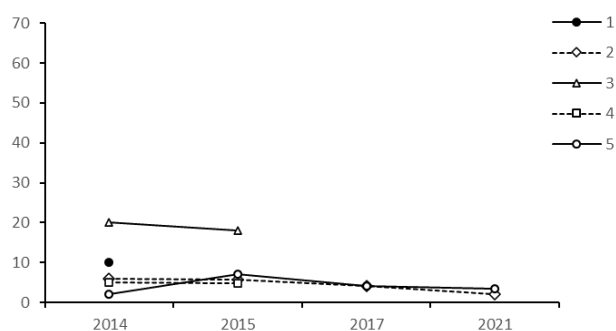


Fig. 2 スモン患者における ADAS-J cog 得点の推移

患者 5 例中 1 例 (症例 3) で明らかな認知機能の低下が見られた。最長 7 年の経過を追うことができた 3 例については、認知機能に大きな変化は認められず、症例 2 と症例 5 については、認知機能は高い水準で維持されていた (Figure 1, 2)。続いて、各認知機能検査間の Spearman の順位相関係数を算出したところ、

Table 3 認知機能検査間のスピアマンの順位相関関係

	MOCA-J	ADAS-J cog
MMSE	.76	-.97 **
MOCA-J		-.67

**p < .01

ADAS-J Cog と MMSE の間には有意な相関が見られたものの ($r = -.97, p < .01$)、ADAS-J Cog と MOCA-J の間には有意な相関は見られなかった (Table 3)。

D. 考察

スモン患者 5 例中 1 例で MMSE の得点が 23 点以下であり、認知機能の低下が認められた。齋藤ら (2016)²⁾では、MMSE の得点が 23 点以下であったのは 647 例中 105 例であり陽性割合は約 16% であった。本研究での陽性割合は 20% であり、わずかに齋藤ら (2016) よりも高い値であった²⁾。しかし、スモン検診の受診者と非受診者の認知症有病率は非受診者の方が高いとする報告¹¹⁾もあるため、実際の陽性率はこれよりも高い可能性が考えられる。

次に、最長 7 年の経過を追うことができた 3 例については、2014 年時と比較して大きな認知機能の低下は見られず、そのうち 2 例については認知機能は高い水準で維持されていた。また、症例 3 については、MMSE の得点は 21 点から 18 点と僅かに減少していたものの、7 年という年月を考えると認知機能は比較的維持されていると考えられる。

最後にスモン患者の ADAS-J cog と MMSE、MOCA-J 間の Spearman の順位相関係数を求めたところ、ADAS-J cog と MMSE の間の相関は有意であった一方で、ADAS-J cog と MOCA-J 間の相関は有意ではなかった。

E. 結論

本研究では、スモン患者 1 例を除いて 4 例で認知機能に問題は見られなかった。しかし、本研究では症例数も少なく、認知機能の保持が約 50 年以上前の一時的なクリオキノールの過剰摂取によるものかどうかを結論付けることは難しい。そのため、今後も厳重な経過観察が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. J Neurol Sci. 2004; 218: 85-90
- 2) 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. 日本老年医学雑誌. 2016; 53: 152-157.
- 3) Lin G, Zhu F, Kanaan NM, et al. Clioquinol decreases levels of phosphorylated, truncated, and oligomerized tau protein. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 12063.
- 4) Matlack KE, Tardiff DF, Narayan P, et al. Clioquinol promotes the degradation of metal-dependent amyloid- β ($A\beta$) oligomers to restore endocytosis and ameliorate $A\beta$ toxicity. PNAS. 2014; 111: 4013.
- 5) Hamano T, Yoshimura M, Yamazaki T, et al. Amyloid β protein ($A\beta$) accumulation in the leptomeninges during aging and in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1997; 56: 922-32.
- 6) Hamano T, Yen SH, Gendron T, et al. Pitavastatin decreases tau levels via the inactivation of Rho/ROCK. Neurobiol Aging. 2012; 33: 2306-20.
- 7) Hamano T, Gendron TF, Ko LW, et al. Concentration-dependent effects of proteasomal inhibition on tau processing in a cellular model of tauopathy. Int J Clin Exp Pathol. 2009; 2: 561-73.
- 8) Hamano T, Gendron TF, Causevic E, et al. Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in

transfectants with induced wild-type tau expression. Eur J Neurosci. 2008; 27: 1119-30.

- 9) Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits β amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. Neuron. 2001; 30: 665-676

- 10) 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.

- 11) 田邊康之，早原敏之，中村光夫：スモン患者における痴呆有病率に関する研究．老年精神医学雑誌．2003；14：654-655.