東北地区スモンの異常知覚：程度の 10 年間の変化

千田　圭二（国立病院機構岩手病院脳神経内科）
高田　博仁（国立病院機構青森病院脳神経内科）
青木　正志（東北大学脳神経内科）
豊島　　至（国立病院機構あきた病院脳神経内科）
鈴木　義広（日本海総合病院神経内科）
松田　　希（福島県立医大脳神経内科）

研究要旨

2009 年度と 2019 年度の両方の検診に参加した東北地区スモン患者 35 人の調査個人票を対象に、同一患者における 10 年間の異常知覚の変化を解析した。異常知覚の「程度」の変化は不変 15 人、悪化 12 人、改善 8 人であった。「程度」と「経過」の 2 通りで得られた 10 年間の異常知覚の変化を突合すると、一致 18 人、不一致 15 人、その他 2 人であった。変化の関連因子として異常知覚の軽減と 80 歳以上が、悪化と糖尿病が、それぞれ関連した。以上から、異常知覚の程度は、急性期から 40 年以上経過した慢性安定期においても、悪化、軽減を含めて変化することが予想以上に多いこと、そして、変化の因子として異常知覚の改善と高齢が、悪化と糖尿病が、それぞれ関連することが示唆された。

A．研究目的

スモンの異常知覚は主要症状の 1 つであり、スモンに特徴的とされている。急性期を過ぎるとある程度軽減すること（自然回復）が知られてはいるが、現在でも多くの患者が異常知覚に苛まれている[1)]。

異常知覚の程度は、調査個人票において「高度」「中等度」「軽度」「ほとんどなし」の 4 段階に評価される。東北地区スモン検診データから異常知覚の程度の最近 13 年間の推移をみると（**図 1**）、たとえば 2010 年度と 2020 年度の間では「高度」の比率が増大し、軽度」以下の比率は変わっていない。一方、2011 年度と 2019 年度との間では「高度」の比率はほぼ変わらず、「軽度」以下が増大したようにみえる。このような異常知覚の程度の複雑な変化が真の変動なのか、検診参加者の出入りによる見かけ上のものなのかは不明であった[2)]。

本研究の目的は、東北地区スモン患者における異常知覚の変化の実態を把握することである。

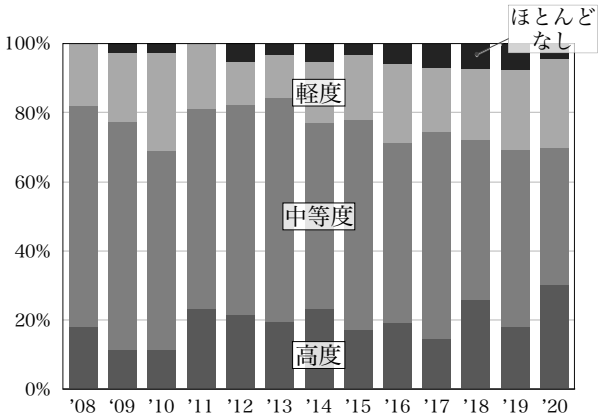

図 1　東北スモン患者における異常知覚「程度」の推移

B．研究方法

対象：2019 年度検診に参加した東北地区 41 人のうち、2009 年度検診にも参加し、両年で異常知覚の項が満たされた 35 人のスモン現状調査個人票を対象とした。35 人の内訳は、女 27 人男 8 人、年齢 67～98 (中央値 84) 歳、若年発症 8 (女 6、男 2) 人であった。

方法：同一患者の 2009 年度と 2019 年度の個人票において、B-o 異常知覚の -A「程度」[1. 高度、2. 中等度、3. 軽度、4. ほとんどなし] および -C「経過 (10 年前と比べて)」[1. 悪化、2. 不変、3. やや軽減、4. かなり軽減] の記載を突合し、同一患者の異常知覚の変化、および異常知覚の変化の関連因子について検討した。

1．同一患者の異常知覚の変化

同一患者にて 2009 年度と 2019 年度の間の「程度」の変化と、2019 年度の「経過（10 年前と比べて)」との一致性をみた。なお、これら 2 通りの変化評価法において「経過（10 年前と比べて)」の評価と「程度」の実際の変化とは必ずしも対応しないため、両者の一致性を一致、不一致、その他（不一致とは言えない）の 3 型に分類した（**表 1**)。ここで、一致と不一致をそれぞれ次のように定義した。

一致：①「程度」悪化を「経過」悪化と判定、②「程度」不変を「経過」不変と判定、③「程度」軽減を「経過」やや軽減またはかなり軽減と判定。

不一致：①「程度」悪化を「経過」不変または軽減と判定、②「程度」不変を「経過」かなり軽減と判定、③「程度」軽減を「経過」悪化または不変と判定。

2．異常知覚の変化と各要因との関連

次段以下 3 項のそれぞれの群間で、性、年齢、発症年齢、記憶力の低下、認知症、糖尿病、末梢神経障害合併（腱反射減弱と末梢優位性の増強または新たな出現）との関連を検討した。独立性の検定には t- 検定または直接確率計算法を用い、確率 5%未満の場合に有意と判定した。

表 1　異常知覚の変化の一致性の定義

		B-o-C. 経過 (10年前と比べて)			
		悪化	不変	やや軽減	かなり軽減
B-o-A. 程度 10年間の変化	悪化	一致	不一致		
	不変	その他	一致	その他	不一致
	軽減	不一致		一致	

⑴　異常知覚の「程度」の変化と「経過（10 年前と比べて)」の一致群と不一致群。

⑵　異常知覚の「程度」の 10 年間の変化：[悪化] 対 [不変＋改善]、[悪化＋不変] 対 [改善]。

⑶　'19 年度の「経過（10 年前と比べて)」：[悪化] 対 [不変＋改善]、[悪化＋不変] 対 [改善]。

C．研究結果

1．同一患者の異常知覚の変化

「程度」の各段階の人数と同一患者の「程度」の変化を、線の方向と太さで表現して**図 2** に示した。線が上行する「悪化」が 12 人、横這いの「不変」が 15 人、下行する「改善」が 8 人であった。一方、「経過（10 年前と比べて)」は悪化 4 人、不変 24 人、やや改善 6 人、かなり改善 1 人であった。「程度」変化と「経過」の 2 通りで得られた 10 年間の変化を突合すると、一致 18 人、不一致 15 人、その他 2 人であった（**表 2**)。

2．異常知覚の変化と各要因との関連

⑴　「程度」変化と「経過」の一致群と不一致群の間に関連のみられたは検討項目はなかった。

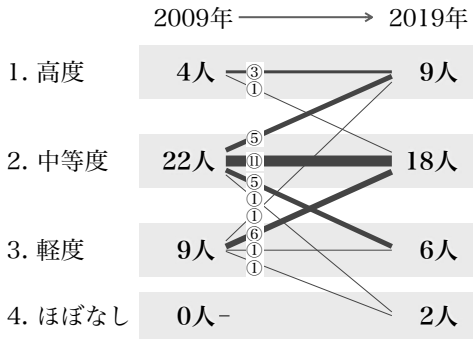

図 2　異常知覚「程度」の 10 年間の変化
丸内の数字は患者数を示す。

表 2　2 通りの 10 年の変化の一致性

		B-o-C. 経過 (10年前と比べて)			
		悪化 4	不変 24	やや軽減 6	かなり軽減 1
B-o-A. 程度 10年間の変化	悪化 12	2	7	2	1
	不変 15	1	13	1	0
	軽減 8	1	4	3	0

⑵ 「程度」変化では、75 歳以上で改善が多い傾向がみられた（P＝0.094）。

⑶ 「経過（10 年前と比べて）」では、改善と 80 歳以上が関連し（P＝0.017）、悪化と糖尿病併発が関連した（P＝0.005）。

D．考察

異常知覚は主観的な要素が大きいため、そもそも客観的な重症度評価が困難である。実際、調査個人票の身体状況の評価において、スモンの他の主要症状である視力障害や歩行障害とは異なり、異常知覚には客観的重症度分類がない。異常知覚の「程度」と「経過」はそれぞれ 4 段階に評価されるが、「程度」は 4 段階の大まかな主観的評価であり、「経過」は相対的変化を示すだけである。また、スモン症候の最重度時の状況に異常知覚の項目は設けられていない。このような異常知覚の特性が、異常知覚自体の実態を把握しづらくさせている。

本研究では 10 年間の異常知覚の変化を、「程度」の変化と「経過（10 年前と比べて）」の 2 通りの方法で抽出し比較した。その結果、両者の評価は必ずしも一致せず、一致したのは 35 人中 18 人に過ぎなかった。一致性と記憶力の低下や認知症との間に関連は認められなかったので、この不一致は両者の確実性と鋭敏性の違いに起因すると考えられる。すなわち、「程度」の変化が実際の変化であって確実ではあるが、評価の目が荒いため変化を検出しにくい。一方、「経過（10 年前と比べて）」は患者の記憶に基づくため不正確だが、変化の方向を示すだけなので変化の検出により鋭敏であろう。なお、本研究で一致性の分類に「その他」を設けたのは、検出力の差による不一致を軽減するためである。

スモンの異常知覚は、起源に不明な点があるものの、後根神経節細胞の central distal axonopathy を病理的基盤として発生すると考えられている[3]。急性期後の自然回復は、後根神経節細胞障害の修復と神経網の制御機構とによって得られると理解できる。

本研究で、急性期から 40 年以上経過した慢性安定期においても異常知覚の「程度」が変化することが示された。この変化は、検診群の集計データでは一見単純で緩徐な過程ともみなせるが、患者ごとにみると悪化と改善が入り乱れており、予想以上に多くの患者で変化していることが明らかになった。同一 194 症例の 10 年間の追跡調査[4]では異常知覚の程度に経年的傾向は指摘されなかったが、これは年度間の変動が大きいためであり、悪化と改善の症例が少なからず含まれていたと推定できる。

慢性安定期における異常知覚の変化に、キノホルムの神経毒性や自然回復機序が直接関与しているとは考え難い。本研究で異常知覚の改善と高齢が、悪化と糖尿病併発が、それぞれ関連することが示唆された。異常知覚の程度を加齢が軽減させ、糖尿病末梢神経障害が悪化させることは理解しやすい。異常知覚を形成する病態自体が加齢や末梢神経系併発症の影響を受けやすいのかもしれない。ただし、対象患者が少なかったため統計解析は不充分であった。対象範囲を全国に拡大すれば、異常知覚の変化の因子をより詳細に解析できると期待される。

E．結論

異常知覚の程度は、急性期から 40 年以上経過した慢性安定期においても、悪化、軽減を含めて変化することが予想以上に多い。変化の因子として改善と高齢が、悪化と糖尿病併発が、それぞれ関連することが示唆された。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

I．文献

1）小長谷正明．スモン：キノホルム薬害と現状．Brain & Nerve；67：49-62, 2015

2）千田圭二ほか．令和 2 年度東北地区におけるスモン患者の検診結果．スモンに関する調査研究班・令

和 2 年度総括・分担研究報告書，2021（本書別稿）
3）今野秀彦，高瀬貞夫．スモンの神経病理学所見―その再考察．神経内科；63：162-169，2005
4）松岡幸彦，小長谷正明．スモン患者 194 例の過去 10 年間の追跡調査（1990－1999）．医療；54：509-513，2000