第7回 公衆衛生タイムマシン ～形を変えて繰り返す 歴史から学ぶ～

スモン薬害事件（前編）

久留 聡
国立病院機構 鈴鹿病院 脳神経内科

はじめに

スモンは、1950～60年代に日本の全国各地で集団発生した整腸剤キノホルム（図）による薬害です。腹部症状が先行し、その後下肢末梢から上行する異常知覚・感覚障害、痙性麻痺、自律神経障害を呈し、重症の場合視力障害を来たす中毒性神経疾患です。

筆者は「スモンに関する調査研究班」（厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業）の研究代表者を務めています。個人的には、スモンが大流行した当時の記憶はないのですが、大きな社会問題となって世間の高い関心を集め、当時ニュースでは「今日は岡山で何人のスモン患者が発生」などと報道され、あたかも現在のコロナ禍と似たような状況であったといいます。

スモンの発生

(1)時代背景

スモンは1950年代後半～60年代にかけて流行しています。日本が敗戦からようやく立ち直り急速に高度経済成長を成し遂げた時期ですが、それと並行して公害問題などの社会のゆがみが問題視され始めていたころです。後述しますが、この高度経済成長を背景とした国民皆保険制度の開始がスモンの患者数増と大きく関係することになります。

(2)発見の発端・初動、発生の状況・地域

1950年代後半から全国各地で、腹痛から始まって徐々に足が痺れて歩けなくなる奇病の集団発生が次々と報告されるようになりました。1957（昭和32）年の山形、1958（昭和33）年の大牟田、津、1963（昭和38）年の釧路、室蘭、札幌、米沢、徳島、1964（昭和39）年の埼玉戸田・蕨などです。特に、埼玉戸田は、東京オリンピックのボート競技の予定地であったこともありセンセーショナルに〝戸田の奇病〟として報道され一気に世間の関心が高まっています。文献的には1958（昭和33）年の和歌山医科大学第二内科楠井賢造による報告が最初です。患者数は累計でおよそ1万1000人と推定されています。

原因究明までの道のり

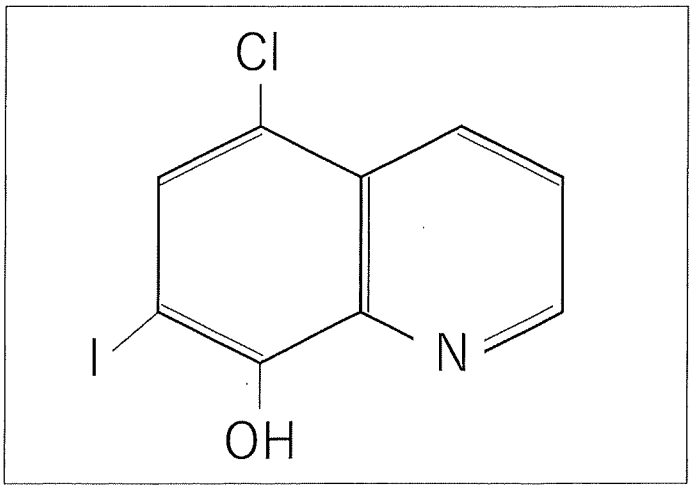
(1)研究の始まり

学会では1964（昭和39）年の第61回日本内科学会総会にて、〝非特異的脳脊髄炎症〟シンポジウムのテーマとして取り上げられています。多数の症例の比較検討がなされた上で、新たな一つの疾患単位として認知されSubacute myelo-optico neuropathy（SMON）と命名されました。1969（昭和44）年に研究組織として新たにスモン調査研究協議会が結成されますが、その班長にウイルス学者の甲野禮作が就任しています。

(2)ウイルス説

スモンの原因として、感染症

図　キノホルムの分子構造



説、代謝障害説、農薬中毒説、重金属中毒説などさまざまな仮説が提唱されました。中でも感染症説が有力であり、1966(昭和41)年に、久留米大学の新宮が患者検体からエコー21型ウイルスの検出を報告、また1970(昭和45)年には京都大学の井上が患者糞便検体から原因ウイルスを検出したと報告しますが、いずれも追試では確認されませんでした。1966(昭和41)年には長野県岡谷市の塩嶺病院で起きた院内集団発生を専門家が調査し、まさに感染症の様相を呈していたと報告しています。「井上ウイルス」や「塩嶺病院院内集団発生」は朝日新聞で大きく報道され、スモンの脅威と伝染性を強く印象付けることになりますが、これが結果として風評被害、患者差別につながり、スモン患者から多くの自殺者が出る事態となってしまったのでした。

感染症説への反論もありました。剖検例の病理学的検討では、胸髄後索・側索の対称的変性、視神経、末梢神経の脱髄が見られるものの、感染を示唆するような炎症所見は見られませんでした。また、一部にはエンテロビオフォルムを投与した患者がスモンにかかりやすいのではという声があり、1967(昭和42)年に国立病院で共同の疫学研究がなされています。しかしながら、この研究では有意な因果関係が認められませんでした。エンテロビオフォルムはキノホルム製剤の一つですが、当時キノホルム製剤としては180種類以上が出回っており、他の製剤まで網羅していなかったことが原因究明にたどり着けなかった要因と考えられています。すでにその後の経過を知っている後世のわれわれからすると、返す返すも残念なエピソードです。

(3)みどりの窓口

スモン患者に特徴的な緑毛舌・緑便の発見が原因解明への大きな転機となりました。JRの切符売り場になぞらえてスモン原因解明への「みどりの窓口」として後世に語り継がれています。まず1970(昭和45)年1月に高須らが、スモン患者に特異的な緑毛舌が発病期・再燃期に認められることを最初に報告しています(神経学会関東地方会)。東京大学の研究グループは、この症候と病因の関係に注目して緑色物質の成分分析を試みるのですが、当初はうまくいきませんでした。そこへ、東京御茶ノ水の三楽病院の看護師がスモン患者の導尿管に緑色の尿が見られることを発見し、この報を受けた井形は、緑尿の分析を東大薬学部の田村に依頼します。その結果、緑色物質の本体はキノホルム三価鉄キレート化合物であることが判明しました(6月に班会議で報告)。その結果を聞いた研究者は落胆したといいます。なぜなら、当時キノホルム製剤は止痢剤、整腸剤として繁用されており、それが鉄と結合したものにすぎないと解釈され、キノホルム原因説など思い付きもしなかったのです。

しかし、この結果を重要視したのが新潟大学の椿であり、すぐさま7病院、171名のスモン患者の内服薬調査を実施したのです。この調査では、97%の患者が神経症状発症時にキノホルムを服用していること、神経症状発症時期とキノホルム服用時期に密接な関係があること、服用量と重症度との間に相関関係があることが判明し、キノホルム原因説が強く示唆されました。

厚生省(当時)は、8月6日に椿らの疫学調査の報告を受け、9月7日に中央薬事審議会に諮問し、翌8日にキノホルム剤販売停止措置がなされました。その後スモンの発症は激減し、ついに新規発症は消失するに至りました。このいわば壮大な社会実験によりキノホルムが原因であることが裏付けられたことになったわけです。さらに、井形らによる家兎への投与実験、立石らによるビーグル犬へのキノホルム投与による神経症状の再現によりキノホルム病因説が補強されていきます。そして1972(昭和47)年3月に、スモン調査研究協議会は「疫学的事実ならびに実験的根拠から、スモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤の服用によって神経障害を起こしたものと判断される」との総括を発表したのでした。

■文献

1) 楠井賢造、上出正信. 重症多発神経炎症状を伴った頑固な出血性下痢－潰瘍性大腸炎－の治癒例. 綜合臨床 1960; 9 :580-584

2) 高須俊明、井形昭弘、豊倉康夫. SMON患者にみられる緑毛舌. 医学のあゆみ1970;72:539.

3) 椿忠雄、本間義章、星充 :SMONの原因―キノホルムとの関連について. 臨床神経1971;11:126

第8回 公衆衛生タイムマシン ～形を変えて繰り返す 歴史から学ぶ～

スモン薬害事件（後編）

久留 聡
国立病院機構 鈴鹿病院 脳神経内科

政策・法制度への影響

前編で述べた通り、大きな社会問題ともなっていたスモンですが、その原因がスモン調査研究協議会発足から数年で鮮やかに解明されました。この成功によって、いわゆる「難病」に対して多額の予算を付けて全国の専門家が集まって研究するシステムの有効性が認識され、1972（昭和47）年にはスモン、重症筋無力症、ベーチェット病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、再生不良性貧血、サルコイドーシス、難治性肝炎の8疾患が特定疾患に指定され研究班が組織されました。スモンが日本の難病研究の原点とされるゆえんです。

1971（昭和46）年以降、全国各地でスモン患者が製薬企業と国に対して損害賠償を求める訴訟が次々と提起されました。裁判では、被告側がウイルス説を盾に頑強に反論を行っています。立証責任が原告側にあるため、因果関係や過失責任の証明は困難を極め裁判は長期化し、ようやく1979（昭和54）年にスモンの原因究明と患者の恒久対策を条件に和解が成立しました。

長引く裁判と並行して、薬害被害者救済への世論が高まり、1973（昭和48）年には厚生省（現厚生労働省）に「医薬品の副作用による被害者の救済制度検討会」が設置されて検討が重ねられ、1979（昭和54）年10月に「医薬品副作用被害救済基金法」が制定されるに至りました。これは、裁判を経ずに薬害被害者が迅速に補償を受けられる仕組みです。

同時に、薬事法が改正されて、再評価・再審査制度の法制化、企業の副作用報告の義務化、緊急命令・回収命令規定の新設、治験依頼の基準、GCP、治験届出制度等の臨床試験に関する規定の新設がなされました。

現状

スモンはキノホルムが原因であると判明し、販売が中止され新規患者の発生はなくなったのですが、50年以上経過した現在もなお多くのスモン患者が後遺症に苦しんでいます。2021（令和3）年4月時点の健康管理手当受給者数は980名です。

スモンに関する調査研究班では、恒久対策の柱として毎年全国でスモン検診を実施しており、30年以上続いています。2021（令和3）年度スモン検診には429名が受診されましたが、男女比は125：304、平均年齢82・4歳、検診率は44・2％でした。

検診受診者の身体症状としては、指数弁以下の高度視覚障害が13・2％、つえ歩行以下の高度運動機能障害が69・8％、中等度以上の異常知覚が71・7％を占めるという結果でした。経年的に見ますと、加齢に伴う身体随伴症状が増加しており、白内障66・1％、高血圧55・1％、脊椎疾患42・1％、四肢関節疾患33・8％となっています。また精神徴候は、66・1％に見られており、不安・焦燥32・4％、心気的16・2％、抑うつ20・9％、認知症21・2％となっています。

なお、スモン検診は統一した個人調査票を用いて実施していますが、その結果はデータベースで管理しており、1977（昭和52）～2020（令和2）年度の延べ人数が3万3604名、実人数は3870名です。

研究班は福祉・介護の面にも力を入れており、スモン手帳の発行や『スモン患者さんの得する知識』『スモン患者さんのチカラになる情報』『スモンソーシャルワークハンドブック』などの冊子を発行しています（詳細は研究班ホームページ https://suzuka.hosp.go.jp/smon/index.html参照）。またス

モン薬害の啓発、風化防止対策としては医療従事者向けのワークショップ、一般向けの市民公開講座「スモンの集い」を毎年開催しています。

基礎研究では、キノホルム神経毒性機序やキノホルム感受性遺伝子の探索[1]などを行っています。海外では、キノホルム誘導体の神経変性疾患や悪性腫瘍に対する効果が研究され臨床応用が検討されています。キノホルム薬害としてのスモンを経験しているわが国としては、このような動きに対して警鐘を鳴らす役目を担っていると考え、研究班では基礎研究にも力を注いでいるのです。

得られた教訓

スモンは日本最大の薬害といわれており、なぜこのような事態に至ったのかを検証し、再発を防ぐことはわれわれの大きな責務です。

(1)キノホルムの来歴

キノホルムは19世紀末に皮膚殺菌消毒薬として開発されました。その後、乳化剤サパミンを配合した経口用製剤が市販され、腸内防腐止瀉薬として汎用されるようになったという経緯があります。

1934(昭和9)年に日本がエンテロ・ヴィオフォルムの輸入を開始した当時は劇薬に指定されていたのですが、1939(昭和14)年に指定は解除となっています。第2次世界大戦直前であり、戦地に赴く兵士に止痢剤としてキノホルムを携行させる必要があったためではないかともいわれています。

(2)規制の問題点

おそらく軍事的な理由で劇薬指定解除になったと推定されるのですが、なぜか敗戦後も再指定にはなりませんでした。薬剤規制のずさんさは多くの研究者が指摘するところであり、1954(昭和29)年の薬局方第六改正では、キノホルムの常用量を0・6g／日としながら、解説には「症状に応じて増やしてもさしつかえない」と記載があり、1961(昭和36)年の薬局方第七改正の解説には「副作用は極めて少ない。…内服された大部分吸収されることなく腸管を通過…」との記述が見られます。これらの記述には実はなんの医学的根拠もなかったのです。

(3)処方量の増加

怪しげな記述を基にキノホルムの誤った認識が流布したことに加えて、1961(昭和36)年には国民皆保険制度が開始となり、これを契機にキノホルムの処方量は飛躍的に増大することになりました。

キノホルム中止以後に生まれた筆者以降の世代には想像もつかないのですが、よく効く「下痢止め」として広く使われたごく一般的な整腸剤として不動の地位を確立していたといわれています。さらには、外科ではキノホルムの術前投与がなされていたり、洪水後の疫病予防としてエマホルムが無料配布された地域があったようです。

このように、あまりにも浸透し過ぎていた故にキノホルムへの警戒感が薄れていた面も否定できないと思われます。

(4)腹部症状

スモンの腹部症状としては、まず、①キノホルム服用の原因となった先行する消化器症状と、②その後にキノホルム服用によって生ずる激しい腹痛、腹満、便秘とに区別され、後者は自律神経障害によることが明らかになっています。この二重構造が、より事態を複雑化し混乱させ、原因解明を遅らせた一因と考えられます。

スモンの症状として出現した消化器症状を抑えようとして、キノホルムを増量し重症化を招いた例は少なくないようです。「スモン予防」や「スモン治療」のためのキノホルム内服という発想も存在したともいわれており、今から考えると信じられない恐ろしい話です。

上述のごとく、外用剤の内服への転用、規制の緩和、根拠のない安全神話と処方量の増大、複雑な病態などさまざまな要因がスモン薬害の拡大を招いたと考えられます。これらを教訓に薬害再発防止に向け最大限の努力が必要です。

■文献
1) Matsumoto H, Sasai H, Kawamoto N, et al.: Founder genetic variants of ABCC4 and ABCC11 in the Japanese population are not associated with the development of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Mol Genet Med 2022;10:1845.