1 スモンの現状

国立病院機構鈴鹿病院　院長，脳神経内科■久留　聡

key words:
SMON, clioquinol, COVID-19, genetic susceptibility, toxicity

要　旨

スモンは1960年代に日本で多発した整腸剤キノホルムによる中毒性神経疾患である．患者数は年々減少し，2022年時点で約900人である．2022年度のスモン検診には401名が受診し，平均年齢82.8歳と年々高齢化が進んでいる．

COVID-19パンデミックはスモン患者の療養にも大きな影響を及ぼし，歩行機能低下，感覚障害の増悪，不安・抑うつ，認知機能低下など心身両面に及んだ．

スモンの疾患感受性遺伝子の候補として*ABCC4*，*ABCC11*，*NQO1*が検討されたが，有意な結果は得られなかった．キノホルムは銅シャペロンATOX1を酸化型に変換することにより銅の代謝障害を引き起こし，ドパミンβ水酸化酵素の成熟阻害を介してノルアドレナリンの生合成が阻害されることが示された．またキノホルムのアストロサイトに対する細胞毒性にautophagy-lysosome systemの機能異常が深く関与することが示された．

動　向

スモン（subacute myelo-optico-neuropathy: SMON）は整腸剤キノホルム（クリオキノール，**図1**）による中毒性神経疾患である．症状としては腹部症状が先行し，下肢遠位部から上向するしびれ・異常感覚，痙性麻痺，自律神経障害，視覚障害を呈する．1960年代に日本で多発し，当初は感染性の要因が疑われ大きな社会問題にまでなった．総数は約12,000人と推定される．スモン患者特有の緑舌，緑尿に着目した研究からキノホルム原因説が浮上し，1970年にキノホルムが販売中止になって以降，新規患者の発生はなくなった．しかしいまだに多くの患者が後遺症に苦しんでいる．

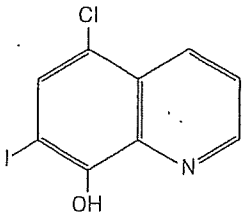


図1■クリオキノールの構造式

スモン患者への恒久対策として，「スモンに関する調査研究班」（厚生労働行政推進調査事業費補助金・難治性疾患政策研究事業）では，スモン検診を30年来継続するとともに，さまざまな臨床的研究や基礎的研究を実施している．

JCOPY 498-42808

A. 臨床

1. スモンの現状

スモン患者は年々減少し，2022年4月時点の健康管理手当受給者数は905人である．2022年度のスモン検診には401名が受診し，このうち397名が解析に同意された．男女比は115:282，平均年齢82.8歳であり，年々高齢化が進んでいる．検診率は44.3%であった．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%，杖歩行以下の高度運動機能障害が68.3%，中等度以上の異常知覚が72.0%を占めた．併発症は99.2%にみられ，白内障69.3%，高血圧53.8%，脊椎疾患42.3%，四肢関節疾患34.7%であった．精神徴候は63.4%に認められ，認知症は17.9%と増加傾向であった[1]．

2. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響

2020年以降のCOVID-19パンデミックはスモン患者の療養にも大きな影響を及ぼした．感染第1波と2波の間にあたる2020年7月に行われたスモン患者を対象としたアンケート結果[2]では，「診療への影響あり」が22%，「日常生活への影響あり」が43.4%であった．新型コロナウイルスへの感染者はいなかったものの，「健康状態の変化あり」は34.9%であり，その内容は歩行機能低下，筋力低下，感覚障害の増悪，不安・抑うつ，認知機能低下など心身両面に及んだ．診療やリハビリテーション，鍼灸の回数が減少したことによる症状の悪化，さらには厳しい外出制限，面会制限，人との接触減少が精神面に影響を及ぼしたものと推測された．この結果を受けて，スモンに関する調査研究班は2021年に小冊子「スモン患者さんのための新型コロナウイルス対策」[3]を作成し，全スモン患者に配布した．内容は，COVID-19の概説，療養生活における感染対策，コロナ禍におけるリハビリテーション，メンタルケア，福祉・介護サービス利用についてである．

2021年には新型コロナウイルス感染拡大がスモン患者の療養生活に及ぼす影響について，2回目のアンケート調査が実施された[4]．新型コロナウイルスに感染したスモン患者は12人（2.7%）であった．感染拡大の影響があったとする割合は，診療18.9%，日常生活40.9%，健康状態の変化36.2%であった．COVID-19ワクチンは，89.0%が1回以上接種，82.7%で3回以上接種していた．

3. 治療法

下肢の異常感覚・しびれは患者のQOLを阻害する大きな要因である．近年神経障害性疼痛に対して経頭蓋反復磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）が行われている．これは，一次運動野に対して高頻度刺激を行い，短期的な除痛効果を狙ったものである．Manoは，スモン患者1例に対しrTMSを実施し，異常感覚のうちで付着感の消失，締め付け感の軽減が一過性に認められたが，ズキズキ感は不変であったと報告した[5]．rTMSをはじめとするニューロモデュレーション療法の今後の発展が期待される．

4. 睡眠

Hishikawaら[6]は，スモン患者の睡眠について研究を行い，9割に何らかの睡眠障害が認められることを示した．長期的なスモン後遺症による睡眠の質の低下が関連し，眠剤の服用率が高く，昼間の眠気が高率にみられるなど，日中の活動性低下に影響していた．

JCOPY 498-42808

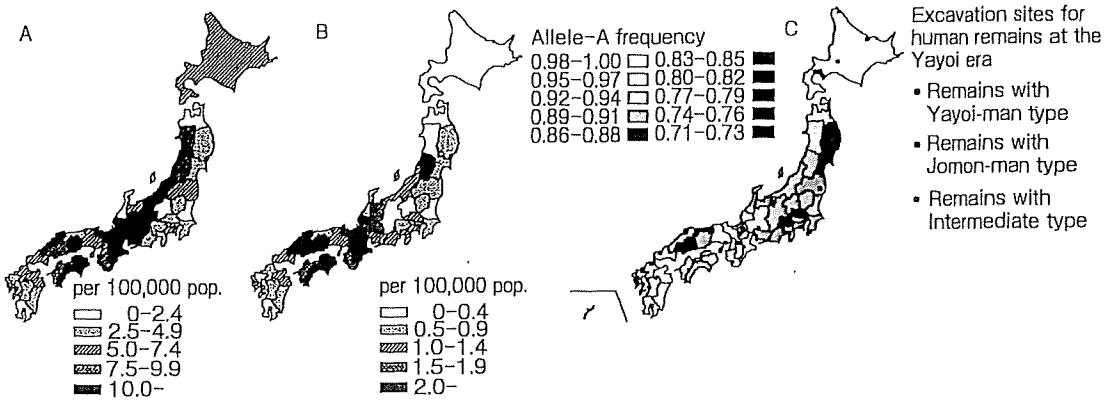


図2■スモンの県別有病率，年間発症率[16]とAllele A頻度の分布[17]比較
A: 県別人口10万人あたりの有病率 B: 年間発症率（1986） C: Allele A頻度
*ABCC11*遺伝子c.538G>A（rs17822931）においてAA homoはdry earwax，GA hetero，GG homoではwet earwaxとなる．

5. 災害対策

近年，災害時要援護者に対する支援対策が問題となっている．改正災害対策基本法により，市町村が全体計画を策定し，避難行動要支援者名簿を作成，個別計画を策定することが求められるようになったものの，作業が速やかに進んでいない地域も多い．また，在宅におけるスモン患者や神経筋難病患者自身による災害対策の実態も不明である．髙田らによる青森県におけるアンケートによる実態調査[7]では，地域によって対策の進捗の差が大きく，特に個別計画策定が完了している所は少ないという結果であった．

B. 感受性遺伝子研究

スモンがなぜ日本のみに多発したのか，キノホルム製剤服用者のうち，なぜ一部の患者のみスモンを発症したのかに関してはいまだ解明されておらず，感受性素因の探索が続けられている．

2019年にPerezら[8]はキノホルムに関する総説の中でATP-binding cassette protein C4（*ABCC4*）および*ABCC11*遺伝子を感受性遺伝子の候補として言及した．ABCC4，ABCC11はcAMPの輸送体であるが，ABCC11はアポクリン汗腺分泌に関与し，耳垢タイプ〔いわゆる“飴耳（wet-type earwax）”と“粉耳（dry-type earwax）”〕および腋臭（axillary osmidrosis）を決定する．彼らは*ABCC4* rs3765534（c.G2286A，p.E857K），*ABCC11* rs17822931（c.G538A，p.G180R）は日本人に多い多型であること，および日本におけるスモン発症者数の県別分布と遺伝子多型の分布とが類似していることを仮説の根拠としている．筆者は彼らが引用した文献の図を参照したが，両者の分布が類似しているかどうかは微妙であった（**図2**）．2022年にMatsumotoら[9]は，日本人スモン患者125名における両多型の頻度と大規模日本人多型データベース（Human Genetic Variation Database: HGVD）における頻度に全く差がないことを報告し，Perezの説を否定した．

オーストラリアのGuevenらのグループは，抗酸化酵素であるNADPHキノン酸化還元酵素1（NQO1）に着目し，培養細胞増殖とゼブラフィッシュ視覚機能評価系を用いた検討を行い，キノホルム毒性がNQO1の発現により減弱する

JCOPY 498-42808

ことを示した[10]．彼らは，*NQO1*には機能喪失型多型C609T（rs1800566）があり，この多型はアジア人において頻度が高いことから，この多型によってスモンが日本で多発したことを説明できる可能性があると述べている．しかしながら，岐阜大学の日本人スモン患者125名におけるデータを用いた解析では，*NQO1*機能喪失型多型C609T頻度は患者群とHGVDとの間で有意な差がみられなかった[11]．キノホルム感受性を*NQO1*遺伝子多型のみで説明するのは難しいと考えられる．

C. キノホルム毒性機序研究

スモンにおける下肢痛や異常感覚の発症機序は不明である．泉ら[12]は，ラットの脊髄横断スライス標本に対してwhole-cell patch-clamp法を適用した電気生理学的解析を行い，キノホルムによる脊髄後角の興奮性シナプス伝達増強作用について検討した．キノホルムの単独灌流投与は自発性興奮性シナプス後電流（spontaneous excitatory postsynaptic current: sEPSC）の発生頻度を有意に増加させるが，TRPA1受容体の選択的拮抗薬であるHC-030031存在下においてはsEPSCの発生頻度に影響を及ぼさないことを示した．sEPSCはAMPA受容体拮抗薬CNQX存在下では完全に消失し，グルタミン酸を介する反応であった．キノホルムは活性酸素種を増加させることが知られているが，活性酸素種はシグナル伝達作用を有し，その受容体の1つがTRPA1である．この結果より，キノホルムは脊髄後角細胞に入力する末梢神経線維中枢端の終末部に存在するTRPA1受容体を介してグルタミン酸放出を促進し後角細胞の興奮を持続させ，これが異常感覚発生に関与することが推定された．

Katsuyamaら[13]は，キノホルムによる培養神経芽細胞における銅・亜鉛関連蛋白の発現変化を解析した．キノホルムは銅シャペロンであるATOX1を酸化型（不活性型）に変換することにより，銅の代謝障害を引き起こすことを示した．さらに，銅依存性酵素であるドパミンβ水酸化酵素の成熟阻害を介してノルアドレナリン（NA）の生合成が阻害されることを示した．臨床との対応を考えると，生体でNA合成が障害されれば交感神経系の機能障害をきたし，相対的な副交感神経系の過剰亢進がスモン初期の激烈な腹痛を生じさせた可能性が考えられる．同様に，NA合成による下行性疼痛抑制系の機能障害はスモンにおける疼痛・感覚異常と関連する可能性が示唆される．もともとキノホルムは亜鉛欠乏による腸性肢端皮膚炎の治療薬として使用されていたが，これはキノホルムの亜鉛イオノフォア作用による効果であると推定される．また銅欠乏による脊髄障害では，臨床症状や脊髄MRI所見がスモンと類似することが指摘されていた．これらのことよりスモンの発症機序として「銅欠乏・亜鉛過剰説」が提唱されていたが，Katsuyamaらのデータはそれを支持するものである．

Mutohら[14]は，マウスアストロサイト株KT-5細胞を用いてキノホルムがグリア系細胞に及ぼす作用について解析した．キノホルムはKT-5細胞に対して用量依存的・時間依存的に細胞死を誘導した．この過程において，autophagyのシグナルであるLC3-Ⅱ，p62の発現が誘導されたが，その後のp62の発現低下がみられないことからautolysosomeの形成不全が惹起されていると推定された．ライソゾーム水解酵素活性は低下するがライソゾームのpHの変化はなく，reactive oxygen species（ROS）の産生が上昇，ミトコンドリア膜電位差の低下が認められた．Autophagy阻害薬であるクロロキン付加は細胞死を促進し，逆にautophagy促進剤であるラパマイシン付加は細胞死を抑制した．キノホルムによるアストロサイトに対する細胞毒性にはautophagy-

JCOPY 498-42808

lysosome systemの機能異常が深く関与することが示された.

D. 今後の展望

キノホルムはmetal protein attenuating compounds (MPACs) の一種であり, 金属のキレート作用を有する. 海外では, キノホルムが金属イオンを介するタンパク凝集を抑制することに着目して, アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に対する治療薬や抗腫瘍薬として再活用しようとする動きがある. スモン薬害を経験した日本としては, これらの動きに対し警鐘を鳴らす責務があると考える. そのためには, いまだ全容の解明されていない神経毒性機序や感受性素因に関する研究を継続し, エビデンスに基づいた説得力のある主張をすべきである.

スモンは日本最大の薬害である. 最流行期からすでに半世紀以上が経過し, スモンについて知らない医療従事者が多くなっており, 風化防止は大きな課題である. 2020年はキノホルムが原因であることが判明して50年の節目にあたるため, 筆者は「スモン原因解明から50年」と題した論文[15]を著し, あらためてスモン薬害の経緯についてまとめ考察を加えた.

文献

1) 久留 聡, 新野正明, 千田圭二, 他. 令和4年度検診からみたスモン患者の現況. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (難治性疾患政策研究事業) スモンに関する調査研究・令和4年度総括・分担研究報告書. 2023. p.21-5.
2) 久留 聡. 新型コロナウイルス感染拡大がスモン患者の療養生活に及ぼす影響. 医療. 2021; 75: 457-63.
3) 久留 聡, 編. スモン患者さんのための新型コロナウイルス対策. 2021.
4) 野田成哉, 勝野雅央, 南山 誠, 他. スモン患者におけるCOVID-19感染拡大の影響—第2回調査—. 医療. 2023; 77: 429-34.
5) Mano T, Kuru S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for dysesthesia caused by subacute myelo-optico-neuropathy: a case report. Case Rep Neurol. 2020; 12: 169-74.
6) Hishikawa N, Takemoto M, Sato K, et al. Sleep problems in subacute myelo-optico neuropathy (SMON). J Clin Neurosci. 2019; 68: 128-33.
7) 髙田博仁, 大平香織, 赤坂麻美. 神経筋難病・スモン患者における災害対策に関する行政と患者の現状調査. 難病と在宅ケア. 2020; 26: 43-6.
8) Perez DR, Sklar LA, Chigaev A. Clioquinol: to harm or heal. Pharmacol Ther. 2019; 199: 155-63.
9) Matsumoto H, Sasai H, Kawamoto N, et al; SMON research group members. 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 Genomic Med. 2022; 10: e1845.
10) Chhetri J, Dilek J, Davies N, et al. NQO1 protects against clioquinol toxicity. Front Pharmacol. 2022; 13: 1000278.
11) 大西秀典, 久留 聡, 南山 誠, 他. スモン (SMON) の疾患感受性遺伝子に関する研究 令和4年度の進捗報告. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (難治性疾患政策研究事業) スモンに関する調査研究・令和4年度総括・分担研究報告書. 2023. p.156-8.
12) 泉 尚史, 谷口 亘, 西尾尚子, 他. 脊髄後角における興奮性シナプス伝達に対するキノホルムの作用. 脊髄機能診断. 2021; 41: 15-9.
13) Katsuyama M, Kimura E, Ibi M, et al. Clioquinol inhibits its dopamine-β-hydroxylase secretion and noradrenaline synthesis by affecting the redox status of ATOX1 and copper transport in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Archives of Toxicology. 2021; 95: 135-48.
14) Mizutani Y, Maeda T, Murate K, et al. Clioquinol kills astrocyte-derived KT-5 cells by the impairment of the autophagy-lysosome pathway. Arch Toxicol. 2021; 95: 631-40.
15) 久留 聡. スモン原因解明から50年. 臨神経. 2021; 61: 109-14.
16) Kono R. Subacute myelo-optico-neuropathy, a new neurological disease prevailing in Japan. Jap J Med Sci Biol. 1971; 24: 195-216.
17) Super Science High School Consortium. Japanese map of the earwax gene frequency: a nationwide collaborative study by Super Science High School consortium. J Hum Genet. 2009; 54: 499-503.

JCOPY 498-42808