

スモン調査研究協議会研究報告書

No.2

臨床班研究報告

昭和 46 年 3 月

スモン調査研究協議会

スモン調査研究協議会臨床班

班員名簿

(五十音順)

氏 名	勤 務 先	職 名	所 在 地 (郵便番号)
伊 東 弓多果**	伊東内科医院	院 長	釧路市住吉町 9 (085)
右 京 成 夫	京都大学医学部第 1 内科	助 手	京都市左京区聖護院川原町53 (606)
大 月 三 郎**	岡山大学医学部神経精神医学 教室	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
大 藤 真	岡山大学医学部第 3 内科	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
大 村 一 郎**	国立呉病院第 1 内科	医 長	広島県呉市青山町 1 10 (737)
奥 田 観 士	岡山大学医学部眼科	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
奥 村 二 吉*	岡山大学医学部神経精神医学 教室	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
楠 井 賢 造	和歌山市立城南病院	院 長	和歌山市真砂町 2-14 (640)
黒 岩 義五郎	九州大学医学部脳神経病研究 施設神経内科	教 授	福岡市堅粕1276 (812)
小 坂 淳 夫	岡山大学医学部第 1 内科	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
越 島 新三郎	国立東京第 1 病院神経科	医 長	東京都新宿区戸山町 1 (162)
鹿 野 信 一	東京大学医学部眼科	教 授	東京都文京区本郷 7-3-1 (113)
杉 山 尚	東北大学医学部温泉医学研究 施設鳴子分院内科	教 授	宮城県玉造郡鳴子町新屋敷67-1 (989 68)
祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部第 1 内科	助教授	名古屋市昭和区鶴舞町65 (466)
高 崎 浩	三重県立大学医学部第 1 内科	教 授	三重県津市栄町 1-96 (514)
椿 忠 雄	新潟大学脳研究所神経内科	教 授	新潟市旭町通 1 (951)
豊 倉 康 夫	東京大学医学部脳研究施設神 経内科	教 授	東京都文京区本郷 7-3-1 (113)
早 瀬 正 二	岐阜大学医学部第 2 内科	教 授	岐阜市司町 40 (500)
平 木 潔	岡山大学医学部第 2 内科	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)
藤 原 哲 司	京都大学医学部第 3 内科	助 手	京都市左京区聖護院川原町53 (606)
三 好 和 夫	徳島大学医学部第 1 内科	教 授	徳島市蔵本町 3 丁目 (770)
森 永 寛*	岡山大学温泉研究所温泉医学 部門	教 授	鳥取県東伯郡三朝町山田827 (682 02)
山 本 道 夫*	岡山大学医学部放射線科	教 授	岡山市鹿田町 2-5-1 (700)

* 昭和44年度のみ ** 45年度のみ 其他の17班員は両年度とも

序

昭和45年11月スモン調査研究協議会研究報告書第1集を発刊してから約半カ年、臨床、病原、病理の各班の研究報告書を相次いで刊行するに至ったことは、会の世話役として大変喜ばしいことである。

さて昭和45年度は「スモンの病因と治療に関する特別研究」に対し、厚生科学特別研究費5,000万円が認められ、引続きその研究が調査研究協議会に委託された。

調査研究協議会の研究方針は、原因不明疾患の研究の常道によって **multidisciplinary** の原則に従い、可能な限り、また考え得る限り各方面から、それぞれの専門家の手によって、アプローチを試みたわけである。

従って研究班員の数も、昭和44年度の分に対し、23名が新たに追加され、総計64名となった。

これら研究班員各位の問題解決に対する熱意と努力の結果として、スモンの病因究明に対する多くの有力な手掛りが、昭和45年度の研究から生れてきた。この網にかかった最も大きな魚はキノホルムであるといえよう。とくに調査研究協議会の研究成果に基づいて、昭和45年9月8日キノホルム発売中止の処置が、政府によって行われてからスモン患者の発生が激減をみたことは特筆しなくてはならない。

もとより現時点においてはキノホルムを原因と断定するのは時期尚早ではあるが、スモン発症に対する影響はもはや何人も否定できないと思われる。しかしなおウイルス、マイコプラズマ、腸内細菌などの微生物因子や、農薬の影響などにも考慮を払いつつ研究を推進しなくてはならない。

病因研究の華々しさに対比して、治療研究の成果が少ないのは遺憾であるが、事の性質上、止むを得ない面がある。しかし、少しずつではあるが、地道な努力が治療やレハビリテーションの改善に払われ、成果が現われつつある。

ここに昭和44年9月2日スモン調査研究協議会発足以来、昭和45年度までの臨床、病原、病理研究成果のあゆみを今回の第2、3、4集にまとめ世に送る次第である。

昭和46年3月

スモン調査研究協議会

会 長 甲 野 礼 作

発 刊 に あ た っ て

昭和44年9月、岡山でスモン調査研究協議会が発足した際、年長の故か、わたくしが本会の監事に推挙されてこのかた、幹事会には毎回お招きをうけて列席し、卑見を述べる機会をも与えられている。昭和45年3月19～20日の本会総会で、初年度にあげた各種の業績がまとめて報告・討議され、その成果が各方面から認められるにいたり、昭和45年度もスモン調査研究の続行が本会に委託された。かくて、幹事会では昭和44年度における各班の研究報告書の刊行を議決した。しかるに、諸般の事情もあって、その第1集「疫学班研究報告」がようやく昭和45年11月に発刊されるはこびとなったのである。

臨床班では、昭和45年11月14日の班会議において、豊倉康夫班長から研究報告書刊行の方針のあらましを示し、班員各位の協力を要請した。さらに、本年1月12日の幹事会に於て各班とも早急にその実現に励むべく約束した。会が終わった後で、豊倉班長と平木潔幹事、それにわたくしもまじえて協議の結果、編集に関してはすべてわたくしに一任するとの議がまとまり、身の不敏をも顧みず、お引受けすることになった。

かくして、短期間での達成を目ざし、1月13日、臨床班員各位に編集企画をお伝えし、それに必要な資料を所定期日までにわたくしの手許にお届けいただくようお願いした。時あたかも第18回日本医学会総会およびその分科会の開催を目前に控え、班員各位どなたも御多忙を極めておられたであろうとお察し申し上げる。

それにもかゝらず、さいわい、その規約がよく守られ、こゝに企画した通りの研究報告書を発刊し得ることは編集にたずさわったものとしてまことに欣快にたえない。これひとえに臨床班員各位の絶大な御協力の賜と存じ、深甚の敬意と万腔の謝意を捧げている。甲野会長ならびに豊倉班長のおすゝめに従い、本研究報告書の発刊にあたって編集の経緯をしたためた次第である。

昭和46年3月

編集者 楠 井 賢 造

目 次

スモン調査研究協議会臨床班員名簿

序 甲 野 礼 作

発刊にあたって 楠 井 賢 造

I 臨床班員の各個研究

I-1 班 員 伊 東 弓 多 果 …… 3

1. 研究概要 主題・項目 釧路地方におけるスモンの臨床的研究 I. はじめに II. スモン患者の発生状態 III. 前駆する腹部症状について IV. 予後について V. 治療について (CDP コリンの治療経験) VI. キノホルム使用とスモン発生との関係 (K病院の外来調査) VII. キノホルム使用量とスモン重症度との関係について VII. むすび
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-2 班 員 右 京 成 夫 …… 15

1. 研究概要 主題・項目 ビタミンB₁₂代謝よりみた SMON の病態生理 と B₁₂ 治療 I. B₁₂代謝 II. SMONにおけるB₁₂代謝 III. SMON の B₁₂ 治療
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-3 班 員 大月三郎・奥村二吉 …… 25

1. 研究概要 主題・項目 SMON 研究の動向 I. SMON 患者の予後 II. キノホルム経口投与によるイヌの慢性中毒実験
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-4 班 員 大 藤 真 …… 34

1. 研究概要 主題・項目 岡山県湯原町に多発したスモン I. 緒言 II. 調査対象 III. 調査成績 IV. 考按 V. 結論
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-5 班 員 大 村 一 郎 …… 55

1. 研究概要 主題・項目 SMON の臨床的研究 I. 疫学的事項 II. 腹部の臨床症状 III. 下肢振動覚 IV. 消化管X線造影所見 V. 自律神経性愁訴 VI. SMON 患者の精神身体症状について VII. 病理所見 VIII. 血清免疫グロブリン IX. キノホルムとの関連 X. 結語
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-6 班 員 奥 田 観 士 …… 62

1. 研究概要 主題・項目 SMON の眼障害について—眼科臨床所見および病理学的検討— I. 緒言 II. 臨床検査成績 III. 眼組織の病理組織学的所見 IV. 考按 V. 結論
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-7 班 員 楠 井 賢 造 …… 75

1. 研究概要 主要項目 I. SMON 患者の髄液が正常人末梢リンパ球染色体に及ぼす影響について II. SMON に併発した急性腎不全の治療 1 例 III. SMON の早期における Steroid 療法の経験 IV. 長期観察よりみた腹部症状を伴う脳脊髄炎症患者の予後判定にかんする研究
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-8 班 員 黒 岩 義 五 郎 …… 81

1. 研究概要 主要項目 I. 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) における腓腹神経の微細構造 II. SMON と chionoform との関連について III. 実験的 chionoform 中毒家兎における末梢神経病変に関する研究
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-9 班 員 小 坂 淳 夫 …… 90

1. 研究概要 主題・項目 SMON の病因に関する臨床的研究 I. 井原・芳井地区における SMON の疫学的研究 II. SMON の臨床的所見 III. SMON 患者脊髄より病原体の検出 IV. キノホルム代謝と SMON 発症との関係 V. まとめ
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-10 班 員 越 島 新 三 郎 …… 99

1. 研究概要 主要項目 I. 国立病院亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班研究報告概要 II. SMON の腹部症状について III. 国立病院 SMON 共同研究班研究報告概要 IV. SMON の異常知覚に対する持続硬膜外注入療法
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-11 班 員 鹿 野 信 一 ……109

1. 研究概要 主題・項目 犬の有機燐実験と SMON I. はじめに II. 方法 III. 結果 IV. 討論 V. まとめ
2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-12 班 員 杉 山 尚 ……115

1. 研究概要 主要項目 I. 東北地方の疫学と教室症例 II. 東北地方

におけるスモン診断の信頼性の検討 Ⅲ. 後遺症状の予後と病態生理
Ⅳ. 薬物療法とリハビリテーション Ⅴ. 病因としてのキノホルム剤
服用状況調査 Ⅵ. 東北地方におけるキノホルム使用中止以後のスモン
発症調査 Ⅶ. スモンによる重症後遺症の実態

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-13 班 員 祖 父 江 逸 郎 ……126

1. 研究概要 主要項目 Ⅰ. 疫学的検討 Ⅱ. 臨床症状の分析 Ⅲ. 個体
側要因 Ⅳ. 診断についての計量的解析 Ⅴ. 病態についての検索
Ⅵ. 再燃と予後についての調査 Ⅶ. 治療 Ⅷ. SMON とキノホルム
との関連

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-14 班 員 高 崎 浩 ……136

1. 研究概要 主要項目 Ⅰ. 三重県下におけるスモンの疫学, 病像および
予後 Ⅱ. スモン患者のキノホルム剤使用状況調査 Ⅲ. 三重県下
におけるキノホルム販売量調査 Ⅳ. スモン患者における Auerbach 腸
管神経叢の病理組織学的変化 Ⅴ. スモンの治療, とくに心理指導

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-15 班 員 椿 忠 雄 ……143

1. 研究概要 主要項目 Ⅰ. SMON に対する ATP ニコチン酸大量点
滴療法 Ⅱ. SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究
Ⅲ. キノホルム服用者の神経症状について—某病院1年7カ月の臨床
統計的観察— Ⅳ. キノホルム中毒ラットの神経系の病理組織所見(予
報)

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-16 班 員 豊 倉 康 夫 ……159

1. 研究概要 主題・項目 SMON の臨床, 神経病理ならびに病因に関
する研究 Ⅰ. SMON 患者にみられる“緑色物質”に関する研究
Ⅱ. SMON に関する臨床神経学的研究 Ⅲ. SMON に関する神経病
理学的研究 Ⅳ. SMON の病因に関する研究(キノホルムを中心に)
Ⅴ. SMON の病因に関する考察と結論

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-17 班 員 早 瀬 正 二 ……173

1. 研究概要 主要項目 Ⅰ. SMON 治療法の検討 Ⅱ. SMON 患者に
おける知覚レベルと筋電図学的所見との対比

2. ～4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-18 班 員 平 木 潔 ……181

1. 研究概要 主要項目 I. SMON における免疫学的研究, 特に血清蛋白及び免疫グロブリンの変動について II. SMON 患者の血清および脳脊髄ビタミン B₁₂ 値について III. SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究 IV. SMON における実験的緑舌に関する研究 V. SMON 患者血清有機塩素剤の測定 VI. SMON 患者におけるキノホルム服用状況
2. ~ 4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-19 班 員 藤 原 哲 司 ……190

1. 研究概要 主題・項目 腹部症状を伴う脳脊髄炎症—京都地区における疫学, 2・3の臨床的問題および服用薬剤について— I. 京都地区における疫学および臨床神経学的概要 II. 視神経炎の合併と再発の問題について III. 神経症状発症に及ぼす使用薬剤の検討
2. ~ 4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-20 班 員 三 好 和 夫 ……198

1. 研究概要 主題・項目 SMON 発症と化学物質 I. 徳島県における SMON の実態 II. SMON 患者の chionoform 剤服用状況調査 III. Chionoform (iodochlorhydroxyquinoline) による実験的糖尿病 IV. SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖
2. ~ 4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-21 班 員 森 永 寛 ……206

1. 研究概要 主題・項目 SMON の温泉治療成績 I. SMON 患者 21例の温泉治療効果 II. SMON 患者の温泉治療遠隔成績
2. ~ 4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

I-22 班 員 山 本 道 夫 ……209

1. 研究概要 主題 SMON の消化管X線像の検討
2. ~ 4. 雑誌, 学会, 班会議での報告・発表目録

II 臨床班員の共同作業

- II~1. ATP ニコチン酸大量点滴療法(椿)の共同検討成績 …… 213
- II~2. スモンの臨床診断指針の設定 …… 218
- II~3. スモンに対する Steroid 療法の検討 其の一 従来の経験から …… 220
- II~4. スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績 …… 226
- II~5. 昭和45年におけるスモン患者の発生状況 …… 269
- II~6. キノホルム障害と見做される臨床症状の究明に関する小委員会報告 …… 271
- 附. 下痢を伴う脳脊髄炎症の原因および治療の研究班(班長:前川孫二郎)の昭和44年発表原著目録 …… 272

I

臨床班員の各個研究

1. 研究概要

2. 原著・綜説・其他の記録

昭和44年4月から昭和46年3月までに発行の医学雑誌・
其他の刊行物に掲載された班員およびその共同研究者の
スモンに関する原著，綜説，其他の記録の目録

3. 学会発表

昭和44年4月から昭和46年3月までの班員およびその共
同研究者のスモンに関する学会発表目録

4. 班会議研究発表

昭和44～45年度スモン調査研究協議会班会議での研究発
表目録

昭和44年度 第1回：昭和44年10月11日，東京大学医学部附属病院好仁会3階会議室
第2回：昭和45年2月14日，赤門学士会館
総会：昭和45年3月19～20日，日本都市センター
昭和45年度 第1回：昭和45年6月29～30日，日本都市センター
総合班会議：昭和45年11月13～14日，国立教育会館
総合班会議：昭和46年3月1～2日，日本都市センター

1. 研 究 概 要

釧路地方に於けるスモンの臨床的研究

I. は じ め に

昭和33年釧路市に初のスモン患者が発生して、すでに13年であり、その間、昭和40年をピークとして、多数の発生をみたが、44年6月の発生を最後に、釧路地方のスモン発生は終熄したかにみえた。

今回、私が昭和33年以降43年末に於て、検討し得た122名の患者状態、臨床像及び予後を検討したことについて報告する。更に、私が扱い得た主としてスモン後遺症に対する2、3の治療法に対する経験を報告し、最後に、キノホルムの臨床疫学的事項についての2、3の知見を報告する。

II. スモン患者の発生状態

a) 年度別発生 (図1参照)

釧路地方は全国でも早期の多発地域であり昭和33年に1例の発生があり、段階的に増加し、昭和37年に一度ピークがあり、昭和40年に26例と最多数の発症を見、その後急速に減少し、43年に2例、44年に1例となったが、45年1～7月に再び4例の発生を見、その後また1例も出ない、即ち、キノホルム中止前にすでに釧路地方のスモン発生はしばらく終熄していた。又重症例は初期例に多く、死亡例も40年以前発生した例に多い。重症例は、種々な型の重症例があるが一般に、視力障害を伴う例に重症例が多いので、視力障害のあるスモンを図1に示したが、初期例に多かった。

なぜ昭和33年から始まったスモン発生が43年以降著明に減少したかの理由は現在不明である。キノホルム剤だけでは説明できないことがある様である。

b) 月別発生数

月別に見ると、多発時期は明らかに夏、秋であり、下痢を主訴とした前駆症状を呈した例は夏に多く、腹痛を主訴とした例は秋に多かった。

c) 年令別、性別 (表1参照)

40才～50才台の発生が最も多く、最年少は17才の女学生で最高年令は83才であった。性別では65%が女性であり、最多発グループは中年の女性である。

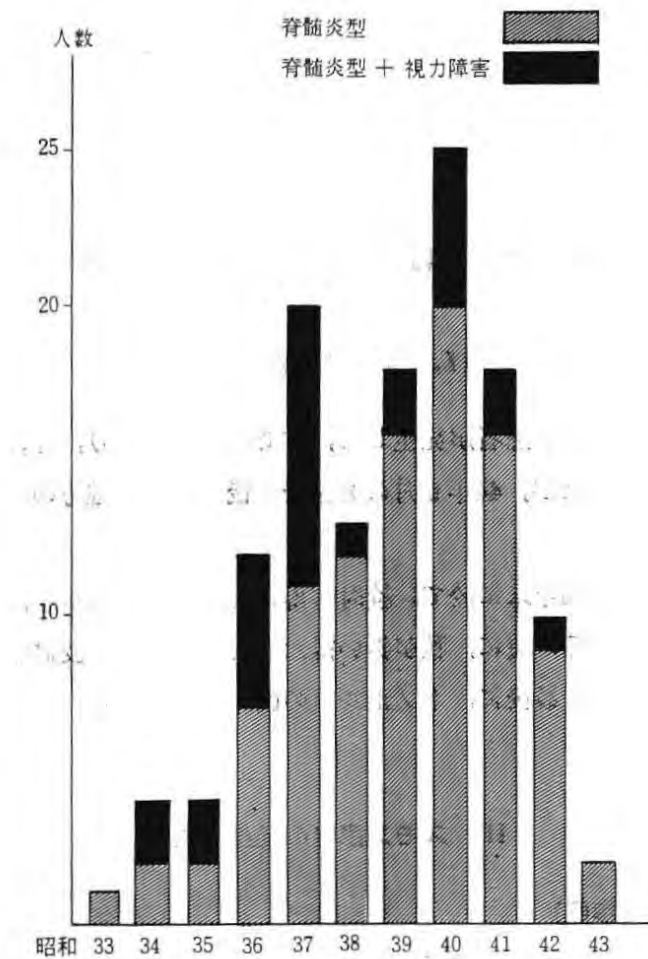


図1 スモン患者の年度別分布

表1 スモン患者の年齢・性別分布

性 別	人 数	年 令	人 数	%
男	45	11-20	6	5%
女	77	21-30	15	12%
		31-40	19	16%
合 計	122	41-50	30	25%
		51-60	32	26%
		61-70	15	12%
		71-80	4	3%
		81-90	1	1%

最年少者 17才 最年長者 83才

d) 職業別

主婦と無職の老人が多く、他の例は殆んどすべての職業にわたっており、貧富さまざまであり、職業的な要素は見出し得ない。

e) 地域別発生 (表 2 参照)

市内99例について、発生を住んでいた区域別に見てみると、釧路市立病院を中心とした区域に多発地域があり、その地域から遠ざかるに従って段々と発生が少なくなっている。人口 $\frac{1}{4}$ の地域に99例中54例と過半の発生を見ている。此の多発地域は橋南と呼ばれている区域で、此の地域の隣り、即ち、橋北、春採地区が、発生頻度が橋南地区に次いで多く、多発地域から離れている鉄北地区は少なく、更に、離れた鳥取地区が最も少なく、発生頻度は多発地区（橋南）に比し約 $\frac{1}{6}$ の発生率になっている。即ち釧路市はスモンの多発地区ではあるが、その中でも釧路市立病院を中心とした、橋南地区の多発が著しく、それから遠ざかるに従って発生が少なくなっている。これは市立病院からかなりの院内発生があり、更にその外来患者からも可成りの発生があることから考えて、釧路市の発生に釧路市立病院の何等かの関与があることを思わせる。

表 2 市内地区発生数

地 区	性 別	発 生 数	内 死 亡	発生割合%	人 口	人口1万人当り 患者発生数
橋 南	男	21	7	21.2	49,120人 (15,332)	10.99人
	女	33	4	33.3		
	計	54	11	54.5		
橋 北	男	3	0	3.0	20,496人 (6,399)	3.90人
	女	5	1	5.1		
	計	8	1	8.1		
鉄 北	男	7	0	7.1	61,330人 (19,383)	2.60人
	女	9	0	9.1		
	計	16	0	16.2		
春 採 (柱恋を含)	男	10	3	10.1	39,466人 (10,188)	4.30人
	女	7	0	7.1		
	計	17	3	17.2		
鳥 取 (犬楽毛を含)	男	2	0	2.0	21,777人 (5,913)	1.83人
	女	2	1	2.0		
	計	4	1	4.0		
計	男	43	10	43.4	192,189人 (57,215)	5.15人
	女	56	6	56.6		
	計	99	16	100.0		

f) 病院内発生例について (表 3 参照)

釧路市スモンと無関係と思われる疾患で入院していて、入院中に腹痛が起り、やがて神経症状を呈したスモン例は、122例中21例であった。入院した時の疾患別に見ると肺結核 5 例、肝疾患（急性肝炎、血清肝炎、肝硬変症） 5 例、外科的手術 2 例、狭心症、精神病患者、子宮

表 3 病院発病例 (21例)

入 院 時 病 名	神経発病年月日
狭 心 症	36. 5
子宮癌のうたがい	36.12
付 添 中	37. 7
子宮癌→10月血清肝炎	37.12
精 神 科	38.10. 2
甲状腺癌 S 38.11 甲状腺癌手術	38.12.20
腸 閉 塞 S 38.11.12 腸閉塞手術	38.12. 1
肺 結 核	39. 9.11
肺 結 核	39. 9
気 管 支 喘 息	40. 5
ガ ス 中 毒	40. 5
肝 硬 変	40. 7
肺 結 核	40.10
アルコール中毒→急性肝炎	41. 3
肺 結 核	41. 3
胃 潰 瘍	41. 5
急 性 肝 炎	41. 7
急 性 腎 炎	41. 8
肺 結 核	41. 9
糖 尿 病	41.10
気管支喘息→急性肝炎	42. 2

癌の疑い、気管支喘息、ガス中毒、胃カイヨウ、急性腎炎、糖尿病、各々1例であった。肺結核、肝疾患、外科的手術というように、全身の消耗を来す疾患に、院内発病例が多かった。ただ釧路地方の場合、医療従事者は医師1人、看護婦1人の発生があったが、2人共、胃潰瘍で長期休養中であり、病院で医療従事中の職員には1例の発生をも見ていない。

III. 前駆する腹部症状について

a) 腹痛について、先年私達は、スモンの前駆症状の腹部症状について、腹痛を伴うもの100%と報告した。私その後の経験でも、全く腹部痛（程度の差はあるが）を訴えない患者を殆んど見ていない。下痢を主訴とした患者にも、腹痛は殆んど必発の症状である。

b) 腹部症状の持続について（図2、3参照）

腹痛を主訴とした患者と、下痢を主訴とした患者に大別すると、下痢が殆んどなく、あってもごく軽度で、腹痛が激しい症例は、69例であり、その中34例（49%）は2週間以内に神経症状を呈していた。此れに対し、下痢を主訴とする群は、腹痛群に比し、慢性経過をとり、その後神経症状を呈する例が多い。

下痢	M	45
	M + 0	7
腹痛	M	48
	M + 0	22

図2 腹部症状と神経症状との関係

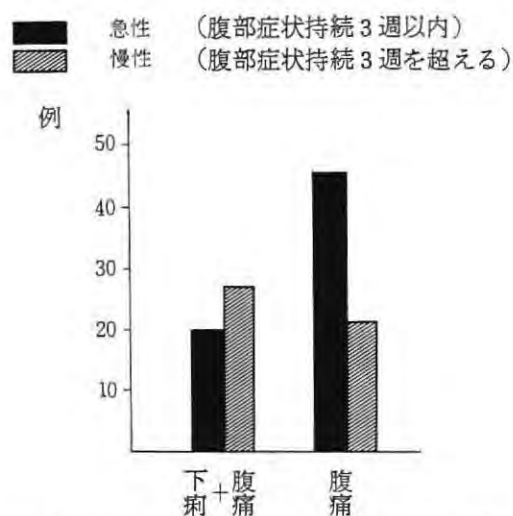


図3 神経症状発現までの腹部症状持続期間

腹部症状の持続期間と、重症度との関係であるが、特別な関係は見られない。

然し、激しい腹痛後の神経症状は、下痢を主訴とした群に比し、重症例が多く、此れを視神経障害を持った例で比較すると、下痢を主訴とする群52例中7例（13.5%）であるのに比し、腹痛を主訴とする群からは70例中22例（31.4%）であった。然し、腹部症状が腹痛であるか、下痢であるか、又急性であるか、慢性であるかによって、神経症状の軽重を予測することはできない。又腹部症状の状態から、スモンの発症を予測することも困難である。

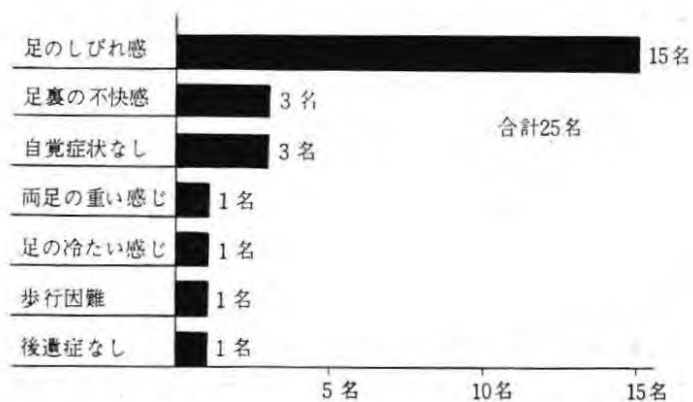
IV. 予後について（表4，5参照）

昭和43年末迄の死亡者は23例である。スモンの為現在でも何もできず、他人の介助を受けて生活している例は7例で、すべて重症例であり、視神経障害を伴わない例は1例であり視神経障害例の予後の悪さを物語っている。然し他の例では、年と共に軽快している。8年以上経過例でスモンの為治療を受けている例は1例もない。3年以上8年迄の経過例では、しびれその他の後遺症で通院治療を受けている例があるが、正常生活には支障はない様である。3年未満の例では、未だ仕事につけない例が4例もある。此の様に非常な重症例は別として大半の症例は、経過と共に、段々と軽快して、正常生活に戻って行く様である。ただ一見健康人として、

4表 スモン患者の予後（1）

経過年数	病 型	死 亡	臥 床	通 院		略 治	不 明	計
				休 業	就 業			
10年以上	M	1	1			1		3
	M+0		1			1		2
9～10	M	1						1
	M+0		1					1
8～9	M	1				4		5
	M+0					1		1
7～8	M	3			1	5		9
	M+0	4	2		1	1		8
6～7	M				1	10		11
	M+0	4						4
5～6	M	1			2	10	1	14
	M+0		1					1
4～5	M	3			5	15	1	24
	M+0		1		1			2
3～4	M	3			2	10	2	17
	M+0		2		1			3
2～3	M	1		2	1	8		12
	M+0				1			1
1～2	M				1	1		2
	M+0							
1年未満	M			2				2
	M+0							

表5 スモン患者の予後（2）



医治も受けず全く正常生活に戻っている25例について、スモンを忘れて生活しているかどうか確かめたのであるが、全く後遺症がないと訴えた例は4例で、他の21例は1例の歩行障害を訴えた他はすべてしびれ感、冷感等の知覚系の異常を訴えていた。

V. 治療について (CDP コリンの治療経験, 表6, 7)

ATP ニコチン酸療法で代表されるスモンの新しい治療法が幾多考えられ, 又試られている. 又その1, 2はすでに正規の治療法とされている感がある. 私は1昨年以來, 後遺症の治療に ATP ニコチン酸療法, シンナリジン療法と共に CDP コリンの治療効果を次の様な理由で試した. 即ち錐体路障害に対し回復効果がある. 又中枢性影響によると思われる末梢神経改善例があると云える様な点からである.

使用法及び検査方法: 使用法は現在迄, 量的にも注射方法も種々行われているが今回は全例 250 mg 連日筋注法をとった. 原則として50日間継続した. その間自覚症状の変化及び神経学的検査を行い効果を確めた. 又視力障害のあるものは眼科的精密検査を併用した.

症例: 9例のスモン患者について行った. 内2例は視力障害を伴っている. 全例発病後4年以上経過している陳旧例である.

結果: 9例中有効と思われる例は2例である. 症例4は腹部にまであったしびれ感がなくなり同時に他覚的にも知覚障害はなくなりレベルは D₁₀ から L₁ まで下った. 更に筋力も増し, 階段の昇降も楽になった. 症例5はスモン罹患以前に網膜色素変性症があり夜盲があった. スモン発症後, 数月を経て急に視力が落ちて一時は眼前手動弁程度になった. その後回復したが視力0.05, 0.04と云う程度で視野は中心性狭窄で眼底は網膜色素変性症の変化であった. 治療開始後, 12日目には眼のかすみかとれたと訴え, その後徐々に視力が回復して来た. その当時の視野は少し拡大し, 視力0.06 (右), 0.08 (左) と回復, 更に治療を継続し治療終了時には, 視野の拡大及び視力 (左右) 0.1 まで回復した. 又下肢全体にあった知覚障害が膝以下に軽度

表6 CDP コリン療法を行なったスモン患者

症 例	年 令	性 別	罹 病 期 間	主 症 状	眠 症 状
1	43	♂	5 年	膝以下知覚↓ 錐体路症状(+)	(-)
2	60	♀	4年6ヶ月	下肢全体知覚↓ P.S.R.(+)A.S.R(-)	(-)
3	45	♀	4年5ヶ月	D ₁₀ 以下↓上肢↓ P.S.R.(+)Pl(+)Bab(+)	全 盲
4	53	♀	4 年	D ₁₀ 以下↓ Vib 0'' P.S.R.(+)ASR(-)	(-)
5	57	♀	4年10ヶ月	下肢全体↓(軽度) P.S.R.(+)ASR(+)	右0.05 左0.04 網膜色素変性症
6	73	♀	6 年	下肢全体↓	(-)
7	66	♂	4年10ヶ月	膝以下↓	(-)
8	79	♀	5 年	下肢全体↓	(-)
9	53	♀	4 年	D ₁₀ 以下↓ PSR(+) ASR(-)Vib 0''	(-)

表7 CDP コリン療法の効果

症 例	自 覚 症 状	他 覚 的 所 見	効 果
1	下肢の力↑しびれ→	変 化 な し	-(+)
2	筋力↑	変 化 な し	-(+)
3	冷感よくなるしびれ→	変 化 な し	-(±)
4	筋力↑しびれ↓	知覚鈍麻 D ₁₀ ~L ₁ Vib 0~2"	+(+)
5	視力改善しびれ↓筋力↑	0.05~0.1 0.04~0.1 視野拡大	++(++)
6	不変	不 変	-(-)
7	不変	不 変	-(-)
8	不変	不 変	-(-)
9	筋力↑	不 変	-(不明)

() は自覚症状に対する効果を示す

にのこすだけになり、筋力についても歩行が楽になった。以上2例は確かに有効であったが、症例1, 2, 3は自覚的に運動能力の改善を訴えたが、他覚的に分る程度でなく知覚障害には効果はなかった。他の4例は全く無効であった。使用中副作用は見られなかった。

VI. キノホルム使用とスモン発生との関係 (病院の外来調査)

目的及び方法：スモンとキノホルムの関係を究明する一つ的手段として釧路市のスモン最多発年、昭和40年と一番発生の少なかった43年について患者発生が一番多かった病院外来患者のキノホルム服用状態を調査した (表9, 10)。

結果：(1) 所謂胃腸炎患者数は昭和40年と43年の間に発生の差は見られなかった。然しキノホルム服用患者は全体の7.4%, 4.4%と明らかに43年が少なかった (表11)。

表9 昭和40年K病院外来にて発生したスモン患者

症例	年齢	性	初 診 日	キ剤投与開始	投与量 (g)	期間 (日)	総量 (g)	神経症状発現
	52	♀	39. 8.	40. 8.27	1.5~2.0	45	93.5	40. 9.17
	59	♀	39.12.	40. 1. 6	1.5~2.0	21	40.0	40. 2. 5
	61	♀	40. 2.	40. 2.10	1.0~3.0	52	108.0	40. 9. 6
	57	♀	40. 4.	40. 5.20	3.0	14	42.0	40. 6. 2
	44	♂	40. 5.	40. 5.19	1.5	90	145.0	40. 9. 6
	37	♂	40. 5.	40. 7. 9	2.0	20	40.0	40. 8. 2
	50	♀	40. 8.	40. 8.14	1.5	7	10.5	40. 8.23
	65	♀	40.11.	40.11.30	2.0	20	40.0	40.12.23

表10 性別患者数

性	男	女
胃腸炎患者数	1,030	1,011
キノホルム使用患者数	313	258
スモン患者数	2	6

表11 年度別患者数

年 度	昭和40年	昭和43年
外 来 患 者 数	7,919	6,930
胃腸炎患者数	2,040(25.7%)	1,706(24.8%)
キ剤投与患者数	562(7.4%)	303(4.4%)

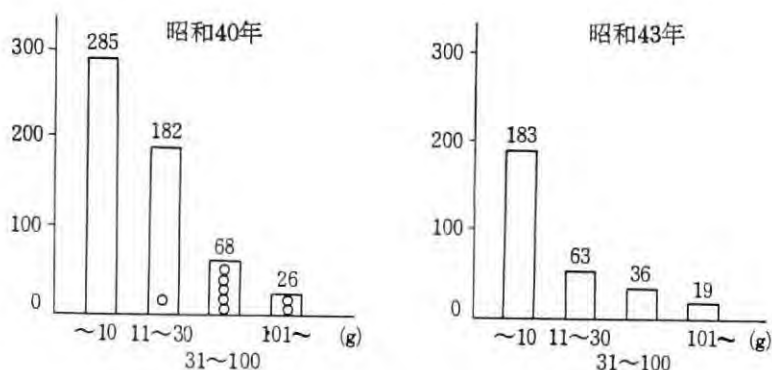


図4 キノホルム使用量別患者数

12表 キ剤使用量 (g)

年 度	昭和40年	昭和43年
エンテロヴィオフォルム	4,592(2,860)	4,031(2,531)
エ マ ホ ル ム	8,837(7,953)	3,528(3,175)
計	13,429(10,813)	7,559(5,706)
使用患者1人当りキ剤(平均)	23.9(19.2)	24.9(18.8)

() 内は原末換算

(2) キ剤の総使用量は原末に換算すると、43年は40年に比し約半量近くになっていた。

(3) 昭和43年中、K病院外来でのスモン患者発生は全くなく、昭和40年中外来で発生した患者は8名であり、すべての症例はキ剤を服用しており、第1例がエマホルムとエンテロヴィオフォルムを共に服用している以外、すべてエマホルムを服用していた(表12)。

(4) キノホルム剤使用量を患者別の一応、少量服用群、中等量服用群、大量服用群、更に非常に大量服用した群(100g以上)に分けて見た。図4の○印はスモン患者例である。40年、

43年共、同様な傾向を呈していた。併し43年には全く患者の発生はなかった。

(5) 性差

釧路に於けるスモン患者の男女比は大体2:1で女性が多い。併し所謂胃腸炎患者は大体同数であり、キ剤使用者は男性の方が多かった。

VII. キノホルム使用量とスモン重症度との関係について

キノホルム使用量とスモンの重症度の関係について前項とは別の患者について調査した。(図5)対象例は25例であり、1例は発病後の使用量がはっきりつかめないので発病後使用例から除いてある。

結果：(1) 神経症状発現前のキノホルム投与量と重症度 (図6参照)

神経症状発現前のキノホルム投与量を図にプロットして見た所、平均値は確かに重症例に服用量は多くなっているが、809g服用の1例を除くと殆んど差が見られなかった。

(2) 重症度と神経症状発現後のキノホルム投与量 (図7参照)

傾向として中等症、重症の方が軽症よりも神経発現後の服用量が多くなっている。

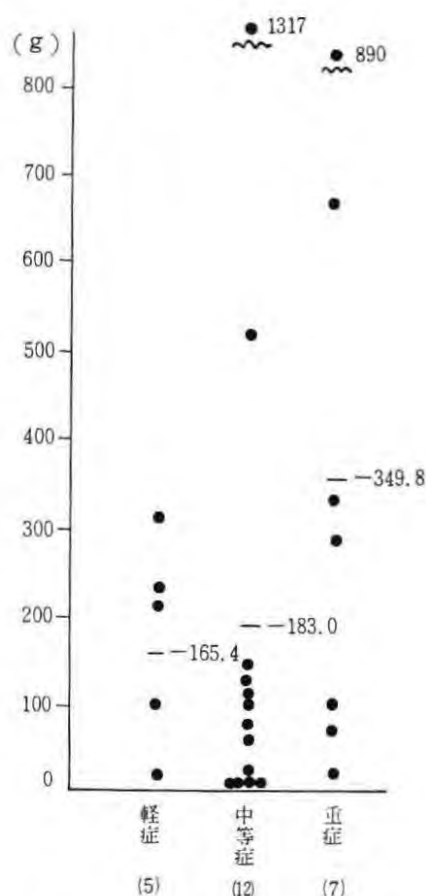


図5 重症度とキノホルム投与総量

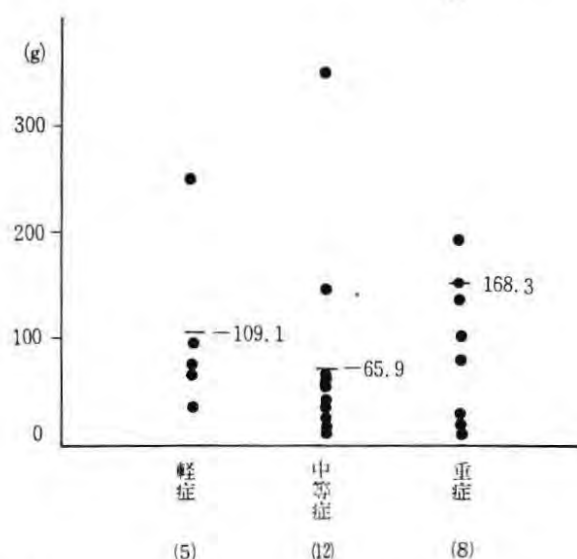


図6 重症度と神経症状発現前のキノホルム投与量

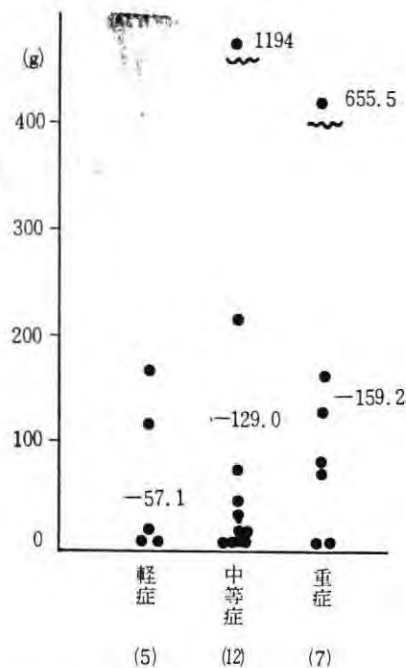


図7 重症度と神経症状発現後のキノホルム投与量

VIII. む す び

以上の結果を要約すると次の様である。

(1) スモン患者は昭和33年に1例の発生があり、段階的に増加し昭和40年をピークとして減少し、昭和43年末迄に122例の発生があった。重症例は初期に多かった。女性が2:1の割合で多く発症している。釧路地方の地域的な発症状態を見て見ると、橋南地区の最多発地域があり、その地域を遠ざかるに従い、発生が少なくなっている。院内発生は、市内の2, 3の病院で見られたが、特に釧路市立病院の発生が多かった。

(2) 前駆する腹部症状は腹痛を主訴とする群の方が、下痢を主訴とする群に比し、腹部症状の持続は短い傾向がある。腹痛を主訴とした群からは重症患者が多く出る傾向がある。併し、腹部症状の持続期間、性状等から、次いで起きてくる神経症状の軽重は全く予測出来ず、又腹部症状からスモンの発症を予測し得る様な特別な症状は全くない。

(3) 予後は重症患者即ち視神経障害を伴っている例と、他の患者とでは、明らかに異った経過をとる。視神経障害患者の予後は悪く、視神経障害を伴わない例は、年と共に軽快し、予想された程、予後は悪くなかった。

(4) 治療法について、CDP コリンを試用した所、殆んど無効例であったが、1例に明らかな視力の改善が見られ又視野も広がった。此の例と他の1例に、他の神経症状の改善が見られた。

(5) キノホルム剤の使用をK病院の外来患者について最多発年昭和40年と、非多発年昭和

43年について調査した所、全体として同様の使用傾向があったが昭和40年に此の外来から8例のスモンが発生したが、すべてキ剤を使用していた。併し昭和43年には1例の発生も見なかった。

(6) キ剤服用と重症度との関係は、神経症状発症後のキ剤の服用量が、重症、中等症、軽症との間に差が見られた。

2. 原著・綜説・其他の記録

なし

3. 学 会 発 表

- 1) シンポジウム「スモン」 釧路地方例の臨牀 昭和44年度北海道医学会 昭和44年9月27日 (北海道医学雑誌, 44:152, 1970), 伊東弓多果

4. 班会議研究発表

- 1) スモンに対する CDP コリンの治療経験 昭和45年6月29日 伊東弓多果
- 2) スモン多発年と非多発年に於けるキノホルム剤使用状況について —K病院の外来調査— 昭和45年11月13日 伊東弓多果 石井禎郎
- 3) 胃腸炎に軽度の下肢神経症状を併発し、キノホルム剤中止により軽快したと考えられる2症例 昭和45年11月13日 伊東弓多果・石井禎郎
- 4) 釧路市立病院内科外来のキノホルム使用状況について 昭和46年3月1日 伊東弓多果・石井禎郎
- 5) 釧路地方例の予後について 昭和46年3年2日 伊東弓多果・石井禎郎

1. 研 究 概 要

ビタミン B₁₂ 代謝よりみた SMON の病態生理と B₁₂ 治療

現在提唱されている SMON の病因に関する仮説には、(1) 感染説 (virus, mycoplasma 等), (2) アレルギー説, (3) ビタミン欠乏ないし代謝障害説, (4) 中毒説, (5) 細菌説などのほかに、最近提唱されたものに (6) キノホルム説も加はり、文字通り混沌としており、最終的にはまだどれが正しいか未決定である。われわれは、以上の説の中、(2) のビタミン、就中ビタミン B₁₂ (B₁₂ と略) の欠乏ないし代謝障害説の根拠から本症の病態生理とその臨床、治療を究明せんとして行った研究業績を発表してきた。それは、われわれが過去十数年間にわたり積み重ねてきた B₁₂ 代謝の研究に立脚したものであり、その研究の一つに B₁₂ 欠乏症の代表疾患である悪性貧血に屢々合併する亜急性脊髄連合硬化症 (subacute combined degeneration of the spinal cord) があり、この臨床神経障害や病理組織学的所見が、SMON のそれと極めて酷似している事実が、neurologist でもないわれわれを難解な SMON を研究対象の一つとしてとりあげさせたと言っても過言ではない。

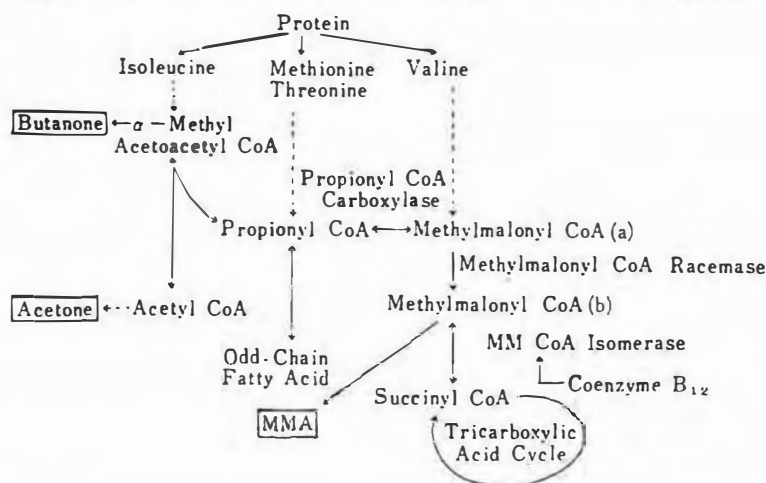
I. B₁₂ 代謝

B₁₂ 欠乏の原因としては、Castle 氏内因子欠如による B₁₂ 腸管吸収障害にもとづくものが最重要^{1,2)}で、悪性貧血はその典型であるが、之にまさるとも劣らぬ原因として、生体内における B₁₂ 代謝、利用の障害^{1,2)}にもとづくものがある。これは云いかえると、素材としての B₁₂ の吸収の障害の為に B₁₂ 欠乏をおこすものと、吸収は普通に正常に行はれるが、種々の機序による生体内 B₁₂ 代謝の障害によりおこすものがあるということで、前者においては種々の型の B₁₂ を非経口的に疫与すれば、B₁₂ 欠乏は正常化されるに対し、後者においては、生体内における B₁₂ 代謝機能に障害があるため活性型 B₁₂ の投与でなければ正常化されないという大きな差違を有するのである。

そもそも現在用いられる B₁₂ には、その構造式上、中央に位置する Co 原子の上方配位子として CN⁻, OH⁻, H₂O, CH₃⁻, deoxyadenosyl のつくものなどがあり、夫々シアノコバラミン (CN-B₁₂), ハイドロオキシコバラミン (OH-B₁₂), アクオコバラミン (H₂O-B₁₂), メチルコバラミン (CH₃-B₁₂) および補酵素型 B₁₂ (DBCC) と呼ばれている。このうち、活性型 B₁₂ とは CH₃-B₁₂, DBCC を指し、その他の B₁₂ は、現在は天然には存在しないとされている CN-B₁₂ を含め、すべて生体に利用される前に生体内において活性化される事が明らかにされ

ている。われわれのいう狭義の B_{12} 代謝とは正にこの活性化の機能を意味しており、之が障害されると、悪性貧血の様に顕性のものではないが、潜在性の B_{12} 欠乏をおこしてくることは後述の尿中メチルマロン酸排泄増加より診断しうる¹⁻⁵。すなわち、 B_{12} が関与する生体内反応としては、プロピオン酸代謝の中間代謝産物であるメチルマロニル CoA のサクシニル CoA

表1 メチルマロニル CoA の前駆物質と尿中メチルマロン酸排泄



Urinary MMA Excretions in Liver Diseases after Oral Dose of 10 g L-Valine

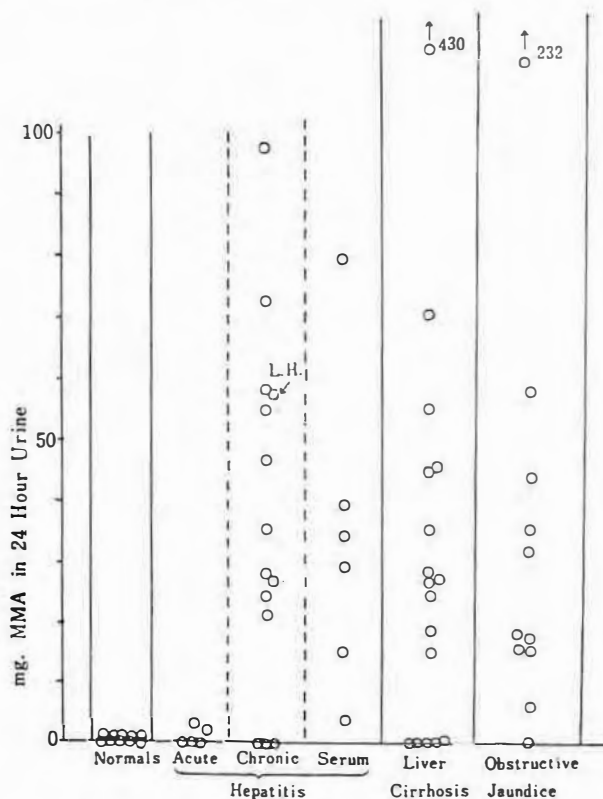


図1 肝疾患における尿中メチルマロン酸排泄

への異性化における DBCC の関与が、人間など高等動物における唯一のものとされており、若し、DBCC の欠如（吸収障害の為であろうが、 B_{12} 代謝の障害の為であろうが）すると、この異性化反応が円滑に行はれず、体内に蓄積したメチルマロン酸（MMA）が尿中に異常に大量に排泄されてくる。（正常では極微量かあるいは方法によっては殆んど排泄をみない）〔表

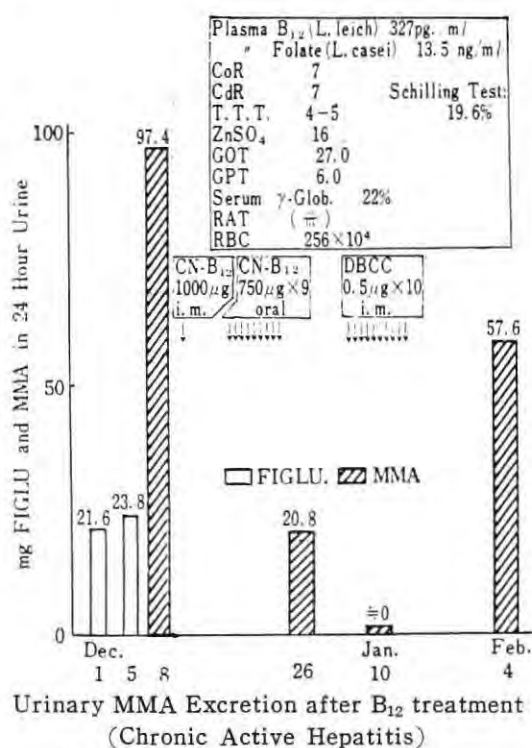


図2 肝炎例における B_{12} 治療と尿中 MMA 排泄

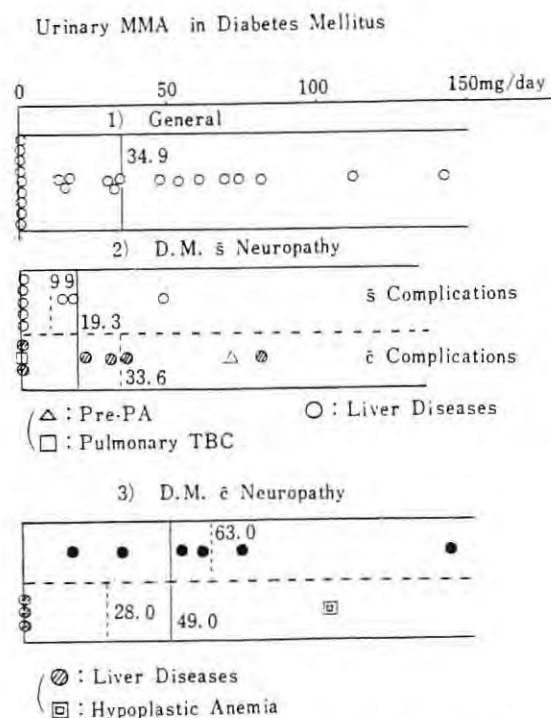


図3 糖尿病と尿中メチルマロン酸排泄

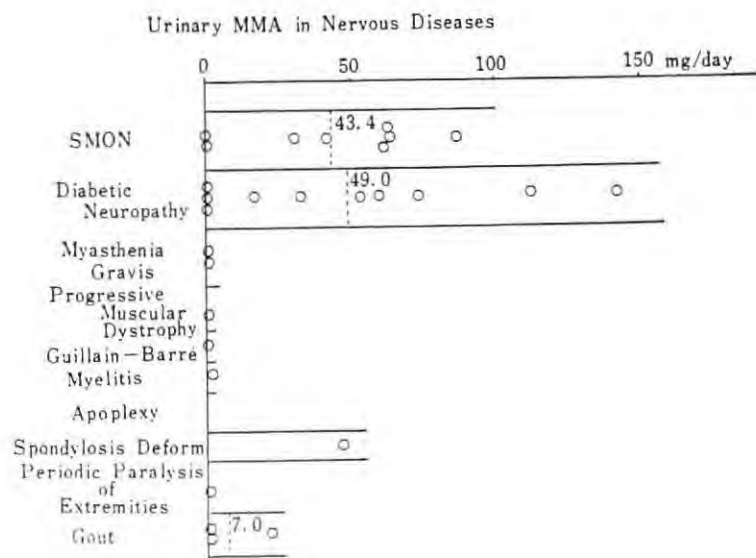


図4 神経疾患における尿中メチルマロン酸排泄

1). 例えば、急性慢性肝炎、肝硬変症などの肝疾患（因みに肝臓は B_{12} の代謝貯蔵の主要臓器である）〔図 1, 2〕や代謝疾患の代表である糖尿病などで尿中 MMA 排泄増加をみるものが多く、後者では殊に神経障害を伴う場合がより大量の排泄を示し〔図 3〕、これら疾患における B_{12} 代謝の障害と潜在性 B_{12} 欠乏の存在を示唆するものである。殊に糖尿病性神経障害において尿中 MMA 排泄量が増加する事実は、他の神経疾患における同様の尿中 MMA 測定を行うきっかけを与え、一部の神経疾患に同様の B_{12} 代謝障害にもとづく潜在性 B_{12} 欠乏の存在を推定せしめた〔図 4〕。然しこれらの疾患においては、 B_{12} 吸収は正常、血中及び髄液中 B_{12} 濃度（いずれも CN- B_{12} として測定）も正常であり、また骨髓にも巨赤芽球 (megalo-loblast) の出現を認めない。

II. SMON における B_{12} 代謝

以上の知見にもとづき、SMON においても尿中 MMA 排泄を測定し、 B_{12} 代謝障害の存否を追及し、SMON における病態生理の一端を明らかにせんと試みた。この際、メチルマロニ

表 2 SMON における尿中メチルマロン酸排泄量

Case No.	Urinary MMA (mg/day)	
	before B_{12} * Therapy	after B_{12} * Therapy
1	30.6	
2	0	
3	174.0	57.4, 20.7, 0
4	87.6	0
5	63.7	0, 18.1, 38.9, 0
6	61.6	
7	41.6	
8	15.9	
9	18.3	0
10	0	
11	30.8	trace
12	71.7	0
13	64.9	0
14	55.0	
15	trace	
16	58.0	
17	trace	
18	0	
19	244.9	
20	196.4	
21	93.7	
22	58.8	
23	31.2	

*DBCC or CH_3-B_{12}

ル CoA のより直接的な前駆物質である l-valine 10 g を経口投与後の24時間尿につき、薄層クロマト法により測定した^{1-3),5)}。その結果、被検23症例中18例に明らかな尿中 MMA の排泄増加と、他の2例に微量の増加を認め、SMON における B₁₂ 代謝障害は可成り高率に認められること更に、後述の B₁₂ 治療を中心とした臨床治療により、これら症例での排泄増加が正常化し、臨床神経症状の軽快とよく平行することをも観察した〔表2〕。この事実は、たとえ根本的一元的原因ではないにしても、B₁₂ 代謝の障害が SMON の神経障害のより直接的ないし primary な原因の主要なものであることを推定せしめ極めて興味深いものがある。然し SMON においても、B₁₂ 吸収、血中髄液中 B₁₂ 濃度は正常で、骨髓の巨赤芽球症も認められない事実があり、今後の研究課題の一つであると考へる。

III. SMON の B₁₂ 治療

従来 SMON に対して行はれた B₁₂ 治療は、その殆んどが無効であると報告されている。しかし上述のごとく SMON において B₁₂ 代謝障害の存在が強く示唆される以上、従来の B₁₂ 治療に用いられた B₁₂ が CN-B₁₂ や OH-B₁₂ を中心としたものであることと考え併せると、諸報告のように奏効しないことは容易に首肯できる。そこでわれわれは、活性型 B₁₂ である DBCC と CH₃-B₁₂ を中心とし、CN-B₁₂, OH-B₁₂ 治療をも対照として行いつつ、B₁₂ 治療法を追及し、その成果を報告した。

(i) DBCC の筋注ならびに髄腔内注入療法

すべての患者に、CN-B₁₂, OH-B₁₂ 筋注および経口療法を行い、無効であることを確認した上で、DBCC を1回 500 1000 μ g, 隔日に筋注したが、対照の CN-B₁₂, OH-B₁₂ 同様殆んどみるべき効果を認めなかった。DBCC が活性型であるにも拘らず、奏効しなかった理由は不明で、今後の究明を要するが、一つの大きな可能性として、より大きい分子量を有する DBCC の脳への移行が、脳血管障壁 Blood-Brain Barrier によりブロックされることが考へられる。そこでこの障壁を越えたと仮定させる model として、DBCC 500~1000 μ g を第3ないし第4腰椎腔内に注入する“DBCC 髄腔内注入療法”を試みた。すなわち、患者を側臥位にさせ、腰椎穿刺の要領にて、脊髄液 2 cc を採取したのち、あらかじめ 2 cc の生理的食塩水に溶解した 500~1000 μ g の DBCC (曝光すると DBCC は CH-B₁₂ に変化するので遮光下で)を、pumping することなく髄腔内に注入した。その結果、2症例において予期以上に劇的に(1例は注入後3時間半で、他の1例は約5~7日で)著明な異常知覚、知覚障害の上界の下降とその軽快ないし消失を認め、同時に二例共それまでは起立も歩行も完全に不可能であったのに、注入後可能となった。その後は、次にのべる CH₃-B₁₂ 500 μ g 筋注により経過は順調で再燃をみずにすんでいる〔図5, 6〕。この DBCC の髄腔内注入療法の著明な奏効の機序は明らかではないが、今後究明される必要のあるのは言を俟たぬとしても、一度は試みる療法と考へる。一般に髄腔内注入療法は、その結果、蜘蛛膜癒着や薬物の刺戟作用、あるいは感

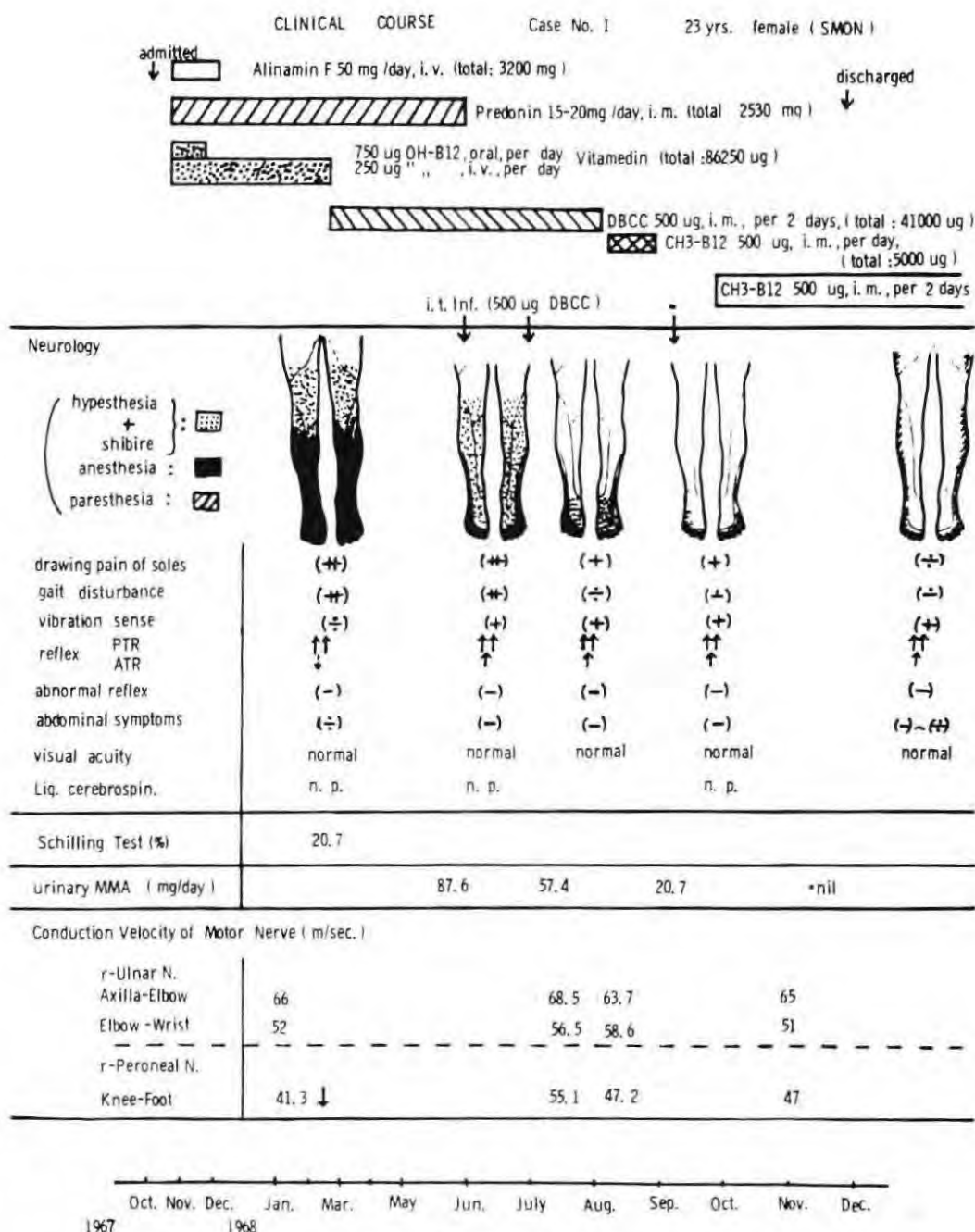


図5 DBCC の髄腔内注入療法

染などを結果するという意見もあり、頻回に行うことは推奨出来ないかもしれないが、われわれは経験から1症例で1カ月～2カ月の間隔で3回も行えば、大体社会復帰出来る事実と上述のように、CH₃-B₁₂ 筋注で再燃をふせぎうる事実より、今後症例を重ねる必要のあるのは論を俟たぬとしても、現実にこれといった治療法のないSMON患者の治療法の一つとして試みたいと考える。因みに、神経障害の治療の一つにステロイドの髄腔内注入療法のあることも周知の事実で、この際しばしば問題とされる痙攣発作も preservative (主に phenol や butyl

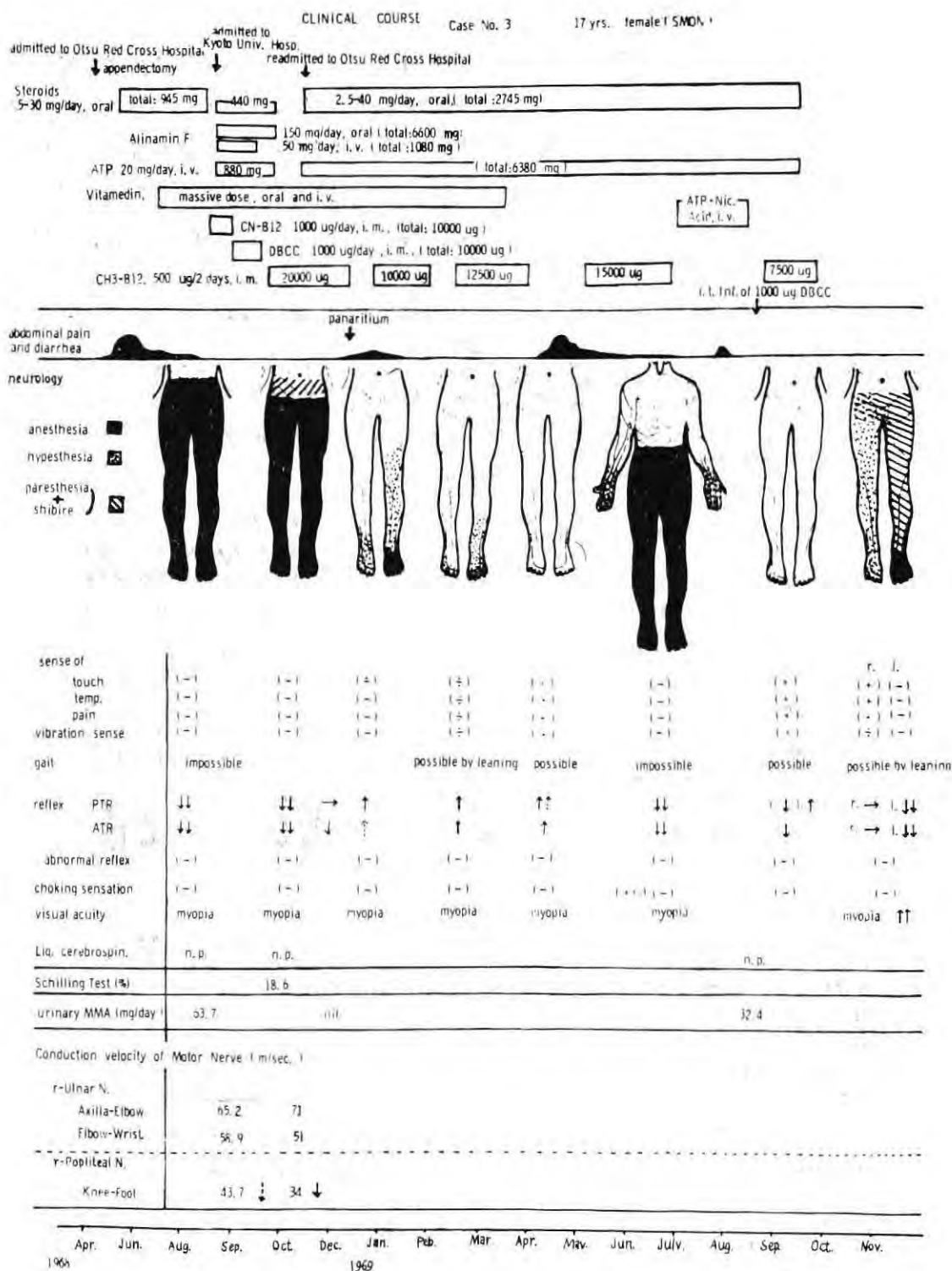


図6 DBCCの髄腔内注入療法

alcohol など) が原因であるとの報告⁶⁾もあるが、DBCCは生理的食塩水で溶解するので、少い症例経験ではあるが、かかる痙攣発作も認めたことはない。

(ii) $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ の筋注療法

今一つの活性型 B_{12} である $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は1回 $500\text{ }\mu\text{g}$ を隔日に筋注した。1例は約37回の筋注で、それ以前まで不能であった起立歩行が可能となり、異常知覚を伴う知覚障害も軽快するとともに上界も下降した〔図7〕。その後の経過も順調で、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ の筋注療法を継続することにより社会復帰し、現在ではピンポンを楽しむ程度までになった。この症例では終始ステロイドは投与せず、また (i) の2例と同様 CN-B_{12} , OH-B_{12} および DBCC の筋注、経口投与

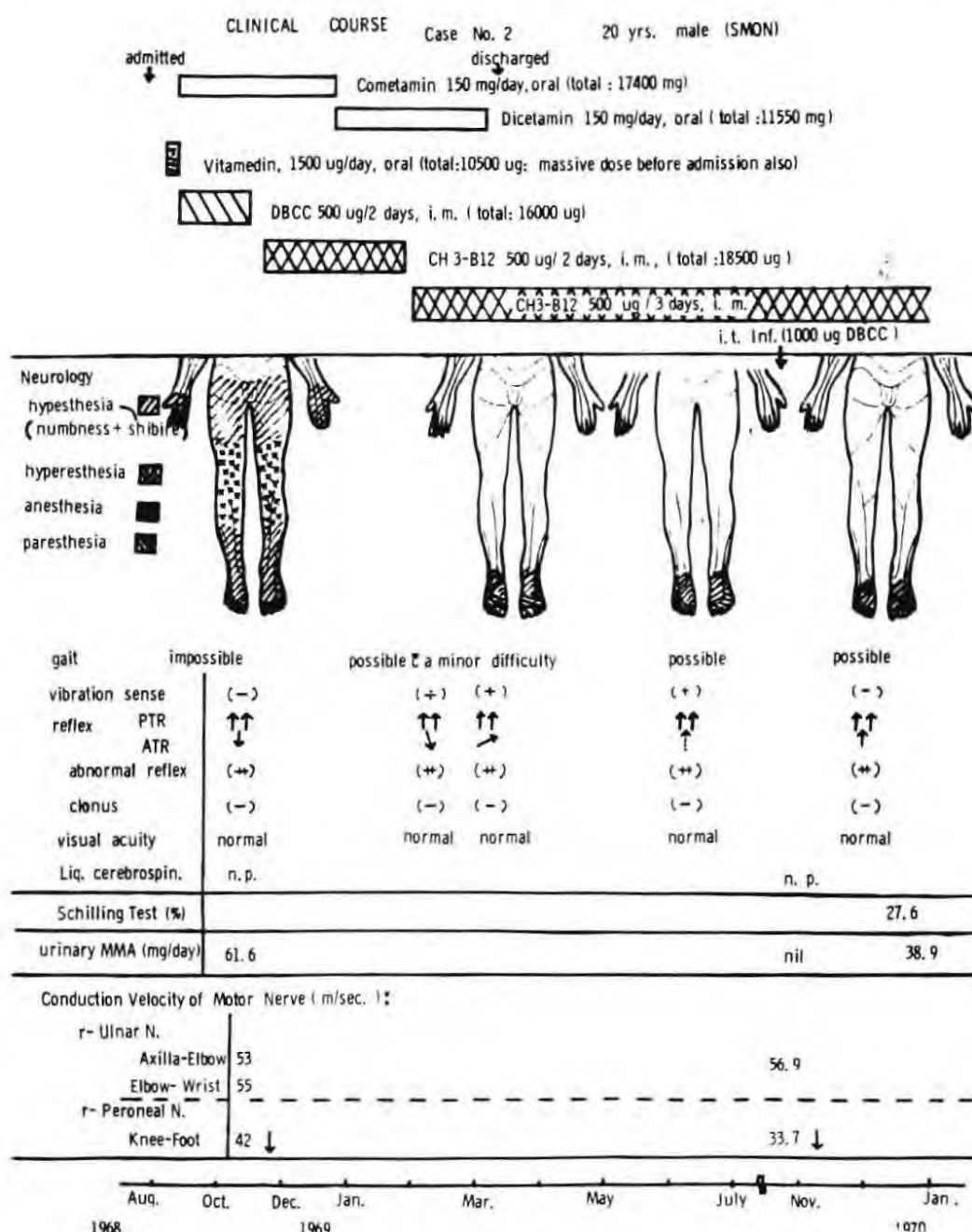


図7 SMON の $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ 筋注療法

療法もいずれも無効であった。しかし、同じく活性型と目される DBCC 治療が奏効せず、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ のみが奏効する機序は不明で今後の解明をまっている。 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ 筋注は、併し、DBCC の髄腔内注入より手技において簡単であり、継続筋注により、経過の途中に時に腹部症状（下痢、腹痛）を来すことがあっても、神経症状の再燃悪化を来さない利点を有する印象を強くする。

以上の事柄は、昭和44年4月以降昭和45年12月までにスモン調査研究協議会において、報告してきた成績を纏めたものであるが、最後に B_{12} 代謝を中心としての SMON の病態生理ないし病因についての私見をのべ、本報告を終る。すなわち、

(a) SMON の発症には、幾多の段階と幾多の要因のからみあいが必要とし、大別すると、個体側の要因と個体外の要因に分けられよう。

(b) 個体外の要因としては、virus, mycoplasma, chionoform, 中毒物質、農薬、洗剤などの関与が考えられないこともないが、いずれも発症（神経障害の）の trigger として作用するもので、次のべるような個体側の要因なしには、問題の神経障害は発症しない、言い換えれば、個体外の要因は決して primary causative factor とはなり得ないであろうと考える。

(c) 個体側の要因—これが非常に重要な鍵をにぎると考えられる—としては、腹部臓器の諸疾患とその外科的侵襲、ことに消化管、なかんづく腸疾患とその手術、例えば、盲腸摘出術、胃摘出術、潰瘍性大腸炎に対する手術などのほか肝、腎疾患などの内科的疾患のほか、加齢に伴う諸変化などを考慮すべきで、これらが SMON 発症の一種の前駆状態となり、上述の個体外の要因が加はり始めて発症すると考える。

更に B_{12} 代謝の立場より考えると、個体側の要因の存在の上に個体外の要因が作用し、複雑な過程を経て、 B_{12} 代謝が障害される状況が招来される結果、神経障害が発症する、すなわち SMON の神経障害の発症における B_{12} 代謝障害のウェイトは可成り大きいとするのが、SMON の病因としての B_{12} 代謝障害説の根拠となるのではないかと推定される。

文 献

- 1) 右京成夫, 脇坂行一: ビタミン B_{12} 欠乏の病態生理, 代謝, 5: 8, 535~546, 1968
- 2) 右京成夫, 脇坂行一: 肝疾患におけるビタミン代謝異常, ビタミン B_{12} を中心に, 総合臨床, 17: 9, 1749~1758, 1968
- 3) 右京成夫, 外林秀紀: 肝疾患とビタミン B_{12} 葉酸代謝, 日本消化器病学会雑誌, 65: 1153, 1968
- 4) 右京成夫: ビタミン B_{12} 療法 (スモン特集), 薬物療法, 3: 8, 1331, 1970
- 5) 右京成夫, 近藤誠隆, 脇坂行一: l-valine 経口負荷による尿中メチルマロン酸測定, 日本臨床, 28: 12, 2801~2808, 1970
- 6) Irdirim, I. M.L. Furcolow, and H.M. Vandiviere: A possible explanation of posttreatment convulsions associated with intrathecal corticosteroids, Neurol., 20: 6, 622~625, 1970

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) ビタミン B₁₂ 療法 (スモン特集) 薬物療法, 3 : 1331, 1970 右京成夫
- 2) l-valine 経口負荷による尿中メチルマロン酸排泄測定 日本臨牀, 28 : 187, 1970 右京成夫, 近藤誠隆 及び 脇坂行一

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症, 主に京都地方における疫学, 臨床神経学的考察 第11回日本神経学会総会, 昭和45年4月7日 (臨床神経学, 11 : 30, 1971), 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫, 右京成夫

4. 班会議研究発表

- 1) 尿中メチルマロン酸排泄よりみた各種神経疾患 (含糖尿病性神経症) におけるビタミン B₁₂ 代謝 昭和44年10月11日 右京成夫
- 2) SMON の B₁₂ 治療 (補酵素型 B₁₂ の髄腔内注入とメチル型 B₁₂ 筋注により著効を呈した3症例) 昭和45年2月14日 右京成夫
- 3) ビタミン B₁₂ 欠乏の二大型と SMON における尿中メチルマロン酸排泄の意義 (ビタミン代謝と SMON) 昭和45年6月29日 右京成夫
- 4) 京都府下, 美山京北地区屈出 SMON 患者における尿中メチルマロン酸排泄 昭和45年11月13日 右京成夫
- 5) キノホルムを長期間に大量に内服したが SMON を否定された myelopathy の一例 昭和45年11月13日 右京成夫
- 6) 京都府下M地区, K地区における SMON の疫学のおよび臨床的研究 昭和46年3月1日 右京成夫, 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久

1. 研 究 概 要

SMON 研 究 の 動 向

岡山大学神経精神医学教室で行なった SMON に関する研究は ① SMON 患者の予後に関するものと ② 犬を用いたキノホルムの慢性中毒実験に大別することが出来る。これらの研究成績は次の順序で報告される。

I. SMON 患者の予後

1. SMON 患者の受療並びに就業状況
2. 症状の重篤度とそれに関係する要因
 - a. ADL 評価
 - b. 神経症状の重篤度と経過
 - c. 再燃について
 - d. 神経症状の重篤度と年齢並びに腹部症状
 - e. 死亡の時期と死因

II. キノホルム経口投与によるイヌの慢性中毒実験

1. 慢性中毒犬の作製
2. 慢性中毒犬の病理組織所見

I. SMON 患 者 の 予 後

1. SMON 患者の受療並びに就業状況

昭和44年10月末現在で岡山県衛生部がまとめた SMON 患者リストは男子205名、女子458名で計 663 名が登録されている。この患者全員にアンケート用紙を郵送したところ 462 名から解答を得た。その中で昭和44年末現在の受療及び就業状況は表 1 に示した。患者の84%はいずれかの医療機関に属し、40%は入院加療中であつた。就業状況は就業可能なものが44%、全く

表 1 受療並びに就業状況

受 療 状 況			就 業 状 況		
入 院	外来通院	家 庭	全く不能	一部可能	可 能
185名 (40.0%)	205名 (44.1%)	73名 (15.8%)	125名 (27.1%)	134名 (29.0%)	203名 (43.9%)

就業不能のものが27%を占めている。

2. SMON 患者の症状重篤度とそれに関連する要因

上記患者リストの中，昭和45年1月に調査医師の直接面接・診察が可能であった221名（男56名，女165名）に就いて以下の調査結果を得た。

a. ADL (Activity of Daily Living) 評価. 表2に示すごとく自力では全く生活不能のもの14.7%，大部分を他人の介助に依存して生活しているもの10.1%で，この両者を合わせると他人の介助なくしては日常生活不能なものが全患者の約1/4に当たることがわかる。

表2 ADL 評価

Grade	- 3	- 2	- 1	0
地 域				
湯 原	11 (19.0)	10 (17.2)	8 (13.7)	29 (50.0)
井 原	15 (17.4)	7 (8.1)	11 (12.8)	53 (61.6)
そ の 他	6 (8.2)	5 (6.8)	23 (31.5)	39 (53.4)
全 域	32 (14.7)	22 (10.1)	42 (19.8)	121 (55.8)

Grade

- 3 : 自分の日常生活のことが全く出来ずすべて他人の介助が必要

- 2 : わずかに自力で出来るものもあるが大部分は他人の介助に頼る

- 1 : 1部を除いて自力で日常生活出来る

0 : 日常生活に支障なし

() : 全患者に対して占める割合%

b. 神経症状の重篤度と経過. 神経症状の重篤度を評価する目的で，神経障害を運動障害，感覚障害および眼症状の3種にわけ，それぞれを表3に示した基準に従って重篤度を2度，1度および0度の3段階に分けた。他方発病からの経過を図1のごとく6通りに大別した。1～3型は1峯性で，すでに症状が安定した群であり，5型は症状の動揺が著しく未だ安定せず，6型は明らかな再燃をみた群である。表4は上記経過を1から6までの数字で表わし，最上段にはそれぞれの型の経過をとった患者の実数と全患者に対する比率を%で示した。横軸には神経症状の重症度を運動障害の重篤度を基準にして重症なものから軽症なものへと並べてあり，最右列にはそれぞれの重症

表3 重症度 評価

運 動 障 害 (M)		感 覚 障 害 (S)		眼 症 状 (V)	
2	起 立 不 能 ↓ 杖 で 歩 行	2	感覚異常の上界 が大腿より上に 及ぶ	2	失 明 → 新 聞 が 読 め な い 乳 頭 萎 縮 明 ら か
1	歩行困難を訴え るも介助不要	1	感覚異常が下腿 以下に局限して いる	1	視力低下訴える も新聞は読める 乳頭外側蒼白化
0	歩行困難なし	0	感覚異常なし	0	眼 症 状 な し

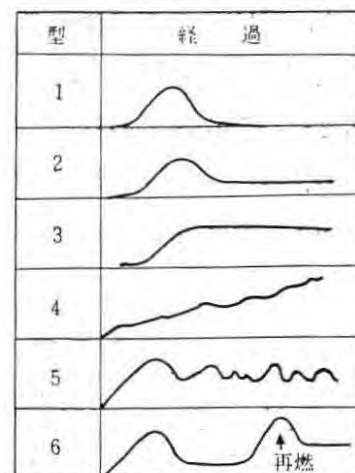


図1 経過の分類型

表4 重症度の経過

M	S	V	38 (18.0%)	61 (29.0)	34 (16.2)	10 (4.8)	22 (10.5)	45 (21.4)	
2 2	2 1	2 2		×	×	×	×	×	44 (20.8%)
2 2	2 1	1 1			×		×	×	9 (4.2)
2 2	2 1	0 0		×	×	×	×	×	23 (10.8)
1 1	2 1	2 2				×		×	7 (3.3)
1 1	2 1	1 1		×	×		×	×	14 (6.6)
1 1 1	2 1 0	0 0 0		×	×	×	×	×	48 (22.6)
0 0	2 2	1 0		×	×				9 (4.2)
0	1	0	×	×	×		×		36 (17.0)
0	0	0	×	×				×	22 (10.3)
経過の型			1	2	3	4	5	6	

度を示した患者の実数と全患者に対する比率が%で示されている。×印は患者の数を示している。

神経症状は症状不安定群（5）や再燃群（6）で重篤例が多く、軽症例は（1）や（2）の1峯性の経過をとるものが多い。全患者の21%が再燃を経験しており、症状不安定群も含めると30%以上で、SMONの臨床上的の特徴として再燃を挙げることが出来る。いずれにせよ表4は神経症状の重篤度と臨床経過、とくに再燃の有無、との間に密接な関連があることが示唆される。

c. 再燃について。1患者が経験した再燃の頻度は1回から6回で、平均1.8回である。男女の比率は1:2.7で非再燃群の1:3.6に較らべて相対的に男女差が減少している。再燃と年齢の関係は図2に示すごとく、非再燃群は40才代に1つのピークがあるのに対して、再燃群では30才代と50才代の2つのピークがある。

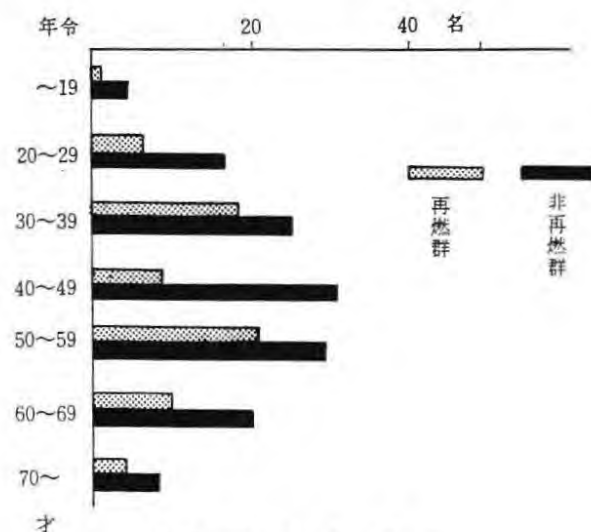


図2 再燃と年齢

再燃が発病後、または前回の再燃後何ヶ月の間歇期の後に起っているかを検討したのが図3である。再燃は1年または1年半以内に起り、多くは2～3ヶ月の間歇期の後に、平均すれば6ヶ月後に再燃は起っている。

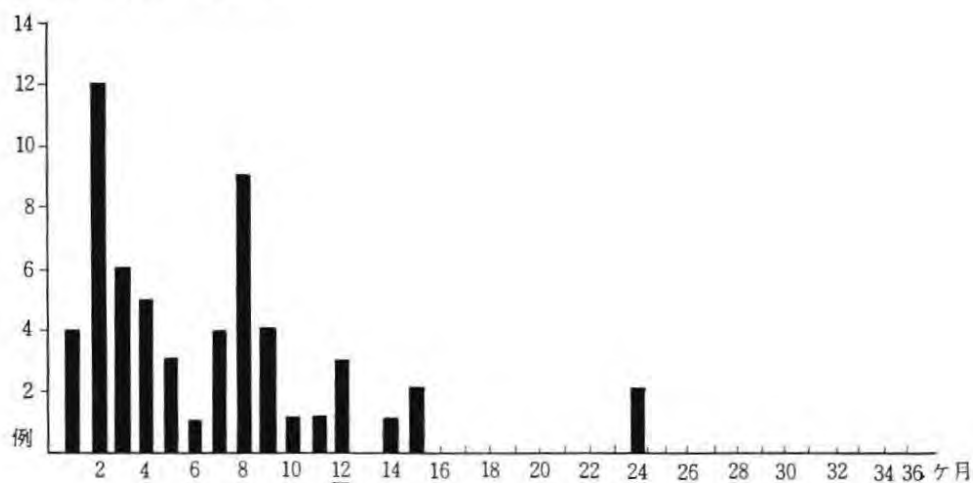


図3 再燃時期

再燃と季節の関係は図4に示すごとく、7～10月の夏から秋にかけて再燃が多い傾向がみられる。

再燃と腹部症状の関係は、再燃を経験した70例中39例(56%)に腹部症状が認められ、非再燃群では142例中51例(36%)に腹部症状が認められた。再燃と神経症状の重篤度との関係は先に述べたが、さらに詳細に分析すれば、表5に示すごとく、運動障害と眼症状の重篤なものに再燃を経験した者の比率が高い。

再燃の誘因として患者が訴えたものは、食事に関係したもの4例、過労4例、腰椎穿刺3例、直腸鏡検査および予防接種が各1例である。

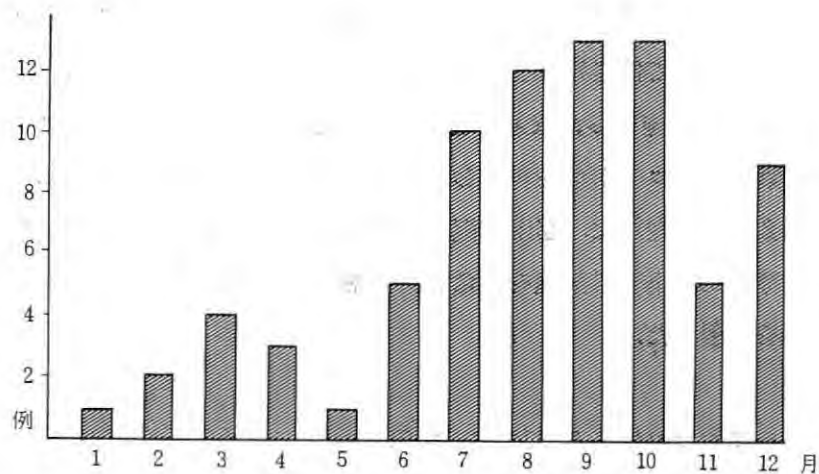


図4 再燃と季節

表5 再燃と神経症状の重篤度

重 篤 度	運 動 障 害	感 覚 異 常	眼 症 状
2	72.3%	52.2%	73.1%
1	14.0%	18.2%	23.1%
0	2.9%	4.2%	1.6%

(各々の重篤度を示した患者総数に対する再燃例の割合(%))

d. 神経症状の重篤度と年齢並びに腹部症状。調査時の腹部症状の有無や発病年齢と神経症状の重篤度との間には一定の傾向は認められなかった。

e. 死亡の時期と死因。調査時に52名の死亡例が確認された。その中 SMON と直接関係のない疾患や事故による死亡例を除き、45例について死亡時期を検討した。45例中40例は発病後1年以内に死亡しており、3ヶ月以内が49%を占め、平均6ヶ月で死亡している。死因は球麻痺症状によるものが最も多く29例で、とくに発病後数ヶ月以内の死亡例の大多数は球麻痺で死亡している。そのほか急性循環不全3例、腸穿孔や二次感染によるものが各1例で、その他は不明であった。

II. キノホルム経口投与によるイヌの慢性中毒実験

1. 慢性中毒犬の作製

いわゆる SMON の病因としてキノホルム中毒説が注目されているが、それを裏付けるため、われわれはキノホルムを成犬に経口投与し、慢性中毒犬に SMON とほぼ同一の神経症状を観察した。

実験方法

成犬11頭を以下の3群に分けた。第1群：キノホルム 50~125 mg/kg/day を最初より一

定量または漸増的に連続経口投与したもの5頭。第2群：前記投与に加えて、キノホルムの腸管からの吸収促進を意図して便秘処置を合併したもの3頭。便秘処置としてはブスコパン皮下注 40 mg/day を10～14日施行し、収斂剤として次硝酸ビスマス2.0，タンナルビン2.0 経口投与を持続した。第3群：コントロールとして前記の便秘処置のみを行なったもの1頭，まったく無処置のもの2頭を用意した。臨床的観察は毎日数百mの歩行後，階段の昇降を負荷し麻痺，失調の確認に努めた。全例に剖検を行ない，内臓および神経系を切り出し，パラフィン包埋および凍結切片を作製した。

実験成績

全例の臨床経過を要約すれば表6の如くである。

表6 臨床経過

〔第1群〕キノホルム単独経口投与群

犬 No.	性別	体重(kg)	キノホルム投与量 (mg/kg/day)	臨床経過
1	♂	25	72×2日	2日投薬後，唾液流出， 3日目痙攣→死亡
2	♂	13	125×1.5日	1.5日投薬後，唾液流出， →痙攣重積→5日目死亡
3	♂	16	112×28日	2週後，食欲低下，眼瞼皮膚炎， 28日目後肢脱力，29日目事故死
4	♂	10	72×12日→117×37日	初期に嘔吐，吃逆，26日目後肢 脱力→増悪，50日目病死
5	♀	10	72×12日→117×62日	54日目に出産，75日目後肢の脱 力，翌日病死

〔第2群〕キノホルム経口投与＋宿便処置群

6	♂	11	82×1日→98×1日	2日目の夜死亡， 舌に咬傷あり
7	♂	14	65×1日→77×10日→ 97×2日→128×9日	21日目に後肢の脱力， 23日目に屠殺剖検
8	♀	16	56×1日→68×10日→ 84×2日→112×64日	20日目に後肢脱力， 78日目に屠殺剖検

〔第3群〕コントロール群

9	♂	11	宿便処置のみ	症状なし
10	♂	12	無処置	〃
11	♂	14	〃	〃

すなわちキノホルム投与8頭中の3頭 (No. 1, 2, 6) が1～2日の投薬で痙攣を主とする急性中毒症状で死亡した。

残りの5頭が慢性中毒又はそれを疑わせる症状を呈したが、第1群のNo. 3は発症の翌日に事故死、No. 4は発症の24日後に病死し、死因は腸重積症と間質性腎炎のためと思われる。No. 5は発症の翌日に病死し、剖検で巨大結腸症が発見された。第2群の慢性中毒症状を呈した2頭(No. 7, 8)はそれぞれ発症後2日目、58日目に屠殺剖検した。

慢性中毒発症までの日数はNo. 5を除けば20日から28日で、No. 5も出産まで無症状であったものが出産後は21日で発症しており、この点、興味深い。

発症時の1日当たりキノホルム投与量は112~128 mg/kgで、発症までの総投与量はNo. 5の8118 mg/kgを除けば1688~3136 mg/kgである。

次に典型的な症状を呈したのち58日間の長期観察を行なった例(No. 8)について臨床経過を詳述する。

メス犬、体重16 kg。表6の如くキノホルム経口投与に便秘処置を併用後20日目に後肢の軽い脱力に気付いた。当初は長距離の歩行および階段の昇降後に始めて後肢がよろけていたものが、のちには僅かの運動負荷後にも腰部の横揺れがひどく、後肢がふらつき、すぐ座り込み、走らせると後肢を揃えて兎の如くはねるが、その際も腰の横揺れのため一直線に走ることには困難だった。これらの症状は休息後はかなり回復し、投薬を続けてもそれ以上は増悪せず、全身状態、食欲などはすこぶる良好であった。視力、痛覚は正常の如くで眼底所見にも異常を認めなかったが腱反射は後肢が前肢に比し軽く亢進していた。発症後58日目に屠殺剖検し、後述の如く脊髄後索に著明な病変を認めた。

2. 慢性中毒犬の病理組織所見

慢性中毒又はそれを疑わせた5頭の病理変化を表に7要約する。

表7 病 理 所 見

a. 慢性中毒例(後索に病変のあるもの)

犬 No.	病 理 所 見
4	頸髄上部で Goll 束の軸索変性、軽度グリア増殖、仙髄灰白質の神経細胞の変性、脱落、後根の軸索の変性、小腸に腸重積2ヶ所、間質性腎炎著明。
7	頸髄上部で Goll 束の軸索変性、軽度グリア増殖、大脳脊髄灰白質の神経細胞の変性、脊髄根および末梢神経の軸索変性、視神経の変性も疑われる。
8	延髄下部、頸髄、胸髄上部で Goll 束の脱髄、軸索の変性と消失、軽度のグリア増殖、肝の非特異的炎症。

b. 慢性中毒例(後索に病変のないもの)

3	頭頂葉皮質および皮質下の小壊死巣、脊髄神経節の神経細胞の萎縮と外套細胞の増加、著明な間質性腎炎、肝の軽度浸潤巣。
5	小脳歯状核の神経細胞変性と少数のグリア結節、三叉神経核、脊髄灰白質の神経細胞の萎縮、脱落、後根、坐骨神経の軽度脱髄と軸索の変性、視神経の間質の増加、巨大結腸症、軽度の肝および腎盂の炎症像。

脊髄後索に病変のない2頭 (No. 3, 5) はいずれも発症の翌日死亡しており、臨床所見も非定型であった。

脊髄後索に病変のあるもののうち、発症後早期に屠殺した No. 7 は頸髄 Goll 束の軸索の変性、消失にとどまり、長期観察犬 (No. 8) では延髄下部から胸髄にいたる Goll 束の髄鞘の淡明化と軸索の変性、脱髄、軽度の Gliose がみられ、同様の所見の軽いものが下部腰髄の錐体路にもみられた。No. 4 の犬は観察日数も病理変化の強さも上記2犬の中間に位置する。従って脊髄後索のはっきりした病変を得るには慢性中毒発症後も長期間の投薬を続行する必要があると思われる。

脊髄長索路以外でも表7のごとく、脊髄神経節、神経根、末梢神経、視神経および大脳、小脳、脊髄などの灰白質の神経細胞にも軽度の変化が認められた。

以下に典型例 (No. 8) の病理所見を詳述する。内臓では肝に円形細胞浸潤、星状細胞増殖から成る小病巣があり、犬の非特異的な感染巣と思われる。脾、膵、腎、副腎、腸管などには著変を認めない。神経系では大脳、小脳、中脳、橋に著変なく、視神経を含めて脳神経にも異常を認めない。延髄の下オリーブ核にも変化がないが延髄下部で Goll 核の神経細胞はかなりの萎縮像を呈し、Goll 束では限局的に軸索の変性、脱落、髄鞘の膨化と淡明化および軽度のグリヤ増殖を認める。脊髄では頸髄上部から胸髄にかけて Goll 束に同様の変化があるが下位になる程、その拡がりや強度を減じる。腰髄下部では錐体路にも軸索の腫大、消失を疑わせる所見もあったが脊髄灰白質には特異的な変化はない。脊髄根および坐骨神経には軸索の膨化、断裂はあるが脱髄はなく知覚神経の遠位部にはときほぐし線維法で髄鞘にも変化がみられた。脊髄神経節、筋肉には著変をみない。

動物実験の総括

① キノホルム経口投与犬8頭中の3頭に急性中毒死、5頭に慢性中毒またはそれを疑わせる症状を観察した。

② 慢性中毒発症までの日数は1例の妊娠犬を除けば20～28日で、発症時の1日あたりキノホルム投与量は 112～128 mg/kg、発症までの総投与量は 1688～3136 mg/kg とほぼ一定であった。

③ 慢性中毒又はそれを疑わせる5頭のうち、3頭に脊髄 Goll 束の軸索の変性を認めた。長期観察犬 (No. 8) では Goll 束の髄鞘の淡明化も伴った。脊髄病変は慢性中毒発症後も長期間投薬を続けることにより重篤となるように思える。

④ 便秘処置合併例 (No. 8) に典型的慢性中毒症状を認めたのでその臨床一病理所見を詳述した。それは人の SMON とほぼ同一である。

ま と め

現在岡山県に登録されている SMON 患者はわれわれの調査時より更に増えて750名を超え

ると聞いている。この度の調査で明らかにしたごとく、患者の1/4は日常生活において他人の介助を要し、患者の半数は就業に支障を来たしている。この事実は原因は何んであれ、SMON患者の社会的救済が強く望まれる。また実際の臨床において、神経症状の重篤度と再燃が密接な関連を持つことが明らかになったことは、患者を重篤な神経障害に陥入ることから防ぐためには再燃を予防し、屯挫せしめることが必要である。

SMONの原因についての臨床面のデータは今回の報告では述べなかったが、岡山県下では昭和45年9月キノホルム中止以後新しい患者の発生はほとんどなく、われわれが45年末に行ったキノホルム中止1年後の患者の神経症状の推移に関する調査でも症状は改善への傾向がみられ、少くとも悪化の傾向はみられなかったことからSMONの原因としてキノホルムが重要な役割を演じているとの印象を深めている。さらにこれを支持する所見として、今回報告した犬を用いた慢性キノホルム中毒実験の成績がある。キノホルム慢性経口投与により臨床的にも、病理組織学的にもSMON類似のMyeloneuropathyを作り得たと考えている。

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) SMON患者の予後 医学のあゆみ, 74:116, 1970 池田久男
- 2) キノホルム経口投与によるイヌの慢性中毒症状について 医学のあゆみ, 76:611, 1971 立石 潤, 池田久男

3. 学 会 発 表

- 1) シンポジウム“腹部症状を伴う Myelo-neuropathy”, 岡山における「腹部症状を伴う Myelo-neuropathy」一疫学並びに予後について— 第11回日本神経学会, 45年4月8日 (臨床神経学, 原著:11:256, 1971) 池田久男

4. 班会議研究発表

- 1) 岡山県下スモン患者の予後調査 昭和44年10月11日 奥村二吉, 池田久男
- 2) スモンの再燃について 昭和45年6月29日 大月三郎, 池田久男
- 3) キノホルム慢性経口投与犬に見られる運動麻痺について (演題43に追加) 昭和45年11月14日 大月三郎, 池田久男, 立石 潤
- 4) 慢性キノホルム中毒犬の臨床病理的検討 昭和46年3月2日 大月三郎, 池田久男, 立石 潤
- 5) キノホルム中止約1年後のSMON患者の予後 昭和46年3月2日 大月三郎, 池田久男

I - 4

班 員 大 藤 真
共同研究者 太 田 善 介

1. 研 究 概 要

岡 山 県 湯 原 町 に 多 発 し た ス モ ン

——その疫学，臨床像，病原，キノホルムとの関係に関する研究——

I. 緒 言

岡山県において本症が急激に増加し始めたのは昭和38年である¹⁾が，当時湯原町においては本症の発生は全く認められていなかった．しかしながら岡山市等で発病した患者がリハビリテーションの目的で，当時より少数湯原町湯本に湯治に訪れていた．同地において初めて本症患者の発生が認められたのは昭和41年であり，同年2例が発病した．次いで42年，43年と急激に増加し，44年にはやや減少，45年には3例の発生を認めたにすぎない．湯原町は地形上周囲の地域より隔離されており，このような地域に本症の endemic な多発を見たことは本症の全貌を把握する上に極めて有意義と考えられたので，疫学，臨床症状，病原体，キノホルムとの関係等につき詳細に調査を行った．

II. 調 査 対 象

1. 調 査 地 域

調査した地域は岡山県真庭郡湯原町で，岡山県の県北に位し，大部分が山地より成る地形上隔離された一地方である．同町の北部には電力ダムにより形成された湯原湖があり，これより旭川が同町のほぼ中央を南下する．住居の存在するのは旭川の両岸が主で，少数は山間を走る道路に沿って点在する．同町の中心は古くより温泉地として知られる湯本であって，ここに湯原町立温泉病院があり，事実上同地方唯一の病院として同町の患者のほとんどすべての診療を行っている．住民の大多数は農業に従事し，昭和44年の年中央人口は5,430で，人口の変動は少い．

2. 調 査 患 者

調査患者は昭和42年1月より，昭和45年12月までに湯原町で発病した湯原町居住者で，同病院に入院または外来通院したスモン患者である．スモンの診断基準は既報^{1,2)}のそれに従った．

III. 調 査 成 績

A 疫 学

1. 年次別発生状況

同町では昭和40年以前には本症が認められなかったが、昭和41年 2例、42年10例、43年42例、44年26例、45年3例計83例の患者発生を認めている。（以下の疫学の統計では昭和41年に発生した2例は含まない）

2. 月別発生状況

表1は初発症状（大多数は腹部症状）の発現した月を集計したものである。年間を通じて発生しているが、7、8、9、10月に多発する傾向がある。昭和44年に限ると42年、43年に比べて1、2、3月に多発している。

表1 月 別 発 生 状 況

月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計
昭和42年	0	0	0	1	0	1	2	4	1	1	0	0	10
昭和43年	1	0	0	1	2	1	6	6	11	9	1	4	42
昭和44年	4	3	2	4	3	2	0	3	2	3	0	0	26
昭和45年	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
計	5	3	3	6	5	4	9	14	13	9	1	4	81

3. 年令, 性

表2のように10才未満を除いてすべての年令層に本症は発生し、4カ年を通算すると30才台と60才台に発生のピークが認められる。この表のみからでも特に昭和42年より43年にかけて発病年令の若年層へ移行、すなわち侵染度年令分布先進現象が認められるが、次に述べる地区別集計ではこの現象はさらに明瞭となる。男女比は1:2.7である。

第2 年 令 分 布

年 令		0－9	10－19	20－29	30－39	40－49	50－59	60－69	70－79	80－89	計	
昭和42年	男	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	9
	女	0	0	0	1	0	1	3	0	1	6	
昭和43年	男	0	1	0	5	1	2	1	2	0	12	43
	女	0	1	9	3	7	6	4	1	0	31	
昭和44年	男	0	0	1	2	0	1	2	0	0	6	26
	女	0	1	3	5	3	2	5	1	0	20	
昭和45年	男	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
	女	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	
計		0	3	13	18	13	12	17	4	1	81	

4. 地区別患者数，発病率

湯原町において多数の患者が発生した地区は表3および図1の如くである。最多発地区は湯本で3年間に31例の発生を認め、昭和43年には年中央人口を基準にした人口10万に対する発病

表3 地区別患者数と発病率

地 区	湯 本	下湯原	向湯原	田羽根	社	久 見	禾 津	計又は平均
昭和42年	人口 780 患者数 5 発病率 641.0	253 0 0	182 1 549.4	212 0 0	492 0 0	207 2 966.1	289 1 346.0	2415 9 372.6
昭和43年	人口 805 患者数 17 発病率 2111.8	255 1 392.1	190 2 1052.6	231 4 1731.6	484 8 1652.8	207 5 2415.4	291 1 343.6	2463 38 1542.8
昭和44年	人口 794 患者数 9 発病率 1133.5	252 0 0	184 2 1086.9	219 3 1369.8	467 5 1070.6	213 0 0	282 0 0	2411 19 788.0

人口は年中央人口



第1図 湯原地区患者発生状況

率は2111.8の高率になっている。従ってこれらの地区では地域集団発生が起っていると言い得る。

以上の集団発生が認められた地区以外の湯原町の患者発生状況は昭和42年0例、43年5例、44年6例でこの期間内では年と共に湯原町の辺縁地区に患者発生が増加している。

5. 隣家多発例

壁をもって接する隣家に集団発生した例としては既報^{3,4,5)}の如く隣家4家族6例の集団発生および隣家5家族6例（内2例死亡）の集団発生が認められる。特に前者では図2のように1名の発病後約1年を経て5名がほぼ同時期に本症を発病しており、図の下部に記したような生活上の共通事項がある。

第2図 隣接した4家族6例の集団発生

6. 病院内多発

湯原町立温泉病院において看護婦を含む病院職員7名、他疾患にて入院中の患者1名、付添婦1名、計9名に本症の発病を認めた。

7. 家族内多発例

その詳細は既報⁵⁾に記した如く、家族内多発例は数が多く、1家族4例2組、1家族2例6組であって、家族集積率は実に30.8%となる。

8. 飲料水と本症発生との関係

上記の多発地区における患者発生と飲料水との関係は表4に示す通りであって、この表のみからでは本症と飲料水との関係を認めない。

9. 職業別発生状況

11例中農業25例、無職12例、主婦11例、公務員8例、病院勤務者7例、旅館業3例、接客業2例、その他13例の内訳である。農業の多いのはこの地方の職業分布を反映するものと思われる。

表4 患者発生と飲料水との関係

地 区	湯 本	向 湯 原	下 湯 原	久 見	禾 津	田 羽 根	社
患者数	31	5	2	7	2	8	14
給 水	簡易水道	簡易水道	簡易水道	簡易水道	簡易水道	谷 川 水	谷 川 水

○一部では温泉水を飲用する。温泉は旭川底に湧出，その場より密閉して送水，消毒せず。

○簡易水道は通常谷川水，一時的には旭川水を利用。ろ過消毒後給水。

○谷川水はそのまま，又はろ過して飲用，多く消毒しない。

○一部の家族では井戸水をそのまま，又はろ過して飲用す。

る。病院勤務者が比較的多く9.0%を占める。

B 臨 床

臨床事項については岡山大学大藤内科調査班により，完全に臨床的調査の行うことが出来た60例について記す。

1. 既往症ならびに発病時合併疾患

表5に示すように消化器疾患，手術歴，アレルギー疾患，結核の4者が最も多い。特に注目に値するのは既に発表した^{5,6)} 如く虫垂切除が26例，43.3%の高率で認められたことである。

表5 既往症ならびに発病時疾患（60例）

1. 消化器疾患	38例
虫 垂 炎	27例
胃 潰 瘍	5
慢 性 胃 炎	5
胃 下 垂	5
胆 石 症	3
肝 障 害	2
そ の 他	9
2. 手 術 歴	31例
虫 垂 切 除 術	26
子宮筋腫等の開腹術	4
避 妊 術	3
腎 摘 出 術	2
そ の 他	2
3. アレルギー疾患	17例
尋 麻 疹	11
気 管 支 喘 息	5
アレルギー性鼻炎	1
4. 結 核	10例
肺 結 核	8
肋 膜 炎	3
5. そ の 他	

これは対象に比べ χ^2 分布で5%以下の危険率で有意である。虫垂切除術を受けた時期は本症発病後虫垂炎と誤認されて手術を受けたと思われる例より、発病前10数年にわたって散在している。

2. 主 訴

主訴ならびにその例数は表6に示す通りであって腹痛が最も多く32例、80%で下痢軟便、四肢のしびれ感、腹部膨満感がこれに次ぐ。

表6 主 訴 (60例)

腹 痛	32例
下 痢 軟 便	16
四肢のしびれ感	11
腹 部 膨 満 感	7
歩 行 障 害	3
下 肢 の 倦 怠 感	2
下 肢 の 筋 痛	2
両下肢筋の緊張感	2
便 秘	2
両足の異常感	1
腰 痛	1
腹 鳴	1
足 底 の 冷 感	1
微 熱	1
全 身 倦 怠	1
嘔 気	1

3. 発 熱

発病時すなわち腹部症状の発症した時期に一致して発熱を認めた患者は60例中 37°C 台2例, 39°C 台1例, 40°C 台1例, 不明1例の計5例である。

4. 腹部症状

a. 腹部症状の誘因

腹部症状の誘因と考えられる食品等は柿2例, うどん2例, まんじゅう, こうじがそれぞれ1例あり, その他にバリウムによるレ線検査, 食中毒が共に1例ある。

b. 腹 痛

全経過を通じて腹痛のあった症例は60例中54例で, この内神経症状発現前より腹痛のあった症例は49例, 神経症状発現と同時に1例, 以後が4例あった。

腹痛の程度は前2者の合計50例中鈍痛26例, 激痛, 疝痛24例である。

腹痛発症より神経症状発現までの期間, 症例数, 累積百分率は表7に示す通りで, 1カ月以内が70%, 2カ月以内82%となる。

表 7 腹痛発症より神経症状発現までの期間 (60例)

同 時	1例	2%
2日より ～ 1週間以内	14	30
1週間を越え～1ヶ月 "	20	70
1ヶ月 " ～2ヶ月 "	6	82
2ヶ月 " ～6ヶ月 "	5	92
6ヶ月 " ～1 年 "	1	94
1 年 " ～3 年 "	2	98
数 年	1	100
計 50		

c. 下痢軟便

全経過を通じて下痢軟便のあった症例は42例で、その内神経症状発現以前より来たした症例は34例、同時1例、以後7例であった。

便の性状は前2者の合計35例中軟便21例、水様便12例、軟便と水様便2例で血便例はなかった。黒緑色の軟便が本症に特有である。

回数は1日1回3例、2～3回16例、4～5回10例、6～10回6例であった。

下痢軟便発症より神経症状発現までの期間、症例数、累積百分率は表8に示す通りで、期間は1カ月以内63%、2カ月以内をとると83%となる。

表 8 下痢軟便発症より神経症状発現までの期間 (60例)

同 時	1例	3%
2日より ～ 1週間以内	8	26
1週間を越え～1ヶ月 "	13	63
1ヶ月 " ～2ヶ月 "	7	83
2ヶ月 " ～6ヶ月 "	3	91
数 年	3	100
計 35		

d. 便秘

全経過を通じて便秘のあった症例は29例で内神経症状発現の前より便秘を来たした症例は22例、後に便秘を来たした症例は7例である。

e. その他の腹部症状

本症の経過中腹部膨満感を認めた症例は33例、食欲不振30例、悪心26例、腹鳴22例、嘔吐19例、しおり腹7例であった。その他既報^{5,6)}の如く本症特有の緑色の舌苔を認めた症例がかなりある。

f. 腹部症状の分類

腹部症状の分類試案はすでに発表⁷⁾したが湯原町の調査成績等をも考慮して表9の如くとした。腹部症状発現後神経症状発症までの期間を6カ月を境として急性、慢性に大分し、下痢、軟便、腹痛、便秘、腸閉塞様症状、上腹部激痛のうち主とする症状によって腸炎型、疼痛型、便秘型、腸閉塞型、急性脾炎型に、腸結核、Colica mucosa等を合併する症例⁷⁾を特殊型に細分した。頻度は急性型が圧倒的に多く、その内でも急性腸炎型が最多で、疼痛型がこれに次ぐ。

神経症状発現後の腹部症状の推移については表10の如く急性型では約半数が早晚停止しているが慢性型では程度の差はあっても全例持続している。

表9 腹部症状の分類 (60例)

		神経症状発現後	
		続く	止る
A. 急性腹症型			
1. 急性腸炎型	38例	17	21
2. 疼痛型	12	8	4
3. 便秘型	1	1	0
4. 腸閉塞型	1	0	1
5. 急性脾炎型	1	0	1
6. 特殊型	0	0	0
計	53	26	27
B. 慢性腹症型			
1. 慢性腸炎型	3	3	0
2. 疼痛型	2	2	0
3. 便秘型	2	2	0
4. 特殊型	0	0	0
計	7	7	0

表10 神経症状の初発症状 (60例)

下肢のしびれ感	37例
下肢の異常感, 緊張感	10
歩行障害	9
下肢冷感	4
筋痛	3
足の知覚過敏	1
膝関節痛	1
意識不明	1

5. 神経症状

a. 神経症状の初発症状

表10の通りであって下肢のしびれ感を神経症状の初発症状とした例が最も多く、次で下肢の異常感、緊張感が多かった。

b. 知覚障害

知覚障害のうち最も広範囲かつ程度の強いのは触覚の低下であり、温度覚、痛覚の範囲程度はこれより狭くかつ弱いことが多い。触覚低下の範囲は表11に示す通りである。ポリオの既往のある1症例を除いて知覚障害の左右差はなく、かつ **distal dominant** である。触覚、痛覚、温度覚、振動覚、位置覚の障害の程度には種々の組合わせがみられ、また痛覚、温度覚ではかえって過敏状態になっていること等については既に報告⁶⁾した。

表11 触 覚 低 下 の 範 囲 (60例)

C ₃ 以下	1例
D ₅ 以下	2*
D ₁₀ 以下	5
L ₁ 以下	5***
L ₃ 以下	12
L ₄ 以下	20
S ₁₋₂	7*
計	52

* 手の触覚低下を伴う例数

特有な足底の異常感を訴えた症例は43例、肛門、外陰部の異常感（多く知覚低下、時に過敏）を訴えたのは21例であった。

知覚障害に基いて（視神経障害を除く）神経症状が発現してから完成に要した日数及び累積百分率を調査すると表12の通りである。長期にわたる例には神経症状が改善せぬまま再燃、上行した例も入っている可能性がある。

表12 神経症状が発現してから完成に要した日数（視神経障害を除く）（60例）

1日以内	27例	50%
2日～1週間	12	80
8日～1ヶ月	10	90
2ヶ月	1	96
6ヶ月	1	98
8ヶ月	1	100
計	52	

c. 運動障害

下肢の運動障害を認めた症例は計45例、内軽度障害21例、中等度障害16例、歩行不能8例で、中等度障害、歩行不能例の計24例中痙性は18例、弛緩性は6例であった。上肢については

軽度、運動障害が6例に認められた。

d. 反 射

膝蓋腱反射については亢進34例、正常12例、低下13例で1例は右やや低下、左やや亢進であった。アキレス腱反射は亢進17例、正常16例、低下27例、2頭筋反射は亢進7例、低下1例であった。

病的反射を含めてその他の反射の出現頻度は表13の通りである。

表13 そ の 他 の 反 射 (60例)

ワルテンベルグ氏反射	5例
バビンスキー反射	4
チャドック氏反射	2
メンデル・ベヒテレフ氏反射	3
ロッソリモー氏反射	5
ロンベルグ氏症候	4
膝 搦 搦	1
足 搦 搦	1

e. 中枢神経症状

中枢神経症状と出現した症例数は表14の如くで各種の障害が出現している。後述する死亡時に現れた症状およびその例数は入っていない。

表14 中 枢 神 経 症 状 (60例)

視 力 障 害	14例
聴 力 低 下	4
耳 鳴 り	3
呼 吸 困 難	4
発 語 障 害	3
嚥 下 障 害	2
舌のしびれ感	1
眩 暈	1
眼 振	1
意 識 障 害	2
顔 面 痙 攣	1

f. 膀胱直腸障害

多くは神経症状発症と同時に Incontinentia urinae 2例、尿閉7例、頻尿1例、便秘2例、Incontinentia albi 1例が認められた。

g. 神経症状の分類

表15に示すような分類を提案する。その詳細は既報⁵⁾にゆずる。

表15 神 經 症 状 の 分 類 (60例)

1. 上行性脊髄炎型	9例
2. 下行性脊髄炎型	4
3. 固定性脊髄炎型	20
4. 多発性根神経炎型	3
5. 視神経脊髄炎型	10
6. 脳脊髄炎型	5
7. 不全型	8
8. 特殊型	1
計 60	

6. その他の症状

以上の他にみられた症状および出現例数は表16に1括する通りである。足趾麻痺は写真1に示す如く、足趾の麻痺で関節がくの字様に屈曲する現象で、趾に力が入らない。本症に特有と考える。

表16 そ の 他 の 症 状 (60例)

四 肢 筋 痛	29例
関 節 痛	2
四肢筋肉痙攣	10
趾 麻 痺	20
下 肢 冷 感	17
精 神 症 状	10
下 肢 筋 萎 縮	7



写真1 足趾麻痺

7. 再 燃

神経症状の再燃の状況は表17に示す通りである。再燃率は15.0%となり高い。

8. 治療成績

a. 各種治療剤による総合的效果

神経症状より見た治療成績は表18の如くである。全治し難いが、改善率は80.0%と良好である。使用した薬剤は ACTH, ステロイド, B₁, B₂, B₆, B₁₂, 男性ホルモン, チトクロームC等である。

表17 再 燃 (60例中)

再燃 1回	8例	} 計 9例 再燃率 15.0%
1ヶ月後	2	
2ヶ月後	1	
4ヶ月後	2	
1年5ヶ月後	1	
2年後	2	
再燃 2回	1	
4ヶ月後および12ヶ月後		

表18 治 療 成 績 (60例)

完 全 治 癒	1例	} 48例 改善率 80.0%
著 しく 改 善	21	
や や 改 善	26	
不 変	8	
増 悪	4	
計 60		

b. 合成 ACTH, 副腎皮質ホルモンの神経症状に対する効果

詳細は既報^{8,9)}にゆずるが、対象とした本症患者は湯原町の患者ならびに、当科とその関連病院へ入院中の患者である。合成 ACTH 単独群ならびに合成 ACTH, 副腎皮質ホルモン併用群に分けて検討した結果、単独群では46%, 併用群では78%有効であった。

c. 高濃度乳酸菌製剤による腹部症状の治療

本症の腹部症状は頑固であって有効な薬剤はほとんどないとされていたが、われわれは高濃度乳酸菌製剤は極めて有効であることを見出し、すでに報告した^{10,11,12)}。対象は前述と同様で計58例である。使用薬剤は *Lactobacillus bifidus* と *Streptococcus faecalis* または *Lactobacillus casei* Shirota の2種類で共に 1g 食後に連用させた。下痢, 軟便, 腹痛, 便秘, 腹部膨満感, 腹部不快感, 嘔気, 食欲不振, しぶり腹等のいずれの腹部症状に対しても有効であって、その有効率は約90%であった。また神経症状の再燃に対してある程度の予防効

果も認められた。

9. 死亡例

死亡例は14例あり、表19に示すように40才以上の女に多い。死亡者の男女比は1 : 3.7, 致命率は16.9%である。死因については高熱, 次いで意識障害, 呼吸停止すなわち球麻痺あるいは脳症を呈して死亡した例が9例, 全身衰弱2例, 不明3例の内訳となっている。

表19 死 亡 者

年 年 令	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	計
42年 {男 女						0
43年 {男 女		0 1	0 0	0 2	0 0	0 3
44年 {男 女		0 3	2 1	0 3	1 1	3 8
45年 {男 女						0
計	0	4	3	5	2	14

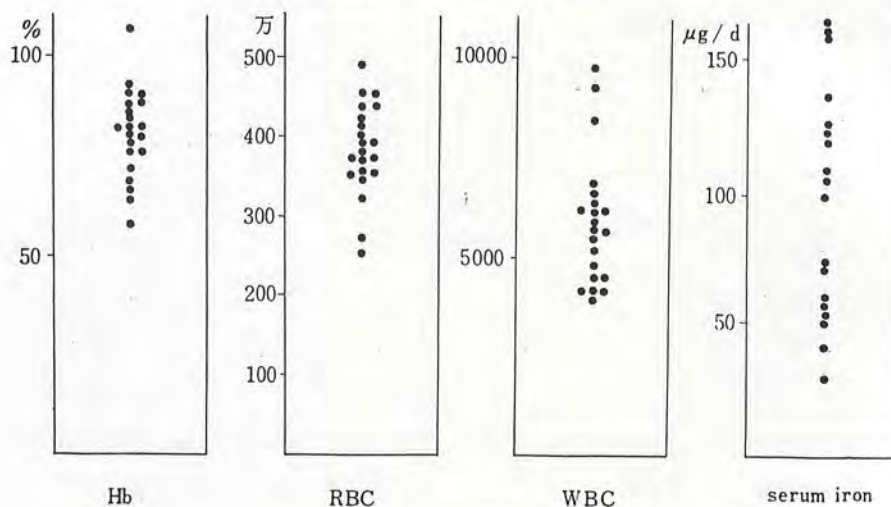
男 : 女 = 1 : 3.7 致命率 : 16.9%

10. 臨床検査成績

a. 一般的検査

末梢血液像, immunoglobulin, 血清学的所見等は表20, 21, 22に示す通りである。貧血が多く, IgG, IgM は増加傾向, IgA は低下傾向を示している。表22に示す血清学的所見には著変がない。

第20表 BLOOD PICTURE



第21表 IMMUNOGLOBULIN

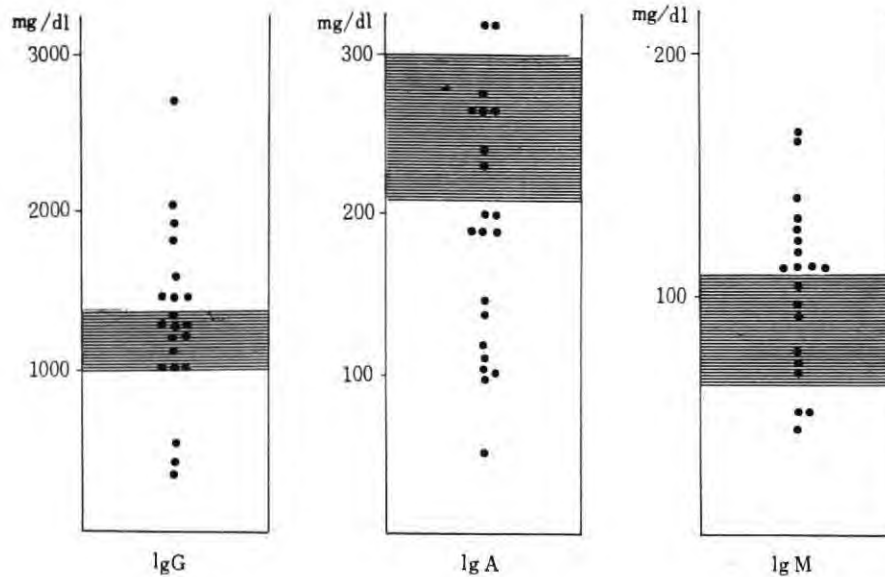


表22 血清学的所見

検 査	結 果	例 数
RA TEST	—	15例
	±	1
	—	3
ASLO	正 常	14
	—	6
CRP	++	1
ANF	—	6
LE CELL	—	5
COOMBS TEST	—	6

b. 寒冷凝集反応

本症の患者材料からは *Mycoplasma* が分離される^{13,14)}ので、一部ではこれが本症の病原ではなかろうかと推定している。*Mycoplasma* により発病する異型肺炎では血清の寒冷凝集反応が高率に出現することが知られているので、本症患者につき検討した。本症患者は湯原町の患者19例に当科ならびに関連病院に入院中の患者を加えて計50例、対照は当科入院中ならびに外来の患者45例である。通常の方法¹⁵⁾により行い、凝集価32倍以上をもって陽性と判定した場合、本症患者では陽性9例、対照陽性9例で有意の差はみられなかった。凝集価は本症患者がやや高い程度であった。

c. 病原体分離成績

1. エコーウイルス, コクサツキーウイルス

表23 ウイルス分離成績

血 清	{ エコーウイルス	35検体
	{ コクサッキーウイルス	10
糞 便	{ エコーウイルス	10
	{ コクサッキーウイルス	33
計		88

結果：すべて陰性

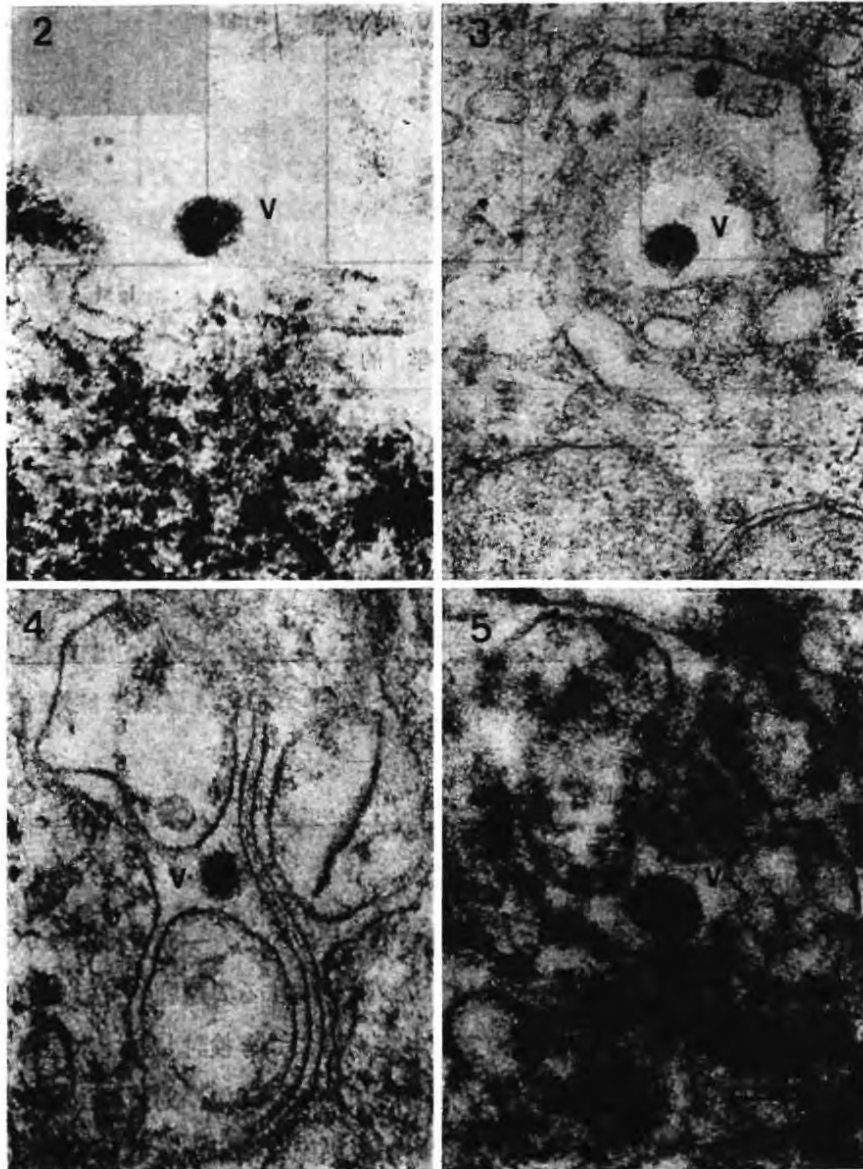


写真2 細胞表面の microvillus より budding 中のウイルス粒子 (V)。未熟型
 写真3 細胞内空胞の空胞膜より budding 中のウイルス粒子 (V)。未熟型
 写真4 細胞内空胞中の未熟ウイルス粒子 (V)。budding 中と考えられる。
 写真5 細胞内空胞の空胞膜より budding 中のウイルス粒子 (V)。粒子の中央部にはすでに nucleoid が形成され、成熟型と考えられる。(写真2～5は同一倍率：scale は 100 mμ)

表23のように京大ウイルス研究所に依頼して血清および糞便より両ウイルスの分離を試みたが、結果はすべて陰性であった。

2. BAT-6 細胞により分離されたウイルスの電顕像

井上ら¹⁶⁾により本症患者の糞便等よりウイルスが分離され、本症の病原であろうと主張されている。われわれは同氏の好意により分与されたその佐藤株を電顕的に観察する機会を得た。その詳細は別報^{17,18)}に譲るが、その結果は写真2, 3, 4, 5に示すようにウイルス粒子は細胞膜、細胞膜上の microvilli, 細胞質空胞膜より budding により形成され、budding 中の未熟ウイルス粒子は内外2重の膜構造より成り、budding を終えた成熟ウイルス粒子は外膜と中心部の nucleoid とより成る。ウイルス粒子の直径は 100 -140 m μ , nucleoid の直径は 70 -90 m μ である。なお tetracycline を加えない材料では Mycoplasma を同時に観察した。(写真6)

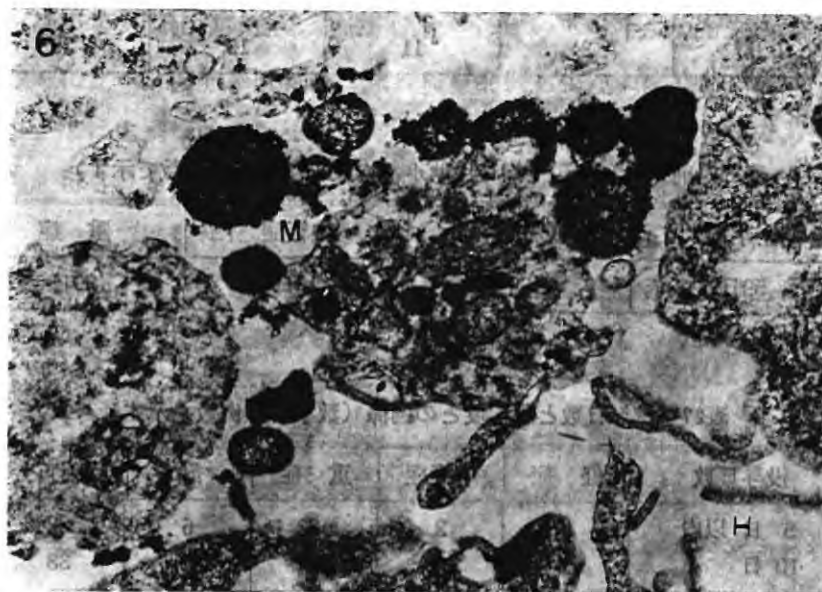


写真6 変性した細胞間に認められる Mycoplasma (M)。Mycoplasma は細胞に比べて電子密度が高く、直径 160~800 m μ , 円型から不整型まで様々のものが10数コみられる。(scale は 100 m μ)

b. キノホルムとの関係

調査対象は湯原町立温泉病院に入院または外来通院中の患者47例で、男13例、女34例、軽症9例、中等症17例、重症21例である。調査は全患者から薬の使用状況を直接面接により聴取し、かつ関係した病院のカルテ調査もあわせて行った。対象として行った昭和44年に外来通院した非 SMON、非神経疾患患者90例のキノホルム使用状況はカルテ調査によった。

SMON 患者の多数と対象全例は強力メキサホルム1日6錠(キノホルム 1.2 g, エントベックス 0.12 g) 投与されているので、使用量は使用日数で以下示す。

表24 神経症状発現前後におけるキノホルムの使用状況

前	(-)	(-)	(- ?)	(- ?)	(+)	(+)	(?)	(?)
後	(-)	(+)	(+)	(- ?)	(-)	(+)	(+)	(?)
例數	1	5	6	1	1	28	4	1
小計	6		7		29		5	
計	13				34			
合計	47							

(-) 服用せず, 確実, (-?) 服用せず, 不確実, (+) 服用す, (?) 不明

表25 キノホルムの使用状況と重症度 (数字は症例数を示す)

症例群	軽 症	中等症	重 症	計
前(-)群	3	1	2	6
前(-?)群	1	5	1	7
前(+)群	3	11	15	29

表26 前(+)群の平均メキサホルム投与量 (投与日数で示す)

全平均	軽 症	中等症	重 症
59日	169日	59日	39日

表27 投与日数と重症度との関係 (数字は症例数を示す)

投与日数	軽 症	中等症	重 症	計	累積百分率
5 日 以内	0	3	3	6	22%
10 日 "	1	1	2	4	38
20 日 "	0	1	2	3	50
1 カ月 "	0	0	2	2	58
2 カ月 "	0	2	1	3	69
3 カ月 "	1	1	2	4	85
6 カ月 "	0	2	0	2	92
1 年 "	0	0	1	1	96
2 年 "	1	0	0	1	100

神経症状発現前後におけるキノホルムの使用状況は表24の如くで, 前未使用は確実6例, 不確実7例, 前使用確実29例である。

これを SMON の重症度により分類すれば表25の如くとなり, 前使用群に重症例が多いという結果である。

前使用群の重症度と神経症状発現前の平均使用日数との関係は表26に示す様に重症例ほど使用量が少い。これを使用日数によって分布表を作ると表27の如くとなる。

非 SMON, 非神経疾患患者90例の平均投与日数は13日で、最高250日投与した例もある。このうち SMON 患者の平均投与日数59日を越える日数にわたり投与した例は5人、10日以上投与を受けた患者は29例である。

IV. 考 按

楠井¹⁹⁾の全国統計によると本症は昭和34年以降急激に増加しており、既報の統計¹⁾では岡山市周辺は昭和38年頃より増加している。従って湯原町における本症の発生はかなり遅れていることになる。

湯原町における疫学調査で明らかとなった顕著な点は感染年度令分布先進現象が認められること、発病率が異常に高く、隣家、家族内等の多発例が多い等のことである。湯原町と並んで多数の患者が発生した岡山県井原の地域集団発生においても年令分布先進現象は認められているが²⁰⁾、湯原町に比べ、発病率は低く、家族内多発例も少いようである。

臨床事項については虫垂切除の既往が著しく高いこと、腹部症状が多様であること、致命率の高いこと等が注目される。また腹部症状が発現して神経症状が発症するまでの期間は2カ月以内が80%で、長い例では数年に及ぶ例があり、神経症状が発症した後、腹部症状が持続する例は急性腹症型では約半数、慢性腹症型は全例であり、神経症状としては各種の中樞神経症状が発現し得ること、多数例に足趾麻痺が来ること等が明らかとなった。知覚障害、運動障害等については既報^{1,6)}ならびに諸家の報告^{21,22)}によく一致する。

神経症状に対しては ACTH, 副腎皮質ホルモン、腹部症状に対しては高濃度乳酸菌製剤が first choice と思われる。本症患者の腸内菌叢では乳酸菌が減少していることが報告され²³⁾、われわれもまた確認した²⁴⁾が、乳酸菌の有効性はこれと関連していると考えられる。

湯原町では他に比べて死亡者が多く、致命率は17.5%で、その内の多数は脳症を発症して死亡している。

われわれが電顕的に証明したウイルスの詳細は既報に譲るが、新種と考えられ本症の病原ではなかろうかと推定している。また同時に本症患者より分離されたとと思われる *Mycoplasma* も電顕的に証明したが、本症患者血清の寒冷凝集反応は対照と有意の差を認めなかった。

湯原町の患者についてのキノホルムの投与状況は前記の通りであるが、本症の発生と極めて密接な関係があるとは結論出来ないように思われる。

V. 結 論

昭和41年より岡山県湯原町において多発したスモンの疫学、臨床、病原体、キノホルムとの

関係等について現在までに得られた結果を報告した。

文 献

- 1) 平木 潔, 太田善介ほか: 当地方における腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的ならびに臨床的観察とその非定型的症例, 総合臨床 16: 413, 1967
- 2) 大藤 真: SMON 病と近似疾患の鑑別, 診断と治療, 57: 1602, 1969
- 3) 大藤 真, 太田善介ら: 岡山県北部一地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的調査, 医学と生物学, 78: 147, 1969
- 4) 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫: 岡山県湯原地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査 第1報 疫学, 臨床神経学, 10: 220, 1970
- 5) 太田善介: 岡山県湯原町に多発したスモン 一疫学的並びに臨床的調査成績 日本医事新報 2407: 15, 1970
- 6) 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫: 岡山県湯原地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査 第2報 臨床成績 臨床神経学, 10: 354, 1970
- 7) 太田善介: 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の腹部症状の多様性と合併症について, 診断と治療, 56: 2034, 1968
- 8) 大藤 真ら: 神経系疾患に対する合成 ACTH Z の治療効果, 臨床と研究, 47: 1191, 1970
- 9) 太田善介ら: SMON の合成 ACTH・ステロイドによる治療の検討, 診療, 23: 1984, 1970
- 10) 太田善介ら: 高濃度ビフィズス製剤による SMON の腹部症状の治療, 医学のあゆみ, 73: 599, 1970
- 11) 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫: ヤクルト菌製剤による SMON の腹部症状の治療, 医学のあゆみ, 73: 709, 1970
- 12) 大藤 真, 太田善介: 乳酸菌とスモン病, 食品と科学, 12: 124, 1970
- 13) 甲野礼作ら: スモン患者材料よりのマイコプラズマ分離の試み, スモン調査研究協議会報告 (昭和45年11月)
- 14) 木間遜ら: SMON 患者の舌苔および新鮮便の Mycoplasma の検索, スモン調査研究協議会報告 (昭和45年11月)
- 15) 金井 泉: 臨床検査法提要, 金原出版社, 東京, 1965
- 16) 井上幸重ほか: スモン患者糞便より高率に分離された新しいウイルス, 医学のあゆみ, 72: 321, 1970
- 17) 太田善介: SMON 患者より分離されたウイルスの電顕像, 医学のあゆみ, 74: 600, 1970
- 18) Ota, Z.: Electron microscopic demonstration of a new virus isolated from a patient with SMON. Acta Med. Okayama in press.
- 19) 楠井賢造: いわゆる非特異性脳脊髄炎症 疫学および病因に関する考察 日本臨床, 23: 1946, 1965
- 20) 島田宜浩ほか: 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的研究, 岡山県井原市における観察, 日伝会誌, 43: 99, 1969
- 21) 祖父江逸郎ほか: 腹部症状を伴う脳脊髄炎症とその関連疾患 470 症例の分析 日本医事新報, 2251: 11, 1967
- 22) 井形昭弘: SMON の臨床 一東大神経内科における経験合臨床, 17: 732, 1968
- 23) 中谷林太郎ら: スモン患者の腸内細菌叢と服用薬剤, スモン調査研究協議会報告 (昭和45年11月)
- 24) 大藤 真, 太田善介ら: スモン調査研究協議会報告 (昭和41年3月)

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) 岡山県北部一地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的調査 医学と生物学, 78:147, 1969 大藤 真, 太田善介, 徳山清公, 業天洋三, 正垣光仁, 浅岡克司, 佐藤慶一郎
- 2) 岡山県湯原地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査, 第1報, 疫学 臨床神経学, 10:220, 1970 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫
- 3) 岡山県湯原地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査, 第2報, 臨床成績 臨床神経学, 10:354, 1970 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫
- 4) 岡山県湯原町に多発したスモン—疫学的並びに臨床的調査成績— 日本医事新報, 2407:151970 太田善介
- 5) SMON 病と近似疾患の鑑別 診断と治療, 57:1602, 1969 大藤 真
- 6) 岡山県一結核療養所における SMON の多発状況と臨床像 医学と生物学, 80:219, 1970 大藤 真, 太田善介, 業天洋三, 天野啓介, 浅岡克司, 上田英憲, 西村隆夫, 森正彦, 沼田尹典
- 7) SMON 患者より分離されたウイルスの電顕像 医学のあゆみ, 74:600, 1970 太田善介, 大藤 真
- 8) 高濃度ピフィズス製剤による SMON の腹部症状の治療 医学のあゆみ, 73:599, 1970 太田善介, 土橋康男, 柴田凡夫
- 9) ヤクルト菌製剤による SMON の腹部症状の治療 医学のあゆみ, 75:709, 1970 大藤 真, 太田善介, 柴田凡夫
- 10) SMON の合成 ACTH・ステロイドによる治療の検討 診療, 23:1984, 1970 太田善介, 西下駿三, 石田 豊, 正垣光仁, 西村隆夫
- 11) スモンの治療:腹部症状の治療 薬物療法, 3:7, 1970 太田善介
- 12) 乳酸菌とスモン病 食品と科学, 12:124, 1970 大藤 真, 太田善介
- 13) SMON と日脳ワクチン 日本医事新報, 2412:160, 1970 太田善介
- 14) 湯原町のスモン 日本医事新報, 2440:123, 1971 太田善介

3. 学 会 発 表

- 1) 岡山県北部一地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学 第43回日本伝染病学会 昭和44年4月 (日本伝染病学会誌, 43:236, 1970) 大藤 真, 太田善介
- 2) 岡山県湯原町に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症 第2報その後の疫学的調査と臨床諸症状 第23回日本伝染病学会西日本地方会 昭和44年6月 (日本伝染病学会誌, 43:

- 321, 1970) 大藤 真, 太田善介
- 3) 岡山県湯原地方に多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査 第2報 その後の疫学的調査と臨床症状 第6回日本神経学会中国地方会 昭和44年7月 (臨床神経学, 10: 380, 19%) 太田善介他9名
 - 4) 岡山県湯原町における腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査 第24回 内科学会中国地方会 昭和44年10月 (日本内科学会誌, 59: 658, 1970) 太田善介, 大藤 真, 柴田凡夫
 - 5) ウイルスをめぐる疫学の諸問題, 特別発言 岡山県湯原町における腹部症状を伴う脳脊髄炎症の多発状況 第27回日本公衆衛生学会 昭和44年10月 太田善介
 - 6) 特別講演 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の臨床的研究について 第24回日本伝染病学会西日本地方会総会 昭和44年11月 (日本伝染病学会誌, 44: 182, 1970) 太田善介
 - 7) パネルディスカッション 2, SMON 岡山県湯原町における SMON の疫学 (第2報) 第44回日本伝染病学会 昭和45年4月 (日本伝染病学会誌, 44: 400, 1970) 大藤真, 太田善介
 - 8) スモン患者より分離されたウイルスの電顕像 第26回日本伝染病学会西日本地方会総会 昭和45年11月 太田善介, 大藤 真

4. 班会議研究発表

- 1) 岡山県湯原町における腹部症状を伴う脳脊髄炎症の調査成績 昭和44年9月2日 大藤 真, 太田善介
- 2) 合成 ACTH・副腎皮質ホルモンによる SMON の神経症状ならびに高濃度ビオスミンによる SMON の腹部症状の治療 昭和45年2月14日 大藤 真, 太田善介
- 3) 高濃度乳酸菌製剤 (高濃度ビオスミン・ヤクルト菌未) による SMON の腹部症状の治療 昭和45年6月29日 大藤 真, 太田善介
- 4) スモン患者より分離されたウイルスの電顕像 昭和45年6月30日 大藤 真, 太田善介
- 5) 高濃度ビオスミンおよびヤクルト菌 (粉末) の SMON に対する効果 昭和45年8月4日 大藤 真, 太田善介
- 6) 湯原町 SMON 患者のキノホルム使用状況 昭和45年11月13日 大藤 真, 太田善介
- 7) SMON 患者の腸内細菌叢に関する研究 昭和46年3月2日 大藤 真, 太田善介, 俵寿太郎, 金政泰弘, 沼田尹典, 田中隆一郎, 麻生健治, 新井 浩

1. 研 究 概 要

SMON の臨床的研究

I. 疫 学 的 事 項

昭和38年8月から45年12月末までに、国立呉病院内科を受診した SMON 患者は男120名、女248名の計368名である。その年度別の発症数は表1の如くで、その年齢分布は表2に見られる通りである。

表1 年度別発症患者数

昭和	37以前	38	39	40	41	42	43	44	45	不明	計
男	1	3	10	11	25	18	12	27	13		120
女	4	5	11	29	42	35	32	53	36	1	248
計	5	8	21	40	67	53	44	80	49	1	368

表2 年齢層別別受診患者数

年齢	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	計
男	7	14	22	28	20	21	8		120
女	5	27	38	47	62	50	17	2	248
計	12	41	60	75	82	71	25	2	368

II. 腹部の臨床症状

これらの症例のうち、初発の腹部症状につき分析し得た症例につき見ると、腹痛をもって初発するものが92、下痢79、腹痛下痢の合併60、腹部膨満、悪心等は40、不明は27である。これらの腹部症状が発現してからしびれ等の神経症状発現までの期間を見ると表3の如くで、下痢で始まるものは腹部症状の期間が長く、腹痛で始まるものは腹部症状の期間が短い。

表3 腹部症状の初発から神経症状初発までの期間

初発腹部症状	1週以内	1週～1ヶ月	1ヶ月以上	計
下 痢	17	15	47	79
腹 痛	37	28	27	92

腹部症状の期間の大便の性状は記載のある199例中、軟便が67、水様便47、粘液便39、兎糞が38、血便が23、その他異常便が49で、全くの正常便は16であった。腹痛を訴える部位は、上腹部32、臍部47、下腹部59と下腹部程多く、左腹部は42、右腹部は30でやや左が多い。腹部全般または部位不定は44である。

III. 下 肢 振 動 覚

本症に見られる神経症状のうち、深部覚障害特に下肢の振動覚低下を示す症例はかなり多く、当院の症例では脛骨稜上中央でC音叉を用いて測定した結果8秒以上の正常値を示したものは、表4の如く35例(9.5%)で他の322例は経過中に一度は7秒以下と低下が認められた。

表4 下肢振動覚 (SMON 368例)

感受時間	3秒以下	4～7秒	8秒以上	不 明	計
男	50	50	18	2	120
女	93	129	17	9	248
計	143	179	35	11	368

この振動覚低下は本症経過中いつ頃来るものかを知る為に、腹痛、下痢などが頑固に続きながら消化管に器質的病変のないものにつき振動覚、腱反射を測定記録しつつ経過を見た。その結果、しびれ、麻痺等の自覚的神経症状の出現するより先に振動覚の低下、反射異常の出現する症例に遭うした。このことから見て腹部症状の時期には既に脊髄または末梢神経に病変が及んでいると考えられる症例がかなりあると思われる。

IV. 消化管X線造影所見

これら本症の腹部症状がいかなる原因にもとづくかを知るために、消化管のX線透視を行った。SMONのうち、癌や消化管潰瘍、開腹手術など消化管X線に影響を及ぼすと考えられる疾患を合併するものは除外した59例につき消化管X線像を検討した。検査方法は朝空腹時の患者に100w/v%硫酸Baゾル300cc全量を1回経口に投与し、内服後毎30分間隔で経時的追求を透視撮影にて実施した。正常対照として健康看護学生20名について、同様に行った。結果は①胃は全例、正または低緊張胃でそのうち胃下垂は20/54(34%)であった。②大腸は注腸造影法も併用した。過緊張と思われるものは8/59(14%)であり、単純な大腸炎のpatternを示すものが3例あった。③小腸：多彩な変化が認められたが器質的な異常所見は認めがたい。patternのすべては機能異常像であると考えられる。(a)緊張亢進、蠕動亢進と思われるものは38/59(65%)である。この中盲腸始達時間30分以内の運動亢進高度のものは13/38(34%)で、対照正常者群には1例もない。かかる運動亢進にもかかわらず、検査時下痢の自覚症状は2例のみである。

(b) 腸運動解離は 18/59 (31%) でこれは腸管内造影剤の不連続性が恒常的に認められたり緊張低下と亢進部位が混在し dystony と考えられるものを総称している。自覚症としては腹痛が多い。(c) flocculation と思われる過分泌皺襞異常を伴ったものが2例であり、以上の結果から考え消化管X線像殊に小腸に認められる異常に SMON 特有の異常所見は認めがたく、機能異常の像であると考えられ、殊に腸管支配神経の機能変化に基づく異常所見と考えられる。

V. 自律神経性愁訴

本症患者は屢々自律神経障害によると考えられる足の冷え、頻尿、発汗異常、心悸亢進、狭心症状、血管怒張、のどの閉塞感、息苦しさ等の症状を訴えるものが多い。器質的異常の想像されるものは除外して検討し得た男70・女129の計199例につき、上記の症状が SMON 罹患前からあったものか、罹患後に発症したものかを詳細に尋ね腹部症状及び神経症状発症との時間的関係を調べた。かかる症状が SMON の経過中全く出現しなかったものは、男7・女14・計21 (10.5%) であった、足の冷えは男35 (21) 女90 (38) に見られた〔() 内は腹部症状発現の前から既にかかる症状を持っていた者の数である〕頻尿は男17 (10) 女38 (15) 発汗異常は男10 (6) 女31 (9) 心悸亢進は男10 (7) 女28 (10) 狭心症状は男9 (2) 女30 (4) であり、足の冷え、頻尿等下半身の症状に関するものが多い。

何れの症状を見ても女性により多く SMON 発病後にこれらの症状が出現しており、女性は男性に比し、本症の際は特に自律神経系が障害され易いと思われる。これらの自律神経症状の始った時期を腹部症状発現の時期と比較すると腹部症状の6カ月以上先行したものは57, 1～6カ月先行したものは, 8, 1カ月以内の先行は0であり、腹部症状と殆んど同時発現が34, 腹部症状よりおくれること1カ月以内は25, 1～6カ月18, 6カ月以上20, 不明37で腹部症状発現前の6カ月は発症が極めて少ないことから腹部症状発現前に見られたかかる症状は患者が本症と関係なく持っていたものと想像され SMON と関係ある自律神経症状は、腹部症状発現と同時またはその後に見られたもので、腹部症状とは密接な関係が想像される。

VI. SMON 患者の精神身体症状について

SMON 患者は一般に神経質であると云われている。そこで CMI を用いてその実情を知ると共に神経質な人が SMON にかかり易いのか病後神経質になったかを知る目的で次の如き質問事項により検討した。

CMI を健康者44名 (男24, 女20) 神経疾患を除く内科一般患者50名 (男30, 女20) SMON 48名 (男18, 女30) に施行し深町氏判別図によりⅣ領域 (神経症) Ⅲ (やや神経症的) Ⅱ (ほぼ正常) Ⅰ (正常) に分けた。結果は内科一般患者と健康者ではⅠ, Ⅱ領域 (健康者男100%, 女85%) (一般内科患者男66.6%, 女80%) が大多数であり、SMON ではⅢ, Ⅳ領域 (男55%, 女76%) が大多数を占め、SMON 患者に神経症的な患者が多いことがわかる。(表5, 6, 7)

表 5 SMON CMI 分布 (深町氏判別図)

区 分			男	女	計
I	領	域	4	4	8
II	領	域	4	3	7
III	領	域	7	14	21
IV	領	域	3	9	12
	計		18	30	48

表 6 一般内科患者 CMI 分布

区 分			男	女	計
I	領	域	10	7	17
II	領	域	10	9	19
III	領	域	8	3	11
IV	領	域	2	1	3
	計		30	20	50

表 7 健康者 CMI 分布

区 分			男	女	計
I	領	域	19	13	32
II	領	域	5	4	9
III	領	域	0	3	3
IV	領	域	0	0	0
	計		24	20	44

また性質に関すると考えられる次表の如き質問を病前(健康時)と病後につきそれぞれ回答を求めた結果は表 8 の如くで対照の一般内科入院患者に比し、俗に云う神経質な人が多いことが

表 8 精神身体的愁訴の発病前と発病後の比較

質 問 事 項		SMON (40名)		一般内科患者 (40名)	
		発 病 前	発 病 後	発 病 前	発 病 後
性 質 に 関 す る こ と	小さい事が気にかかる	10	13	10	9
	何事にも几帳面でないと気になるか	18	17	9	9
	いつもくよくよと気になりますか	13	16	6	8
	人から神経質だといわれるか	15	18	10	9
自 律 神 経 性 愁 訴	唾液が粘って口が喝くか	3	12	2	6
	心悸亢進	6	12	4	5
	足の冷感(夏)	9	21	2	3
	心臓のしめつけ	3	11	6	5
	冬でも発汗多し	3	10	3	1
	のどのつまる感じ	5	11	5	5
	息苦しくなる	1	14	4	5
	耳鳴	2	11	0	1

わかる。また病前健康時と病後をくらべてみるとその数に差がなく神経症的な傾向は病前から性質としてもっているのではないかと想像される。これに対し自律神経性愁訴は一般内科患者は健康時に比し、病後も殆んど増加がないのに比し SMON では病後に出現したものが、極めて多く、のどのつまり、発汗異常、心悸亢進、足の冷感、心臓のしめつけなどの自律神経症状は SMON と共に発症してきたものが多いことを想像させられる。

VII. 病 理 所 見

次に剖検例でこれら腹部症状、自律神経症状に対応する病理組織学的変化が得られないかどうかを検討した。50才♀の主婦で昭和41年8月から下痢、9月12日両足指からしだれ始め、下肢脱力、歩行障害が出現、その後下肢冷感、発汗異常、排尿異常があった。しかし症状は一時軽快していたが、昭和42年6月6日腹部膨満後再び神経症状増悪、視力障害も進行、意識障害出現し、44年6月25日死亡、剖検で視神経、上部脊髓側索、下部脊髓側索の神経線維及び髄鞘の変性を認めた。腸管の Auerbach 神経叢には神経細胞の濃縮が所々に認められたが、大きな異常は認められず、腹腔神経叢は神経細胞は全般に萎縮性で核及び原形質濃縮、崩壊があり、脱落后を思わせる空隙もかなり認められ、神経細胞の数の減少も著明である。頸部の迷走神経、腰部交感神経節は著変が認められなかった。この腹腔神経叢の変化が、生前の腹部症状あるいは自律神経症状と対応するか否かは断定はし得ないが、充分関連し得るものと想像される。

VIII. 血清免疫グロブリン

本症患者の血清中免疫グロブリン及び α_2 マクログロブリンを測定し本症の原因及び腹部症状と何らかの関連を見出し得ないかどうか検討した。肝炎、結核、その他炎症性疾患を合併するものはすべて除外した男42名91回・女97名201回の合計139名292回で α_2 M, γ A, γ M, γ G, をベーリングベルケパルチゲンを使用して定量した。対照正常群として男は自衛隊員及病院職員(18~52才)32名、女は当院看護学生及職員(18~45才)26名を同様に定量し、標準偏差を算定し、正常値を求めた、結果は表9の如くである。

表9 健康者から求めた α_2 M, γ A, γ M, γ G の正常値 (mg/dl)

グロブリン	α_2 M	γ A	γ M	γ G
男	225±69	256±99	152±63	1385±270
女	372±82	248±100	216±60	1445±277

次に表10に SMON 患者から求めた α_2 M, γ A, γ M, γ G の平均値を示す。

表10 SMON 患者の血清中 α_2 M γ A γ M γ G 値 (mg/dl)

性	α_2 M	γ A	γ M	γ G
男	285	251	194	2241
女	317	274	213	2153

この結果から α_2M , rA , rM は男女ともほぼ正常範囲であるが rG は男女とも高値を示した。

次にこの rG が SMON の症状の経過と共にどのように動くかを検討してみた所、腹部症状の始まって間もない時期から既に高い値をとっており、また時間が経過してもなお、高値が持続していた。このことから、本症の発病因子が IgG の高値をとらせているとするならば、その発病原因は腹部症状発現当初またはそれ以前にもとめなければならない。

IX. キノホルムとの関連

最近キノホルムが本症の発現と重大な関係があるといわれている。そこで当院を訪れた腹部症状を訴える患者がどの程度キノホルムを服用しているか、また当院の SMON 患者が過去にどの程度キノホルムを服用していたかを当院のカルテを中心として検討した。SMON 患者については、この他でき得る限り前医及び家庭におけるキノホルム服薬につきしらべた。昭和43年当院内科受診した者は7,496名で、この中、下痢を主訴として、あるいは随伴して来院した者は SMON を除き119名である。このうち、キノホルムは87名(73%)に投薬されていた。下痢を伴わない腹痛その他の腹部症状を訴えて来院したものは897名で、そのうちキノホルムは45名(5%)に投薬されていた。次に下痢を伴う SMON 患者のキノホルム服用状況をみると107名中確実に服用しているものは82名(76%)で確実に服用していないものは16名(14.9%),恐らく服用していないものは9名(8.4%)で一般の下痢患者がキノホルムを服用している率73%と SMON 患者のキノホルム服用率76%の間には有意の差は認められないことから考へキノホルムに毒性があるとするならば SMON を発病した個体側或はもう1つ何かの因子が組み合わされる必要があり、その因子も重大な役割をしているのではないかと想像する。

X. 結 語

1. 国立呉病院において昭和38年8月から45年12月末までに経験した SMON は男120・女248の計368名である。

2. 腹部症状初発から神経症状初発までの期間は腹痛で始まる症例は短かく、下痢で始まる症例は長い傾向がある。

3. 男118・女239・計357例の下肢振動覚を見ると35例、9.5%が正常である以外322例90.5%が SMON の経過中一度は振動覚低下が見られた。

4. 消化管X線造影所見は胃は全例正または低緊張胃で胃下垂は59例中20例34%に見られ、小腸では、59例中38例65%が緊張亢進、18例31%が腸運動解離で何れも SMON 特有の変化はなく、機能異常と考えられる。

5. 足の冷え、蕁脈、発汗異常、狭心症状、のどの閉塞感、血管怒張などの自律神経症状が男70・女129の計199例中、178例89.5%に認められ、これらの症状は SMON の腹部症状に続いて多くの場合発症しており本症と密接な関係が想像される。

6. CMI を施行し深町氏判別図に当てはめると SMON では一般内科患者に比し神経症的なものが多く、これらの性質は病前から持っていると思像される。

7. SMON の剖検例の腹腔神経叢を見ると著明な神経細胞の変性、脱落を示す症例があり、これが临床上の腹部症状あるいは自律神経症状と関係があるのではないかと想像した。

8. 本症患者の血清免疫グロブリンを測定すると γ G は正常者に比しかなり高値を示し、且つ腹部症状発現当初より高値をとっている。

9. 昭和43年当院内科で受診した一般下痢患者のキノホルム服用率は119名中87名、73%で SMON 患者のキノホルム服用率は107名中87名76%で両者の間に大きな差は見出し得なかった。

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON の疫学と症候 臨床科学, 6 : 78, 1970 大村一郎
- 2) SMON 患者に対する ATP ニコチン酸大量点滴療法の経験 Clinical-Report, 4 : 2989, 1970 大村一郎, 三木谷政夫, 香川治子, 小林邦彦, 香川和徳, 小林康紀
- 3) スモン病総合センター 自然, 25 : 23, 1970 大村一郎

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脊髄神経炎症について 第10回日本神経学会総会, 昭和44年4月臨床神経学, 9 : 652, 1969) 大村一郎他7名
- 2) シンポジウム 腹部症状を伴う myelo-neuropathy 臨床症状, 特に腹部症状について 第11回日本神経学会総会, 昭和45年4月8日 (臨床神経学, 11 : 240, 1971) 大村一郎, 村井治也
- 3) ラウンドテーブル, デイスカッション「スモン」 昭和38年以来のスモン患者350名の臨床的事項について, 又免疫グロブリンの消長について 第23回広島医学会総会, 昭和45年11月14日 (広島医学, 掲載予定) 大村一郎

4. 班会議研究発表

- 1) SMON の腹部症状について 昭和45年2月14日 大村一郎, 越島新三郎
- 2) スモン患者の精神的訴え及び自律神経障害に基づく訴えについて 昭和45年6月29日 大村一郎
- 3) 一般腹部症状患者のキノホルム服用状況 (追加発表) 昭和45年11月13日 大村一郎
- 4) スモンとキノホルム剤との臨床疫学的検討 昭和46年3月1日 大村一郎

I-6

班 員 奥 田 観 士

共同研究者 松尾英彦 上野脩幸

1. 研究概要

SMON の眼障害について

—眼科臨床所見および病理学的検討—

I. 緒 言

SMON では必ずしも眼症状を併発するものではないが、一度眼障害を起すと重篤な視力障害を生ずることが多く、本症では眼症状に対し十分な注意を払う必要がある。私たちは、岡山県下の SMON 多発地区である井原と湯原地区における本症患者の眼症状について調査し¹⁾、更に本症患者の視野²⁾、色覚³⁾、更に剖検例による眼組織の病理組織学的所見⁴⁾⁵⁾⁶⁾について検討したので、その概要をまとめて報告する。

II. 臨床検査成績

1) 井原・湯原地区における SMON 患者の眼科的検討

井原市民病院および湯原温泉病院で内科的に SMON と診断された 127 名について、昭和 44 年に集団的に眼科検診を実施した結果、次のような所見が得られた。

1. 調査対象患者

調査患者数は井原地区 96 名（男 29 名，女 67 名），湯原地区 31 名（男 6 名，女 25 名），合計 127 名（男 35 名，女 92 名）で，男女比は男 27.5%，女 72.5% で従来の報告のように女子の方が多かった。

2. 視 力 障 害

(イ) 発 現 頻 度

他の眼疾患に起因する視力障害は除外し、本症に起因すると考えられる視力障害を対象とした。視力障害を認めたものは、127 名中 32 名で、全体の 25.2% に相当した。従来の報告では眼障害の発現頻度は 10~40% であって、これらの中間の値を示した。

(ロ) 視力障害を自覚する時期

視力障害者 32 名について、本症発病後視力低下を自覚する時期について検討した。この時期が、発病後 1 カ月以内 5 名，2 カ月以内 6 名，3 カ月以内 7 名，4 カ月以内 5 名，6 カ月以内 5 名，1 年以内 4 名，1 年以上のものはいなかった。これをまとめると，3 カ月以内に視力低

下したものは56.3%，また6カ月以内に限ってみると、全体で87.5%である。これからして、もし視力障害が現われるとすれば、大多数は発病後3～6カ月以内に出現することを示し、また視力障害は発病後直ちに出現することは少く、腹部症状、神経症状に遅れて発生することがわかる。

(ハ) 視力障害と全身所見との関連

SMONの重篤度と視力障害との関連をみるために、本症を便宜的に知覚障害と歩行障害の程度から、軽症、中等症、重症とに分類した。すなわち、軽症は知覚障害が下肢にとどまり、歩行障害は軽度またはない場合とし、中等症は知覚障害が臍部または臍高にとどまり、歩行障害が軽度または中等度である場合とし、重症は知覚障害が臍高より上方で、上肢の知覚障害も加わり、歩行障害は中等度または高度である場合とした。その結果、視力障害者は、軽症者69名中2名(2.9%)、中等症者34名中10名(26.8%)、重症者24名中20名(83.5%)で、知覚、歩行障害の強いものほど、眼障害を伴う頻度が大きいといえる。

(ニ) 視力障害の程度

視力障害は両眼ともに、同程度の低下がみられた。その程度はさまざまであり、視力零の者8名、光覚ないし指数の者6名、0.01～0.09の者10名、0.1～0.5の者8名であった。以上いずれも矯正視力であり、発病してから検査までの期間が、症例によって異なり、また眼症状が固定していないので、一律には論じられないが、眼障害が発現すればかなり重篤な視力障害を生ずることがいえる。

(ホ) 視力障害の推移

湯原温泉病院の本症患者で、視神経萎縮がみられたものについて、1年後に再検した結果、再検できた8名では視力障害は不変か、むしろ低下していた。これからすれば、視神経萎縮を呈する症例では、視力の回復はきわめて困難と考えられる。

3. 眼 底 病 変

視力障害者32名の眼底病変により、次の3型に分類することができた。すなわち、①単性視神経萎縮型22名(乳頭全体が蒼白な者15名、耳側褪色が強くみられる者7名)、②軸性視神経萎縮型8名、③視神経炎型2名である。

眼底検査では、視力障害のある場合、両眼に同程度の病変が認められ、その主なる変化は視神経萎縮である。私たちの経験では、視力低下と同時に、眼底に病的所見を認めることは少く、むしろ初期では視野、色覚に異常が検出されることが多く、検眼鏡的に眼底病変が確認されるのは、かなり遅延している。それから視力障害の進行に伴って、視神経萎縮の状態が増悪するのであるからして、観察時期によって眼底所見もかなり変化するものといえる。

(2) 量 的 視 野

岡大眼科受診のSMON患者で、Goldmann氏視野計により、量的視野測定が可能であっ

た19名について、検討した。

その結果、中心暗点と Isopter の沈下を認める者 5 名、部分的に Isopter の沈下がある者 2 名、正常な者12名であった。中心暗点を認めた症例は、いずれも視力低下と視神経萎縮があり、これらの症例では病変が主として乳頭黄斑線維束にあることを示唆している。また視力がよくても、Isopter に異常が認められる場合があり、これには眼症状に注意して経過観察をする必要があると考える。

(3) 色 覚 検 査

SMON の眼障害で、色覚の異常を訴えることがあるが、このような後天性色覚異常に対しては、従来の先天性色覚異常に対する検査方法では判定が困難である。そのため、日本色彩社製の色彩弁別検査器による 100 hue test および Panel D-15 test を試みた。

検査対象患者は37名で、そのうち10名は視神経萎縮、視力低下を伴う症例である。その結果を類型別に分類すると、表 1 に示す如くで、視力障害者は全例に色相弁別能力の低下があり、これは大部分赤緑系異常に属するものであった。なお、視力良好群の中でも、100 hue test の成績の悪いものがあり、これらについては、更に注意して眼症状を検討する必要があると考える。

表 1 色覚異常の類型別分類

色 覚	視力障害 (+)	視力障害 (-)	計
正 常	0	18	18
赤 緑 系 異 常	3 (8)	2 (3)	5 (11)
紫 系 異 常	1	1	2
全 色 相 異 常	6	2	8
類 型 な し	0	4	4
計	10	27	37

() 内の数字は全色相異常群の中で赤緑系異常の傾向のある症例を加えたもの

III. 眼組織の病理組織学的所見

(1) 実験材料ならびに実験方法

臨床的に SMON と診断された 7 例について剖検し、その視神経、眼球について病理組織学的検索を行った。視神経は球後より視交叉直前までを 5 mm 間隔に横断し、各部について連続切片を作製した。(一部は縦断切片作製にも供した。) 眼球は視神経乳頭と中心窩を含む切片を作製した。7 例の主な臨床所見と剖検所見は、表 2、表 3 に総括して示した。

(2) 病理組織学的所見

各症例の視神経、眼球の観察結果の概要を述べるが、詳細は既報の原著⁴⁾⁵⁾を参照されたい。

表2 剖検例の主な臨床症状

症 例	性・年齢	経 過	視 力	眼 底 所 見
1	58 男	1年7ヵ月	右 1.5 → 光覚弁 左 1.5 → "	乳頭(両)境界不鮮明・耳側褪色 (死亡前3ヵ月)
2	41 女	3ヵ月	右 0.6 → 0.02 左 1.2 → "	乳頭(右)境界不鮮明・色正常 (左)境界鮮明・全面褪色 (死亡前40日)
(*) 3	58 女	2年6ヵ月	右 0.5 → 0.3 左 0.5 → 0.7	乳頭(両)境界不鮮明発赤 (死亡前3ヵ月)
4	69 女	10ヵ月	不明 → 不明 (0.01以下?)	不 明
5	33 女	12ヵ月	不明 → 眼前手動弁	乳頭(両)境界不鮮明・耳側褪色 (死亡前2ヵ月)
6	74 女	2ヵ月	不明 → 不明(往診) (0.01以下?)	乳頭(両)境界鮮明・蒼白 (死亡前14日)
7	62 女	4ヵ月	右 0.8 → 30 cm 指数弁 左 0.9 → "	乳頭(両)境界鮮明・耳側褪色 (死亡前40日)

(*) 剖検的に SMON を否定された。

表3 主な剖検所見(変性部位)

症 例	網膜	視神経	視交叉	錐 体 路							後 索					後根神経節	脊髄小脳路	オリブ核	小脳	舌神経
				中心前回	大脳脚	延髄	頸髄	胸髄	腰髄	仙髄	延髄	頸髄	胸髄	腰髄	仙髄					
1	+++	+++	+++	—	—	+	+	++	++	+	+++	+++	+++(*)	++	—	+	—	+	+	+
2	—	±	++	—	—	+	+	++	++	+	+++	+++	+++	++	—	+	++	+	+	—
4	—	—	++	—	—	+	+	++	++	+	+++	+++	+++	++	+	+	—	—	+	—
5	++	++	++	—	—	+	+	+++	+++	+	+++	+++	+++	++	+	+	—	—	+	+
6	—	±	++	—	—	+	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	—
7	—	±	++	—	—	+	+	++	++	+	++	++	++	+	+	+	—	++	+	+

症例3は除外した。(*)軟化巣形成

1. (症例1) 視神経は左右とも黄斑線維束を中心に視神経全長にわたり、偽系統的に病巣が認められた。すなわち、黄斑線維束は軸索が変性消失し、髄鞘も脱髄しており、肥厚した中隔の間には著明なグリオーシスが認められた。眼球から遠ざかるにつれて病変は高度で視神経中心部の神経線維が全く消失し、空洞形成がみられる部もあり、それらの部では大食細胞が多数出現し、Sudan III 染色で胞体内の脂肪顆粒が好染された。なお、視神経全長にわたって黄斑線維束以外の線維の瀰漫性変性も認められた。

眼球：視神経乳頭は、グリア細胞増殖著明であり、扁平化していた。網膜では神経線維層は菲薄化し、神経節細胞層では神経節細胞が消失し、また胞体が空胞化し核が偏在している所見も多くみられた。内顆粒層では双極細胞と思われる細胞の腫大が認められたが、その他の層には著変は認められなかった。これらの病変は黄斑部とその周辺に著明であるが、それ以外の部でも軽度認められた。また病変は、左右ほぼ同程度であった。

2. (症例2) 右視神経では黄斑線維束には著変なく、網膜鼻上側よりの線維束に偽系統的な萎縮、瘢痕巣が認められた。左視神経には、このような病変は認められず、著変は認められ

なかった。

眼球：両眼ともに著変を認めなかった。

3. (症例3) 臨床的に SMON と診断されたが、剖検による病理組織学的検索で SMON を否定され、いまだ検討中の症例である。右視神経には偽系統的な萎縮、瘢痕巣の他、限局性、島嶼状の脱髄巣が認められたことからして多発硬化症が最も疑われる。左視神経には著変をみなかった。

眼球：左右とも著変を認めなかった。

4. (症例4) 左右視神経ともに血管周囲円形細胞浸潤をごく軽微に認めた。その他には著変をみなかった。

眼球：左右とも著変を認めなかった。

5. (症例5) 左右視神経ともに黄斑線維束に偽系統的な病変が認められた。この例では比較的軽度な瀰漫性の病巣の中に境界鮮明で高度な病巣が認められ、この部に限局して大食細胞が多数出現し、Sudan III 染色で胞体内の脂肪顆粒が好染していた。縦断切片の鍍銀染色で黄斑線維束に相当する神経線維束は著しく減少し、強い変性が認められた。変性巣ではアストログリアの増殖が著明であった。右視神経の視交叉に近い部に、軽度に血管周囲円形細胞浸潤がみられたが、左視神経には認められなかった。病変は、左右ほぼ同程度であった。

眼球：視神経乳頭は軽度萎縮し、グリア細胞増殖がみられた。網膜では、症例1ほど著明ではないが、同様の所見が認められた。

6. (症例6) 左右視神経ともにごく軽微な血管周囲円形細胞浸潤を認めた以外、著変は認められなかった。

眼球：左右とも著変をみとめなかった。

7. (症例7) 左右視神経ともに網膜の鼻下側よりの神経線維の一部に、左右対称性、偽系統的な病変が認められた。この部では神経線維は消失し、肥厚した中隔の間に線維性グリアが増殖している。すなわち、萎縮瘢痕巣というべき病巣である。左視神経球後約 5 mm の部に軽度に血管周囲円形細胞浸潤がみられたが、右視神経では認められなかった。

眼球：左右とも著変を認めなかった。

(3) 小 括

各症例の病理所見を総括し、本症における視神経病変および網膜の変化についてまとめると、次の如くである。

1. 視神経全長にわたる黄斑線維の高度の病巣が2例にみられた。
2. 上記2例の病巣では、神経線維が高度に変性し、大食細胞の出現を認め、中隔の肥厚、グリオージス、組織の融解壊死による空洞形成が認められた。
3. 3例において、視神経全長にわたる黄斑線維束以外の一部の線維の偽系統的な萎縮、瘢

痕形成を認め、1例においては視神経には著変を認めなかった。

4. 著明な変性巣以外の部においても神経線維の軽度にかつ、瀰慢性の変性が認められた。

5. 血管周囲炎症性細胞浸潤は認められなかったか、あるいはごく軽微にのみ認められた。

6. 黄斑線維束が高度に侵された2例では、網膜における神経線維層の菲薄化、神経節細胞層の神経細胞の減少、残存神経細胞の空洞形成などの変性がみられた。

7. 視神経眼窩部に著明な変性のない例でも、視交叉より後方では常に変性がみられた点からして、網膜神経節細胞は、その軸索の末端から変性を起し、漸次胞体に及ぶものと考えた。(視交叉部、視索の所見については、岡山大学医学部病理学教室、堤助教授のご教示による)

8. 視路の病変は対称性で、左右ほぼ同程度であった。

9. 剖検により SMON を否定された1例では右視神経に限局性、島嶼状の脱髄巣が認められた。この点は、本症の6例と異なるものである。

10. 本症の6例では視路においても、脊髓と同様の偽系統的病巣を認めた。これは他疾患との鑑別上重要であると考えられる。

IV. 考 按

SMON の眼障害に関する臨床所見をまとめると、その発現頻度は私たちの調査では、25.2%であり、知覚障害、歩行障害の強い者ほど眼障害を伴いやすい。主なる眼底病変は視神経萎縮であるが、眼症状は殆んど腹部症状、神経症状に遅れて発現し、視力障害が始ったばかりの初期では検眼鏡的には所見のあることが少く、その後次第に視神経乳頭の褪色(特に耳側褪色が多い)を示すものである。視野では眼障害のある者では、中心暗点を証明する場合が多く、また色覚検査では後天性赤緑異常を呈している。Kelcon によれば、視神経疾患では後天性に赤緑の色覚障害が起るといい、また太田によれば乳頭から視交叉部までの障害では、青黄+赤緑視障害が起り、交叉部から中枢の障害では赤緑視障害が著明になると報告している。SMON の場合は、前述の視路の病理組織所見からして、視神経、更に視交叉より中枢側に変性が認められるものであり、本症で眼障害が出現すれば、後天性赤緑異常を伴うのは、当然のことであろう。

さて眼科領域では、桑島、茂木ら、丸尾ら、杉浦ら、後藤、小沢、井街らの報告がみられる。特に桑島は、いわゆる SMON は症候群にしかすぎず、他の異なる独立疾患が混在している可能性を述べ、特に多発硬化症との鑑別が必要であると主張している。本症の原因が確定していない段階では、桑島の主張を全面的には否定できないにしても、本症の臨床所見、病理組織所見からして、多発硬化症とは鑑別できるものであり、本症は特徴のある疾患と考えられる。

本症の剖検例は現在までに80例以上におよび、視神経では中心部線維の瀰慢性脱髄、斑点状および束状の変性、限局性軟化など、いろいろな報告がされている。私たちは視神経を連続横

断切片とし、本症における病変の好発神経線維の問題、左右対称性の問題、組織学的特徴、さらに眼球では網膜の変化を中心に検討した。経過の長い2例では視神経の全長にわたって左右ともに黄斑線維束の高度の変性がみられ、急性に経過した症例では視神経に著明な変化を認めなかった。視交叉、視索には程度の差はあっても、神経線維の瀰慢性の変性を認めた。高崎ら、藤原ら、白木らの症例にみられた限局性、**plaque** 状の病変は認められなかった。経過の長い症例では、松山らの報告と同じく網膜神経節細胞にも変性を認めた。炎症性病変については、早瀬ら、前川らの報告にみられるような著明な血管周囲円形細胞浸潤は認めなかったが、ごく軽微にのみ認められるにすぎず、炎症性病変は殆んどないといってよい。

以上のことからして、自験例に関しては、視路では脊髓病変と同様に、偽系統的な病変が存在することを確認した。この点は、多発硬化症との鑑別上重要な所見と考えられる。視神経において偽系統変性をきたすものとしては、ある種の中毒症、ビタミンB₁欠乏症、**Ethambutol**中毒などが考えられるが、これらとは既往歴、臨床像などから鑑別しなければならぬ。最近、にわかに有力となった本症のキノホルム原因説では、キノホルム投与による視神経萎縮の報告例もあることからして、今後十分検討を要するものと思われる。

V. 結 論

1) 岡山県下の **SMON** 多発地である井原地区および湯原地区の **SMON** 患者 127 名につき、眼科的検査を行った。視力障害者は 25.2% にみられ、その眼底病変は主として視神経萎縮である。本症で眼障害を呈するものには、視野では中心暗点および **Isopter** の沈下がみられ、100 hue test による色覚検査では、後天性赤緑色覚異常を示した。

2) 臨床的に **SMON** と診断された 7 例の剖検例（その内 1 例は剖検により **SMON** を否定）について、視神経、眼球の病理組織学的検索を行った。本症では視路の病変は、左右ほぼ同程度であり、2 例では視神経全長にわたり、黄斑線維束の高度の変性が認められ、視神経眼窩部に著明な変性のない症例でも、視交叉より中枢側には常に変性がみられ、視路でも脊髓と同様に偽系統的病変を認めた。また、血管周囲円形細胞浸潤は無いが、おってもごく軽微であった。

擧筆するにあたり、剖検材料について御教示を頂いた岡大病理学教室、小川教授、堤助教授に感謝します。

文 献

- 1) 奥田観士、他：SMON の眼科臨床的ならびに病理学的検討、臨眼、24：799、昭45。
- 2) 松尾英彦、他：スモンの視野について、眼科、13、昭46。（掲載予定）
- 3) 松尾英彦、他：スモン患者の色覚異常について、眼紀、22：158、昭46。
- 4) 奥田観士、他：スモンの視神経病変について、眼紀、21：331、昭45。
- 5) 奥田観士、他：SMON における眼組織変化について、日眼、74：1145、昭45。

- 6) 奥田観士：SMON における眼変化，眼紀，22，昭46。（掲載予定）
（紙数の都合により，私たちの文献のみとしたので，本稿中の引用文献は上記を参考にされたい。）

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) スモンの視神経病変について 眼紀，21：331，1970. 奥田観士，上野脩幸
- 2) SMON の眼科臨床的ならびに病理学的検討 臨眼，24：799，1970. 奥田観士，松尾英彦，那須欽爾，岡部史朗，古賀旭，上野脩幸，淀川正和
- 3) SMON における眼組織の変化について 日眼，74：1145，1970 奥田観士，上野脩幸
- 4) スモン患者の色覚異常について 眼紀，22：158，1971 松尾英彦，岡部史朗，上野脩幸，高島稔，前田桂子
- 5) スモンの眼科臨床と病理 広島医学，24：308，1971 奥田観士

3. 学 会 発 表

- 1) スモンの視神経病変について 第35回日本中部，第66回中国四国，第15回山陰合併眼科学会，昭和44年9月27日（日本眼科紀要，21：331，1970），奥田観士，上野脩幸
- 2) SMON の眼科臨床的ならびに病理学的検討 第23回日本臨床眼科学会，昭和44年10月25日（臨床眼科，24：799，1970），奥田観士，松尾英彦，那須欽爾，岡部史朗，古賀旭，上野脩幸，淀川正和
- 3) SMON について 岡山県眼科専門医会，昭和45年2月15日，松尾英彦
- 4) スモンの眼科臨床と病理 広島医学会，昭和45年1月10日（広島医学，24：掲載予定），奥田観士
- 5) SMON における眼組織の変化について 第74回日本眼科学会総会，昭和45年5月16日（日本眼科学会雑誌，74：1145，1970），奥田観士，上野脩幸
- 6) スモンの視機能について 第16回岡大眼科教室同門会，昭和45年7月12日（眼科臨床医報，64：925，1970），松尾英彦
- 7) SMON とその眼変化について 第18回日本眼科学会西部地方会，昭和45年10月28日（レプラ誌，40：掲載予定），奥田観士
- 8) スモンの視野について 第24回日本臨床眼科学会，グループ・ディスカッション「視野の会」，昭和45年10月24日（眼科，13：掲載予定），松尾英彦，上野脩幸，前田桂子
- 9) スモン患者の色覚異常について 第36回日本中部眼科学会，昭和45年11月22日（日本眼科紀要，22：158，1971），松尾英彦，岡部史朗，上野脩幸，高島 稔
- 10) SMON における眼変化 第36回日本中部眼科学会，昭和45年11月22日（日本眼科紀要，

4. 班会議研究発表

- 1) SMON の眼科臨床的ならびに病理学的検討 昭和44年10月11日 奥田観士, 松尾英彦
- 2) スモン患者の量的視野について 昭和45年2月14日 奥田観士, 松尾英彦, 上野脩幸
- 3) スモン患者の色覚について (予報) 昭和45年6月29日 奥田観士, 松尾英彦, 上野脩幸
- 4) スモンの眼変化について 昭和45年6月29日 奥田観士, 松尾英彦, 上野脩幸
- 5) スモン患者の色覚検査について 昭和45年11月14日 奥田観士, 松尾英彦, 上野脩幸
- 6) 湯原温泉病院スモン患者の眼科的検査 (特に重症者) について 昭和45年11月14日 奥田観士, 松尾英彦, 上野脩幸
- 7) SMON 患者の視力の予後について 昭和46年3月2日 奥田観士, 松尾英彦, 岡部史朗, 上野脩幸

I - 7

班 員 楠 井 賢 造

1. 研 究 概 要

I. SMON 患者の髄液が正常人末梢血リンパ球染色体に及ぼす影響について (医学のあゆみ, 73: 332—334, 1970) 楠井賢造, 竹中 徹, 松本孝男, 久保邦臣.

ある種 virus 性疾患の末梢血培養においてリンパ球に染色体の切断・細片化, 環状染色体など, 種々の染色体異常がかなり高頻度に出現することは広く知られている. SMON の病因として virus が問題となっている折柄, SMON においても同様の変化が起こり得るか否かを, 単に末梢血培養により検索するばかりでなく, SMON 患者髄液と正常人末梢血との混合培養を行ない, リンパ球染色体にいかなる影響を及ぼすかについても検索した.

検査対象および方法

末梢血培養は岡山市井原市の新鮮例 2 例および和歌山県の再発例 5 例について行なった. また患者髄液と正常人末梢血との混合培養は和歌山県の再発例 5 例についてのみ行ない, その対照として正常人髄液と正常人末梢血との混合培養をも行なった. 末梢血培養法は古山の方法に準じ, また混同培養は calf serum 30% を含む T.C.-medium 199 (Difco 社) 15 cc に phytohemagglutinin-p 0.1 cc を添加した培地に, 髄液 1.0 cc と同血液型の被検者血液 1.0 cc を加え, 72—96時間培養を行なった.

成 績

末梢血培養の染色体数は表1に示すごとく、新鮮例および再発例ともに46に mode を有し、karyotype は46, XXであり、光学顕微鏡 level では染色分体にも異常を認め得なかった(図1)。また、少数の hypodiploid cell の出現を認めるが、全例を通じて画一性を欠き、

表1 末梢血培養法における染色体の分布および分析

case No.	age	sex	date	cell count	chromosomal distribution							karyotype analysis
					43	44	45	46	47	48	4n	
1	36	♀	44. 9.20	28			1	27				46 : diploid
2	31	♀	"	26		1	1	24				"
3	70	♀	11.17	17			1	16				"
4	68	♀	11.20	18	1		1	16				"
5	42	♀	11.25	20	1		2	17				"
6	54	♀	12. 5	21			1	20				"
7	50	♀	45. 1. 6	24		1	2	20			1	"

case 1 & 2 : 岡山県井原市の症例

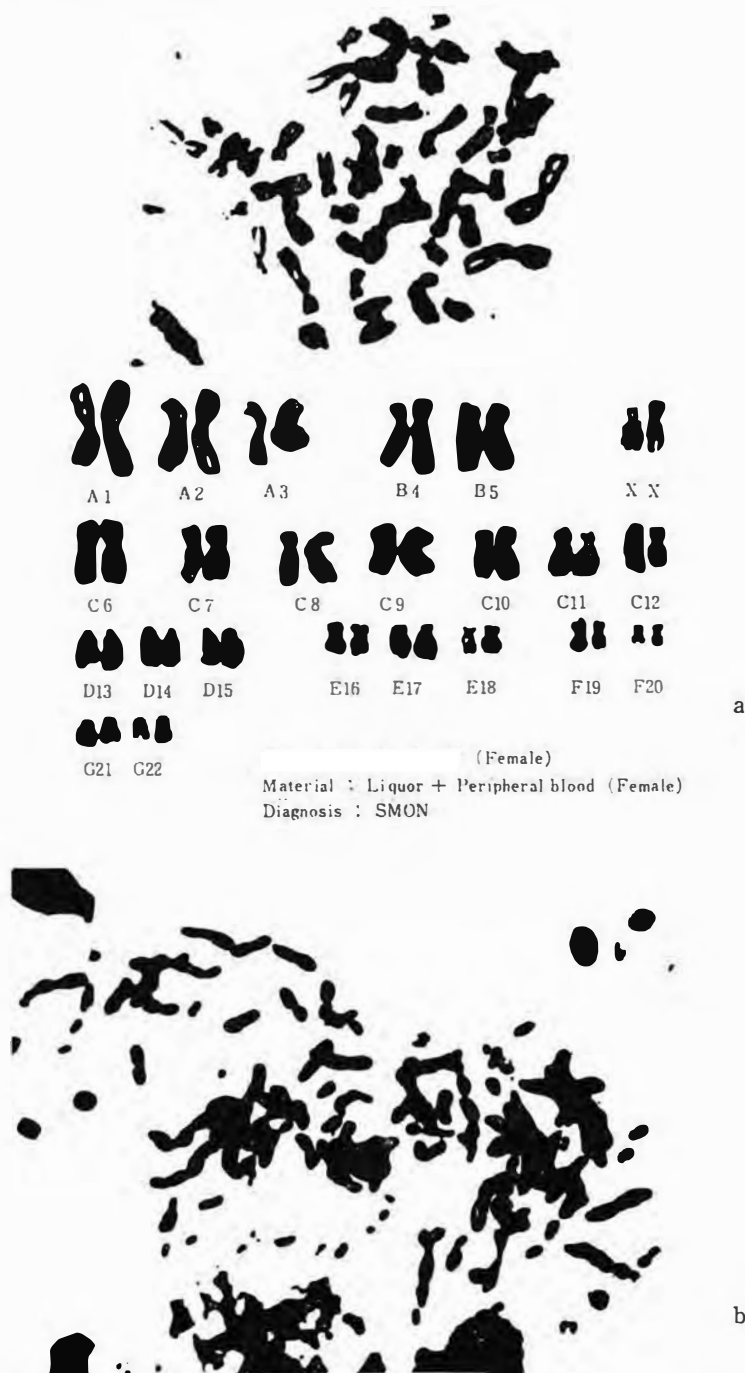


Peripheral blood cultured with PHA

第1図 症例2の末梢血培養における染色体分析
46, XX, normal karyotype

artifact と考えられる。

混合培養における成績は表 2 に示すごとくである。対照とした正常人髄液では正常人リンパ球染色体は 46, XX で異常は認められなかった。次に, SMON 患者髄液と正常人末梢血との混合培養における染色体数の mode は 46 であり, 5 例中 4 例の全 metaphase 細胞の kar-



第 2 図 a は症例 4 の髄液および被検者末梢血の混合培養における染色体分析 46, XX, normal karyotype. b は同症例の混合培養中に認められた物体 pulverization?

表2 正常人末梢血と患者髄液との混合培養における染色体の分布および分析

No.	diagnosis	cell count	chromosomal distribution							karyotype analysis
			43	44	45	46	47	48	4n	
•	normal control	21		1	1	19				46 : diploid
1										
2										
3	SMON remission	17		1	2	14				46 : diploid
4	exacerbation	19			1	18				" + ?
5	remission	12				12				46 : diploid
6	"	15			1	14				"
7	"	18			2	16				"

yotype は46, XXで染色分体にも変化はなかった。しかるに、増悪・再燃時に極度の視力障害および下肢に知覚・運動障害の出現を見た68才女子の症例 (No. 4) においては、正常染色体を有する細胞 (図 2 a) に混在して図 2 b に見られるような物体が多数に認められた。

考按および結語

SMON における病因論の一つとして virus 学的立場から種々の作業仮説が打ち出されているが、まだ virus によるとの確証が得られていないのが現状である。そこで virus によるとの傍証でも得られればと考え、まず末梢血培養法により virus 性疾患において普遍的に認められている染色体異常について検索を試みた。すなわち、viremia を想定し新鮮例2例および再発例5例について検索を行なったが、正常の46, XXなる karyotype を示した。しかし、virus 性疾患において認められる種々の末梢リンパ球の染色体異常は恒久的に観察されるものでなく、検索時期によりその出現頻度にも差異が認められ、また異常染色体を有する細胞は死滅するために病状の回復とともにその染色体構成は正常に復する故、これをもって viremia の存在を否定することは不可能であろう。

次に、SMON 患者髄液中に virus の存在を想定し、患者髄液と正常人血液との混合培養を試みた。とくに正常人血液を選んだ理由は、まだ抗原を記憶していないリンパ球の方が virus により染色体に異常をきたしやすいのではなかろうかとの考えからである。この場合、検索を行ない得た5例中4例および正常対照例1例における染色体分析は末梢血のそれと同様、46, XXの正常の karyotype を示した。しかし、増悪・再燃の1例に認められた物体の本態については目下のところ検討中であるが、直ちに染色体の細片化と考えるにはいささか確証に乏しい。すなわち virus 性疾患による染色体異常のうち最も普通に認められるものは染色分体の切断であり、次いで染色体の細片化、細胞融合による核の同時分裂などである。さすれば、このように染色分体の切断を全く欠き、細片化 (仮に細片化としても) のみ惹起したと考えるに

はいささか無理があり、とくに Feulgen 染色による本物質の DNA に対する反応態度について検索を行ない、まず染色体由来の物体であるか否かを決定する必要がある。さらに全くの artifact の可能性をも考慮し、今後は新鮮例について検索を重ね結論を出したいと考えている。

II. SMON に併発した急性腎不全の治療 1 例 (medicina, 7: 1606~1608, 1970) 楠井賢造, 金沢秀晃, 宮本長平.

前川らの報告をはじめ、SMON は腎疾患の経過中に発病し、しばしば尿毒症を起こして死亡することが経験されている。そこで、SMON と腎疾患との間になにか発症原因的関係があるのではなかろうかと探索中、たまたま SMON に併発した急性腎不全の治療例を経験したので報告する。

患者 55才 主婦。

家族歴 特記事項はない。生来健康であったが、18~21才肺浸潤兼腹膜炎で療養し、また24才虫垂炎で切除術を、31才1例卵巣・付属器切除術を受けた。30才結婚、不妊。

現病歴 昭和39年4月頃から下痢があり、治療を受けたが一進一退であった。11月上旬、右大腿圧迫感、4~5日経て足底に異常知覚をきたした。11月 から 入院、SMON の診断で治療をうけ、40年3月 軽快退院した。しかるに、その後しびれ感が増強し、歩行障害が加わり、8月下旬には起立不能となり、9月 入院した。当時、帯状胸痛と足関節以下にぴりぴり感などの異常知覚を訴え、両側 D₁₂ 以下の知覚鈍麻と両側各指尖の知覚鈍麻を証明する。下肢筋力は著明に低下し、運動障害を認める。上肢腱反射亢進、病的反射あり、膝反射亢進、Achilles 腱反射消失、Babinski 現象陽性。SMON と診断し、プレドニソロン、ビタミン B₁・B₁₂などを主とした治療によって、41年4月 軽快退院した。同年秋頃再燃、42年1月 再入院、軽快した。その後2年間あまり経過順調で、遠距離まで自家用車で新回観光旅行した。しかるところ、44年5月、第2回目の中・四国旅行から帰った頃から、下痢をきたし、8月中旬灸治療を受けたところ、8月 頃から約10日間 38.6~39°C の発熱を見、解熱に伴い起立不能となり、下肢と手指のしびれ感が増強し、倦怠感を強く訴え、顔面の浮腫感をきたした。9月 入院した。因みに、 入院・外来観察中、正常血圧値を呈し、尿中蛋白・糖陰性、ウロビリノーゲン正常、沈渣に病的所見を認めたことがない。

診断 9月2日の検査で、尿蛋白 2%, 沈渣に円柱はないが、少数の赤血球と白血球を認め、赤沈 1時間 110 mm, 血液白血球数 1万 3,400, 好中球の核左方推移を認め、さらに血清 NPN 100, 尿素 N 80 mg/dl, 血圧 120-80 mmHg を呈した(表3-5)。また、神経症状は楠井内科入院時と殆んど変化なく、ただ膝蓋腱反射が消失している。よって SMON に併発した急性腎不全と診断した。

表3 血液形態学的所見

検査日	血色素量 (g/dl)	赤血球数 (万)	色素係数	ヘマトクリット (%)	白血球数	白血球の分類 (%)				
						好中球		好酸球	リンパ球	単球
						桿状核	分葉核			
44. 9. 2	12.3	400	0.96	—	13,400	31	47		17	5
29	9.8	319	0.96	29	7,850	14	46	2	34	4
12.11	13.4	369	1.14	36	5,300	22	31		41	6
45. 1.22	12.8	402	0.99	40	5,200	13	37		43	7
2.17	13.2	365	1.13	39	7,450	21	53	1	23	2
5.12	12.2	407	0.94	40	6,200	15	41		36	8

表4 血液化学的所見と蛋白尿

検査日	NPN (mg/dl)	尿素N (mg/dl)	尿酸 (mg/dl)	コレステロール (mg/dl)	電解質 (mEq/L)			蛋白尿 (%)
					Na	K	Cl	
44. 9. 2	100	80		274	130	4.0	96	2
5	110	80						1.8
11	70	38	6.5		143	4.8	112	1.5
18	55	28						1.2
24	23	16		164	139	4.1	105	0.8
30								(—)
10. 3	34	21			139	3.9	109	(—)
16	79	27						(—)
23	38	30						(—)
11. 6	26	13						(—)
12.25	23	10		264	145	5.0	105	(—)
45. 1.22	30	17						(—)
2.17	29	13						(—)
3.12	24	13						(—)

治療および経過 プレドニソロン 60 mg 内服 1 日量と高張ブドウ糖液にビタミン類溶和静注朝夕 2 回などを処方して経過を観察した。9 月 2 日午後から意識混濁、やがて嗜眠状となり、発作的に強い倦怠感と全身各所の激痛を訴え、その都度脈拍も微弱となったので、適宜強心剤をも注射した。4 日早朝意識やや回復したかに見えたが、午後再び混濁した。5 日痙攣様腹痛、強い倦怠感を訴え、腓腹筋痙攣発作を反復した。Ringer 液、ペレストン N、チオクト酸、グルタチオンなど溶和点滴静注、プレドニソロン内服 45 mg 1 日量、漸減した。8 日好転の徴あらわれ、11 日 NPN は 70 mg/dl に降下し、空腹時血糖 60 mg/dl。23 日はじめて視力障害と記憶力低下を訴えた。24 日プレドニソロン内服 15 mg 1 日量、以後続行。25 日 NPN 正常、27 日両側視神経萎縮と診断され、30 日蛋白尿陰性となった。10 月 20 日睡眠良好、

表 5 血 圧

検 査 日	血 圧 (mmHg)	
	最 高	最 低
44. 9. 2	120	80
3	140	80
12	120	80
19	120	80
23	80	62
24	100	60
10.16	130	80
11. 6	120	70
20	120	80
12.13	110	70
23	110	60
45. 2. 6	100	80
21	110	80
3.19	115	75
4.10	100	60
5.16	115	75

介助により起立可能。10月3～18日 ATP-ニコチン酸点滴静注（椿）。7日 PSP 15分20, 30分35, 60分47, 120分67%。16日一過性高素血症（NPN 79, 尿素 N 27 mg/dl）を認めた。21日ブドウ糖負荷試験正常。10月末には介助歩行可能となり、以後神経症状一進一退であるが、腹部症状なく、経過は順調である。

む す び

SMON の経過中、意識障害、蛋白尿、高素血症をきたしたが、幸い治癒した1例を報告した。既往に高血圧や蛋白尿を証明したことなく、軽度ながら赤血球尿があり、強い全身倦怠感と顔面浮腫感をきたす直前約10日間 38.6～39°C の発熱を見、好中球の核左方推移を伴う白血球増加症、高度赤沈促進および一過性の軽度血圧上昇を認めたことなどから、急性腎炎による急性腎不全の併発と見做してよいのではなかろうかと思う。長途の観光旅行に疲れた上、灸治療なども感染の誘因となったのではなかろうかと考えられる。いずれにせよ、腎不全の併発によって SMON の経過を悪化させたことは否めないが、SMON と腎障害との因果関係についてはなんらとりあげるべき資料はない。

III. SMON の早期における Steroid 療法の経験（第13回日本神経学会近畿地方会，昭和45年12月5日）矢高 勲，石口達三，中谷正輝，宮本長平，楠井賢造，竹中 徹。

出題者の1人楠井は、SMON の早期にプレドニソロンとして初回1日 45～50 mg，約1週間，爾後5～7日間隔で5～10 mg ずつ漸減，15 mg を持続内服させると，速かに緩解をき

たし、良好な経過をとる例が多いという経験を、機会あるごとに紹介してきた。

最近、和歌山医大第2内科およびその関連病院で、32～62才男子3例と68～69才女子2例のSMON患者に上述の方式で治療し、何れも従来と同様の効果を確認できたので、各症例の経過概要を報告する。

SMONは約15年来、わが国だけに発生している難病である。未だ真の病因が確認されず、従って適正な予防ないし治療も求められない現状ではあるが、早期に上述の如き方式で行うSteroid療法の効果は認められてよいと思う。因みに、第4例(49才男子)では、神経症状発現前キノホルム剤を服用していないことはほぼ確実であるが、本席ではキノホルムとSMON発病との関連についての論議は差控える。

IV. 長期観察よりみた腹部症状を伴う脳脊髄炎症患者の予後判定にかんする研究 (和歌山医学, 21: 187～210, 1970) 石口達三

SMONの経過はおおむね遷延し、かなり長期間知覚障害が残存するとされているが、その予後に関する報告は少なく、とくに臨床上もっとも重要である長期予後観察の報告は殆んどない。今もし、ある時点において、それまでの改善度によってその後の経過を予測する指標が得られれば、臨床医が治療方針をたてる上に極めて有利であると思われる。教室では、過去の入院SMON患者について定期的に招診または往診、遠隔地在住者(4例)では通信により経過を追って観察してきた。

本論文は、石口が、昭和34年1月から42年末までに入院した57例のうち、既に死亡した8例(うち本症によるもの2例、肝硬変症、尿毒症、心衰弱、肝炎、脳血管障害、自殺それぞれ1例)、居所不明1例、入院中1例および片麻痺合併1例を除く46例について、昭和44年8月現在までに調査した成績について考察を加えたものである。

入院からの経過は、10年1例、6～9年14例、4～6年未満17例、2～4年未満14例であ

表8 転職者8例の内容

症 例	性	入 院 時		経過年数	現 在	
		年 令	職 業		年 令	職 業
1	女	23	工 員	10年	33	洋 裁
2	男	38	運 転 手	9 年	46	配 車 係
3	"	56	工 員	8年5月	63	マツサージ
9	"	54	公 務 員	7 年	61	会 社 員
10	"	24	会 社 員	7 年	33	はり灸師
28	"	22	会 社 員	4年10月	27	燃 料 商
31	女	46	給 食 係	4年7月	50	和 裁
46	"	37	主 婦	3年4月	40	画 塾

る。入院中視力障害を伴った8例のうち6例では退院時と同程度の視力障害、すなわち光覚1例、30 cm 指数2例、新聞の大活字が読める2例、0.1視力1例を認めたが、残りの2例では殆んど回復していた。知覚障害は入院中どの例にも認められたが、現在障害の認められないものは46例中僅かに7例で、しめつけられる、ものがささっているなどの異常知覚を訴えるものが30例あり、また表在・深部知覚障害の範囲、足関節以下9例、膝以下12例、鼠径部以下15例、臍高以下が3例である。これに比し、運動障害は可成りよく回復し、正常歩行24例、ほぼ正常歩行5例では運動障害なく、跛行ないし介助歩行15例、起立不能が2例である。されば、現在日常生活に介助を要するものは6例に過ぎない。また、46例のうち、復職16例、転職8例（表6参照）、退職10例、残りの12例は殆んど主婦である。

なお、入院時から現在までの諸症状の推移を比較観察するに便ならしめるため、知覚・運動障害をそれぞれ障害度に応じて0～8の点数で評価し、社会復帰の程度をその活動範囲に応じて0～6の点数で評価する（表7）ことを試みた。この評価にもとづき、各調査時における被検例の知覚・運動障害および社会復帰の平均値をもとめた数値を表8に示す。これによると、障害度も社会復帰度もそれぞれ時間の経過に従って次第に改善されていることがうかがわれる。

しかして、本症の経過中、知覚障害では早いもので6カ月、遅くとも4年、運動障害では早いもので3カ月、遅くとも1年の時点でそれまでの改善度を検討することによって、それぞれ

表7 神経障害度の数値評価

知 覚 障 害		運 動 障 害	
0	な し	0	な し
1	趾 の み	1	外見正常・易疲労
2	足 関 節 以 下	2	軽 度 跛 行
3	下 腿 中 央 以 下	3	中 等 度 跛 行
4	膝 関 節 以 下	4	高 度 跛 行
5	大 腿 中 央 以 下	5	介 助 歩 行
6	鼠 径 部 以 下	6	起 立 可 能
7	臍 高 以 下	7	起 立 不 能
8	臍 高 以 上	8	下 肢 不 動

社会復帰の数値評価

0	正常勤務または家事全部をする
1	軽勤務または家事大部分をする
2	家事一部をする
3	身のまわりのことを自分でする
4	身のまわりのことに一部介助を要する
5	身のまわりのことも大部分介助される
6	ねたきり

表 8 各調査時期における被検例の障害度および社会復帰度の平均値

要 項		調査時期	極 期	退 院 時	昭和41年 2 月	42年11月	44年 8 月
知 覚 障 害 度			6.9	5.5	4.5	4.3	3.5
運 動 障 害 度			4.6	2.9	2.4	2.1	1.0
社 会 復 帰 度					1.8	1.6	1.1
被 検 例	総 数		50	50	31	45	46
	内 訳 (入の 院経 過ら)	8 カ月～ 2 年 6 カ月			16	13	5
		2 年 7 カ月 ～ 4 年			10	15	11
		4 年 1 カ月 ～ 7 年			5	15	23
		7 年 1 カ月 ～ 10 年				2	7

それ以降の予後を判定することが可能である。

また、社会復帰の状況は、経過中の知覚障害の改善よりもむしろ運動障害の改善如何によって左右される。従って、社会復帰の観点よりすれば 3 カ月または 1 年の経過を観察し、その運動障害の改善度によってそれ以降の社会復帰の程度を判定することが可能であるとして差支えないと思う。

因みに、副腎皮質ホルモン剤非使用群の運動障害改善率 29% にくらべ、神経症状発症後 1 カ月以内にプレドニソロン 1 日量 30 mg 以上使用した群の改善率は 70% とかなり高く、副腎皮質ホルモン剤の初期大量使用は本症の予後に好影響を及ぼすものと考ええる。

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON 病の臨床 診断と治療, 57:1587, 1969 楠井賢造
- 2) ここが知りたい—SMON 疫学はどうなっているか 実験治療, 449:16, 1969 (9.25) 楠井賢造
- 3) スモン病の治療 興和医報, 14:20, 1970 楠井賢造
- 4) SMON 患者の髄液が正常人末梢血リンパ球染色体に及ぼす影響について 医学のあゆみ, 73:332, 1970 楠井賢造, 竹中 徹, 松本孝男, 久保邦臣
- 5) SMON に併発した急性腎不全の治癒 1 例 medicina, 7:1606, 1970 楠井賢造, 金沢秀晃, 宮本長平
- 6) スモンの薬物療法 (アンケート) 薬物療法, 3:1346, 1970. 楠井賢造
- 7) スモンの臨床 日本医事新報, 2417:3, 1970(8.22) 楠井賢造
- 8) 長期観察によりみた腹部症状を伴う脳脊髄炎症患者の予後判定にかんする研究 和歌

山医学, 21: 187, 1970 石口達三

- 9) リハビリテーションの問題点 スモン 診断と治療, 59: 223, 1971 楠井賢造
- 10) 日本における内科疾患の歴史と現況—推移と頻度—SMON 内科, 27: 485, 1971
楠井賢造

3. 学 会 発 表

- 1) 長期観察よりみた腹部症状を伴う脳脊髄炎症の予後判定について 第11回日本神経学会
総会 昭和45年4月7日(臨床神経学, 11: 30, 1971) 石口達三, 関山 冨, 矢高 勲,
楠井賢造
- 2) スモンの臨床 昭和45年度鹿児島県医師会春季医学会 昭和45年6月23日(鹿児島県医
師会報, 昭和45年6月1日発行) 楠井賢造
- 3) SMON に併発した急性腎不全の治癒1例 第38回和歌山医学会総会 昭和45年7月5
日(和歌山医学, 掲載予定) 宮本長平, 金沢秀晃
- 4) スモンの早期におけるステロイド療法の経験 第13回日本神経学会近畿地方会 昭和45
年12月5日(臨床神経学, 掲載予定) 矢高 勲, 石口達三, 中谷正輝, 宮本長平, 竹中
徹, 楠井賢造

4. 班会議研究発表

- 1) SMON におけるステロイド療法のコツ 昭和44年10月11日 楠井賢造
- 2) SMON 患者の髄液が正常人末梢血リンパ球染色体に及ぼす影響について 昭和45年
2月14日 楠井賢造, 竹中 徹, 松本孝男, 久保邦臣
- 3) SMON 患者の長期予後観察 昭和45年2月14日 楠井賢造, 石口達三
- 4) SMON に併発した急性腎不全の治癒1例 昭和45年6月29日 楠井賢造
- 5) スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績 昭和45年11月13日 楠井賢造, 重松逸
造, 柳川 洋, 種村道彦, 竹内和子, 伊藤国子, 塚本雅子, 石川澄子
- 6) SMON に対する Steroid 療法の検討 其の1, 従来の経験から 昭和45年11月14日
楠井賢造, 椿 忠雄ほか臨床班員
- 7) 昭和45年における SMON 患者の発生状況 昭和46年3月1日 楠井賢造ほか臨床班員
- 8) キノホルム障害と見做される臨床症状の究明に関する小委員会報告 昭和46年3月2日
代表 楠井賢造

I-8

班 員 黒 岩 義 五 郎

共同研究者 大田典也, 井上尚英
大西晃生, 安河内律
成富 正

1. 研 究 概 要

I. 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) における腓腹神経の微細構造

は じ め に

SMON の末梢神経病変についてはすでに多くの報告があるが、微細構造について調べた報告は少ない。

著者らは SMON の 4 症例に腓腹神経生検を行い、その微細構造を観察したので報告する。

対象および方法

症例は 35 才男, 36 才男, 61 才女および 30 才女であり、うち 3 例は臨床的に末梢神経症状のみを、1 例は脊髄病変を示した。

各症例に腓腹神経の束性生検を行い、生検神経を 4% グルタルアルデヒドおよび 2% 四酸化オスミウムに固定し、エポン樹脂に包埋、薄切後、醋酸ウラニル、水酸化鉛の重染色をし、JEM-7A 型電子顕微鏡で観察した。

結 果

末梢神経症状の明らかな症例に脱髄所見と Schwann 細胞の増加および典型的な onion bulb 形成が認められ、さらに神経症状出現後 2 ケ月の比較的急性期にある症例には waller 変性の所見が認められた。

本疾患の急性期には軸索の変性が存在し、慢性期には、他の慢性の neuropathy にみられると同じ脱髄所見とそれに続いて起る Schwann 細胞の増加と onion bulb 形成が生じていると考えられる。(九大脳研神経内科 大田典也, 黒岩義五郎)

II. SMON と chionoform との関連性について

は じ め に

SMON と chionoform との関連性については吉岡ら SMON が患者の緑尿に chionoform

を検出し、更に樫ら SMON 患者の90%以上に chionoform 服用歴があることなどの事実をつきとめにわかに注目されてきた。

著者らは SMON と chionoform との関連性について疫学の立場から検討を行ってきたので報告する。

調 査 方 法

福岡市南部 6 校区（昭和45年12月末推定人口約 8 万）を対象として、地区医師会の協力をえて、昭和44年 8 月以来、内科、外科、小児科などの26施設についてカルテ調査、集団検診をあわせて行った。

結 果

昭和45年12月現在、27名の SMON 患者を発見しえた。調査した 6 校区内住民で同地区内病院で発病したもの22名、他地区の病院へ入院中発病したもの 1 名、他地区から同地区の病院へ通院中発病 4 名であった。6 校区内住民の有病率は人口10万に対し28であった。発病状況は、通院中25名、入院中 2 名であり院内発病は 1 施設 2 例であった。家族内発病は 1 家族 2 名（母、子）であった。

性別は男 7 名、女20名で女性が圧倒的に多かった。発病年齢は、最年少者12才、最高令者72才で、平均年齢は52才であった。

調査した26施設の chionoform 使用状況と SMON 発生との関連をみると chionoform を使用している17施設のうち 5 施設に SMON が発生しており、残りの 9 施設は chionoform を使用しておらず SMON の発生をもみていない。

次に SMON 発生場所と医療施設との関連性についてみると、SMON は地域集積性というより、ある特定の施設から多く発生する病院集積性が考えられた。特に 病院は27名中20の患者をみており、集中度74%であった。

SMON の年度別、月別発生をみると、調査しえた範囲では、昭和35年の 1 例を始めとし、昭和43年に 1 例、44年に12例、45年に13例と年々増加しているが、同地区において昭和45年 8 月末で chionoform 使用を中止して以来、現在まで追跡調査を行っているが、SMON の発生はみていない。

SMON 27例の神経症状出現前の chionoform 服用の有無をみると、27例中25例（93%）が chionoform を服用していた。残り 2 例においては、カルテに記載はないが、完全に chionoform を服用していないとは断定できなかった。

すでに述べた如く、chionoform を使用していない病院からは 1 例も SMON が出ていないし、それを使用している17施設中わずか 5 施設からしか SMON が出ていない。同じように chionoform を使用しながら何故 病院に多く SMON が発生したかはきわめて興味あるところである。そこで著者らは SMON が多発した 病院と、chionoform を使用しているにもか

かわらず SMON が全く出なかった 病院とについて、昭和42年から昭和45年までの4年間に chionoform 投与量、投与日数などについて比較検討を試みた。表1のAは両病院の腸疾患患者数をみたものであるが、特に両病院に明らかな差は認められなかった。

Chionoform 投与例数 (1-B) については、むしろ 病院の方が多かった。腸疾患に対する chionoform 使用頻度 (1-C) については、 病院では年々増加の傾向にあるが、 病院の方

表 1

A 腸 疾 患 患 者 数					
昭 和	42 年	43 年	44 年	45 年	平 均
病院	301	281	262	174	254
病院	307	336	319	242	301

B Chionoform 使 用 例 数					
昭 和	42	43	44	45	平 均
	10	90	136	112	87
	108	135	163	77	121

C 腸疾患に対する chionoform 使用頻度 (%)					
昭 和	42	43	44	45	平 均
	3	15	26	38	34
	35	39	51	31	41

表 2

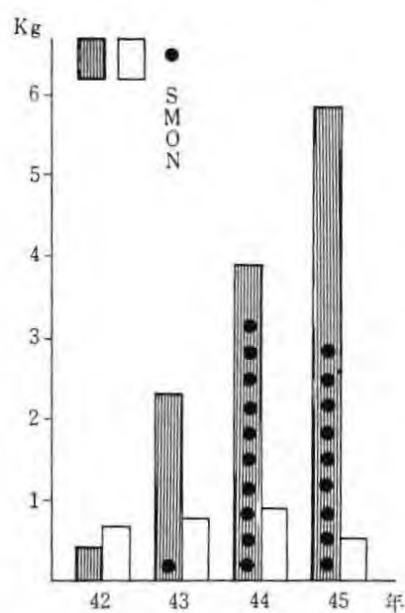
A 腸疾患に対する1週間以上の chionoform 使用頻度 (%)					
昭 和	42	43	44	45	平 均
	2	15	26	38	20
	5	4	4	7	5

B Chionoform 投 与 日 数 (日)					
昭 和	42	43	44	45	平 均
	430	2,026	2,111	8,992	3,389
	535	659	893	513	650

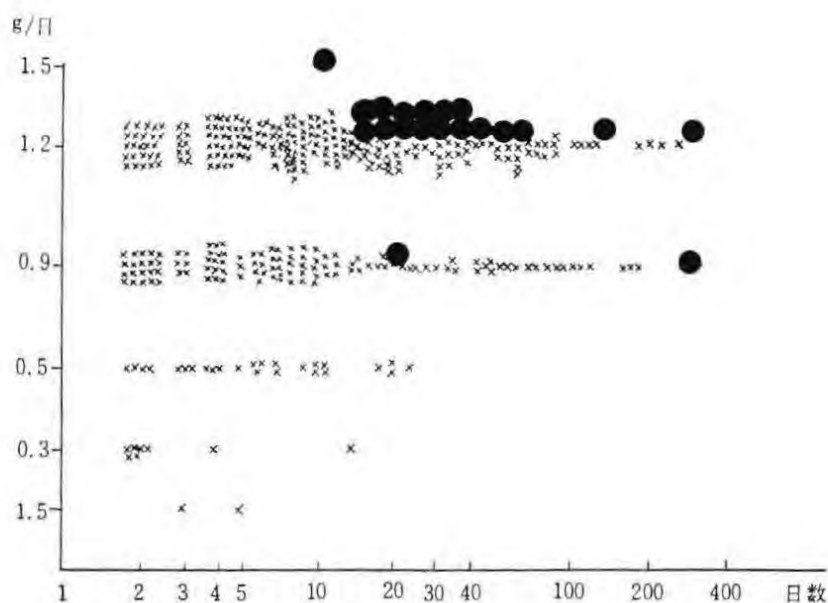
C Chionoform 1日1人あたりの平均投与量 (g)					
昭 和	42	43	44	45	平 均
	0.99	1.04	1.08	1.04	1.04
	0.93	0.93	0.86	1.09	0.95

が高頻度に投与していることがわかった。ところが腸疾患に対する1週間以上の chionoform 使用頻度、chionoform 投与日数、1日1人あたりの平均投与量においては、(表2)これら2の病院のあいだに明らかな差がみられ、病院のみについてみると SMON 発生数とこれらのあいだにある程度の相関がみられた。図1は 病院と 病院の年間 chionoform 使用量をみたものであるが、病院では年々増加しているのに反し、病院では年間使用量も少く、年次別にあまり変化はみられなかった。

それではどれだけの量を投与すれば、SMON が発生するかということが問題となるが、2図



第1図 病院における年間(chionoform 使用量)



第2図 Chionoform 投与量および投与日数(病院)(本文参照)

は病院における chionoform の 1 日 1 人あたりの投与量と投与日数をみたものである。×印は非 SMON 患者、黒丸印は SMON 患者の神経症状出現までの投与量、日数を示す。

1 日の投与量からみると 1 日 0.9 g 以下では SMON が非常に少いのに対し、1 日 1.2 g 以上ではかなりの例数が増している。次に投与日数については、2 週間以内は非常に少いのに対し、それ以後に多く発生していることがわかる。即ち 1 日 1.2 g を投与すると 2 週間で発症する可能性が出てくることがわかった。

SMON の特色として、子供に少く、女性に多いということは、すでにくり返し報告されてきたが、病院について chionoform 投与日数と年齢、性との関係をみると、30 才以下は投与日数が短いのにに対し、それ以後では長期間服用するものが多く、しかも女性の方がより長期に服用する傾向がみられた。

総 括

福岡市南部一地区を調査した結果、27 名の SMON を見出した。人口 10 万に対する有病率は 28 であった。

SMON は地域集積性というより、ある特定の病院から多く発生し、chionoform を使用している病院のみから出ていること、chionoform 使用を中止して以来その発生をみないこと、かなりの高頻度 (93%) に神経症状出現前に chionoform を服用していること、chionoform を多量に長期間投与する病院からより多く SMON が発生していること、各個人についてみると 1 日 1.2 g 以上を 2 週間以上 chionoform を服用し続けると SMON が多く発生すること、子供に少く、女性に多いという点について服用期間と相関があることなどから、疫学的にみて SMON は chionoform 中毒であることを支持するデータがえられた。(九大脳研神経内科 井上尚策、黒岩義五郎 福岡市江南部医師会 安河内律、成富 正)

III. 実験的 chionoform 中毒家兎における末梢神経病変に関する研究

はじめに

Chionoform が末梢神経へ及ぼす影響をみるため、家兎に chionoform を投与し末梢神経を光顕および電顕で観察したので報告する。

材料と方法

体重 2~3 kg の雌雄家兎 8 羽に日局法 chionoform 15~25 mg/kg を Tween 80 の 2.5% 溶液に分散させ、それを週 2~4 回耳静脈より投与した。chionoform 投与開始後 2 週、4 週、6 週、8 週経過した家兎の末梢神経を光顕および電顕にて観察した。control として家兎 2 羽に Tween 80 のみを投与し、投与開始後 4 週および 8 週目に末梢神経生検を行い、chionoform 投与家兎と比較した。

結 果

坐骨神経、脛骨神経に関しては osmium 染色による神経線維ときほぐし法により局所的な髄鞘の崩壊、myelin ovoid の出現、髄鞘の高度の崩壊と消失が観察された。

軸索鍍銀法では軸索径の不規則化、軸索腫脹、などがみられた。

Glutaraldehyde, osmium 固定, epon 樹脂包埋, toluidin-blue 染色標本では髄鞘の崩壊、軸索腫脹、断裂、萎縮がしばしば同一神経に認められた。変性神経は散在性に、またはグループを形成して観察された。

電顕的観察では、末梢神経としての基本構築に著明な変化はないが、髄鞘の破壊、消失、軸索の電子密度の変化、軸索細胞小器官分布の異常がしばしば同時に認められた。無髄線維は有髄線維に比し異常は少いが、明らかな変性所見が認められる。Schwann 細胞は、一部固定による artifact と鑑別し難い所見もあるが、lysosome の出現、核の異常などが観察された。Schwann 細胞の増殖、線維芽細胞の増加、遊走細胞の出現は明らかではなかった。

筋肉内神経の観察では軸索径の大小不同、軸索消失が認められると同時に、osmium 染色による神経線維ときほぐし法で、局所的な髄鞘の染色性の低下、崩壊所見が観察された。

Tween 80 投与の control 家兎では、現在のところ chionoform 投与家兎とは明らかに異なり、髄鞘崩壊などの所見が散在性に認められるのみである。

尚坐骨神経が著明な変性を示す例の後根神経節細胞に光顕的に明らかな異常は認められなかった。

結 語

末梢神経において有髄線維の髄鞘、軸索、無髄線維の軸索、Schwann 細胞の種々の病変を明らかにした。現在までの形態学的研究では病変の主座が末梢神経構成要素のどこであるか指摘することは困難である。しかし末梢神経線維に著明な変性が認められるにもかかわらず後根神経節細胞には明らかな変化がないことは、病変の主座が後根神経節細胞ではなく、chionoform が Schwann 細胞を介して末梢神経に変性を惹起させるか、または末梢神経の種々の構成要素に直接の中毒性変化をもたらす可能性を推定させる。(九大脳研神経内科 大西晃生、井上尚英、黒岩義五郎)

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) 脱髄性疾患 ―腹部症状を伴う脳脊髄炎症と多発性硬化症および Devic 病との鑑別について― 診断と治療 57:56,1969 井上尚英, 柴崎 浩, 村井由之, 黒岩義五郎
- 2) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) における腓腹神経の微細構造 臨床神経学 10:487,1970 大田典也
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の 1 剖検例 ―特にオリブ核の肥大変性について― 福岡

医学雑誌 61:739, 1970 調 輝男, 菊池昌弘, 深町 建

3. 学 会 発 表

- 1) SMON と類似疾患の鑑別 (シンポジウム) 第11回 日本神経学会総会昭45年4月8日 (臨床神経学11:249, 1971) 黒岩義五郎
- 2) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) 第530回福岡医学会 昭45和5月28日 (福岡医学会雑誌 61:775, 1970) 黒岩義五郎
- 3) SMON の臨床 第530回福岡医学会 昭和45年5月28日 (福岡医学会雑誌 61:779, 1970) 荒木淑郎
- 4) SMON の鑑別診断 第530回福岡医学会 昭和45年5月28日 (福岡医学会雑誌 61:780, 1970) 井上尚英
- 5) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の臨床 第30回神経学会九州地方会 昭45年6月13日 (臨床神経学 11:157, 1970) 井上尚英

4. 班会議研究発表

- 1) ATP-ニコチン酸療法の治療効果について 昭44年10月11日 黒岩義五郎
- 2) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の微細構造 昭45年2月14日 黒岩義五郎, 大田典也
- 3) 福岡地区における腹部症状を伴う脳脊髄炎症の臨床的検討 昭45年6月29日 黒岩義五郎, 井上尚英
- 4) SMON と chionoform との関連性について 昭45年10月13日 黒岩義五郎
- 5) 家兎における ^{131}I chionoform の排泄ならびに臓器内分布について 昭46年3月2日 黒岩義五郎, 井上尚英, 大西晃生
- 6) 実験的キノホルム中毒家兎における末梢神経病変に関する研究 昭46年3月2日 大西晃生, 井上尚英, 黒岩義五郎

写 真 の 説 明

- 図1 コントロール家兎, 坐骨神経, $\times 520$, Epon 樹脂包埋, トルイジンブルー染色.
- 図2.3 キノホルム4週間投与家兎, 坐骨神経, $\times 520$, Epon 樹脂包埋, トルイジンブルー染色, 髄鞘の破壊, 軸索の萎縮, 神経内鞘の膨化.
- 図4.5 キノホルム6週間投与家兎, 坐骨神経, $\times 400$, オスミウム染色, 神経線維と きほぐし法. ランビエ絞輪部を中心とした脱髄 (図4) と myelin ovoid の出現 (図5).
- 図6.7 キノホルム4週間投与家兎, 坐骨神経, $\times 520$, Epon 樹脂包埋, トルイジンブルー染色, ランビエ絞輪部の髄鞘, 軸索の変性.

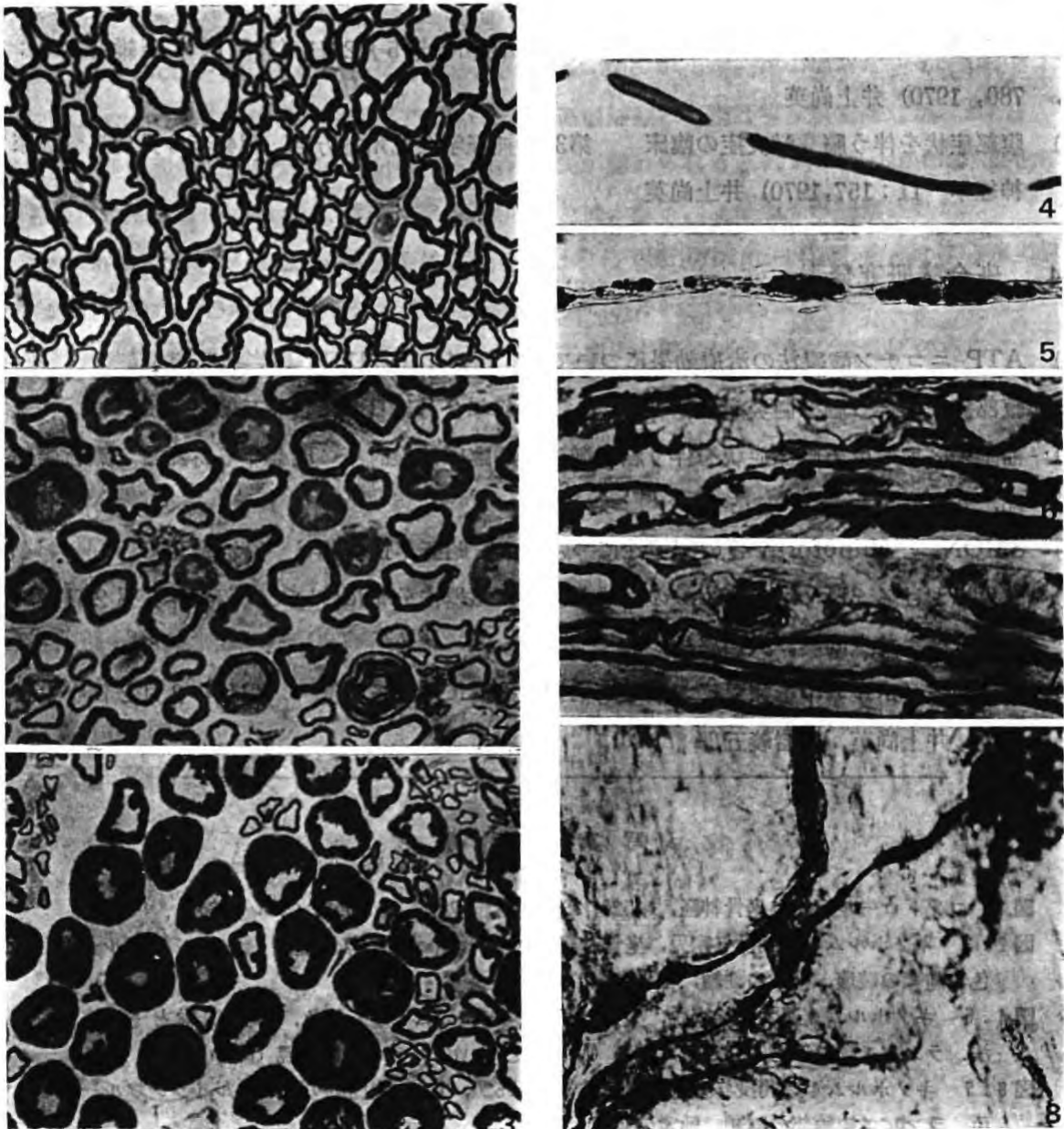
図8 キノホルム4週間投与家兎足底筋内神経, $\times 520$, コリンエステラーゼと鍍銀の重複染色, 軸索径の不規則化.

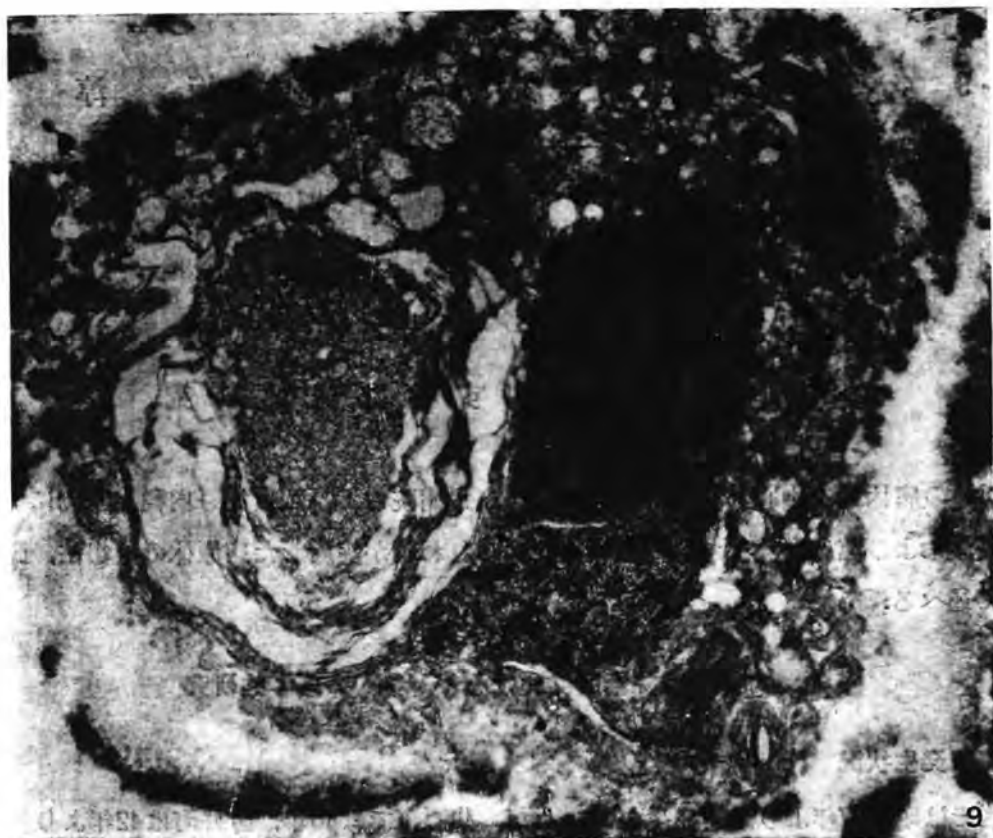
図9.10.11 キノホルム6週間投与家兎の坐骨神経.

図9 軸索では神経細線維の密度が増加し, 髄鞘ではその層状構造が崩壊し, 部分的に消失が認められる. 変性したシュワン細胞内に髄鞘崩壊産物がみられる. $\times 10,400$.

図10 図の上部に, ライソゾームの出現以外にはほぼ正常な無髄線維がみられる. 他に電子密度が異常に高い4本の変性無髄線維が認められる. $\times 23,400$.

図11 シュワン細胞の一部を示すが, ライソゾームが多数観察される. この細胞原形質にとりこまれたすべての無髄線維は, 内部構造が不明瞭となり無定形物質を認めるのみである. $\times 39,000$.





I-9

班 員 小 坂 淳 夫

共同研究者 島田宜浩 辻 孝夫

福原純一 窪田政寛

1. 研究概要

SMON の 病 因 に 関 す る 臨 床 的 研 究

SMON の病因論を中心として、最初に井原市民病院および岡大第一内科入院例について検討した疫学および臨床所見について述べ、次にわれわれが実施した病原体の検出法、動物実験について述べる。

I. 井原・芳井地区における SMON の疫学的研究

1. 患者発生状況

当地区では昭和37年より患者発生があったが、井原市では40年、芳井町は42年より多発している。その発生状況の特徴を箇条書にすると以下のようである。

a) 患者発生地区の移動：当地区における SMON の総数は（昭和44年末）、井原市178名、芳井町46名であり、その発生は井原市の南西部より漸次周辺の地区に移動している。

b) 年令と性別：14才以下になく、30～50才の女性が最高率である点は諸家の報告と一致するが、当地区では年次とともに発生の頻度が若年層に移動している点に特徴がある。

c) 病状の重症度：年次の経過とともに軽症例が増加している。

d) 家族内発生状況：井原市における家族内発生は14世帯32人、隣接町村7世帯15人である。

e) 同一集団内多発例：井原市には SMON 多発の2集団があり、1つは24名中6例、他は65名中11例であり、最多発部落は113名中6例であった。

f) 飲料水と SMON 発生の関係：井原市においては井戸水使用者が大部分で水道使用者は一部のみである。両群の SMON 発生を比較すると SMON 発生は井戸水群に集中し、水道水使用者には極めて少なかった。

以上の成績のうち、患者発生地区の漸進的な移動と年令の若年化は感染症の流行にみられる浸染度前進現象と解釈されるものであり、家族内多発、同一集団内の多発及び飲料水との関係などから当地区における SMON の発生には、感染症としての条件が濃厚に認められる。

2. 患者発生の終焉状況

井原・芳井地区における SMON の多発は、昭和44年度の前半で終了した。すなわち、昭和44年1月：13例、2月：7例、3月10例、4月：11例、5月：7例、6月：6例、7月：2例、8月：3例、9月：3例、10月：なし、11月：1例、12月：なし、45年1月：1例、2・3・4月：なし、5月：1例、6月：なし、7月：1例、8月：なし、9月：1例、10月：1例、11月・12月：なし、46年1月：1例（以上神経症状の出現日で診定）であった。

この SMON 多発の終焉に関係があると考えられる事項として、①昭和44年1月に井原市の中央部にある人口稠密地に上水道の設置、②昭和44年3月10日における SMON 感染説の公示（井原市公報）、③昭和45年2月強力ビオスミンの効果発表、④昭和45年8月キノホルム説の発表があるが、①と②のみが当地域の患者発生の終焉に関係があり、③、④には関係がないことはそれぞれの時期の関係から明瞭である。すなわち、当地区の SMON は発生の状況から感染症が疑われ、その後感染症に対する対策を実施することにより終焉したものである。

また、キノホルム投与との関係では井原市民病院外来における非 SMON 患者に対するキノホルムの投与状況を調査すると、44年度後半にキノホルム投与患者が減少しているが、これは SMON 患者減少より約3カ月遅れている。すなわち、外来におけるキノホルム投与状況が不変のまま SMON が急激に減少している。

以上のことから SMON 多発の急減は感染症の公示により、本症に対する市民の関心がたかまり、手洗の励行、煮沸した水以外の生水は飲まないことが、全住民によりほぼ完全に実施されたことおよび44年1月上旬より井原市の中央部にある人口稠密地区に上水道が設置されたことに関係すると考えられる。また、環境衛生の改善に関して、キノホルム投与の対象となる一般の下痢患者の減少が SMON の減少につながるとの考えがあるが、一般下痢患者の減少の方がさらに3カ月遅れていることから本症とキノホルムの関係が結びつかない。

3. キノホルムの投与と SMON 発生の関係

キノホルム投与と SMON 発生の関係を調査する目的で診療し、その治療状態が発病の初期からあきらかな113名について検討した。

1) キノホルム投与開始と SMON 発症との関係：SMON 発症の時期を下肢シビレ感出現時と井原市民病院の医師による診断時の2つの時点に求め、キノホルム投与開始日から上記2点までの日数を計算し、これを横軸に1日投与量を縦軸にして図示し検討すると、キノホルム投与以前に下肢シビレ感の出現した症例は113例中24例（21.2%）であり、キノホルム投与以前に SMON と診断された例は113例中32例（28.3%）であった。次に病院の職員および院内居住付添人で SMON に罹患した11名に対する同様の調査ではキノホルム投与開始以前に下肢のシビレ感を訴えたものが、11例中6例（55%）の高率に認められた（11例中9例は病院職員）。

また、キノホルムの1日量が増加するも、下肢シビレ感の出現時期が短縮しなかった。この点では中江・井形の発表した **Dose-Duration pattern** と全く異っていた。

2) キノホルム投与非 SMON 例との比較：昭和44年度 に来院し、キノホルム投与を受けた症例は総数161例でそのうち11日以上キノホルム連続投与例は63例 (39%)、1月以上使用例は25例 (16%) であった。一方、44年度の SMON 例のキノホルム投与より下肢シビレ感出現に至る日数が11日以上症例は43例中19例 (44%)、1カ月以上使用例は43例中8例 (18%) でほぼ同率であり、1日量も両者の間で差がないので、両群の間に全く差異がなかったといえる。

また、岡山県の東部にあり 病院と規模のよく似た某町立病院における調査では、非 SMON 例に対するキノホルム投与状況は 病院と同様であるが、その中より SMON 患者の発生はなかった (なお44年度同地区の SMON 発生は1例のみ)。

すなわち、キノホルム投与状態のよく似た2つの病院間で SMON 発生状態に極めて大きな差があることは、本症の発生とキノホルムの関係のうすいことを示している。

4. 小児に対するキノホルム投与例

小児の SMON 患者がほとんどないことから、小児に対するキノホルム投与状況が問題になっているので、昭和42~44年の間における 病院におけるキノホルム消費量を検討した。入院患者には小児赤痢例が多いからである。その結果、9才以下の小児に対してキノホルム1日量 (young の式より成人量に換算して) 0.65~0.95g 投与：47名、1.0~1.19g：96名、1.2~1.45g：35名、1.5~2.0g：16名に、それぞれ2日から30日まで、大多数は13日間投与されていた。これらの患者の予後について県庁に届け出している SMON 患者名簿を調査したところ、本患者群には SMON 患者として登録されているものがなかった。またアンケート調査を実施したところ、56.4~61.2%の返送があったが、全例元気であった。すなわち、相当量のキノホルムを投与されている小児の一群中に SMON 患者の発生がなかった。

II. SMON の臨床所見

SMON の臨床所見については、最初の腹部症状、引き続く神経症状および再発など重要な症状が多く、多数の報告があるが、キノホルム説の発表以来キノホルムとの因果関係が重要視されているので、今回は 診療した SMON 患者の肝機能検査および全経過キノホルム非投与 SMON 例の臨床経過とキノホルム再投与と再燃の関係について記す。

1. SMON 患者の肝機能検査

SMON の肝機能検査については、S-Bilirubin, S-GOT, S-GPT, Al-pase, S-Cholesterol, 総蛋白, ZTT について検討をしているが、肝機能検査の結果の悪い症例は55例中3例のみで

あり、それらはそれぞれ肝硬変、胆石症および慢性肝炎であった。

また、武田の方法に従いグルクロン酸抱合能を検査したところ、5例の症例に1カ月の間隔で2回、計10回の成績はいずれも正常であった。

以上の成績から、SMON 患者には有意に高い肝機能障害を認めえなかった。

2. キノホルム再投与後の再燃の有無

キノホルムが投与された SMON 患者で、長期間のキノホルム休薬後キノホルム再投与された16例について、再投与開始後神経症状増悪の有無を判定した。その結果5例にキノホルム再投与から2日～27日後に知覚障害の増加が認められたが、11例には症状の変化は認められなかった。すなわち、偶然の機会をとらえてキノホルムの challenge 効果をみたが、16例中5例が陽性で11例は陰性であった。

3. 全経過キノホルム非投与 SMON 例の臨床経過

昭和45年夏までに経験した症例のうちで発病以前より SMON の全経過を通じて、キノホルムが投与されていない14例の症例について略述する。男は4例(35～53才)、女は11例(17～81才)である。初期の腹部症状は下痢のみ3例、下痢と腹痛3例、腹痛のみ8例、発熱と腹痛1例であった。知覚障害は、最高が臍上2横指2名で、臍高2名、腰2名、膝5名、足首3名、足底1名であった。運動障害は、下肢完全マヒ1名、床上で動く程度1名、痙性歩行1名、しゃがんだ位置から立ち上がれない者1名、歩行困難4名、足背屈力低下2名、下駄がはきにくい者1名、その他の4名はなし。経過中2例に膀胱直腸障害を認めたが、視力障害は全例になかった。また、これらの患者の予後については発病2年以上経過するも歩行不能の2例が最重症で、ほぼ治ゆし勤務に復している軽症なものが4例で他は外来通院中である。すなわち、予後においても一般の患者と著明な差がない。

III. SMON 患者脊髄より病原体の検出

SMON が感染症であるならば、その最も大切なことは、病原体の検出と既知病原体を患者材料中に証明することであろう。以上のことから、SMON virus と目せられる井上 virus 家兔抗血清を用い蛍光抗体法で、患者脊髄および脊髄液中に病原体の検出を試みた。

方法①：SMON 患者3例および非 SMON 患者1例の死後3時間以内の屍体から得た脊髄をただちに4℃ エタノールで固定し、蛍光抗体用パラフィンブロックとして使用当日まで、4℃ 暗室で約1年4月から2年にわたって保存したもの。②：SMON 患者2例、対照3例に-70℃ 冷凍保存後アセトン固定法を実施したもの、および③：SMON 1例、対照2例に-70℃ 冷凍保存後の生標本を用いたものであり、③はいずれも②の方法も実施されている。また、SMON 患者3例、対照患者4例の脊髄液の沈渣をアセトン固定し検討している。

抗 SMON virus 標識液：抗血清は京都大学ウイルス研究所の井上助教授からご厚意でい

ただいた家兎 SMON virus 血清（詳細は井上ら報告参照，使用血清は中和抗体価3000倍以上のもの）から，型の如く $\frac{1}{2}$ および $\frac{1}{3}$ 飽和硫酸を用いて γ -グロブリンを精製し，fluorescein isothiocyanate (FITC) を F:P 比1:80に conjugate V. Sephadex G-25, DEAE column chromatography を用いて F/P ratio 1.75 のものを得， γ -グロブリン精製前の蛋白濃度までに濃縮した。

吸収方法：①Immuno-adherence 法を用いて Au (1) 抗原のない健康人血清型 A, B, O 型各5名ずつ15名の pool 血清からグルタルアルデヒドを用いて non-soluble 抗原粉末を作成，②ラットの肝アセトン粉末，③ヒト非 SMON 患者の脊髄のアセトン粉末，④井上助教授からいただいた正常 BAT 細胞および medium 液．以上の4種を用いて吸収し，型の如く蛍光抗体直接法を行なった。

成績：1. パラフィンブロックを用いた SMON 患者は，全例において脊髄蜘蛛膜または脊髄神経節蜘蛛膜さらに脊髄および脊髄神経節の一部の神経細胞の原形質に特異蛍光を認めた。

2. -70°C 冷凍保存後アセトン固定を行なった SMON 2例は特異蛍光陰性であったが，うち1例を生標本で再検査したところ，脊髄前側索中の神経細胞の周辺に明らかな特異蛍光を発する小顆粒を多数認めた。

3. SMON 患者3例のうち2カ月以内に発症した2例では剝離細胞様の細胞中に特異蛍光を認めたが，1.5年の経過をもつ SMON の1例および対象はいずれも陰性であった。

IV. キノホルムの代謝と SMON 発症との関係

1. キノホルムの吸収，抱合，排泄について

キノホルム投与と SMON 発生との関係を知る上に大切な最初の問題は，経口投与されたキノホルムが胃腸管からいかなる状態で吸収され，血中に移行し，尿中に排泄されるかを知ることである．また，この際に髄液中に移行するか否かは，最も興味の深い問題である．以上のことを知るために以下の実験を行なった。

実験方法ならびに対象：安東氏の方法で作成した ^{131}I キノホルム（放射化学的純度99%，比放射能 0.21 mc/mg）100 μc を 0.5 g のエマホルムと同時に経口投与し，シンチカメラを用い消化管内の移動状態を追跡した．また，経時的な採血，採尿と8時間後の髄液検査を行ない，ウェルタイプシンチレーションカウンターで放射能を測定した。

対象例は45才医師1名であるが，髄液検査には3頭の雑犬による実験を併せ行なっている。

成績：a) シンチカメラによる追跡

^{131}I キノホルム投与10分後のシンチカメラ像は直径 10 cm 位の円形像を胃部に認めているが，1時間後にはこの陰影は拡大し，胃の形を作っている．すなわちカプセルは溶解し，胃内容物と均等に混和されているが，胃よりの排出はいまだ認められない．また，肝臓部には放射

能はない。2時間後には縮小した胃の陰影と小腸の陰影が等量に認められるが、肝部には放射能はない。4時間後には、回腸下部より上部結腸に濃い陰影があり、横行結腸にもうすい陰影がでている。5時間後には、S字状結腸を除く全結腸に、均等に陰影が認められる。22時間後には、直腸の部のみに直径 20 cm 位の濃い放射能体を認め、排便によりこの陰影は消失した。すなわち、投与されたキノホルムは、食物の移動に従い消化管レ線時のバリウムと同様に消化管を下降し、糞便とともに排泄されることが証明された。肝・腎への放射能の集積はなかった。

b) 糞便中排泄率

シンチカメラと同時に実施した5分間のボデーカウンティングの成績では、経口投与10分後胃部 (A) = 34929, 22時間後直腸上部 (B) = 24198, 排便後同部位 (C) = 2643 であった。従って24時間後の糞便中排出率 = $\frac{B-C}{A} \times 100 = 61.7\%$ になった。

c) 24時間尿中排出率

24時間の総尿量は 1720 ml で、1 cc 中の放射能は 4212.4 c.p.m であった。投与された放射能の総量は 72383233 c.p.m であるから尿中排出率 = $\frac{1720 \times 4212.4}{72383233} \times 100 = 10.1\%$ になる。

d) 22時間後循環血中停滞量

22時間後の血中放射能は 1 ml 中に 72 c.p.m であり、循環血液量 4615 ml をかけると 322800 c.p.m になる。これは初回投与量の0.45%に相当する。

e) 髄液中の濃度

投与8時間後の髄液 1 cc 中の放射能の濃度は 8.0 c.p.m であり、同時間の血中のそれは 268 c.p.m であった。すなわち、髄液中には血中の3.0%の放射能が存在することになる。犬による実験は以下のとおりである。

	血 液	髄 液
A	574.4 c.p.m	12.2 c.p.m $\Rightarrow$ 2.1%
B	765.8	-4.6 $\Rightarrow$ -1.5
C	662.6	17.8 $\Rightarrow$ 5.4

(血液軽度混入)

これら髄液中の移行率は、いずれも $n/t \pm \sqrt{n/t}$ により計算される誤差範囲内 (自然のカウント: 288 および 316 c.p.m) に入るものであるから、キノホルムは髄液中に入らぬものと考えられる。

小 括

1) 経口的に投与されたキノホルムは24時間以内にその62%が糞便中に排出され、10%が尿中から排出された。残りの28%のうち血中に停滞しているものはきわめてわずか (0.45%) であったので、第1日の排出量を参考にとすると残留キノホルムの約60%は腸管に残存しているものと思われる。

2) 経口投与されたキノホルムの髄液中への移行は認められなかった。

2. 動物に対するキノホルム投与実験

中江・井形はキノホルムによる SMON 発生の理論式を作り、1 日量 2g 程度の投与では 4, 5 日で SMON が発症し、1g では 10 日としている。このようにわずかな量と期間で本当に神経障害が起るかどうかはきわめて疑問があり、われわれの成績 (I, 3, 1 と 1, 3, 2) とも異っているが、動物を使ってその再現を試みた。もちろん、動物差、飼育条件、動物個体の反応条件等が関係し、再現性も求められる。そのために、条件を単純化し、キノホルム中毒になり易いと考えられているキノホルムを抱合解毒する酵素であるグルクロニールトランスフェラーゼがほとんど欠如している Gunn Rat を用いて研究した。投与したキノホルム量は、人間に投与された最高の量である 1 日 3g/50kg 相当量である。

この条件で約 1 カ月飼育したが、全例に異常なく、神経障害は認められなかった。今後、この動物を用いて、系統的にキノホルム投与量と神経症状の出現の量と時間関係を、酵素量の比較において規定したい。

V. ま と め

SMON の病因について新しく登場したキノホルム説をいかに考えるかを中心に疫学、臨床面の再検討を行なった。ところが井原地区に発生した SMON については、①投与キノホルムの 1 日量が増加しても、発病期間に短縮がみられないこと、② SMON の神経症状発症以前にキノホルムを服用していない症例が 21.2% であり、中江・井形の理論式より少量で発症したものが 34% に存在すること、③外来キノホルム投与患者の減少より 3 カ月前に SMON 患者が激減していること、④偶然に行なわれたキノホルムの再投与 (challenge) に反応して神経症状の悪化したものが意外に少なかった (16 例中 5 例) こと、⑤全経過キノホルム非投与 SMON 15 例の臨床経過がキノホルム投与例と大差がないことなどキノホルム説では説明できない事項が多数あり、むしろ感染説が支持された。

SMON 感染説について蛍光抗体法を用いた病原体の検出から井上 virus に相当するものが SMON 患者脊髄中に証明し得た。

キノホルム投与による神経障害の出現については吟味された嚴重な動物実験とその再現性が要求される、私達の行なった成績では、人間の患者とほぼ同量を投与し、キノホルムを抱合解毒能の低下した Gunn Rat を用いている点特徴があるが、1 カ月の投与によるも発病しなかった。

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (その 1) — その疫学と臨床所見について 治療, 51: 1906
1969 島田宜浩, 福原純一, 岩野郁造, 高木 新, 広田 滋

- 2) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的研究, 岡山県井原市における観察 日本伝染病学会雑誌, 43: 99, 1969 島田宜浩, 福原純一, 岩野郁造, 高木 新, 広田 滋
- 3) いわゆる SMON をめぐって medicina, 6: 994, 1969 島田宜浩ほか
- 4) スモン 日本医師会雑誌, 62: 788, 1969 島田宜浩
- 5) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) 多発地区における SMON と感染症との関係. 1. 岡山県井原地方における飲料水の検査成績および発病との関係について (SMON の疫学的研究第2報) 日本伝染病学会雑誌, 43: 113, 1969 島田宜浩ほか
- 6) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的研究 岡山県井原・芳井地区における観察 最新医学, 24: 2424, 1969 島田宜浩
- 7) 特集 SMON 最近の患者発生状況 総合臨床, 18: 2943, 1969 島田宜浩
- 8) 岡山県井原市の小地区に発生した腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学と症例の検討 感染症学雑誌, 44: 12, 1970 島田宜浩, 福原純一, 岩野郁造, 広田 滋, 市川弘幸

3. 学 会 発 表

- 1) 岡山県西部の一地方に発生した腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学 第43回日本伝染病学会総会 昭和44年4月2日 (日伝染会誌, 43: 236, 1969) 小坂淳夫, 島田宜浩, 岩野郁造, 高木 新, 広田 滋
- 2) 岡山県井原市およびその周辺地域における腹部症状を伴う脳脊髄炎症について 第55回日本消化器病学会総会 昭和44年4月4日 (日消会誌, 66: 1330, 1969) 岩野郁造, 高木 新, 広田 滋, 島田宜浩
- 3) SMON にみる貧血について 第24回日本内科学会中国・四国地方会総会 昭和44年10月25日 (日内会誌, 59: 663, 1970) 福原純一, 島田宜浩
- 4) SMON の疫学と臨床所見 第24回日本内科学会中国・四国地方会総会 昭和44年10月25日 (日内会誌, 59: 659, 1970) 島田宜浩, 福原純一, 岩野郁造, 高木 新, 広田 滋
- 5) 岡山県井原・芳井地区における SMON の疫学について 第27回日本公衆衛生学会総会 昭和44年10月29日 (日本公衛誌, 16: 178, 1970) 島田宜浩
- 6) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的研究について 第24回日本伝染病学会西日本地方会総会 昭和44年11月27日 (日伝染会誌, 44: 181, 1970) 島田宜浩
- 7) SMON について 大分県公衆衛生学会 昭和45年3月26日 島田宜浩
- 8) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的ならびに臨床的研究—井原・芳井地区における観察 第44回日本伝染病学会総会 昭和45年4月3日 (日伝染会誌, 44: 400,

1970) 島田宜浩

- 9) SMON の診断と治療 山口医学会 昭和45年6月7日 島田宜浩
- 10) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の早期診断に関する研究 第25回日本内科学会中国・四国地方会 昭和45年10月24日 (日内会誌, 掲載予定) 広田 滋, 島田宜浩, 福原純一, 市川弘幸, 窪田政寛
- 11) SMON の神経学的所見—とくに異常反射および錐体外路症状について 第25回日本内科学会中国・四国地方会 昭和45年10月24日 (日内会誌, 掲載予定) 島田宜浩, 福原純一, 窪田政寛, 広田滋, 岩野郁造
- 12) SMON の神経学的所見—とくに EMG と末梢神経生検を中心として 第25回 日本内科学会中国・四国地方会 昭和45年10月24日 (日内会誌, 掲載予定) 福原純一
- 13) SMON の治療—とくに糖質 Corticoid および Cinnarizin 投与方法について 第25回日本内科学会中国・四国地方会 昭和45年10月24日 (日内会誌, 掲載予定) 島田宜浩, 福原純一, 窪田政寛 広田 滋, 岩野郁造
- 14) 「SMON の筋電図」 SMON の患者の筋電図所見 第23回 日本筋電図学会総会 昭和45年11月24日 (臨床脳波, 掲載予定) 島田宜浩
- 15) SMON 第7回日赤総会 昭和45年11月29日 島田宜浩

4. 班会議研究発表

- 1) 岡山県における腹部症状を伴う脳脊髄炎症 SMON の疫学的調査事項 昭和44年5月16日 小坂淳夫, 島田宜浩
- 2) 岡山県井原・芳井地区における SMON の疫学について 昭和44年9月2日 小坂淳夫 島田宜浩
- 3) SMON の臨床的研究 昭和44年10月11日 小坂淳夫, 島田宜浩
- 4) SMON の臨床的研究—免疫学的検索を中心に— 昭和45年2月14日 小坂淳夫, 島田宜浩
- 5) SMON の臨床的研究 昭和45年6月29日 小坂淳夫, 島田宜浩
- 6) SMON の臨床的研究 (中・四国ブロック会報告) 昭和45年8月4日 小坂淳夫, 島田宜浩
- 7) SMON の筋電図所見 昭和45年11月14日 小坂淳夫, 島田宜浩, 福原純一
- 8) 井原市民病院におけるキノホルム使用状況と SMON 発生の関係 昭和46年3月1日 小坂淳夫, 島田宜浩, 福原純一, 窪田政寛
- 9) 螢光抗体法による SMON 患者背髄の病原体の検出 昭和46年3月1日 小坂淳夫, 島

田宜浩, 辻 孝夫

- 10) SMON 患者の肝機能成績ならびに Gunn Rat に対するキノホルム投与実験 昭和46年3月2日 小坂淳夫, 島田宜浩, 近藤忠亮, 山本武彦, 井沢徹一, 福原純一, 窪田政寛
- 11) ^{131}I キノホルム経口投与後の吸収状態 昭和46年3月2日 小坂淳夫, 島田宜浩, 湯本泰弘, 難波雅雄, 福原純一, 窪田政寛

I - 10

班 員 越 島 新 三 郎

共同研究者 片岡喜久雄 大村 一郎
山下九三夫ほか

1. 研究概要

I - IV

I. 国立病院亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班研究報告概要

私達は昭和41年6月腹部症状を伴う脳脊髄症（以下 SMON という）の共同研究班を組織し過去3年間に396の症例を集め、一定の基準によりこれを分類して SMON 258例その疑62例、対照67例、保留10例を得た。SMON と対照とを比較すると

1. 神経症状発現年度別では前者は昭和41年を頂点として漸増・漸減するが対照ではほぼ一様である。
2. 季節別では夏に多いが、対照ではその差は目立たず
3. 性別では女子は男子の2.3倍であるが対照ではほぼ同数であり、
4. 年齢別では50才にピークがあるが対照では30才（男子）40才（女子）に山がある。
5. 既往症では虫垂炎はじめ腹部手術の頻度が対照の約2倍であり、
6. 初発神経症状としては下肢しびれ感が80%を占めるが対照ではこのほか下肢脱力など運動障害が少なくない。
7. 知覚レベルは第10胸髄高を中心とするものと手袋靴下型が多いが、対照ではむしろ全脊髄に平均して分布する。

なお転帰については

1. 軽快するが一部症状を残すものが大半であり、

2. 施設によって転帰に相違が見られ、下肢しびれ感、歩行障害、視力低下に関し、津病では軽快の幅が小さく、京都病では大きく、東京（東一病、東二病）では混合型である。

治療：病初期には副腎皮質ステロイド投与、病状固定期のステロイド髄腔内注入が有効である症例があった。

おわりに：3年間に集め得た症例数は決して多いとは言えないが、北は仙台から南は福岡に至る11施設によって得られたものであり、不完全ながら日本各地の SMON のプロフィールをうつし出すものといえよう。また症例は判定基準によって取捨選択されたものであるから、同様の手続きを経て選ばれた対照例と比較することにより SMON の特徴を把握するのに都合がよいと思われる。集計の結果、年度別発生数、性別、年齢別数、季節別患者数、初発神経症状・知覚レベルなどにおいて両者に明らかな差を見出した。そのよって来たる所以を究明することによって SMON の本態を解明する手懸りとなることを希望するものである。

備考：症例判定基準

SMON：

1. 先行する腹部症状として少なくとも下痢または腹痛のいずれか1つが存在すること。
2. 腹部症状終了時から神経症状初発まで、3週間以内であること。
3. 脊髄障害像と末梢神経症状の少なくともいずれか1つが存在すること、または経過中に認められたこと。
4. 神経症状は両側性であること。ただし若干の左右差は差支えない。
5. 髄液に蛋白量増加がないこと。ただし病初期ないし再燃の場合で1ヶ月以内の持続、100 mg/dl 以下の増加は差支えない。

対照：先行する腹部症状がない Myelopathy であること。（越島新三郎）

班 員

国立仙台病院：佐藤 哲，白橋 宏一郎

国立国府台病院：津金沢 政治

国立大蔵病院：横田 暉，儀武 三郎，鈴木 謙次

国立東京第一病院：越島 新三郎，中村 正夫

国立東京第二病院：片岡 喜久雄

国立名古屋病院：岡本 進，山本 耕平

国立津病院：井上 詔可，森 正克

国立京都病院：服部 譲，河合 弘

国立大阪病院：北岡 俊弘

国立呉病院：大村 一郎，栗村 統，衣笠 治兵衛

国立福岡中央病院：安陪 光正

II. SMON の腹部症状について

1 呉地区の SMON 発病状況

国立呉病院を受診した SMON 患者は昭和44年末で男104, 女194の合計298名であり, 年度別発症を見ると昭和38年以前は10名, 39年18, 40年38, 41年70, 42年55, 43年32, 44年68, 不明7, で41年をピークとして一度減少に向ったが44年再び増加した. このうち呉市在住者は184名である. (昭和44年12月末現在の調査成績) (編集者注: その後の調査成績, 本書55頁参照.)

2 腹部症状について

初発腹部症状としては下痢, 腹痛が最も多いが腹部症状が始まってから神経症状の始まりまでの期間を見ると初発症状が下痢であるものは1週間以内17, 1ヶ月以内15, 1ヶ月以上47であり, 腹痛で始まるものは1週間以内17, 1ヶ月以内15, 1ヶ月以上47であり, 腹痛で始まるものは1週間以内37, 1ヶ月以内25, 1ヶ月以上27で, 腹痛が初発症状であるものは下痢初発の者に比し腹部症状の期間が短い. これら症例の大便の性状は187例について見ると正常便は16例で他は軟便, 水様便, 免糞, 粘液便, 血便等の異常を示す. 腹痛の部位は一定しない.

SMON 患者は自律神経障害を思わせる症状を訴える者が多い. 発汗異常, 心悸亢進, 狭心感, 血管怒張, 足の冷え, のどの閉塞感等であるが187例中にこれらの症状の無い患者は21名であり, かつこれらは腹部症状のみの時期に既に出現しているものも多い.

次に本症経過中種々の時期に消化管透視を67例に行ったところ, 小腸のX線像ではほとんどの症例に異常像を示した. しかし炎症像, 器質的異常を示す例は少ない. tonus の亢進, peristaltik の亢進を想像させる像が41例, 逆に低下例は7例, dystony の像が17例に認められ, 著変のないものは2例のみで, 自律神経異常にもとづく小腸の機能異常が想像させられた.

前述の自律神経症状が早期に出現することをあわせ考えると自律神経系は本症においては最も早く障害される部位ではなかろうか. (国立呉病院 大村一郎)

III. 国立病院 SMON 共同研究班研究報告概要

国立病院 SMON 共同研究班は昭和41年に発足した. 昭和41年4月から昭和44年3月までの3年間の研究成績は「亜急性非特異性脳脊髄症共同研究報告」として既に報告されている(常任幹事国立東京第一病院越島新三郎博士) 第二次の国立病院 SMON 共同研究班は全国立病院のなかから22施設が参加して昭和44年4月に発足した. 今回は昭和44年度研究成績のうち臨床に関するものの一部を報告する.

研究調査には一定の様式の調査表を用いた. 昭和44年度に各研究班員から提出された症例数

は163例である（表1）。これらの症例を国立病院共同研究班 SMON 診断基準（表2）によってA群（確実例）、B群（疑症例）、C群（非 SMON 例）に分類し整理集計をした。A群108例、B群39例、C群16例となっている。

症例によってはすべての調査項目をみたしていないものがあるため、整理集計の結果で各項目別の症例数と提出症例数、群別症例数は必ずしも一致していない。また臨床面の調査検索は治療効果および追跡調査に重点を置いた。

表1 研究班員施設提出症例数

国立登別病院	5例	国立甲府病院	3例
〃 仙台病院	(一)〃	〃 名古屋病院	17〃
〃 鳴子病院	5〃	〃 津病院	7〃
〃 栃木病院	1〃	〃 京都病院	7〃
〃 埼玉病院	(一)〃	〃 大阪病院	5〃
〃 東一病院	10〃	〃 姫路病院	3〃
〃 東二病院	7〃	〃 鯖江病院	2〃
〃 大蔵病院	17〃	〃 岡山病院	17〃
〃 千葉病院	2〃	〃 呉病院	40〃
〃 国府台病院	10〃	〃 高知病院	3〃
〃 横浜病院	2〃	〃 福岡中央病院	(一)〃

表2 国立病院 SMON 共同研究班診断基準（昭和44年度）

1. 腹部症状の最終日から神経症状発現までの期間が3週間以内で神経症状は急性または亜急性に発病すること。
2. 腹部症状としては下痢または腹痛の何れか一つがあること。
3. 神経症状は両側性であること、但し若干の左右差は差し支えない。
4. 神経症状は両側下肢の末梢神経症状または末梢神経症状兼脊髄症状があること。
5. 両下肢に強い異常知覚があること。
6. 知覚症状が運動症状よりも前景にあること。
7. 髄液に蛋白量の増加がないこと、但し発病初期および再燃の場合1カ月以内の100 mg/dl 以下の増量は差し支えない。

成 績

罹病期間と転帰および年令と転帰

109例についての調査では軽快し、一部障害を残した症例が最も多く64.3%、次いで不変15.6%、寛解と再燃を繰返した症例が13.8%となっている。この三者の合計は93.7%を占める。従って悪化例は6.3%に過ぎない。また軽快した70例中、罹病期間が1年半以内の症例が53例で76%、で経過の遷延したものは軽快傾向が少ない。

年令と転帰の関係は若年層ほど軽快傾向がみられ、加齢とともに予後不良の傾向がみられる。とくに増悪例は高年層に片寄っていることが分る（表3、4）。

表3 罹病期間と転帰

	3カ月 以内	4～ 6月	7～ 9月	10～ 12月	1～ 1.5年	1.6～ 2年	2～ 2.5年	2.5～ 3年	3～ 4年	4～ 5年	5～ 6年	6～ 7年	9～ 10年	不明	例数	%
軽快一部障 害を残す	13	20	6	3	11	2	3	4	5	1	1			1	70	64.3
寛解と再燃 を繰返す	1		2	3	3	1	1	1	1	1		1			15	13.8
不変	3	2	2	1	2		2		1	1	1		1	1	17	15.6
次第に増悪		1	2						1						4	3.6
急に増悪	1														1	0.9
死 亡						1 脳症 (東二例)		1 尿毒症 (国府台)							2	1.8
例 数	18	23	12	7	16	4	6	6	8	3	2	1	1	2	109	
%	16.7	21.3	10.8	6.4	14.7	3.6	5.5	5.5	7.3	2.8	1.8	0.9	0.9	1.8		100

表4 年 令 と 転 帰

	10～19才	20～29才	30～39才	40～49才	50～59才	60～69才	70～79才	例数	%
軽快し一部 障害を残す	3	8	10	16	15	13	5	70	64.3
寛解と再燃 を繰返す			4	2	4	2	3	15	13.8
不変		1		5	2	4	5	17	15.6
次第に増悪				1		2	1	4	3.6
急に増悪						1		1	0.9
死 亡			1 (国府台)	1 (東二例)				2	1.8
例 数	3	9	15	25	21	22	14	109	
%	2.8	8.3	13.8	22.8	19.3	20.2	12.8		100

薬効と治療期間

血管拡張剤としてはカピラン、ズファジラン、バスクラート、塩酸パパベリンなど、非ステロイド消炎剤としてはパラミジン、インダシンが用いられている。

最も多く用いられているのはステロイドで37例に用いられているが、高度軽快6例(16.2%)、中等度軽快10例(27.0%)、軽度軽快13例(35.2%)と軽快は78.4%に認められた。またATP・ニコチン酸大量点滴療法は29例中中等度軽快65.5%に認めるが、高度軽快例はなかった。VB群療法は軽快例を30例中18例(60%)に認め、この中には高度軽快例がみられた。その他パントテン酸剤は例数が少ないが、11例中10例(90%)が軽快している。(表5)

表5 薬効と治療期間 効果 1 高度軽快 2 中等度軽快 3 軽度軽快 4 不変 5 増悪

治 療 期 間	1 カ月以内					1 ～ 2 カ月					2 ～ 3 カ月				3 ～ 4 カ月				5 ～ 6 カ月				7 ～ 8 カ月		9 ～ 10 カ月		11 ～ 12 カ月		1 ～ 1.5 年		2 ～ 3 年		3 年以上		合 計						
効 果	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	2	3	2	3	4	3	4	1	3	3	3	4	1	2	3	4	5	計	
プレドニゾロン	2	1	4		1		1	4	2		1	1	2	1	2	1							1												5	4	10	4	1	37	
ベータメサゾン			2	1			1	2	1			4											1											1	6	3	2		12		
ACTH Z													1																								1		1		
ATP・ニコチン酸	4	6	4	1		6	1	3	1		1	1	1																					11	8	8	2		29		
血管拡張剤			1				1						1					1							1		1								1	3	2		6		
ATP・ニコリン						1	1	2				1						1										1		1				1	1	5	1		8		
ニコチン酸			1				1																														2		2		
ニコリン・VB 含酸				1			1																1														2	1	3		
パントテン酸剤			2	1		1	2				1	1		1				1							1										2	8	1		11		
VB _{1, 2, 6, 12}	3	3	3	1	1		2				1	2	1		1			1	1	2	2	1		3				1	1					3	6	9	11	1	30		
VB _{1, 2, 6}															1			1																1	1	1	1		2	2	5
VB ₁₂			1			1						1	1																				1	1	1		1	3	3	7	
VE		1				2																	1												2	2			4		
ATP・VB 含剤						1	1	2				1						1									1			1			1	1	5	1			8		
非ステロイド消炎剤							1	1																													1	1		2	
イ ノ シ ン							1																1				1								2	1			3		
計																																				11	36	60	38	4	149
%																																				7.4	24.2	40.2	25.5	2.7	

追跡調査

総数109例中より初診時症状のみの記載24例，全く記載のない症例9例を除いた79例について集計した。

軽度及び中等度軽快例が最も多く，両者を併せると全症例の約1/2となる。不変は約1/4を占め，症状消失した例は少ない。しかし一般に症状消失および軽快例は初診よりの期間の短い例に認め，また軽快，増悪を繰返す例は10～15%と比較的少ない。（表8）

理学療法では機能訓練が最も多く行なわれ，機能訓練，マッサージ，水治療法ともに軽快例が多い。水治療法としては気泡浴，ハーバートタンク，交換浴などが利用されており治療期間は3ヶ月以内が多い。（表6，7）

表6 理学療法 I

治療期間	1カ月以内				1～2カ月			2～3カ月			3～4月		5～6月	7～8月	9～10月	11～12月	1～1.5年				3年	4年	5年	6年	記載なし	計
効 果	2	3	4	5	3	4	6	3	4	6	3	4	3	3	6	2	3	4	3	4	4	4	4	4	3	
機 能 訓 練	1	2			1		2	5	1	2	1	1	2	1	1	1		1		1		1			1	24
マ ッ サ ー ジ			2		2			1	2				1	1		1		1	1		1				2	16
水 治 療 法	2	2	2	1	3	1		1					1	1			1				1	1	1	1		18

効果 2 中等度軽快 3 軽度軽快 4 不変 5 増悪 6 不明

表7 理学療法 II

効 果	2	3	4	5	6	計
機 能 訓 練	2	14	4		4	24
マ ッ サ ー ジ	1	11	4			16
水 治 療 法	2	8	6	1	1	18

効果 2 中等度軽快 3 軽度軽快 4 不変 5 増悪 6 不明

結 び

国立病院22施設の治療に関する調査では最も多く用いられている薬剤はステロイドであるが，軽快率からみるとステロイド療法，VB群療法，ATP・ニコチン酸療法，パントテン酸療法に大差なく60～80%である。また罹病期間が1年半以内のものは76%の軽快率をみており若年層ほど軽快傾向が強い，

追跡調査では半数以上のものが1年半以内に軽快しているが，2年以上を経過してもなお軽快するものが79例中20例（約25.3%）にみられている（表8）。（国立東京第二病院 片岡喜久雄）

共同研究班員

国立登別病院：木谷 秀二，黒坪 弘毅，九里 正一
 国立仙台病院：佐藤 哲，塚本 栄夫，小林 審
 渡辺 睦道，大原 直之

表 8 追跡調査 初診よりの観察期間と症状経過

経 過	3 カ月後				6 カ月後				9 カ月後				1 年 後				1 年半後				2 年 後				2 年半後				3 年 後				合 計			
障 害 分 類	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D				
症 状 消 失	2	1		1		3			1	1	1														2 2.7%	5 8.0%	1 1.7%	2 18.2%								
高 度 軽 快	2	3	2	1	1	1	3					1	1	1	1						1	1			1	5 6.9%	5 8.0%	8 13.6%	2 18.2%							
中 等 度 軽 快	2	2	6	1	3	4	3		2	1	2		1	1			2	1	2		2	2	2		1		2	1	1	15 20.6%	12 19.4%	16 27.2%	1 9.1%			
軽 度 軽 快	9	6	5		8	2	3		2	1	1		3	2	3	1		1						1	1	1	1	1	1	24 32.9%	13 21.0%	14 23.8%	1 9.1%			
軽快増悪の繰返し	1	1	1		1	1	1		1	2	1		2	2	2	1								1	1	1	2	2	1	8 11.0%	9 14.5%	7 11.6%	1 9.1%			
不 変	12	11	6	2	1	2	1		1		1		2	2	2	1	1	2										1	17 23.2%	17 27.5%	11 18.7%	3 27.2%				
増 悪					1		1	1																	1	1	1		2 2.7%	1 1.6%	2 3.4%	1 9.1%				
計																									73 100%	62 100%	59 100%	11 100%								

A 異常知覚 B その他の知覚障害 C 運動障害 D 視覚障害

国立鳴子病院：井 上 博 資
 国立栃木病院：遠 藤 藤 吾， 五十嵐 忠 平， 渡 辺 寛 次
 小 関 要， 河 島 清 作， 佐 藤 担
 平 島 正 志
 国立埼玉病院：小 玉 隆 一， 高 山 東 洋
 国立東京第一病院：越 島 新三郎， 中 村 正 夫
 国立東京第二病院：片 岡 喜久雄， 国 分 豊 明， 小 沢 敦
 成 田 洋 夫
 国立大蔵病院：横 田 曄， 儀 武 三 郎， 鈴 木 謙 次
 国立千葉病院：西 川 喜 作
 国立甲府台病院：津金沢 政 治， 山 田 明
 国立横浜病院：蛭 川 章
 国立甲府病院：小 沢 慶 三， 山 本 恭 雄
 国立名古屋病院：岡 本 進
 国立津病院：井 上 詔 可， 森 玄 侖
 国立京都病院：服 部 諒， 河 合 弘
 国立大阪病院：布 施 敏 信， 北 岡 俊 弘， 古 尾 顕 児
 国立姫路病院：小 西 信 哉， 今 井 睦 郎， 大 西 勝 也
 国立鯖江病院：山 本 三 郎， 恩 地 彰 一， 伊 与 曉 洋
 国立岡山病院：西 岡 康 弘， 長 岡 高 寿
 国立呉病院：大 村 一 郎， 衣 笠 治兵衛， 栗 村 統
 国立高知病院：石 原 正 俊
 国立福岡中央病院：安 陪 光 正

IV. SMON の異常知覚に対する持続硬膜外注入療法

SMON の必発症状である知覚障害の中でも，異常知覚 (Dysesthesia) はとりわけ重要である。国立病院 SMON 共同研究班の転帰に関する調査によれば，症状消失ないし著明軽快約10%を除くすべての患者にかなり長期に亘って異常知覚が持続する。これに対する治療は昭和44年半まではビタミンBグループ (B₁, B₆, B₁₂ パントテン酸) や副腎皮質ステロイド，血管拡張剤などが用いられていたが効果は不十分であった。その時，ATP・ニコチン酸大量点滴療法が新潟大・椿らによって見出され SMON の治療上大きな飛躍がもたらされた。しかしその有効率は全国各病院を平均して51.5%であり，残り50%弱の患者にとっては本法もなお無効であった。私達は癌性疼痛に用いる持続硬膜外麻酔法を SMON 患者に応用したところ次のような成績を得た。なお使用薬剤は0.5~1.0%カルボカイン (1日 40 60 ml) を主体としこれに副腎皮質ステロイド，ビタミン B₁₂ などを適宜加え，持続注入装置を用いて3~7週間に亘り連続注入を行った。

症例 1. C.I. 54才，主婦，神経症状発現，昭和45年5月9日，入院同20日，当時両膝関

節以下の異常知覚ならびに触痛覚鈍麻があった。副腎皮質ステロイド経口投与、ATP・ニコチン酸点滴療法ともに無効、よって持続硬膜外注入を52日間連続行ったところ異常知覚は足関節以下に低下した。

症例 2. T.S. 35才，男，公務員，神経症状発現，昭和44年1月，入院45年4月，当時両鼠蹊部以下の触痛覚鈍麻と両膝関節以下の異常知覚とがあった。ATP・ニコチン酸療法によって正坐時の臀部のしびれ感は軽快したが，異常知覚と知覚鈍麻はほぼ変りがなかった。持続硬膜外注入22日間，異常知覚は踵と足指先のみとなった。症例3，4略。

結論：副腎皮質ステロイド投与，または ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果が認め難いか不十分である SMON 患者4例の異常知覚に対し局所麻酔剤（カルボカインなど）を主とする持続硬膜外注入を試み，各例に異常知覚の範囲の縮小，その強さの軽減を認めた。その作用機序は血管運動神経ブロックに基づく下肢末梢血管拡張，血流改善に基づくものと考える。

（越島新三郎，山下九三夫）

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) 亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班 研究報告，Ⅲ 昭和43年度 1969 越島新三郎ほか
- 2) SMON 共同研究班 研究報告，Ⅰ 昭和44年度 1970 片岡喜久雄ほか
- 3) SMON の病態に関する一考察 医療，24：1001，1970 片岡喜久雄，国分豊明，成田洋夫，小沢敦，栗林宣雄

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄症の比較的，統計的観察 第10回日本神経学会総会 昭和44年5月8日（臨床神経学，9：652，1969佐藤哲ほか19名）
- 2) SMON の異常知覚などの持続的硬膜外ブロック療法 第218回日内・関東地方会 昭和46年2月13日 越島新三郎，山下九三夫，松枝 啓，橋 紘太，須田昭夫

3. 班会議研究発表

- 1) 昭和43年度国立病院亜急性非特異性脳脊髄症共同研究班 研究成績 昭44年10月11日 越島新三郎
- 2) スモンの腹部症状について 昭45年2月14日 大村一郎
- 3) 昭和44年度国立病院 SMON 共同研究班による治療成績を中心として 昭45年6月29日 片岡喜久雄
- 4) 持続硬膜外注入療法 昭45年11月14日 越島新三郎
- 5) SMON 発症におけるキノホルム剤の意義についての臨床的検討 昭和46年3月1日 岡本 進，山本耕平

1. 研 究 概 要

犬 の 有 機 燐 実 験 と SMON

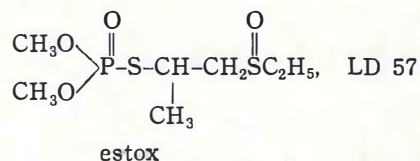
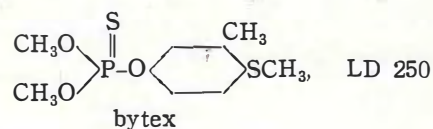
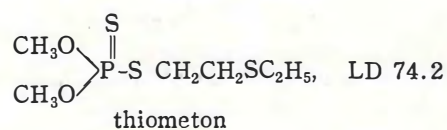
I. は じ め に

SMON がキノホルム (㊦と略) による中毒性疾患であると仮定しても尚幾多の疑問点が存在する。吾々はその一部につきすでに「医学のあゆみ」昭和46年1月2日号「SMON とキノホルム」に紹介したが、それを要約すると次の如くなる。

- ① 何故中年以後の女性に多いか。
- ② 腹部症状の原因は何か。
- ③ 何故日本に多いか、何故小児に少ないか。
- ④ 何故一地区に多発するのか。
- ⑤ 何故㊦中止後も若干ながら患者が出るのか。
- ⑥ 何故動物で、optico-neuropathy が作れないのか。

この点に疑問を多かれ少かれ有して居られる方は相当な数であろうと思う。吾々はこうした中で、特に下痢、眼症に対し有機燐系農薬の引き金作用を一番疑って居り、当教室では慎重に実験をくり返し、一定の予報的データが出たのでここに報告する。

II. 方 法



使用有機燐剤は上記3種で、何れも経口投与である。今回は上の2つを報告する。

犬は急性、慢性両方行い、特に慢性はビーグル種「純系」10頭を使用、現在もまだ生かしてある。同時に更に4頭に⑤ 100mg/kg を投与実験中である。

ラットはウィスター系純系の雌を使用し、バイテックスを飲料水に混入し、投与した。

家畜にも SMON 様の症例が最近頻発するので、その面の疫学調査も行った。この点は今回は触れない。その一部は宇尾野が報告済である。

III. 結 果

上田らの報告にある通り、スミチオン、バイテックス、ネスチンは眼に致命的な障害をラットで作る。吾々も再度の実験でこれを確認した。Bytex 投与のデーターを記す (表1)。

表1 Bytex 12.5 mg/Kg (per-OS)

rat	Durration of living (days)	Eyes damaged (days)	Paralysis (days)	body weight reduced
A	9	(-)	(-)	(-)
B	12	10	+(10)	(+)
C	10	9	+(9)	(+)
D	10	9	+(8)	(±)
E	12	10	+(9)	(-)
F	25	13	+(10)	(-)
G	23	11	++(10)	(+)
H	11	(-)	+(9)	(-)
I	14	13	+(13)	(+)
J	9	9	(-)	(+)

眼障害は角膜混濁、散瞳、角膜突出、穿孔、その頃、歩行障害を来し、衰弱死亡する。死亡時は下肢がち緩麻痺、前肢屈曲の姿勢をとる。吾々は更に長期の慢性微量実験を行っている、何回やっても上記症状は必発である。現在この治療薬を開発中である。

犬：急性実験は雑種犬を用い表の如き方法で Thiometon を投与して行った。著明なのは下痢と歩行障害である (表2)。今迄報告されているパラチオン急性中毒と全く同じ症状である。

表2 Acute Experiments P 50 mg/Kg (6-8 Kg)

No.	Nausea	Diarrhea	Salivation ↑	tremor	disturbance of walking
1	+	++	+	+	++
2	+	++	+	+	++
3	+	++	+	+	±

吾々は他の有機燐剤でも数匹の急性実験を重ねたが出て来る症状はやはり全く同一である。亜急性中毒の一部は医学のあゆみに本間氏により報告済である。

慢性実験：5匹の純系にチオメントのみ，5匹の他の群にはチオメトンとアトロピンを経口投与して実験中である．現在症状は前者にのみ出現している．

ここにはチオメトン投与犬のみのデータを示す．重要なことは血清のコリエステラーゼ値は慢性では変らぬが，血球のコリエステラーゼ値が低下することである．表3中左の値がチオメトン投与前，右の値が投与后約130日目の値である．P. はチオメトンを示す．

表3 チオメント投与犬でのコリエステラーゼ値

No.	Cholinesterase true (pseudo)	body weight (Kg)	P (mg)
537 M	3.66(4.80)……1.90(4.35)	8.1	5
539 F	5.10(4.48)……2.80(4.35)	7.8	5
600 M	5.55(4.48)……2.50(4.55)	6.0	5
604 F	4.87(4.55)……2.80(4.45)	7.0	5
606 F	6.26(4.15)……2.58(3.85)	5.0	5

() 内は偽コリエステラーゼ値である．体重は投与開始時の値である．

全犬共毎日 5 mg のチオメトン投与である．この程度では肝障害は殆んど現われない．

前述のコリエステラーゼを調査した時の他の肝機能所見を表4に示す．臨床症状及び眼底は詳細にカメラで観察中である．病理解剖は完全に症状が出たら行う．

表4 同上での liver functions

No.	before				after			
	GOT	GPT	Al-P	Ac-P	GPT	GPT	Al-P	Ac-P
537	22	22	5.8	1.8	12	13	4.4	2.6
539	22	33	5.9	1.5	15	25	5.4	1.5
600	19	21	6.7	1.8	27	19	4.4	5.2
604	21	21	3.4	1.5	18	22	3.6	1.3
606	20	17	5.3	1.2	17	9	3.8	1.3

表5 同上での Optic nerve (Papilla) の所見

No.	hyperaemia	atrophy	depigmentation	conus
537	+	—	+	—
539	—	—	±	—
600	±	+	+	—
604	—	+	+	—
606	—	++	++	+

表5に示す様に眼底の変化は明かに生ずるが，まちまちの変化である．現在全例が萎縮するのを待っている．

表 6 同上での眼症状および臨床症状

No.	Pupil		Refraction		Epiphora	Walking	Atrophy	Diarrhea
	r.	l.	r.	l.				
537	3.0	3.0	+1	0	+	n.p.	(+)	(-)
539	2.0	3.0	-3	-4	-	(±)	(-)	(-)
600	3.3	3.5	+2	-2	-	Tremor	(±)	(±)
604	3.0	3.0	+2	+2	-	n.p.	(-)	(±)
606	4.0	4.0	-4	-7	+	Tremor	(-)	(-)

瞳孔は散瞳，縮瞳等色々である．屈折も同様である．歩行，下肢筋萎縮，下痢，軟便も時に見られる（表 6）．特に歩行は，投与量を一過性に上げると必ず出現する．下痢も同じ．

吾々の実験では現時点迄キノホルム投与犬の眼底は全く正常であり，キノホルムでは犬は，眼症状は出来ないかと思う．この点は更に実験してからデーターを示す．アトロピン投与犬は全く正常であった．

SMON 患者に対する研究：特にフリッカー値を中心として

表 7 に 5 例の患者のデーターを示す．SMON の患者は近江らの報告通り「赤色系」のフリッカー値の認知度が落ちる．教室の箕田は，病理解剖性で，中心黄斑線維束の異常を認めている．

表 7 SMON 患者における Flicker 値（W：白色，R：赤色）

No.	Age	Sex	Vision	Fundus	Flicker	
					W	R
1	42	F	0.02 (0.1X-13.0) 0.03	pale, myopic	15 15	7 7
2	20	F	0.05 (0.15X-3.0) 0.05	temporal pallor	25 25	10 11
3	38	F	0.7 (1.0X-0.5) 0.6	n.p	45 45	22 25
4	61	F	1.2 (0.5X-4.0) 0.3	blurred	41 41	21 22
5	21	F	0.4 (1.2X-1.5) 0.5	temporal pallor	25 26	10 11

これはいづれも自覚的データーなので吾々はこれを他覚的に行った（フリッカー値で R の低下あり）．図 1 にそれを示すがイリスコーダーを用い SMON 患者の瞳孔のフリッカー融合域値を見るとこの例では FFF は白で 4Hz（矢印）である．これを白，赤，緑について SMON を取って見たのが表 8 である．将来 SMON 患者の他覚的な認定等に使用可能な方法を吾々は現在研究を集中している．それは有機燐慢性中毒を数多く診ている吾々にとって，知覚等の自覚的な訴えは極めて正確性を欠除することによる．SMON 患者では，他覚的に測られた値は，

表 8 Pupil F.F.F. right (Hz)

No.	SMON			CONTROL		
	W	R	G	W	R	G
1	1.5	1.2	1.5	3.0	2.9	3.0
2	2.7	2.6	2.7	3.1	3.5	3.0
3	3.2	2.4	2.5	3.5	3.2	3.4
4	2.7	2.3	2.5	3.8	3.8	3.5
5	2.6	2.0	2.3	3.6	3.5	3.5
6	3.1	2.6	2.9			
7	3.5	2.5	2.9			

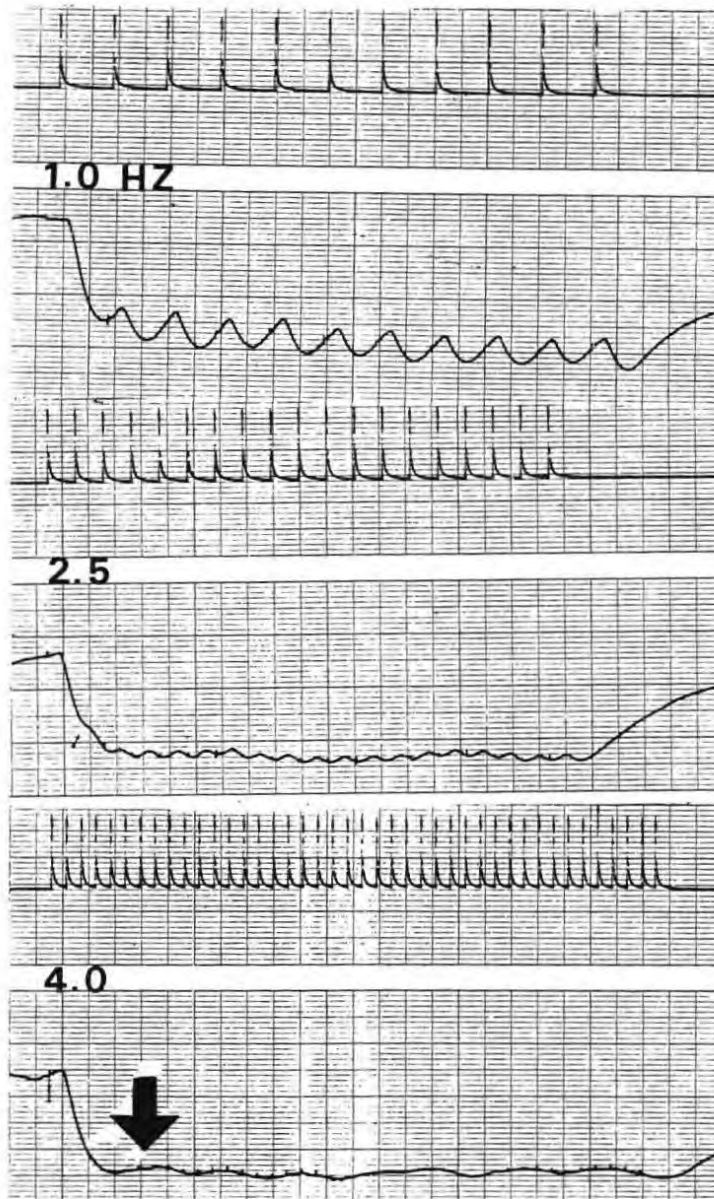


図 1 イリスコーダーによる正常者の瞳孔フリッカー融合域値

対照例に比べて明かに「赤」の FFF が低い。これは極めて特長ある所見で、佐久、守口の有機燐眼病の、成人例でしばしば認められた事実である。自覚的フリッカー値低下は、大戸、一井、近江等によりすでに報告されている。

VI 討 論

SMON がキノホルムで起るかそうでないかの討論は別として、有機燐農薬は SMON によく似た症状を出すことがよく知られている。(TOCP の如く) Jamaica ginger 麻痺が有機燐中毒であることがわかるまで米国でも、ビールス、細菌、微生物の説が相継いだ。そして最後に燐中毒と決るまで数年を経ている。私も日本の SMON 研究を見るとこれと同じ“Process”をあるいは歩んでいる様な気がする。キノホルムを断定する場合は前述の「6つ」の質問がクリアーに解明されねばならない。「有機燐」はこの6つに一応答えられるデーターが文献にも、吾々の所にも一部は存在している。今後の研究を是非必要とする。

スモン研究者に対する要望

- ① 患者の血球コリンエステラーゼ値を測っていただくこと。(季節変化に注意)
- ② 疫学的に家庭でのゴキブリ殺し用等の殺虫剤と、野菜、果実をどの位毎日とるか、井戸水は？また附近で使用される有機燐またはカルバメート系農薬は何かを詳しく調べること。
- ③ 患者のコリンエステラーゼ値が低かったら必らず子供(女の子)、兄弟、祖母等の値も調べる。子供が低いと母親が低い報告が多い。
- ④ 有機燐による下痢、眼障害は、臭化プリフィニウム(パドリン)がよく効く。

以上の点を今後研究班員の方々に調べていただきたいと思う。

V. ま と め

今回吾々の研究を review 風に紹介したが、SMON を研究される学徒はもっと、吾々の周囲にある農薬、殺虫剤に眼を向けるべきことを強調しておく。

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON 患者の眼病理組織所見 眼科臨床医報, 65: 191, 1971 箕田健生, 小田雅也
- 2) SMON とキノホルム(座談会) 医学のあゆみ 76: 1, 1971. 山根至二, 井形昭弘, 中沢恒幸, 石川哲

3. 学 会 発 表

SMON 患者の眼病理組織所見 第24回日本臨床眼科学会グループディスカッション 昭和45年10月24日(神経眼科 グループディスカッション 抄録 箕田健生, 小田 雅也)

4. 班会議研究発表

- 1) スモン患者の眼球運動 昭和45年2月14日 鹿野信一, 山崎篤己, 石川 哲
- 2) SMON 患者の瞳孔, フリッカー値及び実験的考察 和46年3月1日 鹿野信一, 石川 哲, 内藤 誠, 早川正明

I - 12

班 員 杉 山 尚
共同研究者 花 籠 良 一

1. 研 究 概 要

目 次

は じ め に

- I. 東北地方の疫学と教室症例
- II. 東北地方におけるスモン診断の信頼性の検討
- III. 後遺症状の予後と病態生理
- IV. 薬物療法とリハビリテーション
- V. 病因としてのキノホルム剤服用状況調査
- VI. キノホルム剤使用禁止以後の調査
- VII. 後遺症患者の実態と対策

む す び

は じ め に

われわれが現在スモンといわれている疾患に着目したのは、わが国で最も早く、すでに昭和34年のことである。施設の特性から、温泉治療の目的で入院した後遺症患者の病歴の中に、下痢腹痛などの腹部症状がみられたことを注目したに始まる。

私どもの施設の研究使命からみて、本症の後遺症の治療と対策にあることは当然である。しかし、私どもの本症に対する調査研究は症例の蒐集と累積とにより、先ず東北地方の本症発症状況の疫学調査を行うとともに、東北地方における本症診断の信頼性の問題などについて現地調査をおこなうことから始められた。われわれは又スモンの原因に関しても最大の感心を持

ち、病因班との連絡を保ちつつ、主として疫学的立場から病因探究に役立つことを志向してきた。地域的多発地区の調査、家族的発生の調査などはそれである。蓋し本症の精細な臨床観察と疫学調査は、病原研究にもまして、本症の病因探究の端緒を与える可能性があると考えたからである。キノホルム病因説のキッカケはやはり患者の精細な臨床的観察が発端となった。

われわれもまた教室例ならびに累積症例についてキノホルムの服用状況を調査するとともに、キノホルム使用禁止以降における本症発症について目下東北全域について調査している。

本症の主症状は知覚障害にあるが、後遺症対策として最も困惑するのは日常生活動作の基本となる歩行障害であり、病因、治療対策とともに、そのリハビリテーションの研究も併行して行われねばならない。スモンの下肢運動障害はかなり特異的であり、われわれはキネジオロジーの立場から解析を試みている。

また、スモンは視力障害、精神障害などを残すこともリハビリテーションの立場から重要である。このようにスモンの医療ならびに救援対策は医学的、行政的、社会的に併行して行われる必要があり、ここでは私どもが担当してきた主としてリハビリテーションと予後の立場からの調査研究の概要を記録する。

1. 東北地方の疫学と数室症例

スモンの疫学に関しては昭和43年に東北6県内520の病院調査を手がけて以来、各地区に向し、発症状況を調査してきた。

東北の全患者数を正確に把握することは極めて困難であるが、そのためには衛生行政機関と各種医療機関の協力が必要である。われわれの経験では行政機関、つまり保健所を通じてのスモン患者のリストアップには医師の協力ははるかに劣り、大学の名において調査する場合は医師も患者も極めて協力的であった。このため東北地方では、われわれの作成した患者名簿が逆に行政面を援助してきたといえる。昭和45年11月30日の東北6県ブロック会議で各県当局が報告した本症患者総数は541例であるが、著者らは東北地方で約700例の患者を把握している。もれている患者がかなりあると推定しても、東北のスモン発症頻度は凡そ人口10万対10と推定してよいと思う。行政当局の把握した前記541例を県別にみると、山形152、宮城124、秋田115、岩手95、福島118（疑診を含む）、青森37となっている。

スモンでは従来地域的発症が問題とされたが、著者らが指摘¹⁾してきたことは地域発症というよりも病院集積性であり、特に消化器診療部門を中心に集積性があることである。このことは、その後キノホルムの使用と大いに因果関係があることを裏付けた。疫学調査が病因探究の端緒になり得ることを示している。病院集積性としては昭和40年以前の故清野博士当時の山形県立中央病院をはじめ、米沢市立病院、雄勝中央病院などがそれであり、最近では長井市立病院（山形）などは著明な例である。宮城県内でも、一つの病院若しくは一つの診療科で15例以上の多発を認めているところが数カ所存在する。後にキノホルム調査の項で再びふれるが、

病院を中心とする一定期間の集積発症が、すべてキノホルム使用にのみ関係するものかという疑問が残る。また東北地方の家族内多発症例として5家族12例の発症を認めている。

われわれの教室で直接診療した症例は190例にのぼるが、入院治療はその半数にすぎず、他は国立鳴子病院、農民の家診療室、外来などで治療した。入院患者はもちろん東北地区が多いが、関東地方からの入院も若干みられる。以前は後遺症治療のための入院のみであったが、昭和43年頃からは新鮮例も訪れる傾向にあった。入院患者では女性が多く、特に30～50才代では男性の3～4倍である。

II. 東北地方におけるスモン診断の信頼性の検討

紹介患者、若しくは現地に出張し臨床班作製のスモン臨床診断指針を適用して診断の信頼性の問題を検討した。現在に至ってはキノホルム服用と発症の関連性が診断上重要となると思われるが、これまでのところ地方の医師にとっては、本症の診断の問題が最大の感心事であり、また統一性のない混乱状態が続いたといえよう。著者らは本症に対する啓蒙のため機会あるごとに前記山形市、米沢市、湯沢市、長井市はもちろん、県内集積発症病院を訪問して患者の診断に当たった。また仙台市、盛岡市、長井市、その他機会をとらえて患者の集会を催して正確な診断に努めてきた。これらの受診患者は約130例に達しているが、その診断の確実性は100%～85%の開きがあり、多発性硬化症、他の原因による脊髓末梢神経障害などが含まれていた。教室例として紹介されて来る患者の約95%は確実なスモンであった。一部には主治医が診断を保留している症例とか、患者自身がスモンの疑いを持って訴えて来る例で確実なスモン10例位を診断した。

III. 後遺症状の予後と病態生理

本症の診断指針でも、また症状統計でも明かなように、スモンの主症状は知覚障害ことに知覚異常であり、これはあらゆる治療に抗して経過が遷延し、殆んど全例に特有な自発性異常覚を残す。しかし、一方では運動機能障害についてもかなり特徴がある。運動障害は本症の必発症状ではないが、発症時には75%以上に起立歩行障害がみられ、教室例について詳細に調べた結果では、軽度まで入れると82%に両下肢の筋力もしくは粗大力の低下を認めた。しかし、運動障害の予後は比較的良く、当初の2～6週間でやや完全もしくは不完全独立歩行に達するものが比較的多い。約2ヶ月以後になっても全く歩行不可能の重症運動障害例は如何なるリハビリテーションを施しても車椅子、または松葉杖の生活から脱却できないことが多い。この重症後遺患者の実態については近く昭和46年3月の協議会で報告する。

スモンの下肢筋力低下と歩行パターンまたは歩容は極めて特異的であり、他の脊髓疾患や失調症に比較してはるかに複雑である。もちろんほかの下肢麻痺でも各筋の筋力が同程度に低下するものではなく、屈筋優位となりがちだといわれているが、スモンではそれが極端であり中殿筋、腓骨筋の如き外転筋群が屈筋群に比して目立って低下している。そのために臥床時には

缺状肢位と内反尖足位をとり、歩行時には缺足歩行を呈する。このことはすでに報告^{3,4)}したことであるが、その後スモンの特有な歩行は単に筋力低下のアンバランスだけではないと考え、バゾグラム⁵⁾、歩行筋電図、モーションアナライザーで解析を試みている。この特有で複雑な歩行パターンは上記の特有な筋力低下のアンバランスに加えて、脊髄性抹梢性失調と痙性⁶⁾とが加味されているためではないかと考えている。なお中殿筋、腓骨筋のように極端に低下している筋の神経支配髄域は腰髄最下部から仙髄に相当するものであることが注目された。これらのことは本症で後索、側索、一部前角細胞も障害され、比較的長神経路が好んで侵されるといふ病理学的検索結果とあわせて考察を加えなければならないことと思われる。

スモンの知覚障害つまり **Dysaesthesia** は本症の主症状でもあり、またきわめて頑固で患者を悩ます問題である。歩行不能患者を長期に観察していると、歩きたいという熱望にかられ缺状肢位、筋痛⁷⁾のような訴えなどは認めるが、**Dysaesthesia** そのものは年月とともに漸次軽快していくようであり、遠隔調査でもその傾向が伺われた。

視力障害、膀胱直腸障害を伴う悲惨なる重症後遺症例が数例遠隔調査でみられたが、色神障害を含む重症視力障害型では運動機能の予後も不良で歩行不能に近い例が多い。

スモンの精神症状についても予後とリハビリテーションの面で大きい問題がある。本症では一般に抑うつ傾向が強く、神経質で、絶望感、厭世感を訴え自殺を企てるもののあることはわれわれも経験している。**CMI** 性格テストでは全く正常とみられるものは7%で、過半数以上は準神経症か神経症型に属している。なお米沢市立病院の症例を含めて6例に幼覚を伴った明らかな精神症状を呈した例があり、症状精神病か、器質的なものか、あるいは反応性のものか精神科医の協力で検討中である。これと関連してスモンでは比較的重症例で初発時もしくは再発時に意識の異常を伴う例があり、このような例はキノホルムの大量（1日量）投与例にみられることが確認された。体感性誘発脳波反応⁸⁾を加藤らの方法に準じてスモン患者に試みたが、潜時の遅れ、**component**の部分的欠落、反応の消失などの異常を認める例もあるが、上肢からの誘導であり、スモンでは上肢よりも下肢の障害が主であることから方法論に問題が残っていると考えている。

IV. 薬物療法とリハビリテーション

急性期、後遺期を問わず、われわれは考えられるあらゆる薬物療法、理学療法、機能回復訓練などを試みてきたが、全般的に特に目ざましい効果を収めるという療法はみられないといってよい。ステロイドに関しては、初期には、ある期間適正に使用した方がよからうとの見解をとってきた。運動障害を伴う例とか、筋痛様の訴えのある例には **CDP-choline**、チトクロームC製剤、塩酸メクロフェノキセートの如き細胞賦活剤を使用して若干の効果を認める例もあった。ビタミンは活性 **B₁**、補酵素型 **B₁₂** の大量、その他 **VB₂**、**VB₆**、パントテン酸カルシウム、特に冷感を訴える患者が多いので **VE**、シンナリジンのほか末梢血行改善剤を用い、これが異

常覚軽減にも役立つこともある。ATP、ニコチン酸大量点滴療法に関しては、われわれの約80例の成績⁷⁾があるが、この療法は一応スモンの基本的な薬物療法となったように思われる。凡そ50%以上に何らかの効果を認め、Placeboを用いての試験、皮膚温測定などにより、客観的な薬理学的効果も確実であった。この療法によりシビレに似た異常覚が下降限局して消退するのが特徴であるが、可逆性の傾向がある。しかし3週間継続し、1日量ATP・ニコチン酸とも200 mgまで増量してもほとんど副作用がみられない比較的安全な療法と考えられ、1人の患者に1クール以上実施する場合が多い。この療法は現在のところ推奨されるべきものと考えられる。

腹部症状に関してはキノホルム関連説以来、考え方や事情が変わったといわなければならないであろうが、神経症状発現後でも下痢などを訴える例が少なくなく、われわれはリン酸コデイン、高濃度乳酸菌製剤、蠕動鎮静剤などを用いてきた。その他精神症状には必要により精神安定剤の欠くことのできない例もある。

スモンに理学療法、リハビリテーションの必要な理由は、他の多くの神経疾患と同様に、一般に神経系の障害では再生能力が乏しく、特異的治療のないこと、ほとんど全例が後遺症をのこし、社会的、経済的のほか、心理的 frustration などの理由から不可欠の問題である。出来得るならば早期から環境のととのった施設に収容して実施することが望ましい。われわれの研究施設で実施し、また開発した理学療法、運動訓練によるリハビリテーション成績については、その詳細は私どもの文献に述べられ、また現在映画¹⁰⁾として製作中であるから、ここでは、そのうちの主な事項についてだけ記載する。

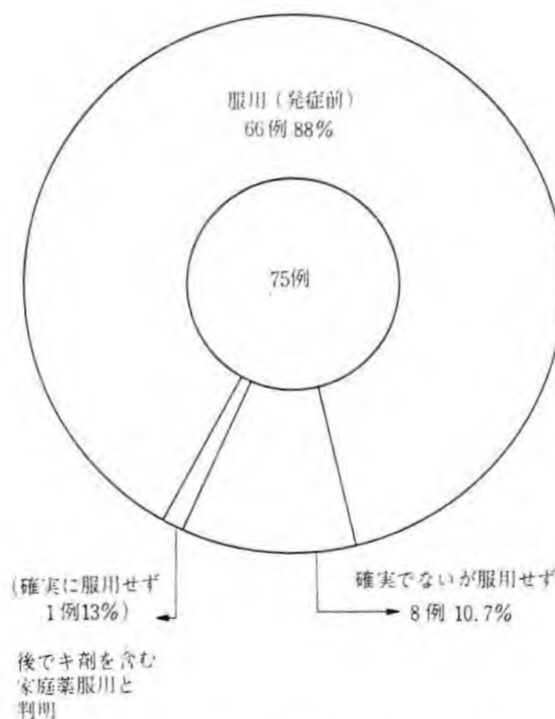
理学療法としては、過度の痙性によって惹起される歩行障害に対する効果を目的とした Melzack & Woll の提唱する Gate control theory⁸⁾ の臨床的应用にもとづいて、上腿から足までを 90~210Hz 位のバイブレーションをかけることはスモンでもかなり有効であり、バゾグラムで跛足歩行の改善されることも実証された。バイブレーションは同時に知覚異常に対しても有効である。バイブレーションの代りにその他知覚障害対策としては人工炭酸浴をはじめ各種の温熱療法、逆にアイスマッサージ、過伸張法などを行っている。運動訓練の手技、補装具などについては特に最近新しい発展をみたものはないが、跛状肢位、内反尖足位に対処する臥床時、歩行時の予防と矯正は既述の如く重要な問題である。また失調歩行に対しては Frenkel⁹⁾ の共同運動訓練のようなことも推奨される。再発、再燃というほどでなくとも、スモンは後遺期に入っても症状の変動があり、過度の訓練は疲労を招き、訓練の中断をやむなくされることはしばしば経験することである。

V. 病因としてのキノホルム剤服用状況調査

スモンにおける緑舌、緑便を端緒として発展したキノホルム（以下キ剤と略記）と本症との関連について、私どもが発症歴を詳細に調査した成績は次の如くである。

① キノホルム剤服用者の判明数

著者らは教室例についてキノホルム剤服用状況を病歴調査，アンケート調査により実施し，さらに集積発症病院である米沢市立病院，長井市立病院，宮城県黒川病院について出張調査した。現在までの全調査症例は150例に達しているが，そのうち整理が完了した75例について2～3図表を加えて記述する（図1）。75例中キノホルム剤服用66例88%，確実に服用せず1例，正確でないが服用せず8例であった。しかしこの集計後に，確実に服用せずの1例は，発症数日前に約1週間にわたりキノホルム剤1日量600mgを含有する家庭薬を服用していることがわかり，結局75例中67例，89.3%がスモン発症前に確実にキノホルム剤を飲んでいたことが判明した。なお正確でないが，服用症状せずの8例とは前医に問い合わせたものであり，直接当時の病歴を調査したものではなく，腹部の時期に何人もの医師を訪れた場合すべてについて調査しておらず，また家庭薬服用の状況も不明であるので不確実の例である。



第1図 スモン患者キノホルム剤服用調査

② キノホルム剤服用とスモン発症頻度（表1）

宮城県仙北の黒川病院において昭和45年1月から同8月20日まで内科，小児科でキノホルム剤（すべてエマホルム）投与例は198例であり，スモン様の神経症状を呈した例は3例で，内訳は中等症1例，足底の異常覚のみを訴えた軽症不全型2例であった。後者の2例は軽度であるが緑舌をも認め，キノホルム剤服用時と異常覚出現はよく一致している。かゝる症例の存在は他にもあり，本集計後に同病院で数例見いだされた。

表1 キノホルム剤服用とスモン発症頻度

宮城県中部の1地方病院

調査期間 昭和45年1月～8月20日

キノホルム（エマホルム）投与数……………・198名

スモン発症数……………3名 1.52%

(中等症……………1例)

(軽症・不全型……………2例)

③ キノホルム剤投与期間とスモン発症（表2）

スモン66例（多施設・病院投薬のみ）に関して投与期間をみると、1週以内は2例、3%のみで他は表2の如くかなり長期投与により発症している。これに反してキ剤を投与したがスモン症状のない対照群102例（黒川病院）では、1週以内投与が75例75.4%の多数で、明らかに短期投与が多い。しかし6カ月から年余にわたる投与でもスモンの発症をみない例のあることをも無視できない。

表2 キノホルム投与期間と発症

投 与 期 間	～3日	～1週	～2週	～1カ月	～3カ月	～6カ月	～1年～	計
ス モ ン	1	1	3	17	19	3	12	66
(多施設)	1.5	1.5	4.5	25.6	28.8	4.5	18.2	100%
対 照	54	23	7	3	4	2	9	102
(1病院のみ)	52.9	22.5	5.8	2.9	3.9	1.9	8.8	100%

④ キノホルム剤の1日投与量（表3）

スモン66例中ほとんどがエマホルム（1g 中キノホルム 0.9g 含有）服用者であり、他にエンテロビオホルム、またはメキサホルム服用者が11例あった（重症例あり）。対照102例はすべてエマホルム服用者である。スモン発症者では1日投与量 0.8g 以下の例は全く存在しないのに対し、スモン発症をみなかった対照では55例54%を占める。またスモン発症者は明らかに1日 1.5～2.0g の大量投与群に圧倒的に多いことがわかる（エマホルムの成人常用量は 0.6～

表3 キノホルム剤の1日投与量

製 剤 名	エ マ ホ ル ム						エンテロ ビオフォルム		メキサ ホルム
1日投与量(g)	～0.3	～0.5	～0.8	～1.0	～1.5	～2.0	～2.0	～3.0～	6 T
スモン66例				11	23	14	1	6	4
(多施設)				16.6	34.8	21.2	1.5	9.1	6.1%
対照 102例	20	29	6	36	10	1			
(1病院のみ)	19.6	28.4	5.9	35.2	9.8	1.0			

(スモンには重複例あり)

1.0 g). なおキ剤総投与量と体重とスモン発症または重症度との関係は未集計中であるが、他の報告者によると必ずしも明確ではないようである。文献によれば本剤には急性中毒も認められるようである。

⑤ キノホルム剤服用者のスモン発症と年齢 (表4)

スモン症例 (全例キ剤服用) では10才以下は1例もないが、対照群つまりスモンでないキ剤服用者は10才以下でも多数存在することがわかる。しかし前述の表2, 表3から、若年令者へのキ剤1日投与量は僅少であり、また投与日数も3日前後であることから、本剤がスモンの原因であるとしても、小児にスモンが稀れであるということは首肯されよう。

表4 キノホルム服用・スモン発症と年齢分布

年 令	～1	～3	～5	～10	～20	～30	～40	～50	～60	～70	70才以上	計
スモン					3	6	11	12	12	12		66
					4.5	9.1	16.7	18.2	18.2	18.2		100%
対 照	21	10	7	12	14	10	9	6	9	2	2	102
	20.6	9.8	5.8	11.8	13.7	9.8	8.8	5.9	8.8	1.9	1.9	100%

⑥ スモン患者キノホルム剤服用と host との関係 (表5)

キ剤服用者のスモン発症に関して、個体側の要因を調べてみた。腹部手術、特に胃腸切除をした例が29%もあり、特に重症者が多い。その他結核療養中とか、胃腸出血などで衰弱状態に発症したものは比較的重症者が多い。他にアレルギー体質、肝障害、腎障害のあるものにキ剤中毒 (スモン?) が発症しやすいようである。

表5 スモン患者キノホルム服用と host の関係

—75例—

既 症, その他	重 症	中等症	軽 症	キノホルム 服用不明	計	%
腹 部 手 術 { 6 カ月以上 6 カ月以内	11 4	4 1	2		22	29.3%
胃・腸出血・紫斑		3			3	4.5
肝 障 害	2	1	1		4	5.3
腎 障 害	2	1	1		4	5.3
アレルギー体質, 皮疹	3	5	5	4	17	22.7
結核化学療法中	3	2			5	6.7
健 康	2	4	5		11	14.6
不 明	2	5	3	5	15	20.0

⑦ 東北地方2～3集積発症とキノホルム剤使用状況 (表6)

前述の如く東北地方でもスモンが多発したと考えられている地域がある。しかし詳しく検討

表6 東北地方の2～3集積発症とキノホルム使用状況

地 域	病 院	主 な 発 症 年 度	使用キノホルム剤
山 形 市 周 辺	山形県立中央病院	昭和32～39年	エンテロ ビオホルム
米 沢 市	米 沢 市 立 病 院	" 36～43年	エ マ ホ ル ム
湯 沢 市 周 辺	雄勝中央病院	" 39～43年	エ マ ホ ル ム
長 井 市 周 辺	長 井 市 立 病 院	" 42～45年	エ マ ホ ル ム
仙 北・黒 川 郡	黒 川 病 院	" 33～45年	エ マ ホ ル ム

してみると、地域というよりもその地域のある病院を中心として、しかもほとんどが消化器科を中心に発症していることがわかった。表6に主な病院とその発症年度を記し、キ剤の使用状況を記した。ある病院では本症発症が急減した頃に消化器科医師の交替が行われたことなどがわかっている。

またスモン患者で入院したものに、キ剤の大量再投与によって、本症の再燃が歴然としている症例がみられ、キ剤の投与ごとに3～4回再燃症状のみられた症例もある。

VI. 東北地方におけるキノホルム使用禁止以後のスモン発症調査

昭和45年8月キ剤服用禁止の行政処置がとられて以来、スモンの新しい発症があるかどうかの調査は、病因としてのキ剤の意義究明の鍵ともいえる。著者らは現在東北地方における昭和45年9月以降のスモンの新発症について、2つの方法で調査中である。第1は長井市立病院、米沢市立病院、県内K病院、H病院における病院調査、さらに東北地方主要病院へのアンケート調査の方法であり、第2はスモン調査研究協議会東北ブロック会議の組織により、東北各県衛生部予防課をへて管内全保健所を通じての行政的調査である。現在までの報告では確実なスモンの新患者発生は報告されてきていない。山形県の某病院調査において昭和45年10月初旬女性のスモンの新発症1例を認めたが、調査の結果投薬上の手ちがいによりキ剤を含む前処方があるまま継続投与されていたことがわかった。この問題は近く全報告を集計して報告する予定である。

VII. スモンによる重症後遺症の実態

当教室の症例には車椅子、つたい歩き、さらに松葉杖以下の重症、つまり日常生活全く不能の臥床生活のまま退院した症例はきわめて少ない。患者の約半数以上は幾何かの不自由はあるが戸外歩行可能であり、実用的戸外歩行不能者は約20%であった。日常生活に殆んど介助を要する比較的重症後遺症群である。このようにリハビリテーションの立場で日常生活活動度からみた本症の重症後遺症患者は比較的少ないが、social case workerによる調査によれば、多くは個々の患者のおかれている社会環境は悲惨である。われわれは後遺者に対して一定のリハビリテーション実施後に復職可能、家庭復帰可能、転職など適切に指導し、重症者には日常生活に適した住居の改善などをすすめているが、多くの場合徒労に終わることが多い。さらに何時

までも医療による回復への期待を持って病院に定着し、ベットにしがみついている傾向があり、リハビリテーションの本旨にもとる傾向に苦慮している実状である。

む す び

当教室のスモンに関する調査研究活動の概略を記述した。指示された短期間における凡そのまとめとなったが、個々の調査研究の医学的報告は、別に呈出した著者らの論文と学会報告目録によって補遺して頂きたい。

最後に1 昨年発足した厚生省スモン調査研究協議会について思うことは、この本態不明の一つの疾患に対して、医学のあらゆる分野、さらには行政的処置に至るまでを一貫した前例のない全国的研究組織であり、その発足がいささか受動的であり、やや遅すぎた感はあるとしても、僅かの年月であげた画期的成果を考え、今後のわが国における研究体制のあり方を示唆するものとして高く評価さるべきである。

文 献

- 1) 花籠, 杉山: 最新医学, 24巻, 12号, 2431頁, 1969
- 2) 杉山, 花籠: 最新医学, 24巻, 12号, 2510頁, 1969
- 3) 杉山, 花籠: 総合臨床, 18巻, 12号, 2960頁, 1969
- 4) 花籠: 日本臨床, 70年春季増刊, 通巻324号, 172頁, 1970
- 5) 織田: 日整会誌, 32巻, 5号, 441頁, 1958
- 6) 遠藤, 玉置, 大塚, 花籠, 三友: 臨床神経学, 9巻, 12号, 725頁, 1969
- 7) 花籠, 杉山: 治療 (投稿中, 昭和46年5月号掲載予定)
- 8) Melzack, R. and Woll, P.D.: Pain Mechanisms, A New Theory. Science, 150: 971, 1965
- 9) M. Dena Garding 著, 砂原茂一, 他訳: 運動療法の原理, 医歯薬出版, 東京, 1965
- 10) 花籠, 杉山: 学術映画スモンの臨床—その治療とリハビリテーション— (16ミリ, 彩色録音), 1971

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) SMON の疫学ならびに発症要因の検討 最新医学 (特集), 24: 2431, 1969 花籠良一, 杉山 尚
- 2) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の予後とリハビリテーション 最新医学 (特集), 24: 2510, 1969, 杉山尚, 花籠良一
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMOM) の治療 総合臨床 (特集), 18: 2960, 1969, 杉山 尚, 花籠良一
- 4) SMON の治療とリハビリテーション 日本臨床 (70年春季増刊), 28: 808, 1970 花籠良一

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の筋力テスト成績と歩行パターン 第6回日本リハビリテーション医学会総会, 昭和44年5月25日 (リハビリテーション医学, 7:49, 1969), 花籠良一, 杉山 尚
- 2) 体感覚性誘発脳波反応の臨床的意義 第10回日本神経学会総会, 昭和44年5月9日 (臨床神経学, 9:725, 1969), 遠藤博之, 玉置拓夫, 大塚耕司, 花籠良一, 三友紀男
- 3) SMON の運動障害における特殊性 第6回日本神経学会東北地方会, 昭和44年7月13日 (臨床神経学, 11:107, 1971), 花籠良一, 杉山 尚
- 4) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の成績 第70回日本内科学会東北地方会, 昭和45年2月6日 (日本内科学会雑誌, 59:1255, 1970), 花籠良一, 佐直信彦, 杉山 尚
- 5) パネルディスカッション SMON の疫学と症状 第7回日本神経学会東北地方会, 昭和45年6月21日 (臨床神経学, 掲載予定), 花籠良一
- 6) SMON 患者とキノホルム剤について 第8回日本神経学会東北地方会, 昭和45年12月5日 (臨床神経学, 掲載予定), 花籠良一, 杉山 尚

4. 班会議研究発表

- 1) 筋力テスト成績を中心とした後遺症 昭和44年10月11日, 杉山尚, 花籠良一
- 2) その後の東北地方の発症状況; ATP・ニコチン酸大量点滴療法, 当科33例の成績と障害度評価の問題 昭和45年2月14日, 杉山 尚, 花籠良一
- 3) SMON の診断ならびに疫学に関する2~3の研究補遺 ①東北地方2~3カ所における診断成績 ②SMON の発症と病型推移, 昭和45年6月29日, 杉山 尚, 花籠良一
- 4) SMON の精神症状 昭和45年11月13日, 杉山 尚, 花籠良一
- 5) SMON 患者のキノホルム剤服用調査 昭和45年11月14日, 杉山 尚, 花籠良一
- 6) 重症後遺症の実態と治療 昭和46年3月2日, 杉山 尚, 花籠良一

I - 13

班 員 祖 父 江 逸 郎

共同研究者 安藤一也 飯田光男
広瀬和彦 松岡幸彦
太田 宏 長谷川 仁
磯部 敬 伊藤康彦
向井昌邦

1. 研究概要

内 容 目 次

- | | |
|-------------------------------------|---|
| I. 疫学的検討 | 3. 異型リンパ球の出現. |
| 1. 名古屋市の発生状況, とくに cluster の存在について. | 4. ischemic paresthesia と postischemic paresthesia. |
| 2. SMON 多発4病院の調査成績. | 5. 筋電図, 神経伝導速度, 緊張性振動反射. |
| 3. 家族内発生 | 6. 神経生検. |
| 4. 岐阜県 K 山間地区で多発した SMON の実態調査. | VI. 再燃と予後についての調査 |
| II. 臨床症状の分析 | VII. 治 療 |
| 1. 腹部症状. | VIII. SMON とキノホルムとの関連 |
| 2. 神経症状. | 1. 発症前の使用状況. |
| III. 個体側要因 | 2. 初期の神経症状の重症度との関係. |
| IV. 診断についての計量的解析 | 3. 前駆腹部症状との関係. |
| 1. 異常知覚の判別. | 4. 再燃との関係. |
| 2. 診断基準とその理論的根拠. | 5. 多発病院における発生状況との関係. |
| V. 病態についての検索 | 6. 一病院でのキ剤使用の実態. |
| 1. 免疫グロブリン. | 7. 二病院でのキ剤使用の実態と SMON 発生の関係. |
| 2. リンパ球の PHA による blastoid formation | 8. キ剤使用中止後の SMON の発生. |

I. 疫 学 的 検 討

1. 名古屋市の発生状況, とくに cluster の存在について

教室ではこれまでに SMON 1090例を経験してきた. この中で名古屋市内の症例は 449例で罹病率は10万対22.4 (男は15.8, 女は30.3) であり, 区別にみると最も多い区は10万対58, 少ない区は8.8となり罹病率に差がみられる. この中の401例について time-space relationship を分析してみると明らかな cluster のあることがわかった. 又この cluster には地域医療機関集積性がみられた.

2. SMON 多発 4 病院の調査成績

SMON の多発した 4 病院で調査してみると A 病院での 53 例中、他疾患で入院中発症 4 例、通院中発症 37 例、往診中発症 5 例、勤務中発症 1 例あり、K 病院では 55 例中他疾患で入院中発症 11 例、通院中発症 37 例、勤務中発症 2 例がみられた。又 N 病院では 28 例中、他疾患で入院中発症 5 例、通院中発症 14 例、勤務中発症 1 例があり、Y 病院の 18 例中では入院中発症が 14 例みられた。われわれの調査で入院中発症より通院中発症の多い点は院内に感染源があるよりもなんらかの医療行為により SMON が発生する可能性を示すものと推測された。

3. 家族内発生

家族内発生は 18 件、38 例がみられ、内 2 件は家族 3 人に発生したものであるが、この場合も発生間隔はかなりばらばらで、すべて同一医療機関にて各種疾患の治療中に SMON に罹患したものであった。

4. 岐阜県 K 山間地区で多発した SMON の実態調査

この地区では昭和 35 年から 44 年にかけて 54 例の発生があり、その実態を調査した。この間 40 年 7 月～10 月、41 年 10～42 年 7 月にとくに多発がみられた。罹患率は 10 万対 468 で特定地区では 10 万対 1690 に達した。年齢層別発生では人口 1,000 対比は 50～59 才で 21.2、60 才以上で 49.3 で、名古屋市の同年令層の発生率の 20～25 倍である。この地区には A、B、2 病院があり、54 例はすべて A 病院で経験したもので、この間における B 病院では経験例は 2 例であり、医療機関別に著しい偏りが認められた。

II. 臨床症状の分析

1. 腹部症状

SMON の腹部症状はかなり長年にわたる慢性胃腸症状と神経症状出現に先立つ前駆腹部症状と発症後も継続する胃腸症状に区分しうる。84% の症例は発症 1 年以上前から間歇的ないしは持続する慢性胃腸症状を生じてくる。1,000 例の SMON の前駆腹部症状を分析してみると腹痛 63%、下痢 53%、便秘 21%、膨満感 14%、嘔吐 9% であり、慢性胃腸症状のみでとくに前駆腹部症状のない例も 12% にみられた。前駆腹部症状はかなり多彩であるが、この中で特徴のみられるのは、他覚的所見を欠いた激しい腹痛で、膨満感を伴うが、腹筋は柔かく、下腹の深部の痛みを訴えるものが多い。

前駆腹部症状と神経症状の時期的な関連はその間に間歇期間のあるもの、入れ代るもの、重なりのあるものがあり、中には神経症状出現後に腹部症状がより強くなる場合もある。

2. 神経症状

1,000 例の神経症状を分析してみると、足のしびれに始まり、知覚異常が上行するものが 76% を占め、知覚障害レベルは $L_1 \sim Th_{10}$ が 68% で、手の知覚異常は 21% にみられた。知覚障

害の上界は不鮮明で下肢末端部程表在および深部知覚共障害が強く、又、下肢に特異な異常知覚を訴える。下肢麻痺は48%にみられ、上肢麻痺は4%にすぎない。下肢深部反射では膝蓋腱反射は66%で亢進、アキレス腱反射は47%で消失または低下するが、最も多い組合せは両者とも亢進の37%で、ついで前者亢進後低下の22%、両者とも低下の19%である。

Babinski 系の病的反射は8.4%のみであった。排尿障害は13%、視力障害は24%（高度の視力低下は4.8%）、聴力障害3%、嚥下障害、意識障害はそれぞれ2%にみとめられた。

1,000例中75例は足関節以下の知覚障害例であったが、全例特異な異常知覚を呈し錐体路障害を伴うものも多く、経過は遷延し、SMON の軽症例に属するものであった。

III. 個 体 側 要 因

SMON 患者362名、対照として配偶者283名の既往歴と開腹手術について比較検討した。この結果、危険率5%以下で有意差のみられたのは消化性潰瘍、胆嚢症、肝炎、胃下垂、頻繁の腹痛、慢性下痢、腸潰瘍、慢性便秘、食中毒、赤痢、腎炎、結核、ノイローゼ、皮膚発疹、虫切、胃切、腸手術、子宮および附属器の手術であった。又、SMON 患者188名と配偶者86名の体格を比較してみると標準体重-10%以下のものが前者で55%、後者では26%で有意差がみられた。SMON 120例に面接と心理テストを行って性格を分析してみると83%は神経質と判定され、34%に抑うつ傾向がみとめられた。

IV. 診断についての計量的解析

1. SMON にみられる異常知覚の判別

SMON 患者の訴える異常知覚を各部位別に整理し57項目にまとめ、チェックチャートを作製、SMON 224例(男82, 女142, 35才以下47, 36~50才73, 51才以上104)とその他の neuro-pathy や myelopathy 212例を対照としてチャートに記入させた。

57項目の各項目別に有意差検定を行い、さらに知覚障害レベルで層別した場合と、層別しない場合とに分け、多変量解析による判別境界値を算出した。各症例については判別関数を用い、判別値を計算し、予め算出している判別境界値と比較し、症例の異常知覚が SMON らしいかどうかの判別を行った。この方法で判定確率を検討したが0.800以上で、この方法による判定は十分使用可能であることを認めた。さらに各項目の判別係数について検討を加え、具体的な異常知覚の内容として何かがついている。しめつける、つつばる、などが特異的であることがわかり、性器の異常な感じなども特異的なものと考えられた。

2. 診断基準とその理論的根拠

疾患の診断についての理論的な方法論に関しては種々の方式が考えられているが、その一つに尤度方式によるものがある。SMON についてのこの方式による検討を試みた。尤度計算で

はいくつかの症候の **parameter** と出現確率が必要である。われわれのところで整理した SMON の臨床特徴のうち統計処理に可能な具体的な **parameter** 22項目をとりあげ、自験752症例から得られたデータをもとにして尤度値を計算した。SMON 220例) と各種の **neuropathy, radiculomyelopathy** (合計203例) を対照として尤度値の分布をしらべたが、SMON は他の疾患とはかなりきわだったちがひがあることを認めた。さらに各 **parameter** が診断にどれくらいの情報量をもっているかについて6疾患を対象に各 **parameter** の情報量を計算した。尤度値は各 **parameter** を総合的にまとめて一つの疾患像とした場合、類似疾患との鑑別可能性を検討したものであり、情報量では各 **parameter** 毎にそれぞれ独立的に類似疾患との鑑別上重要なものの存在を検討したものである。これらの2つの立場と各 **parameter** の出現確率をも考慮し、各 **parameter** を必要条件と重要条件に分け、さらに検討した **parameter** の中には含まれていなかった経過や個体側要因に関するものをつけ加えて診断基準を設定した。

V. 病態についての検索

1. 免疫グロブリン

検査対象とした症例は106例(男39, 女67)で年齢は29才以下15, 30~59才76, 60才以上15である。症状程度は知覚障害, 運動麻痺の組合せにより5つに区分した。106例中6例では2回採血しており, 検体は112である。免疫グロブリンの定量は一元平板免疫拡散法によった。112検体中 IgG, IgA, IgM いずれか1つ以上に高値を呈したものは54 (48.2%) で, そのうち IgG のみ高値のものが最も多かった。各免疫グロブリンのうち高値を呈した率は IgG 36.6%, IgA 14.3%, IgM 9.8% であった。神経症状発現から採血時までの期間を30日以内, 1~6月, 6~12月, 1年以上の4期間に分け免疫グロブリン異常率をみると IgG は全期間を通じて30~47%, IgA は30日以内で14%, 1年以上で42%, IgM は発症初期では低率で1年以上で17%であった。9年2月という期間の長い症例でも IgA, IgG 高値がみられた。症状程度の強さと免疫グロブリンの異常率との間には一定の傾向はみられなかった。継時的に2回検査した6例中3例では1回目とくらべ2回目に IgG 異常値がみられた。これらの3例はいずれも発症初期のもので, 採血間隔は15~72日である。このうち1例では, この間に再燃がみられた。

2. SMON 患者末梢リンパ球の PHA による blastoid formation

対象は SMON 12例(男3, 女9)と健康者8例(男4, 女4)である。SMON 12例のうち9例は発症1年未満, 3例は2年以上経過したもので, いずれもステロイド大量療法をうけていないものである。blastoid formation の方法は Nowell の方法に準じて行った。blastoid cell と mitosis との合計を百分率で表わしたものを blastoid-formation rate とし

た。blastoid-formation rate は健康者では81—59.5% (平均68.0%) であるが発症1年未満の SMON 患者では59—11% (平均36.9%) で1%の危険率で有意に低下していた。発症2年～3年6カ月の症例でも健康者よりは低い傾向がみられた。

mitosis についても SMON では低下の傾向がみられた。これらのことは何んらかの意味で成因あるいは病態に cellular immunity の disturbance が関与していることを示唆している。

3. SMON 患者の末梢血異型リンパ球の出現

SMON 28例, 56検体について末梢血異型リンパ球の出現を検索した。各検体での異型リンパ球の出現率は0.5～2.5%で, 56件中異常を示した件数は18件, 32.1%であった。発病からの日数別では10日以内20.0%, 11～20日58.5%, 21～50日22.2%, 51日以上20.0%で11～20日が高率であった。キノホルム剤服用との関係では, 服用22例中11例 (50%) に陽性であり, 服用していなかった3例中2例で陽性であった。キノホルム服用量と異型リンパ球出現との間には特に関連がみられなかった。

4. SMON 患者における乏血性遮断による ischemic paresthesia (IP) と postischemic paresthesia (PIP)

SMON 症例 (35例) と健康者 (11例) を対照として乏血性遮断による IP, PIP の出現を検討した。検査は下肢で行い, 大腿に血圧計マンシェットを巻き 180 mmHg 圧に固定して観察, 足のびりびり感 (IP) の出現するまでの時間を測定, また IP 出現または10分経過後マンシェットをとり, びりびり感 (PIP) の消失する時間を測定した。IP は健康者では, すべて2分～6分42秒であるが, SMON では短縮 (3例), 延長 (6例), 出現がみられないもの (10例) などがあった。PIP 消失時間は健康者ではすべて3分30秒以下であるが, SMON の34例中22例では延長していた。

これらのことは神経代謝の機構の変化や循環状態の変調などとの関連が考えられ, 異常知覚の発現となんらかの関連をもっていることが推定される。

5. 筋電図, 末梢神経伝導速度, 緊張性振動反射

SMON 100例 (男43, 女57, 18～68才) について前脛骨筋と腓腹筋で行った筋電図所見では fibrillation voltage は両筋とも15%にみられたが, positive sharp wave は数例に認められたのみである。reduced interference pattern は37～52%, low amplitude NMU voltage は15%前後, high amplitude NMU voltage は10%以下, complex NMU voltage は40%以下であった。発症からの経過を2カ月以内, 3～6カ月, 6カ月以上に分けて検討すると, 経過により fibrillation voltage, reduced interference pattern の頻度は低下するが, complex NMU voltage の頻度にはあまり変化がみられなかった。運動神経最大伝導速度 (MCV) は全症例の約30%に, 複合神経伝導速度 (EP) は約60%に異常がみられた。MCV,

EP 共に経過と共に多少回復がみられた。

筋電図、末梢神経伝導速度の異常は知覚障害レベルの高さとある程度の相関がみられた。H波は18例に行い、10例にのみ出現、振巾動揺が著しい。ATR 正常、または亢進例では100%以上H波振巾動揺例がみられるが、低下例では100%以下 H波振巾動揺例または不出現例で、ATR 出現状況とH波出現との間になんらかの関連がみられた。

H波出現例ではすべて伝達回復曲線の silent period が短縮し、supernormality が出現していた。緊張性振動反射 TVR は正常例に比し出現が十分でない例が多かった。

6. 神経生検

17例（男7，女10，18～68才）について sural nerve biopsy を行った。神経線維の脱落は概して軽いものが多いが、著明な脱落を示した例も1～2みられた。軸索の変性は約半数例で中等度にみられ、髄鞘の変性より程度は強い。発症10日、2週の例でもすでに軸索の変性がみられた。髄鞘の変性は数例を除いて一般に軽度であった。5年2カ月を経過した症例では髄鞘、軸索いずれも高度の変性を認めた。内膜の線維化はほとんどみられない例もあるが、中等度ないし高度にみられる例が半数に認められた。神経線維直径のヒストグラム（6例）では正常と異った分布を呈する例がみられた。9例では、ときほぐし標本作製分析した。4例で軽度の節性脱髄、2例で Waller 変性、2例で Waller 変性の再生像がみられた。

VI. 再燃と予後についての調査

発症後6カ月以上を経過し予後調査をなしえた775例中18.7%に再燃がみられた。再燃の月別件数は8月が最高で、7・9・10月がこれにつぎ、発症の月別件数の分布と類似していた。発症から再燃、再燃から次の再燃の間隔は77%は1年半以内であった。775例中全治ないし略治は6.3%、軽快40.6%、やや軽快13.8%、不変25.3%、増悪7.8%、死亡6.2%であった。死亡例中 SMON そのものによる死亡は半数で他は合併症によるものであった。生存例中労働能力のないものは32.2%、少ししか働けないものは18%であったが、ADL で介助を要するものは11.8%であった。悪化、死亡例は再燃のない群では6%、再燃群では48%であり、再燃回数の多いものでは全例予後不良であった。

VII. 治療

41例の SMON に ATP, ニコチン酸大量点滴療法を施行し61%の例に効果をみとめた。効果の内容別では自覚的な異常知覚と、下肢麻痺の軽減にもっともすぐれ、ついで知覚障害程度、胃腸症状、精神症状の軽減にも効果がみられた。有効率は発症1年以内のものに高く（82%）陳旧例ほど低かった。

VIII. SMON とキノホルムとの関連

1. 発症前の使用状況

調査した282例中92%は発症前にキ剤が使用されていた。

神経症状発現までの使用量は 11~30 g (キノホルムとして) が最も多く、50 g 以下が75%を占め、使用日数は40日以内が84%を占めていた。

2. 初期の神経症状の重症度との関係

初期の神経症状の重症度は、発症までのキ剤使用量とは関係なく、1日の使用量との関係でみられ、0.9 g 以下/日では軽症29%、重症17%、1.2~1.8 g/日では軽症25%、重症25%、2.7 g/日では軽症13%、重症36%であった。

3. 前駆腹部症状との関係

前駆腹部症状に対するキ剤の影響を250例について検討した。キ剤使用後に腹部症状の悪化したものが83.6%あり、その内容を分析すると、キ剤使用後に中等度以上の腹痛、便秘、膨満感、嘔吐が有意に増加していた。これらの症状は相伴っておこることが多いがキ剤使用後に中等度以上の腹痛、高度の便秘および膨満感のいずれかを生じた例は176例で全体の70.4%を占めていた。この群では、他の群に比しキ剤の1日の使用量が多いものが高率で、又、後におきる神経症状も重症型をとる率が高い傾向がみられた。

4. 再燃との関係

発症後キ剤使用中の再燃は65%、非使用中のそれは35%であった。しかし重度の再燃はキ剤再使用時では56%、継続使用時では31%、非使用時では9%にみられ、逆に軽度の再燃はキ剤使用時では4%、非使用時では41%にみられた。

5. 多発病院における発生状況との関係

多発病院ではキ剤の1日の処方量が多く、又、A, K, 2病院での半年ごとの SMON 発生数とキ剤消費量ではそれぞれの病院ともかなり明確な平行関係がみとめられた。

6. 一病院におけるキ剤使用の実態

SMON 多発A病院で昭和44年度外来患者についてキ剤使用の実態を調査した。キ剤使用例532例中の SMON 発生は17例、3.2%であり、発生の危険度の高いのは 0.9 g 以上/日、10日以上使用の場合の SMON 発生率は 0.9・1.0 g/日では2.1%、1.8 g/日では7.0%、2.7 g/日では10.6%であった。

さらに性別、年齢層別、月別発生例数とキ例の危険な使用件数との関連も検討したが、SMON 発生には個体側要因もかなり関与している結果をえた。

7. 2 病院におけるキ剤使用の実態と SMON 発生の関係

昭和44年度の外来患者のキ剤使用の実態を A, B, 2 病院で調査した。キ剤服用者の SMON

発生は、AはBの4倍であった。総外来数に対するキ剤使用者の比率、キ剤使用期間、キ剤使用総量、外来患者の年齢層別比率、などの点ではA、B間には著しい差異はみられなかったが、Bでは、キ剤1日使用量がすべて0.9gであるのに対し、Aでは1.0~2.7gのものがかなりみられ、1日使用量では差異がみられた。

8. キ剤使用中止後の SMON 発生

教室での経験 SMON 例は、45年6月発生20例、7月19例、8月18例であったが、9月以後は激減し、9月2例、10月2例で、以後はみられていない。9月以後の発生例中2例はキ剤が使用されていた。4例中2例は疑い例である。

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) についての、これまでの展望と問題点
最新医学, 24:2390, 1969 祖父江逸郎, 安藤一也
- 2) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) の“腹部症状と神経症状” 最新医学,
24:2440, 1969 安藤一也, 祖父江逸郎
- 3) SMON 診療の問題点 治療, 51:99, 1969 祖父江逸郎
- 4) SMON の臨床特徴と薬物療法 実験治療, 449:20, 1969 祖父江逸郎
- 5) 皮膚筋炎に合併した subacute myelo-optico neuropathy 日本臨牀, 27:144,
1969 高柳哲也, 高橋 昭, 松岡幸彦, 大橋 勝, 足立文男, 山本耕平
- 6) 岐阜県山間地区で多発した腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) の実態 最新
医学, 25:1532, 1970 祖父江逸郎, 安藤一也
- 7) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON)一再燃の分析について— 治療, 52:
208, 1970 祖父江逸郎, 安藤一也
- 8) SMON の治療 臨床科学:6:85, 1970 祖父江逸郎
- 9) スモンの治療 医薬ジャーナル, 3:2, 1970 祖父江逸郎
- 10) スモンの診断の要点 興和医報, 14:16, 1970 祖父江逸郎
- 11) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の経験 新薬と臨床, 19:1045, 1970
安藤一也, 祖父江逸郎
- 12) SMON 患者の筋電図学的研究 臨床脳波, 12:52, 1970 飯田光男
- 13) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) にみられる異常知覚の判別 医学のあゆ
み, 73:748, 1970 祖父江逸郎, 安藤一也
- 14) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) の免疫グロブリン 医学のあゆみ, 73:
597, 1970 祖父江逸郎, 安藤一也, 太田宏, 磯部敬, 松岡幸彦

- 15) SMON 患者末梢リンパ球の PHA による Blastoid Formation 医学のあゆみ, 74 : 163, 1970 伊藤康彦, 松岡幸彦
- 16) 大都市における SMON 発生の疫学. —Time and Space Relationship— 医学のあゆみ, 75 : 597, 1970 青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 17) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy (SMON) の知覚異常 臨床生理, 1 : 22, 1971 祖父江逸郎, 安藤一也
- 18) キノホルム服用と SMON 発症の関連 日本医事新報, 2439 : 10, 1971 祖父江逸郎, 安藤一也, 青木国雄, 大谷元彦
- 19) SMON の前駆腹部症状とキノホルム剤 医学のあゆみ, 76 : 144, 1971 安藤一也, 祖父江逸郎
- 20) SMON 発症とキノホルム剤使用状況 医学のあゆみ, 76 : 547, 1971 安藤一也, 祖父江逸郎
- 21) Myeloneuropathy with abdominal disorders in Japan. A Clinical Study of 752 cases Neurology 21 : 168, 1971 Sobue I., Ando K., Iida M., Takayanagi T., Yamamura Y. and Matsuoka Y.
- 22) SMON の病態に関する電気生理学的研究 臨床脳波, 13 : 235, 1971 飯田光男, 広瀬和彦, 祖父江逸郎
- 23) スモンの再燃について 日本医事新報, 2451 : 29, 1971 安藤一也, 祖父江逸郎
- 24) SMON の診断と治療 治療, 53 : 1047, 1971 祖父江逸郎

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy と抗結核剤 neuropathy の知覚障害についての分析 第4回日本神経学会東海地方会, 昭和44年2月 (臨床神経学, 9 : 479, 1969) 大橋照美, 安藤一也, 松岡幸彦, 祖父江逸郎
- 2) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy と視力障害 第4回日本神経学会東海地方会, 昭和44年2月 (臨床神経学, 9 : 480, 1969), 松岡幸彦, 安藤一也, 大橋照美, 高柳哲也, 祖父江逸郎
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の腹部症状について 第5回日本神経学会東海地方会, 昭和44年8月 (臨床神経学, 10 : 387, 1970) 安藤一也, 祖父江逸郎
- 4) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症に対するニコチン酸, ATP 点滴療法 第6回日本神経学会東海地方会, 昭和44年11月 (臨床神経学, 10 : 657, 1970) 安藤一也, 祖父江逸郎
- 5) 某山間地で多発した腹部症状を伴う脳脊髄炎症について 第6回日本神経学会東海地方

- 会, 昭和44年11月 (臨床神経学, 10: 657, 1970) 祖父江逸郎, 安藤一也
- 6) 腹部症状を伴う Myeloneuropathy における再燃の問題について 第7回日本神経学会東海地方会, 昭和45年6月 (臨床神経学, 11: 140, 1971) 安藤一也, 祖父江逸郎
 - 7) Neuromyelopathy with gastrointestinal disorders; its clinicopathology and epidemiology 第9回国際神経学会, 昭和44年9月 (International Congress Series, 193: 290, 1969) Sobue I, Ando K, Iida M, Takayanagi T. Yamamura Y. and Matsuoka Y.
 - 8) シンポジウム 腹部症状を伴う Myeloneuropathy 臨床特徴と診断基準 第11回日本神経学会総会, 昭和45年4月 (原著: 臨床神経学, 11: 244, 1971) 祖父江逸郎, 安藤一也
 - 9) シンポジウム SMON. 腹部症状を伴う Myeloneuropathy の臨床形態 第36回日本中部眼科学会, 昭和45年11月 (日本眼科紀要, 掲載予定) 祖父江逸郎, 安藤一也
 - 10) シンポジウム SMON の筋電図. スモンの病態に関する神経生理学的研究 第23回日本筋電図学会総会, 昭和45年11月 (臨床脳波, 13: 235, 1971) 飯田光男, 広瀬和彦
 - 11) SMON 病の宿主要因に関する疫学的検討 第8回日本神経学会東海地方会, 昭和45年9月 (臨床神経学, 11: 145, 1971) 青木国雄, 大谷元彦
 - 12) SMON 病流行機序についての疫学的検討 第8回日本神経学会東海地方会, 昭和45年9月 (臨床神経学, 11: 145, 1971) 青木国雄, 大谷元彦
 - 13) SMON の腹部症状—キノホルム剤との関連— 第9回日本神経学会東海地方会, 昭和46年2月 (臨床神経学, 掲載予定) 安藤一也, 祖父江逸郎
 - 14) キノホルム服用と SMON 発症の関連—SMON 多岐県病院での実態から— 第9回日本神経学会東海地方会, 昭和46年2月 (臨床掲載学, 掲載予定) 祖父江逸郎, 安藤一也, 青木国雄, 大谷元彦

4. 班会議研究発表

- 1) SMON の腹部症状 昭和44年10月11日 安藤一也, 祖父江逸郎
- 2) SMON の予後 (その1) 再燃の問題を中心として 昭和45年2月14日 祖父江逸郎, 安藤一也
- 3) SMON に対する ATP・ニコチン酸療法の経験 昭和45年2月14日 安藤一也, 祖父江逸郎
- 4) 一小病院で多発した SMON の実態 昭和45年6月29日 祖父江逸郎, 安藤一也
- 5) SMON 患者末梢リンパ球の PHA による blastoid formation について 昭和45年6月29日 伊藤康彦, 松岡幸彦, 安藤一也, 祖父江逸郎

- 6) SMON 多発某病院におけるキノホルム剤使用の実態 昭和45年11月13日 祖父江逸郎
安藤一也, 青木国雄, 大谷元彦
- 7) SMON 症例のキノホルム剤使用状況の検討 昭和45年11月13日 安藤一也, 祖父江
逸郎
- 8) 大都市における SMON 発生の疫学 (第2報) Time-space-chinoform relationship
昭和46年3月1日 青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 9) 2・3の医療機関におけるキノホルム投与状況と SMON 発生について 昭和46年3月
1日 青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 10) SMON の前駆腹部症状ーキノホルム剤との関係ー 昭和46年3月1日 安藤一也, 祖
父江逸郎
- 11) SMON 発症におけるキノホルムと併用薬剤 昭和46年3月1日 祖父江逸郎, 安藤一
也
- 12) キノホルム経口投与による実験的観察 昭和46年3月2日 向山昌邦, 松岡幸彦, 祖父
江逸郎

I - 14

班 員 高 崎 浩
共同研究者 金 丸 正 泰

1. 研 究 概 要:

I. 三重県下におけるスモンの疫学, 病像および予後

我々は, 昭和35年以来, 三重県下におけるスモンの疫学を年々調査して来たが, 昭和41年以後のものにつき, 以下に述べる診断基準に該当する疾患として, 35病院, 24内科診療所にアンケート調査を行い, 次の如き結果を得た. 診断基準は

1. 下痢, 腹痛などの腹部症状を前駆する.
2. 下肢末端にはじまる両側性知覚障害および運動障害を来す.
3. 知覚障害が前景にでて, 下半身につよく, ことに下肢末梢に著明である.
4. 知覚障害は, 知覚低下のみでなく, 異常覚を伴なう.

5. 知覚障害ことに異常覚は治癒傾向が少ない。
6. 体節性障害、錐体路徴候、視力障害のいずれか1つ以上の症状を伴う。
7. 諸種の臨床検査所見に乏しい。
8. 他の類似疾患を除外出来る。である。

年度別発症数は、昭和41年6例、42年58例、43年83例、44年3月末日まで29例で合計236例であるが、40年以前の分を合わせると総計396例となる。

地区別分布6では、北勢72例、中勢118例、南勢26例、伊賀20例となる。

昭和40年以後に本症の発生は急激に増加しているように見えるが、日本内科学会総会のシンポジウムが昭和39年に行われた後であるので、一般臨床医の本症に対する関心がたかまったことも、本症の増加の1因と考えられる。ことに中勢地区には本学ならびに、以前から本症に関心を寄せて居られる遠山博士の病院が存在することによると思われる。しかし、中勢地区の年次の増加は昭和41年以来ほとんど見られない。それとは対象に北勢地区での増加が著しく、これは人口密度の高い桑名市、四日市市が含まれる地区であることが影響するものと考えられる。南勢地区は典型的なリアス式海岸で、海岸からすぐに山岳地帯に続く平地の少ない地区で、伊賀地区は上野市を含む山岳地帯であるため人口密度が低く、発生数も少く、年次変化も著明でない理由と思われる。3年間に、年平均70例の発生を見たことになるが、いずれも散発例で、集団発生は認められない。

病像に関する印象では、我々が本症に気付いた昭和35年頃の症例に比し重症例が少なくなった。初期の症例には、知覚障害もさることながら、運動障害の激しい例を認めたが最近の症例では、運動障害より知覚障害優位の症例が多い。このことは、岡山県井原市民病院の症例に重症例の多いことと関連があるように思われる。さらに最近の症例では、神経症状が先行し2〜3日遅れて腹部症状の現われる症例も存在する。勿論、その神経症状は典型的なSMONの症状を呈している。

昭和40年以前に発病したもの、すなわち発症より3年以上を経過した（最長8年3ヶ月）17例と、発病後3年を経過した8例について予後を検討した。3年以上を経過した症例にもなお40%前後の下痢、便秘、下痢と便秘の交代、腹痛など何らかの腹部症状の持続がみられた。膀胱、直腸障害の残存は10%前後で少い。発病時に自他覚的に何らかの視力障害を有した7例中4例は不変で、3例に改善が認められたが、発症時に視力障害のなかった15例中3例に視力障害が出現した。悪化した3例中の1例は全く腹部症状を呈していないし、3例ともに知覚障害の改善が認められている。これら3例の年齢はそれぞれ74才、57才、40才であることから、加齢による影響を全く除外することは出来ない。

知覚障害は調査時にも全例に認められた。発症時に臍高以上のものが3例(12%)存在したが、調査時には臍高に達するものは1例もなかった。異常知覚の程度では不変のものが75%を占め

ているが、障害レベルは悪化をみたものが2例のみで、不変11例、改善12例(48.0%)で、不変のものは膝関節以下、ことに足部のみに限局するものが多かった。異常覚のレベルを5段階に分類し足底、足関節、膝関節、そ径部、臍高とすると、一段下降の症例が最も多く、最高4段下降すなわち臍高から足底へと軽快したものが1例認められた。

知覚と腹部症状とは特に関係がなく、知覚障害の悪化した2例は共に腹部症状の消失がみられるし、知覚障害不変例でも(11例)、腹部症状の消失ないし改善が9例存在する。知覚障害改善例12例中、腹部症状悪化例が2例、不変例が2例存在する。

我々は、明かな再燃、再発例の少ないことを主張して来たが、知覚障害の波うちのあることは認めており、これらの悪化例もレベルの上昇ではなく、程度の増強であった。歩行障害は調査時に軽度障害例は11例、改善例12例、不変9例で増悪した症例は4例にすぎなかった。歩行と腹部症状、歩行と視力にとの間は特に関係がなかった。

歩行と知覚については、歩行改善例には知覚障害の悪化例はなく、知覚障害不変のものは4例改善したものが7例に認められた。日常生活では、17例が完全独立、4例が一部介助、4例はなお全面的な介助を必要とした。

職業復帰は全例中13例が軽度可能であり、男では半数以上が可能であるのに反し、女では2例が可能であるにすぎない。以上の結果を総合し、一般的な予後判定を行うと、軽快72%、不変28%、増悪0であり、杉山、関山の報告とよく一致していた。(昭和44年度第1回臨床班会議報告)

昭和44年度スモン調査研究協議会事業の一つとして、各都道府県を通じて行われたスモン個人調査票集計の三重県分につき分析を加えた。すでに前述の如く、三重県下の内科診療機関95機関にスモンの存否をアンケートにより確認し、31機関より該当者の存在が判明していたので、これらの医療機関にスモン調査研究協議会アンケート用紙を発送した。回答総数は138例で確実例は86、疑い例52であった。男：女比は1：2で、年齢分布は50才代をピークとし、18才から81才に及んだ。本調査の対象が昭和41年から43年に至る3ケ年の初診患者であるため、40年以前のものの数は少いが、41年20例、42年43例、43年46例となる。これを確実例と疑い例に分けると、確実例では、41年18、42年25、43年26例となり42年、43年は横這い状態である。発症月別にみると、確実例では4月～10月の暖かいしは暑い時期に多い傾向がみられるが、疑い例では季節による差が見られない。

知覚障害レベルは、鼠径部(47.2%)、下腹部(20.7%)、膝関節(18.0%)、足(14.2%)であったが、確診例では、鼠径部(52.4%)、下腹部(27.4%)が多く、疑い例ではそ径部(42.0%)、膝(30.0%)が多かった。異常知覚は93.0%に認められ、疑い例(91.8%)より確実例(94.2%)の方が多かった。下肢筋力低下は67.8%に認められたが疑い例(52.4%)に比べて確実例(83.1%)に多かった。膀胱障害は21.5%に存在したが、疑い例(14.0%)より

確実例 (28.9%) に多かった。視力障害は20.6%に認められたが、全盲は確実例で3.8%に存在するのに、疑い例では1例もなく、低下するものも疑い例 (10.4%) より確実例 (26.9%) に多かった。PSR の亢進は確実例 (45.3%) の方が疑診例 (34.0%) より多く、減弱も確診例 (23.3%) の方が疑診例 (12.0%) より多かった。ASRの減弱～消失も確実例 (39.0%) が疑診例 (31.2%) より多かった。

経過中の増悪ありとしたものが、33.8%に存在するが、疑診例 (27.1%) より確診例 (40.5%) に多かった。

調査時の歩行は、不能18.1%，辛うじて可16.2%，ほぼ正常ないし正常65.8%であるが、確診例では夫々、20.5%，25.6%，53.8%で疑診例のそれ (15.6%，6.7%，77.8%) より高率であった。

調査時の視力は、全盲5.4%，低下 17.0%で確診例では夫々 10.8%，15.7%，疑診例では全盲は1例もなく、低下が18.2%であった。発病時に比して、確診例で全盲(10.8%)が増加し、低下 (15.7%) は減少しているが、低下から全盲へ移行するもの (7.0%) もある代りに、正常に移行するもの (4.3%) もあった。

調査時の受療状況は、入院中15.1%，通院中39.4%，その他45.5%で、確診例で入院中 (18.6%)，通院中 (44.2%) のものが疑診例 (11.5%，34.6%) よりも多かった。

転帰は、死亡が7.2%で確診，疑診両群の間に差はなかった。悪化 (7.0%) は確診例 (11.6%) が疑診例 (2.4%) よりも多く、軽快例 (47.4%) も確診例 (56.6%) が疑診例 (38.1%) に比し多かった。

同一集団内発生は認められなかった。以上の結果を総括すると、三重県下のスモンは、昭和39年頃より急速に増加しているようであるが、昭和42年、昭和43年は横這い状態で、年間発生率は、決してふえていない。

全国的に地域的あるいは集団内発生が報告されているが、少なくとも三重県下においてはそれらの事実を認め得ず、いずれも散発的発生である。

一般臨床症状、ならびに経過、予後については、従来の報告と大差はないように思われる。

(昭和44年度臨床班第2回班会議報告)

II. スモン患者のキノホルム剤使用状況調査

昭和45年9月、スモンの病原性にキノホルム製剤の関与が推定されて、その発売が中止された。そこで当教室におけるキノホルム製剤の使用状況につき調査した。

対象は昭和40年1月から昭和45年7月末日までに当内科に受診した23,331名の外来患者のうち任意抽出した1,556名につき診療録から観察期間中におけるキノホルムの使用頻度、疾患名、使用薬剤、使用期間、使用量につき検討するとともに、当教室の外来、入院で取扱ったスモン

患者のうち、薬剤使用状況の明らかな40例につき同様の調査を行なった。この間における患者は13名で調査件数の0.83%にあたるが、キノホルム製剤を使用したものは160名で調査件数の10.2%に相当する。キノホルム製剤使用例の疾患別頻度は、急性胃腸炎103例(4%)で最も多く、次いで慢性胃腸炎31例(69.4%)、スモン8例(5.0%)、結腸過敏症7.4%)、その他11例(6.9%)であった。年齢・性別のキノホルム使用頻度は、男70例、女で、スモン好発年齢とされている30才～60才代の女性に使用頻度が大(40.6%)であった。当院で使用されているキノホルム製剤は、エマホルム、エンテロビオホルム、メキサロの3剤であって、エマホルムの使用が最も多く、66.1%を占めている。

使用量は1日量としてエマホルムは1.0～2.0g、エンテロビオホルムは1.0g～3.0g、メキサロは1.0～2.0gが多い。キノホルムに換算すると、最低使用量は2日間、1,800mgで高使用量は4年2ヶ月に亘り590.8gが使用されていた。

スモン発症直前にキノホルム製剤が明かに使用されていたものは、18才女の27g、66の27gの2例であった。他の6例のスモン患者はいずれも発病後に使用を開始したもの発症前の使用は不明である。発症前に使用されていた2例は、発症後にもひきつづいて使われており、これらのスモン患者での発病後使用で神経症状の増悪を認めた症例はなく、いずれも軽快しており、また再発例も認めなかった。

次に、入院、外来例を含めて薬剤使用状況が確認出来たスモン患者は40例で、20例が発症前の使用は不明であるが、観察期間中には使用を認めず、20例は明かに使用されていた。この20例中4例で発病直前のキノホルム製剤使用が確認され、その使用量は最低27g、最高753.00gであった。他の16例については発症直前の使用は不明であるが、発症後は全例に使用されており、最低2.24g、最高753.00gであった。これらの症例ではいずれも神経症状の増悪を認めず、全例軽快している。

以上の成績からは、キノホルムが直接スモンの発症につながるものであると断定することは出来ないし、スモン発症後にも大量のキノホルム剤が使用されているにもかかわらず、神経症状の増悪は認められず、全例に軽快がみられているところから、少なくとも発症後の病勢に与えるものではなかろうと考えられる。(昭和45年11月3日、スモン調査研究協議会班会議報)

なお、昭和44年度発症患者数は男6、女17の計23名で、先に述べた如く、42年43名、44年41名に比べて減少の傾向がみられる。

III. 三重県下におけるキノホルム販売量調査

先のスモン調査研究協議会において、キノホルム使用量とスモン発症数の間に相関がみ

ることが報告されたので、A、B、2社に依頼し、三重県におけるキノホルム販売量を調査した。これらのキノホルム剤をキノホルムに換算すると、A社では昭和42年 169,025 kg, 43年 200,425kg, 44年 172,976kg 45年 60,540kg となり、B社では、昭和41年、162kg, 42年、175kg, 43年 207kg, 44年 249kg, 45年 166kg となる。これらを合計すると昭和42年約 344kg, 43年 407kg, 44年 422kg, 45年 8月まで 227kg となり漸次増加しているが、三重県のスモン発症数は42年、43年をピークとし、最も使用量の多い昭和44年には減少の傾向がみられ、必ずしもキノホルム使用量と発症数の間に関係は見られなかった。

IV. スモン患者における Auerbach 腸管神経叢の病理組織学的変化

我々は従来から本症に腹部症状が必発条件であることから腸管神経叢の変化に興味をもっていた。剖検材料から得られた6例の本症の Auerbach 腸管神経叢の病理組織学的変化は腸管の機能亢進に基くと思われる軸索突起ならびに神経細胞の変化しかみられなかった。すなわち Auerbach, 腸管の神経叢の観察には Jabonero 法による渡銀染色を行って観察し、同時に HE 染色, Nissl 染色を行った。

6例の症例はいずれも比較的臨床経過の短いものであった。腸管は、空腸、廻腸、上行結腸横行結腸、下行結腸について検索した。全例において、Auerbach 神経叢の network や線維束は正常であった。6例中4例に軸索突起の増加が認められ、4例では腸管神経叢の好銀細胞の好銀性が増加しており、好銀細胞と嫌銀細胞の差が明かであった。これらの変化は、スモンに特有の変化であるとは考え難く、実験的な腸管機能亢進や臨床的に過敏性結腸症にみられるものと類似している。これらの変化は、廻腸に最も著明であった。(KAZUOMI MAEDA: Encephalomyelopathy Following Abdominal Symptoms, Mie. Med. J. 16: 209, 1970)

V. スモンの治療、とくに心理指導

治療面では、本症に抑うつ傾向、神経症的傾向、自律神経機能異常などが、治療に幾多の障害を与えており、この点から心理指導の必要性を強調したい。

急激に発展する運動、知覚障害により、日常生活の自由が奪われ、激しい異常知覚が持続することもさることながら、マスコミによる全く絶望的とも言える報道により患者の不安、動揺はそれにもまして大きい。かかるニュースの直後には、患者にスモンの診断を告げること躊躇する。決して真実に目を閉じようというのではないが、それを知らせて治療の妨げとなる様な場合には、単なる脊髄炎として処理する必要に迫られる場合もありうると考えられる。それ

より、本症がマスコミで報道されるような悲惨な事例ばかりでなく、長期予後の観察の結果から、回復の希望をもたせる事が重要である。これには家族はじめ周囲の積極的な協力が必要である。患者の指導にとどまらず、家族を含めた指導が必要と考えられる。（スモンの治療、心理指導；薬物療法 3（8）：1335, 1970）

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON 病—腹部症状を伴う脳脊髄炎症 総合臨床, 18 : 2044, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 2) ここが知りたい SMON 現在行なわれている治療法とは実験治療, 449 : 210, 1969 高崎浩
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 medicina, 6 : 985, 1969 高崎 浩
- 4) 日本医師会医学講座テキスト（昭和44年度） 11, 1969 高崎 浩
- 5) SMON 経過と予後 総合臨床, 18 : 2957, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 6) SMON の治療 最新医学, 24 : 2519, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）の臨床例 内科, 25 : 477, 1970 高崎 浩, 金丸正泰
- 8) Encephalomyelopathy following abdominal symptoms, Epidemiological and follow-up studies, histological changes of Auerbach's plexus, and urinary porphyrin Mie. Med. J. 19 : 209, 1970, KAZUOMI MAEDA
- 9) スモンの臨床 第12次大分県医師会一斉集会記録, 35, 1970 高崎 浩
- 10) 症例から 話題の医学, 45—II, 56, 1970 高崎 浩
- 11) スモンの治療、心理指導 薬物療法, 3 : 1335, 1970 高崎 浩
- 12) スモンの臨床 日本医師会雑誌, 掲載予定, 65 : 629, 1971 高崎 浩

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学と予後調査 第5回日本神経学会東海地方会, 昭和44年8月23日, (臨床神経学, 10 : 387, 1970) 前田和臣, 金丸正泰, 高崎 浩

4. スモン調査研究協議会班会議研究発表

- 1) 三重県における疫学と予後調査 昭和44年10月11日 高崎 浩, 金丸正泰

- 2) 三重県下に於ける最近の動向, アンケートの分析 昭和45年2月14日 高崎 浩, 金丸正泰
- 3) キノホルムの臨床疫学調査 昭和45年11月13日 高崎 浩, 金丸正泰, 川原田力也
- 4) スモン (腹部症状を伴う脳脊髄炎症) の予後調査 昭和46年3月2日 高崎 浩, 金丸正泰

I-15

班 員 椿 忠 雄
共同研究者 星 允 桜川 宣男
本間 義章

研 究 概 要

I. SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法

SMON の治療は, 急性例は一般に副腎皮質ホルモン剤が有効という報告が多く¹⁾, 一部に無効という報告や, 使用例は再燃を起しやすいという報告すらあり問題は残るが, 発病初期に本剤が広く用いられているのは事実である²⁾. 一方慢性期における頑固なしびれ感に対し, V.B₁₂³⁾, インドメサシン⁴⁾, ルシドリール, CDP コリン, チトクローム C, シンナリジン⁵⁾, 持続硬膜外注入療法⁶⁾, パントテン酸大量療法⁷⁾, など種々試みられてきている.

SMON の治療に関して, 椿⁸⁾はその著書の中で「本症の治療法は代謝障害に対して行われるべきものであると確信している。」と述べているように我々はその点を重視してきた. 我々は本症に対し ATP・ニコチン酸大量療法を試み, かなり良い成績が得られたので, その効果を中心に報告する. 個々の症例に関しては別稿⁹⁾を参考にされたい.

投 与 方 法

薬量は ATP・ニコチン酸を共に 20 mg より開始し, 10 mg ずつ漸増し14日目で 150 mg に達するが, その後同量をつづけ17日間をもって1クールとする. 生理的食塩水 200 300 ml に薬剤を溶解し, 2~3時間かけて点滴静注する. 最近の検討ではこの量を越えてから効果のみられる症例もあり, 1クール終了後さらに同量を1~2週間続けたり, さらに 250 mg まで漸増したりしている. 治療中止の際, 薬量漸減する必要なく急激に中止して支障ない. また副腎皮質ホルモン, その他の薬剤 (ビタミン剤等) を併用してもよいが, 併用により特別良い効果が得られるわけでもない.

治 療 効 果

治療効果その他については当教室の成績と全国施設のそれとは本質的に変わらないので併せて報告する。

新潟大学神経内科55例，全国40の各医療施設総計308例，合せて363例における結果はやや有効例を除き，著効例と有効例とを合せて54.0%である．効果の内容はパレステジー，ディスエスジェーの軽快が最も著明で，次に運動障害の軽快，知覚障害レベルの下降である．また少数ながら視力障害の改善，膀胱直腸障害改善，痙縮軽快，陰萎の改善などあげることができ，それらを総合的に判定してつけたものを表1に示した．

表 1 治療効果

効 果	++	+	±	—	悪化	計
例 数	42	154	70	85	12	363
%	11.6	42.4	19.3	23.4	3.3	

++：著効 +：有効 ±：やや有効 —：不変

効果の発現は主に治療開始後1～2週間のものが多いが，ときにはかなり遅れて認められる例もある．なかには1クールで何ら効果なく，2クール目ではじめて効果の認められた例もあり，根気よく投与してみる必要もあると思われる．

男女，年齢による効果上の有意差は認められない．

概して言えば発病後早期に充分長期間投与したもののほど効果は良好なものが多いようである．

本療法による副作用はほとんど認められない．一過性の熱感，顔面紅潮，動悸，胸内苦悶感などをみることがあるが，これは点滴速度を遅くすることでほとんどが防止できる．一般に100 mg 以上の大量投与の場合，このような副作用は十分に監視すべきであるし，また他の副作用についても同様である．

考 按

投与方法に関して，我々は150 mg まで17日間を一応1クールとしてきたが，1クールで充分であった患者は少く，現在われわれは表2に示すごとく250 mg を目標として施行し，漸増の段階で副作用が強く増量不能の患者，たとえば200 mg では動悸などが強く耐えられない場合には180 mg とか190 mg 位で継続投与している．

また本療法による完治者はまだ一人しか経験していないが，本疾患の末梢神経の障害は病理学的にかなり高度のものも認められるので，17日～1ヶ月位の治療で病気が完全に治るということはまずあり得ないと思われる．

表2 投 与 法

期 間	ATP. ニコチン酸
第 1日	各 20mg
2	30
3	40
4	50
5	60
6	70
7	80
8	90
9	100
10	110
11	120
12	130
13	140
14	150
15	160
16	170
17	180
18	190
19	200
20	210
21	220
22	230
23	240
24	250

本療法の作用機序に関して、過日の学会で単なる血管拡張作用によるものであらうとの指摘もあったが、著者らは NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) が効くこと、また指尖脈波での比較でニコチン酸投与によるよりも、入浴やシクランデレートなどの方がずっと拡張作用が強いにもかかわらず、ニコチン酸に比してむしろ異常知覚の改善がよくないことなどから単なる血管拡張作用により改善するとは考えられず、ニコチン酸代謝も考慮する必要があると考えている。

一方 SMON の原因に関して著者らはキノホルム剤との因果関係を想定し調査した結果、キノホルム剤による特異な中毒性神経疾患であると確信するに至った¹⁰⁾。外国文献にもキノホルムや類似物質の服用中に起った視神経萎縮¹¹⁾、多発性神経炎様症状¹²⁾、それに急性脳症¹³⁾の報告などもみられ、SMON との類似点が多々指摘できる。そして Schneider¹⁴⁾らの実験でキノホルム類似物質による脊髄の病理変化とニコチン酸アミド代謝阻害剤によるその病理変化との類似性などの報告があり、これはキノホルム中毒の発生病理、そして本症に対する治療

を考える上できわめて示唆にとむものである。

ATP・ニコチン酸二者投与群とニコチン酸単独投与群との比較は、統計学的に論議できるだけの例数をやってないので結論づけることはできないが、著者らの経験では ATP・ニコチン酸併用群が良好を得られた印象をもっている。

他覚的に判定しがたい知覚障害の改善が多いという点では、心理的影響を全く無視することができないし、また改善の程度が僅少な例があることも考慮しなければならない。しかし数年間症状が固定し、あらゆる治療法で無効でありながら、本療法が有効であった例もあり、自覚症状の改善といってもそれが単なる心理的影響のみでないことは確かである。治療終了後の経過については、治療数ヶ月の経過であまり変らない例が多いが、いくぶん悪化の傾向にあるものなど再治療の適応と思われる。

表1で悪化例3.3% (12例) があるが、新大神経内科に於て悪化例は1例もない。この12例は ATP・ニコチン酸療法時にキノホルム製剤の併用もあったのではないかとすることも考慮しなければならない。

今後ニコチン酸代謝の面から検討を加えてみたいと思っている。

なお本研究は「SMON 調査研究協議会」の臨床班員の方々及び全国各医療機関合せて48の施設の御協力をいただいたものであり、ここに謝意を表する。(編集者注：本書213頁参照)

文 献

- 1) 高崎 浩：SMON の治療，最新医学，24：2519，1969.
- 2) 椿 忠雄，楠井賢造：SMON に対する Steroid 療法の検討，スモン調査研究協議会臨床班，20班員のアンケート回答集計整理成績.
- 3) 右京成夫：スモンの B₁₂ 治療，スモン研究協議会第2回臨床班会議1970. 2. 14 (東京).
- 4) 杉山 尚他：SMON に対するインダシンの使用経験 (抄)，臨床神経 8：432，1968.
- 5) 島田宣夫：SMON の臨床的研究，スモン研究協議会第2回臨床班会議1970. 2. 14 (東京).
- 6) 越島新三郎：持続硬膜外注入療法，スモン調査研究協議会1970. 11. 13~14 (東京).
- 7) 余村吉一，田坂定孝：腹部症状を伴う脳脊髄炎症に対するパントテン酸の注射を主体とする治療の成績，第11回日本神経学会総会1970. 4. 7 (岡山).
- 8) 椿 忠雄：中外医薬，23 (8)：286 1970.
- 9) 星 允，桜川宣男，本間義章，椿 忠雄：臨床科学，6 (1)：92，1970.
- 10) 椿 忠雄，本間義章，星 允：SMON の原因，第34回神経学会関東地方会発表1970. 9. 5.
- 11) Berggren, L., Haoson, O.: Lancet i: 52, 1966; Clin. Pharmacol. Therap., 2: 67, 1968.
- 12) Strandvik, B., Zetterström, R.: Lancet, i: 922, 1968.
- 13) Kaeser, H.E., Scolls-Lanizzari, G.: Deut. Med. Wschr., 95: 394, 1970.
- 14) Schneider, H., Coper, H.: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f.d. ges Neurologie, 211: 138, 1968.

(要旨は昭和45年4月8日第11回日本神経学会総会シンポジウムにおいて発表した.)

II. SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究

は じ め に

新潟県における SMON の発生は病院集積性が強く、特に総合病院の外科に集中的に院内発生し、特定の医師の受持患者から発生することが観察された。このことから SMON の発症は、何らかの医療行為が関係を有するであろうと考えていた。折しも田村ら¹⁾は、SMON の緑尿の緑色物質がキノホルムと鉄のキレートせるものであることを発表した。我々はキノホルム（以下㊥と略す）が緑舌、緑尿の原因であるに止まらず、SMON の原因そのものでないかと考えて、疫学的調査を行い、SMON は㊥服用と密接な関係があると確信するに至った。

調査方法と結果

調査対象は表 3 に示した 7 病院の診療科で SMON と診断された全症例、計 171 例である。このうち多発時期が明らかなものは A, B, C 3 病院でいずれも外科から出ていた。F 病院

表 3 調 査 対 象

病 院	科 別	全SMON 患 者 数	受診前発症 のため除外	調査対象	患者発生時期
A	外 科	43	1	42	昭43.10~45. 4
B	〃	12	0	12	43. 7~44.10
C	〃	27	2	25	44. 3~45. 6
D	内 科	18	3	15	41.12~45. 6
E	結 核 病 棟	41	8	33	38. 9~44.10
F (新大病院)	内科・外科	—	—	35	—
G	内 科	10	1	9	41. 6~45. 6
計		151*	15*	171	

*F病院を除く

(新大病院) では調査完了したもののみを対象とした。㊥服用の調査は、病院のカルテを調査し、これで㊥投与の事実をつかめぬ時は、患者自身に問い合わせ、また患者が受診した他の医師に問い合わせ、㊥投与または内服の事実をつかんだ。この時点で調査完了とみなした。

神経症状発現前に使用された全薬剤を B, C, E, 病院の 69 例について調査した。表 4 に示す

表 4 神経症状発現前の主な薬剤の使用頻度

使 用 薬 剤	B 病 院	C	E	計 (%)
乳 酸 菌 剤	1	5	32	38 (55)
ア ト ロ ピ ン 剤	8	1	23	32 (46)
総 合 ビ タ ミ ン	3	18	11	32 (46)
キ ノ ホ ル ム 剤	12	24	30	66 (96)
患 者 数	12	24	33	69(100)

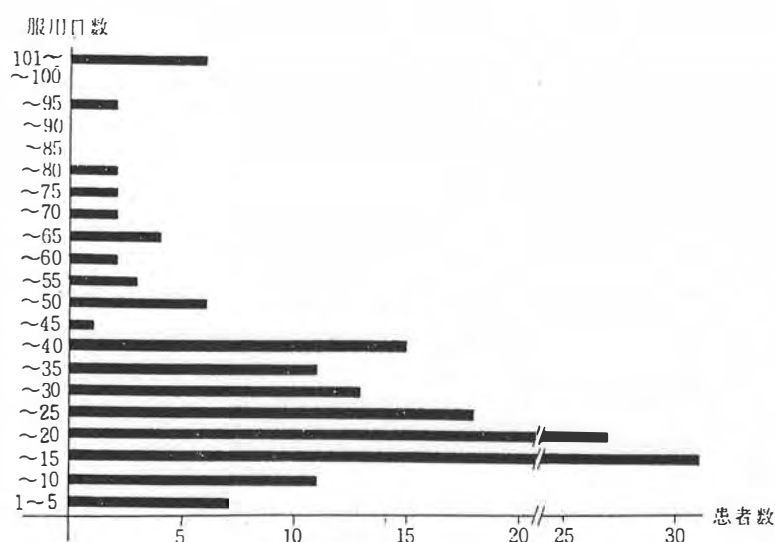
ごとく，比較的多く使用された乳酸菌剤，アトロピン剤，総合ビタミンでも約半数に使用されたにすぎなかったが，㊥は66例（96％）に使用されきわめて高率であった．

表5は全病院についての㊥服用頻度であるが，171例中166例（96％）は神経症状発現前にこれを服用していた．5例では服用の事実をつかみえなかった．

表5 神経症状発現前の㊥服用の有無

病 院	㊥服用例	非服用例	計
A	42	0	42
B	12	0	12
C	25	0	25
D	15	0	15
E	30	3	33
F	34	1	35
G	8	1	9
計	166	5	171

神経症状発現までの㊥服用期間を163例について調査し図1に示した．㊥剤の種類および1日量については考慮していない．11～40日服用後，神経症状を発現したものが多かった．



第1図 神経症状発現迄の㊥服用期間，計163例，薬剤種類および1日量を問わず

次に神経症状発現までの㊥服用量を図2に示した．10～50 mg 服用後神経症状を発現したものが多かった．

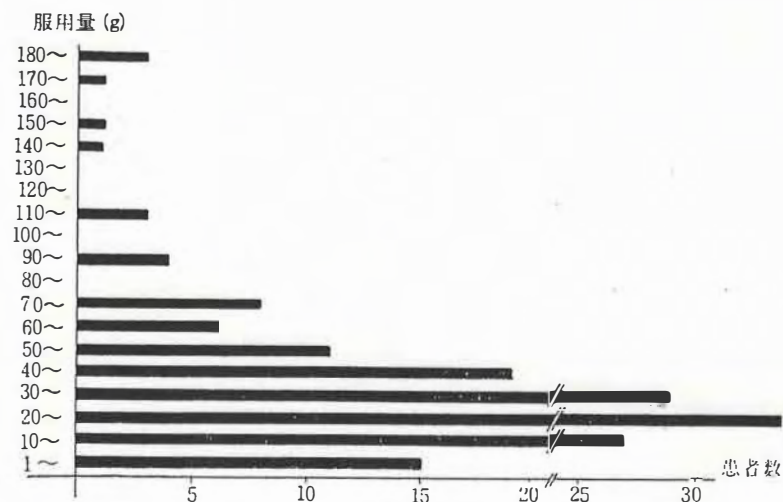


図2 神経症状発現迄の④服用量 162例

④1日服用量と神経症状発現までの服用期間の関係を表6に示した。1日600mgの場合は平均48.8日、1200mgの場合は平均29.4日で後者が短い。しかし服用量は両者間に大差はない。

表6 ④1日服用量と発病迄の服用期間の関係

④	1日量	600 mg	1200 mg
例数		6	46
日数		33~128	7~13
平均		48.8日	29.4日
平均④量		29.3 g	35.3 g

神経症状の重症度と④服用量の関係を検討した(図3)。④量は神経症状発現後服用したものも含めたものである。服用量の多いものは重症者に比較的多い。ここでいう重症とは強度の歩行障害または視力障害のあるもので、軽症とは足首以下に知覚異常が限局しているものとした。

図4にはA病院(外科)における患者発生数の推移と④使用量を比較した。使用量の消長は患者発生数の推移と関連を示した。

図5に示したE病院は1病棟に院外で発生したSMON患者(No. 2)が入院してから次々にこの病棟にSMON患者が発生し、この病棟医師2名も罹患した病院であり、本症の伝染性を強く支持する例証とされたものである。図5は塚越ら²⁾によるものである。今回われわれは再調査を行い、この全患者と2人の医師は神経症状の発現前に④を服用していた事実を明らかにし、また当時他の病棟では④が殆んど投与されていなかったこと、1病棟のSMON多発の終わった時点以後には、全病棟にわたって患者が少しずつ発生していたが、それらの患者はい

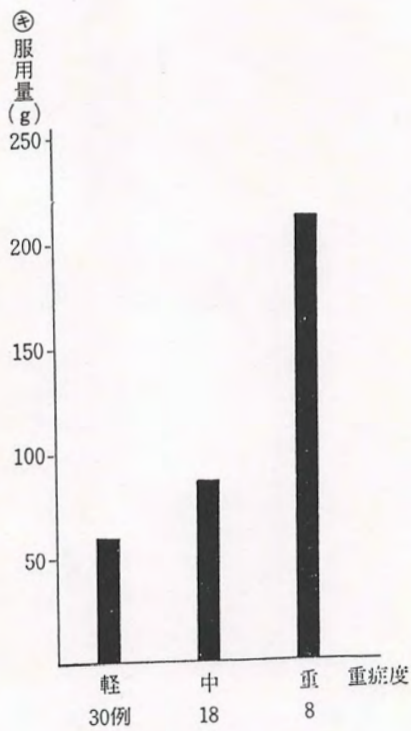


図3 重症度と全④服用量 (平均値)

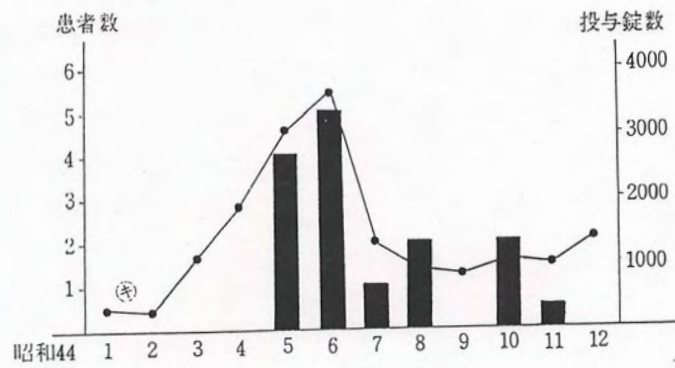


図4 A病院々内発生と④使用量

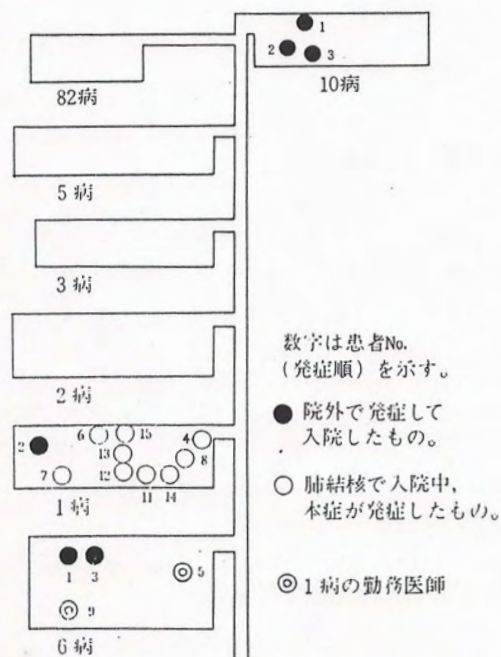


図5 病棟略図

ずれも㊦が投与されていたこと、また非 SMON 入院患者240例の病歴を調べたところ㊦を投与されていたものは5例（うち3例は少量）にすぎなかったことなどが判明した。

E病院において入院中に㊦を投与された期間と神経症状発現の時期との関係を図6に示した。患者は結核のため数年間入院しているものが多いが、その期間中の比較的短期間㊦が投与され、それに一致した時期に神経症状を発現しており、㊦服用と神経症状発現との密接な関係が示された。

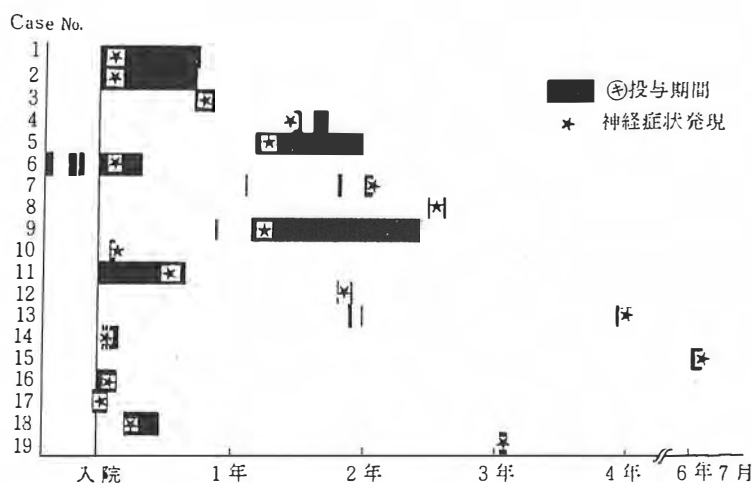


図6 ㊦投与時期と神経症状発現時期の関係（E病院）

次に、本邦における年度別㊦生産量と SMON 発生数の関係を検討した（図7）。㊦生産量は1社のみのものであるが、患者発生に並行して急増していることがわかる。これは昭和30年以降に SMON が発生するようになった理由を説明するものである。また1社の㊦販売率を

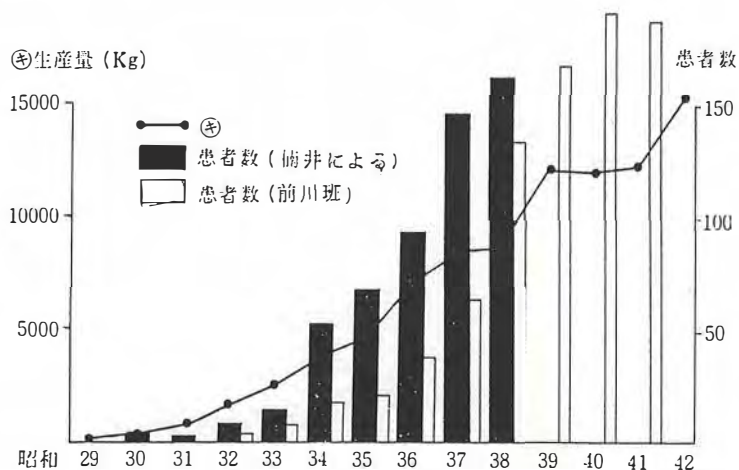


図7 年度別㊦生産量と SMON 発生数（C社分）

表 7 Neurological and Ophthalmological disturbances during Hydroxyquinoline Treatment

Cas	Sex	Age	Hydroxyquinoline		Neurological dist.	Ophthalmological dist.
1.	F	60	up to 1500 mg	3 ys.		Optic neuritis
2.	M	6 mo.	2000	3 mo.		
			1200	14 mo.		Optic atrophy
3.	M	47	1350	8 mo.		Optic atrophy
			1200	1 mo.		
4.	F	47	625	3 ys.		Optic atrophy
5.	F	67	1500	6 mo.	Periphenal neuritis	
6.	F	62	750	3 mo.	Peripheral neuritis	Blurring of vision
7.	M	42		5 wks.	Paraesthesia	
8.	F	23		14 mo.	Paraesthesia	
9.	M			3~6 wks.		Retrobulbar neuritis
10.	F		1200	several mo.	Polyneuritis	
11.	F	62	1500	6 mo.	Paraesthesia	Xanthopia
			750	14 mo.	Weakness of legs	
12.	M	62	1000	3 wks.	Sensory polyneuropathy	
			1500	1 wks.		
13.	F	57	750~2250	8 ys.	Paraesthesia, Weakness of legs	Palor of optic discs
14.	F	51	1500	3 ys.	Sensory polyneuropathy	
			1200	3 ys.		
*15.	M	3 & 1/2	3200	over 2 ys.		Optic atrophy
			3600	4 wks.		
*16.	M	12	1500	27 ds.	Ataxia, Myasthenia, Gastric pain, Constipation	Optic atrophy
17.	M	24	7500	over 24 hs.	Amnesia, Agitation, EEG Change	
18.	F	22	1200	1 d.	Amnesia	
19.	M		3750~5000	14 hs.	Amnesia	

県別にみると、これが初診患者率と比較的よく一致することがわかった。(図 8, A と B)。

SMON 発生の最大の疑問の一つは何故本邦のみに多発するか点である。表 7 は、外国で発生した Oxyquinoline 系薬物の神経と眼に対する副作用の報告例であるが、すべての例で薬剤との関係が示された訳ではない。No. 15 と 16 は④以外の誘導体である。この中には SMON と類似した例や共通の所見を有する例が多い。症状が SMON に一致しており、62 才に発病しながら多発性硬化症と診断された例 (No. 11) があるが、この事実は外国では多発性硬化症と誤診されている可能性を示している。詳細に調査すれば外国でも SMON は見いだされるであろう。

なお、われわれは今回の調査で、SMON が伝染性疾患であることを示唆する事実をうることとはできなかった。むしろ否定的事実が多くえられた。

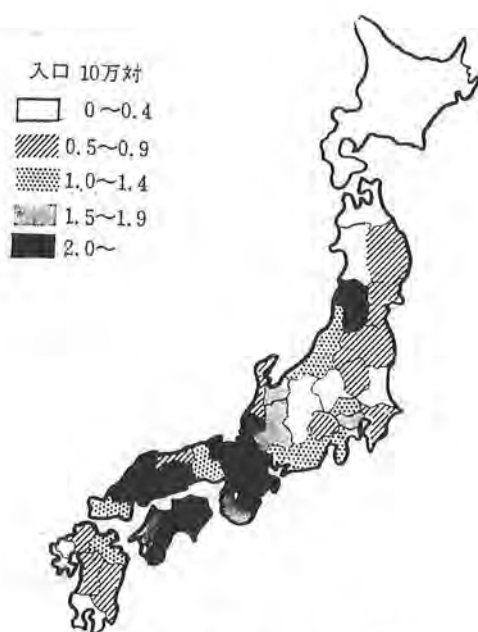


図 8 .A 初診患者率 (昭42.43)

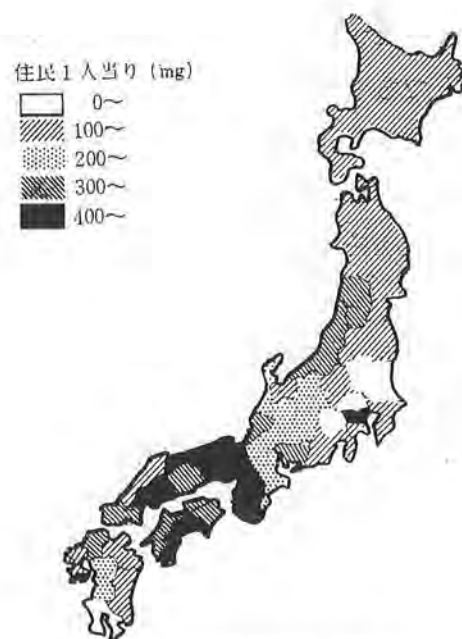


図 8 .B 平均㊟販売率 (昭43)

結 語

SMON は㊟服用と密接な関係がある。われわれは SMON は㊟によっておこる特異な神経疾患と考えるのが妥当と結論するものである。

(この要旨は第34回日本神経学会関東地方会において昭和45年9月5日報告した。)

参 考 文 献

- 1) 吉岡正則, 田村善蔵: 医学のあゆみ, 74: 320, 1970.
- 2) 塚越 廣他: 日内会誌, 56: 267, 1967.

III. キノホルム服用者の神経症状について

—某病院1年7カ月の臨床統計的観察—

は じ め に

SMON がキノホルム (以下㊟と略す) 服用により起ることは先に明らかになった。しかし㊟服用者がどの程度に SMON ないしは神経症状を発現するのかについては未だ検討されていない。

調査方法と結果

我々は新潟県の某町立病院の昭和44年1月1日から45年7月30日までの1年7カ月間の内科の全カルテ4150枚から㊟服用者263例と, ㊟非服用消化器疾患706例を抜き出し, その神経症状をカルテの記載から検討した。カルテに SMON の診断がついていたのは疑い症例を入れて

わずか4例にすぎなかったが、調査当日、しびれの訴えのある患者16例を診察したところ全例 SMON であった。

㊥服用者266例中、明らかな SMON は18例、SMON の疑い11例、その他の神経症状は15例、計44例（16.5%）であった。SMON の疑いというのはカルテの記載から両下肢末梢優位性の知覚異常を必らず示しているものであり、おそらく SMON であろうと思われるが、直接診察していないので疑いとしたものである。その他の神経症状とは、㊥服用後に発現していて、しかもカルテにその症状を説明する診断名のついていないものであり、具体的には下肢が冷える、つっぱる、しびれる、ふらつく、目がかすむなどの訴えと腱反射異常、精神異常などである。

㊥服用期間と神経症状発現頻度との関係を表8に示した。㊥を服用していない消化器疾患706例中には神経症状の記載はみられなかった。㊥服用期間を13日以下と14日以上に分けて比較すると、13日以下の服用者153例中、神経症状を呈したのは4例（2.6%）にすぎなかったが、14日以上服用した110例では40例（36%）と格段に増加していた。

表8 ㊥服用期間と神経症状

	㊥非服用 消化器疾患	㊥13日 以下服用	㊥14日 以上服用	計
SMON	0	1	17	18
SMON 疑い	0	0	11	11
その他の神経症状	0	3	12	15
神経症状の記載なし	706	149	70	925
計	706	153	110	969

この14日以上㊥を服用した群で、SMON の確診のついている17人以外の93人に郵便でアンケート調査を行い約60%の回答をえた。これにより再分類すると SMON の疑いは17例増えて28例となり、SMON とその疑いの合計は45例（41%）となった。（表9）

神経症状発現までの㊥服用量と神経症状との関係を図9に示した。10g未満の少量服用136例中では、神経症状を呈したのは5例（3.7%）であるが、100g以上の大量服用例19例中で

表9 ㊥14日以上服用者の神経症状

	カルテの記載から	アンケート調査から
SMON	17 (15%)	17 (15%)
SMON 疑い	11 (10)	28 (26)
その他の神経症状	12 (11)	13 (12)
神経症状記載なし	70 (64)	52 (47)
計	110例(100%)	110例(100%)

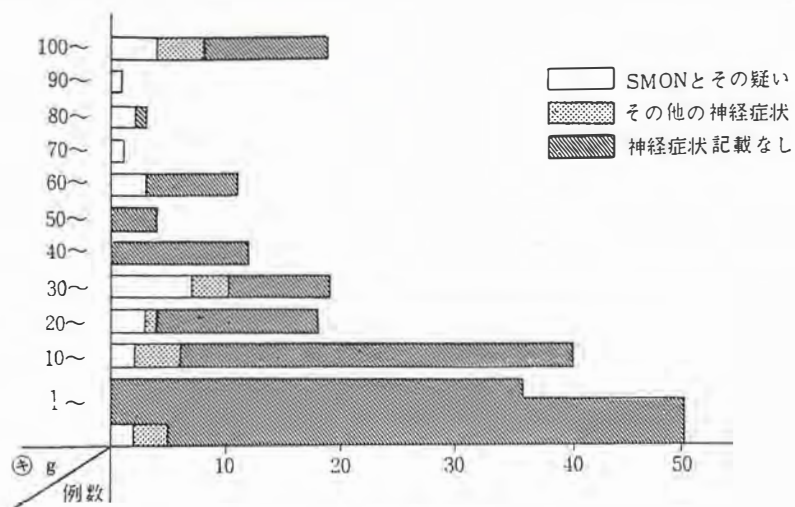


図9 ㊤服用量と神経症状

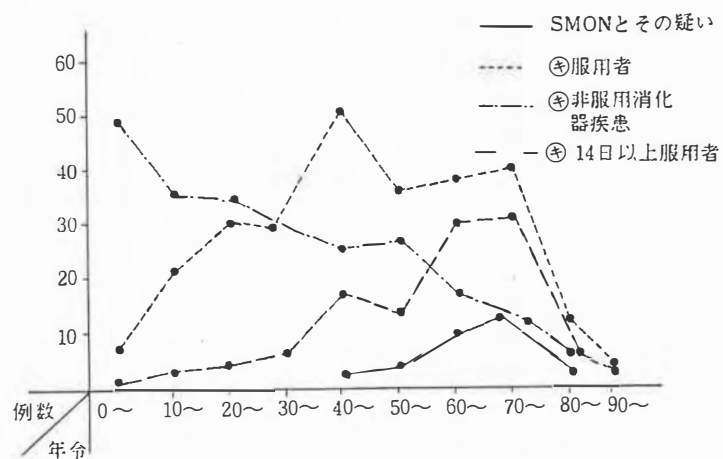


図10 ㊤服用者の年齢構成

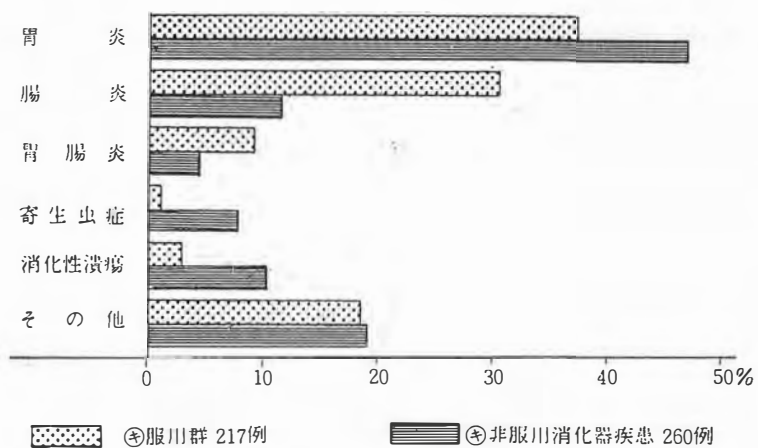


図11 ㊤服用の有無と消化器疾患

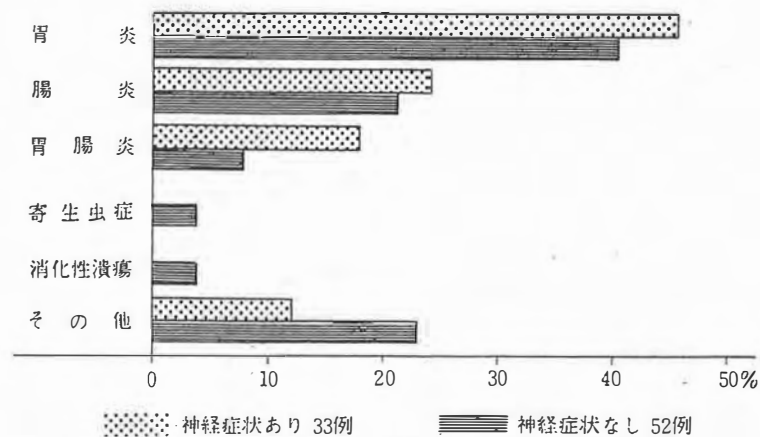


図12 神経症状の有無と消化器疾患

は8例(42%)であった。

㊦服用者の年齢構成を図10に示した。㊦服用者全体の年齢構成は40才台にピークがあるが、SMONとその疑い症例は70才台にピークがあり、大きくずれている。しかし、14日以上㊦を服用した症例の年齢構成のピークと一致していた。㊦非服用消化器疾患706例から無作為に250例を選び、その年齢構成をみると、若年者程多く受診していた。これより消化器疾患で受診した小児は多かったが、㊦を投与される機会は少なかったことが分った。またこの病院ではSMONとその疑い症例は高齢者にかたよっていたが、これも、この年代の患者が、㊦を長期投与されていたことで説明がついた。

次に㊦服用のきっかけとなった消化器疾患について検討した。(図11, 12) ㊦服用例は、腸炎、胃腸炎の如き下痢を起す病気に多かった。しかし㊦服用例85例の中で、神経症状を呈した群と、神経症状を呈さなかった群を比較すると、前者が特に下痢を来す病気になっていた訳ではなかった。

おわりに

㊦服用者23例に出現した神経症状をカルテの記載から検討して以下の結果をえた。

- 1) ㊦服用によると思われる神経症状はやはり SMON であり、カルテの記載からは29例(11%)が見出された。㊦非服用消化器疾患706例には、1例もみられなかった。
- 2) ㊦を2週間以上服用した場合、カルテの記載から110例中28例(25%)が、さらにアンケート調査をこれに加味すれば、41%が SMON またはその疑いであった。
- 3) ㊦服用者の年齢構成と非服用消化器疾患のそれとはパターンが異っていた。消化器疾患で受診した小児は多かったが、㊦を投与される機会は少なかった。
- 4) ㊦は下痢を起す病気に対して主に使用されていたが、神経症状の発現と先行する消化器疾患との間には有意の関係はみとめられなかった。

(この要旨は昭和45年11月28日、第35回日本神経学会関東地方会において発表した。)

IV. キノホルム中毒ラットの神経系の病理組織所見 (予報)

§ キノホルムの神経系におよぼす影響を病理組織学的に検討するため、成熟ラット (雄 250 g, 雌 200 g) に 0.2% Agar に懸濁したキノホルムを, 1000 mg/kg, 500 mg/kg の 2 群に分けて計 9 匹に, 胃ゾンデにより 5~6 日/週投与した。

§ 投与 3 日目頃より尿が黄色となり尿道口周囲が汚くなり, 4~5 日目から食欲低下し, 動きが鈍く, 毛並が逆立ってきた。6 日目 3 匹死亡 (♀♀♂) この頃より栄養障害を考慮してミルクの Tube feeding を開始した。7 日目 2 匹灌流固定 (♂♀), 8 日目 1 匹死亡 (♂), 11 日目 1 匹死亡 (♂), 13 日目 1 匹死亡 (♀), 20 日目 1 匹死亡 (♂)。

§ 病理変化

末梢神経: Axonal swelling, Myelin と Schwann 細胞には変化は認められない。

脊 髄 根: Axonal swelling, Myelin と Schwann 細胞には変化は認められない。

脊 髄: 後索および錐体路に Axonal swelling, Neuron と Myelin には変化は認められない。

脳 : Cerebral Cortex, Cbll に変化は認められない。

(視神経, 網膜, 肝, 腎は検索中である。なお中枢神経系は電顕でも検索中である。)

500 mg/kg, 1000 mg/kg の間には死亡差, 組織学的変化の差は認められないが, 実験数が少いので, 中毒量は今後検索の予定である。

2. 原著・総説・その他の記録

- 1) SMON と多発性神経炎との鑑別 診断と治療, 57: 9, 1969 椿 忠雄
- 2) 臨床的概念 (SMON) 総合臨床, 18: 2947, 1969 椿 忠雄
- 3) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 Medicina 6: 1224, 1969 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄
- 4) SMON の鑑別診断 最新医学, 24: 2465, 1969 椿 忠雄
- 5) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 臨床科学, 6: 92, 1970 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄
- 6) スモン病のはなし 歯界展望, 35: 251, 1970 椿 忠雄
- 7) SMON の ATP・ニコチン酸療法 医学のあゆみ, 72: 160, 1970 椿 忠雄
- 8) スモン病に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法 興和医報, 14: 26, 1970 椿忠雄, 星 允
- 9) 非定型的 SMON 例と SMON に類似した病状を呈する他疾患 日本臨床, 28: 428, 1970 椿 忠雄

- 10) SMON (1970 内科治療処方とその解説) 内科, 25:1316, 1970 椿 忠雄
- 11) SMON とその治療 京都医学会誌, 19:1, 1970 椿 忠雄
- 12) スモンの治療—総論— 薬物療法, 3:1321, 1970 椿 忠雄
- 13) スモンの治療—ATP・ニコチン酸療法— 薬物療法, 3:1326, 1970 星 允
- 14) SMON のとらえ方 中外医薬, 23:8, 286, 1970 椿 忠雄
- 15) SMON (Medical Topics 1970 (I)) 医学のあゆみ, 74:430, 1970 椿 忠雄
- 16) SMON 診療と保険 13:33, 1971 椿 忠雄
- 17) SMON 治療 53:422, 1971 椿 忠雄
- 18) SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究 日本医事新報, 2448:29, 1971 椿 忠雄, 本間義章, 星 允

3. 学会発表

- 1) Subacute myelo-optico-neuropathy およびその他の神経疾患に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 (予報) 第30回日本神経学会関東地方会, 昭和44年9月6日 (臨床神経学, 10:418, 1970) 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄, 今井哲也
- 2) 治療, 特に ATP・ニコチン酸大量点滴療法について (シンポジウム “腹部症状を伴う myelo-neuropathy”) 第11回日本神経学会, 昭和45年4月8日 (臨床神経学, 11:252, 1971) 星 允, 桜川宣男, 本間義章
- 3) Subacute myelo-optico-neuropathy の臨床的ならびに疫学的知見補遺 第11回日本神経学会, 昭和45年4月7日 (臨床神経学, 11:29, 1971) 椿 忠雄
- 4) SMON の原因—キノホルムとの関連について— 第34回, 日本神経学会関東地方会, 昭和45年9月5日 (臨床神経学, 11:126, 1971) 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 5) キノホルム服用者の神経症状について—某病院1年7カ月の臨床統計的観察— 第35回日本神経学会関東地方会, 昭和45年11月28日 (臨床神経学, 掲載予定) 本間義章, 星 允, 椿 忠雄

4. 班会議研究発表

- 1) スモンに対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 昭和44年10月11日 椿 忠雄, 星 允, 本間義章, 桜川宣男
- 2) SMON の ATP・ニコチン酸療法—ことに各施設の成績の集計— 昭和45年2月14日 椿 忠雄, 星 允, 本間義章, 桜川宣男
- 3) Insulin shock 療法後 SMON 様症状を呈した3例 昭和45年6月29日 椿 忠雄,

星 允

- 4) SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究 昭和45年11月13日 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 5) キノホルム服用者の神経症状について—某病院1年7カ月の臨床統計的観察— 昭和45年11月13日 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 6) キノホルム投与による臓器金属含有量の影響 昭和46年3月1日 神林敬一郎, 丸山幸子, 椿 忠雄
- 7) キノホルム中毒ラットの末梢神経の電子顕微鏡学的研究 昭和46年3月2日 小口喜三夫, 佐藤 猛, 椿 忠雄
- 8) キノホルム投与ラットの末梢神経代謝 昭和46年3月2日 高橋康夫, 荒木一明, 星允, 若林允甫, 椿 忠雄

I - 16

班 員 豊 倉 康 夫

共同研究者 塚 越 広, 井形昭弘
高須俊明, 中西孝雄
杉田秀夫, 滝田杏児
東儀英夫

松岡 理, 栗栖 明

1. 研究概要

SMON の臨床, 神経病理ならびに病因に関する研究

内 容 目 次

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| I. SMON 患者にみられる“緑色物質”に関する研究 | 3. 緑色尿 |
| 1. 緑舌 (緑毛舌) | II. SMON に関する臨床神経学的研究 |
| 2. 緑色便 | 1. 知覚障害の特徴について |
| | 2. 脳症状について |

3. 筋電図所見について
- III. SMON に関する神経病理学的研究
 1. 一般的特徴
 2. 神経病理学的特徴から見た SMON の病因考察
- IV. SMON の病因に関する研究（キノホルムを中心に）
 1. 臨床疫学的調査
 2. SMON 患者の病理形態学的変化とキノホルムとの関係
 3. キノホルム投与家兎における末梢神経障害の作製
 4. キノホルム投与家兎における肝のUDP glucuronyl transferase
 5. ^{131}I 標識キノホルムのマウス投与実験
- V. SMON の病因に関する考察と結論

I. SMON 患者にみられる“緑色物質”に関する研究

SMON 患者に時に緑色ないし暗緑色の舌苔，又は緑便がみられることは，既に高崎（1966 および1967）をはじめ2，3の人によって指摘されていたが，これを主題とする研究報告はなく，その本態，頻度，SMON における特異性，臨床的意義，病因との関係等についての報告はみられなかった．当教室では昭和44年以来，特にこの問題を取りあげて一連の研究を行なった．

1. 緑舌（緑毛舌）

われわれは，398例の SMON 患者について緑舌に関する調査を行い，SMON にかなり特有な現象であるとの印象を得て，昭和44年9月26日の第9回国際神経学会，昭和45年2月7日および同年9月5日の日本神経学会関東地方会に発表すると共に，これらの成績を2編の原著に総括した．結論は以下の如くである．1）SMON 患者の緑舌は緑色調をおびた舌毛からなり，正確には緑毛舌（green hairy tongue）と呼ぶのが適当である．組織学的には，糸状乳頭の角質層の異常増殖から成り，増殖した角質が舌表へ向って伸びて毛状を呈するものである．2）緑舌は，調査当時，SMON 患者の7.1～47.1%の頻度で認められたが，このばらつきは探索度の精粗によるものと思われた．3）緑舌は SMON 患者にかなり特異的で，かつその大多数がキノホルム内服によって起ることが後の調査により判明した．4）非 SMON 患者で緑舌の発現をみた6例を見出したが，内5例はキノホルム内服中であつた．5）緑舌はその大多数例において，急性腹部症状，神経症状の初発または再燃を伴なつて発現しており，SMON の病因となんらかの関連をもつ可能性が強く示唆された．6）緑舌はキノホルム内服中止により，全例しかも多くは数日以内に消失した．

2. 緑色便

次いで SMON 患者の緑色ないし緑黒色の便がしばしばみられること，またこれが SMON の発症期，再燃期と密接な関係を以て出現することに注目し，報告した．

3. 緑色尿

ひきつづき、井形、長谷部、辻は昭和45年5月S病院入院中の SMON 患者で、緑舌、緑色便に加えて、著明な緑色尿を呈する2症例を見出し、その尿中に緑色の針状結晶が存在する事実を確めた。この尿は、東大薬学部の吉岡、田村により分析され、結晶は非抱合型のキノホルムであり、緑色々素はキノホルムの Fe^{+++} 錯化合物であることが発見された。さらにその後、緑舌の緑色物質も同一物質であることが同氏らにより明らかにされ、ひきつづき、SMON 患者の非緑色尿、血清、SMON 患者の剖検組織（肝、腎、脂肪組織、坐骨神経）からもキノホルムが検出されるに至った（田村らとの共同研究）。

以上の諸研究成績のうち、キノホルム検出に関しては田村およびその共同研究者により、SMON 調査研究協議会班会議および原著として報告された。

II. SMON に関する臨床神経学的研究

1. 知覚障害の特徴について

本症にみられる知覚障害には、その発現の模様と経過、部位、性質のいずれにも特徴があり、それらは以下の如く要約される。

発現の模様と経過からの特徴：1. 初発症状（神経症状のうち）であることが多い。2. 比較的急性に発現し、下肢末端より上行するものが多い。3. 経過は慢性で、ときに症状の悪化、再燃をみることがある。部位的な特徴：1. とくに上肢末端にもみることがあるが、常に下肢に強い。2. 近位部より遠位部に強い。3. 両側性である。4. 知覚障害の上界は徐々に健常部へ移行する。性質の特徴：1. 特有な異常知覚と知覚鈍麻がある。2. 深部知覚障害、二点識別覚障害を伴うことが多い。3. 下肢末端に、強い冷感を伴うことが多い。4. 長時間の起立、歩行、運動後に増強することが多い。

なお、性質の特徴の1つとして、以下のような triad がある。①自覚的に常在性の dysesthesia（ものがはりついている、しめつけられる、ジンジンするなど）があるが、他覚的に検査してみると、②移動性、または連続性刺激によって、paresthesia あるいは hyperesthesia を訴え、③持続性の静止状態での刺激（検者の指、または筆、針などで触れたままの状態を保つ）では、触れた途端に感ずる paresthesia につづいて、後は hypesthesia を訴える。これらの triad は、少数の例外はあるが、よく検査してみるとほとんどの例に認められる。

2. 脳症状について

本症では、脳症状、精神症状を呈することが稀でなく、末梢神経、脊髓長神経路、視神経、自律神経系の症状と並んで、本症の症候学上、見逃し得ない重要な症状であることを強調して報告した。本症患者の303例の経過中、何らかの脳症状、精神症状を呈したものは47例(15.5

%)に達した。特に意識障害、失神発作、けいれん、複視、球症状（構音障害、嚥下障害、呼吸障害）、著明な精神症状（うつ状態、神経症様症状、不眠、記憶力障害等）が注目される。なお、脳神経領域（但し視神経を除く）では三叉神経知覚枝、聴神経など知覚性脳神経領域の障害が稀にみられるが、顔面神経障害が全く認められないのは本症に特徴的といつてよい。

脳症状は本症の初発期、再燃の急性期に発現することが多く、精神症状は慢性期にも見られることがある。

3. 筋電図所見について

SMON の48例についての筋電図所見、およびそれと病型との関係について検討し、大要以下の如き結果を得た。1) 筋電図上、下位運動ニューロンの障害を示す所見（静止時の fibrillation potential, fasciculation potential, 随意収縮時の high amplitude NMU potential with long duration, polyphasic NMU potential, reduced NMU potential のいずれか）が全症例の65%に認められた。2) 上記の neurogenic pattern を示す異常所見は下肢筋の方が上肢筋より頻度が高い ($P < 0.01$)。3) 臨床的に下位運動ニューロンの障害の推定される型（末梢性筋萎縮と筋力低下をあわせ有するもの）は、臨床的に知覚障害のみか、あるいはこれに上位運動ニューロン障害の徴（Babinski 反射または深部反射の病的亢進のいずれか1つ以上を有するもの）をあわせ有する群、即ち下位運動ニューロン障害の臨床的徴候のない群よりも、異常筋電図所見の出現頻度は有意の差をもって多かった ($P < 0.01$)。3) しかし、臨床的に下位運動ニューロン障害の臨床徴候を見出し難い群にも neurogenic pattern の筋電図所見が43%にも認められたことは、SMON における筋電図の臨床的意義を考える場合重要である。4) 特記すべきことは、duration の短かい low amplitude NMU potential が3%にみとめられたことである。これは一般的に myogenic pattern の1特徴と考えられる所見である。現在の所これを説明するに足る生化学的、組織学的所見を得ていないが、今後解明を要する問題である。（原著—中西、滝田：臨床脳波、13:227—234, 1971 に掲載予定）

III. SMON に関する神経病理学的研究

1. 一般的特徴

われわれが当科の剖検例4例の検索成績を基礎として、発表または報告した SMON の神経病理学的所見の大要は、以下の如くである。

先づ原則的な特徴を述べると、1) 病変の性質は、非炎症性、亜急性の pseudosystemic degeneration であり、主要な病変は末梢神経、脊髄後索および側索、視神経にみとめられる。従って、本症を病理学的見地から “Subacute Myelo-Optico-Neuropathy” と呼ぶのは適切である。2) 一般に長い神経又は神経索ほど侵され易く、かつその遠位部に病変の程度が強

く、早く現れる。3) 運動性のニューロンよりも知覚性ニューロンの方が強く侵される傾向がある。但し、第2次知覚ニューロン以上は、一般に傷害から免れる(ただし視神経のみ例外)。4) 神経線維の軸索の変化が著明で、これに髄鞘の崩壊を伴なう。

個々の所見について述べると、1) 末梢神経、特に下肢に強く、かつ遠位部に強い神経線維の減少、軸索の変性(断裂、珠数化、腫脹、崩壊等)とこれに伴なう髄鞘の脱落、2) 脊髄後索の遠位部に強く、かつおおむね Goll 索に限局する変性(髄鞘よりも軸索の変化が強い)。3) 脊髄側索の遠位部変性をみることもしばしばあるが、後索のそれに比し程度は軽い。4) 視神経の乳頭黄斑線維を主とする変性(この事実は奥田らにより最初に指摘された)。5) 脊髄神経根にも病変がおよんでいる場合は、後根の変化が前根のそれより常に強い。6) 症例により、その程度はさまざまであるが、後根神経節における神経細胞の変性、外套細胞および太く変形した subcapsular dendrites の増殖。7) その他、延髄オリブ核(神経細胞の変性と肥胖星状膠細胞の増殖)、腰髄前角、小脳皮質、歯状核、中脳灰白質、三叉神経下降路、アンモン角、末梢自律神経系の神経線維および神経節の変化や、大脳の虚血性変化を認める例がある。

次に、SMON 患者36例(40件)について行った腓腹神経生検所見を、同年令層の対照例(急死剖検例)25例の腓腹神経所見と対比して検索した所見を総括すると、1) SMON における腓腹神経障害としては、軸索の変化が特に著しく、腫脹、断裂、細小化、著明な珠数化等が認められ、これらの出現率は対照例と比較して有意に高い。2) オスミウム酸固定標本によって有髄神経線維数を測定すると、SMON 15例全例において、同年令層の対照16例と比較して数の減少を認めた。3) 有髄神経を直径 6μ 未満の小径線維と 6μ 以上の大径線維とに分けると、対照例では小径線維の方が多いのに反し、SMON では小径線維の減少がみられ、大径線維の数とはほぼ等しいかまたはそれより少ない例が約半数に認められた。4) なお大径線維の減少の著明な SMON 例もあり、このような例では下肢の深部知覚障害が顕著であった。

2. 神経病理学的特徴から見た SMON の病因考察

上記の神経病理学的特徴は、SMON 患者にみられる神経症状の発症の模様、経過、性質の特徴と極めてよく符合するのみでなく、他方、SMON の etiology ならびに pathogenesis を考える上にも、重要な示唆を与えるものと考ええる。

従来、SMON の病因として、ウイルスを含む感染症、アレルギー、代謝障害、欠乏状態等が初期より問題とされたが、これらの諸種の病因に基づく神経系病変の性質と局在・分布の特徴は、表1の如く3群に分けて理解することが出来る。

従って上記の SMON 神経病理学的所見は、明らかに第3群、即ち代謝障害、中毒、欠乏状態の際にみられる神経系病変に一致する。少なくともアレルギー性要因に基づく脱髄疾患の病理像とは性質も局在・分布も異なり、また神経系病変に関する限り、既知のウイルス感染症

表1 諸種病因に基づく神経系病変の特徴

群	病 因	性 質	局 在 ・ 分 布
1	感 染 症	炎症性変化	巣性, 散布性, またはびまん性.
2	アレルギー	脱髄(軸索保存) 軽 度 の 炎 症	散在性または多巣性. しばしば血管周囲性.
3	代謝障害 中 毒 欠 乏 状 態	変 性 性 (軸 索, 髓 鞘, 時 にニューロン) Pseudosystemic Degeneration	対称性偽系統性(特に長神経索を侵す). 比較的攣断的な病変局在を示す.

と見なし得る病理所見はいずれにも見出し難い. また現在までに知られているいわゆる slow virus infection と呼ばれる 2, 3 の神経疾患のそれとも明らかに異なる.

IV. SMON の病因に関する研究 (キノホルムを中心に)

1. 臨床疫学的調査

A. 腹部手術後 SMON の多発をみていた都内某病院における調査で, 昭和45年9月19日, 吉武, 井形は過去4年間に発症した SMON 患者34例は全例キノホルム投与を受けており, キノホルム投与を受けていない腹部手術患者77例からは全く発症が見られなかった事実を報告した. キノホルム投与群と非投与群との間に, 基礎疾患, 全身状態, 手術々式, 麻酔法等に著差を認め得なかったため, SMON 発症にキノホルム内服が重大な関係を有することが示唆された.

B. 別にわれわれは, SMON 初発当時の薬剤服用状況を明らかにし得た35例についてキノホルム内服の有無を調査し, 少なくとも34例が神経症状発現時に服用していたこと, 初発時および再燃時の本剤服用の1日量は, 一般腸疾患の本剤服用者で非 SMON 例の1日量よりも有意に多いこと, 本剤服用中においては非服用中よりも再燃が頻発し, 服用中の再燃においては非服用中それにおけるよりも, 視力の悪化が高率に起こること, 視力障害を来したものは本剤を長期間服用しており, 短期間しか服用していない例は一般に症状が軽く, 再燃とくに視力障害が少ないことなどを明らかにした. これらの成績は, 昭和45年9月5日の第34回日本神経学会関東地方会において, 椿らの疫学調査に基づくキノホルム病因説とならんで発表されたが, 当時, われわれはキノホルムそのものが SMON 発症の最低必要条件としての “primary” agent であることの確信には未だ至っていなかった.

C. 埼玉県戸田・蕨市における SMON 患者の疫学調査(中江, 井形)から, 同地区の SMON 患者の80%が発症時における受診医療機関がキノホルム投与量の多い特定の A, B 2 病院に集中し, しかも A, B とほとんど隣接して, 病院の規模, 診療内容, 1日外来患者数,

地域における評価などがほぼ同一と考えられるC病院、D病院からは SMON の発症を1例にみたに過ぎず、キノホルムの投与量が平行して低かった事実が判明した。

さらに、中江、井形は dose-duration pattern (1日投与量・投与日数の2次元パターン) にしたがって、SMON の発症曲線を理論的に導出した。原著は医学のあゆみ、76(9): 667—669, 1971に発表された。

D. 腹部症状の解析: SMON 患者の45例について、その腹部症状を、キノホルム投与前と投与中又は後に分けて調査すると、投与前の腹部症状は下痢、便秘、胃潰瘍その他極めて多彩で特有なパターンがなく、多原因性の胃腸疾患として理解されるものであり、更に意外なことには腹部症状の殆どない症例も見出された。これに反し、キノホルム投与中または後の腹部症状は、激しい腹痛、頑固な便秘、腸閉塞様症状、嘔吐などが多く、従来、SMON に比較的特徴的とされる直接前駆する腹部症状と考えられていた種類に一致するものであった。以上の事実から、SMON の腹部症状の、少なくとも一部はキノホルム服用に起因する可能性が高いものと思われる。

E. 小児の SMON に関する検討: 小児専門の5病院において、2万例の処方箋から小児におけるキノホルム投与状況を調査した結果、体重 1kg 当りの1日投与量は決して少なくないが、その殆どが2～4日の短期間投与であり、502例のキノホルム投与例中、1週間より長く投与された例は3.4% に過ぎないことがわかった。

一方、SMON の小児例として報告されている症例について、報告者の好意によりキノホルム服用との関連を調査したところ、調査し得た6例全例がキノホルムを発症前に服用していることが判明した。これらの症例は、いずれも知覚症状が比較的軽度で、歩行障害、視力障害が前景に出ているが、これは小児が知覚障害を的確に表現しがたいこともあると考えられる。したがって、知覚障害のみの軽症 SMON 例は、小児では診断され難かった可能性も充分考えねばならない。以上の調査結果から、従来、SMON が小児に少ない理由を、キノホルム説の立場からも説明可能であると考えた。

F. SMON の再燃とキノホルム内服との関係: われわれは、先ずキノホルム服用中は非服用中に比し、神経症状の再燃と再燃との間隔が短かく、再燃する症状は一般に高率多彩で、とくに下痢、緑舌、視力障害の頻度が非服用中の再燃に比して高いこと、SMON の再燃はキノホルム服用中のみならず、非服用中(但し以前には服用したことがあるもの)にも起り得ることを報告した。その後、これらの点を明確にするため、SMON の神経症状を便宜上、知覚障害(S)、疼痛(P)、運動障害(M)、視力障害(V)に分け、再燃の際、いかなる症状が増悪ないし出現するかによって、再燃を大再燃(SPMV, SMV, SPV, PMV, MV)、中再燃(SPM, SV, PV, PM, SM, V, M)、小再燃(SP, S, P.)に3大別して、これとキノホルム中止後再燃までの期間との関係を検討した。その結果、小再燃、中再燃はキノホルム中

止後3ヶ月以上経過した後でも、比較的しばしばみられたのに対して、大再燃はキノホルム中止後3ヶ月以上経過した場合は全く見られていないことが分った。即ち、大再燃はキノホルム服用中か又はキノホルム中止後比較的短期間に起っていることから、キノホルムとの密接な関係が推測される。しかし、中、小の再燃の成因については更に今後の検討が必要であると考ええる。

G. 野村らとの共同研究（井形）により、一般内科患者でキノホルム投与をうけた202例中、アンケートによりしびれ感の訴えのある18例について、あらためて診察した所、SMONの診断に合致するものが2例見出された。

H. 昭和45年1月1日より同年9月7日までに発症した患者は当科で53例経験しているが、キノホルムの使用、販売が中止された同年9月8日より、46年1月31日までに新たに発症した患者は、当科では1例も経験していない。これらの調査は、各臨床班員の調査を集計検討した楠井の報告に詳しいが、昨年9月8日以後の新患が激減していることは、極めて重要な事実である。

2. SMON 患者の病理形態学的変化とキノホルムとの関係

SMON 患者の腓腹神経生検所見中、特に著明な軸索断裂とキノホルム投与パターンとの関係をみると、1日量 1.5 g 以上18~24日間投与、ないし 0.9~1.4 g の50日間以上の連続投与例に明らかな軸索断裂を認めた。一方、神経生検前3ヶ月以上にわたってキノホルムが投与されていなかった SMON 例、または1日 0.625 g 23日間キノホルムを投与されていた例には軸索断裂をみていない。体重 kg あたりの投与量でみると、21 mg/kg 前後で断裂のあるものとないものとにほぼ分れるが、一般に女性は男性に比較して少量の投与で起っている例がみられた。

以上の成績は、45年11月14日の班会議で発表されたが、小川、堤らは岡山の剖検例23例について精細に検索し、キノホルムの体重 kg 当りの服用量と病理所見の局在ならびにその重症度がよく平行する事実を同日報告した。

3. キノホルム投与家兎における末梢神経障害の作製（図1）

成熟家兎（体重 2~4 kg）を用い、1回にキノホルム 30 mg/kg を標準として、60 120 mg のエンテロピオホルム（キノホルム62.5%+サパミン）を週1回づつ耳静脈より静注した。その結果、2~4週後より下肢麻痺をふくむ神経症状の他、下痢、鼓腸等の腹部症状を高率に惹起させることに成功した。坐骨神経の組織学的検索により、軸索の高度の腫脹、膨化、断裂、崩壊と髄鞘の変化を確認し、これらの変化は SMON 患者の末梢神経にみられる組織学的変化と本質的に矛盾しない所見とみなされた。以上の成績は昭和45年11月7日の原著および同年11月14日の班会議等で報告された、なお、その後の検索によりキノホルム静注のみでなく、経口投与実験においても全例に神経症状の発現を見、陽性の組織学的所見が得られていること

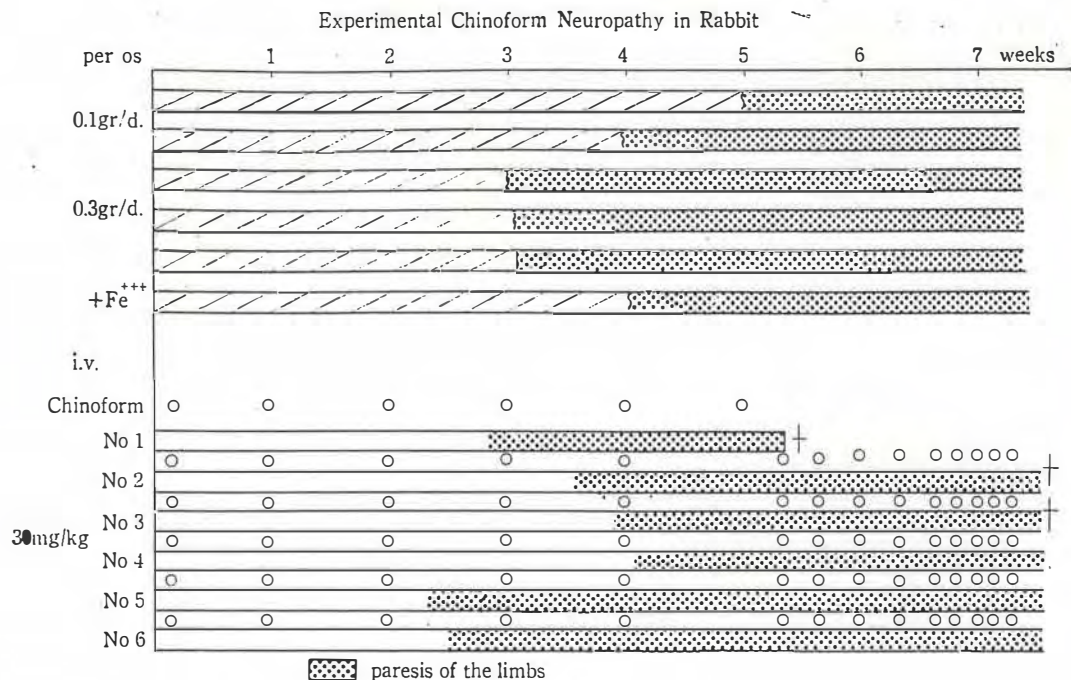


図 1

を附記する。

4. キノホルム投与家兎における肝の UDP glucuronyl transferase

家兎に 300 mg/kg のキノホルムを一時に経口投与すると、抱合解毒に関与する肝の UDP glucuronyl transferase 活性は18時間後に2～5倍に上昇するが、予め長期に30～50 mg/kg/day を投与しておく、と、上昇が全く見られなかった。後者では下肢麻痺等の神経症状を発現することは、前述した如くである。以上の実験は、肝の抱合予備能がキノホルムの長期投与によって障害される可能性を強く示唆するものである。

5. ¹³¹I 標識キノホルムのマウス投与実験

本実験はわれわれと放射線総合医学研究所の松岡、栗栖との共同で行われ、その成績の一部は昭和46年3月2日の班会議で発表された。原著は高須ほかによって近く報告の予定である。ここには現在までに得られた成績の結論のみを述べる。1) ¹³¹I 標識キノホルム 24 mg/kg をマウスに投与すると、2時間後の平均吸収率は22.8% (±1.9%) である。2) 投与3日後における体内滞留率は、投与法(静脈、腹腔内、皮下、経口)によって多少異なるが、すべて投与量の10%以下である。経口投与では非経口投与に比較し2日目以後の排泄がやや速やかである。3) 血中に入ったキノホルムは、投与後1時間では肝・胆道系、腎へのとりこみが最も強く、次で鼻汁、脂肪組織、唾液腺、皮膚、血液へのとりこみが、マクロオートラジオグラフィーで認められた。なお、24時間後には坐骨神経、脊髓神経へのとりこみも、マクロオートラジオグラフィーによって確認された。この事実は、キノホルムの向神経性を直接明らかにし得

た点で重要である。現在 ^{14}C 標識キノホルムの投与実験を行い、上述の成績を裏書きする知見が得られつつある。

V. SMON の病因に関する考察と結論

SMON 発症におけるキノホルムの役割が如何なるものであるかについて、現在までに得られた以上の成績からの結論として、キノホルムが SMON 発症のために最低限必要な条件であると考え、この点、椿らの最初の主張に賛成である。その理由の主なものは、1) 昭和45年9月8日以後 SMON 患者の新しい発症例が激減していること、2) 本症の神経病理所見は非炎症性の変性であり、感染症やアレルギー性要因では説明し難く、中毒性病因と矛盾しない変化であること、3) その神経病理学的変化の強さとキノホルム投与量、投与期間との間に密接な関係がみられること、4) 動物にキノホルムを投与することによって、ヒトの SMON と病理形態学的に本質的に矛盾しない変化を作製し得ること、5) 放射性同位元素を用いた実験によってキノホルムの向神経性が確認されたこと、6) SMON 患者に特徴的な“緑色物質”はキノホルムに由来すること、7) SMON が発症するまでの患者の呈する病状には、原因、本態の異なる極めて多様な疾患をふくみ、稀には胃腸疾患を欠く例もあるにかかわらず、SMON の臨床像および神経病理像は極めて特徴的かつ均一なものである。従って SMON 発症前の多様な病態の中に共通の agent を求めることは極めて困難であり、むしろこれらと無関係な単一の agent の方が考え易い。8) 既にのべた臨床疫学的調査成績はキノホルム病因を支持すること、などである。

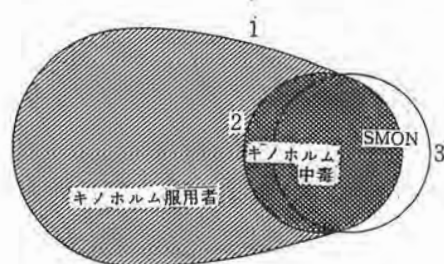


図 2

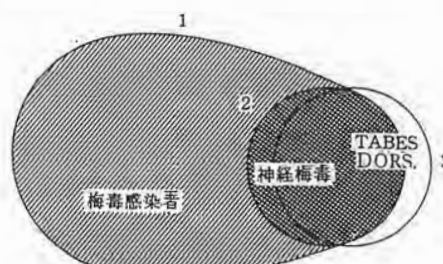


図 3

図 2

1: キノホルム服用者 2: キノホルム中毒 3: SMON

1-3 で囲まれる部分 (白い部分): 原因未明のもの (少数の誤診例を含む可能性もある)

2-3 で囲まれる部分: キノホルム中毒症と思われるが、SMON 特有の神経症状を出すに至らなかったもの。

図 3

1: 梅毒感染者 2: 神経梅毒 3: TABES DORSALIS

1-3 で囲まれる部分 (白い部分): 糖尿病仮性脊髄癆, アルコール性仮性脊髄癆, または原因不明の TABES DORSALIS

2-3 で囲まれる部分: TABES DORSALIS 以外の神経梅毒

ただ、ここで SMON 患者の中で発症前のキノホルム服用を証明し得ない例が少数ながらあることも事実である。しかし、このことが直ちに SMON のキノホルム病因説を否定する根拠とはなり得ない。それは脊髄癆における梅毒の役割と比較され得るものと考えられる（図2 および図3）。キノホルム病因の確認には、SMON と臨床診断された例の100%がキノホルムによって起るべきだと考える必要はなく、少なくともキノホルムによって SMON が起るといふ確実な証拠があり、且つ、それが SMON の大多数であることの証明が重要である。

また一方、キノホルムを服用したものがすべて SMON を発症しないのはむしろ当然であって、これには個体側の条件や、投薬状況（量と期間など）がおそらく関係しているものと推定される。

キノホルムが広く使用されている外国で、SMON が果して少ないのか、もし実際に少ないとすれば如何なる理由によるかという問題は、今後の調査に俟って解決すべき重要な問題の1つである。

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) 末梢神経の生検像 臨床病理, 17: 439—447, 1969 塚越広, 東儀英夫
- 2) スモン—この挑戦的な「病気」の謎 スモンの広場, 1: 2—5, 1969 豊倉康夫
- 3) スモンの治療について スモンの広場, 1: 6—15, 1969 井形昭弘
- 4) 末梢神経生検 内科, 24: 335—342, 1969 塚越広, 東儀英夫
- 5) SMON の脊髄標本 Medicina, 6: 966, 1969 豊倉康夫
- 6) いわゆる SMON Medicina, 6: 986—992, 1969 塚越 広
- 7) いわゆる SMON をめぐって（座談会） Medicina, 6: 994—1003, 1969
島田宜浩, 豊倉康夫, 松山春郎, 甲野礼作
- 8) SMON—その現況 医海時報, No. 459, 1969(11.1) 塚越 広
- 9) 末梢神経生検 〈各臓器における適応・手技・観察方法・診断の進歩と限界〉 日本臨床
27: 2650—2658, 1969 塚越 広, 東儀英夫
- 10) 末梢神経生検 神経研究の進歩, 13: 535—551, 1969 塚越 広
- 11) SMON 患者にみられる緑毛舌について 医学のあゆみ, 72: 539—540, 1970
高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
- 12) SMON 患者糞便中の緑色物質（予報） 医学のあゆみ, 72: 637—638, 1970
井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫
- 13) SMON—その臨床病理学的研究 診療手帖, 28: 15—22, 1970 豊倉康夫, 塚越広, 井
形昭弘, 高須俊明
- 14) SMON 患者の緑色色素—緑色尿を呈した二症例 日本医事新報, 2421: 25—28, 1970

- 井形昭弘, 長谷部碩, 辻 照雄
- 15) 腹部手術後に発症したSMON の検討—キノホルム投与との関連 医学のあゆみ, 74 : 598—599, 1970 吉武泰男, 井形昭弘
 - 16) SMON 患者にみられる緑毛舌, 神経症状とキノホルムとの関連 日本医事新報, 2427 : 24—32, 1970 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
 - 17) 肝および腎にキノホルム沈着をみた 1 症例(予報) 医学のあゆみ, 75 : 491—492, 1970 井形昭弘, 藤原研司, 西忠博, 畠山正己
 - 18) ヨーロッパにおける SMON 様症例—キノホルム慢性中毒の症例報告 医学のあゆみ, 75 : 541—542, 1970 井形昭弘
 - 19) スモンの鑑別診断 The Clinic Times, No. 422, 1970 (12.21) 井形昭弘
 - 20) キノホルムによる神経系障害に関する研究—キノホルム静注家兎における末梢神経障害 医学のあゆみ, 75 : 309—310, 1970 井形昭弘, 豊倉康夫
 - 21) 戸田・藤地区の SMON とキノホルム (予報) 医学のあゆみ, 75 : 600—602, 1970 中江公裕, 井形昭弘
 - 22) SMON 患者の舌苔における緑色物質の分析 医学のあゆみ, 75 : 372—373, 1970 狐塚寛, 角田紀子, 井形昭弘, 高須俊明
 - 23) SMON の腹部症状の分析—キノホルム投与との関連について (予報) 医学のあゆみ, 75 : 707—708, 1970 井形昭弘, 豊倉康夫
 - 24) SMON とキノホルム (座談会) 医学のあゆみ, 76 : 1—11, 1971 山根至二, 井形昭弘, 中沢恒幸, 石川 哲
 - 25) SMON の緑色物質—キノホルムとの関連 Medicina, 8 : 10—11, 1971 井形昭弘, 長谷部碩, 辻照雄
 - 26) 中国の日本人収容所に多発した特異な神経症状 日本医事新報, 2439 : 15—19, 1971 井形昭弘, 常陸吉義
 - 27) SMON 発症とキノホルム投与状況との関連についての理論的考察 医学のあゆみ, 76 : 667—669, 1971 中江公裕, 井形昭弘
 - 28) 小児の SMON —キノホルム剤との関連— 医学のあゆみ, 76 : 727—728, 1971 井形昭弘, 豊倉康夫
 - 29) SMON とキノホルム 治療, 53 : 741—751, 1971 井形昭弘
 - 30) 腹部手術後に発症した SMOM の検討 治療, 53 : 839—846, 1971 吉武泰男, 井形昭弘

3. 学 会 発 表

- 1) An obscure neuromyelopathy occurring in Japan. A clinical and neuropathological study 9th International Congress of Neurology 昭和44年9月26日 (Excerpta Medica, International Congress Series No. 193, p. 290) Toyokura, Y., Tsukagoshi, H., and Igata, A.
- 2) SMON 患者にみられる緑毛舌 第32回日本神経学会関東地方会 昭和45年2月7日 (臨床神経学 10: 519, 1970) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
- 3) SMON-神経病理学の立場から 第6回脳のシンポジウム 昭和45年2月22日 (神経研究の進歩, 掲載予定) 豊倉康夫
- 4) SMON にかんする臨床病理学的研究—末梢神経および自律神経の変化について 第67回日本内科学会総会 昭和45年4月2日 (日本内科学会誌, 59: 810, 1970) 豊倉康夫, 塚越広, 井形昭弘, 高須俊明, 東儀英夫
- 5) 特別報告 いわゆる SMON の調査研究の現況—特に臨床について 第44回日本伝染病学会総会 昭和45年4月3日 豊倉康夫
- 6) シンポジウム 腹部症状を伴う Myelo-neuropathy: (4) 臨床症状—特に神経症状について 第11回日本神経学会総会 昭和45年4月8日 豊倉康夫, 塚越広, 井形昭弘, 高須俊明
- 7) シンポジウム SMON: 臨床と神経病理 第18回日本ウイルス学会 昭和45年9月3日 豊倉康夫
- 8) SMON 患者にみられる緑毛舌 (続報) 第34回日本神経学会関東地方会 昭和45年9月5日 (臨床神経学, 11: 126, 1971) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
- 9) シンポジウム 「SMON の筋電図」: (1) SMON の病型と筋電図との関係 第23回日本筋電図学会総会 昭和45年11月24日 (総会抄録集 第44頁) 中西孝雄, 滝田杏児
- 10) シンポジウム 「SMON」: SMON とキノホルム—臨床的立場から 第10回医化学シンポジウム総会 昭和45年12月4日 (医化学シンポジウム第10集) 井形昭弘, 豊倉康夫
- 11) 当院 (関東中央病院) における SMON 症例について 第217回日本内科学会関東地方会 昭和45年12月12日 (日本内科学会誌, 掲載予定) 平林久繁, 野村益世, 加藤晴雄, 井形昭弘
- 12) SMON 研究の進歩と現況 第8回臨床化学分析研究会 昭和46年1月15日 豊倉康夫, 井形昭弘
- 13) SMON とキノホルムとの関係 第36回日本神経学会関東地方会 昭和46年2月27日 (臨床神経学, 掲載予定) 豊倉康夫, 塚越 広, 井形昭弘, 高須俊明

4. 班会議研究発表

- 1) SMON の末梢神経生検所見 昭和44年10月11日 塚越広, 豊倉康夫
- 2) SMON 患者にみられる緑毛舌 昭和45年2月14日 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
- 3) 戸田・蕨地区 SMON のその後 昭和45年2月14日 井形昭弘, 豊倉康夫
- 4) SMON 患者における緑色物質, シアン・ロダンの測定および寒冷凝集反応に関する研究 昭和45年6月29日 豊倉康夫, 井形昭弘, 高須俊明
 - ① 著明な緑色尿を呈した SMON の2症例 (井形昭弘)
 - ② 便中緑色物質の化学的検索 (高須俊明)
 - ③ 血漿 thiocyanate の測定 (高須俊明)
 - ④ 血漿中のヒト O 型赤血球寒冷凝集素力価測定 (高須俊明)
- 5) 埼玉県戸田市・蕨市における SMON の疫学—キノホルム使用状況について 昭45年11月13日 山本俊一, 中江公裕 (東大疫学), 井形昭弘
- 6) SMON 患者にみられる緑毛舌 (続報) および神経症状とキノホルムの関連 昭和45年11月13日 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫
- 7) SMON の腹部症状の解析 昭和45年11月13日 井形昭弘, 豊倉康夫
- 8) SMON 患者の腸内細菌叢と服用薬剤 昭和45年11月13日 中谷林太郎 (公衆衛生院) ほか10名の1人 (井形昭弘)
- 9) サリドマイドによる末梢神経障害と SMON の類似点 (文献から) 昭和45年11月13日 豊倉康夫
- 10) SMON における末梢神経障害の病理組織学的研究—とくにキノホルムとの関連について— 昭和45年11月14日 塚越 広, 東儀英夫, 豊倉康夫
- 11) キノホルム投与家兎における末梢神経障害 ①実験方法と発現症状 (井形昭弘) ②病理組織学的所見 (豊倉康夫) 昭45年11月14日 井形昭弘, 豊倉康夫
- 12) SMON 患者における血漿ロダンの測定 (続報) 昭和45年11月14日 高須俊明, 豊倉康夫
- 13) SMON の病型と筋電図 昭和45年11月14日 中西孝雄, 滝田杏児, 豊倉康夫
- 14) 戸田・蕨地区における疫学的研究 (第2報) 昭46年3月1日 中江公裕, 山本俊一 (東大疫学), 井形昭弘 (東大神経内科), 小島哲雄 (戸田・蕨保健所)
- 15) SMON 発症とキノホルム投与状況との関連についての理論的考察 昭和46年3月1日 中江公裕 (東大疫学), 井形昭弘
- 16) SMON の再燃に関する臨床的検討 昭和46年3月1日 高須俊明, 豊倉康夫
- 17) 小児の SMON 昭和46年3月1日 井形昭弘, 豊倉康夫

- 18) SMON 患者の臓器および尿中に含まれるキノホルムについて 昭和46年3月2日 今成
登志男, 芳賀英彦, 深谷順子, 田村善蔵 (東大薬学), 井形昭弘, 豊倉康夫
- 19) SMON 患者のイソケトピン酸負荷試験 昭和46年3月2日 今成登志男, 田村善蔵
(東大薬学), 井形昭弘, 豊倉康夫
- 20) SMON 患者の肝および腎障害 昭和46年3月2日 井形昭弘, 杉田秀夫, 豊倉康夫
- 21) ^{131}I 標識キノホルムのマウス体内滞留および分布 昭和46年3月2日 高須俊明, 中西
孝雄, 豊倉康夫 (東大神経内科), 松岡理, 栗栖明 (放医研)
- 22) SMON 剖検例の細菌学的検査成績 昭和46年3月2日 中谷林太郎 (公衆衛生院)
ほか6名の1人 (井形昭弘)
- 23) SMON 患者の腸内細菌叢一遠隔検索成績とキノホルム服用 昭和46年3月2日 中谷
林太郎 (公衆衛生院) ほか5名の1人 (井形昭弘)

I - 17

班 員 早 瀬 正 二

共同研究者 岩 砂 和 雄 山 本 哲 男
棚 橋 芳 彦 名 和 誠

1. 研 究 概 要

I. SMON 治 療 法 の 検 討

SMON と診断した入院患者27名について, 治療法を5群に分けて比較した.

I 群: 副腎皮質ホルモン+補酵素型 Vitamin B₁₂

II 群: ATP, ニコチン酸 (椿氏法)

III 群: I + II

IV 群: 副腎皮質ホルモン+細胞賦活剤

V 群: 補酵素型 Vitamin B₁₂+Vitamin B₁

なお物理療法として, 電気肢槽浴, 超音波浴, 温浴, ハーバードタンクを行っている患者もい
る. IV群は全て, I, II群後の患者であった.

効果判定は、有効：知覚障害レベルの低下、筋力回復の認められるもの、やや有効：主として自覚的改善のあるもの、悪化：治療中に自他覚的症状が共に増悪したもの、

成績は表1～6の如くに示される。治療群による差は見られないようである。

知覚障害レベルに関しては、膝以下の場合に比較的良好である。発病から入院治療迄の期間に関しては、短期間の患者程良好である。

しかし発病後数年を経た例でも入院加療により症状改善を認める例も存在する。

表1 I 群：副腎皮質ホルモン＋補酵素型ビタミンB₁₂

年 令	性 別	治療開始迄の 期 間	治 療 期 間	発病よりの 観 察 期 間	治 療 開 始 時のレベル	物 療	有 効	やや 有効	不 変	悪 化	備 考
63	女	1日	6月	6月	臍			○			1年後再燃
29	女	4日	3月	2年4月	腰		○				
42	男	2月	1月	9月	臍				○		
63	女	2.5月	1月	5月	臍				○		
53	女	3.5月	4月	1年	膝			○			
59	女	5月	3月	9月	臍		○				腸出血にて死亡 再燃後の治療 治療後再燃
77	女	7月	3月	11月	臍		○				
64	女	8月	3月	1年6月	足					○	
45	女	9月	2.5月	2年	腰		○				

表2 II 群：ATP＋ニコチン酸（椿氏法）

年 令	性 別	治療開始迄の 期 間	治 療 期 間	発病よりの 観 察 期 間	治 療 開 始 時のレベル	物 療	有 効	やや 有効	不 変	悪 化	備 考
36	男	18日	2月	4月	膝		○				中止後悪化 2回目の治療 治療後再燃
64	女	1月	1.5月	6月	〃			○			
64	女	4月	2月	6月	〃				○		
63	女	4月	3月	7月	臍	+		○			治療後再燃
37	男	5月	2週	6月	膝		○				再燃後の使用
27	女	8月	2月	11月	腰	+		○			
68	男	8月	1.5月	1年 3月	臍				○		再燃後の使用 〃 〃
64	女	1年7月	3月	1年10月	膝	+	○				
45	女	2年	2週	2年	腰			○			
53	女	2年	5月	1年	膝		○				
29	女	3年	1月	3年1月	胸			○			

表3 III群：I + II

年 令	性 別	治療開始迄の 期 間	治 療 期 間	発病よりの 観 察 期 間	治 療 開 始 時のレベル	物 療	有 効	やや 有効	不 変	悪 化	備 考
66	男	1.5月	1.5月	3月	足		○				イノシン
42	"	2.5月	1月	3.5月	腰				○		
64	女	3月	1.5月	1年	"		○				中止後悪化
42	男	3.5月	2月	9月	臍			○			イノシン
"	"	5月	2週	6月	"			○		○	
"	"	6月	1月	7月	"						イノシン
70	女	1年9月	2月	2年1月	膝				○		イノシン軽快後悪化
51	男	11年	1月	11年3月	臍				○		

表4 IV群：副腎皮質ホルモン＋細胞賦活剤

年 令	性 別	治療開始迄の 期 間	治 療 期 間	発病よりの 観 察 期 間	治 療 開 始 時のレベル	物 療	有 効	やや 有効	不 変	悪 化	備 考
63	女	4月	2月	6月	臍					○	イノシン
42	男	7月	1月	9月	"			○			塩酸メクロフエノキセート
64	女	1年	"	1年1月	胸	+				○	"
29	女	3年	"	3年1月	臍			○			シチコリン

表5 V群：ビタミンB1及び補酵素型B₁₂

年 令	性 別	治療開始迄の 期 間	治 療 期 間	発病よりの 観 察 期 間	治 療 開 始 時のレベル	物 療	有 効	やや 有効	不 変	悪 化	備 考
44	男	4日	5月	5月	膝		○				
41	女	20日	2月	3月	臍		○				
38	男	"	2月	3月	腰		○				
58	女	2月	2月	4月	臍					○	
27	"	10月	1月	11月	膝	+				○	
55	男	1年2月	2月	1年4月	"	+		○			

表6 総 括

群	有 効	や や 有 効	不 変	悪 化	計
I	4	2	2	1	9
II	4	5	2	0	11
III	2	2	4	1	9
IV	0	2	0	2	4
V	3	1	0	2	6
計	13	12	8	6	39

II. SMON 患者における知覚障害レベルと筋電図学的所見との対比

SMON の本態，成因は徐々に解明されつつあるが，臨床像には相当の幅があり多彩な症状を示している．筋電図学的所見の検討に当たっても当然，病症の時期，程度，様相等を考慮する必要がある．私達は50例の SMON 患者につき400筋以上の検査を数度にわたって行い，筋電図学的所見の統計を行うとともに知覚障害レベル，病型，臨床経過との対比を試みた．

検索対照並びに方法

当科及び当科関連病院において我々が直接診察し，SMON と診断した患者のうち，50名につき EMG 検査を行った．その内わけは男子 (16～69才) 女子 (27～72才)，27名であった．

(図1) 被検筋は僧帽筋，上腕二頭筋，大腿四頭筋，前脛骨筋の左右計8筋で患者の知覚障害レベル，病型，臨床経過より EMG 所見との対比を試みた．使用電極は一心同心針電極を用い，増幅器は平和電子製を用い，被検筋につき3～4ヶ所を検索し，1ヶ所以上で分離可能な同一波型が確実に連続して得られた場合のみを各波型出現陽性と判定した．Complex NMU. V. は 20 msec 以上で5相性以上の波型を，High Amplitude NMU. V. は 5 mV 以上の振幅の波型を，Low Amplitude NMU. V. は $\frac{1}{3}$ mV. 以下の振幅の波型を，Reduced Interference V. は25%以上の NMU 減少をいずれも陽性とした．又，Fibrillation V. の判定には特に慎重を期し，被検筋に絶対安静を取らせるためにも，軽く対側筋を収縮させ，軽度の伸展位を取らせても消失しない場合のみを陽性と判定した．

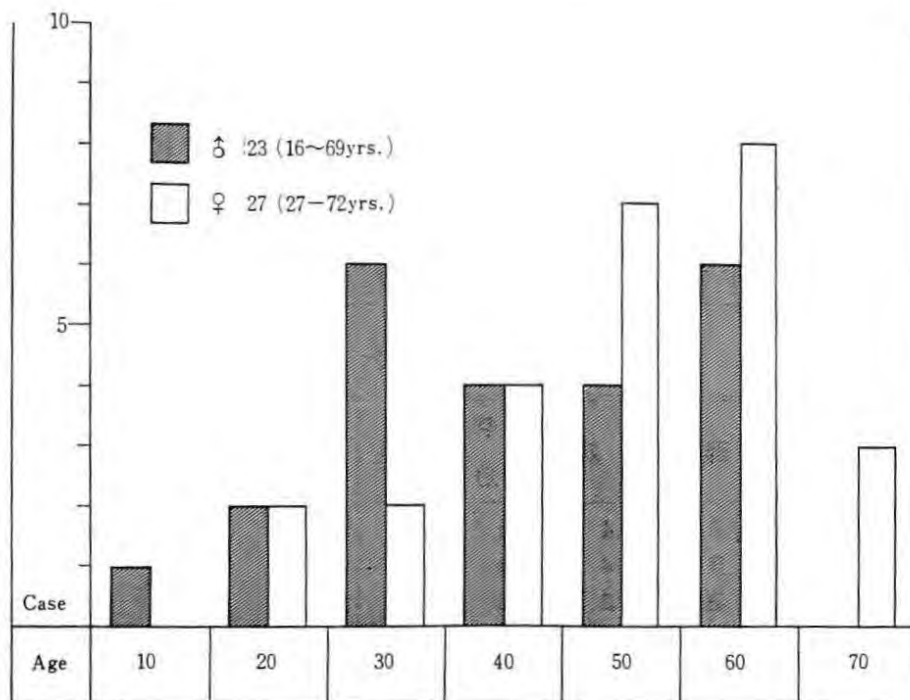


図1 Age Distribution of the Patients with "SMON"

検査結果

患者の68%に Complex NMU V., 48% に R.I.V., 12% に Grouping V., 8% に High Amp. NMUV., 4% に Fibrillation V., 2% に Fasciculation V. を認めた. その内わけは, 図2の様であるが, やはり下肢筋の大腿四頭筋, 前脛骨筋に各異常波型の出現は高いようである.

EMG \ Muscles	M. Trapezius	M. Biceps B.	M. Quad. Fem	M. Tibia. Ant.	50 Cases
Complex NMU	10.0 %	2.0 %	26.0 %	58.0 %	68.0 %
Reduced Inter. V.	4.0	12.0	44.0	42.0	48.0
Low V. NMU		4.0	6.0	8.0	10.0
High V. NMU		2.0		6.0	8.0
Fibrillation V.				4.0	4.0
Fasciculation V.				2.0	2.0
Grouping V.	8.0	4.0	2.0	4.0	12.0

図2 EMG-Findings of the Patients with "SMON"

自覚的又は他覚的に異常知覚, 知覚鈍麻, 並びに知覚過敏等を来した最上界を知覚障害レベルとして, そのレベルを臍以上, 臍高以下, 鼠径部以下, 膝関節部以下, 足関節部以下の5段階に分けて各筋に対する異常所見(Comp. NMU V., High Amp. NMU V., R. I. V., Fas. V.)の出現率を対比させた.(図3)知覚障害レベルが臍以上(この二症例はいずれもレベルの上界がTh5~7であった.)では上, 下肢にも高率(100%)に異常所見が出現した. 臍以下では上肢5.5%~27.7%, 下肢60.9%~77.6%, 鼠径部以下では上肢13.6%~18.2%, 下肢63.6%~72.7%, 膝関節以下では上肢0%~16.7%, 下肢16.7%, 下肢16.7%~66.7%, 足関節以下では上肢0%, 下肢50%であった. 以上の様に出現し, 知覚障害レベルが臍以上(Th5~7)では100%に, 臍以下の症例にも高率に, 又, 鼠径部以下の症例でも上肢に異常所見の出現が認められるのは注目されることである. 病型を末梢神経障害型(N), 脊髓障害型(M), 視神経障害型(O)に分けその組合せより N, N+M, N+M+O型に分類したが, N型よりもN+M, N+M+O型に異常所見が高率に見られた. その所見内容については特に変化はなく, Comp. NMU V. が R. I. V. よりも多い様であった.(図4). 2回以上筋電図検査を行った22例につき臨床経過より軽快例, 不変例, 悪化例と分類し, 各経過中に異常所見として特に出現率の高かった Comp. N

Upper Border of Sensory Disturb.	Case	M. Trapezius			M. Biceps. Br.			M. Quad. Fe			M. Tibia. Ant.		
Above Navel	2						100 %			100 %			100 %
Below Navel	18			27.7 %			5.5			60.9			77.6
Below Inguinal	12			13.6			18.2			63.6			72.7
Below Knee-J.	16						16.7			16.7			66.7
Below Ankle-J.	2									50.0			50.0
Total	50			16.0			16.0			58.0			74.0

図 3 EMG-Findings versus the upper Border of Sensory Disturbances

Type (Case)	EMG Finding	M. Trapezius				M. Biceps Bra.				M. Quad. Fem.				M. Tibia. Ant.			
		20	40	60	%	20	40	60	%	20	40	60	%	20	40	60	%
N (22)	Comp. NMU																
	Red. Inter. V.																
	Grouping V.																
	High V.																
	Low V.																
N+M (25)	Comp. NMU																
	Red. Inter. V.																
	Grouping V.																
	Low V.																
	Fibrillation V.																
	Fasciculation V.																
N+M+O (3)	Comp. V																
	Red. Inter. V.																
	Low V.																

図 4 The Incidence of EMG-Changes in 3 Types of the Disease

MUV. と R.I.V. に関して出現率の変化を調べた。Comp. NMU V. は軽快例では、+25%と軽快後に出現率の増加を示し、不変例では、+14%と増加し、悪化例では、かえって（症例の少いためか）-33.3%と減少していた。R.I. V. に関しては軽快例で、軽快後に -16.7%と減少し不変例、悪化例ではいずれも変化を示さなかった。（表 7）。又下肢の各筋別に異常波型、特に Comp. NMU V. と R.I. V. の出現率を見ると、大腿四頭筋、前脛骨筋における差異は少なく以下の様であった。すなわち Comp NMU V. はいずれも軽快例では25%と増加し、不変

例では+14%で筋別にはまったく同率であった。R.I.V. に関しては、軽快例では大腿四頭筋が-33.3%，前脛骨筋-8.3%と減少し，不変例ではいずれも-14.3%と同率であった。以上は特に両筋に関して大きな差異のないことも示している。（表8）

表7 Changes in the EMG Clinical Course of the Patients

Clinical Course	Case	Complex NMU Volt.		Reduced Inter. Volt.	
Improved	12	6→9	+25%	7→5	-16.7%
No Change	7	3→4	+14.3%	2→2	0%
Aggravated	3	1→0	-33.3%	3→3	30%

表8 The Course of EMG-Findings versus Clinical Course

Clinical Course	Musc.	M. Quad. Femo.		M. Tibia. Ant.	
	Case	Comp. NMU	Red. Inter. V.	Comp. NMU	Red. Inter. V.
Improved	12	2→5 +25%	6→4 -13.3%	4→7 +25%	6→5 -8.3%
No Change	7	1→2 +14.3%	2→1 -14.3%	2→3 +14.3%	2→1 -14.3%
Aggravated	3			1→0 -33.3%	3→3 0%

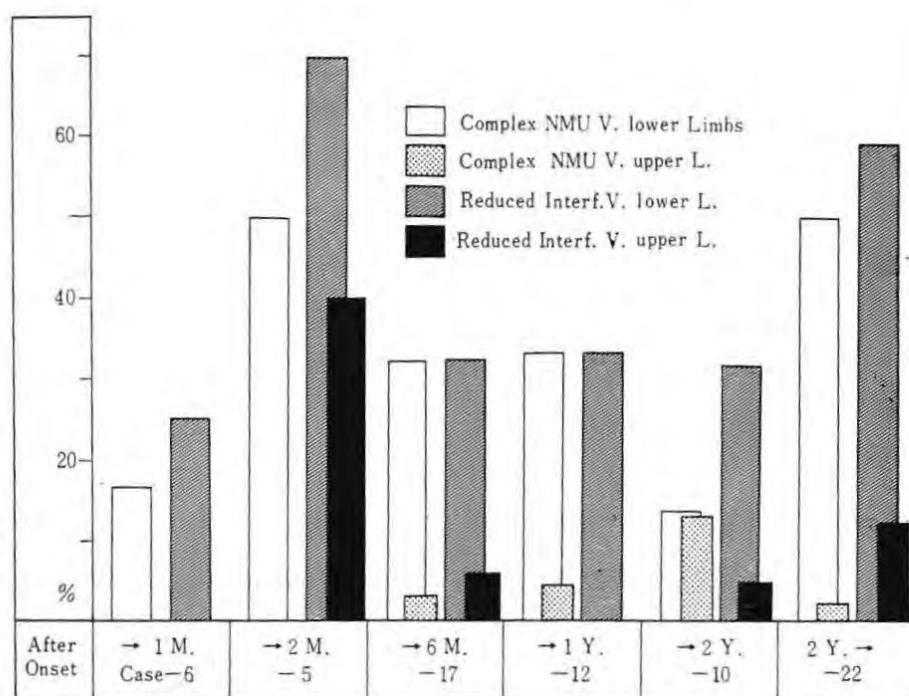


図5 Incidence of EMG-Findings versus the duration of Disease

SMON 発病より経時的に Complex NMU V. と Reduced Interference V. の出現率を調べてみると、特に下肢に関しては、2ヶ月 (Comp. NMU V. 50%, R.I.V. 60%) と2年以上 (Comp. NMU V. 50%, R.I.V. 60%) にピークが認められる。上肢に関しては、1ヶ月以内0%, 2ヶ月に R.I.V. 40% であり、3ヶ月以後では Comp. NMU V., R.I.V. はいずれも20%以内であった。(図5)

考 察

① SMON 患者50例の筋電図検査を行い、下位ノイロン障害を示すものと思われる Complex NMU V. が68%であり、R.I.V. は48%といずれも高率に出現した。又筋原性萎縮を示すと思われる Low A. NMU V. や前核障害を示す High A. NMU V. はいずれも10%以内であり、我々が特に慎重を期した脱神経電位を示す Fibrillation V. は諸家の報告に比して低く4%であったが、検査時期あるいは陽性基準に関するものと思われる。

② 知覚障害レベルの高いもの程異常所見の出現率は高く、又臨床的に症状の認められない部位にも異常所見が認められ、知覚レベルから推測される神経障害よりも広範囲な障害を示唆する。

③ 病型別に末梢神経障害型(N), 髄障害型(M), 視神経障害型(O), より N, N+M, N+M+O の3型に分類したが、病型分類からは内容的又数値的差位は特に見られなかった。

④ 臨床経過より軽快例、不変例、悪化例に分けて、Complex NMU V. と R.I.V. の出現率の変化を調べると軽快後 Complex NMU V. が多く出現するのは脱髄によるよりはむしろ神経再生によるものが多いと思われる。又 R.I.V. 出現率が軽快後減少するのは、神経再支配により筋力の回復を示すものと思われる。

⑤ 発病(自覚的あるいは他覚的に視神経学的異常を示した時点)より経時的に Comp. NMU V. と R.I.V. の出現率を調べてみると下肢に関しては1カ月以上、2カ月以内 (Comp. NMU V. 50%, R.I.V. 70%) と2年以上 (Comp. NMU V. 50%, R.I.V. 60%) の2つの時期に山があるように思われる。上肢に関しては、1カ月以内は出現は皆無で2ヶ月に入って、R.I.V. が40%と増加し、3ヶ月以後では Comp. NMU V. と R.I.V. は18%以内となっている。

このことは、2ヶ月以内に筋電図学的異常所見の出現が高いことを意味し、上肢における筋電図所見の出現は下肢よりも1ヶ月以上遅く、出現率も低いことを示している。又2ヶ月と2年以上の時期に、2峰性の高率な異常所見を見ることは軽快例は1年以内に改善しており、慢性的経過を取る症例は1年以後も筋電図学的に多彩な所見が出現していることを示すものと思われる。

以上 SMON 患者50例、計400筋の筋電図検査を施行し、知覚障害レベル、病型および臨床経過等より筋電図所見との対比を試みた。

2. 原著・綜説・其他の記録

なし

3. 学 会 発 表

- 1) SMON 患者における知覚障害レベルと筋電図学的所見との対比 第23回日本筋電図学会総会, 昭和45年11月24日 早瀬正二, 岩砂和雄, 細川禎正, 山本哲男, 名和 誠, 棚橋芳彦

4. 班 会 議 研 究 発 表

- 1) 岐阜大学早瀬内科関連6病院によるSMON調査 昭和44年10月11日 早瀬正二, 岩砂和雄, 山本哲男, 名和誠, 棚橋芳彦
- 2) SMON 患者の筋電図検査と治療法の検討 昭和45年6月29日 早瀬正二, 岩砂和雄, 山本哲男
- 3) 症例よりみたキノホルム, 緑舌, 神経症状の関係 昭和45年11月14日 SMON 患者と筋電図 早瀬正二, 岩砂和雄, 山本哲男
- 4) キノホルム投与家兎の筋電図 昭和46年3月2日 早瀬正二, 岩砂和雄, 山本哲男

I - 18

班 員 平 木 潔

1. 研 究 概 要

I. SMON における免疫学的研究, 特に血清蛋白及び免疫グロブリンの変動について

SMON の発症機転, 病態像の解明を目的として, 血清蛋白像, 糖蛋白, リポ蛋白, 免疫グロブリン及び補体の変動を観察し特徴ある所見を得又, 治療面においても γ -グロブリンの投与を試みた.

まず血清蛋白像では入院時における沪紙電気泳動法による血清蛋白濃度を略々同年令範囲のそれと比較したが総蛋白量はほとんど変化せずアルブミンの減少及びグロブリンの増加即ち

α_1 -, α_2 -, β -及び γ -グロブリンの各分画の軽度増加が認められ、従って A/G 比は低下した。

免疫グロブリンの変動については一元平板免疫拡散法による immunoplate を使用したが、平均年齢41.5才（28～56才）の健康人男女の免疫グロブリン量は IgG $1,395 \pm 110$, IgA 302 ± 25 , IgM 73 ± 26 mg/dl であり、患者血清については IgG は初発期、再燃期の17例中7例は低下したが、平均値は略々正常域にあり、慢性期には低下例が多く平均値も軽度減少した。IgA 量は初発期の14例では増加例及び減少例があり一定でなく慢性期には12例中3例は正常範囲内にあるが、平均値は低下した。IgM 量については初発期及び再燃期の17例中正常範囲の上限を示した4例を除いては上昇し、特に初発期群では健康人平均に比べ平均約4.0倍と増加、その内の1例は7.8倍に達した。これに対し慢性期には12例中7例は正常域又はそれ以下にあり平均1.7倍と初発期及び再燃期に比べ減少した。

次にわれわれは本症に γ -グロブリンを投与し臨床症状の軽快を認めた者もあるが、同一症例で投与開始前、投与中、終了後3～7日以内の免疫グロブリン量の変化は γ -グロブリン単独では IgG はやや減少するようであり、IgA は増加の傾向にあるが IgM では一定の傾向が認められなかった。 γ -グロブリンとステロイド剤との併用では IgA は一定しないが IgG, IgM 共に減少した。

その他 α_2 -マクログロブリンを除く糖蛋白の増加が認められ、リポ蛋白比は低下 β リポ蛋白量は軽度増加した。又補体量は減少し何等かの免疫学的反応が惹起された事が推定される。

II. SMON 患者の血清および脳脊髄ビタミン B₁₂ 値について

SMON 患者の血清ビタミン B₁₂ 値を *Lactobacillus leichinanii* を用いる microbioassay により測定した。先ずビタミン B₁₂ 製剤未投与の10例の患者については血清ビタミン B₁₂ 値は $125 \sim 825 \mu\text{g/ml}$, 平均 $550 \mu\text{g/ml}$ で低値のものはみられなかった。脳脊髄液中の B₁₂ 値は正常値 $0 \sim 30 \mu\text{g/ml}$ とされるが、測定した4例は全例この範囲に入っていた。次にビタミン B₁₂ 製剤の投与を受けていた23例の血清ビタミン B₁₂ 値は2例の経口的投与を受けていたものを除いて21例で $2,000 \mu\text{g/ml}$ 以上の高値をとり、 $10,000 \mu\text{g/ml}$ をこえているものも8例にみられた。一方これら B₁₂ 投与群の脳脊髄液中の B₁₂ 値は9例で測定した結果2例で $3,000$, $5,200 \mu\text{g/ml}$ の高値がみられ、6例が $30 \sim 150 \mu\text{g/ml}$ と中等度に増加し、正常範囲のものは1例のみであった。

III. SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究

SMON の病因および病態生理解明の一助にすべく、SMON 患者末梢白血球より永久株細胞を樹立し、種々検索を行った。培養法の詳細は省略するが、末梢血 10 ml より分離した白血球を培養に用いた。

これまで当科入院中の9名のSMON患者より末梢血培養を試み、その中3名において細胞樹立に成功しており、現在培養5～10カ月を経過している。これら3名の患者はいずれも女性で、神経症状発現後1カ月より1カ年後に培養を行ったことになる。この中1名については異なる時期に2回培養を試み、2回ともほぼ同じ潜伏期の後に株化することに成功した。培養に成功した3名の患者の培養開始時の末梢白血球数は全て正常範囲にあり、白血球分類は2名では正常であり、1名では好中球が96%で、リンパ球は僅かに4%と少なかった。なお対象として7名の健康人の末梢血培養を行ったが、いまだ成功していない。

培養開始後 macrophage 様細胞の時期を経て、1～2カ月後に浮遊状態で増殖する細胞が次第に増加してきた。これらの細胞の多くはリンパ芽球に類似するが、中には成熟リンパ球への分化傾向の著明な系もある。

染色体分析ではいずれの系も染色体数46本の細胞が80%以上を占め、正2倍体細胞と考えられる。

超薄切片による電顕的観察では核内に nuclear body を有し、胞体空胞内にしばしば直径約65m μ の粒子を認め、細胞外にマイコプラズマを認める。nuclear body は直径330～880m μ で、その周囲に明庭があり、恐らく核クロマチンが凝集して生じたものと思われる。胞体空胞内の粒子は二重膜と電子密度の低い中央部より形成されている如くである。細胞外のマイコプラズマは明瞭な限界膜を有し、内部はリボゾーム様の顆粒で満たされている。マイコプラズマの大きさは数百ミリミクロンより1 μ 以上におよぶものもある。

今回の成績で注目すべき点はSMON患者末梢白血球が9例中3例という比較的高率に培養株化されたことであり、このことは本症におけるツベルクリン反応陰性例の多いこと、PHAによるリンパ球のblastogenesisの低下等と相まって、本症の免疫異常を反映するものではないかと思われる。

次に染色体分析で異常を認めなかったことは楠井らのPHA添加短期培養法による染色体分析の成績と一致しており、一応本症は染色体異常を伴わないと結論してよいであろう。

最後に電顕上認められた nuclear body と胞体空胞内の粒子の意義については不明であるが、興味ある構造物であり、今後経時的観察を行なう必要がある。又胞体外のマイコプラズマについてはもちろん本症の病因との関連において一応考慮されなければならないが、単に培養細胞のcontaminantである可能性も否定出来ないであろう。

IV. SMON における実験的緑舌に関する研究

SMON患者にしばしば認められる緑舌、緑尿、緑便は田村らによりキノホルムの鉄錯化合物によることが証明され、これを契機にして椿らはキノホルムをSMONの原因とみなし得る臨床統計的成績を発表した。私達は緑舌が如何なる機序により生ずるかを明らかにすべくキ

ノホルム剤を直接舌表面に接触させる実験の過程で、キノホルム剤としてエンテロビオホルム、エマホルムと共にかなりひんぱんに用いられていた強力メキサホルムの一成分であるエントベックスもまた緑舌を作り得ることを見出した。

実験対象は当科入院中の SMON 患者 9 名（男 4 名，女 5 名）と対照として当科の健康医師および技術員 17 名（男 15 名，女 2 名）である。使用薬剤は 3 種類のキノホルム剤すなわちエンテロビオホルム錠（キノホルム 250 mg 含有），エマホルム錠（キノホルム 100 mg 含有），強力メキサホルム錠（キノホルム 200 mg，エントベックス 20 mg 含有）で，これら薬剤を 1 錠ずつ口内で噛み砕かしめ，数分後に水道水でうがい洗浄させ，緑色の出現程度を判定した。

SMON 患者ではエンテロビオホルム錠，エマホルム錠により全く緑舌はみられないのに対し，強力メキサホルム錠によって程度の差はあれ全例に緑舌が出現した。一方健康人における緑舌実験も SMON 患者の場合とほぼ同様の成績で，エンテロビオホルム錠，エマホルム錠では着色しないのに対し，強力メキサホルム錠より緑舌がみられ，その程度も SMON 患者のそれと特に異なるところはなかった。このことより実験的緑舌にはキノホルムよりむしろエントベックスの関与が当然推測されたので，前回強力メキサホルム錠により軽度の緑舌を認めた 4 名の健康人に再びエントベックスのみを舌表面に接触させたところ，緑色調の増強がみられた。両グループを通じて緑舌の程度は肉眼的に認められる舌苔の多寡とやや平行するようには思われた。なおエントベックスにより生じた緑舌は薄い塩酸溶液を舌表面にかけることにより直ちに消褪した。

強い緑舌を呈した健康人の唾液を試験管にとり，その中にエントベックスを加えたところ，淡緑色より次第に緑色へと色調を増し，沈渣は濃緑色を呈した。濾紙で濾過した唾液についても同様の実験を行ったが，濾過しない唾液に比べて，淡緑色にとどまった。生じた緑色沈渣を鏡検すると緑色に染まった扁平上皮細胞と白血球（恐らく好中球）が多数認められた。

エントベックスのキノン核に水素イオンがつくと両者の構造式は極めて類似したものとなり，エントベックスもキノホルム同様重金属と醋化合物を形成することが推測された。そこでエントベックスおよびキノホルムを適当な溶媒に溶かし，塩化第 1 銅溶液，硫酸銅溶液，硫酸第 1 鉄溶液，塩化第 2 鉄溶液にそれぞれ加えたところ，表 1 に示す如き色調が出現した。これ

表 1 エントベックスおよびキノホルムの重金属との試験管内反応

MEDICAMENT	SOLVENT	Cu ⁺	Cu ⁺⁺	Fe ⁺⁺	Fe ⁺⁺⁺
ENTOBEX	METHANOL	dark brown	no color	dark green	dark yellow
CHINOFORM	ACETONE	yellow	yellow	light green	dark green
ENTOBEX	WATER	blue	no color	green	yellow
CHINOFORM	WATER	blue	no color	no color	light green

らの組合せの中でキノホルムと Fe^{2+} との反応による緑色は既に田村らにより指摘されているところであるが、エントベックスと Fe^{2+} との反応による緑色はその色調ならびに稀塩酸に対する態度において in vivo での成績と全く一致した。

以上の実験成績より明らかになったことは 1) SMON 患者の緑舌のあるものは、特にその患者がキノホルムとエントベックスの合剤の投与を受けている場合にはエントベックスと舌表面との直接接触による緑舌である可能性がある。このことが報告者により緑舌の頻度が異なる理由の一つであるかも知れない。2) エントベックスによる緑色物質の本態はエントベックスと Fe^{2+} との錯化合物であることが推定される。3) この反応には舌表面の細胞成分すなわち上皮細胞、白血球、微生物などの関与する面が大きい。4) エントベックスが単独でまたはキノホルムと共に neurotoxic に作用する可能性が疑われたが、これまでの私達の動物実験では陽性の成績を得ていない。

V. SMON 患者血清有機塩素剤の測定

有機塩素系農薬による中毒症状は中枢神経の刺激および興奮状態であり、急性中毒のみならず慢性中毒を起すことが知られている。しかし中毒の発生機転についてはいまだ明らかでない。これらの有機塩素剤は人体内へ入ると主に脂肪組織に残留蓄積する。本邦においても最近有機塩素剤による日常食品の汚染がかなり進んでおり、人体への残留蓄積による慢性中毒等の危険性などが問題となっている。そこでいまだにはっきりした原因の明らかでなく神経症状を呈する SMON におけるこれらの有機塩素剤について簡単に入手出来る血清中の残留農薬を測定し検討したので報告する。

本検査は昭和45年6月より10月にかけて行った。検査対象には SMON 患者12名、健康人5名を選び空腹時に採血した血清 2 ml を資料とした。血清 2 ml は Dale らの方法に従い n-Hexane で抽出し、10% DC-200+15% QF-1, 1.5% OV-17, 1.5% SE-30 のカラムを使用しガスクロマトグラフィーにより同定定量した。検出し得たのは α -BHC, β -BHC, γ -BHC, p,p'-DDT, DDT の代謝産物である p,p'-DDE, Dieldrin が主なものである。Dieldrin は全員には検出できず、しかも痕跡程度のものが多かった。これらの測定結果を健康人表2, SMON 表3に示す。その ppm の値は個人差が大きいが、いずれにしてもこのために中毒症状が出現するとは考えられない微量である。健康人、SMON 患者とも β -BHC 濃度が他の農薬濃度より大きいことがみられる。しかも β -BHC は総 BHC 量の約90%以上を占めている。又健康人と SMON 患者の各農薬の平均値を比較すると表の如くいずれも大差ない。

以上の如く有機塩素系農薬につき健康人と SMON 患者の血清濃度を測定し、両者の間に有意な差を認めなかった。従ってこれら農薬と本症とは特に関係ないものと思われる。

表2 健康人の血清中有機塩素剤農薬

(ppm)

被検者	年 令	性	α -BHC	β -BHC	γ -BHC	Dieldrin	p,p'-DDE	p,p'-DDT
1	32	男	0.0008	0.0235	0.0013		0.0102	0.0057
2	21	女	0.0020	0.0180	0.0015	0.0010	0.0122	0.0087
3	23	女	0.0011	0.0125	0.0010	0.0010	0.0042	0.0045
4	25	女	0.0020	0.0180	0.0015	0.0011	0.0130	0.0197
5	38	女	0.0015	0.0390	0.0011	0.0012	0.0050	0.0065
平 均 値			0.0014	0.0222	0.0012	0.0008	0.0089	0.0090

表3 SMON 患者の血清中有機塩素剤農薬

(ppm)

症 例	年 令	性	α -BHC	β -BHC	γ -BHC	Dieldrin	p,p'-DDE	p,p'-DDT
1	21	女	0.0020	0.0275	0.0015	0.0014	0.0068	0.0098
2	45	女	0.0008	0.0175	0.0011	0.0014	0.0062	0.0055
3	25	女	0.0016	0.0265	0.0010	0.0013	0.0080	0.0067
4	65	女	0.0011	0.0300	0.0011	0.0010	0.0050	0.0057
5	58	男	0.0045	0.0360	0.0016		0.0140	0.0087
6	44	女	0.0016	0.0455	0.0010	0.0013	0.0182	0.0085
7	14	男	0.0022	0.0230	0.0016	0.0008	0.0097	0.0065
8	56	女	0.0016	0.0135	0.0013	0.0011	0.0100	0.0132
9	42	男	0.0024	0.0485	0.0019	0.0018	0.0072	0.0192
10	58	女	0.0009	0.0305	0.0006	0.0008	0.0142	0.0045
11	62	女	0.0004	0.0145	0.0005		0.0057	0.0040
12	57	女	0.0006	0.0112	0.0005		0.0172	0.0050
平 均 値			0.0016	0.0270	0.0011	0.0009	0.0081	0.0101

VI. SMON 患者におけるキノホルム服用状況

私達の内科に入院した SMON 患者43名について神経症状発現までのキノホルム服用の有無を出来る限り詳細に調査した結果、確実に服用していない者は全くなく、それに対し服用している者が33名で、その他不明6名、不確実4名である。これら患者の神経症状発現までのキノホルム服用期間は僅か3日(3.2g)という短い例もあるが、大多数は10~80日間服用している。神経症状発現前後を通じてのキノホルム総服用量は最低15gより最高200g以上に達しており、その投与総日数は約1週間より1年以上に及んでいる。SMONの神経症状を軽症、中等症に分類し、キノホルム総服用量と重症度との関係をみると、必ずしも明らかな関係は認め難いが、眼症状を有する者6名は全例キノホルム41g以上の服用者である。これをキノホルム投与総日数と重症度との関係でみるとかなりはっきりした正の相関がみられ、軽症はキノホルム投与日数2カ月以内の者が多く、中等症は1~6カ月の服用例が多く、重症は6カ月以上の服用例に多い。更に眼症状を呈した6名は全例1カ月以上の服用例である点注目に値する。

以上の結果はキノホルムが SMON の有力な病因である可能性を強く示唆しているとはいえず、dorse-response は必ずしも明らかでない。又キノホルムの長期服用者で何んら SMON の神経症状を有しない患者がかなり多数確かに存在する点、個体のキノホルムの吸収、排泄、感受性には大きな差異があることを推定せしめると共に何かその他の要因の関与も否定出来ないと思われる。いずれにせよ厚生省がキノホルムの使用を中止した昨年10月以降岡山下において SMON の新患をほとんどみていないらしい点はキノホルム説にとって確かに有利であるといえよう。

私達は現段階においてキノホルムの服用による SMON の発症を次の如く想定している。すなわち SMON 患者の初期腹部症状は恐らく特別な疾患によるのではなく、ウイルスか細菌あるいはその他の原因による非特異的な胃腸疾患であり（このような患者は当然夏期に多い）、この場合キノホルムが投与されると腹部症状は数日で軽快し、中には便秘に傾く者もあるであろう。それにもかかわらず日本人の薬好きと、わが国の医療制度の欠陥からキノホルムが必要以上にひき続き投与される可能性から便秘に傾いている場合にはキノホルムの吸性が一層促進され、やがてキノホルム自身の中毒症状としての腹痛や下痢が現われて来るのではなかろうか。それとは知らず医師は元の胃腸疾患が悪化したと考え、益々キノホルムを投与することになり、キノホルムと腹部症状の悪循環が形成され、ついには SMON の神経症状が完成される可能性もあるであろう。

2. 原著・綜説・その他の記録

- 1) Eosinophilie を伴った腹部症状を伴う脳脊髄炎症（所謂 SMON）の1例 診断と治療, 57:109, 1969 福井秀明, 藤井靖久, 難波昌弘, 喜多島康一, 岩崎一郎
- 2) 岡山県で発生した腹部症状を伴う非特異性脳脊髄炎症（SMON）の疫学—SMON の疫学的研究 第I報— 日本公衆衛生学会雑誌, 16:687, 1969 緒方正名, 目黒忠道, 岩崎一郎, 簡野正一郎, 岡崎時夫
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血中脂質の検討 診断と治療, 57:108, 1969 水川士郎, 藤井靖久, 難波昌弘, 木畑正義
- 4) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血清蛋白および免疫 globulin の変化 医学のあゆみ, 71:688, 1969 瀬崎達雄, 水川市郎, 田中茂人, 入野昭三, 岩崎一郎, 平木 潔
- 5) 岡山地方におけるいわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）の疫学的ならびに臨床的観察 内科, 24:1139, 1969 平木 潔, 岩崎一郎, 内多嘉具, 三好勇夫, 難波昌弘, 瀬崎達雄, 田口博国

- 6) 症例より見た SMON の臨床像と病型分類—白血病との合併例を含めて—内科, 25 : 491, 1970 三好勇夫, 内多嘉具, 平木 潔
- 7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について 生物物理化学, 14 : 354, 1970 瀬崎達雄, 田中茂人, 入野昭三, 岩崎一郎, 平木 潔
- 8) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の治療成績と再燃について 総合臨牀, 19 : 1047, 1970 平木 潔, 太田善介, 高橋建次
- 9) いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症の免疫学的検討 診断と治療, 58 : 115, 1970 難波昌弘, 藤井靖久, 田中茂人, 篠井 格, 内多嘉具, 瀬崎達雄, 岩崎一郎
- 10) SMON に対するズフェジランの使用経験 薬物療法, 3 : 35, 1970 難波昌弘, 三好勇夫, 岩崎一郎
- 11) SMON における抗核抗体 医学のあゆみ, 73 : 601, 1970 有森 茂, 大西武生, 姫井 成, 岩崎一郎
- 12) SMON 患者末梢白血球の培養株細胞に見出されたマイコプラズマとウイルス様粒子 医学のあゆみ, 75 : 311, 1970 三好勇夫, 坪田輝彦, 長谷川晴巳, 平木 潔
- 13) スモン 保健, 209 : 3, 1971 平木 潔

3. 学 会 発 表

- 1) いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症の免疫学的検討 第6回日本神経学会中国・四国地方会, 昭和44年7月 難波昌弘, 藤井靖久, 篠井格, 瀬崎達雄, 岩崎一郎, 平木 潔
- 2) 岡山地方におけるいわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) の疫学的ならびに臨床的観察 第6回日本神経学会中国・四国地方会, 昭和44年7月 内多嘉具, 難波昌弘, 岩崎一郎, 平木 潔
- 3) 諸種神経疾患の脳脊髄液中のビタミン B₁₂, 葉酸の定量 第6回日本神経学会中国・四国地方会, 昭和44年7月 田口博国, 原 功一, 難波昌弘, 真田 浩, 岩崎 一郎
- 4) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について 第20回電気泳動学会, 昭和44年10月 瀬崎達雄, 田中茂人, 入野昭三, 平木 潔
- 5) SMON 患者リンパ球ならびに筋生検材料の検討 第24回日本内科学会中国・四国地方会, 昭和44年10月 有森 茂, 藤原 勝, 大西武生, 中田安成, 才野 進
- 6) SMON における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について 第24回日本内科学会中国・四国地方会, 昭和44年10月 瀬崎達雄, 篠井 格, 田中茂人, 入野昭三
- 7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 (SMON) における血中脂質の検討 第7回日本神経学会

中国・四国地方会，昭和44年12月 水川士郎，藤井靖久，三好勇夫，難波昌弘，木畑正義，岩崎一郎

- 8) 白血病に合併した SMON 例と白血病による脊髄障害の比較検討 第11回日本神経学会総会，昭和45年4月 三好勇夫，難波昌弘，尾崎幸成，喜多島康一，岩崎一郎
- 9) SMON 患者糞便より分離された CPE 因子について 第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月 坪田輝彦，三好勇夫，大西武生，有森 茂，岩崎一郎
- 10) SMON の脳波学的研究 第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月 藤井靖久，篠井 格，難波昌弘，木畑正義，三好勇夫，岩崎一郎
- 11) 腎不全に続発した SMON の2症例 第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月 難波昌弘，篠井 格，藤井靖久，谷崎勝朗，三好勇夫，岩崎一郎
- 12) SMON 患者末梢血培養により樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究 第1回中国・四国地方 SMON ブロック研究会議，昭和45年8月 平木 潔，三好勇夫
- 13) SMON 研究の現状（シンポジウム）追加発言 SMON における実験的緑舌に関する研究 第8回日本ウイルス学会，昭和45年9月 三好勇夫

4. スモン調査研究協議会班会議研究発表

- 1) SMON の特殊例—白血病に合併した SMON と3回の連続開腹術に続発した SMON— 昭和44年10月11日 三好勇夫，内多嘉具，岩崎一郎，平木 潔
- 2) SMON 患者の自律神経機能 昭和45年2月14日 平木 潔，三好勇夫
- 3) SMON における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について 昭和45年2月14日 平木潔，瀬崎達雄
- 4) SMON 患者糞便より分離したマイコプラズマの電顕像 昭和45年6月29日 平木 潔，三好勇夫
- 5) SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究 昭和45年11月13日 平木 潔，三好勇夫
- 6) 実験的緑舌に関する研究 昭和45年11月14日 平木 潔，三好勇夫，六車昌士
- 7) 中年女性に SMON が多い理由に関する考察 昭和46年3月1日 平木 潔，入野昭三，難波昌弘，三好勇夫
- 8) SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究（続報）昭和46年3月1日 平木 潔，三好勇夫
- 9) SMON 患者血清有機塩素剤の測定 昭和46年3月1日 平木 潔，岩崎一郎，三好勇夫，名和英明

1. 研 究 概 要

腹部症状を伴う脳脊髄炎症

—京都地区に於ける疫学，2・3 の臨床的問題および服用薬剤について—

I. 京都地区における疫学および臨床神経学的概要

京都地区における本症の特徴を把握するために，自験例のうち京都市内および府下の患者110例につき2，3の検討を加えた。

A. 疫学的事項

1) 年令・性別分布：男女比は38：72でほぼ1：2，年令は男性では20才代（21%），40才代（21%）にやや多い傾向，女性では20才代（19%），40才代（25%），50才代（19%）に多発の傾向がある。（図1）

2) 浸染度前進現象：昭和32年より2年毎の年令・性別発生状況をみるに，浸染度前進現象の傾向は特に認められない。

3) 季節別発生頻度：腹部症状の発症は夏期（6～8月）に最も多く，全体の46%を占め

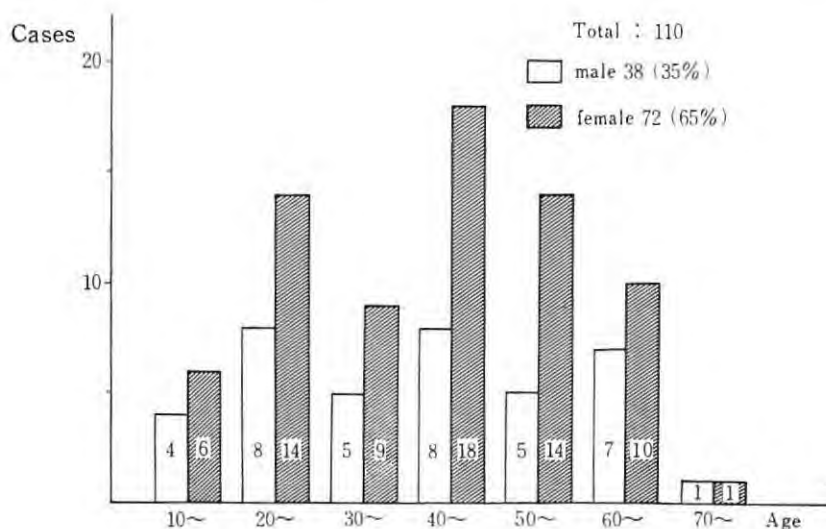


図1 Distribution of Age & Sex

る。神経症状の発症は腹部症状の時期より全体として凡そ1ヶ月あとにづれており、7～9月が全体の45%を占める。(図2)

4) 臨床病型と重症度の年度別推移：これには種々の要因が考えられるが、昭和38年頃までは、視神経炎、脳および脳神経症状の合併型が比較的多いのに比し、最近では末梢神経炎型の増加の傾向が見られる(表1)。表1中、Nは末梢神経炎型、MNは末梢神経+脊髄障害型、Oは視神経炎合併、Eは脳症状合併を意味し、重症度1は発症後ほぼ6ヶ月以内にはほぼ治癒するもの、3は1年以上経過するも起立さえ不可能で他人の介助を要するもの、2はその中間型である。

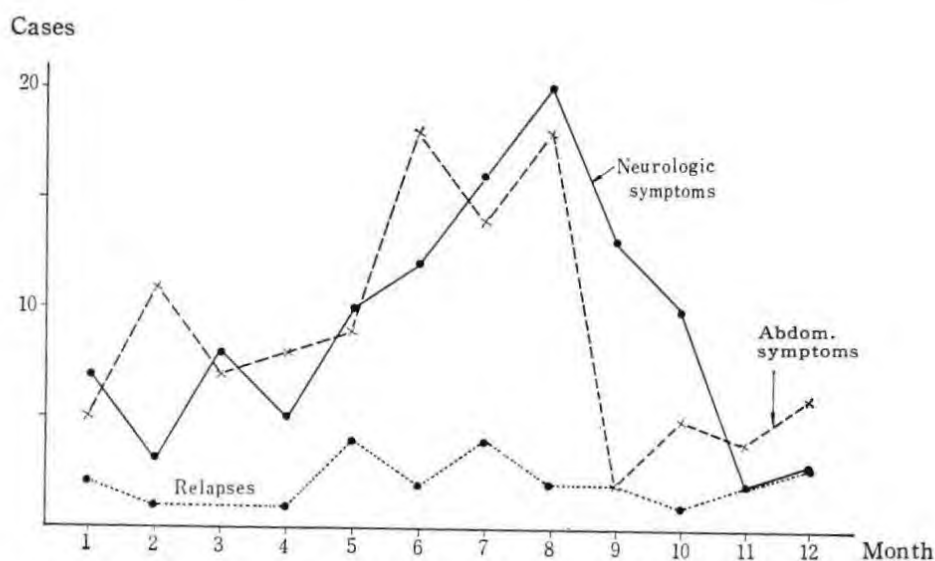


図2 Month-Distribution of Onsets of Abdominal & Neurologic Symptoms

表1 Clinical Features & Grades of Severity

Shōwa		32-34	35-36	37-38	39-40	41-42	43-44	Total
type	severity							
N	1 2			1	2 1	5	3 9	5 16
MN	1 2 3	1	2	2 8 3	1 12 1	1 11	8 18 2	12 52 6
MN+O	1 2 3		1	1 1				1 2
MN+O+E				4	1	2		7
Total		1	3	20	18	19	40	101

B. 神経症状発症に関与する因子および臨床神経学的所見の2, 3について

1) 腹部症状と神経症状の発症：腹部症状の内容別に神経症状発症の急性度をみると、下痢

を主とする群，腹痛便秘を主とする群は神経症状発症が主に急性亜急性であるのに対し，下痢便秘を交代するような *Dyskinesie* 群は，慢性発症が多い．また下痢群，腹痛便秘群では比較的早期に神経症状が発現するのに対し，*Dyskinesie* 群では可成り長期間腹部症状が持続したのちに神経症状が発症するものが多い．

2) 腱反射，異常反射の推移：膝蓋腱反射，Babinski, Rossolimo 反射についてみると，神経発症 7 日以内の発病初期に検しえた40例のうち，膝蓋腱反射の著明な亢進，上記異常反射のどれかを示すものは，14例 (35%) あり，発病初期から既に上位運動ニューロン障害像を示しているものが多いことは注目に値する．これら異常所見は神経症状発症 6～12ヶ月後には更に増加し (48.8%)，2 年以上経過すると最初の値 (36.8%) にほぼ近づいてゆく (表 2)．このように発病初期に既に高頻度の上位運動ニューロン障害の見られることは，本症の発症の根底に代謝障害性ないし欠乏性因子の関与を想起せしめるものである．

表 2 Patterns and Course of Reflexes

PTR	Babinski	Rossolimo	Initial stage	6-12 months	over 2 yrs.
↑ ~ ↑ ↑	+	+	1	7	1
↑ ~ ↑ ↑	+		6	4	2
↑ ~ ↑ ↑	—	+	2	2	0
↑ ↑	—	—	3	7	3
↑	—	—	12	13	6
normal	—	—	4	7	5
normal	+	—	1	0	0
↓ ~ —	—	—	10	1	1
↓ ~ —	+	+	0	0	1
↓ ~ —	+	—	1	0	0
Total			40	41	19
U.M.N.L. (PTR ↑ ↑, Bab. (+), Ross. (+))			35.0%	48.8%	36.8%

3) 直腸膀胱障害：発病初期には89例中24例 (27%) に障害が見られた．そのうち直腸障害のみのもの 4 例，膀胱障害のみ10例，両者の障害のもの10例であった．

4) 臨床検査成績：発病初期 (平均 6 日) に検しえた血清蛋白分屑では，合併症のない未治療群10例において総蛋白の軽度低下 (平均 6.9 g/dl)，アルブミン軽度減少 (平均 59.4%)， γ -グロブリン軽度上昇 (平均17.2%)，A/G 軽度低下 (平均1.30) の傾向がみられる．

5) 合併症：合併症の問題は本症の Pathogenesis にも重要な関係があると考えられる．合併症の全くないものは110例中83例・75%，残り27例・25%は基礎疾患の治療中に発病したものの，あるいは治療を要すると考えられる合併症を有しているものである．主な合併症としては本態性高血圧症 (8 例)，慢性腎炎 (4)，変形性脊椎症 (4)，肝炎 (4)，心不全 (3)，

胃切除後（3）などであった。これらの合併症は全く偶然に存在したとも考えられるが、症例によっては逆に本症発症の誘因として何らかの（或は重要な）役割を果していることは否定出来ない。

C. その他の疫学のおよび臨床的特徴

京都地区にあっては概ね散発的発生で、epidemic な発生は少い。しかし局所的には同一病院で他疾患で入院中の患者が比較的短期間に相ついで発症した例を経験した。また最近、市内某地区で可成り濃厚な集団発生を経験し、現在環境調査、水質調査、臨床などについて調査中である。臨床上の二、三の特徴を述べると、①同一家族内の発生（4家族）。②同一家族内発生例で後発例に腹部症状のないものがあるが、神経症状は本症に典型的である。③その様な例には、特に強い Myalgia を前駆症とし、或は伴うものがある。因に、自験例に於て著明な Myalgia, Neuralgia, Lumbagoなどを伴うものは36%にみられ、本症の臨床像として重要な所見と考えられる。④これら集団発生例の中には末梢神経炎型の軽症のものがみられる。

本症の診断には腹部症状の前駆を前提とするが、集団発生例の中には（とくに同一家族内）、典型的な神経症状をもつにも拘らず腹部症状を欠くものがあり、また強い Myalgia を伴い或は単に末梢神経炎型のものが見られ、これらは本症の不全型と考えられる。

II. 視神経炎の合併と再発の問題について

1. 視神経炎の合併

“本症”における視力障害の合併の頻度は文献上は10~40%、多くは20%前後であるが、これらの視力障害の内容については必ずしも厳密ではない。以下自験例について、視神経炎の諸問題について検討を加えたい。

自験例で視力障害を訴えるものは、114例中27例、23.7%である。しかしこのうちの10例は、いずれも神経障害の経過中に視力障害を訴えたものではあるが、むしろ白内障・屈折異常の増悪、眼底出血などによるものであり、眼科的に視神経の異常は全く認められなかった。従って正確には残る17例に視神経障害を認めたことになり、視神経障害の合併率14.9%となる。これは我々の初期の報告（26%）に比べれば減少しているが、最近では比較的軽症の外来患者の増加のため合併率が減少したものと考えられる。

次にこれら17例の視神経炎の特徴を要約すれば次のごとくなるであろう（表3、4）。すなわち、1）眼症状は必ず神経障害よりあとに起り、視神経炎が先行する例は一例もない。2）視神経炎の発症様式には、脊髄症状に継続して発症する場合と、神経症状が一応安定したのち、その再発とともに発症する場合とがある。即ち過半数（54%）が脊髄炎発症後3ヶ月以内に視神経炎が起っている。又6ヶ月以上たって視神経炎の起っているものが4例あり、全例が脊髄症状の再発時に起っている。3）視力障害の発症は殆んど（93%）が急性または亜急性

表3 視神経炎を合併する SMON 病 (13例)
脊髄炎と視神経炎発症の時間的關係

両者の時間的關係		症 例 数
視 神 經 炎 → 脊 髄 炎		0
脊 髄 炎 ↓ 視 神 經 炎	0 ~ 3 週	2
	3 週 ~ 3 カ月	5
	3 ~ 6 カ月	1
	6 ~ 12 カ月	1
	12 カ月以上	3
脊髄炎, 視神経炎ほぼ同時		1

表4 視神経炎を合併する SMON 病 (14例)
視神経炎の発症状況及び眼科所見

1. 患 側: 片 側 性	0	4. 予 後: 完 全 治 癒	3
片側→再側	2	少 し 悪 い	4
両 側 同 時	12	可 成 り 悪 い	7
2. 急性度: 1 日 以 内	6	5. 眼 底: 初 期 変 化 な し	5
1 日 ~ 1 週 間	7	乳 頭 炎 症	4
1 週 ~ 2 カ 月	1	末 期 変 化 な し	4
		視 神 經 萎 縮	9
3. 最悪期: 少しかすむ	4	6. 視 野: 暗 点 な し	5
可成りかすむ	10	中心・傍中心暗点	7
全くみえず	0		

で一週間以内に病像の完成するものが多い。一部に慢性潜行性のものがある。4) すべて両側に冒され片側性のものはない。5) 視力障害の程度は最悪期には0.1以下が多いが、予後は比較的良好な経過をとり治癒傾向の強いものと予後の悪いものが相半ばしている。6) 中心暗点、副中心暗点などが約半数に見られる。7) 眼底では初期には乳頭の炎症所見を呈するものが半数にみられ、のちに乳頭の褪色、萎縮など視神経萎縮を残すことが多い。8) 視神経炎を伴わない群の視野については、その10例に於て、白色視野はほぼ正常であるのに対し、緑色視野は正常のその50%以下狭窄を示しているものが半数に認められたことは注目に値する。暗点は全例に全く認められなかった。

2. 再発の問題

“本症”がしばしば再発を起すことは、脱髓性疾患の可能性、ウイルス感染症に対する疑問など、“本症”の独立性、病因などに根本的な問題を提起している。我々はこれらの点について度々論じているが、自験例にもとづき以下要約を述べる。1) 経過を長期観察している71例中21例、29.6%に再発をみる。このうち視神経炎を合併している群は再発率12/18・66.7%で

合併しない群9/53・17.0%に比べて有意に高い。2) 視神経炎を合併する群で再発を来すものは約半数が2年以内に、また3年以上経過してから再発を来すものが1/3にみられる。また神経症状の再発時に一致して視神経炎を起すものが再発を起す群の1/3に見られた。3) 視神経炎を合併しない群が再発を来す場合、殆んどが2年以内に起り、それ以上経過してから再発を来すことは極めて少ない。4) 再発に直接関係する因子は腹部症状の再燃がもっとも多い。即ち21症例の28再発についてその誘因をしらべると、10再発は腹部症状の再燃に引きつづいて神経症状の再発を来しており、続いて過激な運動・発熱、感冒1で、他に誘因と思われるものもないものが10再発みられている。5) 再発はステロイドを中止あるいはごく少量に減量してから起ることが多いが、大量投与時にも起りうる。

III. 神経症状発症に及ぼす使用薬剤の検討

1. 腹部症状の時期に於ける使用薬剤について

(a) 薬剤の種類

“本症”の診断確実な自験例のうち、腹部症状発症時に服用した薬剤を、診療に従事した医師のカルテにもとづいて、検討することの出来た33例について頻度順に五位まで纏めれば、

1. キノホルム33例中30例：91%
2. フェスタール、ビフテノンなど総合消化酵素剤25例：81%
3. クロラムフェニコール、サルファ剤などの抗生物質19例：61%
4. ロートエキス、ブスコパンなど鎮痙剤15例：52%
5. ビオフェルミンなど乳酸菌製剤15例：52%

などでキノホルムは極めてよく使用されている。また神経症状発症前1ヶ月以内にのみ投薬された症例のみを取り上げるとキノホルムは29例となり、同様の選び方をした第2位の14例との差が大きい。

(b) キノホルムの使用期間、使用量

最も頻用されたキノホルムに就て、先ず使用期間を神経症状の重症度別に見ると、軽症13例平均使用期間32日、中等症12例、平均37.8日（最長期間使用例181日の影響大の為、上下限2例を除外した平均値は27日）、重症5例、平均26日で三者の間に大差は見られない。

次に、神経症状発症前のキノホルム服用状況をみると、神経発症前1ヶ月前より服用し始めたもの21例、3ヶ月前よりのもの4例、6ヶ月前よりのもの2例などで、このうち6ヶ月前からキノホルム服用の1例は中等症で162g服用、他の1例は重症で28gを半年間間歇的に服用したものである。

次に、神経症状発症前における腹部症状時期のキノホルムの内服総量を神経症状の重症度別にのべると、軽症13例平均使用量は29g、中等症12例平均35g（但し大量長期服用した上限

と、下限の2例を除くと26g)、重症5例30gで、三者に明らかな差は認め難い。

(c) 視力障害合併例とキノホルム使用状況

文献上キノホルム服用による視力障害の報告があるが、自験例9例では、先ず腹部症状の時期のキノホルム使用は不詳3例を除いては全く服用していないか或はごく少量(16.9g)である。また視力障害前の服用については4例では全く服用せず、他の5例は少量(12.5g)から大量(646.9g)まで服用している。

キノホルムの服用と視力障害出現とを密接に関係づけることは困難であるが、重症例では大量使用される傾向はあり、また視力障害も高度であるとはいえようが、逆なことも考えうるので即断は避けたい。

また視力障害例は再発を来することが多く、かつ重症例であることが当然考えられる。調査可能であった再発例7例について、キノホルムを再発前に服用したか否かについて述べれば、2例は全く服用しておらず、他の5例は26.3gから646.9gまで、期間は43日から2年5ヶ月まで服用している。然しながら、これも視力障害の場合と同様に再発の原因を直接キノホルムに求めることはなお注意が必要で、他の多くの因子をも併せ考えねばならない。

(d) 死亡例とキノホルム使用量

“本症”はこの病気そのもので死亡することはむしろ稀で、多くは合併症による死亡である。6例の死亡例のうち3例は経過中キノホルムを全く服用せず、他の3例は6.3gから552.5gまで服用している。ただ球麻痺の2例は“本症”による死亡と考えられ、キノホルムの使用量は多いが、これだけからの関連づけは困難である。

(e) 抗生物質投与群について

腹部症状の時期における抗生物質の使用頻度はキノホルムに比して少く、31例中19例61.3%である。これら薬剤のうちでは、クロラムフェニコール、サルファ剤の使用が多く、かつ神経症状発症前1ヶ月以内に使用されたものが多い。これら抗生物質使用例には全例キノホルムが使用されている。更にクロラムフェニコール使用例に於ては重症1、中等症6、軽症2、で母集団に比して重症、中等症例が多いことは腹部症状がそれだけ重症かつ遷延していることの表われとも考えられるが、今後検討を要することの一つと思われる。

(f) 多発地区における問題点

京都地区における2、3の多発地区のうち我々の関係したM地区では、同一医師の観察報告例である6例(確実3、疑い3)の“本症”患者のうち、神経症状発症前に全例がキノホルムを服用しており、同時に同医師より“本症”として診断された他の2例は我々によって“本症”とは診断することは出来なかったが、キノホルムは使用されていた。したがって今日まで集団発生として感染性因子が疑われたこのような事例も、再度投与薬剤の面からの再検討が必要であるが、すべてがキノホルムで説明可能とするにはなお問題が残ると考える。

2. Control group について

腹部症状を合併するその他の神経疾患でキノホルムがどのように使われているかを調べる必要があるが、しらべ得た自験例は僅か6例（脳血管障害、変形性脊椎症、ミエロパチー、多発性神経炎など）で、1例を除いてすべてキノホルムは使用されている。このことは極めて多くの問題を示唆しており、“本症”におけるキノホルムの意義を検討してゆくと同時に今後併せて調査しなければならない問題である。

3. 要 約

以上、自験例のいくつかのデーターからは、キノホルムが“本症”の原因であると考えるに十分な根拠があるとはいえない。また、上述のデーターは本剤が“本症”発症の促進因子となりうることを積極的に否定するものではないが、抗生物質併用例は重症の傾向があり、キノホルム大量使用例に球麻痺死亡例のあること、更に大量使用例に視力障害を伴う重症例のあることなどを考え併せれば症例（殊に大量使用例）によっては本剤の神経系に及ぼす影響は無視すべからざるものがあると考えられる。しかしながらこの促進因子という考え方を支持するにも種々の問題が残されており、今後更に検討を必要とすると考ええる。

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症—疫学および臨床・病理学的考察 最新医学, 24:2412-2423, 1969 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症, 主に京都地方における疫学, 臨床神経学的考察 第11回日本神経学会総会, 昭和45年4月7日(臨床神経学, 11:30, 1971) 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫, 右京成夫

4. 班会議研究発表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症, とくに視神経炎の合併について 昭和44年10月11日 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫
- 2) 再発の諸問題について 昭和45年2月14日 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症, 主に京都地区における疫学と臨床神経学的所見 昭和45年6月29日 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫, 右京成夫
- 4) スモン病の発症因子に関する2,3の検討—主に使用薬剤について 昭和45年11月13日 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫
- 5) 京都府下M地区, K地区における SMON の疫学および臨床的研究 昭和46年3月1日 右京成夫, 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久

1. 研 究 概 要

S M O N 発 症 と 化 学 物 質

昭和45年度に行なつた研究業績は、Ⅰ. 徳島県における SMON の実態、Ⅱ. SMON 患者の chionoform 服用調査、Ⅲ. Chionoform による実験的糖尿病の作製、Ⅳ. SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖、である。

Ⅰ. 徳島県における SMON の実態

徳島大学医学部第1内科 三好和夫、大野文俊、大音康郎、川井尚臣、中野益弘、高野尚之、白神嶧、山野利尚、第2内科 村上剛

徳島県における SMON 患者の発生、経過、現状、すなわち現時点（昭和45年10月）における実態を把握しようと試みた。資料は、1）昭和41年前川班（昭和41年度厚生省研究課題）の疫学調査（前川ら、1969）に際して当内科で集計整理した徳大両内科の症例と市内各病院の症例、2）徳島県のアンケート調査第1回（昭和44年10月）、3）第2回（昭和45年10月）同様県のアンケート調査による症例、4）今回（昭和45年10月）の徳島大両内科の集計例である。若干の県外在住者を含めて、重複例を整理した。

結果は SMON と SMON 疑例、約15年間で600余例（男200余、女約400）となるが、これらはその都度の診断調査票によつたもので、そのすべてが SMON 症例であるとはいひ難い。とくに従来は SMON を疑はせる症例を網羅することに重点の一つがおかれていることに留意する必要がある。もちろん、逆に、この調査に入っていない症例のあることも考えられる。

発生状況：神経症状の発現の時期を発生としてみると、発生は昭和30年頃よりはじまり、昭和38年、昭和41年～43年さらに44年にピークがみられるごとくである。月別では、7月～10月とくに7月に多い。

病型別推移：病型別に約10年間の推移をみると、昭和36～40年では MN 型が多いが、41年頃よりはむしろ軽症型の N 型が多くなっている。死亡例（死亡原因が SMON であったか否かについては今後の検討を要する）は県下病院で入院中のものは少なく、また剖検例も見られない。

地域別発生：SMON 患者は徳島市に最も多くみられるが、この地区は在住民の数が多い。現在とくに明らかな集団発生を思わせるものはない。ただし、すでに市内某病院からは一時院内発生が報告されている。

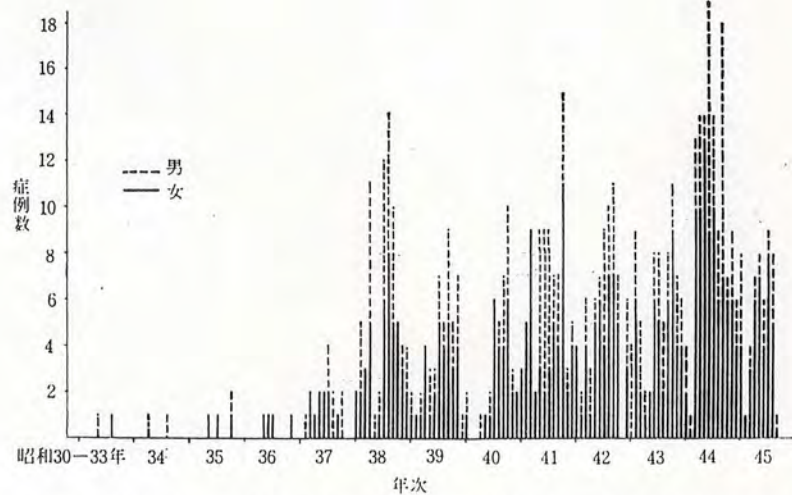


図1 SMON と SMON 疑症例，徳島県におけ月別，性別および年次別発生頻度（昭和30年～45年10月）

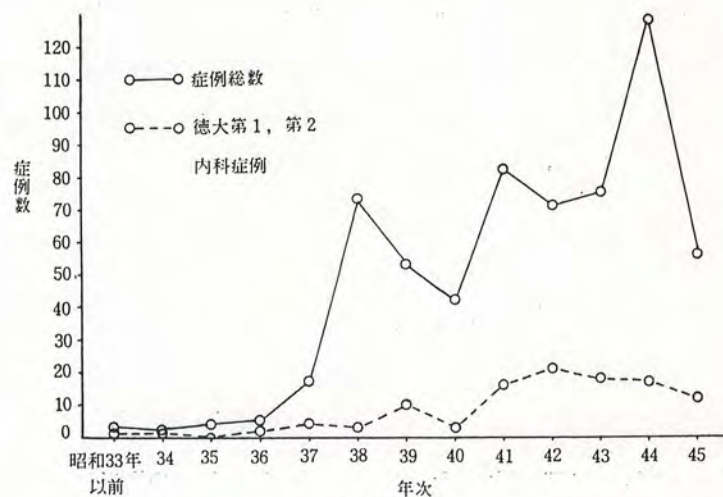


図2 徳島県における SMON と SMON 疑症例の年次推移

追跡調査：昭和45年9月徳大病院両内科約70例について追跡調査を行った。10年を経過しているものでは症状のかなりの程度の軽快，あるいは殆んど全治しているものも多いが，症状が残っているものもある。

むすび：以上の結果は，この時点でそのときの診断基準に従ってとらえたもので，今後の精査を必要とする。

文 献

三好和夫，大野文俊，大音康郎他5名（1970）徳島県における SMON の実態，厚生省スモン調査研究協議会報告書，昭和45年11月13日。

II. SMON 患者の chionoform 剤服用状況調査

徳大第 1 内科および第 2 内科

調査の対象症例と調査方法

1) 対象症例, 両内科所属医師が当大学病院ないし関連病院において診療したもの, 2) 診断指針 (当協議会) によって SMON と診断したもの, 3) 神経症状発症前の chionoform 服用状態を調査しえたものである. 方法は, 担当医に調査用紙 (スモン調査研究協議会のもの) を渡し病歴調査を行うとともに, 別に患者にアンケート調査を行ってえた回答を参考にした. とくに, chionoform 服用せずとの結果になった症例では, 既応の主治医を可能な限りしらべ電話連絡をとって調査した.

結 果

1) 約70例の対象症例の内, 30例の調査回収をえた. 2) 30例の内, 6例は chionoform 服用状況不詳, 24例の内神経症状発症前に服用しているもの22例, いらないもの2例であった. もちろんこの2例も服用を全く否定することはできない. 3). 服用症例の chionoform 剤は, 多く Enterovioform, Emaform, Mexaform で, 使用量は1日 1.0~2.0 g である. 4) 服用各症例のうち神経症状の発症前服用日数の明らかなものは, 1週間0, 2週間3, 3週間3, 4週間1, 50~60日4, 100日2, 1年1, 計14例である.

文 献

スモン調査研究協議会 (1970): スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績 (第1報).

III. Chionoform (iodochlorhydroxyquinoline) による実験的糖尿病

徳島大学医学部第一内科 三好和夫, 大音康郎, 中野益弘, 川井尚臣, 大島一洋, 八木田正聖, 武田喜久子, 松岡崇人, 西川敬二, 大野文俊.

SMON の病因に関し chionoform が大きな比重をしめてきている (豊倉ら, 1970. 吉岡ら 1970. 椿ら, 1970). われわれは chionoform に Zn を chelete する作用のあることおよび, その化学構造式が, 実験的糖尿病を作ること知られている oxine (8 hydroxyquinoline) (岡本, 1950, Kadota, 1950) に極めて類似していることから, chionoform もまた生体に特異的に糖尿病を起こすであろうことを推定し, これらを実験的に確かめた (三好ら, 1970 a,b).

動物と実験方法

実験動物には 2.0~3.4 kg の家兔を用い, これに chionoform を静注し, 状態を観察しながら, 尿糖, および血糖を追跡測定した. 実験中に死亡した動物については, 必要な臓器, 組織について組織学的検索を行なった.

使用した chionoform 剤は, Emaform (iodochlorhydroxyquinoline 90 % + carboxymethylcellulose) で, これを生理的食塩水または浄水に略 1.0% に混入し, 家兎に体重 1 kg 当たり 60~90 mg 静注した. 静注液は一部不溶物を含む懸濁液ないし乳濁液である.

実験成績

動物の状態経過. 家兎は, chionoform 静注後, 多くは直ちに不安様となり, 元気を失う. 水分や餌もあまりとらない. 定型的な場合には, 注射後はやければ 5~8 時間ころから, 強い低血糖痙攣発作を繰返し, これはその都度ブドウ糖の静注により直ちに回復したが, この状態が 20~30 時間後までつづいた. その後家兎は, 静かな状態になり, 多尿をきたし, 数日は食餌の量も少なく, その後次第に体重の減少をきたす, 注射後 1 週以降の家兎で両下肢の麻痺症状をみとめたものもある.

なお, 家兎の何羽かは chionoform 静注後に死亡したり, さらに, 低血糖発作時にも死亡した. しかし, 中には静注後も状態に著変のみられないものもある.

血糖変化, 表 1, 図 3 に chionoform 静注家兎の血糖の数値の変化と曲線を示す.

結果は表, 図にみるように実験家兎は, chionoform 60~90 mg/kg 1 回静注の後 1~2 時間には明らかな高血糖を呈し, ついで早い場合には 3 時間からは, 逆に, 高度の低血糖状態に移行する. そしてこの状態が 20~30 時間つづき, ついで血糖の上昇をきたし, 多くは 48 時間で高血糖となり, これが持続する. この間, 高血糖値に応じて尿糖をみとめる.

持続性高血糖をきたした家兎の血糖値は, 現在なお観察中であるが, 例えば, 家兎 E については, 注射後 3 日 160, 4 日 293, 5 日 336, 6 日 323, 7 日 269, さらに 13 日 222, 19 日 229 mg/dl のごとくである. なお, 家兎の中には chionoform の同量静注によっても著明な血糖の変化のみられないものもある.

表 1 Chionoform 静注家兎の血糖値の変化 (注射前~後 48 時間まで)

Rabbit	Sex	Initial body weight (gm)	Doses of chionoform mg/kg (injected in vein)	Blood sugar (whole blood) mg/dl												
				Before injection	Hrs. after injection											
					1	2	3	6	9	12	18	24	30	36	48	
C-O	♂	2,700	control	64	88	—	89	76	109	114	84	106	—	—	—	
D	♀	2,500	60	76	187	—	152	28	—	(50)	died					
E	♀	3,000	60	83	284	231	57	38	—	(536)	(284)	(312)	112	229	193	
T	♀	2,400	60	80	193	230	244	117	—	90	96	102	139	—	125	
X-2	♂	2,900	90	64	106	191	254	232	—	114	29	(434)	(118)	152	352	
No. 1	♂	2,600	60	70	140	176	192	177	—	80	54	50	56	—	172	
No. 2	♂	2,200	60	75	229	305	224	160	—	60	66	88	114	—	140	

() 内の数字はブドウ糖静注後の値, X-2 家兎は 10 日前にも chionoform 60 mg/kg の静注を行なった.

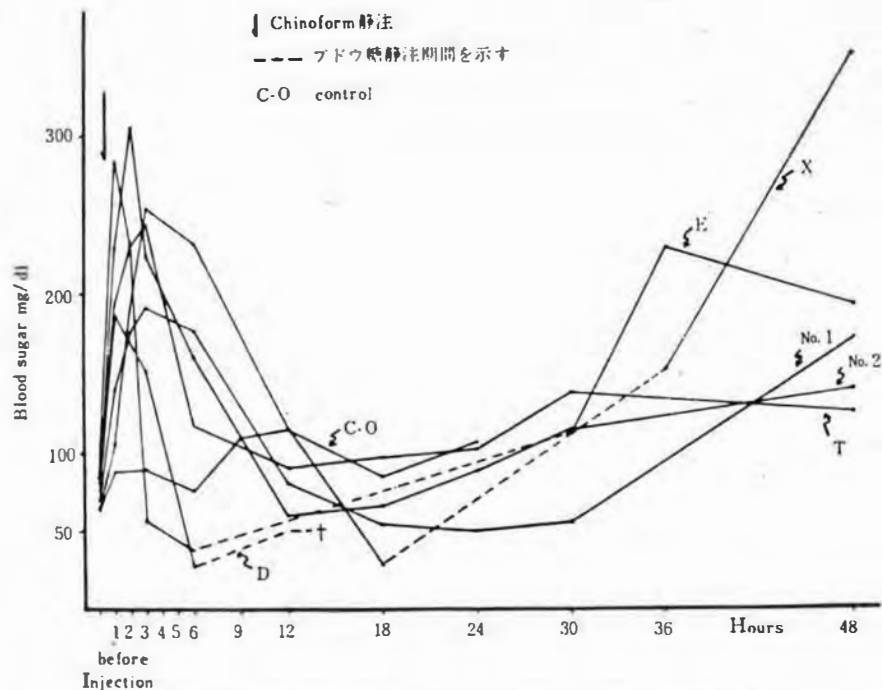


図3 Chinoform 60~90 mg/kg 静注家兎の血糖曲線

組織学的変化, Emaform 静注後約13時間で低血糖痙攣発作時に死亡した家兎の膵の組織学的検索を行い, Langerhans 島が特異的に高度の壊死に落ちていることを確かめた。(写真1)

さらに家兎 No.1 は chinoform 60 mg/kg 静注後5日目に両側後肢の麻痺が出現し, 7日

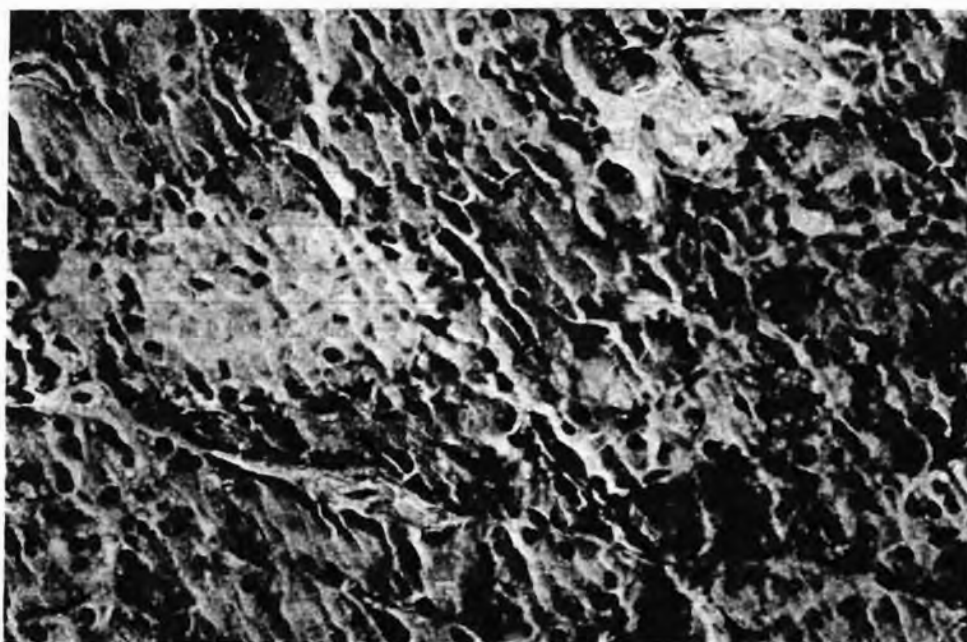


写真1 Chinoform 静注家兎の膵 Langerhans 島の壊死(注射後13時間, 低血糖時)倍率×200

目に死亡，坐骨神経の組織学的検索で (Haematoxylin-Eosin 染色)，軸索の膨化，腫大を
みとめた。Chinoform 静注後持続的高血糖を来し33日後死亡の家兎 E でも坐骨神経の変性像
をみとめた。

総括と結論

家兎に chionoform を体重 1kg 当り，60～90 mg 1 回静注してみられる血糖の変化は，定
型的な場合には注射後，初期の高血糖，つづいて著明な低血糖，2～3 日後には持続性的高血
糖の3段階で，これは alloxan や oxine などによる実験的糖尿病にみられるものと合く同
様であった。

Chinoform は iodochlorhydroxyquinoline で，oxine (8 hydroxyquinoline) の5と
7の H が，それぞれ chlor と iodine で置換されているものであるが，oxine と同じく，家
兎に対して特異な diabetogenic substance であることが分った。

さらに興味深いことは，このように chionoform によって糖尿病性になった家兎に同時に
神経障害のみとめられることである。chionoform の繰返し長期の投与（静注）によって家兎
に神経障害の起きること（井形，豊倉 1970）は，すでに知られているが，本実験のごとく1回
静注によっても神経障害が現われる。

以上の実験結果は，SMON や chionoform 中毒症，さらにはいわゆる diabetic neurop-
athy をも大きく関連させて，それらの成因や発症機序の解明に新しい知見をつけ加えたもの
と思う。

文 献

- 1) 豊倉康夫，井形昭弘（1970）：著明な緑色尿を呈した SMON の2症例，厚生省スモン調査研究協議会
報告書，昭和45年6月29日。
- 2) 吉岡正則，田村善蔵（1970）：SMON 患者の緑色色素の本態，医学のあゆみ74，7，320—322。
- 3) 椿忠雄，本間義章，星允（1970）：SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究，厚生省ス
モン調査研究協議会班会議報告書，昭和45年11月13日，（要旨発表，第34回日本神経学会関東地方会，
昭和45年9月5日）。
- 4) 岡本耕造（1950）：糖尿病に関する実験病理学的研究（糖尿病亜鉛説（岡本）），日本内分泌会誌，25
32—61。
- 5) Kadota, I. (1950) : Studies on experimental diabetes mellitus, as produced by organic reagents.
Oxine diabetes and dithizone diabetes. J. Lab. Clin. Med., 35, 568—591
- 6) 三好和夫，大音康郎，中野益弘他6名（1971a）：Chinoform (iodochlorhydroxyquinoline) による
実験的糖尿病，四国医誌，27，167—170。
- 7) 三好和夫，大野文俊，大音康郎他6名（1971b）：SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖，四国
医誌，27，164—166。
- 8) 井形昭弘，豊倉康夫（1970）：キノホルムによる神経系障害に関する研究—キノホルム静注家兎にお
ける末梢神経障害，医学のあゆみ，75，309—310。

IV. SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖

徳島大学医学部第1内科三好和夫, 大野文俊, 大音康郎, 川井尚臣, 原田秀夫, 多田嘉明, 中野益弘, 住友辰次, 小阪昌明.

著者らは別に chionoform 静注により家兎に実験的糖尿病を起しうることを明らかにした(三好ら, 1971a)が, 一方, SMON の臨床例において, 実際に糖尿病ないし過血糖が見いだされるかが問題である. ここに述べる症例は, 最近観察しえた SMON 患者で, 神経症状発症の前と後に chionoform の服用のあった約10症例の中から経過中に尿糖や過血糖を示したり, あるいは 50 g GTT で糖尿病曲線を呈した3症例である(三好ら, 1971b).

症例1: 51才, 家婦, SMON + 糖尿病. 家族内に糖尿病患者はみられない. 昭和37年4月, 腹痛, 下痢あり, このとき chionoform の投与をうけたかどうかは不明, 同年8月はじめより両足趾の異常知覚および両側下肢麻痺のため歩行障害をきたし, まもなく歩行不能となった. しかし, 約4ヵ月後には歩行可能の状態にまで回復した. Chionoform 剤の服用は, 昭和38年1月 Emaform とときには強力 Mexaform を1日 1.5~2.0 g 断続的に服用している. 昭和42年11月, 当内科に約3週間入院, 当時尿糖陰性, 昭和45年4月, 口渴, 全身倦怠感をきたし某医に糖尿病を指摘された. 同年10月6日当科に再入院した. 再入院時軽度の歩行障害, 両足趾の知覚異常, 下肢腱反射亢進がある. 50 g GTT で, 血糖値は負荷前 122 mg/dl, 1時間 218 mg/dl, 2時間 165 mg/dl, 3時間 142 mg/dl で糖尿病曲線を示した. 経過中ステロイドホルモンを服用しているが, これで糖尿病は説明し難い.

症例2: 58才男, 金融業, 肺結核 + SMON. 家族内に糖尿病患者はみられない. 肺結核のため昭和44年1月より, 某病院にて入院加療中であった. 昭和44年9月中旬頃より約1週間下痢をきたし, このときより Emaform を12月末まで 1.0~2.0 g/日服用した. 11月はじめ両下肢のしびれ感と麻痺をきたし, その後歩行困難となった. 45年1月起立不能で当科に入院. 当時両下肢の不全麻痺と歩行困難, Th₁₂ 以下の知覚鈍麻があったが, その後軽快し現在軽度の歩行障害, 足趾の知覚異常をみとめるのみとなった. 50 g GTT は, 負荷前血糖値 103 mg/dl, 1時間 198 mg/dl, 2時間 146 mg/dl, 3時間 102 mg/dl と糖尿病曲線を示した. 経過中にステロイドホルモン剤の使用はない.

症例3: 71才, 女, 高血圧症(完全房室ブロック) + SMON. 家族内に糖尿病患者はない. 昭和43年高血圧症, ついで心筋硬塞, その後房室ブロックがある. 昭和44年6月15日, 腹痛, 下痢, 6月末より某病院に入院, chionoform 剤は6月末より, Mexaform 3~6錠, 約3週間, 8月には約4週間服用, その後も断続して服用している. 7月末頃より下肢のしびれ感, 8月はじめ両下肢の運動障害, ついで両下肢完全麻痺となり, その後軽快の傾向が少ない. 8月はじめより以後はステロイド剤が使用されている. 昭和45年12月現在, 両下肢運動麻痺あり, 歩行不能, 本例は神経症状の発現前に尿糖がみとめられ, 空腹時血糖値も7月7日

(chionoform 服用後10日) 104 mg/dl と高い。昭和46月1月 50 g GTT で血糖値は負荷前 110 mg/dl, 1時間 174 mg/dl 2時間 130 mg/dl であり, 2時間に尿糖をみとめた。

総括と結論

これらの症例にみられた尿糖や過血糖は, 個々の例については, これを直ちに SMON の病態や服用した chionoform と結びつけることは必ずしも容易でない。しかし, 先にのべたように chionoform に特異的な diabetogenic な作用があることと併せて考えると意味を有する。文献的には chionoform 服用による糖尿病の発症は従来注目されていない。ただ SMON 症例に関しては, 詳細は不明であるが, 井形氏らの報告による尿糖を呈した例(池田, 1970)では尿糖強陽性とされているし, また, 本症に膀胱炎のみられることを強調している野田(野田ら, 1970)は, SMON 症例の中に高血糖をみとめた症例があったとのべている。また, やや別になるが椿ら(椿ら, 1970)のインシュリン療法による SMON と区別し難い症状の発症(3症例の中1例は糖尿病が指摘されている)も関連づけて興味深い。

文 献

- 1) 三好和夫, 大音康郎, 中野益弘他6名(1971a): Chionoform による実験的糖尿病, 四国医誌, 27, 167—170.
- 2) 三好和夫, 大野文俊, 大音康郎他6名(1971b): SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖, 四国医誌, 27, 164—166.
- 3) 池田良雄(1970): スモン患者の尿および舌苔中重金属の分析, 厚生省スモン調査研究協議会班会議報告書, 昭和45年6月29日.
- 4) 野田愛司, 戸田安工, 早川哲夫, 他5名(1970): 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の消化器病学的アプローチ, 最新医学, 25, 2542—2555.
- 5) 椿忠雄(1970): Insulin shock 療法後 SMON 様症状を呈した3例, 厚生省スモン調査研究協議会報告書, 昭和45年6月29日.
- 6) (校正時追記) その後 SMON 患者には多く糖尿病の合併がみられるとの文献のあることを知った(2)参照).

1. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖 四国医学雑誌, 27: 164, 1971. 三好和夫, 大野文俊, 大音康郎, 川井尚臣, 原田秀夫, 多田嘉明, 中野益弘, 住友辰次, 小阪昌明
- 2) Chionoform (indochlorhydroxyquinoline) による実験的糖尿病 四国医学雑誌, 27: 167, 1971. 三好和夫, 大音康郎, 中野益弘, 川井尚臣, 大島一洋, 八木田正聖, 武田喜久子, 松岡崇人, 大野文俊

2. 学 会 発 表

- 1) 徳島県における SMON の実態 第25回日本内科学会中国四国地方会総会, 昭和45年10月25日, (日内会誌, 掲載予定) 大音康郎, 川井尚臣, 中野益弘, 多田嘉明, 小浜貴良, 大島一洋, 住反辰次, 八木田正聖, 山野利尚, 高野尚之, 大野文俊, 三好和夫.

3. 班会議研究発表

- 1) 徳島県における SMON の実態 昭和45年11月13日, 三好和夫, 大野文俊, 大音康郎, 川井尚臣, 中野益弘, 高野尚之, 白神嶺, 山野利尚, 村上剛.
- 2) SMON ないし chionoform 中毒症と糖尿病
1. Chionoform による実験的糖尿病.
2. SMON 患者にみられる糖尿病ないし過血糖.
- 昭和46年3月2日, 三好和夫, 大音康郎, 川井尚臣, 中野益弘, 松岡崇人, 大島一洋, 八木田正聖, 原田秀夫, 小阪昌明, 西川敬二, 大野文俊.

I-21

班 員 森 永 寛

1. 研 究 概 要

SMON の 温 泉 治 療 成 績

I. SMON 患者21例の温泉治療効果

昭和38年4月～41年10月の間に当科に入院した患者の退院時の成績を検討した。殆んど患者は急性期に ACTH, 副腎皮質ステロイドホルモン剤, ビタミン剤などの薬物治療を受けており, 当科へは知覚および運動障害などの後遺症のリハビリテーションを目的として入院してきた事情から, 症状のなお激しく動揺する例以外は薬物療法に重きをおかず, 温泉ならびに理学療法を積極的に開始することとした。すなわち, 全身入浴を基礎として, 各患者の病状を按排して, シビレ感を訴えるもの, 痛みを訴えるものには局所浴・交互浴・歩行浴などを, 下肢の外転筋ことに腓骨筋・大臀筋などの筋力の増強や歩行訓練の目的には自転車・階段の昇降・運動

浴槽内あるいは砂上の歩行などを行った。下肢の完全運動マヒ症例では、ハーバードタンク浴・タンク浴内でのマッサージ・他動運動を行い、ある程度機能の現われるのを待って運動浴槽内での運動へと移行した。次に直立が可能となった患者は歩行器を用いての歩行訓練から更に松葉杖による歩行へとすゝんだ。

シビレ感は大多数の症例において不変であった。たゞシビレの範囲が狭くなったものは多数みとめられた。又シビレは日によっても動揺することがあった。下肢の運動マヒ 3 例のうち直立不能であったものが直立可能となり、あるいは更に支助歩行ができるようになり、また不完全から完全歩行に移ったものは各 1 例ずつにすぎなかったが、同じく不完全歩行者の範疇にとどまったものの中には歩行速度の改善されたもの、歩行距離の延長したものなどが含まれる。筋力テストで筋力の増強が証明せられたものもある。筋電図学的検索でも入院時に **duration** が延長していたのが、治療 1 ヶ月後には正常範囲に復し、また **amplitude** にも正常化の傾向がうかがわれた症例もある。

日常生活の活動度を (Ⅰ)日常生活が充分できる、(Ⅱ)多少の不便を感じるが大体日常生活ができる、(Ⅲ)身のまわりのことだけ可能、(Ⅳ)家人の助けがないと何もできない、の 4 段階にわけてみると、40才未満のものに (Ⅰ, Ⅱ) が 5/6 (Ⅰ, 2/6), 40才以上では (Ⅲ, Ⅳ) が 5/10 (Ⅰ, 0/10, Ⅱ, 5/10) であった。性別では男子に重症例多く、(Ⅲ, Ⅳ)が 3/7, 女性では (Ⅰ, Ⅱ) が 7/9, しかし悪化 2/9 であった。病型では下痢を伴った型がよく、腹部症状を伴わないものは最低であった。貧血の合併は予後に影響を与えた。

II. SMON 患者の温泉治療遠隔成績

昭41.4～45.12. の間に当内科に入院し、上述Ⅰと略々と同様の治療を行った34名(男:12, 女:22)につき昭46.2.アンケート調査を行った。住所不明で返送2(女:2), 返信のないもの4(男:3, 女:1)で回収率は28/34=82.4%であった。

回収した28例のうち、特別に長期入院した男1(446日), 女1(353日)を除くと、入院日数は26～142日で平均66.5日であった。:

(1) 温泉効果のあったというもの……………14 (50.0%)

“ なかった ” …………… 6 (21.4%)

“ 不明 ” …………… 8 (28.6%)

(2) 歩 行:

(イ) 床についたまゝで立てない…………… 4 (14.3%)

(ロ) 他人の介助で歩ける …………… 2 (7.15%)

(ハ) 杖で歩ける …………… 2 (7.15%)

(ニ) 自分で歩けるが不自由 ……………11 (39.4%)

(ホ) 歩くのに支障がない …………… 9 (32.1%)

(3) 手足のシビレ, 硬直感, 不快感:

- | | |
|---------------|-----------------|
| (イ) 非常に強い | 6 (21.4%) |
| (ロ) かなり気になる |16 (57.2%) |
| (ハ) ほとんど気にならぬ | 6 (21.4%) |
| (ニ) 全く異常がない | 0 (0%) |

(4) 食事や便所について:

- | | |
|------------|-----------------|
| (イ) 介助が要る | 4 (14.3%) |
| (ロ) 自分でできる |24 (85.7%) |

(5) 仕事の出来具合について:

- | | |
|----------------|-----------------|
| (イ) 全くできない |10 (35.7%) |
| (ロ) 仕事をしたり休んだり | 8 (28.6%) |
| (ハ) 普通にできる | 8 (28.6%) |
| (ニ) 不明・記載なし | 2 (7.15%) |

以上の集計を通じて, 入院して温泉治療を行った **SMON** 患者のおよそ80%は日常生活に復帰していると考えられ, 自覚的に温泉療養がよかったという例の約半数に社会復帰(復職)がみとめられたことになろう. なお, 温泉有効という群の入院日数は46~142日平均83.5日, 無効という群のそれは31~55日平均44.6日, 効果不明群では26~105日で平均47.9日であったから, **SMON** の温泉療養には約3ヶ月程度の期間が適当と推定された.

2. 原著・綜説・其他の記録

な し

3. 学 会 発 表

な し

4. 班会議研究発表

- 1) **SMON** の温泉治療成績 昭和45年2月14日 森永 寛

1. 研究 概 要

SMON の消化管 X 線像の検討

当教室では SMON の X 線像を把握し、腹部症状の本態の解明並びに診断に寄与する目的で、その消化管 X 線像（特に小腸、大腸を中心として）について検討を行なっている。

対象症例並びに検査方法

臨床的に SMON と診断された患者で、昭和44年中に当科を受診した73名の患者のうち、我々が直接消化管（小腸、大腸を中心に）の X 線検査を行なった41名を対象症例とし、その消化管 X 線像を検討した。これらの患者の多くは、検査時には前駆腹部症状は軽減し、神経症状のおおむね固定した慢性期であり、持続的ないしは間歇的な腹部症状を訴えている患者で、明らかに前駆腹部症状と考えられる時期に検査した症例は含まれていない。

検査方法は主として造影剤一時投与法（250 ml 使用）により胃から小腸への排出に従って経時的に観察、撮影を行ない、大腸まで追跡した。器質的病変の発見のみでなく、機能的な変化の追求も検査目的としたので造影剤分割投与法、迅速法などの方法はとらず、特殊な前処置も行なわなかった。大腸 X 線検査では18例については注腸法（充満像、レリーフ像、二重造影法の3者を行なう）により行なった。

消化管 X 線像の検討

胃・十二指腸の X 線透視検査から始めて時間を追って小腸、大腸まで比較的頻回の検査を行ない造影剤服用後20分、1時間、3時間、5時間にそれぞれ仰臥位で撮影した。小腸 X 線像はこの方法で得られた透視所見並びに X 線写真で小腸の位置、緊張状態、運動（小腸内通過時間）異常分泌像、ガス像の有無、粘膜レリーフ像などを中心に観察、検討し、大腸 X 線像はこの方法で大腸まで追跡して得られた所見と注腸法による検査の結果を合わせて検討した。

小腸 X 線像、小腸の分布状態に特に変化は認められないが、正常で骨盆腔内に見られる回腸係蹄の集塊形成がやゝ不良である。小腸の緊張は殆んど症例で亢進傾向が強く、蠕動出現も早く強い。小腸幅は全長にわたって細く、特に下部小腸に著明である。また運動亢進も多くの症例で認められ、造影剤の小腸内通過時間は大体2時間弱で、3時間後の写真では造影剤は殆んど結腸全体に分布している。小腸の運動機能亢進例でも胃は低緊張性のことが多く、胃・十

十二指腸は胃切除術を受けた患者が多いのが目立った程度で器質的病変は認められず、空腸上部を含め胃・小腸炎の像は明らかでない。一部の例では、限局性に過緊張の部が見られたり、腸液の異常増加によるもうろう像や小腸内ガス像の病的増加など炎症、緊張低下が疑われる症例も見られたが全体的傾向は小腸の緊張並びに運動亢進性機能異常像が特徴的であった。なお SMON 患者に見られるこれら機能異常像は十二指腸、空腸上中部には軽度で回腸移行部から回腸末端部にかけて著しい傾向がある様に見える。今回の検討例はいずれも神経症状が固定した慢性期の患者であるが、上記の様な小腸の緊張並びに運動亢進性機能異常は下痢、腹痛などの腹部症状と直接関係なく高頻度に認められ特徴的であった。若干例に過分泌、異常ガス像など炎症様変化が見られるほか小腸に器質的疾患は認められなかった。

大腸 X 線像、注腸法で検査した 18 例では何ら大腸に器質的異常は見られず、粘膜レリーフ像でも炎症像は明らかでなく、過敏性大腸様の像が数例で認められたにすぎない。経口一時投与法で検査した大腸 X 線像では結腸下垂の症例が多く見られたが、長さ、形態、移動性に著変はない。過半数にハウストラの不規則、過敏性など機能的刺激状態が見られた。全般的に SMON 患者の大腸 X 線像は正常像に比し、異常と呼べないまでもその不規則性、形態の多様性が目立った。

以上、比較的 SMON に特徴的と思われる X 線像について述べたが、今後更に症例を増し、症期による X 線像の差異なども検討して SMON の消化管 X 線像を追求したい。

2. 原 著

な し

3. 学 会 発 表

- 1) SMON の消化管 X 線像 第 29 回日本放射線学会 昭和 45 年 3 月 21 日 (日本医学放射線学会誌 30 : 452, 1970) . 平木祥夫, 青野要, 山本道夫.

4. 班会議研究発表

- 1) SMON の消化管 X 線像の検討 昭和 45 年 2 月 14 日 平木祥夫

Ⅱ

臨床班員の共同作業

1. ATP・ニコチン酸大量点滴療法（椿）の共同検討成績
 2. スモンの臨床診断指針の設定
 3. スモンに対する Steroid 療法の検討 其の一 従来経験から
 4. スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績
 5. 昭和45年におけるスモン患者の発生状況
 6. キノホルム障害と見做される臨床症状の究明に関する小委員会報告
- 附. 下痢を伴う脳脊髄炎症の原因および治療の研究班（班長：前川孫二郎）の昭和44
年発表原著目録

II-1. ATP・ニコチン酸大量点滴療法の共同検討成績

集計責任者 椿 忠 雄

昭和44年8月、新潟大学神経内科では SMON に ATP・ニコチン酸大量点滴療法を行ない良効をえたと報告した。

本症の治療法の解明は本研究班の主要なテーマの一つであり、同年9月の班会議では研究班が協力して、この治療法の効果を検討しては如何かという提案がなされた。

そこで新大神経内科で行なわれている方法を臨床班員全体に通知し、この方法を行なった各教室または病院はその成績を新大神経内科へ報告することが定められた。

本報告は、上記の班員の成績（新大成績を含む）と、同じ方式で治療した班員外の成績を合せて、新大神経内科で集計し、昭和45年4月岡山における第11回日本神経学会の本症のシンポジウムにおいて、新大神経内科星允らにより報告されたものである。

投与法 表1に示した2法があり、主に(2)の投与方法が用いられたが、(1)による投与法も少なくない。我々の印象では、(2)法の方がより効果的であった。

漸増の意義は大量投与が目的であり、副作用を防止するためである。

表1 投 与 方 法

(1)

期 間 薬 剤	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A T P	20 mg	30	40	50	60	70	80	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ニコチン酸	20 mg	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100

(2)

期 間 薬 剤	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A T P ニコチン酸	各 20 mg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	150	150	150

成 績 以下、表2～3、図1～13に成績を示した。

表2 機関別治療効果

機 関 名	++	+	±	-	悪 化	例 数	
釧 路 市 立 病 院 (伊東ら)	1	15	2	0	0	18	
虎 の 門 病 院	0	5	0	1	0	6	
新潟ガンセンター	1	14	3	2	0	20	
岡 山 大 学 精 神 科	0	2	1	0	0	3	
名古屋大学第一内科	13	13	3	11	0	40	
和歌山医大楠井内科	0	3	2	0	0	5	
天理市国民健康保健病院	2	4	1	2	1	10	
佐 久 総 合 病 院	3	7	4	3	0	17	
新潟大学神経内科	11	21	8	15	0	55	
水 原 郷 病 院 (新潟)	0	6	0	5	0	11	
石 山 病 院 (東京)	1	6	4	2	0	13	
太 田 総 合 病 院 (福島)	0	7	4	1	1	13	
大阪医大岩田・鷹津内科	2	1	1	2	0	6	
日 比 野 病 院 (徳島)	0	10	4	6	0	20	
近 畿 中 央 病 院	1	1	1	1	0	4	
奈良済生会病院	0	2	0	2	0	4	
井 原 市 民 病 院	0	5	0	6	0	11	
国立病院グループ (越島ら)	4	10	8	8	2	32	
東北大学鳴子分院	3	10	12	6	0	31	
住 友 病 院	0	3	2	0	3	8	
九州大学神経内科	0	2	1	2	1	6	
東京大学神経内科	0	2	3	9	3	17	
京 都 大 学 (右京、藤原ら)	0	0	2	0	0	2	
金 沢 大 学 (石川ら)	0	0	1	0	0	1	
その他の診療機関	0	5	3	2	0	10	
総 計	例 数	42	154	70	85	12	363
	有効率%	11.6	42.4	19.3	23.4	3.3	

（注） ++：著効 +：有効 ±：やや有効 -：不変
 著効および有効を有効率としてとり、やや有効例は除外した。

表3 障害内容別効果

内 容	障害例数	改善例数	有 効 %
知覚障害レベル下降	363	150	41.3
パレステジー軽快	355	191	53.7
運動障害軽快	289	132	45.7

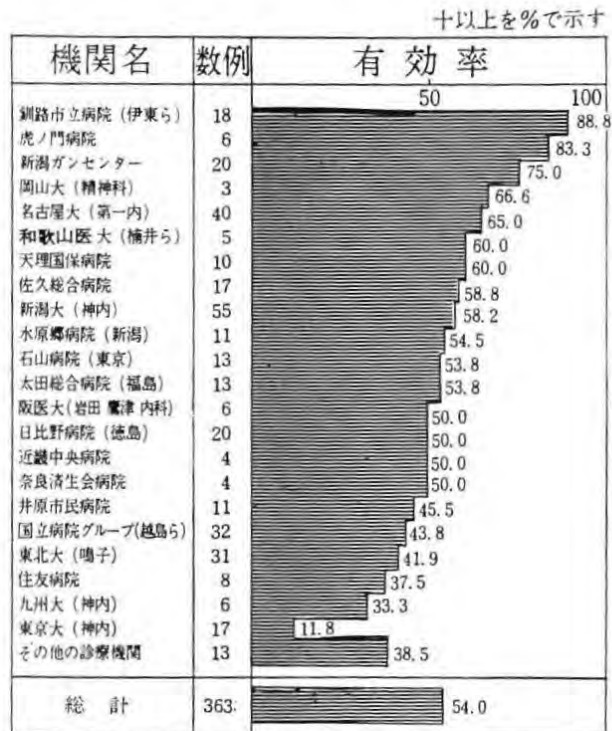


図 1 機関別有効率

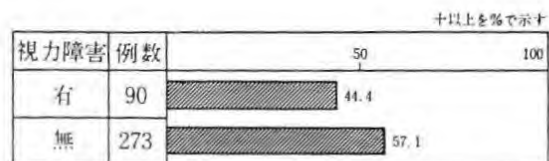


図 2 視力障害の有無による有効率

視力障害に対する効果
視力障害改善例 16 有効率 17.8%

（注） 視力障害そのものに対する有効率は低いですが、視力障害が有ってもその知覚障害レベルの下降、運動障害の改善、パレステジーの改善などは44.4%にみられた。視力障害改善例の内容は、視神経萎縮の改善は認められず、軽度の視力障害が改善したに止どまっている。視力障害の有無による有効率は χ^2 検定により有意差はない。

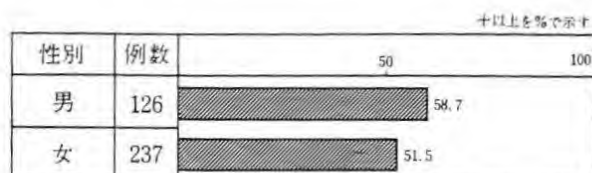


図 3 性別有効率

（注） 有意差なし。

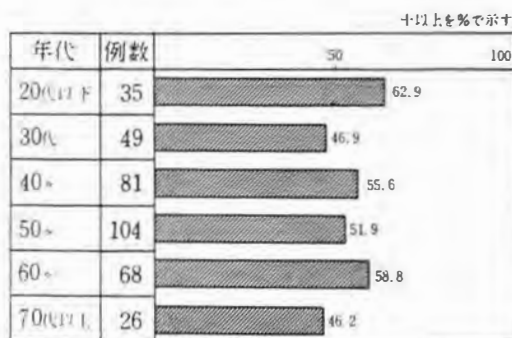


図4 年代別有効率

(注) 有意差なし。

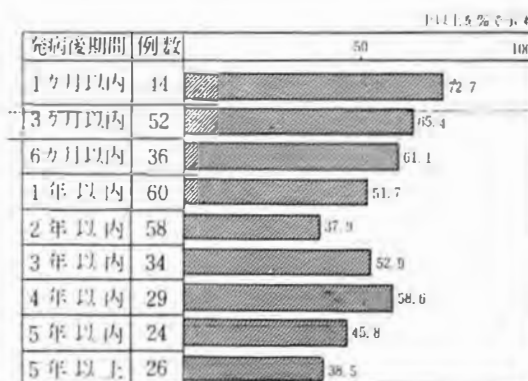


図5 発病後期間別有効率

(注) 1ヶ月以内とそれ以後の群との間には有意差がある ($p < 0.05$)。

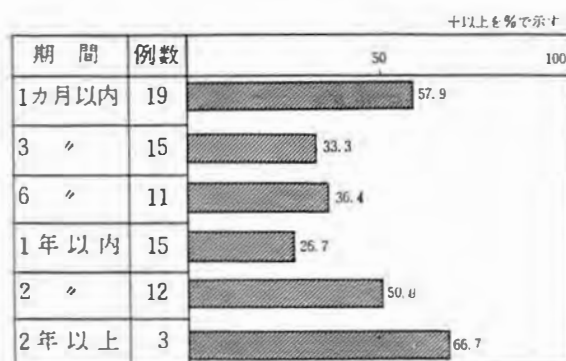


図6 再燃後期間別有効率

(注) 再燃後1ヶ月以内とそれ以後の群との間には有意差なし。

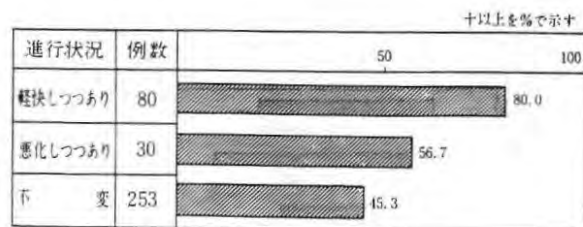


図7 進行状況による有効率

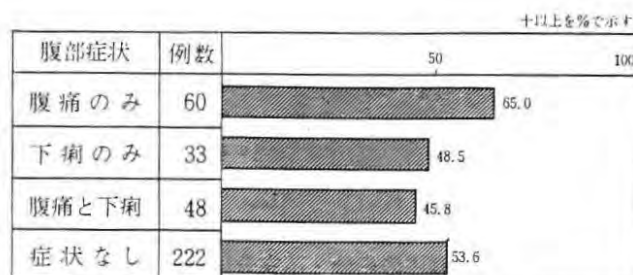


図8 腹部症状の有無による有効率

(注) 下痢のある場合の有効率は有意に低い ($p < 0.05$).

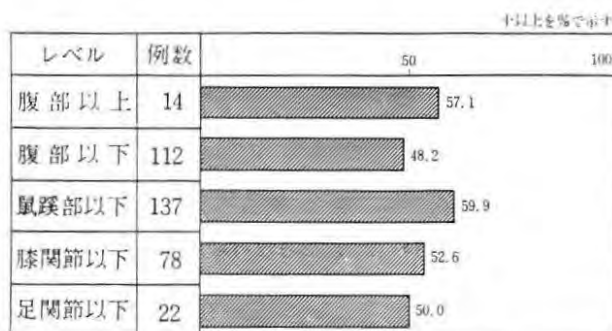


図9 知覚障害レベルによる有効率

(注) 有意差なし。知覚障害レベルによる差はみとめられない。

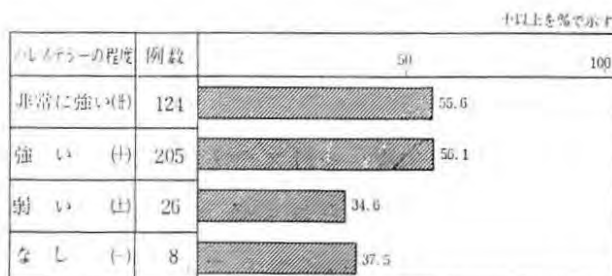


図10 パレステジーの程度による有効率

(注) パレステジーの強い方が有効率は有意に高い ($p < 0.05$).

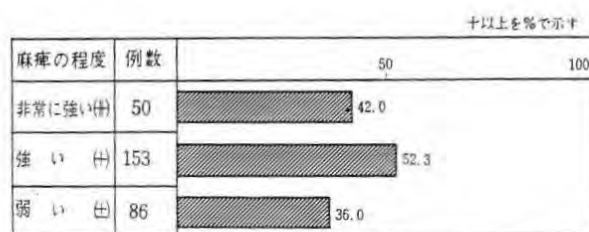


図11 下肢麻痺に対する効果

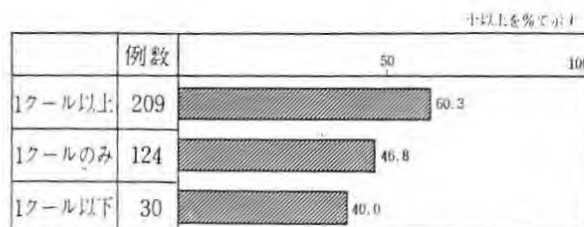


図12 治療法の充分・不十分による効果

(注) 1クール以上とそれ以下との間に有意差あり ($p<0.05$).

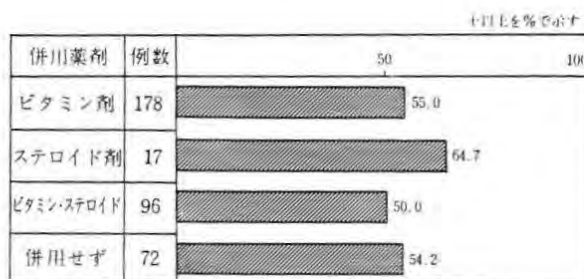


図13 併用薬剤別有効率

(注) 有意差なし.

II-2. スモンの臨床診断指針の設定

立案準備委員長 楠 井 賢 造

スモン調査研究協議会では、昭和44年度における臨床班（班長 豊倉康夫）の主要課題の一つとして、「スモンの臨床診断指針」の設定をとりあげ、かねてより、楠井賢造・越島新三郎・祖父江逸郎・高崎 浩・椿 忠雄・豊倉康夫・早瀬正二・平木 潔班員(五十音順)らがその立案準備をすゝめ、厳密に検討を重ねてきたが、過般その最終案がまとまり、5月8日の幹事会にはかった結果、これを正式に採用することを決定した。すでに本年3月、昭和42年、43年度

におけるスモンの実態調査成績が発表されたが、引き続き今後も患者の発生状況を把握するため、臨床診断指針を一本化することとなったものである。

厚生省は、昭和45年においても、本協議会に対し5000万円の研究費予算を計上したが、この臨床診断指針がひろく一般実施医家によって活用されることにより、スモンの診断が一層確実となり、全国における本症発生の実態がより正確に把握され、ひいては病原など病因の追究および臨床ならびに病理学的研究にもさらに飛躍的進展があるものと期待される。

スモンの臨床診断指針

必発症状

1. 腹部症状（腹痛、下痢など）：おゝむね、神経症状に先立って起こる。
2. 神経症状
 - a. 急性または亜急性に発現する。
 - b. 知覚障害が前景に立つ。両側性で、下半身、ことに下肢末端につよく、上界は不鮮明である。とくに、異常知覚（ものがついている、しめつけられる、ジンジンする、其他）を伴ない、これをもって初発することが多い。

参考条項（必発症状と併わせて、診断上きわめて大切である）

1. 下肢の深部知覚障害を呈することが多い。
2. 運動障害
 - a. 下肢の筋力低下がよく見られる。
 - b. 錐体路徴候（下肢腱反射の亢進、Babinski 現象など）を呈することが多い。
3. 上肢に軽度の知覚・運動障害を起こすことがある。
4. 次の諸症状を伴うことがある。
 - a. 両側性視力障害
 - b. 脳症状、精神症状
 - c. 緑色舌苔、緑便
 - d. 膀胱・直腸障害
5. 経過はおゝむね遷延し、再燃することがある。
6. 血液像、髄液所見に著明な変化がない。
7. 小児には稀である。

広 報：日本医事新報，2409：92，1970（6.27）；日本医師会雑誌，64（1）：39，1970（7）；医学界新聞，903：1，1970（7.6）；医海時報，483：2，1970（7.11）。

解 説：スモンの臨床 日本医事新報，2417：3，1970（8.22） 楠井賢造

II-3. スモンに対するステロイド療法の検討

其の一 従来の経験から

立案準備委員 椿 忠雄・楠井 賢造

集計整理責任者 楠 井 賢 造

発 端

昭和45年7月14日

臨床班員各位殿

楠 井 賢 造

謹啓、去る6月30日のスモン調査研究協議会臨床班会議で、昭和45年度の主要課題の一つとして、「スモンの治療指針と治療効果判定基準を設定すること」が議決され、その席上、椿忠雄班員から、まず「Steroid療法の検討」から着手すべきであるとの御発言があり、一同賛成、次いで椿忠雄班員とわたくしとがその立案準備をすゝめるお世話をするようにとのことで、不束かながらおひきうけいたしました。

つきましては、椿委員と協議の結果、まず臨床班員の諸先生から、従来の御経験をおうかがいいたし、それをまとめて皆様に配布し、その上で再び御意見を承るという二段階方式をとることにいたしました。別紙アンケート票は椿委員と協議の上作ったものですが、不備の点多かろうと存じますので余白に御意見を充分にお書き願います。甚だ恐縮ですが、折返し至急御返送下さいますよう、お願いいたします。

敬 具

〔添附アンケート票〕

次の質問にお答え願います。御署名

1. Steroid 使用の経験例数：(1) 5例以下 (2) 6～10例 (3) 11～50例 (4) それ以上

2. 使用の時期：

3. 使用 方 法：

(1) 好んで用いる薬剤名 (2) 初回1日量 (3) 内服 注射 (4) 漸減法 否

(5) 持続1日量 (6) 持続期間 (7) 其他

4. 効果についての印象を具体的にお示し下さい

(1) 腹部症状に対する効果

(2) 神経症状に対する効果

5. 離脱時期の目標を何においておられますか

6. Steroid 使用中の安静度をどの程度に留意しておられますか

7. Steroid 使用と再燃との関係を推定するような御経験：有 無

8. 特記すべき副作用：無 有（具体的に御記入下さい）

9. 併用薬剤：薬剤名と使用時期を御記入下さい

(1) 抗生物質 (2) 乳酸菌製剤 (3) 細胞賦活剤 (4) ビタミン B₁ (5) ビタミン B₆

(7) ビタミン B₁₂ (8) パントテン酸 (9) ATP・ニコチン酸 (10) 其他 (11) なし

備 考：SMON に対し Steroid 療法は必須・不可欠とお考えですか，諾 否

お願い：この班会議の共同研究の方法について御意見がありましたら，お教示願います。

成 績

スモン調査研究協議会臨床班・20班員のアンケート回答を集計整理した成績である。

1. 経験例数：5 例以下 1， 6～10 例 2， 11～50 例 12， 51 例以上 5， 計 20。

2. 使用時期：神経症状発現から 1～3 カ月 7， 主として急性期， ほか再燃期 7， 神経症状が始ってから出来るだけ早期に 1， 激しい神経症状の発現時期と症状の改善が見られない慢性期 1， 腹痛のきわめて強いときは神経症状が出て診断確定すれば直ちに用い， 腹痛が軽いときは運動障害が出るまでは用いない 1， 1 日～1 年 9 カ月 1， 視力が低下してきたとき 1， 無記載 1， 計 20。

3. 使用方法：

(1) 好いで用いる薬剤：プレドニソロン 10， プレドニソロンまたはベータメサゾン 6， デキサメサゾン 2， プレドニソロンまたはデキサメサゾンまたはベータメサゾン 2， 計 20。

(2) 初回 1 日量：プレドニソロンでは， 30～40 mg 4， 30 mg 4， 30～50 mg 3， 30～60 mg 2， 20～30 mg 2， 40～50 mg 1， 10～30 mg 1， 20 mg 1， 計 18， デキサメサゾンでは， 10～15 mg 1， 4～5 mg 1， 3～6 mg 1， 4 mg 1， 計 4， ベータメサゾンでは， 3 mg 2， 4～5 mg 1， 2～4 mg 1， 無記載 4， 計 8。

(3) 内服か，注射か：内服のみ 14，注射（結膜下又は球後）のみ 1，内服と注射 5，計 20。

(4) 漸減法：肯定 19，無記載 1，計 20。

(5) 持続量：プレドニソロンでは， 5～10 mg 6， 5 mg 3， 15 mg 2， 10 mg 2， 10～20 mg 1， 5～20 mg 1， 2， 5・5 mg 1， 無記載 1， 計 17。

デキサメサゾンでは， 5 mg 1， 2 mg 1， 無記載 1， 計 3。ベータメサゾンでは， 2 mg 1， 0.5～2 mg 1， 無記載 5， 計 7。三者ともとくにきめない 1。

(6) 持続期間：1～2カ月3，約1カ月3，約3カ月2，20日～8カ月1，3～6カ月1，1～6カ月1，1～3カ月1，2カ月1，約2カ月1，2カ月以内1，最短1カ月1，3週間1，症例によってまちまち3，計20.

(7) 其他：効果を認めないときは，なるべく速かに中止する1，少量長期間を原則とする1，計2.

4. 効果についての印象を具体的にお示し下さい.

(1) 腹部症例に対する効果：有効3，腹痛のとれる例がある3，明らかに有効と思われた1，良効と思われる例もある1，腹痛に対し速効性がある1，とくに効果はないが，腹痛軽快例あり1，殆んど無効2，視力障害に対し回復は困難のように思える1，判定不能3，不明1，無記載3，計20.

(2) 神経症状に対する効果：有効4，有効と思われる例が多い1，有効という印象1，良効と思われる例もある1，現在では最も有効な薬剤と思われる1，運動障害の改善に有効1，早期に用いれば有効例が多い1，有効だが，対症的にすぎない1，進行を停止し得る1，急性期の知覚症状（疼痛など）に効果あるものが多いが，慢性期には少ない1，効果があると思うが不確実1，若干効果があるが，あまりない2，自然軽快と区別がつかない1，効果よりも再燃を招来することが多く，最終的には使用しない方がよい1，無記載2，計20.

5. 離脱時期の目標：症状の固定ないし安定8（軽快しつつある間は用いる1），症状固定（安定）し，維持量約1カ月後2，効果の見きわめがついたら2（但し，減量には注意を払う1），神経症状の改善の程度と固定化1，知覚障害の範囲が下腿中央以下になってから1，神経症状の進行が停止すれば，2カ月ほどで漸減量とする1，急性症状の静止1，運動障害軽快し，補助歩行可能1，離脱はしない1，無記載1，計20.

6. Steroid 使用中の安静度：急性期には就床安静9（排小便以外2，床上で手足を動かす程度1，慢性期には平常通り1，室内散歩許可1，物療は行わない1，補助歩行可能になれば物療士によるリハビリテーション1），急性期1～1.5カ月は出来るだけ安静4（床上運動許可），院内散歩許可1，初期には可成り嚴重1，不必要な体動をさける1，減量中は安静度を一定にし，減量と安静度の軽減をシーソーしている1，とくに注意しない2（眼科），ステロイド使用・非使用で区別しない1，計20.

7. Steroid 使用と再燃との関係を推定するような御経験：あり12（漸減時に2，10 mg以下に減量の際1，早期に急激な離脱の際1），離脱期に再燃を見たことが1例あり，またSMON 死の例では過去にステロイドを使用している1，本当の意味の再燃を経験していない1，ない6，計20.

8. 特記すべき副作用：あり4（老人例に尿路感染症と急死各1例1，糖尿1，満月様顔貌・皮疹1，満月様顔貌のほか精神症状の悪化1），ない14（満月様顔貌・糖尿・皮疹・皮膚黒

色化・再燃を起こし易い1, 結核の再燃1, SMON に特有なのはない4), 判定不能2 (満月様顔貌・再燃・脳症状の出現・精神症状・腸出血・皮下出血・皮疹1, 著明な筋萎縮1) 計20.

9. 併用薬剤: 薬剤名と使用時期を御記入下さい.

(1) 抗生物質: 併用した7 (薬剤名: クロラムフェニコール3, テトラサイクリン2, ペニシリン1, シグマイシン1, 無記載4. 時期: 感染症のときだけ1, ステロイド大量使用の際1, 下痢あるとき稀に1, 腹部症状・尿路感染1, 稀に1, 無記載2), 併用しない4, 無記載9, 計20.

(2) 乳酸菌製剤: 併用した13 (薬剤名: ビオスミン6, ビオフェルミン3, ラック B1, 高濃度ビオスミン・ヤクルト菌末1, 無記載6, 時期: 病初から1, 腹部症状期から1, 慢性で腹部症状持続するとき1, 連続投与1, 無記載9) 併用しない2, 無記載5, 計20.

(3) 細胞賦活剤: 併用した6 (薬剤名: チトクローム C3, ルシドリール3, ニコリン2, 無記載1. 時期: 慢性期1, 病初と慢性期1, 無記載4), 併用しない7, 無記載7, 計20.

(4) ビタミンB₁: 併用した18 (薬剤名: アリナミン F4, 複合剤として4, 活性1, ピロラーゼ1, コメタミン1, 無記載10. 時期: 区々1, 長期持続的1, 連続投与1, 全期間1, 発病初期から1, 大量必ず1, 無記載12), 無記載2, 計20.

(5) ビタミン B₆: 併用した12 (薬剤名: 複合剤として4, ピロミジン2, ピドキサール1, 無記載5. 時期: 長期持続的1, 連続投与1, 全期間1, 時々1, 無記載8), 使用しない1, 無記載7, 計20.

(6) ビタミンB₁₂: 併用した19 (薬剤名: 複合剤として4, OH-B₁₂・CH₃-B₁₂・DBCC 筋注又は髄腔内1, ハイコバール・カロマイド1, ハイコバール補酵素型6 caps. 1, 同 1000γ筋注1, フレスミン1, 無記載10. 時期: 区々1, 長期持続的1, 症例により連日又は隔日1, 全期間1, 発病初期より1, 大量必ず1, 無記載13) 無記載1, 計20.

(7) パントテン酸: 併用した14 (薬剤名: パントシン錠1, シナパン1, パントテン酸カルシウム1, パンカル G 内服・注射1, パンカル散1, 無記載9. 時期: 時々2, 発病初期より2, ビタミン類と併用2, 慢性期1, やゝ落付いた時期1, 症例により連続投与1, 長期持続的1, 無記載4) 無記載6, 計20.

(8) ATP-ニコチン酸: 併用した17 (樁法4, メニエル1, アデホス・ナイクリン1, アデホス・ニコチン酸1, 無記載10. 時期: 固定期2, 急性慢性を問わず1, しばしばステロイド療法に引き続き行う1, ステロイド離脱後1, ステロイドと交互に1, 外来では内服, 入院患者では慢性期の症例に行う1, 後遺症のあるものに使用1), 無記載3, 計20.

(9) 其他の併用薬剤: 記載11 (合成 ACTH 3, うち1班員は本剤 0.25-0.5mg/日・1~2カ月間, 神経症状の初期治療剤としてはステロイドと同等あるいはそれ以上有効と考えると,

ACTHZ・合成 ACTH・ γ グロブリン・メキサホルム 1, γ グロブリン 1, ビタミン E・血管拡張剤—アプラクタン・カピラン・ロニコールなど—筋弛緩剤・現在は差控えているが過去にはキノホルム剤を使用した例が多い 1, 病初より健胃・整腸剤・血管拡張剤 1, ビタミン E・C・アプラクタン 1, パドリン 6~10錠/日が一番よいと思う 1, 症状固定後の下肢異常知覚に対してアプラクタン 1, 発病後30日~1年の間エマホルム・エンテロビオホルム・S.M. 散 1) 無記載 9, 計20.

(10) 全く何も併用しない: 0

備 考: SMON に対し Steroid 療法は必須・不可欠とお考えですか:

肯 定: 9 (注 4: 現在のところ 1, 軽症例ではどうかわかりませんが 1, 発病初期には必須・慢性期においては無意味 1, どちらかといえば肯定, 優れた方法と考える 1)

否 定: 5 (注 1: 必要な場合もあると思う)

不 明: 1

見 解: 5 (是非使用したい場合がある 1, 必要と思う, 使用の際はなるべく早期がよいと思う 1, 必須不可欠とは考えないが, 急性期には現在のところ, 一応使用している 1, 必須・不可欠とは考えない. たゞし, 腹痛に対しては他の薬剤が無効な場合, 神経症状が激烈な場合, ステロイドが対症的には確かに有効な場合がある. その場合, 漸減および離脱に際し, 症状の再燃があり得るという危険を考えても, なおかつ使用せざるを得ないことがある. 漫然と長期間使用すべきではないと考える. 軽症患者, ステロイド禁忌の合併症を有する例には, 原則として使用しない 1, 急性上行型, とくに眼症状を伴う例には使用せざるを得ないと考えている. また再燃の傾向ある例には用いてもよいと思う 1)

御願い: この班会議の共同研究 (SMON の治療指針) の方法について御意見がありましたら, 御教示願います:

意 見 11 (発生以来10年以上経過しているので, 予後について共同で検討することはいかがでしょうか 1, それぞれの薬物の単独使用を行うケースを何例かづつ義務づけてはいかがでしょうか 1, 研究会議の方法も結構ですが, 一部には必ず協議会式を用い, 協議会としての結論を出してほしい 1, 近頃やかましい二重盲検試験を SMON に対する Steroid 療法で行うことには強く反対します. 何故ならば, 対象となった症例の予後が問題となる危険性が非常に大きいからです. 若しそのような結果が生じた場合 (その可能性が強い) の責任をどうしますか 1, Steroid 療法をはじめ, 治療効果判定基準を設定して, なるべく客観的に治療効果を判定して成績を集める必要があると考えます 1, 塩素, 燐, カーバメイト, 水銀中毒等を疑う. 特に前者三ツに重点をおくべきである 1, 主観にとらわれない多施設検定は必要. たゞ病症度 (重症度) が一定しないので, 比較はむずかしいでしょう. いろいろ問題はありますが, 検定

方法を充分討議し、できるだけ客観的薬効検定ができるよう努力すべきでしょう。double blind などの検定方法、評価項目などを含めて1、効果判定のデザインを十分検討して下さい1、double blind test が可能か否かを班員にたずねてから、実施する。その前に何か立案して班員にたずねてほしい1、キノホルムと SMON の関係について、早急に御検討と結論をまとめていただきたい1、Steroid 使用の indication を病型・薬剤の種類などにつき、一つの共通のプロトコール作製の上、行ってはと思います。勿論 cotrol group をも考慮の上1。 以 上

注：本調査は昭和45年7月15日～同年8月27日に行ったものである。

終 結

昭和45年10月23日

臨 床 班 員 各 位 殿

楠 井 賢 造

謹啓、過般来「スモンの治療指針」作製の第1歩として発足した、お願いの「SMON に対する Steroid 療法の検討 其の一 従来の経験から」のアンケート回答を集計整理した成績を一部お送り申し上げます。来る11月13～14日開催予定のスモン調査研究協議会班会議の席上、御協議いたゞきたく、御熟読の上、当日是非これを御持参願う存じます。この成績を総合いたしますと、「SMON に対する Steroid 療法指針」の妥当な線がおのずから出てきそうにも思えますので、その辺のところ为重点を置いて、御熟考いたゞければ幸と存じます。

なお、この際、最も大切なのは「客観的な治療効果判定基準」の設立にあると存じますが、これに関して御意見・御貴案がございましたら、前もってわたくしまでお漏しいただければ幸甚の至りに存じます。

以上、取り敢えず当面の要用のみ、お願い申し上げます。

敬 具

かくて、昭和45年11月14日の班会議に於て椿委員が上記成績について班員各位の御意見をおうかがいしたところ全員異議なく承認された。

II-4. スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績

昭和45年11月13日、スモン調査研究協議会総合班会議で発表

担 当 楠 井 賢 造 (臨床班)

重 松 逸 造 (疫学班)

協力者 柳川 洋 種村道彦 竹内和子

伊藤国子 塚本雅子 石川澄子

(国立公衆衛生院疫学部)

目次

要 約	
添 付	(調査票)
別 紙	1 (調査依頼状)
別 紙	2 (“)
別 紙	3 (集計用コード一覧)
表 1	臨床班員別受領調査票枚数
表 2	性・年齢構成
表 3	初診年，神経症状発現年別患者数
表 4	神経症状発現前 6 カ月，神経症状発現後のキノホルム使用状況別患者数
表 5	神経症状発現前・後のキノホルム使用状況
表 6	神経症状発現前・後および前後計別キノホルム使用量の分布
表 7	神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別下痢の強さ
表 8	神経症状発現前におけるキノホルム使用量別下痢の強さ
表 9	神経症状発現前・後合計のキノホルム使用量別下痢の強さ
表 10	神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別腹痛の強さ
表 11	神経症状発現前におけるキノホルム使用量別腹痛の強さ
表 12	神経症状発現前・後合計のキノホルム使用量別腹痛の強さ
表 13	神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別知覚障害の範囲
表 14	神経症状発現前におけるキノホルム使用量別知覚障害の範囲
表 15	神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別知覚の範囲

- 表 16 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別運動障害の程度
- 表 17 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別運動障害の程度
- 表 18 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別運動障害の程度
- 表 19 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別視力障害の程度
- 表 20 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別視力障害の程度
- 表 21 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別視力障害の程度
- 表 22 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別緑色舌苔の合併
- 表 23 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別緑色舌苔の合併
- 表 24 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別緑色舌苔の合併
- 表 25 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別経過
- 表 26 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別経過
- 表 27 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別経過
- 表 28 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別重症度
- 表 29 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別重症度
- 表 30 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別重症度
- 表 31 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別再燃
- 表 32 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別再燃
- 表 33 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別再燃
- 表 34 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況
- 表 35 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況
- 表 36 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況
- 表 37 性・年齢別神経症状発現前 6 カ月のキノホルム使用状況
- 表 38 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別知覚障害の範囲
- 表 39 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別運動障害の程度
- 表 40 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別視力障害の程度
- 表 41 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別重症度
- 表 42 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別再燃
- 表 43 下痢の強さと腹痛の強さの関係
- 表 44 腹痛の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別重症度
- 表 45 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム使用量別経過

表 46 手術後におけるキノホルム使用の有無と神経症状の程度

a. 知覚障害 b. 運動障害 c. 視力障害 d. 再燃

表 47 スモン患者672例中の死亡者50名についての分析

表 48 臨床班員別症例の性, 年齢構成, キノホルム剤服用状況および経過

付表 1～14 各班員20枚ずつの抽出標本による主要項目集計成績

要 約

1. 調査の目的

確実なスモン患者で, 発病前後の服薬状況の明らかなものを対象に, キノホルム剤の服用状況を調査し, スモンとキノホルム剤の因果関係を検討すること。

2. 調査の方法

昭和45年9月下旬, 当協議会臨床班所属の班員20氏に添付の調査票(次頁)を送付, 同年10月20日までに上記条件のスモン患者について, 神経症状発現前6カ月以内と発現後におけるキノホルム剤服用状況および関連事項の調査を依頼した。(別紙1, 2参照)各班員より提出された調査済み調査票は楠井委員の許で整理し, 当協議会疫学班が協力して, 国立公衆衛生院疫学部において集計を行なった。(別紙3, 集計用コード一覧参照)

3. 調査の結果

表1～48および付表1～14の通り

4. 調査の総括

今回の調査は, スモン患者のみについてキノホルム剤の服用状況を遡及的に観察したものであり, この成績だけからでは, それがスモン患者に特有な現象であるかどうかは断言できない。しかし, もしキノホルムがスモンの発症あるいはその進展と密接な因果関係があるならば, いわゆる dose-response relationship (量と反応の関係) が成立する筈であり, またすべてのスモン患者が共通してキノホルム剤を服用していることも必要条件の一つといつてよい。

このような観点から今回の成績を検討してみると, 調査症例890例中, 薬剤使用状況の不明な148例を除いた742例のうち110例(14.8%)は, スモン神経症状の発現前6カ月以内にキノホルム剤を確実に服用しておらず, また神経症状発現後では, 薬剤使用状況の判明している782例中147例(18.8%)がキノホルム剤の確実な非服用者であった。

神経症状発現前後におけるキノホルム使用の有無別および使用キノホルムの量別にスモンの各症候(下痢, 腹痛, 知覚障害, 運動障害, 視力障害, 緑色舌苔)の程度, 経過, 重症度, 再燃の有無, 既往の手術あるいは性, 年齢との関連を, キノホルム剤使用の有無が明らかな672

例について観察したが、いずれの場合も明瞭な **dose-response relationship** は認められなかった。しかし一部にはそのような傾向を示す所見があり、この場合神経症状発現前のキノホルム使用量よりは、発現前後合計のキノホルム使用量の方がより関連が深いように思われた。ただし、ここでみられたキノホルム使用量とスモン症状との関係が、真に **dose-response relationship** を示しているのか、あるいは症状の程度によって結果的にキノホルム使用量が左右されたのかどうかといった点は慎重に検討される必要がある。

この点を明らかにする手段の一つとして、腹部症状（下痢または腹痛）の程度が同じ症例について、神経症状発現前のキノホルム使用量別に、神経症状（知覚障害、運動障害、視力障害）の程度、重症度等を観察した。これによると、キノホルム使用の有無別にみた症状の程度差はやゝ明らかになったようであるが、キノホルムの使用量別にみた場合の量的関係は必ずしも一定していなかった。

なお、ここでいうキノホルム使用量とは、キノホルム製剤の種類にかかわらず、キノホルム純量として総使用量を計算したものであるが、キノホルム製剤の種類別、1日当りの使用量別、使用日数別等については現在検討中である。

神経症状発現の前後ともキノホルム剤使用あり群に死亡者が高率に発生している点については、この群の性、年齢構成、初診年等が他の群と大差がなかったことから考えて、キノホルム剤との関連をさらに検討する必要があるものと考えられる。

以上の成績は各臨床班員報告例数をそのまま合計して観察した結果によるものであるが、臨床班員の報告例数の偏りを補正する意味で、1班員20例ずつを抽出して、15班員分300例について同様の観察を行なった。（付表1～14）しかし、その結果は全数観察の場合と大差はなかった。



スモン調査研究協議会

スモン患者のキノホルム剤服用状況調査票

(確実なスモン患者で、発病前後の服薬状況の明らかなものを対象とする。)
(従って、出来れば貴施設の自験例であることが望ましい。)

貴施設名

調査担当者氏名

所在地

記載年月日 昭和 年 月 日

フリガナ				性	1男 2女	生年月日	1. 明治 2. 大正 3. 昭和			年 月 日生(満才)			
患者氏名						(貴施設初診時年齢)							
患者現住所	都道府県	郡市区	町村	番地	貴施設の初診年月日		昭和 年 月 日						
腹部症状発現年月日	昭和 年 月 日頃				神経症状発現年月日		昭和 年 月 日頃						
腹部症状	下痢 1なし あり(2十、3十、4十) 5不明				腹痛		1なし あり(2十、3十、4十) 5不明						
神経症状発現前6カ月以内および発現後の薬剤使用状況 キノホルム剤服用について次の各項のうち該当番号および記号を○で囲んで下さい。 神経症状発現前6カ月以内の服用 1 確実になし(その裏づけ a 患者から直接きいた b 主治医のカルテを詳しく調べた c その他) 2 ないらしいが不確実 3 あり 4 不明 神経症状発現後の服用 1 確実になし(その裏づけ a 患者から直接きいた b 主治医のカルテを詳しく調べた c その他) 2 ないらしいが不確実 3 あり 4 不明 次の2項のうち、該当番号を○で囲み、その内容を1の場合は左の表に薬品名のみを、2の場合は右の表にキノホルム剤は用量を明記し、他の薬剤は薬品名のみを記入して下さい。 1 医師の投薬以外の服用(家庭常備薬、薬局から購入、その他) 2 医師による投薬													
薬品名					服用期間		処方			投与期間			
(1)					昭和 年 月 日 ~ 年 月 日		(1)				昭和 年 月 日 ~ 年 月 日		
(2)					. . . ~ . . .		(2)				. . . ~ . . .		
(3)					. . . ~ . . .		(3)				. . . ~ . . .		
(4)					. . . ~ . . .		(4)				. . . ~ . . .		
(5)					. . . ~ . . .		(5)				. . . ~ . . .		
(6)					. . . ~ . . .		(6)				. . . ~ . . .		
(7)					. . . ~ . . .		(7)				. . . ~ . . .		
(8)					. . . ~ . . .		(8)				. . . ~ . . .		
(9)					. . . ~ . . .		(9)				. . . ~ . . .		
(10)					. . . ~ . . .		(10)				. . . ~ . . .		
神経症状(最盛期)		知覚障害の範囲: 1なし 2足関節・膝・肘・4その他 5臍まで 6その他 7不明				運動障害の程度: 1なし 2下肢の脱力 3歩行困難 4起立不能 5その他 6不明				視力障害: 1なし 2軽度 3中等度 4高度 5不明		緑色舌苔の合併: 1なし 2軽度 3中等度 4高度 5不明	
経過		1不明 2悪化 3不変 4軽快 (数カ月で、1年ぐらいて、数年で) 5治療 6死亡				重症度(総合印象)		1軽症 2中等症 3重症					
再燃		1なし 2あり				再燃時の腹部症状合併		1なし 2あり (下痢・腹痛・) 1なし 2あり (下痢・腹痛・) 1なし 2あり (下痢・腹痛・)					
貴観察期間		第1回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日 第2回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日 第3回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日				入院		第1回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日 第2回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日 第3回 昭和 年 月 日 ~ 昭和 年 月 日					
神経症状発現前6カ月以内の手術の既往歴		1なし 2あり(手術期日: 昭和 年 月 日、病名: 術後キノホルム剤 1使用せず 2使用した(日間、総量 g)				術式名:							

注: 腹部症状というのは * スモンに直接関連があると思われる腹部症状という意味に解して下さい。

別紙 1

昭和45年 9 月20日

臨 床 班 員 各 位 殿

スモン調査研究協議会臨床班

キノホルム 調 査 委 員

楠 井 賢 造

謹啓 時下爽秋の候、貴台益々御清祥の段、慶賀の至りに存じます。さて、既に御承知の通り、椿 忠雄班員は御自身の調査成績から、「キノホルム剤の服用がスモンの発病に重要因子であると考えられる」という意味の発表をされ、各方面から多大の関心を集めています。この時にあたり、スモン調査研究協議会においても早急にこの問題を検討するに足る正確な資料を集めなければなりませんので、甲野会長および豊倉臨床班長から、わたくしにそのお世話をするようにと、去る9月2日に、お話しがあり、不束ではありますが、非常に重要な使命と存じ、お引受けいたしました。まず、出来るだけ正確な資料を得るには、それに適合した調査票の作製が大切であると思ひ、わたくしの試案を会長・疫学班の重松班長・臨床班の豊倉班長ほか数名の班員にお送りして御添削・改良をお願いいたし、それにもとずいて作製した調査票の印刷が漸く出来上りました。

就ては、この調査は臨床班員総力をあげて行ふべきものと存じますので、何卒貴台の絶大な御協力を御願い申し上げる次第であります。本日は取りあえず、10部ずつ配布申し上げますが、貴施設でなお必要部数の御予定が立ちましたならば、御一報いただき度く、直ちに御申越し部数を御送り申し上げます。若し、御申越しのない節は、10部で間に合うと御見通しのことゝ推察させていただきます。なお、この調査は緊急を要すると存じますので、御多用中甚だ恐縮に存じますが、この調査票の回収期日を昭和45年10月20日と定めましたので、その前後にわたくしの手許まで到着するよう、速達・書留で郵送いただければ幸甚の至りに存じます。

まずは御願いと御連絡まで。

御自愛をお祈りいたします。

敬 具

別紙 2

昭和45年10月8日

臨床班員各位 殿

スモン調査研究協議会臨床班

キノホルム調査委員

楠 井 賢 造

謹啓、過般来お願い申し上げます「スモン患者のキノホルム剤服用状況調査票」の回収および其の後の処理について、下記の通り予定しておりますので、何卒御了承の上、よろしく御協力の程お願い申し上げます。

1. 調査票の回収

御記入いただいた調査票はそのまま全部一括して、速達・書留郵便で、期日までにわたくしの手許に到着するよう御発送願います。なお、御発送と同時に、同封葉書にお送り下さった調査票の部数と日付を御記入、御署名の上、御投函下さい。

回収期日：昭和45年10月20日

宛 先：和歌山市真砂町2丁目14番地

和歌山市立城南病院 楠 井 賢 造

2. 調査票の集計

甲野会長、重松疫学班長および豊倉臨床班長と御相談の結果、本件はまことに緊急な重要事項であります関係上、取り敢えず、重松班長のもとで集計・統計処理をお願いすることに決定いたしました。就ては、来る10月26日（月）・27日（火）両日、国立公衆衛生院疫学部の柳川洋室長が和歌山市に御出張、回収した全部の調査票について主眼項目に関する統計処理だけを終了し、さらに其他これに関する重要と考えられる項目についての相関関係などを統計処理するため、回収調査票を全部一括して公衆衛生院に御持ち帰り願います。

3. 調査票の集計成績の報告および討議

集計・統計処理された成績については、来る11月13日（金）14日（土）国立教育会館で開催予定のスモン調査研究協議会総合班会議で報告出来るよう早急に手配いたします。その席上、その成績をもとにして、直接調査に携わられた班員各位の忌憚ない御討議をいたゞき、出来れば協議会としてのまとまった見解が得られれば、まことに幸甚の至りに存するものと期待いたしております。

4. 調査票の保管

わたくしが責任をもって保管いたします。

以 上

別紙 3 スモン患者のキノホルム剤服用状況調査票集計用コード一覧

No.	項 目	コ ラ ム	コ ー ド
1	性	1	1 男 2 女
2	年 令	3, 4	2 けたの数 (年令不明00)
3	調 査 票 番 号	6~8	3 けたの数 (001から890まで)
4	初 診 年 次	11, 12	初診年 2 けた (年不明 99)
5	神 経 症 状 発 現 年	13, 14	発現年 2 けた (年不明 99)
6	神経症状発現前キノホルム服用量	15	0 不明, なし (コード No. 12, 13で区別可)
7	神経症状発現後キノホルム服用量	16	1. 1~10g 2. 11~20g 3. 21~40g 4. 41~60g 5. 61~100g 6. 101~140g 7. 141~220g 8. 221~300g
8	神経症状現前後合計 キノホルム服用量	17	9. 301g 以上 (301~460g, 461g 以上の区別けは) (原票を用いた)
9	下 痢	21	1. な し 2. + 3. ++ 4. +++ 5. 不 明
10	腹 痛	22	6. あり強さ不明
11	神経症状発現前6カ月以内のキノホルム剤服用	23, 24	1 けため 1. 確実になし 2. ないらしいが不確実 3. あ り 4. 不 明
12	神経症状発現後のキノホルム剤服用	25, 26	2 けため 確実になしのみについてその裏づけ 1. 患者から直接きいた 2. 主治医のカルテ 3. その他, 不明 4. 患者と治医のカルテ
13	知 覚 障 害 の 範 囲	29	1. な し 2. 足関節まで 3. 膝まで 4. そけい部まで 5. 臍 ま で 6. その他 7. 不 明
14	運 動 障 害 の 程 度	30	1. な し 2. 下肢の脱力 3. 歩行困難 4. 起立不能 5. そ の 他 6. 不 明
15	視 力 障 害	31	1. な し 2. 軽 度 3. 中等度 4. 高 度 5. 不 明
16	緑 色 舌 苔 の 合 併	32	1. な し 2. 軽 度 3. 中等度 4. 高 度 5. 不 明
17	経 過	34, 35	1 けため 1. 不明 2. 悪化 3. 不変 4. 軽快 5. 治ゆ 6. 死亡 2 けため 軽快のみについて 1. 数カ月で 2. 1 年ぐらいで 3. 数年で
18	重 症 度 (総 合 印 象)	36	1. 軽 症 2. 中等症 3. 重 症 4. 記入なし
19	再 燃	37	1. な し 2. あ り 3. 記入なし
20	神経症状発現前6カ月以内の手術の 既往歴と術後のキノホルム剤の使用	39, 40	1 けため 1. なし 2. あり (記入なしは 1. なしとして処理) 2 けため ありのみについて 1. 使用せず 2. 使用した 3. 記入なし

表1 臨床班員別受領調査票枚数

No.	臨床班員氏名 (受領月日順・敬称略)	受領調査票 枚数
1	大藤 真	47
2	藤原 哲司	26
3	早瀬 正二	5
4	伊東 弓多	28
5	平木 潔	43
6	黒岩 義五郎	32
7	大月 三郎	2
8	豊倉 康夫	60
9	小坂 淳夫	34
10	高崎 浩雄	31
11	椿 忠和	39
12	三好 夫	24
13	杉山 尚夫	20
14	右京 成夫	2
15	祖父江 逸郎	199
16	大村 一郎	234
17	楠井 賢造	25
18	越島 新三郎	39
計		890

表2 性・年令構成

区分	総数	年令別								年令不明
		全年令	～19才	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70才以上	
男女計	890	883 (100.0)	27 (3.1)	97 (11.0)	153 (17.3)	179 (20.3)	190 (21.5)	182 (20.6)	55 (6.2)	7
男	291	288 (100.0)	12 (4.2)	29 (10.1)	65 (22.6)	59 (20.5)	59 (20.5)	53 (18.4)	11 (3.8)	3
女	599	595 (100.0)	15 (2.5)	68 (11.4)	88 (14.8)	120 (20.2)	131 (22.0)	129 (21.7)	44 (7.4)	4

() 内は%を示す。以下の表も同じ。

表3 初診年・神経症状発現年別患者数

区分	総数	年次別											年次不明
		全年次	昭和36 年以前	37年	38年	39年	40年	41年	42年	43年	44年	45年	
初診年	890	873 (100.0)	20 (2.3)	15 (1.7)	15 (1.3)	35 (4.0)	70 (8.0)	111 (12.7)	72 (8.2)	96 (11.0)	236 (27.0)	207 (13.7)	17
神経症状 発現年	890	887 (100.0)	17 (1.9)	11 (1.2)	20 (2.3)	28 (3.2)	60 (6.8)	111 (12.5)	88 (9.9)	133 (15.0)	240 (27.1)	179 (20.2)	3

表4 神経症状発現前6カ月・神経症状発現後のキノホルム使用状況別患者数

区 分	総数	薬 剤 使 用 状 況 別							使用状況 不 明	
		総 数 (除不明)	確 実 に な し				ないらしいが 不 確 実	あ り		
			計	な し の 裏 づ け						
				「患者に きいた」 「カルノ を調べた」 の両者	「患者に きいた」 の み	「カルテ を調べ た」の み				そ の 他 不 明
神経症状発現 前6カ月の間	890	742 (100.0)	110 (14.8)	41 (5.5)	15 (2.0)	48 (6.5)	6 (0.8)	22 (3.0)	610 (82.2)	148
神経症状発現 後	890	782 (100.0)	147 (18.8)	28 (3.6)	4 (0.5)	108 (13.8)	7 (0.9)	34 (4.3)	601 (76.9)	108

表5 神経症状発現前・後のキノホルム使用状況

区 分	神 經 症 状 発 現 後						
	総 数	除 不 確 実 ・ 不 明			ないらしいが 不 確 実	あ り	不 明
		計	確実になし	あ り			
神経症状発現前6カ月	総 数	890	748	147	601	34	108
	除不明・不 確実・計	720	672	130	542	15	33
	確実にし	110	102	63	39	—	8
	あ り	610	570	67	503	15	25
	ないらしいが 不 確 実	22	16	2	14	3	3
	不 明	148	60	15	45	16	72

太枠内の症例数を以下の表における分析対象とした。

表6 神経症状発現前・後および前後計別キノホルム使用量の分布*

区 分	神 經 症 状 前	神 經 症 状 後	神 經 症 状 前
総 数	672	672	672
確 実 に な し	102	130	63
あ り ・ 量 別	計 1～10g 11～20 21～40 41～60 61～100 101～140 141～220 221～300 301～460 461以上	461 80 61 80 40 49 32 48 29 22 20	505 23 30 79 85 86 43 60 37 32 30
あ り 量 不 明	62	81	104
服用ありの平均	52g	115g	147g

* キノホルム製剤の種類にかかわらず、含有キノホルム量によって集計した。以下の表も同じ。

表7 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別下痢の強さ

神経症状 発現前 6カ月	神経症状 発現後	総 数	総 数 (除不明)	な し	下 痢 あ り					不 明
					計	+	++	+++	強さ不明	
総 数	総 数	672	642 (100.0)	195 (30.4)	447 (69.6)	280 (43.6)	106 (16.5)	31 (4.8)	30 (4.7)	30
	確 実 に な し	130	124 (100.0)	49 (39.5)	75 (60.5)	54 (43.5)	13 (10.5)	6 (4.8)	2 (1.6)	6
	あ り	542	518 (100.0)	146 (28.2)	372 (71.8)	226 (43.6)	93 (18.0)	25 (4.8)	28 (5.4)	24
確 実 に な し	総 数	102	100 (100.0)	37 (37.0)	63 (63.0)	44 (44.0)	11 (11.0)	6 (6.0)	2 (2.0)	2
	確 実 に な し	63	61 (100.0)	25 (41.0)	36 (59.0)	27 (44.2)	4 (6.6)	4 (6.6)	1 (1.6)	2
	あ り	39	39 (100.0)	12 (30.8)	27 (69.2)	17 (43.6)	7 (17.9)	2 (5.1)	1 (2.6)	—
あ り	総 数	570	542 (100.0)	158 (29.2)	384 (70.8)	236 (43.5)	95 (17.5)	25 (4.6)	28 (5.2)	28
	確 実 に な し	67	63 (100.0)	24 (38.1)	39 (61.9)	27 (42.9)	9 (14.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	4
	あ り	503	479 (100.0)	134 (28.0)	345 (72.0)	209 (43.6)	86 (18.0)	23 (4.8)	27 (5.6)	24

表8 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別下痢の強さ

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	十	廿	卅	強さ不明	
総 数		672	642	195	447	280	106	31	30	30
確 実 に な し		102	100 (100.0)	37 (37.0)	63 (63.0)	44 (44.0)	11 (11.0)	6 (6.0)	2 (2.0)	2
あ り	総 数	570	542 (100.0)	158 (29.2)	384 (70.8)	236 (43.5)	95 (17.5)	25 (4.6)	28 (5.2)	28
	20 g 以 下	146	138 (100.0)	36 (26.1)	102 (73.9)	59 (42.8)	29 (21.0)	6 (4.3)	8 (5.8)	8
	21～60 g	250	239 (100.0)	72 (30.1)	167 (69.9)	97 (40.6)	43 (18.0)	10 (4.2)	17 (7.1)	11
	60 g 以 上	112	106 (100.0)	38 (35.8)	68 (64.2)	42 (39.6)	16 (15.1)	9 (8.5)	1 (0.9)	6
	量 不 明	62	59 (100.0)	12 (20.3)	47 (79.7)	38 (64.4)	7 (11.9)	—	2 (3.4)	3

表9 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別下痢の強さ

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	十	廿	卅	強さ不明	
総 数		672	642 (100.0)	195 (30.4)	447 (69.6)	280 (43.6)	106 (16.5)	31 (4.8)	30 (4.7)	30
確 実 に な し		63	61 (100.0)	25 (41.0)	36 (59.0)	27 (44.3)	4 (6.6)	4 (6.6)	1 (1.6)	2
あ り	総 数	609	581 (100.0)	170 (29.3)	411 (70.7)	253 (43.5)	102 (17.6)	27 (4.6)	29 (5.0)	28
	40 g 以 下	132	124 (100.0)	41 (33.1)	83 (66.9)	55 (44.4)	21 (16.9)	2 (1.6)	5 (4.0)	8
	41～140 g	214	202 (100.0)	65 (32.2)	137 (67.8)	74 (36.6)	38 (18.8)	10 (5.0)	15 (7.4)	12
	141 g 以 上	159	155 (100.0)	43 (27.7)	112 (72.3)	68 (43.9)	27 (17.4)	11 (7.1)	6 (3.9)	4
	量 不 明	104	100 (100.0)	21 (21.0)	79 (79.0)	56 (56.0)	16 (16.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	4

表10 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別腹痛の強さ

神経症状 発現前6 ヵ月	神経症状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	十	廿	卅	強さ不明	
総 数	総 数	672	649 (100.0)	118 (18.2)	531 (81.8)	234 (36.1)	158 (24.3)	101 (15.6)	38 (5.9)	23
	確 実 に な し	130	129 (100.0)	28 (21.7)	101 (78.5)	52 (40.3)	30 (23.3)	15 (11.6)	4 (3.1)	1
	あ り	542	520 (100.0)	90 (17.3)	430 (82.7)	182 (35.0)	128 (24.6)	86 (16.5)	34 (6.5)	22
確 実 に な し	総 数	102	102 (100.0)	20 (19.6)	82 (80.4)	49 (48.0)	23 (22.5)	8 (7.8)	2 (2.0)	—
	確 実 に な し	63	63 (100.0)	14 (22.2)	49 (77.8)	32 (50.8)	14 (22.2)	3 (4.8)	—	—
	あ り	39	39 (100.0)	6 (15.4)	33 (84.6)	17 (43.6)	9 (23.1)	5 (12.8)	2 (5.1)	—
あ り	総 数	570	547 (100.0)	98 (17.9)	449 (82.1)	185 (33.8)	135 (24.7)	93 (17.0)	36 (6.6)	23
	確 実 に な し	67	66 (100.0)	14 (21.2)	52 (78.8)	20 (30.3)	16 (24.2)	12 (18.2)	4 (6.1)	1
	あ り	503	481 (100.0)	84 (17.5)	397 (82.5)	165 (34.3)	119 (24.7)	81 (16.8)	32 (6.7)	22

表11 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別腹痛の強さ

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	+	++	+++	強さ不明	
総 数		672	649 (100.0)	118 (18.2)	531 (81.8)	234 (36.1)	158 (24.3)	101 (15.6)	38 (5.9)	23
確 実 に な し		102	102 (100.0)	20 (19.6)	82 (80.4)	49 (48.0)	23 (22.5)	8 (7.8)	2 (2.0)	—
あ り	総 数	570	547 (100.0)	98 (17.9)	449 (82.1)	185 (33.8)	135 (24.6)	93 (17.0)	36 (6.6)	23
	20 g 以 下	146	140 (100.0)	31 (22.1)	109 (77.9)	36 (25.7)	37 (26.4)	28 (20.0)	8 (5.7)	6
	21～60 g	250	239 (100.0)	36 (15.1)	203 (84.9)	82 (34.3)	55 (23.0)	44 (18.4)	22 (9.2)	11
	61 g 以 上	112	108 (100.0)	25 (23.1)	83 (76.9)	28 (25.9)	34 (31.5)	18 (16.7)	3 (2.8)	4
	量 不 明	62	60 (100.0)	6 (10.0)	54 (90.0)	39 (65.0)	9 (15.0)	3 (5.0)	3 (5.0)	2

表12 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別腹痛の強さ

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	十	廿	卅	強さ不明	
総 数		672	649 (100.0)	118 (18.2)	531 (81.8)	234 (36.1)	158 (24.3)	101 (15.6)	38 (5.9)	23
確 実 に な し		63	63 (100.0)	14 (22.2)	49 (77.8)	32 (50.8)	14 (22.2)	3 (4.8)	—	—
あ り	総 数	609	586 (100.0)	104 (17.7)	482 (82.3)	202 (34.5)	144 (24.6)	98 (16.7)	38 (6.5)	23
	40 g 以 下	132	125 (100.0)	28 (22.4)	97 (77.6)	37 (29.6)	32 (25.6)	20 (16.0)	8 (6.4)	7
	41～140 g	214	206 (100.0)	28 (13.6)	178 (86.4)	60 (29.1)	52 (25.2)	47 (22.8)	19 (9.2)	8
	141 g 以 上	159	154 (100.0)	38 (24.7)	116 (75.3)	44 (28.6)	42 (27.3)	24 (15.6)	6 (3.9)	5
	量 不 明	104	101 (100.0)	10 (9.9)	91 (90.1)	61 (60.4)	18 (17.8)	7 (6.9)	5 (5.0)	3

表13 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別知覚障害の範囲

神経症状 発現前 6カ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	なし	あり						不明
					計	足関節 まで	膝まで	それい 部 まで	臍まで	他	
総数	総数	672	666 (100.0)	—	666 (100.0)	59 (8.9)	138 (20.7)	243 (36.5)	190 (28.5)	36 (5.4)	6
	確実に なし	130	127 (100.0)	—	127 (100.0)	15 (11.8)	30 (23.6)	44 (34.6)	36 (28.3)	2 (1.6)	3
	あり	542	539 (100.0)	—	539 (100.0)	44 (8.2)	108 (20.0)	199 (36.9)	154 (28.6)	34 (6.3)	3
確実に なし	総数	102	102 (100.0)	—	102 (100.0)	18 (17.6)	26 (25.5)	26 (25.5)	29 (28.4)	3 (2.9)	—
	確実に なし	63	63 (100.0)	—	63 (100.0)	11 (17.5)	15 (23.8)	17 (27.0)	19 (30.2)	1 (1.6)	—
	あり	39	39 (100.0)	—	39 (100.0)	7 (17.9)	11 (28.2)	9 (23.1)	10 (25.6)	2 (5.1)	—
あり	総数	570	564 (100.0)	—	564 (100.0)	41 (7.3)	112 (19.9)	217 (38.5)	161 (28.5)	33 (5.9)	6
	確実に なし	67	64 (100.0)	—	64 (100.0)	4 (6.3)	15 (23.4)	27 (42.2)	17 (26.6)	1 (1.6)	3
	あり	503	500 (100.0)	—	500 (100.0)	37 (7.4)	97 (19.4)	190 (38.0)	144 (28.8)	32 (6.4)	3

表14 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別知覚障害の範囲

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り						不 明
					計	足関節 ま で	膝まで	それい部 ま で	臍まで	その他	
総 数		672	666 (100.0)	—	666 (100.0)	59 (8.9)	138 (20.7)	243 (36.5)	190 (28.5)	36 (5.4)	6
確実になし		102	102 (100.0)	—	102 (100.0)	18 (17.6)	26 (25.5)	26 (25.5)	29 (28.4)	3 (2.9)	—
あ り	総 数	570	564 (100.0)	—	564 (100.0)	41 (7.3)	112 (19.9)	217 (38.5)	161 (28.5)	33 (5.9)	6
	20 g 以下	146	144 (100.0)	—	144 (100.0)	11 (7.6)	22 (15.3)	50 (34.7)	52 (36.1)	9 (6.3)	2
	21～60 g	250	246 (100.0)	—	246 (100.0)	19 (7.7)	52 (21.1)	100 (40.7)	65 (26.4)	10 (4.1)	4
	61 g 以上	112	112 (100.0)	—	112 (100.0)	4 (3.6)	24 (21.4)	46 (41.1)	32 (28.6)	6 (5.4)	—
	量 不 明	62	62 (100.0)	—	62 (100.0)	7 (11.3)	14 (22.6)	21 (33.9)	12 (19.4)	8 (12.9)	—

表15 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別知覚障害の範囲

区 分	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り						不 明
				計	足関節 ま で	膝まで	そけい部 ま で	臍まで	その他	
総 数	672	666 (100.0)	—	666 (100.0)	59 (8.9)	138 (20.7)	243 (36.5)	190 (28.5)	36 (5.4)	6
確実になし	63	63 (100.0)	—	63 (100.0)	11 (17.5)	15 (23.8)	17 (27.0)	19 (30.2)	1 (1.6)	—
あ り	総 数	609 (100.0)	—	603 (100.0)	48 (8.0)	123 (20.4)	226 (37.5)	171 (28.4)	35 (5.8)	6
	40g以下	132 (100.0)	—	129 (100.0)	12 (9.3)	26 (20.2)	48 (37.2)	40 (31.0)	3 (2.3)	3
	41～140g	214 (100.0)	—	211 (100.0)	17 (8.1)	45 (21.3)	90 (42.7)	44 (20.9)	15 (7.1)	3
	141g以上	159 (100.0)	—	159 (100.0)	9 (5.7)	33 (20.8)	51 (32.1)	58 (36.5)	8 (5.0)	—
	量 不 明	104 (100.0)	—	104 (100.0)	10 (9.6)	19 (18.3)	37 (35.6)	29 (27.9)	9 (8.7)	—

表16 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別運動障害の程度

神経症状 発 現 前 6 カ 月	神経症状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	下 肢 の 脱 力	歩行困難	起立不能	その他	
総 数	総 数	672	668 (100.0)	166 (24.9)	502 (75.1)	136 (20.4)	213 (31.9)	146 (21.9)	7 (1.0)	4
	確 実 に な し	130	128 (100.0)	40 (31.3)	88 (68.8)	27 (21.1)	34 (26.6)	26 (20.3)	1 (0.8)	2
	あ り	542	540 (100.0)	126 (23.3)	414 (76.7)	109 (20.2)	179 (33.1)	120 (22.2)	6 (1.1)	2
確 実 に な し	総 数	102	102 (100.0)	31 (30.4)	71 (69.6)	21 (20.6)	31 (30.4)	19 (18.6)	—	—
	確 実 に な し	63	63 (100.0)	20 (31.7)	43 (68.3)	13 (20.6)	19 (30.2)	11 (17.5)	—	—
	あ り	39	39 (100.0)	11 (28.2)	28 (71.8)	8 (20.5)	12 (30.8)	8 (20.5)	—	—
あ り	総 数	570	566 (100.0)	135 (23.9)	431 (76.1)	115 (20.3)	182 (32.2)	127 (22.4)	7 (1.2)	4
	確 実 に な し	67	65 (100.0)	20 (30.8)	45 (69.2)	14 (21.5)	15 (23.1)	15 (23.1)	1 (1.5)	2
	あ り	503	501 (100.0)	115 (23.0)	386 (77.0)	101 (20.2)	167 (33.3)	112 (22.4)	6 (1.2)	2

表17 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別運動障害の程度

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	下肢の 脱力	歩行困難	起立不能	その他	
総 数		672	668 (100.0)	166 (24.9)	502 (75.1)	136 (20.4)	213 (31.9)	146 (21.9)	7 (1.0)	4
確 実 に な し		102	102 (100.0)	31 (30.4)	71 (69.6)	21 (20.6)	31 (30.4)	19 (18.6)	—	—
あ り	総 数	570	566 (100.0)	135 (23.9)	502 (76.1)	115 (20.3)	182 (32.2)	127 (22.4)	7 (1.2)	4
	20 g 以 下	146	143 (100.0)	34 (23.8)	109 (76.2)	27 (18.9)	42 (29.4)	38 (26.6)	2 (1.4)	3
	21～60 g	250	250 (100.0)	62 (24.8)	188 (75.2)	51 (20.4)	83 (33.2)	50 (20.0)	4 (1.6)	—
	61 g 以 上	112	112 (100.0)	23 (20.5)	89 (79.5)	19 (17.0)	42 (37.5)	27 (24.1)	1 (0.9)	—
	量 不 明	62	61 (100.0)	16 (26.2)	45 (73.8)	18 (29.5)	15 (24.6)	12 (19.7)	—	1

表18 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別運動障害の程度

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	下肢の 脱 力	歩行困難	起立不能	その他	
総 数		672	668 (100.0)	166 (24.9)	502 (75.1)	136 (20.4)	213 (31.9)	146 (21.9)	7 (1.0)	4
確 実 に な し		63	63 (100.0)	20 (31.7)	43 (68.3)	13 (20.6)	19 (30.2)	11 (17.5)	—	—
あ り	総 数	609	605 (100.0)	146 (24.1)	459 (75.9)	123 (20.3)	194 (32.1)	135 (22.3)	7 (1.2)	4
	40 g 以 下	132	129 (100.0)	36 (27.9)	93 (72.1)	29 (22.5)	43 (33.3)	20 (15.5)	1 (0.8)	3
	41～140 g	214	214 (100.0)	51 (23.8)	163 (76.2)	43 (20.1)	66 (30.8)	50 (23.4)	4 (1.9)	—
	141 g 以 上	159	159 (100.0)	37 (23.3)	122 (76.7)	28 (17.6)	53 (33.3)	39 (24.5)	2 (1.3)	—
	量 不 明	104	103 (100.0)	22 (21.4)	81 (78.6)	23 (22.3)	32 (31.1)	26 (25.2)	—	1

表19 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別視力障害の程度

神経症状 発現前 6ヵ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	なし	あり				不明
					計	軽度	中等度	高度	
総数	総数	672	663 (100.0)	471 (71.0)	192 (29.0)	113 (17.0)	39 (5.9)	40 (6.0)	9
	確実になし	130	127 (100.0)	98 (77.2)	29 (22.8)	23 (18.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	3
	あり	542	536 (100.0)	373 (69.6)	163 (30.4)	90 (16.8)	35 (6.5)	38 (7.1)	6
確実になし	総数	102	102 (100.0)	75 (73.5)	27 (26.5)	15 (14.7)	5 (4.9)	7 (6.9)	—
	確実になし	63	63 (100.0)	48 (76.2)	15 (23.8)	11 (17.5)	3 (4.8)	1 (1.6)	—
	あり	39	39 (100.0)	27 (69.2)	12 (30.8)	4 (10.3)	2 (5.1)	6 (15.4)	—
あり	総数	570	561 (100.0)	396 (70.6)	165 (29.4)	98 (17.5)	34 (6.1)	33 (5.9)	9
	確実になし	67	64 (100.0)	50 (78.1)	14 (21.9)	12 (18.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	3
	あり	503	497 (100.0)	346 (69.6)	151 (30.4)	86 (17.3)	33 (6.6)	32 (6.4)	6

表20 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別視力障害の程度

区分		総数	総数 (除不明)	なし	あり				不明
					計	軽度	中等度	高度	
総数		672	663 (100.0)	471 (71.0)	192 (29.0)	113 (17.0)	39 (5.9)	40 (6.0)	9
確実になし		102	102 (100.0)	75 (73.5)	27 (26.5)	15 (14.7)	5 (4.9)	7 (6.9)	—
あり	総数	570	561 (100.0)	396 (70.6)	165 (29.4)	98 (17.5)	34 (6.1)	33 (5.9)	9
	20g以下	146	143 (100.0)	95 (66.4)	48 (33.6)	27 (18.9)	9 (6.3)	12 (8.4)	3
	21～60g	250	248 (100.0)	190 (76.6)	58 (23.4)	38 (15.3)	9 (3.6)	11 (4.4)	2
	61g以上	112	110 (100.0)	76 (69.1)	34 (30.9)	18 (16.4)	10 (9.1)	6 (5.5)	2
	量不明	62	60 (100.0)	35 (58.3)	25 (41.7)	15 (25.0)	6 (10.0)	4 (6.7)	2

表21 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別視力障害の程度

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中等度	高 度	
総 数		672	663 (100.0)	471 (71.0)	192 (29.0)	113 (17.0)	39 (5.9)	40 (6.0)	9
確 実 に な し		63	63 (100.0)	48 (76.2)	15 (23.8)	11 (17.5)	3 (4.8)	1 (1.6)	—
あ り	総 数	609	600 (100.0)	423 (70.5)	177 (29.5)	102 (17.0)	36 (6.0)	39 (6.5)	9
	40 g 以 下	132	129 (100.0)	103 (79.8)	26 (20.2)	17 (13.2)	4 (3.1)	5 (3.9)	3
	41～140 g	214	212 (100.0)	157 (74.1)	55 (25.9)	38 (17.9)	11 (5.2)	6 (2.8)	2
	141 g 以 上	159	158 (100.0)	99 (62.7)	59 (37.3)	28 (17.7)	14 (8.9)	17 (10.8)	1
	量 不 明	101	101 (100.0)	64 (63.4)	37 (36.6)	19 (18.8)	7 (6.9)	11 (10.9)	3

表22 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別緑色舌苔の合併

神 経 症 状 発 現 前 6 月 前	神 経 症 状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中等度	高 度	
総 数	総 数	672	430 (100.0)	361 (84.0)	69 (16.0)	28 (6.5)	31 (7.2)	10 (2.3)	242
	確実になし	130	97 (100.0)	89 (91.8)	8 (8.2)	5 (5.2)	3 (3.1)	—	33
	あ り	542	333 (100.0)	272 (81.7)	61 (18.3)	23 (6.9)	28 (8.4)	10 (3.0)	209
確 実 に な し	総 数	102	85 (100.0)	75 (88.2)	10 (11.8)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (2.4)	17
	確実になし	63	53 (100.0)	50 (94.3)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	—	10
	あ り	39	32 (100.0)	25 (78.1)	7 (21.9)	2 (6.3)	3 (9.4)	2 (6.3)	7
あ り	総 数	570	345 (100.0)	286 (82.9)	59 (17.1)	24 (7.0)	27 (7.8)	8 (2.3)	225
	確実になし	67	44 (100.0)	39 (88.6)	5 (11.4)	3 (6.8)	2 (4.5)	—	23
	あ り	503	301 (100.0)	247 (82.1)	54 (17.9)	21 (7.0)	25 (8.3)	8 (2.7)	202

表23 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別緑色舌苔の合併

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中等度	高 度	
総 数		672	430 (100.0)	361 (84.0)	69 (16.0)	28 (6.5)	31 (7.2)	10 (2.3)	237
確 実 に な し		102	85 (100.0)	75 (88.2)	10 (11.8)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (2.4)	17
あ り	総 数	570	345 (100.0)	286 (82.9)	59 (17.1)	24 (7.0)	27 (7.8)	8 (2.3)	220
	20 g 以 下	146	96 (100.0)	75 (78.1)	21 (21.9)	8 (8.3)	8 (8.3)	5 (5.2)	50
	21～60 g	250	141 (100.0)	118 (83.7)	23 (16.3)	11 (7.8)	12 (8.5)	—	109
	61 g 以 上	112	54 (100.0)	45 (83.3)	9 (16.7)	3 (5.6)	5 (9.3)	1 (1.9)	58
	量 不 明	62	54 (100.0)	48 (88.9)	6 (11.1)	2 (3.7)	2 (3.7)	2 (3.7)	8

表24 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別緑色舌苔の合併

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中等度	高 度	
総 数		672	430 (100.0)	361 (84.0)	69 (16.0)	28 (6.5)	31 (7.2)	10 (2.3)	242
確 実 に な し		63	53 (100.0)	50 (94.3)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	—	10
あ り	総 数	609	377 (100.0)	311 (82.5)	66 (17.5)	26 (6.9)	30 (8.0)	10 (2.7)	232
	40 g 以 下	132	83 (100.0)	70 (84.3)	13 (15.7)	4 (4.8)	7 (8.4)	2 (2.4)	49
	41～140 g	214	123 (100.0)	96 (78.0)	27 (22.0)	10 (8.1)	12 (9.8)	5 (4.1)	91
	141 g 以 上	159	89 (100.0)	73 (82.0)	16 (18.0)	9 (10.1)	6 (6.7)	1 (1.1)	70
	量 不 明	104	82 (100.0)	72 (87.8)	10 (12.2)	3 (3.7)	5 (6.1)	2 (2.4)	22

表25 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別経過

神経症状 発現前 6ヵ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	治ゆ	軽快	不変	悪化	死亡	不明
総数	総数	672	642 (100.0)	14 (2.2)	426 (66.4)	137 (21.3)	15 (2.3)	50 (7.8)	30
	確実になし	130	118 (100.0)	1 (0.8)	86 (72.9)	28 (23.7)	—	3 (2.5)	12
	あり	542	524 (100.0)	13 (2.5)	340 (64.9)	109 (20.8)	15 (2.9)	47 (9.0)	18
確実になし	総数	102	95 (100.0)	3 (3.2)	78 (82.1)	12 (12.6)	—	2 (2.1)	7
	確実になし	63	58 (100.0)	1 (1.7)	48 (82.8)	8 (13.8)	—	1 (1.7)	5
	あり	39	37 (100.0)	2 (5.4)	30 (81.1)	4 (10.8)	—	1 (2.7)	2
あり	総数	570	547 (100.0)	11 (2.0)	348 (63.6)	125 (22.9)	15 (2.7)	48 (8.8)	23
	確実になし	67	60 (100.0)	—	38 (63.3)	20 (33.3)	—	2 (3.3)	7
	あり	503	487 (100.0)	11 (2.3)	310 (63.7)	105 (21.6)	15 (3.1)	46 (9.4)	16

表26 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別経過

区	分	総数	総数 (除不明)	治ゆ	軽快	不変	悪化	死亡	不明
総数		672	642 (100.0)	14 (2.2)	426 (66.4)	137 (21.3)	15 (2.3)	50 (7.8)	30
確実になし		102	95 (100.0)	3 (3.2)	78 (82.1)	12 (12.6)	—	2 (2.1)	7
あり	総数	570	547 (100.0)	11 (2.0)	348 (63.6)	125 (22.9)	15 (2.7)	48 (8.8)	23
	20g以下	146	142 (100.0)	2 (1.4)	95 (66.9)	27 (19.0)	5 (3.5)	13 (9.2)	4
	21~60g	250	238 (100.0)	7 (2.9)	144 (60.5)	60 (25.2)	8 (3.4)	19 (8.0)	12
	61g以上	112	107 (100.0)	2 (1.9)	66 (61.7)	28 (26.2)	1 (0.9)	10 (9.3)	5
	量不明	62	60 (100.0)	—	43 (71.7)	10 (16.7)	1 (1.7)	6 (10.0)	2

表27 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別経過

区 分		総 数	総 数 (除不明)	治 ゆ	軽 快	不 変	悪 化	死 亡	不 明
総 数		672	642 (100.0)	14 (2.2)	426 (66.4)	137 (21.3)	15 (2.3)	50 (7.8)	30
確 実 に な し		63	58 (100.0)	1 (1.7)	48 (82.8)	8 (13.8)	—	1 (7.7)	5
あ り	総 数	609	584 (100.0)	13 (2.2)	378 (64.7)	129 (22.7)	15 (2.6)	49 (8.4)	25
	40 g 以 下	132	124 (100.0)	1 (0.8)	87 (70.2)	25 (20.2)	3 (2.4)	8 (6.5)	8
	41～140 g	214	207 (100.0)	6 (2.9)	125 (60.4)	50 (24.2)	3 (1.4)	23 (11.1)	7
	141 g 以 上	159	153 (100.0)	5 (3.3)	96 (62.7)	34 (22.2)	7 (4.6)	11 (7.2)	6
	量 不 明	104	100 (100.0)	1 (1.0)	70 (70.0)	20 (20.0)	2 (2.0)	7 (7.0)	4

表28 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別重症度

神 経 症 状 発 現 前 6 月 前	神 経 症 状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	軽 症	中 等 症	重 症	不 明
総 数	総 数	672	658 (100.0)	213 (32.4)	282 (42.9)	163 (24.8)	14
	確 実 に な し	130	125 (100.0)	51 (40.8)	50 (40.0)	24 (19.2)	5
	あ り	542	533 (100.0)	162 (30.4)	232 (43.5)	139 (26.1)	9
確 実 に な し	総 数	102	99 (100.0)	51 (51.5)	30 (30.3)	18 (18.2)	3
	確 実 に な し	63	60 (100.0)	31 (51.7)	18 (30.0)	11 (18.3)	3
	あ り	39	39 (100.0)	20 (51.3)	12 (30.8)	7 (17.9)	—
あ り	総 数	570	559 (100.0)	162 (29.0)	252 (45.1)	145 (25.9)	11
	確 実 に な し	67	65 (100.0)	20 (30.8)	32 (49.2)	13 (20.0)	2
	あ り	503	494 (100.0)	142 (28.7)	220 (44.5)	132 (26.7)	9

表29 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別重症度

区 分		総 数	総 数 (除不明)	軽 症	中 等 症	重 症	不 明
総 数		672	658 (100.0)	213 (32.4)	282 (42.9)	163 (24.8)	14
確 実 に な し		102	99 (100.0)	51 (51.5)	30 (30.3)	18 (18.2)	3
あ り	総 数	570	559 (100.0)	162 (29.0)	252 (45.1)	145 (25.9)	11
	20 g 以 下	146	141 (100.0)	33 (23.4)	72 (51.1)	36 (25.5)	5
	21 ～ 60 g	250	245 (100.0)	76 (31.0)	108 (44.1)	61 (24.5)	5
	61 g 以 上	112	112 (100.0)	31 (27.7)	48 (42.9)	33 (29.5)	—
	量 不 明	62	61 (100.0)	22 (36.1)	24 (39.3)	15 (24.6)	1

表30 神経症状発現前・後合計のキノホルム使用量別重症度

区 分		総 数	総 数 (除不明)	軽 症	中 等 症	重 症	不 明
総 数		672	658 (100.0)	213 (32.4)	282 (42.9)	163 (24.8)	14
確 実 に な し		63	60 (100.0)	31 (51.7)	18 (30.0)	11 (18.3)	3
あ り	総 数	609	598 (100.0)	182 (30.4)	264 (44.1)	152 (25.4)	11
	40 g 以 下	132	129 (100.0)	46 (35.7)	65 (50.4)	18 (14.0)	3
	41 ～ 140 g	214	210 (100.0)	57 (27.1)	98 (46.7)	55 (26.2)	4
	141 g 以 上	159	158 (100.0)	46 (29.1)	61 (38.6)	51 (32.3)	1
	量 不 明	104	101 (100.0)	33 (32.7)	40 (39.6)	28 (27.7)	3

表31 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別再燃

神経症状発 現前6ヵ月	神経症状 発現後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り	不 明
総 数	総 数	672	646 (100.0)	519 (80.3)	127 (19.7)	26
	確 実 に な し	130	123 (100.0)	108 (87.8)	15 (12.2)	7
	あ り	542	523 (100.0)	411 (78.6)	112 (21.4)	19
確 実 に な し	総 数	102	101 (100.0)	81 (80.2)	20 (19.8)	1
	確 実 に な し	63	63 (100.0)	57 (90.5)	6 (9.5)	—
	あ り	39	38 (100.0)	24 (63.2)	14 (36.8)	1
あ り	総 数	570	545 (100.0)	438 (80.4)	107 (19.6)	25
	確 実 に な し	67	60 (100.0)	51 (85.0)	9 (15.0)	7
	あ り	503	485 (100.0)	387 (79.8)	98 (10.2)	18

表32 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別再燃

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り	不 用
総 数		672	646 (100.0)	519 (80.3)	127 (19.7)	26
確 実 に な し		102	101 (100.0)	81 (80.2)	20 (19.8)	1
あ り	総 数	570	545 (100.0)	438 (80.4)	107 (19.6)	25
	20 g 以 下	146	138 (100.0)	107 (77.5)	31 (22.5)	8
	21 ～ 60 g	250	241 (100.0)	198 (82.2)	43 (17.8)	9
	61 g 以 上	112	109 (100.0)	90 (82.6)	19 (17.4)	3
	量 不 明	62	57 (100.0)	43 (75.4)	14 (24.6)	5

表33 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別再燃

区 分		総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り	不 明
総 数		672	646 (100.0)	519 (80.3)	127 (19.7)	26
確 実 に な し		63	63 (100.0)	57 (90.5)	6 (9.5)	—
あ り	総 数	609	583 (100.0)	462 (79.2)	121 (20.8)	26
	40 g 以 下	132	123 (100.0)	102 (82.9)	21 (17.1)	9
	41 ～ 140 g	214	204 (100.0)	172 (84.3)	32 (15.7)	10
	141 g 以 上	159	157 (100.0)	110 (70.1)	47 (29.9)	2
	量 不 明	104	99 (100.0)	78 (78.8)	21 (21.2)	5

表34 神経症状発現前後におけるキノホルム使用有無別手術の既往歴と術後のキノホルム使用状況

神 経 症 状 発現前6カ月	神 経 症 状 発 現 後	総 数	な し	あ り			
				計	手術後のキノホルム使用		
					な し	あ り	不 明
総 数	総 数	672 (100.0)	611 (90.9)	61* (9.1)	9 (1.3)	27 (4.0)	25 (3.7)
	確実になし	130 (100.0)	119 (91.5)	11 (8.5)	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (3.8)
	あ り	542 (100.0)	492 (90.8)	50 (9.2)	8 (1.5)	22 (4.1)	20 (3.7)
確 実 に な し	総 数	102 (100.0)	96 (94.1)	6 (5.9)	2 (2.0)	—	4 (3.9)
	確実になし	63 (100.0)	60 (95.2)	3 (4.8)	—	—	3 (4.8)
	あ り	39 (100.0)	36 (92.3)	3 (7.7)	2 (5.1)	—	1 (2.6)
あ り	総 数	570 (100.0)	515 (90.4)	55 (9.6)	7 (1.2)	27 (4.7)	21 (3.7)
	確実になし	67 (100.0)	59 (88.1)	8 (11.9)	1 (1.5)	5 (7.5)	2 (3.0)
	あ り	503 (100.0)	456 (90.7)	47 (9.3)	6 (1.2)	22 (4.4)	9 (3.8)

* 手術の種類（表35注参照）

表35 神経症状発現前におけるキノホルム使用量別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況

区 分	総 数	な し	あ り			
			計	手術後のキノホルム使用		
				な し	あ り	不 明
総 数	672 (100.0)	611 (90.9)	61* (9.1)	9 (1.3)	27 (4.0)	25 (3.7)
確 実 に な し	102 (100.0)	96 (94.1)	6 (5.9)	2 (2.0)	—	4 (3.9)
あ り	総 数	570 (100.0)	55 (9.6)	7 (1.2)	27 (4.7)	21 (3.7)
	20g 以 下	146 (100.0)	15 (10.3)	3 (2.1)	7 (4.8)	5 (3.4)
	21 ～ 60g	250 (100.0)	26 (10.4)	2 (0.8)	17 (6.8)	7 (2.8)
	61g 以 上	112 (100.0)	10 (8.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	5 (4.5)
	量 不 明	62 (100.0)	4 (6.5)	—	—	4 (6.5)

* 手術の種類 消化器39（腸閉塞 9，虫垂炎 8，胃・十二指腸潰瘍 6，消化器がん 5，ヘルニア 3，その他 8），婦人科 4，結核 3，泌尿器 3，耳鼻科 2，その他 3，不明 7

表36 神経症状発現前後合計のキノホルム使用量別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況

区 分	総 数	な し	あ り			
			計	手術後のキノホルム使用		
				な し	あ り	不 明
総 数	672 (100.0)	611 (90.9)	61 (9.1)	9 (1.3)	27 (4.0)	25 (3.7)
確 実 に な し	63 (100.0)	60 (95.2)	3 (4.8)	—	—	3 (4.8)
あ り	総 数	609 (100.0)	58 (9.5)	9 (1.5)	27 (4.4)	22 (3.6)
	40g 以 下	132 (100.0)	18 (13.6)	3 (2.3)	10 (7.6)	5 (3.8)
	41 ～ 140g	214 (100.0)	20 (9.3)	2 (0.9)	11 (5.1)	7 (3.3)
	141g 以 上	159 (100.0)	12 (7.5)	4 (2.5)	3 (1.9)	5 (3.1)
	量 不 明	104 (100.0)	8 (7.7)	—	3 (2.9)	5 (4.8)

表37 性，年齢別神経症状発現前6カ月のキノホルム使用状況

年齢不明6名を除く

区 分		男		女	
		39才以下	40才以上	39才以下	40才以上
総 数		83	142	122	319
確 実 に な し		10	24	20	48
あ り 量 別	計	65	107	92	238
	1～10g	6	11	11	33
	11～20	7	14	19	42
	21～40	27	30	32	84
	41～60	11	23	13	30
	61～100	8	16	12	24
	101～140	4	5	2	8
	141～220	1	5	1	11
	221～300	1	—	—	1
	301～460	—	2	1	2
	461以上	—	1	1	3
あ り 量 不 明		8	11	10	33
服 用 あ り の 平 均		46g	59g	45g	53g

表38 下痢の程度別、神経症状発現前におけるキノホルム服用量別知覚障害の範囲

下痢	薬 剤 の 服 用 量	総数	総 数 (除不明)	なし	あ り						不明
					計	足関節 ま で	膝まで	それい 部まで	臍まで	その他	
一	総 数	183	182 (100.0)	—	182 (100.0)	18 (9.9)	34 (18.7)	60 (33.0)	57 (31.3)	13 (7.1)	1
	確実になし	37	37 (100.0)	—	37 (100.0)	6 (16.2)	9 (24.3)	10 (27.0)	11 (29.7)	1 (2.7)	—
	20g 以下	36	35 (100.0)	—	35 (100.0)	6 (17.1)	4 (11.4)	11 (31.4)	10 (28.6)	4 (11.4)	1
	21 ～ 60g	72	72 (100.0)	—	72 (100.0)	3 (4.1)	14 (19.4)	24 (33.3)	26 (36.1)	5 (6.9)	—
	61g 以上	38	38 (100.0)	—	38 (100.0)	3 (7.9)	7 (18.4)	15 (39.5)	10 (26.3)	3 (7.9)	—
+	総 数	242	240 (100.0)	—	240 (100.0)	20 (8.3)	54 (22.5)	94 (39.2)	66 (27.5)	6 (2.5)	2
	確実になし	44	44 (100.0)	—	44 (100.0)	10 (22.7)	13 (29.5)	6 (13.6)	14 (31.8)	1 (2.3)	—
	20g 以下	59	59 (100.0)	—	59 (100.0)	4 (6.8)	7 (11.9)	24 (40.7)	23 (39.0)	1 (1.7)	—
	21 ～ 60g	97	95 (100.0)	—	95 (100.0)	5 (5.3)	22 (23.2)	48 (50.5)	18 (18.9)	2 (2.1)	2
	61g 以上	42	42 (100.0)	—	42 (100.0)	1 (2.4)	12 (28.6)	16 (38.1)	11 (26.2)	2 (4.8)	—
++～+++	総 数	130	128 (100.0)	—	128 (100.0)	8 (6.3)	24 (18.8)	49 (38.3)	40 (31.3)	7 (5.5)	2
	確実になし	17	17 (100.0)	—	17 (100.0)	1 (5.9)	2 (11.8)	10 (58.8)	3 (17.6)	1 (5.9)	—
	20g 以下	35	34 (100.0)	—	34 (100.0)	1 (2.9)	9 (26.5)	9 (26.5)	13 (38.2)	2 (5.9)	1
	21 ～ 60g	53	52 (100.0)	—	52 (100.0)	6 (11.5)	8 (15.4)	20 (38.5)	15 (28.8)	3 (5.8)	1
	61g 以上	25	25 (100.0)	—	25 (100.0)	—	5 (20.0)	10 (40.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	—

表39 下痢の程度別，神経症状発現前におけるキノホルム服用量別運動障害の程度

下痢	薬 剤 の 服 用 量	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	下肢の 脱 力	歩 行 困 難	起 立 不 能	その他	
一	総 数	183	182 (100.0)	58 (31.9)	124 (68.1)	31 (17.1)	51 (28.0)	40 (22.0)	2 (1.1)	1
	確実になし	37	37 (100.0)	15 (40.5)	22 (59.5)	6 (16.2)	11 (29.7)	5 (13.5)	—	—
	20 g 以下	36	35 (100.0)	8 (22.9)	27 (77.1)	7 (20.0)	10 (28.6)	10 (28.6)	—	1
	21 ～ 60 g	72	72 (100.0)	23 (31.9)	49 (68.1)	12 (16.7)	20 (27.8)	16 (22.2)	1 (1.4)	—
	61 g 以上	38	38 (100.0)	12 (31.6)	26 (68.4)	6 (15.8)	10 (26.3)	9 (23.7)	1 (2.6)	—
十	総 数	242	241 (100.0)	57 (23.7)	184 (76.3)	51 (21.2)	79 (32.8)	52 (21.6)	2 (0.8)	1
	確実になし	44	44 (100.0)	11 (25.0)	33 (75.0)	15 (34.1)	12 (27.3)	6 (13.6)	—	—
	20 g 以下	59	58 (100.0)	13 (22.4)	45 (77.6)	10 (17.2)	19 (32.8)	15 (25.9)	1 (1.7)	1
	21 ～ 60 g	97	97 (100.0)	26 (26.8)	71 (73.2)	19 (19.6)	34 (35.1)	17 (17.5)	1 (1.0)	—
	61 g 以上	42	42 (100.0)	7 (16.7)	35 (83.3)	7 (16.7)	14 (33.3)	14 (33.3)	—	—
十～卅	総 数	130	129 (100.0)	25 (19.4)	104 (80.6)	23 (17.8)	49 (38.0)	30 (23.3)	2 (1.6)	1
	確実になし	17	17 (100.0)	3 (17.6)	14 (82.4)	—	7 (41.2)	7 (41.2)	—	—
	20 g 以下	35	34 (100.0)	10 (29.4)	24 (70.6)	5 (14.7)	11 (32.4)	7 (20.6)	1 (2.9)	1
	21 ～ 60 g	53	53 (100.0)	8 (15.1)	45 (84.9)	14 (26.4)	17 (32.1)	13 (24.5)	1 (1.9)	—
	61 g 以上	25	25 (100.0)	4 (16.0)	21 (84.0)	4 (16.0)	14 (56.0)	3 (12.0)	—	—

表40 下痢の程度別，神経症状発現前におけるキノホルム服用量別視力障害の程度

下痢	薬 服 用 量	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中 等 度	高 度	
一	総 数	183	181 (100.0)	133 (73.5)	48 (26.5)	31 (17.1)	8 (4.4)	9 (5.0)	2
	確 実 に な し	37	37 (100.0)	31 (83.8)	6 (16.2)	4 (10.8)	1 (2.7)	1 (2.7)	—
	20g 以 下	36	35 (100.0)	23 (65.7)	12 (34.3)	6 (17.1)	2 (5.7)	4 (11.4)	1
	21 ～ 60g	72	71 (100.0)	52 (73.2)	19 (26.8)	15 (21.1)	2 (2.8)	2 (2.8)	1
	61g 以 上	38	38 (100.0)	27 (71.1)	11 (28.9)	6 (15.8)	3 (7.9)	2 (5.3)	—
十	総 数	242	241 (100.0)	167 (69.3)	74 (30.7)	48 (19.9)	11 (4.6)	15 (6.2)	1
	確 実 に な し	44	44 (100.0)	28 (63.6)	16 (36.4)	8 (18.2)	4 (9.1)	4 (9.1)	—
	20g 以 下	59	59 (100.0)	36 (61.0)	23 (39.0)	16 (27.1)	3 (5.1)	4 (6.8)	—
	21 ～ 60g	97	96 (100.0)	75 (78.1)	21 (21.9)	15 (15.6)	2 (2.1)	4 (4.2)	1
	61g 以 上	42	42 (100.0)	28 (66.7)	14 (33.3)	9 (21.4)	2 (4.8)	3 (7.1)	—
廿～卅	総 数	130	128 (100.0)	92 (71.9)	36 (28.1)	14 (10.9)	11 (8.6)	11 (8.6)	2
	確 実 に な し	17	17 (100.0)	12 (70.6)	5 (29.4)	3 (17.6)	—	2 (11.8)	—
	20g 以 下	35	34 (100.0)	26 (76.5)	8 (23.5)	2 (5.9)	3 (8.8)	3 (8.8)	1
	21 ～ 60g	53	53 (100.0)	38 (71.7)	15 (28.3)	6 (11.3)	4 (7.5)	5 (9.4)	—
	61g 以 上	25	24 (100.0)	16 (66.7)	8 (33.3)	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (4.1)	1

表41 下痢の程度別，神経症状発現前におけるキノホルム服用量別重症度

下痢	薬剤の 服用量	総数	総数 (除不明)	軽症	中等症	重症	不明
一	総数	183	179 (100.0)	54 (30.2)	83 (46.4)	42 (23.5)	4
	確実になし	37	35 (100.0)	18 (51.4)	12 (34.3)	5 (14.3)	2
	20g以下	36	35 (100.0)	10 (28.6)	18 (51.4)	7 (20.0)	1
	21～60g	72	71 (100.0)	16 (22.5)	35 (49.3)	20 (28.2)	1
	61g以上	38	38 (100.0)	10 (26.3)	18 (47.4)	10 (26.3)	—
十	総数	242	235 (100.0)	88 (37.4)	84 (35.7)	63 (26.8)	7
	確実になし	44	43 (100.0)	26 (60.5)	10 (23.3)	7 (16.3)	1
	20g以下	59	57 (100.0)	14 (24.6)	24 (42.1)	19 (33.3)	2
	21～60g	97	93 (100.0)	32 (34.4)	41 (44.1)	20 (21.5)	4
	61g以上	42	42 (100.0)	16 (38.1)	9 (21.4)	17 (40.5)	—
十～卅	総数	130	129 (100.0)	32 (24.8)	65 (50.4)	32 (24.8)	—
	確実になし	17	17 (100.0)	4 (23.5)	8 (47.1)	5 (29.4)	—
	20g以下	35	34 (100.0)	7 (20.6)	22 (64.7)	5 (14.7)	1
	21～60g	53	53 (100.0)	18 (34.0)	17 (32.0)	18 (34.0)	—
	61g以上	25	25 (100.0)	3 (12.0)	18 (72.0)	4 (16.0)	—

表42 下痢の程度別，神経症状発現前におけるキノホルム服用量別再燃

下痢	薬剤の服用量	総数	総数 (除不明)	なし	あり	不明
一	総数	183	177 (100.0)	146 (82.5)	31 (17.5)	6
	確実になし	37	36 (100.0)	26 (72.2)	10 (27.8)	1
	20g以下	36	33 (100.0)	32 (97.0)	1 (3.0)	3
	21～60g	72	70 (100.0)	54 (77.1)	16 (22.9)	2
	61g以上	38	38 (100.0)	34 (89.5)	4 (10.5)	—
十	総数	242	237 (100.0)	192 (81.0)	45 (19.0)	5
	確実になし	44	44 (100.0)	39 (88.6)	5 (11.4)	—
	20g以下	59	58 (100.0)	41 (70.7)	17 (29.3)	1
	21～60g	97	94 (100.0)	78 (83.0)	16 (17.0)	3
	61g以上	42	41 (100.0)	34 (82.9)	7 (17.1)	1
十～卅	総数	130	126 (100.0)	94 (74.6)	32 (25.4)	4
	確実になし	17	17 (100.0)	12 (70.6)	5 (29.4)	—
	20g以下	35	33 (100.0)	22 (66.7)	11 (33.3)	2
	21～60g	53	52 (100.0)	43 (82.7)	9 (17.3)	1
	61g以上	25	24 (100.0)	17 (70.8)	7 (29.2)	1

表43 下痢の強さと腹痛の強さの関係

区 分		総 数	総 数 (除不明)	腹痛なし	腹 痛 あ り					不 明
					計	+	++	+++	強さ不明	
総 数		672	649	118	531	234	158	101	38	23
総 数 (除 不 明)		642	636 (100.0)	117 (18.4)	519 (81.6)	232 (36.5)	154 (24.2)	96 (15.1)	37 (5.8)	6
下 痢 な し		195	195 (100.0)	28 (14.4)	167 (85.7)	53 (27.2)	59 (30.3)	45 (23.1)	10 (5.1)	—
下 痢 あ り	計	447	441 (100.0)	89 (20.2)	352 (79.8)	179 (40.6)	95 (21.5)	51 (11.6)	27 (6.1)	6
	+	280	279 (100.0)	56 (20.1)	223 (79.9)	136 (48.7)	56 (20.1)	26 (9.3)	5 (1.8)	1
	++	106	102 (100.0)	26 (25.5)	76 (74.5)	32 (31.4)	23 (22.5)	20 (19.6)	1 (1.0)	4
	+++	31	31 (100.0)	4 (12.9)	27 (87.1)	7 (22.6)	15 (48.4)	5 (16.1)	—	—
	強 さ 不 明	30	29 (100.0)	3 (10.3)	26 (89.7)	4 (13.8)	1 (3.4)	—	21 (72.4)	1
不 明		30	13	1	12	2	4	5	1	17

表44 腹痛の程度別，神経症状発現前におけるキノホルム服用量別重症度

腹 痛	薬 剤 の 服 用 量	総 数	総 数 (除不明)	軽 症	中 等 症	重 症	不 明
—	総 数	112	111 (100.0)	41 (36.9)	42 (37.8)	28 (25.2)	1
	確 実 に な し	20	20 (100.0)	11 (55.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	—
	20 g 以 下	31	31 (100.0)	7 (22.6)	13 (41.9)	11 (35.5)	—
	21 ～ 60 g	36	35 (100.0)	14 (40.0)	13 (37.1)	8 (22.9)	1
	61 g 以 上	25	25 (100.0)	9 (36.0)	12 (48.0)	4 (16.0)	—
+	総 数	195	190 (100.0)	81 (42.6)	76 (40.0)	33 (17.4)	5
	確 実 に な し	49	46 (100.0)	25 (54.3)	15 (32.6)	6 (13.1)	3
	20 g 以 下	36	35 (100.0)	10 (28.6)	18 (51.4)	7 (20.0)	1
	21 ～ 60 g	82	81 (100.0)	34 (42.0)	36 (44.4)	11 (13.6)	1
	61 g 以 上	28	28 (100.0)	12 (42.9)	7 (25.0)	9 (32.1)	—
++～+++	総 数	247	241 (100.0)	51 (21.2)	114 (47.3)	76 (31.5)	6
	確 実 に な し	31	31 (100.0)	13 (41.9)	11 (35.5)	7 (22.6)	—
	20 g 以 下	65	62 (100.0)	13 (21.0)	34 (54.8)	15 (24.2)	3
	21 ～ 60 g	99	96 (100.0)	16 (16.7)	43 (44.8)	37 (38.5)	3
	61 g 以 上	52	52 (100.0)	9 (17.3)	26 (50.0)	17 (32.7)	—

表45 下痢の程度別神経症状発現前におけるキノホルム服用量別経過

下痢	薬剤の服用量	総数	総数 (除不明)	治癒	軽快	不変	変化	死亡	不明
一	総数	183	169 (100.0)	8 (4.7)	112 (66.3)	37 (21.9)	1 (0.6)	12 (7.1)	14
	確実になし	37	32 (100.0)	3 (9.4)	25 (78.1)	4 (12.5)	—	—	5
	20g以下	36	35 (100.0)	1 (2.9)	22 (62.9)	7 (20.0)	—	5 (14.3)	1
	21～60g	72	68 (100.0)	2 (2.9)	43 (63.2)	20 (29.4)	1 (1.5)	3 (4.4)	4
	61g以上	38	34 (100.0)	2 (5.9)	22 (64.7)	6 (17.6)	—	4 (11.8)	4
+	総数	242	234 (100.0)	4 (1.7)	154 (65.8)	47 (20.1)	8 (3.4)	21 (9.0)	8
	確実になし	44	42 (100.0)	—	34 (81.0)	7 (16.7)	—	1 (2.4)	2
	20g以下	59	58 (100.0)	1 (1.7)	40 (69.0)	7 (12.1)	4 (6.9)	6 (10.3)	1
	21～60g	97	93 (100.0)	3 (3.2)	56 (60.2)	22 (23.7)	4 (4.3)	8 (8.6)	4
	61g以上	42	41 (100.0)	—	24 (58.5)	11 (26.8)	—	6 (14.6)	1
++～+++	総数	130	125 (100.0)	1 (0.8)	94 (75.2)	20 (16.0)	4 (3.2)	6 (4.8)	5
	確実になし	17	17 (100.0)	—	15 (88.2)	1 (5.9)	—	1 (5.9)	—
	20g以下	35	34 (100.0)	—	27 (79.4)	6 (17.6)	1 (29.4)	—	1
	21～60g	53	49 (100.0)	1 (2.0)	35 (71.4)	8 (10.2)	3 (6.1)	5 (10.2)	4
	61g以上	25	25 (100.0)	—	17 (68.0)	8 (32.0)	—	—	—

表46 手術後におけるキノホルム使用の有無と神経症状の程度

a 知 覚 障 害

区 分	総 数	な し	あ り						不 明
			計	足関節 ま	膝まで	そけい 部まで	臍まで	その他	
総 数	61	—	59	3	10	20	22	4	2
キノホルム使用	9	—	9	1	3	2	2	1	—
使 用 せ ず	27	—	26	1	3	12	9	1	1
不 明	25	—	24	1	4	6	11	2	1

b 運 動 障 害

区 分	総 数	な し	あ り					不 明
			計	下肢脱力	歩行困難	起立不能	そ の 他	
総 数	61	11	49	11	22	16	—	1
キノホルム使用	9	3	6	1	2	3	—	—
使 用 せ ず	27	4	23	7	9	7	—	—
不 明	25	4	20	3	11	6	—	1

c 視 力 障 害

区 分	総 数	な し	あ り				不 明
			計	軽 度	中 等 度	高 度	
総 数	61	42	15	7	4	4	4
キノホルム使用	9	6	3	1	1	1	—
使 用 せ ず	27	19	5	2	1	2	3
不 明	25	17	7	4	2	1	1

d 再 燃

区 分	総 数	な し	あ り	不 明
総 数	61	48	10	3
キノホルム使用	9	5	4	—
使 用 せ ず	27	21	4	2
不 明	25	22	2	1

表47 スモン患者672例（総数890例中キノホルム服用の不確実および不明例を除く）
中の死亡者50名についての分析

区 分		男女計	男	女
総 数		50	10	40
年 令 別	19才以下	1	—	1
	20～29	4	1	3
	30～39	2	1	1
	40～49	11	3	8
	50～59	7	1	6
	60～69	18	3	15
	70才以上	6	1	5
	不 明	1	—	1
初 診 年 次 別	昭和36年以前	2	1	1
	37	2	1	1
	38	2	1	1
	39	7	1	6
	40	3	1	2
	41	8	1	7
	42	2	—	2
	43	7	1	6
	44	10	3	7
	45	2	—	2
	不 明	—	—	—
知覚障害範囲	な し	—	—	—
	足 関 節	1	—	1
	膝	2	2	—
	そ け い 部	8	1	7
	臍	23	6	17
	そ の 他 明	16	1	15
運動障害の程度	な し	1	—	1
	下肢の脱力	3	1	2
	歩 行 困 難	10	3	7
	起 立 不 能	35	6	29
	そ の 他 明	1	—	1
	不 明	—	—	—
視 力 障 害	な し	20	5	15
	軽 度	12	3	9
	中 等	9	—	9
	高 度	8	2	6
	不 明	1	—	1

区 分		男女計	男	女
神* 神経症状発現前キノホルム使用量	確実になし	2	1	1
	1～ 10 g	6	1	5
	11～ 20	7	2	5
	21～ 40	11	2	9
	41～ 60	8	2	6
	61～100	5	2	3
	101～140	1	—	1
	141～220	3	—	3
	221～300	—	—	—
	301 以 上	1	—	1
	不 明	6	—	6
神** 神経症状発現後キノホルム使用量	確実になし	3	—	3
	1～ 10 g	6	2	4
	11～ 20	3	2	1
	21～ 40	9	2	7
	41～ 60	6	2	4
	61～100	10	1	9
	101～140	4	—	4
	141～220	1	—	1
	221～300	2	—	2
	301 以 上	—	—	—
	不 明	6	1	5

* キノホルム使用ありのみの
男女計平均 54 g

** “ 64 g

表48 臨床班員別症例の性・年齢構成、キノホルム剤服用状況および経過

臨床班員氏名 (受領月日順) (・称 敬 略)		総数	性・年令構成										神経症状発現前のキノホルム服用状況										経過							
			男					女					確実になし				ないらしいが不確実	あり	不明	治ゆ	軽快	不変	悪化	死亡	不明					
													根拠		カルテ	他・不明														
			計	39才以下	40才以上	60才以上	不明	計	39才以下	40才以上	60才以上	不明	計	患者 +カルテ												患者	カルテ	他・不明		
総数		890	291	106	118	64	3	599	171	251	173	4	110	41	15	48	6	22	610	148	15	580	176	16	55	48				
1	大藤 真	47	12	6	3	3	—	35	9	16	10	—	6	1	3	2	—	6	30	5	—	31	5	1	7	3				
2	藤原 哲司	26	9	3	3	3	—	17	8	7	2	—	—	—	—	—	—	26	—	—	19	6	—	1	—					
4	伊藤弓多果	28	6	1	3	—	2	22	6	10	3	3	—	—	—	—	—	28	—	1	14	7	—	4	2					
5	平木 潔	43	16	6	6	4	—	27	7	16	3	1	2	—	1	1	—	3	31	7	—	26	10	3	3	1				
6	黒岩義五郎	32	7	3	1	3	—	25	3	10	12	—	2	1	—	1	—	—	30	—	—	29	2	—	—	1				
8	豊倉 康夫	60	13	7	4	1	1	47	15	19	13	—	3	—	—	1	2	—	56	1	1	29	24	—	3	3				
9	小坂 淳夫	34	11	5	5	1	—	23	14	5	4	—	19	14	5	—	—	5	10	—	1	27	2	1	2	1				
10	高崎 浩	31	7	3	1	3	—	24	8	15	1	—	1	—	—	1	—	—	4	26	—	24	4	—	1	2				
11	椿 忠雄	39	13	5	7	1	—	26	13	8	5	—	—	—	—	—	—	3	35	1	—	12	19	—	—	3				
12	三好 和夫	24	11	6	5	—	—	13	3	6	4	—	2	—	1	1	—	—	22	—	—	13	8	1	1	1				
13	杉山 尚	20	6	3	1	2	—	14	4	5	5	—	7	—	—	7	—	—	12	1	1	17	2	—	—	—				
15	祖父江逸郎	199	79	23	35	21	—	120	29	40	51	—	18	3	1	14	—	1	172	8	10	101	52	8	21	7				
16	大村 一郎	234	75	23	35	17	—	159	41	70	48	—	43	22	2	17	2	4	92	95	1	186	24	—	5	18				
17	楠井 賢造	25	10	5	4	1	—	15	5	7	3	—	1	—	1	—	—	—	23	1	—	20	—	1	4	—				
18	越島新三郎	39	12	4	5	3	—	27	3	16	8	—	5	—	1	3	1	—	31	3	—	25	9	1	3	1				
3・7・14	早瀬 正二 大月 三郎 右京 成夫	9	4	3	—	1	—	5	3	1	1	—	1	—	—	—	1	—	8	—	—	7	2	—	—	—				

付 各班員20枚ずつの抽出標本による、主要項目集計成績

表 1 抽出標本の班員別内訳

No.	臨 床 班 員 氏 名 (受領月日順・敬称略)	受領調査票 枚 数	抽 出 枚 数
1	大 藤 真	47	20
2	藤 原 哲 司	26	20
3	早 瀬 正 二	5	—
4	伊 藤 弓 多 果	28	20
5	平 木 潔	43	20
6	黒 岩 義 五 郎	32	20
7	大 月 三 郎	2	—
8	豊 倉 康 夫	60	20
9	小 坂 淳 夫	34	20
10	高 崎 浩	31	20
11	椿 忠 雄	39	20
12	三 好 和 夫	24	20
13	杉 山 尚	20	20
14	右 京 成 夫	2	—
15	祖 父 江 逸 郎	199	20
16	大 村 一 郎	234	20
17	楠 井 賢 造	25	20
18	越 島 新 三 郎	39	20
計		890	300

表 2 性・年令構成（全数集計表 2 に該当）

区 分	総 数	年 令 別								年令不明
		全年令	～19才	20～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70才以上	
男 女 計	300	293 (100.0)	8 (2.7)	37 (12.6)	51 (17.4)	67 (22.9)	64 (21.8)	52 (17.7)	14 (4.8)	7
男	101	98 (100.0)	5 (5.1)	10 (10.2)	22 (22.4)	20 (20.4)	19 (19.4)	18 (18.4)	4 (4.1)	3
女	199	195 (100.0)	3 (1.5)	27 (13.8)	29 (14.9)	47 (24.1)	45 (23.1)	34 (17.4)	10 (5.1)	4

() 内は%を示す。以下の表も同じ。

表 3 初診年・神経症状発現年別患者数（全数集計表 3 に該当）

区 分	総数	年 次 別											年次不明
		全年次	昭和36 年以前	37年	38年	39年	40年	41年	42年	43年	44年	45年	
初 診 年	300	295 (100.0)	15 (5.1)	7 (2.4)	1 (0.3)	10 (3.4)	27 (9.2)	24 (8.1)	14 (4.7)	27 (9.2)	86 (29.2)	84 (28.5)	5
神 経 症 状 発 現 年	300	297 (100.0)	10 (3.4)	6 (2.0)	11 (3.7)	8 (2.7)	21 (7.1)	28 (9.4)	21 (7.1)	32 (10.8)	93 (31.3)	67 (22.6)	3

表 4 神経症状発現前 6 カ月・神経症状発現後のキノホルム使用状況別患者数（全数集計表 4 に該当）

区 分	総 数	薬 剤 使 用 状 況 別							使用状 況不明	
		総 数 (除不明)	確 実 に な し				ないら しいが 不確実	あ り		
			計	な し の 裏 づ け						
				「患者に きいた」 「カルテ を調べ た」の両 者	「患者に きいた」 のみ	「カルテ を調べ た」のみ				その他 不 明
神経症状発現 前 6 カ月の間	300	265 (100.0)	36 (13.6)	12 (4.5)	7 (2.6)	17 (6.4)	—	9 (3.4)	220 (83.0)	35
神経症状発現 後	300	274 (100.0)	49 (17.9)	8 (2.9)	—	40 (14.6)	1 (0.4)	13 (4.7)	212 (77.4)	26

表 5 神経症状発現前・後のキノホルム使用状況（全数集計表 5 に該当）

区 分		神 経 症 状 発 現 後				
		総 数	除 不 確 実 ・ 不 明			ないらしいが 不確実 また は 不明
			計	確実になし	あ り	
神経症状発現後 6 カ月	総 数	300	261	49	212	39
	計	256	238	44	194	18
	確実になし	36	34	20	14	2
	あ り	220	204	24	180	16
	ないらしいが不確 実または 不明	44	23	5	18	21

太枠内の症例数を以下の表における分析対象とした。

表 6 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別下痢の強さ（全数集計表 7 に該当）

神経症状 発 現 前 6 ケ 月	神経症状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	下 痢 あ り					不 明
					計	+	++	+++	強さ不明	
総 数	総 数	238	227 (100.0)	63 (27.8)	164 (72.2)	81 (35.7)	47 (20.7)	20 (8.8)	16 (7.0)	11
	確 に 実 に な し	44	43 (100.0)	16 (37.2)	27 (62.8)	13 (30.2)	8 (18.6)	6 (14.0)	—	1
	あ り	194	184 (100.0)	47 (25.5)	137 (74.5)	68 (37.0)	39 (21.2)	14 (7.6)	16 (8.7)	10
確実になし	総 数	34	34 (100.0)	11 (32.4)	23 (67.6)	11 (32.4)	7 (20.6)	4 (11.8)	1 (2.9)	—
	確 に 実 に な し	20	20 (100.0)	7 (35.0)	13 (65.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	4 (28.6)	10 (71.4)	6 (42.9)	3 (21.4)	—	1 (7.1)	—
あ り	総 数	204	193 (100.0)	52 (26.9)	141 (73.1)	70 (36.3)	40 (20.7)	16 (8.3)	15 (7.8)	11
	確 に 実 に な し	24	23 (100.0)	9 (39.1)	14 (60.9)	8 (34.8)	4 (17.4)	2 (8.7)	—	1
	あ り	180	170 (100.0)	43 (25.3)	127 (74.7)	62 (36.5)	36 (21.2)	14 (8.2)	15 (8.8)	10

表 7 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別腹痛の強さ（全数集計表10に該当）

神経症状 発 現 前 6 ケ 月	神経症状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り					不 明
					計	+	++	+++	強さ不明	
総 数	総 数	238	227 (100.0)	31 (13.7)	196 (86.3)	78 (34.4)	72 (31.7)	27 (11.9)	19 (8.4)	11
	確 に 実 に な し	44	43 (100.0)	8 (18.6)	35 (81.4)	14 (32.6)	14 (32.6)	5 (11.6)	2 (4.7)	1
	あ り	194	184 (100.0)	23 (12.5)	161 (87.5)	64 (34.8)	58 (31.5)	22 (12.0)	17 (9.2)	10
確実になし	総 数	34	34 (100.0)	5 (14.7)	29 (85.3)	13 (38.2)	13 (38.2)	1 (2.9)	2 (5.9)	—
	確 に 実 に な し	20	20 (100.0)	3 (15.0)	17 (85.0)	10 (50.0)	7 (35.0)	—	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	2 (14.3)	12 (85.7)	3 (21.4)	6 (42.9)	1 (7.1)	2 (14.3)	—
あ り	総 数	204	193 (100.0)	26 (13.5)	167 (86.5)	65 (33.7)	59 (30.6)	26 (13.5)	17 (8.8)	11
	確 に 実 に な し	24	23 (100.0)	5 (21.7)	18 (78.3)	4 (17.4)	7 (30.4)	5 (21.7)	2 (8.7)	1
	あ り	180	170 (100.0)	21 (12.4)	149 (87.6)	61 (35.9)	52 (30.6)	21 (12.4)	15 (8.8)	10

表8 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別知覚障害の範囲（全数集計表13に該当）

神経症状 発現前 6カ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	なし	あ り						不明
					計	足関節 まで	膝まで	それい 部 まで	臍まで	他	
総数	総数	238	235 (100.0)	—	235 (100.0)	21 (8.9)	43 (18.3)	90 (38.3)	67 (28.5)	14 (6.0)	3
	確 実 になし	44	43 (100.0)	—	43 (100.0)	6 (14.0)	9 (20.9)	18 (41.9)	10 (23.3)	—	1
	あ り	194	192 (100.0)	—	192 (100.0)	15 (7.8)	34 (17.7)	72 (37.5)	57 (29.7)	14 (7.3)	2
確 実 になし	総数	34	34 (100.0)	—	34 (100.0)	7 (20.6)	7 (20.6)	10 (29.4)	9 (26.5)	1 (2.9)	—
	確 実 になし	20	20 (100.0)	—	20 (100.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	—	14 (100.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	—
あ り	総数	204	201 (100.0)	—	201 (100.0)	14 (7.0)	36 (17.9)	80 (39.8)	58 (28.9)	13 (6.5)	3
	確 実 になし	24	23 (100.0)	—	23 (100.0)	3 (13.0)	4 (17.4)	10 (43.5)	6 (26.1)	—	1
	あ り	180	178 (100.0)	—	178 (100.0)	11 (6.2)	32 (18.0)	70 (39.3)	52 (29.2)	13 (7.3)	2

表9 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別運動障害の程度（全数集計表16に該当）

神経症状 発現前 6カ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	なし	あ り					不 明
					計	下肢の 脱力	歩行困難	起立不能	その他	
総数	総数	238	237 (100.0)	39 (16.5)	198 (83.5)	53 (22.4)	95 (40.1)	47 (19.8)	3 (1.3)	1
	確 実 になし	44	43 (100.0)	13 (30.2)	30 (69.8)	10 (23.3)	13 (30.2)	6 (14.0)	1 (2.3)	1
	あ り	194	194 (100.0)	26 (13.4)	168 (86.6)	43 (22.2)	82 (42.3)	41 (21.1)	2 (1.0)	—
確定になし	総数	34	34 (100.0)	10 (29.4)	24 (70.6)	6 (17.6)	13 (38.2)	5 (14.7)	—	—
	確 実 になし	20	20 (100.0)	5 (25.0)	15 (75.0)	4 (20.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	5 (35.7)	9 (64.3)	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)	—	—
あ り	総数	204	203 (100.0)	29 (14.3)	174 (85.7)	47 (23.2)	82 (40.4)	42 (20.7)	3 (1.5)	1
	確 実 になし	24	23 (100.0)	8 (34.8)	15 (65.2)	6 (26.1)	5 (21.7)	3 (13.0)	1 (4.3)	1
	あ り	180	180 (100.0)	21 (11.7)	159 (88.3)	41 (21.8)	77 (42.8)	39 (21.7)	2 (1.1)	—

表10 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別視力障害の程度（全数集計表19に該当）

神 経 症 状 発 現 前 月	神 経 症 状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	な し	あ り				不 明
					計	軽 度	中 等 度	高 度	
総 数	総 数	238	235 (100.0)	179 (76.2)	56 (23.8)	22 (9.4)	17 (7.2)	17 (7.2)	3
	確実に なし	44	43 (100.0)	34 (79.1)	9 (20.9)	8 (18.6)	1 (2.3)	—	1
	あ り	194	192 (100.0)	145 (75.5)	47 (24.5)	14 (7.3)	16 (8.3)	17 (8.9)	2
確 実 に な し	総 数	34	34 (100.0)	27 (79.4)	7 (20.6)	4 (11.8)	1 (2.9)	2 (5.9)	—
	確実に なし	20	20 (100.0)	15 (75.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	12 (85.7)	2 (14.3)	—	—	2 (14.3)	—
あ り	総 数	204	201 (100.0)	152 (75.6)	49 (24.4)	18 (9.0)	16 (8.0)	15 (7.5)	3
	確実に なし	24	23 (100.0)	19 (82.6)	4 (17.4)	4 (17.4)	—	—	1
	あ り	180	178 (100.0)	133 (74.7)	45 (25.3)	14 (7.9)	16 (9.0)	15 (8.4)	2

表11 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別経過（全数集計表25に該当）

神 経 症 状 発 現 前 月	神 経 症 状 発 現 後	総 数	総 数 (除不明)	治 ゆ	軽 快	不 変	悪 化	死 亡	不 明
総 数	総 数	238	230 (100.0)	3 (1.3)	158 (68.7)	42 (18.3)	7 (3.0)	20 (8.7)	8
	確実に なし	44	44 (100.0)	—	35 (79.5)	8 (18.2)	—	1 (2.3)	—
	あ り	194	186 (100.0)	3 (1.6)	123 (66.1)	34 (18.3)	7 (3.8)	19 (10.2)	8
確 実 に な し	総 数	34	34 (100.0)	1 (2.9)	30 (88.2)	3 (8.8)	—	—	—
	確実に なし	20	20 (100.0)	—	19 (95.0)	1 (5.0)	—	—	—
	あ り	14	14 (100.0)	1 (7.1)	11 (78.6)	2 (14.3)	—	—	—
あ り	総 数	204	196 (100.0)	2 (1.0)	128 (65.3)	39 (19.9)	7 (3.6)	20 (10.2)	8
	確実に なし	24	24 (100.0)	—	16 (66.7)	7 (29.2)	—	1 (4.2)	—
	あ り	180	172 (100.0)	2 (1.2)	112 (65.1)	32 (18.6)	7 (4.1)	19 (11.0)	8

表12 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別重症度（全数集計表28に該当）

神経症状 発現前 6ヵ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	軽症	中等症	重症	不明
総数	総数	238	234 (100.0)	74 (31.6)	107 (45.7)	53 (22.6)	4
	確実になし	44	43 (100.0)	18 (41.9)	20 (46.5)	5 (11.6)	1
	あり	194	191 (100.0)	56 (29.3)	87 (45.5)	48 (25.1)	3
確実になし	総数	34	34 (100.0)	17 (50.0)	11 (32.4)	6 (17.6)	—
	確実になし	20	20 (100.0)	10 (50.0)	7 (35.0)	3 (15.0)	—
	あり	14	14 (100.0)	7 (50.0)	4 (28.6)	3 (21.4)	—
あり	総数	204	200 (100.0)	57 (28.5)	96 (48.0)	47 (23.5)	4
	確実になし	24	23 (100.0)	8 (34.8)	13 (56.5)	2 (8.7)	1
	あり	180	177 (100.0)	49 (27.7)	83 (46.9)	45 (25.0)	3

表13 神経症状発現前・後におけるキノホルム使用有無別再燃（全数集計表31に該当）

神経症状 発現前6ヵ月	神経症状 発現後	総数	総数 (除不明)	なし	あり	不明
総数	総数	238	230 (100.0)	176 (76.5)	54 (23.5)	8
	確実になし	44	42 (100.0)	34 (81.0)	8 (19.0)	2
	あり	194	188 (100.0)	142 (75.5)	46 (24.5)	6
確実になし	総数	34	34 (100.0)	22 (64.7)	12 (35.3)	—
	確実になし	20	20 (100.0)	15 (75.0)	5 (25.0)	—
	あり	14	14 (100.0)	7 (50.0)	7 (50.0)	—
あり	総数	204	196 (100.0)	154 (78.6)	42 (21.4)	8
	確実になし	24	22 (100.0)	19 (86.4)	3 (13.6)	2
	あり	180	174 (100.0)	135 (77.6)	39 (22.4)	6

表14 神経症状発現前・後におけるキノホルムの使用有無別手術の既往歴と手術後のキノホルム使用状況（全数集計表34に該当）

神 経 症 状 発 現 前 6 カ 月	神 経 症 状 発 現 後	総 数	な	あ り			
				計	手術後のキノホルム使用		
					な し	あ り	不 明
総 数	総 数	238 (100.0)	209 (87.8)	29 (12.2)	5 (2.1)	17 (7.1)	7 (2.9)
	確 実 に な し	44 (100.0)	39 (88.6)	5 (11.4)	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.3)
	あ り	194 (100.0)	170 (87.6)	24 (12.4)	4 (2.1)	14 (17.2)	6 (3.1)
確 実 に な し	総 数	34 (100.0)	30 (88.2)	4 (11.8)	2 (5.9)	—	2 (5.9)
	確 実 に な し	20 (100.0)	19 (95.0)	1 (5.0)	—	—	1 (5.0)
	あ り	14 (100.0)	11 (78.6)	3 (21.4)	2 (14.3)	—	1 (7.1)
あ り	総 数	204 (100.0)	179 (87.7)	25 (12.3)	3 (1.5)	17 (8.3)	5 (2.5)
	確 実 に な し	24 (100.0)	20 (83.3)	4 (16.7)	1 (4.2)	3 (12.5)	—
	あ り	180 (100.0)	159 (88.3)	21 (11.7)	2 (1.1)	14 (7.8)	5 (2.8)

II-5. 昭和45年におけるスモン患者の発生状況

スモン調査研究協議会臨床班

集計責任者 楠 井 賢 造

御承知のような経緯で、昭和45年9月7日の中央薬事審議会の答申にもとずき、その翌8日「キノホルム剤の販売中止と使用見合わせ」の行政措置が通達されてから既に約6カ月を経過した。最近、各地でスモンの新患者が著明に減少したという声をしばしば耳にする。去る2月5日、甲野会長から、その実態を調査する手始めとして、スモン調査研究協議会臨床班各位の御経験をまとめてはとの御電話があった。早速、私案の調査事項記入票を各位の御手許に送附し、2月20日までに御返送いただくようお願いいたしたところ、御多用中にもかかわらず、絶大な御協力を賜わり、本日ここに集計成績を発表させていただけるはこびと相成ったことを謹んで厚く御礼申し上げる。なお、集計にあたり、出来るだけ正確を期し、各位の御報告を誤り伝えることのないようにと、極めて細かい神経を使った関係上、不審な点などに関し、直接電話で照会するなど、御面倒をおかけいたしことに対し何卒御寛容の程お願い申し上げます。

集 計 成 績

昭和45年1月1日から46年1月31日までの期間に、各位の施設で初診されたスモン患者のなかで、昭和45年1月1日以降に発病した患者を昭和45年9月7日までと9月8日以降とに分け、それぞれ発病前キノホルムを服用したことの有・無、どちらともまだはっきりしないものの例数を表1に示した。ごらんのように、小坂班員の報告を除き、どの施設でも、昭和45年9月8日以降スモンの新患者の発生は、同年9月7日までにくらべて激減し、とりわけ12施設では1例も出ていない。なお、昭和45年9月8日以降、新らたに発病したスモン症例数はあわせて19例であるが、そのなかで、神経症状発現前に、キノホルムを服用したものが6例、服用しなかったとの報告が9例、不詳ないし調査中が4例である。但し、キノホルム服用はおおむね上述の行政措置通達以前で、発病時期は9月4例、10月初旬ないし中旬2例である。また、キノホルム非服用者9例の発病時期は9月下旬2例、10月3例、12月3例、46年1月下旬1例であり、其他4例の発病時期は9月1例、11月2例、12月始め1例である。

次に、昭和45年1月1日以降新らたに発病したスモン患者を発生月別に例数を分布すると、表2に示すような成績が得られる。これによると、1～3月までは34～37例の間にあり、4～

表1 昭和45年1月1日～46年1月31日に発病したスモン患者のキノホルム服用状況

班 員 氏 名 (敬称略)	45. 1. 1～45. 9. 7. 発病				45. 9. 8～46. 1. 31. 発病			
	患者数	神経症状発現前 キノホルム服用			患者数	神経症状発現前 キノホルム服用		
		有	無	其 他		有	無	其 他
伊 東 弓多果	4	4			0			
右 京 成 夫	1	1			0			
大 月 三 郎	2	2			0			
大 藤 真	2			2	1	1		
大 村 一 郎	46	22		24	3	1		2
奥 田 観 士	6	2		4	1	1		
楠 井 賢 造	5	2		3	0			
黒 岩 義五郎	8	7		1	1			1
小 坂 淳 夫	4	4			7		7	
越 島 新三郎	15	10	1	4	2	1		1
鹿 野 信 一	豊倉康夫班員の報告と全例重複に故に除去する							
杉 山 尚	24	17		7	0			
祖父江 逸 郎	122	57	6	59	4	2	2	
高 崎 浩	1		1		0			
椿 忠 雄	52	34	3	15	0			
豊 倉 康 夫	53	27		26	0			
早 瀬 正 二	4	4			0			
平 木 潔	9	9			0			
藤 原 哲 司	6	5		1	0			
三 好 和 夫	7	5		2	0			
計	371	212	11	148	19	6	9	4

注：キノホルム服用欄の其他とは、不詳、不確実、調査中などの場合

5月43～49例，6月57例，7月60例に増加し，8月47例に減少，9月から急激に減少していることがうかがえる。

ま と め

昭和45年におけるスモンの新患者発生は，各班員の報告を合算すると，9月以降急激に減少していることがうかがえる。この減少はあたかも「キノホルム剤の販売中止と使用見わせ」という行政措置と相前後して始っている。しかし，この行政措置以降キノホルムを服用しないで発病したスモンが9例いたという2班員の報告もあり，実際この行政措置の影響によってスモン患者の発生が減少したものかどうかを確認するにはなお今後さらに徹底的な調査・研究の続行が必要であると考ええる。

表2 昭和45年1月1日～46年1月31日、スモン新患者の月別発生例数

班員氏名 (敬称略)	昭和 4 5 年												46年	
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX 8日	X	XI	XII	I	
伊東弓多果	1					2	1							
右京成夫					1									
大月三郎				1	1									
大藤 真			1						1	1				
大村一 郎	5	2	4	8	3	6	11	6	1	1		1	1	
奥田 観士		2		1		2		1			1			
楠井賢造		2		1		1		1						
黒岩義五郎	1			1	1	1	3	1			1			
小坂 淳夫	1				2		1			1	2	3	1	
越島新三郎	1	2	1	1	4	2	1	1	2	2				
鹿野 信一	豊倉康夫班員の報告と全例重複の故に除去する													
杉山 尚	3	2	2	4	4	6	2	1						
祖父江逸郎	15	10	13	11	14	20	19	19	1	2	2			
高崎 浩								1						
椿 忠雄	3	9	4	7	6	9	8	4	2					
豊倉康夫	6	3	7	6	10	3	10	7	1					
早瀬正二			2		1			1						
平木 潔	1	1	1	1	1	2	2							
藤原哲司		1		1			1	2	1					
三好和夫					1	3	1	2						
計	37	34	35	43	49	57	60	47	9	7	5	2	4	1

追記 本稿は昭和46年3月1日、スモン調査研究協議会総合班会議で発表した内容をさらに充足整理したものである。

II-6. キノホルム障害と見做される臨床 症状の究明に関する小委員会報告

昭和46年3月2日、スモン調査研究協議会総合班会議での報告

準備委員代表 楠 井 賢 造

昨年夏以来、スモンの発病とキノホルム服用との関連が盛んに論議され、とりわけこの2日間にわたる班会議でもこれに関する多数の御報告を拝聴した。恐らく、おそかれ早かれ、何れはその黒白がはっきりすることゝ思う。もし、仮にキノホルムがスモンの発病に関連ありとい

うような線が出た際には、キノホルム障害と見做される臨床症状が医学的のみならず、社会的にも問題になることが予想される。就てはスモン調査研究協議会においても、それに対応して一般医師が当惑しないだけの資料を準備して置く必要があろうかと存ずる。去る1月12日の幹事会でも、このことが話題にのぼり、いろいろ話し合いの結果、臨床班がこれを担当し、小委員会を設けてはとの議がまとまり、豊倉康夫班長の御発議で、わたくしにそのお世話をするようにとのことで、不束ながら受諾した次第である。また、その席で、小委員会を設けるための準備委員として、豊倉康夫、平木潔両幹事のほかに、椿 忠雄、祖父江逸郎、高崎 浩の3班員に加わっていただいてはということが決った。そこで、わたくしから1月13日付で、上記5氏に、趣意書を添えて、今度の総合班会議の前日、即ち2月28日の打ち合わせ会に御出席下さるようお願い申し上げたところ、各位から御快諾・御出席下さるとのお返事をいただいた。

当日は午後1時から、日本都市センター別館の第3会議室で、座談式に御自由な討議をいただいたが、何分にも大変六かしい問題であり、またスモンの病因としてキノホルムの果している関与の程度もまだはっきりつかめていない現状では、とてもまとまった見解が出よう筈もないまゝ、午後8時過ぎ散会した。出席者は、上記準備委員5名のほか、オブザーバーとして甲野礼作会長、重松逸造疫学班長、石井慶蔵博士に御列席願った。特に、石井博士には会場の設営その他、いろいろお世話いただいたことをあらためてお礼申し上げる。

司会はわたくしがつとめ、準備委員各位からいろいろ卓見を承り、メモいたしている。不日、再び提題のような小委員会を設ける必要が生じた節には、及ばずながら、わたくしたち準備委員がその任を果すべく覚悟していることをお伝えし、報告を終る。

附. 下痢を伴う脳脊髄炎症の原因および治療の研究班 (班長：前川孫二郎)の原著目録

腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学的研究 日本医事新報, 2378: 3, 1969 (11. 22)
前川孫二郎, 豊倉康夫, 中尾喜久, 椿 忠雄, 祖父江逸郎, 高安正夫, 高崎 浩, 楠井賢造,
三好和夫, 黒岩義五郎, 奥田邦雄

昭和46年3月20日 印刷

昭和46年3月25日 発行

スモン調査研究協議会研究報告書

No. 2 臨床班研究報告

(非売品)

編集者 楠 井 賢 造

発行者 甲 野 礼 作

発行所 スモン調査研究協議会
東京都品川区上大崎2-10-35
国立予防衛生研究所内

印刷所 日本印刷出版株式会社
大阪市福島区亀甲町2丁目62