

スモン調査研究協議会研究報告書

No.4

昭和 45 年度病理班研究報告

昭和 46 年 3 月

スモン調査研究協議会

目 次

序	1
スモン剖検例の全国調査報告 アンケート回答のまとめ 江頭靖之 ほか	3
岡山地方の SMON 剖検例	小川勝士 ほか 18
SMON の病理組織学的研究	小宅 洋 49
NEUROPATHOLOGY OF SUBACUTE MYELO-OPTIC- NEUROPATHY, "SMON"	HIROTSUGU SHIRAKI ほか 59
SMON 対照例に於ける背髄, 末梢神経 病変について	太田邦夫 ほか 87
SMON の腓腹神経の電子顕微鏡的研究	松山春郎 ほか 103
SMON 患者の脱髄抗体の検索	米沢 猛 115
SMON の神経病変の類似性と特異性につい て, 特にメチル水銀中毒のそれについて	武内忠男 ほか 118
SMON の腸病変について	武内忠男 127
スモン剖検例の腸組織標本検索の問題点	渡辺豊輔 139
SMON 患者血清のマススペクトログラ フによる微量成分元素の分析	河合 忠 ほか 153
SMON 患者の末梢血リンパ球に対する キノホルムの影響について	河合 忠 ほか 163
SMON 剖検材料より病原体検出の試み	青山友三 ほか 170
スモンの病因に関する実験的研究	妹尾左知丸 ほか 174
モルモットについてのキノホルム経口投与実験	江頭靖之 187
4 種の農業用殺虫剤を 2 カ月間投与したハムスターに対する殺虫剤+キノホルム の 1 カ月間経口投与実験	江頭靖之 190
キノホルム投与による障害性に関する実験病理学的研究 その増強因子としての農薬障害性の検討	斎藤 守 192
会議開催状況及び会員名簿	195

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ケ年，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つてmulti-disciplinary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つて，アプローチを試みたわけである。

従つて研究班員の数も，昭和44年度の分に対し，23名が新たに追加され，総計64名となつた。

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。この網にかかつ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，政府によつ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

スモン剖検例の全国調査報告

～アンケート回答のまとめ～

病理班

担当 江頭 靖之（予研病理部）

同協力者 大滝サチ，児玉栄夫（予研病理部）

I はじめに

昭和44年秋に本調査研究協議会が発足した直後に本調査を企画した。そのころスモンの病因としては、患者発生の疫学的様相から感染、とくにウイルスに疑をおく傾向が強かった。しかし本病患者の病理組織学的所見の一部またはかなりの部分が、ビタミン欠乏症、中毒あるいは代謝障害、あるいはアレルギー性疾患にさえ類似していると見られるところから、原因をこれらに求める意見も出されていた。ただし、本病が外国に實際上存在しないこと、日本においてもある時期以降に起っていること、多発地区があると同時に散发例が見られること、夏期に多く発生すること、中年以上でとくに女性に多く、それに反して小児に確実な例が少ないこと等のすべての観察結果を1つの説で説明するのが困難なために、本病病因の解明は早急には得られないのではないかとの予想まで囁やかれていた。

II 調査目的

そのような時点で、われわれはとにかく全国でおこなわれたスモン剖検例を集めること、とくに1機関で1、2例といった場合には、材料が埋もれ、あるいは時が経てば散逸するおそれもあるから、これらを集めて、複数の標本をつくり、班員全部で検討するとともに、標本を各班員の手元におけば、必要に応じて材料提供者の方々の利用に供することもできると考えた。研究に当っては、神経系のみならず、主要内臓々器を観察すること、所見についてその地域差、年令差、多発例と散发例との差などの有無を確かめること、罹患期間による病像の差を明らかにすること、主要病変について部位による出現頻度から、病理組織学的にみた本症の基本像と随半像とを整理すること、など多数例の観察によって、より正しい結果が得られる諸項目を検討し、さらに臨床所見との対比からスモンの本態糾明への手掛りが得られることを期待した。〔幸にして、それから半年余りののちに本病の病因探求は急速に進み、研究目標は極度にしばられてきて、新患者の発生も極めて少なくなったが、剖検例の全国調査の意義には変りがなく、これらの検討を続ける予定である。〕

III 調査経過

44年11月に別紙1のようなスモン剖検例についての一次アンケートを、日本病理学会編の剖検

スモン剖検例についての回答

回 答 者：_____

_____ 教 室

_____ 病 院 _____

下記のような剖検例がある

確実な SMON 昭和 年(例), 年(例), 年(例).

SMON? 昭和 年(例), 年(例), 年(例),

SMONに近い例 昭和 年(例), 年(例), 年(例),

参考になる SMON以外の例 昭和 年(例), 年(例), 年(例),

上記の例のうち発表したもの(予定も含めて)：

誌上(標題, 誌名, 巻, ページ, 年)

学会(学会名, 開催年月(抄録があればその誌名, ページ, 年))

以上のほか下記にも照会せよ：

別紙 2

本票に記載した内容を協議会または班員が個々の症例報告のような形式で発表しないことを前提とする。
全部の項目が埋められない場合があつても御返送下さい。

スモン剖検例調査個人票

スモン調査研究協議会病理班
(必要事項を記入、又は該当項を○で囲み、
データがない場合は×印をつけて下さい。)

回 答 者

所 属

剖検 No. (貴教室または貴病院の固有番号) :

剖 検 日 : 昭和 年 月 日 (死後約 時間)

剖検報に : 登載 (第 輯 昭和 年度) 登載予定 登載せず
頁 No.

患者氏名 : 年 令 男 女

住所 (市町村名または区名まで) :

職業 :

死亡した病院 : _____ (科) 受持医師 :

腹部症状初発 (持続期間 日) より死亡までの期間 :

腹部症状とその程度 : 腹痛 (強 弱 なし) 下痢 (強 弱 なし) 便秘 (強 弱 なし)

神経症状初発 (持続期間 日) より死亡までの期間 :

主な神経症状 :

知覚異常 : 強 弱 なし 死亡時に症状が : 進行していた 停止していた 恢復中 治癒

運動障害 : 強 弱 なし 死亡時に症状が : 進行していた 停止していた 恢復中 治癒

視力障害 : 強 弱 なし 死亡時に症状が : 進行していた 停止していた 恢復中 治癒

本症発病以前約 1 年の間の既往症 :

病気(または症状)	持続期間	治療	備考

臨床診断 :

別紙 2 続き

病理診断：SMON SMON (?)

主要病変 (病変の強さを 卅 (強い), + (弱い), - (病変なし), 調べてない時は × 印を括弧の中に御記入下さい)。

- A. 神経系：視神経 () 大脳皮質 () 大脳白質 () 脳幹 ()
小脳 () 橋 () 延髄 () 頸髄 () 胸髄 ()
腰髄 () 後根神経節 () 腹部神経節 ()
下肢の神経 ()

備考：

- B. 消化管：胃 () 十二指腸 () 空腸 () 迴腸 ()
結腸 ()

備考：

- C. その他の臓器 (剖検報にある程度の簡単な表現をお願いします)

肝： 脾：
腎： 肺：
心： リンパ節：
その他：

保存材料と標本について：

以下の材料又は標本を貸与又は提供した場合、これらを使用して協議会または班員が本例を主材料にした内容で発表しないことを前提とする。

材料の貸与又は提供について

- | | | | | |
|---------------|--------|----------|--------|------|
| A. 神経系：組織標本： | 貸与する | 複製して提供する | 応じられない | 返事保留 |
| 固定しただけの材料；なし | 一部提供する | 提供できない | 返事保留 | |
| 部位： | | | | |
| 包埋材料： | 一部提供する | 薄切を許す | 応じられない | 返事保留 |
| 部位： | | | | |
| 凍結材料： | なし | 一部提供する | 提供できない | 返事保留 |
| B. 一般臓器：組織標本： | 貸与する | 複製して提供する | 提供できない | 返事保留 |
| 固定材料： | なし | 切出しを許す | 応じられない | 返事保留 |
| 包埋材料： | 一部提供する | 薄切を許す | 応じられない | 返事保留 |

本例についての今後の連絡先：

[意見欄]

輯報に集録されている機関のほか、各大学附属病院、主要病院などの関係科へ発送した。その回答によって、SMON、SMON疑似、参考例を含めて148例の所在がわかったので、続いて別紙2のスモン剖検例調査個人票を送って、臨床症状その他と病理所見との概要を記入していただくとともに、各例のパラフィンブロックの薄切を許されるか否かを問合わせた。96例については即座に、また残りの殆んど全例についても最近に快諾が得られたことは特記すべきことである。148例中には臨床側と病理側の双方からの回答が重複した例があり、実数は134例となった。その後追加された例と提供される予定が少数あるが、今回の報告からは省く。

一方、病理班員に対して、これらの剖検例の鏡検整理に協力を求め、大田、小川の2班員が全身臓器、小宅、白木、妹尾、松山、米沢の5班員が神経系、小宅、武内、渡辺の3班員が消化器系について、それぞれ受持たれることになった。1例が数十ブロックよりなるものもあるこれら全例の主要臓器を協力班員の数に応じて組織切片とした。この作業はもっぱら予研病理部でおこなったので、最初の96例の標本づくりだけで半年以上かゝって46年2月までに2回にわけて各班員のもとに送った。うち前半の約50例については2月28日に第1回の標本検討会を開いて、班員間の病変の読みについて基本的な意見交換をおこなうことができた。各所見の細かな点については未だ議論に上らないものがあり、また死後変化や合併病変の除外、対照例との比較などさらに検討されるはずである。

以上のような経過で、全例の標本複製の作業がなお進行中であるから、所見を整理するにはかなりの時日を必要とする。従ってそれに関する報告は後日に譲らざるを得ない。

本報告の主軸をなすアンケートに対する回答を寄せて下さった機関名を掲げて誠意ある協力に対して深い感謝の意を表したい。

協 力 機 関

市立旭川病院 精神神経科	東京医歯大医学部病理
弘前大学医学部病理	順天堂大医学部病理及び葛南病院
米沢市立病院胃腸科及び山形県立中央病院	慶応大学医学部病理
福島医大病理及び米沢市立病院	東京女子医大病理
県立がんセンター新潟病院病理	同愛記念病院病理
新潟大学脳研究所神経病理	済生会宇都宮病院病理
長岡日赤病院病理	日赤中央病院中央検査
群馬大学医学部病理	駿河台日大病院病理
国立国府台病院病理	国立東京第二病院病理
千葉大学医学部神経精神科	河北病院病理
東京大学医学部病理及び東大脳研神経病理	国立中野療養所病理

関東中央病院病理

国立埼玉病院病理

稲田登戸病院病理

横浜市立大学医学部病理

信州大学医学部病理

国立浜松病院病理

名古屋大学医学部内科及び病理，市立四日市病院

名古屋市立大学医学部病理

名城病院中検

国立名古屋病院病理

岐阜大学医学部神経精神科及び病理

三重大学医学部内科及び病理

京都府立医大病理

国立京都病院病理

大阪医大病理及び内科

関西医大病理

大阪大学医学部内科及び精神神経科

大阪日赤病院研究部病理

和歌山医大病理

鳥取大学医学部病理及び松江日赤病院

岡山大学医学部病理

国立岡山病院病理

倉敷中央病院病理

山口大学医学部病理

高知日赤病院病理

九州大学医学部病理

国立療養所福岡東病院病理

久留米大学医学部病理及び脳疾患研究所

熊本大学医学部病理及び神経精神科

鹿児島大学医学部病理

IV 調査成績

表1に示す通り，134例中にははじめから参考例として提出された10例が含まれているので，表2以降では124例についてのデータを取扱った。表2の年令別，男女別例数は，疫学班による患者調査の分布とほぼ同じ傾向で，50才代，60才代が多く，80才代を除いて女が男よりかなり多い。表3の地域別例数も近畿，中国に多いのは患者調査の分布と似ていて，三重大，岡山大

提供のそれぞれ9例と22例が目立つ。疫学調査の分布に比べて剖検例では九州が多いのは九州大，熊本大，福岡東病院の提供が多いことによる。年度別剖検例数（表4）は昭和41年から急にふえ，44年にとくに例数が多いのは本症に対する関心が高まったためであろう。本調査の時期が44年末のため45年の剖検例は含まれていない。折をみて調査を追加しなければならない。

表5から表9までは，剖検例についての臨床経過と症状などについてのアンケート回答である。表5の腹部症状では腹痛と下痢とを伴ったものが最も多く，さらに便秘も加わったものがこれに続く。従って少なくとも腹痛と下痢があった例は60例で記載なしまたは不明を除くと半数以上，また少なくとも腹痛があったものは88例で同じく80%を占める。疫学調査の結果に比べて少々高い。腹部症状および神経症状の初発から死亡までの期間（表6）は，いずれをとっても1年以内が最も多く，そ

表1 回答者の病理診断による分類

分 類	例 数
S M O N	7 3
S M O N ?	1 8
無 記 入	3 3
計	1 2 4

参考例 1 0

の期間前後の例が多いが、1ヵ月以内と3年以上の例もかなりある。表7に示した死亡時における神経障害の進行または停止は、予後が悪い場合の神経症状の推移を知るとともに、後に組織学的所見の解析に役立つことを期待して設けた項目である。知覚異常、運動障害、ともに進行が停止または回復に向かいながら死亡している例が多いことは注目される。またこの表では死亡時に知覚異常の進行が停止していたものが、運動障害の進行が停止していた例に比べてやゝ多くなっているにもかかわらず、表8にみる神経症状では知覚、運動、視力または知覚と運動が強くおかされていたものが大部分を占める事実は、死亡するほどの例は神経症状も重い時期があることを示す。

次に本病発病前約1年間の既往症を問うた表9では、早くから云われていたように肺結核と悪性腫瘍がとくに多い。肺結核が多い理由は今後検討すべきであろう。

表10以降は、回答者によって記載された病理形態学的所見をそのまゝまとめたものである。神経系の変化(表10)では、脊髄の病変が強かつ頻度も多い。ついで視神経と後根神経節の変化が多いが程度が強いものは比較的少ない。大脳、中脳、脳幹などには病変が少なく且つ軽いことが示されている。その他の臓器の

病変が表11の(A)から(E)にまとめられている。いずれも分類の項には重複を許しているから計は124例にならない。(A)の胃腸管の各部では結腸と胃とに病変が記載されたものが多い。筋萎縮の記載はかなり多いが、ある大学の報告に殆ど限られている。所見なしもかなりの率を占める。肝臓の変化では(表11(B))、うっ血、中心性壊死、脂肪肝、脂肪変性などと記載されているものの計が半数近くに達した。腎臓(表11(C))と脾臓(表11(D))では普通に老人性の変化又は感染との関連を考える所見が多い。肺臓(表11(E))でうっ血、出血などの循環障害と気管

表2 年代別、男女別例数

年代 \ 性別	男	女	計
10才代	1	2	3
20 "	3	5	8
30 "	4	8	12
40 "	6	13	19
51 "	13	17	30
60 "	14	24	38
70 "	3	7	10
80 "	1	0	1
不 明	3	0	3
計	48	76	124

表3 地域別剖検例数と病理診断の内訳

地 域	例 数	診 断 内 訳		
		SMON	SMON?	無記入
北 海 道	4	3	0	1
東 北	6	3	2	1
東 京	18	10	1	7
関 東 (除東京)	10	3	3	4
中 部	17	12	1	4
近 畿	26	15	4	7
中 国	24	18	3	3
四 国	2	1	0	1
九 州	17	8	4	5
計	124	73	18	33

表4 年度別・月別例数と病理診断の内訳

年 \ 月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	計	診 断 内 訳		
														SMON	SMON ?	無記入
35													0	0	0	0
36									1				1	1	0	0
37		1							1		1		3	2	0	1
38								2					2	2	0	0
39				1	1	1	1				1	1	6	5	1	0
40		2			1		2	2		1			8	5	0	3
41		1	1	3	1		2		3		4	1	16	14	0	2
42	1		1	1	2		3	2	5	3	2	2	22	12	3	7
43	2		1	1	4	2	2	1	5	2	4	3	27	16	6	5
44	5	1	8	1	3	2	9	3	4	1	1	1	39	16	8	15
計	8	5	11	7	12	5	19	10	19	7	13	8	124	73	18	33

表5 腹部症状の組合せとその程度

組 合 せ	件 数	程 度				
		強	弱	不 明		
腹 痛 の み	16	3	10	3		
下 痢 の み	14	7	3	4		
便 秘 の み	5	4	1	0		
腹 痛 + 下 痢 下 痢 + 便 秘 腹 痛 + 便 秘	36	強 + 強	強 + 弱	弱 + 強	弱 + 弱	不 明
	2	11	5	7	5	8
	12	1	0	0	1	0
腹 痛 + 下 痢 + 便 秘	24	強 + 強 + 強	強 + 弱 + 弱	強 + 弱 + 強	強 + 弱 + 弱	不 明
		5	2	4	2	
		弱 + 強 + 強	弱 + 強 + 弱	弱 + 弱 + 強	弱 + 弱 + 弱	2
記載なし又は不明 計	15	1	5	1	2	
	124					

表6 腹部および神経症状の初発より死亡までの期間

経過期間	腹部症状	神経症状	経過期間	腹部症状	神経症状
1月以内	6例	14例	3年以内	15例	11例
2 //	10 //	11 //	3年以上	10 //	8 //
3 //	16 //	12 //	不明	12 //	0 //
6 //	16 //	18 //	記載なし	3 //	3 //
1年以内	24 //	27 //			
2 //	18 //	20 //	合計	124例	124例

表7 死亡時における神経障害の進行または停止

神経症状初発 から死亡までの 期間	例数		知覚異常		運動障害		不明
			進行中	停止又は 回復	進行中	停止又は 回復	
10日以内		4	4	0	4	0	0
20日 //	14	4	3	0	3	0	1
30日 //		6	5	1	5	1	0
2月以内		11	8	2	8	2	1
3月 //		12	8	4	8	4	0
6月 //		18	4	10	6	8	4
1年 //		27	18	6	17	7	3
2年 //		20	10	8	11	7	2
3年 //		11	4	7	7	4	0
3年以上		8	2	5	2	5	1
記載なし		3					3
計		124	66	43	71	38	15

表8 神経症状とその程度

組 合 せ	例 数	程 度				
		強		弱		不 明
知 覚 異 常 の み	1	1		0		0
運 動 障 碍 の み	0	0		0		0
視 力 障 碍 の み	0	0		0		0
知 覚 + 運 動 知 覚 + 視 力 運 動 + 視 力	46 0 0	強 + 強	強 + 弱	弱 + 強	弱 + 弱	不 明
		2 8	4	3	4	7
		0	0	0	0	
		0	0	0	0	
知覚 + 運動 + 視力	68	強 + 強 + 強	強 + 強 + 弱	強 + 弱 + 強	強 + 弱 + 弱	不 明
		3 5	1 1	3	3	8
		弱 + 強 + 強	弱 + 強 + 強	弱 + 弱 + 強	弱 + 弱 + 弱	
		2	4	1	1	
記 載 な し	9					
計	124					

表9 本症発病前約1年間の既往症

分 類		例 数	備 考
腫瘍	悪 性	13	胃がん7, 子宮がん3, 直腸がん2, 乳がん1
	良 性	1	子宮筋腫
感染症	肺結核	19	
	その他	3	敗血症1, 肺炎1, マラリヤ1
循環器系	高血圧症	9	
	動脈硬化症	3	
	冠状動脈硬化症	3	
	弁膜症, 心内膜炎	4	弁膜症3, 心内膜炎1
消化器系	胃がん	7	再掲
	胃下垂, 胃弱, 胃炎	4	胃下垂2, 胃弱1, 胃炎1
	虫垂炎	2	
	直腸がん	2	再掲
	その他	5	十二指腸憩室2, ヘルニア1, 腸閉塞1, 結腸過敏症1
	肝臓病	2	肝炎1, 肝硬変症1
	糖尿病	2	
呼吸器系	肺結核	19	再掲
	その他	3	肺炎1(再掲), 咯血1, 肺気腫1
泌尿器系	慢性腎炎	3	
	その他	1	腎結石
神経系	中 枢	5	精神病3, 脳軟化症1, 蜘蛛膜下出血1
	末 梢	2	神経痛1, 視神経炎1
皮膚		2	皮膚筋炎1, 帯状疱疹1

表10 神経系の主な病理所見（アンケート回答のまとめ）

神経症状より死亡まで	例数	大脳, 小脳, 脳幹				脊 髄				後根神経節				視 神 経			
		+	+	-	×	+	+	-	×	+	+	-	×	+	+	-	×
10日以内	4	0	0	3	1	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0	2	2
20日 //	4	0	1	3	0	3	1	0	0	0	1	1	2	0	1	2	1
30日 //	6	0	0	3	3	0	5	0	1	0	1	1	4	0	0	2	4
2月 //	11	0	3	5	3	5	5	0	1	2	3	1	5	0	3	4	4
3月 //	12	0	3	5	4	6	4	0	2	1	2	0	9	3	4	1	4
6月 //	18	0	5	9	4	9	8	0	1	1	9	0	8	4	6	5	3
1年 //	27	0	2	20	5	20	5	0	2	6	8	2	11	5	10	5	7
2年 //	20	0	4	11	5	13	6	0	1	2	4	0	14	4	5	7	4
3年 //	11	0	3	7	1	6	5	0	0	1	4	1	5	5	2	4	0
3年以上	8	0	0	6	2	5	2	0	1	0	0	1	7	1	3	2	2
記載なし	5	0	0	2	1	1	2	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2
合 計	124	0	21	74	29	68	47	0	9	13	33	7	71	22	35	34	33

× 材料なし

表11 その他の臓器の病理所見（アンケート回答のまとめ）

（A）胃 腸

例 数	例 数				
	胃	十二指腸	空 腸	回 腸	結 腸
急性炎（各種）	1 0	8	1 2	1 4	1 3
慢性炎（萎縮性を含む）	5	3	4	3	4
筋萎縮	7	6	9	9	1 1
びらん，（点状）出血	7	1	1	1	4
潰瘍	3	2	0	0	3
その他	2 3	1 1	1 5	2 1	2 4
所見なし	4 3	5 2	4 4	4 0	3 5
記載なし	3 1	4 6	4 2	4 0	3 5

（B）肝 臓

分 類	例 数
うつ血，中心性壊死	2 5
脂肪肝，脂肪変性	2 1
腫脹，変性（余脂肪変性）	1 5
萎 縮	1 0
肝炎（急性3，慢性7）	1 0
硬変症，線維症	7
血鉄症	2
囊 腫	2
その他	7
所見なし	8
記載なし	2 2

(C) 腎 臓

分 類	例 数
細動脈硬化性萎縮腎	2 3
ネフローゼ	1 1
慢性腎炎，続発性萎縮腎	1 0
腎盂腎炎	9
膿瘍，膿腎症	4
間質性腎炎	3
結 核	2
その他（1例のみのもの計）	7
所見なし	1 4
記載なし	2 5

(D) 脾 臓

分 類	例 数
萎 縮	2 5
うつ血	2 2
脾炎，感染脾	1 1
脾 腫	4
細動脈硝子化	3
その他（1例のみのもの計）	5
所見なし	3 0
記載なし	2 6

(E) 肺 臓

分 類	例 数
うつ血，出血，浮腫	4 5
気管支肺炎	2 9
結 核	2 0
肺気腫，気管支拡張症	7
その他（1例のみのもの計）	6
所見なし	1 0
記載なし	1 8

支肺炎とを加えると，所見が記入してある例のうちの7割以上を占めている。直接死因又は死亡直前の状態として意味づけできるものが多いと思われる。

V お わ り に

今回の報告は，昭和44年秋に計画したスモン剖検例の全国調査の成績のうち，回答者によって記入された臨床経過と症状ならびに病理所見を整理したもので，スモン調査研究協議会病理班の観察成績は含まれていない。またアンケート回答中には病理診断の欄に記入されていないものが相当数あったので，ここにまとめられたものが，たゞちに定型的なスモンについての集計ではないが，全体像として大きなズレはないものと考ええる。

本報告は，当初の予想をはるかに上回る多数の剖検例についてのデータを提供してくださった方々の御好意によってできたものであることをここに銘記したい。また，さらに貴重なパラフィンブロックを快く貸与されたことに対して，この企画の担当者としての気持は感謝にみちている。組織標本は逐次班員のもとへ送られ，その検討に委ねられている。これらが最大限に活用されることが，スモンにより不幸にして犠牲になられた方々と症例提供者に対するつとめと考える。

スモンの病因追求の第一段階は今や終盤にきている観があるが，発病の機序や宿主側の要因については未だ不明のまゝである。なお生前のキノホルム剤服用の調査は，現在進行しているが，今までに到着した回答中に5例の非服用者が含まれている。

最後に本調査研究のための莫大な数の組織切片づくりを日常業務のかたわら長期間続けている宮野前ケイ子，富田マツ，原島綾子，その他一切の庶務を担当した木村真澄の諸姉に感謝の意を表する。

岡山地方のSMON剖検例

小川勝士，堤 啓，元井 信（岡山大学医学部病理学教室）

昭和34年清野等，或は高崎等により新しい神経疾患としてSMONが報告されて以来，全国各地でその発生が注目されるようになった。岡山県でも昭和45年末までに811名の患者が発生し，うち43名が死亡した。

過去10年間，本症の原因解明のために幾多の研究がなされてきたが，その説は大きく二つにわかれた。一つは疫学的調査に端を発したウイルス感染説であり，他は剖検所見に立脚した欠乏症或は中毒によるとする説である。

我々は神経病変の形態や急性例の示す臨床像から，本症が外来性物質による中毒によるものとするのがもっとも妥当であろうと考えてきた¹⁾。しかし岡山大学農学部小林が剖検材料について検索した結果では，諸臓器にタリウム，鉛，砒素，水銀等の毒性重金属の蓄積は認められず，又大平等の岡山県湯原地区に於ける調査報告でも，SMONの発生と農薬，殺虫剤，洗剤，保健薬等の使用状況との間に相関性は認められないとしていることから，その毒物を何に求めるべきか考えあぐねていた。

一方，すでに高崎により指摘されていたSMON患者の緑色舌苔の緑色物質が，SMONの原因と何らかの関連を有するものとして検索を進めていた豊倉，井形等は，田村の協力を得て，その物質がキノホルムの鉄錯化合物であることを証明し，神経障害作用を有するキノホルムがSMONの原因である可能性が極めて高いことを示唆した。²⁾ 次いで椿等³⁾，高須等⁴⁾は相次いでSMON患者についてキノホルム投与状況を調査した結果，キノホルムがSMONの神経症状発現に極めて重要な役割を演じていることを報告した。

そこで我々も岡山地方でのSMON及び関連疾患の剖検例についてキノホルム投与量と神経病変の病理学的所見との関連性について検索し，明白な相関性を見出し得たのでその成績をここに報告する。

I 症 例

剖検の結果SMONと診断し得た25症例のうち，集団発生地区（井原市）のものは症例13，14，18の3例で，他は散発地区の症例である。一般的事項は表1に示す如く，年齢は33才から82才にわたり，性別は男11例，女14例であった。神経症状発現から死亡までの期間は16日から4年5ヶ月と巾があり，30日以内のものは症例2（24日），7（16日），14，15（各18

表1 岡山地方に於けるSMON剖検例

症 例	剖検番号	年 令	性	神 経 症 状 初 発 年 月 日	死 亡 年 月 日	合 併 症	死 因
1	2882	61	♂	39年 3月	39年11月13日	肝硬変	肝性昏睡
2	3088	67	♀	40年 7月 5日	40年 7月29日	糖尿病	スモン
3	3100	47	♂	39年 9月	40年 8月10日	肺結核	スモン
4	3296	61	♀	36年10月13日	41年 3月 2日	心筋梗塞	スモン
6	3704	61	♂	42年 1月17日	42年 5月26日	脳出血 胃癌術後	脳出血
7	3759	77	♂	42年 7月 3日	42年 7月19日	な し	スモン
8	3845	59	♂	40年 7月 2日	42年 9月24日	肺結核	肺結核
9	4146	40	♀	42年12月中旬	43年 6月24日	分裂病	スモン
10	4186	68	♀	43年 4月24日	43年 7月19日	な し	スモン
11	4261	57	♂	42年 9月24日	43年 9月10日	術後腹膜炎	腹膜炎
12	373	55	♂	41年 8月13日	43年10月 3日	肺結核	肺結核
13	4348	41	♂	43年 9月24日	43年11月16日	敗血症?	敗血症? スモン?
14	4363	59	♀	43年11月11日	43年11月28日	な し	スモン
15	4507	65	♀	44年 2月27日	44年 3月16日	な し	スモン
16	4512	60	♂	42年 9月17日	44年 3月31日	尿毒症(水腎症)	尿毒症
17	4520	71	♀	43年 6月11日	44年 4月11日	結 核	スモン
18	4561	33	♀	43年 8月 3日	44年 5月19日	な し	スモン
19	4643	41	♀	44年 4月28日	44年 7月17日	尿毒症(腎炎) 結 核	尿毒症
20	4684	53	♂	44年 7月14日	44年 8月16日	尿毒症(腎炎)	尿毒症
21	4754	74	♀	44年10月11日	44年10月30日	な し	スモン
22	4778	59	♀	44年11月 7日	44年11月24日	肝炎・胃癌	亜急性赤色肝 萎縮
23	4803	61	♀	44年 8月26日	44年12月18日	な し	スモン
24	4662	58	♂	43年12月22日	44年 7月29日	肺膿瘍・肺結核	肺膿瘍
25	339	60	♀	42年 9月28日	42年11月 8日	老人性痴症	スモン
26	524	82	♀	45年 3月22日	45年 4月11日	な し	スモン

日), 21 (20日), 22 (18日), 26 (21日) の7例, 1ヶ月以上3ヶ月以内は症例10, 13, 19, 20, 25の5例, 3ヶ月以上1年以内は症例1, 3, 6, 9, 11, 17, 18, 23, 24の9例, 1年以上は症例4, 8, 12, 16の4例であった。

合併症は軽度なリンパ節病変までいれると結核が6例でもっとも多く, 次で腎障害による尿毒症3例で, 他は表1に示した通りであった。症例7, 10, 14, 15, 18, 21, 23, 26の8例では特別な合併症が認められず, 又症例1, 2, 9, 17, 25の合併症も死因たり得る程重症なものではなく, これら13症例はSMONによる球麻痺が直接死因であったものと考えられる臨床像を示した。

表2 臨床診断と病理診断

症 例 番 号	臨 床 診 断	病 理 診 断	例 数
6. 8. 10 11. 12. 13 14. 15. 16 17. 18. 19 20. 21. 23. 25. 26.	SMON	SMON	17
7. 9. 22. 24.	SMONの疑	SMON	4
1. 2. 3. 4.	不明の脊髄症 糖尿病性脊髄症の疑 痙性脊髄麻痺 デビツク病	SMON SMON SMON SMON	4
No. 347 No. 4349 No. 4656 No. 4872	SMON SMON SMON SMONの疑	壊死性脊髄症 圧迫脊髄症 壊死性脊髄症 ギランバレー(疑)	4
SMON 計	25	25	総計 29

臨床診断と病理診断の間にはかなりの差があり, 25のSMON剖検例のうち臨床診断もSMONであったものは昭和42年5月の剖検例(症例6)以降の17例, SMON疑診4例であった(表2)。初期の4症例の臨床診断は, 症例1: 不明の脊髄症, 症例2: 糖尿病性脊髄症の疑, 症例3: 痙性脊

髄麻痺，症例4：デビツク病であったが，何れも死後病理学的にSMONと診断し得たものである。臨床診断がSMON或はSMON疑診で剖検の結果がSMONでなかったものは4例で，それぞれ壊死性脊髓症2例，硬膜外への癌転移による脊髓圧迫症1例及び多発性根神経炎1例であった。尚表1で欠番の症例5は，SMON非定型例として報告してきたが^{1) 5)} 其後の検討により白血病による脊髓症と結論し得たので我々のSMON症例から除外した。

II 神経系の病変

1. 脊 髄

SMONに於ける最も特徴的な変化が認められたのが脊髓で，それは偽系統的連合性索変性と呼ぶべき像であった(写真1)。

全例に於て薄束及び錐体側索路が選択的に冒されているが，少数例で錐体前索路，楔状索，脊髓視床路が軽度な変性を示すのも認められた。尚，後索で卵円野及びコンマ野が変性をまぬがれて残るのも特異な所見として挙げることが出来る。薄束病変は頸髓上端部で最も強く，胸髓中部から下方へ向うにつれて次第に軽減し，腰髓下部から仙髓上部で殆んど変化を認め得ない例が多い。仙髓下部では変化を認めない。錐体側索路病変は腰髓で最も強く，下方に向つては仙髓中部で急激に軽減し，仙髓下部では殆んど変化を認めない。上方に向つても病変は次第に軽減して，すでに胸髓中部で著変が認められなくなる例(症例6，7，11，15，22，26)もあるが，多くは胸髓上部乃至頸髓上部まで変性を認めることが出来る。症例16，18では延髄乃至橋にまで明瞭な変性を認めた(図2)。錐体側索路では明瞭な変性が認められなくなった部位でも，数本位までの変性軸索を認め得ることが多いが，SMON特異病変かどうかの判定は困難である。側索病変は後索病変に比して，やゝ弱い傾向がある。

次に索病変を経時的にみていくと，その形態学的特徴は時期によって急性型と慢性型に二大別することが出来る(表3)。

a) 神経症状発現後1月以内：薄束，錐体側索路いずれもそのノイロン末梢に始まる軸索の膨化，好塩基性の消失に次で軸索の崩壊を示しはじめると共に髄鞘にも変性が起こりはじめるが，髄鞘は尚よく保たれているものが多い(症例7，14，15，22)。炎症性の細胞浸潤はなく，泡沫細胞も認められない。

b) 神経症状発現後1月以上3月以内：1ヶ月を超えると軸索崩壊は増強し，崩壊部に少数の大食細胞が散在し，髄鞘変性崩壊部にズダンⅢ陽性の中性脂肪がみられるようになる(写真2)。80日目頃(症例19)になるとこの変性巢内に少数の泡沫細胞(gitter cell)が出現しはじめ，極めて軽度な神経膠症もみられるようになる。

c) 5ヶ月以上：この頃になると病変の局在が一見してわかるようになるが，それは病巣でのほぼ完全な軸索，髄鞘の消失に加えて著明な泡沫細胞の出現が起こるためである。症例によっては極めて少

数であるが、血管周囲にリンパ球の集合を示す（写真3）。神経膠増殖もかなり明瞭になってくるが、2年以上経ったものでは高度な膠症を薄束中央に認め得る。こうして完全に癒痕化した部位には少数であるが無随の神経軸索を認めることが出来る。ただ1例であるが、症例16のC₈からT₁₀にかけて、連続性の軟化巣を薄束中心部に認めた（写真4）。2年以内のものでは膠増殖よりも泡沫細胞出現の方が高度であるが、2年を越えると膠症が優位を占めるようになる傾向がうかがえる（表3）。

表3 後索頸髄に於ける膠症及び泡沫細胞出現の強さ

神経症状発現 から死亡まで	症 例	膠 症	泡沫細胞	病 型
1 6 日	7	—	—	急 性
1 8 日	1 4	—	—	
1 8 日	1 5	—	—	
1 8 日	2 2	—	—	
2 0 日	2 1	—	—	
2 1 日	2 6	—	—	
2 4 日	2	—	—	亜急性
3 4 日	2 0	—	—	
4 0 日	2 5	—	—	
5 2 日	1 3	—	—	
8 0 日	1 9	+	+	
8 5 日	1 0	+	—	
1 1 4 日	2 3	—	—	慢 性
5 月	6	+	++	
7 月	9	++	+	
7 月	2 4	+	+	
9 月	1 8	+	++	
9 月	1	+	+	
1 0 月	1 7	+	—	
1 1 月	3	+	+	
1 年	1 1	+	+	
1 年 6 月	1 6	+	++	
2 年 2 月	1 2	++	+	
2 年 2 月	8	++	++	
4 年 5 月	4	++	+	

脊髄灰白質の変化は、白質に比してはるかに弱い。急性例で前角神経細胞の *central chromatolysis* や空胞形成が認められるが、神経細胞の消失は殆んどないようである。一部の症例ではむしろ前角神経細胞のニッスル顆粒の粗大化が認められたが、人工的变化か病的变化かの決定に至っていない。ボデイアン軸索染色では腰髄から胸髄下部の前角に多数の類球体形成を証明することが出来る(写真5)。側角その他の部の神経細胞にも軽度の変性が認められた。灰白質に新しい小出血巣を認める例が多かったが、これは末期のもので特異病変とは考えられない。2年以上経過した例では灰白質に極く軽度な星状膠細胞の増加を認める。

2. 菱 脳

延髄：薄束の変化は頸髄上端の変化に連続するもので、その組織像は前述の通りであり、楔状索にも軽度な病変を合併する例が多い。変性は薄束核の中へ次第に消え入るように移行し、同核内に多数の泡沫細胞形成を示すものが多いが、急性例では変性の存在を見出すことが困難である。類球体形成も認められるが(写真6)、この部ではあまり高度なものがなく、老人性変化の域を出ないものと考えられる。錐体路に尚軸索変性を認めるものがあるが、明瞭なのは症例16, 18の2例だけで、症例4, 9, 15, 17, 19, 23等で軽度なものを認めたにすぎない。

脳神経核では迷走神経核の神経細胞に軽度な腫脹をみるようにおもえるが明らかなものではない。舌下神経核で神経細胞内にコロイド様物質の沈着を認めるものがあったが(症例16)、ニッスル顆粒がよく保たれており、その意義は不明である。

オリブ核にはかなり強い変化を認めた。最も進行したものでは偽性肥大の像を示し(写真7)、組織像では極めて高度な肥大星状膠細胞の増生を示す(写真8)。このような症例では神経細胞の萎縮、消失の他に、腫大した神経細胞胞体の空胞形成がみられ、症例8, 19では空胞内に硝子滴の存在がみられた。以上のような膠症を伴う神経細胞変性を示したのは症例4, 6, 8, 9, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25の11例であったが、その内二、三の例ではこのような変化がオリブ核全体に及ばず、一部変化をまねがれていた(症例6, 9, 18)。症例18, 19のオリブ核では、数個の神経細胞が壊死に陥り、同部には神経食現象が認められた。

オリブ核病変で最も特異なものは写真9に示すような神経突起の肥大によると考えられる糸球体形成である。これは症例18に最も強く、症例8がそれに次ぎ、症例9で少数認められた。

小脳：症例8でかなり強い *torpedo* 形成を認めたが、その他10例でも少数の *torpedo* 形成をみた。全例を通じてみると前記のオリブ核病変の強さとの相関性はないようである。歯状核では軽度な神経細胞の萎縮を認めるが、他に著変はないように思えた。その他の部分には著変を認めなかった。

脳橋：脳神経核に軽度な萎縮、*central chromatolysis* 等を認めるが、全例に共通したものでなく、その他にも特別な変化はみられなかった。ただ1例であるが、症例16の青斑神経細胞に *Lewy* 小体の形成が認められた。錐体路では症例18に明瞭な軸索変性を認めたが、他の例では数本

の変性軸索がみられたにすぎない（症例15, 16, 17, 23）。

3. 大 脳

皮質ではベツツ細胞に軽度の萎縮をみる程度で神経細胞の変化は特記する程のものではない。軽度な星状膠細胞の増加を認めた例もあるが、老人性の変化と解すべきものであろう。老人性痴癡を合併した症例25では多数の老人斑形成を認めたが、他に症例15の前頭葉でも少数の老人斑を認めた。

基底核に於ても特異な変化はみられなかった。

大脳脚でも赤核、黒質、四丘体等著変を示す例はみられなかった。一部の症例で動眼神経核に軽度な神経細胞の腫脹、核の偏在、核全体のスポンジ様変化を認めたが、全例に共通の所見ではなかった。

4. 脳脊髄神経

脳神経では視神経に、脊髄神経では下肢の神経に高度な変化を認めたが、脊髄神経を検索し得た例は少数にすぎず、系統的な調査は出来なかった。病変の分布は交感神経病変と一緒に表4に示す。

病変の形態学的特徴が視神経と他の神経では異なるが、これは視神経が解剖学的にも他の神経と違い中枢神経と同じ組織構成であるためである。従って視神経病変は脊髄病変と同様に病変の進展と共に強い泡沫細胞の出現を来たし（写真10）、又症例によっては星細胞増生をみるようになる。病変は左右対称性に起こっており、その強さはノイロン末梢の外膝状体近辺で最高で視交叉辺りでかなり減弱し、視束に及ぶものは少ない（図5）。又視束を横断像でみると中心部により強い変性を認めるが、これは奥田⁶⁾によって黄斑線維束の変性であることが証明された。25例中視力障害を訴えたものが16例あったが、組織学的に視神経を検索し得た20例についてみると視力障害を訴えなかった症例6, 10, 15に於ても軽微な軸索変性を認めた。ただ症例6の変化は脳出血巣に接する視交叉及び視索前部にだけ認められた左右非対称のものであり、他の症例と反応形式が異っていた。急性例でみられる変化は視索後部に極めて少数の変性線維を認めるだけにすぎないのであるが、すでに視力障害を来している点から、他の脳神経にみられる同程度の変化をも含めてすでに何らかの機能障害を示しているものと解釈したい。このような観点に立って微細な変化までとらえて検索した結果が表4の脳神経病変の分布である。

興味ある所見の一つは、症例15の外膝状体にみられた、視神経終末部のきれいな球状腫脹である（写真11）。これはおそらくSMONに於ける神経軸索変性の初期像であろう。

今一つは迷走神経の胸部や胸部臓器内神経にみられた変化で（症例8, 19, 21, 26）、一見高度な粘液様変性mucoid degenerationの像であるが、同部では神経軸索、髄鞘の消失を伴い、多数の大単核細胞（通常の遊走細胞よりもはるかに大きく、その由来は不明）の出現や少数の円形細胞浸潤を認める。

さらに他の一つの変化は、舌粘膜上皮下に認められる断端神経腫である（表10）。急性例では未だシユワン細胞の増生だけのものもあるが、慢性例ではきれいな軸索増生を伴っている（写真12）。SMON以外の剖検材料でも時に同様な断端神経腫は認められるが、SMONではかなり高率に発生

表 4 末梢神経病変の分布

症 例		1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	計
脳 神 経	視 力 障 害	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	(4) -	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/23
	Ⅱ	-	+	+	+	+	+	+	+	+				(5) (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19/20
	Ⅲ	-							+							+	+	-		+	+			-	
	V						-		+	+				+	+	+		-		+	+			-	
	X		+	+	+	-		+	+	+	+			-	+	+	+	+		+	+			+	14/16
	XII		+	+	-				+			+			+	+	+	+			+			±	
脊 髄 神 経	腰仙骨神経叢														(1) +	+		+		+	(2) +			+	
	脛骨神経																			+	+	+		+	
	腕神経叢					+									(3) +						+			+	
自 神 経	交感神経幹		+			+					+				+	-		±		+	+			+	
	腹腔神経節		+	+	+	+	+		+		+		+		+	+	+	±		+	+			±	15/15

(1) 大腿神経

(4) 複視あり

(2) 坐骨神経

(5) 神経終末の腫大

(3) 横隔膜神経

±は病変陽性を示すだけで、強弱は現していない。

するようである。

脊髄神経の末梢の変化は脛骨神経で検索したが、太い神経線維に強い変性崩壊が認められ、細いものは比較的よく保たれている(写真13)。リンパ球浸潤は殆んどなく、極く少数散在するにすぎない。teased fiber法による検索で、少数であるが節性の脱髄が認められた。中枢に近づいた坐骨神経、腰仙骨神経叢、腕神経叢では脛骨神経に比してはるかに軽度な変性崩壊が認められるだけで、症例6、23では軽度な線維化がみられた。

脊髄神経根の変化は主として馬尾について検索した(表9)。明瞭な軸索、髄鞘の崩壊(写真14)を認めたのは19例中8例、変性を認めなかったものが19例中1例、判定困難なものが2例であった。変性は腰髄から第3仙髄の高さに認められ、又前根に比して後根により強い変化を認めた。1本の神経についてみると、末梢側同様太い線維に明瞭な変性がみられ、又変性した線維束と変性していない線維束の混在がみられたものが多い。

神経節には全例変化を証明し得た。脊髄の高さによる明瞭な強弱の差は見出し得なかった。急性例で、明瞭な神経細胞の変性、壊死を来とし、強い衛星細胞増生を示すものが1例(症例15、写真15)みられたが、他の例では衛星細胞の腫大、増生を認めるだけで、神経細胞に腫大する傾向はうかがえるが、その形態に明らかな変性像は証明し得なかった。慢性化した例では、神経細胞がやや減少し、神経細胞消失部と考えられる衛星細胞集合巣を認め得る。神経軸索には強い肥大を認めるものが多く、又上述の衛星細胞集合巣に一致して軸索集合(Knauelbildung)も認められるようになる。神経節全体にびまん性の膠原線維増殖を認めた例があるが、高令者に多かった点で、老人性の変化と考えた。

脳神経節では三叉神経節を一部の症例で検索し得た。脊髄神経節に比してはるかに軽度な変化を示すだけであったが、症例18では、比較的明瞭な衛星細胞増生を認めた。

5. 自律神経

15例について腹腔神経節を、9例で頸～胸部交感神経幹を検索した。交感神経幹の変化は比較的軽度で、症例17、19では確実な病変を証明しなかった。腹腔神経節の変化は、それに比してずっと強く、高度な衛星細胞増生巣の形成が認められたものが多い(写真16)。変化の弱いものでは、軽度な衛星細胞増生を示す他、節前神経線維終末部の球状腫大を示す(写真17、18)。この球状腫大は慢性例により高度な傾向が認められた。1例だけであるが、症例3の腹腔神経節に神経腫様の極めて不規則な配列を示す軸索の増生を認めたが、その意義は不明である。交感神経幹の節間枝に軽度な浮腫状の変化と円形細胞浸潤が認められたが(症例21、26)、同部の神経線維には変性を認め得なかった。又1例であるが、大内臓神経を検索したところ、軽度ではあるが神経線維の変性を認めた。

脊髄側角の交感神経細胞には著変をみないものが多かったが、少数例で萎縮が認められた。

胃腸壁内神経組織の形態学的変化の判定は、死後変化や人工的变化の影響を受けやすいので極めて

困難である。少くとも粘膜下神経叢には著変を認め得なかった。アウエルパツバ神経叢で、神経細胞に確実な変性、崩壊は認められなかったが、症例7, 18, 19に於て、著しいシュワン細胞の腫大が認められた。この腫大は、更に筋線維間に分布する細い神経線維にも認められ、腫大細胞部の軸索崩壊を伴っていた(写真19, 20)。

III 諸臓器の病変

個々の症例が合併症として罹患していた病変は、表1の診断名の記載だけにとどめて、その詳細な所見の記述は省略する。

1. 造血, リンパ組織

脾臓の萎縮が比較的目立つが、高令者が多いためであって、殆んど老人性萎縮であった。症例13は中等度の好中球浸潤、食細胞出現といった感染脾に一致する像を呈した。リンパ節では著変を認めない。骨髓は脂肪髄の傾向を示すものが多い。

2. 循環器

動脈硬化症が高率に認められ、中枢神経系にもかなり高度なものがみられたが、いずれも高令者例で、中年の例では、腎障害を有するもの以外殆んど硬化を示さなかった。心臓は萎縮の強いものが多く、一部の症例では萎縮した心筋線維の心筋原線維が核周囲に集合する像が認められた。このような変化を神経性萎縮の像と考えるべきかどうかは更に検討を要する。症例13では、1例だけであるが、巣状の壊死が認められ、その分布は不規則で、梗塞性病変とは異っていた。壊死部には極く少数の炎症細胞が浸潤しているだけであった。組織学的には中毒性心筋炎、ウイルス性心筋炎等を考慮するべきものであるが、そのいずれかの鑑別は出来なかった。

3. 呼吸器

末期の肺炎以外に著変は示さないが、一部の症例で気管腺或いは気管支腺に分泌物貯溜がみられた。

4. 消化管

上行結腸に最も強い慢性炎症反応を認める例が多かったが、その反応に特異性は認められなかった。又核封入体も証明出来なかった。多くの例でかなり高度にみられた大腸メラノーシスの所見を、前項に述べた腸壁内神経の変性や、腸壁外自律神経の病変等の所見と総合すると腸運動障害がかなり高度なものであったように思われる。更に又症例4, 6, 9, 11, 16, 17, 18等に於ては胃、腸壁筋層の線維化が認められ、おそらく神経変性に続発したものと考えられる。このように考えてくると、大腸、一部小腸の粘膜にみられる軽度な萎縮を伴った炎症は、腸内容の停滞による二次的なものとするのが妥当なようである。症例23の大腸には、強い粘膜萎縮を伴う慢性炎像が認められたが、細胞浸潤はさほど著明ではなかった。一部で線維素膜の形成が、又少数ではあるが、腺上皮に巨細胞形成がみられ、巨細胞性腸炎というべき像を示す症例があったが、封入体形成はなかった。

5. 肝

少数例で星細胞の腫大が目立つが、比較的急性経過をとった例に多かった。肝細胞には著明な変性を認めなかったが、症例13だけは、主として中間帯に限局する巣状壊死を示した。この壊死巣には少数の炎症細胞浸潤が認められた。又症例22は、強い壊死、出血を来しており、その像は亜急性赤色肝萎縮に一致するものであった。

6. 脾

導出管上皮の高度な乳頭状増殖を伴う管腔拡張や、管腔内の粘液貯溜及びその濃縮、中等大導出管の腺腫性増殖、腺房腔の拡張並びに内腔での分泌物貯溜及び濃縮といった像が症例9, 21, 22, 23にみられた。間質には殆んど炎症細胞浸潤がない点で慢性脾炎は考え難く、老人性の変化とするには症例9が若すぎて該当しない。若し強いて類似疾患を挙げるとすれば、いわゆる成人型 mucoviscidosis にあたる像で、自律神経失調による分泌異常と考えたい。上記の変化の全ては示さないまでも、その一部分像は多数の症例に認められた(表11)。

7. 舌

最も目立つ変化は錯及び過角化症で、いわゆる緑毛舌の像であった。舌の小唾液腺に粘液分泌異常も認められるが、脾臓のように高度なものでなく、必ずしも脾病変の強さと平行関係にあるとはいえなかった(表10)。舌筋には高度な萎縮がみられるが、老人性変化だけでは説明出来ないものがあり、後述の骨格筋萎縮と同じく慢性例に強い傾向がみられた。筋萎縮が高度な例のうち、症例16, 18等で、運動神経終板部での神経腫大が認められた。他の症例については尚検索中である。

8. 泌尿器

腎には軽度なネフローゼの所見を認める例もあるが、現在までの検索では未だ本症に特異な病変を見出し得ていない。症例18では中毒性ネフローゼにみられるような近位尿細管上皮の変性、壊死を認めるが、他の症例にそのような高度な変化を認めない点で、SMON特異像かどうかは今後の研究課題として残されている。

膀胱については尚検索中である。

9. 内分泌臓器

副腎皮質に二次性萎縮を認めたが、これは皮質ホルモンの投与によるものである。甲状腺には著変を認めていないが、ヨード化合物であるキノホルム投与を受けているので、所見の再検討が必要であろう。

症例16では副腎皮質の腺腫性肥大、下垂体前葉で好塩基性細胞の増生とそのクルツク変性を認めた。然し臨床的には定型的なカツシング症状は呈していなかった。

脾萎縮を示す例が多かったが、ランゲルハンス島はよく保たれ、著変を示さなかった。

10. 骨格筋

慢性例では下腿にもっとも強く、上肢や軀幹筋で軽度な末梢神経性萎縮を認めた(表5)。横隔膜

にも萎縮を認める例があったが、やはり、末梢神経性萎縮の像であった。

表5 骨格筋の病変

症例	2	3	4	6	7	9	10	11	13	15	16	17	18	19	21	23	24	26
頸部	++	±	+	++	—	++	+		++		+	++						
上腕筋				++							++			++	—	++		±
胸筋				++	±									+	—	+		±
腰筋				+++		+++					++	+		+++	±	+++		+
大腿筋				+++							+++			+++	+	+++		++
下腿筋				+++							+++			++++	±	++++		++
横隔膜				++	+	++	++	++	++	+	++		++			++	※	

※ 部位不明

1.1. 皮膚

少数例しか検索していないが、現在までのところ著変を認めていない。皮膚神経組織については今後検索を進めるべきであろう。

IV キノホルム製剤投与量と形態学的変化との相関性についての調査と若干の考察

1. キノホルム剤投与量と発症との関係

症例1, 3の2例は臨床記録が入手不能のため調査し得なかった。特に症例1は病理学的には尚SMONとして扱うべきか否かに疑問を残しており、是非キノホルム投与の有無を知りたい例である。

残り23例は表6, 7に示すようにいずれも神経症状発現以前から既に一定量以上のキノホルム投与を受けていた。キノホルム投与の形式は殆んど例が入院中に連続投与をうけているが、症例4は過去2年にわたり断続的に外来で投与されていた。大体1週間分程度の量を月1~2回持ち帰っている。然し発症時は入院して投薬を受けていた。その他の例については表7に記載した。

投与開始から下肢神経症状発現までの日数は、11日から33日で、断続投与をうけた症例24は77日目に発症している。発症までのキノホルム投与量の合計は体重1Kg当り330mg~920mgと巾があり、症例24では1.38gmであったが、発症直前には15日間連続投与をうけており、その合計量は360mgであった。

1日の投与量と発症までの日数の関係は図1に示す如くで、実線上に乗るグループと、点線上に集まっているグループにどのような差があるかは不明である。少くとも実線附近にある例では、一日量が多い程早く発症しているようである。又腎不全のあった3症例では他に比して少量で発症しているようである。

表 6 キノホルム投与量

症番 例号	体 重	キノホルム 剤の種類	総投与量 (gm)	総投与量 (gm/kg)	投 与 日 数	最終投与から死 亡までの日数
18	4 1.0	Ef	425.3	1 0.3 7	3 1 5	0
16	5 7.0	Mf Ef Evf	378.3	6.6 4	1 1 0 2 6 5	3 5
24	3 8.0	Mf Ef	228.4	6.0 1	2 4 2	3
9	4 1.0	Ef	216.0	5.2 7	1 2 2	1 0 6
23	3 8.0	Mf	133.2	3.5 1	1 1 2	1 5
17	4 6.0	Mf Evf	153.1	3.3 3	2 8 1 2 8	0
4	4 2.0	Evf Ef	125.2	2.9 8	1 2 7	1
8	4 4.0	Ef	124.2	2.8 2	6 9	7 6 0
25	3 5.0	Mf	77.6	2.2 7	5 5	1
19	5 1.0	Evf Ef	123.9	2.2 3	1 0 5	1
13	5 0.0	Ef	99.5	1.9 8	7 7	2
12	4 4.0	Ef	72.1	1.6 8	6 1	7 5 6
2	3 7.5	Ef	63.0	1.6 8	3 5	0
21	3 4.0	Evf	54.8	1.6 1	4 4	1
14	3 8.0	Ef	55.8	1.4 7	3 1	1
10	4 5.0	Ef	52.2	1.1 6	5 8	0
26	4 0.0	Mf	50.3	1.0 3	4 1	3
7	6 1.0	Ef	61.2	1.0 0	3 4	4
20	5 7.0	Ef Evf	56.3	0.9 7	4 1	2
6	4 9.0	Ef	43.2	0.8 8	2 9	1 4 0
22	5 1.5	Ef Mf	34.2	0.6 6	3 0	1 2
15	3 6.0	Evf	22.3	0.6 2	1 3	2 0
11	6 0.0	Ef	27.0	0.4 5	1 5	3 5 7

Ef エマホルム

Evf エンテロバイオホルム

Mf メキサホルム

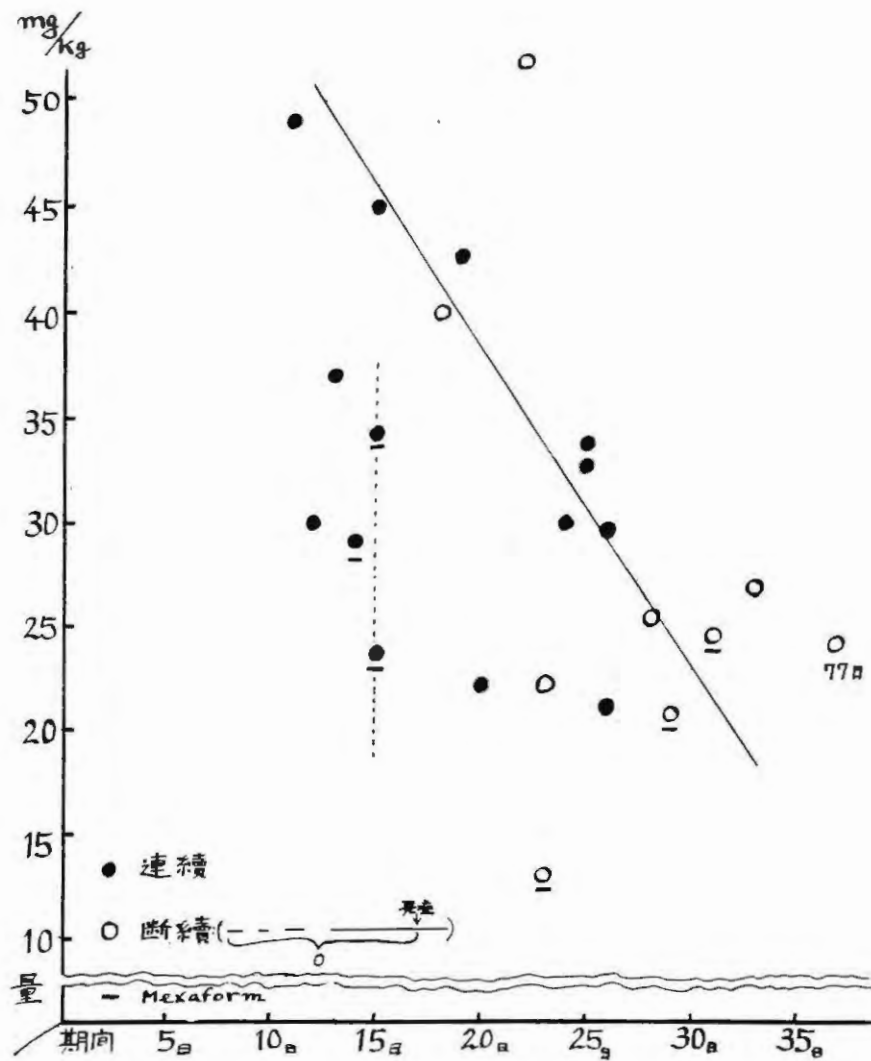
表 7 キノホルム投与量と下肢神経症状発現までの日数

症例番号	一日の総投与量 (mg/kg)	発症までの日数 (日)	発症までの投与量 (gm/kg)	断続投与例について				
				発 症 時		以 前		
				投 与 量 (mg/kg)	投与日数 (日)	投 与 量 (gm/kg)	投与日数 (日)	休薬日数 (日)
2	49.1	11	0.53					
4	22.3	23	0.44	0.38	17	0.06	2	4
6	37.7	12	0.44					
7	29.5	21	0.62					
8	40.0	18	0.37	0.37	2.2. 2.3.			2.1. 3.3.
9	42.8	19	0.79					
10	22.2	20	0.36					
11	30.0	12	0.33					
12	26.8	33	0.86	0.75	25	0.11	4	4
13	25.4	28	0.62	0.45	15	0.17	4.6	2.1
14	45.0	15	0.62					
15	51.8	22	0.61	0.54	11	0.05	2	5
16	20.8	29	0.29	0.26	16	0.04	2	11
17	13.0	23	0.25	0.20	15	0.05	4	4
18	32.9	25	0.92					
19	21.2	26	0.52					
20	23.9	15	0.34					
21	33.6	25	0.91					
22	24.5	31	0.49	0.35	15	0.14	10	6
23	29.2	14	0.44					
24	24.0	77	1.38	0.36	15	1.02	44	33
25	34.2	15	0.42					
26	30.0	24	0.75					

註：断続投与例の日数は下記のような状態を現す

症例 8	投薬状況	(投)	(休)	(投)	(休)	(投)	(休)
	日 数	2日	2日	2日	日	2日	3日発症
症例 13	投薬状況	(投)	(休)	(投)	(休)	(投)	
	日 数	4日	2日	6日	1日	15日	発症

図1 一日投与量と発症までの期間



2. キノホルム総投与量と形態学的変化の関係

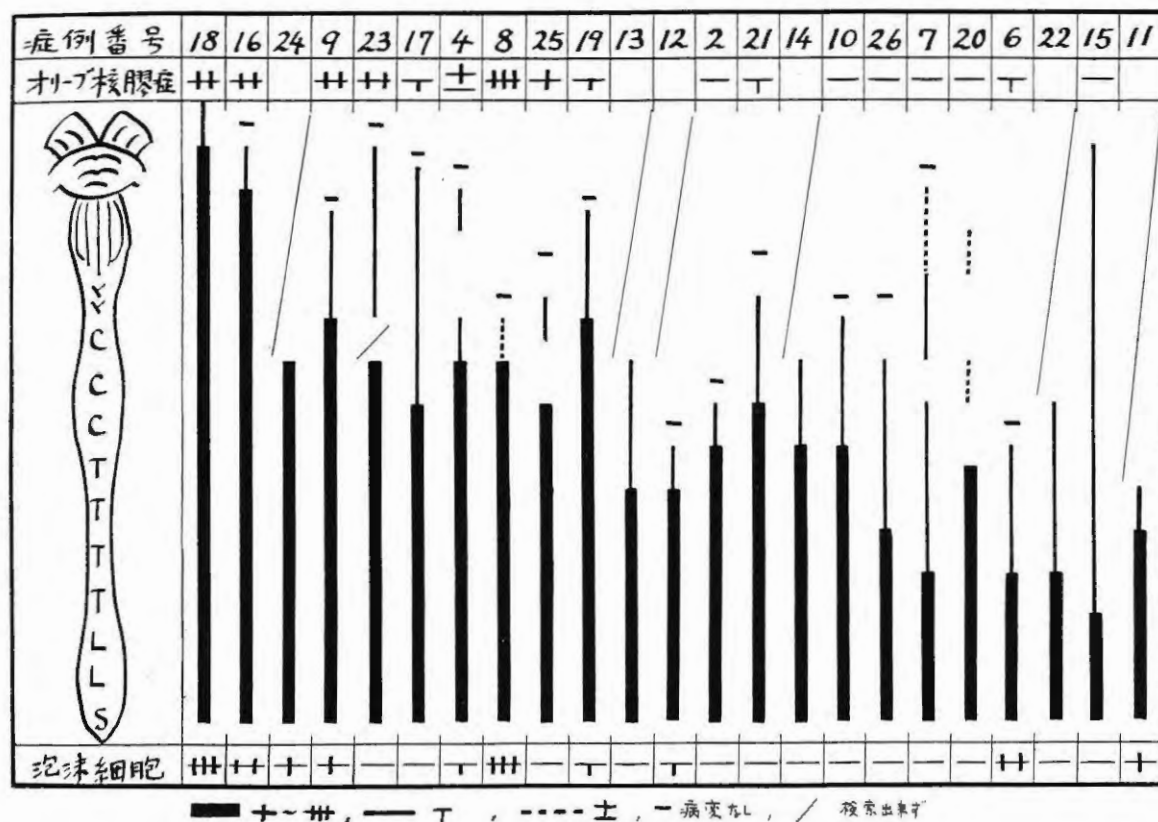
投与量合計は表6に示したが、最高10.37 gm/kg、最低0.45 gm/kgの投与を受けている。直接死因がSMONによる球麻痺と考えられる例で総投与量が少なかったものは症例15、0.62 gm/kg (51.8 mg/kg/day)、症例7、1.00 gm/kg (29.5 mg/kg/day、カルテの記載通りでは40.6 mg/kg/day)であった。

キノホルムのように蓄積のないとされている薬剤作用の検定に総投与量を用いることには疑問が残るが、持続血中濃度を推定するひとつの指針としては意義あることと考える。

神経病変の強さを決定するために一ヶ所だけの変化をみていくと、古さと強さが混同されるおそれ

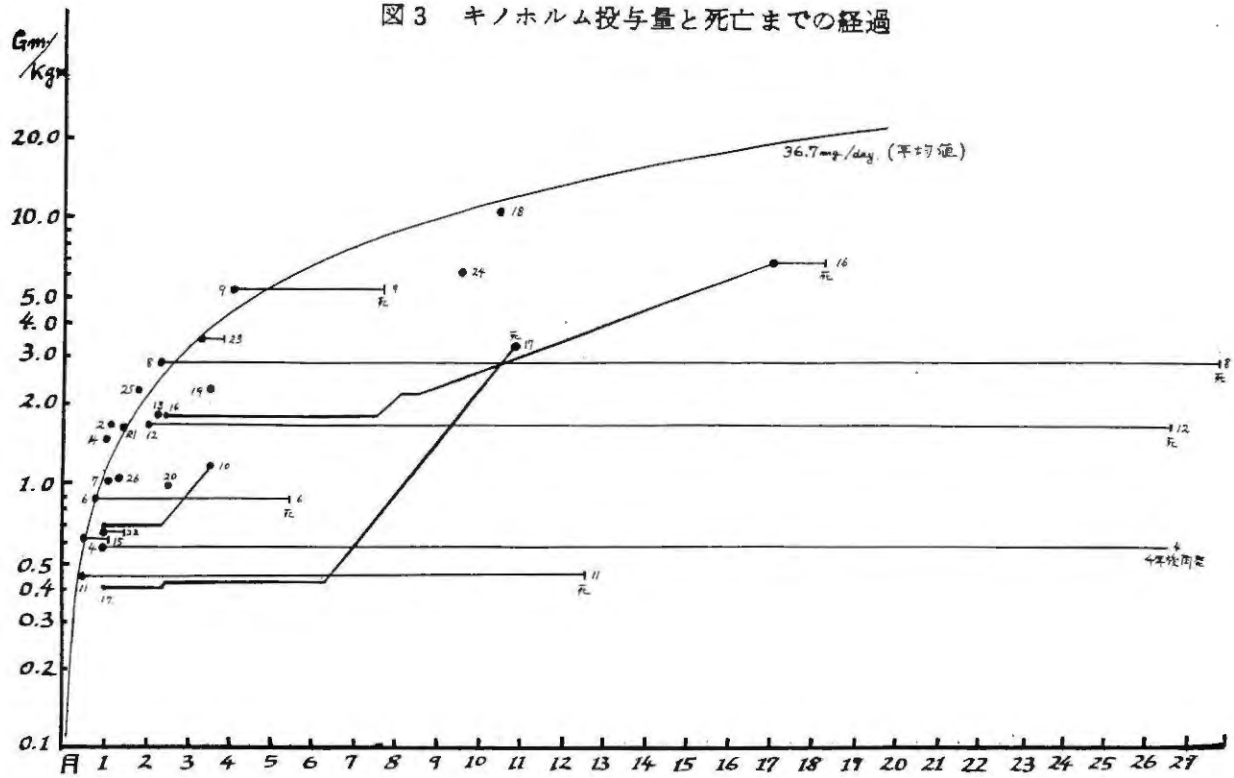
がある。又後索病変の広がりについてみていくと、変性が激しいために症例別の比較は非常に困難である。そこで錐体側索路病変の広がりを基準にして、変性の強さを比較した。判定の記号±は錐体路全体で変性軸索が10本以下のもの、Tは強拡大一視野に変性軸索が10本以下のもの、+は一視野に変性軸索が10本以上の場所があるもの、++は一視野に非変性軸索が20本以下の場所があるものを現わし、その結果を図2に示した。その結果+~++病変の広がりは、100 mg/kg以下では胸髓下

図2 錐体路変性-I



部以下に、2 gm/kg以下では胸髓上部以下に、5 gm/kg以下では頸髓以下に、6 gm/kgを越えると延髄にも変化を認める。症例16,19,20の3例はその前後の投与量例に比して病変が強すぎるが、これは腎障害による排泄障害の影響による血中濃度の異常上昇を示唆する所見と考えられる。次に比較的近似的な投与を受けた症例を図2の中から抽出して図4にまとめた。これらの例は、全症例についての一投与量平均値36.7 mgを連続投与された状態に近いものを選んである(図3)。このような症例について比較するとかなりきれいなグラフになってくるが、尚少数の凹凸を認める。こゝで症例11は休薬期が長いいため病巣は完全に非活動性になって膠性癆瘰化し、他の症例で+で現わされている部分がみかけ上+になっているのではないであろうか。症例13,12,2,21については表8に示したように、投薬期間中の便通が大いに関連しているようである。便通の悪かった症例2,21により強い病変がみられた事は、腸からのキノホルム吸収に便秘が大きい影響を与えてい

図3 キノホルム投与量と死亡までの経過



註：●だけのものは死亡直前まで投与を受けていたもの
 水平線は休薬期間を示す
 曲線は一日投与量 36.7 mg/kg (平均値) を連続投与した場合の経時積算量を示す
 数字は症例番号
 経過日数は投与開始から死亡までの期間を示す

図4 錐体路変性 - II

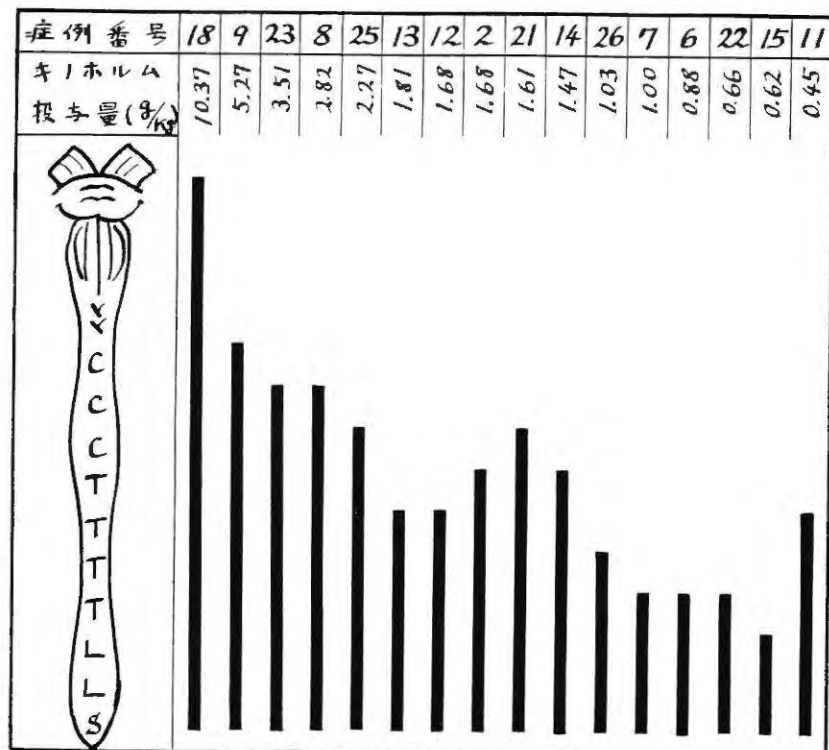
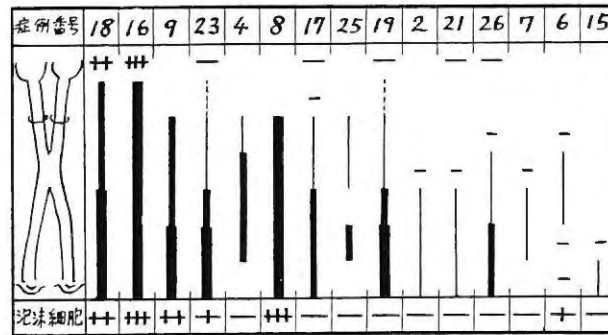


表8 入院患者のキノホルム剤投与期間に於ける便通

症 例	キノホルム 投与期間	排 便 回 数			排便のなか った日数	記載なし	備 考
		自然排便 (含下痢)	下 痢	浣 腸			
2	35日	25回	1回 (1日)	0	13日		
8	82日	63回	2回 (2日)	0	32日	3日	
9	122日	26回	0	5回	91日		
12	61日	98回	28回 (8日)	3回	7日		28回の下痢は最初の18日間にみ られた
13	57日	76回	6回 (3日)	0	6日	3日	
14	25日	9回	0	1回	13日	2日	投与期間33日中,入院25日間の 便通
15	11日	18回	0	0	2日		投与終了後便秘傾向続く
17	137日	80回	数回 (1日)	6回	55日	8日	数回の下痢は投与第一日目にみられ たもの
19	105日	121回	0	0	28日	5日	
20	46日	27回	0	2回	13日	6日	
21	44日	16回	0	5回	26日		第22日目以後自然排便2回, 浣腸3回
22	37日	5回	0	3回	29日		
23	111日	94回	16回 (7日)	1回	51日	8日	便秘は後半に持続
25	37日	49回	0	0	7日		キノホルム投与は54日間,入院 37日間
26	41日	27回	1回 (1日)	1回	13日		下痢は第1日目,次で第8日目まで 便秘

る様である。又症例2よりも21により強い交感神経病変が認められたことは、便秘、吸収亢進、神経病変増強、腸運動障害、便秘といった悪循環をも示唆する興味ある所見である。視神経病変もキノホルム投与量が増す程眼球に近づいていく傾向が図5で明らかである。症例8がこの傾向からはみ出しているのは脊髄での症例11と同じように膠性瘢痕化が広範囲に及んでいたためと考えたい。

図5 視神経病変



6の病変は脳出血（合併症）による修飾強し
16,17,18,19,21,23の網膜、視束前半の変化は奥田による調査⁶⁾
図の記号は図2に準ず

オリブ核に明瞭な膠症を来たしているのは約2.5gm/kg以上の例であり、さらに糸球体形成を示したのは10.37gm/kgの症例18、5.27gm/kgの症例9、2.82gm/kgの症例8であった。

表9 馬尾の変化

症例	髄鞘変性	軸索変性	膠原線維増生	軸索再生	症例	髄鞘変性	軸索変性	膠原線維増生	軸索再生
18	++	+	+	?	21	++	+	++	?
16	+	+	+	-	2	+	+	+	-
9	+	±	++	?	14	+	-	-	-
23	++	+	+	-	10	++	++	±	-
17	+	+	+	+(?)	26	++	++	-	-
4	+	+	++	?	7	++	++	-	-
8	+	-	++	?	6	+	+	++	?
19	+	+	+	?	22	+	+	+	-
13	-	-	-	-	15	++	++	+	-
12	±	-	+	+(?)					

+: 全視野で数個の変性部をみるもの

表 9 に示した馬尾の変化には，総投与量との間に何の関係もないようにみえる。然し，表 6 及び図 3 の投与から死亡までの過程を参照してみるとその意味づけが可能になる。すなわち，死亡直前までキノホルム投与をうけた症例により強い変性或いは活動性病変がみられ，投与終了後長時日を経たものでは活動性の変性が終焉したことを意味している。

そして後者では更に，強い線維化が起こって来ている。このような例で，再生軸索を思わせる像が散見されるが，これが真の再生であるか否かの判定は出来なかった。尚，症例 21 の強い線維症は SMON の修復病像ではなく老人性の変化である。

再発をくり返した症例 4 で，強い線維化巣の中にある神経線維にも変性が認められたのは，他の症例と違う所見であった。

舌では過角化症を認めたが，これも死亡前までキノホルム投与を受けた例に強く，休薬が一ヶ月を越えた例との間に明らかな差を認め得た。断端神経腫は，投与期間の短い例では認められないか（症例 2，15），或いは未だシユワン細胞増生の段階にあった（症例 7，21）。

表 10 舌 の 病 変

症 例	唾 液 腺 分 泌 物 の 貯 溜			過角化症	断端神経腫	舌筋萎縮
	大導管	小導管	腺房			
18	++	+	+	++	+	++
16	+	+	+	—	+	++
9	—	++	+	—	+	++
23				—	+	++
17	++	+	+	—	—	++
4	—	+	—	—	±	+
19	++	++	++	—	+	+
13	—	+	++	++	+	+
12	+	+	+	—	+	+
2	—	+	—	++	—	+
21	++	+	+	++	(+)	+
10	—	—	—	++	+	++
26	++	++	+	++	—	++
7	—	—	—	++	(+)	+
20	—	++	++	++	±	++
6	++	++	+	—	+	+
15	+	+	—	++	—	—

(+) はシユワン細胞増殖だけで神経腫ではない。

表11 脾 臓 の 病 変

症 例	分 泌 物 貯 溜			導管上皮増殖	間質線維症
	大 導 管	小 導 管	腺 房		
18	+	+	+	-	+
16	-	-	++	+	+
9	++	++	++	?	?
23	+	+	++	+	++
17	-	+	++	+	-
4	++	-	+	+	+
8	-	-	-	-	+
25	-	-	+	-	-
19	+	-	+	+	+
13	-	-	+	-	-
12	-	-	-	+	-
2	+	-	+	+	-
21	++	+	++	++	+
14	-	+	+	-	±
10	+	+	++	+	+
26	++	+	+	+	+
7	-	-	+	+	-
20	+	-	-	+	-
6	++	-	+	++	+
22	++	+	++	+	-
15	-	-	+	+	+
11	+	+	+	+	++

舌及び脾の分泌異常とキノホルム投与の間には明瞭な相関を認めなかった(表10, 11)。

腸粘膜病変とキノホルム量との間にも特別な関係は見られなかった。

腸壁内神経線維変性, 特にシュワン細胞腫脹は, キノホルム投与が死亡前まで行われ, しかも総量が多いもの程強い変化を示す傾向が認められた(表12)。

表 1 2 上 行 結 腸 の 病 変

症 例	Auerbach 神経叢のシュワ ン細胞腫大	筋 層		粘膜下組織 の線維増生	粘膜のメラ ノーシス
		シュワン細胞 腫大	膠原線維増生		
18	++	++	+	+	++
16	+	—	+	+	—
9	++	++	++	++	++
23	+	±	±	+	+
17	+	++	++	—	+
4	?	++	+	+	—
25	++	++	—	—	+
19	++	++	—	—	++
13	+	++	—	—	—
2	—	—	—	—	—
21	+	+	—	—	—
14	+	+	—	—	—
※10	+	+	+	—	—
26	—	+	—	—	++
7	+	+	—	—	+
20	+	++	—	+	—
6	+	+	+	+	++
15	++	+	—	+	—
11	+	+	+	±	++

※ 胃壁の所見

V 考 按

脊髄にその病変の主座をおく SMON 病変の形態は、長神経路のノイロン末端に始まり中枢部に向って進展する変性である。脊髄その他の神経組織に於て、急性例の全経過を通じて、或は慢性例の早期には炎症性細胞浸潤は殆んどみられない。又神経系以外の組織に於ても、末期の気管支肺炎等明らかな合併症以外には感染性疾患を裏付ける証拠はなく、炎症反応も通常のウイルス感染によくみられる封入体形成も認められない。多くの症例で、キノホルム投与の必要性を生じさせたと考えられる下痢についても、その時点に於ける腸炎はあったにせよ、それから1ヶ月以上を経た死亡時の腸組織については最早既往歴を物語る所見を指摘し難い。

このように本症は病変の主座に於ても、その辺縁に於ても何一つ一義的な炎症像を見出し得ない反面、多くの代謝異常、欠乏症、中毒性疾患に形態学的類似性を有する疾患^{7) 8)}である以上、その原因を先ずこれら三者のいずれかに求めようと試みるのは最も妥当な思考過程であろう。このような立場から岡山地方で剖検された25 SMON例についても我々は先ず重金属検出手はじめに、中毒を第一の原因と考えてその物質の追跡を行って来た。1970年9月、椿³⁾、高須⁴⁾等のキノホルムに関する所説が報じられたので、我々もただちにその調査を開始したところ、表6、7に示すように全症例が神経症状発現以前にキノホルム投与をうけていることが判明した。更にその投与量と神経病変には明らかな相関性のあることも証明し得た。キノホルム投与が下痢の訴えを有する患者に対してのみ行われているのではなく、症例19では腸内異常発酵予防のために、症例22では胃切除術術前術後の整腸剤として、また症例9ではたゞ1回の軟便の後単なる整腸剤として数ヶ月にわたって投与されていた。このことは必ずしもキノホルムが腹部症状の前駆がなくとも投与された場合のあることを示している。

キノホルムが人体に於て経口投与された後、ある程度まで吸収され、尿中に排泄されることは Berggren 及び Hansson⁹⁾ 或は Palm¹⁰⁾ が証明しており、人の視神経障害¹¹⁾、動物に対する毒性^{12) 13)}も明らかにされている。従って全剖検例に共通して用いられていたキノホルムの神経障害作用を視神経病変を含む SMON の本態と関連づけて検討することは重要であり、その意味では、SMON の前駆疾患が何であれ、キノホルム投与後にみられる特有な腹部症状もまたキノホルムの中毒作用そのものである可能性が再検討されねばなるまい。

念の為に調査した結果では、キノホルム以外に全症例に共通して、神経症状発現以前に使用された薬品或は毒物はみられなかった。

同程度の量のキノホルムを同程度の期間投与された症例に病変の強弱差が認められたことから、便通状態が腸からのキノホルム吸収性を左右することが想像され、更に吸収亢進が血中濃度の上昇をもたらして病変を増強させるものと考えられる。血中濃度の上昇が病変を増強させたり或は発病率を高める可能性は、腎障害を有する患者3名共に、他の症例に比してより少量投与で発症し、より高度な病変を呈していたことから裏付けられている。今一つの問題点は、過去2年間にわたり断続投与を

うけていた症例6が、胃切除術後には、以前に一度投薬を受けた最高量と同量の投与を受けて発症した事実である。このことに対しては、1) 胃切除による消化管の機能異常出現、2) 胃癌及び手術のための体重減少、3) 外来の投薬は自宅で必ずしも完全に服用されておらず、発症時は入院していたため完全に服用された可能性、4) 以前とは違った薬剤の調合等が考えられるが、もとより何れとも結論は出来ない。

その他症例8のように、キノホルム投与以前すでにカナマイシン中毒による神経障害を有していた例で、総投与量が0.37 gm/kgで発症している事実も、キノホルムによる神経障害発現のために、いまひとつの因子の存在を想定させるものである。

以上のように、キノホルム投与から神経障害発生に至る過程には色々な因子の関与が考えられ、いわゆる個体差をも含めて今後更に追求されねばならない。

大月等¹⁴⁾は犬に於て、キノホルムとブスコパン等の腸管運動抑制剤を併用することにより、脊髓薄束、錐体側索路、視神経に人のSMON類似の変性を惹起せしめることに成功している。このような前処置はこれからのSMON研究に対する一つの方向性を示唆するものとして意義深い。

吸収されたキノホルムの運命や、神経変性発現に至る機構については今後の研究にまたねばならない。タリウム中毒に於ける神経病変は、オリブ核病変の形態学的類似性を有する点に於ても、キノホルム中毒に於ける神経病変と似ているものである。その神経変性発現機構は、他臓器に比して中枢神経系へのタリウム吸収が非常に少ない点や、タリウムがリボフラビンに結合しやすい点等から、ビタミンB群(パントテン酸、リボフラビン、ピリドキシン)の代謝障害によるものとされている。キノホルムもまた中枢神経系へのとりこみの低いことが¹³¹Iによってたしかめられ¹⁶⁾、¹⁷⁾一方トリプトファンからニコチン酸への代謝系と関係を有する¹⁵⁾とされており、更に脊髓変性の型が我々の検索に於ても、又白木の見解でもベラグラに最も近い点からも、キノホルムがニコチン酸代謝異常を介して神経病変を起こす可能性も考慮されねばならない。

尚、肝、腎、心筋の変性とキノホルムの関係については今後更に検索を重ねる必要がある。

VI 結 語

1. 岡山地方で剖検されたSMON25例について形態学的検索を行ったが、感染症を考えさせる炎症病変はみられなかった。
2. 神経病変はノイロン末梢に強い変性で、その広がりにはキノホルム投与量と相関性を有する。
3. 筋萎縮は末梢神経性のもので、神経病変の強いもの程より強い萎縮を示した。
4. 消化腺にみられた分泌物貯溜は自律神経失調の結果と考えられる。
5. 神経系以外の諸組織病変では、舌の過角化以外にキノホルム投与量と明瞭な相関性を示すものがなかった。

貴重な材料の検索を許された，川崎医科大学病理学教室，中川定明教授，倉敷中央病院病理部，山本寛博士，国立岡山病院研究検査科，村上元正博士に深謝致します。

参 考 文 献

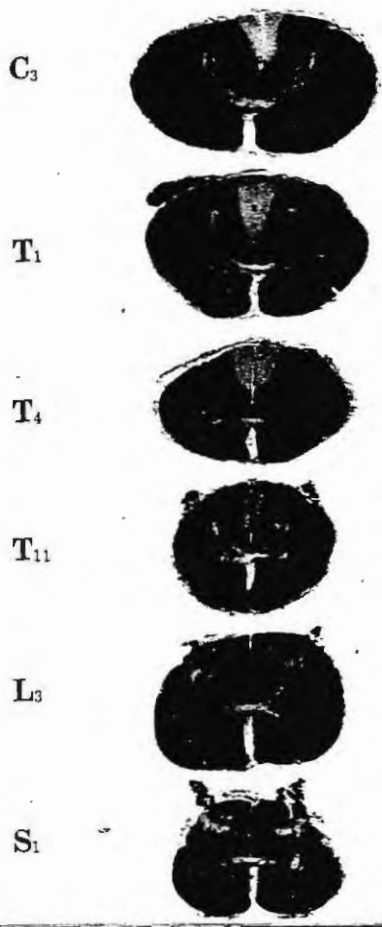
1. 堤 啓：岡山地方の「腹部症状を伴う脳脊髄症」の剖検例について，第11回日本神経学会総会シンポジウム，1970年4月8日
2. 井形昭弘，長谷部碩，辻 照雄：SMON患者の緑色色素——緑色尿を呈した二症例——，日本医事新報，No.2421，25～28，1970
3. 椿忠男，本間義章，星 允：第34回神経学会関東地方会，1970年9月5日
4. 高須俊明，井形昭弘，豊倉康夫：SMON患者にみられる緑毛舌；神経症状とキノホルムの関連，日本医事新報，No.2427，24～32，1970
5. 堤 啓，栗井通泰，田口孝爾，藤田 甫，元井 信，高亀茂樹，小川勝士，村上元正：岡山地方で経験した「腹部症状を伴う所謂脳脊髄炎症」の剖検例について，日本病理学会誌58，220，1969
6. 奥田観士，上野脩幸：SMONにおける眼組織の変化について，日眼会誌，74，1145～1151，1970
7. 白木博次，小田雅也：“SMON”の神経病理学，最新医学，24，2479～2509，1969
8. 松山春郎，小川恵弘，仲村禎夫，秦 順一：SMONの病理，最近医学，24，2469～2478，1969
9. Berggren, L. and Hansson, O.: Absorption of intestinal anti-septics derived from 8 hydroxyquinolines, Clin. pharmac. Therap., 9, 67-70, 1968
10. Palm, A.: Untersuchungen in der Chinolinreihe. X. Mitteilung : Diiodverbindungen, Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 166, 176-185, 1932
11. Berggren, L. and Hansson, O. Treating acrodermatitis enteropathica, Lancet 1:52, 1966.
12. David, N. A., Phatak, N. M. and Zener, F. B.: Iodochlorhydroxyquinoline and Diiodohydroxyquinoline: animal toxicity and absorption in man, Am. Jr. Thop., 24, 29-33, 1944
13. 厚生省薬務局：キノホルムに関する調査及び研究の概要，1970年10月9日。
14. 大月三郎，池田久男，立石 潤：慢性キノホルム中毒，犬の臨床病理的検討。

スモン調査研究協議会研究報告会記録, 64, 1971年3月1, 2日

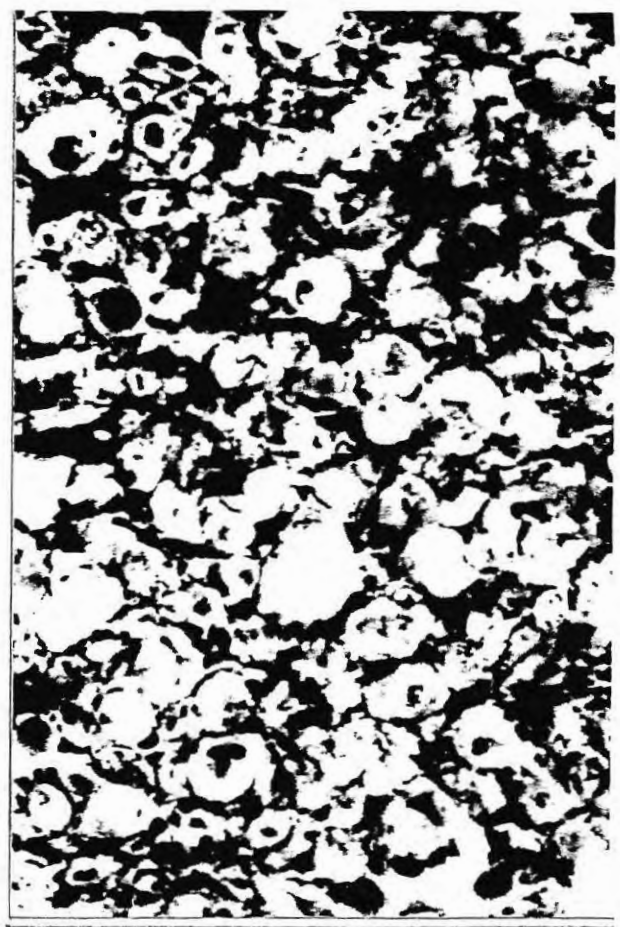
15. Hansson, O. : Acrodermatitis enteropathica. Report of two cases with a hypothesis concerning the pathogenesis of the disease, Acta Dermato-Venereol., 43, 465-471, 1963
16. 緒方正名, 友国勝麿, 本並一二三, 島田宣浩, 小坂淳夫: ^{131}I キノホルムの生体内代謝, スモン調査研究協議会研究報告会記録, 66-69, 1971年3月1, 2日
17. 高須俊明, 中西孝雄, 豊倉康夫, 松岡理, 栗栖明, 池上四郎, 江藤秀雄, 御園生圭輔: ^{131}I 標識キノホルムのマウス体内滞留および分布, スモン調査研究協議会研究報告会記録, 70, 1971年3月1~2日

写 真 説 明

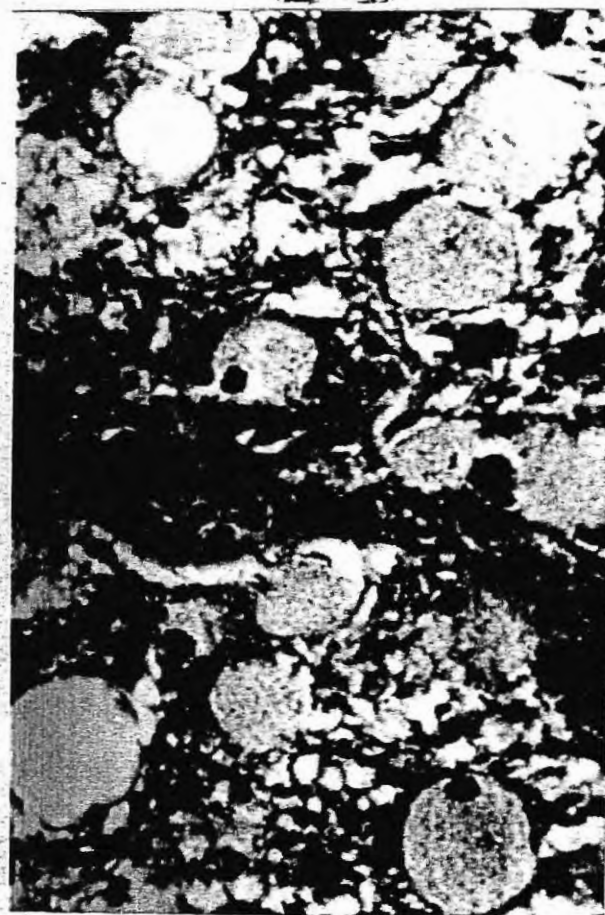
1. 脊髓横断像, 上からC, C, T, T, L, S, 症例18, K.B. 染色
2. 脊髓薄束, 頸髄, 症例13, ビルシヨウスキー, 強拡大
3. 脊髓薄束, 胸髄, 症例11, H.E. 染色, 強拡大
4. 脊髓薄束, 胸髄8, 症例16, H.E. 染色, 弱拡大
5. 脊髓前角, 腰髄, 症例2, ボディアソン, 中拡大
6. 薄束核, 軸索の腫大と類球体形成, 症例2, ボディアソン, 強拡大
7. オリーブ核の偽性肥大, 症例8
8. オリーブ核, 症例8, PTAH, 染色中拡大
9. オリーブ核, 症例18, ボディアソン, 強拡大
10. 視索, 症例16, ボディアソン, 強拡大
11. 外膝状体, 症例15, ボディアソン, 強拡大
12. 舌断端神経腫, 症例6, ボディアソン, 中拡大
13. 脛骨神経, 症例23, PTAH, 染色, 中拡大
14. 馬尾, 後根, 症例7, K.B. 染色, 中拡大
15. 脊髓神経節, 症例15, H.E. 染色, 中拡大
16. 腹腔神経節, 症例11, H.E. 染色, 中拡大
17. 腹腔神経節, 症例11, H.E. 染色, 強拡大
18. 腹腔神経節, 症例13, ボディアソン, 強拡大
19. 上行結腸内筋層内の腫大したシュワン細胞, 症例18, H.E. 染色, 強拡大
20. 19と同部位, ボディアソン, 強拡大



1



2



3



4



5



6



7



8



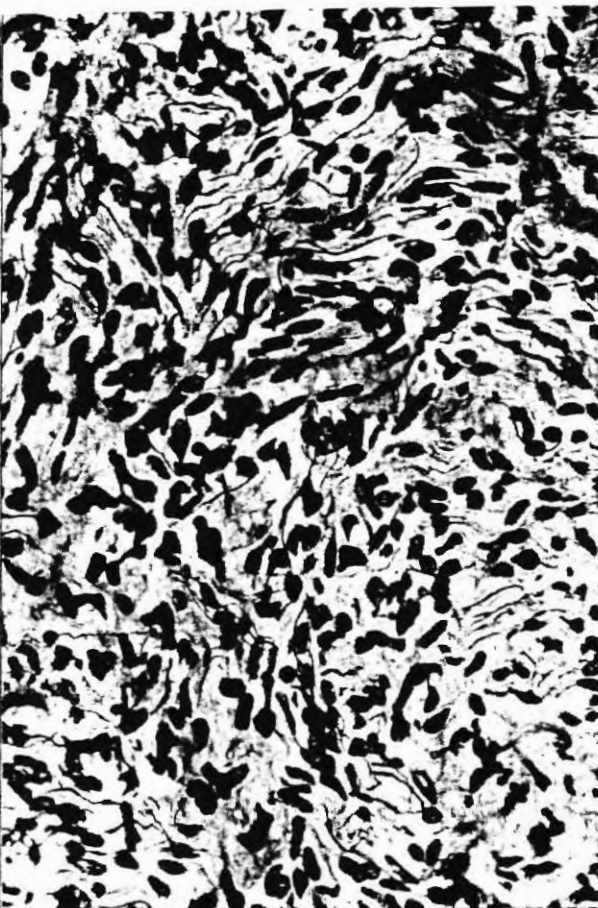
9



10



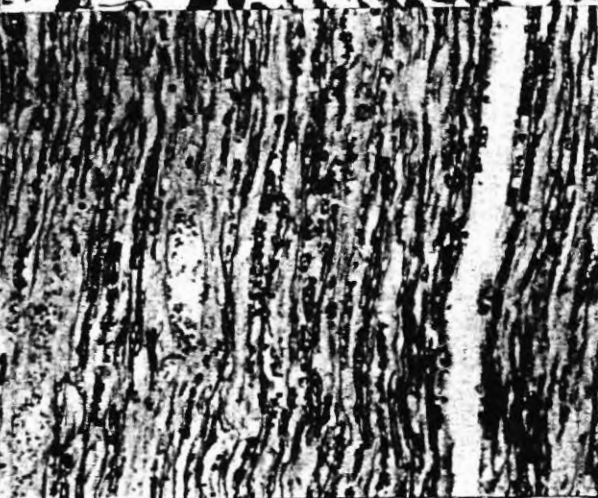
11



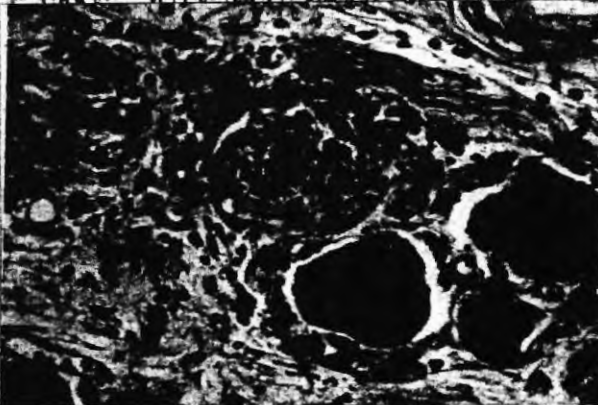
12



13

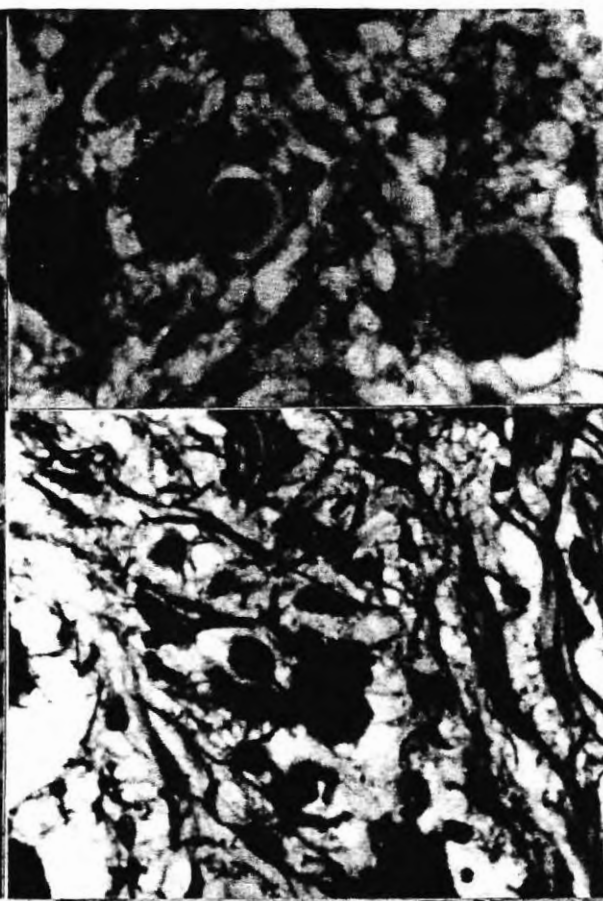
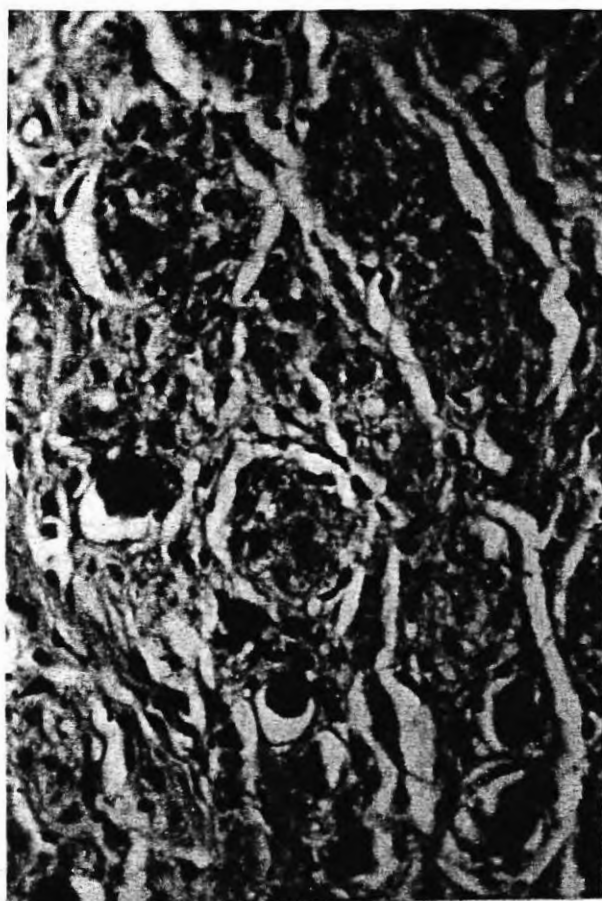


14



15

16



17

18

19



20

SMONの病理組織学的研究

小宅 洋（新潟大学脳研究所病理）

I はじめに

SMONの臨床診断基準はその大綱においては既に確立されてはいるが、微細な点になると諸家の間に意見の差異がみとめられるようである。病理診断の場合においてもこれに似た状態にあり、とくに欧米に多い索性脊髄症 funikuläre Myelose, すなわち脊髄の亜急性連合変性 Subacute combined degeneration of the spinal cord (以下SDC) とSMONとの関係については、まだ問題が残っているように思われる。こうした事情を考慮しつつ、われわれは手許にある症例について、SMONの臨床病理学的選別を試み、その成果の概要を11回神経病理学会総会（S. 40年、岡山市）の席上にて発表した。

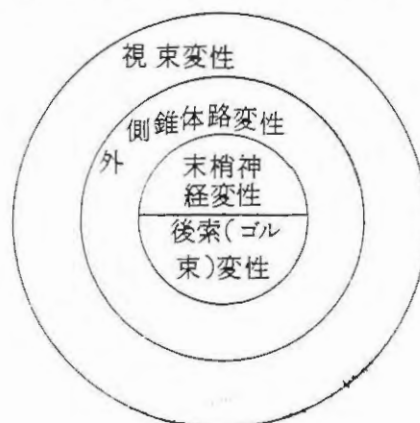
その後、椿らはSMONがキノホルムの中毒によつて起こるという説を提唱し、一部に異論はあるとしても、大綱においては一般の承認を得つつあり、従つてキノホルム使用という観点から新しく病理所見を再検討することが必要となつてきた。

II 症例の検討

われわれがある症例をSMONと診断するときの姿勢についていえば、是非はともかく一応、当該症例が臨床的にSMONと診断されていることを第1の要件としている。第2の要件は、negativeな意味であるが、当該症例が既知のいかなる疾患の病理所見にも一致しないことである。なお、シエーマに示されているように、末梢神経変性と後索（とくにゴル束）変性は不可欠の中軸所見であり、これに外側錐体路変性が加われば、SMONの確度がまし、更に視束変性を伴つておれば、診断は一層確実なものに近づくわけである。

症例10

59才の女子で、S40年1月26日胃癌のために胃切除術をうけ、その後経過は良好であつたが、4月上旬に腹部緊張感と下腹部痛とが出現し、次いで足関



節から膝関節までのシビレ感が現われ、まもなく下肢全体の知覚鈍麻と異常感をきたし、7月24日、すなわち神経症状発現後約4カ月で死亡し、臨床的には癌性腹膜炎+SMONと診断された症例である。剖検によつて大腸の脾屈曲部を中心とした、線維症を伴つた腺癌組織がみられ、末梢神経の処々に癌細胞の浸潤が認められた。脊髓および延髄下部ではゴル束に軽い膠症を伴つた、境界鋭利な変性が存在していたが、外側錐体路および視束には殆んど変化らしいものが見当らなかつた。すなわち本症例は癌性神経症の所見に一致する(第2の要件を満足しない)ので、SMONと積極的に診断することにためらいが感ぜられる症例である。

症例9

66才の男子で、S41年9月頃より胃症状あり、11月10日早期胃癌の診断の下に、胃切除および胃空腸吻合術をうけ、経過はしばらく良好であつたが、翌年6月初旬より食道閉塞感あり、次第に固型物の摂取が不能となり、6月26日再手術をうけ食道空腸吻合術が施された例である。7月中旬頃には歩行不能となつたが、知覚障害については記載がない。10月12日誤嚥性肺炎のために死亡しているが、臨床的にはSMONという診断はつけられていない。なお本例では52日間に亘つて70.2gのキノホルムが投与されている。

病理所見としては、後索と外側錐体路に境界不鮮明な変性巣(海綿状態に近い)が認められ、軽度の末梢神経変性も起こっているが、視束に異常はない。この症例では臨床家がSMONと診断していないこと、すなわち前記の第1の要件を満足していないという意味で、とりあえずSCDに分類したが、このことはもちろんSMONを完全に否定することを意味するものではない。

症例8

58才の女子で、S41年8月頃より腹痛と下痢があり、治療により軽快したが、42年1月中旬より再び上記症状が出現し、1月20日直腸診で直腸癌と診断され、2月20日直腸切除および人工肛門設置術が施されたものである。3月22日両下肢の脱力感と知覚異常とを訴え、アキレスおよび膝反射ともに高進し、4月末に至り腹部がふくれ、頻回の嘔吐を来し、発熱も加わり、開腹術によりガスが抜かれたが、意識が次第に混濁して、5月3日に死亡した。キノホルムが約半年に亘つて投与されているが、その量は不明である。

病理所見としては、直腸癌切除後の状態で、汎腹膜炎(混濁した腹水200cc)を起こしていた。脊髓では後索および外側錐体路に对称性に境界のやゝ鮮明な変性があり、脂肪顆粒細胞の出現と膠增生とを伴っていた。また脊髓後根には著明な、同前根では中等度の変性が認められたが、視束に異常はなかつた。本例は視束の変化はないものの、SMONとして差支えない症例と考えられるが、臨床でSMONという診断がつけられていながつたので、先の報告では、一応SCDとして取扱つておいた。

次に臨床的にも、病理学的にも問題の少ないSMONの6症例について述べることにする。

症例1

42才の女性で、臨床診断は肺結核症＋右側膿胸＋(?)SMON。S20年9月肋膜炎に罹患し、21年10月肺結核症となり41年7月31日死亡するまで長期入院生活を続けていたが、喀痰中の結核菌は常に陽性であった。その間32年に右側の胸廓形成術をうけているが、40年4月には右鎖骨下窩に膿孔ができ多量の膿汁を排出するようになった。同年9月上旬より下痢が数日続き、同月20日頃より両側大腿部に疼痛があり、歩行がふらつくようになり、30日頃より下肢痛が現われ、趾、肛門などにシビレ感を来し、アキレスおよび膝反射がともに消失していた。10月には知覚異常は臍部にまで達し、41年に入つて知覚異常は軽快してきたが、歩行困難が続き、3月には更に眼がかすむようになった。7月中旬より全身衰弱が加わり、呼吸困難を伴つて7月31日に死亡した。肺結核症の全経過は20年、神経症状のそれは11カ月で、その間種々の抗生剤、皮質ホルモンの投与をうけているが、キノホルム類は使用されていないということである。

病理所見としては、右肺の上葉は完全に空洞化し、中葉と下葉は虚脱硬化を起こしており、肋膜は線維性に肥厚し、空洞は鎖骨下窩に開いている。左肺では結核性病変は軽く、上葉に蚕豆大の空洞があり、肋膜に部分的癒着がみられる程度である。全身のやせが強く、内臓に強い萎縮がみられた。脊髓ではゴル束および胸腰部の外側錐体路にかかる膠症と脂肪顆粒細胞出現を伴つた変性が、視束にはやや強い膠症を伴つた変性が認められ、末梢神経にも変性がみられた。なお外膝状体に神経細胞脱落がおこっていた。本症は臨床経過は余り定型的ではないが、病理学的にはSMONの定型とみなしうるであろう。

症例2

53才の女性で、臨床診断はSMON。S36年3月子宮頸部癌で医治をうけていたというが、その詳細は不明である。現病歴としては、S36年9月下腹部痛があり、10月中旬より歩行障害をきたし、11月には下肢が全く麻痺し、L₁以下に温痛触覚鈍麻が認められ、アキレスおよび膝反射ともに欠除していた。同月中旬より視力障害が出現し、12月には盲目に近い状態となつている。こうした状態はほぼ不変で、上肢には最後まで異常は認められず、全経過約2年で、38年8月15日死亡した。

病理所見としては、脊髓の全長に亘つて後索と外側錐体路が対称性に変性し、軽い膠症と脂肪顆粒細胞出現とを伴い、脊髓の後根および前根にも強い変性萎縮がみられ、視束の変性もかなり著明であつた。特異な変化として、小脳の一部に小葉性萎縮があり、ここではプルキンニエ細胞と顆粒細胞が完全に脱落していた。更にオリブ核は肉眼的に左右とも肥大しており、組織像では神経細胞の減数、巨大ないし異形化、空泡化とならんで、膠細胞の増殖が認められた(いわゆる仮性肥大の像)。なお

中枢神経系以外の臓器の検索はできなかった。

症例3

62才男。S37年6月中旬より腹痛があり、同下旬より両足先の冷感を覚え、歩行がふらつくようになった。これらの症状は次第に増悪して、38年7月には歩行困難をきたした。8月中旬の検査では下肢の筋萎縮とL₂以下の触温覚の鈍麻が指摘されている。39年1月下痢があり約1カ月続いた。3月末には視力障害が出現し、4月上旬には精神症状が加わり、5月中旬には昏睡状態となり、5月21日全経過1年11カ月で死亡している。

病理所見としては、脊髄ではゴル束、一部ブルダツハ束にかゝる脂肪顆粒細胞出現を伴う変性があり、下部胸髄から腰髄にかけて外側錐体路にも同様の病変が認められた。末梢神経にも変性があり、腰部神経叢の一部に小さな神経鞘腫が1コ見い出された。なお視束には脂肪顆粒細胞出現と膠症を伴う変性が認められた。副所見としては、大脳皮質にかなり多数の老人斑があり、数は劣るが神経原線維変化も散見された。更に大脳白質に疎性化巣が散在しており、小動脈の硬化症を伴っていた。

症例4

67才女。臨床診断はSMON。既往歴では、数年前に高血圧症と網膜出血を指摘されている。現病歴はS40年8月5日両下肢のシビレ感と軽い腹痛に始まり、かるい下痢が1カ月程続き、同下旬より下肢の脱力感と視力障害が加わった。9月上旬には歩行不能となり、12月中旬には視力を殆んど喪失した。下肢の筋萎縮は高度だが、運動障害はいくらか軽快しており、知覚障害の方は終始比較的軽度であつた。胃腸障害も大したものではなかったが、症状は一進一退で2年10カ月を経過したが、43年6月11日頃より肺炎様症状を起こし、15日容態が急変して死亡した。なお本例では1,015日間に計1,269gのキノホルムが投与されていた。

病理所見としては、脊髄の全長に亘つて後索と外側錐体路が対称性に変性し、中等度の膠症と脂肪顆粒細胞出現とを伴っており、脊髄後根にも中等度の変性が認められた。視束は高度の萎縮変性に陥り、膠増殖のみならず、間葉性の反応も加わっていた。われわれの経験した症例の中で最も多量のキノホルムが使用された本症例で、最も著明なSMON病変が認められた事実は示唆的である。神経系以外の病変では、臓器の高度の萎縮、大動脈の粥状硬化、腎・脾・副腎内外の小動脈硬化、慢性胃炎、両肺のうつ血と水腫があげられる。

症例5

68才の女子。S41年4月27日激しい腹痛があり、次いで下痢を来した。6月10日には両下肢の軽いシビレ感と冷感とを訴えており、17日には歩行障害が出現し、緑毛舌が気付かれている。同下旬には知覚障害は臍の直下方まで上行したが、その後シビレ感を残して消失している。8月下旬

の診察時には膝以下に知覚障害が認められ、片脚起立は不能であつたが、上肢に異常はみられなかつた。その後の経過はあまり明らかでないが、対麻痺が残り、知覚障害は殆んど消失していたらしい。

44年3月下旬より急に元気がなくなり、28日入院後ショック状態となり、当日死亡している。全経過2年11カ月。

病理所見としては、脾壊死があり、これが直接の死因となつたものらしい。脊髓では全長に亘つて後索と外側錐体路とが対称性に侵され、脂肪顆粒細胞出現と膠症とを伴い、脊髓根神経や坐骨神経にも変性が起こっている。視束では脂肪顆粒細胞出現を伴つた軽度の変性が認められた。なお脊髓前角および脊髓神経節の神経細胞に軽い脱落があり、迷走神経の変性もみられた。大脳の皮質にはやゝ多数の老人斑が散布され、神経原線維変化もわずかながら存在していた。

症例6

52才男子。臨床診断：SMON。S43年8月13日胃全摘除術をうけ、術後左側肋膜炎を併発し、抗結核剤の投与をうけた。44年9月上旬より下腹部痛、嘔気、下痢、倦怠感があり、12日に入院したが、その頃より下肢の浮腫、弛緩性麻痺、およびシビレ感、歩行障害、膀胱直腸障害が出現し、シビレ感は次第に上腹部まで上行した。次いで視力障害や言語障害も加わり、44年11月1日球麻痺の状態で死亡した。神経症状発現より死亡までの経過は2カ月であり、キノホルムは35日間に42g投薬されている。

病理所見としては、脊髓では後索は全長に亘つて、外側錐体路は下部胸髄以下に対称性の、少しく海綿様外観を呈する変性があり、軽度の脂肪顆粒細胞出現と膠症とを伴い、脊髓神経根や坐骨神経にも変性が起こっている。視束や脳神経には認めうべき変化はない。神経系以外の病変としては、胃腸吻合術後の状態であるが、癌組織はどこにも残つていなかったという。本症例は視束の変性は欠けているが、比較的早期のSMON症例とみなしうるであろう。

次の症例はかなり多彩な病変を示しているが、恐らくSMONに分類して異論でないものと考えられるものである。

症例7

69才女。臨床診断：SMON。幼時より時々喀血することがあり、そのためS42年1月に入院しているが、その原因はつかめなかつたらしい。同年11月初旬より腹痛と下痢があり、次いで嘔気と右側の腰痛が加わり、同月21日に某病院に入院した。当時食欲不振、上腹部圧痛のほかには大した所見は認められなかつたが、4日間程発熱があつた。常日頃より訴えが多く、いゝたいことはいゝ放題という性格であつたが、記憶、記銘力などの障害は認められていない。同月22日不整脈が現われ、ECGで上室性・心室性期外収縮が頻発したが、翌日からは頻脈のみで、不整脈は改善された。

12月以降は下痢と便秘とが交互に現われるようになり、腹痛も増加してきた。同月6日下肢の脱力

感を訴え、これが次第に増強し、膝反射は右側高進、左側やゝ高進し、次いでバビンスキーも出現した。この頃血清Kは2.5 mEq/Lに低下したので、周期性下肢麻痺が疑われ、K補給が試みられた。13日髄液に異常なく、D₁₁～L₁以下に知覚障害が認められたので、SMONが疑われるようになった。18日バビンスキー、オツペンハイム両側とも強陽性で、血清Kは4.5 mEq/Lであつた。22日アキレスおよび膝反射は全く消失、この日よりステロイド、VB₁₂、VB₁などが与えられた。その後症状は停止性であつたが、43年4月19日より視力低下を訴えるようになり、便秘が続いた。26日から37～8度代の発熱あり、5月3日突然呼吸困難と意識喪失とをきたして死亡した。全経過は約6カ月であるが、35日間に42gのキノホルムが投与されている。

病理所見 ①脊髄ではゴル束に境界やゝ鮮明な対称性変性があり、中等度の脂肪顆粒細胞出現と軽度の膠症とを伴っている。外側錐体路の変性は腰髄にのみみられ、病巣は境界やゝ不鮮明で海綿状にみえ、少数の脂肪顆粒細胞の出現がみられた。②脊髄根神経やその他の末梢神経に変性がある。③視束には斑状変性巣が多発している。以上のSMONのTrias以外の主要な変化を以下に記す。

④大脳皮質とくに中・下前頭回、中・下側頭回、海馬角などに老人斑の著明な出現がみられ、その大多数が小さいし細動脈に密接していた。また小動脈にはアミロイド血管変性があり、この変化は老人斑の出現と消長を共にしている(*drusige Entartung-Scholz*)ほか、軟膜の小血管にも強く出現していた。神経原線維変化は老人斑の出現に比較すればかなり弱いが、海馬を中心とした側頭葉や帯回に認められた。なお大脳皮質の一部では小動脈にフィブリノイド壊死が存在していた。⑤大脳皮質では、血管周囲腔の外膜細胞、実質内ではミクログリアの胞体内にヘマトキシリン好性の顆粒ないし空泡が認められ、この顆粒はコンゴ赤に不染色で重屈折性を呈せず、PAS陽性で好銀性を示した。これと同性状の顆粒ないし空泡は肝、脾およびリンパ装置の網内系細胞の胞体内にも認められ、Chlorazol Fast Pink 染色に陽性であり(福島医大病理・高橋潔先生の御好意による)、これらはPolyvinyl-pyrrolidone(PVP)顆粒であろうと考えられた。⑥下肢筋には神経原性萎縮像がみられ、腰筋などの小動脈にフィブリノイド壊死とその周囲に軽い細胞浸潤が認められた。⑦肺にはうつ血性水腫と両側肋膜の線維性癒着があるが、結核病巣は認められない。その他⑧肝のうつ血と中心性脂肪変性、⑨大動脈の粥状硬化、⑩甲状腺の萎縮とリンパ濾胞形成などの変化が存在していた。

本症例は複雑な諸病変を備えているのでこれに対して少しく考察を加えてみたい。

まず興味のある所見はミクログリア内にPVP顆粒がとり込まれていることである。小島らはPVP顆粒が脳内の血管外膜細胞内に時として認められることを記載しているが、実質内の顆粒の出現については触れていない。吉井はNeuro-Behçetの1症例で、ミクログリアの胞体内にPVP顆粒の存在を認めたという。本症例では脳血液関門障害の存在が推定され、これが老人斑生成の一因となつている可能性も考えられる。最近松岡らはアミロイド血管変性と老人斑様小体出現を伴い、錐体路変性を示した症例を報告し、Dementia-Parkinsonism-Complexや側索硬化症との

関連について考察しているが、症例7は松岡例によく似た側面をもちながら、ゴル束や視束にも変性があり、SMONのTriasを含んでいる点で差異がみられる。本例ではある種の基礎疾患があつてそれにたまたまSMONが合併したのか、あるいはSMONが発症してから老人性病変などが合併したのか決定することは困難である。SMONとしては孤立した症例ではあるが、やゝ詳細に記載した。

次の症例はSMON様症状を呈したSheehan 症候群の1剖検例で、前田・長谷川と共に発表したものであるが、キノホルム投与とSMON様症状発現に関係して示唆的なので、やゝ詳細に記載する。

症例11

59才女子。臨床診断：分裂病+SMON。5人同胞の末子で、兄1人が神経症にかゝつたことがあるほかに家族歴に特別なことはない。既往歴としては、生来健康で、2児を生んでいるが、2回とも難産で大出血があつたという。

現病歴としては、S41年春精神変調をきたしたが、1週間位で回復している。43年10月18日夜半突然被害妄想を生じ、不穏状態となり某精神病院に入院したが、経過良好で間もなく退院している。

44年5月末より腹痛と下痢があり、何か投薬をうけている。同年6月末再び不穏状態が出現し、7月3日某精神病院に再入院した。入院中便秘があり、7月17日から死亡時までの98日間にメキサホルム（キノホルムに換算して総量116g）が投与されている。服薬開始後数週間たつて、心窩部にチクチクする痛みを訴え、9月22日頃より下肢のシビレ感、歩行障害、軽い筋肉痛などが現われている。膝反射は両側ともに高進し、病的反射もやゝ遅れて出現している。髄液には大した異常はない。この間に幻聴（「男と女の声がします」「お父さんが死んだという声がします」）や妄想（何でも考えていることが電波になる機械がある）などがあり、この症状は向精神薬の投与にも拘らず悪化の傾向を辿っていた。

10月8日よりブレドニソロンが投与されたところ、いままであつた頑固な幻覚や妄想が劇的に消失した。しかしATPやニコチン酸などの投与によつて、シビレ感は消失したものの、歩行障害は改善されず、間もなく視力障害が出現し、次いで膀胱直腸・嚥下・言語などの障害も加わり、10月29日昏睡に陥り当日死亡している。検査所見ではEEGに徐波の混入が多く、血糖曲線ではOxy-hyperglycemiaの傾向を示し、赤血球数は346～390万で軽度の貧血があつた。死亡時みられた緑毛舌の出現時期は明らかでない。なおメキサホルム投薬開始より下肢のシビレ感の出現までの期間は68日、これより死亡までの期間は38日である。

病理診断は亜急性連合変性（SCD）を合併したSheehan 症候群であるが、次に病理所見の概要を記載する。

①下垂体では前葉の約2/3が廢壊化し、残存している腺細胞は萎縮性である。柄部や間脳下部に

異常はない。②内分泌腺の高度の萎縮。甲状腺は9 gで、間質の一部にリンパ球の小集簇がある。副腎の重量は計4 g、皮質の幅は約1 mmで、とくに網状層が薄い。脂質は少し減少しているが、髓質に大した変化はない。卵巢はそれぞれ大豆大で硬い。④心は170 gで褐色萎縮の像であり、筋層に米粒大の小竅痕が少数認められる。⑤脾は70 g、実質内に脂肪腫症が起こっているが、島組織に著変はない。⑥子宮も萎縮性で、高さ45 mm、幅50～25 mm、厚さ10～16 mmである。⑦肝は880 gで、萎縮性で中心性脂肪変性がある。⑧全身のやせ(身長145 cm、体重30 Kg)。⑨緑毛舌の存在。表皮層が厚くなり、毛様に口腔内に延びており、剝離した細胞に胞体が鉄陽性のものがある。また表面には細菌および真菌が付着している。⑩両肺の斑状出血。⑪皮膚では表皮が著明に萎縮し、表面に痂皮を附着している。汗腺および脂腺は萎縮性で、真皮に線維症がつよく、乳頭下層では軽い小円形細胞浸潤が血管周囲に認められる。⑫骨格筋の萎縮。股腸筋の一部には筋線維の萎縮のほかに顆粒状ないし空胞様変性がみられ、塩基性線維も出現しており、間質には線維症と顆粒球とリンパ球の軽い浸潤がみられる。

⑬脊髓根神経その他の末梢神経に軽度の変性がみられる処がある。視束には著変がない。⑭脳は全般的に萎縮しているが(1,180 g)、白質にわずかに海綿状の処がみられるほか、とりたてていふほどの変化はない。⑮脊髓の変化：後索および外側錐体路に変性があり、後索では頸髄上部でやゝ著明であるが、変性は決して *pseudosystemic* でなく、前索や外側錐体路以外の側索にも起こっている。病巣は境界が鋭明でなく、海綿状外観を呈し、髄鞘と軸索とがともに念珠状に膨化しており、脂肪顆粒細胞の出現は殆んどなく、膠症も軽度である(初期の間隙巣Lückenfeld)。脊髓の変化はSMONの定型とはかなり趣きを異にしており、むしろSCDの初期像と考えたい。

症例11に対する考察。Sheehan症候群(一般に *panhypopituitarism*)においてSCDの合併が起こりうることは成書に記載がある。本症例の場合SCDの変化がキノホルム服用によつて引き起こされたのか、あるいは服用と無関係に出現したのかということは確定することができない。しかし後者の場合としてもキノホルム服用後にSMON様症状が顕性化してきたことは事実である。また本症例がSMONでないとしても、SMONにしばしばみられる緑毛舌が存在していたことは興味深い。

III SMONに対する全般的考察

SMON調査研究会江頭病理班長などの御努力によつて収集された五十数例のSMONおよびその近縁疾患の脊髓を検索する機会を与えられ、なお本間、星(新大脳研)、立石ら(岡大精神科)のキノホルム服用犬の実験成績を参考にして、私は現在次のような見解をいだっているが、これについて大方の御批判を賜らば幸いである。

SMONの神経病変が *long tract nerve* の末梢から始まる可能性は大きいとしても、それを直接証明することはかなり困難であろう。

症 例	年 令 性	神 經 症 状 の 経 過	臨 床 診 断	病 理 診 断	キノホルム 服 日 数 ・ 量	一般臓器の 主 要 所 見	視 束		脊 髓		末梢神 經 變 性	脳の老性変化		脳 動 脈	
							變 性	膠 症	後 索 變 性	側 索 變 性		老人斑	原線維 變 化	硬化症	硝子性
1	42 女	11m	SMON?	SMON	-(?)	肺結核症	+	+	+	+	+	—	—	—	—
2	53 女	2y	SMON	SMON	不 明	子宮頸部癌?	+	+	+	+	+	±	—	±	—
3	62 男	1y11m	SMON	SMON	不 明	結核症	+	±	+	+	+	+	+	+	—
4	67 女	2y10m	SMON	SMON	1015日 1269g	(虫垂切除)	+	+	+	+	+	+	—	+	+
5	68 女	2y11m	SMON	SMON	不 明	脾壊死	+	±	+	+	+	+	+	±	±
6	52 女	2m	SMON	SMON	66日 79.2 g	胃癌治癒	—	—	+	+	+	+	2)	—	—
7	69 女	6m	SMON	SMON+X	35日 42g	壊死性血管 炎(筋・脳)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	58 女	1.5m	直腸癌+ 両下肢麻痺	SCD ¹⁾	約半年間 量不明	直腸切除	—	—	+	+	+	(-)※	(-)	—	—
9	66 男	?	胃 癌	SCD ¹⁾	52日 70.2 g	胃癌切除	—	—	+	+	+	(-)	(-)	—	±
10	59 女	4m	胃癌+ SMON	癌性神経疾患 ? SMON?	不 明	胃癌切除	—	—	+	±	+	(-)	(-)	+	—
11	59 女	1y1m	分裂病+ SMON	Sheehan + SCD	98日 116g	下垂体前葉 萎縮	—	—	++~+	散在性	±	—	—	—	—

1) SCDは必ずしも SMON を排除せず。 2) 脳にアミロイド血管変性あり。 ※)は検索不十分なことを示す。

多数のSMONの脊髓を検索した印象を次のようにまとめられないであろうか。まず病巣の左右対称性についていえば、後索（とくにゴル束）の病変はほぼ対称性であり、時として境界鮮明な変性硬化巣が新鮮な病巣によつて隈取りされている。外側錐体路の病巣には非対称性のみられることがあり更に時として見出される前索の病巣（必ずしも前錐体路に一致しない）には非対称性が強い。また非対称性のあるような病巣には特定の神経束の走行に添うような連続性がみられない。従つてこの種の病巣は間隙巣ないし海綿状態と表現することが妥当であろう。初期の間隙巣は恐らく髄鞘と軸索とともに念珠状に膨化した像であり、この白質病変は毒力と組織（ないし個体）の抵抗力との力関係によつて、①可逆的→消失、②膠症を伴う脂肪性崩壊→硬化巣、あるいは③軽微な膠症と強い脂肪性崩壊→空洞形成のいずれかの路を辿るものと思われる。しかしSMONがキノホルム中毒によつて起るにせよ、そうでないにせよ、またSCDの場合にせよ、*pathogenesis* に多様の形式があるとは考えにくい。すなわち、一方では間隙巣とか海綿状態とかよばれるものと、他方では境界鮮明な硬化病巣ないし空洞形成とを対立的に取扱ひ、前者はSCDに、後者はSMONに特徴的であるとすることは必ずしも妥当なものではないであろう。いゝうことは、SMONでは後索と外側錐体路がかなり選択的に侵されるという事実だけである。

最後に症例11を再考慮してみよう。多量のキノホルムが、脊髓や末梢神経に毒性を及ぼすことは現在では疑問の余地がないと考えられる。そうしてそれが恐らく大多数の場合にはSMONという形をとるのであろうが、症例11では、*panhypopituitarism* の存在のために定石が修飾されたというように理解してはいかがであらうか。なお修飾因子はそのほかにも色々存在するものと考えられ、その線に沿う研究が今後不可欠であらう。

IV む す び

われわれの経験したSMONおよび近縁疾患について、SMONの病理学的診断を確立すべく努力したが、未解決のことも多く、十分にその目的が達せられたとは思われない。本稿ではSMONの*pathogenesis*の解明とともに、*etiology*の解明、とくにキノホルムの原因説についても少し論及した。文献や写真は一切省略したが、小宅ほか：われわれの経験したSMONおよび近縁疾患について（神経進歩，S46印刷中），および小宅ほか：精神分裂病様ついでSMON様症状を呈したSheehan症候群の一例（精神医学，13巻7号）の2論文を参照して頂ければ幸甚である。

NEUROPATHOLOGY OF SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON"

HIROTSUGU SHIRAKI

MASAYA ODA

(Department of Neuropathology, Institute of Brain Research,
Tokyo University Medical School; Director, Prof. H. Shiraki)

The seven autopsy cases of subacute myelo-optico-neuropathy ("SMON") at a different stages the clinico-epidemiological features of which have been summarized in Table 1 have been examined. As a consequence, the kernels of the neuropathology of "SMON" have been summarized as follows:

1. The posterior tract from the lower lumbar to the upper-most cervical cord was almost symmetrical bilaterally palored or demyelinated without exception. In both acute and protracted cases, the foci consisting of the more severely involved axons as compared with the deteriorated myelin sheaths (Figs. 4B,C, 8F,G, 9C,I, 13B) were widespread in the almost entire areas of the tracts at the lumbar level and predominant in the deeper and median portions (Figs. 1D, 5A, 9H, 15F), while became pronounced in the deeper areas of both Goll's and Burdach's tracts from the thoracic to the cervical cord (Figs. 1A,B,C, 4A,D, 9D, 14G). Whereas, in the more long-standing cases in which the morphology of a primary demyelination became pronounced (Figs. 14B,C,E) and a regenerative process with the thin-calibered axonal structures may be suggested (Figs. 14B,D), the superficial portions of the Goll's tract were predominantly involved (Figs. 9D, 13A, 14A,B). Through all cases particularly in the chronic cases, the foci of the posterior tract were continuous and, thus, comprized a systemic degenerative or dystrophic feature (Figs. 14B,C,E). Whereas, no particular alterations have been found in the Goll's and Burdach's nuclei as well as the sensory pathways above the level of the lower-most medulla oblongata.

2. In all cases, the neuropathological and systemic characteristics of the cortico-spinal degeneration of the cord were essentially similar but, more or less, of a recent origin as compared with those of the posterior tract mentioned above and predominant in the lateral tract from the middle thoracic to the lower lumbar cord (Figs. 1D,F, 4G,H, 5A, 9H, 14G, 15A,C,F). In the acute cases or certain protracted ones, on the other hand, both lateral and anterior cortico-spinal tracts of the cervical to the thoracic cord developed, more or less, the similar involvements of a non-secondary degenerative nature (Figs. 1B, 8A, 9D,E,J), because the neurons above the level of the medulla oblongata have never been deteriorated, except for the case 7 in which the pyramis of the medulla oblongata was palored bilaterally (Fig. 2A).

3. In the acute cases in particular, the myelin preparation was unable to demonstrate a clear-cut disintegration of the nerve fibres, while the Bodian or H.E. preparation indicated precisely the disrupted axonal structures at a different levels of the cord (Figs. 1E, 4G, 8A,E-G). As was the same as to the Burdach's tract (Figs. 1A, 9A,C) as well as occasionally the spino-cerebellar tracts and marginal areas of the cord (Figs. 1B-D, 4D, 9D).

4. In all cases, the nerve cells in the entire grey matters of the whole lengths of the cord were never disintegrated (Figs. 4E, 9K), although an astrocytosis or gliosis in the parenchyma occurred diffusely (Figs. 4E, 9K), a retrograde change or vacuolar degeneration of the cytoplasm particularly of the lumbar anterior horn cells (Fig. 9L) were occasionally observed, and the spheroid bodies of a swollen axon terminal or its adjacent area were abundant in the starting areas of the anterior nerve rootlets from the anterior horn (Figs. 5B, 8B, 14F, 15B), and less in the lateral horn and Clarke's column (Figs. 4I, 15D,E).

5. Both intravertebral posterior and anterior nerve rootlets were similarly involved predominant in the lumbar level and mostly pronounced in the cauda equina, while the impairments were presumably of a discontinuous or patchy character as compared with systemic tract degeneration of the cord mentioned above (Figs. 1G—I, 4F, 5C,D, 8C,D,H, 9 14H,I, 15G). In the protracted cases, on the other hand, a collagen fibre proliferation became more pronounced as compared with a disintegration of the nerve fibres.

6. As far as the extravertebral peripheral nerves including the pre- and postganglionic trunks of the dorsal root ganglions, and others examined were concerned, their impairments were essentially similar to those of the intravertebral nerve rootlets mentioned above (Figs. 10A,E,F, 11E,F, 15H—J). The foci in which a demyelination was more predominant than axonal alterations were sporadically found out (Figs. 7A,B).

It is important to notice that the ganglion cells of the dorsal root ganglions at different levels of the cord were, more or less, disintegrated or severely involved particularly in the acute cases (Figs. 10A—D), and this was clearly contrasted to the less or negative involvements of nerve cells of the spinal cord. Both Schwann's cell- and satellite cell nuclei as well as collagen fibres, on the other hand, proliferated more intensely in the protracted cases (Figs. 10A—C).

7. In the cases examined, the latter findings were similarly or more severely observed in sympathetic ganglions and trunks at different levels of the cord (Figs. 5C, 6A—D, 10G,H), in intraperitoneal- and abdominal nerve plexi (Figs. 10I,J, 11A) as well as the vagus nerve plexus at the level of the neck (Figs. 11C,D). It also is important to notice that the vagus nerve rootlets at the level of the medulla oblongata were, more or less, involved in all cases (Figs. 2A,B, 7E, 11I) and those impairments may have a great significance for the developmental mechanism to the widespread cerebral involvements of an acute circulatory disturbance origin presumably relating to an acute pulmo-cardiac arrest and compared one of the causes of death (Figs. 12A,B, 18E). As far as carefully examined, the alterations of the Auerbach's plexi of the gastro-intestines were lacking or absent, however (Figs. 11G,H).

8. Not only vagus nerve rootlets but also the optic nerves were disintegrated in all cases in which the pathomorphological features were classified in the two; circumscribed softening of circulatory disturbance origin in the adjacent areas of the optic chiasm (Figs. 7F,G, 12C,D) widespread demyelination in the almost entire lengths of the optic nerves with the comparatively preserved axons and marginal areas, and well-preserved nerve cells of the lateral geniculate body (Figs. 13C—F, 16A—F). Trigeminal nerve rootlets at the level of the pons were rarely affected (Fig. 8J).

9. The conspicuous vacuolar degeneration in the cytoplasm of the olivary nerve cell together with the torpedos and focal swellings of the axons and dendrites from the Purkinje cell in the case 4 could not be neglected because of a rare incidence of the former in other neurological disorders and similar experience by other author in certain "SMON" example (Figs. 12E—H).

In spite of the careful examinations, the perivascular cell cuffs of an inflammatory nature were less or even absent in the nervous system, and their grades were belonged to the category of symptomatic nature, although a certain infectious etiology for the development of "SMON" has clinically-epidemiologically been speculated in certain instances (Figs. 4F, 7C,D).

10. The neuropathology of "SMON" mentioned above has been compared with those of the already known neurological disorders particularly of long tracts degeneration of spinal cord with polyneuropathy which has been summarized in Table 2. Consequently, it was concluded up to date that "SMON" could be belonged to the category of the subgroup of some endemic disease within the group of the combined degeneration of the spinal cord associated with complex nutritional deficiency or toxic interference of tissue metabolism and that the present illness may comprise, to some extent, an independent epidemio-clinico-pathological entity in the following reasons; only be seen in the Japanese as far as the Western literatures have carefully been

examined; subacute clinical course; suspicious infectious disease onset with a protracted incubation period in certain examples; negative incidence in childhood; not infrequent, longstanding antecedent illnesses or anamnesis of the surgical operations to the abdominal viscera prior to "SMON" onset; characteristic patterns of the distribution, localization and histopathological peculiarities of the foci mentioned above.

11. It also was emphasized that the concurrent neuropathological lesions except for the above-mentioned essential ones could not be neglected as to the development of "SMON" in an accessory sense and summarized as follows; sclerotic or necrotic changes of the cerebral vessels (Figs. 1G, 2D, 3A,B,D, 4B, 10B, 14B,C, 17A,D) and resulted softening lesions (Figs. 3E,F, 16B,D, 17B,C); cerebellar change related to diabetes mellitus (Fig. 3C); complications presumably due to uremic process (Figs. 18A,F,G); spheroid bodies in the Goll's nucleus as a physiological aging process (Figs. 9B, 13G); Alzheimer's neurofibrillary change as a pathological aging process (Fig. 8I); neuronoma-like structures in the grey matter of the spinal cord (Fig. 3B); liver damage due to schistosoma Japonicum infection (Fig. 13H) and gastric ulcer (Fig. 13I) in the case without the antecedent surgical operation to the abdominal viscera.

12. It belongs to the future that "SMON" would possibly be more precisely understood when atypical, abortive and inapparent types of "SMON" could be materialized through a careful study on a long series of many controls from different aspects.

LEGENDS

Fig. 1. (Case No. 1 in Table 1) A. Posterior tract at the uppermost cervical cord. Conspicuous spongy tissue disruption due to an axonal disruption, pronounced accumulation of the amyloid bodies, and fibro-hyalinously thickened vessel wall. X 84. B. Sixth cervical cord. Moderate palor symmetrical bilaterally in the Goll's and Burdach's tracts, predominantly in the deeper portion, while slight one in the lateral and anterior cortico-spinal tracts. X 6.0 C. Sixth thoracic cord. Similar to B, while palor becomes less conspicuous in the posterior tract and more conspicuous in the lateral cortico-spinal tracts, predominantly on the left as well as in the anterior corticospinal tract on the right. Bilateral spino-cerebellar tracts are palored as well. X 7.5. D. Third lumbar cord. Slight to moderate palor symmetrical bilaterally in the posterior and lateral cortico-spinal tracts. X 7.0. E. Upper sacral cord. Not conspicuous palor in the white matter of the cord, while slight to moderate one in the cauda equina. X 11.0. F. Magnified lateral cortico-spinal tract at the twelfth thoracic cord. Swollen, severely degenerated axons still visible in the hole spaces. X 900. G. Posterior nerve rootlet in D. Moderately disintegrated myelin sheaths and hyalinously-thickened vessel wall (arrow). X 460. H. Cauda equina. More or less, disintegrated myelion sheaths and remainders with a swelling, vacuolation, fragmentation and tortuosity. X 84. I. Highly magnified area indicated by arrows in H. Myelin sheaths still visible marginally around a vacuolar formation of a swollen axonal disruption. X 513. (A & F; H.E. B-E & G-I; Luxol fast blue with thionine.)

Fig. 2. (Case No. 1 in Table 1) A. Mid-medulla oblongata. Slightly palored bilateral cortico-spinal tracts. X 3.5. B. Magnified vagus nerve rootlet indicated by arrows in A. Patchy demyelinated foci. X 86. C. Ischiadic nerve. More or less, disintegrated nerve fibres in each bundle. X 90. D. Conspicuously hyalinously-thickened vessel wall with the narrowed lumina indicated by arrow in C. X 513. (A & B; Luxol fast blue with thionine. C & D; H.E.)

Fig. 3. (Case No. 1 in Table 1) A. Magnified area around the posterior median fissure in Fig. 1D. Conspicuously fibro-hyalinously thickened, tortured vessel wall and its branches. Amyloid body accumulation in the parenchyma. X 100. B. Magnified grey matter of the twelfth

thoracic cord. Neuronoma-like structure closely adjacent to the fibro-hyalinously thickened vessel walls (*arrows*). X 460. C. Vermis of the cerebellar cortex. Status bullosus of the granular layer. X 86. D. Typical atherosclerosis in the middle-calibred artery of the basal cisterna. *Crosses* indicate the narrowed lumina. X 31. E. Frontal-cut left hemisphere through the mamillary body (MB). Sharply-defined, cystic cavitation in the medio-ventral part of the putamen (Pt) and ventral part of the pallidum (*arrows*). X 1.0. F. Magnified deteriorated pallidum in E. Vascular sclerosis, scar formation and a number of the spheroid bodies (*arrows*). X 110. (A–D & F; H.E. E; Luxol fast blue with thionine.)

Fig. 4. (Case No. 2 in Table 1) A. Second cervical cord. slight to moderate palor symmetrical bilaterally in the posterior tract, predominantly in the deeper portion. X 5.7. B. Magnified Burdach's tract indicated by *arrows* in A. More or less, disintegrated myelin sheaths, while still remaining ones marginally at the vacuolarly disrupted, swollen axons. Thickened vessel wall (*arrow*). X 455. C. Same area as in B. Dissemination of the conspicuously swollen, vacuolated or severely degenerated axons. X 500. D. Fourth cervical cord. Similar to A, while less conspicuous. Minimal palor in the bilateral dorsal spino-cerebellar tracts. X 5.7. E. Magnified anterior horn in D. Well-preserved nerve cells and moderate gliosis in the parenchyma. X 470. F. Magnified anterior nerve rootlet in D. Swollen, degenerated axons, and darkly-stained lymphocytic infiltration inbetween and marginally. X 900. G. Eleventh thoracic cord. Minimal to slight palor in the almost entire white matters. X 5.7. H. Highly magnified lateral cortico-spinal tract in G. Dissemination of the conspicuously swollen, vacuolated and severely degenerated axons. X 440. I. Clarke's nucleus in G. Aggregated spheroid bodies of a homogeneously argyrophilic nature (*arrows*). X 475. (A, B, D & G; Luxol fast blue with thionine. C, H & I; Bodian. E; Holzer. F; H.E.)

Fig. 5. (Case No. 2 in Table 1) A. Fifth lumbar cord. Moderate palor in the entire areas of the posterior tracts and less in the bilateral lateral cortico-spinal tracts. X 5.7. B. Magnified starting area of the anterior nerve rootlets from the anterior horn. Swollen, tortured axons and faintly argyrophilic spheroid bodies (*arrows*). X 460. C. Slight palor in the entire areas of the cauda equina. Two sympathetic ganglions are visible. SC; caudalmost sacral and coccygeal cords. X 1.6. D. Magnified cauda equina in C. Conspicuous focal swelling, fragmentation, vacuolation and tortuosity of the axons. *Arrows* indicate the fragmented single axon. Schwann's cell nuclei and faintly argyrophilic collagen fibres proliferate inbetween. X 440. (A & C; Luxol fast blue with thionine. B & D; Bodian.)

Fig. 6. (Case No. 2 in Table 1) A. Magnified sympathetic ganglion indicated by *arrow* in Fig. 5C. A fair number of the ganglion cells are swollen, vacuolated and phagocytosed by the satellite cells, while others are, more or less, degenerated and their perineuronal spaces are dilated. Well-preserved axons inbetween, however. X 105. B. Magnified area in A. Fragmented, swollen axonal structures at the place of the disintegrated ganglion cell (*arrows*). X 440. C. Same sympathetic ganglion as in A. Intensely proliferated collagen fibres between the, more or less, degenerated ganglion cells. X 86. D. Magnified ganglionic tract indicated by *arrow with cross* in Fig. 5C. Moderate to severe demyelination with an erythrocytic migration (*arrows*). X 105. (A & B; Bodian. C; Holzer. D; Luxol fast blue with thionine.)

Fig. 7. (Case No. 2 in Table 1) A. Brachial nerve plexus. Focal or discontinuous demyelination in each bundle. X 82. B. Magnified bundle indicated by *arrows* in A. Well-preserved axons, however. X 115. C. Coronally-cut brachial nerve plexus (Br). Inflammatory cell infiltrations in a slight degree perivascularly and periadventitially in the interstitial tissue. X 86. D. Tegmentum of the mid-medulla oblongata. Moderate perivenous cell cuffs of a lymphocytic nature. X 120. E. Vagus nerve rootlets at the mid-medulla oblongata. Focal or discontinuous demyelination in each rootlet. X 96. F. Optic chiasm (OC). Well-defined demyelinated focus

with a cystic cavitation (*arrow*) in the optic tract (OT). ON; optic nerve. X 3.5. G. Magnified central portion of the optic nerve (ON) in F. Infiltration of the homogeneously eosinophilic plasmic fluids. X 120. (A & D–F; Luxol fast blue with thionine. B; Bodian. C & G; H.E.)

Fig. 8. (Case No. 3 in Table 1) A. Fifth cervical cord. Minimal to slight palor symmetrical bilaterally in the posterior, and lateral and anterior cortico-spinal tracts. X 7.2. B. Anterior horn in A. Different-sized and -shaded, multiple spheroid bodies. X 140. C. Anterior nerve rootlets in A. Moderately disintegrated nerve fibres. X 120. D. Magnified posterior nerve rootlet in A. Focal swelling and vacuolation of the axons (*arrows*). X 950. E. Fourth lumbar cord. Minimal palor symmetrical bilaterally in the posterior and lateral cortico-spinal tracts, slightly predominant in the Goll's tract. X 7.8. F. Magnified Goll's tract in E. Moderately disintegrated myelin sheaths and remainders with a conspicuous swelling or vacuolation of the axonal structures. X 476. G. Same area as in F. More severely disrupted axons as compared with that of the myelin sheaths in F. X 490. H. Posterior nerve rootlet in E. Moderately disintegrated myelin sheaths. X 100. I. Magnified oculomotor nucleus. Conspicuously swollen cytoplasm of one nerve cell with the eccentric nucleus, eosinophilic finely network and a less number of the tiny eosinophilic granules (*arrows*). Compare with the adjacent nerve cell (*arrow with cross*)! X 570. J. Trigeminal nerve rootlet at the level of the pons. Edematously disrupted fibres with a focal swelling of a deeply hematoxophilic nature. X 140. (A & F; Luxol fast blue with thionine. B, D & G; Bodian. C, I & J; H.E. E & H; Woelcke myelin.)

Fig. 9. (Case No. 4 in Table 1) A. Most caudal part of the medulla oblongata. Slight palor symmetrical bilaterally in the Goll's tract, while minimal one in the Burdach's tract. GN; Goll's nucleus. X 5.8. B. Magnified Goll's nucleus in A. Faintly homogeneously eosinophilic spheroid body (*arrow*) and adjacent nerve cell (*arrow with cross*). X 490. C. Magnified Burdach's tract in A. Fair number of the vacuolarly disrupted, conspicuously swollen axons. X 490. D. Third cervical cord. Moderate palor symmetrical bilaterally in the superficial part of the Goll's tract, while slight or moderate one in the Burdach's tract. Minimal palor in the bilateral lateral tracts and marginal areas. X 5.8. E. Magnified lateral cortico-spinal tract in D. Conspicuously swollen, vacuolarly disrupted axons. X 600. F. Posterior nerve rootlets in D. Moderately disintegrated axons and darkly-stained, swollen remainders. X 133. G. Magnified area in F. Deeply hematoxophilic, swollen axonal structures. X 1300. H. Second lumbar cord. Slight to moderate palor predominantly in the bilateral posterior and lateral cortico-spinal tracts. X 5.8. I. Magnified Goll's tract in H. More conspicuous axonal disintegration as compared with that in C. Fair number of the vacuolarly disrupted, conspicuously swollen axonal remainders. X 476. J. Magnified lateral cortico-spinal tract in H. Conspicuously swollen axons laden with the faintly argyrophilic, tiny granules. X 530. K. Anterior horn of the first lumbar cord. Well-preserved nerve cells and proliferated astrocytic nuclei in the parenchyma. X 86. L. Coalescent, multiple vacuoles in the cytoplasm of the nerve cell of the anterior horn in H. X 440. (A, D, H & L; Luxol fast blue with thionine. B, E–G & K; H.E. C, I & J; Bodian.)

Fig. 10. (Case No. 4 in Table 1) A. Dorsal spinal ganglion (SG) and tracts (*arrows*) to the sixth thoracic cord. X 6.7. B. Magnified spinal ganglion in A. More or less, degenerated ganglion cells with a dilated perineuronal space, vacuolarly disrupted cytoplasm and neuronophagia, and comparatively preserved myelin sheaths inbetween. Fibrously thickened vessel wall (*arrows*). X 89. C. Magnified spinal ganglion in A. Severely damaged ganglion cells with a neuronophagia. X 440. D. Swollen, tortured and fragmented axonal structures at the place of the disintegrated ganglion cell. *Arrow* indicates the adjacent intact neuron. X 476. E. Magnified tract in A (*arrow*). Well-preserved axons with a slight tortuosity. X 137. F. Magnified tract in A. Disintegrated axons and remainders with a swelling, fragmentation and

tortuosity. X 460. G. Sympathetic ganglion. Conspicuously proliferated Schwann's and satellite cell nuclei. Comparatively preserved, but, more or less, degenerated ganglion cells. X 86. H. Magnified sympathetic tract to G. Conspicuously proliferated collagen fibres between the preserved axons. X 1130. I. Intraperitoneal ganglions (*arrows*) and tracts. L; lymphnodes. X 6.5. J. Magnified ganglion in I (*arrow*). Conspicuously proliferated collagen fibres in the ganglion and tract (T). Vacuolarly disrupted or degenerated neurons with a neuronophagia. X 100. (A & B; Luxol fast blue with thionine. C, G & I; H.E. D-F; Bodian. H & J; Azan.)

Fig. 11 (Case No. 4 in Table 1) A. Abdominal nerve plexus. Pronounced proliferation of the Schwann's cell nuclei in the tracts. *Crosses* indicate the wall of the abdominal aorta. X 82. B. Moderate demyelination of the vagus nerve rootlet at the mid-medulla oblongata. X 96. C. Vagus nerve ganglion (VC) and tracts (*arrows*) at the level of the neck. *Crosses* indicate the lumina of the adjacent artery. X 5.0. D. Magnified vagus nerve ganglion in C. Conspicuously proliferated Schwann's and satellite cell nuclei, and comparatively preserved, degenerated ganglion cells. X 110. E. Femoral nerve. Preserved axons with a tortuosity. X 128. F. Brachial nerve. Preserved nerve fibres and conspicuously proliferated collagen fibres inbetween. X 570. G. Ileum. Preserved nerve cells and proliferated Schwann's cell nuclei in the Auerbach's plexus. X 97. H. Magnified Auerbach's plexus in the duodenal portion of the stomach. Preserved nerve cells (*arrows*) and axons, while, more or less, proliferated Schwann's cell nuclei. X 920. (A, C, D & G; H.E. B; Luxol fast blue with thionine. E & H; Bodian. F; van Gieson-elastica.)

Fig. 12. (Case No. 4 in Table 1) A. Cuneiform cortex. Ischemic shrunken nerve cells, and dilated perineuronal and periadventitial spaces in all layers. X 120. B. Cuneiform white matter. Acute swelling of all oligodendrogliae and finely sieve-like tissue disruption. X 440. C. Optic chiasm (OC). Well-defined circumscribed softening focus in the unilateral optic nerve (ON) (*arrows*). X 3.8. D. Magnified optic chiasm in C. Deeply argyrophilic spheroid body connected with the mother axon (*arrow*). X 1270. E. Olivary nucleus of the mid-medulla oblongata. Multiple nerve cells with the single or coalescent multiple vacuoles in the cytoplasm, and proliferation of the enlarged astrocytic nuclei in the parenchyma. X 120. F. Magnified nerve cell with the coalescent multiple vacuoles in the cytoplasm in E. X 1000. G. Purkinje cell layer of the cerebellum. Typical torpedoz (*arrow*) to the degenerated Purkinje cell (*arrow with cross*). X 950. H. Cerebellar cortex. Two closely adjacent, different-structured spheroid bodies to the apical dendrites of the Purkinje cell (*arrows*). X 530. (A, B & E; H.E. C; Luxol fast blue with thionine. D & F-H; Bodian.)

Fig. 13 (Case No. 5 in Table 1) A. Caudal-most medulla oblongata at the pyramidal cross. Symmetrical demyelination in the bilateral posterior tracts, predominantly in the Goll's tract and less conspicuously in the Burdach's tract. X 5.2. B. Magnified Goll's tract in the first lumbar cord. Severely deteriorated axons with the fragmented, tortured, intensely argyrophilic remainders. X 476. C. Optic nerve. Demyelination, more or less, occurs in the entire cross section, while is less conspicuous at the marginal areas. X 15.0 D. Magnified central portion in C. Completely disintegrated axons with a cystic cavitation. X 133. E. Magnified marginal area in C. Comparatively preserved axons. X 133. F. Frontal-cut diencephalon through the mamillary body (MB). Completely demyelinated entire lengths of the optic tract (*arrows*). Pt; putamen. X 1.8. G. Goll's nucleus. Dystrophic spheroid body with the homogeneously eosinophilic disc-like structure (D). X 1300. H. Liver. Aggregated ova of schistosoma Japonicum in the capsule. Fatty degeneration of the parenchymal cells. X 86. I. Scar formation in the different layers of the gastric wall indicating an ulcer formation. X 86. (A, C & F; Luxol fast blue with thionine. B, D & E; Bodian. G-I; H.E.)

Fig. 14. (Case No. 7 in Table 1) **A.** Fourth cervical cord. Pronounced demyelination restricted to the superficial part of the bilateral Goll's tracts. X 4.0. **B.** Longitudinally-cut fifth to the sixth cervical cord through the posterior tract. Continuous demyelination predominantly in the Goll's tract and less or absent in the Burdach's tract (*crosses*). Conspicuously tortured myelin sheaths are fairly abundant in the demyelinated Goll's tract. *Arrows* indicate the thickened vessel wall in the posterior median fissure. X 100. **C.** Almost same area as in **B.** Well-preserved axons in the demyelinated Goll's tract in **B**, however. *Arrows* indicate the thickened, tortured vessel wall in the posterior median fissure. X 100. **D.** Magnified demyelinated Goll's tract in **A**. Extremely thin-calibered fibres presumably of a regenerated origin with the darkly-stained rod cells inbetween develop a conspicuous tortuosity. *Arrow* indicates an activated astrocytic nucleus. X 900. **E.** Almost same area as in **C**. Fat granule cells in the perivascular spaces and parenchyma of the demyelinated Goll's tract. *Arrows* indicate an abundant accumulation of the fat granule cells in the dilated perivenous space of the posterior median fissure. X 84. **F.** Magnified anterior horn in **A**. Different-sized and -argyrophilic, multiple spheroid bodies. X 930. **G.** Eleventh thoracic cord. Demyelination symmetrical bilaterally in the Goll's and lateral cortico-spinal tracts, and less conspicuous in the marginal area of the Burdach's tract. X 5.0. **H.** Magnified nerve rootlets indicated by *arrow* in **G**. Axons are still preserved, but a great majority of them are severely degenerated. X 120. **I.** Magnified area in **H**. Conspicuous and irregular swelling, fragmentation, and foamy or vacuolar degeneration of the axons. X 900. (**A**, **B** & **G**; Woelcke myelin. **C**, **F**, **H** & **I**; Bodian. **D**; Luxol fast blue with H.E. **E**; Sudan III with H.E.)

Fig. 15. (Case No. 7 in Table 1) **A.** Longitudinally-cut middle thoracic cord. Continuous demyelination in the Goll's tract (*arrows*), and more pronounced one in the bilateral lateral cortico-spinal tracts (*crosses*). X 6.2. **B.** Magnified anterior horn of the fourth thoracic cord. Single large spheroid body with a central cavitation (*arrows*) closely attached to the pyramidal cell. X 1150. **C.** Magnified lateral cortico-spinal tract of the fourth thoracic cord. Single large, intensely argyrophilic spheroid body (*arrow*), disintegrated axons, mobilization of the foamy cells and activated astrocytes. X 530. **D.** Clarke's nucleus of the twelfth thoracic cord. Well-preserved nerve cells and a less number of the tiny spheroid bodies (*arrows*). X 130. **E.** Highly magnified spheroid bodies of the faintly argyrophilic central part and deeply argyrophilic capsular structure indicated by *arrows* in **D**. X 900. **F.** Second lumbar cord. Pronounced demyelination symmetrical bilaterally in the lateral cortico-spinal tract, and less conspicuous one in the posterior tracts. X 3.9. **G.** Upper sacral cord and cauda equina. Disintegration of the nerve fibres of the latter in a different degrees. X 6.0. **H.** Brachial nerve plexus. Certain of the nerve fibre bundles are, more or less, demyelinated, while myelin sheaths of others are well-preserved. *Crosses* indicate the lumina of the adjacent artery. X 3.7. **I.** Magnified bundle indicated by *arrow* in **H**. Slightly disintegrated myelin sheaths. X 130. **J.** Highly magnified area in **I**. A majority of the axons are swollen and deeply argyrophilic, while others develop a foamy appearance. X 530. (**A** & **F**; Woelcke myelin. **B**–**E** & **J**; Bodian. **G**–**I**; Luxol fast blue with H.E.)

Fig. 16. (Case No. 7 in Table 1) **A.** Optic nerve. Central part is severely demyelinated, while no fat granule cells are visible, glial nuclei are abundant, and septal regions become thickened. Marginal fibre bundles are well-preserved. X 86. **B.** Frontal-cut diencephalon through the colmuna fornicis (CF). Completely demyelinated central part of the optic tract (*arrow with cross*). Unsharply-defined deteriorated focus in the ventral part of the putamen (Pt) and external segment of the globus pallidus (GP) (*arrows*). X 2.2. **C.** Magnified central part of the optic tract in **B**. Hypertrophic astrocytes, foamy cells and, more less, still-preserved axons. X 460. **D.** Frontal-cut diencephalon through the red nucleus (RN). Demyelination in the caudal-most part of the optic tract (*arrow*). Deteriorated foci in the dorsal part of the lateral thalamic nucleus. Pt; putamen. X 1.5. **E.** Magnified area indicated by *arrow* in **D**. Preserved

nerve cells of the lateral geniculate body (LGB), while demyelination in the adjacent optic tract, still predominantly in the central part (*crosses*). X 86. F. Magnified area in E. Eosinophilic spheroid body in the optic tract (*arrow*) and a nerve cell of the lateral geniculate body (*arrow with cross*). X 490. (A; Sudan III with H.E. B, D & E; Luxol fast blue with H.E. C; Bodian. F; H.E.)

Fig. 17. (Case No. 7 in Table 1) A. Conspicuously fibro-hyalinously thickened vessel wall adjacent to the deteriorated focus of the putamen in Fig. 16B. X 130. B. Deteriorated focus of the globus pallidus in Fig. 16B (*arrow*). Fair number of the spheroid bodies and astrocytes laden with the hemosiderin pigments as well as the sharply-defined cystic cavity containing a large number of the gitter cells laden with the hemosiderin pigments. X 110. C. Magnified area in B. Spheroid bodies laden with the argyrophilic tiny granules (*arrows*) and hemosiderin pigments phagocyted by the cytoplasmic processes of the astrocyte (*arrow with cross*). X 510. D. Magnified blood vessel indicated by *arrow with cross* in Fig. 16D. Conspicuous infiltration of the fibrinoid substances and erythrocytes in the subintimal layer the nuclei of which are increased in number and lead to a narrowing of the luminae (*arrows*). Periadventitial migration of the erythrocytes and accumulation of the gitter cells laden with the hemosiderin pigments. X 86. (A & B; Luxol fast blue with the H.E. C; Bodian. D; H.E.)

Fig. 18. (Case No. 7 in Table 1) A. Basis of the mid-pons. Cortico-spinal tract. Exceedingly multiple spheroid bodies accompanied by a demyelination and marginal coarse spongy tissue disruption around the central vessel (*arrow*). X 89. B. Magnified tiny focus in the cortico-spinal tract. Aggregated spheroid bodies closely related to the precapillary (*arrow*). X 900. C. Nerve fibre bundle of the lower leg. Sudanophilic fatty infiltration in one nerve fibre. X 440. D. Oculomotor nerve fibres. Sudanophilic, coarse fat droplets (*arrows*) between the nerve fibres which are infiltrated by a less number of the tiny fat granules. X 450. E. Parietal cortex. Darkly shrunkened nerve cells, and dilated periadventitial and perineuronal spaces in all layers. X 110. F. Magnified third layer of the temporal cortex. Degenerated nerve cells and slightly activated rod cells (*arrows*). X 525. G. Upper layers of the temporal cortex. Nerve cell disintegration, vascular prominence and sieve-like spongy tissue disruption. X 89. (A & B; Luxol fast blue with H.E. C & D; Sudan III with H.E. E & G; H.E. F; Thionine.)

TABLE 1

MAIN CLINICO-EPIDEMIOLOGIC FEATURES OF SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON"

(Department of Neuropathology, Institute of Brain Research, Tokyo University Medical School; September 2, 1969; M, Male; F, Female)

Case Number (Hospital)	Age & Sex	Previous Illness (Duration)	Operation (Incubation to "SMON" Onset)	Total Duration of Illness	Main Clinical Course (→: Progression)
1 (PN*)	70M	Diabetes mellitus, hypertension, arteriosclerosis (8 years)	Gastric carcinoma (18 months)	18 days	Epigastric pain → 4 days later, constipation → Impaired vision, flaccid paraplegia → Ascended to upper limbs → Total blindness, urinary retention → Somnolent, dysarthria, distal-dominant hype- sthesia & dysesthesia below L ₁ → Akinetic state → Semicoma
2 (PT**)	76F	Hypertension (26 years)	Colon polypo- sis → Perito- nitis, hepat- itis, pancyt- penia (10 months)	1 month	Abdominal pain, diarrhea, fatigability, palpita- tion, dyspnea → 13 days later, blurred vision → Weakness of lower limbs, hyporeflexia → Weakness & areflexia of upper limbs, distal-dominant hype- sthesias of lower limbs → Somnolent, r-Babinski → Expired of intestinal bleeding & bronchial athelec- tasis
3 (PN*)	56M	Nausea, vomiting, high fever & acute pyelitis (2 or 3 weeks)	None	1 month	Watery diarrhea for 3 days → "Shibire" feeling below knee, lumbago → Flaccid paraplegia → Distal-dominant hypesthesia & hyalgesia below L ₁ , hyperalgesia of D ₁₂ , hyperreflexia of knee → Impaired sensations below D ₇ , dysesthesia of femoral nerve, abasia → Complete paraplegia, impaired sensations below D ₄ , weakness of upper limbs, areflexia → Impaired vision → Expired of meteorism, urinary retention & shock syndrome
4 (PO*)	26F	None	None	3 months & 2 weeks	Pain of lower abdomen, pressure pain, lumbago → Nausea → Vomiting → Full feeling of abdomen → Pain of thigh & shoulder → Impaired gait → Asta- sia, abasia, hypesthesias & paresthesia of lower limb, hypesthesia of finger tips → "Shibire" feeling of lower limbs, flaccid tetraplegia, hyper- reflexia, pathologic reflexes → Blurred vision, constipation → Impaired vision → Dizziness → Dysp- hagia, hyporeflexia of Achilles, impaired deep sen- sation → Almost blind, urinary retention → Dysphagia, dysarthria, atrophic lower limbs → Expired of res- piratory paralysis
5 (IN**)	60M	Dermatomyositis (10 years), gast- ric ulcer-like syndrome, myalgia of upper limbs, weakness & atrophy of proximal upper limbs, hyporeflexia, pressure pain	None	1 year & 8 months	Blurred vision, "shibire" feeling & pain of lower limbs, slight hepatomegaly → Slight jaundice → 1 year later, impaired vision → "Shibire" feeling of foot tips, ascended to knee, weakness of lower limbs → Progressed hepatomegaly, optic atrophy → Diarrhea, paresthesia below mamillary line → Hype- sthesia & paresthesia below knee & finger tips → Impaired auditory acuity → Diarrhea, sopor → Hallu- cination, desorientation → Coma, rigidity of upper limbs
6 (PC*)	57F	None	Cervical uterus carcinoma (5 years & 5 months)	2 years	Abdominal pain → Impaired gait → Complete para- plegia, hypesthesia below L ₁ , transverse myelitic syndrome → Impaired vision, areflexia → Complete blindness → Recovery from impaired micturition → Optic atrophy → Stational impairments above-men- tioned
7 (PK*)	37F	Schizophrenia (17 years), protract- ed nephritis (7 years), long- standing lung tuberculosis with chemotherapy	Mesentrium cyst of inte- stine (2 weeks)	2 years & 9 months	Diarrhea for 1 month → "Shibire" feeling of lower limbs → Impaired gait → Impaired vision → Abasia, weakness of upper limbs, "shibire" feeling of finger tips → Hyper- & pathologic reflexes, negative Achil- les jerk, distal-dominant hypesthesias & dysesthe- sia below C ₄ , impaired deep sensation, urinary re- tention, optic atrophy → Fluctuations of above- mentioned impairments → Uremia & hypoplastic anemia → Expired of uremia

PN*: Department of Psychiatry, Nagoya University PT*: Department of Pathology, Toranomon Hospital PO*: Department of
Pathology, Ohme City Hospital IN*: Department of Internal Medicine, Nagoya University PC*: Department of Pathology,
Kushiro City Hospital PK*: Department of Pathology, Kohnodai Hospital

Disease Entities	Main Clinical Features
I. <u>"Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord Associated with Vitamin B₁₂ Deficiency (Perinicious Anemia)"</u>	Perinicious anemia, spastic paraplegia, sensory loss particularly in lower limbs, ataxia, Rombergism, rarely optic atrophy, confusion, lethargy, subacute course
II. <u>"Combined Degeneration of Spinal Cord Associated with Complex Nutritional Deficiency or Toxic Interference of Tissue Metabolisms"</u>	
1. Neuromyelopathy due to chronic & severe gastrointestinal disorders (probably due to disabsorption of vitamins including vitamin B ₁₂ , & proteins)	
i. Sprue, Coeliac disease	Chronic & severe steatrrhoea, achylia, achlorhydria, dehydration, occasional macrocytic anemia, peripheral neuropathy, ataxia, spastic paresis
ii. Pellagra	Pellagrous symptoms of skin & gastrointestinal, anemia, achlorhydria, polyneuritis, spastic paresis, ataxia, tremor, visual disturbance, deafness, confusion, convulsion, dementia
2. Neuromyelopathy associated with malignancy	Non-specific neural & spinal symptoms & signs
3. Neuromyelopathy associated with chronic metabolic diseases (diabetes mellitus, nephritis, Simmonds, Addison, etc.)	
4. Some endemic diseases	
i. Neuromyelopathy of prisoners of war, (probably due to complex vitamin deficiency)	Polyneuritis, burning feet, allied to acrodynia, retrobulbar neuritis, spinal ataxia, spastic paresis, negative anemia
ii. Jamaican neuropathy (due to syphilis or vitamin deficiency)	Spastic paraplegia, sensory ataxia, optic atrophy, deafness
iii. Nigerian ataxic neuropathy (due to cyanide intoxication)	Weakness of lower limbs, ataxic gait, sensory loss, visual impairment, Rombergism, deafness, tinnitus, mucocutaneous symptoms of ariboflavinosis, poor class
iv. Lathyrism (Lathyrus sativus intoxication)	Pain & paresthesia of lower limbs, spastic paraplegia, incontinence, impotence, muscular atrophy, acute or subacute onset
v. Ergotism (Ergot intoxication)	
vi. <u>SUBACUTE MYELO-OPTICO-NEUROPATHY, "SMON"</u>	
III. <u>"Tabes Dorsalis"</u>	Spinal ataxia, sensory disturbances, optic atrophy, positive reaction to treponema

TABLE 2

MAIN CLINICO-NEUROPATHOLOGIC FEATURES OF DEGENERATIONS OF LONG TRACTS OF SPINAL CORD WITH POLYNEUROPATHY

(Department of Neuropathology, Institute of Brain Research, Tokyo University Medical School, September 30, 1969;
 ", Same as mentioned-above; -, No description)

Degeneration of Long Tracts of Spinal Cord	Main Neuropathologic Features		
	Degeneration of Posterior Root Ganglia	Degeneration of Nerve Roots & Peripheral Nerves	Optic Nerve Atrophy
Posterior & lateral tracts, slightly in ventral tract; focal & diffuse spongy state, & Wallerian degeneration; not always symmetrical & systemic	Not described precisely	Mild or moderate, compared with spinal cord lesions	Occasionally involved
Posterior > lateral tracts; diffuse & mild	-	Comparatively severe & common, compared with spinal cord lesions	-
"	-	"	-
"	Severely involved	"	-
"	-	"	-
<u>Neuropathologically not examined but presumably, more or less, involved in similar way</u>			
Posterior & lateral tracts	-	Involved to lesser	-
<u>Neuropathologically not examined but presumably, more or less, involved in similar way</u>			
Lateral > posterior tracts	-	-	-
Posterior tract	-	-	-
Posterior tract degeneration initiating at Flechsig's middle root zone or entering portion of posterior roots into posterior column	Involved	Involved, peri- & endoneuritis or arachnoiditis	Demyelination due to leptomenigitis & arachnoiditis

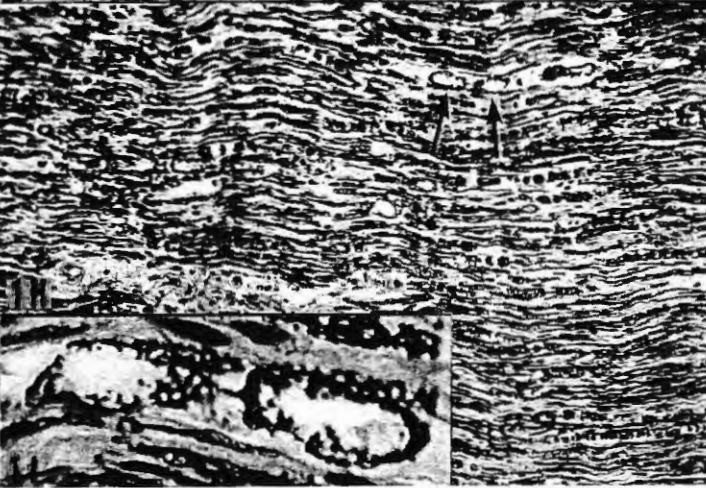
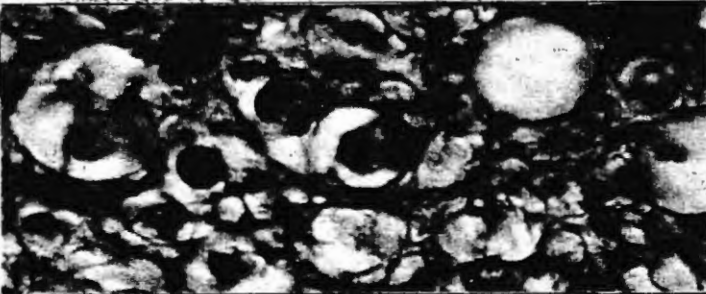
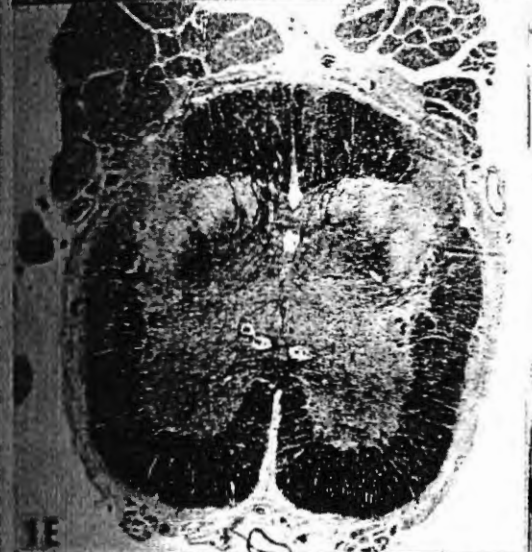
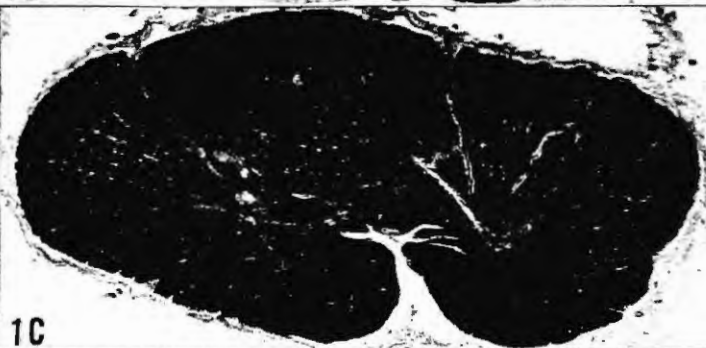
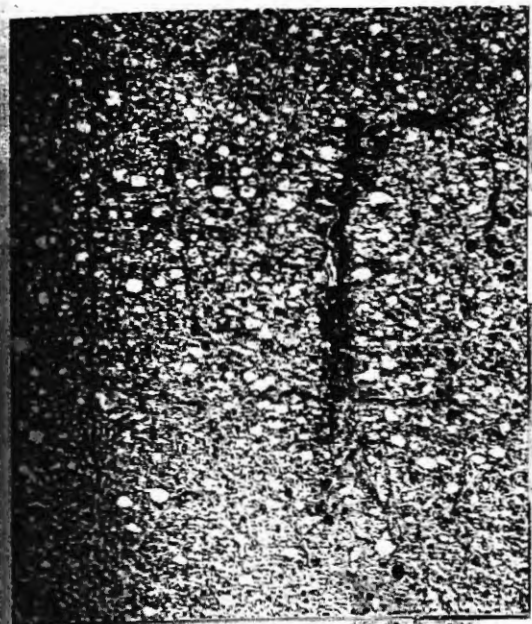
Miscellaneous

Demyelinated foci in cerebral white matter, neuronal changes of Clark's column & cerebral cortex, fibrotic changes of capillaries & small arteries, hemorrhages

Comparatively widespread deterioration of nerve cells of brain (Purkinje- & granule cells of cerebellum, Betz' cells, etc.) & spinal cord (anterior horn cells, etc.), patchy demyelination in cerebellar white matter

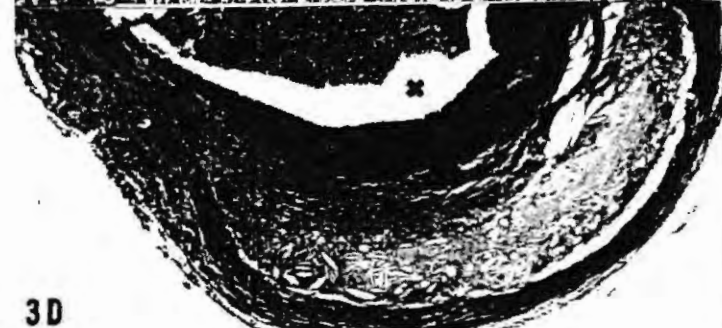
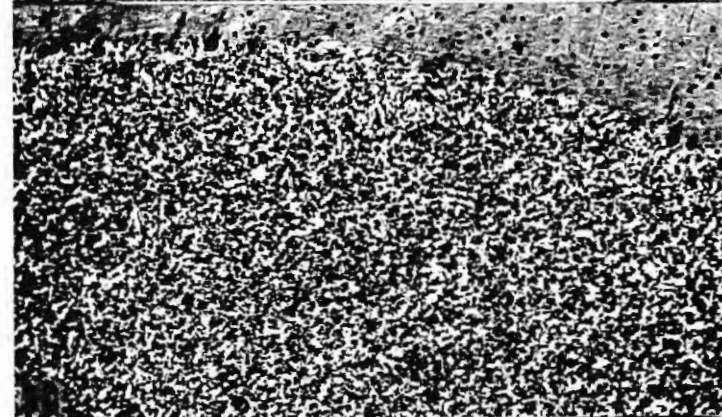
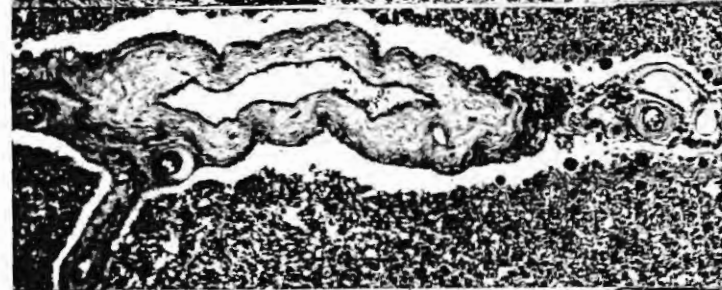
Central chromatolysis or "retrograde change" of nerve cells

Active meningovascular reaction of florid adhesive arachnoiditis





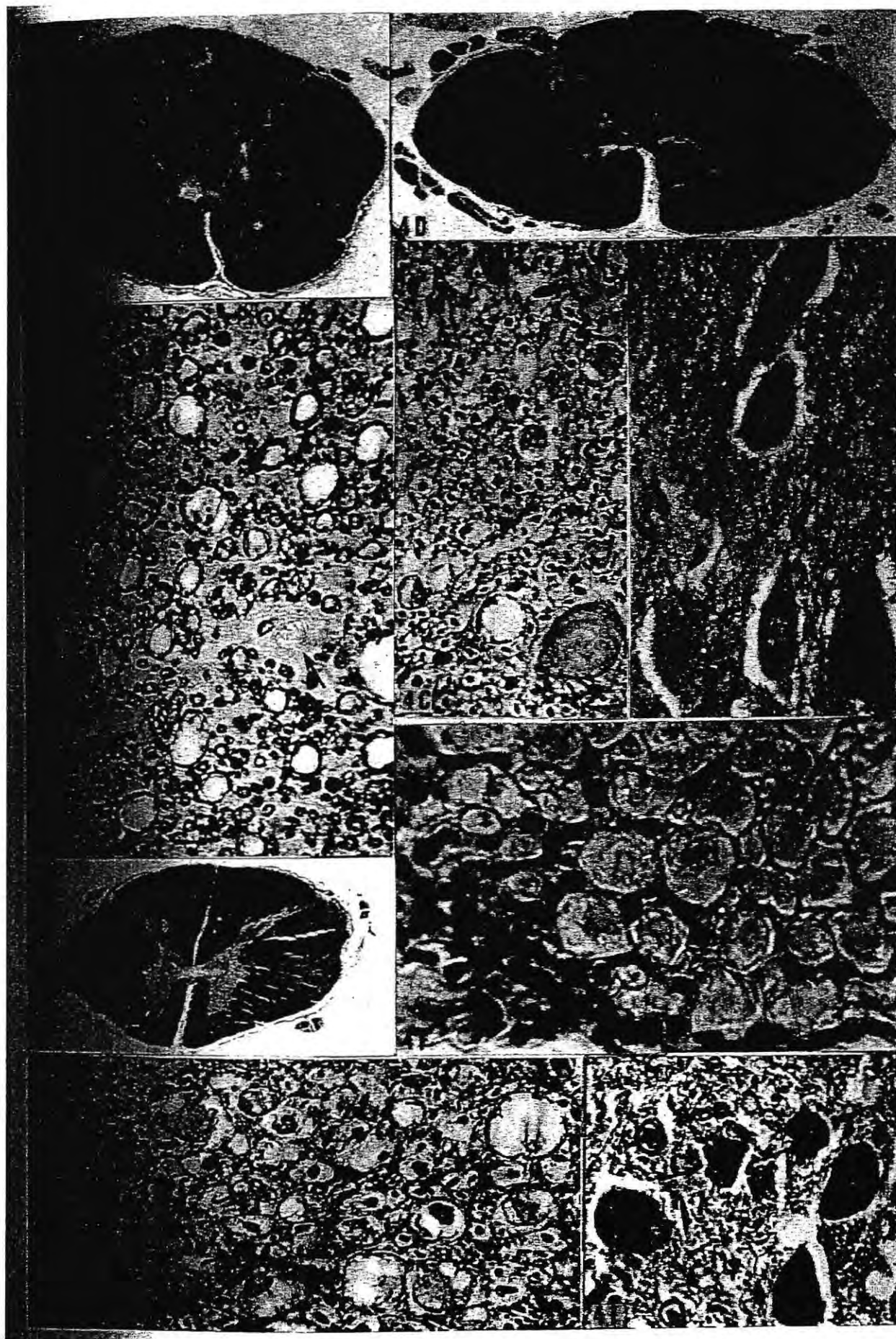
2A



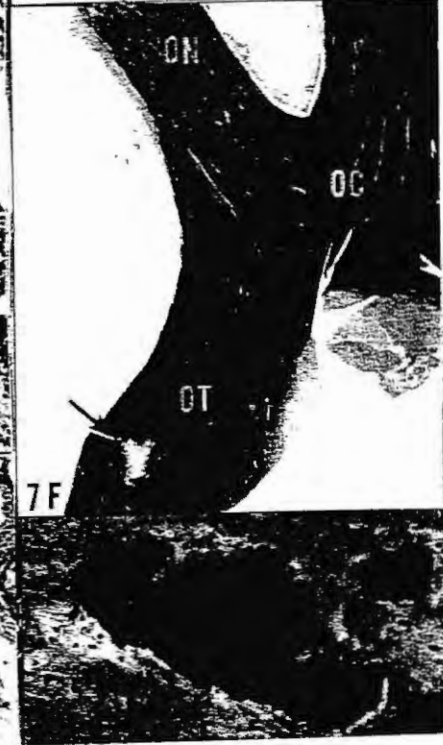
3D



3E









8A



8B



8E

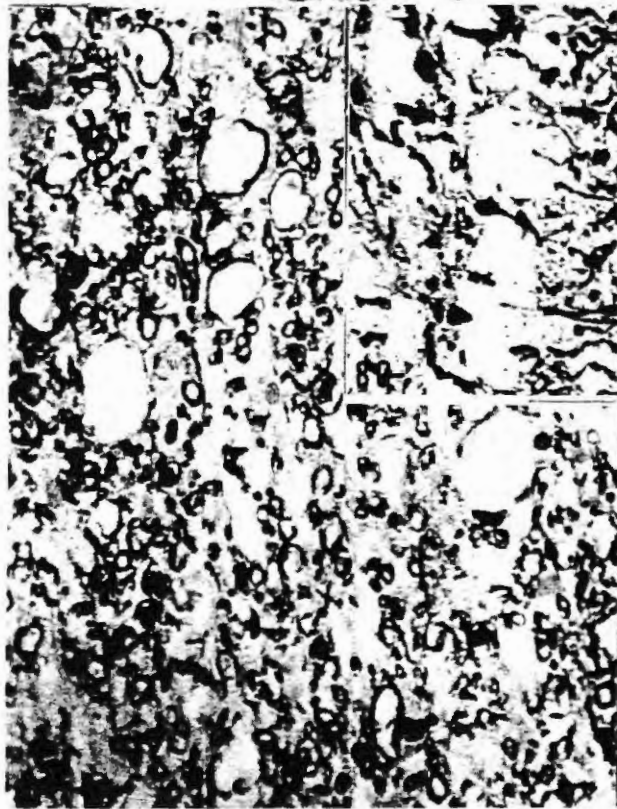


8C

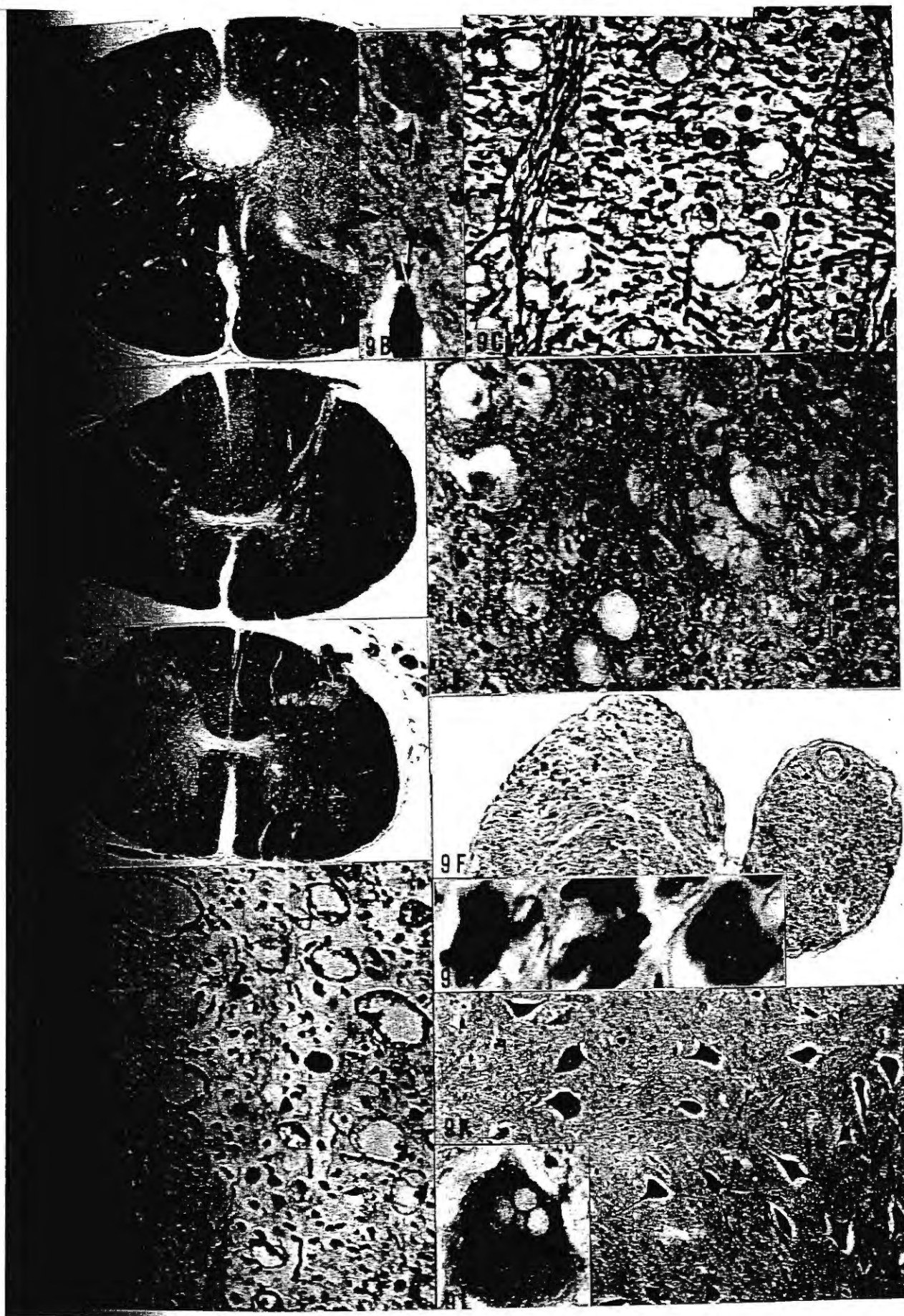


8D

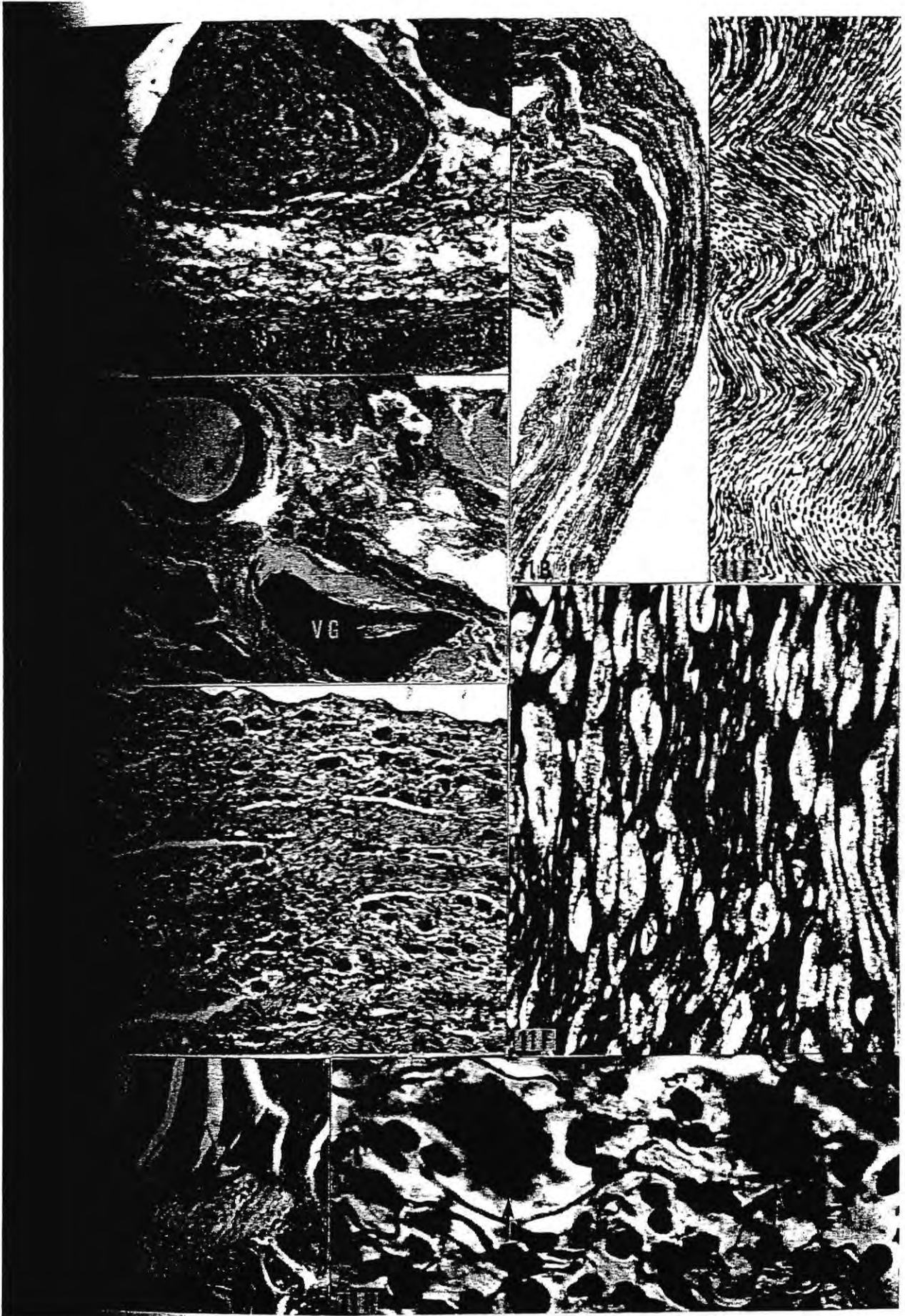
8H

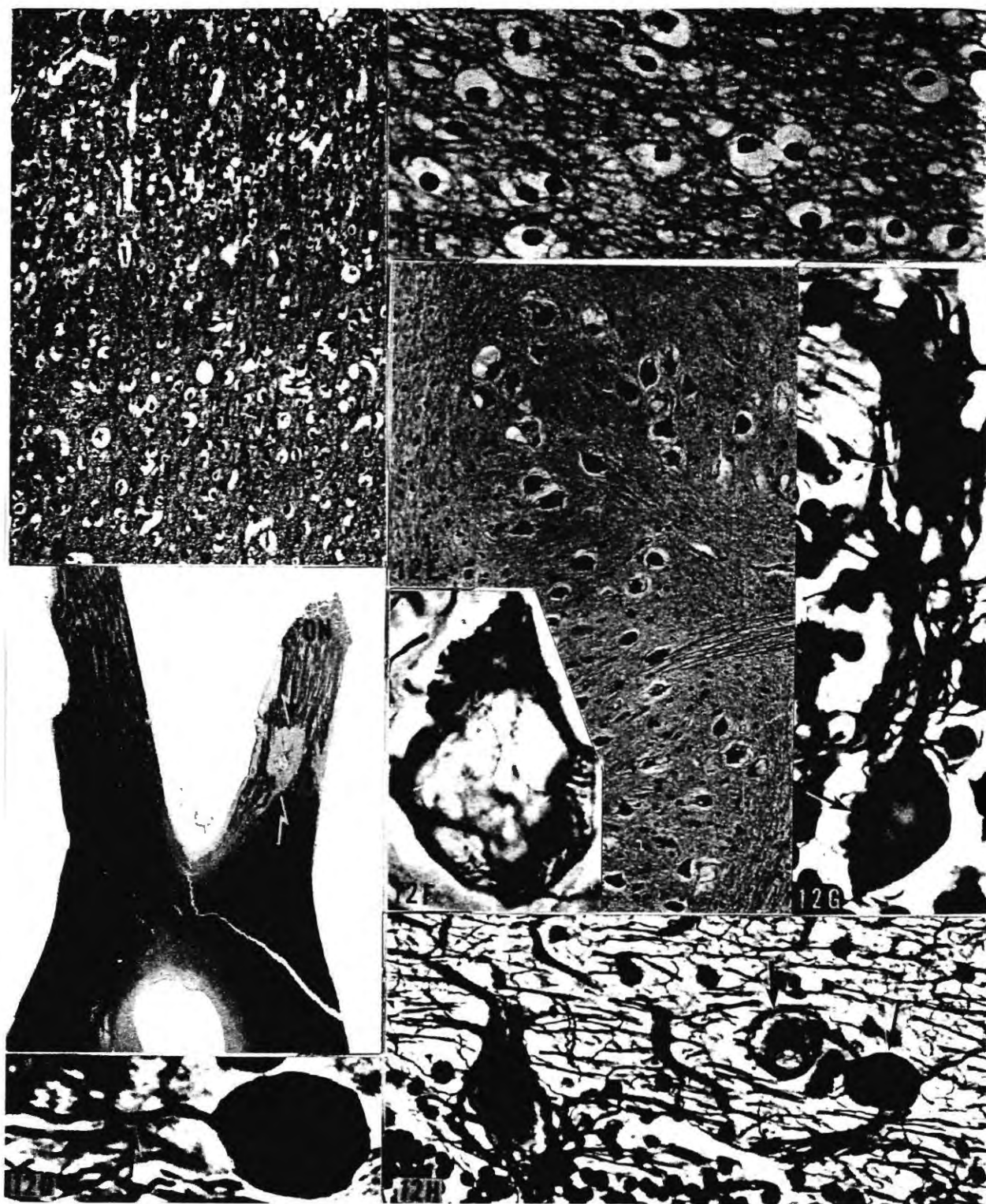


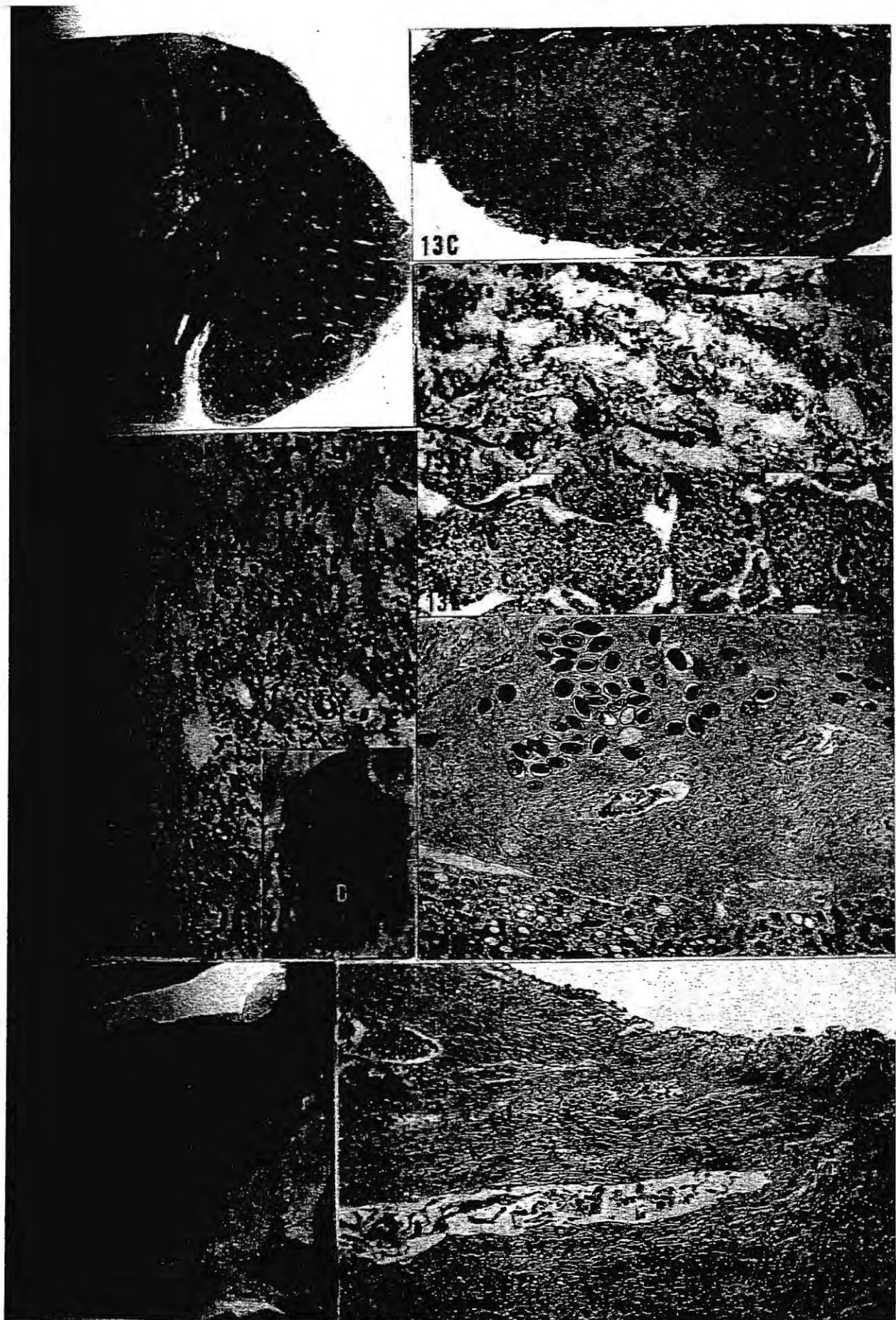
8I





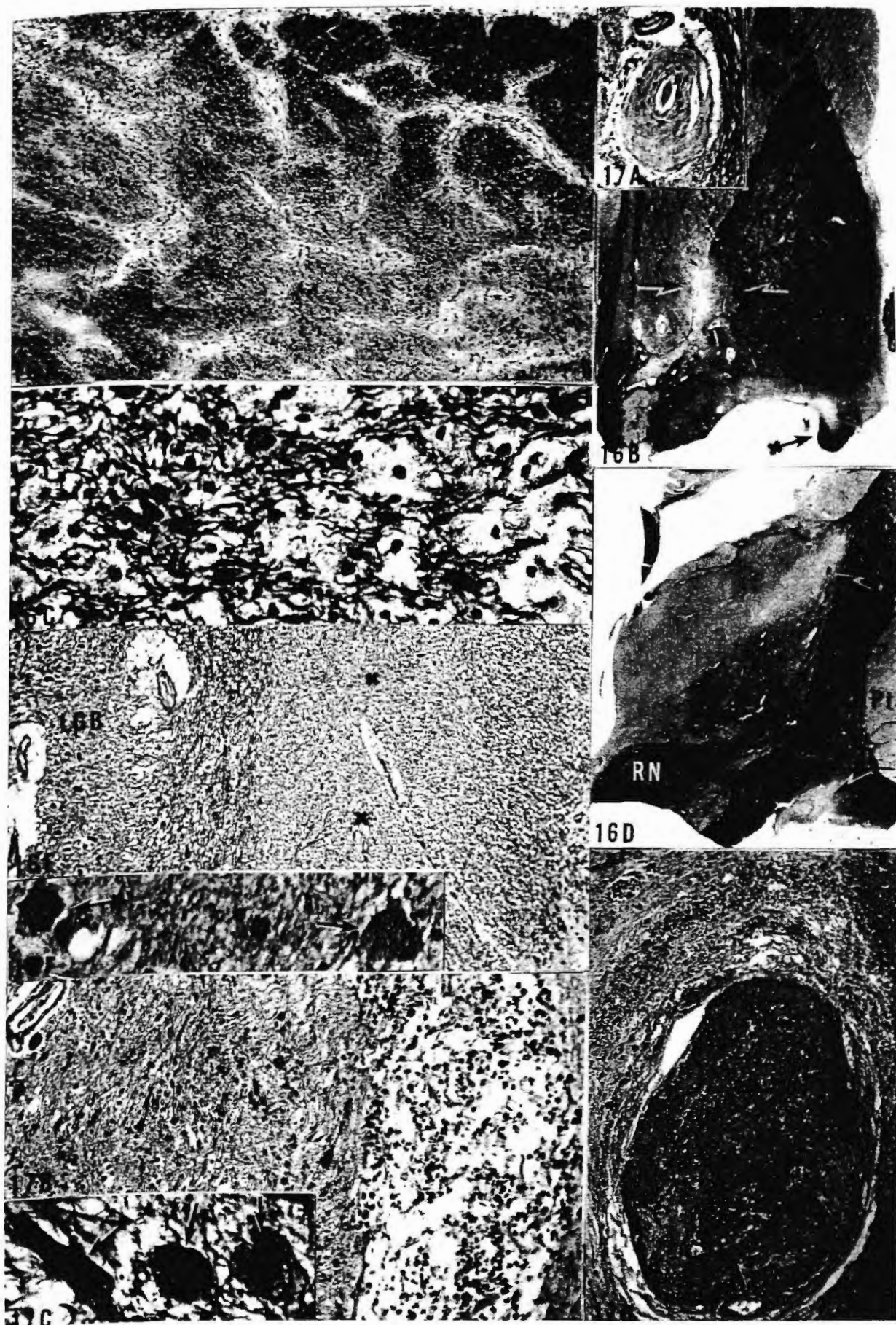














SMON対照例に於ける脊髓末梢神経病変について

太田邦夫，長嶋和郎（東大病理学教室）

I はじめに

東大病理学教室に於て1969年10月より1970年9月まで，採取不能であつたものを除き，全解剖例273例より脊髓187例を検索した。これらの症例から脳脊髓にprimaryの病変のあるものや，又secondaryに脊髓に種々の侵襲を来たしたものを除外し，残り145例を対象として，主としてSMONで認められる諸病変と対比した。症例のほとんど全て東大附属病院の剖検例であるので，対照例と言つても各々基礎疾患を持ち，種々の薬剤，手術，放射線等の治療を受けている。従つて，このような現在の環境の中で，現在の医療を受けた患者の現時点に於ける脊髓対照例として把握する必要がある。

各々の症例の脊髓に或る変化が認められた場合，それは常に個々の症例の全身の詳細な解剖所見に照らして考察し，さらにその脊髓病変に関連し得ると考えられる影響を探索して，充分に病像形成を吟味してはじめてそれが対照となり得るのである。現在まだその探索は全症例に於て充分に極めておらず，今回は種々の病変を統計的に総括する事を控え，病変のみられた症例の基礎疾患とその背景を記載し，個々の症例の中で認められたSMON類似の病変という形で報告する。

II 材料と検索方法

材料は病理学教室で全身解剖を行つた例より採取した。脊髓は上頸部より後根神経節を付けたまま馬尾まで取り，さらに末梢神経（主に坐骨神経と大腿神経，場合によつては下肢末端の腓腹神経）まで取つた。取り出した後，板に固定し，後面より硬膜を開き，6倍～10倍ホルマリンに固定した。固定後，原則として頸部膨大部（C₆～₇，胸部（Th₄ 又はTh₁₀），腰部膨大部（L₂～₃），馬尾，坐骨神経，腰部後根神経節の6個を取り，症例によつてはさらに追加した。標本は主として通常パラフィン包埋でH・E.， K・B. 染色を行い，必要に応じてHolzer， Bodian， azanを，又凍結切片にてSudan III， Wölkeの各染色を行つた。187例の年齢別，又基礎疾患別の分布は表1，2の通りである。

表 1

Age	Cases
0～9	7
10～19	10
20～29	14
30～39	23
40～49	31
50～59	29
60～69	52
70～	21
Total	187

表 2

Malignant disease	91
Disease of nervous system	32
Cardiovascular disease	21
Hepatic disease	15
Renal disease	15
Pulmonary disease	3
Others	11
Total	187

年齢では60才台が最も多いが、比較的若年者から高齢者まで広く集める事が出来た。基礎疾患としては主要病変を主体にした診断名により区別したものであり、悪性腫瘍には癌（白血病、肉腫を含む）の他メラノーマ、悪性リンパ腫、Kaposi's sarcoma 等が含まれている。又癌の術後ないし、術後合併症等で死亡した例も悪性腫瘍の中に入れてある。Cardiovascular diseaseの多くは心筋硬塞、心弁膜症、大動脈瘤等である。Hepatic diseaseの多くはliver cirrhosis（肝臓癌と合併したものも含めると15例）であるが、肝癌を伴うものは悪性腫瘍に含めてある。Renal diseaseの多くは慢性糸球体腎炎で尿毒症で死に到ったものが多い。その他の中にはSLE（3例）、Behçet病（2例）の他再生不良性貧血、蛋白喪失性腸症、糖尿病（他の主要疾患に伴う糖尿病は皆除外）等である。

III 結果及び考按

1. 脊髄後索の病変

SMONの病理学的基本像の最も特徴ある所見は脊髄後索（ことにGoll束）の髄鞘及び軸索の崩壊像である。対照例から脊髄後索に病変の認められる例をHE、KB標本で選び出し、さらにこの変化が他の要因（悪性腫瘍の転移、循環障害、手術、麻痺、放射線、spondylosisによる圧迫等）でない事を厳密に調べ、いわゆる原因不明の病変として把握されるものを表3に示した。

臨床的にとらえ得た神経症状の有無及びキノホルム剤の服用（東大病院入院中）、後索病変の程度（脱髄）、病変部でのグリア線維化（Holzer）と脂肪陽性顆粒（Sudan III）の有無さらに病変が腰髄で側索にも認められるもの（Combined）を表に記した。

a) 悪性腫瘍にみられたものが6例あり、うち3例が肺癌（全体で肺癌は15例）であり、他はKaposi's sarcoma、腎癌、S状結腸癌の各1例ずつでありた。胃癌（14例）には認められな

No. TP.	Age Sex	Primary Disease	Clinical Symptoms	Chinoform	Degree of Goll's lesion	Holzer	Sudan III	Combined
26006	65♂	Pulmonary Cancer	—	—	+	+	—	—
26031	62♂	„	—	—	+	+	—	+
26166	58♂	„	—	—	+	+	—	—
26073	63♂	Renal Cancer	—	—	+	+	—	—
26131	60♂	Kaposi's Sarcoma	—	—	+	+	—	—
26172	62♂	Sigmoid Colon Cancer	+	—	++	—	++	—
26156	41♀	Chronic glomerulonephritis	—	—	+	+	—	—
26155	77♀	Arteriosclerotic Contracted kidney	—	—	++	—	++	—
26056	80♂	Cholelithiasis & Hepatitis	—	—	+	+	—	—
26139	40♂	Cholangiolitic liver cirrhosis	+	+	+	+	—	—
26200	69♀	Liver cirrhosis & ALS	—	—	++	+	—	—
26029	13♂	Protein-losing enteropathy	+	+	++	++	—	—
26122	49♀	SLE	+	—	+	+	—	—
25453	39♀	„	++	—	++	++	++	++

かつた。3例の肺癌の組織像は2例がsmall cell anaplastic carcinoma, いわゆるoat-cell cancerで, 1例はepidermoid carcinomaであつた。この3例とも頸髄でGoll束にmyelinのpallorがあり(写真1a, 2a), それに一致してHolzerでfibrous gliosis(写真26)が認められた。しかしその部の軸索をみると, 粗に配列しているが比較的良く保たれており(写真1b), 又Sudan III陽性顆粒の出現はみられなかつた。このような肺癌に認められたと同じ病像を呈したものは, 腎癌, Kaposi's sarcoma, 慢性糸球体腎炎, 老人のcholelithiasis & hepatitis, 及びSLEの1例で認められ, いずれも後索の病変は軽度であつた。

b) Goll束の脱髄にSudan III陽性顆粒の出現を伴つたものが2例認められた(写真3)。1例はS状結腸癌で, 他は細動脈硬化性萎縮腎で, いずれも脊髄及び末梢には腫瘍, 及び循環障害等の影響が認められなかつたものである。

c) キノホルムを服用している2例については, 後根神経節にも変化が認められ, あわせ後述する。

d) 26200 69♀の例は肝硬変症に筋萎縮性側索硬化症(ALS)を伴つた例で, 剖検では典型的なALSの病変以外に全く偶然に後索(Goll束)に著しい病変が認められたものである。臨床的にはこの病変に対応する知覚障害は全く確認されず, 又病理学的検索でも, 第四腰椎に軽度のspondylosisがあつたが, これが馬尾を強く圧迫していたという確証もなく原因不明の病変である。

e) 25453 39♀の例はSLEの経過中末期の約半年間に知覚, 運動の障害を伴い死亡した例である。頸髄ではGoll束に限局性の著明な脱髄があり(写真4), 同部にはfibrous gliosisと多数の脂肪顆粒細胞の出現を伴っている。又腰髄では対称性に脱髄が認められるという, 典型的なcombined lesionを来ししかもそのlong fiber tractの末梢ほど変化が著しいという所見を呈していた。この変化に加うるに, 写真4で見る如く, 脊髄はほぼ全長にわたり辺縁部の脱髄が認められ, ここにも脂肪顆粒細胞の出現も認められた。病変に関連するものとしては脳幹部には比較的新しいmicrothrombiが小血管内に認められ, 又脊髄内血管の一部にも同様のthrombiが認められたが, この脊髄の全病像を血管性病変とはとらえ難く, むしろSLEという特殊な疾患に付随した原因不明のmyelopathyと考えている。

f) 脊髄後索の変化を示す例で, 腰髄で側索にも病変の認められる, いわゆるCombined typeの形を取つたものは, 前記SLEの1例を除くと26031の肺癌の1例のみで認められた。しかしこの例でも後索の変化は末梢ほど強いという傾向は少く, 側索の病変も軽微であつた(写真2c)。

g) 年齢が老人であるという理由だけで, 後索に, ことにGoll束に限つて髄鞘のpallorを見出す例は1例もなかつた。

2. 脊髄前角に於ける病変

SMON病で脊髄前角細胞が, ことに腰髄でcentral chromatolysisを示す事, 又前

根の出る所の灰白質に Spheroid body が認められる事等が知られている。

a) 前角細胞の Central Chromatolysis は対照例でもしばしば認められる所見である。しかしこれらは一個ないし数個の神経細胞にみられる程度のもので、著しい変化が全細胞群に認められる例は 187 例中 3 例にしか認められなかつた (写真 5)。これらの例は 26976 (43 男, arterio-venous malformation of the cerebral meninges), 26026 (11 女 Ependymoblastoma with extracranial metastasis), 及び 26212 (68 女 Laryngeal cancer) である。いずれも末梢運動根に axonal reflex を生ずる病変は見出し得なかつた。又前記の後索に変性を認める例では一例もこのような明瞭な Central Chromatolysis を示すものはなかつた。

b) Spheroid body は比較的良く認められ、ことに腰髄の前角細胞で、Ventromedial と Ventrolateral の細胞群の間に集族して (1) 多数認められる (写真 6)。これは後索の変化前角細胞の変化に関係なく、むしろ高令者に多く認められた。

3. 後根神経節の病変

SMON の病理所見の特徴はいわゆる long fiber tract の末梢ほど激しく犯されるという事で、しかもそれが知覚系に強調されている事から、その long fiber を持つ後根神経節に原因病変が期待される事は言うまでもなく、種々の病変が報告されている。

我々は主に HE, Bodian 染色で神経細胞の消失, vacuolar degeneration, capsular cell proliferation (satellitosis), residual nodule 及び neuronal tangle 等の所見を明らかな病的変化としてとらえ、検索したところ、約 1/4 に当たる 42 例にこのような変化が認められた。従つて SMON に記載されている所見は比較的他の疾患でも認められ得る事がわかつた。これら 42 例からさらに変化が量的に多いもの、又これらの変化が混合して生ずるもの等、いわゆる病変の程度の著しいものを選び表 4 に示した。写真 7 は肺癌で認められた神経細胞の vacuolar degeneration, 写真 8 は男性の悪性 毛上皮腫で認められた強い satellitosis, 写真 9 は咽喉癌でみられた neuronal vacuolation と satellitosis である。又他の肺癌例では消失した神経細胞の跡を axon が 巻き状にうずめる所見 (写真 10) が認められた。基礎疾患としては悪性腫瘍が 7 例あり、うち 3 例が肺癌、又 1 例の胃噴門門癌があるが、これは myasthenia gravis を伴っていた例である。

これら後根神経節の変化と脊髄後索の変化とを伴つた例は 5 例で示した。これらの症例が、実際に後索 (Goll 束) の病変と対応しているかを見る為、頸部後根神経節 (Burdach 束に対応) と腰部後根神経節 (Goll 束に対応) とを比較してみたが、我々の特染標本で見る限り全く差は見出し得ず、従つてこの腰部後根神経節の変化は必ずしも後索 (Goll 束) の病変とは対応していないと考えられた。この 2 例は前記の後索に病変があり、かつキノホルム剤を多量に服用している例である。

a) 26139 40 男 臨床的には、死亡 5 年前に十二指腸潰瘍の手術で胃部分切除を受け、術

			Neuronal Vac.	Satellitosis	Neuronal tangle
26028	54♂	Pulmonary Cancer	++		
※26166	58♂	//		++	++
26126	61♂	//		+	++
26023	56♂	Pharyngeal Cancer	++	+	
25973	60♂	Cardiac Ca c Myasthenia Syndrome	++	+	+
26100	32♂	Chorioepithelioma of male		++	+
26120	60♂	Hepatoma c Liver Cirrhosis			edema
※26156	41♀	Nephrotic Syndrome		+	edema
26046	73♂	Pulmonary Inf. with Acidophil Bac.		++	+
26057	66♂	Mitralstenoin sufficiency	+	+	
※26029	13♂	Proteinlosing Enteropathy		++	
※26139	40♂	Cholangiolitic Liver Cirrhosis		++	++

※印は脊髄後索にも病変のみられた例。

※※印は脊髄後索にも病変があり、かつ多量のキノホルム剤を服用していた例。

後、吸収不良症浸群と肝炎を併発し、肝性昏睡で死亡した例で、経過中キノホルム剤総計約300g服用しかつ緑舌、緑便、知覚障害を呈しSMON病と診断された例である。剖検上肝にはcholangiolitic liver cirrhosis、脳には全く偶然に典型的なcentral pontine myelinolysisが認められた。脊髓、頸髄では後索に軽度の髄鞘のpallor(写真11a)及び軽度のfiber gliosisもみられた。併しながら、腰髄では側索に著変なく、又後索の髄鞘のpallorについても末梢ほど強いという形ではなく、かつ個々の髄鞘、軸索が正常に保たれている事からSMONは否定された症例である。この例の後根神経節には著明なsatellitosisとneuronal tangle形成(写真11b)が、頸部、胸部、腰部、後根神経節に一樣に認められた。原因としては、この例にcentral pontine myelinolysisを認められた事等により一連の肝脳疾患に附随したものと考えているが、確証はなく対照として記載しておく例である。

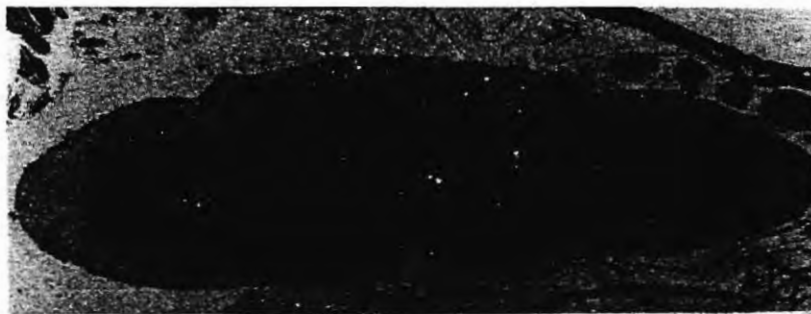
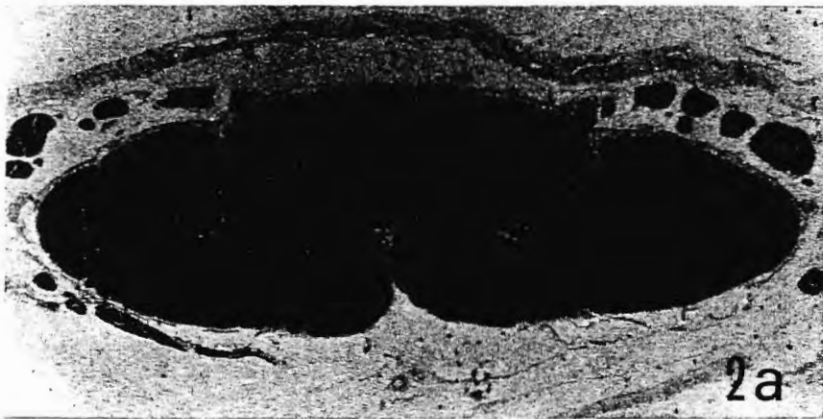
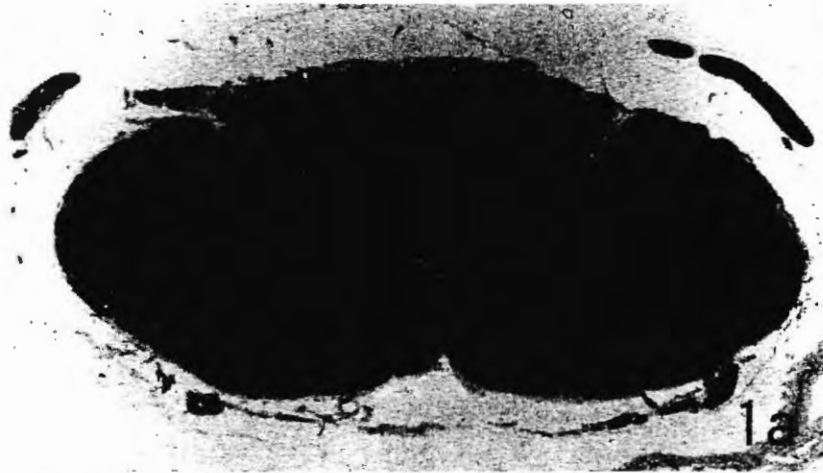
b) 26029 13♂、臨床的には生後2才頃からはじまる下痢腹痛で、蛋白喪失性腸症と診断され、4才頃に慢性腎炎を併発し、かつ末期にはアルキル水銀中毒症を合併して死に致つた例である。剖検上脊髄後索(Go11束に限定)に強い脱髄(写真12a)と同部に一致したfiber gliosis(写真12b)がみられ、かつこの変化は頸髄に行く程著明で、腰髄側索には著変はなかつたが全くSMON様所見を呈していた。この例は再度の臨床的な追跡で6才〜7才にかけてキノホルム剤総計約250gを服用し、その当時軽い知覚症状を呈していた事が判明した例である。従つてこの所見はSMONそのものであらうと考える。併し病態像の発現にはキノホルム剤以外に、基礎疾患としての蛋白喪失性腸症と慢性腎炎とがどのように関与していたかが問題である。この例にも後根神経等に著しいsatellitosis(写真8参照)がみられたが、この変化は比較的新しい変化であり、かつ頸部、胸部、腰部の後根神経節に一樣に認められた。従つてこの変化は後索の病変に対応するものであるよりは、むしろ末期のアルキル水銀中毒症によるものであらうと考えている。

4. 末梢神経病変について

我々は主に坐骨神経(proximal)、大脳神経、及び少数ではあるが腓腹神経を調べた。多くの例で、軽度ではあるが、明らかな病変が認められ、基礎疾患及び、病床末期の影響が末梢神経には少なからず病変を残すものと考えている。又臨床的には全く神経症状のない例(26281, 64♂, uremia due to polycystic kidney)でも写真13の如く変性したmyelin(|)が認められた。同じ尿毒症(26282, 26♂ uremia due to chronic glomerulonephritis)で臨床的にuremic neuropathyと診断された例について脊髄—馬尾—後索神経節—坐骨神経—腓腹神経を系統的に検索したところ、末梢では著明な脱髄とシュワン細胞核の増加(写真14a)、大腿部では脂肪顆粒細胞の出現(写真14b(|))がみられたにも拘らず、後根神経節附近では全く変化が見出されなかつた。即ちこの症例は末梢神経も全長にわたつて検索する必要があるという教訓を与えた例であつて、今後の参考にしたいと考えている。

IV ま と め

1. 1969年10月より東大病理学教室に於ける剖検例273例より脊髓187例を検索し、SMONに認められる病変と対比した。
2. 脊髓後索に病変を示すものが14例あり、そのうち3例は肺癌症例であつた。1例のSLEに認められた病変は典型的なcombined myelopathyを呈していた。
3. 腰髄前角細胞に高度のcentral chromatolysisを示す例は3例であつたが、spheroid bodyは比較的多くの症例で観察された。
4. 後根神経節に病変を示すものは42例あり、程度の著しいものは12例あつた。しかしいずれも後索の病変とは対応していなかつた。
5. 末梢神経には臨床症状の有無にかかわらず軽度の病変は多くの例で認められた。



〔写真1-a〕 26006, 65♂ 肺癌, 第7頸髄, KB染色 ×6。

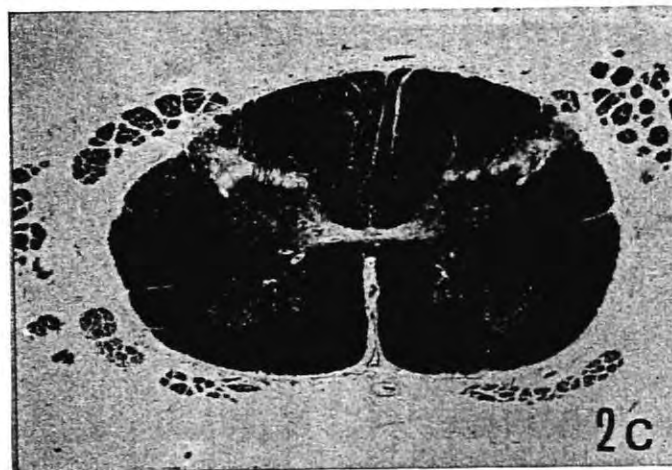
後索ことに Goll 束の pallor が認められる。

〔写真2-a〕 26031, 62♂ 肺癌, 第7頸髄, KB染色 ×6。

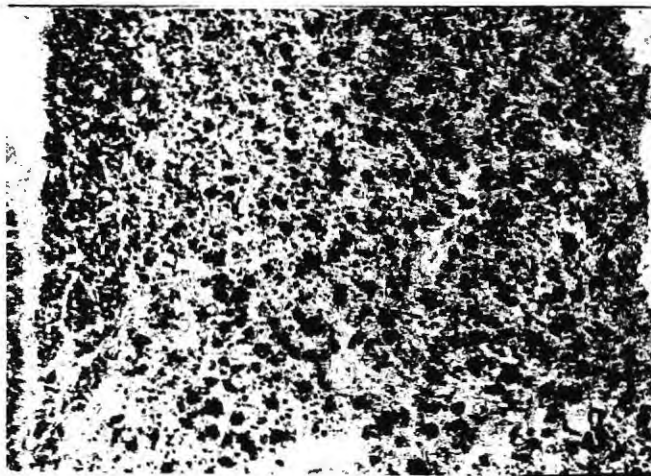
後索ことに Goll 束と 側索及び前索に pallor が認められる。

〔写真2-b〕 26031, 62♂ 肺癌, 第7頸髄, Holzer染色 ×6。

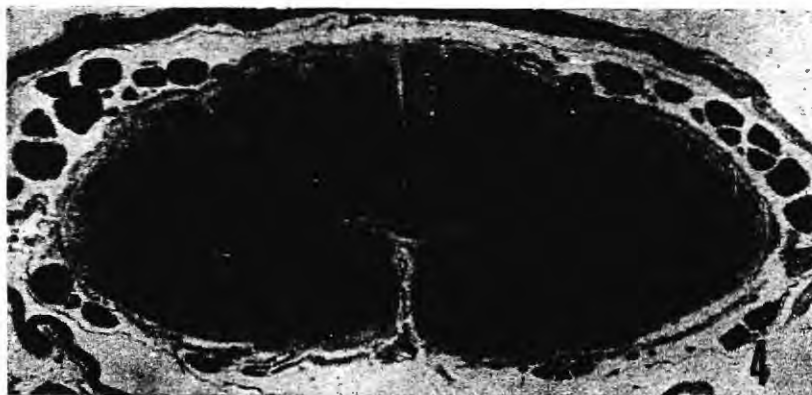
後索の脱髄部に一致して fibrous gliosis が認められる。



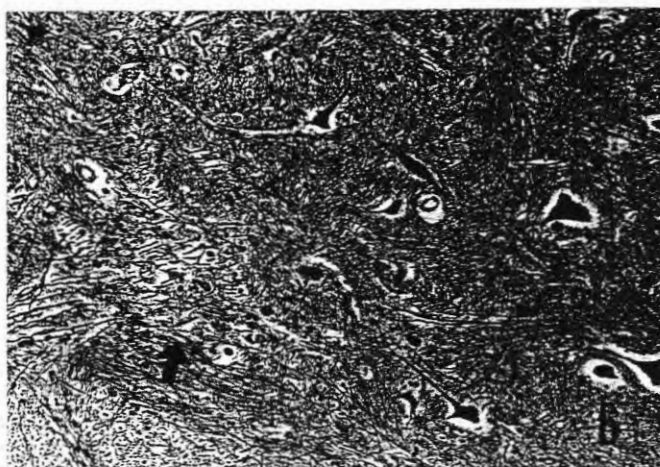
- 〔写真 2－c〕 26031, 62♂ 肺癌, 第 3 腰髄, KB 染色 ×5。
後索の pallor の他に左右の側索にも軽度ながら変性が認められる。
- 〔写真 1－b〕 26006, 65♂ 肺癌, 第 7 頸髄の Goll 束, Bodian 染色 ×100。
軸索は粗に配列しているが崩壊像はみられない。



〔写真3〕 26172, 62♂ S状結腸癌, 第7頸髄のGolgi束, Sudan III 染色 ×100。
Golgi束の脱髄巢に著明な脂肪顆粒細胞の出現が認められる。
左端には正常な Burdach 束がみられる。

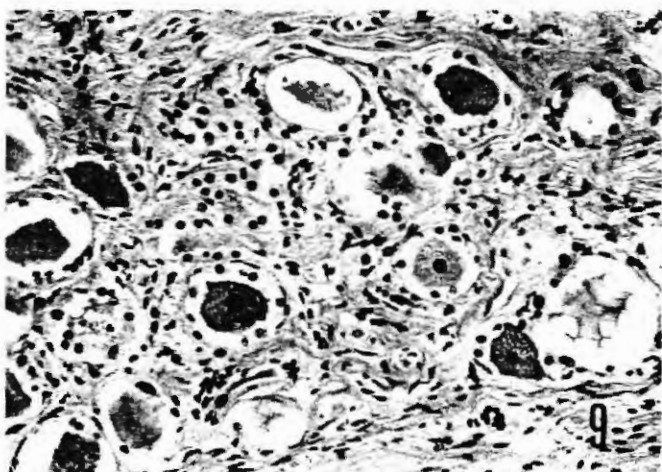
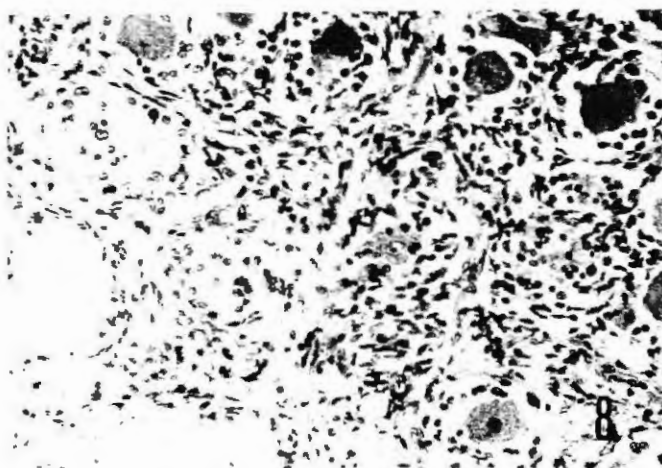
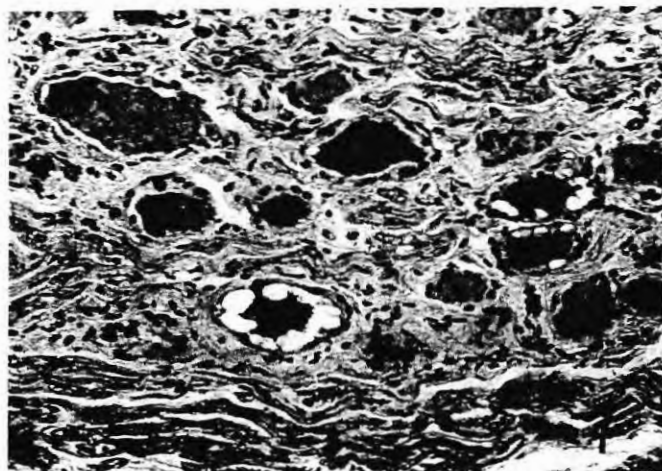


〔写真4〕 25453, 39♀ SLE, 第6頸髄, KB 染色 ×6。
後索 Golgi 束に左右対称性の脱髄がみられ又周辺部にも一様に脱髄が認められる。

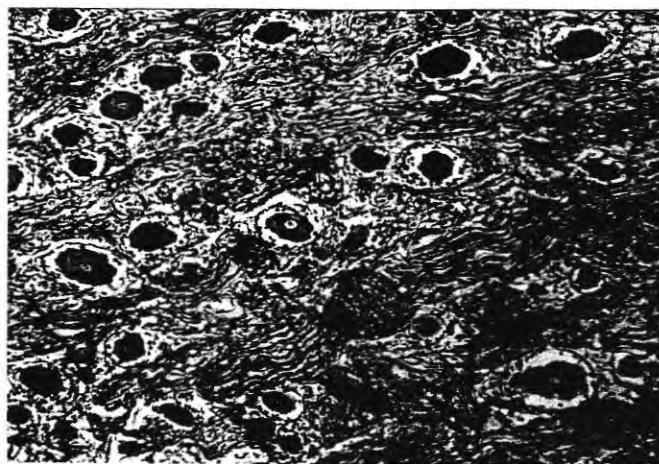


〔写真5〕 26212, 68♀ 喉頭癌, 第3腰髄, Dorsolateral Nucleus, KB 染色 ×100。
神経細胞の著明な central chromatolysis が認められる。

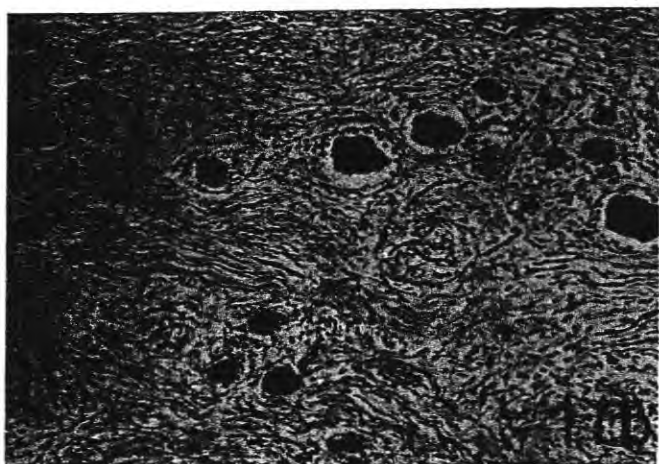
〔写真6〕 26156, 41♀ ネフローゼ症候群, 第2腰髄, 前根神経分出部, Bodian 染色
×100。
spheroid body の集簇が認められる (→)。



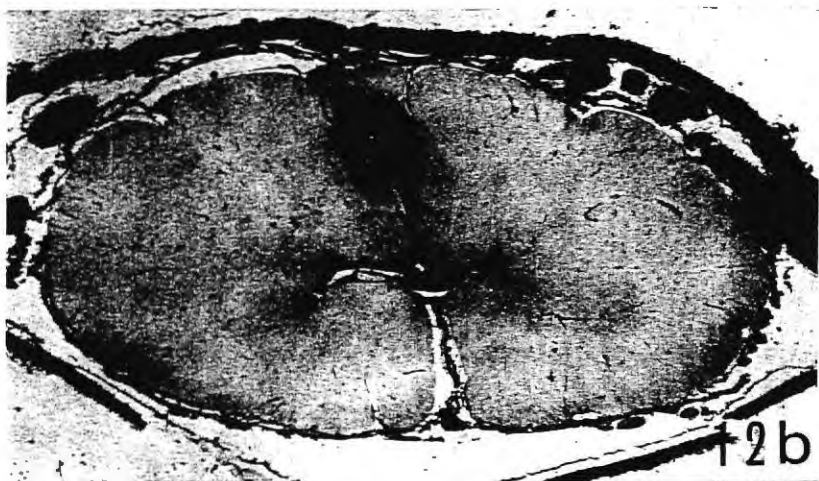
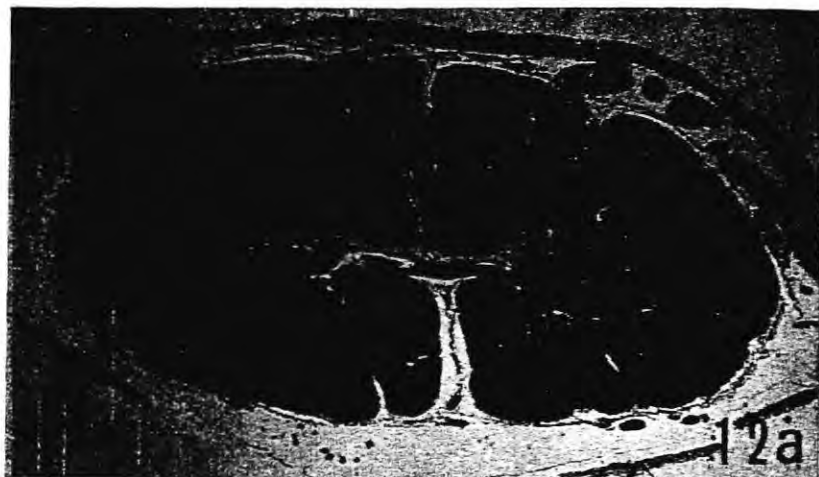
- 〔写真 7〕 26028, 54♂ 肺癌, 腰部後根神経節, KB 染色 $\times 200$ 。
 左上に腫大した神経細胞があり, 又 3 個の神経細胞に空胞変性がみられる。
- 〔写真 8〕 26100, 32♂ 悪性絨毛上皮腫, 腰部後根神経節, HE 染色 $\times 200$ 。
 Capsular cell の増殖 (satellitosis) がみられる。
- 〔写真 9〕 26023, 56♂ 咽頭癌, 腰部後根神経節, HE 染色 $\times 200$ 。
 神経細胞の空胞変性と satellitosis とがみられる。



〔写真10〕 26166, 58♂ 肺癌, 腰部後根神経節, Bodian 染色 ×100。
 消失した神経細胞の跡を腫大した axon が渦巻き状にとりまいている縁 (neuronal tangle) がみられる。

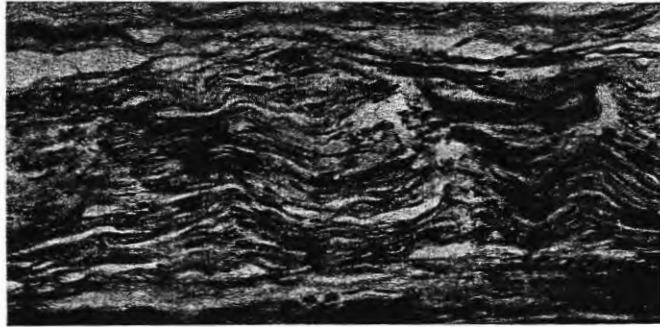
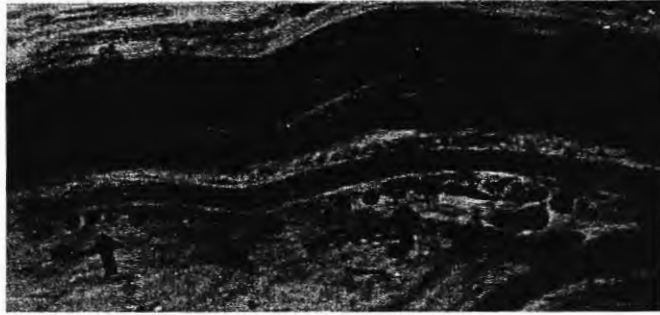


〔写真11-a〕 26139, 40♂ 細胆管炎性肝硬変症, 第7頸髄, KB 染色 ×5。
 後索ことに Goll 束にわずかな pallor がみられるのみである。
 〔写真11-b〕 26139, 40♂ 細胆管炎性肝硬変症, 腰部後根神経節, Bodion 染色 ×100。
 神経細胞の消失と多数の neuronal tangle の形成がみられる。



〔写真12-a〕 26029, 13♂ 蛋白喪失性腸症, 第6頸髄, KB 染色 ×6。
Goll 束に著明な脱髄がみられる。

〔写真12-b〕 26029, 13♂ 蛋白喪失性腸症, 第6頸髄, Holzer 染色 ×6。
Goll 束の脱髄部に一致して fibrous gliosis がみられる。



〔写真13〕 26281, 64♂ 尿毒症, 腓腹神経, Wölke 染色 ×200。
変性した神経線維 (→) がみられる。

〔写真14— a〕 26282, 26♂ 尿毒症, 腓腹神経, KB 染色 ×100。
髄鞘の変性とシュワン細胞の増加がみられる。

〔写真14— b〕 26282, 26♂ 尿毒症, 坐骨神経, Sudan Ⅲ 染色 ×200。
髄鞘の変性と脂肪顆粒細胞 (↑) の出現がみられる。

S MON の腓腹神経の電子顕微鏡的研究

松 山 春 郎 脳性麻痺研究所

平 井 脩 司 慶大医学部内科教室

臨床的に S MON と診断された 4 症例の腓腹神経生検材料につき、電子顕微鏡的研究を行ったので、報告する。

I 臨床症状

症例 1, 62 才, 主婦, 既往症には 25 才の時, リウマチ熱, 49 才の時, 子宮筋腫の手術以外, 特記すべきものはない。家族歴にも特記すべきものはない。

現病歴: 昭和 45 年 8 月 17 日より下痢・腹痛・嘔吐を生じ, 某病院に直ちに入院, 急性腸炎の診断にて, クロラムフェニコールならびにエマホルム[®]の投与を受け, 下痢その他の諸症状はまもなく消褪したが, 8 月 25 日より両下肢のしびれ感を生じ, 上行性に 2~3 日のうちに下腹部まで達し, 9 月 1 日より下肢の脱力を生じ, 歩行困難となった。某病院の紹介にて昭和 45 年 9 月 5 日, 済生会宇都宮病院に入院した。これまでに視力障害, 発熱, 尿失禁などはなかった。

入院時現症: 体格やや小, 栄養中等, 脈搏 80, 整, 血圧 140/100, 貧血, 黄疸なく, 緑色の舌苔(-), 胸部異常所見なし, 腹部は下腹部に手術痕あるほか, 特に異常なく, 下肢浮腫なし, 神経学的所見: 精神機能正常, 言語障害なし, 眼底所見で, 両側に硬性白斑を認めた以外には異常なく, そのほか脳神経に異常なし, 筋力は両下肢全般に中等度の低下あり, 反射では両側腹壁反射消失, 両膝蓋腱反射亢進, 両アキレス腱反射減弱, 両側の Babinski 反射陽性, 右側 Chaddock 陽性, (数日後にはアキレス腱反射も亢進), 知覚検査では, 両側 L₁ 以下の dysesthesia (しびれ感, 特に足底部に高度) ならびに触覚低下, 痛覚過敏を認めた。また, 両下肢の振動覚・位置覚の高度の低下が認められた。諸検査施行後, ブレドニン, ビタノイリン投与により, 間もなく下肢の筋力に改善が見られたが, その他の症状には著変が見られず, 神経症状発現 1 カ月後, 腓腹神経生検を行った。髄液その他の諸検査で, 特に異常は認められなかった。

エマホルムは, 昭和 45 年 8 月 17 日より, 8 月 30 日まで服用している。

昭和 45 年 9 月 25 日, 腓腹神経生検施行

症例 2, 66 才 主婦。既往症には, 40 才の時, 胃下垂。63 才の時, 変形性脊椎症・腎結石

といわれた以外、特記すべきものはない。家族歴にも特記すべきものはない。

現病歴：昭和44年11月頃より左下腹部痛、下痢（粘液を混じ、1日3～4回）を生じ、翌12月、某医受診、胃腸レントゲン検査を受けたが異常なしといわれた。但し、貧血（赤血球227万、ヘモグロビン80%（ザリー値）、白血球7400）を指摘された。昭和45年1月7日、済生会宇都宮病院外科受診、直腸鏡検査、注腸透視などの検査を受けたが異常所見はなかった。昭和45年1月16日より手足のしびれ感、歩行障害出現したため、1月21日外科に入院、当時頑固な便秘あり、浣腸をくり返した。1月22日より視力障害出現、1月28日内科へ転科した。手足のしびれ感は上行性に範囲が拡大し、漸次悪化の傾向がみられた。

昭和45年3月6日（神経生検施行時）の主な所見：体格中等、ヤセ型、眼瞼結膜炎や貧血性、黄疸(-)、胸部異常なし、腹部や膨隆し鼓腸(+)、下肢浮腫なし、神経学的所見：精神機能に異常なし。言語正常、脳神経では眼底所見で乳頭耳側半分が正常よりやや蒼白である以外、異常を認めず、両下肢高度の筋力低下あるも筋萎縮・線維束性攣縮なし、反射は両上肢の腱反射亢進あるも、両下肢では膝蓋腱反射・アキレス腱反射共に消失、両側のHoffmann, Tromner, Babinski, Chaddockすべて(+)であった。四肢のしびれ感（上肢では前腕下 $\frac{1}{3}$ 以下、下肢は全般に高度）の訴えあり、T₅以下に触・痛覚の低下あり、両下肢の位置覚・振動覚は高度の低下を認めた。尚、胸部に第5肋骨を中心に上下約10糎に帯状の圧迫感の訴えあり。

検査成績：尿の一般検査では異常なく、入院後経過を追って2回髄液検査を施行しているが、細胞数、蛋白量いづれも正常値にて、その他にも異常は認められなかった。末梢血検査にて貧血を認めたほかは、血清電解質・肝機能検査、血清蛋白分画などすべて正常値であった。ブロー糖負荷試験でも糖代謝異常は認められなかった。

キノホルム製剤服用の有無については不明である。

昭和45年3月6日（神経症状発現後約2カ月、症状は未だ悪化・進展の時期）に腓腹神経生検を行った。

症例3，45才 男，会社員。既往症・家族歴には特記すべきものはない。

現病歴：昭和41年8月より下痢を生じ、会社の医務室で止痢剤の投与により一時軽快したが約2カ月間、反復して下痢を認めていた。同年10月中旬より両足趾のしびれ感を生じ、次第に上行するとともに、歩行障害を来した。また、同じ頃より両眼の視力障害に気付き、諸症状は漸次悪化したため、昭和41年12月27日慶応病院内科に入院した。入院時現症：体格・栄養中等、脈博70、整、血圧124/90、貧血・黄疸(-)、肝臓右乳線上1横指半触知、辺縁鋭、硬度正常、脾臓は触知せず、その他一般所見には異常なし、神経学的所見：精神機能正常、脳神経では視神経を除き正常、視力低下高度（Vd=0.02(n.o), VS=0.02(n.o)）眼底所見にて両側乳頭やや充血性・境界やや不鮮明、動脈硬化性変化1度、視野検査にて両側中心性暗点(+)、球後視神経炎を認めた。両下肢全般に中等度の筋力低下を認めるも、筋萎縮・線維束性攣縮はない。反射では両膝蓋腱反射の亢進あるも、病的反

射は認めず、知覚検査ではL5, S1領域に痛覚過敏あるも、触覚・温度覚はほぼ正常、振動覚・位置覚は両膝関節以下にて低下を認めた。

検査成績：尿に異常所見なく、末梢血・血清電解質・蛋白分画・肝機能検査いずれも正常、髄液検査にも異常を認めず、血液ワッセルマン反応陰性、ウイルス血清反応（インフルエンザA・B、アデノウイルス、ムンプス、日本脳炎、ポリオI・II・III）を行ったが、すべて8x以下であった。

入院後、プレドニン投与により、歩行の著明な改善をみると同時にしびれ感も足底部のみに限局した。ただし、視力障害は殆んど改善がみられず、昭和42年4月14日退院した。

退院後、済生会宇都宮病院外来で治療を続け、ピタノイリン、A.T.P プレドニンの服用により、僅かに視力は改善をみた（昭和43年7月視力右0.1、左0.1）が、その後、症状はほぼ不変で昭和45年1月よりプレドニンは中止し、経過観察中である。

昭和45年4月神経生検を施行した当時の自覚症状は、視力障害（眼前約1米以内で指数が判る程度）と足底部のしびれ感、他覚的には両側腹壁反射消失、両膝蓋腱反射軽度亢進、両下肢位置覚、振動覚軽度低下のみで、筋力もほぼ正常、病的反射(-)、かかと膝試験もほぼ正常であった。

神経症状発現前、キノホルム製剤の服用の有無に関して、再三調査せるも、本症例では投与されていないとのことであった。

昭和45年4月17日（神経症状発現、3年6ヵ月後）腓腹生検生検施行。

症例4, 62才、主婦。既往症では、40才頃より慢性胃腸炎といわれている他に特記すべきものはない。家族歴にも神経疾患・糖尿病なし。

現病歴：40才頃より時々腹痛あり、四季を通じて気候の変り目によく下痢をした。昭和38年、水様性下痢（1日5～6回）を生じ某医受診、腸レントゲン検査の結果、潰瘍性大腸炎といわれ、加療後間もなく軽快した。しかし、その後も時々腹痛・下痢があった。昭和42年2月、両下肢のdysesthesia（足底部のじりじりした感じ）を生じ、間もなく起立不能となった。約40日後に歩行可能となったが、以来両下肢のdysesthesiaは続いている。昭和45年9月1日、済生会宇都宮病院に来院。当時、両膝関節以下、特に足関節以下に著しいdysesthesia（足底部にボール紙がはりついた感じ）及び、軽度の歩行障害（10米位歩行すると疲れて少し休むと歩ける）を訴えた。視力障害の訴えはないが、昭和42年2月両下肢の異常感覚を生じ、間もなく歩行不能となった頃に軽度の視力障害を自覚し、歩行可能となった頃より自覚的にはよくなったとのことである。

初診時現症：体格中等、ヤセ型、脈博70、整、血圧190/110、眼瞼結膜や貧血性、黄疸(-)、胸腹部異常なく、下肢浮腫なし。神経学的所見：精神機能異常なし、眼底所見で動脈硬化性変化2度、高血圧性変性2度、KWIIaの他、脳神経に異常なし、膝蓋腱反射両側亢進、アキレス腱反射両側減弱、Babinski反射両側(+)、両下肢大腿下部以下に触覚低下を認め、また振動覚・位置覚の低下を認めた。筋力は両下肢に軽度の筋力低下があり、歩行は遅く、やゝ足底をひきずる、Romberg徴候(+)（少しふらつく程度）、上肢は反射・筋力・知覚など、すべて異常は認められなかった。

検査成績：尿は蛋白・糖(-)，沈渣にも異常所見なし。末梢血では，赤血球380万，ヘモグロビン12.0g/dl，Ht37%，白血球4,300，血小板86,000，網状赤血球6%，髄液検査は施行していない。

キノホルム製剤服用の有無につき，かかりつけの医師に再三問合せた結果では，昭和44年9月と同年12月に20日間，昭和45年2月～3月，同年7月～8月にキノホルムを投与されているが，神経症状発現以前にはワカ末（キノホルム含まず），タンナルビン，ピオフィエルミンの投与を行っており，神経症状発現後にメキサホルムを投与している。但し，メキサホルム投与後に神経症状の悪化は認めていない。

昭和45年9月25日（神経症状発現より3年7カ月後，症状がほぼ固定した時期）に腓腹神経生検を行った。

II 研究方法

腓腹神経の束性生検材料は，症例2では採取後直に細切し，1%オスミウム酸固定，1，3，4では2%グルタルアルデヒド固定後細切し，1%オスミウム酸固定（共に磷酸緩衝液PH7.4）脱水，エボン包埋，Porter-Blum MT-1ミクロトームで1μ切片をつくり，para-phenylenediamine染色し，鏡検，LKBミクロトーム超薄切片は，酢酸ウランと鉛の重染色を行ない，日立HS-7s電子顕微鏡にて観察撮影した。

III 研究結果

光学顕微鏡的に，症例1をのぞいて，有髄線維の減少が多少とも認められ，特に第3例のパラフィン切片では，著明な有髄線維の減少と，細線維様構造をもつシュワン細胞や，膠原線維の増生，軸索の変形を認めた。ミエリン球は極く少数で，食細胞は認められない。

電子顕微鏡的には，症例1では，有髄線維のあるもののうち，主として大径線維の軸索にneurofilamentの増加をみた。甚だしいものでは，neurotubuleはみられず，不規則に波打つフィラメントの集合のみよりなっている。然しこの場合髄鞘には変化はみられない。

症例2でも，軸索内のフィラメントの増量が目立ち，一部崩壊像もみられる。

Ranvierの紋輪部に，管状，小胞状構造や，より大きい空隙などを認める。そのわりに髄鞘は余りおかされていない。

症例3，軸索は変形，縮小し，多数の空胞を認め，髄鞘との間に大きい空隙をみるものもある。

症例4でも，多くの有髄線維の髄鞘に著変はないが，軸索にneurofilamentの著明な増加がみられ，あるものでは米粒体や，dense bodies, vesiclesが中心部に集って認められる。Ranvierの紋輪部およびその近傍の断面で，Schwann細胞体内に大小の空隙をみ，その内にはvesiclesやフィラメントが散在してみられ，軸索や髄鞘の一部に崩壊のみられるところもある。

IV 考 按

SMONの神経系の病理は、ニューロンの変性であり、その際特に大きいニューロンがおかされ易く、病変はその末梢部より perikarya に向かって進行する。(1, 2) このような型のニューロンの変性は dying-back neuropathy⁽³⁾として薬剤中毒やビタミン欠乏症の際に知られている。SMONに於けるこの特徴は、脊髄の上下2個所の断面を比較することにより、よく理解され得る。Perikaryaは通例末梢部の病変におくれて、単純萎縮の形をとり最後にはニューロン全体が消失することは、遺伝性失調症でよく知られているが⁽⁴⁾、SMONでは脊髄後根神経節の神経細胞や、網膜の神経節細胞層の神経細胞にこの型の病変をみることがある。一方SMONでは、ペラグラ同様腰髄前角などに中心染色質溶解の像を認めることも稀ではない。電子顕微鏡的には、dying back neuropathyは NiH^5 tri-orthocresyl phosphate⁶, acrylamide⁷などにより、それぞれ異った特徴的な像が記載されている。

SMONの末梢神経の病変については、主として坐骨神経や腕頭神経のような神経主幹についての変性像について論じられているのみで、剖検時に標本採取が難しい為、四肢末梢に於ける知覚および運動ニューロンの末端の変化についてはしらべられていない。

腓腹神経の生検は近時行われるようになり塚越⁸らは、軸索の変化が著しく、腫脹、断裂細小化、珠数化などが認められるとし、髄鞘にも変化の認められることもあるが、軸索に比し目立たない傾向にあることを指摘している。

電子顕微鏡的研究も少数あり、Miyakawa⁹は、髄鞘の蜂巣化や、わかれた髄鞘層間における糖原様顆粒の出現、軸索の縮小や、無髄神経の病変について記載し、大田¹⁰はonion bulb形成を、2ヶ月から9年の経過の3例に認めている。

我々の4例については、artefactによる髄鞘や軸索の変形、膨化がところにより強く、無髄神経を含めて、加齢的变化との判別も難しく、細かい病変についての解析は不可能であったが、有髄線維の軸索内にneurofilamentが増量することが、共通の変化であった。特に発症後一ヶ月の症例では、それが認められた唯一の変化であった。然し症状の固定した症例でもこの変化がみられ、その際中心部に糸粒体や、visiclesが集ってみられることは、病変の回復過程を示してはいないだろうかとも考えられるが、一方この変化が、axoplasmの濃縮や、一部の崩壊像と共存したり、これとの移行を示したりすることから、一連の変性過程とみる方が妥当のように思われる。然しこの変化はSMON以外のneuropathyと診断された症例にもみられていて、これは当然特異な変化とは考えられないものである。

Prineas⁷は猫のacrylamide中毒実験に於いて、最初期の変化として、ニューロンの最末端にneurofilamentの増加をみている。光顕的に変化のみられない段階に於いて、末梢では筋内軸索末端に、中枢では仙髄Iの前角や、ゴル核内のbouton terminauxや小線維内に、neurofilamentの増加をみacrylamide中毒に際してみられるdying back processのメカニズムに、末

梢への axonal flow の速度の低下が関係していることを想定している。

V 結 論

SMON の発症後 1 ヶ月から 3 年 6 月に至る 4 症例の腓 腹神経生検材料を電子顕微鏡的に研索した。基本的病変は軸索内の neurofilament の増量で病変が進行すれば軸索は崩壊に傾き，髄鞘もおかされるが，これが Ranvier の紋輪部において強調されるような所見もみられた。

文 献

- 1) 松山春郎 日本臨床 23 1956 1965
- 2) 松山春郎ほか 最新医学 24 2469 1969
- 3) Cavanagh, J. B. Int. Rev. exp. Path, 3, 219, 1964
- 4) Greenfield, G. J. Greenfield's Neuropathology, Arnold, p. 20 1958
- 5) Schröder J. M. Acta neuropath 16 301 1970
- 6) Prineas, J. J. Neuropath Exper Neurol 28 571 1969
- 7) Prineas, J. J. Neuropath Exper Neurol 28 598 1969
- 8) 塚越 広ほか スモン調査研究協議会班会議研究報告 26 頁 1970
- 9) Miyakawa T. Acta Neuropath 16 17 1970
- 10) 大田典也 臨床神経 10 487 1970



写真 1) 症例 1, 大径線維の neurofilament の増加 ×7500

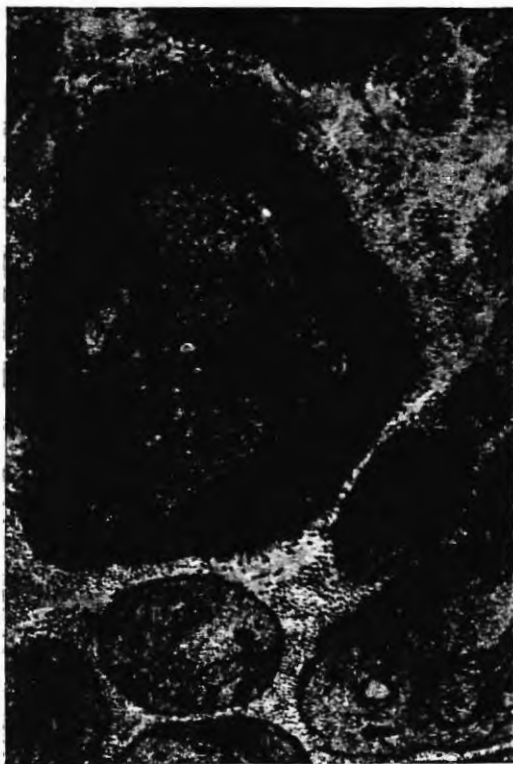


写真 2) 軸索の変形

a 一部崩壊, 症例 2, $\times 6000$

b 軸索の縮小と電子密度の低い無構造物質を少数含む空隙の形成, 症例 3, $\times 16800$

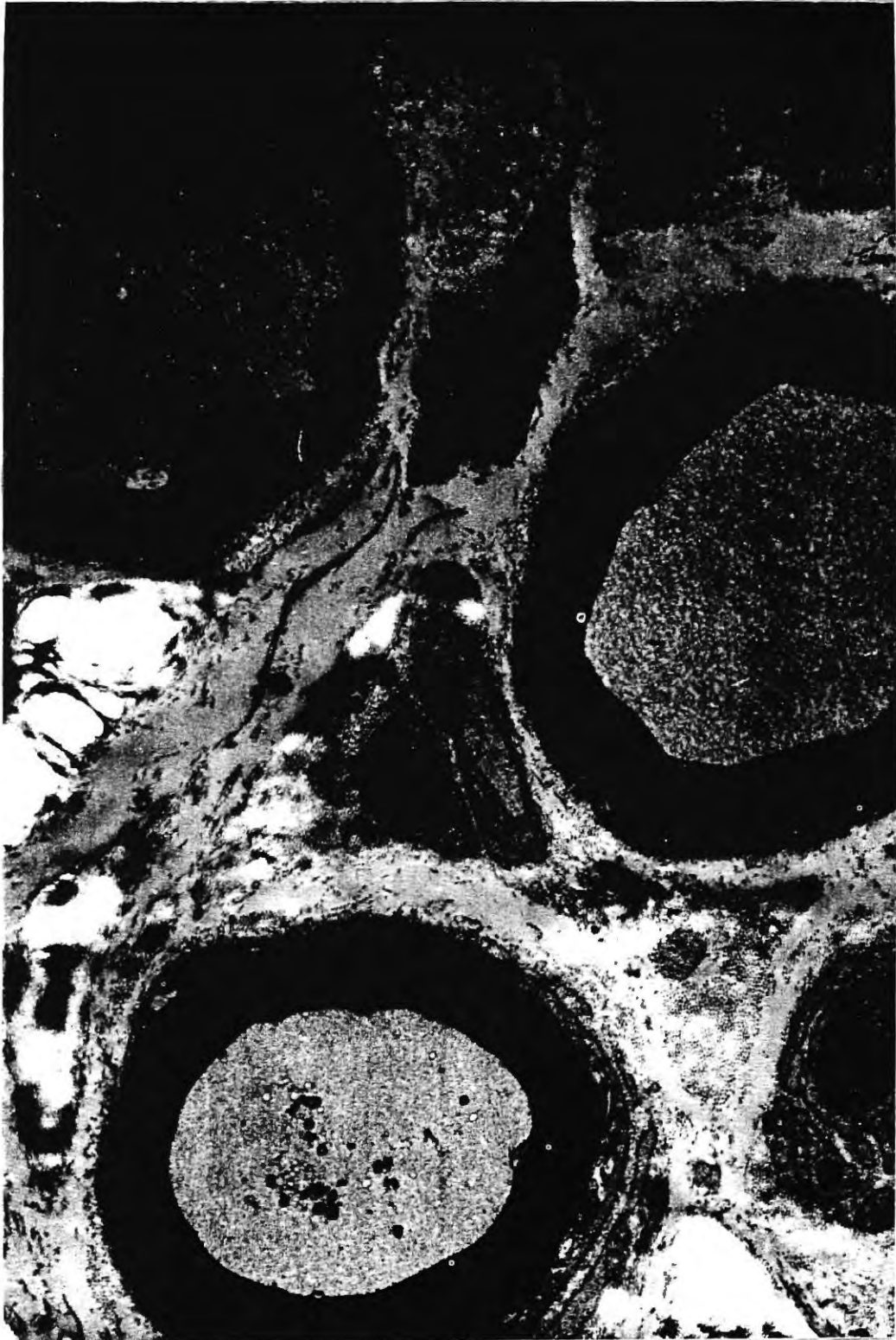


写真 3) Neurofilament の増加。糸粒体, vesiclesなどが中心部に集っている, 症例 4,
×6900

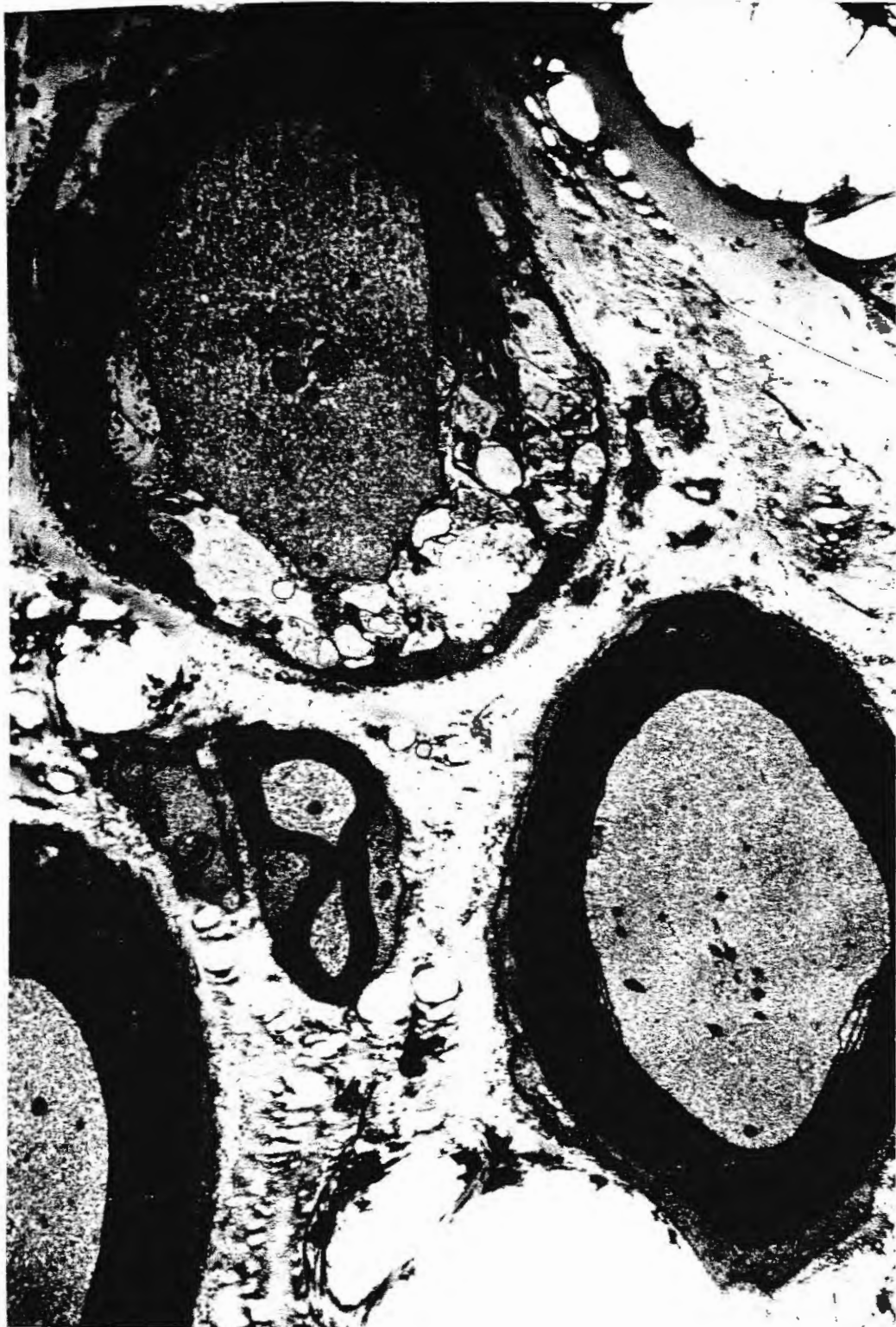


写真 4) Ranvier 紋輪部における変性。軸索のフィラメント構造の濃縮化。径約 $0,5\mu$ の inclusion が見られる。髄鞘と軸索, シュワン細胞間の解離, 下方の大径線維の軸索にも, neurofilament の増加濃縮がみられる。症例 4, $\times 7500$



写真 5) Paranodal 部の軸索，髄鞘の一部の崩壊像。下の線維は軸索の neurofilament の増加，症例 4，×7500

SMON 患者の脱髄抗体の検索

米沢 猛 京都府立医大 病理

過去10年来SMONの名で呼ばれている奇病はその原因が明らかにされないまま、大きな社会問題となっている。その原因の探求に各方面の努力がなされつつある中で種々の意見が報告されているが、その主なものをあげれば感染説、中毒説、新陳代謝障害説、アレルギー説などであろう。

日頃神経組織でのアレルギー性変化につき研究を続けるものの一として、SMONにおける神経系統の病変が、神経アレルギーとして把握され得るものか否かはたえず注目して来たものである。しかしアレルギーに関与する抗神経抗体の一つである脱髄抗体の出現しない事や、病理組織所見でアレルギーとして理解出来ない点の多い事など、神経アレルギーと矛盾する点がある。神経アレルギーとしての特徴を有していない事、アレルギー病変に関与する抗神経抗体の一つの特異な脱髄抗体の存在しない事など、そのような点よりアレルギー説の立場からSMONの病理発生を考える事は適当でないと思われる。この報告では病理組織像の上から、また神経アレルギーに関与する抗体の検索によって得た結果を報告する。

I 検索方法

SMONのアレルギー説の中心をなすものは、ウイルス感染により宿主細胞の構成物質に何らかの修飾がおこり、神経髄鞘と共通した抗原性を獲得し、これによる生体が感作され、その抗体が髄鞘の共通した抗原部位に作用するという考えである。ここで問題となる事は髄鞘に対し抗体が作用して生ずる変化は脱髄であり、その所見は本質的に実験的アレルギー性脳脊髄炎の脱髄と同一であり、従って抗体検索には脱髄抗体の検索が最も好ましいわけである。この脱髄抗体の検出は現在in vitroの神経髄鞘に感作リンパ球あるいは患者血清を投与して生ずる特異的な脱髄像につき、投与血清の濃度、病変出現に要する時間、侵襲される髄鞘の占める割合などにより、その抗体の活性化の程度を判定する方法がとられている。その方法の詳細については別報にゆずるが、ラット、マウスの新生仔小脳、および胎令15～18日の胎児後根神経節を培養し、髄鞘形成後1～2週経過した培養に患者血清を投与し、以後の髄鞘に生ずる変化を追求する。更に血清を56℃30分加熱して補体を破壊した血清これに新鮮な補体を加えたものなどについても同様の検索を行い、補体依存性を検討した。この際中枢神経に対する脱髄抗体は小脳培養を用い、患者血清を培養液で25%の濃度に希釈したものを標準

として用い，SMON患者の場合には特に50%濃度のものによっても検索した。末梢神経に対する抗体は後根神経節培養を使用し，血清濃度は50%のものでしらべた。何れも48時間の間経過を観察した。

II 実験結果

SMON患者35例について行った結果を，近似疾患でのそれとともに第1表に示した。

表1

	検索数	+++	++	+	±	-
対 照 (健康人)	25	0	1	0	4	20
S M O N	35	0	2	4	8	21
Devic 病	3	0	2	0	1	0
筋萎縮性側索硬化症	5	0	2	1	2	0
ギランバレー 急性	12	0	8	2	0	2
症 候 群 慢性	10	0	0	1	0	9

表示の如くSMON患者での脱髄抗体は健康人についての結果と有意の差は認められない。一方SMON剖検例の病理組織学的所見の特徴と見做される脊髄後根神経節，脊髄後索，脊髄側索，錐体路，および視束における変化は，何れも神経線維の変化はこれにもとづく二次的变化であり，髄鞘の変化に比し軸索の変化が遙かに高度で，脱髄性病変とは考えられない。このように病理組織像からも，脱髄抗体の存在しない事からも，SMONでの抗神経アレルギーという考えは適当でないように思われる。

III 考 按

抗神経抗体に関する知識は，実験的アレルギー性脳脊髄炎の研究に於て多い。この研究はRivier等が猿に脳ホモジネートを繰り返し注射して，アレルギー性脳脊髄炎を実験的に作った事に端を発している。その後Freund等によりアジュバントが考案され，この実験的疾患の発症が容易となった。その組織学的所見は小静脈周囲の淋巴球浸潤と脱髄変化とを主な特徴としている。このアレルギー性変化に関し，抗原となる物質は中枢神経系の髄鞘にある事も明らかとなり，さらにKies, Einstein その他の研究者によって髄鞘の塩基性蛋白(B.P.)が抗原性を有する事も，またこのB.P.はペプチドまで分解しても抗原性を有し，そのアミノ酸配列も明らかにされつつある。しかしそれらの抗原物質の分子量が少くなるにつれ，生ずる抗体も少しずつ異った性質を示してくる。例えば髄鞘を抗原とした場合の抗体の性質はいわゆる抗神経抗体とよばれる補体依存性の抗体であるが，

その生物学的特徴として脱髄性抗体，シナプスをブロックする抗体，刺激伝導を抑制する抗体，髄鞘形成を抑制する抗体などが証明されている。そのうち脱髄性抗体には血清抗体と淋巴球抗体とがあり，前者はIgG, IgM, 後者はIgAの分画に在る。また脱髄像の上から血清抗体には髄鞘を融解するものmyelinolytic, 髄鞘関連細胞および髄鞘に中毒性に作用するものmyelinotoxic, および貪食細胞を賦活化して髄鞘を貪食するもの(cytophilic)などに分けられる。しかし血清抗体による脱髄はin vitro の髄鞘に作用して変性に陥れるが，in vivo の髄鞘には同様の变化を起さない。in vivo で脱髄変化を生ぜしめるものは現在淋巴球抗体によるとされている。しかし血清抗体による脱髄現象がin vitro の神経組織にのみ見られるにせよ，この抗体は脱髄疾患や脱髄病変を伴う疾患で検出されるという事は注目すべきことであろう。

SMON患者での検索例35例のうち，陽性例と見做されるものは2例にすぎず，83%の患者で陰性であり，その上昇が臨床上問題とするに足らないものを加えると症例の94%に達する。

IV む す び

SMON患者35例につき血清中の脱髄抗体の検索を行い，この抗体は健康人との間に有意な差を認めなかった。SMON剖検例の病理所見についても脱髄病変は少く神経細胞の変化にもとづく二次変性を主徴としており，SMONの病理発生につき神経アレルギーとして理解する事は出来ないと思われる。

主 要 参 考 文 献

1. Bornstein, M. B. & Appels, S. H.
J. Neuropath. Exper. Neur. 20, 141, '61.
2. Bornstein, M. B. & Crain, S. M.
Science 148, 1242, '65
3. Kies, M. W.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 122, 161, '65
4. Rivers, T. M. & Schwentker, F. F.
J. Exper. Med. 58, 39, '33
5. 新宮正久 最新医学 24, 240, '69
6. 米沢 猛 日本臨床 28, 2213, '70
7. Yonezawa, et al
J. Neuropath. Exper. Neur. 27, 453, '68

SMON の神経病変の類似性と特異性について，特にメチル水銀中毒のそれについて

武内忠男（班員）

衛藤光明 桜間信義

（熊本大学医学部病理学教室）

SMON においては，中枢，脊髓から末梢神経にかけて，1) 脊髓後索とくに Goll 索を中心とする変性性病変が両側性に系統的に存在し，脊髓上位へ及ぶにつれて著明となること，2) 脊髓側索錐体路を中心として両側性の系統的変性病変があり，その変化は胸髄以下，下位に及ぶにつれてより顕著となること，3) 末梢神経や根神経に軸索変性および髄鞘変性があること，4) 脊髓根部神経節に神経細胞の脱落やその部の satellite 細胞の増加があり，また神経線維にも変性性病変があること，5) 視神経の病変，6) アンモン角神経細胞の退行性変化などが主要病変として存在し，他の神経組織には二次的変化の外に特異的病変を見出しえないと云うことが，特徴としてあげられる。勿論詳細にはいろいろの病変が付随するであろうが，上述の変性性病変が SMON の神経病変の特異性を代表しているとみられる。

他方，脊髓および末梢神経に SMON のそれに類似する病変が他疾患でも認められることがあることは，既に椿¹⁾，白木²⁾や太田³⁾らにより指摘されている。

われわれは⁴⁻⁶⁾，かねてからメチル水銀中毒症の実験病理や水俣病の検討を重ねてきたが，動物では脊髓および末梢神経に変性々病変を惹起せしめることがわかっている。人間の場合には，その障害の存在はわかっていたが，系統的障害はなお充分には証明されていなかった。最近，水俣病の長期経過例を検討しうることになって，その末梢神経ことに知覚神経の障害から，脊髓の後索に及ぶ系統の変性性病変の出現したものを観察して，その変化が SMON のそれ（写真 1 参照）に光顕的に類似しているので，検討してみ，その類似性と特異性を明らかにする必要を認めた。

〔 症 例 1 〕

65 才・男子・漁業（死亡時には水俣病未認定で，多発性神経症の診断が下されていた）。昭和 34 年春に足部のしびれ感があり，口囲，手足のしびれ，手指振戦，言語障害などが出たが，比較的軽く，老人でもあり，水俣病の症状と認められずに経過し，昭和 40 年 5 月より同 43 年 7 月まで肺結核で入院，昭和 44 年になって，足部のしびれ感を主訴として水俣病審査会の診察を受けた。

当時，膝部以下および手に触覚と痛覚の鈍麻があり，動作が緩慢で右手振戦，腱反射亢進，筋強剛，書字障害，外側視野軽度狭窄，内耳性難聴などがあり，精神的に表情鈍であったが，水俣病の積極的

診断がなされなかった。腓腹神経生検で水俣病の診断をつけるべきをわれわれは主張したが、審定委員会では臨床的に診断不可能で、寧ろ年齢による脳動脈硬化からの症状と多発性神経症として取あつかうべきであるとされた。昭和45年1月26日に胃潰瘍からの出血で失血死となり、発病後10年の経過で剖検された。

剖検診断 (No5583) 1, 陳旧性円形胃潰瘍とそれよりの大出血 (死因)。2水俣病: 脳萎縮 (1.050 g), 大脳皮質 (特に島距野, 側頭葉など) における神経細胞の間引き脱落, 小脳の深部顆粒細胞の軽度脱落, 脊髓の後索変性と錐体路の変性ないし二次変性, 末梢神経線維並びに再生 (生検所見)。3肺結核症と肋膜癒着, 4動脈硬化症および細動脈硬化症 (腎・脾・心・脳など)。5老人性萎縮腎と老人性心線維症。水銀量: 小脳206ppm, 大脳0.94ppm (湿重量)。

I 症例 2

63才・男子・無職 (死亡時水俣病未認定)。昭和36年11月頃発病, 当時体が冷える, 手足がしびれるなどを主訴とした。歩行障害があらわれ, 同12月に言語不明瞭, 手指振戦, 流涎がみられ, 精神活動が鈍くなった。高血圧があり, 血清Wa反応が陽性的のためsyphilisの疑いで入院 (精神科病院), 昭和38年不眠, 性格異常をきたし, 同39年に飲酒嗜癖, 被害妄想, 嫉妬妄想などがでて, 多幸的となり, 誇大妄想もみられて, 進行麻痺を疑ったが, 髄液の梅毒反応が毎常陰性であり, 臨床症状にも疑問があって, 一応老人性動脈硬化性精神病ないし器質性広範性脳症と診断していた。昭和45年7月13日に心筋梗塞で死亡。水俣病の発生条件下の家族の一員で家族の希望で剖検した。

剖検診断 (No5663) 1心筋梗塞と心肥大, 2一般動脈硬化症 (大動脈, 中・小動脈・細動脈), 3水俣病, 脳萎縮1.200g, 大脳皮質神経細胞の間引き脱落と萎縮 (視中枢にも存在), 小脳皮質の顆粒細胞のPurkinje細胞層直下からの脱落とその部の尖頭瘢痕形成 (apical scar formation) 脊髓の後索変性と錐体路変性, 末梢神経, 特に後根および知覚神経線維形成と再生像, 脊髓神経節の神経細胞脱落と線維消失, 4大動脈中膜瘢痕, 5血管性脳病変: 脳軟化症 (脳橋・大脳髓質・小脳髓質など), 6軽度気管支肺炎, 水銀含有量: 小脳0.248ppm, 大脳0.124ppm (湿重量)。

以上2例の脊髓, 末梢神経に変性々病変後の病変を認め, その障害の局在がSMONに類似しているので, その類似性と特異性について, 以下検討してみたい。

III SMON病度との類似所見

2例ともに凡そ共通の所見があり, 第1に脊髓に変性々病変があって, その病変の局在が後索と錐体路にみられる。頸髓でみると, 後索とくにGoll索において, 両側性の系統的な楔状の病巣を形成し, 髓鞘染色で不染となり, 軸索の消失やグリアの僅かな増加をみる (写真2C参照)。この様な変化は胸髓から腰髓へかけて, 下位になるにつれ寧ろ後索深部に認められ (写真3参照), 髓鞘不染性

も軽くなり、病変も軽度となる。この様な変化はSMONの慢性経過例と区別しにくい(写真1と2比較参照)。側索錐体路および前索錐体路にも僅微の病変があり、やはり髓鞘染色で染色性がわるく(写真2DL参照)、変性性病変の変化で軸索の消失をわずかに伴っている外、グリアの増生が軽度に見られる。側索錐体路の変化はSMONのものと局在も同様で、両側性系統的で脊髓下位程上位より著明となる傾向をみる。ただこの2例では錐体路病変が上位と下位との差の著しくないのは、病変そのものが軽いのと水俣病で前中心回神経細胞の間引き脱落による二次変性の参加も考慮される。

第2に、脊髓後根神経節の病変があり、神経節細胞の脱落消失があり、また神経線維の消失やsatellite細胞の増生および瘢痕化などが認められる(写真4参照)。これらの病変もSMONの慢性経過例に認められる所見である。

第3に、末梢神経における病変で、後根ではSchwann細胞核増加、Büngner-band形成がみられ、神経線維の軸索の微小化や消失があり(写真6参照)、髓鞘染色で線維消失が証明される外、髓鞘の微小化や反対に膨化した不整所見が認められる。詳細にみるとSMONの慢性経過例とやや異なるが、その障害は光学的顕微鏡では類似する。前根の病変は水俣病では著しく軽く、殊にこの2例では光学的には所見を見出しにくい。

以上の病変局在は、水俣病でもSMONと同様の障害を招来しえ、これら変性に加うるに修復機転の参加した所見は、一見光学的にはSMONと類似して鑑別を必要とすることを示している。しかし、この様な類似性があるに拘らず、両者にはそれぞれ特異性もあって、他の所見から充分に鑑別しえられる。

すなわち、水俣病では、大脳および小脳の皮質障害があり、大脳では視中樞を中心とする後頭葉領域の神経細胞の脱落消失、軽度には大脳の広い範囲に亘る種々の程度の神経細胞の間引き脱落(thinning-out decrease)があり、小脳では中心性顆粒細胞脱落型の小脳萎縮があり、またPurkinje細胞の軽い脱落を伴い、われわれの名づける尖頭萎縮瘢痕巣形成(apical scar formation)の所見が軽度の場合でも認められる。これらの重要所見とこれより発生する臨床症状で鑑別することが可能であるが、老人の場合には血管障害性因子が加わって、臨床的には鑑別しにくいことがある。

しかし、水俣病では末梢神経を詳細に検索すれば、それだけでもSMONとやゝ趣を異にする所見がある。

腓腹神経を生検で検討すると、われわれが水俣病の他の例で得られた生検所見⁷⁾と全く同様の病変を示し、特徴がある。電顕用Epon包埋のものを1μ切片としてトルイジンブルー染色で観察すると(写真5参照)、髓鞘に大小不整のものが目立ち、また髓鞘のない線維もしばしば認められ、無髓線維のあり方とも異っている。また髓鞘変性も加わっている。Schwann細胞の増加も窺える。一部瘢痕化や結合織増加をトリクローム染色で証明できる。神経線維の直径を測定すると、2μ以下のものが最も多く、10μ以上のものは極めて少ない。これは、正常に比し太い線維も小さい線維も減少し、殊に微小化したものが多いことを示している。

電子顕微鏡的には、コラーゲンの増加と Schwann 細胞の増加であり、神経線維は何れも極めて不規則で、特に目立つのはミエリンの大小不揃いと、屢々再生髄鞘の不全形成および無形成があり、その際の軸索は微小化したものが多く、軸索内の小器管は一応出来あがり、neurotubules, neurofilament の形成も認められるが前者は数的に少ないものが多い。そして髄鞘の代りに層状の Schwann 細胞突起で被われており、不全形成の過程を追跡できる。髄鞘そのものは正常のミエリン構造をもって層状構造も規則正しいが、再生のものは巾が全般的に狭く、その厚さは部位によって不規則性となっている。太い線維はしばしば正常に保たれている。Schwann 細胞の原形質・核ともに暗調なものがあり、不全髄鞘形成線維周囲に比較的多く認められる（写真7参照）。また、髄鞘の変性をみることであり、加齢変化として認められるが、年齢に比しやや多い傾向を示す。また層状構造を保ちながら著しく方向を多方面に不規則に走る波状破壊変性をみることがあり特殊な変性像とみられる。

このように、水俣病の慢性経過例では有髄神経線維の不全再生があり、また再生が進行中の経過を示す。他方、SMONの慢性経過例の電顕像を宮川⁸⁾ 報告からみると、神経線維の脱落消失が強く、コラーゲンの増加と線維細胞増加があって瘢痕化し、残存神経線維は無髄のものが多く、再生過程を示すものが殆んどなく、また有髄線維は残存のものも再生が完了しており、かつて存在した障害の結果のみが示されている。すなわち、両者の差は水俣病では病変のプロセスがあり、なお進行中であるのに、SMONではすでに治癒した形をとっていると考えよう。このことは両者の原因に負うところが大きいとみられ、メチル水銀は永く体内に残って作用し、その遅延効果が10年後の水俣病にも影響していることを示しており、SMONの場合はその原因が一時的作用で終ることを暗示している。メチル水銀は神経組織には永く残り、われわれの研究では、人間の場合、メチル水銀摂取後3月は著明に上昇蓄積し、それを中止しても3年はかなり高度の残留があり、その後は減少が著しいが、しかし10年以上経過してもなお水銀の遺残を認めることは注目される。しかし実験的に末梢神経には大脳のほぼ2分の1が含有されるので、この事も考慮する必要がある。

以上、2剖検例ともに、水俣で魚を多食した既往があり、水俣病として診断可能な病理所見をもっている。ともに生前多発性神経炎の診断に老人性変化が加わったものとみられたが、メチル水銀中毒症とみるべきであろう。しかし2例とともにSMON類似の脊髄病変と脊髄神経節病変があり、光学的には末梢神経病変を含めて鑑別しにくい類似性を示した。しかし、明らかに電顕的特異所見と他領域における特異病変が、その特異性を示し、最初に記載したSMON特異性と区別可能な特徴を示したと云えよう。

なお因に、長期慢性経過例でない初期ないし中期の病変では、水俣病の末梢神経ではしばしば中性脂肪の出現がみられ、この所見はSMONとの鑑別に役立つであろう。

IV むすび

毒性因子の神経障害には、毒物の種類により、その特異性と類似性があり、特異性の把握が重要で

あって、一部の類似性にまどわされないことが真の原因を求める手段として必要であろう。SMONの場合は、確かに脊髄—末梢神経の系統的変性々病変が重要であると考えられる。しかし、他領域の充分な検索を実施して鑑別を厳にすることが、類似疾患との混同をさけるに重要である。その意味でわれわれが先に報告したSMONの腸病変や肝細胞核グリコゲン変性などは、それらが間接的表現であるとしても、SMON患者の腸病変を特徴づける一つの表現であろうと考えられる。他方、メチル水銀中毒症でも脊髄—末梢神経病変をみるが、類似性はあっても特異性が異っているので、鑑別に支障を招来することはない。

文 献

1. 椿忠雄：最新医学24(12)：2465—2468, 昭44。
2. 白木博次・小田雅也：最新医学24(12)：2479—2509, 昭44。
3. 太田邦夫・他：SMON 研究協議会報告 昭45, 46。
4. 武内忠男：Minamata Disease. Shuhan Co. Pathology of Minamata Disease 141—266, 1968。
5. Takenchi, T. et al : Acta Neuropathologica 2:40—57, 1962。
6. 武内忠男・他：日本医事新報2402:22—27 昭45。
7. 衛藤光明：神経研究の進歩，印刷中。
8. 宮川太平：未発表（私信）。

写真説明

Fig. 1 剖検 No. 4998 の脊髄における SMON の特異性を示す病変 (髄鞘染色)。脊髄上位程、より明瞭な後索変性の両側性系統的病変および下位程、より強い側索錐体路の変性々病変。

Fig. 2 剖検 No. 5583 メチル水銀中毒 (水俣病) の脊髄 (左: 髄鞘染色, 右: ホルツァー染色)。後索の変性々病変と側索の軽い同様の变化。SMON との類似病変として注目される。

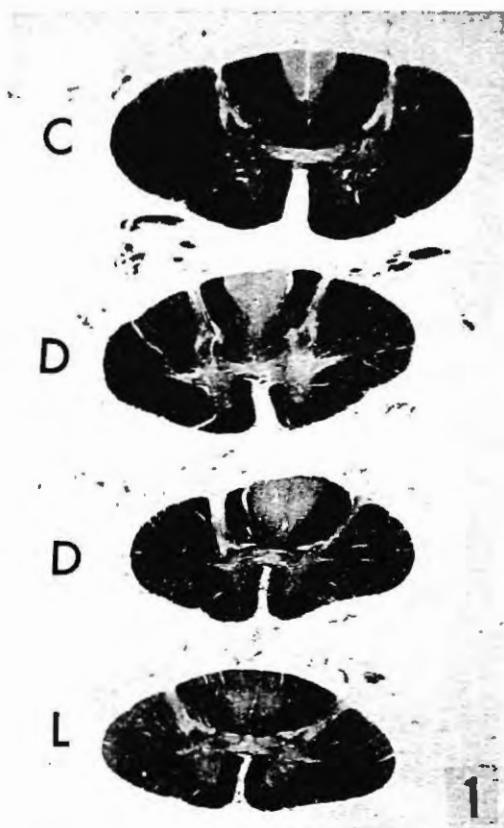
Fig. 3 剖検 No. 5663 メチル水銀中毒 (水俣病) の脊髄後索。腰髄 (L) の後索深部を占める変性々病変。

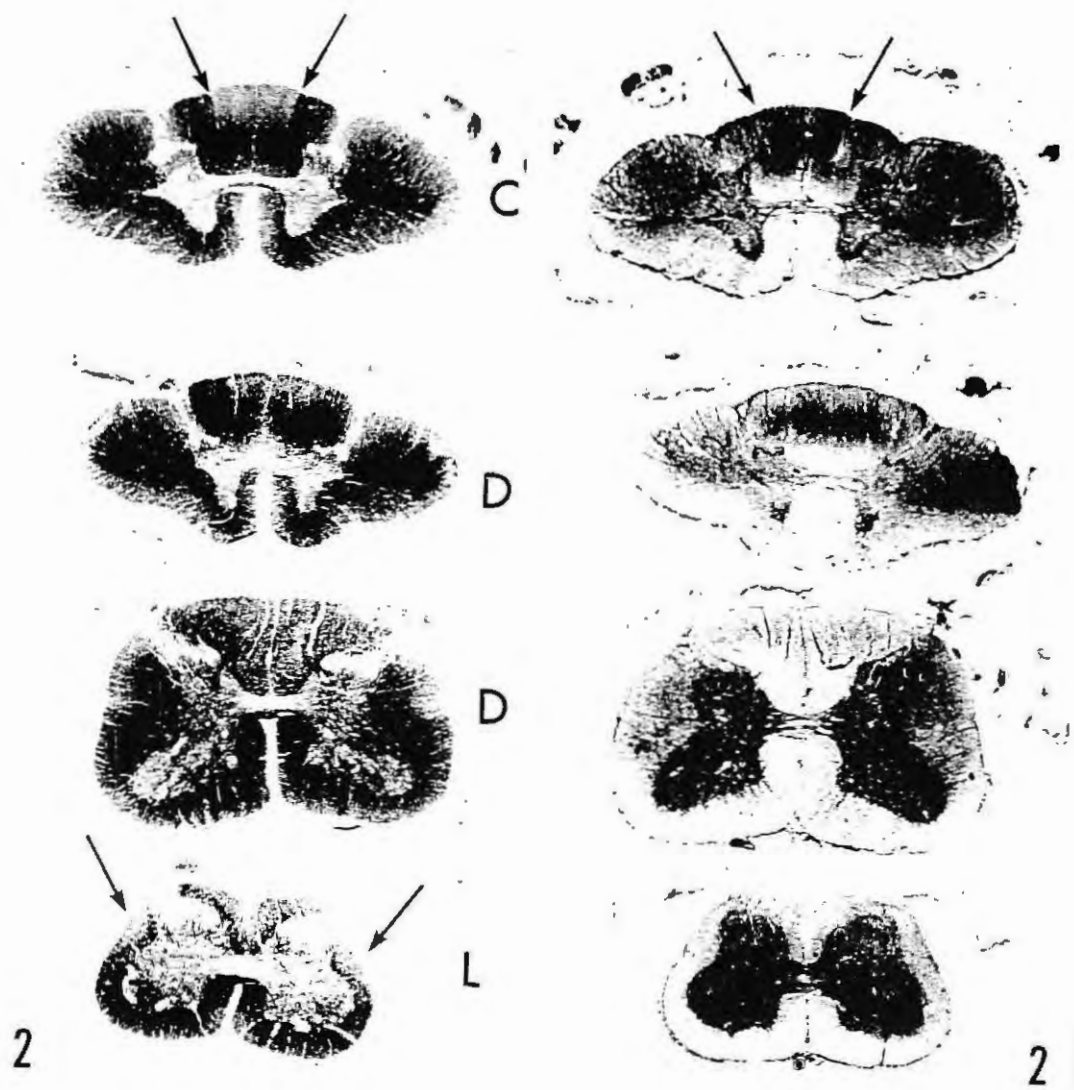
Fig. 4 剖検 No. 5663 の脊髄神経節における病変で、神経節細胞の脱落と一部瘢痕形成。

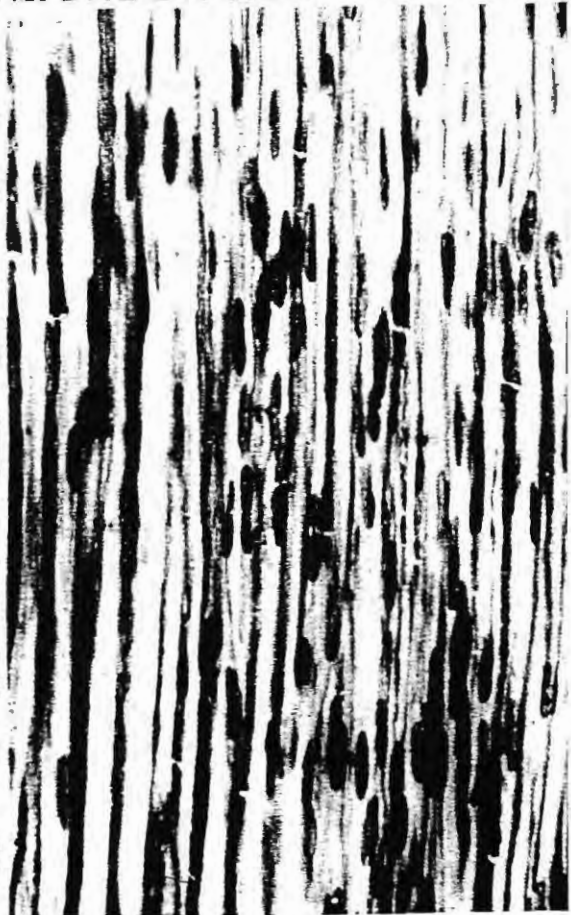
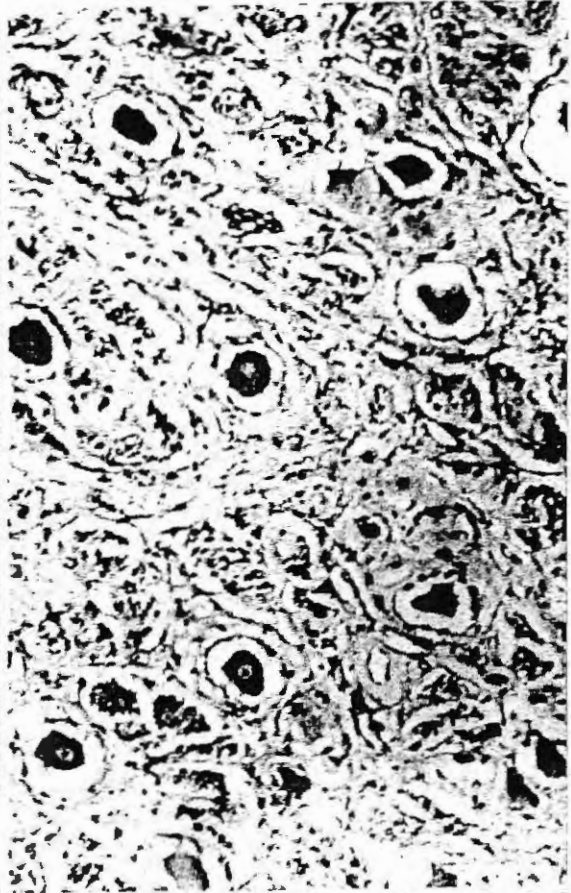
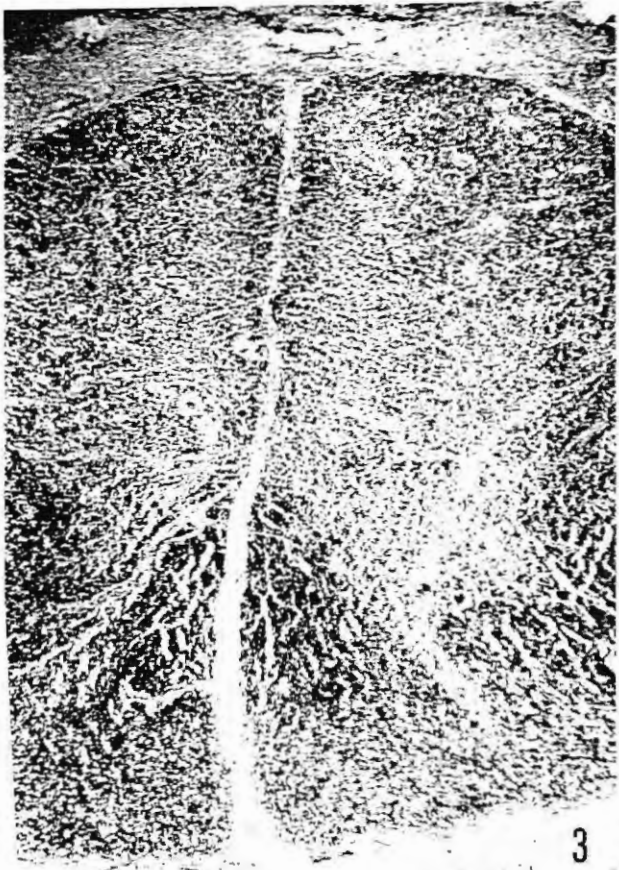
Fig. 5 No. 5583 の腓腹神経生検の Epon 色埋切片トルイデンプルー染色。髄鞘形成不全と無形成があるため、大小不規則な髄鞘と微小なものとがみられる。線維の減数および軸索の微小化がある。

Fig. 6 No. 5583 の後根神経で軸索染色。極めて微小化した軸索が注目される。正常に比し大小不同が不規則性に著しく、Schwann 細胞の増加がある。

Fig. 7 No. 5583 の腓腹神経生検の電子顕微鏡的所見。中央に再生不規則な微小線維が斜走しており分枝状となっている。その直上に2本の髄鞘無形成ないし不全形成の再生軸索が平行に走っている (↑)。よくみると層状の Schwann 細胞突起の層状被包がみられる。その周辺にコラーゲンの増加があり、最上部に正常に近い太い有髄線維がある。また中央の再生線維の下右方を不全再生線維が斜走し、Schwann 細胞に包まれている。それより下位は瘢痕となりコラーゲンの増生が著しい。









SMONの腸病変について

武内忠男(班員)

桜間信義・衛藤延江・宮山東彦

(熊本大学医学部病理学教室)

SMONの病因について、その主因がウイルスであるか、あるいは代謝障害を含めて中毒であるかは現在の時点において必ずしも明らかでないという立場から、私どもは研究を開始した。そして本症の臨床所見とその病理^{3) 8)}から、私どもの既報の経験⁴⁻⁷⁾を加えて、神経系統の病変が従来の概念からみたウイルス性病変のいずれにも合致せず、また、炎症性変化を伴わない変性性病変であるところから、少なくとも病理形態学的には、神経病変に関する限り感染症と考えるには妥当ではなかろうと考えた。

他方、疫学的所見やウイルス学者からは、本症が感染性の性状を示し、ウイルスの性格^{1, 2)}がみられると云う見解が強く主張された。果してそうであるならば、何処かにそれを示す病理形態学的所見を把握しうる筈である。それを神経系統に見出しえない現段階で、それをどこに見出せるかと云うことが、私ども⁵⁻⁷⁾の最初の着想であった。そしてSMONの臨床所見のなかに、消化器障害が重要な訴えの一つとなっている点に着目し、腸の病変を検討してみる必要を痛感した。これが本研究の目的である。

I 剖検例の検査資料

SMONとしての特異の神経病変を示した剖検例を選び、主として自験4例を中心とし、その他九大例および岡大例をそれぞれ3例および9例とりあげて検索を加えた。また、自験例と熊大体研病理例について、固定後および剖検時の電顕の検索を実施した。

ここに自験4例の概略を記載しておきたい。その詳細は剖検報告として別報⁴⁾。

第1例：60才，女。昭和38年9月頃より肺結核症で治療を受けていた。同40年11月に下肢にしびれを感じるようになり、さらに歩行障害、尿矢禁などがあり、同41年2月まで続いて一時軽快した。しかし両下肢に知覚障害があって、歩行も障害され、ものにつかまらなくなって歩行する程度であった。視力障害はなかった。同42年8月2日から下痢が始まり益々強くなり、同月30日死亡した。死後2時間で、剖検的には(Na4998)，神経系に定型的なSMON病変をみており、脊髓後索ことにGoll索の系統の変性が両側性に認められ、また側索錐体路にも脊髓下位へ著明となった両側性の系統の変性変化を認めている。後根神経の軸索変性と髄鞘変性を認め、脊髓後根神経節細胞の脱落とsatel-

lite 細胞核の増加，軸索変性，髓鞘変性などを伴っている。その外，一般病変としては，肺結核症があり，左側空洞形成と細葉性結節性肺結核があり，肋膜癒着を認めている。動脈硬変症と細動脈硬化性萎縮腎があり，実質臓器の変性と肝の脂肪変性および肝細胞核のグリコゲン変性が目立った。

第2例 67才・女。昭和41年のいつごろか不明だが吐気と下痢があった。同42年10月に上腹部のごろごろする感じと腹痛があり，下痢と便秘が交代した。同25日に某病院で十二指腸憩室の診断で手術，その後下腹部膨満感と腹痛および粘液下痢便などがあり，同11月16日イレウス症状で再度手術した。同月30日，両下肢末梢に行くにつれて特異の強い知覚障害が現われ，脱力があった。12月10日に両下肢の麻痺，知覚障害は下半身から一部手指におよんだ。12月20日熊大に入院，SMONの疑いで治療，膀胱直腸障害を伴い，尿閉で排便は浣腸により，また発熱あり，視力障害も出現した。翌1月19日死亡。死後7時間で剖検。剖検的には(Na5082)，第一に定型的なSMON病変を神経系に認めた。すなわち延髄下部より仙髄に到る脊髄後索，特にGoll索を中心とする変性性病変，胸髄中部より腰・仙髄に及ぶ側索錐体路の変性性病変が何れも両側性に系統的に証明され，視神経においても特定の病変がある。後根神経における軸索変性と髓鞘変性がある。

一般所見としては，軽度の肺結核症と横隔膜結核があり，出血性膀胱炎と左右の腎盂腎炎および腹部の術後状態がある。また肝の軽度脂肪変性と肝細胞核グリコゲン変性があるが注目された。

第3例 82才・女。昭和40年5月頃に下痢と便秘が交代した。同6月に腹痛が始まり，下半身の知覚障害，7月に歩行不能となった。視力も減退し殆んど盲目状となったが，高令のためくわしい診察がなされていない。またイレウス様症状を訴えた。SMONの疑診で自治病院に入院し，治療したが軽快せず，同41年2月1日死亡。死後12時間で剖検。

剖検時に(Na4592)，神経の系統的検索を欠き，一部の脊髄と末梢神経および脊髄後根神経節の病変からSMONの定型的病変を確認した。従って視神経の検索も欠いている。一般的所見としては，慢性腎盂腎炎が著明で，肝には脂肪変性と肝細胞核グリコゲン変性がある。動脈硬化症性病変もかなり強く認められた。

第4例 66才・女。本例は前記3例を検索後剖検記録から抽出して再検討し，SMON例に追加されたものである。昭和37年3月肺結核症で水俣市立病院に入院，9月になって便秘，食思不振があった。同26日に排便後に激しい腹痛あり，10月5日イレウス様症状を呈した。10月22日に歩行不能となり，下肢触覚鈍麻が伴い，それも下部程強く，痛覚障害もみられ，31日には温覚鈍麻もみられ，季肋部より下半身の知覚障害が歴然とした。排尿困難，自然排便不能となり，11月15日には尿閉，言語障害，視力障害が現われた。眼底には異常がなかった。11月17日には光を弁じない程度となり，舌運動が緩慢となり，同26日死亡した。死後4時間で剖検。剖検的には(Na3814)，標本の不備もあるが，脊髄には，後索とくにGoll索を中心として両側性に比較的新しい変性病変をみ，また側索錐体路にも両側性に同様の変性病変を認め，軸索変性が強く，髓鞘はかなり残されているが，それでもかなり不染性となっており，変性が進行している。末梢神経とくに後根に

も軸索変性および髄鞘変性を認める。アンモン角の神経細胞にノイロフアギーをみるところがある。一般所見としては、肺結核症と膀胱炎があり、肝の中心脂肪化と肝細胞の大小不同が著しい。

自験例以外の症例は、何れもSMONと確診された剖検例の消化管を検討した。

この際、自験例の第1例と第2例は腸管の固定が比較的良好で、固定後の電顕的検索において後述の病変を認めるに耐えた構造保存が認められた。第3例および第4例はその検索に耐えなかった。また熊本大研病理例も電顕的検索を実施したが、充分の検索に耐えなかった。ただ一部上皮および食細胞の確認は可能な程度であった。

腸病変は、剖検例では死後自家融解により、その検索の困難なものが多いが、多くの個所を検索することにより、光学的所見の検討には耐える標本も得られ、それによって検討した。従って、九大例は4例中3例、岡大例は15例中9例が検索に耐えた。

II 成績

1. 腸病変について

腸について、空腸から回腸の全般にかけ、また結腸では、上行結腸・横行結腸・下行結腸・S字状結腸の全般にわたり検索したが、それらのいずれにも著明な病変が認められた。その特徴ある病変をとりあげると、次のように要約される。

1) 比較的新しい病変として、小腸、結腸ともに粘膜固有層の腫大があり、形質細胞を主とし大単核細胞・リンパ球を伴う巣状細胞浸潤を認める（写真1～2参照）。部位により多少の強弱があり、また多少の経過を示すが、比較的広い範囲に亘って、その炎症性変化は認められる。細胞浸潤は粘膜表面に比較的強いが、深部にも種々の程度に認められる。しかし、粘膜筋層下におよぶことは少ない。粘膜上皮は変性剥離を伴っているが、腫大するものが多い。封入体などを認めない。またDNA染色やRNA染色で特にそれらの増加を強く証明する所見には接しにくい。

2) 出血性病変を認めることがある。顕微鏡的微小出血を粘膜固有層の表層に証明する。しかし経過した例ではヘモジデリン沈着細胞を残すことがある。また、これとは別個に、鉄反応陰性の褐色色素の沈着細胞を不定部位に種々の程度に観察しうる。それは一般には結腸に頻回に認められるが、小腸において観察されることも稀に存在する。

3) びらん性萎縮性変化：小腸では絨毛のちぎれや短縮があり、平坦化したその表面を再生上皮が覆うことがある（写真3参照）。結腸では表層粘膜組織の欠損とびらんがみられ、形質細胞・リンパ球の浸潤が強い。上皮の剥離消失および瘢痕形成があり、固有層結合組織成分も増加している（写真4参照）。そのため固有層の肥厚がある反面、上皮の変性萎縮が著明となり、粘膜層は全般的に層の菲薄化がある。

4) 萎縮性変化：小腸は絨毛がなくなって平坦となり再生上皮で被われ、粘膜層は著しく菲薄となって萎縮が著明となり、それらは肉眼的にも顕著に薄くなっている（写真3参照）。形質細胞・リ

ンパ球の浸潤は依然として認められる。残存腺上皮の再生萎縮が強い。結腸においても萎縮性変化が強く、粘膜層の著しい菲薄化がみられる。腺上皮の萎縮消失や固有層の不整化と細胞浸潤がある（写真4参照）。

以上の諸病変は、腸全般に亘っており、それらが部位を異にして種々の組合わせで認められる（第1表参照）。

表1 剖検例の腸病変について（武内、桜間）

	Ven-triculus	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon ascend.	Colon transv.	Colon descend.	Colon sigmoid.
Kumamoto 3814	K a			C a, e, p				
4592		K a	S a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p	C a, e, p	
4998	K	C p	C a, e, p	C a, e, p, b	S b, p, a	C b, p, a	S, C a, b, p, a	
5082	K	K a	C a, e, p	C, S a, e, p	C, S a, e, p	C, S a, b, p	S e, b, p, a	
体 研	K a	K a, e, p	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C p, a, e	C a, p, e
Kyusyu 92			K p, a, b	C a, e, p, b	K p, a, b	C a, e, p, b		
91							C a, p	
77			C a, e	K e	C l, m	C a, e		
Okayama 3330			C a, e, p	K a	C p, a, e	C p, a, e	C p, a, e	
3704			C p, e, (h)	K a, e, p	C a, e, b, p	C p, b, a, e	C p, a, e, b	C e, a, p
3759		S e, p	C p, a, (e)	C p, a, e	C p, e, b, (a)	C p, a, (e)(b)	C p, a, b	
4146			K	C a, e, b, p	C a, b, e, (p)	C a, b, e (p)		
4261			C p, e, a, h	C a, e, b, p	C a, e, p, b	C a, b, e, p		C a, b, e, p
4512					C p, e, a			
4561		C p	C p, a	C p, a	C p, a, h, e	C p, a, e, b		C p, a, e, b
4643							C p, a, e, b	
4684			K p	C p	C a, e, p, (b)		C p, e, h, a	

K:カタル S:亜急性 C:慢性 a:萎縮 b:褐色色素 e:びらん l:リンパ球浸潤 m:単球浸潤
p:ブラズマ細胞浸潤

肉眼的にも，死亡時腸全般の萎縮が目立ち，粘膜の平坦化と腸管壁の菲薄化が強い。これらの消化管の強い病変は，死後変化とは別個の変化として注目されねばならない。

腸管筋層においては，筋線維の萎縮に伴う管壁の菲薄化が認められる。また，外層の筋組織にしばしば限局性の或はやゝ広い範囲に亘る萎縮消失を認め，結合織の増加を伴うものがある。かゝる部位の神経叢では神経細胞の減数と叢線維の減少がしばしば目立っている。しかし細胞浸潤は伴っていない。

2 腸管上皮の電子顕微鏡的所見

死後材料では，腸管上皮の微細構造は極めて不良で，その病変を所見にとることは不可能である。しかししばしば腸上皮の微小絨毛(microvilli)は保存されているものに接することができ(写真7参照)，早く固定されたものは上皮の配列も整っており，或程度の光学的所見を類推することが可能である。そして細胞構造の全体像は保たれているものがある。われわれの検索例中第1例および第2例は，その意味での検索に耐えた。特に第2例は，死後7時間経過にも拘らず，冬期剖検であった為か比較的よく微細構造が保たれ，その結腸上皮に特殊なウイルス様粒子を見出した(写真5参照)。この粒子は大きさが直径150～200mμで，かなり大小があるが，160—180mμのものが多数を占め，平均170mμの球状ないし短楕円形を呈している(写真8参照)。

基本粒子は，電子密度の高い二重の外層があり，その内部に電子密度の低いviroplasmaをもちその中心にやゝ濃いnucleoidをいれている(写真6のaおよびb)。この粒子は，膜ウイルスではなく，また核ウイルスの放出によるものか不明であり，むしろトラコーマウイルス様の发育をする別種のものかも知れない。何故ならばinitial form様の電子密度の比較的低いびまん性構造物を認め，輪廓がやゝ不明瞭であって，それらのものと粒子との間に移行があるようにみえるからである(武内ら⁷⁾)。

この様なウイルス様粒子は，粘膜上皮の形質内にかなり多数に頻回に認められた。また同様の粒子は第1例にも認められた。因みに，対照として検索された慢性腸炎の例ではウイルス様粒子を発見できなかった。

3 肝細胞の変化

消化管の障害を考慮して肝障害について検索したが，SMON例に共通して認められた変化は，肝細胞の脂肪変性と核の空胞変性で，その変性は核グリコゲン変性が主であった。これら肝細胞の変化は含水炭素代謝障害に際して認められるものと同様の変化とみられる。

III まとめと考察

腸病変を剖検例で検討する場合は，死後時間その他の条件によって起った自家融解による変貌を充

分に考慮して観察しなければ殆んど意義がないことは、われわれ病理学者の常に心せねばならない点である。それにも拘らず、従来多くの知見や病的診断がこれら腸病変からなされてきた。SMONの消化管病変を検討する場合も、同じことが言えよう。まして電子顕微鏡的所見を検索しようと試みる場合は、十分にその事に反省をもって観察しなければ意義がないし、またこと更に検討をする必要もない。そのことを知りながら、われわれは敢えて剖検側の腸病変をとりあげざるを得なかった。何故ならば、SMONの診断基準の中に消化器障害が入っており、患者自身も腹部症状を訴えていながら、その病理は全く明らかにされていないからである。

SMONの剖検例の腸病変には、われわれの観察によると、比較的特異な所見が見られる。その所見は一般的に慢性腸炎として処理されて終うには、余りにも多彩な様相を呈していると云えよう。腸チフス、赤痢、コレラ、チフス性疾患、結核病変の治癒過程などで認められる特異の病変とは勿論明らかに異っている。慢性腸炎で認められる変化に最も類似するが、詳細にみると、慢性腸炎ではびらん性変化やこれに伴う瘢痕形成、びらん性萎縮を認めることはない。また初期病変として認められる形質細胞を主とする細胞浸潤巣の形成、表層粘膜における出血などがあって、これらの変化にも特徴がある。消耗性疾患に際しての腸萎縮は消化管全体に一樣に認められるが、本症の萎縮性変化は経過を伴っており、また、一定領域の病変が巣状に種々の範囲に、あるいは広範囲に存在して、その拡がりも異っている。一般腸炎に際して粘膜に認められる浸潤細胞はリンパ球が優性であり、単核球が種々の程度に伴い形質細胞は僅少であるが、本症に際しては形質細胞性浸潤が優性である。

この様な特徴ある病変は、小腸・結腸ともに来ているが、結腸において比較的強い。また結腸においても、上行結腸・横行結腸・下行結腸・S字状結腸の何れにも認められるが、症例によりその部位と強度に差がある。これらの変化に加うるに、粘膜固有層に種々の程度に褐色色素細胞の出現がある。この細胞には鉄反応陽性のヘモジリン沈着細胞のこともあるが、他方鉄反応陰性のmelanosis coliに伴う色素細胞も存在する。

Melanosis coliは、便秘などの存在した症例にはしばしば認められる変化であるので、SMON特異の変化ではないが、しかしSMON患者の腸病変を多彩にする反応の一つであると云うことは言えよう。

腸管壁の筋層に認められる外縦筋層の限局性萎縮や萎縮消失に伴う結合組織の増殖およびそれに接する神経叢の変性萎縮などの病変は、SMON例に比較的しばしば認められるので、SMONと何等かの関連が推定されるが、今後の検討にまたねばならない。

腸管粘膜における、われわれのみた病変に対して、形質細胞性出血性びらん性萎縮性腸炎と名づけたが、この変化はSMON剖検例に殆んど認められないものはなく、ただ出血のみは症例を重ねるとそれ程多くないと云うことがわかった。

われわれが、自験例の比較的くわしく検索しえた剖検2例の腸粘膜について電子顕微鏡的な観察をすると、その上皮内にしばしばウイルス様粒子を見出し、それが上皮破壊となんらかの関係があると

みた。そのウイルス様粒子は平均170m μ の直径をもつウイルス構造を示して二重の被膜と viro-Plasma および nucleiod をもっており、一見して細胞内の小器管とは識別でき、また pinocytosis による吸収顆粒とも異っている。われわれは、この粒子を腸管内上皮で増殖したウイルス粒子と考えたい。

このウイルス粒子が、SMONの神経病変とどの様に結びつくかは全く不明である。寧ろ神経病変は代謝障害を含む中毒性病変の性格が強いので、これとウイルスとを結びつける思考は常識的にはなりたない。他方、腸の病変は炎症性変化であり、しかもその上皮にこの様なウイルス粒子が証明される以上、局所の形質細胞性リンパ球性反応とこの粒子との間に何等かの関係があると云うことは理解できる。問題は、この腸の炎症性病変が神経系の病変と同一原因により惹起されたか、或は何れかが続発性の病変であるか、と云うことであろう。この際、肝細胞の核グリコゲン変性と肝脂肪変性は糖尿病の際に認められる含水炭素代謝障害性病変を示す所見である点に注目し、それを惹起せしめる因子が神経病変をも惹起しているかも知れない可能性がある。この点については、われわれは既報の短報^{5,6)}でも触れておいた。

すなわち、第1に考慮されることは予想される原因物質(因子)が、同時に腸上皮・神経組織を障害して、その為に腸に続発的にウイルスの増殖を招来したか、第2に原因物質が最初に腸内に影響を及ぼし、上皮にウイルスの増殖をうながし、それが上皮層の malabsorption を招来して、代謝障害ないし中毒性病変を惹起したか、第3に、原因物質は直接神経系を障害し、腸病変は合併症的に附随して存在するに過ぎないか、と云うことである。これらについては憶測が多いので、今の段階では何とも云えない。しかし、SMONでは神経系に特異の変性病変があることは間違いなく、またしばしば肝核グリコゲン変性の合併があり、また新しい剖検材料で腸管上皮にウイルス増殖が認められ、またSMONの腸病変には特徴があると云う事実は指摘されねばならない。

IV む す び

SMONの特異な神経病変をもつ剖検例から、SMONに特徴ある腸病変を見出した。その病変は、形質細胞性出血性びらん性萎縮性腸炎として表現されるが、出血は必ずしも証明されなくてよい。

これら病変は、腸管によりプロセスがあり、また拡がりがある一様ではない特徴をもっている。

腸管病変のある剖検例の自験新鮮例からその病巣上皮内に直径170m μ 前後のウイルス粒子を見出した。この粒子は腸管病変と密接な関係にあると考えられ、腸の炎症性変化に影響を与える因子とみられるが、神経系の変性病変とは直接に結びつかない。

主 要 文 献

- 1) 井上幸重・西部陽子・中村良子：医学のあゆみ 27(6): 321—322, 1970
- 2) 新宮正久：最新医学 24(12): 2407—2411, 1969。

- 3) 白木博次・小田雅也：最新医学24(12)：2479—2509, 1969。
- 4) 桜間信義・武内忠男・他：熊本医会誌未刊。
- 5) 武内忠男・桜間信義：西海医報260：6—8, 1970。
- 6) 武内忠男・桜間信義・富尾延江・宮山東彦：西海医報263：4—6, 1970。
- 7) 武内忠男・桜間信義・富尾延江：医学のあゆみ78(2)：65—68, 1970。
- 8) 椿忠雄・豊倉康夫・塚越広：日本内科学会誌53(7)：5—10, 1964。
- 9) 武内忠男：SMONの腸病変について(SMONシンポジウム)日本臨床29(2)：14—1971。

写真説明 (A)

写真 1 剖検 No. 3814 の小腸固有層における形質細胞優位の小円形細胞浸潤巣を示す。

写真 2 剖検 No. 5082 の結腸の初期病変で、形質細胞性細胞浸潤巣を示す。

写真 3 剖検 No. 4998 の回腸びらん性萎縮。絨毛消失、表面に一系列配列の再生上皮を示す。

写真 4 剖検 No. 5082 の結腸びらん性萎縮性変化。腺上皮の萎縮消失、腺管の破壊後の瘢痕形成があり、形質細胞浸潤は残っている。

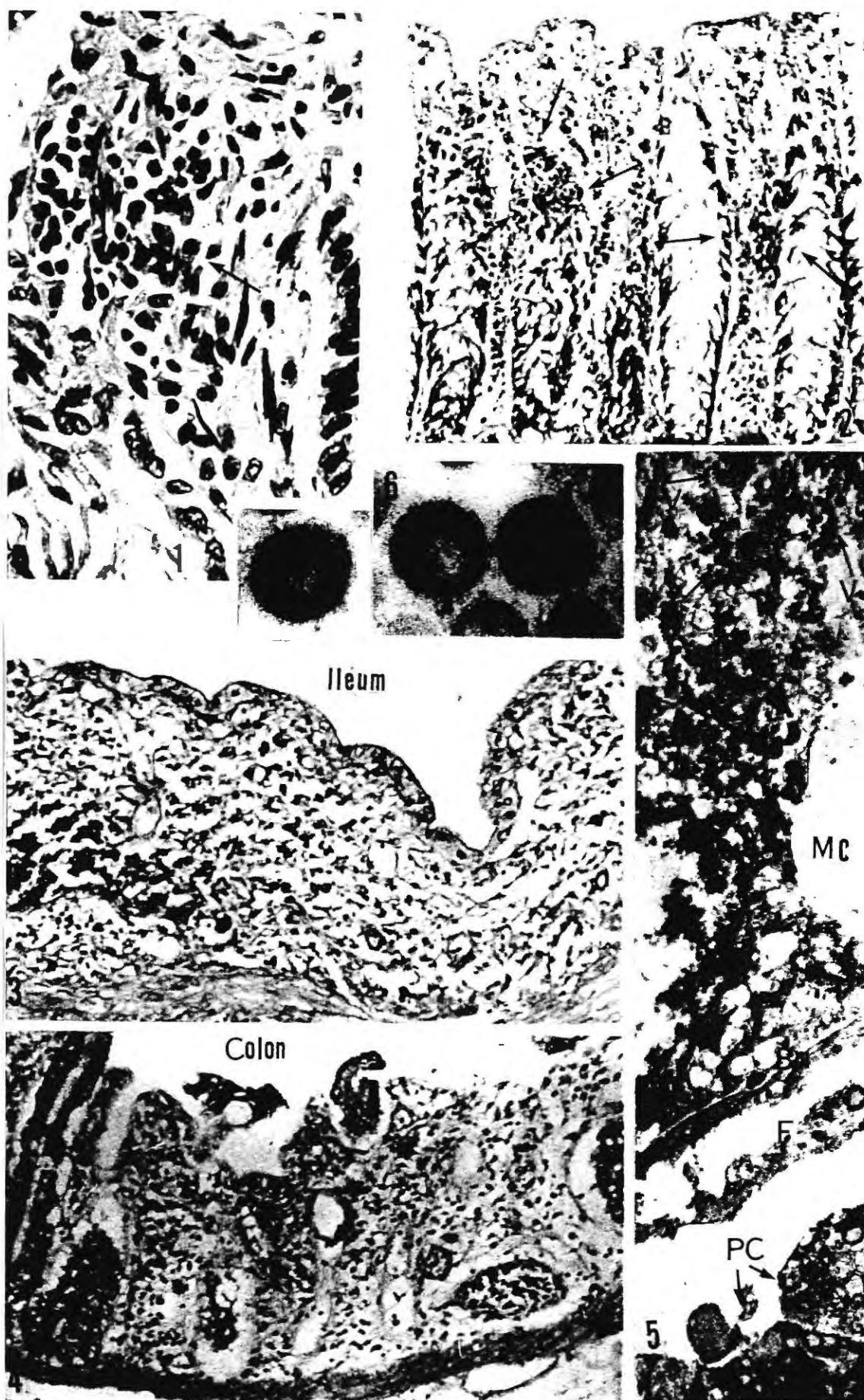
写真 5 剖検 No. 5082 の結腸表層の電顕像（死後7時間）。細胞の超微構造は壊れているが、上皮の基底膜 (Bm) への接着はあり、直下に線維芽細胞の形質の一部 (F) が認められ、その下に2個の形質細胞の胞体の一部 (PC) が存在し、粗面小胞体内に γ -globulin をいれているのが認められる。上皮では、核 (N) のクロマチンは変化しているが核膜は保有され、糸粒体 (M) は膨化している。上皮表層にウイルス様粒子が集簇して認められる (V)。隣接細胞の粘液のあった空隙 (MC) が認められる。

写真 6 剖検 No. 5082 の上皮内ウイルス様粒子で、その直径は凡そ $170\text{ m}\mu$ で、内部構造も認められ、viroplasma および nucleoid の存在が窺える。

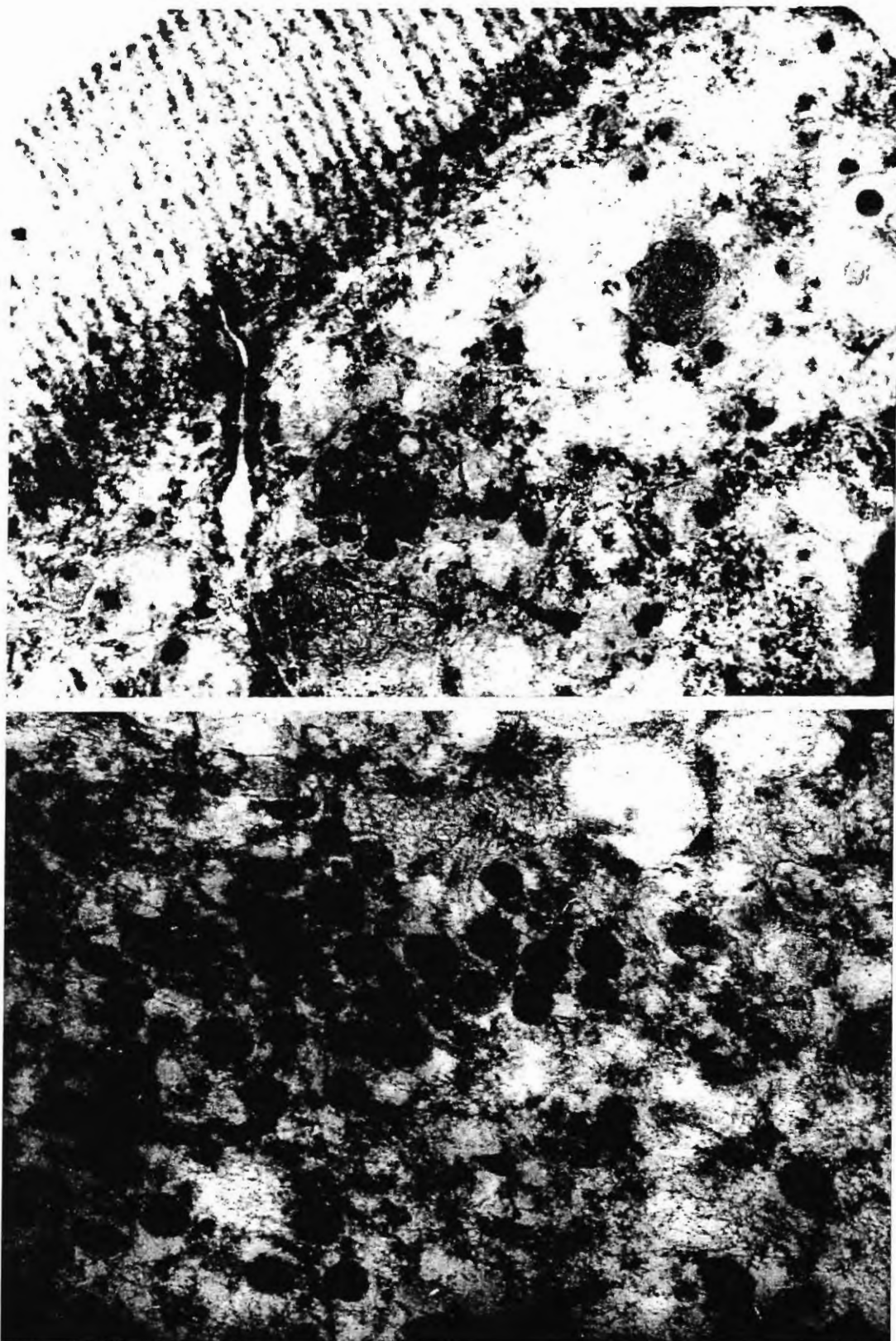
写真説明 (B)

写真 7 剖検体研病理例で、比較的良好に保たれた部位の腸粘膜上皮（結腸）。Microvilli は尚保存されているが、上皮内超微構造は破壊され、死後変化が強い。Lysosome 内に脂質のとり込みがあるが、ウイルス粒子は確認できない。

写真 8 剖検 No. 5082 の結腸上皮内にみられたウイルス様粒子の原形質内出現（10,000倍）。



(A)



(B)

スモン剖検例の腸組織標本検索の問題点

渡辺豊輔 所沢 剛 (長大 熱帯医学研究所)

I 序 論

スモンの剖検例の腸組織標本を研索するには色々と困難な問題があるが、此を要約すると大体次の三点に纏める事が出来る。

- 1) スモン病の一つの重要な症状とされる腹部症状が若し仮に、スモン病の引金の様な役割を演じているとすると、此腹部症状のカウンターパートとしての腸組織所見を索める事は極めて難しい。其の理由は、腹部症状が初発してから、短時日の間に剖検に付される例は極めて少いからである。大低数ヶ月、乃至数年を経過して了っているので、病初に見られたであろう所の腸の変化を推定する事は非常に難しい。
- 2) 腸管は別名を消化管とも呼ばれ、死后速に粘膜を消化して了うので、少くとも死后3時間以内に解剖を行はないと、検索の価値は半減する。出来れば一時間以内に剖検する事が望ましい。

表 I

剖 検 例	48例
小腸と大腸の揃ってるもの	41例
Autolyse 強く所見の取れぬもの	16例
Autolyse は強いが：	
{ 所見を推定するしかないもの	9例
{ 所見のどうにか取れるもの	17例
{ 所見の比較的良好に取れるもの	6例

表Iの如く、41例中の半数以上の25例では、Autolyseの為、小腸粘膜の最も重要な機能単位である絨毛がエオジンでただボーツと幽霊の様に薄紅く染っているだけで、殆んど所見を取る事が出来なかった。どうにか絨毛が形をなしているのは17例だけで、それでも上皮細胞は殆ど脱落して了っているので、正確な研索は困難であった。絨毛の半分以上を上皮細胞が蔽っていたのは僅か6例に過ぎなかった。

表 II

死后 3 時間以内の剖検例	19 例
死后 2 時間以内の剖検例	13 例
死后 1 時間以内の剖検例	3 例

上に、死后時間が 3 時間以内でないと、腸管の組織学的検索は非常に困難であり、出来れば死后 1 時間以内が望ましいと云ったが、今回の剖検例 48 例中、表 II の如く死后 3 時間以内の剖検例が 19 例もあり、死后 2 時間以内 13 例、死后 1 時間以内が 3 例もあった。然し乍ら、此の 19 例中、固定が充分で、腸管上皮細胞の保存が良好であったものは僅か数例に過ぎなかったのは大変残念である。腸管を粗末に扱うのは、日本だけではなく、今や世界的な傾向であり、クロスビーのカプセルの出現以来、腸粘膜の組織学的研究は専らバイオプシーに委ねられた観がある。日本では腸管のバイオプシーは未だ余り普及していないからそれ程でもないが、欧米では剖検による腸の Research は殆ど放棄されたと云っても過言ではない。然し我々は剖検材料による腸管の研究は絶対に放棄すべきではないと考える。必要な注意さえ払えば、バイオプシーに劣らぬ組織標本が得られる事も稀ではない。成程バイオプシーは有効な手段であることに間違はないが、材料が余りにも稀少過ぎて、腸管全体の機能を考えるのには不適である。とは云え、上に述べた第一の隘路、即ちスモンの病初に於る腸組織所見を索める為には、バイオプシーに頼るよりないのではないかとさえ考える者である。

大変僥越ではあるが、折角の貴重な材料であるから、次の諸点に注意して充分な固定をして下さる様、病理解剖を担当される方々をお願いして置き度い。

- a) 腸管は剖検開始後 30 分以内に腸間膜の付着部に沿って切開く。腸間膜は腸から切離さない。此は出来るだけ手早く固定液につける為と、腸管の捩れを防ぐ為、及び血管、リンパ腺と腸との関係を保存する為である。
- b) 小腸内容を水で洗い流したり、手でこすったりしない。上皮は剥げ易いから。水の替りに、古いホルマリン液で良いから、その中で腸管をよく揺り動かして洗ってから新しい固定液(c)へ入れる。
- c) 原液 6 倍 (10 倍は薄過ぎる) のホルマリン液にたっぷり漬けて固定する。
- d) 上記(c)から解剖時切片を切出して新しい固定液で固定する。切出しを次の日に廻してはならない。固定液は出来れば Zenker-Formol が良いが、Formalin でも構はない。Zenker-Formol の場合は固定が永くなり過ぎない様に注意が必要である。

次に、それでは何故粘膜上皮の剥離を防ぐ事がそれ程必要であるかを示す為、コレラの標本を供覧する。コレラは下痢の王様と云われ、一日に 15 L の下痢も稀ではない。此程の強い下痢が

あるのだから、どんな高度の炎症が腸粘膜に見られるだろうかと考えられるであろうが、実際は（写真1）の如く炎症は軽度で、カタル性腸炎の域を出ない。固有層は展開し、細胞浸潤は認められるが、著明な充血は見られない。偽膜やエロジオンは全く無く、出血も証明されない。此処で見られる主な変化はむしろ上皮細胞に在る。上皮細胞の剥離は全く無い（死后1時間50分で解剖）、然し細胞の扁平化が高度で、絨毛同志の上皮性癒着が随処に認められる。英米学派の“fusing”と呼ぶ現象である。絨毛自身の短縮も強いので、小腸粘膜がまるで大腸の様に見える。

以上述べた様な変化から小腸粘膜の吸収面積が著明に減少し、また上皮細胞の扁平化から細胞自身の吸収能力の高度の減少が考えられる。勿論コレラの強い下痢は此だけでは説明出来ない。小腸内へ入る水分の量自身が著明に増加している。即ち消化液の過剰分泌と云う事を考慮に入れなければならない。

さてSMONの症例では此上皮細胞が（写真2）の如く、殆ど脱落して了っているので、“Fusing”があったか無かったかを推定するのは極めて難しい。たゞfusingは大抵の場合、絨毛の短縮（英米学派の云うblunting）を伴うので、絨毛の丈の高い時は、エオジンでただ薄赤くば一つと染っていて、細胞の核が殆ど染っていないくても、或いは固有層の細胞の核は染っているが、絨毛上皮細胞は殆ど脱落していても、恐らくfusingは無かったであろうと推定するだけの話である。確実な事は云えない。

またキノホルムによる腸管粘膜の傷害を問題にするとすれば（キノホルムに依って腸管が傷害されるとすれば、先づ上皮細胞が一番犯され易いであろう）、腸管組織の固定に細心の注意を払った上でなければ、剖検例の腸組織を幾ら詳しく記載して見ても、それはナンセンスであろう。何故ならば、キノホルムが腸組織に与えるであろう変化よりは、Autolyseに依る変化の方が遙に大い事は明かであるからである。

序に、（写真1、2）のコントラストとして茲に示す正常例の腸粘膜標本（写真3）はBiopsyに依るものではなく剖検例（死后50分）で、上述の様な手技で固定したものである。（但し、Zenker-Formol固定）。此標本ならBiopsyに優るとも劣らない。いくらBiopsyと云っても、扱い方が悪ければ、剖検例の標本に劣る場合もある。英米のEnterologistは上述した如く剖検例による腸管のリサーチを殆ど放棄し、専らBiopsyに頼っている様であるが、Biopsyの利点は確にあるが、剖検例のリサーチを怠ればEnterologyの真の進歩は望む可くもない。従ってSMON病の腹部症状の解明には、BiopsyとAutopsyの両者を併せ行うのが理想的と考える。

さてSMON病の剖検例の腸組織標本の研究に当って遭遇する困難として、第一に腹部初発症状と剖検迄の間の年月の経過の大なる事をあげ、第二に腸粘膜の死后変化の大なる事をあげたが、第三の端緒として私のあげ度いのは次の様な事柄である。

3) 下痢の記載が乏しく、下痢の定義が曖昧である事。

下痢の症状、下痢の持続期間、キノホルム使用との関係、死亡前の状態等が分らずに、たゞ組織標本を覗いても五里霧中である。

Enterologyの専門家は別として、一般の医家は次の三つの病理学的に全く異ったものを下痢と呼んでいる様に思う。

- i) 液状の便の排出(その代表はコレラに見られる水様便)
- ii) 膿粘血便又は粘血便(細菌性赤痢又はアメーバ性赤痢)
- iii) 頻回の軟便

一口に下痢と云っても、此の中のどれを指しているのかが明かでないと、組織検索の際のピンツの合せ方がまるで違って来るのである。例えばコレラの様な水様下痢の場合には大腸の所見は殆ど問題にならず、小腸の所見に専ら検索の重点が置かれる可きであるし、また赤痢の様な膿粘血便の場合には、小腸の所見よりはむしろ大腸の所見に焦点を合せねばならない。更に、素人の人達が云う様な一日数回の軟便をも下痢と呼ぶならば、此様な下痢の場合には、大腸にも小腸にも形態学的に変化が認められない事の方が恐らく多いであろう。

液状便が排出されるのは、消化液が小腸で再吸収されずに(即ち小腸粘膜の吸収障碍の為)、下痢液となって出るものであり、赤痢の膿粘血便は大腸粘膜の出血性、化膿性炎症の為血液、膿が排出されるので、コレラの便と赤痢の膿粘血と云う二つの本質的に全く違ったものを一緒にして下痢と呼ぶのは甚だ非科学的と云わねばならない。

私は、下痢は次の様に定義した方が良いのではないかと思う。即ち、「下痢とは液状の便の排出を云う」と云う定義である。そしてその他の所謂下痢は膿粘血便とか膿粘液便とか軟便とか呼んだら如何であろうか。また下痢の量と回数とを区別す可きだと思う。たゞ便通の回数が多いからと云って下痢と呼ぶのは不適當と思う。此はあたかも、PollakisurieとPolyurieとを混同するようなものはあるまいか。

II SMON病剖検例の腸粘膜組織所見

さて以上述べた様な1) 2) 3) の制約を充分念頭に置いた上で、ともかくもSMON病剖検例の腸組織標本を研索して見る事にする。予研病理部より送られたパラフィン薄切標本をヘマトキシリン・エオジン及びアルシアンブルー・バス・ヘマトキシリン・マツソンの六重染色を実施した。後者は粘液細胞の動態と腸粘膜、粘膜下層及び筋肉層の変化とを一望の下に総括せんが為であった。

48例の送付された標本を染色した結果、どうにか曲りなりにも検索を行い得たのは32例であった。其の内訳は次の表Ⅲの如くである。

表 Ⅲ

所見を取ったもの	3 2 例
腸炎の認められたもの	1 1 例
その内訳	
小腸炎（内、偽膜性 2 例）	6 例
大腸炎（内、潰瘍性 1 例、	
住血吸虫卵性 1 例）	3 例
十二指腸炎（内、新鮮潰瘍 1 例）	2 例

3 2 例中腸炎の認められたものは 1 1 例で、その内訳は小腸炎 6 例、大腸炎 3 例、十二指腸炎 2 例であった。小腸炎の内、特に顕著なものは 2 例の偽膜性腸炎であった。此の中の一例は写真 4 に示す如く明かな偽膜が認められる。粘膜は強い Autolyse の為上皮細胞は殆ど無く、固有層の細胞の核も余り染っていないが、偽膜性腸炎と診断する事が出来る。粘膜下層には浮腫や細胞浸潤は殆ど無い。写真 5 は写真 4 の拡大を 2.5 倍に上げたもので、偽膜が固有層の組織内から出ている事が分る。此例は腹部症状の初発以来既に 3 年を経過しているので、此腸粘膜所見は末期に起ったもので、それとは全く関係ないと思う。

写真 6 は、絨毛の上皮細胞は殆ど脱落しているが、死后 8 時間の割には固定が中々良く固有層の細胞核は良く染りまたクリプトの上皮細胞もよく保存されている。固有層には明かに細胞浸潤があり、絨毛の丈はやゝ短縮し、逆にクリプトの深さは伸び、Enterologist の所謂 villus height/crypt depth ratio 絨毛高-クリプト深比は減少している。若し死后 1, 2 時間で剖検出来たら fusing が認められたかも知れない。特に右上の方ではそんな様相が感じられないでもない。此例は腹部症状の初発から僅か一ヶ月であり、将来何かの足掛りが掴めるかも知れない。死后時間がせめて 3 時間以内だったらと惜まれる例である。

写真 7 は新鮮な十二指腸潰瘍の例である。粘膜の広汎な Nekrose があり、粘膜下層にはフィブリンの析出を伴う浮腫と比較的軽い炎症性細胞浸潤が認められる。Brunner 腺が粘膜下層に見られるので十二指腸である事が分る。此例は腹部症状初発以来 5 ヶ月を経過しているので、此新鮮潰瘍とは何の関係も無さ相である。キノホルムの影響によるものか、他の原因によるものか今後の研究に俟たねばならない。

写真 8 は大腸粘膜及び粘膜下層の日本住血吸虫卵の夥しい集積を示す。粘膜下層は著明に肥厚し、炎症性細胞浸潤は殆ど認められないが、線推化の傾向が在る。粘膜層は Autolyse の為非薄化し、また上皮細胞は殆ど認められないが、少くともエロジオンとか固有層の細胞の増加とかは無いと推定される。筋肉層は撮影されてない。此例は神経症状が起ってから約一年を経過しているが、日本住血吸虫症から起った腸及び肝臓の変化が SMON 病（恐らく薬物を介して）と関係があるの

ではなかろうか。

此他、殊更に写真は掲載しなかったが、典型的な潰瘍性大腸炎の一例が見られた。若い女性で経過7ヶ月亜急性の激しい経過を取ったものと思われる。腹部初発症状から一ヶ月たって神経症状が出現している。下痢(?)の治療の過程でSMON病が起ったと思われる興味ある一例である。ちなみに臨床診断は慢性腸炎と云う事であった。

最初に述べた様に、SMON病剖検例の腸組織標本の鏡検に当っては、色々な隘路があるので、現在の段階でははっきりした事は云えないが、此等の顕微鏡写真を見ると、種々雑多な病変が含まれている様な印象を受ける。原病が種々雑多なせいであろうか、年齢、性、体質が種々雑多な為反応もまた多彩なのであろうか。いづれにせよ、毒物が微生物か知らないが、そのEintritts-pforteとしての腸の変化は必ずしも画一的である必要は無さ相にも思われる。神経系の変化がかなり一致したものであるからと云って、腸はそうでなくても、理論的には良さ相である。然し此等の議論は、正確なDataを出し得るような材料を5例でも10例でも良いから集めた上でなす可きであろうと思う。たゞ32例中11例の腸炎と云うのは、少し割合が高い様にも思う。

SMON病の腸粘膜には萎縮があるか?

最後にSMON病の腸粘膜所見でよく問題にされる腸粘膜の萎縮について一言し度い。

一般に云って、凡そ腸粘膜の萎縮が組織学的に認められるのは、次の五つ位の場合であろう。

1) 体全体の消耗が強い場合

悪性腫瘍とか結核とかの消耗性疾患の場合には、当然腸粘膜にも他の諸臓器と同じ様に萎縮が認められる。此場合には、粘膜層、筋肉層の平均した萎縮が認められる様である。SMON病で死亡する場合には体全体の消耗の強い場合が多い様であるので、腸粘膜にも当然萎縮があつて良いと思う。

2) 鼓腸の高度な場合

鼓腸が強い状態で死亡すると、腸管が伸展されているから、当然の事乍ら腸管が薄くなる。従つて鼓腸が強ければ強い程、萎縮が強く見える。此際は1)と同様、粘膜、筋層の平均した萎縮である。全身の衰弱と鼓腸が重なることもしばしばあるので、全身状態、体重、脂肪組織の状態、特定の筋肉の重量(我々はPsoasの重量を測定することにしてゐる)等々を参考にす可きである。また腸の剖検所見には、必ず鼓腸の有無を記載する事にしている。胆汁試験が陽性か陰性かなどよりは、鼓腸の有無、その程度の方が遙に重要な所見であろう。

3) 死后時間の長く経過した場合

此の場合も腸管の緊張がゆるむ事と粘膜の上皮細胞が脱落する事の為、強い萎縮があるかの如き印象を与える。死后1,2時間で剖検すると、小腸の長さは僅か3米一寸であるのに6時間以上も経過すると6米位に伸びて了う。昔の教科書に小腸の長さは6米と誠にやかに書いてあつた

のは此為である。更に死后時間が経つと一固定が悪い場合は尚更であるが一粘膜上皮細胞が脱落するので、萎縮の印象は更に強くなる。一体、腸粘膜は間葉性組織の様に一般には考えられているが、此は大変な誤りである。此の事を示す為に我々は次の様な模型(写真9)を作ってみた。死后50分で剖検した腸粘膜に、全く変化の無い例のツエロイジン・パラフィン包埋ブロックから5μの連続切片を作り、此を一枚、一枚パラフィン紙に投影、書写し、更に此をボール紙に画き移して、切抜き、腸の絨毛のReconstructionを作った。写真9は絨毛の約50倍の拡大である。左側は上皮細胞層を含む完全な絨毛、右側は同じ絨毛の上皮層を除いた固有層だけを書写したものである。こうして比較すると左側と右側では、量的に大差がある事が分る。右側は $\frac{1}{3}$ 以下である。言葉を替えて云えば、腸粘膜は肝臓や腎臓と同じく上皮性の臓器であると云う事である。此迄の病理学は腸炎と云って、固有層だけを問題にして来たが、此模型から分る様に、此からはもっと上皮細胞に眼を向けなければならないのではなかろうか。

写真10は69才の女性、死后2時間であるが固定が不適當であった為上皮細胞が殆ど脱落して了ったものである。写真11は57才の男性、死后50分の例である。此等の写真は勿論同じ拡大である。

4) 急性腸炎、特に下痢性腸炎の場合

此の最も典型的なものはコレラの小腸炎である。上述した如く、小腸炎とは云っても、固有層の細胞浸潤はむしろ軽く、充血も出血もエロジオンも無い。写真12はエルトール・コレラの女性19才、死后1時間50分で剖検した。写真10、11と全く同じ拡大であるが、絨毛の短縮癒着(所謂 fusing)の為恰も粘膜に高度の萎縮がある如くである。此場合の萎縮は前二者(上述の1)2))とは異り、粘膜層のみの萎縮で筋層には萎縮は認められない。SMON病の場合、コレラ様の粘膜萎縮があるかどうかは、今言う事は出来ない。それは繰返し述べた如く、上皮細胞の脱落が強過ぎて、はっきりした事が言えないからである。然し大胆な推論を許していただけのならば、此様なタイプの萎縮は余り多くは無さ相である。

5) 慢性腸炎、特に Sprue, Celiac Disease の場合

此場合にもやはり著明な絨毛の短縮と癒着を伴う高度の粘膜萎縮が起る。写真13はCeliac Diseaseの小児の空腸のBiopsy標本である。その中拡大が写真14で写真13(コレラ)と同じ拡大である。此はコレラの腸粘膜よりは遙に徹底した構造の変革、萎縮である。写真12では未だ絨毛の跡をどうにか辿る事が出来るが、写真14、Celiac Diseaseでは最早、絨毛の原形は跡片も無く、消え去り、細胞も吸収細胞よりは粘液細胞が多く、大腸粘膜に酷似している。此様な変化をColonisation(大腸化)と呼ぶのも無理からぬ事である。然って此写真を見せられたら、此は大腸であると云う者の方が多いと思う。SMON病で此のタイプの腸粘膜の萎縮があるか、どうも無さ相であるが、はっきりした結論は今後の課題であらう。

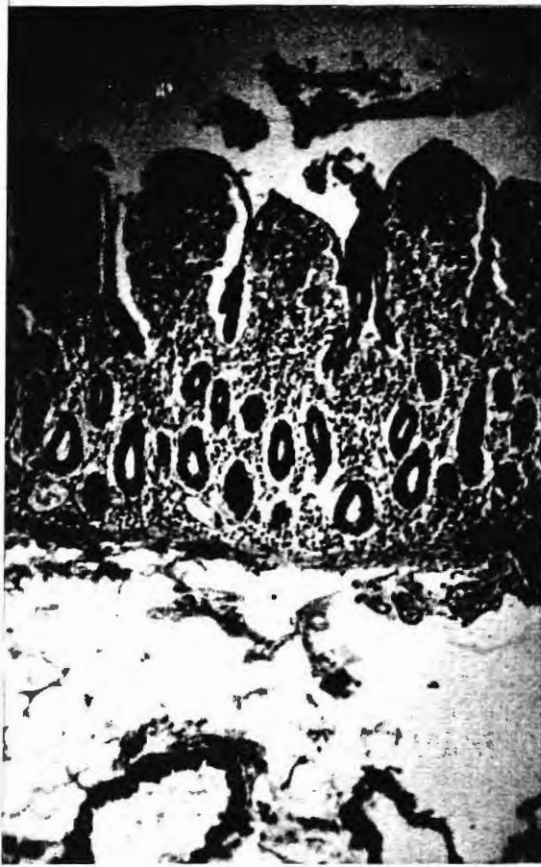


写真1 H.E. 空腸 10×10倍



写真2 H.E. 空腸 4×10倍

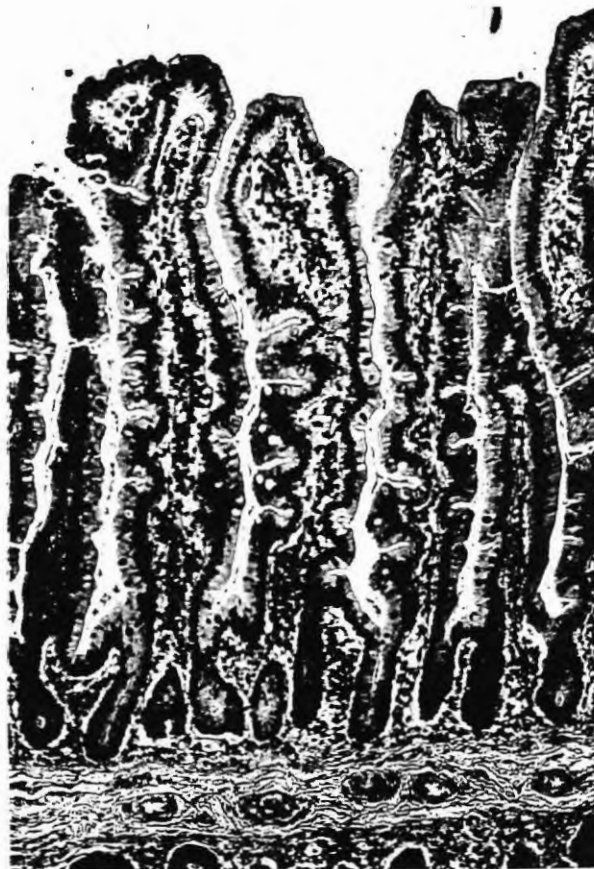


写真3 H.E. 空腸 10×10倍

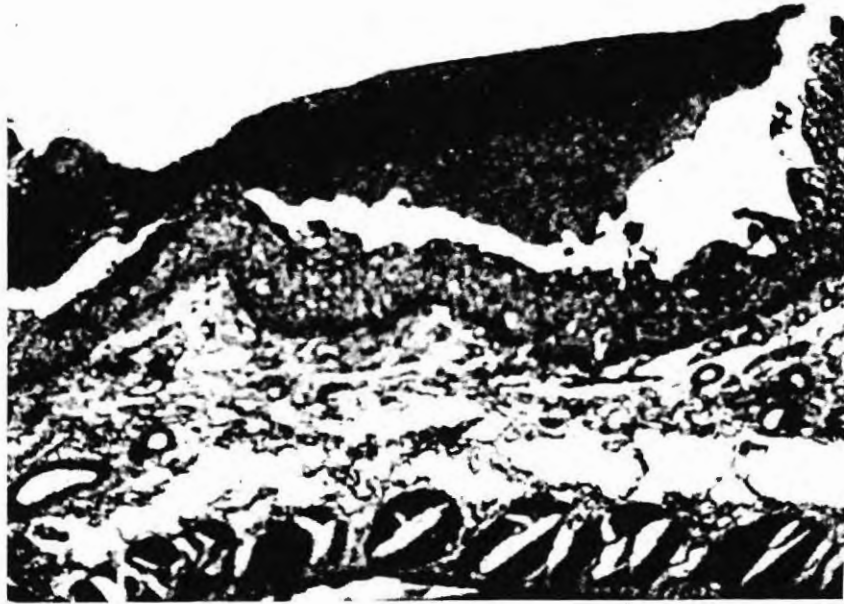


写真4 H.E. 4×10 倍



写真5 H.E. 10×10 倍

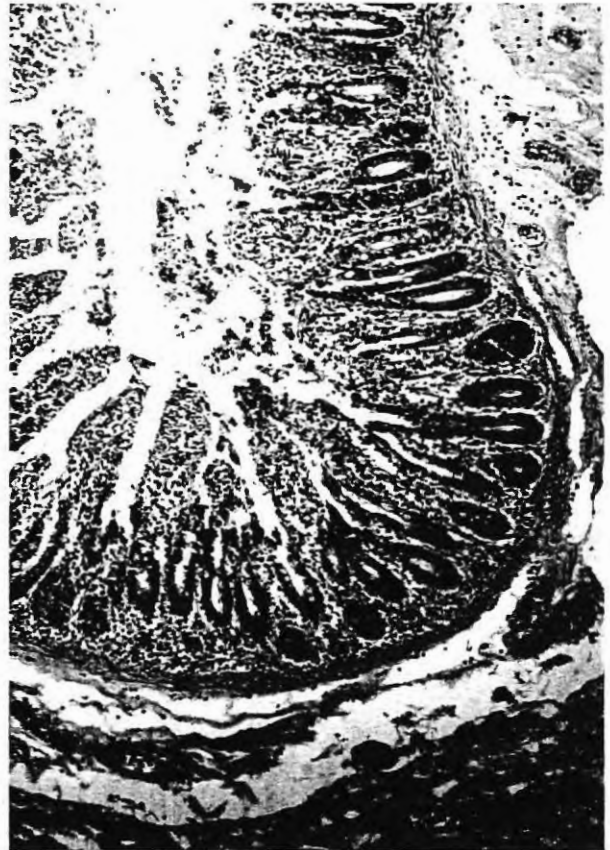


写真6 H.E. 4×10 倍

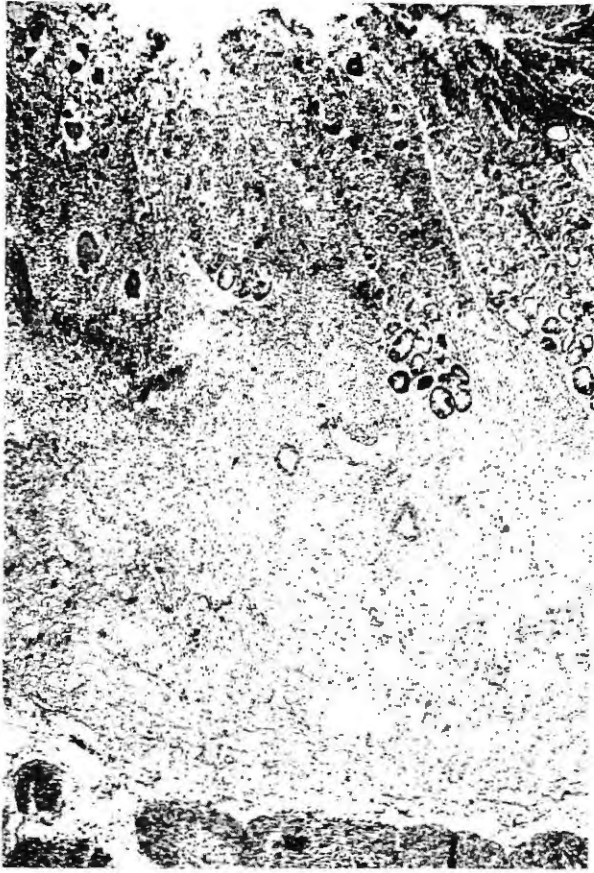


写真7 H.E. 十二指腸 4×10倍

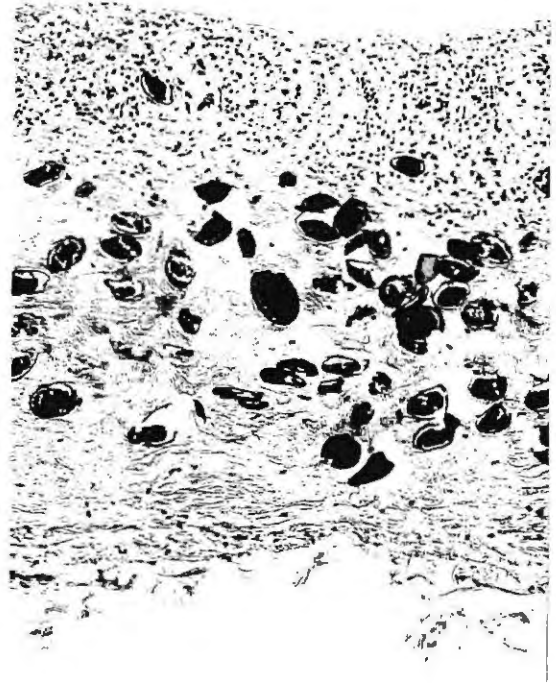


写真8 H.E. 大腸 10×10倍



写真9 絨毛模型

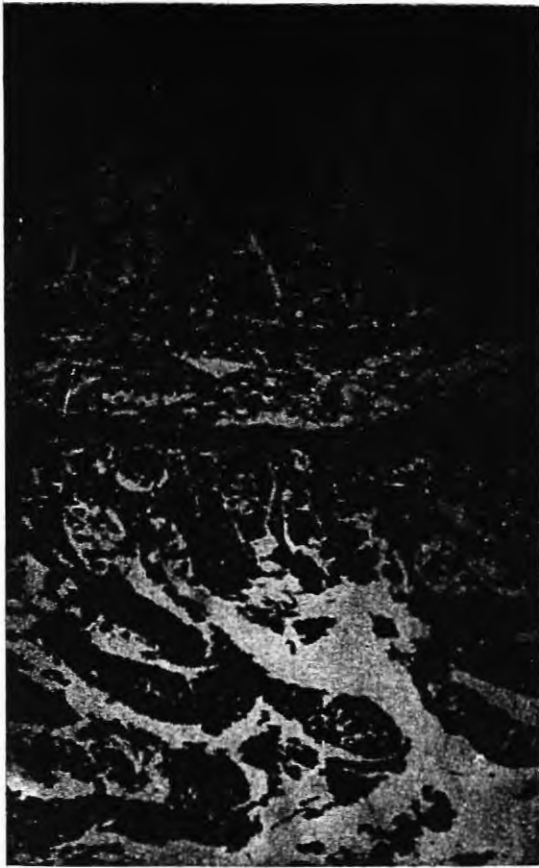


写真10 H.E. 空腸 10×10倍



写真11 H.E. 空腸 10×10倍



写真12 H.E. 空腸 10×10倍



写真13 H. E. 空腸 4×10倍



写真14 H. E. 空腸 10×10倍

SMON患者血清のマススペクトログラフ による微量成分元素の分析

病理班班員 河合 忠 (日本大学臨床病理)

研究協力者

河野 均也, (日本大学臨床病理)

片岡 喜久男, 国分 豊明, (国立東京第2病院)

天野 正道, 蓬原 三郎, (日本電子株式会社)

SMON発症の原因としてウイルス説,^{1) 2)} マイコプラズマ説, 環境汚染に起因すると思われる重金属中毒説, およびキノホルム説^{3) 4) 5)}などが提唱され, 現在ではキノホルム説が最も有力のようであるが, キノホルム説にしても発症がキノホルムそのものによる直接障害によるのか, あるいは重金属とキノホルムのキレート結合によりおこる重金属の欠乏またはそれによる代謝障害が主因をなすものであるかは不明である。さらには, キノホルム剤を服用していないSMON症例もその存在が確かめられており, ビタミン欠乏, 悪性腫瘍, 有機燐, および有機水銀中毒, INAHの使用などに際してもSMONの病理形態像と酷似の病変が神経組織におこることが知られていることなどを考慮して, 今回我々は, 特に公害的環境汚染因子の関与を確かめることと, キノホルム剤の影響による血清中の重金属の変動を検索する目的で血清中の全元素を無差別に無機用質量分析装置を用いて測定し, 数種の元素についてSMON患者血清と正常人血清の間に有意の差をみとめ, またSMON発症後の時間の経過と共に特異な変動を示す元素のあることを確かめたので報告する。

I 検索材料ならびに方法

材料は表1に示すごとく, 10例のSMON患者より得られた血清(うち3例は6ヶ月後再測定を行なった。)であり, これらの血清を凍結乾燥したのち, グラファイト粉末と混ぜ電極を作り, この電極をイオン源として日本電子製スパーク型イオン源付無機用質量分析装置JMS-OIBMを用いてマススペクトルを撮り, まずMg, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, I, Co, Ni, およびCdの10元素について視察による半定量的分析を行なった。

対照としては薬剤服用中でない20~30才の男女8名(男4名, 女4名)に最近キノホルム剤を服用したことのある1例を加えた9例をえらびSMON患者血清と同様の処理でマススペクトルの撮影を行ない元素の定量を行なった。測定は各検体共3回ずつ測定しその平均値を求めた。また測定値はいずれも内部標準物質としたClに対する重量パーセントとして求めたが, イオン化はその割合が元素によって多少異なる事が知られている⁹⁾ため, 実際の重量をあらわしてない事に注意

していただきたい。

表 1

症 例 番 号	年 令	性	キ剤使用	最終使用よりの 期 間	発症よりの期間
1	75	女	あ り	1 ケ 月	1 ケ 月
2 a	16	男	あ り	1 ケ 月	1 ケ 月
b				6 ケ 月	6 ケ 月
3 a	37	女	あ り	1 ケ 月	1 ケ 月
b				6 ケ 月	6 ケ 月
4	55	男	あ り	1 ケ 月	1 ケ 月
5 a	54	女	あ り	2 ケ 月	8 ケ 月
b				8 ケ 月	14 ケ 月
6	79	女	な し		3 ケ 月
7	22	男	あ り	1.5 ケ 月	3 ケ 月
8	47	男	あ り	6ヶ月以上	18ヶ月
9	46	男	あ り	6ヶ月以上	18ヶ月
10	62	男	あ り	6 ケ 月	6 ケ 月

キ：
Chinoform

a：
第1回測定

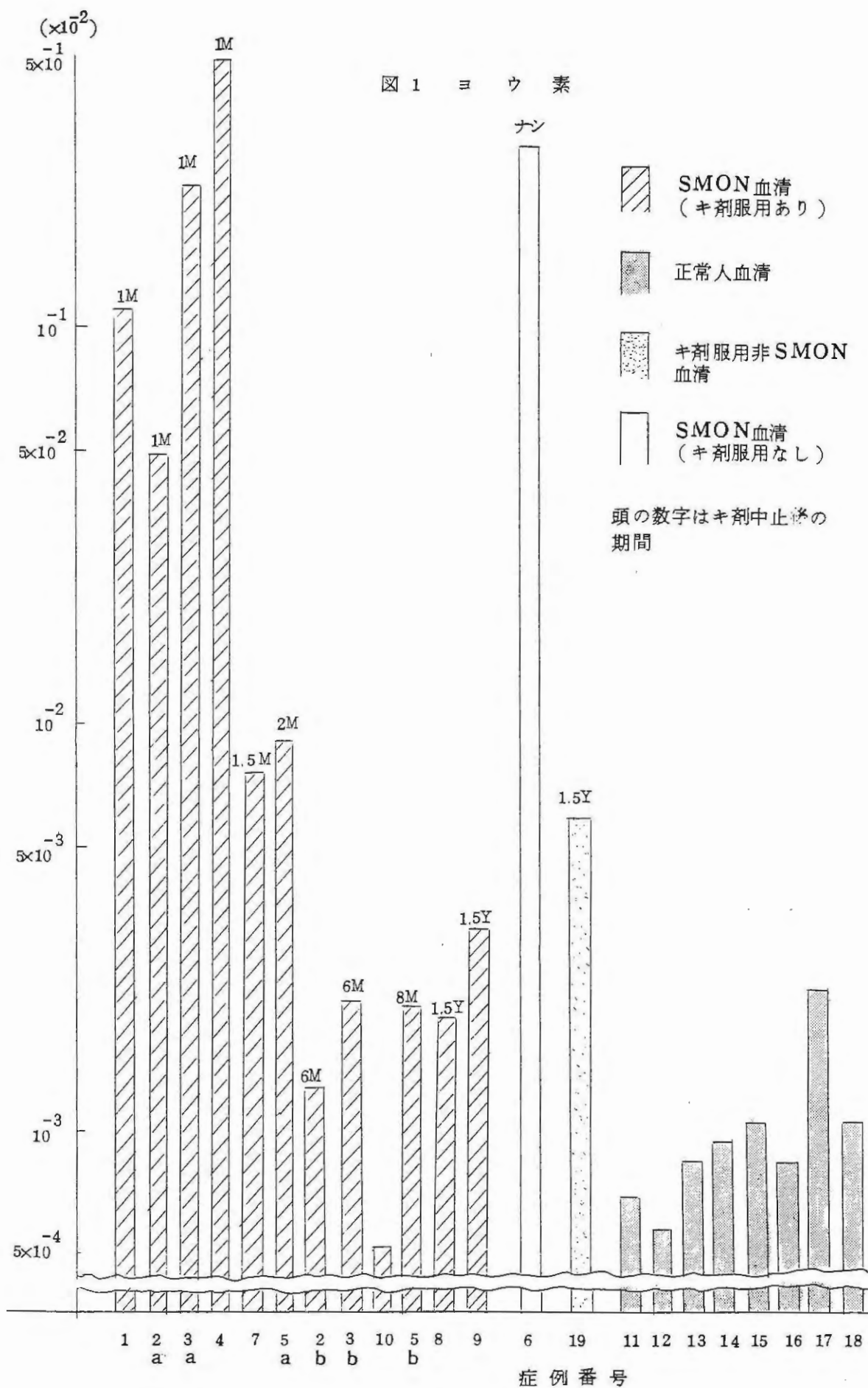
b：
第2回測定

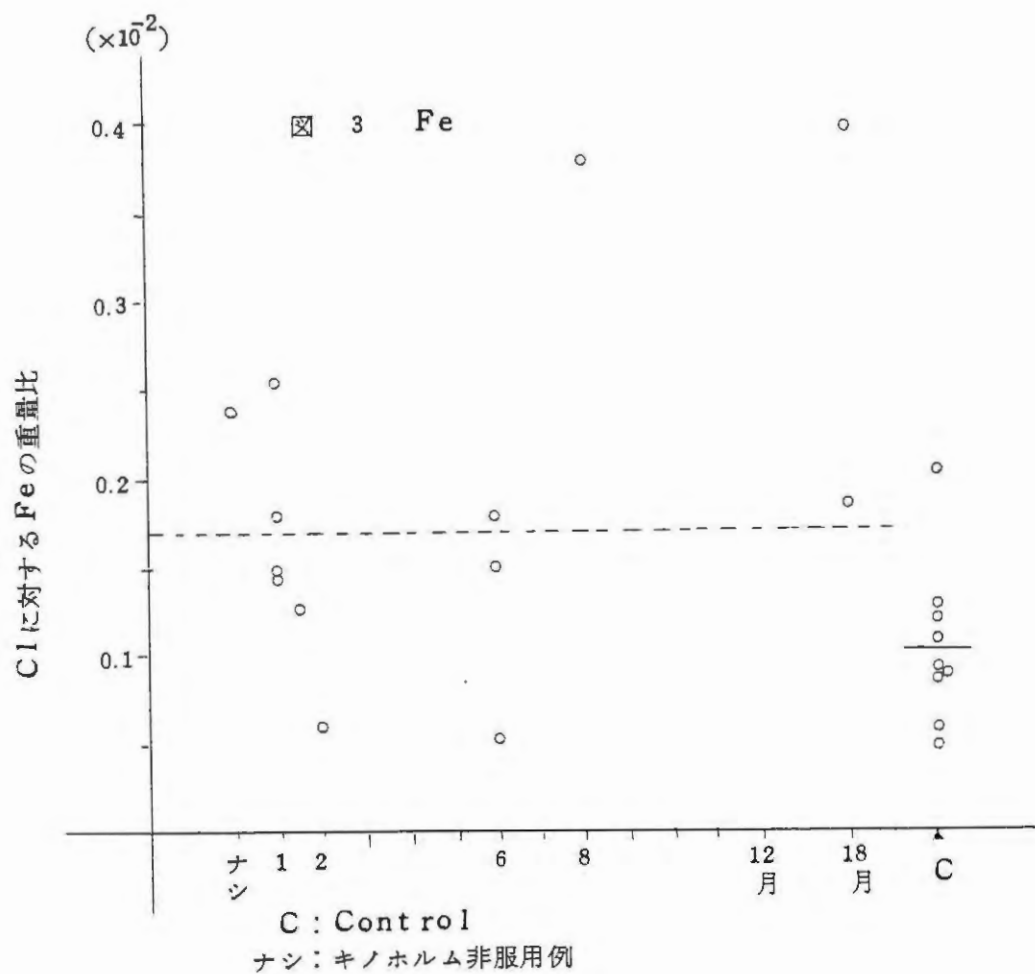
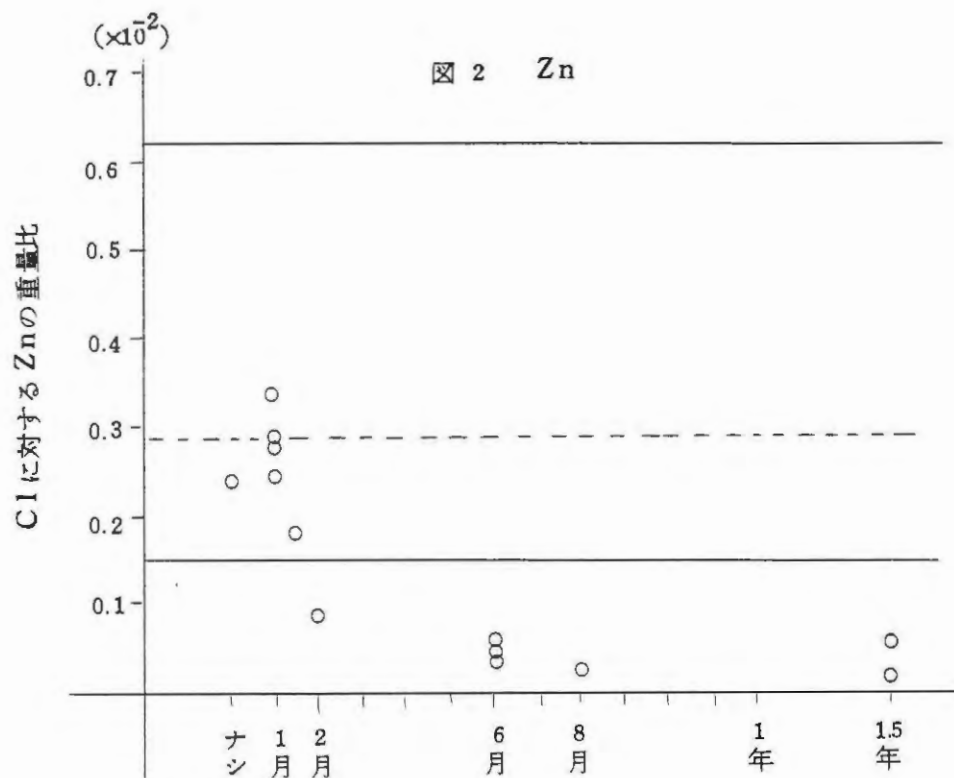
結 果

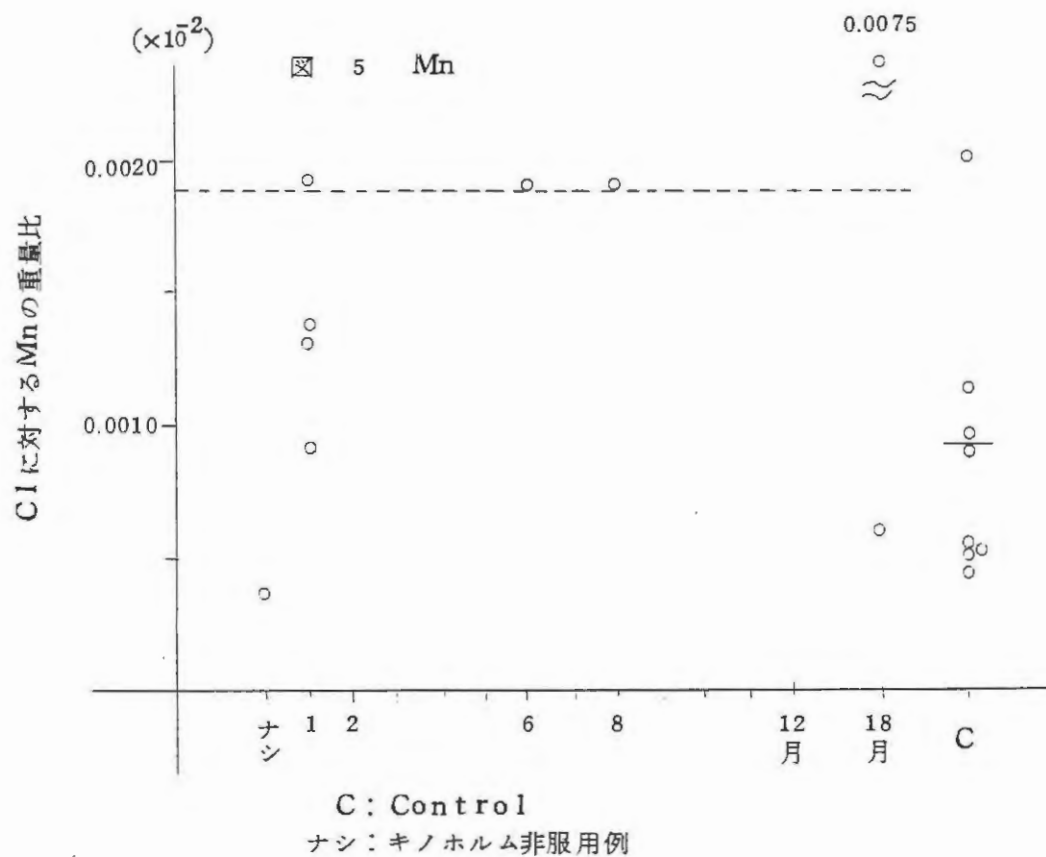
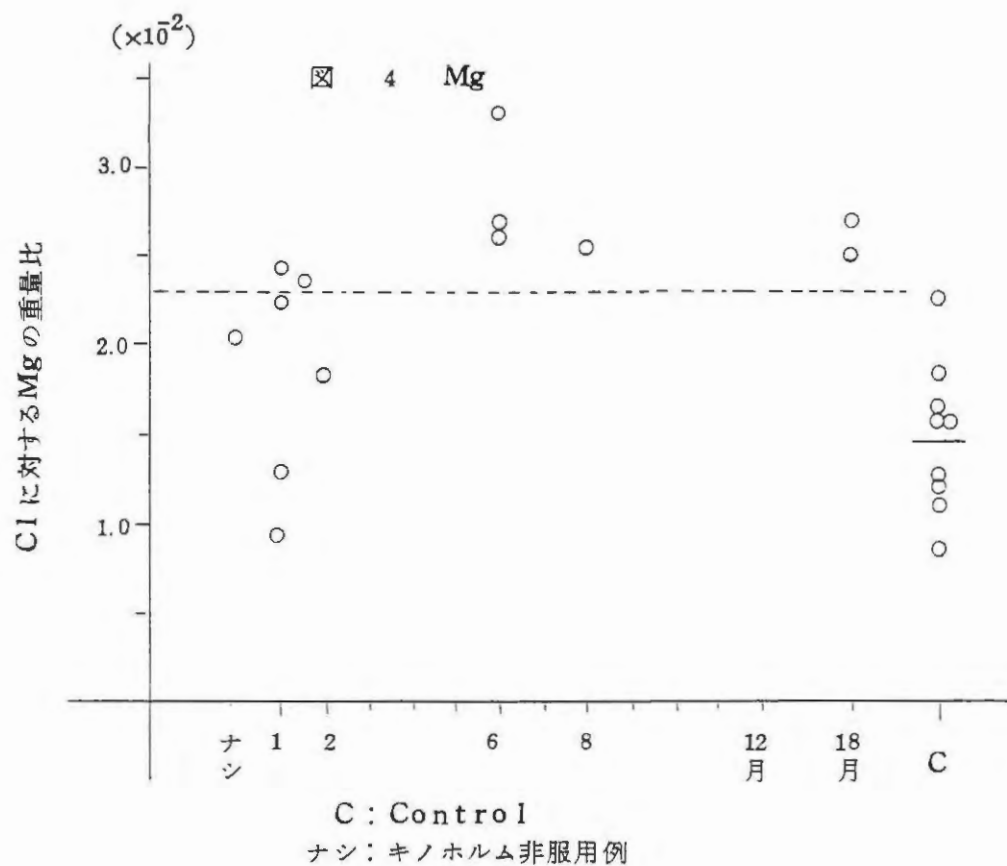
視察による測定を試みた上記10元素中、スペクトルラインとしてマススペクトログラフに探知

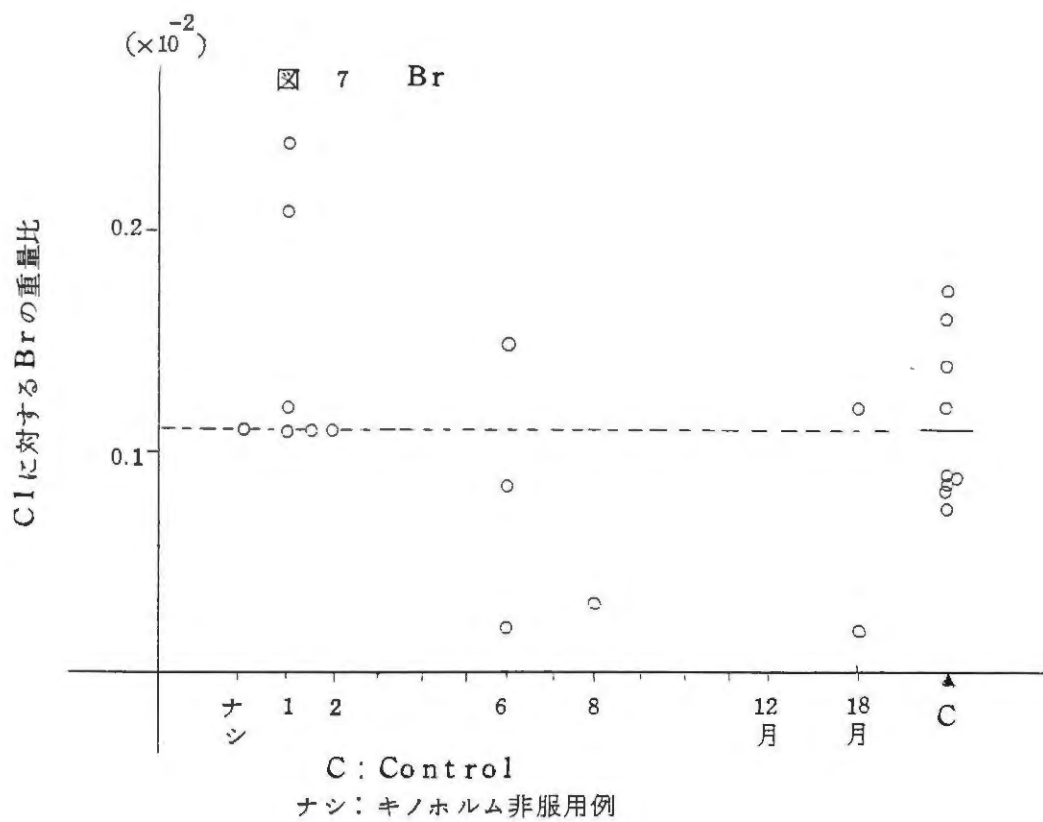
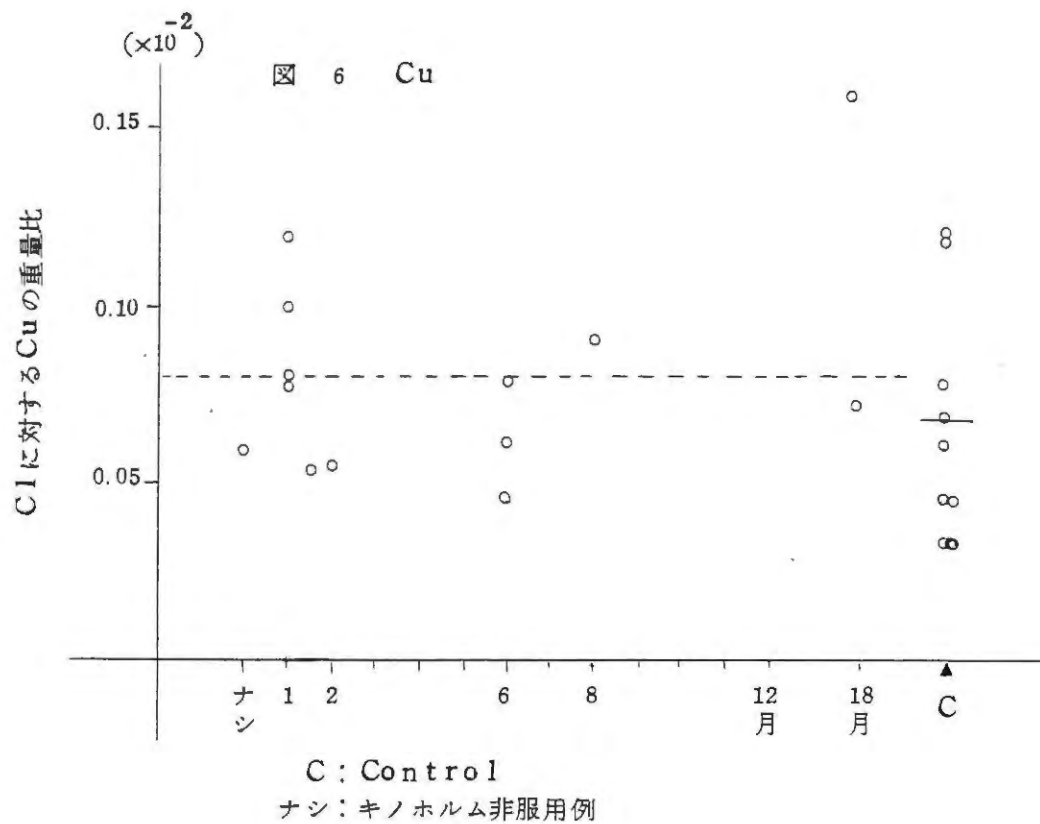
表 2

ス モ ン 血 清	症例番号	Mg	Mn	Fe	Cu	Zn	Br	I
	1	2.46	0.0014	0.26	0.087	0.29	0.24	0.16
	2 a	2.27	0.0019	0.18	0.10	0.28	0.21	0.049
	b	3.3	—	0.15	0.061	0.0047	0.15	0.0013
	3 a	0.96	0.00092	0.15	0.081	0.25	0.11	0.22
	b	2.7	—	0.057	0.079	0.035	0.085	0.0021
	4	1.32	0.0013	0.15	0.12	0.33	0.12	0.45
	5 a	1.84	0.0013	0.068	0.056	0.091	0.11	0.0094
	b	2.6	0.0019	0.38	0.090	0.013	0.031	0.0021
	6	2.08	0.00038	0.24	0.060	0.24	0.11	0.28
	7	2.38	0.0011	0.13	0.54	0.19	0.11	0.0075
	8	2.5	0.00064	0.19	0.073	0.024	0.018	0.0020
	9	2.7	0.0075	0.40	0.16	0.071	0.12	0.0032
	10	2.4	0.0019	0.14	0.047	0.021	0.020	0.00052
	平均 A	1.90	0.012	0.17	0.079	0.24	0.14	0.168
	B	2.7	0.0030	0.22	0.085	0.035	0.071	0.0019
正常者平均		1.47	0.00087	0.13	0.068	0.29	0.11	0.00105
キ剤服用非 SMON		0.88	—	0.083	0.12	0.23	0.074	0.0060









されたものはMg, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, I, の7元素であり, その測定結果は表2および図1~6に示すごとくであった。今回行なったマススペクトルの測定結果はいずれも視察法による半定量的な測定によったため, 3回測定の変動も30~100%と非常に大きいものではあったが, 測定を試みた10元素のうちI, Fe, Znの3元素は正常群と比較して発症初期あるいは発症後の経過に従ってこの変動係数の範囲をはるかに越えた変動を示しており, SMON患者血清と正常人血清の間に明らかに有意の差があると考えられたので, 今回は主としてこれらの3つの元素についてのべる。

1. 沃素

沃素は表2に示したごとく, 発症後1~2ヶ月の新鮮なSMON患者血清では平均値が0.168%(C.V. 97%)であるのに対し, 正常群では0.0015%(C.V. 107%)とSMON患者血清中に約100倍の高濃度に検出された。このことは正常群測定値の変動係数が107%であることを考慮してもその変動係数のはるか外測にあり, 正常群との間に有意の差があるといえる。この沃素の高値は新鮮SMON患者7例に共通しており, 正常人血清の平均値の4.7~280倍に達している。しかしながらこの沃素の高値は図1に示すごとくキノホルム剤中止後6~8ヶ月目に再測定された血清では正常に近く復しており, 初回測定ではあるが, 発症後6ヶ月~1.5年(キノホルム剤発売中止より少くとも6ヶ月後)を経過した症例でもほぼ正常範囲近くにある。またキノホルム服用非SMON患者にも0.0060%と正常人血清平均値の4倍を示し, SMON血清の下限に近い高値を示している。

2. 亜鉛

亜鉛については新鮮SMON患者血清では, 表2に示すごとく, SMON患者血清の平均は0.24%(C.V. 32%), 正常人血清の平均は0.29%(C.V. 55%)であり, 正常人血清の変動係数55%を考慮すれば両群の間に有意の差があるとはいえない。しかしながら, 発症より6ヶ月ないし1.5年の経過をとったSMON患者血清では平均0.035%であり, 正常人血清平均値のほぼ10%に減少しており, 正常人血清測定値の変動係数を考慮しても有意に低値を示しているといえる。この亜鉛の測定値をキノホルム服用中止後の経過順序にならべてプロットしたのが図2であり, キノホルム服用中止後の期間と逆比例の関係がみとめられた。

3. 鉄

鉄は表2および表3に示すごとく, 正常人血清の平均値0.103%(C.V. 48%)に対して, SMON患者血清の平均値は0.196%(C.V. 39%)であり, SMON患者血清に高値を示す傾向にあるが, 個別に検討すればSMON患者血清中にも正常人血清平均値よりも低いものがあり, また逆に正常人血清中にもSMON患者血清平均より高値を示すものもあり一定せず, 両者に明らかに有意の差があるとはいえない。

4. その他の元素

その他の元素に関してはマグネシウムが経過の長いものにやや高値を示す傾向があるが、有意の差があるとはいえず、正常人血清とSMON患者血清の間に有意の差があるものは存しなかった。コバルト、ニッケル、カドミウムについてはコバルトおよびニッケルがそれぞれSMON患者の1例づつに検出されているが、SMON症例全体に共通した所見ではなく、そのみで意義を云々することはできない。

III 考 按

SMONの原因については、重金属中毒説、井上らによるウイルス説²⁾、マイコプラズマ説および椿³⁾らにより指摘されたキノホルムの使用との関連などがあげられ、井形ら⁶⁾、立石ら⁷⁾、奥野ら⁸⁾はキノホルム投与により、家兎、犬、猿などにSMON類似の病変を作ること成功したと報告しており、またキノホルム発売中止以来SMON発症が激減していることなどから、キノホルム原因説が最も有力のようであるが、これらの動物実験はそのいずれもが完全な人のSMONのモデルとはいえない現状のようであり、さらにVitamin 欠乏、特にB₁₂ 欠乏や有機燐、有機水銀中毒など重金属の中毒、悪性腫瘍、SLEなどでも形態学的にSMON類似の病変をみとめることなど、またキノホルム剤の服用既往のないSMON症例も確かめられているところから、その原因がキノホルムのみにあるとは考え難い。今回の我々の検索でも新鮮なSMON症例では、いずれも著明な尿素の高値が証明されたこと、およびキノホルム服用非SMON症例にも尿素が高濃度に証明されていることは、SMONとキノホルム剤の関係が非常に密接なものであることを示す所見と考えられるが、しかし、今回検索した新鮮なSMON患者7例中1例はキノホルム剤の服用を否定されているにもかかわらず著明な尿素の高値が証明されている。不幸にしてこの症例は反復測定の間を得なかったが、もしこの尿素の高値がキノホルム剤の使用されていない症例にもみられるとすれば、この尿素の高値、もしくは尿素の高値を招来せしめるものこそがSMON発症の重要な因子となる可能性もあるものと考えられよう。この尿素の高値は発症後6ヶ月ないし1.5年後に測定されたものではいずれも正常値に近く復していたが、神経症状の回復とは関係ないものようである。

亜鉛に関しては、キノホルムとのキレート結合の面から十分注意を払う必要のある元素であると考えられ、亜鉛が体内における酵素代謝に重要な役割をはたすことも知られており、さらにはインシュリンの活性と密接な関係のあることも知られている。

今回の我々の検索では図2にも示したごとく、キノホルム服用中止後1ヶ月目の新鮮なSMON患者の血清では正常人血清との間に有意の差をみとめていないが、キノホルム服用中止後2ヶ月目ごろより急激な減少を示し、1.5年におよんでも回復していない。このことはキノホルム服用患者に糖尿病あるいは過血糖の合併が注目されていることなどと考えあわせて興味深い。この亜鉛の減少

はインシコリン活性のみならず、他の酵素への影響も十分考えられ、SMONの病像を修飾する1つの因子となる可能性があると考えられる。

鉄については、SMON発症とキノホルムの関係を引き出すきっかけを作った緑舌、緑尿が鉄とのキレート結合の結果であることを知られて以来注目されているが、明らかな低値あるいは高値は現在のところ証明されていない。わずかに血清鉄が高値を示す傾向のあることが指摘されている。今回の我々の検索においても、やや正常人血清に比して高値を示す傾向にはあるが、特に一定の意義を認め難い。

IV 結 論

- 1) 新鮮なSMON患者血清中には正常人血清に比し平均100倍濃度の沃素が検出された。
- 2) 沃素の高値は発症後6ヶ月ないし1.5年経過した症例ではほぼ正常範囲に近く復していた。
- 3) 沃素の高値はキノホルムの使用を否定されたSMON患者の1例にもみとめられた。
- 4) 亜鉛はキノホルム剤服用中止後1ヶ月は正常範囲内にあるが、1.5ヶ月～2ヶ月目ごろより急激に減少し、その減少は1.5年を経過しても尚持続している。
- 5) 鉄は正常人血清と比較してSMON患者血清がやや高値を示す傾向にある。
- 6) ニッケルとコバルトがSMON症例のそれぞれ1例に検出されたが、全体を通しての異常としてはとれない。

以上の結果より次の如き結論を得た。

- 1) 新鮮なSMON患者血清中よりきわめて高濃度の沃素が検出されたことはキノホルムの使用と密接な関連があるように思われるが、1例にせよキノホルムを使用していないSMON症例にも沃素の高値がみられたことは、あるいはこの沃素の高値あるいは沃素の高値を招来する因子こそがSMON発症の原因であるかもしれない事を示していると考えられる。
- 2) 亜鉛の低値は、亜鉛が酵素代謝と密接な関係を有していることが知られていること、インシコリン活性と密接に関係していることが知られているが、SMON患者に過血糖や糖尿病の合併が注目されていることと考えあわせ興味深く、慢性に経過する患者体内における亜鉛代謝異常がSMONの病像を修飾する一因となり得ることを示す所見を得た。
- 3) 重金属中毒による因子を考慮して測定した、コバルト、ニッケルおよびカドミウムはコバルトおよびニッケルが、それぞれ1例のSMON患者血清中より検出されたが、SMON症例全体に共通した所見とはみとめ難い。

今回の報告はいずれも視察による半定量的な測定結果であり、測定誤差も30%～100%と非常に大きく、測定した元素もわずか10項目に限ったが、現在コンピューターを用いての全元素の測定を施行中であり、その結果については次回に報告する。

引 用 文 献

1. 新宮 正久：スモン調査研究会；昭和45年11月13日報告
2. 井上 重幸：スモン調査研究会；昭和45年11月13日報告
3. 椿 忠雄ほか：第34回日本神経学会関東地方会報告；昭和45年9月5日
4. 吉武 泰男ほか：医学のあゆみ；74：598，1970
5. 高須 俊明ほか：日本医事新報；2427：24，1970
6. 井形 昭弘ほか：医学のあゆみ；75：309，1970
7. 立石 潤ほか：医学のあゆみ；76：611，1970
8. 奥野 良臣ほか：スモン調査研究会，昭和46年3月2日報告
9. 渡辺 英二ほか：工業化学雑誌，67：1778，1964

SMON患者の末梢血リンパ球に対するキノホルムの影響について

病理班員 河合 忠（日大・臨床病理）

研究協力者 近藤 泰正，河野 均也（日大・医・臨床病理），片岡 喜久男（国立東二病院），
儀武 三郎（国立大蔵病院）

I はじめに

SMONの原因については，中毒説，アレルギー説，代謝障害説，感染説，などが提唱されて来た。近年ではウイルス感染説とともに椿らによって従来整腸剤として繁用されてきたキノホルム剤がSMONの病因に何んらかの関係があることが指摘されて以来，これらを支持する発表が多数に上っている。しかしながら，キノホルムを服用していないヒトにも明らかなSMONの発生が認められることから，SMONの原因は未だ不明の点が残されている。もしウイルス感染が原因であるとしても，感染源であるウイルスの質的および量的な両面から考えて行く必要がある。他方，宿主側においては，これらに対する防御機構，すなわち免疫学的機能が問題となる。

従来，ウイルス感染に対しては体液性免疫機構の他に細胞性免疫機構の関与が重要視される様になった。今日，細胞性免疫の主体がリンパ球に存在することはよく知られているが，その役割は抗原物質の認識，記憶，さらに免疫遂行細胞への移行，などである。1960年Nowellら¹⁾によりred kidney beanより抽出された赤血球凝集素であるPhytohemagglutinin (PHA)が正常人の末梢血中のリンパ球を幼若化されることを発表して以来，この現象がリンパ球の機能，とくに細胞性免疫機構の一面を反映するものとして注目を浴びるに至った。さらに1963年Medowar, 1964年Moorheadらによりリンパ球の混合培養が臓器移植の組織適合性の判定にきわめて有効であることが発表され，臓器移植の面からも注目されている。^{2), 3)}

感染症とPHA細胞の動態についても報告があり，ウイルス感染時，とくに麻疹の場合は一過性に幼若化が低下すること，⁴⁾またSMON患者についても同様な低下を示すとの報告もあり，⁵⁾ウイルス感染症に対する宿主側の防禦機転の面からリンパ球幼若化現象はきわめて興味深い。

また，リンパ球を特異抗原物質，とくにツベルクリンなどを加えても同様の幼若化を認め，慢性関節リウマチ患者のリンパ球に自己抗体の存在を報告していること，⁶⁾などからリンパ球がいろいろな抗原物質を認識しているかが，種々の抗原物質を加えてリンパ球を培養することによって解明されつつある。⁷⁾キノホルムがSMON発症に大きな役割を果している可能性が強いことが判明したわけであるが，体内に入ったキノホルムが肝臓で解毒される生化学的処理過程と免疫機構がキノホルムを異物として認識し，これを拒否する生物学的処理過程が考えられる。とくに，生物学的処理

過程の異常としてキノホルムに対するアレルギー反応とも考えられよう。さらにキノホルムのもつ細胞毒作用があり、もし各臓器、とくにリンパ球に対して毒性を示すならば2次的に免疫機構の低下および感染に対する抵抗性の減弱なども考えられよう。われわれは、以上の観点にもとづいてSMON患者における末梢血リンパ球培養の成績が正常人の場合と差異があるか否かについて検討した。

II 実験材料および実験方法

臨床的にSMONと診断された患者10名、対照としてキノホルムを服用した既往のない正常人12名について検索した。SMON患者についての内訳は表1に示す通りであって、いずれもキノホルム剤を中止してから1カ月以上経過した時期に採血して検査した。

表1 SMON患者の内訳とPHA細胞出現率

症 例	年 令	性	キ剤使用歴	キ剤中止より検査までの期間	発症よりの期間	PHA細胞(%)
			あ り	2 カ 月	2 年	6 5
			あ り	1 カ 月	1 カ 月	6 0
＊	37	女	あ り	1 カ 月	1 カ 月	7 8
	22	男	あ り	1.5 カ月	3 カ 月	6 8
	79	女	あ り		3 カ 月	6 5
	55	男	あ り	1 カ 月	1 カ 月	6 0
	54	女	あ り	2 カ 月	8 カ 月	6 2
	70	女	あ り	3 カ 月	6 カ 月	5 4
	22	女	あ り	3 カ 月	4 年	6 3
	64	女	あ り	3 カ 月	3.5 年	2 0

＊キ剤服用の既往はないというが、マスメクトログラフによるヨード量は著しく高い症例

リンパ球培養⁷⁾：全血をヘパリン添加で約10ml採血し、遠沈後leukocyte-rich Plasmaを採取し、TC199培地2mlに白血球数が 2×10^6 個含まれるように加え37℃で72時間培養する。その後、培養液を遠沈して細胞層を集め塗抹標本を作成し、細胞200～500個を数えて幼若細胞の占める百分率(%)を求めた。

PHA細胞出現率を求めるには型の如く、培地にPHA-Pを加えた。⁷⁾

キノホルム剤の添加：エマホルムを生理的食塩液に浮遊させ、キノホルムとして2mg, 0.2mg, 0.03mg, 0.003mgが含まれるように2mlの培地に混合して培養した。また、対照としては生理的食塩液0.05ml加えたもので培養した。

III 成 績

a SMON患者および正常人における末梢血リンパ球の培養

正常人については、PHA添加時の幼若化は70%から87%に入り、12名の平均値は76.4%であった。また、4名についてはPHAを添加せず自己血漿そのものの中で培養した結果2~14%に幼若化が認められ、平均値は7%であった。

SMON患者については図1に示す如く、

10例のうち1例()がPHA添加時の幼若化が20%と著しい減少を認めたが、PHA非添加時でも10%に幼若化が認められた。他の9例は、PHA添加時には54~78%、平均63.9%の幼若化を認め、正常人と比してやや低下の傾向はみられるが、検査方法の技術的変動を考えると有意の差とは考え難い。また、4例についてのPHA非添加時の幼若化は8~10%、平均9%となり正常人の場合と全く差異が認められない。

b 正常人末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響

図2にまとめた如く、正常人4名(3才、4才、学生2名)について、まず0.2mgおよび2mgを2mlの培地に加えて培養した所いずれもリンパ球は生存せず、すべての細胞が死滅した。

次に一学生1名について、種々の濃度でキノホルム剤を混合して培養した成績が図2の右側に示したものである。すなわち、キノホルムを100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度に加えたものでは前回の成績と同様すべての細胞が死滅

したが、15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の割合でキノホルム剤を加えた場合、リンパ球は生存し、しかも生食液を加えた対照およびPHA非添加時の場合と同じ幼若化率をえた。したがって、正常リンパ球については15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のキノホルム剤の共存下ではとくにその増殖に影響がなく、またキノホルム自体にはPHAの如きリンパ球幼若化に対する刺激作用のないことが確認された。

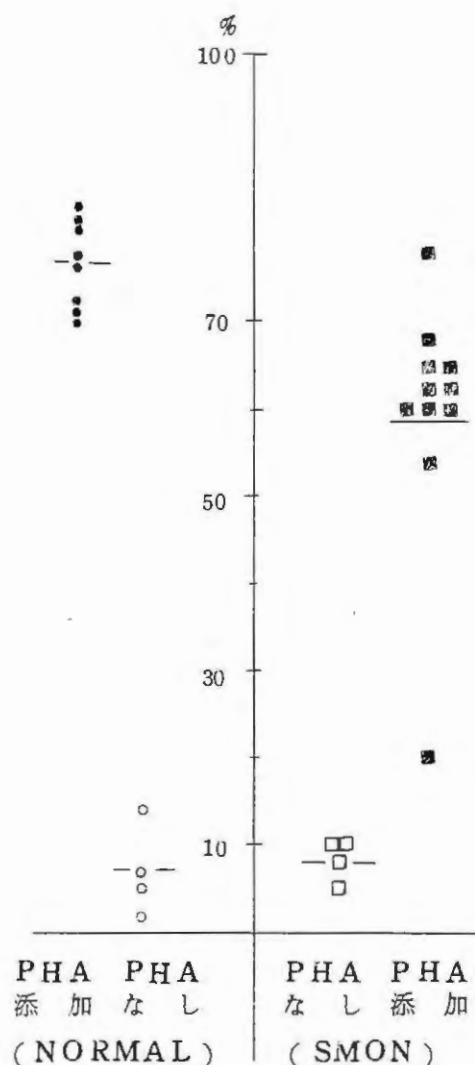
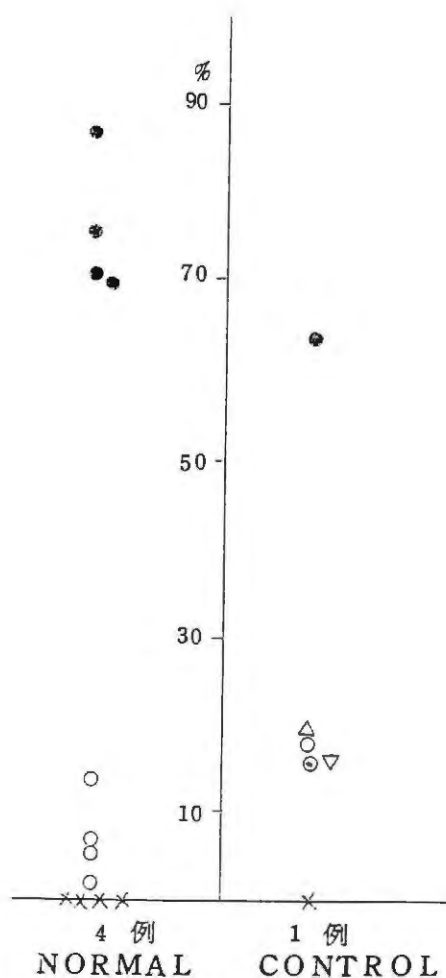
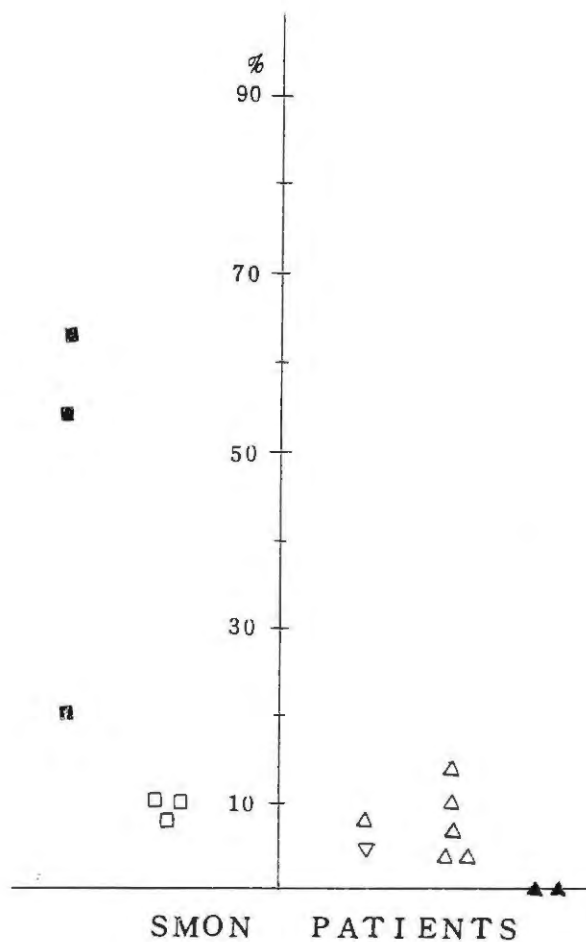


図1 SMON患者末梢血リンパ球の培養によるBlastoid transformation.



○ PHA添加 ○ PHAなし
 ⊙ 生食水添加
 △ エマホルム 0.003 mg 添加
 " 0.03 mg "
 × " 0.2 mg "

図2 正常人末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響



PHA添加
 PHAなし
 △ エマホルム 0.003 mg 添加
 " 0.03 mg "
 △ " 2.0 mg "

図3 SMON患者末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響

c SMON患者末梢リンパ球培養におけるキノホルムの影響

SMON患者3名から採血し、これを分注しそれぞれPHA添加、PHA非添加、キノホルム剤添加の場合のリンパ球幼若化を検討した成績をまとめたのが図3である。本実験に使用した血液はいずれもキノホルム剤服用の既往があるSMON患者で、しかもキノホルム剤投与中止3カ月後に採血して検査した。図3にみられるように1 mg/mlのキノホルム剤の共存においては白血球は完全に死滅して培養されなかったが、15 µg/ml以下の量ではPHA非添加時と同じような幼若化を示した。したがって、SMON患者についても正常人と同じような成績がえられた。

d PHA細胞および芽球様細胞の形態

PHAを添加して培養してえられるいわゆるPHA細胞の形態については、正常人とSMON患者の間に明らかな差は認められなかった。また、キノホルム剤添加時についてはとくに有意の差異が認め難いが、キノホルム添加時にしばしば細胞質に空胞をもった芽球様細胞が目立った。しかし、その意義については不明である。

IV 考 察

以上われわれの成績では、キノホルム剤投与中止後1.5カ月から3カ月を経たSMON患者においてPHAによるリンパ球幼若化現象は、著明に低下した1例を除けば、やや低下している傾向はみられるが形態学的にも量的にも有意の差が認められなかった。また、20%と著明な低下を示した1例をも含めてすべての患者の末梢血リンパ球は、PHAの刺激のない培養条件下ではまったく正常人の場合と差異が認められなかった。PHA細胞出現率の著明な低下を示した1例と他の症例との間には臨床的にもまたキノホルム服用状況においてもとくに大きな差異を認めることが出来なかった。一方、伊藤ら⁵⁾はSMON患者12名(男3名、女9名)について末梢血リンパ球のPHAによる幼若化を検索し、発症して1年未満のもの9名では59~11%(平均36.9%)で健康者よりも明らかに低下していることを報告している。また発症より2年~3年6カ月のSMON患者においても、1年未満の患者よりは高いが健康者より低下する傾向を認めている。これらの患者はいずれもステロイドの大量療法はうけていないが、たゞキノホルムとSMONの密接な関連性が指摘される以前に検査されており、大部分の症例はキノホルム服用中に検索されたという。⁸⁾したがって、われわれの検索した患者とはキノホルム服用の点で大きな条件の差があり一概に比較が困難である。しかし、われわれのマススペクトログラフによる成績⁹⁾によるとヒトでは服用中止後2~3カ月頃より血中のキノホルムが激減することが推定された。松橋ら¹⁰⁾はマウスの抗体産生能に及ぼすキノホルムの影響を検索し、キノホルムの抑制作用が、キノホルム投与中止後比較的速に消失することを報告している。これらのことから、われわれの成績と伊藤らの成績の差がキノホルムの生体内蓄積量の差にもとずき、キノホルムのリンパ球機能への影響が投与中止後比較的すみやかに消失するのではないかと考えられる。

キノホルムのリンパ球に対する影響としては、われわれの実験からも解るように(図2,3), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の多量のキノホルムは細胞毒性を発揮し白血球を死滅させることは正常人でもSMON患者でも同様であった。また、キノホルム自体がPHAのような非特異的抗原刺激作用をもたず、またSMON患者についてもリンパ球の幼若化現象については少なくとも過敏反応の如き作用をもっていないことが判明した。しかしながら、15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のキノホルムがリンパ球の幼若化を抑制しないとしても、必ずしも他のリンパ球機能への影響を否定するものではない。現に松橋ら¹⁰⁾のマウスの実験でキノホルム投与中止後2回目の抗原刺激によって出来る抗体は、通常

の第2次免疫反応の場合にみられる抗体と異なったmercaptoethanol sensitive antibody であるという。この事実がヒトやその他の動物についても認められるとすれば、リンパ球の免疫学的記憶能を一時的にせよ失わせる可能性も推定される。今後この方面での追試、検索が期待される。

V 結 論

PHA, キノホルムの添加により正常人およびSMON患者の末梢血リンパ球培養をおこなって幼若化を検討して次の如き成績を得た。

- 1) キノホルム投与中止後1.5～3ヵ月を経過したSMON患者では、1例で幼若化の著明な低下をみたが、他の症例ではすべてやや低下傾向があるのみで有意の変動とはいえない。
- 2) エマホルムを $15\mu g/ml$ の割合で加えて培養した場合は幼若化は抑制されないが、 $100\mu g/ml$ 以上では正常リンパ球は死滅する。
- 3) SMON患者では、末梢血リンパ球の幼若化が正常人に比してエマホルムに対してより感受性であったり、より抵抗性であるとは考え難い。なお、幼若化以外のリンパ球機能に対するキノホルムの影響はさらに追及されるべきである。

引 用 文 献

1. Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes, *Cancer Research* 20: 462, 1960.
2. Bain, B.: The development of large immature mononuclear cells in mixed leukocyte cultures, *Blood* 23: 108, 1964.
3. Moynihan, P.C. et al.: Lymphocyte transformation as an in-vitro histocompatibility test, *Lancet* ii: 453, 1965.
4. 門脇純一, ほか: 麻疹感染時の末梢リンパ球のPHAに対するin vitro lymphoblastogenesisについて, *医学のあゆみ*, 71: 737, 1969.
5. 伊藤康彦, 松岡幸彦: 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.
6. 天木一太, ほか: 自己抗体産生細胞の同定について, *臨床免疫*, 1: 431, 1969.
7. 河合忠, ほか: リンパ球幼若化現象の検索, いわゆるPHA細胞検査のルーチン化, *臨床検査* 14: 1422, 1970.
8. 祖父江逸郎: 私信による。

9. 河合忠，ほか：S MON患者血清のマススペクトログラフによる微量成分元素の分析，スモン研究協議会研究報告会口演，昭和46年3月。
10. 松橋直，ほか：マウスの抗ヒツジ赤血球抗体産生に及ぼすキノホルムの影響，スモン研究協議会研究報告会口演，昭和46年3月。

S M O N 剖検材料より病原体検出の試み

青山友三, 荻原 博	医科学研究所病理学研究部
本間 遜, 帖佐 浩	医科学研究所細菌学研究部
中谷林太郎:	公衆衛生院微生物学研究部
甲野礼作	予防衛生研究所中央検査部

I 症 例

本症例は順天堂大学病理学教室の滝, 須田両学士及び福田博士らにより剖検され, 病理診断がなされたものである。細菌学的検査は, マイコプラズマ検索は本間及び帖佐, またウイルス学的検査は予研中央検査部及び荻原が分担した。

臨床経過及び剖検診断は次の如く要約される。

58才 女 入院 昭和44年12月30日

死亡 昭和45年 3月11日

入院時主訴: 腹痛, 下痢

現 病 歴: 平常は便秘の傾向があったが, 昭和44.12.30. 腹痛(主として右下腹部) 下痢(タール様)吐気及び微熱があり, 午後葛飾区の某病院に入院した。既往歴には特記すべきことはない。

入院時現症: 眼瞼結膜は貧血性。舌は湿潤で舌苔はない。ウイルヒョウリンパ節触知せず。胸部; 心音純。肺「ラ」音なし, 腹部: 心窩部, 左右下腹部に圧迫痛あり。腫瘤はなく, 肝脾ともに触知せず, 血圧110/70 mmHg。浮腫なし。

入院後経過: 昭和44年1月8日頃まで下腹部痛, 鼓腸, タール様便あり。急性胃腸炎の他に何か悪性腫瘍が考えられるので胃透視, 注腸検査を行ったが, 胃には異常はみとめられなかった。腸の検査では通過障害はなく, 大腸部の膨隆及びHaustraの消失がみとめられたが, 悪性腫瘍は否定された。1月19日より両下肢にシビレ感があり, 歩行がやゝ困難となる。「足の裏に鉛をはられた感じで筋を強く握られたような感じ」がすると訴える。軽い貧血をみとめた。両側とも病的反射はみとめられない。1月22日にはシビレ感は大腿基部まで上昇。腱反射消失。

1月23日, 臍窩部までシビレ感上昇。Paraplegiaの状態歩行障害出現。視力低下を訴え, 1月24日眼科受診。軽度の球后視束炎と診断される。視力障害は急速に増悪し1月26日には眼前で指数の分別がかるうじて出来る程度となる。

1月23日よりプレドニン40mg/日を投与したが貧血がつよいので2月16日

に中止。2月2日～5日になると全盲状態となり、寝返りも不能で除々に一般状態が悪化し3月11日死亡。エマホルムを12月30日より3月11日まで72日間2gr/日、計144gr使用した。

死后1時間半で剖検。剖検診断は次の如くである。

Path. Diag.: SMON-complex (Subacute myelo-optico-neuropathy)

A. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON):

1. Combined degeneration of spinal cord; systemic degeneration of posterior fasciculus and lower posterior portion of lateral fasciculus of Th. 10. Central chromatolysis, brown pigment deposits and swelling of nerve cells in anterior column.
2. Degeneration of optic nerve.
3. Ulcerative necrobiotic colitis containing reddish stool. A hen's egg sized localized abscess of transverse colon at flexura coli sinistra with adhesion to spleen and pancreas. Marked meteorismus of sigmoid colon.
(Micro. Ulceration with slight inflammatory reaction, mainly lymphocytic.)
4. Ulcerative esophagitis.
Up to rice sized multiple erosions of anterior wall of stomach.

B. 1. Mixed bone-marrow.

(Micro. Hypoplastic bone marrow with relative lymphocytic and histiocytic proliferation.)

2. Central congestion and fatty metamorphosis of liver. (1,160g)
3. Anemic swelling of both kidneys. (180g, 160g)
(Micro. 1) So-called osmotic nephrosis.
2) Microscopic thrombus of hilar renal vein.)
4. Congestion of spleen. (50g)
5. Concentric hypertrophy of left heart ventricle. (260g)
6. Bronchopneumonia and slight edema, of both lungs. (200g, 200g)
A rice sized encapsulated chalky tuberculous focus in rt. S3.
7. Dark brownish adrenal-glands. (8.0g, 9.5g)
8. Chronic cystitis.
9. Edematous cerebrum. (1,210g)

剖検材料は無菌的に採取し次のように分配処理した。

		F A 用 (凍結)	ウイルス分離用 (凍結) 〔予研中検〕	マイコ分離用 〔医科研細菌〕	細菌分離用 〔衛生院微生物〕
脳	皮質	○			
	視床	○	○	○	
脊髄	C4	○	○	○	
	C7	○	○	○	
	Th4	○	○	○	
	Th6	○	○	○	
	L1	○	○	○	
	L3	○	○	○	

脊 髄	C	○	○	○	
後 根	Th	○	○	○	
神 經 節	L	○	○	○	
大腿神経(左)		○	○	○	
視神経 (右)		○			
腸内容	結腸部		○	○	○
	十二指腸部		○	○	○
胆 汁			○	○	○
舌	前部	○	○	○	
	中部	○	○	○	
	後部	○	○	○	
肝		○	○	○	
腎		○	○	○	
血 清 (50ml)		○			○
脊髄液 (5ml)		○			○

）荻原も
分担

この他にFA用に凍結保存してあるものは大腸壁(2ヶ所),小腸壁(3ヶ所),胃,食道,肺,脾,心,副腎等である。

II 結 果

1. 蛍光抗体法による結果

剖検材料は死后4時間で-70℃のドライアイス-アセトンに静置したN-ヘキサン中に凍結を完了した。患者血清を2倍段階希釈して一次血清とし,抗ヒトγ-グロブリンウサギ標識血清を二次血清として用いた。なお二次血清はヒトの脳肝脾のアセトン粉末で吸収した。

前記の各種凍結臓器をクリオスタット内で薄切し上記のように蛍光抗体間接法で検索したがすべての材料について特異蛍光はみとめられなかった。手持ちの抗ウイルス標識抗体(pox, adeno, herpes group, myxo, paramyxo, measles, polio, Coxsackie B-5及びA-9, A-16)による直接法染色もすべて陰性であった。また,岡山大学第一内科島田,辻両博士の御厚意で,京都大学ウイルス研井上博士由来のウサギ抗「スモンウイルス」標識血清で,胸,腰髄の一部を染色させていただいたが特異蛍光はみとめられなかった。

2. ウイルス分離

脊髄及び大便材料については夫々100倍乳剤とし4,000rpm遠心上清について,乳のみマウス脳内及び腹腔内継代接種,及びヒト胎児肺及び腎細胞での継代接種を行ったが,結果はすべて陰性であった。

3. マイコプラズマの分離

前記各種臓器の10%乳剤をつくり、Difco 製PPL0 アガール及びブロス(2.5%イーストエキストラクト, 10%馬血清含)に培養。結果はすべて陰性であった。

4. 細菌分離では髄液で増菌により *Corynebacterium* sp. 胆汁, 小腸内容, 大腸内容から *Klebsiella pneumoniae* を検出した。

Ⅲ 考 按

本例は72日の経過で死亡した比較的定型的なSMON例と考えられる。死后短時間後に剖検され各種臓器についてウイルス, マイコプラズマ及び一般細菌の検索が行われた。にもかかわらず, 病原体の分離は不成功に終わった。髄液から *Corynebacterium* sp. が, また胆汁, 小腸内容, 大腸内容から *Klebsiella pneumoniae* が検出されたが, これらの菌が一次的病因であるとは考えられず, むしろ各種細菌の体内侵入に対する抵抗力の減少が示される。患者血清をサンドウィッチした蛍光抗体間接法を用い, 各種臓器について検索したが, これもすべて結果は陰性であった。

エマホルム(2g/日)が全経過を通じて計144g投与されているが1つの注目点と考えられる。

スモンの病因に関する実験的研究

妹尾左知丸, 井上正直, 横村英一 (岡山大学医学部病理学教室)

俵 寿太郎 (岡山大学医学部微生物学教室)

日本列島にのみ特発し世界の他の地域での報告のない SMON の病因については最近各方面から研究が進み, キノホルム病因説, ウイルス説或はマイコプラズマ感染説等が出されたが現在尚病因が確定されるに至っていない。中枢神経の病理学的所見からすれば本疾患は一種の特殊な感染性疾患と考えるよりは, むしろ何等かの代謝障害か中毒性の疾患を思わせるものである。キノホルム中毒説はこの意味で非常に重要である。然し一種のアレルギー性病変或は特殊病原体からの向神経性毒物の作用をも否定出来ない。最初に表われる持病腹部症状はキノホルム服用量と相関係にないようである。(島田)。その上各方面からの疫学調査, 特に岡山県の井原及び湯原地区に於ける緒方, 島田, 柴田等の疫学的調査報告は多分にこの疾患が経口感染による一種の伝染病であることを示唆している。

以上のような観点から, 俵は3人の典型的 SMON 患者の下痢便から HeLa 細胞に障害を与え, Cytopathic effect (CPE) を示す濾過性の微生物 (マイコプラズマ) を分離したので, これ等の材料を用いて動物の中枢神経に与える影響について観察した。本報告では SMON 患者便の無菌濾液を HeLa 細胞に作用させ CPE を示すようになったものの濾液及び CPE を示す HeLa 細胞から PPLO 培地を用いて分離培養されたマイコプラズマをマウス脳内に接種して誘起された動物の症状, マイコプラズマの構造, 及び病理組織学的変化について報告する (中間報告)。

I 実験材料並びに実験方法

動物は ddN 系及び z b 系成熟マウス (雌雄混合) 合計 94 匹を使用した。之等の中 44 匹は患者便の濾液を含む培地で継代培養した HeLa 細胞 (佐藤株) をホモゲネートして, その 0.01 ~ 0.03 ml づつを脳内に接種, 他の 30 匹には無細胞培地に分離培養した純マイコプラズマをかきとってハンクス代液に浮遊させたものを 0.03 ml 脳内に接種した。又他の 10 匹は対照として HeLa 細胞の培養液の濾液を 0.01 ~ 0.03 ml 脳内に接種, 又正常な 10 匹を無処理の対照とした。動物は毎日症状観察を行い, 症状のあるもの, ないもの無差別に 19 ~ 271 日の間の色々な期間に断頭屠殺, 又死んだものについてこれを解剖し, 主として脳及び脊髄を始め肝, 腎臓, 消化器その他を観察した。臓器は全て 10% ホルマリンで固定パラフィン切片とし, ヘマトキシリン, エオシン (H.

E) 染色を施した。神経ではH. E. 染色の他 Klüver - Barrera 染色を行った。又一部ではグルタルアルデヒド固定OsO₄ 後固定、エボン包埋、切片をウラン-鉛染色を施し電顕で観察した。

II 実験成績

培養細胞への影響：3名のSMON患者の下痢便より濾過性微生物の分離はHeLa細胞を用いて行なわれた。患者は何れも下痢を伴い、下半身の知覚運動麻痺その他の典型的なSMON症状を呈するものであった。約1gの患者の便に10倍量のPBSを加えて攪拌し、ペニシリン(3500 unit/ml) 及びストレプトマイシン(13mg/ml)を加え、更にHA(0.45 μ ±0.02 μ)ミリポアフィルターを通して濾過した。濾液約0.1mlを純培養HeLa細胞に加えた。HeLa細胞は血清を含むYLE培地1mlを容れた試験管で3～5日間培養したのち、培養液を血清を含まないYLE培地にかえて、便の濾液を入れて更に培養を続けた。この様にして無血清培地で10日間前後静置培養するとCPEが表れる。そこでこれ等の細胞培養液を凍結融解3回して再びHeLa細胞に加えて同じ様な条件で培養すると前と同じようにCPEが観察された。

CPEを示すHeLa細胞のマウスに対する病原性：上述のCPEを示した培養HeLa細胞濾液を44匹のマウス(ddN 38, zb6)の脳内に各々0.01～0.03ml宛1回接種して経口的に症状を観察した結果、マウスは最初何等特殊の症状を示さなかったが、20～30日たつと大部分の動物は毛皮が立毛し、又不安状態を示すもの、あまり動こうとしないもの等あり、又多くのものは抜毛を来し、中には知覚麻痺を思わせ、たえず目をこするもの、異常動作を示すもの、又脂肪過多になり、腹部が膨満して来るもの等があったが、一方一部の動物は特別な症状を見せる事なく経過した。何等かの症状を示したマウスの中では発症数日後に死亡するものもあったが、かなりの数のものが次第に快復して外見上は一応正常状態に戻った(表1参照)。又これらの快復した動物は再び症状を示さずかなり長期間生存した。尚ddN, zb何れも発症したがddNの方が著明に症状を示した。

対照動物として正常のHeLa細胞ホモゲネートを脳内に同量注射した動物10匹には全く何の症状も起らなかった(表1)。これ等の動物は10匹中3匹が細胞ホモゲネートを脳内に注入後各々220, 229及び232日を経過した時点で原因不明で死亡した。無処置の10匹も何等の症状を示さず経過した。対照動物は実験動物と同一環境に飼育し一定時期をおいて殺してマイコプラズマの感染を受けていない事をたしかめた。

純培養されたマイコプラズマのマウスへの病原性：次に二人のSMON患者の糞便を夫々上記の如くHeLa細胞に作用させCPEを現わすようになったもののホモゲネート濾液を材料にしてPPLO Agarに継代、純培養のマイコプラズマを得た。マイコプラズマはこの培地上に特有な乳房様コロニーを形成した。このコロニーをかき取ってHanks氏液中に浮遊させたものをマウス

表1 SMON患者より分離されたマイコプラズマのマウス脳内接種実験結果

動物番号	株	症 状	経 過 日 数			脳内マイコプラズマコロニー	脳病理組織所見
			殺	死	生		
1～9 ddN	佐藤株 〔HeLaで増殖〕	大部分の動物が20日以後 運動不活発，削癭，脱毛， 小数例に異常動作，一例に	19(5), 116(1) 135(2), 271 (89)	18(4), 26(7) 65(3), 92(6)	0	(1, 3, 5, 8)	10例に無反応性マイコプラズマコロニーを見，12例にグリア結節，又は血管周囲円形細胞浸潤等の軽い炎症反応を見る
11～24 ddN 25 ZB	佐藤株 〔HeLaで増殖〕	脂肪過多	10(11), 24(12), 30 (13), 81(14), 90(15), 100(16), 184(25), 156(17), 253(17), (20, 21)	224(18) 226(19)	349(22, 23, 24)	(11, 12, 13, 14, 15, 16)	
72～90 ddN	道満株 〔PPL O培 地で増殖〕	大部分の動物が20日以後 運動不活発，削癭，抜毛， 小数例に異常動作，然し脂	15(73), 40(74, 75 76, 77, 72) 90(90)	46(78), 49(79) 7(80), 24(81) 46(82), 88(83) 46(84)	162(58, 86, 87, 88, 89)	(82, 83)	3例に無反応性マイコプラズマのコロニーを認め9例にグリア結節又は血管周囲円形細胞浸潤等の炎症反応を認める
91～110 ddN	古林株 〔PPL O培 地で増殖〕	脂肪過多を来したものなし	40(91, 92, 93, 94, 95, 96) 46(97, 98, 99, 101, 102)	113(100)	281(103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110)	＋ (91)	
K1～K5 ZB	無処置	無 症 状	(K1～K5)	0	(K4, K5)	—	病変を認めない
K6～K10 ddN	無処置	同 上	(K6～K8)	0	(K9, K10)	—	同 上
26～34 ddN 35 ZB	HeLa細胞 培養濾液	同 上	89(26) 161(27)	220(28) 229(29) 232(30)	355(31, 32, 33, 34, 35)	—	同 上

脳内に接種したが、この場合にもCPEを現した HeLa 細胞のホモゲネートを注射した場合と同様に夫々のマウスに異常症状が認められた。これ等のマウスは15日目に1匹、40日目に11匹、90日目に1匹を殺したが、残りの中13匹は死亡し、現在13匹が生存している。現在生存中の13匹中5匹は162日、8匹は281日を経過しており病的症状から一応回復しているようである。

III 病理解剖的所見

光学顕微鏡学的所見：先ずCPEを現した HeLa 細胞のホモゲネートを注入されたマウスの脳をホルマリン固定しパラフィン切片として観察した結果では、観察可能であった19例中10例において脳内に0.5～1.5 μ のダ円形微生物の集落様増殖を認めた。この微生物はH.E.染色ではむしろエオシンに染色されるか、又はヘマトキシリンに非常に弱くしか染まらないが、アゾールに良く染り、又Klüver-Barrera 染色でクレシールヴァクオレットにより紫色に染まる。Klüver-Barrera 染色標本に見られる微生物の集団は接種後100日以上を経過したものにも認められる。集落の大きさは種々で小さいものは微生物数個から成るものから大きいものは直径200 μ にも及ぶ球状集団を形成している。集落数は決して多くはなく、一つの切片に多くて2～3個で脳の各所に存在する（写真1～5）。即ちコロニーの見出される部位は脳、脳幹、小脳等不定であるがコロニーの数は決して多くはないので切片に見出されないものでも微生物の存在を否定し得ない。非常に特異な事はこの微生物のコロニーは多くの場合周囲に何の炎症反応も伴わないことであるが（写真1）、ある物ではグリア細胞の増殖を来し、又恐らく微生物が消化、吸収されてしまったと思われる全く微生物を含まないグリア結節が認められる（写真5）。その他微生物の存在に関連し、又無関係に血管周囲に円形細胞浸潤（写真6～8）を来している部分も認められるので微生物の増殖は軽く、炎症反応を伴う事は確実である。このような変化を考慮に入れると実験された動物の大半が感染を受けているものと思われる。又手の異常運動を起した2例に於て脊髄後索ブルダツハ索の軽い脱髄を認めた（写真9）。脳以外の組織に於ては特に著明な変化を認め得なかった。

次に正常 HeLa 細胞の濾液を注射した動物に於てはしばしば切片に注射後の瘢痕を認めたが微生物は検出されず、又炎症性反応も認められなかった。無処置の対照動物の脳には全く変化は認められなかった（表1）。次にマイコプラズマをPPLO培地に培養したもののHanks浮游液をマウス脳内に接種したものでは HeLa 細胞のCPEを現したものを注射した場合に比しマイコプラズマコロニーの脳組織内検出率はやゝ低く現われた。即ち一人の患者から分離されたマイコプラズマ（道満株）を注射した群19匹中現在までに観察された12匹中2例、他の一人の患者から分離されているマイコプラズマ（古林株）を注射した群10匹中1例に見出された。即ち検出率は15%弱であった。尚グリアの結節、血管周囲円形細胞浸潤を示したものでマイコプラズマのコロニー

が認められなかったものが数例あった。之等は他の部の切片を検索すればコロニーが発見される可能性があり、これを感染と認めると道満株の場合検出率50%、古林株では30%程度の陽性率を示す。又脊髄に於ては後索の変性は著明には現れなかったが、一例に於て前角にグリア結節を認めた。

電子顕微鏡的所見：HeLa細胞にCPEの現われたものをマウス脳内に接種した第1群のもののみ一部の動物、特に神経症状の明瞭に現れた数例について観察を行った結果Hortega細胞質内に増殖しているマイコプラズマを見る事が出来た(写真10)。これ等は0.7~1.5 μ に達し数層の膜様構造から成るもの、中にDNA鎖様構造、0.02~0.1 μ 程度の小体、電子密度の高い核様構造物、リボゾーム様構造等を認めた(写真11・12)。之等のマイコプラズマは一般細菌とは細胞壁のない点で区別せられる。之等はあるものは限界膜のある細胞質空胞内に認められるが、あるものは限界膜が明瞭に認められない空胞内に存在する。又ある場合には空胞内に変性しかかった同類のマイコプラズマを認める(写真13)。之等の形態は患者糞便からHeLa細胞を通してPPL0培地上に培養したマイコプラズマにその大きさ、形態が良く似ている。その他一部にウイルス様小体が認められた。

IV 考 按

以上の実験に示したようにSMON患者の便から一種のマイコプラズマが分離され、これはマウス脳内に接種されるとマウスに軽度の神経障害を与え、而も長期にわたって生存し続け得る事が明らかにされた。マイコプラズマは接種後20日から長いものでは100日以上を経過したものに於ても認められ、而も組織病変はマイコプラズマの増殖と消退が繰り返されて行く事を示唆している。即ち一部のものは変性に陥り、更に消失してグリア結節と化して行くのが認められると同時に、他方に於て全く細胞反応を伴わない新しいコロニーの発生が認められる。之等の微生物はH.E.染色で殆んどヘマトキシリンに染まらず、むしろエオシンに淡染するが、Klüver-Barrera法で染色するとクレシルビオレットに親和性を示し、紫色に染色される。このような性格は濾過性である点及び電顕的に細胞膜を持たない点と合わせてこの微生物がマイコプラズマの範疇に属するものである事を示している。HeLa細胞を用いて分離されたマイコプラズマ(佐藤株)を注射した動物の電顕写真では一部にウイルス様小体を認めたのでマウスに起された症状がウイルスによるものではないかとの懸念もあったが、PPL0培地で分離培養された純マイコプラズマを用いて血清を含まない培養液中でのHeLa細胞にCPEが発現される事も認められたし、又純培養したマイコプラズマを動物に接種した場合に見出された微生物及び病変と同じものが見られた事は病変がウイルスによるものではなく、マイコプラズマによるものである事を明らかに示している。又3人の患者からマウスに全く同じ病変を起し、而も長期に脳内で生存し得るマイコプラズマが見出されたことはSMONの病因とこのマイコプラズマが深い関係を持っている事を示している。然しここで一応考慮しておかねばならないことはマウスのmurine mycoplasmaによる感染である。即

ち実験に用いたマウスが始めから病原性のある *mycoplasma neurolytica* に感染していなかったかどうかということである。然し接種動物は一例も *rolling disease* の様な症状を呈せず、又無処置の *ddN*、及び *Zb* マウスも *rolling disease* の様な症状を呈するものはなかったし、対照動物の脳組織にもマイコプラズマ乃至病変は認められていない。

又 *HeLa* 細胞がもともとマイコプラズマに汚染されていなかったかの点については患者便濾液を加えていない標準 *HeLa* 細胞培養濾液を脳内に注射したマウスの脳にはマイコプラズマを1例も認め得なかった事、*PPL0* 固定培地を使用しての標準 *HeLa* 細胞からの直接培養でマイコプラズマの発育を認めなかった事等からも否定出来る。尚培養したマイコプラズマを注射した動物には *rolling disease* 様症状を呈するものはなかった。

以上の事実から見て問題のマイコプラズマは実験中のコンタミによるものではなく患者の便中に存在していたものでマウスの脳内である程度成長し、弱い乍らマウスに病原性を持っている事を示す。

最後の問題はこのマイコプラズマが *SMON* の直接原因であるかどうかと云う点である。上述のようにこのマイコプラズマは *SMON* 患者の便から分離されたものでマウスの脳組織にある程度の親和性を持ち増殖はかん慢で慢性に経過する病変を起すこと、及び病変がそれ程強い炎症反応を起さないこと、二、三の例で脊髄知覚神経索に脱髄性変化を起したこと等、*SMON* 患者の症状に可成り似ているように思われる。又三人の患者から同一の性格を持つマイコプラズマが分離されたことはこのマイコプラズマの *SMON* との直接的関係を示唆するものである。然しこれが真の病因として確認されるためには更に数例の *SMON* 患者から同じマイコプラズマが検出され、而も健康人には全く証明されない事が重要である。又動物の脳では多少なりとも炎症が見られるが、患者の脳では殆んど炎症がなく変性のみが認められる点も両者の相違を示すものとして考慮されねばならない。

最近典型的 *SMON* の再発で意識不明、視力そう失、下痢等で死亡し6時間後剖検した患者の脳の二ヶ所（小脳歯状核及び視丘下部）に上記のマイコプラズマと大きさ、形態、染色性等に於て可成類似のマイコプラズマらしい生物のコロニーを見出し得た。微生物の大きさはマウスから検出されたマイコプラズマと略同程度であり、コロニーは全く細胞反応を伴わずヘマトキシリンへの親和性は弱い、クレシールバイオレットに良く染り、この点マウスのマイコプラズマに似ている。然し、この様な「感染」は調べられた限りの他の *SMON* 解剖例の脳では今だに見出す事が出来なかったし、電顕で検索した結果でも固定が不良でこれがマイコプラズマであるかどうかを確認し得なかった。

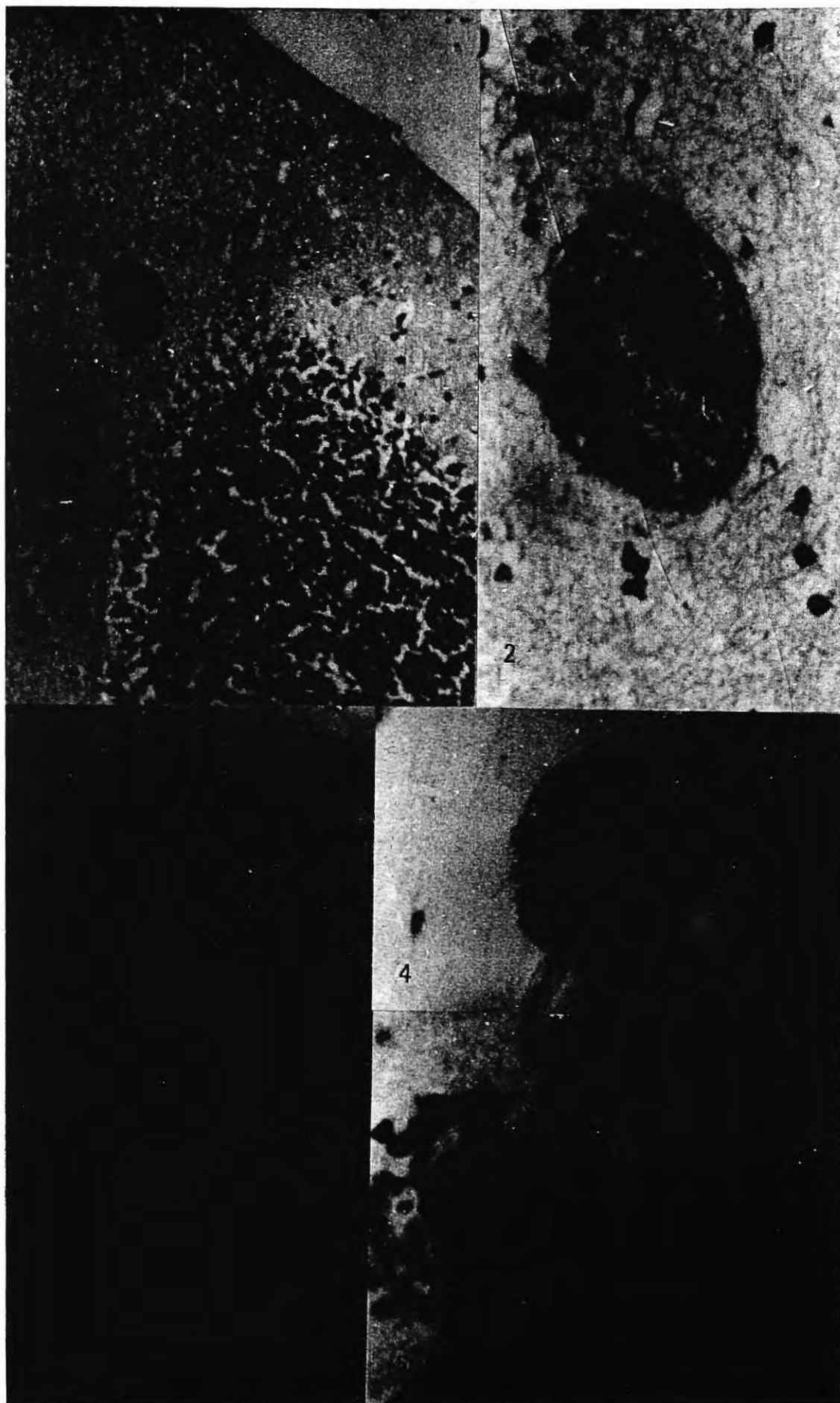
以上の結果を総合して考えるとこのマイコプラズマが *SMON* の直接原因であるとするには尚検索が必要であり、今後決められるべき問題であると考ええる。

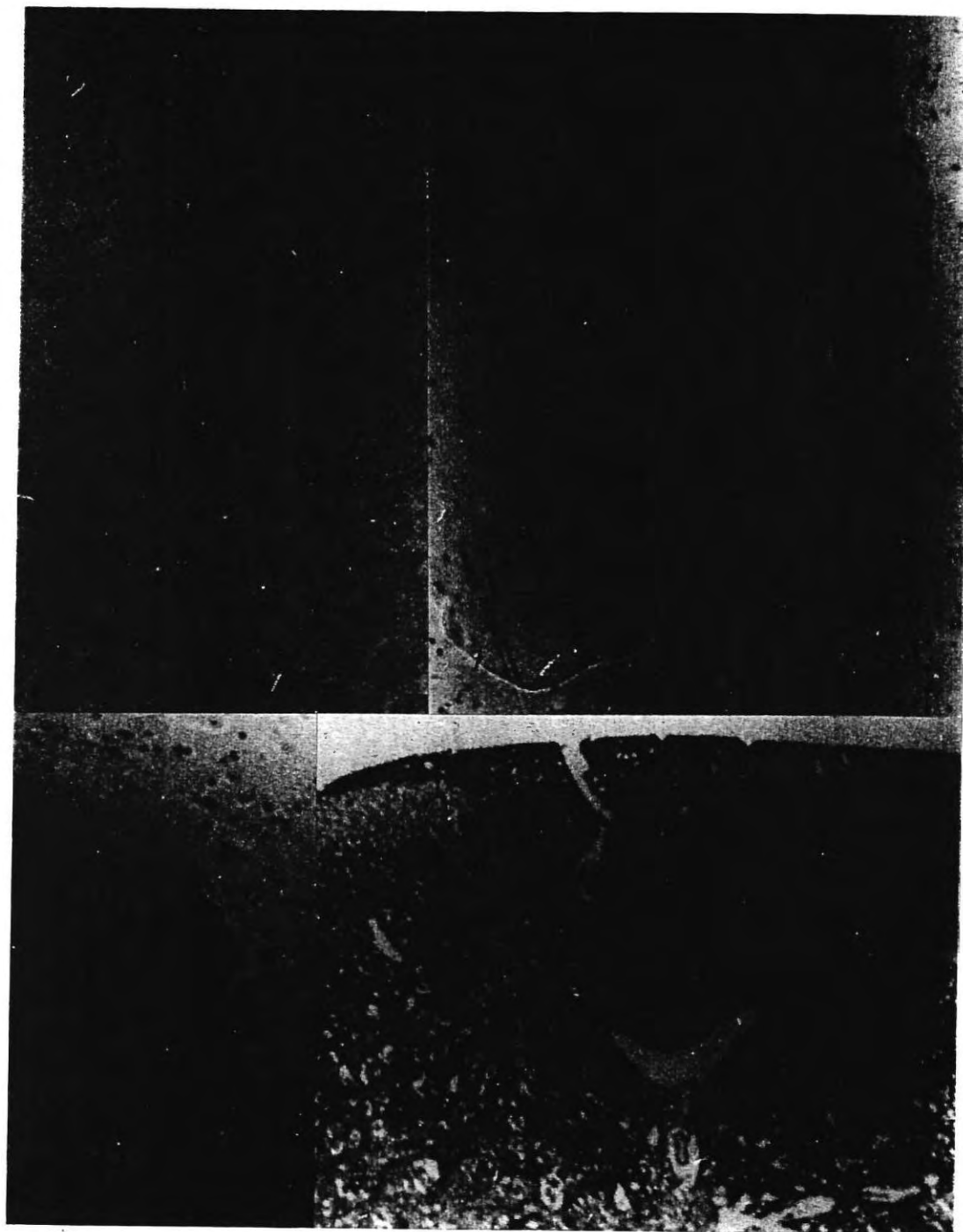
V 結 論

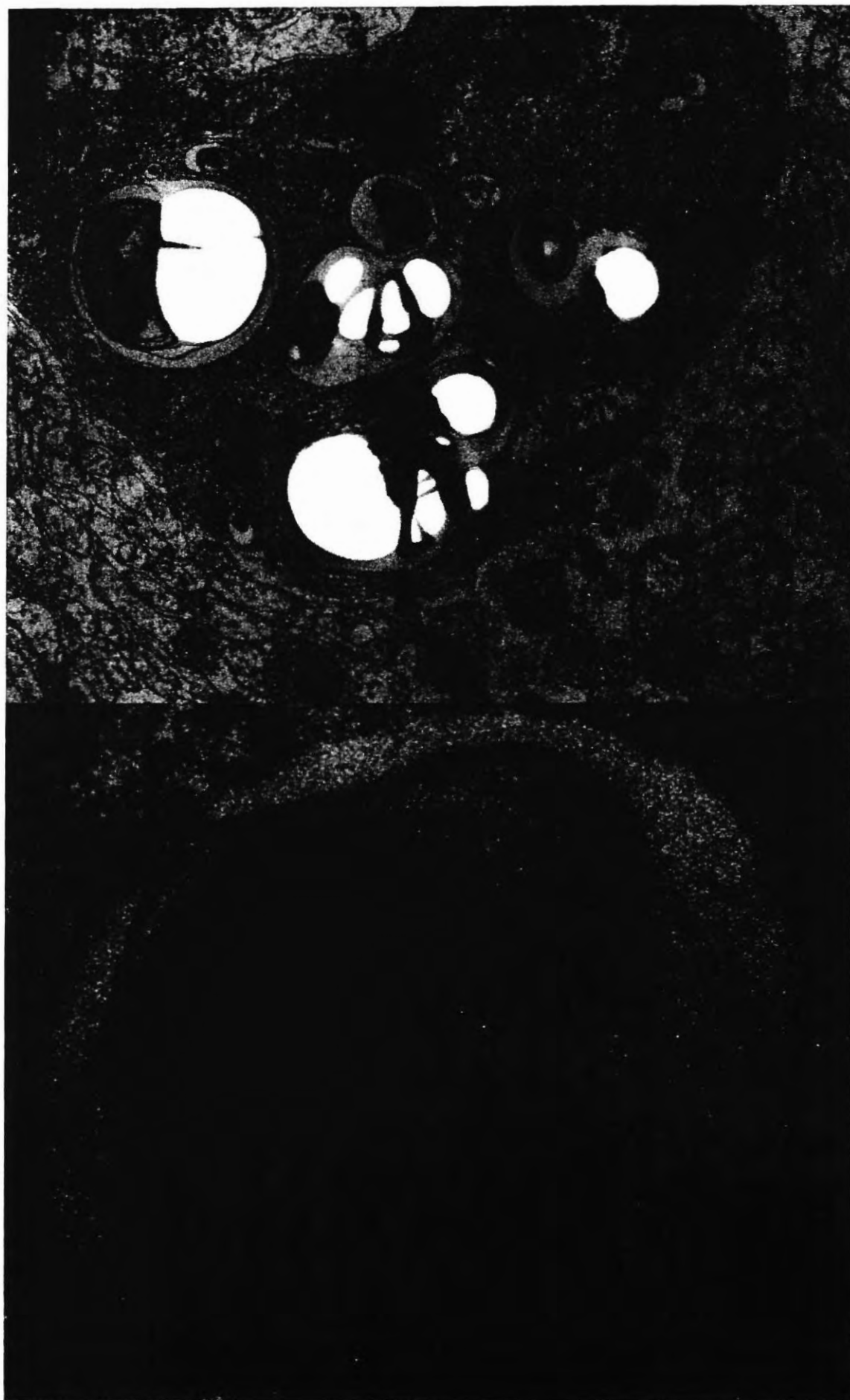
HeLa 細胞及びP P L O培地を用いて3名のSMON患者の便から一種のマイコプラズマを分離し、これをマウス脳内に接種してその神経親和性と障害性を調べた。その結果マイコプラズマは長いものではマウス脳内に100日以上も保たれコロニーが増殖しているのが認められた。このマイコプラズマは催炎性が非常に弱いし又その増殖もそれほど強いものとは思われず、マウスの神経症状は軽くマイコプラズマもやがて消失しグリア細胞の結節が残る。このマイコプラズマがSMONの病因である可能性について検討した。

写真説明

1. HeLa 細胞に接種されたマイコプラズマ（佐藤株）を脳内に移植後19日目のマウス小脳（No. 5）皮質中にマイコプラズマの巨大なコロニーを見る。パラフィン切片 Klüber-Barrera 染色 ×100
2. 同上拡大図 ×400
3. 同上 H. E. 染色標本，マイコプラズマはヘマトキシリンに染色されない。 ×400
4. 1. の場合と同様の処理を受けたが一度症状が軽快し一見健康になった動物（No. 1）の脳内のマイコプラズマのコロニー。このコロニーには限界膜も細胞反応もない。接種後 102 日目 Klüber-Barrera 染色，×400
5. PPLO 培地上のマイコプラズマのコロニー（古森株）の浮游液を接種後40日目の動物の脳グリア結節（左）とそれに接する小さいマイコプラズマの集落（右）を示す。
×400
6. 7. 8. 血管周囲細胞浸潤
HeLa 細胞上に増殖したマイコプラズマ（佐藤株）接種19日目のマウスの大脳，及び第Ⅳ脳室底に見られたもの。
9. 脊髄の知覚神経索の軽い脱髄
HeLa 細胞に増殖したマイコプラズマを接種30日後のマウスの脊髄（マウスでは後索中心下部に錐体路があり中心上内側にゴル氏索その外側にブルダッフ氏索がある）×40
10. Hortega グリア細胞質内に見られたマイコプラズマの電顕像。HeLa上のマイコプラズマ接種30日後の大脳，細胞質空胞内に種々の形のマイコプラズマが見られる。
11. 同上の一部の拡大像。マイコプラズマには細胞壁がなく，核様小体と芽胞様構造を見る。電子密度の高い小体の大きさはリボソームに匹敵する。
12. 同じ動物脳の他の部に見出されたマイコプラズマ。同心円形膜様構造の発達を示す。この様な構造が PPLO 培地で培養したマイコプラズマの多くに認められる。
13. 同じ動物の脳内に見出された変性途上のマイコプラズマ。細胞質空胞内に存在し，芽胞状構造をもっているものでそれと見わけられる。









モルモットについてのキノホルム経口投与実験

江頭 靖之（予研病理部）

北邨 道子（協力者，同上）

スモン患者の尿の分析によるキノホルム証明とそれに続いておこなわれた多数患者の服用調査の成績から、スモンの主要病因がキノホルムであろうとの推定がなされるようになった。

スモンとキノホルムとの関係は、臨床疫学的調査のほかキノホルムの動物への投与によって検証されねばならない。

スモン患者の臨床観察結果として、(1)中年者以上に多く、とくに女性に多いこと、(2)手術を受けた者が多いこと、(3)下痢が初発症状であること、が注目されていたほか、(4)田村（善）によって肝臓で抱合されないキノホルムが作用するのではないかと考がなされていたので、これらの条件を組入れて経口投与実験を試みた。

I 材料と方法

モルモット：体重600g—800gの 44匹。

キノホルム経口投与法：飼育用固型飼料の1日の摂取量を25gとして、クロロホルムに溶解したキノホルム1日当り投与量60mg（80mg/Kg前後）と120mg（160mg/Kg前後）をそれぞれ固型飼料に吸収させたのち外気で自然乾燥させたものを毎日投与した。

開腹手術処置：キノホルム投与開始後8日目に、エーテル麻酔の下で、正中線に沿って約6cmの長さに腹腔を開き30—40分間放置したのち、切り口を縫合した。術後毎日クロラムフェニコール150mg（エタノールに溶かして同じく飼料に吸わせた）を10日間投与した。

下剤投与：1匹につきヒマシ油1.0ml—0.5mlをスポイドを用いて毎日1回経口投与した。

肝臓障害処置：(a)硫酸ハイドラジン1回量15—12mgを4日間隔で3回腹腔内に注射した。
(b)四塩化炭素0.75—0.5mlを同量のオリーブ油にまぜて4日間隔で3回皮下注射した。

実験群

- | | | |
|----|-----------------------------|----|
| 1. | キノホルム60mg + 硫酸ハイドラジン + 開腹手術 | 5匹 |
| 2. | 〃 + 四塩化炭素 + 〃 | 〃 |
| 3. | 〃 + 硫酸ハイドラジン | 〃 |
| 4. | 〃 + 四塩化炭素 | 〃 |

5.	キノホルム 60 mg	+開腹手術	5匹
6.	//	+ヒマシ油 +硫酸ハイドラジン	//
7.	//	+ヒマシ油	//
8.	//		//
9.	キノホルム 120 mg		4匹

II 実験結果と考按

実験群 1 と 2 のモルモットは開腹手術後 3 週間に 1 群の 1 匹を除いて死亡したが、他の各群の動物は実験開始後 2 カ月間、4 匹以上は生存した。運動障害を起した動物は 1 匹もなく成績は陰性に終った。多くの動物が体重減少を来したが、それは飼料を 1 日 25 g 宛しか与えなかったことも先ず大きく考えなければならない。

キノホルムの 1 日当り投与量 60 mg は、モルモットについての経口投与による LD50 が 175 mg/Kg というデータにもとづいて決定した。

本実験の開始より後れて、1 群 5 匹のモルモットに体重当り 1 日量 125 mg, 250 mg および 500 mg を上記と同じ方法で固形飼料に混ぜて与えたが、3 週間の観察では体重減少のほかは異状症状を認めなかった。500 mg 群では飼料の食べ残しが 4 割あり、また固形飼料をえさ入れに入れて食べさせる方法によると、入れものの外へこぼす量が 2 割程度あるので、それを差引いて実際に食べた量は記載量の 8 割程度であったとしても、少なくとも Kg 当り 240 mg を摂取したわけで、参考にした LD50 175 mg とはずれがある。それは経口投与で LD50 を決める場合ゾンデ又はカテーテルを用いて 1 日 1 回投与するのが普通であるから、投与方法による差としか考えられない。

キノホルムをクロロホルムに溶解したのち乾燥することによって毒性に変化を来すことは考えにくい。スモン患者について調べられたキノホルム 1 日 Kg 当り服用量は 20 mg - 40 mg で 7 日または 10 日以上服用によって神経症状を起している。

スモンの症状はふつう知覚異常が主であり且つ先行するが、動物実験で知覚異常を客観的に調べていないし、調べたとしても感度も精度も問題にならない。従ってまず運動障害を尺度にするほかはないが、それにしてもキノホルムの悪急性または慢性中毒症に対してモルモットはヒトに比べて感受性が低いことが、この実験成績が陰性だった第一の理由であるように思われる。

III ま と め

モルモットにキノホルム 60 mg/Kg を 2 カ月間経口投与し、その間に開腹手術、下痢、2 種の肝臓障害処置の一つ又は二つを組合わせておこなったが、スモンに見られる中枢神経系の臨床症状も、組織学的所見も起らなかった。

この実験ではキノホルムを飼料にまぜて与えたことが、ヒトの場合の投与法とも普通の経口投与によるLD₅₀の測定法とも異なっている。投与期間2カ月も充分でないといえるけれども、Kg当り人体量の3-6倍(120 mg/Kg 群)を与えて病変が起らないことから、むしろ動物種が適当でなかったのではないかとの印象を持つ。

4種の農業用殺虫剤を2カ月間投与した ハムスターに対する殺虫剤—キノホルム の1カ月間経口投与実験

江頭靖之（予研病理部）

北邨道子（協力者，同上）

キノホルムがスモンの原因として登場する以前には，スモンが日本にだけ多く発生して，欧米に殆どないことの理由は現在以上に謎であった。東洋諸国については台湾にも同じものがあるという伝聞が井上（幸）によって報告されただけで調べられていない。

多発地域も農村にあるとは限らないから原因がたとえば農業用殺虫剤にあったとしても直接使用時に人体にはいるとは考えにくい。日本あるいは東洋の農業に特有な事情を考えると水田がその一つである。従って過去においてまたは現在も全国的に，とくに水田に使用される殺虫剤を中心に4種選んで，動物に比較的長期間投与する実験を試みた。

I 材料と方法

動物：体重110—150gの♀ハムスター60匹（1群5匹，12群）

使用した農業用殺虫剤：4種。その選択と入手には予研衛生昆虫部安富和男室長の協力を得た。

マウスおよびラットに対するこれら4種のLD₅₀を参考にして，その約1/5量および5倍稀釈で2段階，計3段階を用いた。すなわち，

1. エチルパラチオン(O,O-dimethyl O-p-nitrophenyl phosphorothioate)
4 mg/Kg, 0.8, 0.16
2. バイテックス(O,O-dimethyl-O-(4-methyl-thio-3-methylphenyl)
phosphorothioate) 40 mg/kg, 8, 1.6
3. セビン(1-naphtyl N-methylcarbamate) 120 mg/Kg, 4.8
4. メタシストックス(O,O-dimethyl S-2-(ethylthio) ethyl
phosphorothioate) 4 mg/Kg, 0.8, 0.16

経口投与法：ハムスターの1日の固型飼料摂取量を10gとし，上記の殺虫剤のそれぞれの量を，アセトンに溶かして固型飼料に滴下して吸収させたのち，外気で自然乾燥させたものを投与した。毎日1匹当たり10gを与えて，1週間ごとに食べ残しの飼料を計量して摂取量を補正した。投与期間2カ月。

キノホルム投与：上記の殺虫剤投与でいずれの群も平均体重20g程度の増加があり異常がなか

った。引続いて上記各殺虫剤投与量の最高濃度に加えて、キノホルム 500 mg/Kg を(クロロホルムに溶解したものを固定飼料に吸収させたのち乾燥させた)投与した。投与期間 1 カ月。

II 実験結果と考按

殺虫剤投与 2 カ月、殺虫剤 + キノホルム投与 1 カ月ののちにハムスターに全く異常が認められなかった。また屠殺後、病理組織学的にも神経系に病変を見出さなかった。

農業用殺虫剤 4 種は、それぞれの最高濃度を 3 カ月投与した群でも、神経系に対する毒性が発現しなかったことになる。ハムスターに対するこれら殺虫剤の LD_{50} の記載がなく、それを決める予備的手続きを経ないで、マウスとラットでの経口投与による LD_{50}^* を援用して慢性毒性実験をおこなったことに問題があることは否めない。

＊エチルパラチオン、パイテックス、セビン、メタシストックスでそれぞれ体重 Kg 当り 20 mg 前後、 $100-200\text{ mg}$ 、 $300-850\text{ mg}$ 、 20 mg 前後。

それにしても、殺虫剤投与によってなんらかの障害を与えたのち、キノホルム 500 mg/Kg という量を 1 カ月間与えたにもかかわらず、神経系の病変が見られなかったことは、投与期間が短いことによるかも知れないが、ハムスターの神経毒に対する感受性が、ヒトに比べて高くないのではあるまいか。

III ま と め

キノホルムが注目される以前には、現在以上にさまざまな微生物や中毒性物質又はそれらの組合せがスモンの原因として考えられた。

日本にだけ限られていることの理由として農業用殺虫剤を念頭においた人も多いと思う。われわれは、その中でも水田使用が欧米にない耕作法なので、それに注目してエチルパラチオン、パイテックス、セビンとメタシストックスの 4 種を選んでハムスターに 2 カ月間経口投与したが異常が見られなかった。3 カ月目から 1 カ月間は、使用した殺虫剤の最高濃度にキノホルム 500 mg/Kg を加えて投与した。それでも中枢神経系の症状も病変も起らなかった。

キノホルム投与による障害性に関する実験病理学的研究

その増強因子としての農薬障害性の検討

斎 藤 守 (東大医科研)

I ま え が き

SMONの診断基準には臨床的なものと病理組織学的なものがあり、この両者からの定型的症例に於てはほぼ一定の基準が確立しつつある。これに加うるにSMONの非定型例と非SMON例の類別診断基準を定める必要がある。臨床症状として、SMONの特徴的なものとしては、特異的な腹痛と下痢を伴う腹部症状とそれに引続いて起る急性及至亜急性に始まるしびれと末端に特に著明な知覚障害と異常知覚が主徴をなす。又患者の約 $\frac{1}{5}$ に視力障害を認める。又一般に中年以上の女性に好発し、且やせ型神経質のものが多し点も指摘されていた。病理学的所見としては、脊髄後索のG011索および側索又時として前索に於ける軸索の変性が認められ、又腰髄から下に特に著明な後根神経節の神経細胞の変性と減少ならびに末梢神経の変性が認められる。腰髄前角細胞のCentral chromatolysis, 細胞質の空胞化, オリーブ核, dentatus, 赤核, 四丘体, 後索核の神経細胞の腫大空胞化等の所見も認められる。後索に於ては特に上半身への症状の上昇に一致してBurdach索にも新しい軸索の病変が加わってくる。視神経の変性は中心部の神経線維の消失が著明である。以上の所見に於て症状ならびに病理学的変化は左右対象的であり、その病変はSystemicである。このことはまず第一に代謝障害性ないし中毒性の病変を考えさせる。

一方SMON患者の発生には或る程度地域集積性が認められていること、更に重要な点はSMON患者は緑舌が10~14%前後に認められていて、その緑舌は他の疾患に於ては殆んど認められていない。再発時には又緑舌が再び出現する事があり、この緑舌の原因を極めることがSMON病の解明につながるものと考えられるに至った。

東大医科研本間教授らと共に入院中のSMON患者を訪問し、SMON患者の調査を行った。最初緑舌の原因を調べる目的でPseudomonas aeruginosaとMycoplasmaの分離を試みたが、十数名の患者中からPseudomonas aeruginosaは1名のみしか発見出来なかった。しかし、Mycoplasmaを高頻度に分離した。(本間)

当時その緑色色素は東大神経内科で検討されていたが、その後東大薬学部田村教授らによってChinoformの鉄キレート物質であることが判明し、SMON解明に重大な一転機となったことは周知の通りである。

キノホルムは古くから一般に腸管から吸収されがたい薬剤と考えられていたが、人に0.25 gのキノホルムを投与して尿中排泄は12.6%であったとしているが(Berggren)、人に於けるキノホルムの吸収量がその人の状態(特に胃腸管障害等)に於て異っているかどうかは重要である。その意味でSMON発症前特にキノホルム投与前の疾患の内容を検討することは重要であろう。

農薬とSMON病との関連については、本間・石川らによって考察がなされており又江頭によってエチルパラチオン、バイテックス、セビン、メタシストックスのLD₅₀値の1/5, 1/25, 1/125の投与、2ヶ月後キノホルム500mg/kgを固型飼料に加えて1ヶ月間投与した実験を行っているが、今の所SMONに相当した病変は得られていないという。私は昭和35年4月に岡山下のある地区で一家族4名中2名のSMON患者発症のあった家庭を訪問した。同家は小工場を営んでいるが、米・野菜等の自作農も行っていて、以下の如き農薬を用いていた。

1. マラソン、2. デリス・リンデン粉、3. メオパールD、4. PCP、5. エンドリン、6. エストックス、7. ビック(γ-BHC)を使用していた、又それら農薬の他、8. EPN、9. TOCPを加えて実験に用うことにした。

II 報 告 I

スモンの病理組織学的所見としては病理班に於てその全体についてまとめられると思われるのでここではキノホルム発見の糸口となった緑舌に就いて検鏡する機会を得たのでメモとして記入して見たい。緑舌の病理組織学的所見として次の三点を指摘したい。1) 毛状にのびている角化症は舌扁平上皮の乳頭と関連があり、hyperkeratosisの底部をなしている扁平上皮細胞の基底細胞には核の空胞変性が著明に認められる。2) 舌の唾液腺(孤立性)に於ては排泄管の開口部に於ても角化傾向は著明に認められる、又唾液腺・腺腔の拡張が著明で同部上皮細胞には変性或は壊死所見が散見される。3) 唾液腺周囲組織ならびに扁平上皮下の間質には細胞質内にヘマトキシリン染色で青染する物質を容れる食細胞が認められる。

考按としては以上の所見がキノホルムによる障害像として考えれば、扁平上皮細胞として特定な部位に角化症が起る原因として扁平上皮の乳頭構造とキノホルムの濃度の関連があるかどうかという問題と次に孤立唾液腺の障害像は唾液中にキノホルムの分泌があるかどうかという事も問題にされよう。この点はキノホルムの動物実験に於ても注目する必要があると思う。

III 報 告 II

キノホルム投与による障害性に関する実験病理学的研究——その増強因子としての農薬障害性の検討——。

1. 先づ予備実験としてキノホルム経口投与による急性ないし亜急性障害所見を検討する。
2. 前記した九種類の農薬投与による急性ないし亜急性所見について以上の実験に於て軽度の障害

像を示す投与物質の量を決定する。以上の実験に次いで、

3. 軽度障害像を示す農薬を投与し、その後キノホルム投与実験を行う。

以上の実験について現在DDDマウスを用いて行っているが今回は1の実験の報告をする。マウスに於ける軽度障害性濃度として5mg/20g体重の14日目の所見について記入する。小腸および大腸の上皮細胞に於ては核分裂像に障害性が現れて変性核の出現、間質へのリンパ球様細胞の浸潤、Paneth細胞の減少、時として一部のPaneth細胞の腺管底部から上部への位置の変移が認められる。

肝臓に於ては、肝内胆管の胆腔の拡張、肝細胞の変性壊死像を主として小葉中心部に散見する。肝細胞の核の大小不同は軽度に認められ、細胞核のPloidyは2, 4, 8, 16まで認められた。腎臓の所見として尿細管中恐らくはSchaltstückと思われるが、上皮細胞の変性壊死が認められ、腺腔は拡張を示す。骨髓は一般に萎縮し、Sinusは拡張を示す。骨髓には、著変は認められない。又この段階では脊髄には病変は明瞭でない。

IV 考 按

以上キノホルムの障害に対し、それを増強させる因子として農薬等の影響を見るため、予備実験としてマウスに対するキノホルムによる軽微な障害性について述べたが、農薬などとの併用実験に於て増強因子の影響が検討出来た段階で、実験動物としてSMON発症に感受性のあるものについて更に実験を行うことに予定している。武内らはSMONに於ける腸管障害像として腺上皮の萎縮と間質の形質細胞性浸潤を認めているが、この様な萎縮性病変が、キノホルムによる増殖細胞の障害によっても引起され得ると考える。

SMON患者の調査に於て祖父江らはキノホルム服用期間中にMg, Alの併用の多いことが発症に何らかの影響があるかも知れないと指摘しているので、農薬以外のキノホルム障害増強因子に就いても検討する必要がある。又キノホルムの吸収量の影響を見るためには ^{14}C , ^3H , (或は ^{131}I)等でラベルしたキノホルムによって実験を行う予定である。

昭和 4 5 年度会議開催状況

昭和 4 5 年 5 月 8 日	幹 事 会	4 5 年度研究方針の討議及び診断指針（案）の決定
6 月 2 5 日	班 長 会	研究方針の討議
6 月 2 9 日	幹 事 会	研究方針ならびに研究体制の決定
6 月 2 9 ～ 3 0 日	総 会 及 び 研 究 班 会 議	研究方針ならびに研究成果の発表
6 月 3 0 日	地域ブロック 支 部 長 会 議	地域ブロックの発足ならびに活動方針の討議
7 月 2 7 日	幹 事 会	研究費配分方法の決定
9 月 1 9 日	幹 事 会	キノホルム病因説の現状分析とその研究方針の討議
1 1 月 1 3 日	幹 事 会	研究の現状分析と保留研究費の配分についての討議
1 1 月 1 3 ～ 1 4 日	研 究 班 会 議	研究成果の発表ならびに研究打合せ
1 2 月 7 日	班 長 会	研究の現状分析
昭和 4 6 年 1 月 1 2 日	幹 事 会	保留研究費の配分決定
〃	組織標本検討会	全国剖検例の第一回討議
2 月 2 8 日	臨床班有志懇談会	診断指針改訂に関する討議
3 月 1 ～ 2 日	総 会 及 び 研 究 班 会 議	研究成果の発表と総括
3 月 2 日	幹 事 会	研究の現状分析と討議
3 月 8 日	幹 事 会	4 6 年度研究方針の討議

昭和45年度スモン調査研究協議会班員名簿

◎会長 ○班長 △幹事 □監事 ※ブロック支部長

氏 名	名 称	職 名	千 所 在 地	電 話
疫 学 班				
青 木 国 雄	愛知県がんセンター研究所疫学部	部 長	464 名古屋市千種区田代町鹿子殿 8 1 - 1	(052) 762-6111
大 平 昌 彦	岡山大学医学部衛生学教室	教 授	700 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1	(0862) 23-7151
緒 方 正 名	岡山大学医学部公衆衛生学教室	教 授	700 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1	(0862) 23-7151
※金 光 正 次	札幌医科大学衛生学教室	教 授	063 札幌市南 1 条西 1 7 丁目	(0122) 61-2111
倉 恒 匡 徳	九州大学医学部公衆衛生学教室	教 授	812 福岡市堅粕 1 2 7 6	(092) 64-1151
児 玉 栄一郎	秋田県衛生科学研究所	所 長	010 秋田市千秋明徳町 1 - 4 0	(0188) 32-6358
○△重 松 逸 造	国立公衆衛生院疫学部	部 長	105 東京都港区白金台 4 - 6 - 1	(03) 441-7111
宮 坂 忠 夫	東大医学部保健学科保健社会学教室	教 授	113 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1	(03) 812-2111
山 本 俊 一	東大医学部保健学科疫学教室	教 授	113 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1	(03) 812-2111
病 理 班				
青 山 友 三	東大医科学研究所病理学研究部	助教授	105 東京都港区白金台 4 - 6 - 1	(03) 443-8111
○△江 頭 靖 之	国立予防衛生研究所病理部	部 長	141 東京都品川区上大崎 2 - 10 - 35	(03) 444-2181
太 田 邦 夫	東大医学部病理学教室	教 授	113 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1	(03) 812-2111
小 川 勝 士	岡山大学医学部病理学教室	教 授	700 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1	(0862) 23-7151
小 宅 洋	新潟大学脳研究所神経病理学教室	教 授	951 新潟市旭町通 1	(0252) 23-6161
河 合 忠	日本大学医学部駿河台病院臨床病理科	助教授	101 東京都千代田区神田駿河台 1 - 8 - 1 3	(03) 293-1711
斉 藤 守	東大医科学研究所癌体質学研究部	教 授	105 東京都港区白金台 4 - 6 - 1	(03) 443-8111
△※白 木 博 次	東大医学部脳研究所病理部	教 授	113 東京都文京区本郷 7 - 3 - 1	(03) 812-2111
妹 尾 左知丸	岡山大学医学部病理学教室	教 授	700 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1	(0862) 23-7151
武 内 忠 男	熊本大学医学部病理学教室	教 授	860 熊本市本庄 2 - 2 - 1	(0963) 63-1111
松 山 春 郎	脳性麻痺研究所病理部	部 長	190 -12 東京都武蔵村山市中藤 3 2 6 0	(0425) 61-2521

氏 名	名 称	職 名	所 在 地	電 話
米 沢 猛	京都府立医科大学病理学教室	助教授	602京都市上京区河原町広小路	(075) 231-2311
渡 辺 豊 輔	長崎大学熱帯医学研究所病理	教 授	850長崎市坂本町12-4	(09582) 44-2111
病 原 班				
飯 田 広 夫	北海道大学医学部細菌学教室	教 授	060札幌市北15条西7丁目	(0122) 71-2111
池 田 良 雄	国立衛生試験所毒性部	部 長	154東京都世田谷区上用賀1-18-1	(03) 700-1141
石 田 名香雄	東北大学医学部細菌学教室	教 授	980仙台市星陵町2-1	(0222) 34-1111
上 田 喜 一	東京歯科大学衛生学教室	教 授	101東京都千代田区三崎町2-9-18	(03) 262-3421
尾 形 学	東京大学農学部 家畜微生物学研究室	教 授	113東京都文京区弥生町1-1-1	(03) 812-2111
奥 野 良 臣	大阪大学微生物病研究所	教 授	564大阪府吹田市山田上	(068) 78-5121
小 沢 敦	国立東京第二病院細菌科	主 任	152東京都目黒区東ヶ丘2-5-1	(03) 411-0111
◎○甲 野 礼 作	国立予防衛生研究所 ウイルス中央検査部	部 長	190 -12東京都武蔵村山市中藤3260	(0425) 61-0771
新 宮 正 久	久留米大学医学部微生物学教室	助教授	830 -91久留米市旭町67	(09422) 5-3311
多ヶ谷 勇	国立予防衛生研究所 腸内ウイルス部	部 長	190 -12東京都武蔵村山市中藤3260	(0425) 61-0771
俵 寿太郎	岡山大学医学部微生物学教室	教 授	700岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
富 山 哲 雄	東大病院分院細菌血清検査室	医局長	112東京都文京区目白台3-28-6	(03) 943-1151
永 田 育 也	名古屋大学医学部 附属無菌動物研究施設	教 授	466名古屋市昭和区鶴舞町65	(052) 741-2111
中 村 昌 弘	久留米大学医学部微生物学教室	教 授	830 -91久留米市旭町67	(09422) 5-3311
△中 谷 林太郎	国立公衆衛生院微生物学部	部 長	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 441-7111
東 昇	京都大学ウイルス研究所	教 授	606京都市左京区聖護院河原町53	(075) 771-8111
本 間 遜	東大医科学研究所細菌研究部	教 授	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
松 橋 直	東大医科学研究所アレルギー部	教 授	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
光 岡 知 足	理化学研究所動物薬理研究室	主 任	351埼玉県北足立郡大和町広沢2-1	(0484) 62-4038
三輪谷 俊 夫	大阪大学微生物病研究所	助教授	564大阪府吹田市山田上	(068) 78-5121
田 村 善 藏	東大薬学部薬品分析化学教室	教 授	113東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111