

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	年齢	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	心筋硬塞	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。

合併症は軽度なりんぱ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，それぞれ壊死性脊髄症2例，硬膜外への癌転移による脊髄圧迫症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髄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髄で，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，脊髄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事が出来る。薄束病変は頸髄上端部で最も強く，胸髄中部から下方へ向うにつれて次第に軽減し，腰髄下部から仙髄上部で殆んど変化を認め得ない例が多い。仙髄下部では変化を認めない。錐体側索路病変は腰髄で最も強く，下方に向つては仙髄中部で急激に軽減し，仙髄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，すでに胸髄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，多くは胸髄上部乃至頸髄上部まで変性を認める事が出来る。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，それは病巢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ツスル顆粒の粗大化が認められたが、人工的变化か病的変化かの決定に至っていない。ポダイオ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な変性が認められた。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)、ニツ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、一部変化をまぬがれていた(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な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, 核全体の海綿質様変化を認めたが, 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)。又視束を横断像で見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。急性例で見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ソ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 律 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髓が認められた。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、髓鞘の崩壊(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、神経細胞がやゝ減少し、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。骨髄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、出血を来たしており、その像は亜急性赤色肝萎縮に一致するものであった。

6. 膵

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膵炎は考え難く、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、膵臓のように高度なものでなく、必ずしも膵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。

膵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。少な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	41.0	Ef	425.3	10.37	315	0
16	57.0	Mf Ef Evf	378.3	6.64	110 265	35
24	38.0	Mf Ef	228.4	6.01	242	3
9	41.0	Ef	216.0	5.27	122	106
23	38.0	Mf	133.2	3.51	112	15
17	46.0	Mf Evf	153.1	3.33	28 128	0
4	42.0	Evf Ef	125.2	2.98	127	1
8	44.0	Ef	124.2	2.82	69	760
25	35.0	Mf	77.6	2.27	55	1
19	51.0	Evf Ef	123.9	2.23	105	1
13	50.0	Ef	99.5	1.98	77	2
12	44.0	Ef	72.1	1.68	61	756
2	37.5	Ef	63.0	1.68	35	0
21	34.0	Evf	54.8	1.61	44	1
14	38.0	Ef	55.8	1.47	31	1
10	45.0	Ef	52.2	1.16	58	0
26	40.0	Mf	50.3	1.03	41	3
7	61.0	Ef	61.2	1.00	34	4
20	57.0	Ef Evf	56.3	0.97	41	2
6	49.0	Ef	43.2	0.88	29	140
22	51.5	Ef Mf	34.2	0.66	30	12
15	36.0	Evf	22.3	0.62	13	20
11	60.0	Ef	27.0	0.45	15	357

Ef エマホルム

Evf エンテロバイオホルム

Mf メキサホルム

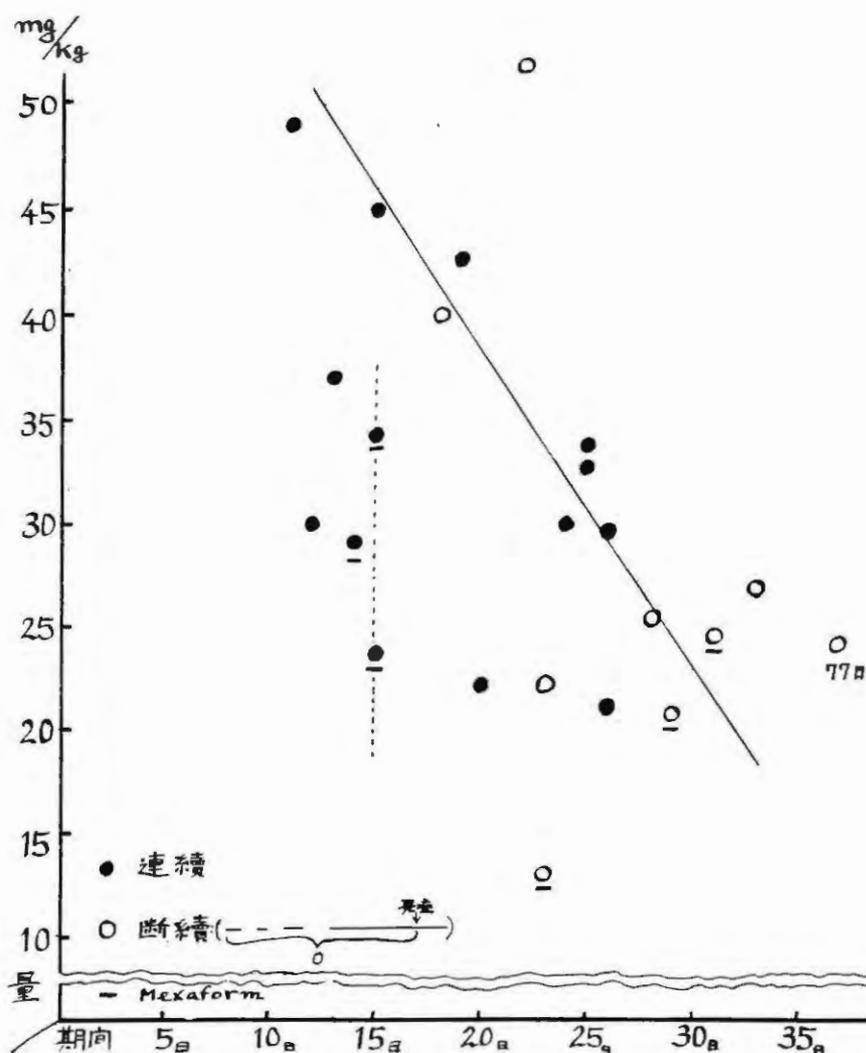
表 7 キノホルム投与量と下肢神経症状発現までの日数

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

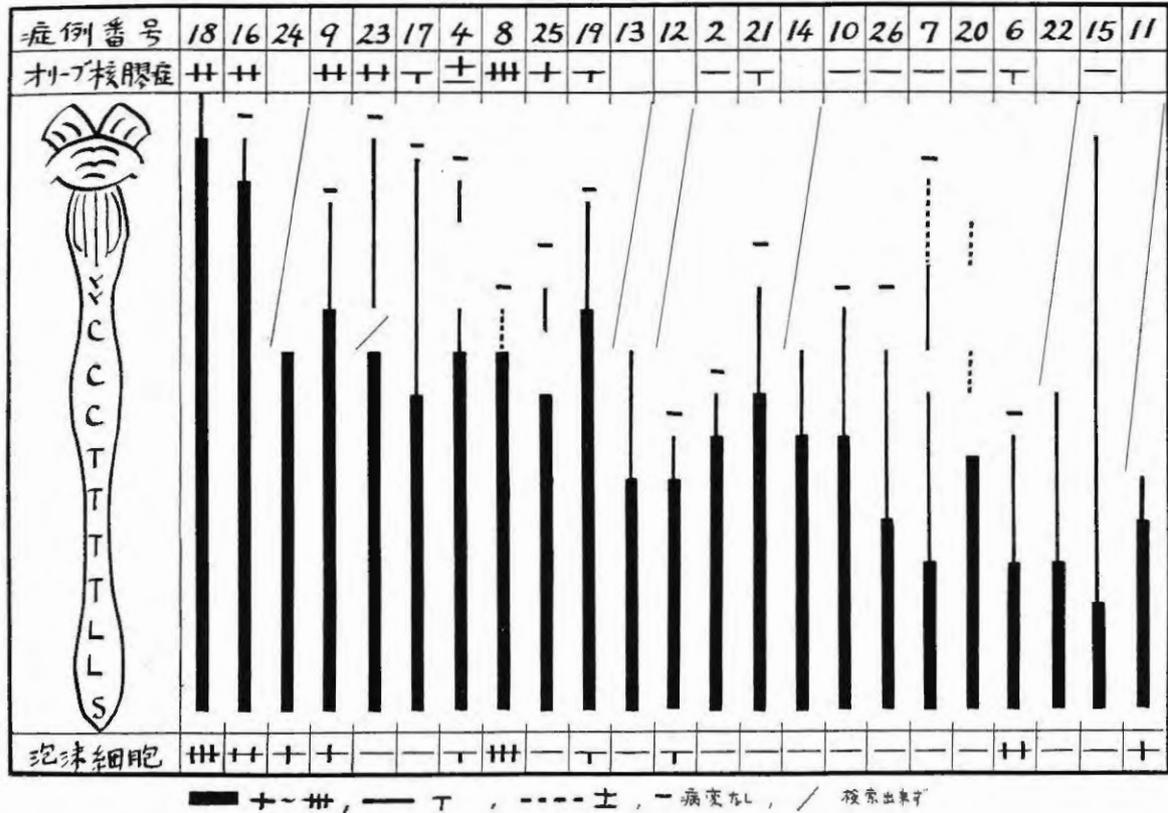
投与量合計は表6に示したが、最高10.37 gm/kg、最低0.45 gm/kgの投与を受けている。直接死因がSMONによる球麻痺と考えられる例で総投与量が少なかったものは症例15、0.62 gm/kg (51.8 mg/kg/day)、症例7、1.00 gm/kg (29.5 mg/kg/day、カルテの記載通りでは40.6 mg/kg/day)であった。

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

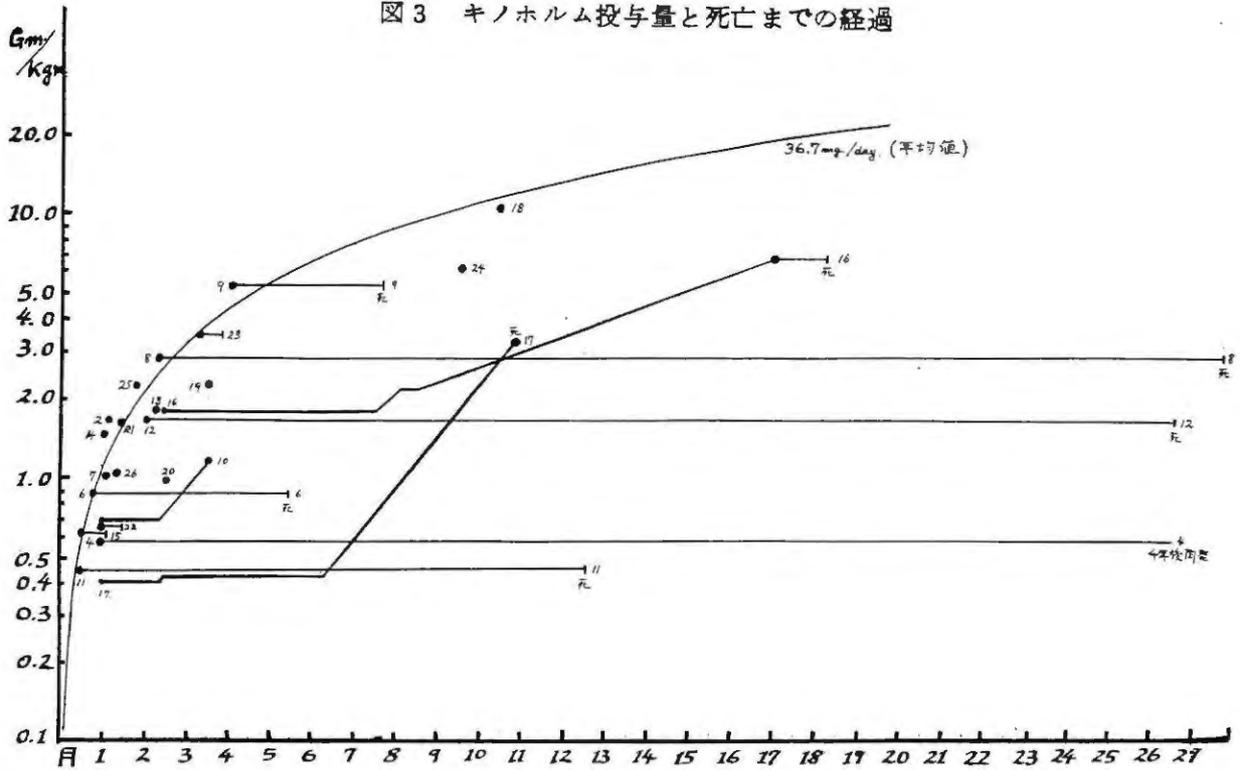
がある。又後索病変の広がりについてみていくと、変性が激しいために症例別の比較は非常に困難である。そこで錐体側索路病変の広がりを目準にして、変性の強さを比較した。判定の記号は錐体路全体で変性軸索が10本以下のもの、Tは強拡大一視野に変性軸索が10本以下のもの、+は一視野に変性軸索が10本以上の場所があるもの、++は一視野に非変性軸索が20本以下の場所があるものを現わし、その結果を図2に示した。その結果+~++病変の広がり、100 mg/kg以下では胸髓下

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。ここで症例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癱瘓化し、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

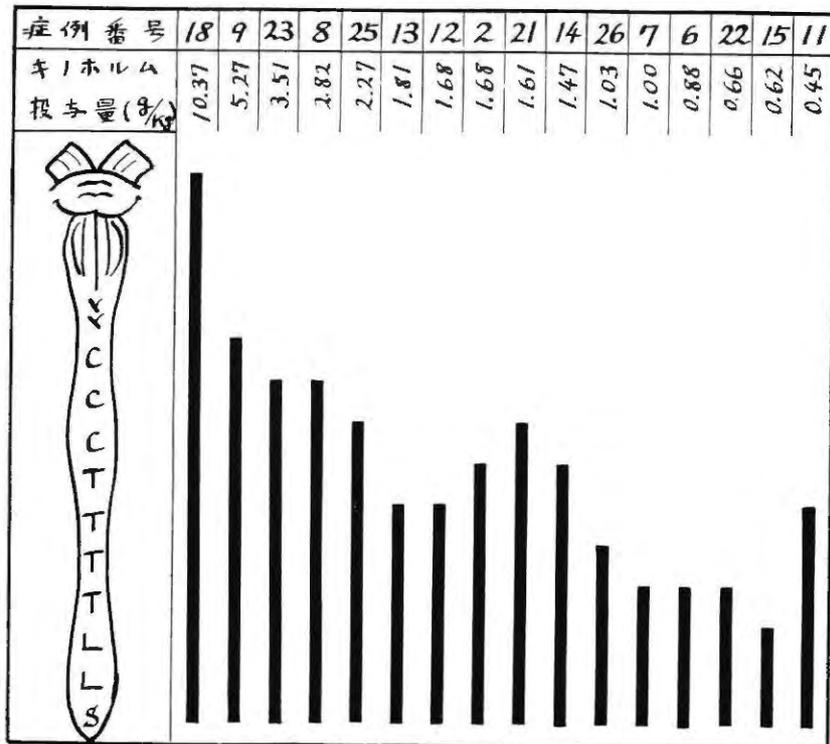
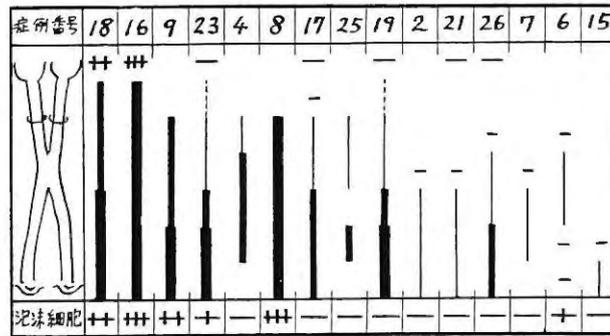


表8 入院患者のキノホルム剤投与期間に於ける便通

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 經 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 膵臓の病変

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12 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	卅	卅	+	+	卅
16	+	-	+	+	-
9	卍	卍	卍	卍	卍
23	+	±	±	+	+
17	⊥	卍	卍	-	+
4	?	卍	+	+	-
25	卍	卍	-	-	+
19	卍	卍	-	-	卍
13	+	卍	-	-	-
2	-	-	-	-	-
21	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
*10	+	+	⊥	-	-
26	-	⊥	-	-	卍
7	+	+	-	-	⊥
20	⊥	卍	-	+	-
6	+	+	+	+	卍
15	卍	+	-	+	-
11	⊥	⊥	+	±	卍

* 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、便秘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、以前に一度投薬をうけた最高量と同量の投与をう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、オリー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、又白木の見解でもペ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

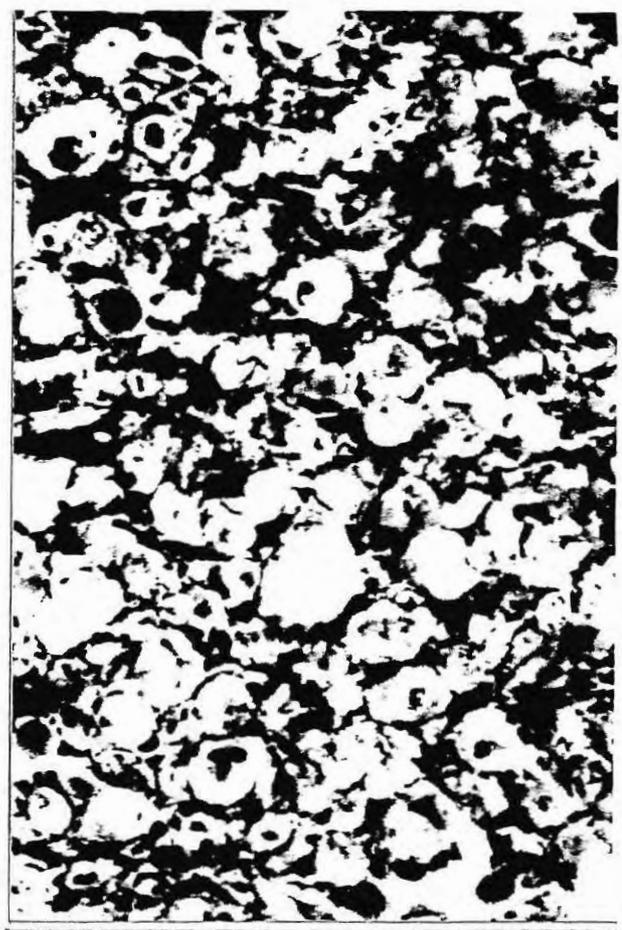
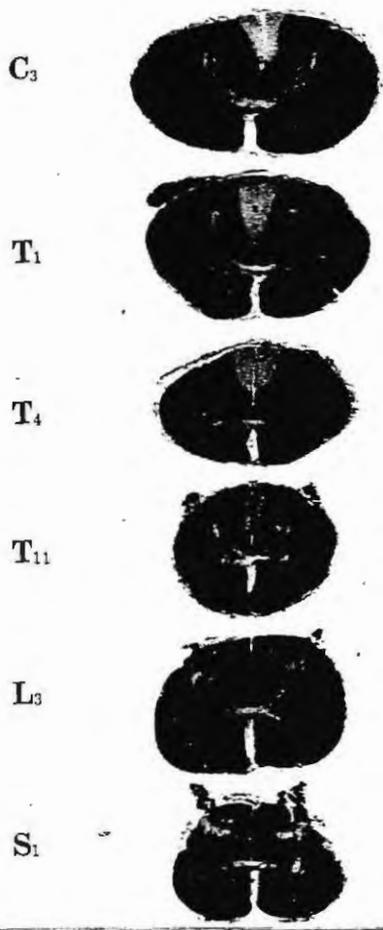
1. 堤 啓：岡山地方の「腹部症状を伴う脳脊髄症」の剖検例について，第11回日本神経学会総会シンポジウム，1970年4月8日
2. 井形昭弘，長谷部碩，辻 照雄：SMON患者の緑色色素——緑色尿を呈した二症例——，日本医事新報，No.2421，25～28，1970
3. 椿忠男，本間義章，星 允：第34回神経学会関東地方会，1970年9月5日
4. 高須俊明，井形昭弘，豊倉康夫：SMON患者にみられる緑毛舌；神経症状とキノホルムの関連，日本医事新報，No.2427，24～32，1970
5. 堤 啓，栗井通泰，田口孝爾，藤田 甫，元井 信，高亀茂樹，小川勝士，村上元正：岡山地方で経験した「腹部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 :Diodverbindungen , Arch.exper.Path.u.Pharmakol.,166 ,176-185 ,1932
11. Berggren,L.and Hansson,O.Treating a crodermtitis 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

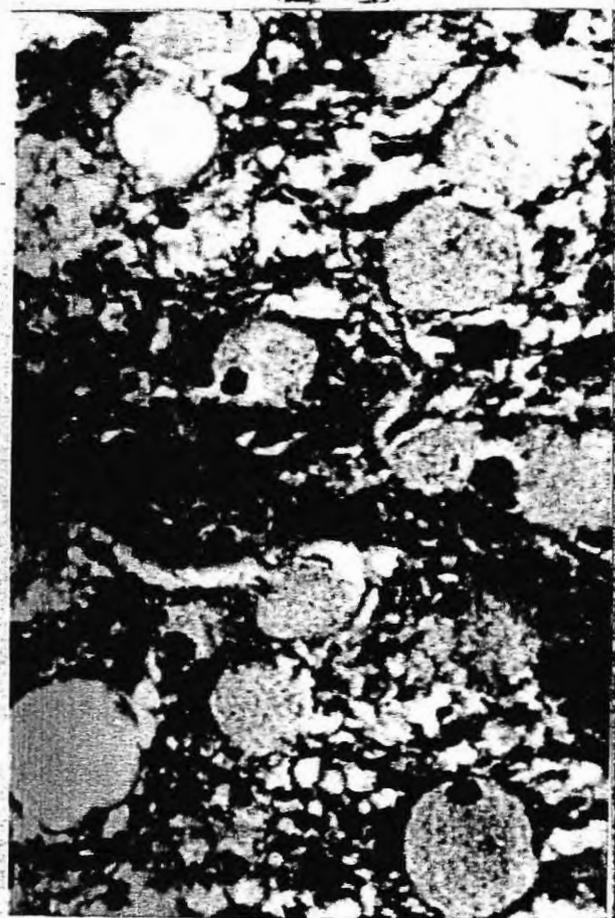
写 真 説 明

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, ビルンヨウスキー, 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, ボダイアン, 中拡大
6. 薄束核, 軸索の腫大と類球体形成, 症例2, ボダイアン, 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, ボダイアン, 強拡大
10. 視索, 症例16, ボダイアン, 強拡大
11. 外膝状体, 症例15, ボダイアン, 強拡大
12. 舌断端神経腫, 症例6, ボダイアン, 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, ボダイアン, 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, ボダイアン, 強拡大



1

2



3

4



5



6



7



8



9

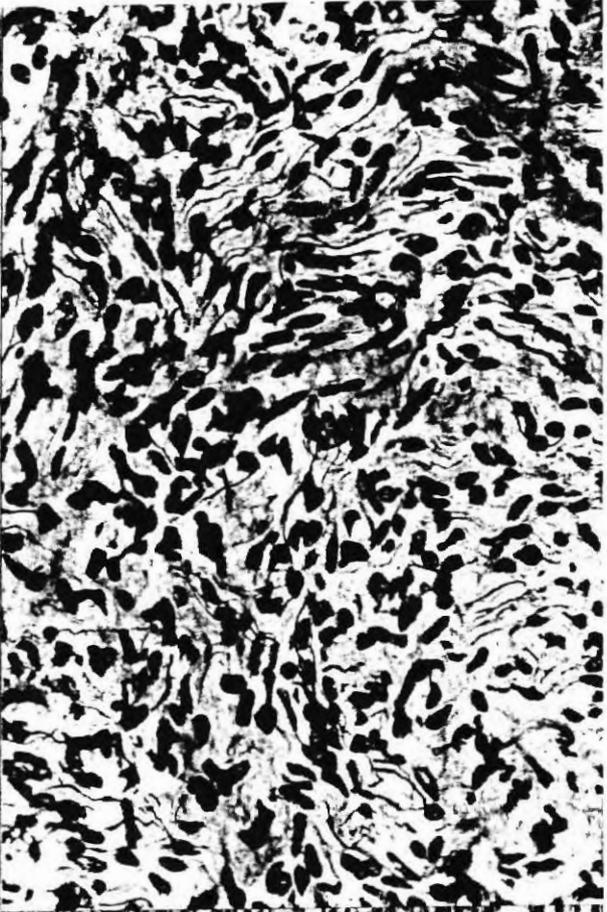


10

11



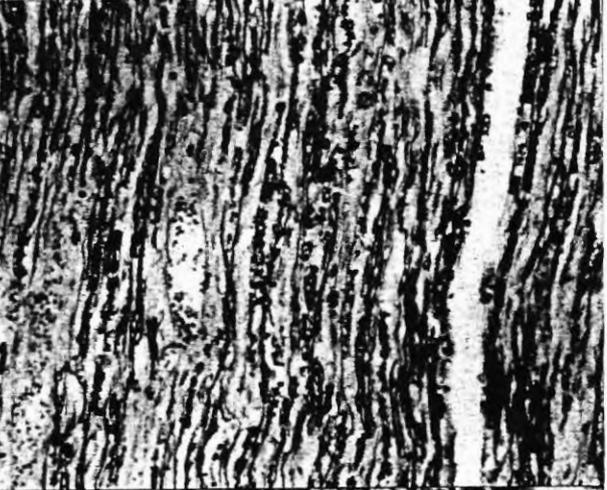
12



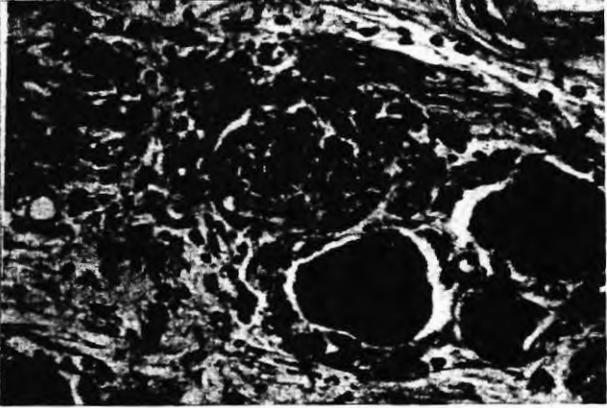
3



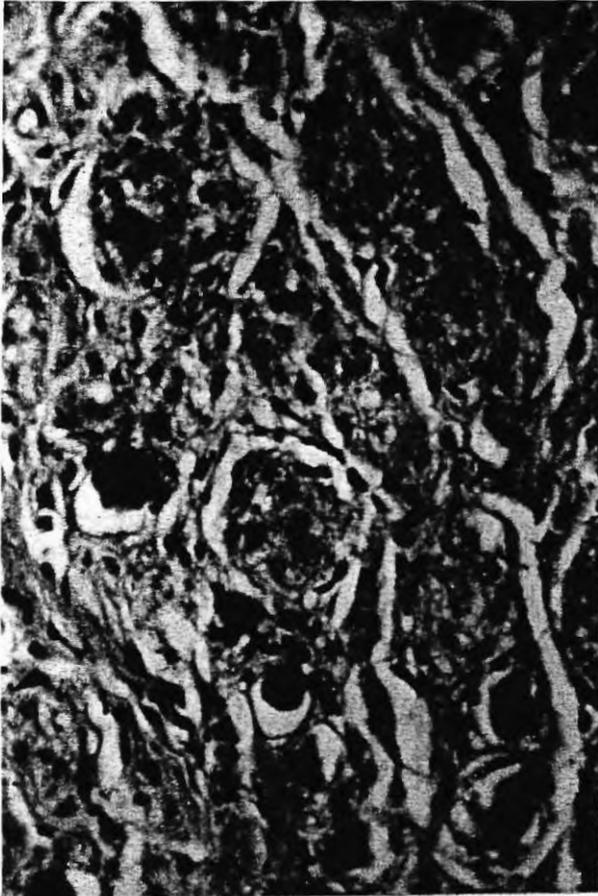
14



15



16



17

19



18

20