

1. 研究概要

高濃度 *Lactobacillus* 製剤によるスモン腹部症状の治療

—その臨床効果と腸内菌叢、大便中の有機酸の変動—

腹部症状の本体については議論のあるところであるが、SMON 調査研究協議会の診断基準にも記載されている如く、必発の症状である。腹部症状は神経症状の出現に先行するのみならず、出現後も高率に持続し、神経症状の再燃に際しても腹部症状の悪化が先行することが知られている^{1, 2)}。このように本症にとって腹部症状は極めて重要な症状ということが出来るが、治療に対しては抵抗性で有効な治療法がなかった。われわれは先きに腹部症状に対して高濃度乳酸菌製剤が極めて有効であることを報告し^{3, 4, 5)}、SMON 調査研究協議会より発表された治療指針にもその有効性が記載されているが、本稿では、本剤により治療を受けた個々の症例についてさらに詳細に記述するとともに、本剤投与前後における腸内菌叢ならびに大便中に排泄された有機酸の変化を追求し作用機序の一端を明らかにした結果を報告する

1. SMON 患者に対する高濃度乳酸菌製剤の投与効果

a 投与対象ならびに投与方法

投与の対象は岡山大学医学部大藤内科および湯原町立温泉病院に入院または外来通院中のSMON患者計31例で、その発病の時期(腹部症状発症の時期)、主な腹部症状、神経症状、本剤の服用量、服用期間、キノホルム剤(大多数は強力メキサホルム1日6錠)の使用の有無等は表1に示す通りである。投与の対象とすることのできた腹部症状は全例神経症状発現後も持続している腹部症状であって、長期の例では数年間も持続していた症例もある。

投与した薬剤は近畿ヤクルト製造株式会社より提供された高濃度乳酸菌製剤で、本剤1g中に *Lactobacillus casei* Shirota (PS-1) 1×10^8 個とトウモロコシ澱粉(日局)を含む。*Lactobacillus* は菌体増殖用液体培地に接種し、37°Cで2~3日間培養後、菌体を遠心分離集菌し、分散媒を加えて菌体を分離させた後凍結乾燥して製剤としたものである。SMON患者に対しては本剤を毎食後通常1g、必要に応じて2g経口投与し原則として腹部症状が消褪した後も投与を継続した。

効果の判定は腹部症状の変化のみを対象とし、自覚症状、他覚症状を総合判定して著効、有効、やや有効、無効の4段階に分類した。腹部症状の全く消失した例も著効とした。

b 投与成績

表1 Lactobacillusの投与対象患者とその主な臨床的事項

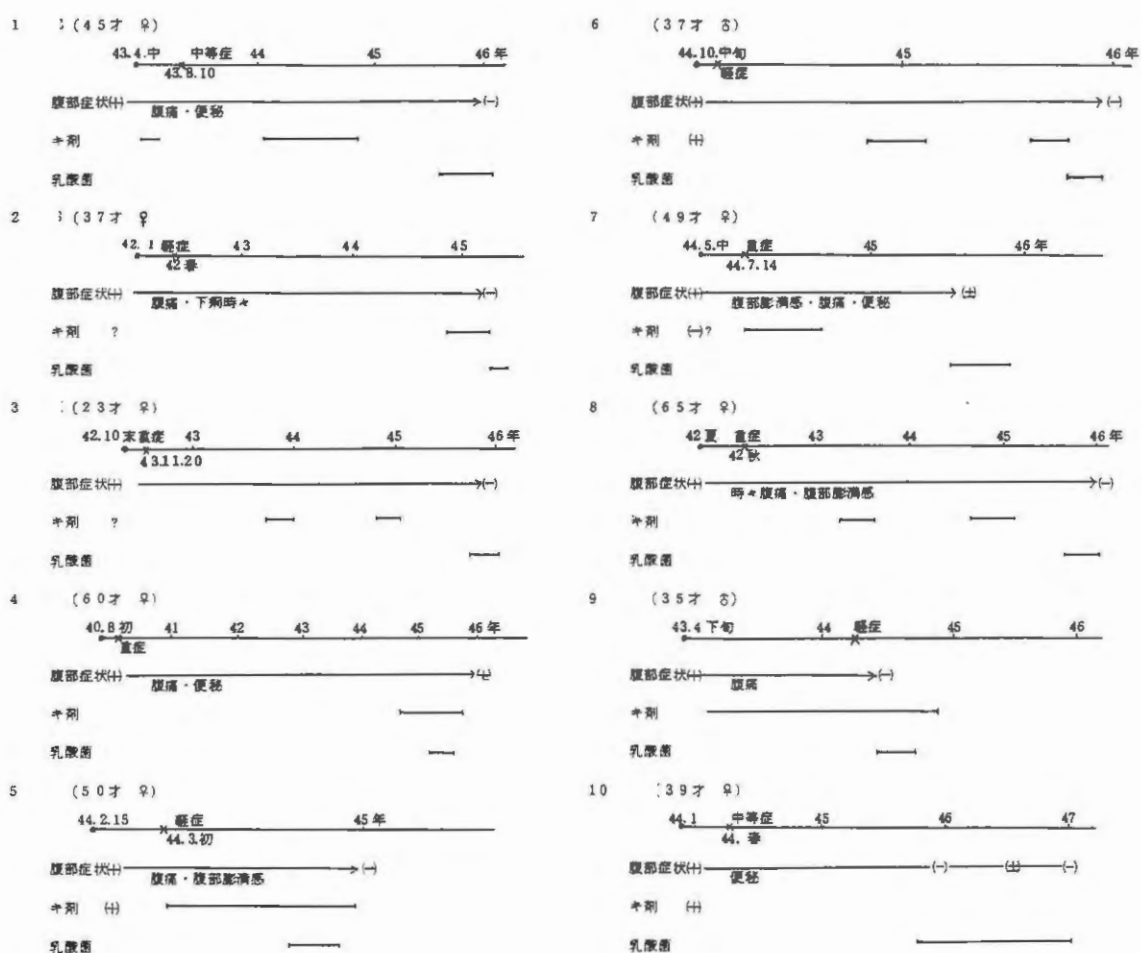
症例	年齢	性	発病の時期	神経症状	神経症状発現後の腹部症状				Lactobacillus 1日使用量×日数	効果	併用剤	キ剤神経症 状発現の前後	体重(Kg)
					腹痛	下痢軟便	便秘	その他					
1	26	♀	43. 5. 28	中等症	+	+	-	腹部膨満 食欲不振	3×60	+	消化剤	不明	
2	65	♀	45. 6. -	軽症	-	-	+	-	3×350	+	副腎皮質ホルモン ビタミン	不明	36→39
3	27	♀	43. - -	軽症	+	-	+	-	3×140	+	なし	不明	51.5→55
4	54	♀	42. 7. -	中等症	+	-	+	-	3×168	+	血管拡張剤 ATP	不明	
5	61	♂	41. - -	軽症	-	-	+	-	3×350	+	血管拡張剤	不明	
6	38	♀	45. 3. -	軽症	+	+	-	-	3×63	+	消化剤 ビタミン	不明	48→49.5
7	33	♀	45. 7. 17	軽症	+	+	-	腹 鳴	3×40	+	消化剤	不明	
8	45	♀	43. 4. 中	中等症	+	-	+	-	3×67	+	消化剤	前+ 後+	
9	37	♀	42. 1.	軽症	+	+	-	-	3×38	+	消化剤	前不明 後+	
10	23	♀	42. 10. 末	重症	+	+	-	-	3×32	+	消化剤	前不明 後+	
11	60	♀	40. 8. 初	重症	+	-	+	食欲不振	3×7	+	消化剤	前+ 後+	
12	50	♀	44. 2. 15	軽症	+	-	-	腹部膨満感	3×60	+	消化剤	前+ 後+	
13	40	♀	44. 9. 12	中等症	+	+	-	-	3×32	+	消化剤	前不明 後+	
14	37	♂	44. 10. 中	軽症	+	-	-	-	3×8	+	消化剤	前+ 後+	
15	49	♀	44. 5. 中	重症	+	-	+	-	3×60	+	消化剤	前不明 後+	
16	65	♀	42. 夏	重症	+	-	-	腹部膨満感・腹鳴	3×8	+	消化剤	前不明 後+	
17	34	♀	43. 8. 1	中等症	+	+	-	-	3×60	+	消化剤	前不明 後+	
18	35	♂	43. 4. 下	軽症	+	-	-	腹部膨満感	3×7	+	消化剤	前+ 後+	
19	40	♀	44. 9. -	重症	-	-	-	+	3×25	+	消化剤	不明	
20	67	♂	44. - -	軽症	+	+	-	-	3×7	+	消化剤	不明	
21	39	♀	44. 1. -	中等症	-	-	+	-	3×100	+	消化剤 ビタミン 血管拡張剤	不明	52→55
22	48	♀	40. - -	軽症	-	+	+	-	3×75	+	副腎皮質ホルモン ビタミン	不明	
23	54	♀	44. - -	軽症	-	+	-	-	3×28	-	消化剤 ビタミン 血管拡張剤	不明	
24	34	♀	44. 4. -	中等症	-	-	+	-	3×86	+	消化剤 血管拡張剤	不明	46→51
25	50	♀	44. 8. -	軽症	-	-	+	-	3×46	+	血管拡張剤 ATP	不明	
26	29	♀	45. 2. -	軽症	-	-	+	+	3×35	+	なし	不明	
27	62	♀	45. 2. -	中等症	-	-	+	-	3×8	+	なし	不明	
28	52	♂	44. 2. -	中等症	-	-	+	-	6×63	+	血管拡張剤 精神安定剤	不明	
29	43	♀	42. - -	中等症	+	-	+	-	3×231	+	なし	不明	43→53
30	45	♀	43. - -	中等症	-	-	+	-	6×70	+	血管拡張剤 ビタミン ATP	不明	
31	44	♂	45. 6. 29	軽症	-	-	+	+	3×23	+	ビタミン	不明	

S M O N の腹部症状に対する本剤の治療効果は表 1 に示す通りであって著効 (卅) 16 例, 有効 (卍) 8 例, やや有効 (+) 5 例, 無効 (-) 2 例であった。やや有効以上を効果があったと判定すればその有効率は 94% である。

有効であった腹部症状は下痢, 軟便, 腹痛, 便秘, 腹部膨満感等ほとんどすべての症状にわたる。腹痛に対してはもちろん速効性がないが便通が正常化するため腹痛は漸次消褪していくのが常である。

腹部症状の持続期間すなわち腹部症状の新旧と本剤投与の効果の間には一定の関係は認められず, 長期間を経過した例においても十分な効果がみられた。

キノホルム剤 (キ剤) 使用例中その使用期間が明瞭な例は図 1 に示す通りである。この図からは



注 1 ● X: 腹部症状, 神経症状の発現時期

注 2 キ剤(+), ? はそれぞれ神経症状発現前にキノ剤の投与はあるも期間が不明, キ剤の投与があったかどうか不明であることを示す。

図 1. 腹部症状とキノホルム剤の高濃度乳酸菌製剤投与との関係

腹部症状とキノホルム剤服用との間には密接な関係がみられず, またキノホルム剤服用中でも高濃度乳酸菌製剤が有効であった例が多い。

なお, 高濃度乳酸菌製剤には体重を増加させる効果があり, 体重を測定し得た症例 6 例中最も効果

のみられた例では約200日の投与で10Kgの増加をみた。

副作用はほとんどないが、他の乳酸菌製剤を使用していた例に続いて本剤を投与する場合下痢軟便を来たす例が少数例あった。

以下若干の症例について本剤の腹部症状に対する効果を記す。

症例1 26才 女子

昭和43年5月28日何らの誘因なく、軽度の発熱、および下腹部全体にわたる仙痛様の疼痛を来たした。治療にもかかわらずこれらの症状は持続するとともに1日2、3回の軟便を伴うようになった。同年7月25日両側足部の冷感ならびにしびれ感を感じるようになり、知覚障害は2、3日の内に上行して両側膝関節に達し、同時に歩行障害が現われた。神経症状発現後も上記腹部症状はほとんど継続していたので昭和45年7月になり本剤を1日3g食後に投与したところ、症状は漸次改善し、約1ヶ月後にはほとんど完全に消失した。

症例2 65才 女子

昭和45年6月初めより腹痛、腹鳴があった。8月6日頃より両側膝関節以下のしびれ感を来たした。その後10日に1回程度の高度の便秘を訴えるため、同年9月3日より本剤を1日3g宛投与したところ約1週間後便秘を消失し、便通は正常となった。その後は長期間にわたり本剤の投与を継続したためか腹部症状の再発、副作用等はみられなかった。

症例3 27才 女子

昭和43年12指腹潰瘍に罹患し、その治療中突然下肢のしびれ感を来たした。某病院に入院加療し、知覚障害は足底部を残して改善したが、その後も下腹部の鈍痛と便秘傾向が継続した。昭和45年6月8日に当科外来を訪れ腹部症状の治療を希望したので、本剤を投与したところ約2週間後には上記の腹部症状は完治した。

症例4 54才 女子

昭和42年7月下肢の知覚障害を来たし、SMONと診断された。以後腹部鈍痛と数日に1回の便秘が続くので昭和45年6月8日当科外来を訪れた。本剤1日3g投与したところ1週間後には上記症状は完全に消褪した。その後も長期にわたり本剤を投与したが、便秘はおおむね正常であり、時に軽度の便秘がある程度である。

症例5 61才 男子

昭和41年ヨーロッパ旅行中下痢を来たし以後2年間各種の治療にもかかわらず持続した。昭和43年に下肢の知覚障害を訴えるようになりSMONと診断された。昭和45年6月1日当科外来を訪れた時には1日2回程度の軟便と下肢のしびれ感を訴えていた。神経症状に対しては血管拡張剤を、腹部症状に対しては本剤を1日3g宛投与したところ、神経症状には著変がなかったが、腹部症状は約2ヶ月後に全く正常となった。

症例6 38才 女子

若い頃より時々嘔吐、下痢等を来たしていたが、昭和45年3月10日何らの誘因なく腹部不快感、下痢があり、日とともに腹痛を伴うようになった。4月9日になり大腿以下に知覚障害が現れた。同年6月25日当科外来を訪れたが、当時足部の知覚障害と鈍痛を伴う軟便が1日3~4回あった。そこでLactobacillusを含む他の乳酸菌製剤を投与したが効果がなかったので、本剤1日3g内服させたところ約1ヶ月後便痛は正常となった。

2 腹内菌叢ならびに大便中の有機酸

a 実験材料ならびに実験方法

対象は国立岡山療養所に入院中で高濃度乳酸菌製剤未使用のS MON患者11名である。その年齢性別および主な臨床症状と検査時以前に使用していた薬剤は表2に示す通りである。

表2 対象患者

症例	年齢	性	発病年月日	主な臨床症状	投薬
1	69	♀	44.6. -	大腿以下の知覚障害, 歩行障害	ビタミン, 血管拡張剤, 精神安定剤
2	45	♀	38.3. 上旬	臍高以下の知覚障害, 歩行障害	ビタミン, 消化剤
3	34	♀	43.9. -	視力障害, 臍高以下の知覚障害, 歩行障害	ビタミン, 血管拡張剤
4	68	♂	40.3. -	大腿以下の知覚障害	ビタミン, 消化剤, 降圧剤, 血管拡張剤
5	32	♀	41.8. -	視力障害, 臍高以下の知覚障害, 歩行障害	ビタミン, 消化剤, 血管拡張剤
6	18	♂	42.10. 上旬	臍高以下の知覚障害, 視力障害, 歩行障害, 時々下痢, 便秘	ビタミン, 消化剤, 血管拡張剤 INH, Lac B
7	52	♀	42.6. 下旬	大腿以下の知覚障害, 時々腹痛	消化剤, 止血剤, INH, TH, VM
8	58	♀	43.3. 下旬	足部の知覚障害	ビタミン, 止血剤, INH, EB, ^{サルファ} 剤
9	82	♀	42.6.16	大腿以下の知覚障害, 歩行障害, 時々下痢便秘	消化剤, ビオフェルミン, サルファ剤
10	54	♀	43.3. 下旬	胸部以下の知覚障害,	消化剤, ビオフェルミン, サルファ剤
11	30	♀	38.2. -	大腿以下の知覚障害	消化剤, ビオフェルミン, サルファ剤 Lac B

大便菌叢の検査は出来るだけ無菌的に採取した新鮮便を用い、その1g中の総菌数およびその嫌気性菌叢の構成内容を知らべた。

総菌数と嫌気性菌叢の検索はガス噴射法(Anaerobic roll tube method)を用い通性嫌気性菌群の検索は下記の選択培地を使用した。

(使用培地)

1 総菌数および嫌気性菌群の鑑別

変法VL-G培地を用い 10^{-9} 希釈に出現した集落を出来るだけ多く鈎菌し、嫌気性菌であることを確認後そのグラム染色性と下記に示す形態学的特徴から分類した。

Bifidobacterium: Gram (+), 多くは多型性の桿菌

Bacteroides: Gram (-), 桿菌

Sphaerophorus or Fusobacterium: Gram(-) の多型性あるいは紡錘状の桿菌

Peptostreptococcus: Gram(+), 連鎖球菌

Clostridium: Gram (+), 耐熱性の斉一な桿菌

2 通性嫌気性菌叢

Coliform group マッコンキー寒天 (栄研)

Lactobacillus group LBS寒天 (Difco)

Streptococcus group SF寒天 (Difco)

Staphylococcus group スタフィロコッカスNo.110 (栄研)

大便中の有機酸の定量は材料0.5~1.0gを秤量し蒸留水および除蛋白剤を加えてホモジナイズし室温で24時間放置後3000rpm 30分間遠沈ろ過し、そのろ液を検査材料とした。揮発性有機酸はろ液をそのまま、不揮発性有機酸はろ液をメチル化してガスクロマトグラフィーを行った。またガスクロマトグラム条件は下記の通りである。

[Gas chromatogram 条件]

機種.....日立K53

Packing 20% Polyethylen glycol adipate on chromosorb
W and 1.5 (v/w) H₃PO₄

Column.....2m×0.3cm

Carrier gasN Flow rate30ml/min

Injector temp225 C

Column temp160 C

Detector temp225 C FID

Attenuator.....1×2

Chart speed20mm/min

Sample.....0.3ul

前記高濃度乳酸菌製剤の投与は1日3回毎食後1g宛とし約1.5ヶ月間連続投与を行なった。

b 実験成績

1) 腸内菌叢

高濃度乳酸菌製剤投与前および投与後の大便菌叢の推移を表3・4に示した。また表5にはそのときの有機酸の量を示している。

腹部症状の本剤投与による臨床効果は、表6に示す通りである。

表3に示されるごとく総菌数は本剤の投与によっても差は認められず、対象患者11名全例の大便秘1g中の菌数は10^{10~11}のレベルであってまったく健康人のそれと変わらない。^{8,9,11)}

表3 乳酸菌製剤投与前後の総菌数及び通性嫌気性菌の比較

	総菌数	Coliform	Lacto- bacillus	Strept- coccus	Staphy- lococcus
投与前	1.8×10^{11}	1.2×10^7	1.1×10^7	3.7×10^7	$< 10^4$
投与後	4.0×10^{10}	1.0×10^8	4.7×10^7	1.8×10^7	6.0×10^3
投与前	1.2×10^{11}	$< 10^5$	3.2×10^8	2.8×10^8	3.2×10^5
投与後	2.5×10^{11}	6.4×10^5	4.7×10^8	7.3×10^8	4.0×10^3
投与前	4.1×10^{10}	3.2×10^7	5.0×10^4	1.4×10^7	1.0×10^4
投与後	9.3×10^{10}	9.0×10^7	5.4×10^5	3.3×10^8	1.0×10^3
投与前	8.6×10^{10}	5.2×10^8	3.3×10^8	2.5×10^9	$conf \times 10^5$
投与後	1.4×10^{11}	5.5×10^8	1.2×10^9	2.9×10^9	1.2×10^4
投与前	5.2×10^{10}	3.5×10^7	3.7×10^5	8.0×10^5	5.0×10^4
投与後	6.4×10^{10}	2.3×10^7	1.7×10^6	3.9×10^6	3.0×10^3
投与前	5.0×10^{10}	2.8×10^8	$< 10^4$	2.7×10^7	3.7×10^5
投与後	4.0×10^{10}	1.6×10^8	2.6×10^6	2.4×10^7	2.0×10^3
投与前	1.2×10^{11}	6.9×10^7	8.6×10^5	2.9×10^6	$< 10^4$
投与後	5.9×10^{10}	9.0×10^5	8.0×10^6	2.1×10^6	2.0×10^3
投与前	6.0×10^{10}	2.7×10^7	3.5×10^8	6.0×10^8	5.7×10^5
投与後	1.1×10^{11}	1.3×10^6	2.3×10^8	9.0×10^7	$< 10^3$
投与前	3.2×10^{10}	1.2×10^7	$< 10^5$	1.6×10^8	2.0×10^4
投与後	4.1×10^{10}	2.8×10^7	1.1×10^5	5.1×10^8	4.0×10^3
投与前	1.0×10^{11}	1.7×10^7	3.5×10^7	2.9×10^9	$< 10^4$
投与後	7.4×10^{10}	4.0×10^5	1.4×10^7	2.6×10^9	1.0×10^3
投与前	9.0×10^{10}	1.3×10^6	$< 10^5$	3.6×10^9	2.8×10^5
投与後	6.2×10^{10}	1.1×10^7	2.7×10^6	1.8×10^7	$< 10^3$

(但シ数字は大便秘1 gram中の菌数を示す)

本剤投与前の通気嫌気性菌についてみると、Coliformで 10^5 以下が1/11例、また、Lactobacillusで 10^5 以下()、が4/11例と健康成人のそれと比して明らかに低値を示す例が認められた。さらにStreptococcusで3/11例が 10^9 以上、Staphylococcusで5/11例が 10^5 以上のよう健康人のそれと比してやや高値を示す例が認められた。

すなわち本剤投与前のSMON患者の大便秘菌叢に関しては総菌数のレベルに異常を認めず、通気嫌気性菌群中のLactobacillus群の減少およびStreptococcus, Staphylococcus群の若干の増加が検査例において認められたのが特徴である。

つぎに高濃度乳酸菌製剤投与後のこれらの成績についてみるとStreptococcus群の2例を除くと、Coliform, Lactobacillus群, Staphylococcus群とも本剤投与により健康成人のレベルに復帰することが認められた。

そこでこれらの結果を統計処理してみると以下のような事実が確認された。

- (1) 高濃度乳酸菌製剤投与により投与後の *Lactobacillus* 群のレベルは明らかに増加する (危険率 5%以下で有意)。
- (2) 高濃度乳酸菌製剤投与により投与後の *Staphylococcus* 群のレベルは明らかに減少する (危険率 1%以下で有意)。
- (3) *Coliform*, *Streptococcus* 群のレベルは本剤の投与によっても有意差は認められない。

つぎに表 4 に高濃度乳酸菌製剤投与前および投与後の嫌気性菌叢の変化を示した。すなわち、各個体の大便材料の 10^{-9} 稀釈に出現した嫌気性菌集落をそのグラム染色性および形態学的特徴により同定を行った。この結果からは特に高濃度乳酸菌投与前の SMO患者について、それほど特異的な嫌気性菌叢の構成を認めることが出来ず、またこれらの菌種は *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Sphaerophorus* or *Fusobacterium* 様, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* であった。

表 4 乳酸菌製剤投与前後の嫌気性菌叢について (10 稀釈分離)

	<i>Bifidobacterium</i>		<i>Bacteroides</i>		<i>Sphaerophorus</i> or <i>Fusobacterium</i>		<i>Peptostreptococcus</i>		<i>Clostridium</i>	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
	33/57	4/11	13	7	4		6		1	
	25/53	35/39	21	4	2		4		1	
	7/21	6/28	8	21	1		5	1		
	73/29	6/43	6	35	6	1	4	1		
	6/23	7/18	6	9	6	2	1		4	
	5/19	8/12	5	4	9					
	21/38	2/20	12	12	4	4	1	1		1
	13/25	7/28	4	21	7		1			
	10/14	2/13	4	9				2		
	1/44	1/22	24	20		1	18		1	
	13/25	2/17	8	15	2		2			
分離別	11/11	11/11	11/11	11/11	9/11	4/11	9/11	4/11	4/11	1/11
%	100%	100%	100%	100%	81.8%	36.4%	81.8%	36.4%	36.4%	9.1%

表 4 に示される如くこれらの菌種は高濃度乳酸菌製剤の投与により *Sphaerophorus* or *Fusobacterium* 様, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* では若干の減少傾向が認められるが, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* には顕著な影響は認められなかった。

2) 有機酸

表5 乳酸菌製剤投与前後の大便中の有機酸について

	酢酸	プロピオン酸	イソ酪酸	酪酸	イソ吉草酸	吉草酸	乳酸	コハク酸	総有機酸
	210	122.5	49.0	63.0	24.5	14.0	-	-	483.0
	270	45.0	30.0	45.0	1-	-	-	-	390.0
	231	112	49.0	56.0	49.0	42.0	14.0	3.5	556.5
	301	105	31.5	21.0	42.0	-	45.5	-	546.0
	371	91	39.2	70.0	38.5	14.0	28.0	3.5	655.2
	371	112	31.5	80.5	21.0	7.0	119.0	-	742.0
	224	147	70.0	147.0	73.5	105.0	17.5	14.0	798.0
	455	189	31.5	175.0	21.0	21.0	10.5	-	903.0
	287	112	45.5	63.0	24.5	14.0	31.5	-	577.5
	448	112	24.5	87.5	38.5	14.0	42.0	-	766.5
	203	94.5	45.5	56.0	42.0	-	84.0	-	525.0
	343	126	49.0	126.0	7.0	14.0	10.5	-	675.5
	196	80.5	35.0	56.0	21.0	-	147.0	7.0	542.5
	301	63.0	45.5	94.5	38.5	-	35.0	-	577.5
	413	126	42.0	105.0	21.0	-	10.5	-	717.5
	413	168	45.5	70.0	24.5	7.0	10.5	-	738.5
	175	42	31.5	28.0	24.0	14.0	14.0	-	329.0
	448	66.5	24.5	143.5	42.0	21.0	28.0	-	773.5
	455	196	84.0	56.0	42.0	-	17.5	3.5	854.0
	350	77	45.5	28.0	14.0	-	-	511.0	1025.5
	308	94.5	45.5	80.5	24.5	42.0	21.0	49.0	665.0
	203	56.0	24.5	35.0	24.5	21.0	98.0	-	462.0

例

mg%	
	投与前
	投与後

表5には高濃度乳酸菌製剤投与前および投与後の大便中の有機酸の定量結果を示した。この表から明らかなように酢酸、プロピオン酸、iso-酪酸、n-酪酸、iso-吉草酸（ただし投与後例を除く）が製剤投与前後を通じて全例に認められ、さらにこれらの揮発性脂肪酸に加えてn-吉草酸が認められた。また不揮発性の脂肪酸として乳酸、コハク酸が認められた。

しかしながら本剤投与前のSMON患者の大便中の有機酸パターンは健康成人のそれと比べて顕著な特徴を認めることが出来ず、さらに投与後においてもそのパターンの明瞭な変化は認められなかった。すなわち酢酸については投与後7/11例が増加しているが、いずれもその増加は統計処理の結果有意の差とは認められなかった。

つぎに表6に高濃度乳酸菌製剤投与前後のSMON患者の腹部症状の変化について簡単に記した。

表6 乳酸菌製剤投与前後の腹部症状の変化について

	投 与 前	投 与 後
	腹部症状殆ど認められない	不変
	〃 〃	〃
	〃 〃	〃
	〃 〃	〃
	〃 〃	〃
	時々便秘 3日に1度の排便	正常となり改善
	時々下腹部痛	下腹部痛改善
	腹部症状殆ど認められない	不変
	時々腹痛便秘	腹痛及び便秘症改善
	腹部症状殆ど認められない	不変
	〃 〃	〃

すなわち、投与前において3/11例が軽度の便秘、腹部痛を認めたが、本剤投与後にいずれも改善した。そこでこれらの改善例について菌叢および有機酸の動態をみると

では著名に乳酸菌が少なく (10^5 以下)、また3例とも投与後に明らかに乳酸菌は増加している。また *Staphylococcus* については 列とも明らかに投与後に減少している。また揮発性有機酸については酢酸、酪酸が3例とも増加しており、総有機酸量もいずれも増加しているが、乳酸については逆に2/3例 が減少しており、この結果からでは乳酸菌数の増加と大便中に排泄される乳酸との対応は明瞭ではなかった。

考 按

1 SMON患者に対する臨床効果について

^{3,4,5,7,8}) われわれの報告をも含めて多くの文献に記載されているように本症の腹部症状に対してはあまり適切な一般的治療法が見当たらない。高濃度乳酸菌製剤は上記の如く本症の各種の腹部症状に対して著明な効果が認められ、現在のところ first choice の薬剤と思われる。これまで市販されていた多くの乳酸菌製剤はわれわれも試みたがあまり有効とは認められなかった。この報告で使用したのは ³⁾ *Lactobacillus casei* の製剤であるが、既報のように *Lactobacillus bifidus* と *Streptococcus faecalis* を用いた高濃度乳酸菌製剤もほぼ同様に本症の腹部症状に対して有効であり、従って従来の市販製剤の数10倍の高濃度であるという点が効果をもたらした重要な因子であるように思われる。

本剤には本症の腹部症状のみならず、一般の下痢、軟便に対しても有効であり、また簡単に記述したように体重の増加ももたらす。これらについてはまた別稿で詳述する予定である。

本剤は副作用がほとんどみられない点も特筆に値する。

2 腸内菌叢ならびに大便中の有機酸について

SMON患者の多くに認められる腹部症状が、腸内菌叢の異常に関係があるか否か、さらにこの腹部症状がSMONの発症の初期に認められることからSMONの原因の一部を構成するか否かという問題は興味あるところである。われわれはこれらの問題を鮮明する一步としてSMON患者の大便菌叢およびその有機酸の特徴について検討し、さらに高濃度乳酸菌製剤を連続投与してその大便菌叢および有機酸の動態との相関関係を調べた。

その結果SMON患者の腸内菌叢に関して総菌数は $10^{10\sim 11}$ /gのレベルにあり健康人との相違は認められなかった。その優勢菌叢は偏性嫌気性菌であり、菌種としてはBifidobacterium, Bacteroides, Peptostreptococcus, Sphaerophorus or Fusobacterium等が認められ、とくに特異的な菌叢の存在は認められなかった。しかしながら通性嫌気性菌群についてみると例えばLactobacillusは 10^5 以下が4/11例, Streptococcusで 10^9 以上3/11例, Staphylococcusで 10^5 以上5/11例の如く, Lactobacillusの減少およびStreptococcus, Staphylococcusの増加が認められた。

⁹⁾ 中谷らはSMON研究協議会において健康人とSMON患者の腸内菌叢の比較を行い総菌数の減少(平均 $10^{9.98}$ /g)およびBacteroidaceae, Catenabacterium, Bifidobacterium, Lactobacillusの減少と逆にStreptococcus, Enterobacteriaceae, Veionella, Staphylococcusの増加を報告している。総菌数, Bacteroidaceae, Bifidobacteriumの減少, Enterobacteriaceaeの増加という点に関しては知見を異にするが, Lactobacillusの減少とStreptococcus, Staphylococcusの増加という点ではわれわれの成績は一致している。

また大便中の有機酸を分析した結果、揮発性脂肪酸として酢酸、プロピオン酸、iso-酪酸、n-酪酸、iso-吉草酸、n-吉草酸が認められ、不揮発性脂肪酸として乳酸、コハク酸が認められた。またその主要なピークは酢酸、プロピオン酸、isoおよびn-酪酸であった。このSMON患者の大便中の有機酸パターンは田中らの母乳児および人工乳児のパターンに比べてきわめて複雑であるが、¹⁰⁾ Mooreらの成人のそれと比しても著明な相違は認められず、このことからSMON患者に特有のパターンの存在は認められなかった。またこのSMON患者の大便中の有機酸パターンの複雑な点はその腸内菌叢の構成が複雑であることの反映であろう。

つぎに、これらのSMON患者に対して高濃度乳酸菌製剤を投与した後の大便菌叢およびその有機酸パターンの変化を検討した。その結果明らかなLactobacillusの増加とStaphylococcusの減少を認め、さらに嫌気性菌についてはSphaerophorus or Fusobacterium Peptostreptococcus, Clostridiumの減少傾向を認めた。さらに大便中の有機酸パターンには変化は認められず、また明らかな乳酸菌の増加を認めたにもかかわらず、大便中の乳酸の増加とは明らかな関係は認められなかった。LactobacillusがStaphylococcusを抑制することについてはKao, Frazierらの報告がある。¹²⁾

つきに乳酸菌製剤投与による腹部症状の変化についてであるが、投与前11人中3人が軽度の腹痛および便秘を訴えているが、いずれも製剤投与後に改善をみた。またこの改善を認めた3例についてはすべてLactobacillusの増加と有機酸中酢酸、酪酸および総有機酸量の増加が認められた。従って腸内容中の有機酸の増加が正常な腸のぜん動運動に対して有効であったことは充分考えられ、本剤の腹部症状の改善効果に対する有力な説明になると思われる。

結 論

- 1 31例のSMON患者の腹部症状に対して高濃度乳酸菌製剤(Lactobacillus casei)を原則として1日3g連続投与し著効を認めた。その有効率は94%で、下痢、軟便、便秘、腹痛等のすべての腹部症状に対して有効であり、かつその症状の新旧を問わない。
- 2 副作用は認められなかったが、本剤の投与により体重増加を来した症例がある。
- 3 SMON患者の腸内菌叢を調べた結果大便1g中の総菌数は $10^{10\sim 11}$ のレベルであり、その最優勢菌種としては、Bifidobacterium, Bacteroides, Sphaerophorus or Fusobacterium, Peptostreptococcus等が認められるが、とくにSMON患者に特異的な菌叢は認められなかった。通性嫌気性菌群ではLactobacillusの減少例が多く、逆にStreptococcus, Staphylococcusの増加例が認められた。
- 4 SMON患者の大便中の有機酸を調べた結果、揮発性脂肪酸として酢酸、プロピオン酸、iso-酪酸、n-酪酸、iso-吉草酸、n-吉草酸が、また不揮発性の脂肪酸として乳酸、コハク酸が認められた。特に酢酸、プロピオン酸、iso-およびn-酪酸、iso-吉草酸は全例に認められ、量的にも主要な有機酸であった。しかしながらとくにSMON患者に特異的な有機酸パターンの存在は認められなかった。
- 5 SMON患者にLactobacillus caseiを 10^{10} /g含有の高濃度乳酸菌製剤を投与した結果、明らかなLactobacillusの菌数の増加($P < 0.05$)とStaphylococcusの減少($P < 0.01$)を認めた。また嫌気性菌群中のSphaerophorus or Fusobacterium様、Peptostreptococcus, Clostridiumの減少傾向を認めたが、大便中の有機酸については明らかな変化は認められなかった。
- 6 乳酸菌製剤の投与により腹部症状の改善をみた3例では明らかなLactobacillusの増加と酢酸、酪酸および総有機酸量の増加を認めた。
- 7 SMON患者の腹部症状の本剤による改善は、投与後における大便中のLactobacillusならびに有機酸の増加によると推定される。

材料を提供下さいました国立岡山療養所沼田 典医長、湯原町立温泉病院柴田凡夫院長、腸内菌叢ならびに有機酸の分析技術を提供下さいましたヤクルト研田中隆一郎研究員に感謝します。

文 献

- 1) 太田善介：腹部症状を伴う脳脊髄炎症(SMON)の腹部症状の多様性と合併症について

診断と治療56:2033, 1968

- 2) 太田善介:岡山県湯原町に多発したスモン——疫学的並びに臨床的調査成績——
日本医事新報2407:15, 1970
- 3) 太田善介, 土橋康男, 柴田凡夫:高濃度ビフィズス製剤によるSMONの腹部症状の治療
医学のあゆみ73:599, 1970
- 4) 大藤真, 太田善介, 柴田凡夫:ヤクルト菌製剤によるSMONの腹部症状の治療
医学のあゆみ75:709, 1970
- 5) 太田善介:スモンの治療
薬物療法3:7, 1970
- 6) 田中隆一郎他5名:ヒト正常腸内菌叢の研究(第一報)各種嫌気培養法の分離定量性について
ヤクルト研究所研究報告集 昭和45年第1号, 16
- 7) 高崎浩, 金丸正泰:SMONの治療
最新医学24:2519, 1969
- 8) 祖父江逸郎:SMONの治療(1)
臨床科学6:85, 1970
- 9) 中谷林太郎他10名:SMON患者の腸内細菌叢の変化とキノホルム
医学のあゆみ78, 472, 1971
- 10) 田中隆一郎:ヒト正常腸内菌叢の研究(第二報)乳児大便菌叢とその有機酸について
ヤクルト研究所研究報告集 昭和45年第1号, 24
- 11) Moore, W. E. C., E. P. Cato and L. V. Holdeman: Anaerobic bacteria of the gastrointestinal flora and their occurrence in clinical infections. J. Infec. Dis 119:641, 1969
- 12) Kao, C. T. and Frazier, W. C.: Effect of lactic acid bacteria on growth of Staphylococcus aureus. Appl. Microbiol 14:251, 1966

2. 原著

スモンの異常知覚に対するAplactanの効果
臨床と研究 48:703~705, 1971
太田善介, 西下駿三, 徳山清公, 浅岡克司

3. 学会報告

なし

4. 部会研究会報告

- 1) 乳酸菌製剤によるSMON患者腹部症状の治療
治療予後部会 第2回研究会
昭和46年12月14日 大藤真, 太田善介
- 2) 高濃度乳酸菌製剤によるスモンの治療, 特にキノホルム剤服用との関係について
治療予後部会 第3回研究会
昭和47年2月27日 大藤真, 太田善介

1. 研究概要

I. スモンに対する各種薬剤の検討

スモンに対する治療としてはこれ迄のところ特異的と考えられるものは存在しない。一般的にこれまで良いと云われている方法に再検討を加え比較してみた。

検討した薬剤は①塩酸メクロフェノキセート、②CDP-コリン、③パントテン酸カルシューム、④クエン酸3-(ジエチルアミノエトキシカルボニル)ピリジン、⑤ATP+ニコチン酸、⑥酢酸トコフェノール+ガンマオリザノール、⑦シンナリジンである。対象はいずれも当院内科へ入院中の患者である。効果の判定は、自覚神経症状及び下肢振動覚その他一般状態により判定した。下肢振動覚は2秒以上の上昇を有効 1秒以内の変動は不変 2秒以上の低下を悪化とした。

先づ①塩酸メクロフェノキセートは、男7女12の計19名に250mg乃至1000mgを20%ブドウ糖20ccに混じ徐々に静脈内へ注入1ヶ月観察した。効果は一括して表示したが、連動障害及び異常知覚に対する作用を分けてみると表1の如くで、連動障害に対してはやや有効以上が63.5%であるに反し異常知覚に対しては35.6%であり異常知覚に対する治療の難しさが痛感される。

表1 塩酸メクロフェノキセートの連動障害に及ぼす影響

1日注射量	悪化	無効	やや有効	有効
500mg以下	0	1	2(1)	1
750mg	0	3(2)	1	1
1,000mg以上	0	0	0	2
計		4(2) [36.3%]	3(1) [27.2%]	4 [36.3%]

(注) 男3例, 女8例, 計11例 ()内は男

表2 塩酸メクロフェノキセートの異常知覚に及ぼす影響

1日注射量	悪化	無効	やや有効	有効
500mg以下	1	2 (1)	1	2
750mg	0	3 (2)	0	1
1,000mg以上	1	2	0	1 (1)
計	2 〔14.2%〕	7 (3) 〔50%〕	1 〔7.1%〕	4 (1) 〔28.5%〕

(注) 男4例, 女10例, 計14例, ()内は男

②CDP-コリンは男5女20の計25名に使用した。原則として200乃至400mgを単独に筋肉内注射を行ない1ヶ月後に効果を判定した。結果は表に1括する。

③パントテン酸カルシュームは男1女10の計11名に使用し500mgを筋肉内に注入し15日間で効果を判定した。

④クエン酸3-ジエチルアミノエトキシカルボニルピリジンは男4女11の15名に2ヶ月間筋肉内に注射した。疼痛を強く訴えるものは静脈内に注射し、2ヶ月間で効果を判定した。

⑤ATP-ニコチン酸大量点滴療法, この療法に関してはSMON調査研究協議会でも全会員により追試がなされ, 半数以上に効果が認められているが我々の判定でも大凡よく似た結果が得られた。方法は椿氏第2法に近くATP, ニコチン酸とも20mgから開始2日ごとに20mgずつ増量し200mgに至り以後1ヶ月余り維持した。ATP・ニコチン酸は5%ブドウ糖500ccまたはリンゲル液500ccに溶解し約2時間で点滴注入した。2ヶ月間使用し得た症例は, 男9女17の計26例である。一般の効果判定以外に性別と振動覚の変化を見たのが表3で, 男の方がやや効果があり, 表4の如く自覚症についても, 男の方が少し良いようである。発病後の経過年月と効果をくらべたのが表5であるが発病後の経過年数と効果の間にはあまり関係がなさそうである。

表3 性別と振動覚の変化

	振動覚上昇	不変	下降
男	2	3	3
女	2	8	7

表4 性別と自覚症の変化

性	効果				悪化	計
	(++)	(+)	(±)	(-)		
男	1	2	3	3		9
女	1	3	6	4	3	17

表5 発病後経過年月と薬効

	性	(++)~(+)	(±)	(-)	悪化	計
6ヶ月以内	男	1		1		2
	女	1	3	2	2	8
6ヶ月以上	男	2	3	2		7
	女	3	3	2	1	9

⑥醋酸d l- α -トコフェノール (40mg) + ガンマオリザノール (8mg) は錠剤であり1日6錠を男5女19の計24名に2ヶ月間経口投与し効果を判定した。

⑦シンナリジン (25mg) は錠剤を1日6錠経口投与した。対象は男10女27の計37名である。

下肢振動覚に対する影響は表6の如くで発病後の経過時間による差をくらべると発病後6ヶ月以内に使用したものは悪化例がなく好転の割合がやや多いかとも思われるが、表7の如く自覚症状に対する影響をみると発病後7ヶ月以上を経過したものの方が28例中20例特に男7例中6例が症状の好転をみており発病後の経過の長いものでもかなり効果のあることがわかる。

表6 シンナリジンの下肢振動覚に及ぼす影響

神経症状発病後 薬剤投与までの期間	悪化	不変	好転
6ヶ月以内	0	3 (1)	4 (1)
7ヶ月以上	4	10 (2)	9 (4)
計	4 〔13.3%〕	13 (3) 〔43.4%〕	13 (5) 〔43.4%〕

男8、女22、計30、()内男

表7 シンナリジンの自覚神経症状に及ぼす影響

神経症状発症後 薬剤投与までの期間	悪化	無効	やや有効	有効
6ヶ月以内	0	4 (2)	1 (1)	4
7ヶ月以上	1	7 (1)	11 (3)	9 (3)
計	1 〔2.7%〕	11 (3) 〔29.5%〕	12 (4) 〔32.5%〕	13 (3) 〔35.1%〕

男10、女27、計37 ()内男

表 8 各種薬剤のS M O N に及ぼす影響

	塩酸メクロフェノキセート (i.v.)			CDPコリン (im)			D-パントテニールアルコール (im)		クエン酸 3- (ジエチルアミノエトキシカルボニル) ビリジン (im)		
	250mg ~ 500	750mg ~ 1000	小計	100mg ~ 300	400mg ~ 500	小計	500mg		50mg × 2		
観察期間	1カ月	1カ月		1カ月	1カ月		15日		2カ月		
自覚神経症候に効果	有効	2(1)	3(1)	5(2) 26.3%	3(1)	3(1)	6(2) 24.0%	2(1)	18.1%	4	26.7%
	やや有効	4(3)	3(1)	7(4) 36.9%	5(1)	4	9(1) 36.0%	3	27.2%	3(1)	20.0%
	無効	4(1)	2	6(1) 31.6%	7(2)	0	7(2) 28.0%	4	36.2%	7(2)	46.6%
	悪化	1		1 5.3%	2	1	3 12.0%	2	18.1%	1(1)	6.6%
下肢及振動に影響	上昇	1(1)	1	2(1) 28.5%	2(1)	2	4(1) 23.5%	2(1)	18.1%		0%
	不変	3(1)	2(1)	5(2) 57.1%	8(2)	4(1)	12(3) 70.5%	7	63.4%	12(3)	85.6%
	悪化		1	1 14.3%	1	0	1 6.0%	2	18.1%	2(1)	14.3%

イノシンニコチン酸 (i.v.)	ATP.ニコチン酸 (i.v.)	酢酸d l-α-トコフェロールガンマーオリザノール (P.O)	シンナリジン (p.o)
400mg (イノシン) 100mg (ニコチン酸)	100~200mg (ATP) 〃 (ニコチン酸)	酢酸トコフェロールガンマーオリザノール 40g} × 6 8g	25mg × 6
2カ月	2カ月	2カ月	2カ月
6(3) 31.6%	7(3) 26.9%	5 20.8%	13(3) 35.1%
5(1) 26.7%	9(3) 34.6%	11(4) 45.8%	12(4) 32.5%
8 42.1%	7(3) 26.9%	5(1) 20.8%	11 29.5%
0	3 11.5%	3 12.5%	1 2.7%
2 28.5%	4(2) 16.0%	2 9.5%	13(5) 43.4%
5 71.4%	11(3) 44.0%	12(2) 57.1%	13(3) 43.4%
0	10(3) 40.0%	7(1) 33.4%	4 13.3%

() は 3

以上の結果から単純にやや有効以上のものを集計すると〔() は有効,〕塩酸メクロフェノキセート 63.2% (26.3%) CDPコリン 60.0% (24.0%) D-パントテニールアルコール 45.3% (18.1%) クエン酸ビリジン 46.7% (26.7%) イノシン, ニコチン酸 58.3% (31.6%) ATP.ニコチン酸 61.5% (26.9%) 酢酸トコフェロールγオリザノール 66.3% (20.8%) シンナリジン 67.6% (35.1%) であり, 自然治癒との差がなかなか見出し難いが, シンナリジン, 酢酸トコフェロールγオリザノール, 塩酸メクロフェノキセート, ATP, ニコチン酸, CDP, コリンなどは60%以上の有効率を見出し得た。

II. スモン患者に対する乳糖負荷試験の検討

緒 言

スモン発症の中心的役割をキノホルムが果している事は間違いないものと思われるが、また一方、大量に服用したもので発症せず、少量の服用者でも発症したものがある。

外国でもかなり使用されているにもかかわらず発症報告が比較的少なく日本に多いことなどは民族による差なのか、或は個体のキノホルムに対する感受性の差なのか、また他に原因があるのか、明瞭でない。我々は日本人が比較的牛乳飲用に下痢をする人の多い事実、これに関連し乳糖不耐症と呼ばれる人が欧米人に比し多い事実から考え、あるいはこのような体質的問題がSMON発症の差と関連あるのではないかと考え検討した。

対症及び方法

対症は当院入院中のSMON 15例に乳糖負荷試験（以下LTTと略す）を行い過敏性大腸症候群（以下IC群と略す）の20症例及び当院内科に入院した患者で下痢等腹部症状のない症例15例を選んで対照として比較した。

なおSMONで検査当時下痢等腹部症状を訴えていたものはなかったがIC群では、下痢を呈するものが、約半数をしめていた。LTTは50gr乳糖を温湯に溶かして経口投与し、投与前及び30分、60分、120分、180分後の血糖を測定し、又この時の下痢腹部症状について検討した。血糖上昇20mg/dl以上をLTT正常とし、19mg/dl以下を乳糖不耐症とし、糖尿病を合併せる症例は除外した。更に、グルコース25grとガラクトース25gr投与によるGGTTを行いLTT同様経時的に血糖を測定し、吸収不全のないことを確めた。

成 績

牛乳不耐症と乳糖不耐症を全く同一に扱うことは出来ないが、通常牛乳1合には乳糖8gを含有している。そこで牛乳1合で下痢をするものを牛乳不耐症とし、又、逆に平素牛乳を常飲してるかどうか病歴上にてしらべ、SMON及びIC群、対照群で比較すると

表1 日常牛乳飲用状況

	牛乳不耐症	牛乳常用
SMON	4/15 (26.6%)	6/15 (40%)
対 照	2/15 (13.3%)	8/15 (53.3%)
刺激性大腸群 (IC群)	10/14 (71.4%)	2/14 (14.3%)

(I.C 6例は状況不明)

表1の如く牛乳不耐症はIC群では14症中の10例で71.4%と非常に高率であったのに対しSMONでは15例中4例(26.6%)と低く対照の15例中2例(13.3%)に近く、SMONがI

C群に類似するのではないかとこの予想にはんした。更に牛乳常飲者も、SMONでは40.0%と多くIC群の14.3%より対照の53.3%に近かった。

表2 乳糖負荷試験

	乳糖不耐症	乳糖負荷による下痢
SMON	9/15 (60%)	13/15 (83.3%)
対 照	10/15 (66.6%)	12/15 (80.0%)
IC 群	18/20 (90%)	15/20 (75.0%)

LTTにおける乳糖不耐症は、表2の如くSMONで15例中9例(60%)対照で15例中10例(66.6%)であったのに対し、IC群では20例中18例(90%)と高率で、逆にLTT正常者はSMONで最も多かった。これでは前記の牛乳不耐症とほぼ類似する結果をえたがLTT検査時における下痢についてはIC群で20例中15例(75%)で乳糖不耐症の90%より低い牛乳不耐症の71.4%とほぼ同じであった。これに対してSMONでは乳糖不耐症の60%より多い15例中13例(83.3%)に下痢を認め、対照群の80%とほぼ同じであった。

表3 血糖上昇と下痢発現回数

	20mg/dl以上	19mg/dl以下
SMON	5回/6例	8回/9例
対 照	3 / 5	9 / 10
IC 群	1 / 2	14 / 18

この下痢症状発現頻度と血糖上昇値との関係をみると表3の如く血糖上昇値20mg/dl以上LTT正常者ではSMONの6例中5例(82.0%)に下痢し、他2群より多かったが例数が少なく有意の差がなく、19mg/dl以下の乳糖不耐症では全く差がなかった。しかしながら、対照及びIC群の下痢には腹痛を伴わないものが多く又あっても極く軽度であったのに対し

表4 乳糖負荷による平均下痢回数

SMON	9回
IC 群	5回
対 照	3回

SMONに於ける下痢にはその大多数に腹痛を伴い下痢の平均回数も表4の如く9回と多くしかもLTT正常者の6例中5例に激しい下痢を認めこの平均回数でも7回でIC群5回、対照の3回よりも多かった。加えてこの下痢に伴って下肢のしびれ、歩行障害など、神経症状の増悪を訴えたが臨床的にはこのLTT検査前後に差を認めなかった。

考按及び結び

S M O N の 1 5 例に L T T を行ない過敏性大腸症候群 2 0 例，対照 1 5 例の L T T と比較したところ，乳糖負荷による血糖の動向は対照群と差は見出だし得なかった。

しかしながら乳糖負荷による S M O N 患者の下痢の回数は I C 群 5 回，対照の 3 回に比し 9 回と著明に多く，その激しさも目立って強く，肛門部に疼痛を訴える程であった。このことは患者の病前からの体質か，病後にかかる状態になったものかはなお検討を必要とするが S M O N 罹患者と非 S M O N 患者との差であると考える。

また激しい下痢のあった S M O N 患者は L T T の検査後 2 ヶ月余にわたりシビレ，歩行障害などの神経症状の増悪がみられた。

2. 原著，総説，その他

- (1) S M O N 患者の腸内細菌叢の変化とキノホルム
医学のあゆみ，78：472～473，1971
中谷林太郎，中野英一，山崎恵子，犬上洋子，吉田洋子，後藤延一，光岡知足，小沢敦，
後藤基作，井形昭弘，大村一郎
- (2) S M O N 患者の舌よりのマイコプラズマの分離
医学のあゆみ，80：399～400，1972.
中村昌弘，川口元也，松岡康恵，大村一郎
- (3) S M O N に対する塩酸メクロフェノキセートの効果
新薬と臨床，20：147～148，1971.
大村一郎，益田厚，野間靖彬，宇治木三太郎
- (4) S M O N に対する C D P - コリンの使用経験 治療と新薬，8：1971～1972，1971.
大村一郎，香川和徳，小林邦彦，小林康紀，香川治子
- (5) 腹部症状を伴う Myelo-Neuropathy，
臨床症状 とくに腹部症状について
臨床神経学，11：240～243，1971.
大村一郎，村井知也

3. 学 会 報 告

なし

4. 部会研究会報告

- (1) S M O N 患者に対する乳糖負荷試験の検討 第 2 回研究会 昭和 4 6 年 1 2 月 1 4 日
益田 厚， 大村一郎
- (2) S M O N に対する各種薬剤の検討
中四国ブロック会議 昭和 4 6 年 3 月 1 9 日 大村一郎

1. 研究概要

スモンの眼障害，とくに臨床病理学的検討， 実験的研究および視機能の推移について

1 緒言

1)
 前回の報告以後に臨床的にスモンと診断された更に2例の患者を剖検する機会にめぐまれたので前回の7例と合わせ計9例について眼組織の病理組織学的所見を検討した。更にキノホルムを実験的に家兎に投与し、キノホルムとスモンの関係を検討した。次に本症患者の視機能の経過について、又、キノホルム内服量と視力の経過について²⁾ 調査したのでその概要をまとめて報告する。³⁾

2 眼組織の病理組織学的所見

前回の報告以後に臨床的にスモンと診断された2例について剖検し、その視神経、眼球について病理組織学的検索を行なった。1例は視神経を連続横断切片とし、他の1例は眼球直後より視交叉直前までの視神経全長を連続水平断切片とした。前者は剖検所見よりスモンは否定的でギランバレー症候群の疑いで検査中である。視神経、眼球には左右共著変を認めなかった。後者は生前高度の視力障害を来しており眼底も視神経乳頭の萎縮像が著明であり死亡までにキノホルムを総量404.7gr内服している例で、病理解剖学的にもスモンと診断された。左右視神経の連続水平断切片により病変の分布をみると、左右共眼球直後では耳側の変性、更にそれより中枢側では中軸部の変性が認められ、前回報告した連続横断切片の所見と相俟って乳頭黄斑線維束を中心とする変性であることが確認された。組織学的には軸索の変性、消失、髓鞘のじゅうず状膨化、大喰細胞の出現、中隔の肥厚増進、グリオーシスが著明であった。眼球は左右共視神経乳頭の扁平化、グリオーシス、網膜神経細胞層の細胞数減少、残存した細胞にも空胞変性が認められた。

3 キノホルム投与家兎の病理組織学的所見

キノホルム投与家兎に生じる神経系の病変を明らかにしスモン剖検例と比較検討するために行なった。キノホルム投与は静注法と経口投与法とに分けた。比較的長期にわたり実験継続のできた計6羽について屠殺剖検した。

5)
 (a) 静注グループ：エマホルム30mg/Kgを約2ccの生食にとかし井方らの方法に基づき毎日耳静脈から注入した。

家兎No.1 20日間 エマホルム総量1,200mg

家兎No.2 26日間 エマホルム総量1,701mg

家兎No. 3 30日間 エマホルム総量1,980mg

家兎No. 4 50日間 エマホルム総量4,372.5mg

(b) 経口投与グループ：エマホルム80mg/Kgを食餌に混ぜて投与した。

家兎No. 1 70日間 エマホルム総量12.32gr

家兎No. 2 70日間 エマホルム総量12.04gr

静注家兎No. 4以外は対照と殆んど区別できない程の変化であった。静注家兎No. 4の主要臓器の所見は次の通りである。

肝臓：肝細胞は細胞質が微細顆粒状、空胞状となっているものが多く、核は内部のクロマチンが抜け、核壁濃縮の所見が多く認められた。又核は腫大したものや濃縮したものが見られ、大小不同が見立った。毛細血管は比較的拡大していたが星細胞の増殖、肥大はみられず、胆汁沈着も認められなかった。グリソン氏鞘は、わずかの円形細胞浸潤が認められたが著変はなかった。

腎臓：糸球体には著変なく、尿細管上皮細胞に空胞変性、硝子滴変性が著明に認められた。

脊髄：神経系の染色には主としてAlzheimer-Mann 岡大変法を用いたが、全長にわたって後索、側索には著変はなく、頸髄の高さにおいて前索の一部に太い神経線維の髓鞘が膨化し、軸索との間に空隙が多く認められた。又同じ高さの前角細胞には細胞質が濃染し萎縮を起こしていると思われる所見が軽度に認められた。グリアの反応は認められなかった。

脊髄後根神経節：神経節細胞の細胞質、核が濃染し萎縮像が軽度に認められた。

坐骨神経：軸索が不規則に膨化し横断面では濃く染っているものと淡く染っているものが混在している。縦断切片で、髓鞘が変形、崩壊し、赤い顆粒となって軸索周囲に散在しているのが軽度に認められた。中枢側では髓鞘は比較的均一に染色されているが、軸索が腫脹、萎縮を起こして変形しており染色性が一様でなかった。

視神経：眼球直後より視交叉直前までを連続横断切片とした。右視神経には全長にわたって神経線維の変性巣が比較的境界鮮明に認められた。強拡大で見ると変性巣では着染される神経線維が著減しており、髓鞘が膨化し中の軸索が抜けている所見が比較的著明であった。グリオーシスは著明ではなかった。左視神経には右視神経程著明ではないが視神経眼窩部ほぼ中央より中枢側に偽系統の変性巣が認められた。

眼球：左右共著変は認めなかった。

この実験家兎に見られた変化が人間のスモンに相当するものか、又視神経の変性がキノホルムによって起こったものかは速断できず、引きつづき実験的検索を行なう予定である。

4 本症の視神経病変の原因的考察

剖検的にもスモンと診断された、前回報告の6例と今回の1例を合わせ、その視神経の形態学的変化を再検討し、神経病理学的にスモンの視神経病変の原因を考察すると、Devic病、多発性硬化症などの脱髄性疾患との相違については、スモンにおいて軸索が変性消失しているのに髓鞘は比較的

保たれる点、病変の分布が偽系統的である点、炎症性反応に乏しい点などが、いわゆる脱髄性疾患と異なる点である。次に deficiency (nutritional) amblyopia については、鹿児島⁶⁾は脚気患者の剖検例において、Fisher⁷⁾は栄養失調後遺症の剖検例において、Victorらは alcohol⁸⁾中毒患者と、tobacco-alcohol⁹⁾中毒患者の剖検例で、いずれも乳頭黄斑線維束¹⁰⁾の変性を報告している。Bickelは Vitamin B₁₂¹¹⁾欠乏時にも視神経に同様の変性を認めたと報告している。同様の乳頭黄斑線維束の変性は実験的 Ethambutol¹²⁾中毒のサルに、又檻の中に入れたサルにも見られたと報告されている。剖検的にもスモンと診断された自験の7例の視神経病変について総括し既知の疾患に類似性を求めるならば、deficiency (nutritional) amblyopia に最も近いと言えるが、これらは臨床的にビタミン剤投与などの治療により回腹が見られる点は、視力障害に関しては一度発症するときわめて予後不良の本症との大きな相異点である。更にスモンとキノホルム¹³⁾の関係については、Acrodermatitis enteropathica¹⁴⁾患者に大量長期にキノホルムを投与し、スモン様症状を発したという報告例、或いは数多くの動物実験例よりキノホルムが神経組織へ中毒作用を有することは確実であるといえる。更にスモン患者において腸内細菌叢の異常がみられたという報告¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、実験的キノホルム投与動物の腸内細菌叢にも異常が認められたという成績¹⁸⁾¹⁹⁾よりみれば、スモン発症に対するキノホルムの作用はその直接の毒性もさることながらその腸内細菌叢に対する作用から生ずる代謝障害も考慮する必要があると考えられる。

5 スモン患者の視機能の推移について

岡山県井原、湯原地区及び岡大外来のスモン患者107名について、昭和44年、45年、46年の3年間の視機能の経過について検討した。

(1) 眼底所見

昭和46年度検診時に視神経萎縮を認めたものは37名、このうち44年にすでに認められているもの24名、45年になって認められたもの11名、46年にはじめて認められたもの2名であった。

(2) 視力

視神経萎縮のあるものでは44年と46年を比較し低下をみたものは46眼中19眼であった。これに対し、45年と46年を比較すると低下をみたものは、52眼中わずか4眼であった。視神経萎縮のないものでは、44年と46年の比較で視力表2段階以上低下したものは、128眼中、わずかに8眼であった。

(3) 視野

44年と46年を比較すると視神経萎縮のあるものでは、13名中9名において視野が増悪し、45年と46年の比較では7名中2名が増悪していた。視神経萎縮のないものでは、44年との比較で、37名中増悪したものは、わずかに2名であった。

(4) 色覚

100hue test, panel D-15で45年と46年の比較を行ったが、例数が少なく、又検査

方法の複雑さ等で十分な検討を行なえなかった。

(5) 小括

以上より視機能は44年に比べ増悪しているものは、かなり見られたが、45年と比較すると殆んど変化はなかった。

6 スモン患者におけるキノホルム内服量と視力の経過について

岡山県井原地区のスモン患者のうち、視神経萎縮の認められた患者20名のキノホルム内服と視力の推移について検討した。キノホルムは、エマホルムについて1日量1~3grが投与されている。途中長期中断のあるものを除いて検討すると、最終視力0になったもの8例では、内服開始から視力障害を自覚するまでに平均99日、キノホルム量127.5gr、1日平均1.29gr、総量平均644日、979.0gr、1日平均1.52grであった。又、最終的にいくぶんでも視力の残っているもの7例では、視力障害を自覚するまでに平均186日、180.4gr、1日平均0.97gr、総量では、423日、435.2gr、1日平均1.03grであった。この両者の1日量には有意の差がある。

視力0となったものは、視力障害自覚後20日から3年後に0となっているが、全て1ヶ月後までに0.1以下になっている。又、0とならないものでも、1ヶ月後までにほぼ最終視力に近くなっている。即ち視力障害自覚後1ヶ月までに視力は殆んど固定されている。このことから視力低下は、キノホルムの総量によらず、初期のキノホルム量の多少によると考えられる。

7 結 語

(1) 新たに剖検的にスモンと診断された1例の両側視神経を全長に亘り、連続水平断切片として病変の分布を調べた。左右共眼直後では耳側の変性、更にそれより中軸側の変性が認められ、乳頭黄斑線維束を中心とする変性であることを確認した。又視路の病変は対称的でほぼ左右同程度であった。

(2) 実験的にキノホルムを静注した家兎1羽の視神経に左右共偽系統的変性が認められた。グリオージスは著明ではなかった。

(3) 本症の視神経病変の原因的考察を行ない、deficiency (nutritional) amblyopiaのそれに最も類似していると考えた。従ってキノホルムの直接の神経中毒作用もさることながら、その腸内細菌叢に対する作用から生ずる代謝障害も考慮する必要があると考えた。

(4) 本症患者の視力、視野、色覚、眼底所見について昭和44年、45年、46年の検査結果を比較検討した。昭和46年度眼科所見は44年度に比べ増悪しているものが、かなりみられたが、45年度に比較すると殆んど変化はなかった。

(5) 視神経萎縮の認められた患者のキノホルム内服と視力の推移について検討した。最終視力0となったもの8例と、最終的にいくぶんでも視力の残っているもの7例では、視力障害を自覚するまでの平均日数、内服総量、1日平均内服量に有意の差が認められた。視力障害の程度は、初期のキノホルム量の多少によると考えられる。

欄筆するにあたり、剖検材料について御教示を戴いた岡大病理学教室、小川教授、堤助教授、又検

診に際しいろいろ便宜をはかって戴いた井原市民病院の岩野院長，広田内科部長，湯原温泉病院の柴田院長に感謝致します。

文 献

- 1) 奥田観士，他：SMONの眼障害について，スモン調査研究協議会研究報告書 №2臨床班研究報告：62，1971
- 2) 奥田観士，他：SMONの眼障害，殊に視神経病変に関する考察，日眼，75：1937，1971，
- 3) 奥田観士，他：スモン患者の視機能の推移について，スモン調査研究協議会治療予防部会第2回研究会プログラム：9，1971
- 4) 奥田観士，他：スモン患者におけるキノホルム内服量と視力の経過，スモン調査研究協議会治療予後部会，疫学部会，保健社会学部会合同研究会プログラム：10，1972
- 5) 井形昭弘，他：キノホルムによる神経系障害に関する研究，医学のあゆみ，75：309，1970
- 6) 鹿兒島茂：脚気における視神経の解剖的变化に就て，日病会誌，8：326，1919
- 7) Fisher, M: Canadian Services Medical Journal, March: 157, 1955
- 8) Victor, M. et al.: Arch. Ophth. 64: 31, 1960
- 9) Victor, M. et al.: Arch. Ophth., 74: 649, 1965
- 10) Bickel, H.: Arch. Psychiat., 53: 1106, 1914
- 11) Schmidt, I. et al.: J. Neuropath. & exp. Neurol., 25: 40, 1966
- 12) Scherer, H.: Rev. Neurol., 68: 807, 1937
- 13) 中村家政，他：SMON様症状を併発したAcrodermatitis Enteropathicaの1例 医学のあゆみ，76：605，1971
- 14) 小沢敦，他：スモン患者の腸管内細菌叢とマウス腸管内細菌叢に対するenterovioformの影響，スモン調査研究協議会班会議報告，1970(14/x1)
- 15) 中谷林太郎，他：スモン患者の腸内細菌叢と服用薬剤，スモン調査研究協議会班会議報告，1970(14/x1)
- 16) 中谷林太郎，他：SMON患者の腸内細菌叢，スモン調査研究協議会班会議報告，1971(2/Ⅲ)
- 17) 大藤真，他：SMON患者の腸内菌叢に関する研究，スモン調査研究協議会班会議報告，1971(2/Ⅲ)
- 18) 小沢敦，他：enterovioformと腸管内細菌叢(第2報)，スモン調査研究協議会班会議報告，1971(2/Ⅲ)
- 19) 光岡知足：ニワトリの腸内細菌叢におよぼすキノホルムの影響，スモン調査研究協議会班会議報告，1971(2/Ⅲ)

2. 原著・総説・その他の記録

- 1) スモンの眼障害，殊に視神経病変に関する考察 日眼，75：1937～1943，1971
奥田観士，松尾英彦，上野脩幸

3. 学 会 報 告

- 1) スモンの眼障害，殊に視神経病変に関する考察 第75回日本眼科学会総会，昭和46年4月

4日（日本眼科学会雑誌，75：1937～1943，1971） 奥田観士，松尾英彦，上野脩幸

4. 部会研究会報告

1) スモン患者の視機能の推移について

第2回研究会，昭和46年12月14日 奥田観士，那須欽爾，岡部史朗，上野脩幸，石幸雄
太田知雅

2) スモン患者におけるキノホルム内服量と視力の経過

第3回研究会，昭和47年2月27日 奥田観士，那須欽爾，上野脩幸

部 会 員 奥 田 邦 雄
 (千葉大学医学部第1内科)
 共同研究者 渡辺誠介 山口覚太郎
 川口新一郎
 (千葉大学医学部第1内科)

1. 研究概要

スモン症後胎状態における尿中メチールマロン酸量について

かつて定型的なSMONの症状を呈してその診断が下され千葉県下数施設において治療を行い、その後経過を観察中の患者について尿中メチールマロン酸排泄を測定した。患者は計9名で(表)、症例C IおよびANの2名は過去6ヶ月以上ビタミンB₁₂を含むビタミン剤の投与を受けていないが、他の7名はビタミン合剤の投与を受けていたので、その投与を少なくとも3週間中止した後検査を行った。検査はl-valine 負荷法で、すなわち早期空腹時に10gのl-valine を経口投与し、その後24時間蓄尿したものについてGiorgioの方法でメチールマロン酸を測定した。すなわちDowex 陰イオン交換型のカラムを用いジアゾ化したパラニトロアニリンで発色させる方法で測定した成績は表の

Urinary Excretion of Methylmalonate
 Following L-valine Load
 (10 g l-valine)

Patient	Urinary Methylmalonate	
	Concentration	Total in 24hrs
	12.5 mg/l	4.4 mg
	5.4	10.3
	7.8	12.5
	1.0>	0.8
	1.0>	0.7
	1.0>	0.8
	16.7	16.9
	5.0	9.5
	9.2	12.9

ようである。本法で正常人尿では5 mg/l 以下通常ほとんど定量されないが、

はいずれも7.8mg以上最高16.7mg/lで、B₁₂を服用していなかった者がそれに含まれ、1日量にすると10mgを超える者が4名あったが、いずれも20mg以下で、軽度の上昇に過ぎない。

考 按

右京の研究によればSMONの患者の一部において尿中メチールマロン酸の増加が認められるというが、我々の成績では9例中4例に軽度の上昇が認められた。その程度は悪性貧血患者にくらべれば遙かに軽い。しかしはっきりした上昇であり、その解釈は困難である。悪性貧血のばあいしばしば100mgを越え1000mgにも達するメチールマロン酸の排泄が認められるが、SMONでB₁₂の吸収障害は証明されないし、そのようなB₁₂欠乏状態は存在しないと考えられる。しかし神経組織の局所においてB₁₂補酵素作用が何らかの代謝障害のために抑制されれば、相対的なB₁₂欠乏状態に似た事態が起っても差支えはないであろう。右京がDBCCの髄腔内注入でSMONの神経症状に対し効果をあげている事を考え合せると興味深い。一次的なB₁₂欠乏ではないが代謝障害に続発したB₁₂利用障害のようなものも考えられよう。

文 献

- (1) Gompertz, D: Clin. Chim. Acta 19: 477, 1968
- (2) Giorgio, A. J. and Plant, G. W. E: J. Lab. Clin. Med. 66: 667, 1965
- (3) 右京成夫: スモン調査研究協議会研究報告書, No. 2. P 15 昭46
- (4) 奥田邦雄, 他: 日本医事新報No. 2159, 8, 昭40

2. 原 著 其 他

なし

3. 学 会 報 告

なし

4. 部会研究会報告

なし