

部 会 員 祖 父 江 逸 郎  
 (名古屋大学医学部第一内科)  
 共同研究者 安 藤 一 也 飯 田 光 男  
 広 瀬 和 彦 高 柳 哲 也  
 向 山 昌 郎 松 岡 幸 彦  
 (名古屋大学医学部第一内科)  
 青 木 国 雄 大 谷 元 彦  
 (愛知がんセンター疫学部)  
 松 井 永 二 丹 羽 豊 郎  
 (大垣市民病院内科)

## 1. 研究概要

### 内容目次

#### I 疫学的検討

##### 1. 年次別発生と月別発生

#### II サルモネラ食中毒を背景として発生したスモン症例の分析

1. 食中毒症状, 前駆腹部症状, 神経症状発現の関係と神経症状発現までのキノホルム服用状況
2. 神経障害発現と医療機関の関係
3. A. B. C 医療機関におけるキノホルム服用状況と神経障害発現の関係

#### III 腹部症状, キノホルム投与, 神経症状発現の相互関連についての分析

#### IV スモンとエタンプトールノイロパチーの比較研究

#### V スモン発症とキノホルムの関連に関する研究

1. 月別発生とキノホルム行政措置後の発生状況
2. 性別, 年齢層別発症率とキノホルムとの関係
3. キノホルム購買量とスモン発症の関連
4. スモン発症におけるキノホルムと併用薬, 検査に含まれる金属類との関連
5. 先行する急性腹症とキノホルム投与, スモン発症の関連
6. 再燃とキノホルムとの関連

## I. 疫学的検討

### 1 年次別発生と月別発生

スモンの年次別発生については, これまでの調査では, 各期間にわたるいくつかの調査成績をつなぎ合わせて作られたもので, つなぎ目には大きなギャップがあり問題である。昭和30年前後から現在まで同一機関で同じcriteriaにより連続的に観察された資料にもとづく年次発生曲線はわれわれのところのものが唯一のものである。(図1)。昭和43年, 44年, 45年における月別発生は図2のように昭和45年9月8日キノホルムの行政措置が行われて以後激減している。全国調査では多数の機関によるbiasが含まれるが, 同一機関資料によるもので, より正確な傾向がみられると考える。

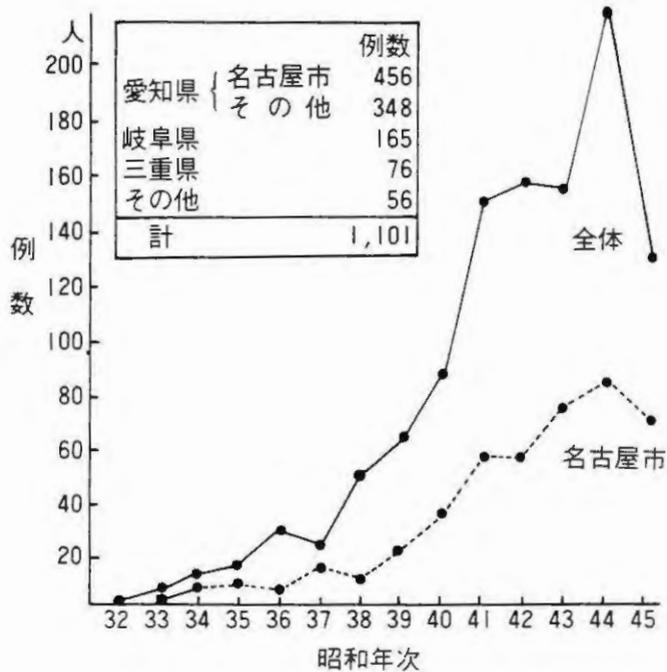


図1. 昭和年次別発生例数(教室例昭和45.6.31まで)

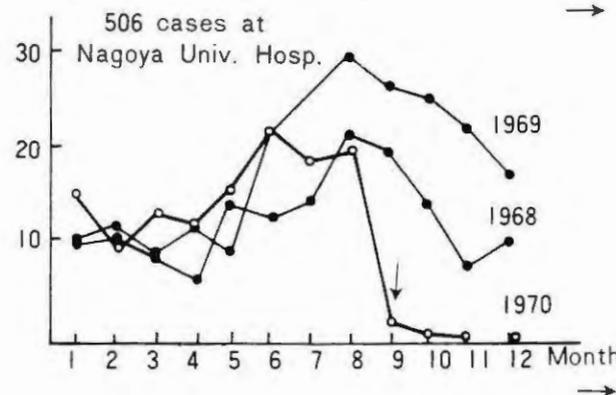
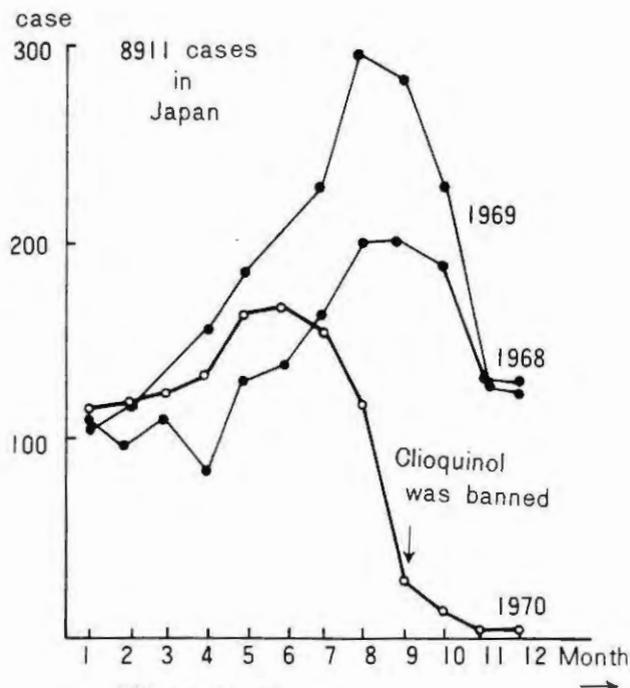


図2. Monthly Incidence

なお昭和46年以降の発生はみられない。

## II. サルモネラ食中毒を背景として発生したスモン症例の分析

原因食による直接汚染、間接汚染合せて約700名中415名(約59%)の食中毒症状の発現がみられたので発生要因について詳細な分析を行った。

食中毒の年齢分布は、20~49才が大部分で9才以下33, 60才以上38であった。主な食中毒症状は下痢(97.5%),腹痛(86.7%),嘔吐(19.1%),発熱(82.5%),頭痛(70.1%),であり、発生患者は昭和45年6月12日から6月17日にわたってみられ、6月14日が最高で232名であった。

415名の食中毒症例中死亡は2名であった。この食中毒は原因食品、原料、患者便、吐物、食品製造者便などからサルモネラO<sub>1</sub>モンデビデオが検出され、サルモネラ汚染によることが明らかにされ

ている。14名に神経症状がみられたが、そのうち重症な経過を示した4例の神経症状は表1に示すようであり、他の10例はL<sub>1</sub> またはTh<sub>10</sub> 以下(うち1例のみ膝以下)の異常知覚を伴った知覚障害が主体で、膝蓋腱反射、アキレス腱反射の低下、消失がみられた。年齢は16才2, 20~29才3, 30~39才5, 40~49才3, 50才以上1である。性別では男10, 女4である。4名の重症例では女3, 男1で、年齢は38~51才である。重症例の臨床検査では、血圧の一過性上昇、

表1. 重症例の神経症状

	○ 38 ♀	○ 41 ♀	○ 51 ♀	○ 44 ♂
前駆腹部症状	+	+	+	+
知覚障害	+	+	+	+→-
障害レベル	Th <sub>10</sub> → L <sub>1</sub>	Th <sub>10</sub> → L <sub>1</sub>	Th <sub>10</sub> → L <sub>1</sub>	L <sub>1</sub>
両側性	+	+	+	+
末端優位	+	+	+	+
異常知覚	+	+	+	+
下肢麻痺	+	+	+	-
PTR	↑	↑	↓→↑	-→正
ATR	↓→-	↓→↑	↓→-	-→正
病的反射	-	+	+	-
上肢運動障害	-	-	-	-
意識障害	+	-	-	+
けいれん	+	+	+	+
視力障害	+	+	+	+
排尿障害	+	-	±	-

一過性尿糖, 尿蛋白, 糖尿病性血糖曲線, 一過性のアミラーゼ上昇, LDH高値, IgG上昇, 髄液の細胞, 蛋白増多, などがみられた。

### 1 食中毒症状, 前駆腹部症状, 神経症状発現の関係と神経症状発現までのキノホルム服用状況

14例の神経障害発現例における食中毒症状, 前駆腹部症状, 神経症状発現の相互関係と神経症状発現までのキノホルム服用状況は図3に示す通りである。食中毒症状は1~4日で治癒しているが, 食中毒症状の発現と共に引き続きキノホルムが投与されており, 食中毒症状の消褪後期間において神経症状が発現している。14例中9例には神経症状発現前に食中毒症状とは異った特有の腹部症状が

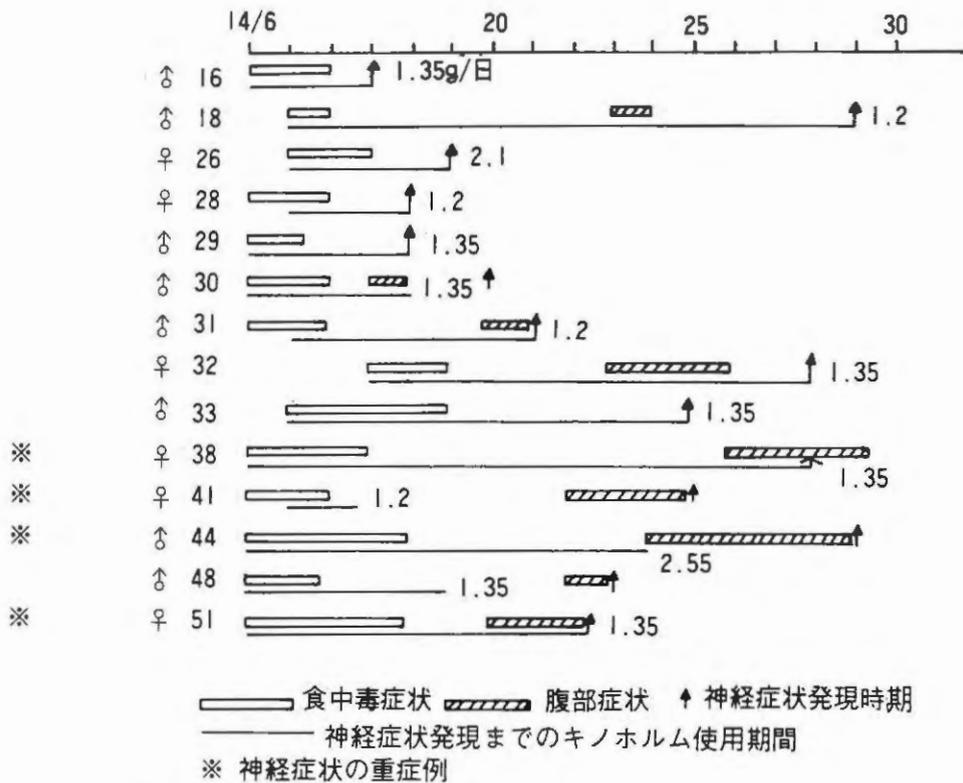


図3 食中毒症状，腹部症状，神経症状発現の関係と神経症状発現までのキノホルム服用状況

あらわれている。キノホルム服用から神経症状発現までの日数は平均7日である。キノホルム投与7日以内での神経障害発現8例中1例以外はすべて軽症例である。食中毒症状の重症度と神経症状の発現程度との間には関連はみられなかった。

## 2 神経障害発現と医療機関の関係

食中毒のうち170名はA(41)，B(13)，C(116)3医療機関で治療されたが，神経障害はこのうちAのみから発生している。

## 3 A，B，C医療機関におけるキノホルム服用状況と神経障害発現の関係

A，B，Cにおけるキノホルム服用例は表2の如くA32，B3，C26でそれぞれ食中毒症例に対する比率は82%，23%，22.4%で，Aが圧倒的に高率である。Aでみられた神経障害例はキノホルム服用例のみから発生しており，キノホルム服用例に対する比率は43.7%である。

A，B，C別キノホルム服用例の性別分布はAでは男16，女16，Bでは男0，女3，Cでは男15女11である。年齢別ではいずれも10～43才が大半を占め，Cでは30～39才が稍多い。キノホルム服用日数はAでは2～14日，Bでは2日のみ，Cでは2～7日である。この集団におけるキノホルム投与から神経障害発現までの平均日数は7日であるので，7日以上投与についてみると，A35.5%，B0，C4.6%でAが最も高率である。

この集団での神経障害発現例ではすべてキノホルム1日量は1.2g以上の症例である。1日量1.2g

表2. 医療機関別キノホルム服用と神経症状発現の比率

	食中毒 症 例	キノホルム 服 用 例	不 明	キノホルム 服 用 率	神 経 障 害	
					発 現 例	キノホルム服用に 対する %
A	41	32	2	82.0 %	14※	43.7
B	13	3	0	23.0 %	0	0
C	116	26	0	22.4 %	0	0

※神経障害例はキノホルム服用例から発現

キノホルム非服用7例からは神経障害例なし

以上、7日以上服用例はA 32.2%、B 0%、C 4.6%でAで高率である。Aにおける1日量1.2g以上7日以上服用例からの神経症状発現率は60%で、そのうち重症例が半数を占める。

以上述べたようにサルモネラ食中毒を背景として発生した神経障害の臨床像とその発生要因を検討した。神経症状は表1に示したごとく、前駆腹部症状を伴いL<sub>1</sub>-Th<sub>10</sub>に知覚障害レベルをもち、両側性末端優位で、しめつけ、物のくっついた感じ、ビリビリ感などの異常知覚を主体とし、下肢麻痺、視力障害もみられている点スモンの臨床像を示すもので、重症例では発病初期に意識障害、けいれんなどを伴っている。重症例ではこれらの症状のうち運動障害はかなり軽快したが、知覚障害は残存している。軽症例では異常知覚を主体とした知覚障害が中心で、症状は一定期間後には殆んど軽快している。このように集団的に発生したスモンでは重症例から軽症例まで殆んどあらゆるスペクトルが観察される点で甚だ興味ある事例と考える。スモンでは血圧上昇、尿糖、尿蛋白、血清アミラーゼが一過性にみられ、糖尿病曲線がみられることは筆者らがすでに強調してきた点であるが、この集団における症例でも確認された。この集団でみられたスモン発生はキノホルム服用例のみからの発生で、非服用者から発生していないこと、食中毒症状発現と共に引き続きキノホルムが投与され、食中毒症状の消褪後期間において前駆する腹部症状に伴って神経症状のあらわれていること、3医療機関のうち、1医療機関でのみ発生がみられたこと、その医療機関でのキノホルム服用率は他の機関にくらべ圧倒的に高いこと、キノホルム投与日数の長い症例の率も高いこと、キノホルム投与量1.2g/日で投与日数の長いものに重症例の多いことなど、スモン発症とキノホルムの関連を考える上に重要な示唆を

与える事象である。

キノホルム投与から神経症状発現までの平均日数は7日でこれは一般的にいわれているものより短い。先行するサルモネラ中毒症の影響があるものと考えられ、このような急性腹症におけるキノホルム剤の投与ではスモン発生率も高くなり、発症期間も短縮され、また重症例の発現する可能性もあると考える。

### Ⅲ. 腹部症状、キノホルム投与、神経症状発現の相互関連についての分析

スモンにみられる腹部症状、神経症状とキノホルム投与の時期的な関係についてはこれまでまだ十分な検討がなされていないので、これらの関連を分析した。

神経症状発現まで引き続きキノホルム投与が行われており腹部症状、キノホルム服用、神経症状の時期的関係を十分に調査し得た症例を対象として、その中からat randomに146例をとりあげ、各症例毎に相互の関連を整理し、キノホルム服用から前駆腹部症状発現まで、前駆腹部症状から神経症状発現までの日数とキノホルム量を調べた。こゝにいう前駆腹部症状は、われわれがこれまで以上に強調してきた、神経症状に密着してみられ、激しい特有の腹痛、腹部膨満などを主体とするものである。分析の結果腹部症状、神経症状、キノホルム服用の時期的な関係としてはA. 慢性腹部症状(慢腹)→キノホルム投与(キ)→前駆腹部症状(前腹)→神経症状(神), B. 急性腹部症状(急腹)→キ→前腹→神, C. 慢腹→キ→神, D. 急腹→キ→神, E. 慢腹→キ→神→前腹, F. 急腹→キ→神→前腹の6型がみられた。

146例中A. 66, B. 57, C. 12, D. 4, E. 5, F. 2でA. Bが最も多くみられた。A. B2群におけるキノホルム投与から前駆腹部症状発現まで前駆腹部症状から神経症状発現までの平均日数、平均キ服用量は表3の通りであった。

表3. AB2群のキノホルム投与から前駆腹部症状までと前駆腹部症状から神経症状までの比較

		A	B
症 例 数		66	57
キ→前腹	平均キ投与量 $\bar{g}$	37.78±29.54 *	27.70±22.79 *
	平均期間日	22.87±15.31 **	14.77±10.03 **
前腹→神	平均キ投与量 $\bar{g}$	25.58±23.78 +	20.33±19.31 +
	平均期間日	13.72±11.20 ++	10.64±9.32 ++

\*,  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.005$

+, ++, いずれも n.s.

A: 慢性腹部症状→キノホルム→前駆腹部症状→神経症状

B: 急性腹部症状→キノホルム→前駆腹部症状→神経症状

この調査でみられた前駆腹部症状は86%で、われわれが1090例について調査した場合の87.7%という頻度に畧一致している。スモンに特有な前駆腹部症状の発現に先行して慢性または急性の腹部症状があり、それに引き続きまたは同時にキノホルムが投与され、スモンが発生するという時期的経過をとっている。先行する腹部症状が慢性の場合と急性の場合の2群での比較で、急性腹部症状の群ではキノホルム投与開始から前駆腹部症状発現までの期間は短くなり、キノホルム量は少くなっているが、前駆腹部症状から神経症状発現までの期間やキノホルム量には差異がみられなかったことから、前駆腹部症状は神経症状との関連がより深いことが明かにされ、前駆腹部症状の内容からみても神経症状の一部をなしているものと考えられる。この分析からスモンにおける神経症状と腹部症状との関係が一層明確にされたと同時に、これらの発現に対するキノホルムの関与の仕方が明らかになった。先行する急性腹部症状にはいろいろのものが含まれているが、スモン発症に対してはnon-specificなもので、それによるキノホルムの吸収その他の条件により、慢性腹部症状の場合にくらべ、前駆腹部症状を含めた神経症状の発現に、より影響が大きいものと考えられる。このことはサルモネラ中毒症を背景にして発症したスモン症例の調査結果からも十分推定される。

#### IV. スモンとエタンブトールノイロパチー (EBN) の比較研究

スモンとエタンブトールノイロパチーについて臨床疫学、病理、実験的ノイロパチーの立場から両者の比較検討を行った。

エタンブトール服用者からのノイロパチーの発生率は3.8%で、キノホルム服用によるスモン発生率と畧類似している。EBNの発生率は1日量0.75gで2.2%、1.0gで4.0%であり、スモンではキノホルム1日量0.9~1.0gで2.1%、1.8gで7.0%、2.7gで10.6%である。薬剤投与から40日以内の発症はスモンでは82%であるが、EBNでは25%である。50g以内での発症はスモンで73%であり、EBNでは36%である。EBNではスモンにみられる程の発症の男女差はみられないが、年令別では50才以上で高率である。EBNの月別発生には特徴はない。EBNではスモンにみられるような特有な前駆腹部症状はみられない。神経症状はEBNではスモンにくらべ膝以下の知覚障害レベルのものが多く、失調の率は少々低く、下肢の中等度以上の運動障害は低率、下肢深部反射亢進の率も稍低いが、高度視力障害の率は高い。EBNでもスモンにみられるような特異な異常知覚がみられるが、それ程多くなく程度も軽い。EBNではEB投与を中止しても症状の好転しない例がかなりみられる。腓腹神経生検像の比較はEBNではスモンにくらべ有髄神経線維の脱落の強いものが多く、髄鞘の変化も強い。軸索はいずれも強い変性を示すものが多い。

体重2.0Kg程度の家兎を用いキノホルム(250~400mg/Kg)、EB(1.0g/Kg)投与を行い病理所見を比較した。

末梢神経の軸索はいずれの群でも膨大、変形、崩壊がみられたが、髄鞘の膨大、崩壊はEB群にみられ、キノホルム群では殆んど変化はみられなかった。神経根は両群で軸索に変化があり、キノホル

ム群では前根より後根の方により強くみられたがEB群では差はみられなかった。脊髄神経節では細胞変性が両群で認められたが、脊髄には変化はみられなかった。EB群では長期投与例で視神経に脱髄と軸索の断裂がみられた。動物実験では脊髄に病変を認め得なかったが、臨床所見ではEBNでもスモンと同様myelo neuropathyの像を示している。

以上のようにスモンとEBNとは様々の点で類似点が多く、pathogenesisを考える上に両者の比較は重要である。なおキノホルムではミトコンドリアに対する脱共役作用のあることがみられているので、EBについても同様のことをしらべたが認められなかった。

## V. スモン発症とキノホルムの関連に関する研究

前報告でこの問題については、すでに8項目の成績を述べたが、その後の成果を報告する。

### 1 月別発生とキ行政措置後の発生状況

この点については疫学的検討の項で述べたとおりである。

### 2 性別、年齢層別発症率とキノホルムとの関連

一医療機関で調査したキ剤の投与状況には性差はみられていない。509例のスモン発症時の体重を性別に検討すると、男の平均体重は51.6Kg、女44Kgで44Kg以下のもの率は男17.2%、女54.6%であり、キ投与状況が同じであれば女に高率に発生すると考えられる。年齢層別の低体重者の率も男女とも中年以降に高率であり、またA、B2病院での調査では年齢層別に中年以降で1日0.9g以上、10日以上投与の率が高くなっているため、高年齢層発症率が高くなることが推定される。

### 3 キノホルム購買量とスモン発症の関連

K山間地区A、B2病院でのスモン発生状況についてはさきに報告したが、キノホルム購買量とスモン発生数の相関をしらべたところ、Aでの経過に伴う両者の相関がみとめられ、またA、B間にもキノホルム購買量とスモン発生数の間に相関がみられた。

### 4 スモン発症におけるキノホルムと併用薬、検査に含まれる金属類との関連

スモン103例と対照82例について併用薬、検査に含まれる金属類の頻度を調査したが、スモン群では対照群にくらべMg、Al、Ba、Caなどの頻度に有意差がみられた。キノホルムは種々の金属類とキレートするし、キノホルムはミトコンドリアの脱共役剤として作用するが、その作用には金属キレートとなる必要があることなどの事実と合せて、これらの併用金属類がなんらかの意味で発症に関与していると考えられる。

### 5 先行する急性腹症とキノホルム投与、スモン発症の関連

この点についてはサルモネラ中毒症と腹部症状、キ投与、神経症状発現の相互関連の項で詳しく述べた。

### 6 再燃とキノホルムとの関連

再燃時にキノホルム剤服用の有無を調査した60件中39件65%はキノホルム剤服用中に再燃

がみられた。非服用中に再燃のみられたものは21件35%であった。

## 2. 原著, 総説, その他の記録

- 1) 腹部症状を伴う myelo-neuropathy, 臨床特徴と診断基準  
臨床神経 11:244-248, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 2) SMONの診断と治療  
治療 53:1047-1059, 1971  
祖父江逸郎
- 3) スモンの再燃について, 日本医事新報2451:29-34, 1971  
安藤一也, 祖父江逸郎
- 4) 腹部症状を伴う myeloneuropathy (SMON) の臨床形態  
日本眼科紀要 22:291-293, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 5) SMONとキノホルム—併用薬, 検査に含まれる金属類についての検討  
医学のあゆみ 77:734-735, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 6) 腹部症状を伴う myeloneuropathy (SMON) の臨床  
神経進歩 15:510-524, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 7) SMONの疫学—われわれの経験した院内発生について—  
神経進歩 15:531-535, 1971  
安藤一也, 祖父江逸郎
- 8) SMONとキノホルムの関連—A. B二医療機関の調査比較から—  
日本医事新報 2480:27-29, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 9) SMONの疫学, Medicina 9:218-220, 1972 祖父江逸郎

## 3. 学会報告

- 1) サルモネラ症集団発生後にみられた神経障害, 1. 発生状況とその背景  
第12回日本神経学会総会, 昭和46年4月3日, 臨床神経 11:706, 1971  
祖父江逸郎, 安藤一也, 松井永二, 丹羽豊郎
- 2) サルモネラ集団発生後にみられた神経障害 2. スモンとの関連で興味ある特異な3症例,

- 第12回日本神経学会総会, 昭和46年4月3日,  
臨床神経, 11:706.1971  
丹羽豊郎, 松井永二, 祖父江逸郎, 安藤一也, 松岡幸彦, 広瀬和彦
- 3) SMONとethambutol neuropathy — 臨床像と発症および経過の要因分析  
第12回日本神経学会総会, 昭和46年4月3日  
臨床神経, 11:705.1971  
安藤一也, 祖父江逸郎, 飯田光男, 松岡幸彦, 向山昌邦
- 4) 小児便秘症治療中にみられたスモン様症状の2例  
第10回日本神経学会東海地方会, 昭和46年6月12日  
臨床神経, 11:792.1971,  
谷口アキ, 向山昌邦
- 5) SMON発症におけるキノホルムと併用薬  
第10回日本神経学会東海地方会 昭和46年6月12日  
臨床神経, 11:792.1971  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 6) SMONの性別および年齢層別発生率とキノホルムとの関連  
第10回日本神経学会 東海地方会, 昭和46年6月12日  
臨床神経, 11:792.1971 安藤一也 祖父江逸郎
- 7) キノホルムによる神経障害の実験的研究  
第10回日本神経学会東海地方会, 昭和46年6月12日  
臨床神経, 11:792.1971  
松岡幸彦, 向山昌邦, 祖父江逸郎
- 8) Subacute Myelo-optico neuropathy in Japan, IIIrd,  
Asian and Oceanian Congress of Neurology, 12.2.1971  
Sobue. I., kazuya A., Iida M., Takayanagi T., Mukoyama M.,  
and Matsuoka T.
- 9) 抗結核剤によるニューロパチー, 特にエタンブトール, ヒドラジットニューロパチーを中心として,  
第8回脳のシンポジウム, 昭和47年3月12日, 神経進歩掲載予定, 祖父江逸郎

#### 4. 部会, 研究会・総会報告

- 1) スモンの予後調査,  
(予報) 治療予後部会 第1回研究会, 昭和46年8月24日  
祖父江逸郎
- 2) 疫学モデルによるスモンの地域集積性の検討(その2)  
疫学部会, 第1回研究会, 昭和46年9月30日  
青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 3) スモン発症とキノホルムとの関係についての疫学的研究  
疫学部会, 第1回研究会, 昭和46年9月30日  
青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 4) スモン患者の体型, 一般医薬品, 医療受療状況等問診調査  
疫学部会, 第1回研究会, 昭和46年9月30日  
青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 5) スモンの予後調査, その2,  
治療予後部会第2回研究会, 昭和46年12月14日  
祖父江逸郎, 青木国雄, 大谷元彦
- 6) オーストラリアにおけるスモン発生状況  
治療予後部会, 第2回研究会, 昭和46年12月14日, キノホルム部会第2回研究会, 昭和46年12月15日  
祖父江逸郎
- 7) スモンの予後調査, その3,  
治療予後部会 第3回研究会, 昭和47年2月17日  
祖父江逸郎, 青木国雄, 大谷元彦
- 8) スモンの再燃—とくにキノホルムとの関連について  
疫学部会第2回研究会, 昭和47年2月27日  
青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎
- 9) S M O N 症例における腹部症状, キノホルム投与, 神経症状発現の相互関連についての分析  
キノホルム部会, 第3回研究会, 昭和47年2月28日  
祖父江逸郎, 安藤一也
- 10) スモンの予後,  
スモン調査研究協議会総会 昭和47年3月13日  
祖父江逸郎

## 1. 研 究 概 要

## スモンの予後調査補遺

われわれは117のスモン患者の長期予後につき検討し、次のごとき結果を得た。

1. 腹部症状は罹病年数とは無関係に、常に60%に認められたが、女性にその頻度がやゝ多かった。
2. 知覚異常は93.8%に遺残するが、経過とともに障害レベル、程度が軽減しており、若年者、男性に改善の度が優り、発症時の重症度が必ずしも改善の度と関係がなかった。
3. 歩行障害は、知覚に比し予後良好で、歩行障害を有する者は男12.2%、女20.6%で、そのほとんどが2年以内に軽快していた。
4. 視力障害の予後は必ずしも良好とは言えない。
5. 排尿障害は高令男子で悪化する症例が多いが、年令的な影響を無視できない。
6. 再燃は34.3%にみられ、その多くは2年以内に起っている。
7. 日常生活に対する予後は必ずしも不良ではなく、介助を要するものは男5.4%、女18.7%であった。

本症の治療期間の遷延とともに、社会復帰の問題など、患者の指導上残された問題が多い。そこで患者の社会復帰の現況、治療状況、本症に対する対応の仕方などについて検討を行った。

対象は男39名、女69名、計108名で、年令階層別では、男は40才台、女は50才台が最も多く、20才以上70才台までに分布している。

## 1 社会復帰状況

社会復帰の状況については、年令および男女間に職業差、就業率に差があることを考慮に入れる必要があるが、40才～50才台が大多数で他の年令層の数が少いため、主として男女間の差として観察した。

男では、61.54%が罹患前の職業に復帰している。これらの職種は、工員(4)、運転手(3)、農業(2)、電気技師、印刷兼、船員(各1)、事務職(4)、会社役員(2)、公務員 教員、小売業、飲食業(各1)で、比較的肉体労働を要する職業への復帰も可能のようである。

これに対して女の元職復帰状況は53.63%でこのうち主婦を除外すると23.19%と低くなり、その職種も農業(3)、工員(2)、炊事婦(2)、女中、洋裁業、浴場業(各1)、事務職(2)、店員、質商(各1)であった。

一方、入院または治療中のため失職したものについてみると、男では25.65%でその内訳は農業

(3), 漁業, 運転手, 建具業, 塗装工, 教員, 管理職 (各1) であった。女では, 29.99%で, 主婦を除けば18.84%となり職種は農業(3), 教員(2), 看護婦(2), 雑仕婦(2), 店員, 事務職, 工員 (各1) であった。

職業を変えたものは男1名で, 学生が学業を中断したものであり, 女5名ではそれぞれ主婦から管理人へ, 寮管理人から和裁へ, 農業から主婦への転換であった。

これらの結果からみると, 男では64.10%が, 女では28.99%が職業に就いていることとなる。

## 2 治療状況

男では33.34%が通院治療中, 10.26%が入院治療中で, 現在治療をうけているものは43.6%となる。その受療期間は, 通院中のもので最低1年3か月, 最高7年および, 平均受療期間は4年2か月であった。また入院中のものは5か月, 6か月のものがそれぞれ1例, 2年9か月, 8年7か月におよぶ長期のものがそれぞれ1例ずつあった。

女では通院中のものは33.34%で入院中のものは13.05%, 両者を合わせると46.38%のものが治療を受けている。受療期間は通院中のもので最低5か月から最高7年1か月で, その平均は3年4か月であった。また入院中のものでは最低1年2か月から最高5年5か月におよび, 平均は3年5か月であった。

これらのうち, 就業しながら治療をうけているものは, 男で20.51%, 女で17.39%であった。

## 3 スモンに対する患者の対応

前項の如く, 本症では治療期間が遷延するため, 就業者は兎に角として加療中のものでは経済的に困窮しているものが多い。男では36.37%, 女では27.28%が経済的な不安を訴え, 治療費の国庫負担ないしは身体障害者の認定を望む声がつよい。

治癒に対する不安を訴えたものは, 男で17.95%, 女で13.64%であり, 現在治療中か否かに拘らず, 再燃を恐れているものが多い。20才台の婦人では妊娠による悪化に不安を訴えるものがあり, そのほか女性患者で感染するのではないかという不安, 薬剤に対する不信を訴えたものが, それぞれ2.9%にみられた。

本症の頑固に持続する神経症状とくに異常覚に対する治療法の開発を期待するものも多く, 男で12.82%, 女で20.29%に認められた。また定期的な検診と指導を希望するもの, 治療研究に協力を申し出るものなど積極的な態度がうかがわれる。

職場復帰はしたものの, 勤務の遂行に苦痛を感じ, 勤務軽減や職場転換など職場の理解を望むものが7.7%にみられた。また, 勤務が遂行できないため退職を奨められ, 職場に本症であることを知られたいと訴えたものもあった。女性では職業訓練, 職業のあっ旋を希望するものがあった。

以上の社会復帰の状況, 本症に対する対応の状況などから, 単に医療面のみならず, 福祉厚生面の配慮が必要で, これらの状況を充分把握することが今後の患者指導に重要である。

1. 原著・総説・その他の記録

- 1) 私の治療法, SMON. 臨床科学, 7: 901~903, 1971, 高崎 浩, 金丸正泰

2. 学会報告

- 1) いわゆるSMON, 第18回日本医学総会, 特別講演, 昭和46年4月5日日消ホール  
高崎 浩

4. 部会研究会報告

なし

1 研 究 概 要

キノホルム服用後，視力障害のみを主徴した2例

われわれは、スモンがキノホルム中毒<sup>1)-3)</sup>によっておこることを主張してきた。しかし、キノホルム中毒はすべてスモンの症状をおこすわけではなく、例えばキノホルム急性中毒はスモンとは異なる脳症状をおこすことが知られている<sup>4)</sup>(Kaeserら)。また外国においてはキノホルムまたは類似の薬物の長期服用によって視神経萎縮を主徴とする神経障害の発生した報告がある。(Berggren<sup>5)</sup>, Etheridge<sup>6)</sup>)。これらの症状は本邦のスモンのそれと異なる如くである。われわれは、キノホルムを長期服用後、球後視神経炎を主徴とした神経症状を呈した2症例を経験したので報告する。

症例1.		34才 ♂	
年月	'57 '62	'65 '66	'68 '69
	8	12 1 6	11 2
キノホルム	 純末1.0/day E.V. 6T/day		
視力障害	 0.05 0.1		
知覚障害	十二指腸潰瘍の手術	↓ 球後性視神経炎 ↓ 多発性硬化症	↓ 初診

症例1. 34才 男性

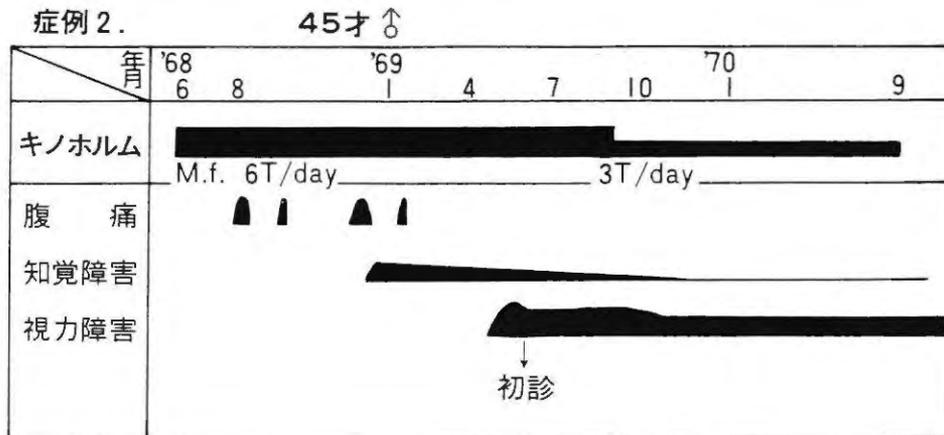
主訴：視力障害

病歴：家族歴では特記すべきことなく、既往歴では20才のとき十二指腸潰瘍で手術を受け、この頃より下痢を来しやすくなった。このため1962年8月31日より局方キノホルム（純末）1日1錠を断続的に投与されていた。この間神経症状や視力障害は全くなかった。1966年1月から1969年2月までの間はエンテロビオホルム1月6錠（キノホルムで1.5錠）を投与されたが、エンテロビオホルム服用開始後6ヶ月頃より次第に視力障害が出現し、視力両側共に0.3となった。

1968年11月、1夜にして両側視野の中心に白墨を散らしたような感じで見えるようになり、球後視神経炎の診断を受ける。副腎皮質ステロイド眼注など種々治療を受けたが、むしろ視力は低下し

両側0.05となった。同年12月某大学附属病院眼科に入院し、多発性硬化症の疑いと診断された。1969年2月にはエンテロピオホルムを中止したが、その後視力はすこしずつ改善し、視力0.1までになった。

現症：1971年9月当科受診時神経学的には上肢の深部反射亢進，両側視神経の耳側部蒼白，知覚では足関節以下の軽度知覚過敏があるほかは異常がなかった。眼科的には視力両側0.1，両側ラケット状中心比較暗点あり，色覚の低下も認められ，本学眼科で球後視神経炎の診断を受けた。



症例2. 45才 男性

主訴：視力障害，足趾部の軽いしびれ

病歴：1968年6月7日より痔核があることから整腸剤の目的で強力メキサホルム1日6錠（キノホルムで1.2g）投与され，1969年9月3日まで同量を継続投与された。服用開始後，時に激的な腹痛を来すことがあったがいずれも4～5日で回復した。1968年12月19日（服用開始後6ヶ月）足趾部に軽いびりびり感が出現し，次いで1969年5月14日（服用後11ヶ月）比較的急激に視力障害を来し，ラケット状中心暗点あり眼科で慢性球後視神経炎の診断を受ける。1969年9月4日より強力メキサホルム1日3錠と減量されて2週間後位より視力が改善し，右0.07，左0.04だったのが右0.2，左0.1となる。知覚障害は自覚的にほとんど消失する。

#### 考 按

Berggren<sup>5)</sup>ら。はいわゆるキノホルム剤2000mgを14ヶ月投与後，眼振，視力障害，視神経萎縮を来したAcrodermatitis enteropathicaの1例を報告，またEtheridge<sup>6)</sup>らはAcrodermatitis enteropathicaの患者にDiiodoquinolineを長期投与した後，視力障害，乳頭蒼白，黄班部浮腫，眼振などを呈した例を報告した。このような例がスモンと症状が異なるため本邦と外国との間にキノホルム中毒の様相に相異があるのではないかと推論がある。しかしここに報告した例は，本邦に特殊な原因（プラスα）があるのではないかと推論がある。しかしここに報告した例は，下記の2点でBerggrenら，Etheridgeらの症例ときわめてよく類似している。①キノホル

ムを長期服用後に発症している、②視神経障害を主徴としている。従来本邦ではスモンにのみ注目されていたが、このような症例は詳細に探せば、更に発見されるのではないかと思われる。この2例がキノホルム服用によって視力障害を発症したという根拠は、①キノホルム服用後発症したこと、②病状の経過がキノホルムの服用と一致すること、であり、これのみで因果関係をいうことは不十分という考え方があがるが、それならば同じことがBerggrenら、Etheridgeらの例でもいえることである。

### 結 語

キノホルム長期服用後、球後視神経炎を主徴とした神経症状を呈した2例を報告し、①②の2点を強調した。

- ①キノホルム慢性中毒は単にスモンにのみ注目しては不十分であること。
- ② 本邦においても外国にみられるようなキノホルム長期服用により視神経障害を主張とする例が存在すること。

### 文 献

- 1) 椿 忠雄, 本間義章, 星 允: 日本医事新報, 2448:29, 1971
- 2) 本間義章, 星 允, 椿 忠雄: 日本医事新報, 2477:24, 1971
- 3) 椿 忠雄, 本間義章, 星 允: 内科, 28:451, 1971
- 4) Kaeser, H. E., Scollo-Lavizzari, G.: Deut Med. Wshr., 95:394, 1970
- 5) Berggren, L., Hansson, O.: Lancet, i:52, 1966
- 6) Etheridge, J. E., Stewart, G. T.: Lancet, i:261, 1966

## 2 原著・綜説・その他の記録

- 1) Neurological syndromes associated with Cloquinalol Lancet i:696-697, 1971  
Tadao Tsvbaki, Yoshiaki Honma, Makoto Hoshi
- 2) SMON 内科27:1459-1463, 1971 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄,
- 3) SMONとキノホルム—原因を追っての推理— 内科 28:451-455, 1971  
椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 4) キノホルム投与による臓器金属含有量の影響 医学のあゆみ 78:527-528, 1971  
神林敬一郎, 椿 忠雄
- 5) キノホルム服用者の神経症状, 日本医事新報2477:24-26, 1971  
本間義章, 星 允, 椿 忠雄
- 6) C<sup>14</sup> キノホルムのラット生体内における分布 (1) 医学のあゆみ 79:127-128, 1971  
高橋康夫, 荒木一郎, 椿 忠雄

- 7) C<sup>14</sup> キノホルム排泄の化学的形態 (2)医学のあゆみ 79:175—176, 1971  
高橋康夫, 荒木一郎, 椿 忠雄
- 8) スモンの原因究明の経過とキノホルム説の根拠, 地域保健 昭和46年11月号 13—19  
1971
- 9) SMON 日本医師会医学講座, 昭和45年度 752—755, 1971
- 10) キノホルム投与ダイコイネヅミの末梢神経代謝, 医学と生物学 83:255—258, 1971  
高橋康夫, 荒木一郎, 星 允, 若林允甫

### 3 学 会 報 告

- 1) SMONとChinofornの関連にかんする疫学的ならびに実験的研究  
第68回日本内科学会総会 昭和46年4月3日 (日内会誌 60:991, 1971)  
椿 忠雄, 本間義章, 星 允, 佐藤 猛, 小口喜三夫, 桜川宣男
- 2) 小児のSMON例—キノホルム服用状況との関連  
第13回日本小児神経学研究総会 昭和46年5月23日  
(なし)  
本間義章, 桜川宣男, 星 允, 椿 忠雄, 寺田一郎,

### 4 部会研究会報告

- 欧州諸国におけるSMONの発生状況ならびにキノホルムの使用状況に関する調査報告  
第1回研究会, 昭和46年8月24日  
椿 忠雄, 井形昭弘

部 会 員 豊 倉 康 夫  
(東京大学医学部・脳研・神経内科)

共同研究者 塚越 広  
高須俊明 萬年 徹  
東儀英夫 井上聖啓  
(東京大学医学部・脳研・神経内科)

井形昭弘

(現・鹿児島大学第3内科)

## 1. 研究概要

### はじめに

本年度われわれは、主として放射性標識キノホルムを用いる動物実験によってキノホルムの生体内代謝・分布の研究を行なったが、これに関してはキノホルム部会報告において述べる。ここでは、スモン患者における腓腹神経生検所見の病理組織学的ならび臨床的関連の問題と、クロラムフェニコールおよびサリドマイドによるスモン類似のニューロパチーの問題について行なった研究の概要を報告する。

### I. スモンにおける末梢神経障害 (塚越 広, 東儀英夫, 豊倉康夫)

東大神経内科における入院および外来のスモン患者の36例, 40件の腓腹神経生検を行ない, 末梢神経障害を有しない同年令層の急死剖検25例の腓腹神経所見を対照として, 病理組織学的検討を行なうとともに, 生検時の臨床所見と対比した。得られた結論は以下の如くである。

1) スモンの腓腹神経では, 各症例の間でも, また同一症例についても, 各神経線維間および各神経線維束間の障害程度の差が大きい。

2) スモンにおける腓腹神経障害としては軸索の変化が著明で, 腫脹, 断裂, 細小化, 著明な数珠化などが認められ, これらの出現率は対照例と比較して有意の差がある。髄鞘の変化としては, びまん性ないし部分的脱髄, 数珠化, 軸索周囲の髄鞘の厚さの減少などが認められた。

3) 無髄神経線維の減少を認める例があり, また髄鞘の少ない小径有髄線維が, 同一神経神経内膜管中に2本以上存在して再生過程を示すと考えられる例もまれでなかった。

4) 神経線維束内における Schwann 細胞核を主とする細胞核が, 同年令層の対照例と比較して増加している例が多く, また明らかな onion bulb 形成を認める例もあった。

5) 神経周膜肥厚および神経上膜内小動脈の内膜肥厚はスモンだけでなく, 対照例にも同程度に認められ, とともに年令と平行して増加する傾向があり, とくに神経周膜肥厚と年令とは明らかな平行関係を示した。

6) キノホルム投与と軸索断裂との間には密接な関連が認められた。軸索断裂はキノホルムの総投与量, 1日投与量および投与日数にも関連があったが, より密接に体重1Kg当りのキノホルム投与量と関連があり, 1日約2.2mg/Kg以上を2週間以上投与された例に断裂が認められた。生検前3カ月以降のキノホルム非投与例, または1日2.1mg/Kg以下の投与例には断裂を認めなかった。軸索断裂

形成には、その他の個体側の要因も関与していると考えられた。

7) キノホルム投与中止後1カ月以内の生検例では軸索断裂が認められたが、中止後約3カ月以上を経過した例では軸索断裂を認めなかった。

8) 軸索断裂とスモンの予後との間には関連があり、断裂を示す19例中11例は後に悪化、再燃を認め、断裂を示さぬ14例は後に悪化、再燃を認めなかった。

9) 有髄神経線維数を測定したスモン15例全例において、同年令層の対照16例と比較して有髄神経線維の減少を認めた。著明な有髄神経線維の減少は重症例に多かった。

10) 有髄神経線維を直径6 $\mu$ 未満の小径線維と直径6 $\mu$ 以上の大径線維とに分けると、対照例では小径線維が大径線維よりも多く、スモンでは小径線維の減少がみられ、約半数で小径線維が大径線維に等しいか、またはより少なかった。

11) スモンの腓腹神経では大径有髄線維の著明な減少をみる例もあり、これらの症例には深部知覚障害が著明であった。

## II. 薬物によるスモン類似のニューロパチー (豊倉康夫・井上聖啓・萬年徹・塚越広)

スモンの病因としてキノホルムが問題になって以来、各種薬剤による末梢神経障害とその発症機序に関する問題が新たな関心をよびつつある。エタンブトール、ヒドラジッドをはじめとする抗結核剤によるニューロパチーが一部スモンに類似することはよく知られている。われわれは、文献上からサリドマイドによるニューロパチーがスモンによく類似することに注目し、また臨床的にはじめスモンを疑い、検索の結果クロラムフェニコールによる中毒性ニューロパチーと判断した1例を経験したので、その概要を報告する。

### 1 サリドマイド・ニューロパチーについて

サリドマイド (Thalidomide,  $\alpha$ -phthalimidoglutaramide) の催奇形性が Lenz, Mc Bride らにより警告される約1年前に、Florence (1960) がサリドマイドの長期連用による末梢神経症状の4例について報告した。以来、この事実は多数の報告によって確認され、特徴ある臨床症状および病理所見が知られている。特にスモンとの類似点を拾うと、以下のようなことが指摘される。①女性に多い。②中年以後に多く、30才以下には少なく、特に小児には稀である。③四肢とくに下肢の遠位部に強い知覚障害が必発である。④痛みを伴う不快な異常知覚があり、極めて難治性。⑤運動障害は知覚障害にくらべて軽度であり、回復しやすい。⑥アキレス腱反射は減弱、消失を示すことが多く、膝蓋腱反射は亢進または正常、Babinski 徴候を伴うことがある。⑦深部知覚障害の著しいものがある。⑧服薬中止後も知覚障害は難治性で、ときには悪化を示す例もある。

また病理組織学的にも、背髄Goll束の著しい変性、遠位部に著しい末梢神経(とくに軸索)の変性がみられる。

サリドマイド・ニューロパチーには、腹部症状や視力障害が見られないという重要な相異があるが、スモンとの類似点が多い事実を認識し、今後、サリドマイドのような脂溶性、催奇形性の性質を有する薬剤については、とくに末梢神経障害作用の可能性について充分警戒することが望ましい。

## 2. クロラムフェニコールによるOptico-Neuropathyの1例

〔症例〕 東大神経内科 55才 男子。

〔既往歴〕 26才のとき肺結核に罹患、各種の抗結核剤の投与をうけたが、35才(1968年)のとき完全治癒と判定され、以後抗結核剤の投与は全くうけていない。1970年7月、咳嗽、喀痰多く、気管支拡張症の診断の下に同年11月より、Hustagin, Medicon, Allergin, Theocolin, Alumigel, Bisolvon, Lac B, クロラムフェニコール(2.0gr/日)の処方を受けた。以後、1971年6月まで同処方が継続され、クロラムフェニコールは患者が適宜1.5~2.0gr/日を毎日服用していた。

〔現病歴〕 1971年4月30日、ものがかすんでみえ、5月13日に至り急速に両眼の視力低下と中心暗点の出現をみた。5月15日頃から、両ひざ以下に自発痛を伴う異常知覚が出現し、その程度は下肢末端に強く、灼熱感を伴うものであった。同年6月13日当科へ入院。

〔入院時所見〕 視力は両眼とも0.04、中心暗点を認め、眼底乳頭は発赤、腫脹している。両下肢、とくに膝から遠位部に軽度の筋萎縮と、伸展力の軽度低下あり、知覚障害は両膝から遠位部に自発痛を伴う異常知覚、軽度の知覚鈍麻があり、障害は遠位部ほど強い。上肢には全く異常を認めない。深部反射は上下肢とも正常。

〔検査所見〕 血液、尿、生化学、髄液所見等いずれも正常。腓腹神経生検で、髄鞘の著明な脱落と軸索の変性をみる。間質には線維性増殖がみられるが、細胞浸潤、血管変化は認めない。

〔診断〕 以上から中毒性のニューロパチーを疑い、これまでの投薬を一切中止し、ステロイド剤、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>を投与しながら経過を観察した。下肢の異常知覚は一過性にはげしく増強したが、入院後40日目頃より症状の著明な改善を示してきた。しかし、視力の回復は悪く、右0.1、左0.05にとどまった。

本例の臨床症状は、腹部症状を欠いているが、スモンの神経症状ときわめてよく類似する。しかし、本例ではキノホルムの服用歴は全くない。一方、長期間服用した処方薬の内、クロラムフェニコールを除き、いずれの薬剤も神経症状を来した報告例はない。本例ではクロラムフェニコールを8ヶ月間にわたり連用し、推定総量が360~480grにおよんでいるが、文献上にもクロラムフェニコールの長期連用によってOptico-neuropathyを起こした症例報告が少数ながらみられる。とくに、Wallensteinら(1952)、Joyら(1960)および中川ら(1965)の報告は、本例と同じく、視力障害と下肢の異常知覚の出現を臨床症状の特徴として重視している。

以上の薬剤によるニューロパチーはスモンと直接の関係はないが、中毒性ニューロパチー一般の本態、発症機序を考え、今後起り得べき薬剤による未知の危険を避けるためにも重要なことと考える。

## 2. 原著・総説・其の他の記録

- 1) SMONとキノホルム, 治療, 53:741-752, 1971, 井形昭弘
- 2) 腹部手術後に発症したSMONの検討 — キノホルム投与との関連 — , 治療, 53:839-846, 1971, 吉武泰男, 井形昭弘
- 3) SMONの臨床, 神経病理ならびに病因に関する研究, スモン調査研究協議会研究報告No.2 臨床研究報告(楠井賢造編), PP.159-173, 1971, 豊倉康夫ほか
- 4) スモンの病型と筋電図, (附) スモンにおける特異な筋電図所見, 臨床脳波, 13:227-234, 1971, 中西孝雄, 滝田杏児
- 5) SMONにおける末梢神経障害 I. 腓腹神経生検による病理組織学的検討, 臨床神経学, 11:392-399, 1971, 塚越 広, 東儀英夫, 豊倉康夫
- 6) SMONにおける末梢神経障害 II. 腓腹神経生検所見と臨床所見との対比, 臨床神経学, 11:400-406, 1971, 塚越 広, 東儀英夫, 豊倉康夫
- 7) SMON患者の肝, 腎および脾の異常所見, 医学のあゆみ, 77:532-534, 1971, 井形昭弘
- 8) SMONの病因<臨床より>, Medico, 2:426-427, 1971, 井形昭弘
- 9) スモン, 日本医事新報ジュニア版, No.104:7-10, 1971, 高須俊明
- 10) Subacute Myelo-Optiko-Neuropathie (SMON) in Japan. Zur Frage der Chinoform-Vergiftung, Münch. med. Wschr., 113:1062-1066, 1971, A. Igata, and Y. Toyokura (井形昭弘, 豊倉康夫)
- 11) Subacute Myelo-optico-neuropathy (S.M.O.N) in Japan, Lancet, 2:510-512, 1971, K. Nakae, S. Yamamoto, and A. Igata (中江公裕, 山本俊一, 井形昭弘)
- 12) 座談会, SMON — 一つの峠は越えたが — , 新薬と治療, 155:4-10, 1971, 豊倉康夫, 中尾喜久
- 13) SMONを探る ② キノホルムが原因?, 新薬と治療, 155:25-30, 1971, 豊倉康夫, 高須俊明
- 14) 放射性標識によるキノホルムのマウス体内分布および代謝の研究, 医学のあゆみ, 79:25-27, 1971, 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡 理
- 15) イヌにおける  $^{131}\text{I}$  標識キノホルムの分布および代謝 — とくに網膜および視神経への摂取, 医学のあゆみ, 79:75-76, 1971, 高須俊明, 豊倉康夫, 上野日出男, 松岡 理
- 16) 全身オートラジオグラムの解釈に影響する要因の研究 I. 標識元素の種類にもとづく影響 (1)  $^{131}\text{I}$  標識と  $^{14}\text{C}$  標識の場合の比較, Radioisotopes, 21:23-29, 1972, 松岡 理, 永沼真理子, 高須俊明

- 17) キノホルム (5-Chloro-7-Iodo-8-Hydroxy-Quinoline) の神経系に対する作用機序の研究 — 第1報 <sup>131</sup>I 標識キノホルムのマウス消化管からの吸収, 全身滞留, および分布 —, 臨床神経学, 12:131-142, 1972, 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡 理
- 18) サリドマイドによる末梢神経障害 (Thalidomide Neuropathy), 新薬と治療, No. 161:12-15, 1972, 豊倉康夫

### 3. 学会報告

- 1) SMON研究の現状, 第12回日本神経学会総会, 会長講演, 昭和46年4月4日, 豊倉康夫
- 2) 多量のキノホルム剤服用患者で肝疾患にみられたCentral Pontine Myelinolysisの1剖検例, 第12回日本神経病理学会学術研究会, 昭和46年5月15日, (同抄録集P.70), 1971, 西 忠博, 長嶋和郎, 井形昭弘
- 3) 放射性同位元素による標識キノホルムの動物体内分布および代謝の研究 (第1報), 第37回日本神経学会関東地方会, 昭和46年5月29日 (抄録: 臨床神経学, 11:781-782, 1971), 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡 理
- 4) 緑色舌, 緑色便, 緑色尿を呈したSMONの2剖検例, 第221回内科学会関東地方会, 昭和46年6月12日 (抄録: 日本内科学会誌, 61:240, 1972), 長谷部 碩, 辻 昭雄, 井形昭弘, 高山昇二郎
- 5) SMONにおける自律神経障害, 第24回日本自律神経研究会総会, 昭和46年10月29日 (同抄録集P.7), 塚越 広, 井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫
- 6) 放射性同位元素による標識キノホルムの生体内分布および代謝の研究 (第3報), 第39回日本神経学会関東地方会, 昭和46年11月6日 (抄録: 臨床神経学, 12:228-229, 1972) 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡 理
- 7) SMONの歴史と臨床, 国際病理アカデミー第11回日本支部総会, 日本臨床病理学会第43回例会, 日本病院病理医協会第46回交見会, 昭和46年11月7日, 豊倉康夫
- 8) 実験動物におけるキノホルム代謝 — SMONの病因と関連して —, 第69回日本内科学会総会, 昭和47年4月6日, (抄録: 日本内科学会雑誌, 60(13):51, 1972), 豊倉康夫, 高須俊明, 塚越 広, 東儀英夫, 松岡 理, 井形昭弘
- 9) <sup>131</sup>Iおよび<sup>14</sup>C標識キノホルムの生体内挙動, 第45回日本薬理学会総会, 昭和47年4月28日, 松岡 理, 高須俊明, 豊倉康夫
- 10) (シンポジウム) 動物実験の人の副作用の予知性 — キノホルム中毒としてのSMONを例に —, 第45回日本薬理学会総会, 昭和47年4月29日, 豊倉康夫
- 11) キノホルムの神経障害機序の研究, 第13回日本神経学会総会, 昭和47年5月13日 (同抄録集, P.90), 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡 理

#### 4. 部会研究会報告

- 1) 標識キノホルムによる代謝・分布の研究(第3報) 1.消化管からの吸収, および組織内分布に関する補遺, キノホルム部会第2回, 昭和46年12月15日, 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡理
- 2) 標識キノホルムによる代謝・分布の研究(第3報) 2.投与量および長期投与の全身滞留率に及ぼす影響, キノホルム部会第2回, 昭和46年12月15日, 松岡理, 高須俊明, 豊倉康夫
- 3) 標識キノホルムによる代謝・分布の研究(第3報) 3.胆汁排泄キノホルムの再吸収に関する検討, キノホルム部会第2回, 昭和46年12月15日, 松岡理, 高須俊明, 豊倉康夫
- 4) 標識キノホルムによる代謝・分布の研究(第3報) 4.イヌにおけるキノホルムの分布・代謝とくに神経系への摂取, キノホルム部会第2回, 昭和46年12月15日, 高須俊明, 豊倉康夫, 松岡理
- 5) 実験的キノホルム中毒の神経病理(1)一次知覚ニューロン, キノホルム部会第2回, 昭和46年12月15日, 山田英智, 東儀英夫
- 6) キノホルム投与中止1年後のS MON患者の腸内細菌叢の変化, 微生物部会第3回, 昭和47年2月19日, 中谷林太郎, 山崎恵子, 犬上洋子, 中野英一, 光岡知足, 井形昭弘
- 7) クロラムフェニコールによるOptico-Neuropathyの1例, 治療予後部会第3回研究会, 昭和47年2月27日, 井上聖啓, 萬年徹, 塚越広, 豊倉康夫
- 8) 培養神経組織におよぼすキノホルムの影響, キノホルム部会第3回研究会, 昭和47年2月28日, 別府宏樹, 豊倉康夫, 中井準之助
- 9) 標識キノホルムによる代謝, 分布の研究(第4報). 投与量および長期投与の吸収率に及ぼす影響, キノホルム部会第3回研究会, 昭和47年2月28日, 松岡理, 高須俊明, 豊倉康夫
- 10) 標識キノホルムの代謝と分布, スモン調査研究協議会総会報告, 昭和47年3月13日, 豊倉康夫

部 会 員 花 籠 良 一  
 (東京都立府中病院神経内科)  
 共同研究者 川村佐和子 横地正之  
 富田崇敏 佐橋 功  
 庄司紘史 広瀬和彦  
 丸山勝一 宇尾野公義  
 (東京都立府中病院神経内科)

## 1 研究概要

## 目 次

- I 当神経内科とスモン診療の特殊性
- II 潜在患者 — 未診断患者と未登録患者 —
- III 結核に合併したスモン
- IV スモンの精神症状と性格変化
- V スモン — キノホルム中毒 — の体内セロトニンとL-5-HTP療法
- VI スモンの痙性歩行の解析と筋緊張性振動反射の応用

## I. 当神経内科のスモン診療の特殊性

当神経内科は昭和46年秋、医学上の社会的、行政的時代の要請によって発足したものであり、3年後に規模500床の都立神経病院設立の前段階として診療を開始したものである。このためにはスモンの治療研究に対する要望と使命が比重として最も大きかったようである。それは来院患者数でもわかる通り、47年2月末までの全外来患者数573名中スモンは72例12.6%で主位を占めている(表1)。新発症の認められない現在もこのように多数の患者が未だなお直接診療を求めて来院することは重要であり、特に3月後半に至り、医療費一部公費負担が決定して以来一層受診患者が増加してきた。昨46年12月14日当部会で発表するまでの集計資料(同11月末までの来院)に基づく発症年次では表2の如く昭和31~36年は1例のみで、他は比較的新しい40年以降の発症例が

表1 疾病分布

スモン	72人	てんかん	14人
進行性筋萎縮症	64	神経痛	13
筋無力症	55	頸部背椎症	13
末梢性ノイロパチー	41	精神病	13
頭痛	35	ミオパチー	11
脳血管障害	29	周期性四肢マヒ	10
ノイローゼ	28	頭部外傷後遺症	8
パーキンソン病	25	その他の神経疾患	68
運動ノイロン疾患	24	その他の疾患	35
自律神経失調症	15	合計	573

当科昭和46年8月~47年2月

表2 発病年次分布

- 45例 -

昭和31年	0	昭和36年	0	昭和41年	1
32	1	37	4	42	4
33	0	38	1	43	13
34	0	39	2	44	6
35	0	40	8	45	5

特に多いのであるが、45年9月キノホルム使用禁止以後の発症は1例も認められていない。表によると43年度発症者の来院は13例28.8%に相当し際立って多いが、その年度に東京近辺で発症が多かったか否かは検討していない。患者の居住地別では都内33例73.3%、千葉県4例、その他神奈川県、埼玉県など近隣のほか、和歌山、九州、東北、北海道など（表略）から治療、確定診断を求めて来院したものである。性、年齢分布では（表略）男13例対、女32例であり、特に30才以上の女が多くなっている。運動障害を主とした重症度では日常臥床2例、車椅子3例、介助歩行またはつたい歩き7例、2本杖歩行3例、1本杖歩行5例、不完全独歩20例、独歩5例となっている。なお視力障害が強度であるためにADLの極度に障害されている例が4例認められた。重症例の中には膝関節拘縮とか、肺結核合併などのためリハビリテーションも困難な症例が少なくない。以上は入院治療を開始する前の診療例であるが47年度に入り入院を開始して以来、重症者が多く訪れる傾向に変ってきた。（以後の集計は5月のリハビリ学会で報告予定）。

## II. 潜在患者

### — 未診断患者と未登録患者 —

厚生省より今年3月13日発表された全国スモン患者は9131名であり、これは保健所を通じて調査個人票の提出されたもののみであり、未届出患者のあることは当然推定される。これら未登録の患者には2種類に分けるべきであり一つはスモンと診断が確定していないもの、他の一つは診断は確定しているが医師によって届出が未だされていない例である。

#### 1) 未届出患者

表3 潜在患者（未診断）8症例

No.	case	年齢・性	居住地	発病年次	type	症度	キ剤との関係	他
1		65 女	埼玉	S45.7	N	軽	キ剤服用	整形外科的処置
2		71 女	東京	S43.6	M.N.O.	重	同上	結核病院入院中
3		44 女	和歌山	S43.2	M.N.O.	重	同上	上肢・言語障害を伴う
4		51 女	東京	S43.1	M.N.O.	重	同上	結核病院入院中
5		62 男	東京	S32.5	M.N.O.	重	同上	同上
6		72 女	茨城	S43.8	N	軽	未調査・緑舌	整形外科的処置
7		72 男	北海道	S40.6	M.N.	中	キ剤服用	同上
8		36 男	東京	S37.10	M.N.	中	未調査・緑舌	覚醒剤中毒の既往

昭和46年8月から同年11月まで当科受診スモンのうち東京都在住者33例について、既に届出されて都衛生局防疫課の保管名簿に載っていたものは16例48.4%、届出されていなかった患者は17例51.6%で未届出のものが多かった。著者花籠も東北大学勤務中、届出の終わった患者は全受診者の極く一部に過ぎなかった。その理由としては初発時の病院で既に登録済みか否か不明であったこと、調査用紙が稀にしか配布されなかったこと、行政的に届出の呼びかけがなかったとか、記入時間に乏しかった、その他の理由があげられる。何れにしても行政的に徹底し、また患者も積極的な東京においてさえ登録患者は実在数の2分の1弱であることは少なくともスモン患者は全国的に47年3月公表された9131名の2倍以上はおるものと推定して間違いないと考えられる。なお患者の会などが独自に名簿をもっているようであるが、それらのうちでも未登録患者が過半数であろうと思われる。要するに医師がスモンと診断し、患者に知らせても届出の方は徹底しなかったわけである。今度医療費の公費負担が実施されるこれからかなりの患者数が把握されるものと考えられる。なお厚生省発表の9131名は疑診例3361例36.8%を含んでの数値であるが、著者の場合は確診例のみについて問題にした資料である。

## 2) 未診断患者

前記の期間45例の全受診患者のうち、確実にスモンと診断されていなかったものは8例18%おり、このことも、神経病診断の上からみて水準が最も高いと考えてよい東京においての数値であることからして、全国の未診断患者の存在をこの程度に類推して決して過乗なことはなからうと信じられる。8症例は表3の如くであるが、男3例、女5例で36才～72才におよんでいるが、比較的高令者が多い。発症年度は昭和32年1例、37年1例、40年1例、43年4例、45年1例である。8例中6例は神経症状の発症前キノホルム服用がわかっているが、2例は未調査で、不明である。しかしこの2例とも緑舌または緑便が認められている。患者の住所は東京在住のもの4例のほか、近県その他となっている。病型もしくは重症度については後述の潜在となっていた理由とも関係するのであるが、視力障害を伴ったmyeropathyの症状を呈した重症型は4例であり、視力障害のない4例のうちmyeropathyの型2例、neuropathyの型2例となっている。重症例4例中3例は何れも結核に合併したスモンであり、著者の初診時も結核病院に入院中であり、さらに対麻痺のため起立不能で膝の屈曲拘縮または伸展拘縮をきたし日常臥床のみの生活を送っており、2例は全盲に近い視力障害を併い、スモンにしては重症過ぎるので他の疾患が疑われていたようである。重症である他の1例は初発時意識障害、呼吸麻痺、言語障害を呈しており、一時精神症状もあらわれて精神科へも入院して、発症以来3年余経過した現在も構言障害が残っている。起立不能であるが支助とか、膝立ち歩行で移動しており、視力はかなり回復していることなど、初発は重症でも結核合併スモンに比較して、残存能力の活用による回復とADLの上達が目立っている。潜在・未診断8例中、残りの4例の重症度としては障害レベルではmyeropathyの要素を有する2例といえども比較的軽症例に属し、杖なし独歩は可能であり、自発性異常覚が主症状であ

った。このうち3例は何れも65才以上であり、変形性脊椎症の診断で整形外科的に手術的またはコルセットなどの処置を受けたが、症状の悪化、もしくは不変となっている例であった。1例は、36才の男子で過去における覚醒剤中毒の病歴を有することが診断を確定するさまたげとなっていた如くである。以上のことからスモンの確実な診断がつけられていなかった理由としては、スモンとしては余りに重症過ぎるとか、逆に軽症過ぎること、重大な合併症を有していたなどで標準的スモンでなかったことがあげられ、今後正確に全国の患者数を把握するための参考になるものと考えられる。

### Ⅲ. 結核に合併したスモン

かつて著者はスモンの発症要因とも関連して、個体側の合併症のなかで復部手術の既往を有する患者の多いことに気付いたが、他の研究者によっても報告されている通りである。その他の合併症では肺結核が多く、アレルギー体質、出血性素因などに注目し一部報告<sup>1)</sup>もしてきた。結核病院でスモンの多発することの報告があり、著者も疫学調査で注目してきた。かつては肺結核に合併するスモンについては全身的衰弱状態にあった時に何らかの原因でスモンが発症したものとして問題にしていた。しかしキノホルム説以来、また最近抗結核剤 neuropathy が重要視されるに至ったことからして、キノホルムと抗結核剤による複合の neuropathy ではないかと推定し、現在調査研究を進めている。詳細については第13回日本神経学会総会で報告するが、46年12月14日本協議会で述べた時点の資料で記述しておく。

#### 1) 頻度

入院肺結核450例の調査でスモン合併例を5例発見し、なおINH-neuropathy 16例、Ethambutol-neuropathy 4例という頻度であった。かつて著者<sup>2)</sup>の東北地方における調査ならびに他の資料に基づいても一般にスモンの有病率は人口10万対8前後なのに比較して、結核合併スモンは極めて高頻度となるわけである。この解析についてはまずスモンを併発した結核患者は化学療法としてINHまたはEthambutolを用いていたこと、次に結核患者は腹部症状を訴える頻度は少ないとはいえないが、下痢などで必ずしもキノホルムの適応の頻度が高いとはいえないようである。またそのような症状に対して実際にキノホルムを投与するか否かは、結核に関係なく、一般に消化器科と同様に医師が薬剤を処方する好みによるものであり(黒岩教授から結核患者にキノホルム使用の頻度が多いか否かの質問があったが……)、消化器科とか胃腸科にスモン患者の実数が多いことを著者は山形県長井市、同米沢市で調査したが、以上の成績も、今後解析の余地は残されている。ちなみに宮城県某病院における調査でキノホルム服用198名中スモン発症は3例1.5%であったが、入院肺結核患者450例の中で凡そ、10分の1にキノホルムが投与されたと推定した場合、やはり抗結核剤使用中の例でキノホルム服用した場合は著るしい高頻度でスモンが発症したと考えられる。なおキノホルム使用当時は現在の2倍前後のスモン患者のいた病歴がある

が、現在は結核が治療したので退院したものが多い。

## 2) 発症状況と臨床像

上記5例の他現在観察中の肺結核合併スモン10例についての概略は表4の通りである。最年少は46才で比較的高令者であり、男6例、女4例であり一般にスモンは女性が2倍以上の頻度であることと違い他の因子の加わって発症したスモンとして注目される。結核の発症後は何れの症例も数年以上経過しており、1例のみがEthambutol服用中にキノホルムを服用し、他の9例は、INH使用中キノホルムの内服によってスモンが発症している。各薬剤の服用状況の詳細については整理中であるが概ねINHは常用量0.3~0.4gで、毎日療法が多く、Ethambutolはもちろん常用通り1.0g毎日服用例である。キノホルム服用からスモン発症までの日数は最短1週以内から2~3週目のものが多く、明らかに一般のスモンに比して短期間で発症しており、服用量についてもほとんど常用量範囲内であることなどから、やはり一般のいわゆる結核を合併しないスモンに比べればキノホルムに対して抵抗性が弱く、neuropathyの症状が出やすかったのではないかと推定される。病型ならびに重症度については表の通りであるが視力障害を併った例は7例70%と一般スモンの2~3倍と高頻度であり、末梢神経障害型1例のみを含む中等症3例、重症7例であり、スモンとしての軽症例は1例もなく、結局結核合併スモンは一般に重症が多いということになる。重症型の中には運動麻痺のため起立不能の例が多く、また視力障害も極めて強度の例が多い。スモンの主症状である自発性異常覚dysaesthesiaについてはINHとキノホルムによる例では一般のスモンと差をみだしがたいがEthambutolとキノホルムを用いていた例では痛みに近い強烈なしびれ感を訴えている。これらの知覚異常についてはINHもしくはEthambutol単独によるneuropathyとしての症状がある程度反映されているようである。

表4 現在観察中の結核に合併スモン8例

No.	case	年齢・性	肺結核	スモン		抗結核剤・キ剤	予後 (スモン症状)
				type	症度		
1		49 女	重症	M.N.O.	重	INH+キ剤	悪化入院
2		46 男	同上	N	中	同上	同上
3		51 男	同上	M.N.O.	重	EB+キ剤	不変入院
4		62 男	同上	M.N.O.	重	INH+キ剤	同上
5		71 女	軽症	M.N.O.	重	同上	悪化入院
6		68 女	中等症	M.N.	重	同上	不変入院
7		53 男	重症	M.N.O.	重	同上	同上
8		56 男	中等症	M.N.	中	同上	やや軽快退院
9		51 女	中等症	M.N.O.	中	同上	不変入院中 (INHのむと具合悪い)
10		55 男	重症	M.N.O.	重	同上	悪化

#### Ⅳ. スモンの精神症状と性格変化

本症に脳症状、精神症状の出現する例のあることは指摘されており、スモンの診断指針のなかにも参考条項の一つとしてあげられている。一方スモン患者では一般に神経症傾向となり易く、自殺するものも少なくないことは周知の如くであり、たしかに本症では精神・性格異常をきたし易いと考えられている。しかし精神科的面から詳細に検討した報告はみられない。著者はこのことに注目し第12回日本神経学会総会<sup>5)</sup>、その他で一部を報告してきた。東北の患者、東京の患者とスモン全般的症例の累積に従い、個々の患者の病歴より、かつて初発時または再発時の意識障害、もしくは明らかな精神症状の経験を有する症例に遭遇する場合が増加し、事の重大さにあらためて注目せざるを得ない。もちろん現在も診療中の患者で、精神症状を呈する数例がおり苦慮している次第である。ここでは現在検討中であるスモンの主として精神症状について概略を述べ、急性期の意識障害については再燃時にも若干みられるとしても、新発性のみられない現段階故に省略する。スモンの性格テストについては既に最近医学<sup>4)</sup>に報告してあるので省略する。

スモン患者が、発症後にかつて精神科の診察か治療を受けさせられたという症例は相当の頻度で存在することを認めるが、精神科医側からまとまった成績として出されていないのは、おそらく1人の精神科医で多くの症例を経験した医師、研究者が少ないからではないかと考えられ、また問題の精神症状は再発し易いが、比較的一過性であることなどの理由があげられよう。最近の経験でも、受診依頼を受けたある精神科医は1例目では疾患特異的のものとはいわなかったが症例の増加によって必ず重要視すると考えている。その症例とは71才の女で昭和40年に発症し、極めて重症の視力障害型で、運動麻痺が強度のため両膝完全に屈曲拘縮をきたし、床返りも不能である。入院後リハビリテーション、膝牽引、看護計画などで規制されたことなどからfrustrationに堪えられずブザーを鳴らして看護婦を困らせ、夜間わめくようになり、独り言から、ついには体の中になぜか入って来るなどと幻覚、夫についての嫉妬とか、同僚病室に対する被害妄想などを明らかに認めるようになった。精神科医受診時は比較的冷静であったが故に性格の問題と高令によるわがままで抑制のとれた状態と解釈していいだろう、夜の興奮、幻覚の状態はおそらく夜間譫妄とみなすなどといってスモンの本態とは無関係と考えているようであった。しかし著者はスモンのこのような症例を数多く経験し、若年者にもいたし、夜間譫妄に関係なく日中精神症状を呈する例も少なくないことなどからやはり、キノホルムによって障害された大脳の中毒性精神症状として追及する必要があると考えている。現在まで資料の整った5症例を表5 a, bに示したが、男2例、女3例で25才から62才に及んでいる。スモン発症から精神症状発現までの期間は最短4カ月から最長4年であり、一般に比較的重症型にみられるが神経症状の増悪時に発症するようである。精神状態像としては意識の異常としてせん妄などが中核となり、幻覚では被害的幻聴が主で興奮、錯乱状態、独言なども認められた。これら精神症状の経過は半日位いから2週間位いのもので可逆性であるが、重要なことはこういう症状をくり返すことである。

表5のa

## 精神症状発現症例

症例No.	性・年齢	スモン発症	腹部症状	神経症状	精神症状	薬剤
1	男 41才	昭和41年3月	急性腹痛, 下痢	MO	約2年後再燃時に発症	エマホルム1.5 長期使用
2	男 61才	42年11月	慢性腹痛 下痢, 肝炎(胃切除)	M	" "	"
3	女 62才	38年5月	慢性腹痛 下痢, 腸Tbe, (肺切)	MN	約4年後	エマホルム1.0 "
4	女 56才	43年8月	慢性 下痢, 腹痛, 肝障害	MNO	約1年後	"
5	女 26才	45年4月	神経症状より4日遅れて下痢, 腹痛	MO	4カ月後	キノホルムを含む 売薬を服用

表5のb

## 精神症状

症例	精神症状	経過
1	不眠, 神経衰弱状態続いた後に, もうろう状態, 幻覚, 特に幻聴 独り言, こうふん状態	約1週間
2	神経衰弱状態にあった, 多弁, 独り言, せん妄状態, 幻覚, 錯乱 状態, 脳波で $\theta$ 波	著明な症状約10日間 以後肝硬変?で死亡
3	落付がなく, 不安, 躁状態となり思考錯乱, 不随意運動	数日間
4	せん妄状態, 幻覚, 被害妄想, こうふん, 言語障害	1カ月以内で消退
5	せん妄状態, こうふん, 被害妄想, 不随意運動	約6時間

症例: ; )61才男, スモン発症は昭和42年11月であり, 胃切除に続いて肝炎後に慢性の腹痛, 下痢がありエマホルム1.5gを年余に亘り断続的に服用し, スモンとしての神経症状が発症し, dysaesthesiaが強度, 運動障害は中等度で視力障害はなかった。数回再燃があり, 特に44年12月中旬感冒感に続く腹痛後に神経症状, 肝障害ともに増悪したが, 当時もエマホルムは投与されていた。この時に初回の精神症状が出現しているが, 神経衰弱状態から進行し, 多弁, 独り言, せん妄状態, 幻覚特に幻聴, 錯乱状態が約10日間続いた。その後も軽度の精神異常が続いた後にほとんど正常となったが, 45年6月30日肝障害(肝硬変?)で死亡するまで1~2回著明な精神症状を認めており, また死因となった肝硬変もキノホルムによる肝障害と推定されるが, 某市立病院の症例であり剖検が行われていない。

著者は第12回日本神経学会総会<sup>5)</sup>でスモンの精神症状は症状精神病(Symptomatische Geistesstörung)と考えたいと述べたが, 会場で糸井氏<sup>5)</sup>より症状精神病に対する疑義もあったし, また白木教授から動物実験によるラジオオートグラフでマンモン核にキノホルムが留ることの御教示を得たが, やはりキノホルム中毒による器質的障害に起因するものと解釈するべきであろう。今後精神症状を呈したスモンの剖検例があり得ると思うので検討したい。

## V. スモン — キノホルム中毒 — の体内セロトニンとL-5-HTP療法

徳島大生理の松本教授<sup>6)</sup>は実験的に徐波睡眠と逆説睡眠からキノホルムは脳内のセロトニンを減少するとし、同時に脊髄においても同様であり、シナプス伝導の抑制による下肢の運動麻痺、感覚麻痺の発現が推定されると述べている。著者はキノホルム服用確実なスモン3例に抗セロトニン作用を有するペリアクチン(塩酸サイプロヘプタジン)を投与したところ何れも1~2日で症状の悪化傾向を認めた。Ashcroft<sup>7)</sup>らのはうつ病患者の髄液でセロトニンの代謝産物である5-Hydroxy-indoleacetic acidの減じていることを認め、一方Shaw<sup>8)</sup>らは自殺者の脳内セロトニンの減少を認めその報告があり、本邦で46年に至り佐野教授<sup>9)</sup>、藤原氏ら<sup>10)</sup>によってうつ病にセロトニン直前の前駆物質であるL-5-HTP(L-5-Hydroxytryptophan)を投与して著効を認めたとの報告(予報)がなされた。スモン患者には精神・性格異常をきたす例のあることは前節で述べた通りであるが、その中には自殺者も少なくないことはよく知られている。以上の発想に基づきスモンのmyero-neuropathyにも、また精神症状に対する影響を期待してL-5-HTPを18例について使用を試みた。18例中著明にdysaesthesiaの軽快を認めた例は5例27.7%あり、これらは同時に歩行の改善も認めている。有効と判定できるもの6例であり、やや有効3例、無効4例、悪化1例であった。効果は大体1~2日であらわれるが服薬を継続するに従って益々効果が顕著となるといってもなかつた。異常覚の軽減はしめつけがとれたとか、つっぱりがとれた、筋痛様のしびれがとれたなどと表現された。歩行の改善があった場合筋力の増加があったか否かは精査しなかつたが、おそらく異常覚がとれたために歩き易くなったのであらうと考えられる。

症例：( )6才男、罹病期間3年半であり、キノホルム6か月服用後に発症した視力障害型である。ATP：ニコチン酸点滴のほか各種の治療を受けたが、かなりの歩行障害と強烈な異常覚を訴えていた。著者がある目的でペリアクチン1.0g 2日間の投与で神経症状は悪化した。その2週間後にL-5-HTP 1日90mg投与したら第1日目夜から両下肢の異常覚はすうーと消えていくような感じがして足が軽くなったといった。投薬は約1週で中止したがそのままの状態が維持された。患者は従来の如何なる内服薬よりも明らかな効果があったといっている。著者は副作用の経験はないが、下痢を伴うことがあるのでプリンペランを併用するべきともいわれている。本剤がうつ病に実用として用いる段階には未だ問題が残されているようであり、ましてスモンに広く使用することにはなお臨床効果から作用機序に至るまで検討の余地があり、使用量、期間なども目安がついていない。

## IV. スモンの痙性歩行の解析と 筋緊張性振動反射の応用

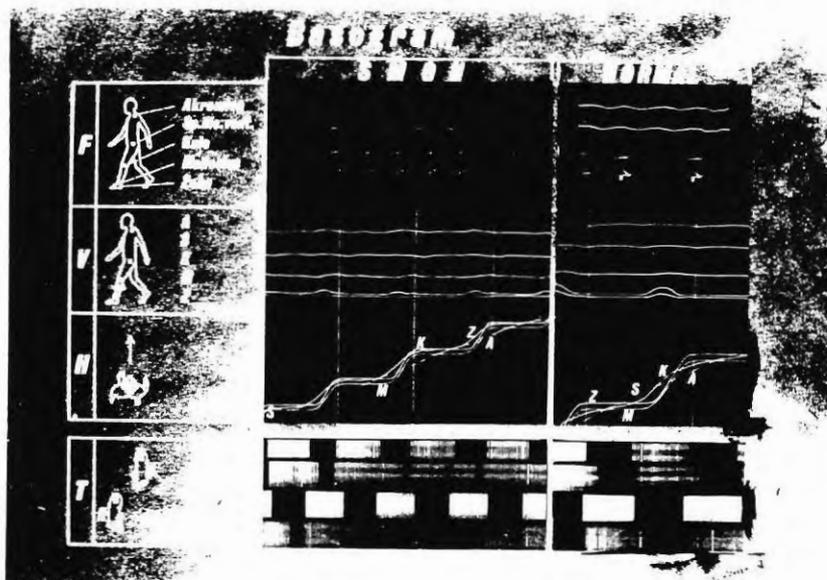
(共同研究者 東北大温研 池田正夫)

スモン後遺症では痙性跛あし歩行を呈してくる例が少ないことは既に報告してあるが、歩行描写装置Basogramを用いて解析を試みたので記述しておく。本症の下肢筋力低下は不全対麻痺の形

をとり、中殿筋とか腓骨筋など外転筋または伸筋群が極度に弱いのに比較して内転筋つまり屈筋優位となるため、缺あし、かつ内反尖足位となり、それに脊髄性、末梢性失調などが加わり凡その他の脊髄・小脳疾患とか、末梢の障害ではみられない複雑な歩容と歩行パターンを呈してくる。Basogramの結果では図1の如く正常歩行描写と違い小さきみな歩調と、体幹の不規則な動揺を示す失調性歩行を主体とし、これに股の痙縮と、アンバランスの筋力低下が加わって特異な歩容を呈するものと解釈される。特に股内転筋の痙縮によって下肢が交叉してもつれがちになったり、大腿四頭筋の痙縮によって膝運動の律動性が障害されて転び易さと、歩行の疲れ易さを一層増加するものと思われる。

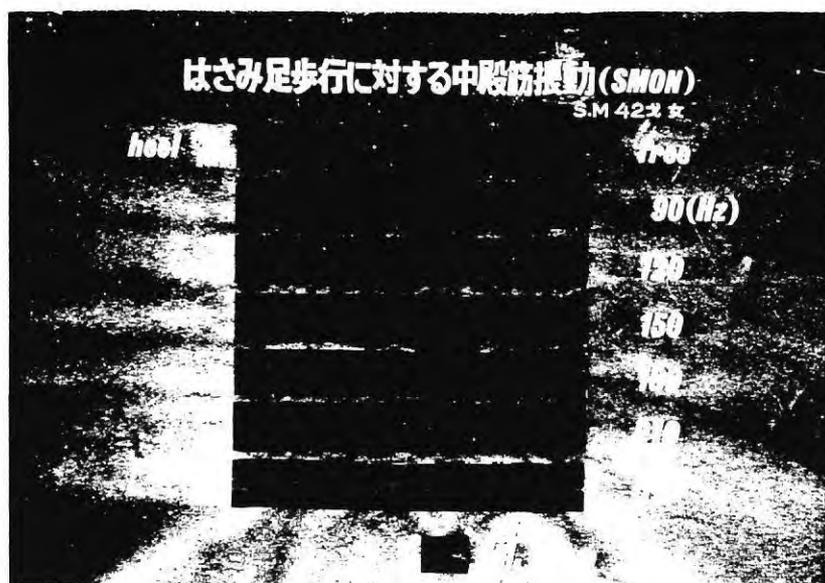
この缺あし、つまり痙性による下肢の交叉現象を、歩行中の動作から実験的に除いてみるために、最近痙性麻痺の神経筋促通法neuromuscular facilitationの一とも考えられている筋緊張性振動反射tonic vibration reflex(TVR)の応用を試みた。図2は缺あし歩行の患者に両側中殿筋、小殿筋に90～210HZの機械的振動刺激を与えることによって、筋活動の増加と拮抗筋である股内転筋の筋緊張の抑制が得られて缺あしが緩解、解離しているところをBasogramにより左右の踵で描写したものである。これによって患者は下肢のもつれる危険感から開放されて歩き易さを得ることができる。今後至適振動条件の決定など、実用的利用への開発、研究が必要である。

なおこのほかスモンのリハビリテーションに関する再検討の報告資料を有するが紙数の関係で次年度に報告する。



- F：正常に比して小刻みな動揺と歩巾の短縮
- V：同じく前振りされるために足部の挙上が少ない。
- H：同じく足部の前後の動揺がみられる。
- T：正常では規則的足底の着床離床をくり返すのに比してスモンでは一歩時間の短縮と踵、足尖の着床離床のリズムの乱れがある。

図 1



振動開始前は左右の踵が極めて接近しているが、90～210H の振動中は解離して歩行していることがわかる。振動を止めてもある時間前にもどっていない。

図 2

#### 文献

- 1) 花籠良一, ほか1名: 臨床神経 7, 332, 1967。
- 2) 花籠良一, ほか1名: 最新医学, 24, 2431, 1967。
- 3) 花籠良一, ほか1名: スモン調査研究協議会研究報告書, No.2臨床班研究報告, 121, 1971。
- 4) 杉山尚, 花籠良一: 最新医学, 24, 2510, 1969。
- 5) 花籠良一, ほか1名: 臨床神経, 11, 707, 1971。
- 6) 松本淳治, ほか2名: スモン調査研究協議会, キノホルム部会第1回研究プログラム, P3, 1971。
- 7) Schaw, D. M. et al. : Brit. J. Psychiat., 113, 1407, 1967,
- 8) Ashcroft, G. W. et al: Lancet ii, 1049, 1966,
- 9) 佐野勇: 総合臨床, 21, 194, 1972。
- 10) 藤原二郎, 大月三郎: 医学のあゆみ, 79, 377, 1971。

#### 2 原著, 総説, 其他の記録

- 1) スモンに対するATP. ニコチン酸の大量点滴法集計成績, 治療, 53:1223~1228, 1971, 花籠良一, 杉山尚, 矢野博明, 渡辺浩崇,
- 2) スモンの臨床 — その治療とリハビリテーション —, 学術映画, (16ミリ, カラー, トーカー), 東北映画社, 1971。花籠良一, 杉山尚。
- 3) スモン医学の現況, スモンの広場, No.3:30~37, 1972, 花籠良一。  
(ほか投稿中のもの3部)

### 3 学会報告

- 1) スモンの臨床の現況, 米沢市医師会, 昭和46年1月3日, 花籠良一。
- 2) 上記映画 スモンの臨床, 第8回日本リハビリテーション医学会, 昭和46年5月25日  
(リハビリ医学8, P289) 花籠良一, 杉山尚, 池田正夫。
- 3) 同上映画と解説, 第9回日本神経学会東北地方会, 昭和46年6月13日, 花籠良一, 杉山尚,  
池田正夫。
- 4) スモンの治療を中心として, 第1回栃木スモンの会総会, 昭和46年10月14日, 花籠良一。
- 5) スモンの治療とリハビリテーション, 第1回千葉スモンの会総会, 昭和46年11月18日,  
花籠良一。
- 6) 前記映画2)と解説, 第1回府中病院医師会, 昭和46年12月14日, 花籠良一
- 7) キノホルムと抗結核剤の相乗作用, 第8回脳のシンポジウムで追加報告, 昭和47年3月12  
日, 花籠良一。

### 4 部会研究会

- 1) 潜在スモン患者等に関する諸問題, 第2回治療予後部会, 研究会, 昭和46年12月14日,  
花籠良一, 川村佐和子。
- 2) スモン後遺症治療に関する再検討 — リハビリテーションと薬物療法 — , 第2回治療予後部  
会, 研究会, 昭和46年12月14日, 花籠良一, 望月岩雄, 塚野信, 中田光, 五味重春。