

部 会 員 早 瀬 正 二
 (岐阜大学医学部第2内科)
 共同研究員 山本哲男 岩砂和雄
 安江隆夫 棚橋芳彦
 名和 誠 日江井恵次
 (岐阜大学医学部第2内科)

1. 研究概要

スモン患者の現況

我々は当内科、関連病院に於いて追跡し得たスモン患者15人(女性9人、男性6人)について現在の状況を調査した。調査結果は表の如くである。

昭和46年10月現在のスモン患者社会復帰状況を見てみると、何らかの職業に就いていた人がスモン発症後、現在無職又は入院中であるのは15人中7人と約半数に達している。

知覚障害レベルより無職者、入院者数を見ると、知覚障害最高が最高時胸部では1人中1人、膈では9人中3人、ソ径部では2人中1人、大腿部以下では3人中2人とそれほど差はみとめられない。

運動障害程度より見ると、極期に歩行不能であった8人中3人、歩行可能であった7人中4人が無職又は入院中であり、これも特に差を認めない。

罹病期間より見ると、5年以上3人中3人、3年以上は5人中2人、3年以内は7人中2人となり罹病期間の長い患者程、無職又は入院が多い結果となったが、これは重症患者程病院通院期間が長くなり、調査対象が片寄ったことによるものであろう。

年齢制で見ると、20才代1人中0、30才代4人中0、40才代2人中0、50才代3人中3人、60才代3人中3人、70才代2人中1人となり、20、30、40才代ではスモン発症前より無職であった2人を除いて全て(5人)が社会復帰をしていた。これは患者がその家族の責任ある地位に居るため働かざるを得ないことによるものであろうか。

性別より見ると、女性9人中5人、男性は6人中2人が無職となるか入院中となり、女性は55.5%と多く、男性は33.3%と少い、これも上記と同様の事情によるものであろうか。

スモン発症後経済的収入が減少又は無しとなった患者は15人中9人と60%に達している。

2. 原著その他

スモン患者における知覚障害レベルと筋電図所見との対比、臨床脳波、13、617、1971、早瀬正二、岩砂和雄、山本哲男、棚橋芳彦、名和誠。

3. 学会報告

キノホルム投与家兎の筋電図と病理所見との対比、第24回日本筋電図学会総会、昭和46年12月11日(臨床脳波 14巻、1972) 早瀬正二、山本哲男、岩砂和雄、安江隆夫、棚橋芳彦

4. 部会研究報告

- 1) キノホルム投与家兎の筋電図と病理所見との対比, 昭和46年3月1日, 早瀬正二, 山本哲男, 岩砂和雄, 安江隆夫, 棚橋芳彦, 名和誠
- 2) スモン患者の現況 昭和46年12月13日, 早瀬正二, 山本哲男, 岩砂和雄, 日江井恵次。

年齢	性別	罹病期間	極期の		現在(S46.10)の		社会復帰		
			知覚障害 レベル	運動障害 程度	知覚障害 レベル	運動障害 程度	職業		経済収入
							前	現在	
65	♀	5年3月	胸部	起立不能	臍	起立不能 (車椅子)	教師	入院中	減・要援助
55	♀	7年1月	臍	歩行不能	ソ径部	杖歩行 (車椅子)	主婦	入院中	変らず
71	♀	4年6月	臍	起立不能	ソ径部	かろうじて 歩行可	無職	無職	変らず
32	♂	4年2月	臍	起立不能	ソ径部	かろうじて 歩行可	設計	設計	減・要援助
55	♀	3年3月	臍	歩行不能	臍	杖歩行 (車椅子)	事務	入院中	無
40	♀	3年3月	臍	歩行可	膝	歩行可	無職	無職	変らず
70	♂	2年8月	臍	歩行可	臍	杖歩行	商業	無職	減・要援助
44	♂	2年4月	臍	起立不能	臍	かろうじて 歩行可	事務	事務	減・要援助
22	♀	1年8月	臍	歩行不能	ソ径部	歩行可	無職	無職	減・要援助
39	♀	1年5月	臍	歩行不能	膝	歩行可	事務	事務	変らず
62	♀	1年10月	ソ径部	歩行可 かろうじて	臍	歩行可	主婦	入院中	無
39	♂	10日間	ソ径部	歩行可	完治	完治	商業	商業	変らず
38	♂	2年	大腿	歩行可	大腿部	歩行可	事務	事務	変らず
56	♂	7年4月	膝	歩行可	膝	歩行可	事務	無職	減・要援助
65	♀	3年3月	膝	歩行可 かろうじて	足関節	歩行可	商業	入院中	減・要援助

1. 研究概要

スモンの誘発筋電図所見

— キノホルム投与との関係について —

Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (以下スモンと略す) は昭和30年頃より全国各地に発生して、大きな社会不安を惹起するまでに至ったが、本年3月13日スモン調査研究協議会は「スモンと診断されている患者の大多数はキノホルムの服用によって神経障害を起こしたものと判断される」との最終結論を出した。その根拠は①疫学調査により患者の大多数(85.4%)がキノホルムを服用していること、②動物実験でヒトと略々同じ神経病理学的所見が見られたこと、③昭和45年9月¹⁾椿らの報告によりキノホルムが中止されて以来スモンの発生が急減していることなどに基づいている。しかし全国的に発生したスモン患者は既に本年2月末現在同協議会に報告されているものだけでも9,131人に達するといわれる。これら患者に対する今後の治療と予後に対する検索は当面する大きな課題といえよう。

われわれは昭和43年以来スモンの脛骨神経について誘発筋電図検査を行い、又下肢趾尖脈波により末梢循環との関係について検索を加えて来たが、²⁾³⁾⁴⁾スモンの原因としてのキノホルムの役割について結論が出た現在、retrospective にキノホルム投与と臨床症状並びに誘発筋電図所見との関係を再検討し、又キノホルム中止後の経過観察所見から、臨床的にもキノホルムが神経障害に関係があったことを推測し、又予後の判定についても若干の知見を得たので報告する。

対象並びに報告

対象は岡山日赤内科を受診した患者で、患者本人並びに前医或いは前々医に対するアンケート調査でスモン発症前のキノホルム投与量、及び体重1Kg当りのキノホルム投与量が判明している31名(表1)とした。年齢は22才男子より72才女性迄平均50.9才であり、体重は36Kgより59Kg迄平均45.9Kg、神経症状発現前の(体重1Kg当り)キノホルム量は15.4mg/Kgより50.0mg/Kg迄、平均23.5mg/Kgであった。又発病迄のキノホルム投与日数は7日目に発病したのものから2か月以上投与後発病したものまであり、更にキノホルム投与総量は11.6gから1.124g+dに及んでいる。投与されたキノホルム剤はエマホルム、エンテロビオホルム及び強力カメキサホルムの3種類であった。症例30と31は発症前の投与量が時期を異にして2通りあり、両者共に発症に関係したと考えられるためこのように記載した。症例17と25は発症直前の投与量は判明しているが、それ以前にもキノホルム服用の可能性があったものであり、22例は照会医からの返事が或る期間の内何日間、1日何g、

症例番号	年齢	性	体重(Kg)	体重1Kg当りのキノホルム投与量 (mg/Kg)	発病迄の投与日数	発病迄の投与量 (g)	投与総量(g)	投与方法
1	60	♀	52.0	15.4	20	16.0	32.0	連続的
2	61	♀	57.5	16.3	20	18.7	83.4	//
3	55	♀	48.0	16.7	17	13.6	85.6	//
4	43	♀	45.0	17.8	33	26.4	71.2	//
5	42	♀	50.5	17.8	15	13.5	31.1	//
6	54	♀	49.5	18.1	27	24.2	334.6	//
7	63	♀	42.5	18.8	69	55.1	323.0	//
8	39	♀	45.5	19.0	18	16.7	186.9	間歇的
9	60	♀	42.0	19.0	30	24.0	48.0	連続的
10	59	♀	41.0	19.5	15	9.2	11.6	間歇的
11	59	♀	59.0	20.0	29	23.2	31.2	//
12	57	♀	42.0	21.4	18	16.2	18.0	連続的
13	51	♀	37.0	21.6	55	44.0	52.8	//
14	24	♀	40.5	22.2	20	18.0	109.4	//
15	68	♀	40.0	22.4	10	9.0	210.4	//
16	22	♂	53.5	22.4	20	19.8	39.0	間歇的
17	60	♀	41.0	22.9	不詳	不詳	67.3+α	//
18	56	♀	52.0	23.1	30	29.2	47.9	//
19	54	♂	57.0	23.7	32	43.2	75.1	連続的
20	55	♀	52.5	23.8	48	78.1	246.2	間歇的
21	26	♂	45.0	24.0	37	40.0	589.0	連続的
22	43	♀	37.0	24.4	95以下	85.5以上	173.4	間歇的
23	56	♀	36.0	26.0	24	22.5	149.5	連続的
24	50	♀	44.0	27.3	15	18.0	36.4	//
25	72	♀	48.0	28.1	不詳	不詳	1,124.0+α	間歇的
26	38	♀	44.0	30.6	9以上	26.9	58.0	//
27	58	♀	45.0	31.1	28	39.1	116.0	連続的
28	43	♀	48.0	39.2	7	13.1	144.6	間歇的
29	58	♀	36.0	50.0	36	64.8	134.9	連続的
30	43	♀	51.5	15.5~31.0	25	19.2	24.8	間歇的
31	48	♀	41.0	19.5~42.3	18	33.1	35.5	//

表1 S MON 発症とキノホルム投与量との関係

総計何名投与したというふうに報告されたためである。又対照として当院人間ドックを受診して、他に異常所見を認めなかった健康人 103 名、205 肢とした。31 名のスモンの症状は比較的軽症者が多く、重症例は失明、起立不能 1 名、歩行不能 1 名のみで、他は現在知覚異常が主たる訴えで、歩行は可能である。

検査は 26~27℃に温度調節された部屋で行ない、左右両脛骨神経の最大伝導速度と、右膝部で

脛骨神経を刺激し、腓腹筋より導出したM波並びにH波の潜時を測定した。

結果並びに考案

図1は神経症状発見後8年を経過したスモン患者(表1, 症例2)で、昭和38年10月30日より下痢のためエンテロビオホルム1日1.5gづつ89日間連続投与を受けており、当時体重57.5Kgであったため体重1Kg当り16.3mg/Kgのキノホルム投与を受けたが、20日目の11月18日に両下肢の知覚異常を訴え、更に12月23日にはNeuritis retrobulbarisを指摘されている。

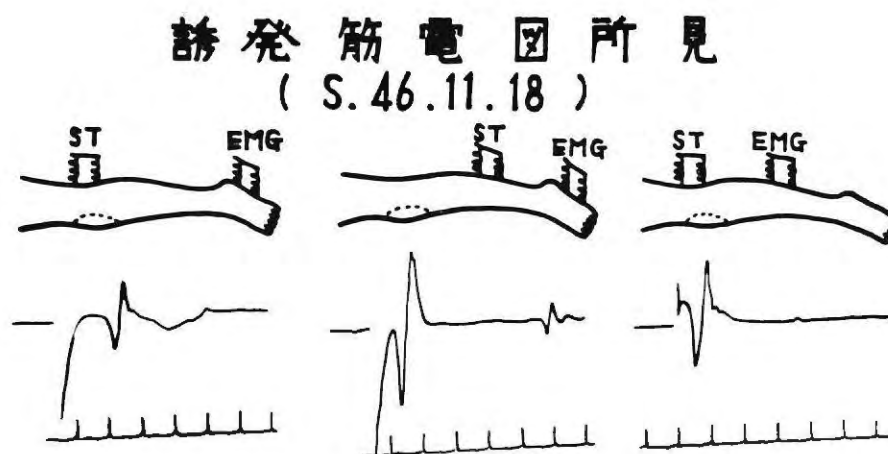


図 1 スモン症例の誘発筋電図

しかし昭和39年以降は下肢のしびれ感はあったが、下痢も止ったため放置し、家事に従事していた。昭和46年10月気管支炎のため当科を受診し、その際既往歴よりスモンに罹患していたことが偶然に判明した症例で、現在両足関節部以下の知覚異常と膝蓋腱反射亢進を認める他、眼底所見でも両側乳頭が僅かに萎縮している程度で視野狭窄はなく、特に異常は認められない。誘発筋電図所見では運動神経のM波は2相性で明瞭に認められるが、mono-synaptic reflexに由来するH波は不明瞭であり、脛骨神経最大伝導速度(以下MCVと略す)は右側40m/sec、左側45.7m/secと同年代の健康人に比較して遅延していた。

神経症状出現後の経過とMCVとの関係は図2に示す如くで、神経症状出現後1~3か月目に一過性にMCVの著しく速くなる時期があり、次いで次第に遅延する傾向が認められた。

神経の伝導速度は神経線維の太さに比例するが、スモンの病理組織所見で神経軸索が腫脹し太くなる時期のあることが認められており、⁵⁾軸索腫脹時の伝導速度促進が推定されるが、一元的に考えてよいかどうかは問題である。⁷⁾

健康人対照のMCVの $\bar{x} \pm 2\sigma$ は 53.90 ± 14.64 m/secであった。

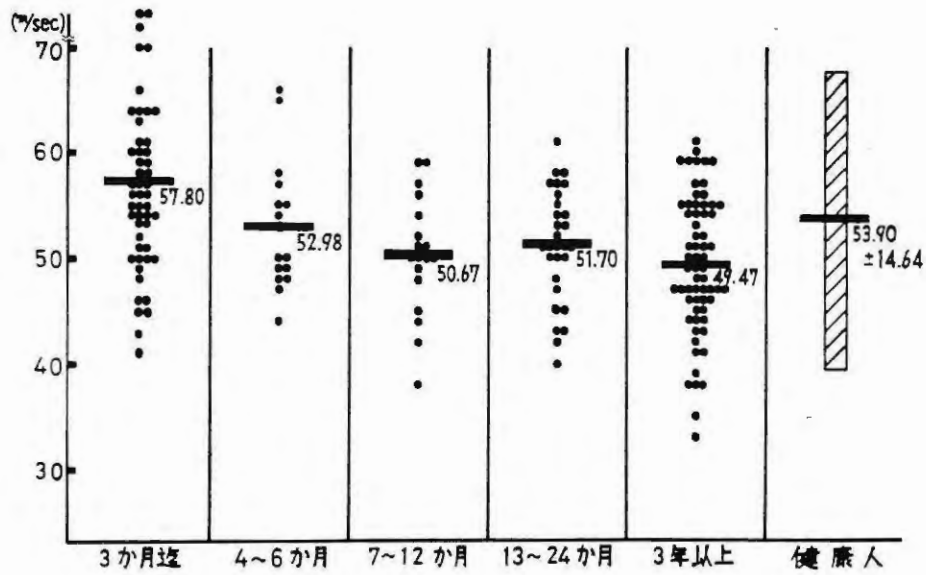


図 2 スモン発症後の経過と MCV

キノホルムの投与量と MCV の関係は図 3 に示す如く、可成りのばらつきがあり一見、一定の傾向がないように思われる。しかし M 波が出現せず MCV の測定不能例は 100~200g では 10%、200g 以上では 30% 以上となり、又 150g 以上の投与群では症例が少ないが、各々の MCV は 48.4m/sec, 49.6m/sec, 43.2m/sec と遅延傾向が認められた。

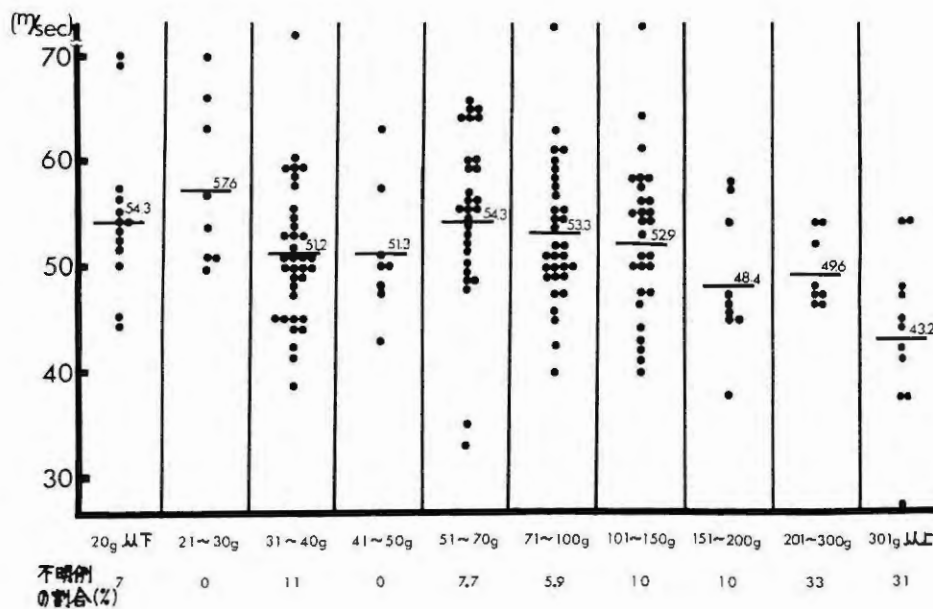


図 3 キノホルム投与量と MCV

スモンの神経症状出現後のMCVの変化とキノホルム投与との関係を各症例毎に経過を追ってplotしてみると図4にみる如く、キノホルム使用中の点線部分の大多数は下降線を呈し、MCVの遅延傾向が認められ、実線のキノホルム中止された期間は上昇傾向が認められ、MCVの回復してゆく有様がよく解る。

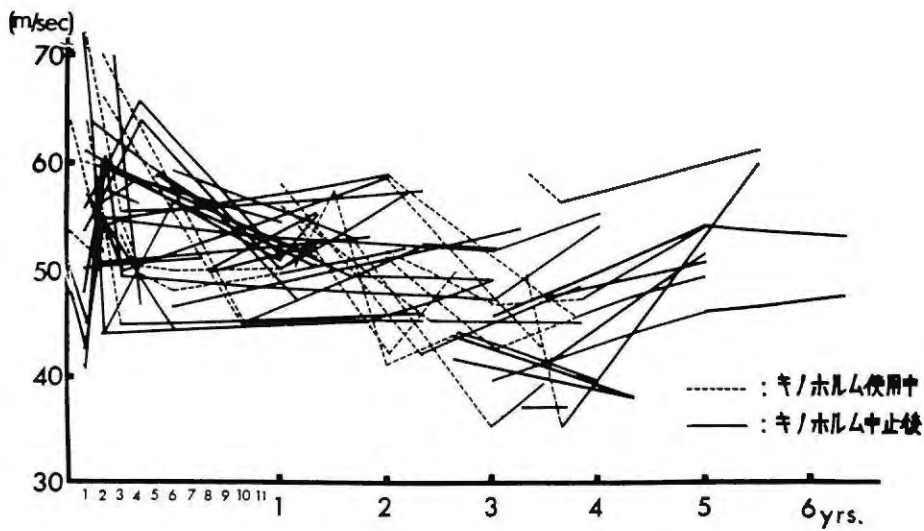


図 4 神経症状出現後の経過年数とMCV

キノホルム投与中止後のMCVの変化をキノホルム100g以下群と100g以上群とに分けて経過を追って調べると図5にみる如く、100g以下群ではキノホルム中止後1～3か月で53.0 m/sec、に

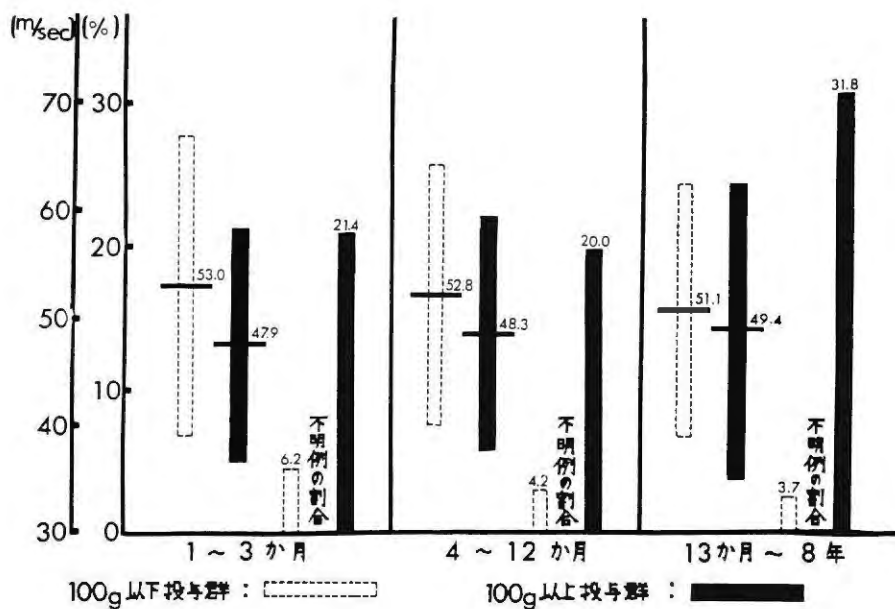


図 5 キノホルム中止後のMCVの変化

4～12 か月では52.8m/sec, 13 か月以上で51.1m/secであるが, 100 μ 以上投与群では投与中止後1～3 か月で47.9m/secと著明にMCVは遅延しており, 4～12 か月48.3m/sec, 13 か月以上で49.4m/secとなり, 特にキノホルム中止後1年未満では100 μ 以下群と100 μ 以上群との間には推計学上有意の差が認められた。またMCV測定不能例の割合は100 μ 以下群では6.2%以下であるのに反して, 100 μ 以上投与群では20%以上の不能例が認められている。

M波並びにH波潜時の変化を神経症状出現後3か月未満, キノホルム投与中, 投与中止後に分けてみると(図6), M波では発病3か月未満5.85msec, 投与中5.41msec, キノホルム投与中止後1～3か月5.09msec, 4～12か月4.71msec, 13か月以上4.68msecと次第に回復して来ているが, 健康人100名のM波潜時の $\bar{x} \pm \alpha$, 4.44 \pm 0.97msecと比較すると, なお遅延傾向が認められた。又H波の健康人潜時の $\bar{x} \pm \alpha$ は27.06 \pm 1.74msecで, スモン発症後1～3か月では27.65msecであるが, キノホルム投与中28.97msec, キノホルム中止後1～3か月28.88msecと著しく遅延している。しかし4～12か月では28.13msec, 13か月以上28.11msecと少し速くなる傾向が認められた。

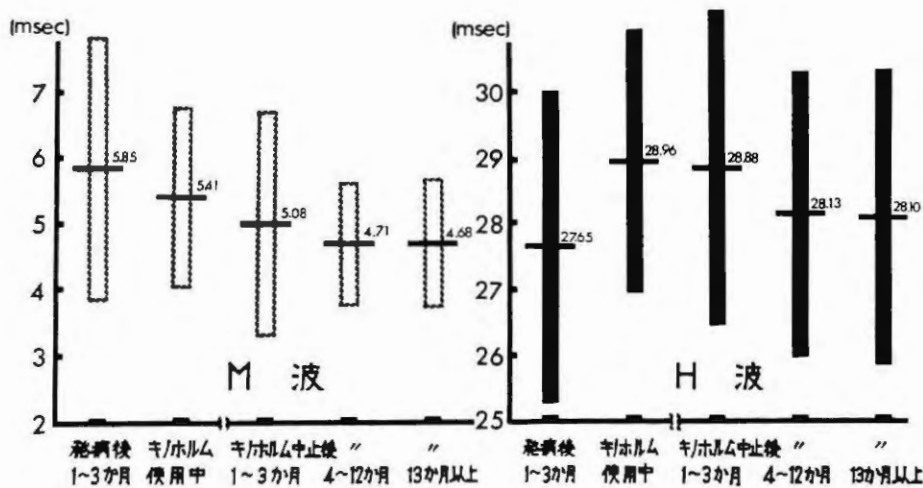


図 6 M波及びH波潜時の変化

スモンにおける末梢神経障害の病理組織学的特徴は著明な軸索と髄鞘の変化であり, 軸索の腫脹, 断裂, 細小化, 著明な数珠化と髄鞘の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指摘されている。⁵⁾

末梢神経における刺激の伝導速度は軸索直径と直線的比例関係を有し, 刺激閾値と直径とは逆比例関係にあることが認められており, 太い神経線維ほど低い刺激で興奮し, 伝導速度も速くなることが知られている。又有髄線維における興奮の伝導は Ranvier の絞輪から絞輪へ, とびとびに進む

わゆる跳躍伝導により興奮が進み、無髄線維では局所電流によって興奮が漸進的に進むものとみなされている。

スモン患者の神経伝導速度の遅延は、スモンの神経病理組織学的変化よりすれば、容易に説明可能である。しかし一度障害を受け、遅延した神経の伝導速度がキノホルム中止後4カ月目頃より次第に回復する傾向を示しており、これに対する説明が必要である。塚越らはスモンの腓腹神経生検像から、神経線維の変化に続く再生過程を確認しており、スモンの末梢神経障害は必ずしも不治でなく、軽快することもありうると述べ⁵⁾、更にキノホルム中止後1カ月以内の生検例では、軸索断裂を認めたが、中止後3カ月以上経過した例では、軸索断裂を認めなかったと報告している⁶⁾。この所見はMCV並びに潜時の回復傾向とは時期的にも略々一致しており、病理組織学的所見が誘発筋電図上でも、裏付けられることになり、興味あることと考える。

スモンの誘発筋電図所見例示

図7、1の 例(表1、症例18)は下肢の知覚異常出現後3年10か月を経過したもので、足関節部以下にしびれ感があり、H波とすべきか、F波とすべきか不明であるが、多相性低振幅の反射波が認められる。2の 例(表1、症例24)は5年を経過し、膝関節部以下にしびれ感を訴え、

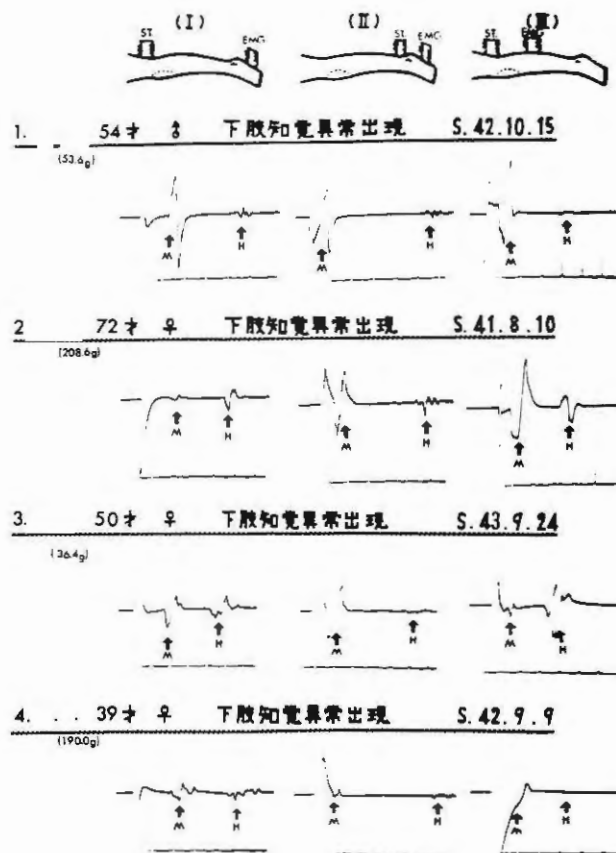


図 7 比較的軽症のスモン患者の誘発筋電図所見

軽度の運動障害があるが、H波の多相性が distal の刺激で認められる。3の 例（表1，症例23）は足関節部以下にしびれ感があり、やはりH波の多相性が認められる。4の 例（表1，症例7）は再燃を繰返し、股関節部以下の知覚障害と軽度の歩行障害があり、H波のみならずM波にも多相性が認められ、supra-maximum の刺激でも波高は低く、可成りの神経障害が推測される。

図8は重症例で、（表1，症例20）は神経症状出現後8か月目の入院時誘発筋電図所見で、M波に著変を認めないが、その後再燃を来して再入院し、最近何とか自力で歩行可能となった症例で、M波は著明な多相性を示し、distal の刺激では、M波、H波共に認められなかった。 例（表1，症例5）も神経症状出現後1か月目の誘発筋電図では、特に異常を認めなかったが、その後再燃を来し、失明歩行不能の状態まで再入院した例で、M波様の波形が近位刺激で認められるが、遠位刺激では、M波もH波も出現していない。

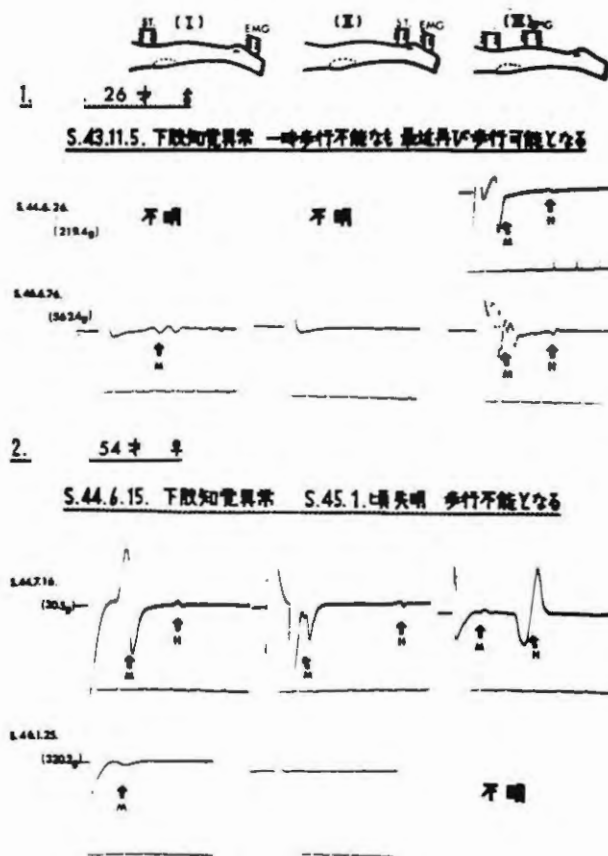


図 8 重症スモン患者の誘発筋電図所見

結 論

キノホルム投与量の判明している31名のスモン患者を対象に脛骨神経最大伝導速度並びにM波、H波の潜時を測定し、次の結果を得た。

- ① スモン発症と体重1Kg当りキノホルム投与量及び投与日数との間に明瞭な相関は認められな

った。

- ② キノホルム投与総量とM C Vとの間にも明瞭な相関はなかったが、経過を追って観察した例ではキノホルム投与中はM C Vの遅延傾向が認められ、中止により回復に向う傾向があった。この傾向はM波、H波の潜時についても認められた。
- ③ スモンの軽症例ではキノホルム投与量は少なく、M波、H波の波形変化も少ない。重症例ではキノホルム投与量も多く、波形の変化も強い。
- ④ M C Vの変化は病初期に著しく、発病後6か月で略々安定する。又キノホルム中止後4か月頃から、キノホルム投与の影響がうすれ、1年以上になると投与量による差が不明確となるものが多い。
- ⑤ 長期観察例でキノホルム中止後少しずつではあるが、回復傾向の認められる例が多い。

文 献

- 1) 椿忠雄他2名：SMONの原因——キノホルムとの関連について——臨床神経 11:126, 1971
- 2) 姫井孟, 平木潔, 三好勇夫：SMONの誘発筋電図所見——キノホルム量とM C V並びに鑑別診断への応用について——スモン研究協議会中四ブロック会議(岡山市 昭和46年3月19日)
- 3) 姫井孟, 平木潔他8名 スモンの誘発筋電図所見——スモン鑑別と予後判定に対する誘発筋電図の応用——中四医学会総会 内科学会地方会(岡山市 昭和46年9月18日)
- 4) 姫井孟, 三好勇夫, 平木潔：スモンの誘発筋電図所見——キノホルム投与との関係について——昭和46年度スモン調査研究協議会第2回治療予後部会(東京都 昭和46年12月14日)
- 5) 塚越広他2名：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 11:392, 1971
- 6) 塚越広他2名：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 11:400, 1971
- 7) Baginsky, G: Correlation of motor nerve conduction velocity and conditioned H-reflex response in hemiplegic patients. Abstracts of Communications and Invited Reports, p.4 Fourth Intern. Congress of EMG (Brussel 1971).

2. 原 著

- 1) SMON患者末梢白血球の長期培養と染色体分析 医学のあゆみ 78:189-199, 1971
三好勇夫, 増地広, 坪田輝彦, 長谷川晴己, 平木潔
- 2) SMON患者における脳波学的研究 臨床脳波 13:849-853, 1971 藤井晴久, 篠井格, 西下明, 三好勇夫, 木畑正義, 難波昌弘, 平木潔

3. 学 会 報 告

- 1) スモンの誘発筋電図所見——スモン鑑別と予後判定に対する誘発筋電図の応用——第26回日本内科学会中国・四国地方会, 昭和46年9月 姫井孟, 斎藤公男, 尾崎公成, 巻幡博之, 丹治

康治, 淵本武文, 高知波津子, 上原偉男 (岡山日赤), 三好勇夫, 平木潔 (岡大2内)

4. 部会研究会報告

- 1) スモンの誘発筋電図所見——キノホルム投与との関係について——昭和46年12月14日
姫井孟 (岡山日赤), 平木潔, 三好勇夫 (岡大2内)

部 会 員 藤 原 哲 司
 (京都大学医学部第3内科)
 共同研究員 高安正夫 岩井信之
 山田伸彦 齋田恭子
 山田良久 船坂修
 (京都大学医学部第3内科)

1 研究概要

スモンの臨床および神経生理学的研究

内容目次

I. スモンの誘発筋電図

主として病型, 病期, 普通筋電図との関係について

1. 対象の病型と病期
2. 検査項目と検査部位
3. 成績

A. 下肢における筋電図

- a. 普通筋電図
- b. 誘発筋電図

1.MCV, 2.M波振幅, 3.MCV・M波振幅・普通筋電図と病型, 4.Terminal
 Conduction Time, 5.H波の潜時比, 6.M波・H波の振幅比

B. 上肢の筋電図

- a. 普通筋電図
- b. 誘発筋電図

1.MCV, 2.M波振幅, 3.MCV・M波振幅・普通筋電図と病型, 4.SCV, 5.知覚神経活
 動電位

4. 小 括

II. スモンの神経発症, 再燃および視神経炎とキノホルムとの関係

1. 神経症状発症とキノホルム

- a. dose-response relationship について
- b. 最小発症量と合併症の問題

2. 再燃および視神経炎合併とキノホルム

- a. 再燃とキノホルム
- b. 視神経炎とキノホルム

3. 小 括

1. スモンの誘発筋電図

主として病型，病期，普通筋電図との関係について

針電極による普通筋電図検査に於て，スモンの中等症ないし重症例では安静時自发放電，NMUの異常，干渉波の減少などの異常所見を容易に把握することができる。しかし軽症例では強い自覚症状の存在にもかかわらず，これら異常所見をまったく見出しえないか，ごく軽微であるため，更に詳細な分析を必要とすることが少ない。

このような目的で，普通筋電図を行ったスモン患者100例の中から，誘発筋電図を併せ行った52例について，誘発筋電図の各検査項目別に臨床病型，神経症状発症から検査に至るまでの時間的経過，および普通筋電図所見などを対比させいくつかの検討を行った。

1. 対象の病型と病期

検索対象は下肢52例（延70回），上肢47例（延56回）につき検査し，病期は神経症状発症後15日から8年に至る。臨床病型は便宜上，N型，MN-1型，MN-2型の3型に分けた。N型とは多発性神経炎ないし末梢神経炎型で，脊髓障害を示唆する臨床所見を欠き，多くは軽症で，また知覚障害を主徴とするものも含まれる。MN型は脊髓障害の症状が明瞭で，腱反射異常亢進，異常反射出現，直腸膀胱障害などがみられ，運動および知覚障害を必発とし，殆どが末梢神経障害を合併している。そのうちMN-1型は比較的軽症，MN-2型は比較的重症で，とりわけ後者の型は発病当初歩行困難あるいは不能，異常反射出現などの重症例で，おむね著明な筋萎縮がみられる。また神経症状発症から検査までの期間を，3ヶ月未満，6ヶ月未満，1年未満，3年未満，3年以上の5期に分けて図示，検討したが，統計上は1年未満と1年以上の2群に分けて比較した。

2. 検査項目と検査部位

普通筋電図では，大腿四頭筋，腓腹筋，前脛骨筋，母指球筋，小指球筋は全例で検査し，大臀筋，大腿二頭筋，上腕二頭筋，三角筋，顔面筋などは必要に応じて検索した。誘発筋電図では後脛骨神経，正中神経，一部では腓腹神経について検討した。検査項目は運動神経伝導速度（以下MCV），M波振幅，Terminal conduction time，Chronaxie，強さ・時間曲線，H波の潜時比と振幅比（H/M）を，また正中神経および腓腹神経では知覚神経伝導速度，知覚神経活動電位なども検討した。

なお，普通筋電図では当然ながら安静状態，弱収縮時のNMU波形，干渉波出現の程度を常に検討するものであるが，こゝでは特に下位運動ニューロン障害像を示すNMUの異常波形のみをとりあげ，上述の誘発筋電図所見を対比せしめた。

3. 成 績

A. 下肢における筋電図

a. 普通筋電図

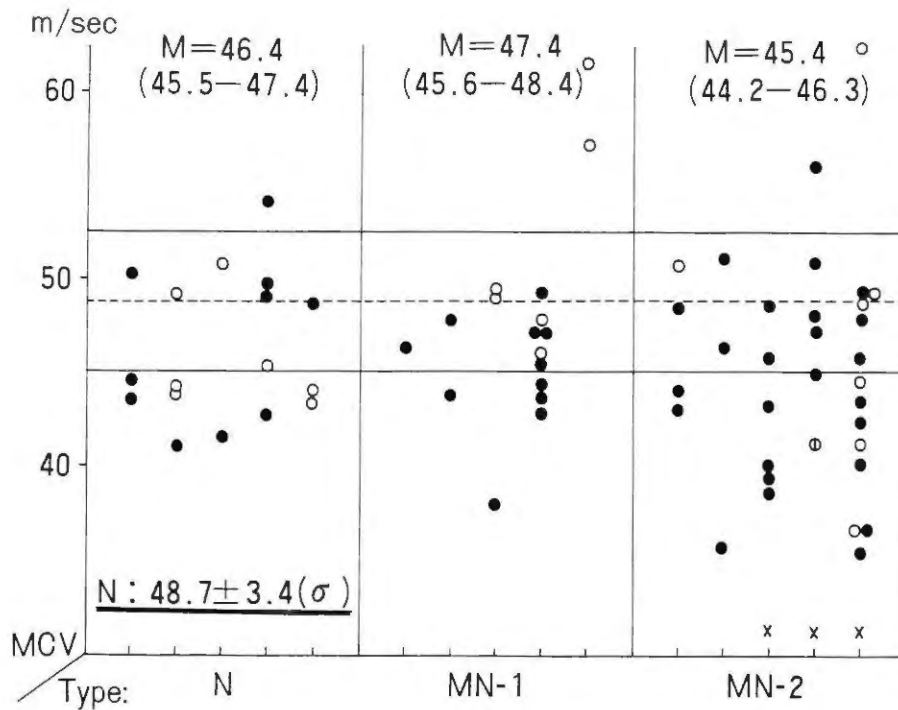
簡単にのべれば、安静時における fibrillation, fasciculation の出現率は全症例中 9 例・17.7% で、MN-2 型がそのうち 8 例をしめる。発病後どの時期にもみられ、3 年以上経過したものでも検出できる。NMU の異常所見としては Complex NMU が殆どで、一部に High Amplitude NMU を伴うものがある。

b. 誘発筋電図

下肢の誘発筋電図を行ったものは、N 型 14 例 (17 回)、MN-1 型 13 例 (17 回)、MN-2 型 25 例 (36 回) の合計 52 例 (延 70 回) である。以下各誘発筋電図の所見別のべる。

1. MCV (Fig. 1)

測定不能の MN-2 型 2 例を除いての各型の平均値はそれぞれ 46.4, 47.4, 45.3 m/sec で各型ほぼ同値を呈するが、これを検査 1 年未満と 1 年以上とに分けて計算すると N 型ではそれぞれ 45.5-47.4 m/sec, MN-1 型では 45.6-48.4 m/sec, MN-2 型では 45.4-



Course

- ① 0-3 months
- ② 4-6 months
- ③ 7-12 months
- ④ 1-3 years
- ⑤ 3 years—

Routine EMG

- normal
- abnormal
- not examined
- x: MCV unmeasurable, Routine EMG abnormal

Fig. 1

N. tibialis posterior MCV

46.3m/secで1年未満より1年以上の方が増加している。また正常値は 47.7 ± 3.4 m/sec (以下正常範囲は平均値 $\pm 2\sigma$ とする)で、正常下限以下の症例はN型では存在せず、MN-1型ではNMU異常を示す1例のみ、MN-2型では6例(そのうち5例はNMU異常)がみられる。またMN-2型の測定不能2例は重症例で、筋萎縮も著明、且つ普通筋電図ではComplex NMUなどの下位運動ニューロン障害像が著明であった。なお重症例では時間の経過によっても所見の改善のあまりみられないものも少なくない。

2. M波振幅 (Fig. 2)

M波振幅は正常値 13.2 ± 4.1 mVに対し、各型それぞれ平均値12.3, 11.3, 9.7mVで重症例ほど低振幅の傾向を認める。また各型とも低振幅を示すものは殆どが普通筋電図で異常がみられる。測定不能はMN-2型にみられ、またgainをあげて辛じて0.05-0.06mVの異常低値が認められるものがあるが、MCV測定は不能であった。

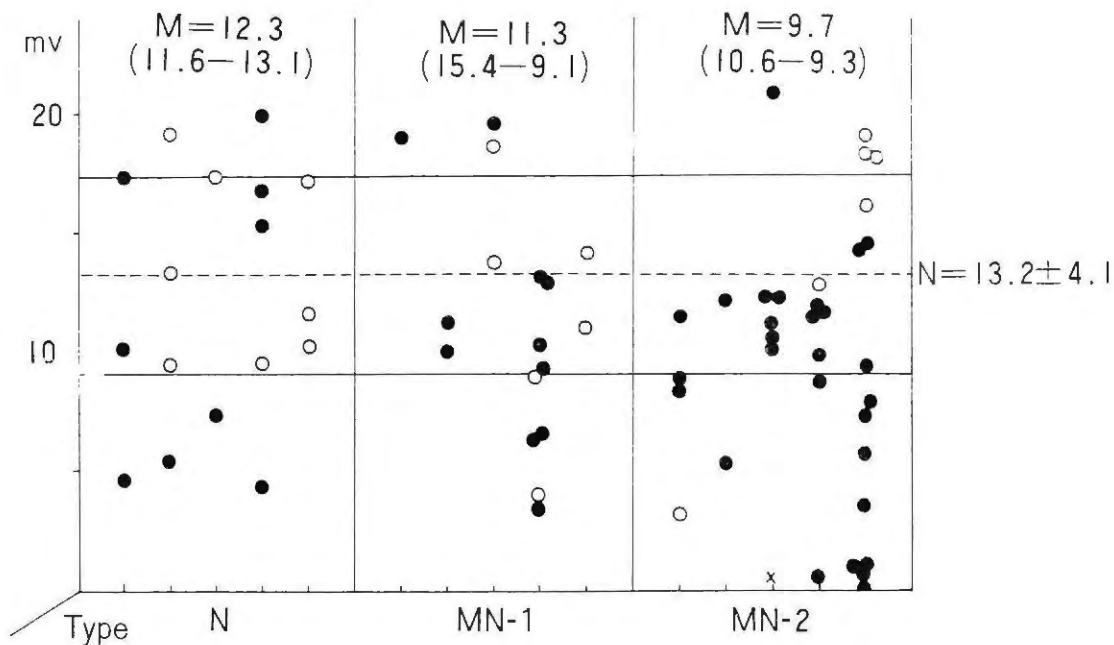


Fig. 2 N. tibialis posterior
Amplitude of M-waves

3. MCV, M波振幅, 普通筋電図と病型 (Fig. 3)

MCVとM波振幅の関係を普通筋電図と病型の面から検討すると、先ずN型ではMCVとM波振幅とも正常のものはこの型の殆ど(14例中12例)を占め、且つ普通筋電図所見の正常者と異常者は6例ずつである。残り2例はMCV正常でM波振幅の低下例で、共に普通筋電図は異常であった。MN-1型では両者とも正常のものは13例中10例(そのうち普通筋電図正常は2例のみで他は異常)で、残り3例はM波振幅のみの低下がみられ、そのう

ち2例には普通筋電図で明瞭な Complex NMU がみられる。次にMN-2型では25例中両者とも正常者は18例(延23回)で、そのうち普通筋電図正常者は僅か3例で、他はすべて明瞭な下位運動=ウロン障害像がみられる。また両者とも低下しているものは3例で、いずれも普通筋電図に異常を認め、臨床的にも極めて重症である。MCV低下、M波振幅正常は4例で、1例を除き普通筋電図は異常、またMCV正常、M波振幅低下は2例で、そのうち1例は普通筋電図正常であった。

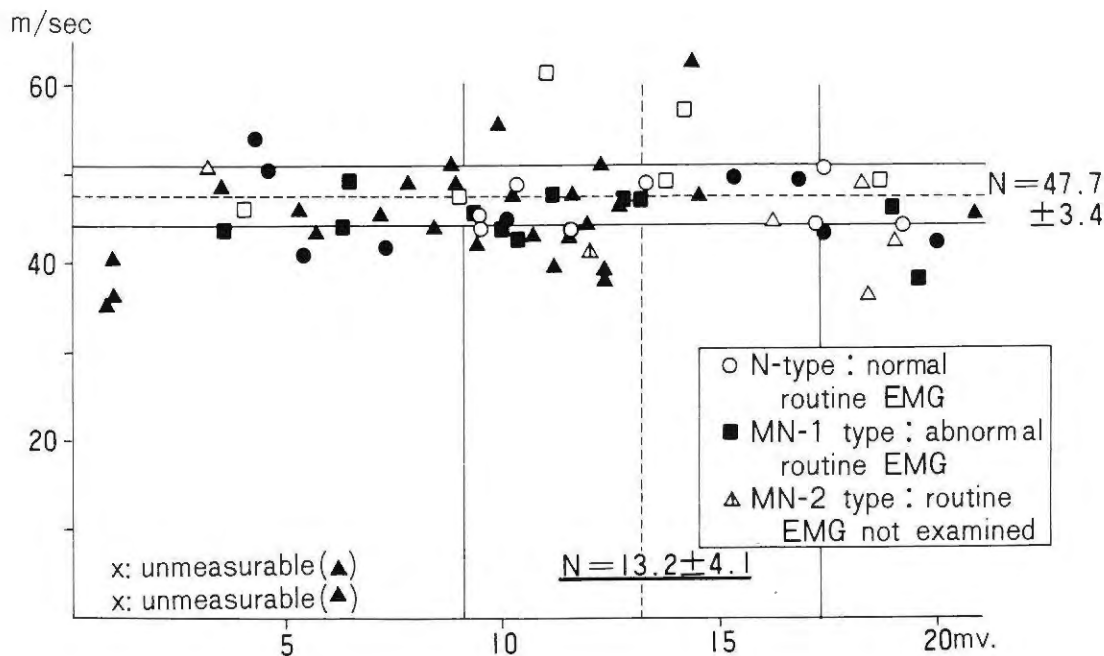


Fig. 3 N. tibialis posterior
MCV, Amplitude of M-Waves, Routine EMG
and Three Types of Clinical Features

4. Terminal Conduction Time

末端部における伝導時間は正常値 $5.36 \pm 0.58\text{ms}$ (上限 6.52ms) を超えるものは、N型7例、MN-1型5例、MN-2型9例(測定不能2例を含む)で、これらのうちの多くのものがMCV正常範囲内にあることより、主に末梢部での伝導時間が延長していることが推察される。

5. H波の潜時比

脊髄機能の一指標とする目的で、膝窩部の刺激により腓腹筋からH波を導出し、脊髄反射弓往復の距離をH波の潜時で除し、m/secで表しH波の潜時比とした。正常平均 $44.1 \pm 1.86\text{m/sec}$ に対し各型の平均はN、MN-1、MN-2型それぞれ 43.4 、 44.9 、 43.1m/sec でほぼ同じであった。H波導出不能例はN型1例、MN-1型1例、MN-2型5

例で、いずれも普通筋電図で著明な変化を認める例である。また正常下限(40.4m/sec)を下廻るものは合計6例あり、特にMN-2型が4例を占め、これらは殆どが普通筋電図に異常を示す。次に潜時比が正常上限(47.8m/sec)を超えるものは各型合計7例あり、これらは普通筋電図で正常群の占める割合が大きい。

6. M波, H波の振幅比 (Fig. 4)

腓腹筋の同一誘導部位よりえられるM波とH波の最大振幅をそれぞれの波形の最大刺激により求めH/Mを算出した。前項と同様の目的で求めたものであるが、これには脊髄機能の他に当然末梢神経因子が関与してくる。正常者の平均値 0.24 ± 0.095 に対し、N型0.087, MN-1型0.15, MN-2型0.34でN型に比し脊髄障害例では高値を呈している。誘発不能例はN型2, MN-1型2, MN-2型5例で、全例著明な筋萎縮, Complex NMUなど下位運動のニウロン障害像がみられた。

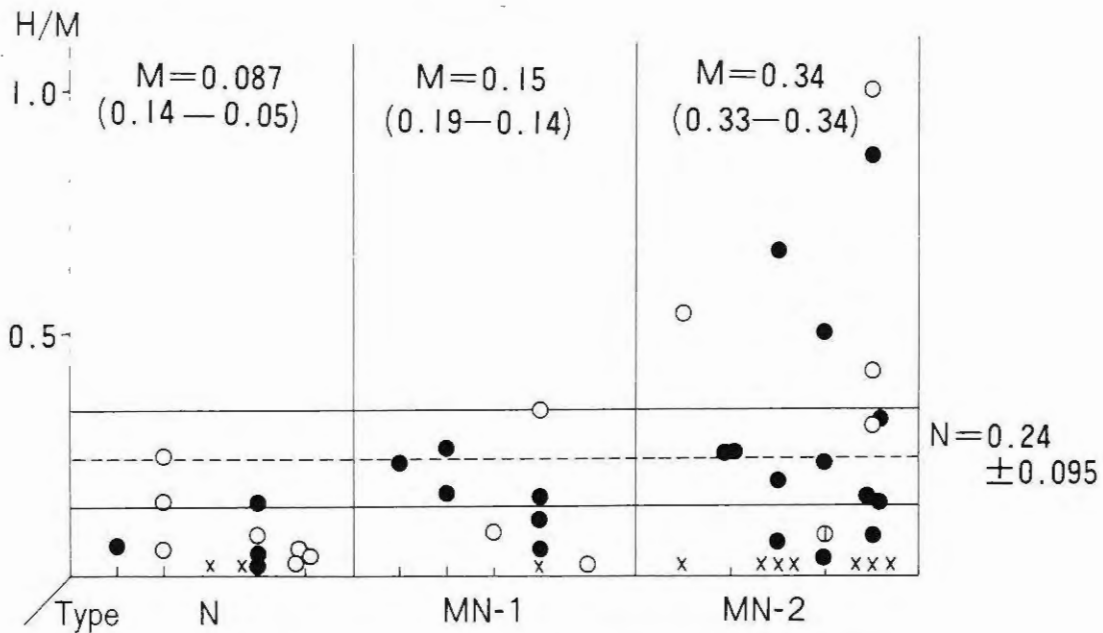


Fig. 4 N. tibialis posterior Amplitude Ratio of M- and H-Waves in Gastrocnemius M.

B. 上肢の筋電図

a. 普通筋電図

上肢では多くの例が自覚症状をもたず、重症例で稀に知覚, 運動障害を呈するものがある。しかし比較的軽症例でも一過性に手指の知覚障害を訴えるものは少なくないが、これらの症状は既に検査時には消失していることが多い。

普通筋電図を併せ行った47例では、前述の如くNMUにまったく下位運動ニウロン障害像を認めないものはN型12例中9例・75.0%, MN-1型11例中7例・63.6%, MN-2型

22例中10例・45.5%で、後者では半数以上に異常が認められることになる。異常所見の内容としてはMN-2型では Complex NMU の占める割合が多く、Complex NMU に High Amplitude NMU を混ざるものがこれに次ぐ。また他の型では Complex NMU + High Amplitude NMU が異常所見としてみられ、極く一部に High Amplitude NMU のみが認められる症例もある。

b. 誘発筋電図

1. MCV

上肢では正中神経を選び検査した。各型の平均値はすべて正常範囲内 ($57.9 \pm 3.4 \text{ m/sec}$) であった。検査1年未満と1年以上とではN型, MN-2型ではほぼ同一であるが, MN-1型で1年以上経過したものに低下がみられるがこれはむしろ例数の関係と考えられる。また正常値の下限 (51.1 m/sec) を割る症例は3例で、すべてMN-2型であった。

2. M波振幅

平均値はすべて正常範囲 ($11.8 \pm 3.6 \text{ mv}$) にあるが、検査1年未満と1年以上とでは後者に振幅の増大がみられる。また正常下限 (4.6 mv) を下まわるものは8例あり、N型での普通筋電図の異常を示す1例をのぞき、殆どがMN-2型で、重症例に低電位の出現率が大きいことがわかる。

3. MCV, M波振幅, 普通筋電図と病型 (Fig. 5)

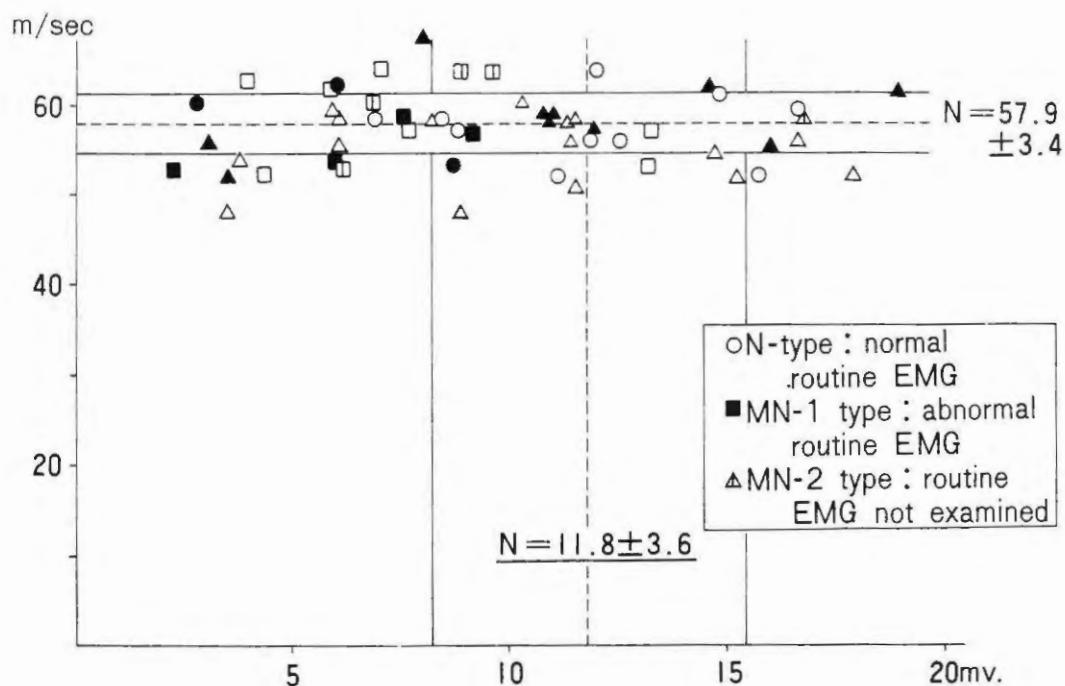


Fig. 5 N. medianus
MCV, Amplitude of M Waves, Routine EMG
and Three Types of Clinical Features.

下肢におけると同様これら四者の関係を検討すると、まずM C V、M波振幅とも正常が12例中11例、振幅のみ低下しているものが1例みられ、この例は同時に普通筋電図に異常所見をも呈した。M N - 1型では両者とも正常例は13例中11例・84.6%、残り2例は振幅のみ低下しているものである。次にM N - 2型では両者とも正常例は22例中17例・77.3%で、そのうち8例は普通筋電図でN M Uの異常がみられた。また両者に低下をみるのは1例のみで、この例には普通筋電図の異常が認められなかった。なおM C Vのみの低下は1例、振幅のみの低下は1例であった。また他に発症当時は両者正常、経過中振幅のみ低下、のちにM C V低下し振幅は正常化する重症例があった。

4. 知覚神経伝導速度 (S C V)

S C Vについては種々検討を試みたが、ここでは Proximal S C V についてのみのべる。これは肘部と手関節部間のS C Vで、各型とも平均値はすべて正常範囲 (62.2 ± 4.5 m/sec) に入っている。各症例の測定値は殆どが正常値を示しているが、例外としてN型、M N - 2型に1例づつ測定困難例、同じく1例づつ正常下限を切るもの ($50.3, 48.6$ m/sec) がみられた。

5. 知覚神経活動電位

手関節部での正常平均値は $57.5 \pm 14.4 \mu\text{V}$ でN、M N - 1、M N - 2型の平均値はそれぞれ $56.2, 49.6, 63.1 \mu\text{V}$ であった。しかし正常下限 ($28.7 \mu\text{V}$) を割るものは合計9例で多くはM N - 2型にみられ、且つ普通筋電図にもN M U異常を認めるものが多かった。

また肘部での活動電位は正常値 $10.0 \pm 4.6 \mu\text{V}$ に対し、各型平均それぞれ $13.7, 13.9, 12.9 \mu\text{V}$ で正常範囲内にある。なお正常下限を割るものはM N - 2型に1例のみで、測定困難例はN型、M N - 2型に各1例みられた。

4. 小 括

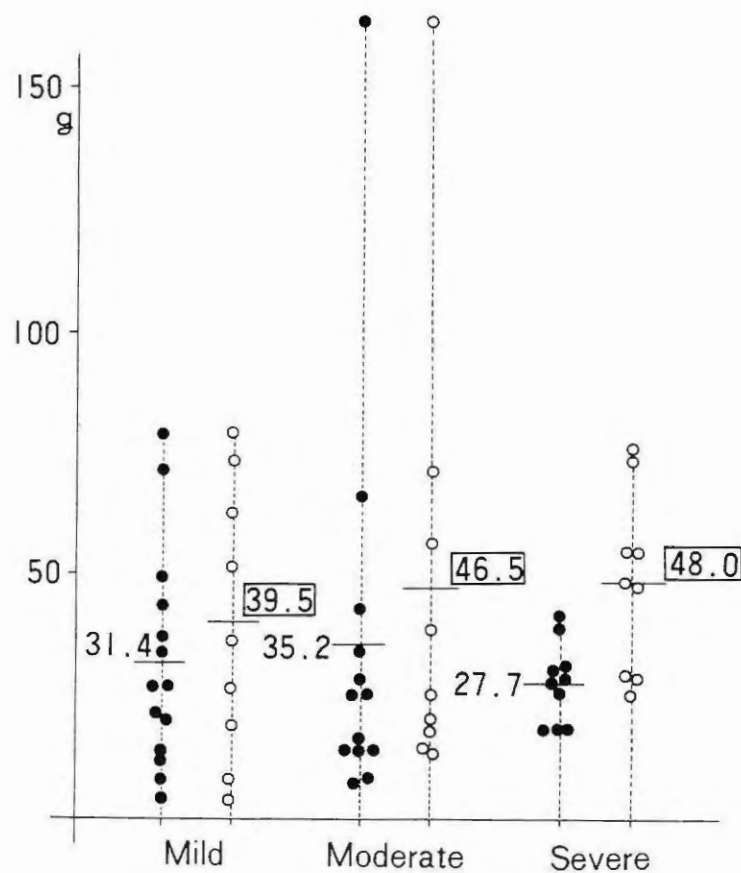
以上、上肢47例、下肢52例のスモン患者に於て、病型別に誘発筋電図、普通筋電図、病期などの関係を検討した。スモンではその病変が末梢神経から脊髄にまたがり、且つそれら冒される部位で病変の程度の差があること、知覚神経系と運動神経系の侵襲の差、発病からの時期など、種々の修飾が加わることなどによって、普通筋電図のみの手法によってはこれら病変を客観的にえがき出すことは困難となる。上述の誘発筋電図を併せ用いることによりこれらの点がかなり明確に理解できると考える。

2. スモンの神経発症, 再燃および視神経炎とキノホルムとの関係

1. 神経症状発症とキノホルム

a. dose-response relationship について (Fig. 6)

スモンの自験例のうち, 腹部症状の時期および神経症状発症後1ヶ月間に投与された薬剤の正確に判明している41例について次の如き成績をえた。



- Doses administered during Abdominal Symptoms before Neurologic Onset.
- Total Doses administered during Abdominal Symptoms and within 1 month after Neurologic Onset.

Fig. 6 Severity of the Neurologic Symptoms and Total Doses of the Chinofom.

即ち腹部症状の時期にキノホルムの使用されている症例は, 41例中37例・90.2%で, 残り4例は確実に使用されていない。先ず腹部症状の時期に投薬されたキノホルムの総量(原末に換算)を神経症状の重症度別に求めると, 軽症31.4g, 中等症35.2g, 重症27.7gであり, 3者の間に

はとくに一定の傾向はみられない。しかし神経症状発症後1ヶ月間に使用された量をもこれに加えて総投与量を求めると、39.5g, 46.5g, 48.5gとなり, dose-response relationship の傾向がみられる。したがって神経症状の重症度は神経症状発症後の投与量に大きく影響されることがわかる。

b. 最小発症量と合併症の問題 (Fig. 7)

腹部症状の開始より神経症状発症に至るまでのキノホルムの投与日数と1日投与量との関係を検討した。キノホルムの投与日数とは神経症状発症前の半年以内に投与された実日数を云い、この間の休薬日数は除外した。また一日投与量は症例によっては日により異なることがあるので、このような例では先ずこれらの期間中の総投与量を求め、それを投与実日数で除し、平均1日投与量を求めた。この際キノホルムの最終投与日から神経症状発症までの期日は考慮されていない。図においては性別、合併症の有無別に示したが、こゝで合併症とは神経症状発症に重要な影響をおよぼすと考えられるものに限った。

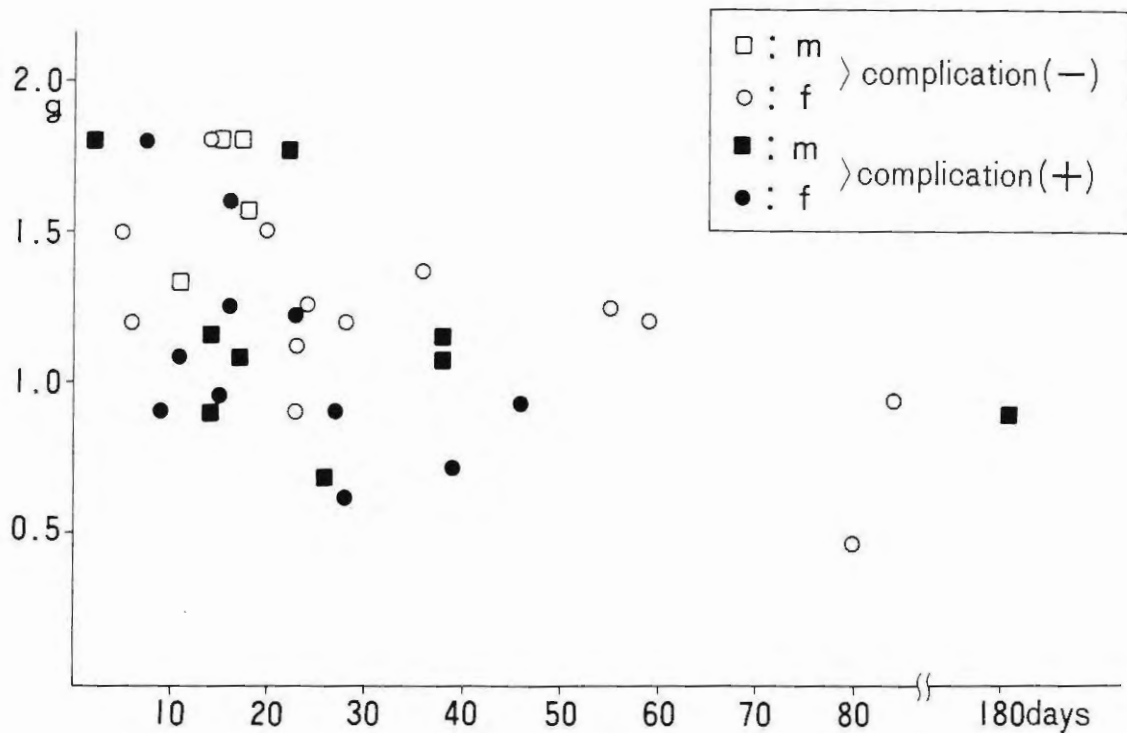


Fig. 7 Dose - Duration Relation of Chinoform.

図のうち、各症例の左辺ないし下辺の辺縁部にプロットされた症例は、とくに投与量ないし投与日数の最小発症条件を示すもので、これらは可成り整った双曲線上に集っていると思われる。この図に関する限りキノホルムの投与量、投与日数と神経症状発症との間には可成り密接な関係がうかがわれる。これら辺縁部に集っている症例のうち合併症を有する症例の占める割合は大きく、中でも腎炎(4例)、ある程度の腎機能障害を伴った本能性高血圧症(4例)、腹部手術後

(4例)などが多く、他に心不全、先天性心疾患などがみられ、本症発症の誘因として合併症の存在が極めて大きい意義を有すると考えられる。即ちこれらの症例ではむしろ個体側の要因が極めて大きく、症例によってはキノホルムはむしろ神経発症の促進因子とさえ考えられるべきものであろう。

また他の重要な問題点の一つとして、少量発症例と考えられるものについてである。総投与量10g以内で神経症状発症をみたと考えられるものは4例ある。第1例は総投与量3.6g(1.8g×2日)、第2例は7.2g(1.2g×6日)、第3例7.5g(1.5g×5日)、第4例8.1g(0.9g×9日)で、第1例は本態性高血圧症、第4例はイレウス手術後、他は合併症なしであった。また他に総投与量12.6g(1.8g×7日)の本態性高血圧症合併例がある。これらの少量発症例はたとえ個体側の因子を考慮に入れたとしても、キノホルムに原因を求めることは殆ど不可能と云うべきであろう。

最後にキノホルムの投与方法は症例によって異り、等しくキノホルムと云っても神経発症と云う点からみてその役割は必ずしも均一ではない。即ち同一投与量でも、最終投与日より神経発症まで3ヶ月間経過しているもの、半年以上前に18.8gの投与を受け全く異常を認めず、発症直前3.6g(1.8g×2日)で発症したものなど、キノホルムが投与されていると云うだけで必ずしも神経発症との因果関係の明確でないものが少くない。

2. 再燃および視神経炎合併とキノホルム (Tab. 1)

Tab. 1 Relapses, Optic Involvement and Chinoform.

	after discontinuing						in Pre- scribing Chinoform	Unknown	Total
	-2 ^w	-4 ^w	-3 ^m	-6 ^m	-12 ^m	12 ^m -			
I						2 (2)	5 (5)	1	8 (7)
II	1 (1)			1		1 (1)	1 (1)		4 (3)
III				1 (1)	2 (1)		10 (7)	4 (2)	17 (11)
IV	1 (1)			1	1	1 (1)	2 (2)		6 (4)
V			1				1 (1)		2 (1)

I : O+MS II : O III : MS IV : S V : Psychic
(): Cases relapsed with abdominal symptoms

37 (27)

a. 再燃とキノホルム

26症例において合計37回の再燃ないし視神経炎の合併をみた。これらをその再燃の状態により第1型から第5型まで分類した。即ち第1型は Tab. 1 の欄外に示すごとく、再燃時視

神経炎と同時に運動および知覚障害の著明な増悪を来すもの、第2型は視神経炎のみの出現、第3型は運動および知覚障害の再燃、第4型は知覚障害のみの再燃または明らかな増悪、第5型は精神障害の出現である。ふつう再燃とは第1型、第3型および第4型を云うが、こゝでは便宜上視神経炎をも一緒にまとめた。これら再燃のうち第1型および第3型は典型的なものであるが、第4型、第5型は厳密には再燃と云い難いか、あるいは非典型的とも云うべきものである。表に示す如く、再燃時または視神経炎発現時に腹部症状を前駆としたものが合計37回中27回に見られる。またキノホルム投与との関係が不詳の5例を除いた32再燃中、キノホルム使用中に起ったもの19、キノホルム中止後1ヶ月以上経過して起ったもの11で、使用中に再燃した例は多くは腹部症状を前駆とし、非使用例（中止後1ヶ月以上経過したもの）では腹部症状を前駆とするものが少い。再燃の種類別には、絶対数としては第3型、ついで第1型が多く、これらはキノホルムの服用中に起ることが多い。一方非典型的な再燃とも考えられる第4型ではむしろキノホルム非服用中に起ることが多い。したがってキノホルムとの関係からみれば、典型的な再燃は殆どが本剤の服用中に起り、且つ腹部症状を前駆するのに対し、軽症あるいは非典型的な再燃は非服用中に起ることが多く、且つ腹部症状を前駆とすることが少いと云えよう。

b. 視神経炎とキノホルム

前項の再燃の問題のうち、こゝでは視神経炎発症とキノホルムについて検討した。視神経炎を未した症例は前述 Tab. 1 のうち第1型、第2型で合計11例である。このうち第1型の2例は神経発症から視神経を伴う再燃まで（1例は2年、1例は2年10月）、キノホルム服用は全くなく、且つそのうちの1例は神経発症前にも全く服用してはず、他の1例は30gの服用があった。また第2型、即ち視神経炎のみの3例は、神経発症からその出現までの期間（20日、50日、2年）、全くキノホルムの服用はなく、神経発症前にはその中の1例が16.3gを服用し、他の2例は不詳であった。残る6例は神経発症から視神経炎を伴う再燃までに12.5gから64.7gまでの服用があり、それらは神経発症前には非服用1例、不詳1例をのぞき、16.9gから43.2gまで服用している。これらの症例のうち視神経炎発症までに100g～647gを服用している5例は、神経症状、視神経炎いずれも重篤であった。一方前述の視神経炎発症に至るまでにキノホルムを服用しなかった5例は視神経炎は軽度ないし中等度であったが、神経症状は重篤なものも存在していた。

3. 小 括

神経症状発症、再燃、視神経炎合併をキノホルム服用との関係から検討した。スモン患者の90.2%は腹部症状の時期にキノホルムを服用しており、神経症状が発症してより1ヶ月の間に服用したキノホルムの総量と神経症状の重症度との間には dose-response relationship の傾向がみられる。再燃についてはキノホルム使用中に起るものは32回中21回・65.6%で、とくに典型的な再燃は服用中に起ることが多い。更に視神経炎の合併は11例中6例・54.5%がキノ

ホルム服用中に起っている。従って本剤とこれら3つの神経症状の関係は、神経症状発症が最も密で、再燃、視神経炎の順に減少するものと考えられる。また本剤の投与期間、投与量と合併症の有無での検討で知られる如く、個体側の要因の極めて大きいことが示唆され、今後腹部症状を含めてキノホルム受入側の要因を十分に検討する必要がある。

2. 原著・総説・その他の記録

腹部症状を伴う脳脊髄炎症

京都地区に於ける疫学、2・3の臨床的問題および服用薬剤について

スモン調査研究協議会研究報告書

No.2 臨床班研究報告 p.190—197, 昭和46年3月 藤原哲司, 岩井信之, 船坂修, 山田良久, 高安正夫

3. 学会報告

S MONの神経発症, 再発および視神経炎とキノホルム剤の関係について

第12回日本神経学会総会, 昭和46年4月3日(臨床神経学, 11:702-703, 1971)

藤原哲司, 岩井信之, 山田伸彦, 斎田恭子, 船坂修, 山田良久, 高安正夫

4. 部会研究会報告

1) キノホルム発売停止後発症したスモンの2例 昭和46年12月14日

藤原哲司

2) S MONの誘発筋電図, 主として病型との関係について 昭和47年2月27日

藤原哲司, 岩井信之, 高安正夫

1. 研 究 概 要

ス モ ン 症 例 の 経 過 と 予 後

昭和46年度に行った研究, 調査業績は, 1)スモンの予後調査, 2)スモンの治療に関する経験に対する解答報告, 3)スモン症状の経過とリハビリテーションの概況(入院症例20例についてのオリエンテーション), 4)昭和45年9月以降に発症し, 他医によってスモンの疑をもたれ当科に紹介された症例, である。

1) スモンの予後調査

徳島大学医学部第1内科

調査対象症例は昭和36年(1961)ころの初期例からの当内科入院例および外来例, 19例, 関連病院での6例, 併せて25例で, 予後の追跡調査可能であった症例である。

調査方法は本協議会, 治療予後部会予後調査グループの調査表によった。

結果については文献参照。

文 献

- (1) 祖父江逸郎(1972): スモンの予後, スモン調査研究協議会総会報告, 昭和47年3月13日

2) スモンの治療に関する経験に対する解答報告

徳島大学医学部第1内科

当教室経験例約15例, 現在観察中約5例について, 腹部症状, 神経症状に対する治療内容の報告を行った。

文 献

- (1) 楠井賢造(1972): 「スモンの治療指針」(案)の提示, スモン調査研究協議会総会報告, 昭和47年3月13日

3) スモン症状の経過とリハビリテーションの概況

(入院症例20例についてのオリエンテーション)

徳島大学医学部第1内科

調査の対象症例と調査方法

対象症例は昭和36年(1961)ころの初期例からの当内科入院例20例について、経過予後とリハビリテーションの概況を調査した。調査方法は、本協議会、治療予後部会リハビリテーショングループの調査表によった。

結果

20症例のうち極期において、知覚障害レベル腹部以上に達するもの9、運動障害、高度14、中等度1、視力障害8で、これらは多く重複しているが、そうでない場合もある。経過中6月～1年位で、知覚障害レベル腹部以上4、運動障害高度1、中等度4、視力障害7(軽度)となっている。この間、体系的リハビリテーションが施行されたもの6で、うち2例はほとんど全治、あとの4例は、かなりの程度の歩行障害を残し、とくに2例については、併せて高度の視力障害をみとめている。なお、その他の症例についても体系的ではないが何らかの形のリハビリテーションが実施されていると考えられる。

リハビリテーションの効果の判断については自然の経過その他を考慮に入れる必要があり、にわかには判断しがたい。

文 献

- (1) 三好和夫, 大音康郎, 八木田正聖他7名(1971): スモン症状の経過とリハビリテーションの概況(入院症例20例についてのオリエンテーション), スモン調査研究協議会, 治療予後部会, 第2回研究会報告書, 昭和46年12月14日
- (2) 杉山尚(1972): S MONのリハビリテーションの現況, スモン調査研究協議会総会報告, 昭和47年3月13日

4) 昭和45年9月以降に発症し、他医によつてスモンの疑をもたれ当科に紹介された症例

徳島大学医学部第1内科 三好和夫, 大音康郎, 武田喜久子, 田井綾子, 栗永篤信, 米沢正文, 伊勢浩, 川島周, 住友辰次, 八木田正聖, 山野利尚, 大野文俊

はじめに

昭和45年9月にキノホルム含有製剤の販売中止、使用見合せの行政措置が厚生省によってとられて以後に神経症状を発症し、他医によってスモンの疑をもたれ、当科に紹介あるいは来院した症例は3例である。いずれも入院観察例であるが、その概略をのべ、併せて、この種症例とスモンとの関係について著者らの見解の一端をのべたい。

症 例

症例1, 70才, 男性, 農業

肺癌+圧迫性脊髄炎(昭和45年10月18日 神経症状発現)

患者は10年位前に軽度右膝関節炎に罹患したことがある。45年4月ごろより全身倦怠感があり、某医にて肝障害を指摘され治療を受けていた。下痢、腹痛はなかった。同年10月中旬、全身倦怠感、背痛が増強し、10月12日某医院入院、加療中、同年10月18日便所で突然、

下肢の知覚脱失，運動障害（起立不能，歩行不能）を来し，12月15日当内科へスモンの疑もあるということで紹介され入院した。

入院時：体格中等度，栄養状態や \searrow 不良，運動障害は起立，歩行とも不能で，両側下肢の完全弛緩性麻痺をみとめ，また，T_h9以下のほぼ完全な知覚脱失をみとめた。直腸膀胱障害もみとめられた。ただし視力障害はない。

腱反射は両側膝蓋腱反射，アキレス腱反射ともに消失。病的反射はない。仙骨部に直径約8cmの褥瘡をみとめた。レ線像で，右肺下野に鶏卵大の腫瘍を思わせる陰影をみとめ，また第7胸椎の圧迫骨折の像をみとめた。

髄液は，初圧80mmH₂O，約3cc 排液して50mmH₂O，Queckenstedt 現像陽性，軽度キサントクロミーをみとめ，グロブリン反応，Pandy (++)，Nonne-Apelt (++)，細胞数2/3，であった。

神経症状は，癌の胸椎転位による圧迫性脊髄炎と診断したが，入院後も，ほぼ不変であった。経過中に下肢の浮腫，腹水の貯留等がみられ，治療として，抗生物質の投与，輸液等を行ったが，入院後約1ヶ月で死の転機をとった。

剖検の結果，原発性肺癌，脳，肝，心，腎，第7胸椎への転移が確められた。

症例2，47才，男，セールスマン

多発性神経炎の疑+糖尿病+梅毒（昭和46年1月末，神経症状発現）

昭和43年頃検診にて血清ワッセルマン反応陽性といわれ，某病院にて砒素剤と思われるもの約1年間と抗生物質の投与を受けている。キノホルム剤の服用はない。

昭和45年10月頃より時々腹痛，食思不振があったが，下痢はなかった。同年12月初旬，某病院にて十二指腸潰瘍と診断された。46年1月末より両足指の冷感としびれ感をきたし，約1週間後には足関節，3月初旬には膝関節にまで上行した。ついで下肢の運動障害，歩行障害をきたした。足のしびれ感はその後も上行し，6月頃しびれ感は腹部にまで達し手指ついで手関節までしびれ感をきたし，上肢の脱力，挙上障害，握力の低下等も訴えるようになった。視力障害はなかった。

この間（3月8日）某病院入院，スモンの疑といわれ，また，貧血を指摘され約1,200mlの輸血を受けている。46年4月初旬，他の病院に転医し，こゝでもスモンの疑といわれ治療を受けていたが同年10月29日当科外来を訪れ入院した。

入院時：体格中等度，栄養状態や \searrow 不良，血圧110/60mmHg，神経症状としては上肢は両側とも筋力低下し，挙上は水平位までであり，握力も明らかに低下している（握力計で測定困難）。小手筋の萎縮もみられた。下肢も筋力低下し（ただし上肢よりは保たれている），歩行困難あり，さらに僅かながら筋強剛の存在を思わせた。

膝蓋腱反射，アキレス腱反射とも正常ないし低下し，病的反射はみとめなかった。

知覚障害は両側手関節以下の知覚鈍麻，下肢では両側膝関節部以下の知覚鈍麻，および主として両側足底部に異常知覚を訴え，両側膝関節部以下の振動覚の低下もみとめた。知覚障害，運動障害の分布は，手袋，靴下型を示し，運動障害の程度は上肢の方が下肢に比し強く，多発性神経炎型であった。

検査所見では髄液，外観水様透明，初圧， $110\text{ mm H}_2\text{O}$ ，約4 cc 排液，終圧 $30\text{ mm H}_2\text{O}$ ，Queckenstedt 現象陰性，グロブリン反応，Pandy (-)，細胞数8/3であった。血清ワッセルマン反応陽性。既往に駆梅療法として砒素剤の使用が考えられたので，本学薬学部に頭髮より砒素の検出を依頼したが，対照例の値の上界であって，その意味づけは困難であった。空腹時尿糖は(+)，ときに(-)であり，50 g GTT では血糖，空腹時107，1時間204，2時間206，3時間 86 mg/dl と糖尿病曲線を示した。

入院中のATP・ニコチン酸大量点滴療法約1.5クール等を試みた。約3ヶ月間の入院で神経症状は知覚障害，異常知覚ともにほぼ固定していたが，歩行障害等はかなり軽快している。

キノホルム剤に関しては，本例の発症は，同剤販売中止後約5ヶ月であり，また，それ以前にもキノホルム剤の服用の証拠はない。

本例は，神経症状は四肢末端に強く，いわゆる手袋，靴下型であり，スモンのそれとは異っており，多発性神経炎とした。原因的には血清ワッセルマン反応陽性，既往の駆梅療法，さらに糖尿病があり，すぐには決定し難い。

症例3，59才，男，公務員

糖尿病+腎不全+多発性神経炎の疑，（昭和46年4月初め，神経症状発現）

家族歴で同胞の1人に糖尿病が疑われるものがある。患者は7～8年前に変形性脊椎症と指摘されたことがあり，同時に糖尿病といわれ経口糖尿剤の投与を受けている。下痢は時にあったがキノホルム剤はとくに服用していない。

現病歴では昭和46年3月初旬に発熱とともに足指の浮腫をみとめるようになり，某医より胸膜炎ならびは心臓が悪いといわれ入院し，SM，PAS，INAH，の抗結核薬を約10日間投与された。4月初め入院時より少し前ころより下腿とくに足底に異常知覚を訴え，さらに両側下肢のしびれ感と脱力が増強し，入院後約2週間で起立，歩行が不能になった。この頃より短時日インスリン治療を受けている。歩行不能は約1週間位で，あと急速に緩解に向った。この間食思不振は著明で栄養状態も悪く，便秘が持続していたが，下痢腹痛はなかった。この時点で，下肢の運動障害の速かな増悪のため，ギラン・バレーないし多発性神経炎が考えられたが，スモンを除外するため，46年5月14日当科に紹介され入院した。

入院時：体格中等度，栄養状態やゝ不良，血圧 $164/80$ ，神経症状は，上記のようにすでに軽減していたが，運動障害としては，上肢ではほとんどみられず，下肢で軽度の筋力の低下と軽度の歩行障害をみとめた。視力障害はみとめなかった。

知覚障害は、上肢ではみとめられず、両下肢で、膝関節部以下に異常知覚がありとくに、足底ではジンジンすると訴えた。また両膝関節下部では知覚過敏と振動覚の低下がみとめられた。

検査所見では髄液は外観水様透明、初圧150 mm H₂O、約3 cc 排液、終圧100 mm H₂O、Queckenstedt 現象陰性、グロブリン反応、Pandy (-)、Nonne-Apelt (-)、細胞数 4/3 であった。尿所見は尿糖 (+)、尿蛋白 (+) で沈渣では1視野に無数の赤血球をみとめ、顆粒円柱も存在した。50 g G T T で、血糖、空腹時155、1時間340、2時間436、3時間318 mg/dl で糖尿病曲線を示した。末梢血Hb 40%、赤血球248×10⁴、CI、0.80、白血球5.000とかなりの貧血をみとめ、血清尿素窒素74 mg/dl およびPSP 15分で5%以下2時間までの合計で20%以下と腎不全の状態であった。

治療は食事療法ならびに入院後2週間後よりインスリン療法を行い、10単位約1ヶ月、5単位を約50日間投与した。空腹時血糖値は入院時150 mg/dl のレベルであったが、入院後約3週間で110~120 mg/dl となった。貧血は腎機能不全によるものと考えられ約3カ月の入院経過中はほぼ不変であった。

神経症状の経過は入院時の歩行困難はほぼ正常にまで軽快した。下肢の異常知覚も退院時には足底に残存する程度に軽快した。膝蓋腱反射、アキレス腱反射は入院時欠如していたが、経過の途中からみられるようになった。

本例はキノホルム販売中止後、約7ヶ月で神経症状を呈し、その特徴は、知覚障害より運動障害の程度が高度で、急に増悪し、また急速に軽快している。腹部症状も明確でない。

本例は、ギラン・バレーあるいは多発性神経炎が考えられるが、併せて、糖尿病、高窒素血症、抗結核薬の投与等の多くの因子があり、これらが原因であることも考慮にいれておく必要がある。糖尿病発症の初期、昭和39年頃より全経過を通じてキノホルム剤の服用はない。

考察と総括

上述の3症例の内、症例1は、肺癌+圧迫性脊髄炎で、このことは剖検によっても確かめられた。

症例2と症例3は、問題の神経症状は、経過中にそれぞれに軽減している。その本態は、臨床症状と検索所見から判断しなければならないが、神経症状については、症例2は多発性神経炎型であり、症例3も、ギラン・バレーあるいは多発性神経炎の症状で、スモンとしてはunlikelyであった。

また、原因的には、症例2では、血清ワッセルマン反応陽性、駆梅治療、糖尿病があり症例3では、糖尿病、貧血、腎疾患があり、これらの諸疾患と神経症状の関係が考慮されなければならない。

なお、これら2例の神経症状発症は、キノホルム販売中止の昭和45年9月以後、症例2は約5ヶ月、症例3は約7ヶ月である。

以上、キノホルムに関する行政措置後他医によってスモンを疑われ、当科で観察した3例をあげ、1例は、臨床ならびに剖検による診断で神経症状も癌の脊椎転移によることを明らかにしたが、他の2例は、ともに臨床的にスモンとしては unlikely と診断した。

最後に一言つけ加えておきたいことは、これら2症例はあくまで臨床診断であり、それなりの意義をもつものであるが、しかし、神経の生検による組織学的検索は行っておらず、もちろん剖検は行われていないことである。キノホルムに関する行政措置後のスモン患者の論議に際しては、それがスモンであるとする場合にも、そうでないとする場合にもこのことを意識しておくことが必要である。

著者らののべておきたいことは、キノホルムに関する行政措置以前におけるスモンと後におけるスモンとは、一応別々に考えておかなければならないということである。その意味は、措置以前のスモンは、臨床症状の上でも、軽微なものから重篤なものまで移行的にみられ、そして、剖検例においては一定の病理組織学的な所見がえられているのに対し、措置後のスモン類似の症例では、臨床症状や所見に限られており、まだ、神経組織所見が知られていないことである。このことは、もちろん逆に、行政措置後の症例が前のスモンと異なっていることを意味するものではないが、上述の意味において両者の間には相違のあることが留意されなければならない。

文 献

- 1) スモン調査研究協議会総会報告，昭和47年3月13日
2. 原著，総説，その他の記録
なし
3. 学 会 報 告
なし
4. 部会研究会報告
 - 1) スモン症状の経過とリハビリテーションの概況（入院症例20例についてのオリエンテーション），治療予後部会，第2回研究会，昭和46年12月14日，三好和夫，大音康郎，八木田正聖，小松光一，武田喜久子，伊勢浩，栗永篤信，松岡崇人，大島一洋，大野文俊

WHO Exchange of Research Workers Grant
—Final Report—

COMPARATIVE STUDY ON THE PATHOGENESIS OF SUBACUTE
MYELO-OPTICO-NEUROPATHY (S. M. O. N.):
A PECULIAR NEUROLOGICAL DISEASE IN JAPAN

TADAO TSUBAKI, M. D.

Department of Neurology, Brain Research Institute Niigata, University, Niigata, Japan

and

AKIHIRO IGATA, M. D.

*Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University,
Shiroyama 8-3, Kagoshima, Japan*

Since 15 years a peculiar neurological disease, named S. M. O. N. has been prevalent throughout in our country. The number of the patients with this disease is estimated more than 10,000. The clioquinol intoxication theory, proposed by us in September 1970, has become more and more convincing by many supporting data.

The reasons that clioquinol may be a causative agent of S. M. O. N. are as follows;

1) Green coated tongue, green feces, and green urine, which appears parallel to the neurological symptoms of S. M. O. N. were found to be due to the administered clioquinol chelated by ferrous iron.

2) Almost all patients with S. M. O. N. had taken clioquinol prior to the onset of the neurological symptoms and patients were scarcely observed among the group without clioquinol administration.

3) The rarity of S. M. O. N. in children can be explained by short period of administration by pediatricians.

4) The abdominal symptoms of S. M. O. N. consist of 2 factors, one is the ordinary abdominal complaints, which induced clioquinol administration and the other might be induced by the overdosage of this drug probably due to autonomic dysfunction.

5) The dose response relationship was confirmed.

6) The outbreaks in some area can be clearly explained by clioquinol intoxication.

7) The continuous occurrence of S. M. O. N. had suddenly stopped after the ban of this

drug by Japanese Government.

Yet there are many unsettled problems, one of which might be why the intoxicated cases had scarcely been reported in European countries, where this drug had been widely used since many years.

To elucidate this problem, this study was performed in the summer 1971 under the support of W. H. O. and friendly cooperation of many institutions in European countries.

We travelled through Switzerland, Germany, Netherland, England, Austria and Italy to inquire 1) whether or not there are any differences in the pattern of clioquinol administration between Japan and these countries. 2) How is the real incidence of clioquinol intoxication, and 3) In case many patients could be found, who had taken high amount of this drug comparable to our SMON patients, if there is any difference in the incidence of the neurological side effects, i. e. it is necessary to hypothesize any additional factors, which exists only in Japan, to the pathogenesis of S. M. O. N. in Japan.

The cooperated institutions were as follows,

Department of neurology of the universities and general hospitals	11
Department of internal medicine of the universities and general hospitals	7
Others	2
Official committees on the drug safety	5
General practioners	4
Pharmacies	10

Results;

a) Cases of clioquinol intoxication

The information of 8 cases with clioquinol intoxication from 12 to 63 years (average 34.8 ys) were obtained, 2 cases in Basel, 3 in London, 2 in Utrecht, and 1 in Vienna. 2 were male and 6 female. The clinical features observed in 4 patients were mainly polyneuritis and the visual disturbance.

In general the clinical picture of these patients were similar to that of S. M. O. N. The

Table 1
Clioquinol administration of inpatients

Daily dosis		
2400mg/day	2 cases	} 79.1%
1800mg/day	3 cases	
1200mg/day	9 cases	
600mg/day	6 cases	
300mg/day	17 cases	
less than 300mg	30 cases	
Duration of administration		
more than 35 days	none	} 63.9%
21-34 days	10 cases	
14-20 days	12 cases	
10-13 days	16 cases	
7- 9 days	6 cases	
1- 6 days	17 cases	

daily dosis was from 750 mg to 1500 mg per day and administration period before the onset of neurological manifestation were from 5 weeks to 8 years. Some suspicious patients based on the clinical pictures were also found from the archives of inpatients of neurological clinics, but it could not be confirmed whether the symptoms are just the same as S. M. O. N. in Japan or not.

b) Administration of clioquinol

After the check of 7,107 inpatients, 71 cases were found, who had taken this drug during the stay in the hospitals. The dosage of clioquinol was in general low compared with that in Japan.

79.1% of the patients had taken a daily dosis

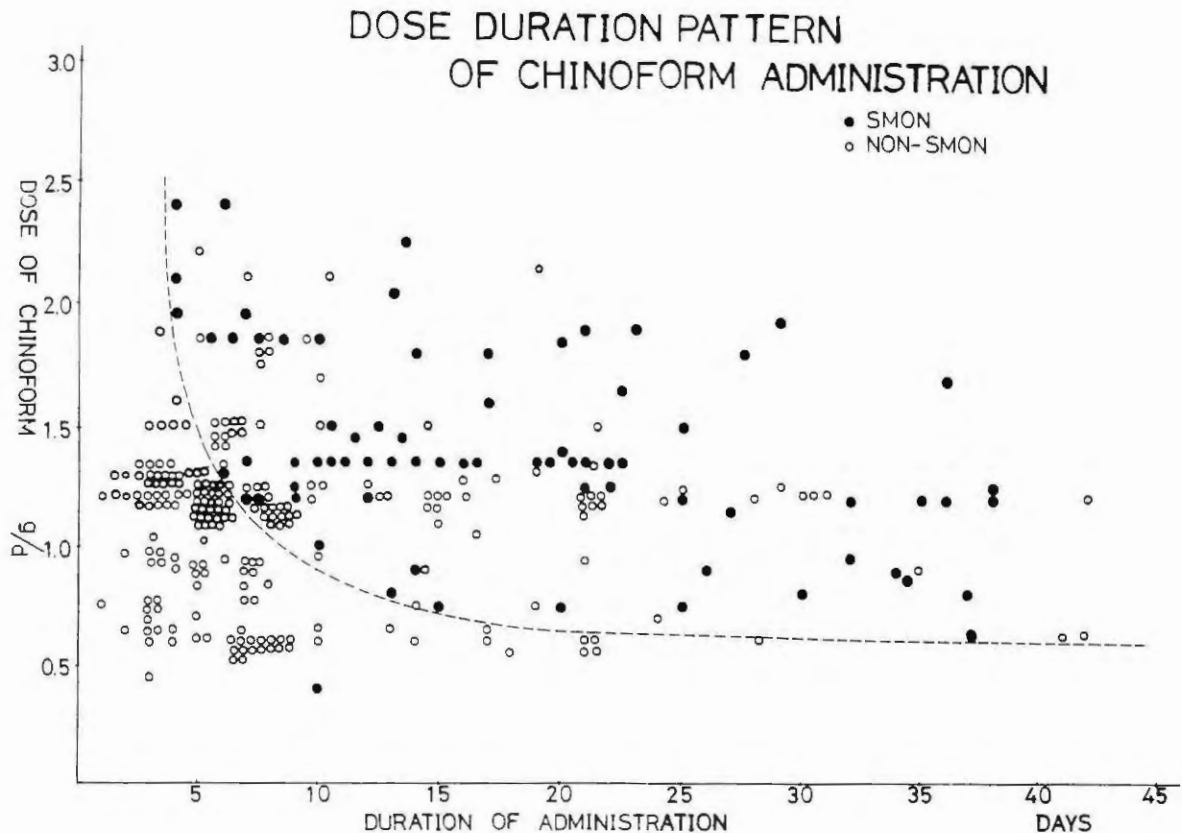


Fig. 1. Daily dosis and duration of clioquinol (chinoform) administration for SMON and non-SMON patients in Japan (from K. Nakae and A. Igata, *Igaku no Ayumi* 76,667,1971)

under 600 mg and 63.9% had been administered clioquinol not more than 13 days as Table 1 shows. As to the outpatients or the patients who bought this drug by himself over the counter, the exact registration or description on the dosage could not be obtained.

But according to the information from many doctors and pharmacies, it could be assumed that there exist scarcely the patients who had taken high amount of this drug as of S.M.O.N patients.

Daily dose and duration of administration of clioquinol for S. M. O. N. and non-S. M. O. N. patients in Japan are shown in Figure 1 (K. Nakae and A. Igata, *Igaku no Ayumi* 76:667, 1971).

Concerning the preparation of clioquinol, it was also remarkable that powder form was sold only in Japan. There was no problem about the impurity of this drug.

Discussion and conclusion;

From these results obtained by us, it would be true that S. M. O. N. patients did not exist in large number and that the cases with clioquinol intoxication were very rare in European countries.

This fact might be explained at least to some extent due to the low dosage of this drug. It can be said that the dosage of clioquinol for each patient is in general very low compared

with that of S. M. O. N. patients. The question why the total consumption of clioquinol per population is so high, especially in Germany, could be explained by a large number of people taking clioquinol. It seemed to be a custom that most people take this drug in the vacation, without actual use to prevent the travellers diarrrhea.

Concerning the additional factors, which might exist only in Japan, it could not be concluded because the patients could not be found, who had taken so high amount of clioquinol comparable with the S. M. O. N. patients in Japan. Recently Dr. Selby in Australia reported 6 cases with S. M. O. N. who had taken clioquinol prior to the onset of neurological symptoms. According to his report, the dosage of clioquinol before the onset of neurological manifestation in 2 cases were 18 g and 42 g respectively. From his report it might not be necessary to hypothesize any additional factors and the occurrence of S. M. O. N. would depend only on the dosage of clioquinol.

According to our impression the informations about S. M. O. N. in Japan were not widely known in European countries. Recently many specialists are coming to Japan to see the S. M. O. N. patients by themselves. Through the cooperation between them and us many unsettled problems will be resolved in the near future. On the other hand the differences of the clioquinol metabolism between Japanese and Europeans should be also elucidated.

It is hoped that many specialists in European countries should be much interested and cooperative on this fascinating and very important problem.