

スモン調査研究協議会研究報告書

No.9

昭和 46 年度キノホルム部会研究報告

昭和 47 年 3 月

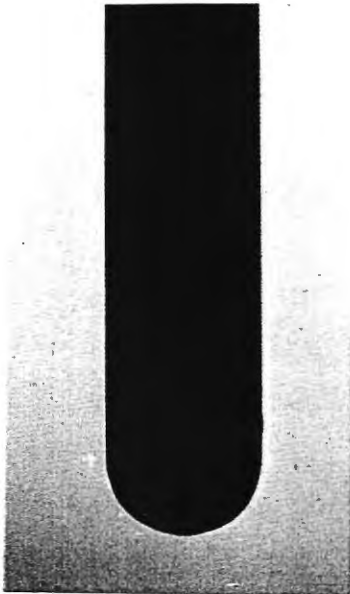
スモン調査研究協議会



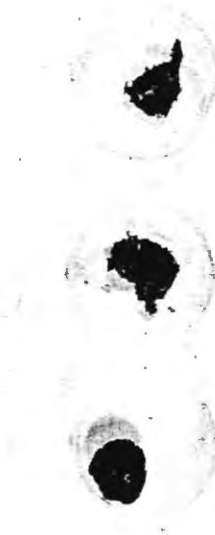
Green Tongue in a Patient with SMON



Hairy Appearance of the Green Tongue with Hyperkeratosis (Microphotograph of Unstained Material)



Dark Green Urine Excreted from a Patient with SMON



Green Feces Excreted from a Patient with SMON

Crystalline and Amorphous Material in the Sediment of the Green Urine (Microphotograph)



スモン調査研究協議会

昭和46年度 キノホルム部会員名簿

	池田良雄	国立衛生試験所毒性部
	上田喜一	東京歯科大学衛生学教室
故	浮田忠之進	東京大学薬学部衛生裁判化学教室
	右京成夫	京都大学医学部第1内科
	宇野豊三	京都大学薬学部薬品分析学教室
	浦久保五郎	国立衛生試験所放射線化学部
	江頭靖之	国立予防衛生研究所病理部
	太田邦夫	東京大学医学部病理学教室
	大月三郎	岡山大学医学部神経精神医学教室
	緒方正名	岡山大学医学部公衆衛生学教室
	小川勝士	岡山大学医学部病理学教室
	奥田邦雄	千葉大学医学部内科
	奥野良臣	大阪大学微生物病研究所
	金光正次	札幌医科大学衛生学教室
	河合忠	日本大学医学部駿河台病院臨床病理科
	黒岩義五郎	九州大学医学部脳神経病研究所神経内科
	小坂淳夫	岡山大学医学部第1内科
	白木博次	東京大学医学部脳研究所病理部
	祖父江逸郎	名古屋大学医学部第1内科
	武内忠男	熊本大学医学部病理学教室
	田村善蔵	東京大学薬学部薬品化学分析教室
	俵寿太郎	岡山大学医学部微生物学教室
	椿忠雄	新潟大学脳研究所神経内科
	豊倉康夫	東京大学医学部脳研究所神経内科
	花野学	東京大学薬学部製剤学教室
	松岡理	放射線医学総合研究所障害基礎研究部第4室
	三好和夫	徳島大学医学部第1内科
	八木国夫	名古屋大学医学部第1生化学教室
	山田英智	東京大学医学部解剖学教室
	米沢猛	京都府立医科大学病理学教室

五十音順

序

部会長 江 頭 靖 之

キノホルム部会は本協議会が46年度から部会制をとるにあたって新たに設けられた部会である。ここに部会成立のいきさつと研究目標等を記し、あわせてこれまでの研究進捗状況の概要を述べて序にかきたい。

話がいささか遡るが、昭和44年の秋、本協議会が発足した当時スモンの原因についてすでに感染説、ビタミン欠乏ないし代謝障害説、各種の中毒説からアレルギー説まで各様の推測がおこなわれていた。それぞれに大なり小なりの根拠があったが、スモン患者の発生状況、臨床症状や剖検所見までも説明するには具体的な証拠が不十分で、説得力に乏しかった。そのような折であったから協議会は、会員を疫学、臨床、病原、病理という四つの方法論的専門分野に分け、まずスモンの原因究明への確実な足掛りを求めるための研究組織をつくった。当時スモン患者発生に地域集積性があることが強調されたため、ウイルス、マイコプラズマを含む微生物が原因として有力視された。一方症状の一つである緑舌を執拗に追求したグループの着目がやがて実を結び、翌45年初夏には糞便や尿まで緑色にすることがあるこの緑色物質がキノホルムの鉄キレート物であると同定された。この成果は別のグループによって直ちにスモン患者のキノホルム剤服用調査へと進められた。その結果キ剤への疑が深まるとともに、早くも9月上旬には厚生省によってキ剤使用見合せという行政措置がとられた。その後全国のスモン患者を対象とした服用調査成績もキノホルム原因説を支持する結果となったが、これを否定するデータは少なかった。

このようにして昭和46年度を迎えた。具体的にウイルスやキノホルムという原因因子が挙げられてくると、それら因子の一つ一つを十分に検討することが当然とられるべき方針でありそれに向って会員の専門知識を集約的に動員することが要請された。なぜならばその解決は患者諸氏の不安の軽減や治療対策と病気の予防方針決定のために緊急かつ切実だからである。従って研究組織の中にも、端的に微生物とキノホルムを標榜した研究グループを作ることになった。同時に協議会は冒頭に述べた通りに、班制から部会制へと発展的な編成替えをおこない、微生物部会とキノホルム部会とが、疫学・保健社会、治療予後、病理の各部会とならんで編成された。

キノホルム部会の発足にあたって、先ずスモン患者の発生状況、臨床的事項、病理所見についての特殊性を列挙し、これらがキノホルムによって説明できるか否かを検討し、それぞれの項目について調査、確認、検索等を要する問題点とその重要度とを整理した。その中には、外国におけるキ剤使用の実状を知ること、感染説の有力な根拠となった病院の症例についてキ剤服用調査をすること、低発

生地域の住民の服用状況についての諸調査およびキ剤を服用していないスモン患者の精査が含まれていたが、すでに疫学臨床関係の2部会が実働しているので、この方面の研究はすべて両部会に任せることにした。

いきおいキノホルム部会はそれ以外、言いかえると実験室的手段でおこなえる範囲で、キノホルムとスモンとの関係の有る無しをあきらかにするための研究を担当することになった。その結果として、キノホルム部会という名称からすれば、キノホルム関係の臨床・疫学等を含むべきであるにもかかわらず、内容的に全領域に及ばないことになった。これを多少とも補ったとすれば、協議会がこの年度から各部会における発表や討論の内容をその都度全員に速報するという方法をとったこと、年度末の協議会総会において総合討論の時間を予定したこと、および臨床各科所属の会員のうち実験室的手段によるデータを発表してきた方は当部会員にお願いしたことである。

以上のような事情から、協議会研究報告書の46年度のシリーズの編集に際しても、キノホルム服用者に関する臨床（治療予後）疫学等のデータはすべてそれぞれの部会報告に収録され、本キノホルム部会報告には含まれていないことをとくにお断りしておかねばならない。

目前の課題であるキノホルムとスモンとの因果関係を実験室内の研究手段によって明らかにするために次の4重点研究目標をかかげた。1) キノホルムを経口投与することによって、実験動物に、できれば2種以上の動物にスモン患者の定型的病変にできるだけ近い病変を起させることが急がれた。これが確実になればキノホルムによる人体スモン研究に対して有力な基盤が得られ、それをモデルとして各方面への進展が可能になる。2) 因果関係を明らかにする上で次に重要なのは投与されたキノホルム自身が神経系に達しそこに障害が起るまで滞留しているか否かの問題であり、3) 同時に体内キノホルムの定性的定量的の証明法が是非とも開発されなければならない。これはスモン症例におけるキ剤服用の有無の客観的証明に欠かせないし、さらには動物種や個体間の発症の難易を攻める一つの重要な手掛りも与えることが期待される。4) キノホルムの体内への吸収、その後の代謝過程と神経その他への作用機構の研究も欠かせない。

以上のような研究目標をかかげ、しかも限られた予算をできるだけ効率よく使うために、標識キノホルムやビーグル犬のような高価な研究材料を共同購入する方法もとられた。そのためにある部会員には自由な発意にもとづいた研究が後廻しになるようなことも生じたと思うが、幸に部会員の協力が得られた。年度内に3回開かれた当部会の研究会において研究発表とならんで、研究方針や結果の整理についても長時間討論された。

実験室内手段によって達成すべき第1の目標はイヌ、ネコを用いて略々達せられた。^{*}

^{*}その後本報告書ができあがるまでに、サルとウサギについてもキ剤経口投与によって脊髄のゴル束に明らかな病変が発生したという発表があった。

すなわちそれらの動物の神経の病理組織像は、人体スモンの定型的組織変化と同じ範疇に属する病変と判断され、その投与法、1日投与量、投与期間などについても患者例とそれほどかけ離れた条件ではないといってよからう。第2の目標に対して標識キノホルムが有効に使われて病変部への滞留など注目すべき成果が得られたが、長期間にわたる実験については予算上も施設、技術の点でも制約があって問題が将来に残された。第3の目標については、有力な生化学的ならびに組織化学的証明法が開発されて応用の道が開かれたのは大きな収穫であった。第4の目標に対する研究もすぐれた発想にもとづいたデータが数多く発表された。一方、中毒過程の追求に必要な基礎的知識の積上げの不足もおおいきれず、すべての過程が早急には解明されないとしても、原稿締切りの後にも着々と成果があがりつゝあることはまことに喜びにたえない。

以 上

目 次

スモン調査研究協議会キノホルム部会員名簿	i
序	ii
1.キノホルムの毒性に関する研究	1
2.マウスのキノホルム長期経口投与実験	10
3.キノホルムの蛍光分析	16
4.キノホルムの体液中濃度の測定 (I)	22
5.キノホルムの体液中濃度の測定 (II)	27
6.キノホルムの体液中濃度の測定 (III)	29
7.Chinoform- ¹⁴ C の代謝 (第一報)	31
8.ウズラを用いたキノホルム投与実験	38
9.キノホルムによると思われる肝内閉塞性黄疸	47

10.キノホルムの神経毒性に関する動物実験	49
11.標識キノホルムの生体内分布, 代謝	84
12.キノホルム投与量と発症の関係 Retrospective の調査	133
13.カニクイ猿を使用してのキノホルムの経口投与実験	136
14.乳化剤の配合がキノホルムによるスモン発症に及ぼす影響	139
15.CMC が経口投与したキノホルムの血中出现に及ぼす影響	144
16.キノホルムを投与した動物血清の血球凝集反応	148
17.SMON 患者血清のマススペクトログラフによる微量成分元素の分析	151
18.SMON および実験的キノホルム中毒における末梢神経病変の形態学的比較研究	156
19.Gunn rat に対する Chinoform の長期投与成績	162
20.スモンの病理学的研究 キノホルムの組織化学的証明について	166

21.スモン患者の血清ヨウ素とキノホルムの関係	182
22.キノホルムグルクロナイドの代謝・排泄	184
23.胆汁酸によるキノホルムの可溶化	186
24.血清キノホルムの微量定量法	187
25.肝・腎中のキノホルムの微量定量法	190
26.スモン剖検例の臓器中のキノホルムの測定成績	193
27.キノホルムによるラットの末梢神経障害の電子顕微鏡的観察	195
28.キノホルム投与による臓器金属含有量の影響	198
29.C ¹⁴ -キノホルムのラット生体内における分布	201
30.C ¹⁴ -キノホルム排泄の化学的形態	204
31.キノホルム投与ラットの末梢神経代謝	207
32.放射線標識キノホルムのマウス、イヌの神経系への摂取、分布、および滞留	210

33.培養神経組織（鶏胚脊髄後根神経節）におけるキノホルムの影響	227
34.ラットに於けるキノホルムの消化管吸収に及ぼす製剤化の影響	236
35.標識キノホルムの代謝，分布に関する研究	244
36.キノホルム糖尿病家兎の作成（繰返し静注）	261
37.キノホルム糖尿病家兎の尿中メチルマロン酸（MMA）排出	265
38.キノホルムの carbonic anhydrase（Zn 含有）に対する阻害効果	267
39.キノホルムの睡眠に及ぼす影響	270
40.ミトコンドリアの呼吸調節におよぼすキノホルムおよびその類似物質の作用	278
41.キノホルムのミトコンドリアへの影響 —キノホルムの脱共役作用とキレートイオンとの関係	280
42.蛙の座骨神経の活動電位および蛙腹部上皮の短絡電流 および蛙皮抵抗におよぼすキノホルムの影響化学的形態	281
43. ¹⁴ C-キノホルムの組織切片へのとり込み	283

44.キノホルムのラット脳へのとりこみについて	284
45.実験的キノホルム中毒の神経病理 (I) 一次知覚ニューロン	287
46.後根神経節培養に及ぼすキノホルムの影響	293
47.キノホルムの障害作用に対する増強因子の研究 —各種農薬前処理による障害加算性の追求	302
48.キノホルム投与家兎の筋電位と病理所見との対比	313