

12. キノホルム投与量と発症の関係 Retrospective の調査

奥田 邦雄, 渡辺 誠介, 川口 新一郎

スモン患者に対するキノホルム剤使用の調査は、発症からすでに数年を経過しており、また訴訟問題もからんで、必ずしも容易ではない。

今回我々は、千葉県スモン対策地方協議会が実施したスモン研究協力謝金希望患者19名の面接の際、キノホルム剤について知りえた成績と、千葉市某公立病院において慢性腸炎などによりキノホルム剤が処方された患者について病歴およびアンケートによる追跡調査を行ったので、これらを中心に報告する。

I 千葉県スモン研究協力謝金希望患者について

対象は19例で男3例女16例であるが、謝金入院治療を希望し、本人の負担が20,000円以上のものであるので、性や年齢はあまり問題にできない。神経症状発現時期は、昭和34年に2例、ついで41年3例、42年1例、43年2例、44年7例、45年4例となっている。症状はこれまでの報告の如く鼠径部以下の強度の異常知覚を有し著しく歩行が障害されているものが半数を占めており、視力の異常は19例中6例にみられた。

カルテなどによりキノホルム剤の使用が確認されたものが19例中12例あり、確認はできなかったが疑が濃厚なものが3例、残り4例が不明であった。すなわち約79%に関連があると考えられる。

使用されたキノホルム剤はエマホルムが半数を占め、ついで複合ワカ末が3例、強力メキサホルム2例、エンテロビオホルム1例であった。

神経症状発現までの使用量の明らかな7例についてみると表1の如くであった。

またこれらの大多数は神経症状発現後もキノホルム剤の投与は続けられていた。患者の体重は測定していないので、体重当りの量は不明である。

表1

キノホルム量 × 日数			
1350	mg	×	15日
1350	mg	×	22日
1350	mg	×	24日
1200	mg	×	14日
1080	mg	×	10日
(800 mg × 4日) + (600 mg × 34日)			
900	mg	×	84日

II 某公立病院におけるキノホルム投与患者の追跡調査について

千葉県某公立病院内科の御協力により、44年2月～45年9月の間に過敏性大腸・慢性腸炎などの病名でキノホルム剤を2週以上連続投与された52例のカルテを選び神経症状発現の有無を調べた。投薬後引続き来院しカルテから現在の症状が判明しているものが24名あり、残りについては健康調査表の形式をとり質問事項の中にスモンの症状を含めて、この回答から判定した。

この病院で使用されていたキノホルム剤はすべて強力メキサホルムであり、処方量は常用量の1.5～2.0g、あるいは3～6錠であるが、期間は2週より203日に及んでいる。

これを井形教授のDose Duration Patternにプロットすると図1のようで、46例が発症の可能性を示す範囲内にあるが、スモンが疑われるのは2例であった。1例は600mgを56日間投与された肺結核と腸炎の63才の男性であり、もう1例は600mgを120日投与された胃下垂症の35才の女性である。この他、「目がかすむ」という項にチェックしたのが2例あり、いずれも800mg 14日投与されたものであった。

これらの症例はいずれもアンケート調査によるものであって、同病院に通院中にはカルテに神経症状の記載がない。同病院の医師はスモンの症状を熟知されているが、アンケートの質問事項は患者を刺激しないように配慮したためやゝ不充分であるので、機会をみて直接診察するように努めたい。

考 按

スモン患者における調査ではキノホルム剤の1日量は1000mgを越すものが大部分であった。一方、消化器疾患に投与された場合の調査では、服用期間が著しく長期に亘っているにもかかわらず1日の使用量が比較的少ないためか典型的な発症者を見ていない。これらの点から我々は一日量と日数を比較すれば一日量の方により比重がかゝると考える。腹部症状自身がキノホルム剤に起因するかという問題については、疑われる1例を経験しているがまだ十分な検討を加えていない。

キノホルム剤の中でもエマホルムが多いのは、単に市場性のみならず乳化剤による吸収と共に1gあたりのキノホルム含有量が90%と高いのにもかかわらず、エンテロピオホルムあるいは強力メキサホルムと同量処方してしまった恐れがうかがわれる。

更にキノホルムが問題となってからスモン類似疾患を調べ直してみると、自律神経失調によるアクロバステジーの1例と変形性腰椎症によるニューロバシーとされていた1例が発症前に整腸剤としてキノホルムを常用していたことが判明した。

腹部症状が典型的でなかったために別の診断がされた場合はかなり多いと思われるのでキノホルム中毒症という立場から類似疾患についても再検討する必要があると思われる。

結 論

千葉県におけるスモン研究協力希望患者19例につきキノホルム剤投与の有無を調べ、19例中15例79%に関連があると判定された。

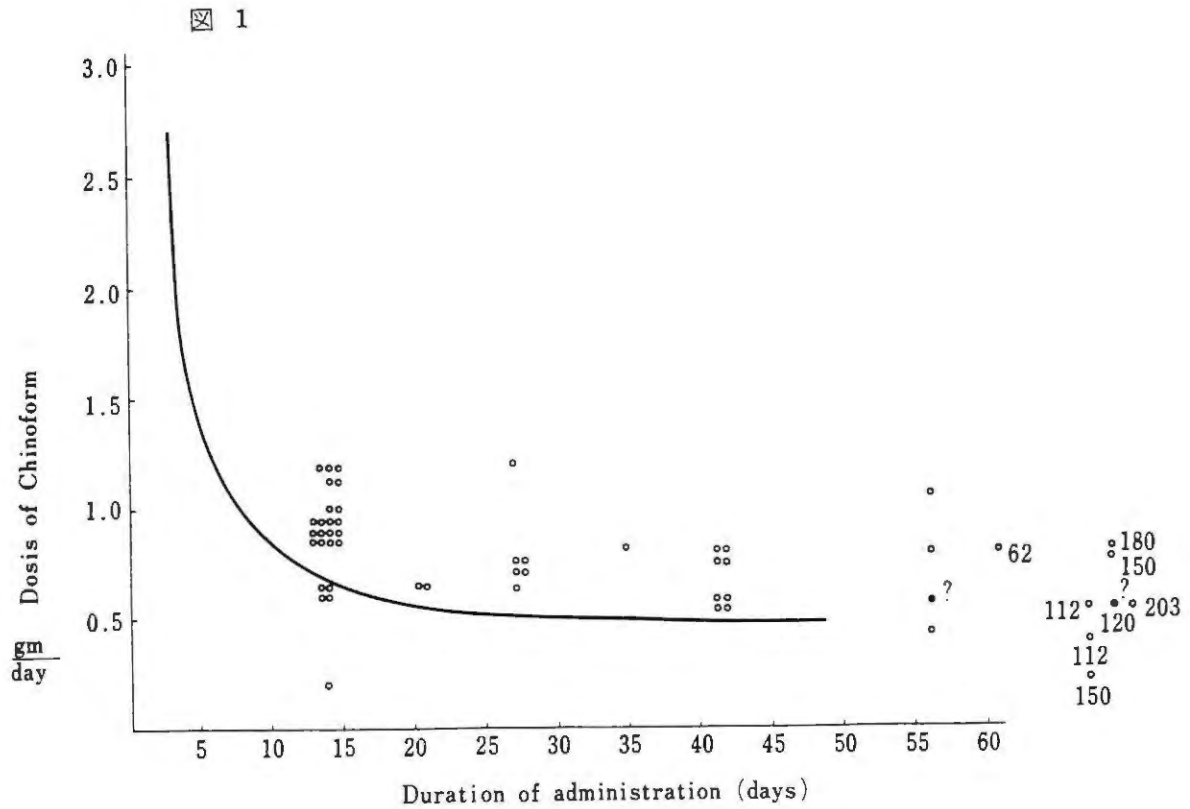
某病院において消化器症状に対してキノホルム剤が2週間以上連続投与された52例につきカルテ

及びアンケートによる追跡調査を行い、2例の疑わしい症例を見出した。

腹部症状が典型的でなかったためにスモンとされなかった症例について、キノホルム中毒症の立場から再検討する必要があると考える。

文 献

中江公裕・井形昭弘：S M O N 発症とキノホルム投与状況との関連についての理論的考察
 医学のあゆみ，76：667-669，S46・2・27



成績

1) 第1群の猿(1.3Kg, 2匹)

1月26日よりキノホルム純末(田辺製薬)500mg/day/匹を投与したが水に難溶性のせいもあってか5月に至るも何ら症状を呈さなかった。そこで5月27日より水によくとけるエンテロヴィオホルムを500mg/day/匹を用いた。1匹は9月初旬死亡し他の1匹は9月末に後肢マヒをおこし10月4日に解剖した(解剖例1)

2) 第2群の猿(1.3, 1.5Kg 2匹)

2月17日よりキノホルム純末の経口投与開始, 5月に至るも症状がでないため第1群と同じく5月27日よりエンテロヴィオホルムにきりかえ投与を続行した。1匹は11月中旬に後肢マヒをおこし他の1匹は11月21日に死亡した。

3) 第3群の猿(1.3, 1.5Kg 2匹)

5月27日よりエンテロヴィオホルムの経口投与を開始, 1匹は9月末後肢マヒをおこし, 投与を中止したが11月4日死亡, 他の1匹は11月中旬後肢マヒをおこし, 翌1月7日に解剖した(解剖例4)

4) 第4群の猿(2.0Kg 4匹)

6月15日よりエンテロヴィオホルムの投与を開始, 9月末に2匹後肢マヒをおこしうち1匹は11月1日に解剖(解剖例2)他の1匹は投与を中止し翌年5月24日に解剖(解剖例6)11月中旬他の2匹も後肢マヒをおこし, うち1匹は12月1日に解剖(解剖例3)他の1匹は投与を中止し翌年5月22日に解剖(解剖例5)

以上の通りキノホルム経口投与開始後, 3~9月で10匹のカニクイ猿の殆ど全例が程度の差はあるが後肢マヒをおこした。

病理組織学的所見

HE, LFB, LFB-H E 2重染色, 軸索染色及び凍結切片に関してSudanIVによる脂肪染色を主として行った。他に全臓器についてもHE染色により組織学的に検索した。なお健常な猿についても同様の組織標本を作製して対照とした。

背髄に於ける組織学的変化はLFB染色において明らかであった。解剖例1では髄鞘の変性が背髄に於て一般にビマン性にみられ前, 側, 後索ともいはゆる蒼白化の状態が認められ明瞭な限局巣がみとめられなかった。背髄神経では殊に後根神経に極めて著明な髄鞘変性を証明し得た。

解剖例2では髄鞘変性は前例に比しより顕著で一般に後索及び側索にやゝ限局した一層高度な髄鞘変性を認めた。これらの変化は人体に於けるSMONの背髄変化に比較的近いと思はれる。なお後根背髄神経の髄鞘変性は前例同様に顕著であった。又前角神経細胞も部分的に核融解, 濃縮などの所見を呈していた。Gliosisの傾向もみられ又後根神経節細胞の変性を認めるものもあった。

解剖例3, 4に関しては解剖例2程著明な変化は一般にみられなかった。これらの解剖例は何れも

マヒ症状がおこってから解剖までの期間が1ヶ月以内であり人体例程著明な変化がみられなかったのは発病後解剖迄の期間の短かかったことも関連していると思われる。解剖例5, 6に関しては目下標本作製中である。

要 約

合計10匹のカニクイ猿(1.3~2.0Kg, 4群, 2. 2. 2, 4匹)にキノホルム(主としてエンテロヴィオホルム, 1匹あたり500mg/day)を飲料水にまぜて長期間経口投与して変化を観察した。2匹の死亡例を除き3~9ヶ月の投与後全部が後肢のマヒをおこした。

うち4匹は病理解剖したがマヒ直後に解剖した例では髄鞘の変性が背髄に於て一般に瀰漫性にみられ, マヒ出現後1ヶ月で解剖した例では後索及び側索にやゝ限局した高度の髄鞘変性がみられた。しかし一般に病理変化は人体例程著明でなく, これには発病後解剖までの期間も関係していると思はれこの点について目下追求中である。

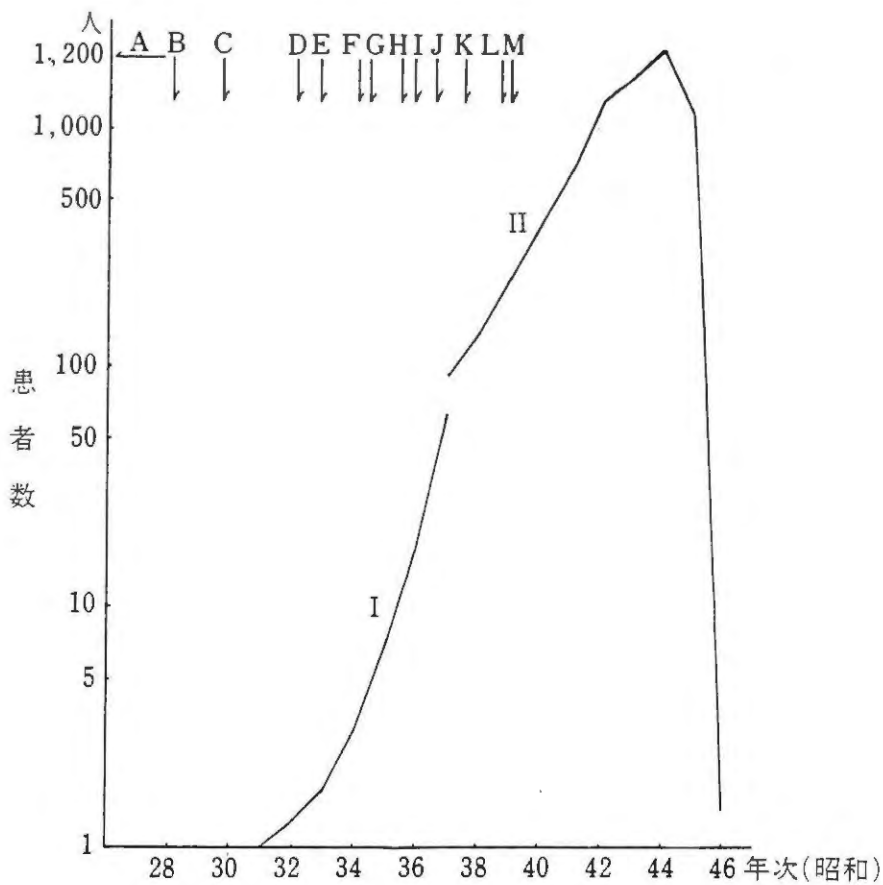
14. 乳化剤の配合がキノホルムによるスモン発症に及ぼす影響

金光 正次, 笠井 美智子

(札幌医大・衛生)

キノホルム(キ剤)¹⁾が日本薬局方に収載されたのは昭和14年で、以後急性胃腸炎やアメーバ赤痢に著効があり、かつ安全な薬物として広く使用されてきた。キ剤の使用見合せと共にスモンが激減したことは、これを本病の原因と確定する有力な根拠の1つになったが、これは流行終息との関連を採り上げたもので、流行の出現理由を説明するには十分でない。

本病が出現したのは昭和30年頃からで、キ剤の使用開始とは年次的にかなりのズレがある。近年になってキ剤の薬効を高めるために各種の乳化剤を配合したものが市販されるようになった。乳化キ剤の国内生産が初まったのは昭和28年²⁾からで、スモンの出現と年次的に一致する(図1)。このことからわれわれは乳化剤の配合がキ剤によるスモンの発症を増強するのではないかと考え、イヌを用いて実験した。



I : 前川班⁷⁾、II : スモン調研協⁸⁾の資料

A : 乳化剤配合以前、B-M : 各社の乳化キ剤の製造販売年次

図1. 乳化剤添加キノホルムの国内生産とスモン発症との年次的関係

実験方法

使用薬物：キ剤としてスモン調査研究協議会から分与されたキノホルムの純末と、乳化剤としてはキシダ化学工業製のカルボキシ・メチルセルローズ（CMC）を使用した。

イヌ：体重8.0-14.2 Kgの雑犬14頭（雌12，雄2頭）に駆虫薬を与え，1週後にそれを表1の如く4群に分けた。

薬剤投与方式：立石ら³⁾の方式を参考にしてキ剤は30 mg/kg/dayから始め，4日毎に20 mg/kg/day ずつ増量し，150 mg/kg/day に達した後はこれを維持量とした。CMCの配合はエマホルムに準じてキ剤の10.6%とした。またCMC群にはこれを15.9 mg/kg/day ずつ連続投与したが，下痢のため中断したのものもある。薬剤は1日量を1回分としてオブラートに包み，ミートボールあるいはマッシュポテトに封入して経口投与した。宿便措置などは一切行わない。

観 察

雨天の日を除いて毎朝500mの歩行と走行をおこなわせた後，17階段の昇降を繰り返して動作を観察し，発症したイヌはその動作を映画に撮影した。そのほか筋電図，血液と尿の検査を行い，12頭を剖検した。

成 績

1. 臨床的観察

実験開始から43日目までの期間の成績を表1に示した。症状は階段の昇降を反復させた際，最も明瞭に観察することができた。表の+は昇降時の動作が対照群に比べて鈍く，後肢に脱力を認めるもの，++は昇降の途中で階段に座り込み，動けなくなったもの，+++はその中間の症状を示す。CMC附加キ剤群のうち%36は実験途中で妊娠を発見したが，投薬は続行した。キ剤単独投与群では%42のみが発症し，50日後に起立不能になるほど症状が進行したが，投与を中止すると共にやゝ軽快した。前群の方が高率にしかも少量のキ剤で発症し，発症までの日数も短い。

2. 誘発筋電図

実験開始から29-43日の間に，発症犬を含め10頭について後肢諸筋の安静時および受働伸展時の筋電図をしらべた。被検筋はM. tibialis anterior, M. gastrocnemius, M. quadriceps femoris, M. biceps femoris, M. adductorである。表2はその成績をまとめたもので，発症犬のうち3頭のM. tibialis anterior に安静時のfibrillation, 2頭のM. adductor に受働伸展時にgrouping voltageとtremorが出現した。その他のイヌには異常を認めない（この研究は北大歯学部生理学教室の横田助教授の援助を受けた）。

3. 病理組織学的所見

実験開始から32-96日の間に11頭を剖検し，中枢及び末梢神経組織，その他の諸組織を光顕ならびに電顕的に検査した。光顕的に発症犬の坐骨及び経骨神経に強い髄鞘の変性と部分的消失，筋肉の萎縮を認めた。背髄，視神経，脳には炎症性変化や脱髄を認めることはできなかったが，電顕的

Table 1. Effect of Carboxymethyl Cellulose on the Onset of SMON Syndrome
in Dogs Administered Orally with Chinoform.

Medication	No.	Sex	Body weight	Body weight					Total amount of chinoform given
				-21	22	29	37	43	
Ch+CMC	35	F	11.2 ^{Kg}	-	+	+	++	++	17.0 g
	36	F	8.5	-	-	-	-	-	76.0 (71 days, no symptom)
	37	F	14.0	-	-	+	+++	++	30.1
	38	F	11.0	-	+	+	+	+	21.8
	43	M	8.0	-	-	-	+	+	18.2
Ch*	34	F	14.2	-	-	-	-	-	81.8 (60 days, no symptom)
	40	F	8.5	-	-	-	-	-	42.1 (46 days, no symptom)
	41	F	10.8	-	-	-	-	-	91.8 (71 days, no symptom)
	42	F	11.8	-	-	+	+	+	39.0
	44	M	9.0	-	-	-	-	-	51.2 (56 days, no symptom)
CMC	33	F	9.0	-	-	-	-	-	
	39	F	9.5	-	-	-	-	-	
Control	31	F	11.5	-	-	-	-	-	
	32	F	9.0	-	-	-	-	-	

* chinoform

には背髄に髄鞘の蜂窩性構造，髄鞘と軸索の解離，軸索内小器管の消失などが対照犬に比べて著明であった（この研究は北大医学部第2病理学教室の恩村教授の援助をうけた）。

Table 2. Electromyographic Examinations of Dogs Administered Orally With Chinoform of Different Kinds

Medication	No.	Fibrillation of M. tibialis ant. at rest	Grouping voltage and tremor of M. adductor after passive stretch
Ch+CMC	35	+ 29th day	(-)*
	36	-*	-
	37	+ 36th	(-)
	38	-	+ 29th
Ch	34	-	-
	40	-	-
	41	-	-
	42	+ 36th	+ 29th
CMC	33	-	-
	39	-	-

*(-) and - indicate the absence of abnormal signs until 36th and 43th day, respectively.

4. 血液及び尿の所見

血液についてはGOT, GPT, CPK, 尿素窒素, 血清アミラーゼ, 血糖を検査した。実験開始後19日目のCMC添加キ剤投与群の血糖値の平均値は141mg/dl, キ剤のみの投与群では160mg/dlを示したが, 対照群の測定値に疑いがあったので比較できない。34日目の測定ではいずれの群も80mg/dl前後の値を示し, 正常と判定された。その他の各項目の測定値には異常を認めない。尿にも異常所見はない。

考察とまとめ

スモンが昭和30年頃から出現増加した理由として, 1) キ剤の国内生産量の増加,⁴⁾ 2) 1日用量の増加があげられているが, この間に使用されたキ剤はほとんどすべてサバミンやCMCなどの乳化剤を含んでいるので, その影響も加わっていると考えねばならない。本報の研究は乳化剤の効果を分離して検討することを目的にした。キ剤が腸管から吸収されることは既に明らかであるが,^{5,6)} 本報の成績からキ剤のみでは発症に至らぬ量でも, それにCMCを配合すれば高率にしかも早く発症することが証明された。これはCMCがキ剤の腸管吸収を増強することを強く示唆する。同時にこの成績は乳化キ

剤の普及使用と共にスモンが増加したという想定に実験的根拠を与えたものと考えたい。キ剤のみを投与した群からも1頭が発症したが、人間の場合に比べて1日用量が著しく多く、しかも漸増方式を採っているので同一には論じがたい。また発症犬の中枢神経組織に光顕的に著変を認めなかったのは、剖検までの日数が浅いためと思われる。

文 献

- 1) 慶松：最新医薬品類聚(上)，非凡閣，昭19
- 2) 最近の新薬，5-16集，1954-'65
- 3) 立石，池田：医学のあゆみ，76：611，1971
- 4) 椿，本間，星：スモン調研協班会議報告，昭45，11月
- 5) K.Liewendahl et al.：Nuclear Med.，6：20，32，1967
- 6) A.A.Night and J.Miller：Ann.Int.Med.，30：1180，1949
- 7) 前川，他：日本医事新報，No.2378，1969
- 8) スモン調研協：スモン患者全国実態調査成績(中間報告)，1971

15. C M C が経口投与したキノホルムの血中出现に及ぼす影響

笠巻 明子, 笠井 美智子, 金光 正次

(札幌医大・衛生)

前項の研究でキノホルムに C M C を配合してイヌに経口投与すると, スモンの発症を増強すること¹⁾が明らかになった。この成績は C M C がキ剤の腸管吸収を促進することを強く示唆する。われわれはキ剤を経口投与したイヌの血中キノホルムを測定することによって, この問題を検討した。

実験方法

使用薬剤及び動物: 雑犬とビーグル犬各 3 頭にキノホルムの純末を 50 mg/kg/day づゝ 4 日間連続経口投与し, そのうち 3 頭には C M C をキ剤の 10.6% の割合に添加した。採血は投与前及び投与第 1 日と第 4 日目に経時的に行った。

血中キ剤の定量法: 田村らの方法²⁾に従って血清から非抱合型キノホルムを抽出し, 硝酸アルミニウムを加えてそのアルミニウムキレートを作り, 蛍光測定法を用いて定量した。³⁾

成績

1. 初回投与, 投与第 1 日目の雑犬 3 頭の血中キノホルムは 1 時間後に検出され, 4~6 時間で最高に達した後減少する。C M C を添加した時の方が血中キノホルムの濃度が早く最高に達し, そのレベルも高く, しかもかなり長い間高い値を維持する(表 1)。No. 1 と No. 2 は同胞犬で, C M C の効果が明瞭に比較できる。ビーグル犬は雑犬に比べて血中キノホルムの出現がやゝおそく, そのレベルも低い, C M C の効果は明かである。No. 5 と No. 6 は同胞犬で, 両者の差異は特に著しい。

投与 4 日目にはキ剤の総投与量が 1 g あるいはそれ以上に達したが, 血中キノホルム量は犬種と C M C 添加に関係なく, 第 1 日目より著しく減少した。

2. 再投与

体重当りキ剤投与量がひとしくても, 血中キ剤の出現推移がイヌの個体によってかなり異なるので, 個体差の影響を除くために同じイヌについて C M C の効果を観察しようとしてみた。初回投与から 1 カ月以上経過し, 血中にキ剤が検出されなくなったことを確認した後, 初回にキ剤のみを与えたイヌには C M C 添加キ剤を, 初回に C M C 添加キ剤を与えた犬にはキ剤のみを, それぞれ 50 mg/kg/day づゝ 4 日間連続投与した。採血は初回と同様に投与第 1 日と第 4 日目に行った。

再投与第 1 日の成績を表 2 に示した。初回投与の時と異り C M C を添加しても血中キ剤の出現は特に促進されない。しかし雑犬およびビーグル犬の同胞について比較すると, 最高値は C M C を添加した方が高く, その後も高い値を維持している。4 日目にはその傾向が認められなくなるが, No. 1 と No. 2 を除くイヌの血中キ剤濃度は初回投与 4 日目に比べ全般的に高い。

同じ個体について初回と再投与の成績を比べると図 1 のようになる。投与されたキ剤の組み合わせのいかんにかゝらず, 再投与の時の方が血中キ剤の濃度が早く最高に達する傾向が見られ, No. 1 では

Table 1. Effect of Carboxymethyl Cellulose (CMC) on the Serum Chinoform Level of Dogs Administered Orally with the Drugs (Primary administration)

Species		Mongrel			Beagle		
Days after medication	No.	1	2	3	4	5	6
	Sex	M	M	F	M	M	M
Body weight	7.0Kg	5.0Kg	5.0	5.0	6.0	4.7	6.3
	Drug	Ch*	Ch+CMC	Ch+CMC	Ch	Ch	Ch+CMC
	Total dosage	250mg	250	250	300	235	348
	0 hr	0	0	0	0	0	0
1st day	1	1.0**	1.3	0.3	0	0	<u>3.7</u>
	2	0.3	0.4	0.5	<u>2.9</u>	0	2.4
	4	1.2	<u>6.0</u>	<u>3.5</u>	0.7	<u>2.1</u>	1.5
	6	<u>3.6</u>	2.3	2.2	0	0.5	0.5
	8	1.0	2.2	0.7	0	0.2	0.1
	Total dosage	1000mg	1000	1000	1200	940	1392
	0 hr	0.5	0.6	0.1	0.3	0.1	0.1
4th day	1	0.9	0.5	0.2	0.2	0	0
	2	0.6	1.1	0.1	0	0.3	0.3
	4	0.9	0	0.2	<u>4.0</u>	1.1	0.1
	6	0.3	0	0.3	0.9	0.5	0
	8	0	0	0.4	0.2	0.1	0

*Chinoform, ** Amount of chinoform in serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

Table 2. Effect of CMC on the Serum Chinoform Level of Dogs Following Secondary Oral Administration with the Drugs.

Species		Mongrel			Beagle		
Days after medication	No.	1	2	3	4	5	6
	Sex	M	M	F	M	M	M
Body weight	7.0Kg	7.0Kg	8.0	7.0	8.0	5.0	5.9
	Drug	Ch+CMC	Ch	Ch	Ch+CMC	Ch+CMC	Ch
	Total dosage	350mg	400	350	400	250	295
	0 hr	0	0	0	0	0	0
1st day	1	<u>4.1</u>	<u>3.1</u>	1.3	0.4	<u>2.4</u>	<u>1.8</u>
	2	3.4	2.0	<u>4.9</u>	<u>3.9</u>	1.8	1.0
	4	1.5	1.7	1.3	2.1	1.0	0.8
	6	0.8	0.8	0.3	0.8	0.5	0.5
	8	1.0	0.5	0.3	0.2	0.3	0.5
	Total dosage	1400mg	1600	400	1600	1000	1180
	0 hr	0	0	0.5	0	0.3	0.5
4th day	1	0	0	0	<u>3.0</u>	0.5	<u>3.1</u>
	2	0.3	1.3	0.5	<u>1.6</u>	<u>2.1</u>	<u>1.2</u>
	4	0.3	0.3	<u>3.9</u>	0.5	1.0	0.5
	6	0.2	0	2.1	0.5	0.4	0.1
	8	0.2	0	0.7	0	0.2	0.1

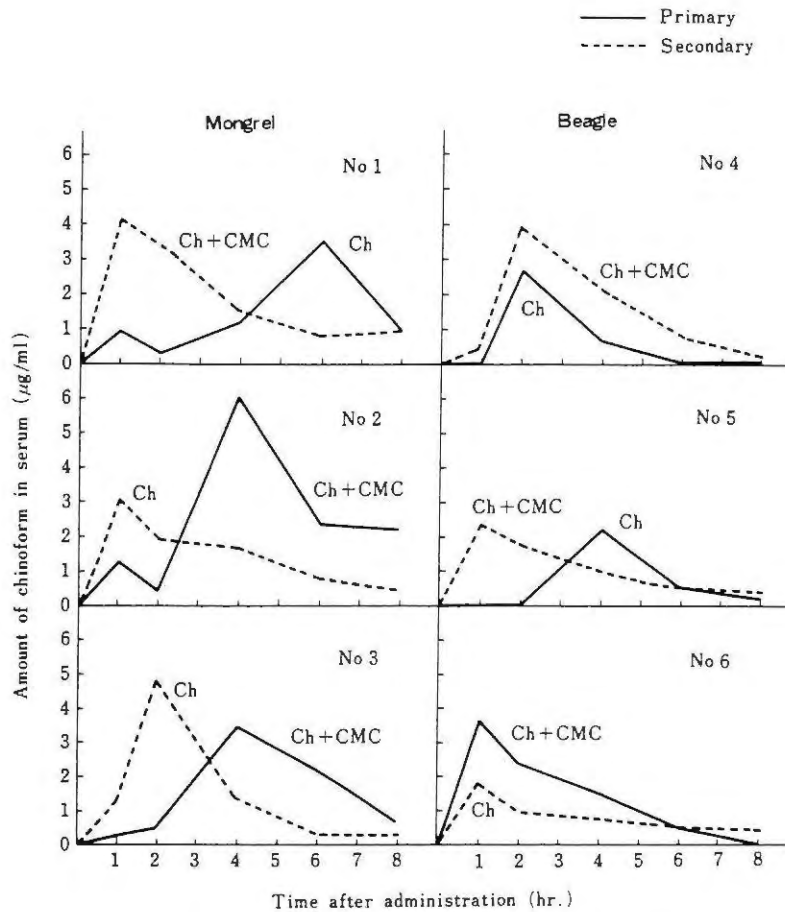


Fig. 1 Comparison of serum chineform levels of same dogs following primary and secondary oral administration with the drug.

5時間も短縮している。これは初回投与が再投与の成績に何らかの影響を与えたことを推定させる。また初回と再投与の成績を総合すると、CMCを添加した時の方が高い血中キ剤濃度を示した例は6頭のうち3頭あり、キ剤のみを与えた時の方が高い例は全くない。

考察とまとめ

この研究ではスモン発症との関係を考慮して血中キノホルムは非抱合型のみを測定したが、初回及び再投与第1日目においては、CMC添加が血中キノホルム濃度を高めることを認めてよいと思う。しかし4日目になるとそのような傾向が消失するので、かゝる一過性の上昇がスモンの発症とどのように関連するかはわからない。また初回投与の後作用(After-effect)が30日以上も残存し、再投与による血中キノホルムの出現に影響を及ぼすのではないかと思わせる成績を得た。これがいかなる機序によるかは不明であるが、注目すべきことと思う。しかし本報の成績に関する限り、この後作用は再投与第1日目の血中キノホルムの出現を促進する以外の効果は認めがたい。したがってこの後作用が存在しても同じ個体におけるCMCの効果は認めてよいと思う。

文 献

1. 金光, 笠井: 医学のあゆみ, 79:365, 1971
2. 田村, 他: スモン調研協, キノホルム部会, 第2回研究会, 1971, 12月
3. Tsuji, A. et al. : Chem. Pharm. Bull., 19:2209, 1971.

16. キノホルムを投与した動物血清の血球凝集反応

笠巻 明子, 笠井 美智子, 金光 正次

(札幌医大・衛生)

1) 前報でイヌに1カ月以上の間隔でキノホルムを2回経口投与すると、初回に比べて2回目の方が早く血中にキ剤が出現することを見出した。その機序としてほかの薬物によるアレルギーと同じく免疫が関係する可能性も考えられる。われわれはこの研究を発表した後に、キ剤の抗原性に関する吉田ら²⁾の報告を読み、それを追試すると共に、この方法を用いてキ剤を経口投与したイヌならびにスモン患者の血清について血球凝集反応を試みた。

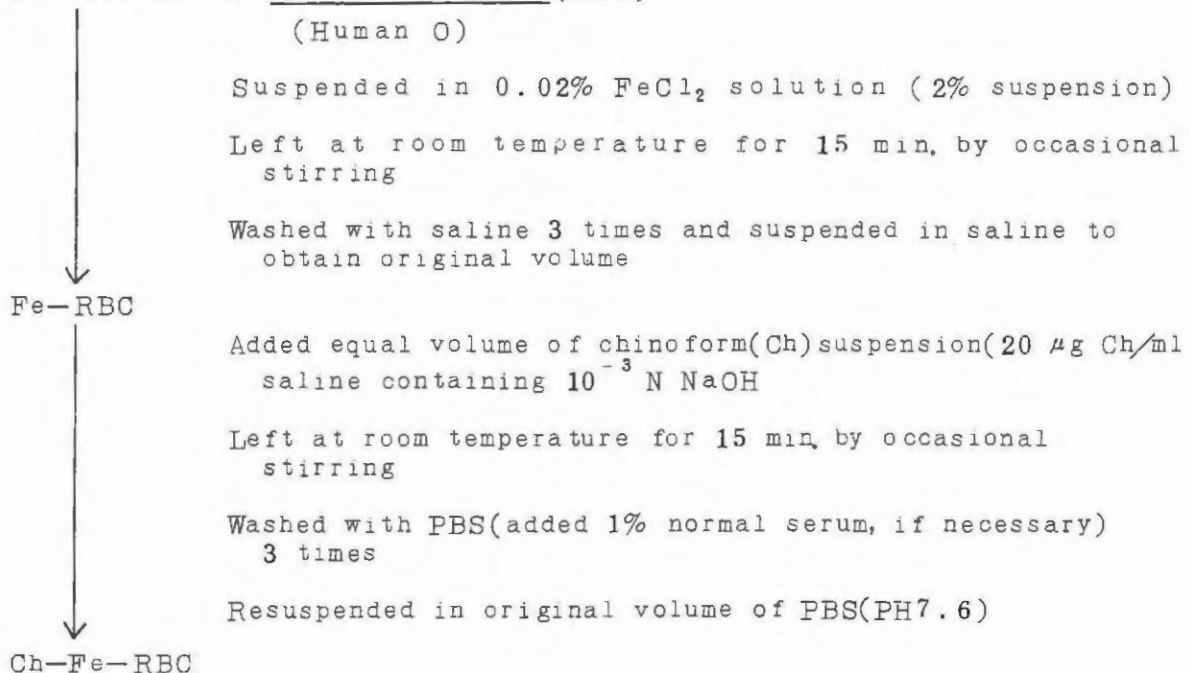
実験方法

動物及びキ剤投与。エマホルムの生理食塩水乳化液を4羽の家兎にキノホルム純末に換算して50mgづつ隔日9回腹腔内に注射後採血し、その後同量を隔日4回静脈内に、さらに隔日5日腹腔内追加免疫を行い、各追加免疫後10日目に採血を行った。

イヌは前項の研究に使用した6頭を利用した。たゞしNo.1とNo.2は再投与から引つづき56日間キ剤を経口投与し、最終投与日と中止後20日目に採血した。

キノホルム抗原の作製法：吉田ら²⁾の方法に従いフォルマリンで処理した人O型赤血球にFeイオンを介してキノホルムを結合させて感作血球(Ch-Fe-RBC)を作った(表1)。

Table 1. Preparation of Chinoform-sensitized Red Blood Cell
Formalinized Red Blood Cell(RBC)



血球凝集反応：被検血清を1%のウマ血清を加えたPBS(pH7.6)で階級希釈し、その0.4mlに上記の感作血球の2%浮遊液を0.1ml加え、室温に3~4時間おいた後の凝集像で判定した。この

際キノホルムを結合させない血球(Fe-RBC)を上述と同じ方法で作って対照抗原とした。

成績

1.キノホルム注射家兎血清

腹腔内注射を9回行って23日後に採取した4羽の家兎血清のうち、2~4倍稀釈で不完全凝集を示すものを認めたが明瞭でない。しかしさらに静脈内注射を4回重ねた後10日目に採取した血清では3~24倍稀釈で完全な凝集を示し、さらに腹腔内注射を5回重ねることにより表2の如く24~96倍稀釈まで完全な凝集を示した。

Table 2. Hemagglutinating Reaction of Sera of Rabbits Immunized With Chinoform on 10 days after Second Booster i.p. Injections

Sera	Serum dilution							Antigens
	1/3	1/6	1/12	1/24	1/48	1/96	1/192	
Immunized rabbits	No. 1	3+	3+	2+	+	+	-	Ch-Fe-RBC
	No. 2	3+	3+	3+	2+	2+	+	
	No. 3	3+	3+	2+	+	-	-	
Normal rabbit	No. 5	-	-	-	-	-	-	
Immunized rabbits	No. 1	-	-	-	-	-	-	Fe-RBC
	No. 2	-	-	-	-	-	-	
	No. 3	-	-	-	-	-	-	
Normal rabbit	No. 5	-	-	-	-	-	-	

2.キノホルム経口投与犬血清

キノホルムを50mg/kg/dayづつ4日間再投与した6頭のイヌの血清は、いずれも血球を凝集しなかった。しかしそれについて56日間投与を継続したNo.1とNo.2の血清は、2~4倍の低い稀釈で完全に血球を凝集し、投与を中止した後20日目の血清でも陽性を示した(表3)。

考察とまとめ

家兎にキノホルムを頻回注射すると血清中にキノホルム感作血球と凝集する物質が出現することが証明された。これが抗体かどうかはもっと検討しなければならないが、吉田らの成績は確認できた。しかし彼等が報告したような320~640倍という高い血球凝集価は得られなかった。イヌでは長期にわたってキノホルムを投与すると、低いながらも確実に血球凝集反応が陽性になり、少なくとも20

Table 3. Hemagglutinating Reaction of Sera of Dogs Administered Orally with Chinoform for 56 Days

Antigens		Ch-Fe-RBC				Fe-RBC			
		Serum dilution							
Time of bleeding		1:2	1:4	1:8	1:16	1:2	1:4	1:8	1:16
No. 1	End of administration	3+	+	±	-	-	-	-	-
	20 days thereafter	3+	+	-	-	-	-	-	-
No. 2	End of administration	3+	±	-	-	-	-	-	-
	20 days thereafter	+	-	-	-	-	-	-	-
Normal dog		-	-	-	-	-	-	-	-

日間継続した。これは経口投与によるもので、注目に値する成績と思う。しかし現在のところスモン患者血清では陽性成績を得ていない。目下抗原の作製と血清反応について検討を重ねている。

文 献

- 1 笠巻, 笠井, 金光: スモン調研協キノホルム部会研究報告, 昭47, 2月
- 2 吉田・他: 医学のあゆみ, 78: 380, 昭46

17. S M O N 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

—とくに硫黄の変動について—

河合 忠(日大医・臨床病理)

河野 均也(日大医・臨床病理)

片岡喜久男(国立東Ⅱ病院)

研究目的

¹⁾ 椿ら、および井形らの報告をはじめとするキノホルム剤(以下キ剤と省略)服用とS M O N発症との間の密接なつながりに関する報告、およびキ剤投与動物実験によりS M O N類似の病理形態学的変化を作り得ることに成功した大月らの報告³⁾以来、キ剤服用がS M O N発症の原因をなすものとして確実視されるに至った感がある。しかしながら、昭和45年9月のキ剤発売中止以後も散発的ではあるにせよ少数例のS M O N発症の報告もみられ、キ剤服用が唯一無二の病因とすることは危険であろう。^{4) 5) 6)} さらにキ剤がS M O N発症の原因であると仮定しても、キ剤がS M O Nの神経障害の成立に働らく機構については不明の点が多い。

以上のような点を考慮し、また、環境汚染による中毒因子も完全に否定し得ないところから、我々は無機用質量分析装置を用いて血清中の全元素の測定を行ない、昭和46年3月の本研究協議会において、Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, I, Co, Ni, Caの10元素については視察による半定量的測定結果を報告した⁷⁾が、今回コンピューターを用いた血清中全元素の無差別的な測定が完結し、視察による測定に際して明らかな異常を認めた沃素と亜鉛の変動を確認したことに加えて、硫黄にも著明な変動の存在することが明らかにされた。沃素と亜鉛の変動については、前回報告した視察による半定量的測定結果とコンピューター分析結果の間に有意の差は認められないことから省略し、今回は主として硫黄の変動についてのべたい。

材料ならびに方法

材料は表1に示すごとく、前回の報告と同一試料を用いた。すなわち発症後比較的新鮮な10例のS M O N症例(うち4例は6ヶ月後再検した)より得られた血清を用い、対照としては薬剤を服用中でない20~30才合の男女、各4名、および最近キ剤服用の既往のある女性1名より得られた血清を用いた。血清は分離後直ちに凍結乾燥し、グラファイト粉末と混じて電極を作り、これを電極として、日本電子製スパークイオン源付無機用質量分析装置(JMS-01BM)を用いマススペクトルを撮影し、スペクトルの解析には日本電子製小型コンピューター(JEC-6型)を用い無差別的に血清中の全元素の測定を行なった。測定は各試料共3回づつ重複測定を行ないその平均値として求めた。また測定値はいずれも内部標準物質としたCl₂に対する重量パーセントとして求めたが、試料のイオン化は、その割合が試料により、また元素により多少異なることが知られているため、⁸⁾ 正確な重量を示すものでないことに注意して頂きたい。

表1 症 例

症 例 番 号	年 令	性	キ剤使用	最終キ剤使用 よりの期 間	発症よりの期間
1	75	F	あり	1ヶ月	1ヶ月
2 ^a b	16	M	あり	1ヶ月	1ヶ月
				6ヶ月	6ヶ月
3 ^a b	37	F	あり	1ヶ月	1ヶ月
				6ヶ月	6ヶ月
4	55	M	あり	1ヶ月	1ヶ月
5 ^a b	54	F	あり	2ヶ月	8ヶ月
				8ヶ月	14ヶ月
6 ^a b	79	F	なし [*]	不 明	3ヶ月
					9ヶ月
7	22	M	あり	1.5ヶ月	3ヶ月
8	47	M	あり	6ヶ月	18ヶ月
9	46	M	あり	6ヶ月	18ヶ月
10	62	M	あり	6ヶ月	6ヶ月

*本例はガスクロマトグラフィーにより血清中にキ剤証明済

結果

全元素の無差別的な測定によれば、Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Cr, Fe, Cu, Zn, Br, Rb および I の 16 元素が 23 試料のすべてから検出された。この 16 元素のほか、Sr, Cs, Ba, La, Ce, Pr, Li, B, F, Mn, As, Se, Ag, Ti, V, Co, Ni, Ge の 18 元素が 23 試料中 1~17 試料中から検出された。1~17 試料中から検出されたこれら 18 元素の検出頻度は、次の如くであった。1 試料中のみに検出されたもの (Sr, Cs, Ce, Ti, V, Co, Ni, Ge) 2 試料中 (Ba), 3 試料中 (La, Pr, B), 7 試料中 (As), 11 試料中 (Li, Ag), 16 試料中 (F, Se), 17 試料中 (Mn)。

しかしながら、これら 18 元素については、いずれも S MON 群に共通した所見ではなく、また、正常対照群と S MON 群の間に有意の差があるとも考え難い。

すべての試料中から検出された 16 元素では、視察による半定量的測定結果と同様、沃素と亜鉛に著明な変動が存在することが確認されたほか、硫黄についても表 2 および図 1 に示すごとく、沃素と亜鉛の変動と同様、正常対照群、発症後新鮮な S MON 群、およびキ剤服用中止後ある程度の経過を示す S MON 群の間に著明な変動が存することが明らかである。その他の元素については Fe と Mg が

S M O N群に軽度の高値を示す傾向がみられたが、他の元素についてはほとんど有意の差があるとは考え難い。

表2 血清マススペクトログラフのコンピューター分析結果

Case	Mg	S	Fe	Zn	I
1	2.63	24.0	0.28	0.46	0.213
2 a	3.00	36.5	0.30	0.56	0.0369
b	3.53	1.39	0.21	0.099	0.00169
3 a	1.56	23.3	0.16	0.24	0.349
b	2.13	1.63	0.077	0.041	0.00213
4	2.19	38.0	0.16	0.24	0.416
5 a	2.09	29.0	0.069	0.10	0.0105
b	3.56	0.87	0.50	0.022	0.00179
6 a	1.89	26.3	0.30	0.25	0.366
b	2.86	13.4	0.123	0.183	0.00766
7	2.86	39.6	0.14	0.14	0.00939
8	2.84	4.79	0.24	0.080	0.00419
9	2.29	0.31	0.20	0.027	0.00083
10	3.79	0.95	0.21	0.029	0.00229
AV. A	2.32	31.0	0.20	0.28	0.200
AV. B	3.02	1.66	0.24	0.050	0.0022
Cont. AV.	1.58	30.5	0.14	0.33	0.00183

AV. A: S M O N発症後(キ剤中止後) 1~2ヶ月の平均

AV. B: // 6~18ヶ月 //

Cont. AV. : 対照群平均

硫黄の変動は既に前回の視察による分析結果について報告した亜鉛の変動と類似の推移をたどり、キ剤服用中止後、極めて著るしい減少を示すことが確かめられた。すなわち、図1および表2に示すごとく、正常対照群およびキ剤服用中止後1-2ヶ月目のS M O N症例群ではClに対する硫黄の重量パーセントが、それぞれ30.0%および31.0%であるのに対し、キ剤服用中止後6-18ヶ月目のS M O N群では、その平均値がわずかに1.66%と著減しており、前2群平均値のほぼ5.4%にまで減少している。

環境汚染の面から注目されているCd, P, Hgなどに関しては、とくにS M O N群に有意に高値を示す傾向はみとめられなかった。

考案ならびに結語

S H O N発症の原因として、疫学的調査および動物実験成績などより、キ剤服用がその主役を演じていることがほぼ確実視されるに至っているが、昭和45年9月以降キ剤の投与は完全に中止されていると考えられるにもかかわらず、少数例、散発的ながらS M O Nの発症が報告されており、さらには服用量の差はあるとしても外国に発症例が少ないことなどを考え併せると、S M O N発症のすべて

の原因をキノホルムに求めることは危険であり、井上らのウイルス説や、環境汚染に起因する中毒因子も可能性の余地として残しておかなければならないと考える。また、キノホルムの服用がSMON発症の唯一の原因であるとしても、その神経障害の成立機序は明らかでない。我々はこれらの問題点を解明すべく、血清中の微量成分元素の無差別的な測定を行なった。その結果は前述の如く、キノホルム服用にもとずくと考えられる沃素の著明な高値と、キノホルム中止後急激な亜鉛と硫黄の減少が存することが明らかとなったが今回のコンピューターを用いての分析によってはじめて明らかにされた硫黄の減少については、キノホルム服用中止後6～18ヶ月目には正常値のほぼ1/20程度にまで減少していることが確かめられた。この様な硫黄の著明な減少が事実であれば、血漿蛋白の合成にも当然障害をおよぼすであろうと考えられるが、実際には血漿蛋白量および分画値にはほとんど異常を認めなかった。このことはマススペクトルの撮影に際して試料中元素のイオン化は、元素により多少異なることが知られており、あるいは硫黄のイオン化が、何等かの原因により阻害されたためであり、実際には硫黄の減少は存在しないのかも知れない。キノホルムの投与が中止された現在、人体例についての検索は血清が入手不可能となったことから、この硫黄の減少についての究明は不可能となったが、今後動物実験により究明しなければならぬ問題であろう。小坂らの報告によれば、グルクロニールトランスフェラーゼの欠乏したGunn Ratを用いたキノホルム慢性投与実験ではSMON様病像の作製に失敗したとの報告があり、もし硫黄の減少が事実であるとすれば、キノホルムが肝臓において硫酸抱合を受けて処理される可能性もあるところから注目されるべき所見と考える。

その他の元素については、併用薬剤との関係から、祖父江らにより指摘されたAl, Ba, Mg, Caの変動についても検討したが、我々の測定によれば、MgがややSMON群に高値を示す傾向をみとめた次外、いずれも対照群との間に有意の差があるとはいえず難しかった。

環境汚染による因子として注目されているCd, Pb, Hgなどについては、いずれも検出国値以下であり、恐らく有意の差はないものと考えられる。

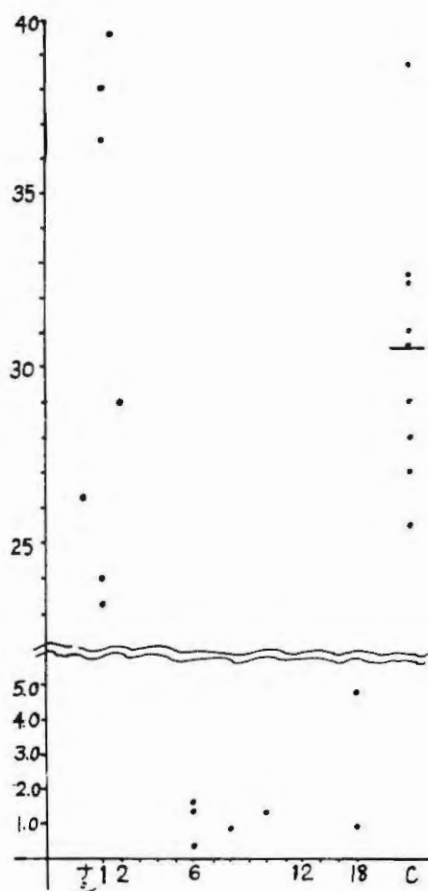
文 献

- 1) 椿忠雄, 本間義章, 星充: SMONの原因としてのキノホルムに関する疫学的研究, 日本医事新報, 2448, 29, 1971
- 2) 吉哉泰男, 井形昭弘: 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, 医学のあゆみ, 74:598—599, 1970
- 3) 大月三郎, 池田久男, 立石潤; 慢性キノホルム中毒犬の臨床病理学的検討, スモン調査研究協議会報告, 1971年3月1日
- 4) 三亀宏, 佐藤公身, 福原純一, 窪田政寛, 内藤紘彦, 近藤忠亮, 島田宜浩, 小坂淳夫。キノホルムと無関係に発症したSMON症例(1)医学のあゆみ, 79:641—643, 1971
- 5) 島田宜浩, 福原純一, 窪田政寛, 小坂淳夫, 岩田郁造, 広田滋, 高木新。キノホルム剤と無関係に発症したSMON症例(2), 医学のあゆみ; 80, 754—755, 1972
- 6) 小林芳治, 福原純一, 窪田政寛, 島田宜浩, 小坂淳夫。キノホルム剤と無関係に発症したSMON症例(4), 医学のあゆみ, 81, 206—207, 1972
- 7) 河合忠, 河野均也, 片岡喜久男, 蓬原三郎。

S MON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。

- a) スモン調査研究協議会報告 1971年3月1日
- b) 医学のあゆみ 77:729-730, 1971
- 8) 渡辺英二, 内藤統宏, 青山鉄美。
Maffauch-Herjog型マススペクトログラフによる超微量分析。
工業化学雑誌, 67:72-87, 1964。
- 9) NAKAMURA, Y, INOUE, Y, K.
Pathogenecity of Virus associated with Subacute myels-optico-neuropotly Lancet, i, 223, 1972.
- 10) 井上幸重, 西部洋子, 中村良子,
スモン患者糞便より高率に分離された新しいウイルス
医学のあゆみ, 72:321-322, 1970
- 11) 小坂淳夫, 島田宜浩, 福原純一, 窪田政寛, 湯本泰弘, 難波経雄。
Gunn Ratに対するキノホルムの長期投与スモン調査研究協議会報告, 1971年7月24日
- 12) 祖父江逸郎, 安藤一也,
S MONとキノホルム一併用薬, 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

図1 硫黄の変動



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

黒岩 義五郎, 大西 晃生, 井上尚英

(九大脳研, 神経内科)

はじめに

SMONの原因としてキノホルムが注目され、疫学的に両者の因果関係が詳細に検討されてきた。病理学的には、すでに立石らによりSMONに特有の背髄病変がキノホルム投与犬に再現された。しかしながら末梢神経病変について、SMONとキノホルム投与動物とを光顕ならびに電顕レベルで詳細に比較した研究はきわめて少いので報告する。

検索対象および方法

対象となったSMON患者は九大神経内科に入院し、末梢神経生検の承諾をえた11例である。男は2例、女は9例である。発病年齢は29才から76才に分布し、平均53.8才である。11例中10例に神経症状出現前にキノホルム服用が確認された。神経症状出現から神経生検までの期間は最短2ヶ月から最長5年1ヶ月に及んでいた。生検部位は腓腹神経で、これを光顕および電顕で観察した。

対象とした動物は家兎41羽、カニクイ猿3頭である。家兎は、14羽にキノホルムを1日1回100~150 mg/Kgを経口的に与え、20羽に1週に2~4、1回13~25 mg/Kgを静注した。対照として3羽は無処置、4羽はT_π80のみ静注した。

表 1 一般的観察所見

対 象	例 数	食思不振	下痢、便秘	体重減少	後肢脱力	脱毛
家 兎	経口群	14	100	80	100	0
	静注群	20		100		100
	対照群	7	14	14	0	0
カニクイ猿	3	100	100	100	100	33

→数字は%を示す。

カニクイ猿3頭には、いずれも経口的に1日1回80~400mg/Kgのキノホルムを漸増法投与した。

観察期間は家兎は1~12週、カニクイ猿は13~32週である。

観察部位はいずれも坐骨神経で、家兎は光顕および電顕で、カニクイ猿は光顕で観察した。

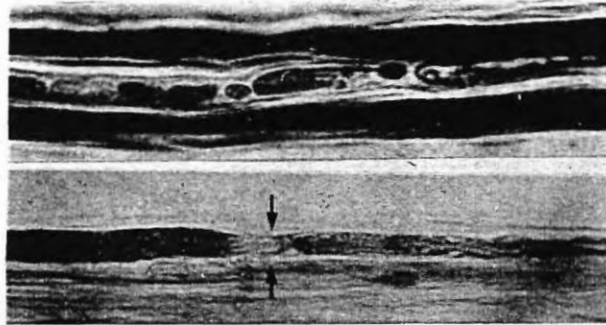
結 果

キノホルム投与動物の一般的観察所見は表1に示す。食思不振や体重減少はキノホルム投与例全例に認められ、下痢、便秘などの腹部症状もキノホルム投与群に高率に出現をみた。後肢の脱力は家兎では静注群にのみ認められ、カニクイ猿全例に認められた。以上の症状は、キノホルム投与開始後1

～4週以内に出現がみられた。

S MON患者の腓腹神経病変；S MON患者の腓腹神経は，一般に単位面積あたりの有髄線維数の減少はごく軽度で，有髄線維直径分布のヒストグラムでも，2峰性分布に著明な異常は認められなかった。

しかしながら有髄線維の変化は主としてWaller変性を呈し，一部に節性脱髄を示す部分もみられた。(図1)



オスミウム染色，神経線維ときほぐし法
図1：上段はミエリン球の鎖状配列を示す。
下段は節性脱髄を示す。 ×520

無髄線維にも変性は認められ，しばしばSchwann細胞の変性所見と同時にそれが認められた。

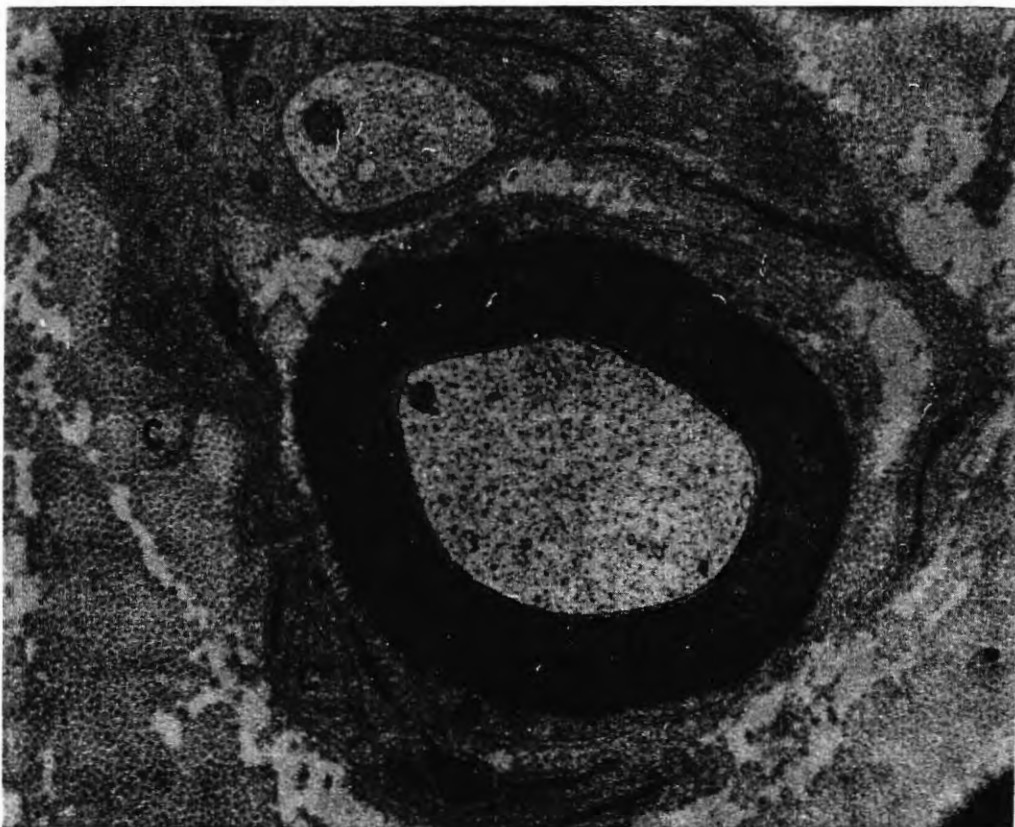


図2：Onion bulb構造 ×10,000

Onion bulb については、光顕でも認められるが、電顕では、onion bulb は数多く観察され 11 例中 7 例にそれが認められた。Schwann 細胞突起の数は比較的少く、1~3 層のものが多くみられた。(図 2)

また無髄線維と小径有髄線維が group をなして認められ、再生を示唆する所見もえられた。(図 3)

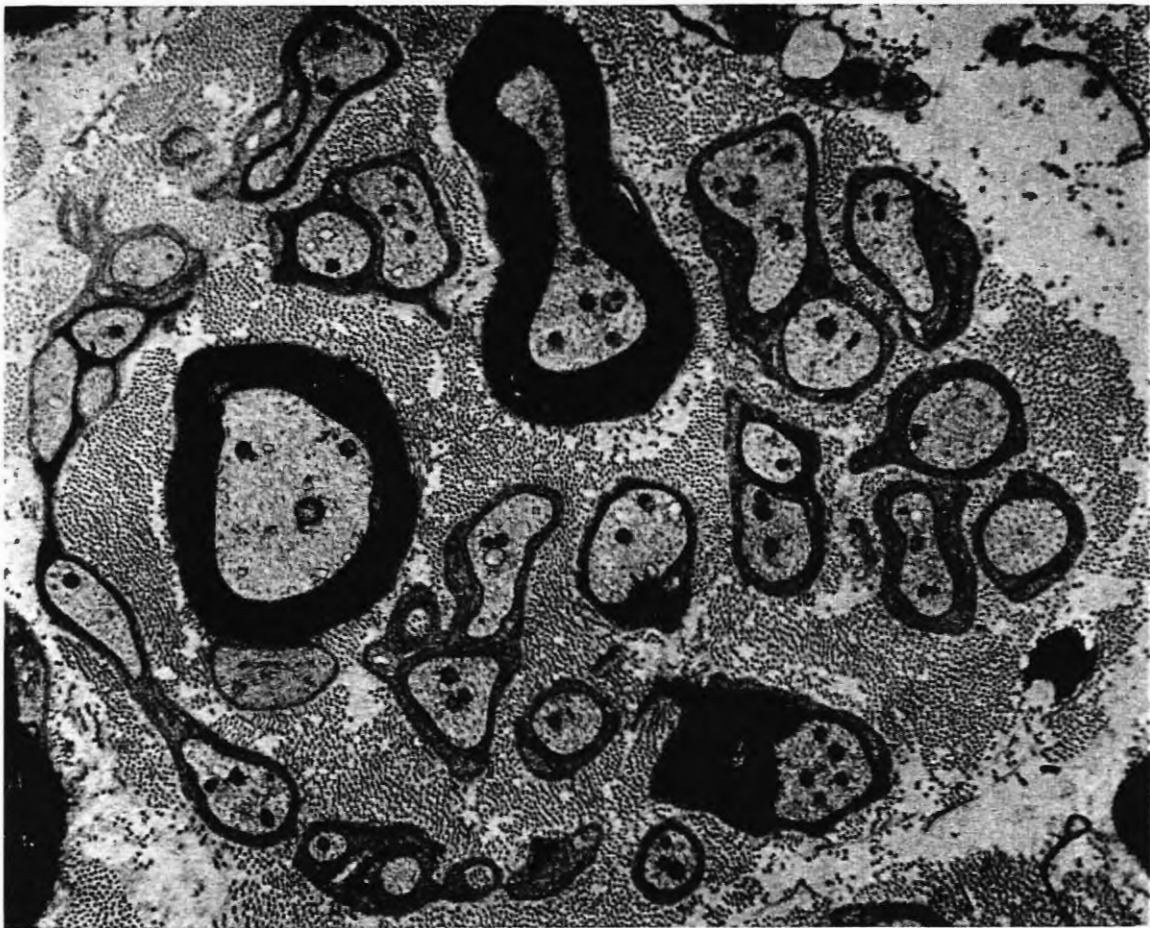


図 3：無髄線維と小径有髄線維が group をなしてみられる。×11,000

その他神経症状発症後 3 ヶ月以上を経過した症例では endoneurium 内の膠原線維の増加が著明であった。

家兎の坐骨神経病変：キノホルム静注および経口投与開始 1 週間後では、光顕では明らかな異常は確認できなかったが、電顕では、Schwann 細胞の小胞体の著明な拡大とラインゾーム様構造物の出現が認められ、本実験の初期病変と解釈した。(図 4)

キノホルム投与開始 2 週間後に、光顕でも Waller 変性を主体とする所見が認められ、電顕では軸索の萎縮と髄鞘の崩壊が著明であった。更に無髄線維の細胞小器官の消失や Schwann 細胞内の

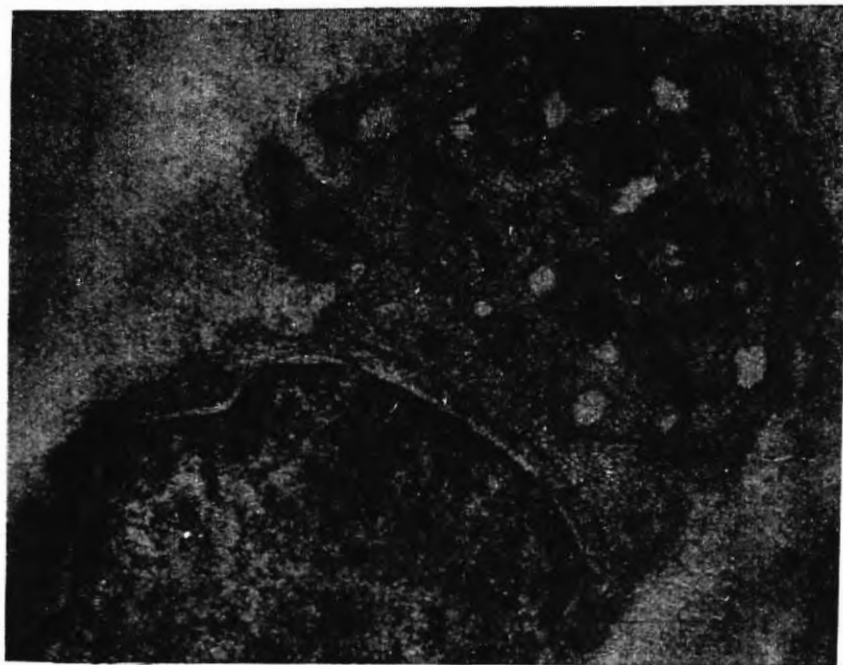


図4 無髄線線原形質内小胞体の拡大とラインゾーム用構造物の出現 × 20,000

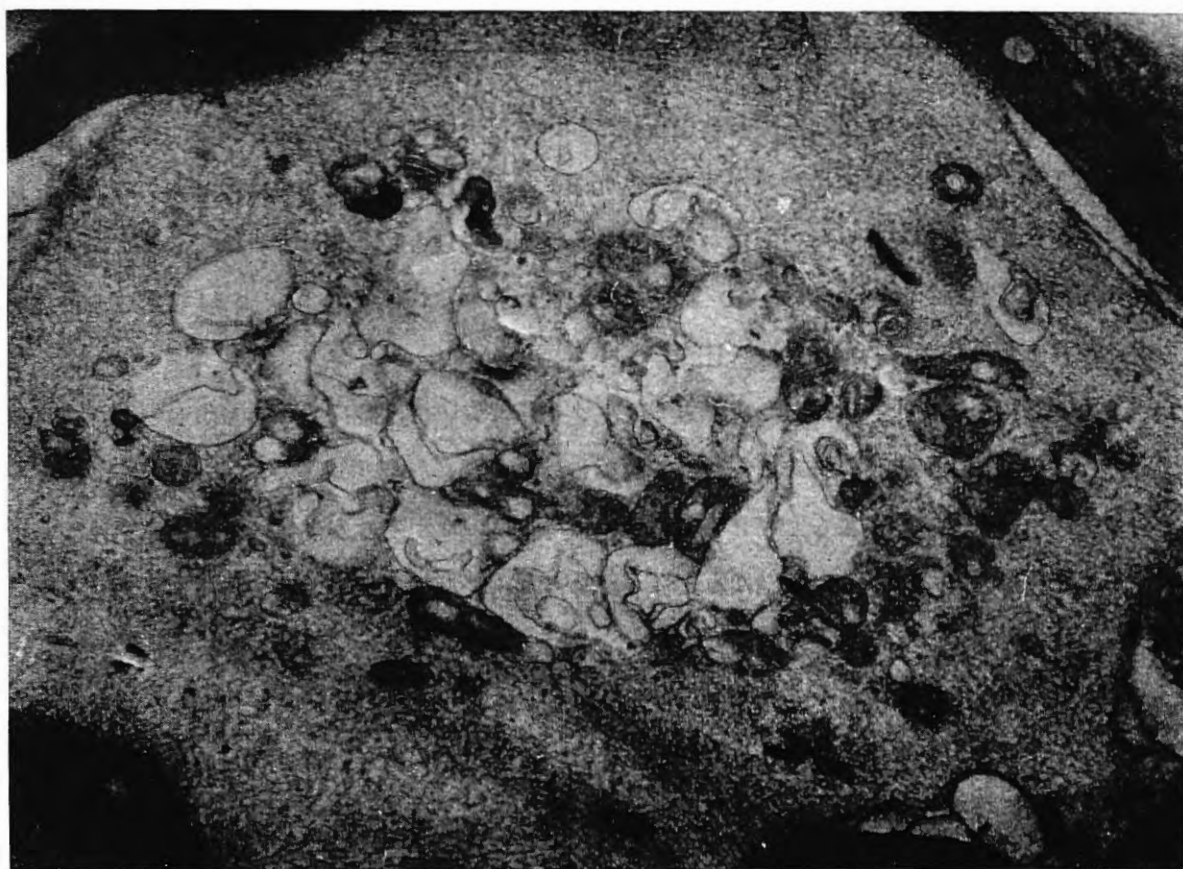


図5 軸索変性を示す × 20,000

脂肪滴の出現や基底膜構造の消失なども認められた。またキノホルムを4～8週間投与し、その後4～12週間無処置した家兎では、小径有髄線維と無髄線維がgroupをなす再生像も認められた。しかしSchwann細胞の増加は明らかではなくonion bulbの形成は認められなかった。

キノホルム静注群では経口投与群に比し、組織病変は強くかつ高頻度に観察される傾向にあったが病変の性質は同一であった。

カニクイ猿の坐骨神経病変：カニクイ猿においても有髄神経線維の変性は軽度であるが、光顕ではWaller変性に一致する所見がえられた。

尙キノホルム投与を行った家兎およびカニクイ猿について、脊髄を検査したが、脊髄には病変は認められなかった。

総括ならびに結論(表2)

表2 総括

	SMON	家兎	カニクイ猿
有髄線維 Waller 変性	+	+	+
節性脱髄	±	±	±
無髄線維変性	+	+	
Schwann 細胞変性	+	+	
Onion bulb	+	-	

SMONの末梢神経の光顕ならびに電顕所見についてはすでに教室の太田が報告したが、今回のSMON 11例の末梢神経病変についてみると、光顕レベルでは有髄線維の脱落は著明でなかったが、Waller変性が主体であった。またわづかであるが節性脱髄も認められた。

更に電顕では無髄神経やSchwann細胞にも変性が認められ、onion bulb形成や再生を思わせる所見もえられた。

一方実験的にキノホルムを投与した家兎やカニクイ猿においては臨床的にSMONと同様、下痢、便秘などの腹部症状が後肢の脱力に先行して認められた。

組織学的には家兎においてもカニクイ猿においてもWaller変性が主体であり、家兎においては電顕で無髄線維やSchwann細胞にも変性が認められ、長期観察例において再生を思わせる所見もえられた。

以上よりSMONとキノホルム投与家兎およびカニクイ猿の末梢神経病変を比較した場合、キノホルムの投与方法や投与量に差はあれ、組織学的には、キノホルム投与動物とSMONとの変性patternとの間に根本的な矛盾はないものと結論した。

発表論文

- 1 大西晃生, 井上尙英, 黒岩義五郎: 実験的キノホルム中毒家兎における末梢神経病変に関する

研究。

医学のあゆみ：77(5)：274-277. 1971