

スモン調査研究協議会研究報告書

No.12

昭和 46 年度 総括報告

昭和 47 年 3 月

スモン調査研究協議会

序

昭和 47 年 3 月 13 日に行われたスモン調査研究協議会は 44 年来の研究成果を踏まえて、“疫学的事実ならびに実験的根拠からスモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤の服用によつて、神経障害を起こしたものと判断される”という研究総括を発表し、これが内外に計り知れない影響を及ぼしたのは人も知るところである。

この研究の成果は疫学、病理、微生物、キノホルム、治療予後、保健社会学の 6 部会の各実験担当責任者によつて極めて要了よく照会され、サマライズされているのであるが、総会当日出席者に配布されたオフセット印刷の記録としてしか残されていなかつた。

これは当然スモン調査研究協議会研究報告書の一環として刊行されるべきものであると考えられるので、実際にはやや時期が遅れた憾はあるが、ここにそのような形として出版する運びになつたものである。

甲 野 礼 作

目 次

序	甲野礼作	
1. 疫学部会報告	重松逸造	1
2. 保健社会学部会報告	宮坂忠夫	3
3. 微生物部会報告		
a. ウイルス	多ヶ谷 勇	7
b. 細菌およびマイコプラズマ	中谷 林太郎	11
4. キノホルム部会報告		
a. 動物実験	大月三郎	16
b. 標識キノホルムの代謝と分布	豊倉康夫	23
c. 体内キノホルムの分析と生化学	田村善蔵	29
d. まとめ	江頭靖之	32
5. 病理部会報告		
a. 神経病理	白木博次	34
b. 全国剖検例の調査成績と病理組織学的 診断基準	江頭靖之	41
6. 治療予後部会報告		
a. 予後	祖父江逸郎	43
b. リハビリテーションの現況	杉山 尚	43
c. 臨床班員が観察中のスモン症例概数調査	楠井賢造	43
d. 昭和45年1月1日以降におけるスモン患者 の発生状況調査成績	楠井賢造	44
e. スモンの治療指針	楠井賢造	44
7. 総括報告	甲野礼作	45

1. 疫学部会報告

報告者 重松逸造

1. 研究の目的

スモンを疫学的に研究することにあるが、具体的には次の3点を明らかにすることである。

- 1.1 スモンの発生と蔓延の実態を全国的に把握すること。
- 1.2 スモンの病因と発生条件（宿主要因、環境条件など）を疫学的に解明すること。
- 1.3 スモンの予防法を確立すること。

2. 研究の方法

2.1 スモン患者全国実態調査

昭和44年度には、42、43年の2年間に全国の医療機関に受診したすべてのスモン患者ならびに同容疑患者について、当協議会より配布した調査個人票を作成するよう、厚生省の協力を得て各都道府県、指定都市の衛生部局に依頼したが、昭和45、46年度には一部を改変した調査個人票を用いて、昭和44年1年間と45年6月末までの初診患者（容疑例を含む）は同年9月末までに、また45年7月分より現在までの初診患者は毎月分を翌月末までに提出するよう依頼した。

2.2 スモン患者のキノホルム剤服用状況調査

当協議会臨床班に協力して実施した調査で、昭和45年10月に臨床班20氏を対象に、確実にスモン患者で、神経症状発症前後の服薬状況の明らかなものだけに限り、患者の病状とキノホルム剤服用状況の調査を依頼した。

2.3 全国スモン患者のキノホルム剤服用状況調査

全国の医療機関を対象に、2.2と全く同じ方法による調査を依頼した。

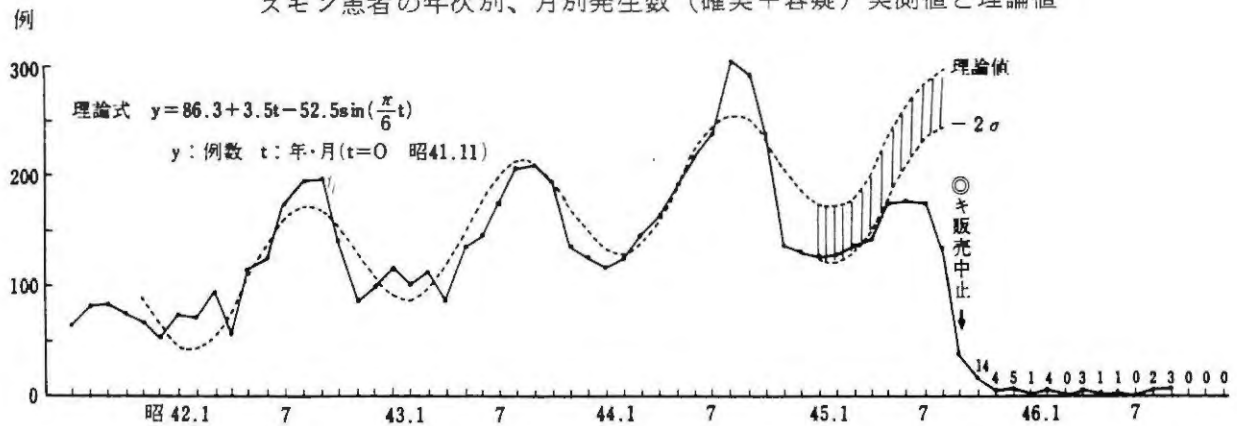
2.4 スモンの発生要因調査

疫学部会員が当協議会発足当初よりスモン多発地区において各個研究的に実施してきている調査で、主としてcase history studyの手法による宿主要因調査や生活環境要因調査、あるいはスモンとキノホルムのDose-responseやスモン発生のTime-space relationshipなどの検討が含まれる。

3. 研究の結果

3.1 スモンの発生と蔓延の実態

スモン患者の年次別、月別発生数（確実+容疑）実測値と理論値



昭和47年2月末までに本協議会に報告されたスモン患者実数は9,131名（確実5,770名、容疑3,361名）であるが、発病（神経症状発現）の年次別にみて最も多発したのは昭和44年の2,312名（確実1,459名、容疑853名）である。スモン患者を人口対率でみて、女は男の約2倍、年令的には60才台にピークがあり、また地域的にはすべての都道府県に発生がみられるが、近畿、中・四国が特に高率となっていた。職業別には医療従事者、事務従事者、家庭の主婦の発生率が高い。この詳細についてはスモン調査研究協議会研究報告書、No.8疫学部会研究報告、P.3、1972に掲載。

3.2 スモンの病因と発生条件

昭和45年9月8日に行なわれたキノホルム含有製剤の販売中止および使用見合せの行政措置は、疫学的にいて全国的規模で行なわれた一種のprospetive studyであるが、その結果スモン患者の発生は急減した（図参照）。このことはキノホルム剤がスモンの発生と直接あるいは間接に密接な関係のあることを意味しているが、スモンの発症とキノホルム投与量の間Dose-response relationshipが成立することも全国調査および各個研究のいくつかで認められており、両者の間の因果関係を示唆しているといつてよい。スモン発症に関連する宿主と環境の諸条件については既に多くの要因が明らかにされている。

3.3 スモンの予防

キノホルム剤に対する上述の行政措置が極めて有効であったことは明らかである。

4. 今後の問題点

- 4.1 キノホルム非服用スモン患者（全国調査でスモン患者の約15%に存在）の検討
- 4.2 Dose-responseの詳細な分析、特に少量発病者の問題
- 4.3 スモン発病の条件の再検討（性差、年令差、地域差等の説明）
- 4.4 スモン患者の追跡調査

2. 保健社会学部会報告

報告者 宮坂忠夫

まえがき

昭和45年度以降、本調査研究協議会の中に保健社会学的研究を行なうグループが設けられ、その研究を委託されることになったのは、患者の治療費負担の増大、社会における疎外など、単に生物学的問題を超え、保健社会学的な研究を必要とするに至ったからであり、かかる声は研究協議会員のうちからも起り、また患者側からも本協議会の研究が医学研究に偏向しているという批判と保健社会学班設置のつよい要望があったためである。

このような背景のもとに、昭和45年度には「スモン患者の生活実態およびその意見」について、調査を行なった。

主な調査項目は、①現在の病状およびこれまでの病気の経過、②これまでの医療機関とのかかわりと支払った医療費、③発病による仕事や生活条件の変化、④患者のいだいている悩み・不満・要望、⑤感染説やキノホルム説についての受けとり方、等々であった。

調査対象者として選定したのは、埼玉県戸田・蕨・川口地区と岡山県井原地区に居住する患者のうち、厚生省およびスモン調査研究協議会で実施したスモン調査個人票で、「確実にスモンである」とされた者の全員121名（埼玉30名、岡山91名）であり、これらには研究分担者が直接面接して調査を実施した。なお、他地区へ転出等のため、実際に調査が可能であったのは、埼玉が29名、岡山が78名、合計107名であった。現地調査が行なわれたのは、昭和46年1月～2月の期間であった。

つぎに調査の方法としては、調査票を用いて主として統計的処理を意図した方式と、対象者1人1人の実態を「訪問時の状況」、「現症」、「病歴（治療歴）」、「家庭および社会生活」、「患者の意識と意見」等を柱にしてケースレポート形式でまとめる方式を並行して行なうほか、各種既存資料を収集、利用した。

主な調査結果は以下のとおりである。

I. スモン発病前と後とでの職業の変化という点では、埼玉・岡山ともに発病前に職業をもっていた者の無職（主婦を含む）への移動が目立ち、とりわけ岡山においては、この傾向が強いばかりでなく、肉体労働者において目立った。

II. スモン患者の悩みや苦痛として、第1にあげられたものは、「体の苦痛」や「治癒への不安」などの疾病そのものに関するものが多かったが、「地域からの疎外」や「家庭の崩壊」、「社会復

婦に対する不安」,さらに「職場の無理解」など,社会・心理的な問題も多く,実際にはこれらが重なりあって,スモン問題の社会的側面に関する深刻な悩みとなっていた。なお,「地域からの疎外」等に関連して,スモンのように多くの患者が発生しており,かつ原因不明の時点で,その原因について次々に新しい説が発表された場合,マス・コミが大きく取りあげることは,その意図の如何に拘らず,患者に好ましからぬ影響を与える恐れがある点が指摘された。

Ⅲ. スモン患者が,国やスモン調査研究協議会に最も要望していたことは,「原因の究明」,「治療法の確立」,「費用負担の軽減」等であるが,このうちでも原因がどのように確定されるかということが,治療法の解明につながるものとして,また,伝染病ではないかという周囲の疑いをはらすものとして,さらには治療費や生活費の負担を国や社会に求める根拠を明らかにするものとして,患者の最も強い関心の焦点となっていたといえる。

大要以上のような結果をふまえ,昭和46年度には,その研究を一層深めるという方向で調査を実施することとした。すなわち,調査地区については,前年度に実施したうち岡山県井原地区を,①典型的なスモン多発地区である,②感染説の根拠とされる地区の一つである,③スモンにかかわる社会・経済的な問題が顕著である,等の理由から選定した。

また主な調査項目としては,Ⅰ. 患者ならびにその家族の生活実態および意識,Ⅱ. 患者の運動と組織,Ⅲ. 社会の疾病観・健康観,Ⅳ. スモン患者のリハビリテーション,Ⅴ. スモン多発地区の社会的要因分析,Ⅵ. スモンに対する行政の対応,を取りあげることにした(ただし,調査の進行に伴い,項目がある程度しぼられたり,重点が多少変更されたりした)。

調査の方法については,主として①ケースレポートを一層完全なものとするため患者ならびに家族に対する面接を繰返し実施する。②井原市当局・井原市民病院・各種地域団体・井原市医師会・岡山県衛生部・岡山大学医学部等の関係者に面接してききとりを行なうと同時に必要資料を収集する,③その他たとえば,新聞記事など関係資料を可能な限り収集する,を行なった上で,えられたデータ・資料をできる限り総合的に分析することとした。

調査は,46年7月を中心にそれ以降ひきつづき行なわれたが,市当局から調査を断わられたという事情もあって,必要な資料がえられない面もあった。

主な調査結果は以下のとおりである。

Ⅰ. 井原地区におけるスモン発生に関連して市民の間に生じた「放置できない状態」は,主に市広報に岡大第一内科の感染説が掲載されたこと,ならびに伝染病としての対策がとられたことにより飛躍的に強められたと思われる。これは当事者自身の意図としては,「市民の不安感を除去」すると同時に疾病を予防するためであったが,結果的にはかえって市民の不安感を高めることになってしまったのである。また,「感染説」に強く影響された行政当局は,次第に,患者自身の救済よりも,住民一般の安全や利益を第一とする,いわゆる「社会防衛論」的立場に傾斜し,さらに一般住民をも含めて,新患者発生がみられなくなり,スモンに対する恐怖が薄

らぐと、スモン多発地区という評判は経済活動への不利益を招くとして、スモンを避けよう、忘れようという動きすら強めていったと思われる。このような状況下に、スモン患者は疎外され、身体的・経済的・精神的苦痛を背負って、孤立化していったといえよう。

Ⅱ. 井原地区スモン多発の社会的影響としては、キノホルム説が出た後も、なおこの地区を事例として感染説が主張されていることにより、患者およびその家族は、昭和46年7月の時点においてもなお地域から疎外されつづけていたことがあげられる。

Ⅲ. スモン患者の総点数からみた医療費は調査した5例については平均月額6～14万円であり、これに間接医療費（付添手当等）を加えれば、特に社会保険家族や国保の場合、収入の減少に加えて、大きな経済的負担であることがわかる。

Ⅳ. さらに重症者の追跡調査の結果によれば、身体的にも精神的にも、また社会的、経済的にもきわめて悲惨な生活におち入っている患者が少なくないことがわかる。

Ⅴ. スモンの後遺症の治療やリハビリテーションについては、医学的な面だけでなく、病院内の全スタッフによる検討と協力が得られるようなシステムの確立が早急に必要である。

Ⅵ. 井原地区スモン多発の主要な社会的要因として次の3点をあげる分析がある。①井原地区一帯の患者は、昭和38年に設立されたこの地方最大の公立病院である井原市民病院に集中し、この病院の院長と内科の医師がすべて岡山第一内科の出身者であること。②井原市民病院および岡大第一内科は、スモンを「感染症」と想定し、腹部症状の段階で「スモン」と「早期診断」し、隔離のため早期入院させたこと。③この条件下で「殺菌」の目的で、キノホルムが長期大量に投与されたこと。

これに対して、この種の問題は本質的に医学的な問題であり当部会の研究の枠外にあるとする反対意見、ならびに、②の問題の最終的確定には、臨床家による調査が必要であるとする意見がある。この部分の報告者たちには前者に対し、この種の問題はまさに保健社会学の対象であり当部会の枠内にあるとする意見がある。後者に対しては、医師の社会的行為を分析の対象としたのであり、従ってこの批判はあたらないとする反論がある。

Ⅶ. 問題延引をもたらしている要因として、①岡大・第一内科、および井原市民病院の内科の医師たちは、感染説に固執し、スモンとキノホルムとの因果関係が明確になるに従い、ウィルス説を主張するよりも、むしろキノホルム説否定を目的として、論拠に問題点のある論文を次々と発表するようになった。岡大・医学部には、スモン調査研究協議会のメンバーである研究者は多かったが、こうした第一内科のあり方を学問的に公然と批判した研究者は、ただ一人しかいなかった。②スモン調査研究会も、現地の患者からの強い要望があったのだが、第一内科の反対にあい、その主張をクロス・チェックするための、井原地区に対する疫学および臨床医学的な本格的調査団を派遣することをしなかった、の2点があり、これらが井原地区スモンの解明を遅らせ、ひいてはスモン調査研究協議会の原因確定を遅らせているとする分析がある。

これに対して、使用したデータから研究者の意図を判断し、また他の研究者に公然と批判することを求めることは、無理であるとする意見ならびに、本格的調査団を派遣できなかった事情をも考慮する必要があるという意見がある。

なお今後の問題として、スモンの社会的影響、住民の疾病観、社会的要因、原因不明の疾患に関する行政当局の対策等につき、他地区や他疾患との比較において研究する必要があると思われる。

3. 微生物部会報告

a. ウイルス

報告者 多ヶ谷 勇

SMON患者の発生がある地区に多発し、一定期間を過ぎるとその発生率が低下し、また別の地区で発生が目立ってくる；多発地区では家族あるいは病院集積性が目立つ；発生は全症例が一斉に発病するのではなく不規則な間隔で続発がみられる；発病の時期にある程度の季節的消長があるなどの疫学的見地から、この疾患の原因として感染症、就中ウイルス感染症が疑われ、本協議会結成以前から病原体分離の試みが数多くのウイルス学者により、幾多の種類の実験動物や培養細胞を用いて試みられたが、そのほとんどすべての結果は陰性に終わっている。本協議会発足以後もこの線に沿った努力は依然として続けられたがやはり同様の結果に終わっている（飯田ら、甲野ら、奥野ら、永田ら、俵ら）。この間新宮ら、井上らにより夫々異なるウイルスがSMON患者から分離されたという報告が為された。

新宮らは高率ではないがエコー21型ウイルスを患者の髄液などから分離し得た；SMON患者の発病初期の血清にIgMを主体とするエコー21型ウイルスに対する中和抗体を証明出来る；また神経症状発現から3ヶ月以内はエコー21型に対する高い値の補体要求性中和抗体が患者の80%に証明出来る；SMON流行地の健康人血清は非流行地の健康人血清に比してエコー21型ウイルスに対する中和抗体保有率が有意に高いことなどから、エコー21型ウイルスがSMONの病原体であり、本ウイルスの再感染の際の異常経過により症状発現に至るとの作業仮説を立て、それを実証すべく種々の *in vitro* および *in vivo* の実験を行って来た。しかしながら新宮らの拠り処とするエコー21型ウイルスに関する成績は、患者からのウイルス分離の試み（甲野ら、飯田ら、永田ら、奥野らなど）、患者における中和抗体の上昇、あるいは抗体保有率の分布（奥野ら、甲野ら、飯田ら）、患者における補体要求性中和抗体の有意（8倍以上）の高い値（上田ら、原ら）について追試されたが、すべて確認されるには至らなかった。

俵らはSMON患者の大便から、主としてHeLaS3細胞、MDCK細胞を用いて病原体分離を試み、患者10例中8例、健康者7例中1例から細胞変性をおこす因子を分離し、電子顕微鏡によって感染細胞に130-150m μ のウイルス粒子を認めたが、数代継代すると細胞変性効果は認められなくなり、また患者血清の中和試験も陽性とは考え難いのであまり意味のある所見とは考えられず、同時に分離されたマイコプラズマも同様にSMONの病因とは考え難いが、むしろマイコプラズマの発症に対する補助的な役割に重きを置いて実験を進めている。

井上らは岡山、大阪、北海道のSMON患者脊髄液、大便をウシアデノウイルス3型で形成さ

れたハムスター皮下腫瘍のクローン化継代細胞であるBAT-6細胞に接種してウイルス分離を試み、岡山の材料（大便）5検体のすべて、大阪の材料（脊髄液）10検体中8検体、北海道の材料（脊髄液）29検体中23検体から細胞変性効果（CPE）を示す因子を分離した。一方岡山の健康者2例の大便、大阪の非SMON患者18例の脊髄液からはCPE因子は分離されなかった。このCPE因子に関する井上らのその後の研究成績の概要は以下の通りである。

分離されたこれらの因子（実験は主として岡山の材料から得られた佐藤株について行われた）はBAT-6以外の培養細胞ではCPEを示さず、ろ過実験で450, 220 μ mのろ過膜を通るが100 μ mは通らない。56°C30分、UV照射で急速に不活化され、エーテル感受性、7.0以上または5.5以下のpHでは36°Cで比較的速やかに不活化される。BAT-6細胞での増殖がIUDR, FUDRで抑制され、また感染細胞培養液の密度勾配遠心により対照非感染細胞培養液にはみられない³H-thymidineのとりこみのpeakがみられるが³H-uridineでは両者の間に差がないことからこの因子はDNAウイルスであると考えた。患者血清はこのウイルスに対し5-10倍の低い中和抗体価しか示さない。佐藤株のウサギ免疫血清が他の分離株のいずれもを中和することからこれらの分離株は同一の血清学的性状を有すると考えられる。一方、同一の性状を有するウイルスが大阪の無菌性髄膜炎患者（成人）2例の髄液からもBAT-6細胞で分離され、この患者の回復期血清は160-320倍という高い中和抗体価を示したが、健康者血清の中和抗体価は5倍以下であり、SMON患者と接触した医師あるいは患者材料ないしは本ウイルスを扱った研究者の血清も高い中和抗体価を示した。本ウイルスを感染させたBAT-6細胞では培養液中に高い感染価が認められ、また希釈継代による方が原液継代よりもCPEも顕著で且つ高い感染価が得られる。HeLa, ヒト2倍体細胞培養でもウイルスはCPEを示すことなく増殖して液相に放出される。本ウイルス材料をC57BL/6の新生マウスの脳内、皮下、腹腔などに接種すると14-30日の潜伏期を以ってマウスは発症し、SMON患者の脊髄液接種によっても同様の所見が得られる。発症マウスの脳からBAT-6細胞でウイルスが証明され、また発症マウスは血中の中和抗体が低い。感染して発症しなかったマウスは高い中和抗体を保有していた。ddマウスは感受性が劣る。発症マウスの中枢神経の病理組織学的研究も行なわれ、且つ本ウイルスがSMON病原体であると考え、ヒト2倍体細胞のみを継代したウイルス材料からのワクチン製造の研究にも着手している。

以上の井上らの成績は数機関の班員によってそれぞれの部分について追試が行われて来たが実験は目下進行中で、最終結論が出される段階にはまだ到達していない。以下に現在までに得られた結果の概略をまとめてみる。

1) BAT-6細胞を用いてのSMON患者材料からのウイルス分離の試み：甲野らは岡山、東京の患者22例からの27検体（1検体は脊髄液、他は大便）からBAT-6細胞でウイルス分離を試みたがすべて陰性であった。木村らは大阪のSMONおよび非SMON患者の髄液からウイルス分離

を試み、定型的SMON患者で14/17, 非定型的SMON患者で9/12, SMON容疑の患者で2/6, 非SMON患者で3/28が陽性であった。最後の3例の陽性例はリンパ球性髄膜炎患者であった。

2) BAT-6細胞における佐藤株のCPE: 甲野らは井上らの佐藤株分離後間もなく追試を行ないCPEの発現を認めたが、後にそのCPEが混在マイコプラズマによるものであり、マイコプラズマ除去後はそのような変化は認められないと云う(井上らもBAT-6細胞にマイコプラズマが混在していたことを認め、その後の研究はマイコプラズマを除去したBAT-6細胞で行っている)。永田らはウイルス材料の希釈の低いところではCPEを認め得るが終末点を決めることは難しいと述べ、奥野らはCPEの判読が困難であるという。永田らはCPEの判定困難な希釈でもVSVのCPEが干渉される傾向があるが再現性の点で問題があると云い、この干渉作用は井上らも認めている。木村らはCPE発現、その終末点が井上らの所見に一致すると述べ、それに基づいて上記の分離実験を行った。

3) BAT-6細胞を用いての抗体測定: 甲野らは初期のBAT-6細胞と佐藤株を用いて岡山の患者10例, 健康者血清10例の中和抗体を測定したがすべて4倍以下であった。木村らは大阪の患者および正常人血清の抗体測定を行い、SMON患者では13/15が陽性で、中和抗体価は5-10倍, リンパ球性髄膜炎患者では2/2で、抗体価は160-320倍, 正常成人は0/10で、抗体価は5倍以下であった。

4) ウイルス感染培養液中の³H-thymidineの特異的なとり込みのみられる分画について: 奥野らは井上から分与されたウイルスをヒト肺細胞培養に接種し³H-thymidine存在下で7日培養し、培養液遠心濃縮材料をDNase処理, 再度超遠心, 再浮遊したものについて蔗糖密度勾配でしらべたが放射能を特異的に含むpeakはみられなかった。

5) C57BL/6新生マウスの接種実験: 飯田らは患者髄液(井上らがBAT-6細胞でウイルス分離を行った同一材料)21検体をC57BL/6新生マウスの脳内(i.c.)に接種, 3検体接種マウスから井上らと同様の症状を示すものがみられた。井上から分与された渡辺株では10倍希釈を接種した群からは発症マウスが認められたが, 5倍及び1,000倍希釈のものは41日後まで異常が認められていない。永田らは渡辺株および3例のSMON患者髄液を新生C57BL/6マウスにi.c.並びに腹腔内(i.p.)接種を行い, 渡辺株で9匹中1匹, K髄液で9匹中2匹に発症をみ, またそれぞれ1匹ずつに体重減少がみられた。北原は飯田らの用いた髄液および対照髄液をヒト2倍体細胞で2代継代し, 井上らによってBAT-6細胞で培養液のスクリーニングを行ってもらい, ウイルス含量の多いと考えられる検体を新生C57BL/6マウスのi.c.またはi.p.接種を行い観察中である。永田らが用いたK髄液も同様にして接種された。現在までに得られた成績はヒト2倍体細胞継代材料2検体を夫々3腹のマウスに接種した中1検体は異常なく, 1検体接種群は3腹中2腹(夫々1/5, 1/7)に発症マウスがみられた。K髄液接種8腹中2腹(夫々1/5, 2/4)にも同様の所見がみられた。対照培養液を接種された3腹及び対照未接種2

腹は現在までに異常を示していない。以上のマウスの病理組織学的所見は夫々の機関で目下検討中である。

以上の追試の他に、東は井上らの感染BAT-6細胞（佐藤株、金谷株）の超薄切片の電顕的観察で直径80-120m μ 、30-60m μ の粒子を見出したが、粒子の数も少く且つ未感染細胞にも類似の所見がみられるのでこの粒子の特殊性についてはなお検討を要する。また佐藤株感染BAT-6細胞培養液から井上らが部分精製した材料のPTAネガチフ染色の超薄切片でみられる粒子は所謂“spiked particle”として鏡検されるほか特殊の知見は得られていない。一方青木株接種C 57 BL/6マウスの腰髄超薄切片のTr. pyramidalis部の電顕所見はmyelin figureの乱れが観察されたがウイルス粒子らしいものはみとめられなかった。

既知のヒトウイルスがSMONの発病機序に何らかの係りがあるか否かを、患者の抗体分布の面から検討しようという試みは、飯田らによりポリオ、CA 7. 9. 23, CB 2-5, Echo 3. 4. 6. 16., アデノ 2.3.7., インフルエンザ A 2, B, HVJ, ムンプス, JE (以上中和抗体), CA 2. 4. 6. 10. (以上CF) について北海道の患者血清を用いて、また北海道, 宮城, 千葉, 愛知, 大阪府の各衛生研究所及び予研腸内ウイルス部の共同でCA 7. 9., CB 1-6, エコー 1. 4. 6. 7. 9. 12. 14. 16. 25. 33 について岡山の患者血清を用いて中和抗体の測定が行われたが有意の所見は得られなかった。

以上が過去3年間のウイルス関係の研究概要であるが、これまでしらべられた限りにおいては、エコー21型ウイルスを含めて既知のウイルスがSMONの症状発現に重要な役割を果していることを示唆するものはないと考えられる。井上らにより分離されたと主張されているウイルスについては追試が未だ進行中であるため、今後も引きつづき井上らと各班員との緊密な連絡の下に慎重な検討が行われることが望まれる。

3. 微生物部会報告

b. 細菌およびマイコプラズマ

報告者 中 谷 林太郎

スモンに特有な腹部症状と神経症状および神経病理学的変化を発現させるような病因を、細菌やマイコプラズマに求めるとすれば、腹部症状に対しては既知の腸管系病原細菌の関与している可能性の検討が必要であり、また神経症状に対しては向神経性毒素の産生菌あるいはビタミンB群の代謝拮抗物質産生菌等を分離することがひとつのねらいであることが研究の当初想定された。

また一方では、スモン患者の一部に特異な緑舌の原因としてマイコプラズマや細菌の関与が疑われた。さらにスモン患者腸内の実態を明らかにする目的で、患者の腸内フローラの状態を把握する必要があると考えられた。

以上のようなねらいをもって研究が開始され、以下に述べるような結果が得られたのであるが、研究途上において、スモンの病因としてキノホルムが重要な役割を果していることが次第に明らかにされるにいたり、細菌学的検討によって得られた所見とキノホルムとの関係が検討された。

その結果、スモンの第1次的病因として細菌やマイコプラズマが関与しているとは考えがたく、現時点では、細菌学的知見の多くがキノホルム病因説によって矛盾なく解釈されうるという結論に達するにいたっている。

しかしながら、なお多くの残された問題が研究の対象となり、検討が続行されている。その一つはキノホルムのentero-hepatic circulationに細菌が如何なる程度に、また如何なる機序を介して関与しているかの解明である。また他の一つはマイコプラズマがスモンの発生病理の過程にどのように関与しているかについてである。

I 細菌

1. スモン患者の腸内フローラの異常とキノホルム

スモン患者の腸内フローラを検査した結果、総菌数、Bacteroid., Catena., Bifido., Lacto.などの菌数が著しく減少し、逆にStrepto., Entero., Veillon., Staphylo., Bacilliなどの菌数がやや増加の傾向にあった。検出率はCatena., Bifido., Lacto., Staphylo., Clostr., Yeasts, Moldsなどが低下していた。各症例についてフローラの異常を調べたところ、スモン患者群では健康人群に比べて異常例が明らかに多いことが判明した。さらにスモン患者群内でのフロー

ラの異常を、キノホルム服用中であったか否かに分けて分析してみたところ、検査時に服用中であった群に異常例が多かった。また数回連続的に検査された症例について、キノホルム服用中と非服用中のフローラを比較した結果、異常率と異常の程度の強さは、服用中の方が著明な傾向にあった。

以上のことから、スモン患者の腸内フローラは異常状態にあり、それはキノホルム服用と密接な関係にあることが推定されたので、これをさらに確めるため、健康人フローラのキノホルムによる変化、主要なフローラ構成菌群のキノホルム感受性、キノホルム投与中止1年後のスモン患者のフローラの改善傾向について検討が加えられた。

健康成人の大便をキノホルム含有培地で培養し各種菌群の菌数、検出率を調べた結果、総菌数、Catena., Peptostrepto., Strepto., Veillon.等の菌が減少し、Enteroc.では減少しなかった。多くの菌群では検出率もやや低下した。一方、主要な腸内フローラ構成菌群のキノホルム感受性についてin vitro試験を実施したところ、Bacteroid.やCatena.は比較的感受性が高いが、Bifido., Strepto., *E. coli*等は非感受性であった。また、キノホルム投与中止1年後の患者のフローラを再検査した結果によると、Catena.の菌数がやや減少している点を除けば、キノホルム投与中よりも健康人のフローラに近づき、異常例数、異常の程度も減少する傾向にあった。

以上の結果は、スモン患者のフローラの異常はキノホルム服用の直接的影響が強く現われたものであることを示している。

2. 実験動物の腸内フローラに及ぼすキノホルムの影響

ニワトリのヒナにキノホルム1,000 mg/kg/dayを投与し、2週後、5週後に腸内フローラを調べた。そのフローラの変化は上述のスモン患者における変化と、Bifido.以外の変動においても、きわめて近似した異常を示すことが判明した。なお、本実験で、キノホルム投与群中4/9に脚の運動障害または視覚障害が出現したのが見られた。

近交系DKIマウスにキノホルム2 mg連日投与し、約2ヶ月間観察したところ、腸内フローラの変動は著明ではなく、毒性の発現も認められなかったが、10 mg連日投与の場合には、毒性の発現が著明で、腎・肝等に変性が認められ、それと平行して*E. coli*の著明な増加が見られた。

キノホルム300~400 mg/day連日投与されたサルに投与後22日目の大便内フローラを調べた結果、総菌数、Bacteroid., Catena.の著しい減少、Lacto., Yeastsの中等度減少、Enteroc.の著しい増加がみられた。検出率ではBacteroid., Catena., Spirillaceae等の低下傾向がみられた。この結果はスモン患者のフローラの変動と明らかに一致していた。

以上のように実験動物に対してキノホルムを投与し、腸内フローラの変動を検討した結果、キノホルムの毒性発現とほぼ平行して、スモン患者の腸内フローラの変動と類似した変動が認められたことは、患者の腸内フローラの異常がキノホルムの直接的影響によるという前述の結論を強く支持するものと考えられる。

3. スモン患者からのサルモネラの検出

スモン患者の腹部症状の発現に腸管系病原菌の関与の有無を調べる目的で、99例の患者について、サルモネラ、赤痢菌等の病原腸内細菌の検出が試みられた。その結果、赤痢菌は検出されなかったが、3例よりそれぞれ *Salmonella meleagridis*, *S. infantis*, *S. bredeney* が検出された。このうち2株は死亡例より検出されたもので、サルモネラが終末感染を惹起した死亡例と考えられるものであった。サルモネラ検出率がスモン患者では比較的高率であり、また終末感染を起こした例が2例も見出されたことは、スモン患者の感染に対する抵抗力の低下を意味するとともに、キノホルム投与以前におけるいわゆる非特異的腹部症状の中にはサルモネラによる胃腸炎が含まれている可能性も示唆している。

4. スモン患者に関するサルモネラ・赤痢菌感染の血清疫学

スモン患者のサルモネラや赤痢菌感染の有無を retrospective に調査する目的で、患者血清に対して各種サルモネラ、赤痢菌の抗体価の検査が実施された。その結果、国立呉病院入患者を主体とする患者群ではサルモネラE₁群O抗原に対する凝集素価が高く、井原市民病院患者群ではサルモネラC₁群O抗原に対する凝集素価が高いことが観察された。これらの事実は、スモン患者の中にはその経過中にある型のサルモネラ感染を経験したものがいることを強く物語っている。なお、赤痢菌に対する抗体は対照群と同程度に認められたのみではあるが、明らかにソネ赤痢菌の感染を疑われる例も見出された。

5. スモン剖検例の細菌学的検査

キノホルムの連続投与を受け、死亡したスモン患者の剖検例4例（井形、田村らによって最初にキノホルムが検出された例を含む）について、腸内フローラ、および髄液、血液、胆汁中の菌の検出が試みられた結果、フローラの極度の異常が認められたこととともに、体内より各種の菌が検出された。この事実は、キノホルム投与がフローラの異常を招来するという前述の所見に一致するのみならず、致死症例においては各種細菌の体内侵入に対する抵抗力が減弱していることを示唆している。

6. 残された問題

- (a) キノホルムの entero-hepatic circulation における細菌の役割に関する検討を行なうことは、キノホルムによるスモン発症の病理発生の理解とキノホルムの作用機構を解明するうえで不可欠の課題である。
- (b) キノホルム投与前のいわゆる非特異的腹部症状の細菌学的検討を行ない、それに対する適切な診断と対策を樹立することは、第2のキノホルム禍の発生を未然に防止するという意味できわめて重要である。

II マイコプラズマ

1. スモン患者からのマイコプラズマの分離と分離株の性状

スモン患者の舌苔より高率にマイコプラズマが分離された。その分離率は40～83%で、健康者の9%、歯科疾患患者の29%、慢性疾患患者の17%に比べて明らかに高率であった。また、東京、井原、呉等のいずれの地域でも高率であった。連続検査例からの分離率も高く、スモン患者のマイコプラズマ保有率が高いことは明白な事実であることが証明された。分離されたマイコプラズマの一部は*M. salivarium*と同定されたが、他はなお同定が続行中である。これらのマイコプラズマをマウスの脳内に接種すると、約5日間滞留することが観察された。キノホルムに対する感受性は対照のマイコプラズマとほぼ同程度であった。

また、スモン患者の大便からもマイコプラズマが分離されている。

2. スモン患者のマイコプラズマ血清反応

患者から高率なマイコプラズマ分離に関連し、その病因的意義を検討する目的で、分離マイコプラズマを抗原として、患者血清中の抗体の検出が試みられた。

井原市、青梅市のスモン患者血清31件について、補体結合反応、間接赤血球凝集反応、中和反応を併用して検査したが、いずれの患者にも対照例同様に抗体は検出されなかった。この事実は、マイコプラズマがスモンの第1次的病因としての意義をもたないであろうという考え方を支持する一つの根拠となる。なお、現在は抗原株を変えて検討がつつけられている。

3. イヌにおけるキノホルム投与とマイコプラズマ接種実験

イヌにキノホルムを経口投与することにより、臨床的には前後肢の麻痺および失明をきたし、病理組織学的にはヒトのスモンのそれと同様の所見を示す成績が得られた。これらの病状は、患者糞便から分離された*M. salivarium*を経口的に併用投与することによって、促進または増悪される傾向が認められた。しかし、このマイコプラズマのみを投与されたイヌでは、なんらの病変が発現しなかった。以上の事実は、マイコプラズマがイヌにスモン様の症状、病変を惹起する第1次的病因ではないけれど、病状の悪化、再燃等に関与している可能性を示唆するものであり、スモンの病理発生の研究において、今後も検討されねばならない問題点であると思われる。

4. BAT-6細胞のマイコプラズマ汚染について

スモン病因のウイルス学的検索に使用されていたBAT-6細胞にマイコプラズマの汚染があることが明らかにされ、それから2種のマイコプラズマが分離、同定された。その1種は*M. orale*、他は*M. hyorhinae*であることが判明したが、これらにはスモンの病因としての意義はないと考えられる成績が得られた。

5. その他

スモン患者分離マイコプラズマを、マウスやモルモットに接種すると病変を惹起する場合があることが示されたので、*M. neurolyticum*のマウスからの分離が試みられ、その毒素産生に関する検討が行なわれた。このマイコプラズマをマウスの静脈内や腹腔内に接種すると、神経毒性

を示したが、自然感染マウスでは神経症状の発現は全く認められなかった。

6. 残された問題点

- (a) スモン患者から分離されたマイコプラズマの同定
- (b) スモンの病理発生過程におけるマイコプラズマの役割の検討

Ⅲ スモンの免疫学的血清学的検討

スモン患者血清について免疫電気泳動法による血清蛋白異常の検討が行なわれたが特記すべき異常は見出されなかった。

また、スモン患者血清についてEB-virus に対する抗体価が調べられたが、特に関係はなかった。

一方、マウス（主としてDDD系）を用いてキノホルム投与による免疫応答反応に及ぼす影響を調べた。初期の頃の実験では、キノホルム投与群に、ヒツジ赤血球に対する溶血素の産生が著しく抑制されるものが見出されたが、対照群にはみられなかったので、同じDDD系のものの中に、キノホルムに感受性の高いものがあり、その免疫応答反応が抑制されるものと考えられた。しかし、その後の検討により、DDD系マウスのlotによっては、キノホルム投与をしなくとも、ヒツジ赤血球に対する溶血素の産生の悪いものがあることが明らかになった。したがって、キノホルム投与群の免疫抑制効果の実験を繰返し行なったところ、投与群と非投与群の間には有意の差が認められず、対照群に十分なlotのマウスを用いなかったための誤認であることが判明した。以上の実験から、近交系DDD系マウスも、ヒツジ赤血球に対する溶血素産生という観点からは、まだ十分に純化されていないと考えられる。そこで、溶血素産生の悪いマウス同士（low responder）の交配実験を行なうと、そのF₁中には、low responderが多くなることが観察された。現在もなおこの交配実験が続けられている。

4. キノホルム部会報告

a. 動物実験

報告者 大 月 三 郎

SMONとキノホルムとの関連が、緑舌、緑尿便の観察、この緑色物質がキノホルムの鉄キレート物質であること、ならびにSMON患者におけるキノホルムの内服状況から注目された。これ以来、各種動物における実験的キノホルム投与におけるSMONの臨床症状と病理変化の再現、ならびにキノホルムの生体への影響が研究されてきた。

I. 各動物におけるキノホルムによる実験的投与の報告 (表1)

キノホルムの毒性について、従来、けいれんを主とする急性中毒が、イヌ、ネコおよびマウスについて認められ、組織学的には脳で非特異的所見が知られていたにすぎない。経口投与によるLD₅₀はモルモットで175 mg/kg, ラットで1,000 mg/kg, 小猫で約400 mg/kgである。末梢神経病変の最初の記載はRoeschら(1965)によるラットでの報告であるが、これはオキシキノリンの誘導体である5-nitro-8-hydroxyquinolinによるものであり、キノホルムではない。

わが国のキノホルム投与実験は、45年9月以降、井形らの家兎への静脈内投与、池田らのニワトリ、マウス、江頭らのモルモット、立石らのイヌへの経口投与で開始された。現在までのキノホルム投与実験を臨床症状発症の有無に拘らず、動物別にまとめて表1に記載した。外国における報告は急性短期間投与のものが多く、慢性持続性投与実験は主としてわが国で行われたものである。

II. キノホルムによる慢性中毒症状 (表2)

1. キノホルム投与動物の症状

サル(11/14)、イヌ(雑犬21/39、ビーグル犬7/9)、ネコ(6/27)、ウサギ、ニワトリ、ウズラにおいて、キノホルムまたはCMCあるいはサパミン添加キノホルムの持続投与によって神経症状の発現をみた。(括弧内は発症数/実験数)。

1) 神経症状

(1) 運動障害:サル、イヌ、ネコ、ウサギ、ニワトリ、ウズラにおいて認められ、両側対称性に出現し、後肢に強く、前肢では軽いか、認められない程度である。イヌ、ネコでは両下肢運動麻痺、脱力、失調、筋萎縮、両下肢腱反射亢進が明らかであった。運動障害は軽症の段階では休息により回復する傾向が認められた。また軽症では階段の昇降によって運動障害が顕在化

表1. キノホルム実験的投与(報告者, 年次別, 動物別)

動物	年次	報告者	備考	動物	年次	報告者	備考
サル・カニ クイザル	46.3~ 47.2	高橋理明ら	ECHO-21 ウイルスと併用	ラット	1970	Brücknerら	in vitro 呼吸, 蛋白合成 睡眠
	46.3	新宮 正久		Gunn Rat	46.3	小坂淳夫ら	
日本ザル カニクイザル	46.7	立石 潤ら	急性中毒死	ラット	"	小口喜三夫ら	培養神経組織 消化管吸収
	46.12	大西晃生ら		"	"	高橋康夫ら	
イヌ・雑犬	1964	Fischer	"	マウス	1969	Püschnerら	飼料に混入
	1965	Hangrtner	"		45.11	池田良雄ら	一部i.p., i.v. 飼料に混入
	"	Schantzら	"		46.3	松橋 直ら	
	"	Roesch	"		"	森 尚義ら	
	1967	Müller	四塩化炭素(一部) 合併		"	齊藤 守	培養神経組織 脳, 肝ミトコンド リア呼吸
	45.11	立石 潤ら	便秘処理(一部)		"	米沢 猛	
	46.3~ 47.2	俵寿太郎ら	マイコプラズマ 併用(一部)		46.3~ 46.12	八木国夫ら	
	46.7~ 46.12	金光正次ら	CMCの併用効 果検定		46.5	矢野雄三ら	皮下注 各種農薬, 四 塩化炭素合併
	47.2	立石 潤ら			47.2	上田喜一ら	
	ネコ	1944	Davidら		急性中毒死	モルモット	1944
1965		Hangartner	外用薬による 急性中毒死	45.11	江頭靖之ら		
1970		Brücknerら	脳灌流法による グルコース, アミ ノ酸代謝	ハムスター	46.3	江頭靖之ら	農薬合併
46.12		大月三郎ら		ニワトリ	45.11 ~47.2	池田良雄ら	鶏胚培養 神経組織
47.2		立石 潤ら	Viomycinによ る腎障害(一部)	46.3	光岡 知足		
ウサギ	45.11	井形昭弘ら	i.v.	47.2	別府 宏圀	in vitro, 坐骨神経活動 電位, 腹部上皮電位	
	46.3~ 46.7	大西晃生ら	i.v.	ウズラ	47.2		江頭靖之ら
	46.3	向山昌郎ら	MgO併用(一部)	トノサマ ガエル	46.3	八木国夫ら	
	"	早瀬正二ら	i.v., i.p.				
	46.3~ 47.3	三好和夫ら	i.v., 糖代謝, 尿 中MMA in vitro, carbo- nic anhydrase				
	46.12	山田英智ら					

した。

(2) 視力障害: イヌ, ネコにおいて壁にぶつかるとか, 餌に気づかぬ等の行動から推定された。

(3) 知覚障害: サルで両上下肢の知覚鈍麻の報告があるが, 知覚障害は動物実験においては客観的に証明困難である。

(4) 雑犬で稀に持続性尿失禁が長期にわたり観察された。

2) 一般症状

体重減少あるいは増加の停止，摂食量の減少，下痢，時に便秘，緑便，嘔吐などが認められた。ニワトリでは流涎，開口症状がみられた。

SMON特有の腹部症状については，動物実験では認めることは困難であるが，雑犬とネコの各1例において頻回の嘔吐後，腸重積症による死亡例があった。

2. キノホルム経口投与量と症状の発現

神経症状発症時の1日投与量を動物別にみると，サル，ビーグル犬，ニワトリ，ウズラは大量を要し，雑犬，ネコ，ウサギでは約100～150 mg/kgであった。ラット，マウス，モルモット，ハムスターでは，現在までの投与量では発症が認められていない。

発症までの経口による総投与量においては，ウズラ，ニワトリ，サルで大量を要し，雑犬，ネコ，ウサギではほぼ4g/kgであり，ビーグル犬では13g/kgであった。

神経症状の発症に要するキノホルム量には，種族差が認められ，イヌでは系統差がみられた。なおこの際，飼育条件が問題となるが，雑犬では飼料のちがいによって，発症までに要するキノホルム量には変化がなかった。

キノホルム投与はfixed doseあるいは漸増法が行われたが，イヌ，ネコではけいれんなどの急性中毒死をさけるために，主として漸増法が用いられた。ビーグル犬の場合，230mg/kg/day以降の漸増期間につき，発症までの日数をみると，19～37日と比較的一致していた。

表 2. キノホルム経口投与動物の症状とキノホルム量

動物	神経症状 麻痺・失調，視力障害	発症時1日投与量 (mg/kg/day)	発症までの総投与量 (g/kg) (平均)
サル	+	200～700	約30
イヌ { 雑犬 ビーグル犬	+	60～144	1.7～16.6 (4.1)
	+	350～450	7.4～17.9 (13.0)
ネコ	+	90～250	1.5～10.5 (5.7)
ウサギ	+	125～150	1.5～4.5
ラット		(1000)*	
マウス		(150)*	
モルモット		(240)*	
ハムスター		(500)*	
ニワトリ	+	500	10～20
ウズラ	+	600～3000	9～240

*括弧内は使用された最高量

3. キノホルムとの合併処置

キノホルム自体の神経毒性に加えて，他の処置が中毒症状の出現の速さと強さに関係するか

否かについて、2, 3の検討が行われた(表1の備考)。雑犬における便秘処置では発症が僅かにはやまる。CMC添加と無添加を比較すると、CMC添加群に高率、重篤な神経症状を認めた。またキノホルムで発症した雑犬にマイコプラズマを併用したところ、失明、前肢麻痺をきたしたという報告がある。その他、ネコにおけるViomycin, ウサギにおけるMgOの併用, マウス, ハムスターにおける各種農薬, マウスにおける四塩化炭素の併用, モルモットにおける開腹手術などが試みられたが、これらの動物ではさ程の影響は認められなかった。たゞ雑犬でキノホルム35 mg/kg/dayを投与し、3ヶ月以上発症しなかったものに四塩化炭素を負荷したところ、同量のキノホルムで2ヶ月後に発症を認めた1例がある。

しかし動物のキノホルムに対する感受性には、かなりの個体差が認められるので、これらの合併処置の発症への影響を結論するには、なお慎重を要する。

III. 病理所見

1. 神経系(表3)

ヒトのSMONの神経病理の特徴に従って、脊髓長索路、とくに頸髄薄束と腰髄錐体路、脊髓後根神経節、末梢神経、視束、オリブ核の順に、実験動物の病変を概観する。

1) 脊髓後索の変化は、サル、イヌ、ネコ、ニワトリ、ウズラで報告された。これらは頸髄上部から延髄下部に強い、薄束を中心にした左右対称性連続性の変性で、イヌ、ネコでは胸髄

表3. キノホルム中毒動物の病理所見

	頸髄薄束	錐体路	脊髓灰白質	後退神経節	末梢神経	視束	オリブ核
サル	+	+	+	+	+		
イヌ 雑犬	+	+	+	+	+	+	+
ビーグル犬	+	+		+	±	+	
ネコ	+	+	+	+	+	+	+
ウサギ				(+)	+		
ラット	±	±	+		(+)		
マウス					+		
モルモット							
ハムスター							
ニワトリ	+	+			+		
ウズラ	+	±					

(+): 電顕的変性 ±: 未確認

中部、重症例では腰髄上部にもみられるが、下位脊髓ほど範囲は狭く、変化も弱い。重症のイヌ、ネコの延髄下部および頸髄上部では薄束のみならず楔状束にも変化が及ぶが、その変化はつねに薄束よりも軽い。

軽症のイヌ，全例のネコ，一部のサル，ニワトリ，ウズラでは，まず軸索の膨化，空胞変性，脱落と喰食細胞の出現がみられるのが普通で，光顕ではこの時期には髄鞘自体の変化は目立たないが，軸索との間隙拡大，軸索の脱落などのため組織が粗しょう化し，髄鞘染色でやゝ明るく見える。しかし正常でも大径線維の多い部分は，一般に髄鞘染色でやゝ淡染するため，コントロールとの対比が必要である。病変の進んだイヌ，ネコでは軸索の脱落，喰食細胞の増生がまし，髄鞘の変化も次第に明瞭となり，膨化，髄鞘球の出現などがみられ，髄鞘染色で淡明化が目立った。

さらに罹病期間3カ月以上の雑犬6頭，ネコ1頭では軸索，髄鞘ともに崩壊し，中性脂肪粒が遠位薄束内にピマン性に出現し，肥大星状膠細胞やGliaresernが多くみられ，線維性グリオゼも認められた。イヌ，ネコの延髄後索核にも組織の粗しょう化，類球体形成，神経細胞の変性などが認められた。

これらの変性部位には炎症性変化はいずれも報告されていない。

2) 脊髄錐体路の変化は，一部のサル，イヌ，ネコ，ニワトリ，ウズラで報告され，腰髄から下部胸髄にかけて，側索および一部，前索にもみられた。この病変の性質は頸髄薄束の変性と同一であるが，その程度は軽く，軸索の変性と組織の粗しょう化にとゞまることが多い。しかし重症の雑犬，ネコの側索錐体路には，髄鞘にも変化が及び，prelipidの出現もみられた。

3) 脊髄灰白質，とくに，腰髄前角の神経細胞の変性，クロマトリーゼ，消失，ノイロノファギーが一部のサルにみられ，軽度の神経細胞の変性，類球体形成はイヌ，ネコ，ラットでも観察された。

4) 脊髄後根神経節では，光顕的に神経細胞の変性，崩壊ならびに外套細胞と一部，遊走細胞の増加，subcapsuleに軸索の腫大と渦巻形成などが殆んど全例の雑犬，ネコと一部のサルなどに認められた。しかし後根神経節は人工変化を伴いやすく，加齢その他の影響も加わるため，まぎらわしい変化については厳密なコントロールとの検討を要する。一部のイヌ，ネコで検索された半月神経節にも脊髄後根神経節と同様の変性がみられた。また家兎では電顕でも変化が報告された。

5) 末梢神経では光顕的变化が，ほぼ全例のサル，多数のイヌ，ネコ，ウサギ，ニワトリと一部のマウスで，電顕的变化がイヌ，ウサギ，ラットで確認された。これらの変化は一般に下肢の大径有髄線維の末端部に強い傾向があるが，イヌ，ネコでは上腕神経にも変性が認められた。

イヌ，ウサギでは有髄線維の髄鞘と軸索，無髄線維，シュワン細胞の種々の異常所見が明らかにされた。

6) 視神経系の変化は多数のイヌ，ネコで確認された。この変化は脊髄薄束と同様に視束遠位部に一般に強いが，少数のネコではむしろ視神経に強い例外もみられた。病変の性質も脊髄

薄束とほぼ同一で、軽症の動物では軸索の変性、喰食細胞の侵入にとゞまるが、重症のイヌ、ネコでは髄鞘も破壊され、中性脂肪粒と著明な星状膠細胞の増生もみられた。また少数のネコで細長い核をもつ間葉性細胞の増加をみたが、炎症性細胞は見られなかった。視束の変化との関連で網膜の神経細胞の変化も検討されたが、一部のイヌ、ネコでは多極神経細胞の変性、脱落が疑われ、グリヤの反応もみられた。

7) SMONでかなり特異的な変化といわれるオリブ核の変性は少数の雑犬、ネコでみられた。これらの動物では神経細胞の変性、軽度の脱落とそれに伴うグリヤ集簇、稀に星状膠細胞のヒマン性増加がみられたが、ヒトで報告された神経突起の肥大による糸状体形成ははまだ見付けていない。

8) その他の神経系の特異的な変化は、殆んど認められないが、イヌ、ネコで脳幹神経核や海馬回の神経細胞の軽度の変性および稀れに、小脳プルキニエ細胞の変性がみられた。さらにヒトで屢々指摘された自律神経の変化は、イヌ、ネコの腹腔内神経節、腸管壁内および隣内の神経細胞、その他の臓器内の自律神経線維、頸部迷走神経、胸髄側角神経細胞などにつき検討したが、いずれも変化は軽度で、その評価は今後の検討に待ちたい。

2. 一般臓器

内臓では肝、腎の変化がサル、イヌ、ネコ、マウス、ニワトリで報告された。肝では肝細胞の変性、壊死、Kupffer星細胞の腫大、腎では近位尿細管上皮細胞の変性、壊死がかなり共通して報告された。またイヌ、ネコでは褐色色素顆粒がこれらの胞体内に屢々認められた。脾では一部のイヌ、ネコ、ウサギでLangerhans島の細胞変性が報告された。腸管ではマウスの上皮細胞変性などの他に、壊死を伴う腸重積症が一部のイヌ、ネコで、巨大結腸症が1頭のイヌで認められた。

3. 合併処置の病変に及ぼす影響

一部のイヌ、ネコへの便秘処置、四塩化炭素、Viomycin、マイコプラズマの合併は、神経病変に有意差を及ぼさなかった。しかしCMC負荷イヌではキノホルム単独群より病変も高度との報告がある。

4. 臨床症状と病理変化の相関

一部の動物に臨床症状と病理の不一致がある。すなわち、ビーグル犬、ネコなどで未発症のものにもすでに頸髄薄束、視束などに高率に初期変化がみられ、また臨床的に視力障害の見落された一部の雑犬、ネコの視束に高度の変性がみられた。

実験動物では知覚障害が証明しにくい、剖検では末梢知覚神経、脊髄後索の変化は多くの動物で報告され、そのほか、前・側索上行路の変化も指摘されている。

また電顕的検索のなされたイヌ、ウサギ、ラットなどで発症以前に末梢神経、脊髄後根神経節、脊髄白質、視神経の変化が報ぜられている。

まとめ

1. 臨床

キノホルム中毒サル、イヌ、ネコ、ウサギ、ニワトリ、ウズラにみられた運動麻痺、失調は両側性に出現し、後肢に強いところはヒトのSMONと同一で、イヌにみられた後肢の腱反射亢進、尿失禁もSMONに似る。視力障害はイヌ、ネコで認められたが、SMONで重要な異常感覚、知覚鈍麻などを実験動物で客観的に証明する検査法の確立が望まれる。SMON特有の腹部症状も実験動物で認めることは困難である。

2. 病理

SMONの病理の特徴である末梢神経、脊髄後根神経節、脊髄長索路の変性は、多くの実験動物において再現され、視束の変化もイヌ、ネコで確認された。その組織像はヒトのSMONと差がみられない。

しかしSMONでは自律神経系、延髄オリブ核などの病変が指摘されたが、検索された動物が少いので、さらに検討を要する。

3. その他

キノホルム中毒動物の神経症状発症時の1日投与量および総投与量が、ヒトのSMONのそれに比し多いことは、種族差、基礎疾患の影響も考えられ、さらに検討を要する。

4. キノホルム部会報告

b. 標識キノホルムの代謝と分布

報告者 豊倉康夫

本協議会の昭和45年度第3回総会、46年度キノホルム部会第1回、第2回および第3回研究会において、合計30の標識キノホルムによる研究が発表された（関係班員11、関係施設14）。以下はその概要である（発表者名は省略）。

研究の目的、ねらい

スモンとキノホルムとの因果関係が明らかになるにしたがって、生体に投与されたキノホルムの吸収、代謝、臓器別分布、排泄の機構を知ることはキノホルムによるスモン発症のPathogenesisを追求するための必須の条件である。この目的のために、放射性標識キノホルムによる実験が1つのきわめて有力な手段であることはいうまでもない。とくに以下のような情報を得るために各種実験が企画された。

- ① 経口的に投与されるキノホルムは果して、どの程度吸収されるのか？ また、これは投与量や投与法のちがいによって変動するか？
- ② 体内に吸収されたキノホルムの各臓器、組織レベルの取りこみ、滞留の分布はどうか？ また、果して神経系組織にとりこまれるか？ そして、それはヒトおよび実験動物にみられる神経系病変の部位および強さと一致するか否か？
- ③ 体外への排泄経路およびその速度は？
- ④ 吸収、滞留および排泄されるキノホルムの化学的形態はどうか？
- ⑤ 標識キノホルムの種類、動物の種類によって差があるか？

以上について得られる情報が、今までに知られているスモンの臨床的事実、ヒトおよび実験動物における病理組織学的所見との対比において、スモンのキノホルム病因論と本質的に矛盾するか、支持するかを検討された。

研究に用いたアイソトープおよび実験動物

用いられたRIは ^{131}I 、 ^{125}I 、 $2,3,4-^{14}\text{C}$ 、 $2,4-^{14}\text{C}$ の4種の標識キノホルム、および ^{14}C -glucoseである。

1部のin vitro実験を除き、すべてin vivoの投与実験であり、動物はマウス、ラット、家兔、ネコ、イヌ（雑種およびビーグル）が用いられた。

研究成果の重点

I. 消化管からの吸収

1. 吸収の事実の再確認

外国文献では1930年頃に、キノホルムの吸収を示唆する報告があり、服用後の血中ヨ一素の上昇や経口投与後の尿からの回収によって証明されていたが、その事実はとくにわが国では一般には充分認識されていなかった。

本協議会では、家兎に経口投与後に血清や胆汁内に非抱合型キノホルムを証明（化学的に）した報告や、動物への経口投与による神経系病変作製の成功の報告等によって、すでに吸収の事実が推定されていたが、標識キノホルムを経口投与後に、消化管以外の臓器組織や尿、血液の中に放射活性を証明することによって、明らかに再確認された。

このことは動物のみならず、1名の篤志者で¹³¹I キノホルム100 μ Cおよびエマホルム0.5gの同時経口投与の実験でも、血中、尿中の放射能証明によって確認されている。なお、本実験では、髄液中への有意の移行は確認されなかった。

2. 吸収率の推定と投与量による変化

尿中に排泄される総放射能が投与量に対して占める比率や、経口投与の2時間後に消化管以外の身体部分に存在する総放射能が全身に存在する放射能に対して占める比率から見て、キノホルムが消化管よりかなり速やかに吸収されることが明らかとなった。マウスやラットでは、ヒトの薬用量（10～20 mg/kg）の経口投与で、ほぼ20～30%の吸収率と推定される。投与量を増すと、吸収率は低下するが、吸収絶対量は、薬用量の範囲では、ほぼ直線的に増加することが分った。また反復長期投与による吸収率の変化はみられず、体外への排泄の促進傾向が認められた。

ただし、後述するような肝腸循環を特徴とするキノホルムのような薬剤については、正確な吸収率を求める実験手段が現在はなく、上記の方法で得られた数値はあくまで最低限のものを示しているに過ぎない。

3. 投与剤形の問題

オリーブ油溶解、CMC乳化、水懸濁のいずれでも吸収が認められ、これまでのRI実験の結果からは、剤形の相違によって吸収率が著しく異なるという所見は未だ得られていない。しかし、この問題は将来、検討の要が残されている。

II. 全身滞留および体外排泄

1. 全身滞留率の時間的变化と投与量の影響

全身滞留率が直接測定されたのは、本協議会での成績が最初である。

1回投与の場合、投与経路（経口、静注、皮下注、腹腔内注）の如何にかかわらず、3日目までの体外への排泄はかなり速やかで、マウスの場合3日後には全身滞留率は10%以下となり、

それ以後ゆるやかに漸減する。経口投与の場合には、他の投与方法にくらべて排泄がやや速い。

投与量を増すと、全身滞留率はやや低下するが、この際、吸収絶対量は増加するので、全身滞留量はむしろ増大する。

2. 体外への排泄経路の再確認

従来から知られていたように尿を糞を介して排泄されること、且つ大部分は最初の1日間に排泄されることが確かめられた。

3. 反復投与時の全身滞留

反復長期間投与によって全身滞留率は低下すること、全身滞留量は一定限度以上に増加しないことが分った。

Ⅲ. 体内における挙動

1. 体内分布

従来ほとんど見るべき報告がなかったが、本協議会では、全身凍結マクロオートグラフィー、マイクロオートグラフィーおよび液体シンチレーション測定法によるサンプル計測等の手段を用いて、臓器組織レベル、細胞レベルの分布につき詳しい情報が蓄積された。

体内に入ったキノホルムは肝臓と腎臓に先づ最も強く集中し、胆汁と尿の中に高濃度に排出される。非経口投与の場合でも、胆汁からの排泄が大であるため腸管内には高濃度の標識化物質が存在する。

この排泄系2臓器よりかなり低くなるが、体内諸臓器にも広く分布する。脂肪組織にもかなり高濃度に分布する。

末梢神経系には、マウス、ラット、ネコ、イヌのいずれにおいてもかなり高い摂取が認められたことは重要であり、各報告者の一致する成績であった。イヌ、ネコでは後根神経節、半月神経節に、イヌでは脊髄神経根や網膜にもかなり高い摂取が証明された。中枢神経系（脳脊髄実質）への摂取レベルは、これらにくらべると低い。たゞ、下垂体へのとりこみは比較的高い傾向を示している。

マイクロオートグラフィーでは、脊髄後根神経節、半月神経節の神経細胞と外套細胞、脊髄後根、末梢神経、間脳の第3脳室底グリア、網膜、脳幹の神経細胞、脊髄前角細胞等にとりこみが認められているが、動物差によって、また雑種犬とビーグル犬との間で多少の差がある。

一般臓器のマイクロオートグラフィーでは、腎の近位尿細管上皮細胞、肝細胞、脾のランゲルハンス島の腺細胞（とくにビーグル犬）等への分布が認められた。

キノホルムのラット脳の細胞以下のレベルでのとりこみについての実験では、先づミクロゾーム分画に多く、またfree mitochondriaに多い。キノホルムがミトコンドリアの酸化的リン酸化において脱共役剤として作用するという知見とあわせ考え興味深い。

2. 肝腸循環の実証とその重要性

糞便中に抱合型キノホルムを認めたことから、胆汁への排泄があることは従来からも推測されてはいたが、今回のRI実験で胆汁中にきわめて高濃度に排泄される事実が明らかとなったのは上述の如くである。のみならず、胆汁へ排泄されたキノホルム（主として抱合体）が1部腸管から再吸収される事実が、標識キノホルムを投与したラットの放射性胆汁を経口的投与した場合に消化管以外に見出される放射能の存在から、はじめて実証され、キノホルムの肝腸循環の事実が確認された。放射性胆汁の腸管からの再吸収は個体によってかなりの変動があるが、投与2時間後の平均吸収率は $13.7 \pm 3.9\%$ で、遊離型キノホルムの経口投与の場合のそれと大差がない。

肝腸循環の事実は、生体内のキノホルム代謝を考える場合、極めて重要である。

3. 臓器別滞留

各臓器内の濃度は最初の24時間以内に著明に減少し、次いでゆるやかな漸減を示す。脂肪組織では、初期の高濃度から比較的急に減少する。

坐骨神経などの末梢神経では、ピークへの到達がやゝおくれるが、初期の高濃度が他臓器にくらべて比較的長く保たれることが証明され、これは重要な所見と考えられる。

IV. 体内における化学的性質の変化

1. 尿中の化学的形態

キノホルム投与後、尿中に排泄される関連物質の大部分がグルクロン酸または硫酸との抱合体であることは、従来からも証明されていたが、今回ラットの尿中には上記の2抱合型の他に未同定のものや、蛋白との結合型もあるらしいということが示された。

2. 胆汁中の化学形態

既に胆汁中の非抱合型の存在は証明されていたが、今回のRI実験でも、胆汁中のキノホルムの大部分が抱合型であり、これに少量の非抱合型が混在することが分った。

3. 各臓器組織の有機溶媒溶性分画

クロロホルムあるいはクロロホルム-メタノールで抽出されたものが、これと有機溶媒不溶性分画の和に対して占める比率は、脂肪組織、坐骨神経等で高く、血清では低い。

4. 血清中の化学的形態

血清中では、キノホルムのほとんどすべてが血清アルブミンと電気泳動易動度を同じくすることが放射能測定によって確かめられた。

5. 体内におけるヨウ素の遊離

^{131}I 標識および ^{14}C 標識キノホルムの全身分布像が、投与後1時間ではほぼ同じであるのに対し24時間後には1部差異を生じていること、およびその差異と無機 $\text{Na } ^{131}\text{I}$ の分布像との異同とから、マウス体内でのヨウ素遊離は1時間以後24時間以内に多少起こっているものと推定された。

V. 動物差の問題

各種の動物実験が用いられたが、これまでの所、見出された差異の多くは量的なばらつきである。例えば、脳脊髄実質への摂取、後根への摂取はイヌ、ネコで、マウス、ラットよりやや強く、イヌでもビーグルは雑種よりもやや弱い。マイクロオートグラフィーでは動物差によるばらつきがやや目立つが、例数が充分でない現在、結論は差控えたい。

VI. 条件負荷動物への投与実験

四塩化炭素負荷ラットでは各臓器、とくに中枢神経、坐骨神経のクロロホルム可溶性分画の占める比率が増加し、細胞レベルでの摂取では、腎の近位尿細管上皮細胞、肝細胞、Kupffer細胞、隣神経系組織等において、非負荷動物にくらべて明らかに増加している。

またアレルギー性腎炎負荷ラットについての投与実験では、血液キノホルムの減少率が対照にくらべて明らかに少なく、坐骨神経、腎における滞留が多い。

VII. In Vitroの実験

組織切片へのキノホルムのとりこみは、とくに坐骨神経、脂肪組織、筋肉などに多く、また興味あることは Fe^{3+} イオンの存在下では全般にとりこみが増加する。

キノホルム投与動物の神経組織の ^{14}C -glucoseの摂取は、対照動物にくらべ低下している。その他、血清や組織からのキノホルムの抽出率、あるいはカラムからの回収率を見るために標識キノホルムが利用された。

要約と今後の問題点

以上が、スモン調査研究協議会およびそのキノホルム部会において得られた研究成果の概要であるが、従来ほとんど明らかでなかったキノホルムの生体内分布と代謝に関して、わずか1年の間にこれほど多くの重要な知見が集積されたことは、従来類例をみない進歩である。とくに重要な結論は以下の如くである。

- ① キノホルムは腸管よりかなりよく吸収される。
- ② 体外排泄は尿、糞を介してかなり速やかであるが、3日以後はゆるやかに漸減する。
- ③ 体内に入ったキノホルムは肝、腎に最も強く集中し、胆汁、尿から高濃度に排泄される。
- ④ 胆汁中に排泄されたキノホルムは、再び腸管より吸収され、肝腸循環が成立する。
- ⑤ 投与量を増すと全身滞留率は低下するが、吸収絶対量は増加する。
- ⑥ 神経系の組織レベルの分布では、坐骨神経等の末梢神経、後根神経節、脊髄神経根、網膜等、ヒトおよび実験動物のスモンにみられる主要病変部位に一致した部分に強い分布がみられるが、中枢神経系へのとりこみは全般に少なく、脊髄後索における特異的なとりこみは認められていない。
- ⑦ 坐骨神経等の末梢神経では、初期の高濃度が他臓器にくらべて比較的長く持続する。

- ⑧ 予め病的状態に作られた動物では，対照にくらべて異なった代謝および分布を示す。
- ⑨ 以上の結果はキノホルム病因論と本質的に矛盾しない。

今後に残された問題も多いが，とくに吸収，排泄，代謝過程におけるキノホルムの化学形態，剤形，動物差，組織にとりこまれたキノホルムの組織障害機序，各種病的状態負荷時の検討等であろう。

4. キノホルム部会報告

c. 体内キノホルムの分析と生化学

報告者 田村善蔵

緒言

昭和45年6月スモン患者の緑尿および緑便から緑色物質が単離され、これがキノホルムの鉄キレートであることが判明し、同時にスモン患者の尿中に投与されたキノホルムの約10%が結晶状態で見出だされた。この発見は同年6月30日に開かれた会議で報告され、疫学調査のきっかけを作ったが、同時にスモン患者に於けるキノホルムの代謝に関しても重大な示唆を与えていた。

すなわち、キノホルムは水にはほとんど溶けないために、従来から消化管吸収が少なく、したがって副作用の少ない薬品であると思われてきた。近年の研究により、この考えは誤りであり、服用したキノホルムの20~50%が消化管から吸収されることがわかったが、それでもなお吸収されたキノホルムの大部分は肝臓で抱合をうけ、グルクロナイドまたは硫酸エステルとなり、無毒化されて胆汁中および尿中に排泄されるとされている。

しかし上記の発見は、スモン患者では細胞毒であるキノホルムのかかなりの量が解毒されないまま体内を廻っていた可能性を示すものであり、その後ガスクロマトグラフィーにより緑色舌苔からもキノホルムが検出されるに及んでその疑いはますます濃くなった。

そこでスモンとキノホルムの関係を明らかにするために、生体試料中のキノホルムの分析と病態生化学的な検討を行なうことになった。

研究成果

上述のごとく、キノホルムとその代謝物のうち中毒に関係するものはキノホルム自身であろうとの見地から、まずキノホルムの微量定量法が検討された。その結果血清および肝臓、腎臓などに含まれるキノホルムをピリジンとベンゼンで抽出し、フロリジルまたはアルミナに吸着させて分離し、アセチル化してガスクロマトグラフィーを行ない、電子捕捉検出器で測定する方法が作られた。

この方法により、キノホルムと平衡関係にある金属キレートはキノホルムとして定量される。

キノホルムのグルクロナイドはこの定量法を妨害しないが、不安定な硫酸エステルがどう影響するかは不明であり、臓器のホルマリン固定が抽出率に及ぼす影響も今後の検討に残されている。

このような方法によって、キノホルムの服用をやめて1カ月たったスモン患者の血清から約10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のキノホルムが検出されたが、同時にキノホルムを服用せずにスモンになったといわれる血清ヨウ素値の異常に高い1人の患者の血清からも、ほぼ同量のキノホルムが検出された。

また、キノホルムの服用を中止してから9カ月たって死亡したスモン患者の新鮮な肝臓、腸管のまわりの脂肪組織、坐骨神経から、それぞれ1gにつき0.5 μg 以上、0.3 μg 以上、0.1 μg 以上のキノホルムが検出され、神経にも長期間貯留することが示された。

しかし病理部会のスモン剖検例のうち21例について、ホルマリン固定された肝、腎に含まれるキノホルムを定量したところ、表1のような結果となり、貯留量に個体差が大きいことがわかった。なお、腎臓のキノホルム含量が極めて高かったNo 103の患者は末期に腎盂腎炎を起していた。

なお、ガスクロマトグラフィーに代わりうる定量法として、Al³⁺、Ga³⁺などによる蛍光定量法が検討されており、将来の発展が期待される。

一方、キノホルムの特性を利用した組織化学的検出法が検討され、Fe³⁺による緑色発色、Ga³⁺による黄色蛍光、Cu²⁺とルベアン酸を用いる間接染色法が開発された。これらは併用することによって信頼性が高まり、放射能キノホルムによるマイクロオートラジオグラフィーと同様の結果が得られるので、患者組織への適用も可能となった。

以上のスモン患者試料についての検討から、服用されたキノホルムが長期間体内に留まることがわかったので、その薬害作用を明らかにするために動物実験による種々の生化学的な研究が行なわれた。

まず、水に溶けないキノホルムがどうして吸収されるかについて、キノホルムが胆汁酸の弱アルカリ性水溶液(10%, pH 9)にかなりよく溶ける(1mg/ml)ことが示された。つぎに、各組織への到達と貯留に関しては、脂溶性であるキノホルムが血清(アルブミン)にはよく溶けることがわかった。

また、細胞への毒性については、静注されたキノホルムが脳神経細胞のミトコンドリアに比較的濃厚にとり込まれることがわかり、さらにin vitroの実験で、キノホルムがミトコンドリアの酸化的リン酸化に対して脱共役作用を現わし、この際2価金属イオンを必要とすること、キノホルムのグルクロナイドはこのような毒作用を全く示さないことがわかった。

また、鶏胚の後根神経節を、血清と種々の濃度のキノホルムを含む培地で培養し、8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度にするると神経に変性が認められ、生長が抑えられることがわかった。

つぎに、キノホルムの代謝に関して、キノホルムのグルクロナイドをラットに25mg/kg程静注し、尿と胆汁を採取して分析したところ、グルクロナイドは徐々に組織内の β グルクロニダーゼで加水分解され、遊離キノホルムもグルクロナイドも主として胆汁の方に排泄されることがわかった。

考 察

以上の結果を総合すると、キノホルムによるスモンの発症を、ある程度説明することができる。すなわち、何らかの原因で抱合能を上回る量のキノホルムが吸収され、血清の遊離キノホルム濃度が長時間あるレベル（10 µg/ml?）に保たれると、これに伴って神経組織内のキノホルム濃度が高まり、細胞の新陳代謝を障害して神経の変性をもたらすと考えられるのである。

しかしスモン発生の歴史的変遷や、種差や個体差が大きいという現実を含めて、上記の仮説を確かめるためには、更に多くの検討を行なわなければならない。インケトピン酸を投与して尿中への抱合排泄速度を調べたところ、スモン患者10例中5例が異常な低値を示したが、このような吸収、抱合、排泄に関与する因子として、剤形、投与方法、消化管の状態、腸肝循環、腸内細菌や生体組織中のβ-グルクロニダーゼ活性、肝の抱合能、肝と腎の排泄機能などの検討が残されており、キノホルム硫酸エステル合成が待たれる。

また、中毒発現の機構に関しては、血中濃度と発症との関係、金属イオンの関与、細胞膜・細胞内酵素系への影響、細胞内でのキノホルムの存在状態、minor metabolitesの検索と薬理作用、外的因子など、今後に残された問題は多い。

表 1. スモン剖検例の臓器中のキノホルムの測定成績（検出限界：0.1 µg/g）

患者 No.	年 令	合 併 症	総投 与量 (g)	換 算 1 日 服用量 (g)	死亡時に 近い連続 服用量 (g)	最終服 用日から死亡 までの 日数	組織学 的診断	ホル マリン 固定 期間 (月)	キノホルムの 定量値 (µg/g)	
									肝 臓	腎 臓
103	33	なし	419	1.35	総投与量	1	スモン	33	4.1	42.3
19	59	脳軟化	204	0.9	"	12	未定	30	0.8	3.6
13	63	腸切除	177	0.9~1.8	26	4	スモン	41	3.0	7.5
100	61	なし	140	0.9~1.0	38	1	"	71	0.4	0.8
114	41	結核→肺、腎	124	1.5	総投与量	1	"	31	2.5	1.2
102	77	なし	120	1.8	"	4	"	55	0.4	0.4
150		なし	116	1.2	"	4	未定	28	4.1	5.0
111	59	脳軟化	103	1.8	"	1	スモン	39	2.2	2.9
110	40	なし	103	1.8	"	1	"	44	0.1	検出せず
151	53	なし	79	1.2	"	2	"	27	9.5	9.5
109	67	糖尿病	78	0.9~1.35	"	2	"	79	1.8	0.8
108	60	腎病変	368	0.6~1.2	254	40	"	35	検出せず	検出せず
63	66	胃癌切除	72	1.35	総投与量	48	"	52	0.2	"
101	61	同上、肺結核	583	0.9	"	114	"	57	0.1	"
60	69	なし	42	1.2	"	120	"	45	2.1	1.9
76	72	高血圧	12	0.9	"	2年 9カ月	"	38	検出せず	検出せず
104	39	白血病	服用していない				非スモン	70	"	"
56	42	結核	入院した病院では投与していない				スモン	67	1.1	1.0
53	24	脳異常	死亡前15カ月は服用していない				非スモン	46	0.4	0.5
49	43	腎化膿	入院した病院では投与していない				"	74	検出せず	検出せず
20	39	脳膜炎	同上				"	49	"	"

4. キノホルム部会報告

d. まとめ

報告者 江 頭 靖 之

スモンの原因としてキノホルムに疑が持たれてから約半年後の昭和46年度はじめには、すでに疫学班、臨床班がスモン患者についてキノホルムの服用調査をはじめており、その後疫学部会、治療予後部会として継続された。そのようなとき新しくキノホルム部会が編成されたので、この部会の担当領域は、主として実験的手段によるキノホルムとスモンとの諸問題の研究になった。協議会の第3年度の終りである今月までという一応の期限つきで、ある程度まとまりのある結果を出すために、キノホルムとスモンとの因果関係の解明に直接関与しようと思われる課題として重点順に次の4目標をかかげた。1. 実験動物におけるスモンの再現、2. 慢性キノホルム中毒と神経病変発生の関係の明確化、3. 体内キノホルムの生化学的ならびに組織化学的証明法の確立、4. キノホルムの代謝と作用機序、である。2月末の第3回研究会までに発表された部会員の報告は70題に及び、その内容は大月、豊倉、田村の3部会員によって述べられている通りである。

動物に長期にわたってキノホルムを経口投与することによって、人間のスモンに近い症状と病変とを起すことは、実験室内手段でキノホルムとスモンとの因果関係の解明に貢献するかなめとなる課題であった。少なくともイヌ、ネコの2種類の動物にキノホルムを長期に経口投与することによって生じた病理組織学的変化は、病巣の分布、病変の性質、変性の進行過程、にいたるまでヒトのスモンの組織変化とよく似ており、臨床的にも知覚異常の有無はわからないが、後肢に運動障害が観察され、ある動物は視覚喪失を思わせる挙動を示した。すなわち、キノホルムによって動物にスモン病変または近似的なスモン病変をつくり得たものである。また最近ビーグル犬でも投与量をふやすことによって同様のことが起りはじめている。また、サル、ウサギ、ニワトリ、ウズラ等を用いた実験でも上述の病変の一部または軽い変化とした意味づけでよい観察結果が得られている。以上の実験成績から考えると、ヒトにキノホルムを投与した場合にもスモン様病変が起る可能性が強いとすることは医学常識上それほどの飛躍ではないのであるまいか。

このほか、雑犬とビーグル犬における発症量の差は人種間のスモン発生頻度の問題に暗示を与え、肝臓負荷によるキノホルムの取込みの促進、剤形が吸収や血中濃度、さらにイヌの発症率に与える影響等はスモンの発症条件を示唆する実験といえる。第2の研究課題である慢性キノホルム中毒実験における神経病変発生の問題は取り組む前に解決されなければならない多くの

条件があって、その方面の基礎的に重要な研究がおこなわれた。すなわち、 ^{14}C 標識と ^{131}I 標識の比較、投与量、投与期間、投与回数等が吸収率に及ぼす影響等のデータである。またキノホルムの生体内分布が幾つかの機関で各種の動物について熱心に調べられた。いろいろの経路で投与された後、短時間から2週間までの材料について多くの測定や比較がなされ、神経系では末梢神経に比較的長く貯留する傾向が述べられた。

第3の体液や組織中のキノホルムの定量組織化学的証明法の開発も順調に進められ、あるものは完成し、他も大いに期待が持たれる段階にある。最後のキノホルムの代謝と作用機序に関する発表は神経系へのキノホルムの直接の取込み、脳ミトコンドリアの吸収に及ぼす影響、糖代謝に関するもの等、示唆に富むものであったが、この方面は殆んど未解決の問題ばかりで今後次第に重点的研究課題となるべき領域である。

残された問題

キノホルムの障害作用の研究はたかだか半年余であり、スモンとの関係についても不明な点が多いのは当然であり、今後はこれらの解明に力を注がねばならない。

1. キノホルム経口投与後の血中濃度と発症との関係。

この観察により、キノホルムの作用の人種差、個体差、年令差、性差、動物差等について理解する手掛りを得る意味で重要である。

2. キノホルム非服用または少量服用のスモン患者についての精査と追跡。

血中や臓器中のキノホルムの微量定量法、死亡例についてはキノホルムの組織化学的証明法の完成が症例検討の際に貢献する。技術の開発改善と表裏一体で進むべきである。

3. 慢性キノホルム中毒症を起す動物（現在ではイヌまたはネコ）を用いて、長期投与されたキノホルムの神経組織内の存在と病変形成との関係を明らかにすること。もしこの方向で陰性成績が出たらかなり根本的に作用機序を考えなおす必要がある。

4. キノホルムの作用機序とくに腸管からの吸収および神経病変の発生病理

こゝ1年余りの研究の中でこれに関したものが約10題あるが、いずれも研究の糸口をつかんだ段階で、すべては今後の研究にかかっている。

5. スモン患者が日本に著しく多いことはキノホルムの使用量と人種による毒性の差で説明することができるかも知れない。しかし、別にかなり重要な因子が作用している可能性を否定することもできない。今後の重要課題の一つである。

5. 病理部会報告

a. 神経病理

報告者 白木博次

スモンの病理学，とくにその神経病理学は，スモンの臨床と併行して，すでに疾患研究についてのかかなり長い歴史をもっていたといえる。したがって，本協議会が発足する以前において，多少の迂余曲折はあったにしても，すくなくとも現象学的，診断学的意味でのスモン病理学の本質は，臨床像との相関性の点についても，すでにほぼ完全に近い姿で把握されていたといえるし，一方，それを基盤に，既知の類似疾患群のなかにおけるスモンの位置づけにしても，ほぼ確立されていたといえる。この事実は，全国の病理学者の絶大な協力によって集められた膨大な剖検例について，本協議会に属する病理学者達による共同討議の場においても，ほとんど異議なく確認されたことによっても裏づけできるところであり，それらは，多少の例外をのぞき，以下の諸点に要約できる。

1. 神経系をのぞく臓器や組織における病変，とくに腸，肝，腎，内外両分泌腺などには，各例により多少の差はあるが，それなりの病変をみいだすことができる。しかしそれらは，後述の神経系にみられる強烈かつ恒常性の病変に対比できるものでも，またスモンの直接死因を説明できるものともなりえない。

2. したがって，すくなくとも現段階においては，スモンの病理学的診断の本質は，神経病理学に求めざるをえない。この視点からすれば，スモンの疫学，臨床，治療，社会，その他の諸研究も，その実態把握とその出発点をそこにおかざるをえないことをも意味している。

3. スモンは脊髄長索路，つまり知覚性後索路と運動性錐体路，ならびに末梢神経の変性性疾患であり，変性は左右ほぼ対称性で，ニューロンの遠位に強く，系統性（もしくは偽系統性）の性格を明示している。一方，病理組織学的には，神経線維のうち，軸索，髄鞘ともにおかされるが，比較的急性に死亡した例では，前者は後者よりも，より強烈な損傷をうける。一方，遷延例においては，主として無髄線維による再生過程が示唆される。

4. この本質的所見は，以下の脊髄所見によって，まず強固に裏づけられる。つまり後索路のうち，下半身に対応する長索路としての後索病変は，スモンの全剖検例に例外なくみいだされ，しかもその遠位に位置する頸髄Goll索に最も著しく，上半身に対応するBurdach索の病変は，これを欠くか，軽度にすぎない。一方，錐体路病変は腰髄に最も目立ち，上方にすゝむにつれて次第に軽度となってゆくが，全般的にみて，前述の後索病変よりもその程度が軽く，またその頻度

についても恒常性を欠いている。他方、灰白質の神経細胞は、一部の例外をのぞくと、すくなくとも脱落、消失することはない。ただし、とくに腰髄を中止に、その前角細胞の逆行性変化や空胞性病変を、また前角の腹内側を中心に、軸索腫脹性の類球体を多発するのを常とする。

5. 末梢神経のうち、脊髄レベルにおける後根神経は恒常的におかされるとみてよく、その病変は前根よりも強烈である。後根神経節の神経細胞は、前述の脊髄前角のそれに比すると、変性や消失の程度と頻度の両面で、はるかに目立つものである。なおそれらは、胸、腰両脊髄レベルに著しく、頸髄により軽い一般的傾向がみられる。一方、より末梢レベルにおける末梢神経系の病変は、採取場所やその種類によって、一概に表現することは困難であるが、遠位性に著しく、同じ神経束のなかでも、おかされる繊維は、一見、かなり恣意的であり、また非連続性にみえる傾向を指摘できなくはない。なお生検資料に対するルーチン染色や電顕的検索によると、節性の変性過程に加えて、無髄線維の再生過程が示唆される。しかしそれらの病変が大小いずれの口径線維により好発するかの詳細は、なお明らかとはいえない。

6. 交感性、副交感性神経節ならびに索の両病変は、前述のものほど、多数例について系統的に検索されてはいない。しかし一般的にいて、前述の後根神経節とその索病変に比べると、より軽度といえる。また腸管壁のAuerbach神経叢には、検索された範囲内においては、著変がみいだされたとはいえない。

7. 以上の諸所見を判読してゆく場合、対照例におけるこれらの領域の所見との関連性が慎重に考慮された。なぜなら、スモン患者の大多数は、中年から高令にかけてのものであり、その場合、これらの領域、とくに後根神経節をふくめて、その末梢神経系には、加齢による同性格の所見がみられるのを常とするからである。後者の対照例の研究は、なお未完成ではあるが、小児や若年のスモン患者の数すくない剖検例における同性格の陽性所見から推し、現時点においても、まず確実なものと判断できる。一方、スモンの神経病理学的診断は、上述のものほど恒常的ではないが、以下にのべる諸所見の存在が証明できれば、一層、確実なものとなってゆく。

8. 脳神経根のうち、まず視神経の両側性かつほぼ同性格の変性があげられるが、上述の末梢神経にくらべて、脱髄的性格が目立つ場合もある。病変は視索のほぼ全長、外膝状体の直前ではそのほぼ全領域に、交叉部から遠位部の視神経にかけては、その中心部に限局し、乳頭部に近づくとつれて、次第にその範囲がせばまるとともに、その腹外側部にかぎられてゆく傾向を指摘できる。他方、網膜のinner ganglion cell layerの神経細胞が脱落し、しかもとくにpapillo macular regionに著しい例があるが、外膝状体の神経細胞の脱落はみられない。

9. 延髄レベルにおける迷走神経根の病変も、その頻度と程度から推し、前述の視神経病変のそれに匹敵視できる例があり、とくに比較的臨床経過の短かかったものに目立つのを常とする。しかし延髄の背側迷走神経核には著変をみない。こゝでこの種の所見が、スモン患者の直

接死因となりうるか否かの議論がある。なぜなら、比較的急性死亡例にみられる急性脳浮腫像は、この脳神経根の病変にもとづく心・肺機能の急性不全によって、二次的に発生した可能性考えられるからである。

他の脳神経根のうち、三叉、聴面神経根に変性像がみられる例もあるが、その頻度については、検索の機会性の点から推し、なんともいえない。

10. 一方、大脳から脳幹にかけては、その頻度と程度からみて、前述の諸領域に比肩できる所見をみいだすことは困難であり、そのこと自体が、むしろスモンの神経病理学の特徴を示唆しているといっても過言ではない。ただし、以下にのべるいくつかの所見は、スモンの本質のプロセスと、およそ無関係のものとは思われないという意味で、列挙しておく必要がある。

11. まず延髄オリブ核の病変で、神経細胞の大空胞変性、軸索突起の異常増生、その脱落、星状グリア細胞の異常な肥大と増殖、またグリオーゼなどである。以上の諸所見は、スモンの剖検例のかなりの数にみいだされるし、他の神経疾患には、極めて稀にしかみられぬなどの諸点から、これに対応する臨床像は、今のところ、不明ではあるが、見のがせぬものである。なお小脳皮質に散発するtorpedæの存在は、すくなくともこの種のオリブ核の病変との関連性において問題視できるであろう。

12. 前述のオリブ核の病変ほどではないが、無視できぬ所見として、次のものがあげられる。脳幹網様体の錐細胞のCentral chromatolysis、若年例にもかゝらず、黒質と淡蒼球、また小脳白質の星状グリア細胞核の異常増加、またケイレン発作もなく、経過の中期から、高度の健忘症を示した1例において、アンモン角 Sommer 扇状部の神経細胞が、両側性かつ高度に脱落し、グリア細胞核が異常に増加し、旧病巣を示唆している、などがそれである。

したがって、以上を総合し、既知の神経疾患群の神経病理学のなかで位置づけを行ってゆくと、スモンは、病巣の分布と局在性の諸特性からみれば、脊髄長索路と脳神経根をふくむ末梢神経系の系統性(もしくは偽系統性)変性症であり、その細胞病理学的特徴をも加味すると、そのEtio-pathogenesisとしては、中毒性もしくは代謝障害性と考えられる既知の神経疾患群のカテゴリー中に組入れることができる。さらに現段階において、またすくなくともその剖検例に関するかぎり、スモンは、日本人にのみ多発しているので、一応、そのendemic groupに帰属させることができるが、同時に、とくに知覚系を中心として、しかもそのニューロンの遠位部に優位する諸病変を明示していると判断できる。したがって、このようなスモンの神経病理学の本質は、またスモンの臨床、転帰、また予後、とくにそれらの現象学的側面の理解に対して、多大の寄与と役割を果たしてきたと断言できる。

さて本協議会の発足の時点においては、スモンの臨床・疫学の視点から、その大多数が散発

例であるのは事実であるとしても、感染症とくに slow virus 感染症を疑わせる症候群の存在がとくに注目をひき、その線に沿って、感染源への追跡に対して、多大の努力が払われてきた。この研究方向は、前述のスモンの神経病理学の諸特性からみれば、感染性の既知の神経疾患群のそれらとはなんのかかわりもない側面から推し、一見、きわめて奇異の感が深い。しかし一方、神経病理学的にみて、変性症また系統変性症のカテゴリーに組入れることができるヒトのKuru、亜急性海綿脳症などが、長い潜伏期をへて、チンパンジーにtransmitでき、しかも継代化することに成功し、したがって、slow virus 感染過程が濃厚に疑われつつある現段階の研究結果からみれば、スモンの原因を、その方向から検討してゆく視点の成立も、あながち理解できなくはない。しかしながら、すくなくとも現時点までに、そこにウイルス感染について、なんら確実な証拠があがっていないのも、また事実であることを忘れてはならない。

一方、本協議会のすでに前半期から、極めて問題視されるにいたったのは、スモンの病因としてのキノホルムの役割である。この物質の病因的役割としての評価にあたっては、神経病理学の立場からすれば、なによりもまず、前述の諸特性をそなえたヒトのスモンの剖検例において、キノホルム投与の既往歴の有無、その比率、さらに投与量ならびに期間と病変の強弱、また病変の成立との因果関係の把握、さらに組織内におけるキノホルムの証明などの諸点につきるであろう、これらについては、すでにある程度の成果があがっているが、その詳細は、全国剖検例の多数資料についての、江頭氏の報告にゆずりたい。

次にスモンにおけるキノホルムの重要な役割があるとすれば、それはこの薬剤を動物に投与することによって、ヒトのスモンの神経病理学を再現できるか否か、によって評価されることになる。この面における諸業績は、大月氏によって総括されているので、その詳細は省略するが、とくに岡大グループを中心とし、またとくに雑犬とビーグル犬、さらにサル、ネコなどでえられた神経病理学は、その細部については、なお今後の研究にまつところがあるとしても、すでに現段階においても、その本質は、前述のヒトのその再現にはかならずと、まず断言してよいほど見事な成果といえる。この場合、実験動物におけるキノホルムの投与量が、ヒトのそれを上まわっている事実は、それほど問題視される必要はない。なぜなら、実験動物はもともと正常か、それに近い状態のもとに、キノホルムが投与されたのに対して、ヒトの場合は、もともと病的状態のもとにあったという、キノホルム投与前の両者の前提条件の差があるからである。こゝでは、ヒトと犬との種属差があるにもかかわらず、両者の神経病理学の酷似性があまりにも大きいという事実、むしろ注目すべきである。

一方、実験的全身オートラジオグラムによって、かなりの量のキノホルムが腸管から吸収されてゆくが、その場合、その一部が、とくに末梢神経や三叉神経根にとりこまれ、かなりの期間、そこに滞留することがわかってきた。この種の実験成果は、さらに実験を重ね、それに

よって数多くの問題点に対する解答がえられた上で、正当に評価すべきではある。しかしかなりの量のキノホルムが、神経系とくに末梢神経系にとりこまれることは、前述のように、この薬剤投与によって、犬にヒトのスモンの神経病理学を再現できた事実と組合せて考えるとき、前者の実験のもつ意義が再評価されることになる。

以上のべたところを総合すると、スモンの神経系病変の発生に対して、キノホルムが、その病因として、極めて重要な役割を担っていることは、まず疑ないといってよい。こゝでこの結論をさらに煮つめてゆけば、おそらく代謝されていないfreeのキノホルムの血中濃度が上昇することが、まず最も問題視されてしかるべきであろう。なぜなら、血中に一定量のキノホルムがあれば、それは神経系にとりこまれ、それが一定量以上に達すれば、おそらく神経系を破壊してゆく可能性が明らかとなったからである。したがって、まず神経系をのぞくヒトのスモンの一般病理学の立場からすれば、キノホルム投与に先行する基礎疾患にせよ、また投与後に生じた臓器病変にせよ、それらの組合せが、血中のキノホルム、とくにfreeのその濃度上昇をきたしうるほどのものか、どうかを証明できるか、どうかの点にかかっている。したがって、こゝにその焦点をあわせて、一般臓器病変を、再度、解析してゆく必要性が、将来にむかって生じてきたことになろう。

一方、神経病理学の側からみれば、はたして神経病理学は、まず血液・神経閾門が、血中のキノホルムを容易に通過させうる条件、むしろそれ以上に、神経実質内にとりこまれたキノホルムを排泄しにくいような条件、また神経実質そのものが、とりこまれたキノホルムによっておかされやすいような条件、などなどを質的にどのようにそなえているかを証明できるか、どうかに帰納できるであろう。白木らは、前述のスモンの本質的な神経病理学と併行して、主として生理的、病的老化現象としての神経病理学を、その辺縁性のものとして、注意深くとりあげている。しかしながらこの後者の老化現象が、また他の未知の諸因子が、前述の諸条件にどのようにからみあうかの詳細は、なお今後の研究課題であろう。

いずれにしても、スモンの病理学における病因としてのキノホルムのきわめて重要な役割はまず確実視できるが、その発生病理の詳細、とくにキノホルムが神経系にとりこまれ、それにひきつづいて神経系が崩壊してゆく過程、つまりその形態学的発生病理 (morphopathogenesis) の詳細は、なお不明というほかはない。

こゝで井上氏らを中心にするめられてきた、“井上agent”(“井上ウィールス”)による幼若マウス実験とその追試の成果にふれる必要がある。なぜなら、“井上agent”を、生后1日目のマウスの脳内または腹腔内に接種すると、数週もしくは1月以上を経て、後肢マヒが生ずるものがあり、ときにそこに脊髄病変がみられるといわれているからである。この“井上agent”が

ウイルスであるかどうかの議論については、筆者は、その専門の埒外にあり、したがって、こゝでこれ以上のべる資格はない。しかし前述のように、スモン病変の好発部位である末梢神経に、キノホルムが明らかにとりこまれている事実が重視される以上、“井上agent”についても、その神経向性の有無について、今後、同方向の実験をすゝめてゆく必要がある。一方、“井上agent”による脊髄病変については、本協議会の病理部会の研究員によって検討された。その結果を要約すると、所見は、頸髄Goll索の一部にみられる例もあるが、主要なものは、錐体路に連続性にみられるものであり、そこは髄鞘の染りが悪く、軸索は比較的よく残っているが、すくなくともヒトや犬にみられた前述の著明な病変をみいだすことは困難である。またこの領域には、清掃、器質両機転に、積極的に関与するグリア・間葉系の細胞反応は、まったく生じていない。こゝで以上の実験成果に対しては、これは所見といえるかもしれぬが、現時点では、病変と解釈するのは行きすぎである。対照例との十分な比較検討をまって判断を下す必要がある、末梢神経系の検索をすゝめること、成熟マウスに実験を行う必要がある、などの意見がだされている。

したがって、“井上agent”は、スモンとのなんらかの関連において、その意義が認められるか、あるいは認められなくはない。しかし、すくなくとも現段階において、また神経病理学の立場からみるかぎり、キノホルムとスモンとの密接な因果関係に匹敵しうるほどの成果は、まだえられていないと結論できる。

以上、現時点におけるスモンの神経病理学の本質、その病因論、とくにキノホルムとの密接な因果関係、その発生病理に関する将来の問題点などをのべてきた。こゝで最後に、スモンの神経病理学として、将来、なお検討を要する、また要することになるかもしれないいくつかの課題を箇条的にふれておきたい。

1. スモンの神経病理学は、それ自体として、前述のように、同じカテゴリーに属する既知または未知の中毒性、代謝障害性の神経疾患群のそれらから、完全に鑑別できるほど特有なものといえるであろうか？

2. さらにコトバのニュアンスをかえると、スモンの神経病理学は、実態的にみて、即、キノホルム中毒性の神経病理学といえるであろうか？ それとも、たとえ少数にせよ、他の病因によっても、前者と同じ神経病理学がえられるであろうか？

3. スモンを、臨床、疫学、その他の境界領域とのからみあいにおいて、キノホルム中毒性のものとして捉えることができた場合、その神経病理学としても、そこにいくつかのヴァリエントが分類される可能性はないであろうか？ たとえば、定型例、非定型例（末梢神経型、視神経型、脳型、その他）、潜在型例（神経系に著変がなく、他臓器の病変を主体とする型）など。

4. 前述の諸特性をそなえたスモン剖検例は、はたして外国には存在しないであろうか？
また将来、たとえその存在が証明されたとしても、なぜ日本にのみ、多数の剖検例がみいだされたか、その説明に対して答えうる神経病理学の守備範囲はなにか？

主要参考文献

1. 松山春郎, 小川恵弘, 仲村禎夫, 秦順一: SMONの病理. 最新医学, 24: 2469-2478, 1969。
2. 白木博次, 小田雅也: "SMON"の神経病理学. 最新医学, 24: 2479-2509, 1969。
3. スモン調査研究協議会研究報告書。No 4. 昭和45年度病理班研究報告。スモン調査研究協議会, 1971年3月。
4. Shiraki H.: Neuropathology of Subacute Myelo-Optico-Neuropathy, "SMON". Jap. J. Med. Sci. & Biol., 24: 217-243, 1971.
5. 奥田観士, 松尾英彦, 上野 幸: SMONの眼障害, 殊に視神経病変に関する考察。日本眼科学会誌, 75: 1937-1943, 1971。
6. 江頭靖之: 全国剖検例の調査成績。病理部会報告。スモン調査研究協議会総会, 1972年3月13日, 東京。
7. 大月三郎: 動物実験。キノホルム部会報告。スモン調査研究協議会総会, 1972年3月13日, 東京。
8. 豊倉康夫: 標識キノホルムの代謝と分布。キノホルム部会報告。スモン調査研究協議会総会, 1972年3月13日, 東京。

5. 病理部会報告

b. 全国剖検の調査成績と病理組織学的診断基準

報告者 江 頭 靖 之

病理部会は昭和44年秋の協議会発足当時に病理班として出発した。当時はすでに少数例のスモン屍の神経系については数人の神経病理学者によって相当精査されていた。しかしSMONの原因については患者発生の地域的、季節的集積性などから感染が強く疑われていたものゝ、実際には原因不明と云った方が適当な状態だった。研究の狙いとしては班員の自発的独創的な研究のほかに、スモンの全国剖検例の蒐集整理とその利用および整理の完成時に合わせてスモンの病理組織学的診断基準の作成を意図した。またキノホルムが原因として登場したのち、剖検例の死亡前のキノホルム服用データの調査と、臓器内キノホルムの検出法の完成を期待して一部臓器の蒐集をも開始した。剖検例の蒐集は参考例を含めて約150例の情報が得られたうち、パラフィンブロックの貸与を許されたのが140例で、1ブロックにつき5枚ないし15枚の組織切片をつくって班員に送付した。各班員による鏡検ののち、全例についてスモン(A)、スモンと決定できず(B)、非スモン(C)、の区分をおこなった。Aは114例、B8例、C13例などであった。スモンと決定された114例のうち、キノホルム服用調査に対して回答があったものは70例(51.8%)で、そのうち59例(84.3%)がキノホルムを服用しており、4例が服用していない。男女比、多発年令層など従来の臨床統計と同じで、発病前の服用量、服用期間は、それぞれ50g、約50日以内に集中しており、半数が発病しているのはさらに低くて30g代、20日代である。キノホルム量に換算して平均値だけあげると、総服用量は386g、死亡時に近い連続服用量128g、発症前は41.4gとなっている。発症前の服用日数は平均38.6日となる。

研究発表中最大の労作は一般剖検例3,243例についてキノホルム服用量と神経症状発生との関係を調べたものおよびSMON対照として285例の非スモン後根神経節を詳細に鏡検したものである。後者はそれを基礎にして、SMONの神経節における神経細胞変性は触解壊死性が主体で、衛星細胞の反応はむしろ少ないことがわかった。

内臓病変で注目される腸の変化として形質細胞の浸潤が提唱されたが、全体として死後変化が少ない例が極めて限られているため、特異的な所見として挙げるには多数の支持は得にくい。肝臓病変は多岐にわたり巣状の壊死を含む慢性中毒性変性像を示唆するものが比較的多かったが、SMONとしての特異性は今後の検討課題である。脾臓は集まったものが少ないが、ラ氏島の萎縮消失を認めようとする考えもあった。腎臓の病変を伴うものが多いと云われていたが、病変の性質はかなりまちまちであり、キノホルムとの直接の関係を確定しなければならない。

このように今のところ内臓臓器で神経系の変化に匹敵するような特異的な変化は舌の過角化症だけと考えられる。

次に全国例の観察を終了したところで、改めて病理組織学的診断基準の起草を始めた。2月末現在でまだ最終案に達していないが参考のために下に記す。

スモンの病理組織学的診断基準（案）

SMONは脊髄長索路および末梢神経の変性疾患である。変性はほぼ対称性で、ニューロンの遠位に強い。

- I. 脊髄：1) 病変はGoll束にもっとも強い。2) 錐体路もおかされる。3) 前角細胞の central chromatolysis が腰髄そのほかに見られることがある。
- II. 末梢神経：1) 末梢神経の病変も下肢遠位部に強い。2) 後根神経の病変は前根神経よりも強い。3) 後根神経節内の神経細胞もおかされることが多い。4) 自律神経にも変性がみられる。
- III. 視神経の変性を伴うことがある。通常は視索と視神経交叉附近がおかされる。
- IV. 病変の強い例ではオリブ核等に変化がみられる。
- V. 大脳、小脳には上記部位にみられるほどの強い変化を認めないのを常とする。

将来の問題として、1) スモンと他の近縁疾患との組織学的鑑別。2) 新鮮例と陳旧例、キノホルム非服用例、外国におけるスモン例の所見を検討すること。3) 軸索変性と髄鞘変性との関係を電子顕微鏡レベルの研究まで追求して明確にする。4) 服用量と神経の変化の質と強さを死亡時の症状の進行状態を参考にして検討すること。

6. 治療予後部会報告

治療予後部会の報告はいずれも既に印刷、発表されているので、ここには報告者名とその掲載紙を記し、報告内容の印刷は省略した。

a. 予後

報告者 祖父江 逸 郎

祖父江逸郎，青木国雄，大谷元彦：スモンの予後。日本医事新報，No 2513，21，1972.
参照.

b. リハビリテーションの現況

報告者 杉 山 尚

杉山尚，佐直信彦，萱場倫夫：スモンのリハビリテーションの現況—全国調査集計より。日本医事新報，No 2525，28，1972. 参照.

c. 臨床班員が観察中のスモン症例概数調査

報告者 楠 井 賢 造

楠井賢造：スモン調査研究協議会研究報告書，No 6，201，1972. 参照.

d. 昭和45年1月1日以降におけるスモン患者
の発生状況調査成績

報告者 楠井賢造

楠井賢造：スモン調査研究協議会研究報告書，No 6，203，1972. 参照.

e. 「スモンの治療指針」

報告者 楠井賢造

楠井賢造：スモンの治療指針。日本医事新報，No 2502，43，1972. 参照.

楠井賢造：スモンの治療指針。スモン調査研究協議会研究報告書，No 6，193，1972. 参照.

7. 総括報告

報告者 甲野礼作

本協議会はスモン (SMON; Subacute Myelo-Optico Neuropathy) の病因および治療に関する各種研究を行ない、スモンの有効な予防法ならびに治療法の改善を図る目的で昭和44年9月2日に結成された。以来厚生省特別研究費 (昭和44, 45, 46年度) および科学技術庁特別研究促進調整費 (昭和44年度) の助成を得て、各研究班 (臨床, 疫学, 病理, 病原) あるいは各分会 (治療・予後, キノホルム, 微生物, 病理, 疫学, 保健社会学) ごとに研究を分担実施してきたが、現在までの研究成果を総括すると次の通りである。

1. スモンの臨床診断指針

本協議会の発足に当り、スモンの概念を明確にするために本病の臨床診断指針を設定した。以後今日まで本協議会でいうスモンはすべてこの診断指針によっている。(診断指針は、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 218, 1971 に掲載)。

2. スモンの病因

本協議会発足当時は、スモン患者発生状況の特徴 (例えば地域的あるいは施設内の集団発生, 家族集積性, 季節分布など) からスモンの感染性が疑がわれ、微生物学的な検討が行なわれてきた。その結果、スモン患者よりある種のウイルス, マイコプラズマなどが分離されたが、その病原的意義を積極的に支持する証拠は現在まで少ない。

一方、本協議会発足数か月後にはスモン患者がしばしば示す緑舌, 緑便の検討が契機となって、患者の緑便, 緑尿における緑色物質はキノホルムの鉄キレート化合物であることが確定された。これは引続きスモン患者のキノホルム剤服用状況調査が新潟県などで行なわれた結果、患者の大多数が神経症状発現前に同剤を服用していることが判明した。その後同様の調査が本協議会臨床班員の所属する施設ならびに全国の医療機関においても実施され上記とほぼ同じ事実のあることが確かめられたが、このほかキノホルム服用とスモン発生の関連性を示す症歴調査成績や、スモン患者発生の地域的, 時間的集積性などの疫学的知見が明らかにされた。

一方、厚生省は昭和45年9月8日の時点で、キノホルム含有製剤の販売中止および医療上特に必要と認める場合以外における使用見合せの警告などの行政的措置を行なったが、その後全国的にみてスモン患者の新発生は激減して今日に至っている。

キノホルムに関連した上記の疫学的所見の裏付けとして動物実験が行なわれたが、イヌおよ

びネコの経口投与実験において、病変の性質ならびに局在性などからヒトのスモンとほぼ一致すると認められる神経病理学的所見が得られた。また標識キノホルムを用いた動物実験ではかなりの量が腸管より吸収されることや、神経系ではとくに末梢神経にとり込まれ、また相当の期間滞留することなどが明らかにされた。

以上述べた疫学的事実ならびに実験的根拠から、スモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤の服用によって神経障害を起こしたものと判断される。しかしながら、各部会の報告に述べられたように、スモンの発生機序にはなお不明の点が多く、またキノホルム剤非服用スモン患者の問題なども残されており、これらの点は今後引き続き研究しなければならない。

3. スモンの治療

本協議会においては、1に述べたスモンの臨床診断指針の設定に引続き、スモンの治療指針作成の努力を重ねてきたが、このほどその成案をみた。(治療指針はスモン調査研究協議会研究報告書、No 6 昭和46年度治療予後部会研究報告、p193, 1972に掲載)。

4. スモン患者の実態

全国の医療機関および都道府県、指定都市衛生部局の協力によって本協議会に報告されたスモン患者数は昭和47年2月末現在9,131名(確実例5,770名,容疑例3,361名)に達しているが、前述したキノホルム含有製剤に対する行政措置の行なわれた昭和45年9月以降の届出發生数(確実+容疑)は、同年末まで23名,昭和46年1月より昭和47年2月末までは15名であった。

患者の一部について行なわれた予後調査によると、約80%がある程度の緩解を示したが、完治例は極めて少なく、約10%は日常生活に支障をきたしている。最近の就労率は約65%と報告されている。

スモン患者のリハビリテーションに関しては、症状がある程度安定したと認められた場合、なるべく早く理学療法をはじめとする各種のリハビリテーション手技を開始すべきであるとされた。

スモン患者の社会的側面に関しては、スモン多発の社会的要因およびその社会、経済的影響、住民の対応等を調査し、少なからぬ問題点と今後への示唆が得られている。