

# 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。

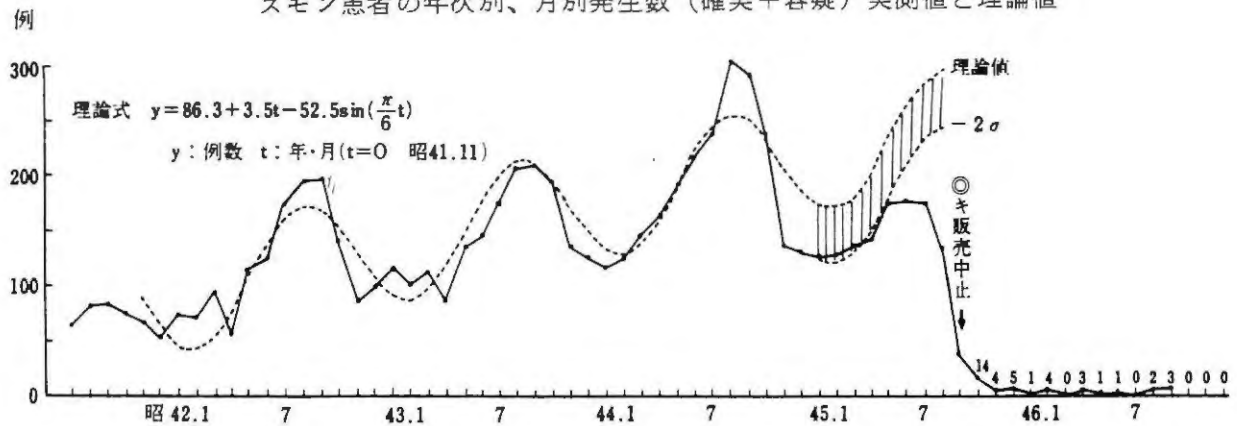
### 2.4 スモンの発生要因調査

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、年齢的には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、年齢差、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越え、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患者のいただいている悩み・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 $\mu$ 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 $\mu$ mのろ過膜を通るが100 $\mu$ 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<sup>3</sup>H-thymidineのとりこみのpeakがみられるが<sup>3</sup>H-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。発症マウスの中樞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<sup>3</sup>H-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<sup>3</sup>H-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 $\mu$ 、30-60m $\mu$ 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ふ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E<sub>1</sub>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C<sub>1</sub>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づけられている。

## 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いとも、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F<sub>1</sub>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。