

臨床班員の各個研究

1. 研究概要

2. 原著・綜説・其他の記録

昭和44年4月から昭和46年3月までに発行の医学雑誌・
其他の刊行物に掲載された班員およびその共同研究者の
スモンに関する原著，綜説，其他の記録の目録

3. 学会発表

昭和44年4月から昭和46年3月までの班員およびその共
同研究者のスモンに関する学会発表目録

4. 班会議研究発表

昭和44～45年度スモン調査研究協議会班会議での研究発
表目録

昭和44年度 第1回：昭和44年10月11日，東京大学医学部附属病院好仁会3階会議室

第2回：昭和45年2月14日，赤門学会館

総会：昭和45年3月19～20日，日本都市センター

昭和45年度 第1回：昭和45年6月29～30日，日本都市センター

総合班会議：昭和45年11月13～14日，国立教育会館

総合班会議：昭和46年3月1～2日，日本都市センター

1. 研究概要

釧路地方に於けるスモンの臨床的研究

I. はじめに

昭和33年釧路市に初のスモン患者が発生して、すでに13年であり、その間、昭和40年をピークとして、多数の発生をみたが、44年6月の発生を最後に、釧路地方のスモン発生は終熄したかにみえた。

今回、私が昭和33年以降43年末に於て、検討し得た122名の患者状態、臨床像及び予後を検討したことについて報告する。更に、私が扱い得た主としてスモン後遺症に対する2、3の治療法に対する経験を報告し、最後に、キノホルムの臨床疫学的事項についての2、3の知見を報告する。

II. スモン患者の発生状態

a) 年度別発生 (図1参照)

釧路地方は全国でも早期の多発地域であり昭和33年に1例の発生があり、段階的に増加し、昭和37年に一度ピークがあり、昭和40年に26例と最多数の発症を見、その後急速に減少し、43年に2例、44年に1例となったが、45年1~7月に再び4例の発生を見、その後また1例も出ない、即ち、キノホルム中止前にすでに釧路地方のスモン発生はしばらく終熄していた。又重症例は初期例に多く、死亡例も40年以前発生した例に多い。重症例は、種々な型の重症例があるが一般に、視力障害を伴う例に重症例が多いので、視力障害のあるスモンを図1に示したが、初期例に多かった。

なぜ昭和33年から始まったスモン発生が43年以降著明に減少したかの理由は現在不明である。キノホルム剤だけでは説明できないことがある様である。

b) 月別発生数

月別に見ると、多発時期は明らかに夏、秋であり、下痢を主訴とした前駆症状を呈した例は夏に多く、腹痛を主訴とした例は秋に多かった。

c) 年令別、性別 (表1参照)

40才~50才台の発生が最も多く、最年少は17才の女学生で最高年令は83才であった。性別では65%が女性であり、最多発グループは中年の女性である。

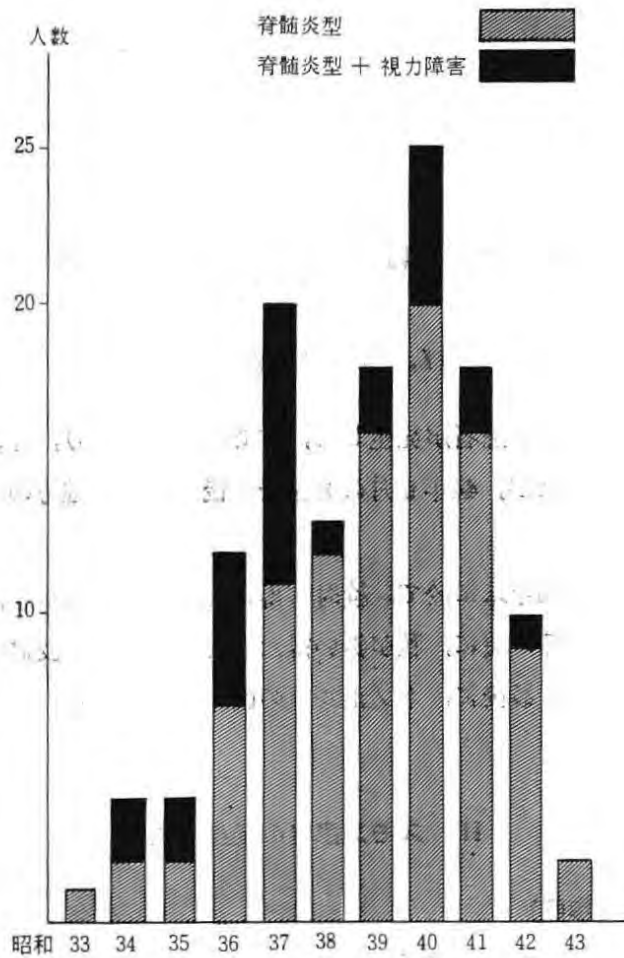


図1 スモン患者の年度別分布

表1 スモン患者の年齢・性別分布

性別	人数	年齢	人数	%
男	45	11-20	6	5%
女	77	21-30	15	12%
合計	122	31-40	19	16%
		41-50	30	25%
		51-60	32	26%
		61-70	15	12%
		71-80	4	3%
		81-90	1	1%

最年少者 17才 最年長者 83才

d) 職業別

主婦と無職の老人が多く、他の例は殆んどすべての職業にわたっており、貧富さまざまであり、職業的な要素は見出し得ない。

e) 地域別発生 (表2参照)

市内99例について、発生を住んでいた区域別に見てみると、釧路市立病院を中心とした区域に多発地域があり、その地域から遠ざかるに従って段々と発生が少なくなっている。人口4分の1の地域に99例中54例と過半の発生を見ている。此の多発地域は橋南と呼ばれている区域で、此の地域の隣り、即ち、橋北、春採地区が、発生頻度が橋南地区に次いで多く、多発地域から離れている鉄北地区は少なく、更に、離れた鳥取地区が最も少なく、発生頻度は多発地区(橋南)に比し約1/3の発生率になっている。即ち釧路市はスモンの多発地区ではあるが、その中でも釧路市立病院を中心とした、橋南地区の多発が著しく、それから遠ざかるに従って発生が少なくなっている。これは市立病院からかなりの院内発生があり、更にその外来患者からも可成りの発生があることから考えて、釧路市の発生に釧路市立病院の何等かの関与があることを思わせる。

表2 市内地区発生数

地区	性別	発生数	内死亡	発生割合%	人口	人口1万人当り患者発生数
橋南	男	21	7	21.2	49,120人 (15,332)	10.99人
	女	33	4	33.3		
	計	54	11	54.5		
橋北	男	3	0	3.0	20,496人 (6,399)	3.90人
	女	5	1	5.1		
	計	8	1	8.1		
鉄北	男	7	0	7.1	61,330人 (19,383)	2.60人
	女	9	0	9.1		
	計	16	0	16.2		
春採 (柱恋を含)	男	10	3	10.1	39,466人 (10,188)	4.30人
	女	7	0	7.1		
	計	17	3	17.2		
鳥取 (犬楽毛を含)	男	2	0	2.0	21,777人 (5,913)	1.83人
	女	2	1	2.0		
	計	4	1	4.0		
計	男	43	10	43.4	192,189人 (57,215)	5.15人
	女	56	6	56.6		
	計	99	16	100.0		

f) 病院内発生例について (表3参照)

釧路市スモンと無関係と思われる疾患で入院していて、入院中に腹痛が起り、やがて神経症状を呈したスモン例は、122例中21例であった。入院した時の疾患別に見ると肺結核5例、肝疾患(急性肝炎、血清肝炎、肝硬変症)5例、外科的手術2例、狭心症、精神病患者、子宮

表3 病院発病例 (21例)

入院時病名	神経発病年月日
狭心症	36. 5
子宮癌のうたがい	36.12
付添中	37. 7
子宮癌→10月血清肝炎	37.12
精神科	38.10. 2
甲状腺癌 S 38.11 甲状腺癌手術	38.12.20
腸閉塞 S 38.11.12 腸閉塞手術	38.12. 1
肺結核	39. 9.11
肺結核	39. 9
気管支喘息	40. 5
ガス中毒	40. 5
肝硬変	40. 7
肺結核	40.10
アルコール中毒→急性肝炎	41. 3
肺結核	41. 3
胃潰瘍	41. 5
急性肝炎	41. 7
急性腎炎	41. 8
肺結核	41. 9
糖尿病	41.10
気管支喘息→急性肝炎	42. 2

癌の疑い、気管支喘息、ガス中毒、胃カイヨウ、急性腎炎、糖尿病、各々1例であった。肺結核、肝疾患、外科的手術というように、全身の消耗を来す疾患に、院内発病例が多かった。ただ釧路地方の場合、医療従事者は医師1人、看護婦1人の発生があったが、2人共、胃潰瘍で長期休養中であり、病院で医療従事中の職員には1例の発生をも見ていない。

III. 前駆する腹部症状について

a) 腹痛について、先年私達は、スモンの前駆症状の腹部症状について、腹痛を伴うもの100%と報告した。私その後の経験でも、全く腹部痛（程度の差はあるが）を訴えない患者を殆んど見ていない。下痢を主訴とした患者にも、腹痛は殆んど必発の症状である。

b) 腹部症状の持続について（図2、3参照）

腹痛を主訴とした患者と、下痢を主訴とした患者に大別すると、下痢が殆んどなく、あってもごく軽度で、腹痛が激しい症例は、69例であり、その中34例（49%）は2週間以内に神経症状を呈していた。此れに対し、下痢を主訴とする群は、腹痛群に比し、慢性経過をとり、その後神経症状を呈する例が多い。

下痢	M	45
	M+0	7
腹痛	M	48
	M+0	22

図2 腹部症状と神経症状との関係

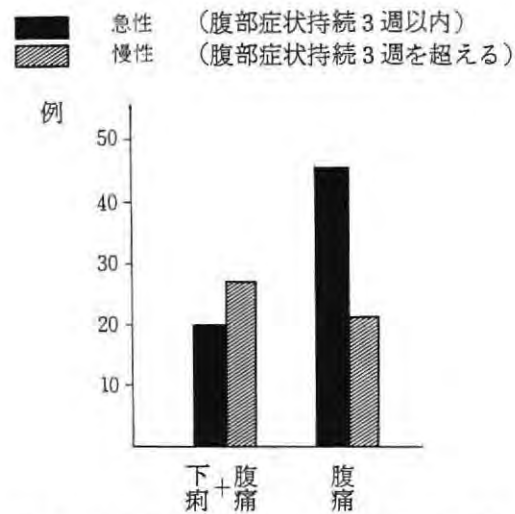


図3 神経症状発現までの腹部症状持続期間

腹部症状の持続期間と、重症度との関係であるが、特別な関係は見られない。

然し、激しい腹痛後の神経症状は、下痢を主訴とした群に比し、重症例が多く、此れを視神経障害を持った例と比較すると、下痢を主訴とする群52例中7例(13.5%)であるのに比し、腹痛を主訴とする群からは70例中22例(31.4%)であった。然し、腹部症状が腹痛であるか、下痢であるか、又急性であるか、慢性であるかによって、神経症状の軽重を予測することはできない。又腹部症状の状態から、スモンの発症を予測することも困難である。

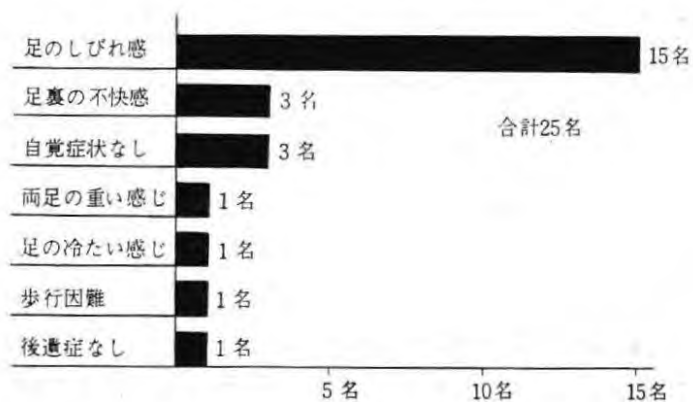
IV. 予後について (表4, 5参照)

昭和43年末迄の死亡者は23例である。スモンの為現在でも何もできず、他人の介助を受けて生活している例は7例で、すべて重症例であり、視神経障害を伴わない例は1例であり視神経障害例の予後の悪さを物語っている。然し他の例では、年と共に軽快している。8年以上経過例でスモンの為治療を受けている例は1例もない。3年以上8年迄の経過例では、しびれその他の後遺症で通院治療を受けている例があるが、正常生活には支障はない様である。3年未満の例では、未だ仕事につけない例が4例もある。此の様に非常な重症例は別として大半の症例は、経過と共に、段々と軽快して、正常生活に戻って行く様である。ただ一見健康人として、

4表 スモン患者の予後（1）

経過年数	病型	死亡	臥床	通院		略治	不明	計
				休業	就業			
10年以上	M	1	1			1		3
	M+0		1			1		2
9~10	M	1						1
	M+0		1					1
8~9	M	1				4		5
	M+0					1		1
7~8	M	3			1	5		9
	M+0	4	2		1	1		8
6~7	M				1	10		11
	M+0	4						4
5~6	M	1			2	10	1	14
	M+0		1					1
4~5	M	3			5	15	1	24
	M+0		1		1			2
3~4	M	3			2	10	2	17
	M+0		2		1			3
2~3	M	1		2	1	8		12
	M+0				1			1
1~2	M				1	1		2
	M+0							
1年未満	M			2				2
	M+0							

表5 スモン患者の予後（2）



医治も受けず全く正常生活に戻っている25例について、スモンを忘れて生活しているかどうか確かめたのであるが、全く後遺症がないと訴えた例は4例で、他の21例は1例の歩行障害を訴えた他はすべてしびれ感、冷感等の知覚系の異常を訴えていた。

V. 治療について (CDP コリンの治療経験, 表6, 7)

ATP ニコチン酸療法で代表されるスモンの新しい治療法が幾多考えられ, 又試られている. 又その1, 2はすでに正規の治療法とされている感がある. 私は1昨年以來, 後遺症の治療に ATP ニコチン酸療法, シンナリジン療法と共に CDP コリンの治療効果を次の様な理由で試した. 即ち錐体路障害に対し回復効果がある. 又中枢性影響によると思われる末梢神経改善例があると云える様な点からである.

使用法及び検査方法: 使用法は現在迄, 量的にも注射方法も種々行われているが今回は全例 250 mg 連日筋注法をとった. 原則として50日間継続した. その間自覚症状の変化及び神経学的検査を行い効果を確かめた. 又視力障害のあるものは眼科的精密検査を併用した.

症例: 9例のスモン患者について行った. 内2例は視力障害を伴っている. 全例発病後4年以上経過している陳旧例である.

結果: 9例中有効と思われる例は2例である. 症例4は腹部にまであったしびれ感がなくなり同時に他覚的にも知覚障害はなくなりレベルは D₁₀ から L₁ まで下った. 更に筋力も増し, 階段の昇降も楽になった. 症例5はスモン罹患以前に網膜色素変性症があり夜盲があった. スモン発症後, 数月を経て急に視力が落ちて一時は眼前手動弁程度になった. その後回復したが視力0.05, 0.04と云う程度で視野は中心性狭窄で眼底は網膜色素変性症の変化であった. 治療開始後, 12日目には眼のかすみをとれたと訴え, その後徐々に視力が回復して来た. その当時の視野は少し拡大し, 視力0.06 (右), 0.08 (左) と回復, 更に治療を継続し治療終了時には, 視野の拡大及び視力 (左右) 0.1 まで回復した. 又下肢全体にあった知覚障害が膝以下に軽度

表6 CDP コリン療法を行なったスモン患者

症 例	年 令	性 別	罹 病 期 間	主 症 状	眠 症 状
1	43	♂	5 年	膝以下知覚↓ 錐体路症状(+)	(-)
2	60	♀	4年6ヶ月	下肢全体知覚↓ P.S.R(+), A.S.R(-)	(-)
3	45	♀	4年5ヶ月	D ₁₀ 以下↓, 上肢↓ P.S.R(+), Pl(+), Bab(+)	全 盲
4	53	♀	4 年	D ₁₀ 以下↓, Vib 0'' P.S.R(+), ASR(-)	(-)
5	57	♀	4年10ヶ月	下肢全体↓(軽度) P.S.R(+), ASR(+)	右0.05 左0.04 網膜色素変性症
6	73	♀	6 年	下肢全体↓	(-)
7	66	♂	4年10ヶ月	膝以下↓	(-)
8	79	♀	5 年	下肢全体↓	(-)
9	53	♀	4 年	D ₁₀ 以下↓, PSR(+) ASR(-), Vib 0''	(-)

表7 CDP コリン療法の効果

症例	自覚症状	他覚的所見	効果
1	下肢の力↑しびれ→	変化なし	-(+)
2	筋力↑	変化なし	-(+)
3	冷感よくなるしびれ→	変化なし	-(±)
4	筋力↑しびれ↓	知覚鈍麻 D ₁₀ ~L ₁ Vib 0~2"	+(+)
5	視力改善しびれ↓筋力↑	0.05~0.1 0.04~0.1 視野拡大	+(+)
6	不変	不変	-(-)
7	不変	不変	-(-)
8	不変	不変	-(-)
9	筋力↑	不変	-(不明)

() は自覚症状に対する効果を示す

にのこすだけになり、筋力についても歩行が楽になった。以上2例は確かに有効であったが、症例1, 2, 3は自覚的に運動能力の改善を訴えたが、他覚的に分る程度でなく知覚障害には効果はなかった。他の4例は全く無効であった。使用中副作用は見られなかった。

VI. キノホルム使用とスモン発生との関係 (病院の外来調査)

目的及び方法：スモンとキノホルムの関係を究明する一つ的手段として釧路市のスモン最多発年、昭和40年と一番発生の少なかった43年について患者発生の一番多かった病院外来患者のキノホルム服用状態を調査した(表9, 10)。

結果：(1) 所謂胃腸炎患者数は昭和40年と43年の間に発生の差は見られなかった。然しキノホルム服用患者は全体の7.4%, 4.4%と明らかに43年が少なかった(表11)。

表9 昭和40年K病院外来にて発生したスモン患者

症例	年齢	性	初診日	キ剤投与開始	投与量(g)	期間(日)	総量(g)	神経症状発現
	52	♀	39. 8.	40. 8.27	1.5~2.0	45	93.5	40. 9.17
	59	♀	39.12.	40. 1. 6	1.5~2.0	21	40.0	40. 2. 5
	61	♀	40. 2.	40. 2.10	1.0~3.0	52	108.0	40. 9. 6
	57	♀	40. 4.	40. 5.20	3.0	14	42.0	40. 6. 2
	44	♂	40. 5.	40. 5.19	1.5	90	145.0	40. 9. 6
	37	♂	40. 5.	40. 7. 9	2.0	20	40.0	40. 8. 2
	50	♀	40. 8.	40. 8.14	1.5	7	10.5	40. 8.23
	65	♀	40.11.	40.11.30	2.0	20	40.0	40.12.23

表10 性別患者数

性	男	女
胃腸炎患者数	1,030	1,011
キノホルム使用患者数	313	258
スモン患者数	2	6

表11 年度別患者数

年度	昭和40年	昭和43年
外来患者数	7,919	6,930
胃腸炎患者数	2,040(25.7%)	1,706(24.8%)
キ剤投与患者数	562(7.4%)	303(4.4%)

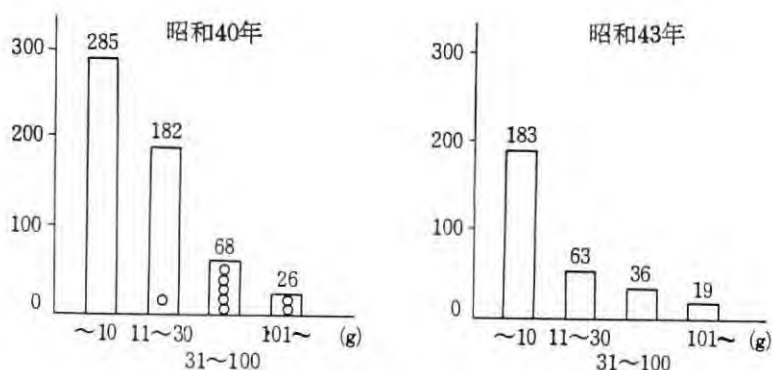


図4 キノホルム使用量別患者数

12表 キ剤使用量 (g)

年度	昭和40年	昭和43年
エンテロヴィオフォルム	4,592(2,860)	4,031(2,531)
エマホルム	8,837(7,953)	3,528(3,175)
計	13,429(10,813)	7,559(5,706)
使用患者1人当りキ剤(平均)	23.9(19.2)	24.9(18.8)

()内は原末換算

(2) キ剤の総使用量は原末に換算すると、43年は40年に比し約半量近くになっていた。

(3) 昭和43年中、K病院外来でのスモン患者発生は全くなく、昭和40年中外来で発生した患者は8名であり、すべての症例はキ剤を服用しており、第1例がエマホルムとエンテロヴィオフォルムを共に服用している以外、すべてエマホルムを服用していた(表12)。

(4) キノホルム剤使用量を患者別の一応、少量服用群、中等量服用群、大量服用群、更に非常に大量服用した群(100g以上)に分けて見た。図4の○印はスモン患者例である。40年、

43年共、同様な傾向を呈していた。併し43年には全く患者の発生はなかった。

(5) 性差

釧路に於けるスモン患者の男女比は大体2:1で女性が多い。併し所謂胃腸炎患者は大体同数であり、キ剤使用者は男性の方が多かった。

VII. キノホルム使用量とスモン重症度との関係について

キノホルム使用量とスモンの重症度の関係について前項とは別の患者について調査した。(図5)対象例は25例であり、1例は発病後の使用量がはっきりつかめないので発病後使用例から除いてある。

結果：(1) 神経症状発現前のキノホルム投与量と重症度 (図6参照)

神経症状発現前のキノホルム投与量を図にプロットして見た所、平均値は確かに重症例に服用量は多くなっているが、809g服用の1例を除くと殆んど差が見られなかった。

(2) 重症度と神経症状発現後のキノホルム投与量 (図7参照)

傾向として中等症、重症の方が軽症よりも神経発現後の服用量が多くなっている。

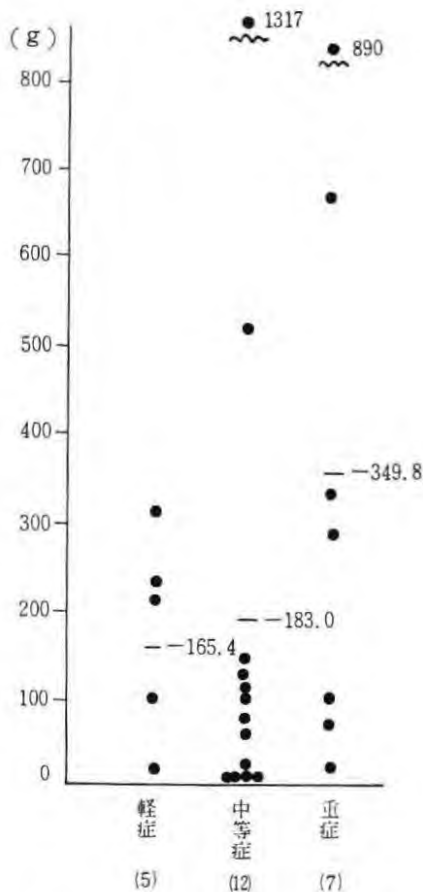


図5 重症度とキノホルム投与総量

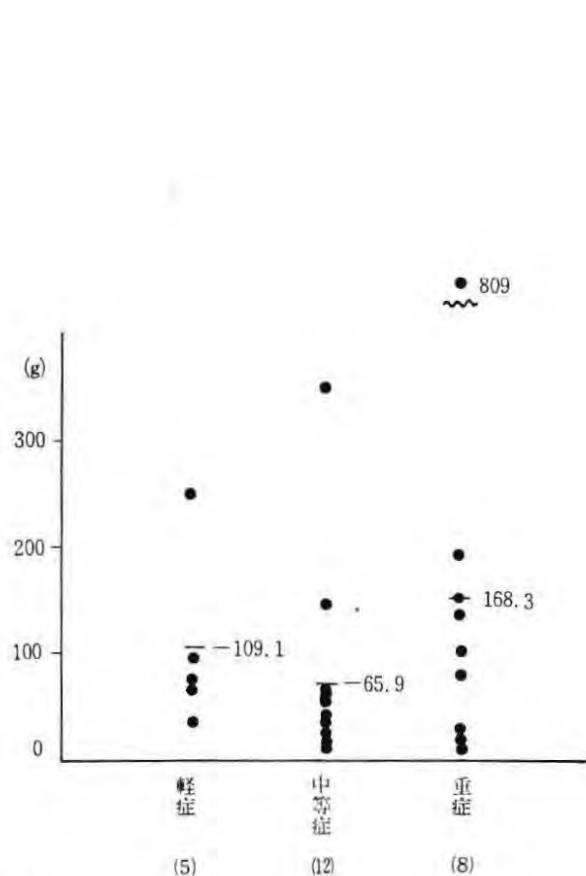


図6 重症度と神経症状発現前のキノホルム投与量

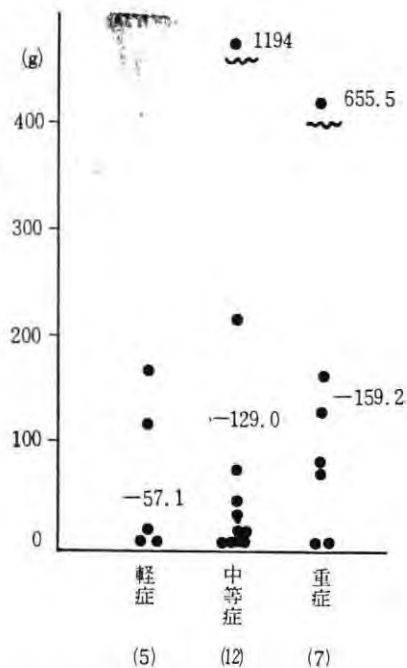


図7 重症度と神経症状発現後のキノホルム投与量

VIII. む す び

以上の結果を要約すると次の様である。

(1) スモン患者は昭和33年に1例の発生があり、段階的に増加し昭和40年をピークとして減少し、昭和43年末迄に122例の発生があった。重症例は初期に多かった。女性が2:1の割合で多く発症している。釧路地方の地域的な発症状態を見て見ると、橋南地区の最多発地域があり、その地域を遠ざかるに従い、発生が少なくなっている。院内発生は、市内の2、3の病院で見られたが、特に釧路市立病院の発生が多かった。

(2) 前駆する腹部症状は腹痛を主訴とする群の方が、下痢を主訴とする群に比し、腹部症状の持続は短い傾向がある。腹痛を主訴とした群からは重症患者が多く出る傾向がある。併し、腹部症状の持続期間、性状等から、次いで起きてくる神経症状の軽重は全く予測出来ず、又腹部症状からスモンの発症を予測し得る様な特別な症状は全くない。

(3) 予後は重症患者即ち視神経障害を伴っている例と、他の患者とでは、明らかに異った経過をとる。視神経障害患者の予後は悪く、視神経障害を伴わない例は、年と共に軽快し、予想された程、予後は悪くなかった。

(4) 治療法について、CDP コリンを試用した所、殆んど無効例であったが、1例に明らかな視力の改善が見られ又視野も広がった。此の例と他の1例に、他の神経症状の改善が見られた。

(5) キノホルム剤の使用をK病院の外来患者について最多発年昭和40年と、非多発年昭和

43年について調査した所、全体として同様の使用傾向があったが昭和40年に此の外来から8例のスモンが発生したが、すべてキ剤を使用していた。併し昭和43年には1例の発生も見なかった。

(6) キ剤服用と重症度との関係は、神経症状発症後のキ剤の服用量が、重症、中等症、軽症との間に差が見られた。

2. 原著・綜説・其他の記録

なし

3. 学 会 発 表

- 1) シンポジウム「スモン」 釧路地方例の臨牀 昭和44年度北海道医学会 昭和44年9月27日 (北海道医学雑誌, 44: 152, 1970), 伊東弓多果

4. 班会議研究発表

- 1) スモンに対する CDP コリンの治療経験 昭和45年6月29日 伊東弓多果
- 2) スモン多発年と非多発年に於けるキノホルム剤使用状況について 一K病院の外来調査— 昭和45年11月13日 伊東弓多果 石井禎郎
- 3) 胃腸炎に軽度の下肢神経症状を併発し、キノホルム剤中止により軽快したと考えられる2症例 昭和45年11月13日 伊東弓多果・石井禎郎
- 4) 釧路市立病院内科外来のキノホルム使用状況について 昭和46年3月1日 伊東弓多果・石井禎郎
- 5) 釧路地方例の予後について 昭和46年3月2日 伊東弓多果・石井禎郎

1. 研究概要

ビタミン B₁₂ 代謝よりみた SMON の病態生理と B₁₂ 治療

現在提唱されている SMON の病因に関する仮説には、(1) 感染説 (virus, mycoplasma 等)、(2) アレルギー説、(3) ビタミン欠乏ないし代謝障害説、(4) 中毒説、(5) 細菌説などのほかに、最近提唱されたものに (6) キノホルム説も加はり、文字通り混沌としており、最終的にはまだどれが正しいか未決定である。われわれは、以上の説の中、(2) のビタミン、就中ビタミン B₁₂ (B₁₂ と略) の欠乏ないし代謝障害説の根拠から本症の病態生理とその臨床、治療を究明せんとして行った研究業績を発表してきた。それは、われわれが過去十数年間にわたり積み重ねてきた B₁₂ 代謝の研究に立脚したものであり、その研究の一つに B₁₂ 欠乏症の代表疾患である悪性貧血に屢々合併する亜急性脊髄連合硬化症 (subacute combined degeneration of the spinal cord) があり、この臨床神経障害や病理組織学的所見が、SMON のそれと極めて酷似している事実が、neurologist でもないわれわれを難解な SMON を研究対象の一つとしてとりあげさせたと云っても過言ではない。

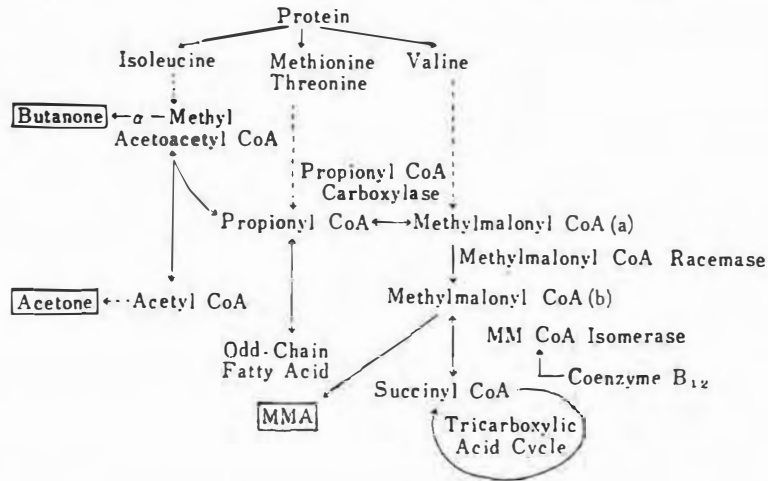
I. B₁₂ 代謝

B₁₂ 欠乏の原因としては、Castle 氏内因子欠如による B₁₂ 腸管吸収障害にもとづくものが最重要^{1,2)}で、悪性貧血はその典型であるが、之にまさるとも劣らぬ原因として、生体内における B₁₂ 代謝、利用の障害^{1,2)}にもとづくものがある。これは云いかえると、素材としての B₁₂ の吸収の障害の為に B₁₂ 欠乏をおこすものと、吸収は普通に正常に行はれるが、種々の機序による生体内 B₁₂ 代謝の障害によりおこすものがあるということで、前者においては種々の型の B₁₂ を非経口的に投与すれば、B₁₂ 欠乏は正常化されるに対し、後者においては、生体内における B₁₂ 代謝機能に障害があるため活性型 B₁₂ の投与でなければ正常化されないという大きな差違を有するのである。

そもそも現在用いられる B₁₂ には、その構造式上、中央に位置する Co 原子の上方配位子として CN⁻、OH⁻、H₂O、CH₃⁻、deoxyadenosyl のつくものなどがあり、夫々シアノコバラミン (CN-B₁₂)、ヒドロオキシコバラミン (OH-B₁₂)、アクオコバラミン (H₂O-B₁₂)、メチルコバラミン (CH₃-B₁₂) および補酵素型 B₁₂ (DBCC) と呼ばれている。このうち、活性型 B₁₂ とは CH₃-B₁₂、DBCC を指し、その他の B₁₂ は、現在は天然には存在しないとされている CN-B₁₂ を含め、すべて生体に利用される前に生体内において活性化される事が明らかにされ

ている。われわれのいう狭義の B₁₂ 代謝とは正にこの活性化の機能を意味しており、之が障害されると、悪性貧血の様に顕性のものではないが、潜在性の B₁₂ 欠乏をおこしてくることは後述の尿中メチルマロン酸排泄増加より診断しうる¹⁻⁵。すなわち、B₁₂ が関与する生体内反応としては、プロピオン酸代謝の中間代謝産物であるメチルマロニル CoA のサクシニル CoA

表1 メチルマロニル CoA の前駆物質と尿中メチルマロン酸排泄



Urinary MMA Excretions in Liver Diseases after Oral Dose of 10 g L-Valine

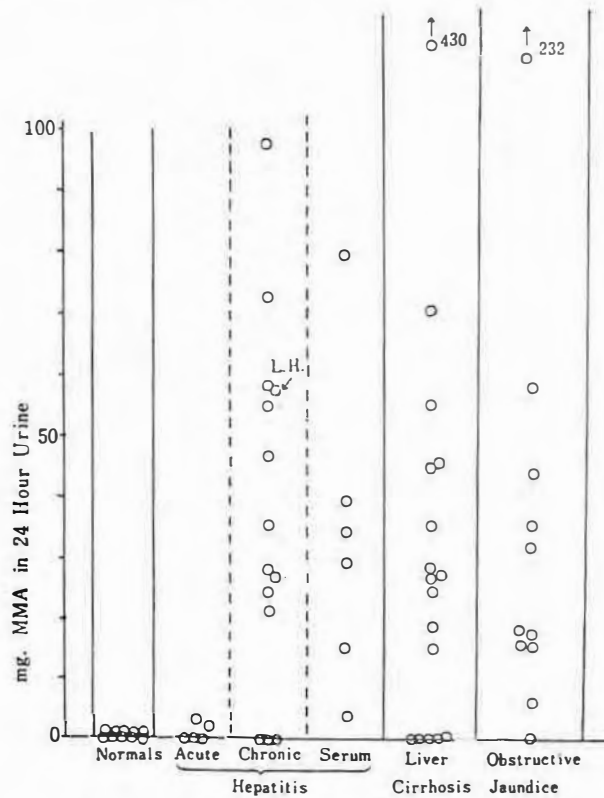


図1 肝疾患における尿中メチルマロン酸排泄

への異性化における DBCC の関与が、人間など高等動物における唯一のものとされており、若し、DBCC の欠如（吸収障害の為であろうが、 B_{12} 代謝の障害の為であろうが）すると、この異性化反応が円滑に行はれず、体内に蓄積したメチルマロン酸（MMA）が尿中に異常に大量に排泄されてくる。（正常では極微量かあるいは方法によっては殆んど排泄をみない）〔表

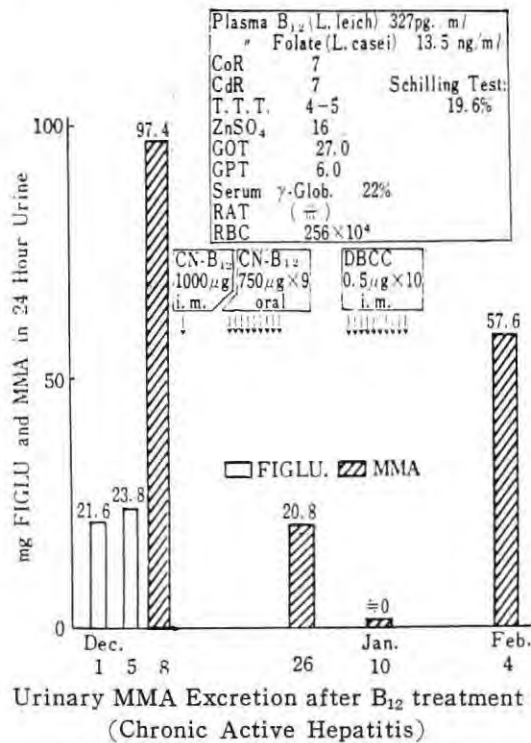


図2 肝炎例における B_{12} 治療と尿中 MMA 排泄

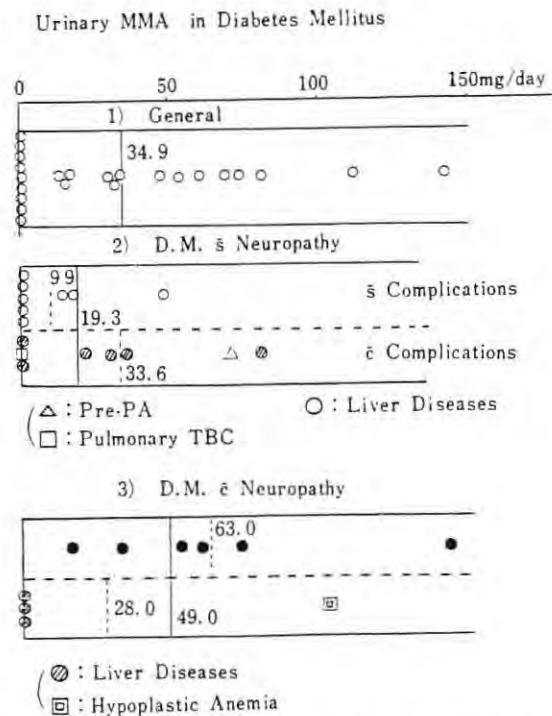


図3 糖尿病と尿中メチルマロン酸排泄

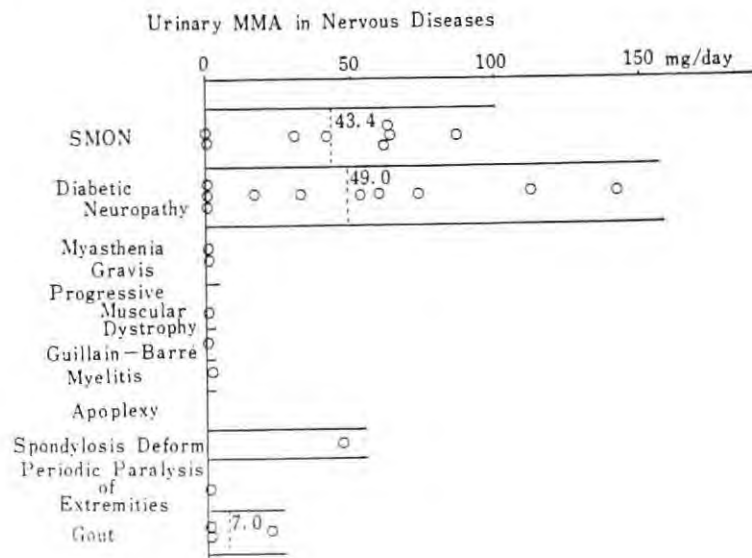


図4 神経疾患における尿中メチルマロン酸排泄

1). 例えば, 急性慢性肝炎, 肝硬変症などの肝疾患 (因みに肝臓は B_{12} の代謝貯蔵の主要臓器である) [図 1, 2] や代謝疾患の代表である糖尿病などで尿中 MMA 排泄増加をみるものが多く, 後者では殊に神経障害を伴う場合がより大量の排泄を示し [図 3], これら疾患における B_{12} 代謝の障害と潜在性 B_{12} 欠乏の存在を示唆するものである. 殊に糖尿病性神経障害において尿中 MMA 排泄量が増加する事実は, 他の神経疾患における同様の尿中 MMA 測定を行うきっかけを与え, 一部の神経疾患に同様の B_{12} 代謝障害にもとづく潜在性 B_{12} 欠乏の存在を推定せしめた [図 4]. 然しこれらの疾患においては, B_{12} 吸収は正常, 血中及び髄液中 B_{12} 濃度 (いずれも CN- B_{12} として測定) も正常であり, また骨髄にも巨赤芽球 (megaloblast) の出現を認めない.

II. SMON における B_{12} 代謝

以上の知見にもとづき, SMON においても尿中 MMA 排泄を測定し, B_{12} 代謝障害の存否を追及し, SMON における病態生理の一端を明らかにせんと試みた. この際, メチルマロニ

表 2 SMON における尿中メチルマロン酸排泄量

Case No.	Urinary MMA (mg/day)	
	before B_{12} * Therapy	after B_{12} * Therapy
1	30.6	
2	0	
3	174.0	57.4, 20.7, 0
4	87.6	0
5	63.7	0, 18.1, 38.9, 0
6	61.6	
7	41.6	
8	15.9	
9	18.3	0
10	0	
11	30.8	trace
12	71.7	0
13	64.9	0
14	55.0	
15	trace	
16	58.0	
17	trace	
18	0	
19	244.9	
20	196.4	
21	93.7	
22	58.8	
23	31.2	

*DBCC or CH_3-B_{12}

ル CoA のより直接的前駆物質である l-valine 10 g を経口投与後の24時間尿につき、薄層クロマト法により測定した^{1-3),5)}。その結果、被検 23 症例中 18 例に明らかな尿中 MMA の排泄増加と、他の 2 例に微量の増加を認め、SMON における B₁₂ 代謝障害は可成り高率に認められること更に、後述の B₁₂ 治療を中心とした臨床治療により、これら症例での排泄増加が正常化し、臨床神経症状の軽快とよく平行することを観察した〔表 2〕。この事実は、たとえ根本的一元的原因ではないにしろ、B₁₂ 代謝の障害が SMON の神経障害のより直接的ないし primary な原因の主要なものであることを推定せしめ極めて興味深いものがある。然し SMON においても、B₁₂ 吸収、血中髄液中 B₁₂ 濃度は正常で、骨髄の巨赤芽球症も認められない事実があり、今後の研究課題の一つであると考へる。

III. SMON の B₁₂ 治療

従来 SMON に対して行はれた B₁₂ 治療は、その殆んどが無効であると報告されている。しかし上述のごとく SMON において B₁₂ 代謝障害の存在が強く示唆される以上、従来の B₁₂ 治療に用いられた B₁₂ が CN-B₁₂ や OH-B₁₂ を中心としたものであることと考え併せると、諸報告のように奏効しないことは容易に首肯できる。そこでわれわれは、活性型 B₁₂ である DBCC と CH₃-B₁₂ きを中心とし、CN-B₁₂, OH-B₁₂ 治療をも対照として行いつつ、B₁₂ 治療法を追及し、その成果を報告した。

(i) DBCC の筋注ならびに髄腔内注入療法

すべての患者に、CN-B₁₂, OH-B₁₂ 筋注および経口療法を行い、無効であることを確認した上で、DBCC を 1 回 500 1000 μg, 隔日に筋注したが、対照の CN-B₁₂, OH-B₁₂ 同様殆んどみるべき効果を認めなかった。DBCC が活性型であるにも拘らず、奏効しなかった理由は不明で、今後の究明を要するが、一つの大きな可能性として、より大きい分子量を有する DBCC の脳への移行が、脳血管障壁 Blood-Brain Barrier によりブロックされることが考へられる。そこでこの障壁を越えたと仮定させる model として、DBCC 500~1000 μg を第 3 ないし第 4 腰椎腔内に注入する“DBCC 髄腔内注入療法”を試みた。すなわち、患者を側臥位にさせ、腰椎穿刺の要領にて、脊髄液 2 cc を採取したのち、あらかじめ 2 cc の生理的食塩水に溶解した 500~1000 μg の DBCC (曝光すると DBCC は CH-B₁₂ に変化するので遮光下で) を、pumping することなく髄腔内に注入した。その結果、2 症例において予期以上に劇的に (1 例は注入後 3 時間半で、他の 1 例は約 5~7 日で) 著明な異常知覚、知覚障害の上界の下降とその軽快ないし消失を認め、同時に二例共それまでは起立も歩行も完全に不可能であったのに、注入後可能となった。その後は、次にのべる CH₃-B₁₂ 500 μg 筋注により経過は順調で再燃をみずにすんでいる〔図 5, 6〕。この DBCC の髄腔内注入療法の著明な奏効の機序は明らかではないが、今後究明される必要のあるのは言を俟たぬとしても、一度は試みる療法と考へる。一般に髄腔内注入療法は、その結果、蜘蛛膜癒着や薬物の刺戟作用、あるいは感

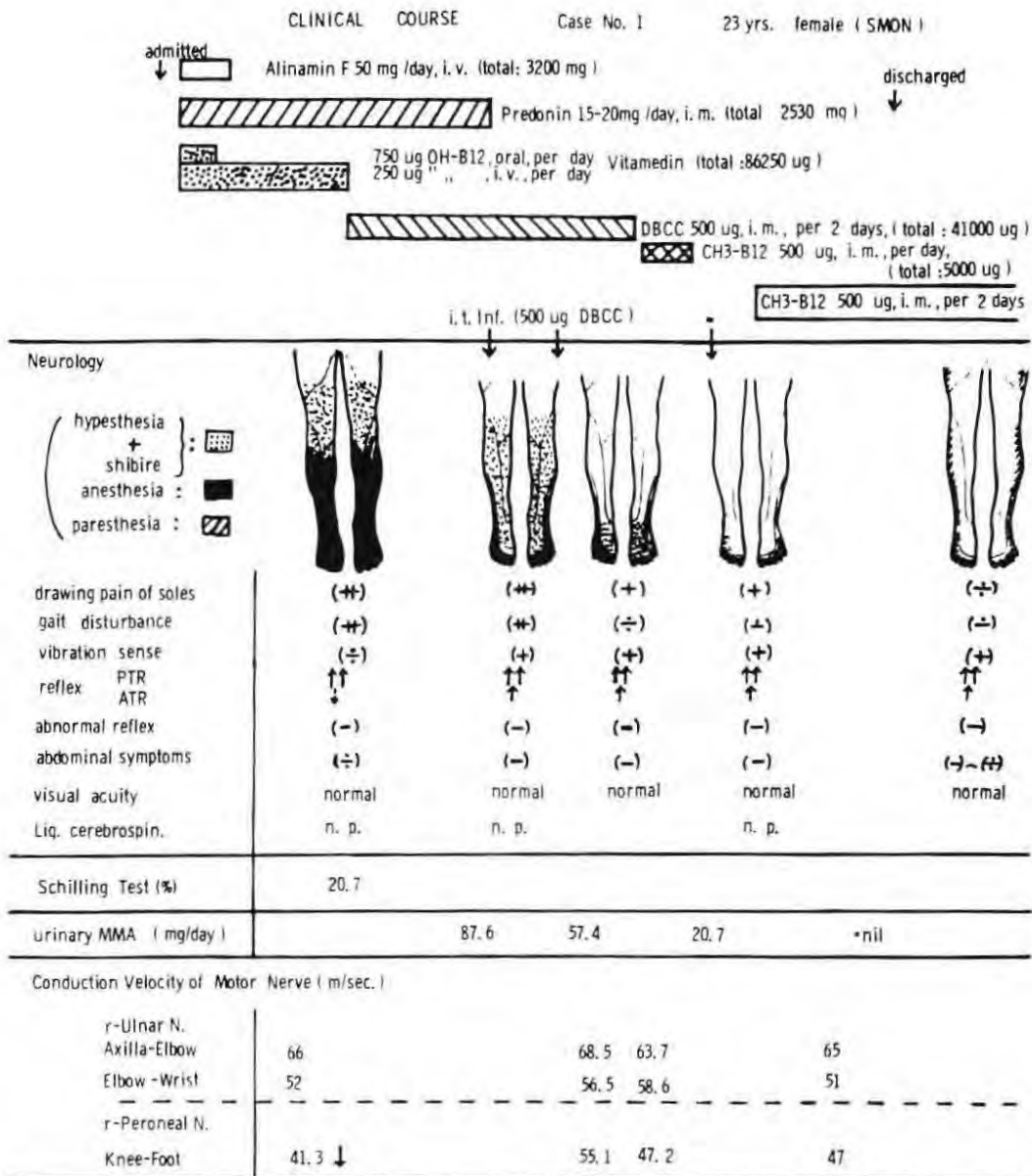


図5 DBCCの髄腔内注入療法

染などを結果するという意見もあり、頻回に行うことは推奨出来ないかもしれないが、われわれは経験から1症例で1カ月～2カ月の間隔で3回も行えば、大体社会復帰出来る事実と上述のように、CH₃-B₁₂筋注で再燃をふせぎうる事実より、今後症例を重ねる必要のあるのは論を俟たぬとしても、現実にこれといった治療法のないSMON患者の治療法の一つとして試みたいと考える。因みに、神経障害の治療の一つにステロイドの髄腔内注入療法のあることも周知の事実で、この際しばしば問題とされる痙攣発作も preservative (主に phenol や butyl

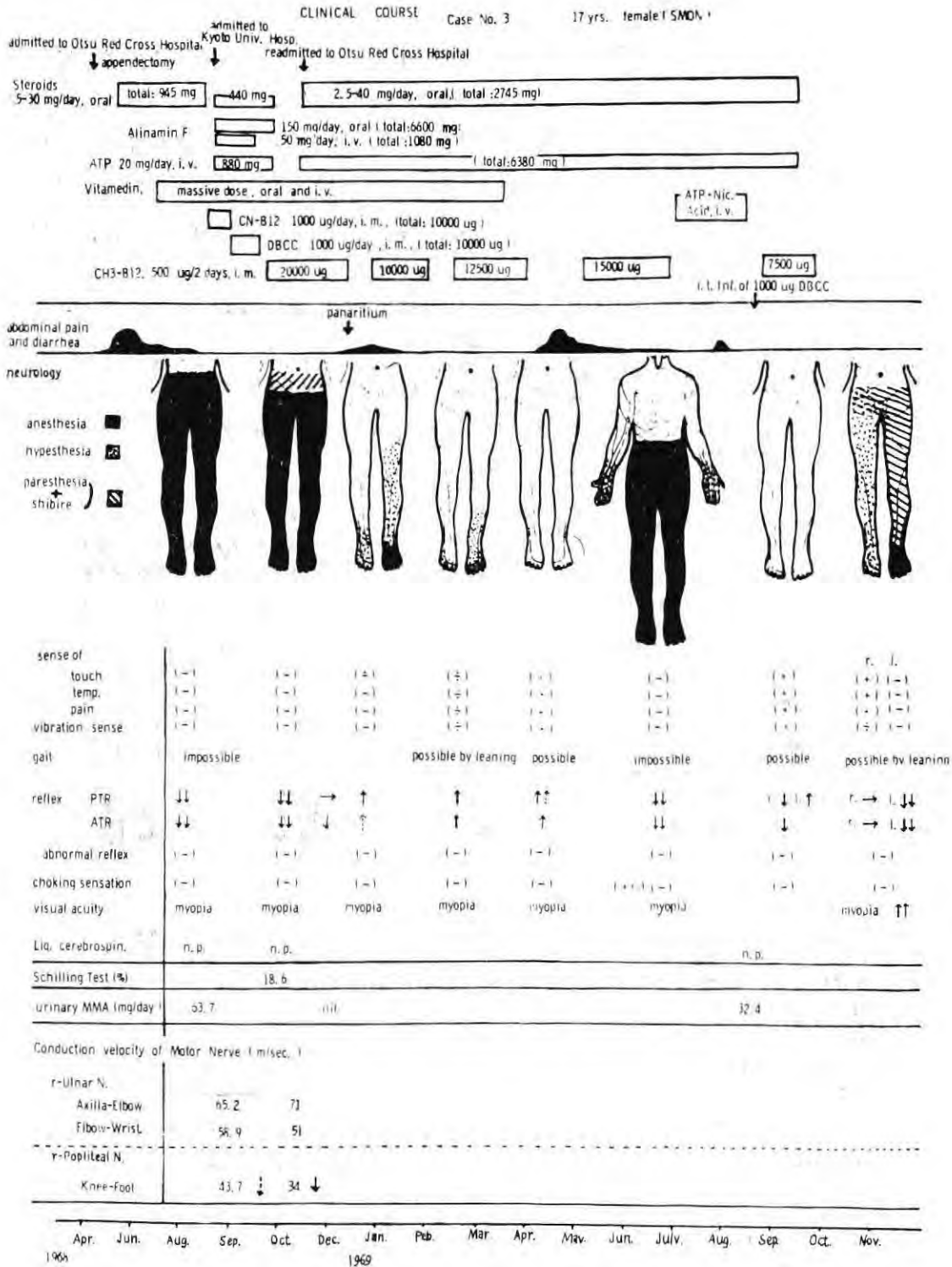


図6 DBCCの髄腔内注入療法

alcohol など) が原因であるとの報告⁶⁾もあるが, DBCC は生理的食塩水で溶解するので, 少い症例経験ではあるが, かかる痙攣発作も認めたことはない.

(ii) CH₃-B₁₂ の筋注療法

今一つの活性型 B₁₂ である CH₃-B₁₂ は 1 回 500 μg を隔日に筋注した。1 例は約 37 回の筋注で、それ以前まで不能であった起立歩行が可能となり、異常知覚を伴う知覚障害も軽快するとともに上界も下降した [図 7]。その後の経過も順調で、CH₃-B₁₂ の筋注療法を継続することにより社会復帰し、現在ではピンポンを楽しむ程度までになった。この症例では終始ステロイドは投与せず、また (i) の 2 例と同様 CN-B₁₂, OH-B₁₂ および DBCC の筋注、経口投与

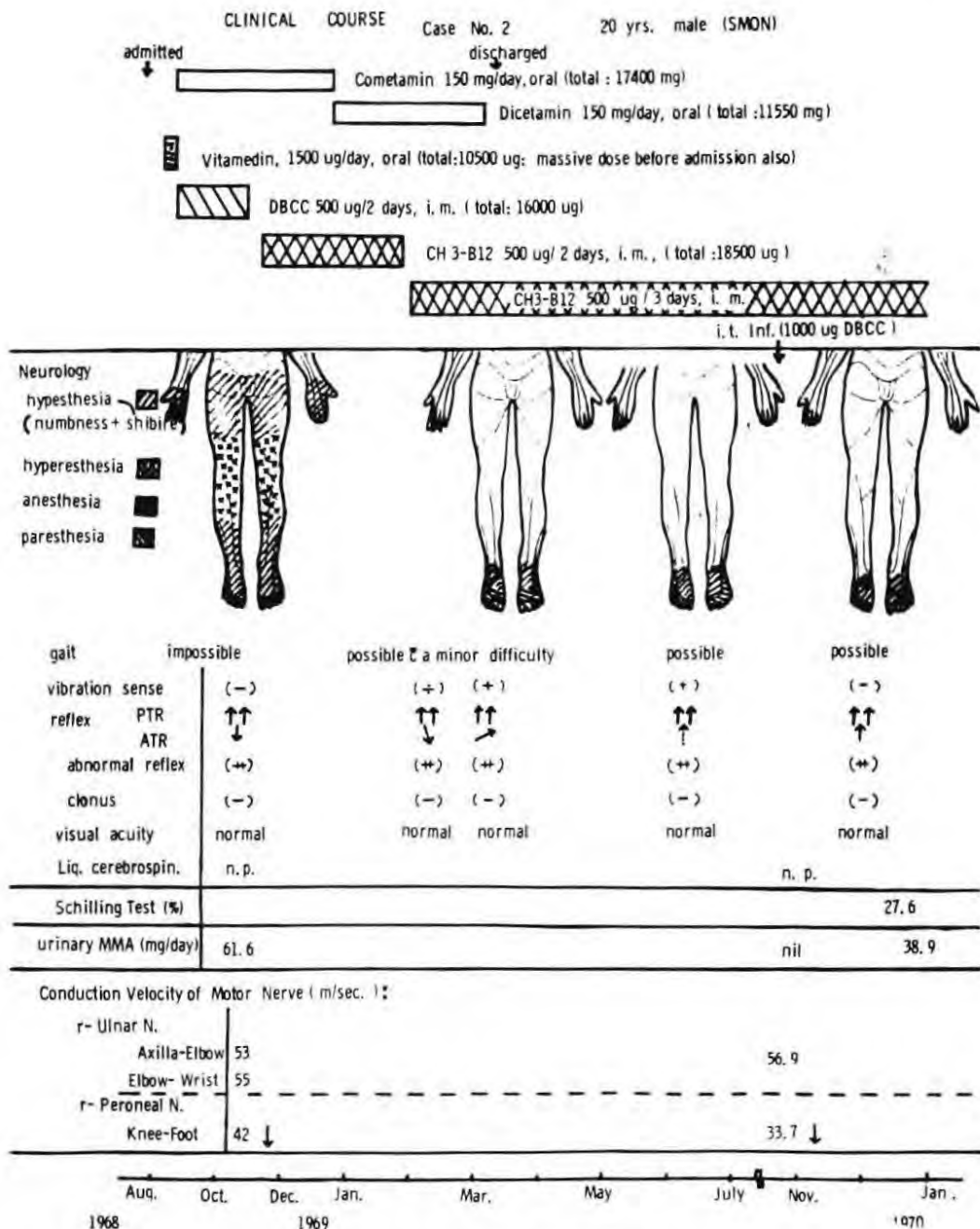


図 7 SMON の CH₃-B₁₂ 筋注療法

療法もいずれも無効であった。しかし、同じく活性型と目される DBCC 治療が奏効せず、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ のみが奏効する機序は不明で今後の解明をまっている。 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ 筋注は、併し、DBCC の髄腔内注入より手技において簡単であり、継続筋注により、経過の途中に時に腹部症状（下痢、腹痛）を来すことがあっても、神経症状の再燃悪化を来さない利点を有する印象を強くする。

以上の事柄は、昭和44年4月以降昭和45年12月までにスモン調査研究協議会において、報告してきた成績を纏めたものであるが、最後に B_{12} 代謝を中心としての SMON の病態生理ないし病因についての私見をのべ、本報告を終る。すなわち、

(a) SMON の発症には、幾多の段階と幾多の要因のからみあいが必要とし、大別すると、個体側の要因と個体外の要因に分けられよう。

(b) 個体外の要因としては、virus, mycoplasma, chionoform, 中毒物質、農薬、洗剤などの関与が考えられないこともないが、いずれも発症（神経障害の）の trigger として作用するもので、次にのべるような個体側の要因なしには、問題の神経障害は発症しない、言い換えれば、個体外の要因は決して primary causative factor とはなり得ないであろうと考える。

(c) 個体側の要因—これが非常に重要な鍵をにぎると考えられる—としては、腹部臓器の諸疾患とその外科的侵襲、ことに消化管、なかんづく腸疾患とその手術、例えば、盲腸摘出術、胃摘出術、潰瘍性大腸炎に対する手術などのほか肝、腎疾患などの内科的疾患のほか、加齢に伴う諸変化などを考慮すべきで、これらが SMON 発症の一種の前駆状態となり、上述の個体外の要因が加はり始めて発症すると考える。

更に B_{12} 代謝の立場より考えると、個体側の要因の存在の上に個体外の要因が作用し、複雑な過程を経て、 B_{12} 代謝が障害される状況が招来される結果、神経障害が発症する、すなわち SMON の神経障害の発症における B_{12} 代謝障害のウェイトは可成り大きいとするのが、SMON の病因としての B_{12} 代謝障害説の根拠となるのではないかと推定される。

文 献

- 1) 右京成夫, 脇坂行一: ビタミン B_{12} 欠乏の病態生理, 代謝, 5 : 8, 535~546, 1968
- 2) 右京成夫, 脇坂行一: 肝疾患におけるビタミン代謝異常, ビタミン B_{12} を中心に, 総合臨床, 17 : 9, 1749~1758, 1968
- 3) 右京成夫, 外林秀紀: 肝疾患とビタミン B_{12} 葉酸代謝, 日本消化器病学会雑誌, 65 : 1153, 1968
- 4) 右京成夫: ビタミン B_{12} 療法 (スモン特集), 薬物療法, 3 : 8, 1331, 1970
- 5) 右京成夫, 近藤誠隆, 脇坂行一: l-valine 経口負荷による尿中メチルマロン酸測定, 日本臨床, 28 : 12, 2801~2808, 1970
- 6) Irdirim, I. M.L. Furcolow, and H.M. Vandiviere: A possible explanation of posttreatment convulsions associated with intrathecal corticosteroids, Neurol., 20 : 6, 622~625, 1970

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) ビタミン B₁₂ 療法 (スモン特集) 薬物療法, 3 : 1331, 1970 右京成夫
- 2) l-valine 経口負荷による尿中メチルマロン酸排泄測定 日本臨牀, 28 : 187, 1970 右京成夫, 近藤誠隆 及び 脇坂行一

3. 学会発表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症, 主に京都地方における疫学, 臨床神経学的考察 第11回日本神経学会総会, 昭和45年4月7日 (臨床神経学, 11 : 30, 1971), 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久, 高安正夫, 右京成夫

4. 班会議研究発表

- 1) 尿中メチルマロン酸排泄よりみた各種神経疾患 (含糖尿病性神経症) におけるビタミン B₁₂ 代謝 昭和44年10月11日 右京成夫
- 2) SMON の B₁₂ 治療 (補酵素型 B₁₂ の髄腔内注入とメチル型 B₁₂ 筋注により著効を呈した3症例) 昭和45年2月14日 右京成夫
- 3) ビタミン B₁₂ 欠乏の二大型と SMON における尿中メチルマロン酸排泄の意義 (ビタミン代謝と SMON) 昭和45年6月29日 右京成夫
- 4) 京都府下, 美山京北地区屈出 SMON 患者における尿中メチルマロン酸排泄 昭和45年11月13日 右京成夫
- 5) キノホルムを長期間に大量に内服したが SMON を否定された myelopathy の一例 昭和45年11月13日 右京成夫
- 6) 京都府下M地区, K地区における SMON の疫学のおよび臨床的研究 昭和46年3月1日 右京成夫, 藤原哲司, 岩井信之, 船坂 修, 山田良久