

- 6) SMON 多発某病院におけるキノホルム剤使用の実態 昭和45年11月13日 祖父江逸郎
安藤一也, 青木国雄, 大谷元彦
- 7) SMON 症例のキノホルム剤使用状況の検討 昭和45年11月13日 安藤一也, 祖父江逸郎
- 8) 大都市における SMON 発生の疫学 (第2報) Time-space-chiniform relationship
昭和46年3月1日 青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 9) 2・3の医療機関におけるキノホルム投与状況と SMON 発生について 昭和46年3月
1日 青木国雄, 大谷元彦, 祖父江逸郎, 安藤一也
- 10) SMON の前駆腹部症状—キノホルム剤との関係— 昭和46年3月1日 安藤一也, 祖
父江逸郎
- 11) SMON 発症におけるキノホルムと併用薬剤 昭和46年3月1日 祖父江逸郎, 安藤一
也
- 12) キノホルム経口投与による実験的観察 昭和46年3月2日 向山昌邦, 松岡幸彦, 祖父
江逸郎

I - 14

班 員 高 崎 浩
共同研究者 金 丸 正 泰

1. 研究概要:

I. 三重県下におけるスモンの疫学, 病像および予後

我々は, 昭和35年以来, 三重県下におけるスモンの疫学を年々調査して来たが, 昭和41年以後のものにつき, 以下に述べる診断基準に該当する疾患として, 35病院, 24内科診療所にアンケート調査を行い, 次の如き結果を得た. 診断基準は

1. 下痢, 腹痛などの腹部症状を前駆する.
2. 下肢末端にはじまる両側性知覚障害および運動障害を来す.
3. 知覚障害が前景にでて, 下半身につよく, ことに下肢末梢に著明である.
4. 知覚障害は, 知覚低下のみでなく, 異常覚を伴なう.

5. 知覚障害ことに異常覚は治癒傾向が少ない。
6. 体節性障害、錐体路徴候、視力障害のいずれか1つ以上の症状を伴う。
7. 諸種の臨床検査所見に乏しい。
8. 他の類似疾患を除外出来る。である。

年度別発症数は、昭和41年6例、42年58例、43年83例、44年3月末日まで29例で合計236例であるが、40年以前の分を合わせると総計396例となる。

地区別分布6では、北勢72例、中勢118例、南勢26例、伊賀20例となる。

昭和40年以後に本症の発生は急激に増加しているように見えるが、日本内科学会総会のシンポジウムが昭和39年に行われた後であるので、一般臨床医の本症に対する関心がたかまったことも、本症の増加の1因と考えられる。ことに中勢地区には本学ならびに、以前から本症に関心を寄せて居られる遠山博士の病院が存在することによると思われる。しかし、中勢地区の年次の増加は昭和41年以來ほとんど見られない。それとは対象に北勢地区での増加が著しく、これは人口密度の高い桑名市、四日市市が含まれる地区であることが影響するものと考えられる。南勢地区は典型的なリアス式海岸で、海岸からすぐに山岳地帯に続く平地の少ない地区で、伊賀地区は上野市を含む山岳地帯であるため人口密度が低く、発生数も少なく、年次変化も著明でない理由と思われる。3年間に、年平均70例の発生を見たことになるが、いずれも散発例で、集団発生は認められない。

病像に関する印象では、我々が本症に気付いた昭和35年頃の症例に比し重症例が少なくなった。初期の症例には、知覚障害もさることながら、運動障害の激しい例を認めたが最近の症例では、運動障害より知覚障害優位の症例が多い。このことは、岡山県井原市民病院の症例に重症例の多いことと関連があるように思われる。さらに最近の症例では、神経症状が先行し2～3日遅れて腹部症状の現われる症例も存在する。勿論、その神経症状は典型的なSMONの症状を呈している。

昭和40年以前に発病したもの、すなわち発症より3年以上を経過した（最長8年3ヶ月）17例と、発病後3年を経過した8例について予後を検討した。3年以上を経過した症例にもなお40%前後の下痢、便秘、下痢と便秘の交代、腹痛など何らかの腹部症状の持続がみられた。膀胱、直腸障害の残存は10%前後で少い。発病時に自他覚的に何らかの視力障害を有した7例中4例は不変で、3例に改善が認められたが、発症時に視力障害のなかった15例中3例に視力障害が出現した。悪化した3例中の1例は全く腹部症状を呈していないし、3例ともに知覚障害の改善が認められている。これら3例の年齢はそれぞれ74才、57才、40才であることから、加齢による影響を全く除外することは出来ない。

知覚障害は調査時にも全例に認められた。発症時に臍高以上のものが3例(12%)存在したが、調査時には臍高に達するものは1例もなかった。異常知覚の程度では不変のものが75%を占め

ているが、障害レベルは悪化をみたものが2例のみで、不変11例、改善12例(48.0%)で、不変のものは膝関節以下、ことに足部のみに限局するものが多かった。異常覚のレベルを5段階に分類し足底、足関節、膝関節、そ径部、臍高とすると、一段下降の症例が最も多く、最高4段下降すなわち臍高から足底へと軽快したものが1例認められた。

知覚と腹部症状とは特に関係がなく、知覚障害の悪化した2例は共に腹部症状の消失がみられるし、知覚障害不変例でも(11例)、腹部症状の消失ないし改善が9例存在する。知覚障害改善例12例中、腹部症状悪化例が2例、不変例が2例存在する。

我々は、明かな再燃、再発例の少ないことを主張して来たが、知覚障害の波うちのあることは認めており、これらの悪化例もレベルの上昇ではなく、程度の増強であった。歩行障害は調査時に軽度障害例は11例、改善例12例、不変9例で増悪した症例は4例にすぎなかった。歩行と腹部症状、歩行と視力にとの間は特に関係がなかった。

歩行と知覚については、歩行改善例には知覚障害の悪化例はなく、知覚障害不変のものは4例改善したものが7例に認められた。日常生活では、17例が完全独立、4例が一部介助、4例はなお全面的な介助を必要とした。

職業復帰は全例中13例が軽度可能であり、男では半数以上が可能であるのに反し、女では2例が可能であるにすぎない。以上の結果を総合し、一般的な予後判定を行うと、軽快72%、不変28%、増悪0であり、杉山、関山の報告とよく一致していた。(昭和44年度第1回臨床班会議報告)

昭和44年度スモン調査研究協議会事業の一つとして、各都道府県を通じて行われたスモン個人調査票集計の三重県分につき分析を加えた。すでに前述の如く、三重県下の内科診療機関95機関にスモンの存否をアンケートにより確認し、31機関より該当者の存在が判明していたので、これらの医療機関にスモン調査研究協議会アンケート用紙を発送した。回答総数は138例で確実例は86、疑い例52であった。男：女比は1：2で、年齢分布は50才代をピークとし、18才から81才に及んだ。本調査の対象が昭和41年から43年に至る3ケ年の初診患者であるため、40年以前のもの数は少ないが、41年20例、42年43例、43年46例となる。これを確実例と疑い例に分けると、確実例では、41年18、42年25、43年26例となり42年、43年は横這い状態である。発症月別にみると、確実例では4月～10月の暖くないしは暑い時期に多い傾向がみられるが、疑い例では季節による差が見られない。

知覚障害レベルは、鼠径部(47.2%)、下腹部(20.7%)、膝関節(18.0%)、足(14.2%)であったが、確診例では、鼠径部(52.4%)、下腹部(27.4%)が多く、疑い例ではそ径部(42.0%)、膝(30.0%)が多かった。異常知覚は93.0%に認められ、疑い例(91.8%)より確実例(94.2%)の方が多かった。下肢筋力低下は67.8%に認められたが疑い例(52.4%)に比べて確実例(83.1%)に多かった。膀胱障害は21.5%に存在したが、疑い例(14.0%)より

確実例 (28.9%) に多かった。視力障害は20.6%に認められたが、全盲は確実例で3.8%に存在するのに、疑い例では1例もなく、低下するものも疑い例 (10.4%) より確実例 (26.9%) に多かった。PSR の亢進は確実例 (45.3%) の方が疑診例 (34.0%) より多く、減弱も確診例 (23.3%) の方が疑診例 (12.0%) より多かった。ASRの減弱～消失も確実例 (39.0%) が疑診例 (31.2%) より多かった。

経過中の増悪ありとしたものが、33.8%に存在するが、疑診例 (27.1%) より確診例 (40.5%) に多かった。

調査時の歩行は、不能18.1%，辛うじて可16.2%，ほぼ正常ないし正常65.8%であるが、確診例では夫々、20.5%，25.6%，53.8%で疑診例のそれ (15.6%，6.7%，77.8%) より高率であった。

調査時の視力は、全盲5.4%，低下17.0%で確診例では夫々10.8%，15.7%，疑診例では全盲は1例もなく、低下が18.2%であった。発病時に比して、確診例で全盲(10.8%)が増加し、低下 (15.7%) は減少しているが、低下から全盲へ移行するもの (7.0%) もある代りに、正常に移行するもの (4.3%) もあった。

調査時の受療状況は、入院中15.1%，通院中39.4%，その他45.5%で、確診例で入院中 (18.6%)，通院中 (44.2%) のものが疑診例 (11.5%，34.6%) よりも多かった。

転帰は、死亡が7.2%で確診，疑診両群の間に差はなかった。悪化 (7.0%) は確診例 (11.6%) が疑診例 (2.4%) よりも多く、軽快例 (47.4%) も確診例 (56.6%) が疑診例 (38.1%) に比し多かった。

同一集団内発生は認められなかった。以上の結果を総括すると、三重県下のスモンは、昭和39年頃より急速に増加しているようであるが、昭和42年、昭和43年は横這い状態で、年間発生率は、決してふえていない。

全国的に地域的あるいは集団内発生が報告されているが、少なくとも三重県下においてはそれらの事実を認め得ず、いずれも散発的発生である。

一般臨床症状、ならびに経過、予後については、従来の報告と大差はないように思われる。

(昭和44年度臨床班第2回班会議報告)

II. スモン患者のキノホルム剤使用状況調査

昭和45年9月、スモンの病原性にキノホルム製剤の関与が推定されて、その発売が中止された。そこで当教室におけるキノホルム製剤の使用状況につき調査した。

対象は昭和40年1月から昭和45年7月末日までに当内科に受診した23,331名の外来患者のうち任意抽出した1,556名につき診療録から観察期間中におけるキノホルムの使用頻度、疾患名、使用薬剤、使用期間、使用量につき検討するとともに、当教室の外来、入院で取扱ったスモン

患者のうち、薬剤使用状況の明らかな40例につき同様の調査を行なった。この間における患者は13名で調査件数の0.83%にあたるが、キノホルム製剤を使用したものは160名で調査件数の10.2%に相当する。キノホルム製剤使用例の疾患別頻度は、急性胃腸炎103例(4%)で最も多く、次いで慢性胃腸炎31例(69.4%)、スモン8例(5.0%)、結腸過敏症7.4%)、その他11例(6.9%)であった。年齢・性別のキノホルム使用頻度は、男70例、女で、スモン好発年齢とされている30才～60才代の女性に使用頻度が大(40.6%)であった。当院で使用されているキノホルム製剤は、エマホルム、エンテロビオホルム、メキサロの3剤であって、エマホルムの使用が最も多く、66.1%を占めている。

使用量は1日量としてエマホルムは1.0～2.0g、エンテロビオホルムは1.0g～3.0g、メキサロホルムは1.0～2.0gが多い。キノホルムに換算すると、最低使用量は2日間、1,800mgで高使用量は4年2ヶ月に亘り590.8gが使用されていた。

スモン発症直前にキノホルム製剤が明かに使用されていたものは、18才女の27g、66才女の27gの2例であった。他の6例のスモン患者はいずれも発病後に使用を開始したものの発症前の使用は不明である。発症前に使用されていた2例は、発症後にもひきつづいて使われており、これらのスモン患者での発病後使用で神経症状の増悪を認めた症例はなく、いずれも軽快しており、また再発例も認めなかった。

次に、入院、外来例を含めて薬剤使用状況が確認出来たスモン患者は40例で、20例が発症前の使用は不明であるが、観察期間中には使用を認めず、20例は明かに使用されていた。この20例中4例で発病直前のキノホルム製剤使用が確認され、その使用量は最低27g、最高753.00gであった。他の16例については発症直前の使用は不明であるが、発症後は全例に使用されており、最低2.24g、最高753.00gであった。これらの症例ではいずれも神経症状の増悪を認めず、全例軽快している。

以上の成績からは、キノホルムが直接スモンの発症につながるものであると断定することは出来ないし、スモン発症後にも大量のキノホルム剤が使用されているにもかかわらず、症状の増悪は認められず、全例に軽快がみられているところから、少なくとも発症後の病勢に与えるものではなかろうと考えられる。(昭和45年11月3日、スモン調査研究協議会班会議報)

なお、昭和44年度発症患者数は男6、女17の計23名で、先に述べた如く、42年43名、44年4名に比べて減少の傾向がみられる。

III. 三重県下におけるキノホルム販売量調査

先のスモン調査研究協議会において、キノホルム使用量とスモン発症数の間に相関がみ

ることが報告されたので、A、B、2社に依頼し、三重県におけるキノホルム販売量を調査した。これらのキノホルム剤をキノホルムに換算すると、A社では昭和42年 169,025 kg, 43年 200,425kg, 44年, 172,976kg 45年 60,540kg となり、B社では、昭和41年, 162kg, 42年, 175kg, 43年 207kg, 44年 249kg, 45年 166kg となる。これらを合計すると昭和42年約 344kg, 43年 407kg, 44年 422kg, 45年 8月まで 227kg となり漸次増加しているが、三重県のスモン発症数は42年, 43年をピークとし、最も使用量の多い昭和44年には減少の傾向がみられ、必ずしもキノホルム使用量と発症数の間に関係は見られなかった。

IV. スモン患者における Auerbach 腸管神経叢の病理組織学的変化

我々は従来から本症に腹部症状が必発条件であることから腸管神経叢の変化に興味をもっていた。剖検材料から得られた6例の本症の Auerbach 腸管神経叢の病理組織学的変化は腸管の機能亢進に基くと思われる軸索突起ならびに神経細胞の変化しかみられなかった。すなわち Auerbach, 腸管の神経叢の観察には Jabonero 法による渡銀染色を行って観察し、同時に HE 染色, Nissl 染色を行った。

6例の症例はいずれも比較的臨床経過の短いものであった。腸管は、空腸、廻腸、上行結腸横行結腸、下行結腸について検索した。全例において、Auerbach 神経叢の network や線維束は正常であった。6例中4例に軸索突起の増加が認められ、4例では腸管神経叢の好銀細胞の好銀性が増加しており、好銀細胞と嫌銀細胞の差が明かであった。これらの変化は、スモンに特有の変化であるとは考え難く、実験的な腸管機能亢進や臨床的に過敏性結腸症にみられるものと類似している。これらの変化は、廻腸に最も著明であった。(KAZUOMI MAEDA: Encephalomyelopathy Following Abdominal Symptoms, Mie. Med. J. 16: 209, 1970)

V. スモンの治療、とくに心理指導

治療面では、本症に抑うつ傾向、神経症的傾向、自律神経機能異常などが、治療に幾多の障害を与えており、この点から心理指導の必要性を強調したい。

急激に発展する運動、知覚障害により、日常生活の自由が奪われ、激しい異常知覚が持続することもさることながら、マスコミによる全く絶望的とも言える報道により患者の不安、動揺はそれにもまして大きい。かかるニュースの直後には、患者にスモンの診断を告げることに躊躇する。決して真実に目を閉じようというのではないが、それを知らせて治療の妨げとなる様な場合には、単なる脊髄炎として処理する必要に迫られる場合もありうると考えられる。それ

より、本症がマスコミで報道されるような悲惨な事例ばかりでなく、長期予後の観察の結果から、回復の希望をもたせる事が重要である。これには家族はじめ周囲の積極的な協力が必要である。患者の指導にとどまらず、家族を含めた指導が必要と考えられる。(スモンの治療, 心理指導; 薬物療法 3 (8); 1335, 1970)

2. 原著・綜説・其他の記録

- 1) SMON 病—腹部症状を伴う脳脊髄炎症 総合臨床, 18:2044, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 2) ここが知りたい SMON 現在行なわれている治療法とは実験治療, 449:210, 1969 高崎浩
- 3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症 medicina, 6:985, 1969 高崎 浩
- 4) 日本医師会医学講座テキスト(昭和44年度) 11, 1969 高崎 浩
- 5) SMON 経過と予後 総合臨床, 18:2957, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 6) SMON の治療 最新医学, 24:2519, 1969 高崎 浩, 金丸正泰
- 7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症(SMON)の臨床例 内科, 25:477, 1970 高崎 浩, 金丸正泰
- 8) Encephalomyelopathy following abdominal symptoms, Epidemiological and follow-up studies, histological changes of Auerbach's plexus, and urinary porphyrin Mie. Med. J. 19:209, 1970, KAZUOMI MAEDA
- 9) スモンの臨床 第12次大分県医師会一斉集会記録, 35, 1970 高崎 浩
- 10) 症例から 話題の医学, 45—II, 56, 1970 高崎 浩
- 11) スモンの治療, 心理指導 薬物療法, 3:1335, 1970 高崎 浩
- 12) スモンの臨床 日本医師会雑誌, 掲載予定, 65:629, 1971 高崎 浩

3. 学 会 発 表

- 1) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学と予後調査 第5回日本神経学会東海地方会, 昭和44年8月23日, (臨床神経学, 10:387, 1970) 前田和臣, 金丸正泰, 高崎 浩

4. スモン調査研究協議会班会議研究発表

- 1) 三重県における疫学と予後調査 昭和44年10月11日 高崎 浩, 金丸正泰

- 2) 三重県下に於ける最近の動向, アンケートの分析 昭和45年2月14日 高崎 浩, 金丸正泰
- 3) キノホルムの臨床疫学調査 昭和45年11月13日 高崎 浩, 金丸正泰, 川原田力也
- 4) スモン (腹部症状を伴う脳脊髄炎症) の予後調査 昭和46年3月2日 高崎 浩, 金丸正泰

I-15

班 員 椿 忠 雄
共同研究者 星 允 桜川 宣男
本間 義章

研 究 概 要

I. SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法

SMON の治療は, 急性例は一般に副腎皮質ホルモン剤が有効という報告が多く¹⁾, 一部に無効という報告や, 使用例は再燃を起しやすいという報告すらあり問題は残るが, 発病初期に本剤が広く用いられているのは事実である²⁾. 一方慢性期における頑固なしびれ感に対し, V.B₁₂³⁾, インドメサシン⁴⁾, ルシドリール, CDP コリン, チトクローム C, シンナリジン⁵⁾, 持続硬膜外注入療法⁶⁾, パントテン酸大量療法⁷⁾, など種々試みられてきている.

SMON の治療に関して, 椿⁸⁾はその著書の中で「本症の治療法は代謝障害に対して行われるべきものであると確信している。」と述べているように我々はその点を重視してきた. 我々は本症に対し ATP・ニコチン酸大量療法を試み, かなり良い成績が得られたので, その効果を中心に報告する. 個々の症例に関しては別稿⁹⁾を参考にされたい.

投 与 方 法

薬量は ATP・ニコチン酸を共に 20 mg より開始し, 10 mg ずつ漸増し14日目で 150 mg に達するが, その後同量をつづけ17日間をもって1クールとする. 生理的食塩水 200 300 ml に薬剤を溶解し, 2~3時間かけて点滴静注する. 最近の検討ではこの量を越えてから効果のみられる症例もあり, 1クール終了後さらに同量を1~2週間続けたり, さらに 250 mg まで漸増したりしている. 治療中止の際, 薬量漸減する必要なく急激に中止して支障ない. また副腎皮質ホルモン, その他の薬剤 (ビタミン剤等) を併用してもよいが, 併用により特別良い効果が得られるわけでもない.

治療効果

治療効果その他については当教室の成績と全国施設のそれとは本質的に変わらないので併せて報告する。

新潟大学神経内科55例，全国40の各医療施設総計308例，合せて363例における結果はやや有効例を除き，著効例と有効例とを合せて54.0%である。効果の内容はパレステジー，ディスエステジーの軽快が最も著明で，次に運動障害の軽快，知覚障害レベルの下降である。また少数ながら視力障害の改善，膀胱直腸障害改善，痙縮軽快，陰萎の改善などあげることができ，それらを総合的に判定してつけたものを表1に示した。

表1 治療効果

| 効果 | ++ | + | ± | - | 悪化 | 計 |
|----|------|------|------|------|-----|-----|
| 例数 | 42 | 154 | 70 | 85 | 12 | 363 |
| % | 11.6 | 42.4 | 19.3 | 23.4 | 3.3 | |

++：著効 +：有効 ±：やや有効 -：不変

効果の発現は主に治療開始後1～2週間のものが多いが，ときにはかなり遅れて認められる例もある。なかには1クールで何ら効果なく，2クール目ではじめて効果の認められた例もあり，根気よく投与してみる必要もあると思われる。

男女，年齢による効果上の有意差は認められない。

概して言えば発病後早期に充分長期間投与したもののほど効果は良好なものが多いようである。

本療法による副作用はほとんど認められない。一過性の熱感，顔面紅潮，動悸，胸内苦悶感などをみることがあるが，これは点滴速度を遅くすることでほとんどが防止できる。一般に100 mg以上の大量投与の場合，このような副作用は十分に監視すべきであるし，また他の副作用についても同様である。

考 按

投与方法に関して，我々は150 mgまで17日間を一応1クールとしてきたが，1クールで充分であった患者は少く，現在われわれは表2に示すごとく250 mgを目標として施行し，漸増の段階で副作用が強く増量不能の患者，たとえば200 mgでは動悸などが強く耐えられない場合には180 mgとか190 mg位で継続投与している。

また本療法による完治者はまだ一人しか経験していないが，本疾患の末梢神経の障害は病理学にかかなり高度のものも認められるので，17日～1ヶ月位の治療で病気が完全に治るということはまずあり得ないと思われる。

表2 投与法

| 期 間 | ATP. ニコチン酸 |
|------|------------|
| 第 1日 | 各 20mg |
| 2 | 30 |
| 3 | 40 |
| 4 | 50 |
| 5 | 60 |
| 6 | 70 |
| 7 | 80 |
| 8 | 90 |
| 9 | 100 |
| 10 | 110 |
| 11 | 120 |
| 12 | 130 |
| 13 | 140 |
| 14 | 150 |
| 15 | 160 |
| 16 | 170 |
| 17 | 180 |
| 18 | 190 |
| 19 | 200 |
| 20 | 210 |
| 21 | 220 |
| 22 | 230 |
| 23 | 240 |
| 24 | 250 |

本療法の作用機序に関して、過日の学会で単なる血管拡張作用によるものであろうとの指摘もあったが、著者らは NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) が効くこと、また指尖脈波での比較でニコチン酸投与によるよりも、入浴やシクランデレートなどの方がずっと拡張作用が強いにもかかわらず、ニコチン酸に比してむしろ異常知覚の改善がよくないことなどから単なる血管拡張作用により改善するとは考えられず、ニコチン酸代謝も考慮する必要があると考えている。

一方 SMON の原因に関して著者らはキノホルム剤との因果関係を想定し調査した結果、キノホルム剤による特異な中毒性神経疾患であると確信するに至った¹⁰⁾。外国文献にもキノホルムや類似物質の服用中に起った視神経萎縮¹¹⁾、多発性神経炎様症状¹²⁾、それに急性脳症¹³⁾の報告などもみられ、SMON との類似点が多々指摘できる。そして Schneider¹⁴⁾らの実験でキノホルム類似物質による脊髄の病理変化とニコチン酸アミド代謝阻害剤によるその病理変化との類似性などの報告があり、これはキノホルム中毒の発生病理、そして本症に対する治療

を考える上できわめて示唆にとむものである。

ATP・ニコチン酸二者投与群とニコチン酸単独投与群との比較は、統計学的に論議できるだけの例数をやってないので結論づけることはできないが、著者らの経験では ATP・ニコチン酸併用群が良好を得られた印象をもっている。

他覚的に判定しがたい知覚障害の改善が多いという点では、心理的影響を全く無視することができないし、また改善の程度が僅少な例があることも考慮しなければならない。しかし数年間症状が固定し、あらゆる治療法で無効でありながら、本療法が有効であった例もあり、自覚症状の改善といってもそれが単なる心理的影響のみでないことは確かである。治療終了後の経過については、治療数ヶ月の経過であまり変らない例が多いが、いくぶん悪化の傾向にあるものなど再治療の適応と思われる。

表1で悪化例3.3% (12例) があるが、新大神経内科に於て悪化例は1例もない。この12例は ATP・ニコチン酸療法時にキノホルム製剤の併用もあったのではないかとすることも考慮しなければならない。

今後ニコチン酸代謝の面から検討を加えてみたいと思っている。

なお本研究は「SMON 調査研究協議会」の臨床班員の方々及び全国各医療機関合せて48の施設の御協力をいただいたものであり、ここに謝意を表す。(編集者注：本書213頁参照)

文 献

- 1) 高崎 浩：SMON の治療，最新医学，24：2519，1969.
- 2) 椿 忠雄，楠井賢造：SMON に対する Steroid 療法の検討，スモン調査研究協議会臨床班，20班員のアンケート回答集計整理成績.
- 3) 右京成夫：スモンの B₁₂ 治療，スモン研究協議会第2回臨床班会議1970. 2. 14 (東京).
- 4) 杉山 尚他：SMON に対するインダシンの使用経験 (抄)，臨床神経 8：432，1968.
- 5) 島田宣夫：SMON の臨床的研究，スモン研究協議会第2回臨床班会議1970. 2. 14 (東京).
- 6) 越島新三郎：持続硬膜外注入療法，スモン調査研究協議会1970. 11. 13~14 (東京).
- 7) 余村吉一，田坂定孝：腹部症状を伴う脳脊髄炎症に対するパントテン酸の注射を主体とする治療の成績，第11回日本神経学会総会1970. 4. 7 (岡山).
- 8) 椿 忠雄：中外医薬，23 (8)：286 1970.
- 9) 星 允，桜川宣男，本間義章，椿 忠雄：臨床科学，6 (1)：92，1970.
- 10) 椿 忠雄，本間義章，星 允：SMON の原因，第34回神経学会関東地方会発表1970. 9. 5.
- 11) Berggren, L., Haason, O.: Lancet i: 52, 1966; Clin. Pharmacol. Therap., 2: 67, 1968.
- 12) Strandvik, B., Zetterström, R.: Lancet, i: 922, 1968.
- 13) Kaeser, H.E., Scolls-Lanizzari, G.: Deut. Med. Wschr., 95: 394, 1970.
- 14) Schneider, H., Coper, H.: Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f.d. ges Neurologie, 211: 138, 1968.

(要旨は昭和45年4月8日第11回日本神経学会総会シンポジウムにおいて発表した.)

II. SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究

はじめに

新潟県における SMON の発生は病院集積性が強く、特に総合病院の外科に集中的に院内発生し、特定の医師の受持患者から発生することが観察された。このことから SMON の発症は、何らかの医療行為が関係を有するであろうと考えていた。折しも田村ら¹⁾は、SMON の緑尿の緑色物質がキノホルムと鉄のキレートせるものであることを発表した。我々はキノホルム（以下Ⓞと略す）が緑舌、緑尿の原因であるに止まらず、SMON の原因そのものでないかと考えて、疫学的調査を行い、SMON はⓄ服用と密接な関係があると確信するに至った。

調査方法と結果

調査対象は表 3 に示した 7 病院の診療科で SMON と診断された全症例、計 171 例である。このうち多発時期が明らかなものは A, B, C 3 病院でいずれも外科から出ていた。F 病院

表 3 調査対象

| 病 院 | 科 別 | 全SMON 患 者 数 | 受診前発症 のため除外 | 調査対象 | 患者発生時期 |
|-------------|-------|----------------|----------------|------|--------------|
| A | 外 科 | 43 | 1 | 42 | 昭43.10~45. 4 |
| B | ” | 12 | 0 | 12 | 43. 7~44.10 |
| C | ” | 27 | 2 | 25 | 44. 3~45. 6 |
| D | 内 科 | 18 | 3 | 15 | 41.12~45. 6 |
| E | 結核病棟 | 41 | 8 | 33 | 38. 9~44.10 |
| F (新大病院) | 内科・外科 | — | — | 35 | — |
| G | 内 科 | 10 | 1 | 9 | 41. 6~45. 6 |
| 計 | | 151* | 15* | 171 | |

*F病院を除く

(新大病院) では調査完了したもののみを対象とした。Ⓞ服用の調査は、病院のカルテを調査し、これでⓄ投与の事実をつかめぬ時は、患者自身に問い合わせ、また患者が受診した他の医師に問い合わせ、Ⓞ投与または内服の事実をつかんだ。この時点で調査完了とみなした。

神経症状発現前に使用された全薬剤を B, C, E, 病院の 69 例について調査した。表 4 に示す

表 4 神経症状発現前の主な薬剤の使用頻度

| 使 用 薬 剤 | B 病 院 | C | E | 計 (%) |
|-------------|-------|----|----|---------|
| 乳 酸 菌 剤 | 1 | 5 | 32 | 38 (55) |
| ア ト ロ ピ ン 剤 | 8 | 1 | 23 | 32 (46) |
| 総 合 ビ タ ミ ン | 3 | 18 | 11 | 32 (46) |
| キ ノ ホ ル ム 剤 | 12 | 24 | 30 | 66 (96) |
| 患 者 数 | 12 | 24 | 33 | 69(100) |

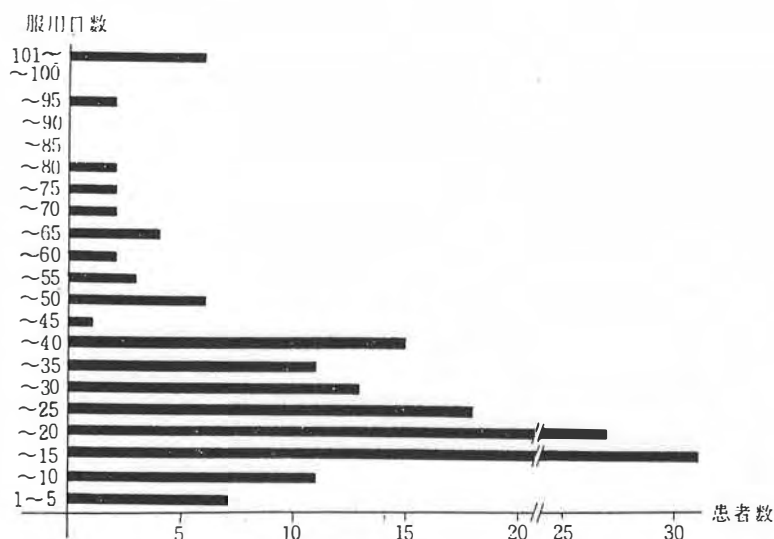
ごとく、比較的多く使用された乳酸菌剤、アトロピン剤、総合ビタミンでも約半数に使用されたにすぎなかったが、Ⓢは66例（96%）に使用されきわめて高率であった。

表5は全病院についてのⓈ服用頻度であるが、171例中166例（96%）は神経症状発現前にこれを服用していた。5例では服用の事実をつかみえなかった。

表5 神経症状発現前のⓈ服用の有無

| 病 院 | Ⓢ服用例 | 非服用例 | 計 |
|-----|------|------|-----|
| A | 42 | 0 | 42 |
| B | 12 | 0 | 12 |
| C | 25 | 0 | 25 |
| D | 15 | 0 | 15 |
| E | 30 | 3 | 33 |
| F | 34 | 1 | 35 |
| G | 8 | 1 | 9 |
| 計 | 166 | 5 | 171 |

神経症状発現までのⓈ服用期間を163例について調査し図1に示した。Ⓢ剤の種類および1日量については考慮していない。11~40日服用後、神経症状を発現したものが多かった。



第1図 神経症状発現迄のⓈ服用期間，計163例，薬剤種類および1日量を問わず

次に神経症状発現までのⓈ服用量を図2に示した。10~50 mg 服用後神経症状を発現したものが多かった。

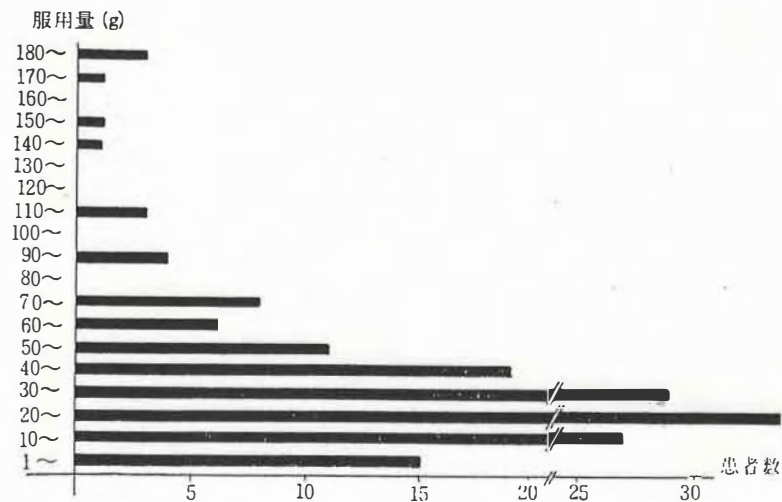


図2 神経症状発現迄の㊦服用量 162例

㊦1日服用量と神経症状発現までの服用期間の関係を表6に示した。1日600mgの場合は平均48.8日、1200mgの場合は平均29.4日で後者が短い。しかし服用量は両者間に大差はない。

表6 ㊦1日服用量と発病迄の服用期間の関係

| ㊦ 1日量 | 600 mg | 1200 mg |
|-------|--------|---------|
| 例数 | 6 | 46 |
| 日数 | 33~128 | 7~13 |
| 平均 | 48.8日 | 29.4日 |
| 平均㊦量 | 29.3 g | 35.3 g |

神経症状の重症度と㊦服用量の関係を検討した(図3)。㊦量は神経症状発現後服用したのも含めたものである。服用量の多いものは重症者に比較的多い。ここでいう重症とは強度の歩行障害または視力障害のあるもので、軽症とは足首以下に知覚異常が局限しているものとした。

図4にはA病院(外科)における患者発生数の推移と㊦使用量を比較した。使用量の消長は患者発生数の推移と関連を示した。

図5に示したE病院は1病棟に院外で発生したSMON患者(No. 2)が入院してから次々にこの病棟にSMON患者が発生し、この病棟医師2名も罹患した病院であり、本症の伝染性を強く支持する例証とされたものである。図5は塚越ら²⁾によるものである。今回われわれは再調査を行い、この全患者と2人の医師は神経症状の発現前に㊦を服用していた事実を明らかにし、また当時他の病棟では㊦が殆んど投与されていなかったこと、1病棟のSMON多発の終わった時点以後には、全病棟にわたって患者が少しずつ発生していたが、それらの患者はい

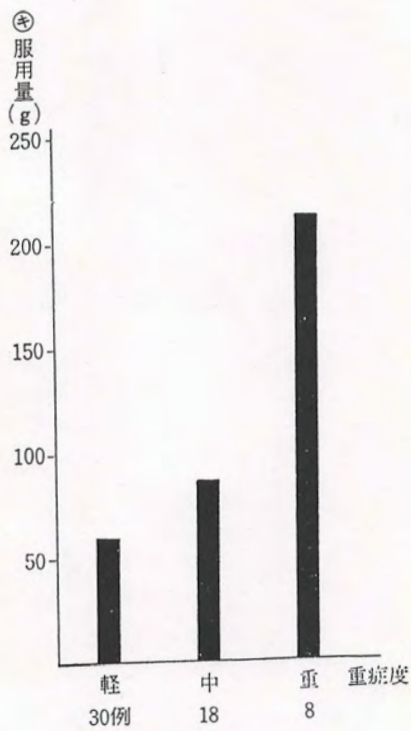


図3 重症度と全㊟服用量 (平均値)

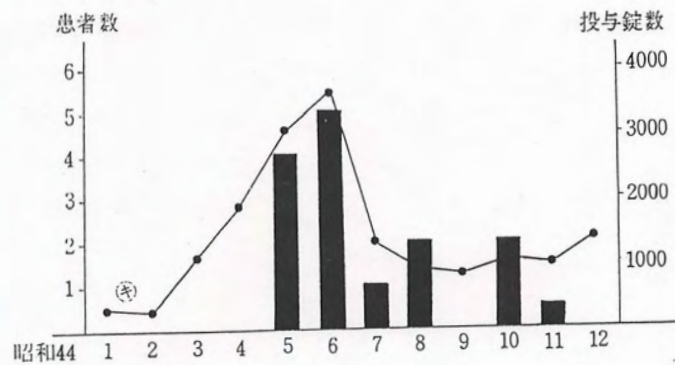


図4 A病院々内発生と㊟使用量

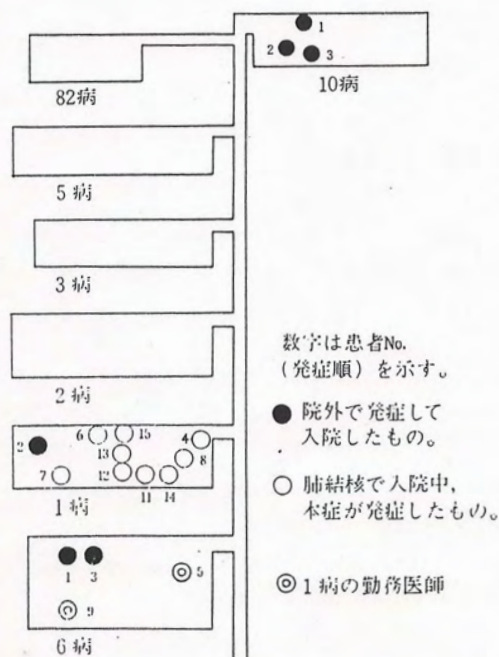


図5 病棟略図

ずれも⊕が投与されていたこと、また非 SMON 入院患者240例の病歴を調べたところ⊕を投与されていたものは5例（うち3例は少量）にすぎなかったことなどが判明した。

E病院において入院中に⊕を投与された期間と神経症状発現の時期との関係を図6に示した。患者は結核のため数年間入院しているものが多いが、その期間中の比較的短期間⊕が投与され、それに一致した時期に神経症状を発現しており、⊕服用と神経症状発現との密接な関係が示された。

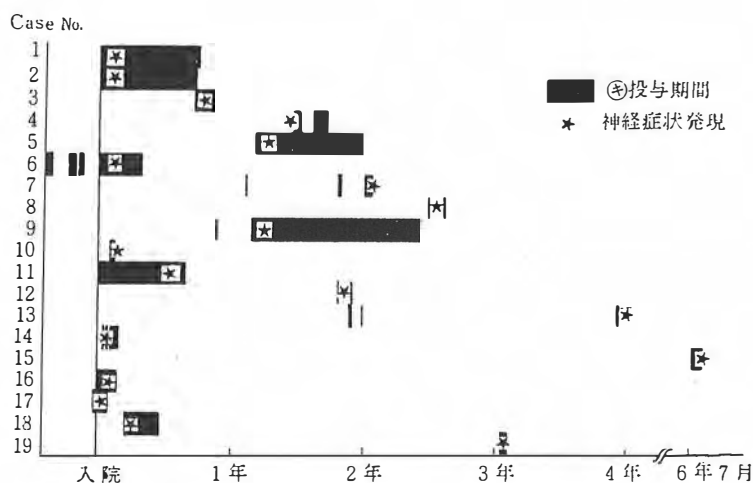


図6 ⊕投与時期と神経症状発現時期の関係 (E病院)

次に、本邦における年度別⊕生産量と SMON 発生数の関係を検討した (図7)。⊕生産量は1社のみのものであるが、患者発生に並行して急増していることがわかる。これは昭和30年以降に SMON が発生するようになった理由を説明するものである。また1社の⊕販売率を

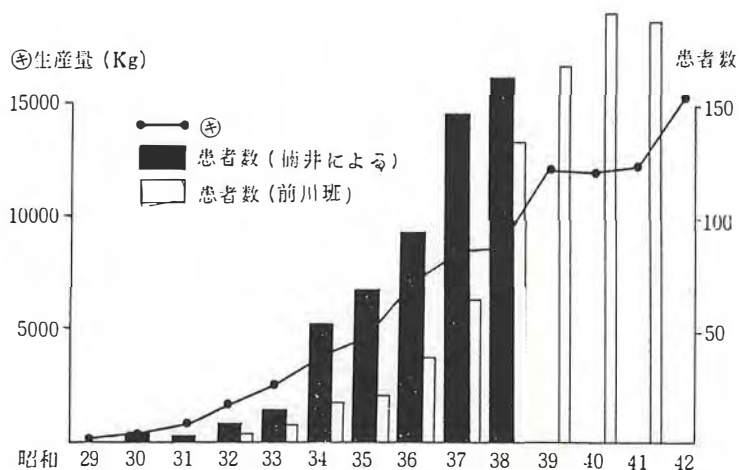


図7 年度別⊕生産量と SMON 発生数 (C社分)

表7 Neurological and Ophthalmological disturbances during Hydroxyquinoline Treatment

| Cas | Sex | Age | Hydroxyquinoline | Neurological dist. | Ophthalmological dist. | |
|------|-----|---------|------------------|--------------------|--|----------------------|
| 1. | F | 60 | up to 1500 mg | 3 ys. | Optic neuritis | |
| 2. | M | 6 mo. | 2000 | 3 mo. | | |
| 3. | M | 47 | 1200 | 14 mo. | Optic atrophy | |
| | | | 1350 | 8 mo. | | |
| 4. | F | 47 | 1200 | 1 mo. | Optic atrophy | |
| | | | 625 | 3 ys. | | |
| 5. | F | 67 | 1500 | 6 mo. | Periphernal neuritis | |
| 6. | F | 62 | 750 | 3 mo. | Peripheral neuritis | Blurring of vision |
| 7. | M | 42 | | 5 wks. | Paraesthesia | |
| 8. | F | 23 | | 14 mo. | Paraesthesia | |
| 9. | M | | | 3~6 wks. | | Retrobulbar neuritis |
| 10. | F | | 1200 | several mo. | Polyneuritis | |
| 11. | F | 62 | 1500 | 6 mo. | Paraesthesia | Xanthopia |
| | | | 750 | 14 mo. | Weakness of legs | |
| 12. | M | 62 | 1000 | 3 wks. | Sensory polyneuropathy | |
| | | | 1500 | 1 wks. | | |
| 13. | F | 57 | 750~2250 | 8 ys. | Paraesthesia, Weakness of legs | Palor of optic discs |
| 14. | F | 51 | 1500 | 3 ys. | Sensory polyneuropathy | |
| *15. | M | 3 & 1/2 | 1200 | 3 ys. | | Optic atrophy |
| | | | 3200 | over 2 ys. | | |
| *16. | M | 12 | 3600 | 4 wks. | | Optic atrophy |
| | | | 1500 | 27 ds. | Ataxia, Myasthenia, Gastric pain, Constipation | |
| 17. | M | 24 | 7500 | over 24 hs. | Amnesia, Agitation, EEG Change | |
| 18. | F | 22 | 1200 | 1 d. | Amnesia | |
| 19. | M | | 3750~5000 | 14 hs. | Amnesia | |

県別にみると、これが初診患者率と比較的よく一致することがわかった。(図8, AとB)。

SMON 発生の最大の疑問の一つは何故本邦のみに多発するかの点である。表7は、外国で発生した Oxyquinoline 系薬物の神経と眼に対する副作用の報告例であるが、すべての例で薬剤との関係が示された訳ではない。No. 15 と16はⓈ以外の誘導体である。この中には SMON と類似した例や共通の所見を有する例が多い。症状が SMON に一致しており、62才に発病しながら多発性硬化症と診断された例 (No. 11) があるが、この事実は外国では多発性硬化症と誤診されている可能性を示している。詳細に調査すれば外国でも SMON は見いだされるであろう。

なお、われわれは今回の調査で、SMON が伝染性疾患であることを示唆する事実をうることはできなかった。むしろ否定的事実が多くえられた。

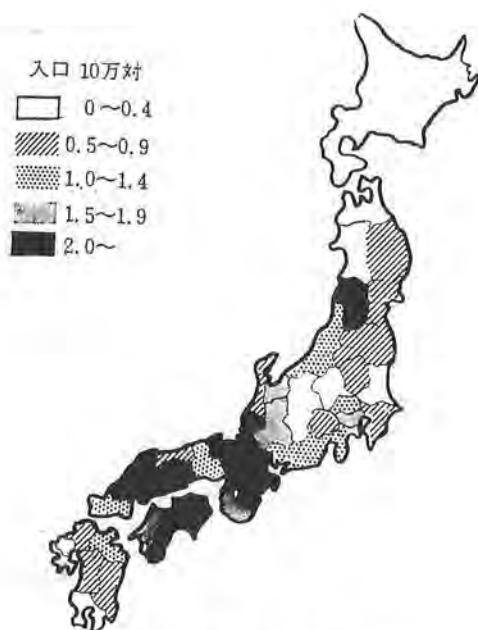


図 8 .A 初診患者率 (昭42.43)

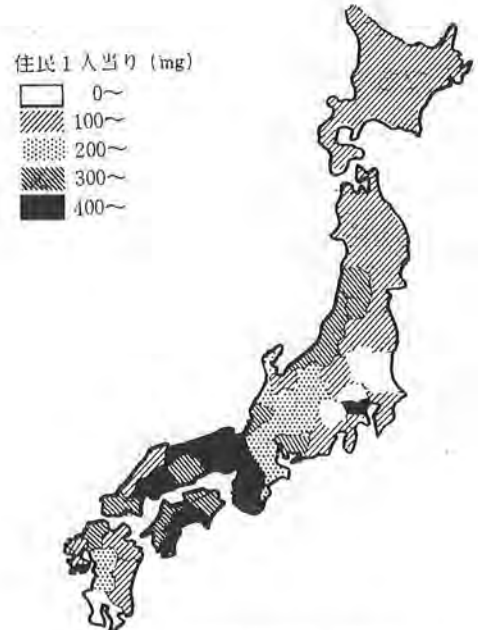


図 8 .B 平均販売率 (昭43)

結 語

SMON はⓈ服用と密接な関係がある。われわれは SMON はⓈによっておこる特異な神経疾患と考えるのが妥当と結論するものである。

(この要旨は第34回日本神経学会関東地方会において昭和45年9月5日報告した。)

参 考 文 献

- 1) 吉岡正則, 田村善蔵: 医学のあゆみ, 74: 320, 1970.
- 2) 塚越 廣他: 日内会誌, 56: 267, 1967.

III. キノホルム服用者の神経症状について

—某病院1年7カ月の臨床統計的観察—

はじめに

SMON がキノホルム (以下Ⓢと略す) 服用により起ることは先に明らかになった。しかしⓈ服用者がどの程度に SMON ないしは神経症状を発現するのかわについては未だ検討されていない。

調査方法と結果

我々は新潟県の某町立病院の昭和44年1月1日から45年7月30日までの1年7カ月間の内科の全カルテ4150枚からⓈ服用者263例と, Ⓢ非服用消化器疾患706例を抜き出し, その神経症状をカルテの記載から検討した。カルテに SMON の診断がついていたのは疑い症例を入れて

わずか4例にすぎなかったが、調査当日、しびれの訴えのある患者16例を診察したところ全例 SMON であった。

㊥服用者266例中、明らかな SMON は18例、SMON の疑い11例、その他の神経症状は15例、計44例 (16.5%) であった。SMON の疑いというのはカルテの記載から両下肢末梢優位性の知覚異常を必ず示しているものであり、おそらく SMON であろうと思われるが、直接診察していないので疑いとしたものである。その他の神経症状とは、㊥服用後に発現していて、しかもカルテにその症状を説明する診断名のついていないものであり、具体的には下肢が冷える、つっぱる、しびれる、ふらつく、目がかすむなどの訴えと腱反射異常、精神異常などである。

㊥服用期間と神経症状発現頻度との関係を表8に示した。㊥を服用していない消化器疾患706例中には神経症状の記載はみられなかった。㊥服用期間を13日以下と14日以上に分けて比較すると、13日以下の服用者153例中、神経症状を呈したのは4例 (2.6%) にすぎなかったが、14日以上服用した110例では40例 (36%) と格段に増加していた。

表8 ㊥服用期間と神経症状

| | ㊥非服用 消化器疾患 | ㊥13日 以下服用 | ㊥14日 以上服用 | 計 |
|---------------|---------------|--------------|--------------|-----|
| SMON | 0 | 1 | 17 | 18 |
| SMON 疑 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| その他の 神経症状 | 0 | 3 | 12 | 15 |
| 神経症状の 記載なし | 706 | 149 | 70 | 925 |
| 計 | 706 | 153 | 110 | 969 |

この14日以上㊥を服用した群で、SMON の確診のついでいる17人以外の93人に郵便でアンケート調査を行い約60%の回答をえた。これにより再分類すると SMON の疑いは17例増えて28例となり、SMON とその疑いの合計は45例 (41%) となった。(表9)

神経症状発現までの㊥服用量と神経症状との関係を図9に示した。10g未滿の少量服用136例中では、神経症状を呈したのは5例 (3.7%) であるが、100g以上の大量服用例19例中で

表9 ㊥14日以上服用者の神経症状

| | カルテの記載から | アンケート調査から |
|----------|------------|------------|
| SMON | 17 (15%) | 17 (15%) |
| SMON 疑い | 11 (10) | 28 (26) |
| その他の神経症状 | 12 (11) | 13 (12) |
| 神経症状記載なし | 70 (64) | 52 (47) |
| 計 | 110例(100%) | 110例(100%) |

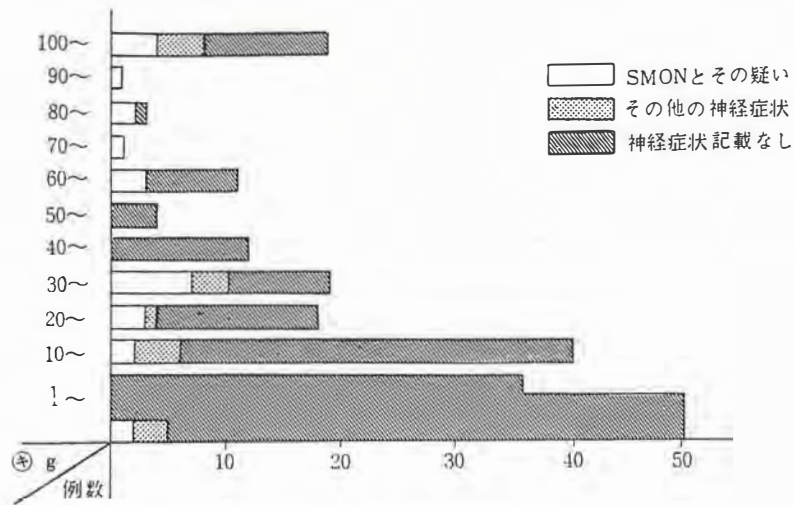


図9 ㊦服用量と神経症状

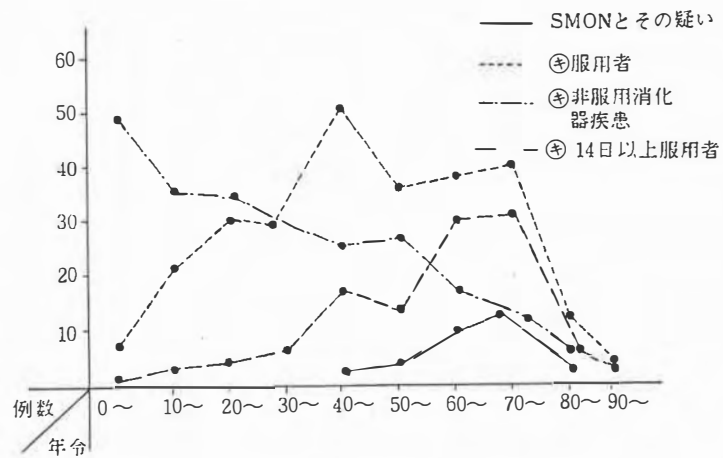


図10 ㊦服用者の年齢構成

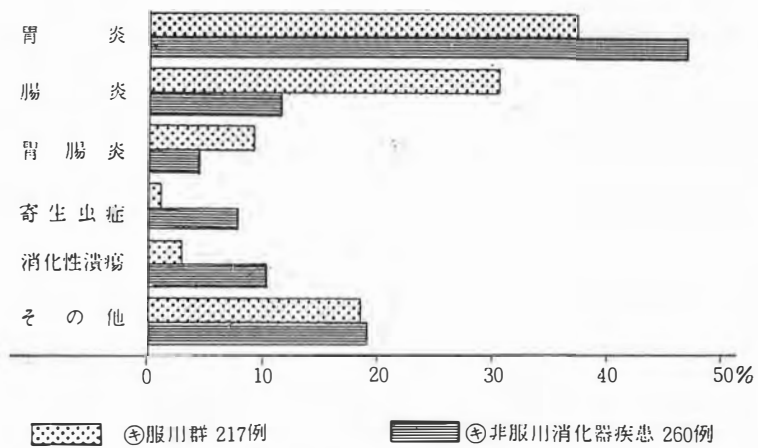


図11 ㊦服用の有無と消化器疾患

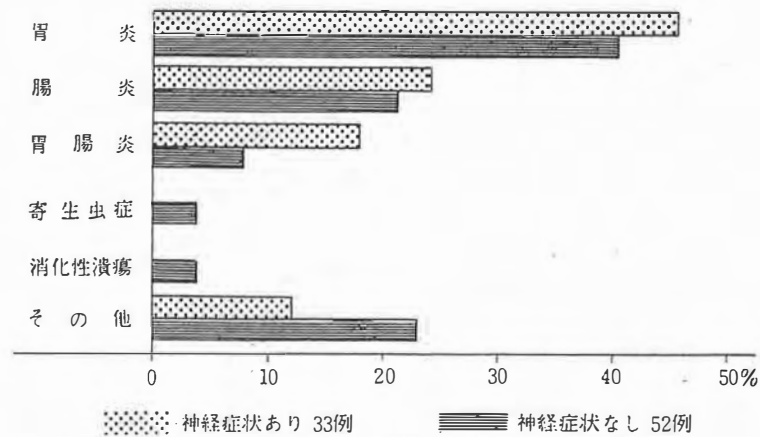


図12 神経症状の有無と消化器疾患

は8例(42%)であった。

㊦服用者の年齢構成を図10に示した。㊦服用者全体の年齢構成は40才台にピークがあるが、SMONとその疑い症例は70才台にピークがあり、大きくずれている。しかし、14日以上㊦を服用した症例の年齢構成のピークと一致していた。㊦非服用消化器疾患706例から無作為に250例を選び、その年齢構成をみると、若年者程多く受診していた。これより消化器疾患で受診した小児は多かったが、㊦を投与される機会は少なかったことが分った。またこの病院ではSMONとその疑い症例は高齢者にかたよっていたが、これも、この年代の患者が、㊦を長期投与されていたことで説明がついた。

次に㊦服用のきっかけとなった消化器疾患について検討した。(図11, 12) ㊦服用例は、腸炎、胃腸炎の如き下痢を起す病気に多かった。しかし㊦服用例85例の中で、神経症状を呈した群と、神経症状を呈さなかった群を比較すると、前者が特に下痢を来す病気になっていた訳ではなかった。

お わ り に

㊦服用者23例に出現した神経症状をカルテの記載から検討して以下の結果をえた。

- 1) ㊦服用によると思われる神経症状はやはり SMON であり、カルテの記載からは29例(11%)が見出された。㊦非服用消化器疾患706例には、1例もみられなかった。
- 2) ㊦を2週間以上服用した場合、カルテの記載から110例中28例(25%)が、さらにアンケート調査をこれに加味すれば、41%が SMON またはその疑いであった。
- 3) ㊦服用者の年齢構成と非服用消化器疾患のそれとはパターンが異っていた。消化器疾患で受診した小児は多かったが、㊦を投与される機会は少なかった。
- 4) ㊦は下痢を起す病気に対して主に使用されていたが、神経症状の発現と先行する消化器疾患との間には有意の関係はみとめられなかった。

(この要旨は昭和45年11月28日、第35回日本神経学会関東地方会において発表した。)

IV. キノホルム中毒ラットの神経系の病理組織所見 (予報)

§ キノホルムの神経系におよぼす影響を病理組織学的に検討するため、成熟ラット (雄 250 g, 雌 200 g) に 0.2% Agar に懸濁したキノホルムを, 1000 mg/kg, 500 mg/kg の 2 群に分けて計 9 匹に, 胃ゾンデにより 5~6 日/週投与した。

§ 投与 3 日目頃より尿が黄色となり尿道口周囲が汚なくなり, 4~5 日目から食欲低下し, 動きが鈍く, 毛並が逆立ってきた。6 日目 3 匹死亡 (♀♀♂) この頃より栄養障害を考慮してミルクの Tube feeding を開始した。7 日目 2 匹灌流固定 (♂♀), 8 日目 1 匹死亡 (♂), 11 日目 1 匹死亡 (♂), 13 日目 1 匹死亡 (♀), 20 日目 1 匹死亡 (♂)。

§ 病理変化

末梢神経: Axonal swelling, Myelin と Schwann 細胞には変化は認められない。

脊髄根: Axonal swelling, Myelin と Schwann 細胞には変化は認められない。

脊髄: 後索および錐体路に Axonal swelling, Neuron と Myelin には変化は認められない。

脳: Cerebral Cortex, Cbll に変化は認められない。

(視神経, 網膜, 肝, 腎は検索中である。なお中枢神経系は電顕でも検索中である。)

500 mg/kg, 1000 mg/kg の間には死亡差, 組織学的変化の差は認められないが, 実験数が少いので, 中毒量は今後検索の予定である。

2. 原著・総説・其他の記録

- 1) SMON と多発性神経炎との鑑別 診断と治療, 57: 9, 1621, 1969 椿 忠雄
- 2) 臨床的概念 (SMON) 総合臨床, 18: 2947, 1969 椿 忠雄
- 3) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 Medicina 6: 1224, 1969 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄
- 4) SMON の鑑別診断 最新医学, 24: 2465, 1969 椿 忠雄
- 5) SMON に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 臨床科学, 6: 92, 1970 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄
- 6) スモン病のはなし 歯界展望, 35: 251, 1970 椿 忠雄
- 7) SMON の ATP・ニコチン酸療法 医学のあゆみ, 72: 160, 1970 椿 忠雄
- 8) スモン病に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法 興和医報, 14: 26, 1970 椿忠雄, 星 允
- 9) 非定型的 SMON 例と SMON に類似した病状を呈する他疾患 日本臨床, 28: 428, 1970 椿 忠雄

- 10) SMON (1970 内科治療処方とその解説) 内科, 25 : 1316, 1970 椿 忠雄
- 11) SMON とその治療 京都医学会誌, 19 : 1, 1970 椿 忠雄
- 12) スモンの治療 —総論— 薬物療法, 3 : 1321, 1970 椿 忠雄
- 13) スモンの治療—ATP・ニコチン酸療法— 薬物療法, 3 : 1326, 1970 星 允
- 14) SMON のとらえ方 中外医薬, 23 : 8, 286, 1970 椿 忠雄
- 15) SMON (Medical Topics 1970 (I)) 医学のあゆみ, 74 : 430, 1970 椿 忠雄
- 16) SMON 診療と保険 13 : 33, 1971 椿 忠雄
- 17) SMON 治療 53 : 422, 1971 椿 忠雄
- 18) 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 椿 忠雄, 本間義章, 星 允

3. 学会発表

- 1) Subacute myelo-optico-neuropathy およびその他の神経疾患に対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 (予報) 第30回日本神経学会関東地方会, 昭和44年9月6日 (臨床神経学, 10 : 418, 1970) 星 允, 桜川宣男, 本間義章, 椿 忠雄, 今井哲也
- 2) 治療, 特に ATP・ニコチン酸大量点滴療法について (シンポジウム “腹部症状を伴う myelo-neuropathy”) 第11回日本神経学会, 昭和45年4月8日 (臨床神経学, 11 : 252, 1971) 星 允, 桜川宣男, 本間義章
- 3) Subacute myelo-optico-neuropathy の臨床的ならびに疫学的知見補遺 第11回日本神経学会, 昭和45年4月7日 (臨床神経学, 11 : 29, 1971) 椿 忠雄
- 4) SMON の原因—キノホルムとの関連について— 第34回, 日本神経学会関東地方会, 昭和45年9月5日 (臨床神経学, 11 : 126, 1971) 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 5) キノホルム服用者の神経症状について—某病院1年7カ月の臨床統計的観察— 第35回日本神経学会関東地方会, 昭和45年11月28日 (臨床神経学, 掲載予定) 本間義章, 星 允, 椿 忠雄

4. 班会議研究発表

- 1) スモンに対する ATP・ニコチン酸大量点滴療法の効果 昭和44年10月11日 椿 忠雄, 星 允, 本間義章, 桜川宣男
- 2) SMON の ATP・ニコチン酸療法—ことに各施設の成績の集計— 昭和45年2月14日 椿 忠雄, 星 允, 本間義章, 桜川宣男
- 3) Insulin shock 療法後 SMON 様症状を呈した3例 昭和45年6月29日 椿 忠雄,

星 允

- 4) SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究 昭和45年11月13日 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 5) キノホルム服用者の神経症状について—某病院1年7カ月の臨床統計的観察— 昭和45年11月13日 椿 忠雄, 本間義章, 星 允
- 6) キノホルム投与による臓器金属含有量の影響 昭和46年3月1日 神林敬一郎, 丸山幸子, 椿 忠雄
- 7) キノホルム中毒ラットの末梢神経の電子顕微鏡学的研究 昭和46年3月2日 小口喜三夫, 佐藤 猛, 椿 忠雄
- 8) キノホルム投与ラットの末梢神経代謝 昭和46年3月2日 高橋康夫, 荒木一明, 星允, 若林允甫, 椿 忠雄

I - 16

班 員 豊 倉 康 夫

共同研究者 塚 越 広, 井形昭弘
高須俊明, 中西孝雄
杉田秀夫, 滝田杏児
東儀英夫

松岡 理, 栗栖 明

1. 研究概要

SMON の臨床, 神経病理ならびに病因に関する研究

内 容 目 次

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| I. SMON 患者にみられる“緑色物質”に関する研究 | 3. 緑色尿 |
| 1. 緑舌 (緑毛舌) | II. SMON に関する臨床神経学的研究 |
| 2. 緑色便 | 1. 知覚障害の特徴について |
| | 2. 脳症状について |