2. 原著・綜説・其他の記録

なし

3. 学 会 発 表

1) SMON 患者における知覚障害レベルと筋電図学的所見との対比　第23回日本筋電図学会総会，昭和45年11月24日　早瀬正二，岩砂和雄，細川禎正，山本哲男，名和　誠，棚橋芳彦

4. 班 会 議 研 究 発 表

1) 岐阜大学早瀬内科関連6病院によるSMON調査　昭和44年10月11日　早瀬正二，岩砂和雄山本哲男，名和誠，棚橋芳彦
2) SMON 患者の筋電図検査と治療法の検討　昭和45年6月29日　早瀬正二，岩砂和雄，山本哲男
3) 症例よりみたキノホルム，緑舌，神経症状の関係　昭和45年11月14日　SMON 患者と筋電図　早瀬正二，岩砂和雄，山本哲男
4) キノホルム投与家兎の筋電図　昭和46年3月2日　早瀬正二，岩砂和雄，山本哲男

I-18　　班　員　平　木　　潔

1. 研 究 概 要

I. SMON における免疫学的研究，特に血清蛋白及び免疫グロブリンの変動について

SMON の発症機転，病態像の解明を目的として，血清蛋白像，糖蛋白，リポ蛋白，免疫グロブリン及び補体の変動を観察し特徴ある所見を得又，治療面においても γ-グロブリンの投与を試みた.

まず血清蛋白像では入院時における沪紙電気泳動法による血清蛋白濃度を略々同年令範囲のそれと比較したが総蛋白量はほとんど変化せずアルブミンの減少及びグロブリンの増加即ち

α_1-, α_2-, β-及び γ-グロブリンの各分画の軽度増加が認められ，従って A/G 比は低下した．

免疫グロブリンの変動については一元平板免疫拡散法による immunoplate を使用したが，平均年令41.5才（28～56才）の健康人男女の免疫グロブリン量は IgG 1,395±110, IgA 302±25, IgM 73±26 mg/dl であり，患者血清については IgG は初発期，再燃期の17例中7例は低下したが，平均値は略々正常域にあり，慢性期には低下例が多く平均値も軽度減少した．IgA 量は初発期の14例では増加例及び減少例があり一定でなく慢性期には12例中3例は正常範囲内にあるが，平均値は低下した．IgM 量については初発期及び再燃期の17例中正常範囲の上限を示した4例を除いては上昇し，特に初発期群では健康人平均に比べ平均約4.0倍と増加，その内の1例は7.8倍に達した．これに対し慢性期には12例中7例は正常域又はそれ以下にあり平均1.7倍と初発期及び再燃期に比べ減少した．

次にわれわれは本症に γ-グロブリンを投与し臨床症状の軽快を認めた者もあるが，同一症例で投与開始前，投与中，終了後3～7日以内の免疫グロブリン量の変化は γ-グロブリン単独では IgG はやや減少するようであり，IgA は増加の傾向にあるが IgM では一定の傾向が認められなかった．γ-グロブリンとステロイド剤との併用では IgA は一定しないが IgG, IgM 共に減少した．

その他 α_2- マクログロブリンを除く糖蛋白の増加が認められ，リポ蛋白比は低下 β リポ蛋白量は軽度増加した．又補体量は減少し何等かの免疫学的反応が惹起された事が推定される．

II. SMON 患者の血清および脳脊髄ビタミン B_{12} 値について

SMON 患者の血清ビタミン B_{12} 値を Lactobacillus leichinanii を用いる microbioassay により測定した．先ずビタミン B_{12} 製剤未投与の10例の患者については血清ビタミン B_{12} 値は 125～825$\mu\mu$g/ml, 平均 550$\mu\mu$g/ml で低値のものはみられなかった．脳脊髄液中の B_{12} 値は正常値 0～30$\mu\mu$g/ml とされるが，測定した4例は全例この範囲に入っていた．次にビタミン B_{12} 製剤の投与をうけていた23例の血清ビタミン B_{12} 値は2例の経口的投与をうけていたものを除いて21例で 2,000$\mu\mu$g/ml 以上の高値をとり，10,000$\mu\mu$g/ml をこえているものも8例にみられた．一方これら B_{12} 投与群の脳脊髄液中の B_{12} 値は9例で測定した結果2例で 3,000, 5,200$\mu\mu$g/ml の高値がみられ，6例が 30～150$\mu\mu$g/ml と中等度に増加し，正常範囲のものは1例のみであった．

III. SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究

SMON の病因および病態生理解明の一助にすべく，SMON 患者末梢白血球より永久株細胞を樹立し，種々検索を行った．培養法の詳細は省略するが，末梢血 10 ml より分離した白血球を培養に用いた．

これまで当科入院中の9名の SMON 患者より末梢血培養を試み，その中3名において株細胞樹立に成功しており，現在培養5〜10カ月を経過している．これら3名の患者はいずれも女性で，神経症状発現後1カ月より1カ年後に培養を行ったことになる．この中1名については異なる時期に2回培養を試み，2回ともほぼ同じ潜伏期の後に株化することに成功した．培養に成功した3名の患者の培養開始時の末梢白血球数は全て正常範囲にあり，白血球分類は2名では正常であり；1名では好中球が96%で，リンパ球は僅かに4%と少なかった．なお対象として7名の健康人の末梢血培養を行ったが，いまだ成功していない．

培養開始後 macrophage 様細胞の時期を経て，1〜2カ月後に浮遊状態で増殖する細胞が次第に増加してきた．これらの細胞の多くはリンパ芽球に類似するが，中には成熟リンパ球への分化傾向の著明な系もある．

染色体分析ではいずれの系も染色体数46本の細胞が80%以上を占め，正2倍体細胞と考えられる．

超薄切片による電顕的観察では核内に nuclear body を有し，胞体空胞内にしばしば直径約 65 mμ の粒子を認め，細胞外にマイコプラスマを認める．nuclear body は直径 330〜880 mμ で，その周囲に明庭があり，恐らく核クロマチンが凝集して生じたものと思われる．胞体空胞内の粒子は二重膜と電子密度の低い中央部より形成されている如くである．細胞外のマイコプラスマは明瞭な限界膜を有し，内部はリボゾーム様の顆粒でみたされている．マイコプラスマの大きさは数百ミリミクロンより 1μ 以上におよぶものもある．

今回の成績で注目すべき点は SMON 患者末梢白血球が9例中3例という比較的高率に培養株化されたことであり，このことは本症におけるツベルクリン反応陰性例の多いこと，PHA によるリンパ球の blastogenesis の低下等と相まって，本症の免疫異常を反映するものではないかと思われる．

次に染色体分析で異常を認めなかったことは楠井らの PHA 添加短期培養法による染色体分析の成績と一致しており，一応本症は染色体異常を伴わないと結論してよいであろう．

最後に電顕上認められた nuclear body と胞体空胞内の粒子の意義については不明であるが，興味ある構造物であり，今後経時的観察を行なう必要がある．又胞体外のマイコプラスマについてはもちろん本症の病因との関連において一応考慮されなければならないが，単に培養細胞の contaminant である可能性も否定出来ないであろう．

IV. SMON における実験的緑舌に関する研究

SMON 患者にしばしば認められる緑舌，緑尿，緑便は田村らによりキノホルムの鉄錯化合物によることが証明され，これを契機にして椿らはキノホルムを SMON の原因とみなし得る臨床統計的成績を発表した．私達は緑舌が如何なる機序により生ずるかを明らかにすべくキ

ノホルム剤を直接舌表面に接触させる実験の過程で，キノホルム剤としてエンテロビオホルム，エマホルムと共にかなりひんぱんに用いられていた強力メキサホルムの一成分であるエントベックスもまた緑舌を作り得ることを見出した.

実験対象は当科入院中の SMON 患者9名（男4名，女5名）と対照として当科の健康医師および技術員17名（男15名，女2名）である．使用薬剤は3種類のキノホルム剤すなわちエンテロビオホルム錠（キノホルム 250 mg 含有），エマホルム錠（キノホルム 100 mg 含有），強力メキサホルム錠（キノホルム 200 mg, エントベックス 20 mg 含有）で，これら薬剤を1錠ずつ口内で噛み砕かしめ，数分後に水道水でうがい洗浄させ，緑色の出現程度を判定した.

SMON 患者ではエンテロビオホルム錠，エマホルム錠により全く緑舌はみられないのに対し，強力メキサホルム錠によって程度の差はあれ全例に緑舌が出現した．一方健康人における緑舌実験も SMON 患者の場合とほぼ同様の成績で，エンテロビオホルム錠，エマホルム錠では着色しないのに対し，強力メキサホルム錠より緑舌がみられ，その程度も SMON 患者のそれと特に異なるところはなかった．このことより実験的緑舌にはキノホルムよりむしろエントベックスの関与が当然推測されたので，前回強力メキサホルム錠により軽度の緑舌を認めた4名の健康人に再びエントベックスのみを舌表面に接触させたところ，緑色調の増強がみられた．両グループを通じて緑舌の程度は肉眼的に認められる舌苔の多寡とやや平行するように思われた．なおエントベックスにより生じた緑舌は薄い塩酸溶液を舌表面にかけることにより直ちに消褪した.

強い緑舌を呈した健康人の唾液を試験管にとり，その中にエントベックスを加えたところ，淡緑色より次第に緑色へと色調を増し，沈渣は濃緑色を呈した．沪紙で沪過した唾液についても同様の実験を行ったが，沪過しない唾液に比べて，淡緑色にとどまった．生じた緑色沈渣を鏡検すると緑色に染まった扁平上皮細胞と白血球（恐らく好中球）が多数認められた.

エントベックスのキノン核に水素イオンがつくと両者の構造式は極めて類似したものとなり，エントベックスもキノホルム同様重金属と酯化合物を形成することが推測された．そこでエントベックスおよびキノホルムを適当な溶媒に溶かし，塩化第1銅溶液，硫酸銅溶液，硫酸第1鉄溶液，塩化第2鉄溶液にそれぞれ加えたところ，**表1**に示す如き色調が出現した．これ

表1　エントベックスおよびキノホルムの重金属との試験管内反応

MEDICAMENT	SOLVENT	Cu^{+}	Cu^{++}	Fe^{++}	Fe^{+++}
ENTOBEX	METHANOL	dark brown	no color	dark green	dark yellow
CHINOFORM	ACETONE	yellow	yellow	light green	dark green
ENTOBEX	WATER	blue	no color	green	yellow
CHINOFORM	WATER	blue	no color	no color	light green

らの組合せの中でキノホルムと Fe^{+++} との反応による緑色は既に田村らにより指摘されているところであるが，エントベックスと Fe^{++} との反応による緑色はその色調ならびに稀塩酸に対する態度において in vivo での成績と全く一致した．

以上の実験成績より明らかになったことは　1）SMON 患者の緑舌のあるものは，特にその患者がキノホルムとエントベックスの合剤の投与を受けている場合にはエントベックスと舌表面との直接接触による緑舌である可能性がある．このことが報告者により緑舌の頻度が異なる理由の一つであるかも知れない．2）エントベックスによる緑色物質の本態はエントベックスと Fe^{++} との錯化合物であることが推定される．3）この反応には舌表面の細胞成分すなわち上皮細胞，白血球，微生物などの関与する面が大きい．4）エントベックスが単独でまたはキノホルムと共に neurotoxic に作用する可能性が疑われたが，これまでの私達の動物実験では陽性の成績を得ていない．

V. SMON 患者血清有機塩素剤の測定

有機塩素系農薬による中毒症状は中枢神経の刺激および興奮状態であり，急性中毒のみならず慢性中毒を起すことが知られている．しかし中毒の発生機転についてはいまだ明らかでない．これらの有機塩素剤は人体内へ入ると主に脂肪組織に残留蓄積する．本邦においても最近有機塩素剤による日常食品の汚染がかなり進んでおり，人体への残留蓄積による慢性中毒等の危険性などが問題となっている．そこでいまだにはっきりした原因の明らかでなく神経症状を呈する SMON におけるこれらの有機塩素剤について簡単に入手出来る血清中の残留農薬を測定し検討したので報告する．

本検査は昭和45年6月より10月にかけて行った．検査対象には SMON 患者12名，健康人5名を選び空腹時に採血した血清 2 ml を資料とした．血清 2 ml は Dale らの方法に従い n-Hexane で抽出し，10% DC-200＋15% QF-1, 1.5% OV-17, 1.5% SE-30 のカラムを使用しガスクロマトグラフィーにより同定定量した．検出し得たのは α-BHC, β-BHC, γ-BHC, p,p′-DDT，DDT の代謝産物である p,p′-DDE, Dieldrin が主なものである．Dieldrin は全員には検出できず，しかも痕跡程度のものが多かった．これらの測定結果を健康人**表2**，SMON **表3**に示す．その ppm の値は個人差が大きいが，いずれにしてもこのために中毒症状が出現するとは考えられない微量である．健康人，SMON 患者とも β-BHC 濃度が他の農薬濃度より大きいことがみられる．しかも β-BHC は総 BHC 量の約90%以上を占めている．又健康人と SMON 患者の各農薬の平均値を比較すると表の如くいずれも大差ない．

以上の如く有機塩素系農薬につき健康人と SMON 患者の血清濃度を測定し，両者の間に有意な差を認めなかった．従ってこれら農薬と本症とは特に関係ないものと思われる．

表 2　健康人の血清中有機塩素剤農薬　(ppm)

被検者	年令	性	α-BHC	β-BHC	γ-BHC	Dieldrin	p,p′-DDE	p,p′-DDT
1	32	男	0.0008	0.0235	0.0013		0.0102	0.0057
2	21	女	0.0020	0.0180	0.0015	0.0010	0.0122	0.0087
3	23	女	0.0011	0.0125	0.0010	0.0010	0.0042	0.0045
4	25	女	0.0020	0.0180	0.0015	0.0011	0.0130	0.0197
5	38	女	0.0015	0.0390	0.0011	0.0012	0.0050	0.0065
	平均値		0.0014	0.0222	0.0012	0.0008	0.0089	0.0090

表 3　SMON 患者の血清中有機塩素剤農薬　(ppm)

症例	年令	性	α-BHC	β-BHC	γ-BHC	Dieldrin	p,p′-DDE	p,p′-DDT
1	21	女	0.0020	0.0275	0.0015	0.0014	0.0068	0.0098
2	45	女	0.0008	0.0175	0.0011	0.0014	0.0062	0.0055
3	25	女	0.0016	0.0265	0.0010	0.0013	0.0080	0.0067
4	65	女	0.0011	0.0300	0.0011	0.0010	0.0050	0.0057
5	58	男	0.0045	0.0360	0.0016		0.0140	0.0087
6	44	女	0.0016	0.0455	0.0010	0.0013	0.0182	0.0085
7	14	男	0.0022	0.0230	0.0016	0.0008	0.0097	0.0065
8	56	女	0.0016	0.0135	0.0013	0.0011	0.0100	0.0132
9	42	男	0.0024	0.0485	0.0019	0.0018	0.0072	0.0192
10	58	女	0.0009	0.0305	0.0006	0.0008	0.0142	0.0045
11	62	女	0.0004	0.0145	0.0005		0.0057	0.0040
12	57	女	0.0006	0.0112	0.0005		0.0172	0.0050
	平均値		0.0016	0.0270	0.0011	0.0009	0.0081	0.0101

VI. SMON 患者におけるキノホルム服用状況

私達の内科に入院した SMON 患者43名について神経症状発現までのキノホルム服用の有無を出来る限り詳細に調査した結果，確実に服用していない者は全くなく，それに対し服用している者が33名で，その他不明6名，不確実4名である．これら患者の神経症状発現までのキノホルム服用期間は僅か3日（3.2 g）という短い例もあるが，大多数は10〜80日間服用している．神経症状発現前後を通じてのキノホルム総服用量は最低 15 g より最高 200 g 以上に達しており，その投与総日数は約1週間より1年以上に及んでいる．SMON の神経症状を軽症，中等症に分類し，キノホルム総服用量と重症度との関係をみると，必ずしも明らかな関係は認め難いが，眼症状を有する者6名は全例キノホルム 41 g 以上の服用者である．これをキノホルム投与総日数と重症度との関係でみるとかなりはっきりした正の相関がみられ，軽症はキノホルム投与日数2カ月以内の者が多く，中等症は1〜6カ月の服用例が多く，重症は6カ月以上の服用例に多い．更に眼症状を呈した6名は全例1カ月以上の服用例である点注目に価する．

以上の結果はキノホルムがSMONの有力な病因である可能性を強く示唆しているとはいえ，dorse-respone は必ずしも明らかでない．又キノホルムの長期服用者で何んらSMONの神経症状を有しない患者がかなり多数確かに存在する点，個体のキノホルムの吸収，排泄，感受性には大きな差異があることを推定せしめると共に何かその他の要因の関与も否定出来ないと思われる．いずれにせよ厚生省がキノホルムの使用を中止した昨年10月以降岡山県下においてSMONの新患をほとんどみていないらしい点はキノホルム説にとって確かに有利であるといえよう．

私達は現段階においてキノホルムの服用によるSMONの発症を次の如く想定している．すなわちSMON患者の初期腹部症状は恐らく特別な疾患によるのではなく，ウイルスか細菌あるいはその他の原因による非特異的な胃腸疾患であり（このような患者は当然夏期に多い），この場合キノホルムが投与されると腹部症状は数日で軽快し，中には便秘に傾く者もあるであろう．それにもかかわらず日本人の薬好きと，わが国の医療制度の欠陥からキノホルムが必要以上にひき続き投与される可能性から便秘に傾いている場合にはキノホルムの吸性が一層促進され，やがてキノホルム自身の中毒症状としての腹痛や下痢が現われて来るのではなかろうか．それとは知らず医師は元の胃腸疾患が悪化したと考え，益々キノホルムを投与することになり，キノホルムと腹部症状の悪循環が形成され，ついにはSMONの神経症状が完成される可能性もあるであろう．

2．原著・綜説・その他の記録

1) Eosinophilie を伴った腹部症状を伴う脳脊髄炎症（所謂SMON）の1例　診断と治療，57：109，1969　福井秀明，藤井靖久，難波昌弘，喜多島康一，岩崎一郎

2) 岡山県で発生した腹部症状を伴う非特異性脳脊髄炎症（SMON）の疫学―SMONの疫学的研究　第I報―　日本公衆衛生学会雑誌，16：687，1969　緒方正名，目黒忠道，岩崎一郎，簡野正一郎，岡崎時夫

3) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血中脂質の検討　診断と治療，57：108，1969　水川士郎，藤井靖久，難波昌弘，木畑正義

4) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血清蛋白および免疫 globulin の変化　医学のあゆみ，71：688，1969　瀬崎達雄，水川市郎，田中茂人，入野昭三，岩崎一郎，平木　潔

5) 岡山地方におけるいわゆる腹部症状を伴なう脳脊髄炎症（SMON）の疫学的ならびに臨床的観察　内科，24：1139，1969　平木 潔，岩崎一郎，内多嘉具，三好勇夫，難波昌弘，瀬崎達雄，田口博国

6) 症例より見た SMON の臨床像と病型分類—白血病との合併例を含めて—内科，25：491，1970　三好勇夫，内多嘉具，平木　潔
7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について　生物物理化学，14：354，1970　瀬崎達雄，田中茂人，入野昭三，岩崎一郎，平木　潔
8) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）の治療成績と再燃について　綜合臨牀，19：1047，1970　平木　潔，太田善介，高橋建次
9) いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症の免疫学的検討　診断と治療，58：115，1970　難波昌弘，藤井靖久，田中茂人，篠井　格，内多嘉具，瀬崎達雄，岩崎一郎
10) SMON に対するズファジランの使用経験　薬物療法，3：35，1970　難波昌弘，三好勇夫，岩崎一郎
11) SMON における抗核抗体　医学のあゆみ，73：601，1970　有森　茂，大西武生，姫井　成，岩崎一郎
12) SMON 患者末梢白血球の培養株細胞に見出されたマイコプラスマとウイルス様粒子　医学のあゆみ，75：311，1970　三好勇夫，坪田輝彦，長谷川晴已，平木　潔
13) スモン　保健，209：3，1971　平木　潔

3．学　会　発　表

1) いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症の免疫学的検討　第6回日本神経学会中国・四国地方会，昭和44年7月　難波昌弘，藤井靖久，篠井格，瀬崎達雄，岩崎一郎，平木　潔
2) 岡山地方におけるいわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）の疫学的ならびに臨床的観察　第6回日本神経学会中国・四国地方会，昭和44年7月　内多嘉具，難波昌弘，岩崎一郎，平木　潔
3) 諸種神経疾患の脳脊髄液中のビタミン B_{12}，葉酸の定量　第6回日本神経学会中国・四国地方会，昭和44年7月　田口博国，原　功一，難波昌弘，真田　浩，岩崎　一郎
4) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について　第20回電気泳動学会，昭和44年10月　瀬崎達雄，田中茂人，入野昭三，平木　潔
5) SMON 患者リンパ球ならびに筋生検材料の検討　第24回日本内科学会中国・四国地方会，昭和44年10月　有森　茂，藤原　勝，大西武生，中田安成，才野　進
6) SMON における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について　第24回日本内科学会中国・四国地方会，昭和44年10月　瀬崎達雄，篠井　格，田中茂人，入野昭三
7) 腹部症状を伴う脳脊髄炎症（SMON）における血中脂質の検討　第7回日本神経学会

中国・四国地方会，昭和44年12月　水川士郎，藤井靖久，三好勇夫，難波昌弘，木畑正義，岩崎一郎

8) 白血病に合併した SMON 例と白血病による脊髄障害の比較検討　第11回日本神経学会総会，昭和45年4月　三好勇夫，難波昌弘，尾崎幸成，喜多島康一，岩崎一郎

9) SMON 患者糞便より分離された CPE 因子について　第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月　坪田輝彦，三好勇夫，大西武生，有森　茂，岩崎一郎

10) SMON の脳波学的研究　第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月　藤井靖久，篠井　格，難波昌弘，木畑正義，三好勇夫，岩崎一郎

11) 腎不全に続発した SMON の2症例　第8回日本神経学会中国・四国地方会，昭和45年7月　難波昌弘，篠井　格，藤井靖久，谷崎勝朗，三好勇夫，岩崎一郎

12) SMON 患者末梢血培養により樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究　第1回中国・四国地方 SMON ブロック研究会議，昭和45年8月　平木　潔，三好勇夫

13) SMON 研究の現状（シンポジウム）追加発言 SMON における実験的緑舌に関する研究　第8回日本ウイルス学会，昭和45年9月　三好勇夫

4．スモン調査研究協議会班会議研究発表

1) SMON の特殊例—白血病に合併した SMON と3回の連続開腹術に続発した SMON—　昭和44年10月11日　三好勇夫，内多嘉具，岩崎一郎，平木　潔

2) SMON 患者の自律神経機能　昭和45年2月14日　平木　潔，三好勇夫

3) SMON における血清蛋白及び免疫 globulin の変動について　昭和45年2月14日　平木潔，瀬崎達雄

4) SMON 患者糞便より分離したマイコプラスマの電顕像　昭和45年6月29日　平木　潔，三好勇夫

5) SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究　昭和45年11月13日　平木　潔，三好勇夫

6) 実験的緑舌に関する研究　昭和45年11月14日　平木　潔，三好勇夫，六車昌士

7) 中年女性に SMON が多い理由に関する考察　昭和46年3月1日　平木　潔，入野昭三，難波昌弘，三好勇夫

8) SMON 患者末梢白血球より培養樹立したリンパ芽球様株細胞に関する研究（続報）昭和46年3月1日　平木　潔，三好勇夫

9) SMON 患者血清有機塩素剤の測定　昭和46年3月1日　平木　潔，岩崎一郎，三好勇夫，名和英明

I-19

班　　員　藤　原　哲　司
共同研究者　岩井信之　船坂　修
山田良久　高安正夫

1. 研　究　概　要

腹部症状を伴う脳脊髄炎症

—京都地区に於ける疫学，2・3の臨床的問題および服用薬剤について—

I. 京都地区における疫学および臨床神経学的概要

京都地区における本症の特徴を把握するために，自験例のうち京都市内および府下の患者110例につき2，3の検討を加えた．

A. 疫学的事項

1）年令・性別分布：男女比は38：72でほぼ1：2，年令は男性では20才代（21%），40才代（21%）にやや多い傾向，女性では20才代（19%），40才代（25%），50才代（19%）に多発の傾向がある．（図1）

2）浸染度前進現象：昭和32年より2年毎の年令・性別発生状況をみるに，浸染度前進現象の傾向は特に認められない．

3）季節別発生頻度：腹部症状の発症は夏期（6～8月）に最も多く，全体の46%を占め

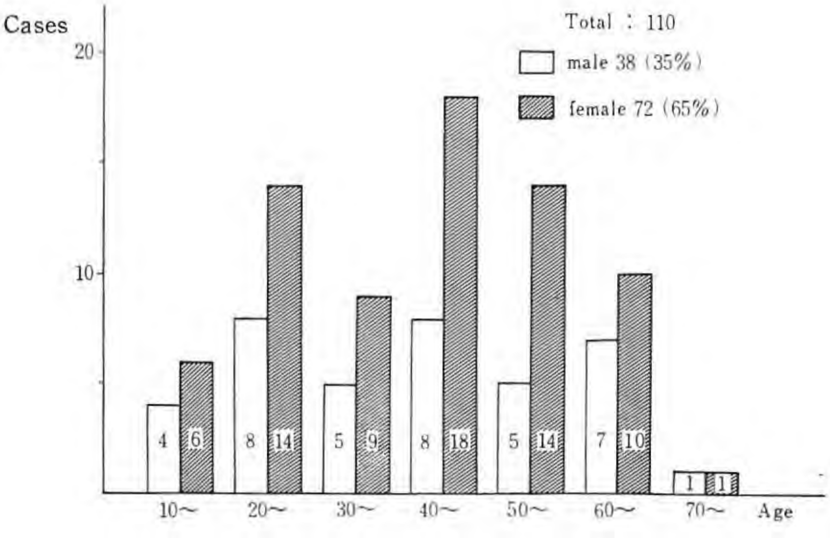

図1　Distribution of Age & Sex

る．神経症状の発症は腹部症状の時期より全体として凡そ１ケ月あとにづれており，７〜９月が全体の45%を占める．（図２）

４）臨床病型と重症度の年度別推移：これには種々の要因が考えられるが，昭和38年頃までは，視神経炎，脳および脳神経症状の合併型が比較的多いのに比し，最近では末梢神経炎型の増加の傾向が見られる（表１）．表１中，Nは末梢神経炎型，MN は末梢神経＋脊髄障害型，Oは視神経炎合併，Eは脳症状合併を意味し，重症度１は発症後ほぼ６ケ月以内にほぼ治癒するもの，３は１年以上経過するも起立さえ不可能で他人の介助を要するもの，２はその中間型である．

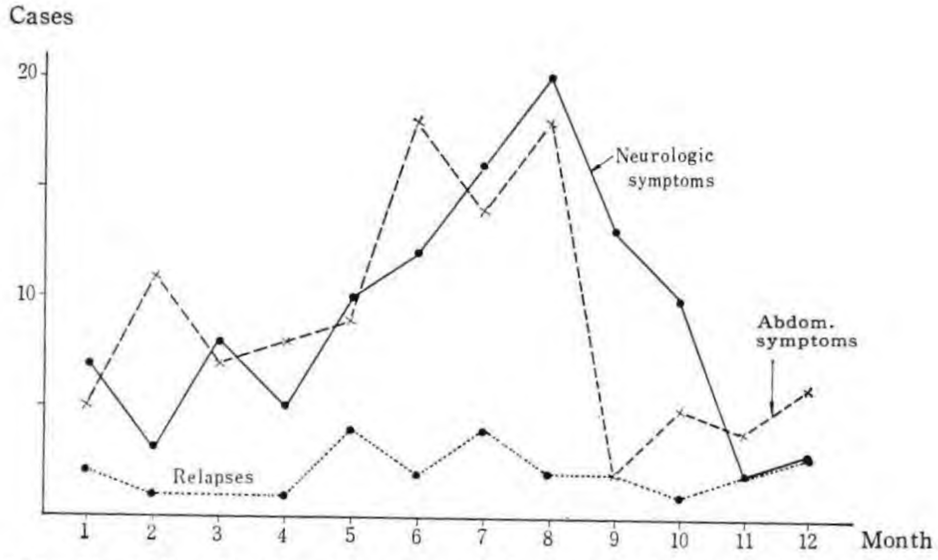

図２　Month-Distribution of Onsets of Abdominal & Neurologic Symptoms

表１　Clinical Features & Grades of Severity

type / severity (Shōwa)		32-34	35-36	37-38	39-40	41-42	43-44	Total
N	1				2		3	5
	2			1	1	5	9	16
MN	1			2	1	1	8	12
	2	1	2	8	12	11	18	52
	3			3	1		2	6
MN+O	1							
	2			1				1
	3		1	1				2
MN+O+E				4	1	2		7
Total		1	3	20	18	19	40	101

B.　神経症状発症に関与する因子および臨床神経学的所見の２，３について

１）腹部症状と神経症状の発症：腹部症状の内容別に神経症状発症の急性度をみると，下痢

を主とする群，腹痛便秘を主とする群は神経症状発症が主に急性亜急性であるのに対し，下痢便秘を交代するような Dyskinesie 群は，慢性発症が多い．また下痢群，腹痛便秘群では比較的早期に神経症状が発現するのに対し，Dyskinesie 群では可成り長期間腹部症状が持続したのちに神経症状が発症するものが多い．

2）腱反射，異常反射の推移：膝蓋腱反射，Babinski, Rossolimo 反射についてみると，神経発症7日以内の発病初期に検しえた40例のうち，膝蓋腱反射の著明な亢進，上記異常反射のどれかを示すものは，14例（35%）あり，発病初期から既に上位運動ニューロン障害像を示しているものが多いことは注目に値する．これら異常所見は神経症状発症6〜12ケ月後には更に増加し（48.8%），2年以上経過すると最初の値（36.8%）にほぼ近づいてゆく（表2）．このように発病初期に既に高頻度の上位運動ニューロン障害の見られることは，本症の発症の根底に代謝障害性ないし欠乏性因子の関与を想起せしめるものである．

表2　Patterns and Course of Reflexes

PTR	Babinski	Rossolimo	Initial stage	6-12 months	over 2 yrs.
↑〜↑↑	+	+	1	7	1
↑〜↑↑	+		6	4	2
↑〜↑↑	−	+	2	2	0
↑↑	−	−	3	7	3
↑	−	−	12	13	6
normal	−	−	4	7	5
normal	+	−	1	0	0
↓〜−	−	−	10	1	1
↓〜−	+	+	0	0	1
↓〜−	+	−	1	0	0
Total			40	41	19
U.M.N.L. (PTR ↑↑, Bab. (+), Ross. (+))			35.0%	48.8%	36.8%

3）直腸膀胱障害：発病初期には89例中24例（27%）に障害が見られた．そのうち直腸障害のみのもの4例，膀胱障害のみ10例，両者の障害のもの10例であった．

4）臨床検査成績：発病初期（平均6日）に検しえた血清蛋白分層では，合併症のない未治療群10例において総蛋白の軽度低下（平均 6.9 g/dl），アルブミン軽度減少（平均 59.4%），γ-グロブリン軽度上昇（平均17.2%），A/G 軽度低下（平均1.30）の傾向がみられる．

5）合併症：合併症の問題は本症の Pathogenesis にも重要な関係があると考えられる．合併症の全くないものは110例中83例・75%，残り27例・25%は基礎疾患の治療中に発病したもの，あるいは治療を要すると考えられる合併症を有しているものである．主な合併症としては本態性高血圧症（8例），慢性腎炎（4），変形性脊椎症（4），肝炎（4），心不全（3），

胃切除後（3）などであった．これらの合併症は全く偶然に存在したとも考えられるが，症例によっては逆に本症発症の誘因として何らかの（或は重要な）役割を果していることは否定出来ない．

C. その他の疫学的および臨床的特徴

京都地区にあっては概ね散発的発生で，epidemic な発生は少い．しかし局所的には同一病院で他疾患で入院中の患者が比較的短期間に相ついで発症した例を経験した．また最近，市内某地区で可成り濃厚な集団発生を経験し，現在環境調査，水質調査，臨床などについて調査中である．臨床上の二，三の特徴を述べると，①同一家族内の発生（4家族）．②同一家族内発生例で後発例に腹部症状のないものがあるが，神経症状は本症に典型的である．③その様な例には，特に強い Myalgie を前駆症とし，或は伴うものがある．因に，自験例に於て著明な Myalgie, Neuralgie, Lumbago などを伴うものは36%にみられ，本症の臨床像として重要な所見と考えられる．④これら集団発生例の中には末梢神経炎型の軽症のものがみられる．

本症の診断には腹部症状の前駆を前提とするが，集団発生例の中には（とくに同一家族内），典型的な神経症状をもつにも拘らず腹部症状を欠くものがあり，また強い Myalgie を伴い或は単に末梢神経炎型のものが見られ，これらは本症の不全型と考えられる．

II. 視神経炎の合併と再発の問題について

1. 視神経炎の合併

“本症”における視力障害の合併の頻度は文献上は10～40%，多くは20%前後であるが，それらの視力障害の内容については必ずしも厳密ではない．以下自験例について，視神経炎の諸問題について検討を加えたい．

自験例で視力障害を訴えるものは，114例中27例，23.7%である．しかしこのうちの10例は，いづれも神経障害の経過中に視力障害を訴えたものではあるが，むしろ白内障・屈折異常の増悪，眼底出血などによるものであり，眼科的に視神経の異常は全く認められなかった．従って正確には残る17例に視神経障害を認めたことになり，視神経障害の合併率14.9%となる．これは我々の初期の報告（26%）に比べれば減少しているが，最近では比較的軽症の外来患者の増加のため合併率が減少したものと考えられる．

次にこれら17例の視神経炎の特徴を要約すれば次のごとくになるであろう（**表3，4**）．すなわち，1）眼症状は必ず神経障害よりあとに起り，視神経炎が先行する例は一例もない．2）視神経炎の発症様式には，脊髄症状に継続して発症する場合と，神経症状が一応安定したのち，その再発とともに発症する場合とがある．即ち過半数（54%）が脊髄炎発症後3ケ月以内に視神経炎が起っている．又6ケ月以上たって視神経炎の起っているものが4例あり，全例が脊髄症状の再発時に起っている．3）視力障害の発症は殆んど（93%）が急性または亜急性

表 3　視神経炎を合併する SMON 病（13例）
脊髄炎と視神経炎発症の時間的関係

両者の時間的関係		症例数
視神経炎 → 脊髄炎		0
脊髄炎↓視神経炎	0　～ 3週	2
	3週 ～ 3カ月	5
	3　～ 6カ月	1
	6　～ 12カ月	1
	12カ月以上	3
脊髄炎，視神経炎ほぼ同時		1

表 4　視神経炎を合併する SMON 病（14例）
視神経炎の発症状況及び眼科所見

1. 患　側：	片　側　性	0	4. 予　後：	完全治癒	3
	片側→再側	2		少し悪い	4
	両側同時	12		可成り悪い	7
2. 急性度：	1日以内	6	5. 眼　底：	初期　変化なし	5
	1日～1週間	7		乳頭炎症	4
	1週～2カ月	1		末期　変化なし	4
				視神経萎縮	9
3. 最悪期：	少しかすむ	4	6. 視　野：	暗点なし	5
	可成りかすむ	10		中心・傍中心暗点	7
	全くみえず	0			

で一週間以内に病像の完成するものが多い．一部に慢性潜行性のものがある． 4）すべて両側性に冒され片側性のものはない． 5）視力障害の程度は最悪期には0.1以下が多いが，予後は比較的良好な経過をとり治癒傾向の強いものと予後の悪いものが相半ばしている． 6）中心暗点，副中心暗点などが約半数に見られる． 7）眼底では初期には乳頭の炎症所見を呈するものが半数にみられ，のちに乳頭の褪色，萎縮など視神経萎縮を残すことが多い． 8）視神経炎を伴わない群の視野については，その10例に於て，白色視野はほぼ正常であるのに対し，緑色視野は正常のそれの50%以下狭窄を示しているものが半数に認められたことは注目に値する．暗点は全例に全く認められなかった．

2．再発の問題

“本症” がしばしば再発を起すことは，脱髄性疾患の可能性，ウイルス感染症に対する疑問など，“本症” の独立性，病因などに根本的な問題を提起している．我々はこれらの点について度々論じているが，自験例にもとづき以下要約を述べる． 1）経過を長期観察している71例中21例，29.6%に再発をみる．このうち視神経炎を合併している群は再発率12/18・66.7%で

合併しない群9/53・17.0%に比べて有意に高い． 2）視神経炎を合併する群で再発を来すものは約半数が2年以内に，また3年以上経過してから再発を来すものが1/3にみられる．また神経症状の再発時に一致して視神経炎を起すものが再発を起す群の1/3に見られた．3）視神経炎を合併しない群が再発を来す場合，殆んどが2年以内に起り，それ以上経過してから再発を来すことは極めて少ない． 4）再発に直接関係する因子は腹部症状の再燃がもっとも多い．即ち21症例の28再発についてその誘因をしらべると，10再発は腹部症状の再燃に引きつづいて神経症状の再発を来しており，続いて過激な運動負荷4，感冒1で，他に誘因と思われるもののないものが10再発みられている． 5）再発はステロイドを中止あるいはごく少量に減量してから起ることが多いが，大量投与時にも起りうる．

III. 神経症状発症に及ぼす使用薬剤の検討

1．腹部症状の時期に於ける使用薬剤について

（a）薬剤の種類

"本症"の診断確実な自験例のうち，腹部症状発症当時に服用した薬剤を，診療に従事した医師のカルテにもとづいて，検討することの出来た33例について頻度順に五位まで纒めれば，

1．キノホルム33例中30例：91%

2．フェスタール，ビフテノンなど綜合消化酵素剤25例：81%

3．クロラムフェニコール，サルファ剤などの抗生物質19例：61%

4．ロートエキス，ブスコパンなど鎮痙剤15例：52%

5．ビオフェルミンなど乳酸菌製剤15例：52%

などでキノホルムは極めてよく使用されている．また神経症状発症前1ケ月以内にのみ投薬された症例のみを取り上げるとキノホルムは29例となり，同様の選び方をした第2位の14例との差が大きい．

（b）キノホルムの使用期間，使用量

最も頻用されたキノホルムに就て，先ず使用期間を神経症状の重症度別に見ると，軽症13例平均使用期間32日，中等症12例，平均37.8日（最長期間使用例181日の影響大の為，上下限2例を除外した平均値は27日），重症5例，平均26日で三者の間に大差は見られない．

次に，神経症状発症前のキノホルム服用状況をみると，神経発症前1ケ月前より服用し始めたもの21例，3ケ月前よりのもの4例，6ケ月前よりのもの2例などで，このうち6ケ月前からキノホルム服用の1例は中等症で 162g 服用，他の1例は重症で 28g を半年間間歇的に服用したものである．

次に，神経症状発症前における腹部症状時期のキノホルムの内服総量を神経症状の重症度別にのべると，軽症13例平均使用量は 29g，中等症12例平均 35g（但し大量長期服用した上限

と，下限の2例を除くと 26g)，重症5例 30g で，三者に明らかな差は認め難い.

（c）視力障害合併例とキノホルム使用状況

文献上キノホルム服用による視力障害の報告があるが，自験例9例では，先ず腹部症状の時期のキノホルム使用は不詳3例を除いては全く服用していないか或はごく少量（16.9g）である．また視力障害前の服用については4例では全く服用せず，他の5例は少量（12.5g）から大量（646.9g）まで服用している.

キノホルムの服用と視力障害出現とを密接に関係づけることは困難であるが，重症例では大量使用される傾向はあり，また視力障害も高度であるとはいえようが，逆なことも考えうるので即断は避けたい.

また視力障害例は再発を来すことが多く，かつ重症例であることが当然考えられる．調査可能であった再発例7例について，キノホルムを再発前に服用したか否かについて述べれば，2例は全く服用しておらず，他の5例は 26.3g から 646.9g まで，期間は43日から2年5ケ月まで服用している．然しながら，これも視力障害の場合と同様に再発の原因を直接キノホルムに求めることはなお注意が必要で，他の多くの因子をも併せ考えねばならない.

（d）死亡例とキノホルム使用量

“本症”はこの病気そのもので死亡することはむしろ稀で，多くは合併症による死亡である．6例の死亡例のうち3例は経過中キノホルムを全く服用せず，他の3例は6.3gから552.5g まで服用している．ただ球麻痺の2例は“本症”による死亡と考えられ，キノホルムの使用量は多いが，これだけからの関連づけは困難である.

（e）抗生物質投与群について

腹部症状の時期における抗生物質の使用頻度はキノホルムに比して少く，31例中19例61.3%である．これら薬剤のうちでは，クロラムフェニコール，サルファ剤の使用が多く，かつ神経症状発症前1ケ月以内に使用されたものが多い．これら抗生物質使用例には全例キノホルムが使用されている．更にクロラムフェニコール使用例に於ては重症1，中等症6，軽症2，で母集団に比して重症，中等症例が多いことは腹部症状がそれだけ重症かつ遷延していることの表われとも考えられるが，今後検討を要することの一つと思われる.

（f）多発地区における問題点

京都地区における2，3の多発地区のうち我々の関係したM地区では，同一医師の観察報告例である6例（確実3，疑い3）の“本症”患者のうち，神経症状発症前に全例がキノホルムを服用しており，同時に同医師より“本症”として診断された他の2例は我々によって“本症”とは診断することは出来なかったが，キノホルムは使用されていた．したがって今日まで集団発生として感染性因子が疑われたこの様な事例も，再度投与薬剤の面からの再検討が必要であるが，すべてがキノホルムで説明可能とするにはなお問題が残ると考える.

2．Control group について

腹部症状を合併するその他の神経疾患でキノホルムがどのように使われているかを調べる必要があるが，しらべ得た自験例は僅か6例（脳血管障害，変形性脊椎症，ミエロパチー，多発性神経炎など）で，1例を除いてすべてキノホルムは使用されている．このことは極めて多くの問題を示唆しており，“本症”におけるキノホルムの意義を検討してゆくと同時に今後併せて調査しなければならない問題である．

3．要　　　約

以上，自験例のいくつかのデーターからは，キノホルムが“本症”の原因であると考えるに充分な根拠があるとはいえない．また，上述のデーターは本剤が“本症”発症の促進因子となりうることを積極的に否定するものではないが，抗生物質併用例は重症の傾向があり，キノホルム大量使用例に球麻痺死亡例のあること，更に大量使用例に視力障害を伴う重症例のあることなどを考え併せれば症例（殊に大量使用例）によっては本剤の神経系に及ぼす影響は無視すべからざるものがあると考えられる．しかしながらこの促進因子という考え方を支持するにも種々の問題が残されており，今後更に検討を必要とすると考える．

2．原著・綜説・其他の記録

1） 腹部症状を伴なう脳脊髄炎症―疫学および臨床・病理学的考察　最新医学，24：2412-2423，1969　藤原哲司，岩井信之，船坂　修，山田良久

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） 腹部症状を伴う脳脊髄炎症，とくに視神経炎の合併について　昭和44年10月11日　藤原哲司，岩井信之，船坂　修，山田良久，高安正夫
2） 再発の諸問題について　昭和45年2月14日　藤原哲司，岩井信之，船坂　修，山田良久，高安正夫
3） 腹部症状を伴う脳脊髄炎症，主に京都地区における疫学と臨床神経学的所見　昭和45年6月29日　藤原哲司，岩井信之，船坂　修，山田良久，高安正夫，右京成夫
4） スモン病の発症因子に関する2，3の検討―主に使用薬剤について　昭和45年11月13日　藤原哲司，岩井信之，船坂　修，山田良久，高安正夫
5） 京都府下M地区，K地区における SMON の疫学的および臨床的研究　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