

II

臨床班員の共同作業

1. ATP・ニコチン酸大量点滴療法（椿）の共同検討成績
 2. スモンの臨床診断指針の設定
 3. スモンに対する Steroid 療法の検討 其の一 従来経験から
 4. スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績
 5. 昭和45年におけるスモン患者の発生状況
 6. キノホルム障害と見做される臨床症状の究明に関する小委員会報告
- 附. 下痢を伴う脳脊髄炎症の原因および治療の研究班（班長：前川孫二郎）の昭和44年発表原著目録

II-1. ATP・ニコチン酸大量点滴療法の共同検討成績

集計責任者 椿 忠 雄

昭和44年8月、新潟大学神経内科では SMON に ATP・ニコチン酸大量点滴療法を行ない良効をえたと報告した。

本症の治療法の解明は本研究班の主要なテーマの一つであり、同年9月の班会議では研究班が協力して、この治療法の効果を検討しては如何かという提案がなされた。

そこで新大神経内科で行なわれている方法を臨床班員全体に通知し、この方法を行なった各教室または病院はその成績を新大神経内科へ報告することが定められた。

本報告は、上記の班員の成績（新大成績を含む）と、同じ方式で治療した班員外の成績を合せて、新大神経内科で集計し、昭和45年4月岡山における第11回日本神経学会の本症のシンポジウムにおいて、新大神経内科星允らにより報告されたものである。

投与方法 表1に示した2法があり、主に(2)の投与方法が用いられたが、(1)による投与方法も少なくない。我々の印象では、(2)法の方がより効果的であった。

漸増の意義は大量投与が目的であり、副作用を防止するためである。

表1 投与方法

(1)

期 間 薬 剤	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A T P	20 mg	30	40	50	60	70	80	90	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ニコチン酸	20 mg	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100

(2)

期 間 薬 剤	第 1 日	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
A T P ニコチン酸	各 20 mg	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	150	150	150

成 績 以下、表2～3、図1～13に成績を示した。

表2 機関別治療効果

機 関 名	++	+	±	-	悪化	例数	
釧路市立病院(伊東ら)	1	15	2	0	0	18	
虎の門病院	0	5	0	1	0	6	
新潟ガンセンター	1	14	3	2	0	20	
岡山大学精神科	0	2	1	0	0	3	
名古屋大学第一内科	13	13	3	11	0	40	
和歌山医大楠井内科	0	3	2	0	0	5	
天理市国民健康保健病院	2	4	1	2	1	10	
佐久総合病院	3	7	4	3	0	17	
新潟大学神経内科	11	21	8	15	0	55	
水原郷病院(新潟)	0	6	0	5	0	11	
石山病院(東京)	1	6	4	2	0	13	
太田総合病院(福島)	0	7	4	1	1	13	
大阪医大岩田・鷹津内科	2	1	1	2	0	6	
日比野病院(徳島)	0	10	4	6	0	20	
近畿中央病院	1	1	1	1	0	4	
奈良済生会病院	0	2	0	2	0	4	
井原市民病院	0	5	0	6	0	11	
国立病院グループ(越島ら)	4	10	8	8	2	32	
東北大学鳴子分院	3	10	12	6	0	31	
住友病院	0	3	2	0	3	8	
九州大学神経内科	0	2	1	2	1	6	
東京大学神経内科	0	2	3	9	3	17	
京都大学(右京, 藤原ら)	0	0	2	0	0	2	
金沢大学(石川ら)	0	0	1	0	0	1	
その他の診療機関	0	5	3	2	0	10	
総 計	例数	42	154	70	85	12	363
	有効率%	11.6	42.4	19.3	23.4	3.3	

(注) ++:著効 +:有効 ±:やや有効 -:不変
 著効および有効を有効率としてとり、やや有効例は除外した。

表3 障害内容別効果

内 容	障害例数	改善例数	有効%
知覚障害レベル下降	363	150	41.3
パレステジー軽快	355	191	53.7
運動障害軽快	289	132	45.7

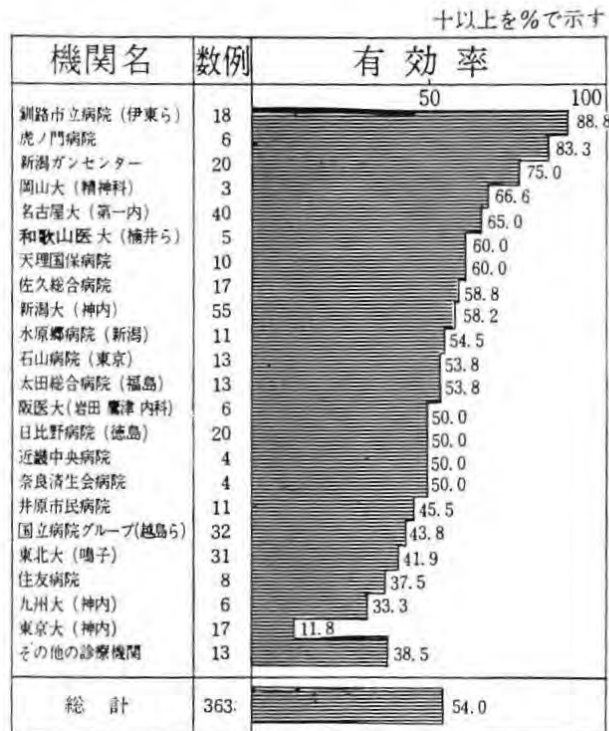


図1 機関別有効率

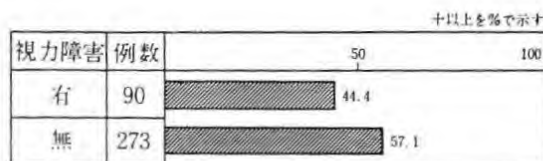


図2 視力障害の有無による有効率

視力障害に対する効果
 視力障害改善例 16 有効率 17.8%

(注) 視力障害そのものに対する有効率は低いですが、視力障害が有ってもその知覚障害レベルの下降、運動障害の改善、パレステジーの改善などは44.4%にみられた。視力障害改善例の内容は、視神経萎縮の改善は認められず、軽度の視力障害が改善したに止どまっている。視力障害の有無による有効率は χ^2 検定により有意差はない。

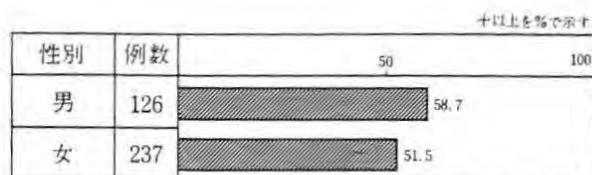


図3 性別有効率

(注) 有意差なし。

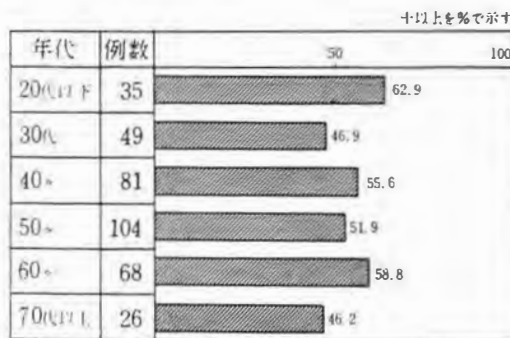


図4 年代別有効率

(注) 有意差なし。

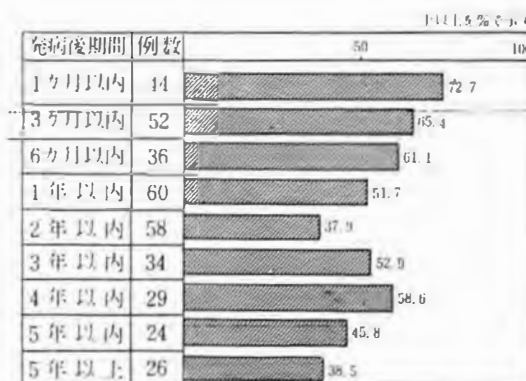


図5 発病後期間別有効率

(注) 1ヶ月以内とそれ以後の群との間には有意差がある ($p < 0.05$)。

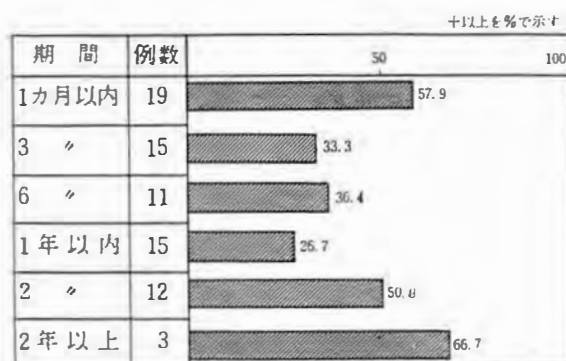


図6 再燃後期間別有効率

(注) 再燃後1ヶ月以内とそれ以後の群との間には有意差なし。

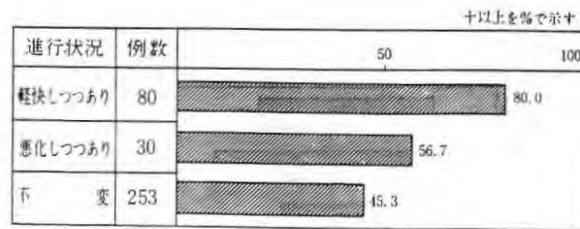


図7 進行状況による有効率

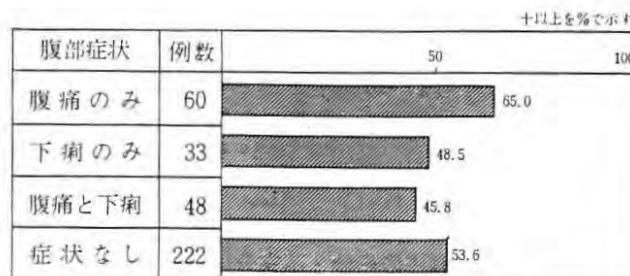


図8 腹部症状の有無による有効率

(注) 下痢のある場合の有効率は有意に低い ($p < 0.05$).

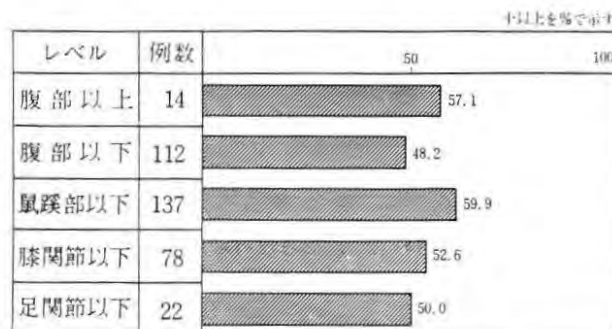


図9 知覚障害レベルによる有効率

(注) 有意差なし。知覚障害レベルによる差はみとめられない。

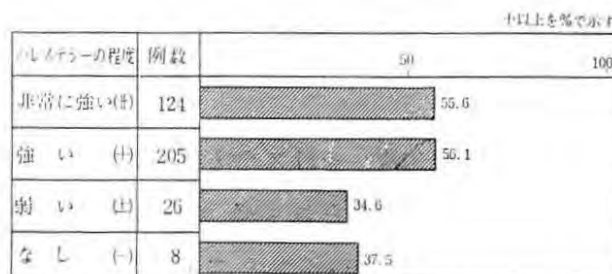


図10 パレステジーの程度による有効率

(注) パレステジーの強い方が有効率は有意に高い ($p < 0.05$).

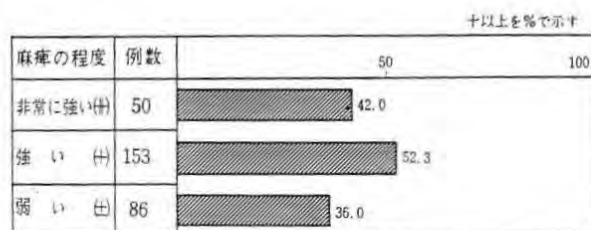


図11 下肢麻痺に対する効果

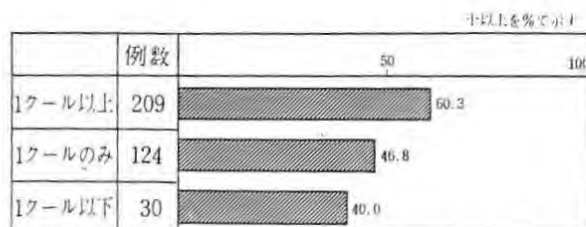


図12 治療法の充分・不十分による効果

(注) 1クール以上とそれ以下との間に有意差あり (p<0.05).

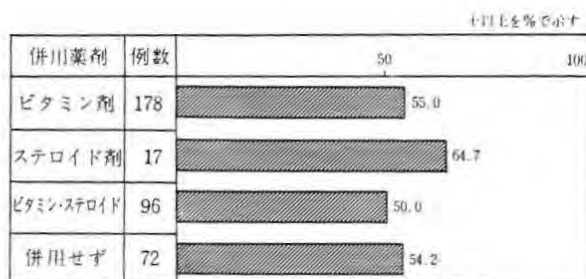


図13 併用薬剤別有効率

(注) 有意差なし.

II-2. スモンの臨床診断指針の設定

立案準備委員長 楠 井 賢 造

スモン調査研究協議会では、昭和44年度における臨床班（班長 豊倉康夫）の主要課題の一つとして、「スモンの臨床診断指針」の設定をとりあげ、かねてより、楠井賢造・越島新三郎・祖父江逸郎・高崎 浩・椿 忠雄・豊倉康夫・早瀬正二・平木 潔班員(五十音順)らがその立案準備をすすめ、厳密に検討を重ねてきたが、過般その最終案がまとまり、5月8日の幹事会にはかった結果、これを正式に採用することを決定した。すでに本年3月、昭和42年、43年度

におけるスモンの実態調査成績が発表されたが、引き続き今後も患者の発生状況を把握するため、臨床診断指針を一本化することとなったものである。

厚生省は、昭和45年においても、本協議会に対し5000万円の研究費予算を計上したが、この臨床診断指針がひろく一般実施医家によって活用されることにより、スモンの診断が一層確実となり、全国における本症発生の実態がより正確に把握され、ひいては病原など病因の追究および臨床ならびに病理学的研究にもさらに飛躍的進展があるものと期待される。

スモンの臨床診断指針

必発症状

1. 腹部症状（腹痛，下痢など）：おゝむね，神経症状に先立って起こる。
2. 神経症状
 - a. 急性または亜急性に発現する。
 - b. 知覚障害が前景に立つ。両側性で，下半身，ことに下肢末端につよく，上界は不鮮明である。とくに，異常知覚（ものがついている，しめつけられる，ジンジンする，其他）を伴ない，これをもって初発することが多い。

参考条項（必発症状と併わせて，診断上きわめて大切である）

1. 下肢の深部知覚障害を呈することが多い。
2. 運動障害
 - a. 下肢の筋力低下がよく見られる。
 - b. 錐体路徴候（下肢腱反射の亢進，Babinski 現象など）を呈することが多い。
3. 上肢に軽度の知覚・運動障害を起こすことがある。
4. 次の諸症状を伴うことがある。
 - a. 両側性視力障害
 - b. 脳症状，精神症状
 - c. 緑色舌苔，緑便
 - d. 膀胱・直腸障害
5. 経過はおゝむね遷延し，再燃することがある。
6. 血液像，髄液所見に著明な変化がない。
7. 小児には稀である。

広 報：日本医事新報，2409：92，1970（6.27）；日本医師会雑誌，64（1）：39，1970（7）；医学界新聞，903：1，1970（7.6）；医海時報，483：2，1970（7.11）。

解 説：スモンの臨床 日本医事新報，2417：3，1970（8.22） 楠井賢造

II-3. スモンに対するステロイド療法の検討

其の一 従来の経験から

立案準備委員 椿 忠雄・楠井賢造

集計整理責任者 楠 井 賢 造

発 端

昭和45年7月14日

臨床班員各位殿

楠 井 賢 造

謹啓、去る6月30日のスモン調査研究協議会臨床班会議で、昭和45年度の主要課題の一つとして、「スモンの治療指針と治療効果判定基準を設定すること」が議決され、その席上、椿忠雄班員から、まず「Steroid療法の検討」から着手すべきであるとの御発言があり、一同賛成、次いで椿忠雄班員とわたくしとがその立案準備をすゝめるお世話をするようにとのことで、不束かながらおひきうけいたしました。

つきましては、椿委員と協議の結果、まず臨床班員の諸先生から、従来の御経験をおうかがいいたし、それをまとめて皆様に配布し、その上で再び御意見を承るという二段階方式をとることにいたしました。別紙アンケート票は椿委員と協議の上作ったものですが、不備の点多かろうと存じますので余白に御意見を充分にお書き願います。甚だ恐縮ですが、折返し至急御返送下さいませよう、お願いいたします。

敬 具

〔添附アンケート票〕

次の質問にお答え願います。御署名

1. Steroid 使用の経験例数：(1) 5例以下 (2) 6～10例 (3) 11～50例 (4) それ以上
2. 使用の時期：
3. 使用方法：
 - (1) 好んで用いる薬剤名 (2) 初回1日量 (3) 内服 注射 (4) 漸減法 否
 - (5) 持続1日量 (6) 持続期間 (7) 其他
4. 効果についての印象を具体的にお示し下さい
 - (1) 腹部症状に対する効果

(2) 神経症状に対する効果

5. 離脱時期の目標を何においておられますか
6. Steroid 使用中の安静度をどの程度に留意しておられますか
7. Steroid 使用と再燃との関係を推定するような御経験：有 無
8. 特記すべき副作用：無 有（具体的に御記入下さい）
9. 併用薬剤：薬剤名と使用時期を御記入下さい

(1) 抗生物質 (2) 乳酸菌製剤 (3) 細胞賦活剤 (4) ビタミン B₁ (5) ビタミン B₆
(7) ビタミン B₁₂ (8) パントテン酸 (9) ATP・ニコチン酸 (10) 其他 (11) なし

備考：SMON に対し Steroid 療法は必須・不可欠とお考えですか， 諾 否

お願い：この班会議の共同研究の方法について御意見がありましたら，お教示願います。

成 績

スモン調査研究協議会臨床班・20班員のアンケート回答を集計整理した成績である。

1. 経験例数：5例以下 1，6～10例 2，11～50例 12，51例以上 5，計20。

2. 使用時期：神経症状発現から1～3カ月 7，主として急性期，ほか再燃期 7，神経症状が始ってから出来るだけ早期に 1，激しい神経症状の発現時期と症状の改善が見られない慢性期 1，腹痛のきわめて強いときは神経症状が出て診断確定すれば直ちに用い，腹痛が軽いときは運動障害が出るまでは用いない 1，1日～1年 9カ月 1，視力が低下してきたとき 1，無記載 1，計20。

3. 使用方法：

(1) 好いで用いる薬剤：プレドニソロン 10，プレドニソロンまたはベータメサゾン 6，デキサメサゾン 2，プレドニソロンまたはデキサメサゾンまたはベータメサゾン 2，計20。

(2) 初回1日量：プレドニソロンでは，30～40 mg 4，30 mg 4，30～50 mg 3，30～60 mg 2，20～30 mg 2，40～50 mg 1，10～30 mg 1，20 mg 1，計18，デキサメサゾンでは，10～15 mg 1，4～5 mg 1，3～6 mg 1，4 mg 1，計4，ベータメサゾンでは，3 mg 2，4～5 mg 1，2～4 mg 1，無記載 4，計8。

(3) 内服か，注射か：内服のみ 14，注射（結膜下又は球後）のみ 1，内服と注射 5，計20。

(4) 漸減法：肯定 19，無記載 1，計20。

(5) 持続量：プレドニソロンでは，5～10 mg 6，5 mg 3，15 mg 2，10 mg 2，10～20 mg 1，5～20 mg 1，2，5・5 mg 1，無記載 1，計17。

デキサメサゾンでは，5 mg 1，2 mg 1，無記載 1，計3。ベータメサゾンでは，2 mg 1，0.5～2 mg 1，無記載 5，計7。三者ともとくにきめない 1。

(6) 持続期間：1～2カ月3，約1カ月3，約3カ月2，20日～8カ月1，3～6カ月1，1～6カ月1，1～3カ月1，2カ月1，約2カ月1，2カ月以内1，最短1カ月1，3週間1，症例によってまちまち3，計20.

(7) 其他：効果を認めないときは，なるべく速かに中止する1，少量長期間を原則とする1，計2.

4. 効果についての印象を具体的にお示し下さい.

(1) 腹部症例に対する効果：有効3，腹痛のとれる例がある3，明らかに有効と思われた1，良効と思われる例もある1，腹痛に対し速効性がある1，とくに効果はないが，腹痛軽快例あり1，殆んど無効2，視力障害に対し回復は困難のように思える1，判定不能3，不明1，無記載3，計20.

(2) 神経症状に対する効果：有効4，有効と思われる例が多い1，有効という印象1，良効と思われる例もある1，現在では最も有効な薬剤と思われる1，運動障害の改善に有効1，早期に用いれば有効例が多い1，有効だが，対症的にすぎない1，進行を停止し得る1，急性期の知覚症状（疼痛など）に効果あるものが多いが，慢性期には少ない1，効果があると思うが不確実1，若干効果があるが，あまりない2，自然軽快と区別がつかない1，効果よりも再燃を招来することが多く，最終的には使用しない方がよい1，無記載2，計20.

5. 離脱時期の目標：症状の固定ないし安定8（軽快しつつある間は用いる1），症状固定（安定）し，維持量約1カ月後2，効果の見きわめがいたら2（但し，減量には注意を払う1），神経症状の改善の程度と固定化1，知覚障害の範囲が下腿中央以下になってから1，神経症状の進行が停止すれば，2カ月ほどで漸減量とする1，急性症状の静止1，運動障害軽快し，補助歩行可能1，離脱はしない1，無記載1，計20.

6. Steroid 使用中の安静度：急性期には就床安静9（排小便以外2，床上で手足を動かす程度1，慢性期には平常通り1，室内散歩許可1，物療は行わない1，補助歩行可能になれば物療士によるリハビリテーション1），急性期1～1.5カ月は出来るだけ安静4（床上運動許可），院内散歩許可1，初期には可成り嚴重1，不必要な体動をさける1，減量中は安静度を一定にし，減量と安静度の軽減をシーソーしている1，とくに注意しない2（眼科），ステロイド使用・非使用で区別しない1，計20.

7. Steroid 使用と再燃との関係を推定するような御経験：あり12（漸減時に2，10 mg 以下に減量の際1，早期に急激な離脱の際1），離脱期に再燃を見たことが1例あり，またSMON 死の例では過去にステロイドを使用している1，本当の意味の再燃を経験していない1，ない6，計20.

8. 特記すべき副作用：あり4（老人例に尿路感染症と急死各1例1，糖尿1，満月様顔貌・皮疹1，満月様顔貌のほか精神症状の悪化1），ない14（満月様顔貌・糖尿・皮疹・皮膚黒

色化・再燃を起こし易い1, 結核の再燃1, SMON に特有なのはない4), 判定不能2 (満月様顔貌・再燃・脳症状の出現・精神症状・腸出血・皮下出血・皮疹1, 著明な筋萎縮1) 計20.

9. 併用薬剤: 薬剤名と使用時期を御記入下さい.

(1) 抗生物質: 併用した7 (薬剤名: クロラムフェニコール3, テトラサイクリン2, ペニシリン1, シグママイシン1, 無記載4. 時期: 感染症のときだけ1, ステロイド大量使用の際1, 下痢あるとき稀に1, 腹部症状・尿路感染1, 稀に1, 無記載2), 併用しない4, 無記載9, 計20.

(2) 乳酸菌製剤: 併用した13 (薬剤名: ビオスミン6, ビオフェルミン3, ラック B1, 高濃度ビオスミン・ヤクルト菌末1, 無記載6, 時期: 病初から1, 腹部症状期から1, 慢性で腹部症状持続するとき1, 連続投与1, 無記載9) 併用しない2, 無記載5, 計20.

(3) 細胞賦活剤: 併用した6 (薬剤名: チトクローム C3, ルシドリール3, ニコリン2, 無記載1. 時期: 慢性期1, 病初と慢性期1, 無記載4), 併用しない7, 無記載7, 計20.

(4) ビタミンB₁: 併用した18 (薬剤名: アリナミン F4, 複合剤として4, 活性1, ピロラーゼ1, コメタミン1, 無記載10. 時期: 区々1, 長期持続的1, 連続投与1, 全期間1, 発病初期から1, 大量必ず1, 無記載12), 無記載2, 計20.

(5) ビタミン B₆: 併用した12 (薬剤名: 複合剤として4, ピロミジン2, ピドキサール1, 無記載5. 時期: 長期持続的1, 連続投与1, 全期間1, 時々1, 無記載8), 使用しない1, 無記載7, 計20.

(6) ビタミンB₁₂: 併用した19 (薬剤名: 複合剤として4, OH-B₁₂・CH₃-B₁₂・DBCC 筋注又は髄腔内1, ハイコバール・カロマイド1, ハイコバール補酵素型6 caps. 1, 同 1000 γ 筋注1, フレスミン1, 無記載10. 時期: 区々1, 長期持続的1, 症例により連日又は隔日1, 全期間1, 発病初期より1, 大量必ず1, 無記載13) 無記載1, 計20.

(7) パントテン酸: 併用した14 (薬剤名: パントシン錠1, シナパン1, パントテン酸カルシウム1, パンカル G 内服・注射1, パンカル散1, 無記載9. 時期: 時々2, 発病初期より2, ビタミン類と併用2, 慢性期1, やゝ落付いた時期1, 症例により連続投与1, 長期持続的1, 無記載4) 無記載6, 計20.

(8) ATP-ニコチン酸: 併用した17 (樁法4, メニエル1, アデホス・ナイクリン1, アデホス・ニコチン酸1, 無記載10. 時期: 固定期2, 急性慢性を問わず1, しばしばステロイド療法に引き続き行う1, ステロイド離脱後1, ステロイドと交互に1, 外来では内服, 入院患者では慢性期の症例に行う1, 後遺症のあるものに使用1), 無記載3, 計20.

(9) その他の併用薬剤: 記載11 (合成 ACTH 3, うち1班員は本剤 0.25-0.5mg/日・1~2カ月間, 神経症状の初期治療剤としてはステロイドと同等あるいはそれ以上有効と考えると,

ACTHZ・合成 ACTH・ γ グロブリン・メキサホルム 1, γ グロブリン 1, ビタミン E・血管拡張剤—アプラクタン・カピラン・ロニコールなど—筋弛緩剤・現在は差控えているが過去にはキノホルム剤を使用した例が多い 1, 病初より健胃・整腸剤・血管拡張剤 1, ビタミン E・C・アプラクタン 1, パドリン 6~10錠/日が一番よいと思う 1, 症状固定後の下肢異常知覚に対してアプラクタン 1, 発病後30日~1年の間エマホルム・エンテロビオホルム・S.M. 散 1) 無記載 9, 計20.

(10) 全く何も併用しない: 0

備考: SMON に対し Steroid 療法は必須・不可欠とお考えですか:

肯定: 9 (注4: 現在のところ 1, 軽症例ではどうかわかりませんが 1, 発病初期には必須・慢性期においては無意味 1, どちらかといえば肯定, 優れた方法と考える 1)

否定: 5 (注1: 必要な場合もあると思う)

不明: 1

見解: 5 (是非使用したい場合がある 1, 必要と思う, 使用の際はなるべく早期がよいと思う 1, 必須不可欠とは考えないが, 急性期には現在のところ, 一応使用している 1, 必須・不可欠とは考えない. たゞし, 腹痛に対しては他の薬剤が無効な場合, 神経症状が激烈な場合, ステロイドが対症的には確かに有効な場合がある. その場合, 漸減および離脱に際し, 症状の再燃があり得るという危険を考えても, なおかつ使用せざるを得ないことがある. 漫然と長期間使用すべきではないと考える. 軽症患者, ステロイド禁忌の合併症を有する例には, 原則として使用しない 1, 急性上行型, とくに眼症状を伴う例には使用せざるを得ないと考えている. また再燃の傾向ある例には用いてもよいと思う 1)

御願い: この班会議の共同研究 (SMON の治療指針) の方法について御意見がありましたら, 御教示願います:

意見 11 (発生以来10年以上経過しているので, 予後について共同で検討することはいかがでしょうか 1, それぞれの薬物の単独使用を行うケースを何例かずつ義務づけてはいかがでしょうか 1, 研究会議の方法も結構ですが, 一部には必ず協議会式を用い, 協議会としての結論を出してほしい 1, 近頃やかましい二重盲検試験を SMON に対する Steroid 療法で行うことには強く反対します. 何故ならば, 対象となった症例の予後が問題となる危険性が非常に大きいからです. 若しそのような結果が生じた場合 (その可能性が強い) の責任をどうしますか 1, Steroid 療法をはじめ, 治療効果判定基準を設定して, なるべく客観的に治療効果を判定して成績を集める必要があると考えます 1, 塩素, 磷, カーバメイト, 水銀中毒等を疑う. 特に前者三ツに重点をおくべきである 1, 主観にとらわれない多施設検定は必要. たゞ病症度 (重症度) が一定しないので, 比較はむずかしいでしょう. いろいろ問題はありますが, 検定

方法を充分討議し、できるだけ客観的薬効検定ができるよう努力すべきでしょう。double blind などの検定方法、評価項目などを含めて、効果判定のデザインを十分検討して下さい。double blind test が可能か否かを班員にたずねてから、実施する。その前に何か立案して班員にたずねてほしい、キノホルムと SMON の関係について、早急に御検討と結論をまとめていただきたい、Steroid 使用の indication を病型・薬剤の種類などにつき、一つの共通のプロトコール作製の上、行ってはと思います。勿論 control group をも考慮の上、

注：本調査は昭和45年7月15日～同年8月27日に行ったものである。

終 結

昭和45年10月23日

臨床班員各位殿

楠 井 賢 造

謹啓、過般来「スモンの治療指針」作製の第1歩として発足した、お願いの「SMON に対する Steroid 療法の検討 其の一 従来の経験から」のアンケート回答を集計整理した成績を一部お送り申し上げます。来る11月13～14日開催予定のスモン調査研究協議会班会議の席上、御協議いたゞきたく、御熟読の上、当日是非これを御持参願う存じます。この成績を総合いたしますと、「SMON に対する Steroid 療法指針」の妥当な線がおのずから出てきそうにも思えますので、その辺のところ为重点を置いて、御熟考いたゞければ幸と存じます。

なお、この際、最も大切なのは「客観的な治療効果判定基準」の設立にあると存じますが、これに関して御意見・御貴案がございましたら、前もってわたくしまでお漏しいただければ幸甚の至りに存じます。

以上、取り敢えず当面の要用のみ、お願い申し上げます。

敬 具

かくて、昭和45年11月14日の班会議に於て椿委員が上記成績について班員各位の御意見をおうかがいしたところ全員異議なく承認された。