

SMON患者の脱髄抗体の検索

米沢 猛 京都府立医大 病理

過去10年来SMONの名で呼ばれている奇病はその原因が明らかにされないまま、大きな社会問題となっている。その原因の探求に各方面の努力がなされつつある中で種々の意見が報告されているが、その主なものをあげれば感染説、中毒説、新陳代謝障害説、アレルギー説などであろう。

日頃神経組織でのアレルギー性変化につき研究を続けるもの一人として、SMONにおける神経系統の病変が、神経アレルギーとして把握され得るものか否かはたえず注目して来たものである。しかしアレルギーに関与する抗神経抗体の一つである脱髄抗体の出現しない事や、病理組織所見でアレルギーとして理解出来ない点の多い事など、神経アレルギーと矛盾する点がある。神経アレルギーとしての特徴を有していない事、アレルギー病変に関与する抗神経抗体の一つの特異な脱髄抗体の存在しない事など、そのような点よりアレルギー説の立場からSMONの病理発生を考える事は適当でないと思われる。この報告では病理組織像の上から、また神経アレルギーに関与する抗体の検索によって得た結果を報告する。

I 検索方法

SMONのアレルギー説の中心をなすものは、ウイルス感染により宿主細胞の構成物質に何らかの修飾がおこり、神経髄鞘と共通した抗原性を獲得し、これによる生体が感作され、その抗体が髄鞘の共通した抗原部位に作用するという考えである。ここで問題となる事は髄鞘に対し抗体が作用して生ずる変化は脱髄であり、その所見は本質的に実験的アレルギー性脳脊髄炎の脱髄と同一であり、従って抗体検索には脱髄抗体の検索が最も好ましいわけである。この脱髄抗体の検出は現在in vitroの神経髄鞘に感作リンパ球あるいは患者血清を投与して生ずる特異的な脱髄像につき、投与血清の濃度、病変出現に要する時間、侵襲される髄鞘の占める割合などにより、その抗体の活性化の程度を判定する方法がとられている。その方法の詳細については別報にゆずるが、ラット、マウスの新生仔小脳、および胎令15~18日の胎児後根神経節を培養し、髄鞘形成後1-2週経過した培養に患者血清を投与し、以後の髄鞘に生ずる変化を追求する。更に血清を56℃30分加熱して補体を破壊した血清これに新鮮な補体を加えたものなどについても同様の検索を行い、補体依存性を検討した。この際中枢神経に対する脱髄抗体は小脳培養を用い、患者血清を培養液で25%の濃度に希釈したものを標準

として用い、SMON患者の場合には特に50%濃度のものによっても検索した。末梢神経に対する抗体は後根神経節培養を使用し、血清濃度は50%のものでしらべた。何れも48時間の間経過を観察した。

II 実験結果

SMON患者35例について行った結果を、近似疾患でのそれとともに第I表に示した。

表I

	検索数	+++	++	+	±	-
対照 (健康人)	25	0	1	0	4	20
S M O N	35	0	2	4	8	21
Devic 病	3	0	2	0	1	0
筋萎縮性側索硬化症	5	0	2	1	2	0
ギランバレー 急性	12	0	8	2	0	2
症候群 慢性	10	0	0	1	0	9

表示の如くSMON患者での脱髄抗体は健康人についての結果と有意の差は認められない。一方SMON剖検例の病理組織学的所見の特徴と見做される脊髄後根神経節、脊髄後索、脊髄側索、錐体路、および視束における変化は、何れも神経線維の変化はこれにもとづく二次的変化であり、髄鞘の変化に比し軸索の変化が遙かに高度で、脱髄性病変とは考えられない。このように病理組織像からも、脱髄抗体の存在しない事からも、SMONでの抗神経アレルギーという考えは適当でないように思われる。

III 考 按

抗神経抗体に関する知識は、実験的アレルギー性脳脊髄炎の研究におう所が多い。この研究はRivier等が猿に脳ホモジネートを繰り返し注射して、アレルギー性脳脊髄炎を実験的に作った事に端を発している。その後Freund等によりアジュバントが考案され、この実験的疾患の発症が容易となった。その組織学的所見は小静脈周囲の淋巴球浸潤と脱髄変化とを主な特徴としている。このアレルギー性変化に関し、抗原となる物質は中枢神経系の髄鞘にある事も明らかとなり、さらにKies, Einstein その他の研究者によって髄鞘の塩基性蛋白(B.P.)が抗原性を有する事も、またこのB.P.はペプチドまで分解しても抗原性を有し、そのアミノ酸配列も明らかにされつつある。しかしこれらの抗原物質の分子量が少くなるにつれ、生ずる抗体も少しずつ異った性質を示してくる。例えば髄鞘を抗原とした場合の抗体の性質はいわゆる抗神経抗体とよばれる補体依存性の抗体であるが、

その生物学的特徴として脱髓性抗体，シナプスをブロックする抗体，刺激伝導を抑制する抗体，髓鞘形成を抑制する抗体などが証明されている。そのうち脱髓性抗体には血清抗体と淋巴球抗体とがあり，前者はIgG, IgM, 後者はIgAの分画に在る。また脱髓像の上から血清抗体には髓鞘を融解するものmyelinolytic, 髓鞘関連細胞および髓鞘に中毒性に作用するものmyelinotoxic, および貪喰細胞を賦活化して髓鞘を貪喰するもの(cytophilic)などに分けられる。しかし血清抗体による脱髓はin vitro の髓鞘に作用して変性に陥れるが，in vivo の髓鞘には同様の变化を起さない。in vivo で脱髓变化を生ぜしめるものは現在淋巴球抗体によるとされている。しかし血清抗体による脱髓現象がin vitro の神経組織にのみ見られるにせよ，この抗体は脱髓疾患や脱髓病変を伴う疾患で検出されるという事は注目すべきことであろう。

SMON患者での検索例35例のうち，陽性例と見做されるものは2例にすぎず，83%の患者で陰性であり，その上昇が臨床上問題とするに足らないものを加えると症例の94%に達する。

IV むすび

SMON患者35例につき血清中の脱髓抗体の検索を行い，この抗体は健康人との間に有意な差を認めなかった。SMON剖検例の病理所見についても脱髓病変は少く神経細胞の変化にもとづく二次変性を主徴としており，SMONの病理発生につき神経アレルギーとして理解する事は出来ないと思われる。

主 要 参 考 文 献

1. Bornstein, M. B. & Appels, S. H.
J. Neuropath. Exper. Neur. 20, 141, '61.
2. Bornstein, M. B. & Crain, S. M.
Science 148, 1242, '65
3. Kies, M. W.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 122, 161, '65
4. Rivers, T. M. & Schwentker, F. F.
J. Exper. Med. 58, 39, '33
5. 新宮正久 最新医学 24, 240, '69
6. 米沢 猛 日本臨床 28, 2213, '70
7. Yonezawa, et al
J. Neuropath. Exper. Neur. 27, 453, '68

SMONの神経病変の類似性と特異性について、特にメチル水銀中毒のそれについて

武内忠男（班員）

衛藤光明 桜間信義

（熊本大学医学部病理学教室）

SMONにおいては、中枢、脊髄から末梢神経にかけて、1) 脊髄後索とくにGolgi索を中心とする変性性病変が両側性に系統的に存在し、脊髄上位へ及ぶにつれて著明となること、2) 脊髄側索錐体路を中心として両側性の系統的変性病変があり、その変化は胸髄以下、下位に及ぶにつれてより顕著となること、3) 末梢神経や根神経に軸索変性および髄鞘変性があること、4) 脊髄根部神経節に神経細胞の脱落やその部のsatellite細胞の増加があり、また神経線維にも変性性病変があること、5) 視神経の病変、6) アンモン角神経細胞の退行性変化などが主要病変として存在し、他の神経組織には二次的変化の外に特異的病変を見出しえないと云うことが、特徴としてあげられる。勿論詳細にはいろいろの病変が付随するであろうが、上述の変性性病変がSMONの神経病変の特異性を代表しているとみられる。

他方、脊髄および末梢神経にSMONのそれに類似する病変が他疾患でも認められることがあることは、既に椿¹⁾、白木²⁾や太田³⁾らにより指摘されている。

われわれは⁴⁻⁶⁾、かねてからメチル水銀中毒症の実験病理や水俣病の検討を重ねてきたが、動物では脊髄および末梢神経に変性々病変を惹起せしめることがわかっている。人間の場合には、その障害の存在はわかっていたが、系統的障害はなお充分には証明されていなかった。最近、水俣病の長期経過例を検討しうることになって、その末梢神経ことに知覚神経の障害から、脊髄の後索に及ぶ系統的変性性病変の出現したものを観察して、その変化がSMONのそれ(写真1参照)に光顕的に類似しているのを、検討してみ、その類似性と特異性を明らかにする必要を認めた。

[症例]

65才・男子・漁業(死亡時には水俣病未認定で、多発性神経症の診断が下されていた)。昭和34年春に足部のしびれ感があり、口囲、手足のしびれ、手指振戦、言語障害などが出たが、比較的軽く、老人でもあり、水俣病の症状と認められずに経過し、昭和40年5月より同43年7月まで肺結核で入院、昭和44年になって、足部のしびれ感を主訴として水俣病審査会の診察を受けた。

当時、膝部以下および手に触覚と痛覚の鈍麻があり、動作が緩慢で右手振戦、腱反射亢進、筋強剛、書字障害、外側視野軽度狭窄、内耳性難聴などがあり、精神的に表情鈍であったが、水俣病の積極的

診断がなされなかった。腓腹神経生検で水俣病の診断をつけるべきをわれわれは主張したが、審定委員会では臨床的に診断不可能で、寧ろ年齢による脳動脈硬化からの症状と多発性神経症として取あつかうべきであるとされた。昭和45年1月26日に胃潰瘍からの出血で失血死となり、発病後10年の経過で剖検された。

剖検診断 (No5583) 1, 陳旧性円形胃潰瘍とそれよりの大出血 (死因)。2. 水俣病: 脳萎縮 (1.050 g), 大脳皮質 (特に島距野, 側頭葉など) における神経細胞の間引き脱落, 小脳の深部顆粒細胞の軽度脱落, 脊髓の後索変性と錐体路の変性ないし二次変性, 末梢神経線痕並びに再生 (生検所見)。3. 肺結核症と肋膜癒着, 4. 動脈硬化症および細動脈硬化症 (腎・脾・心・脳など)。5. 老人性萎縮腎と老人性心線維症。水銀量: 小脳 206 ppm, 大脳 0.94 ppm (湿重量)。

I 症例 2

63才・男子・無職 (死亡時水俣病未認定)。昭和36年11月頃発病, 当時体が冷える, 手足がしびれるなどを主訴とした。歩行障害があらわれ, 同12月に言語不明瞭, 手指振戦, 流涎がみられ, 精神活動が鈍くなった。高血圧があり, 血清 Wa 反応が陽性的のため syphilis の疑いで入院 (精神科病院), 昭和38年不眠, 性格異常をきたし, 同39年に飲酒嗜癖, 被害妄想, 嫉妬妄想などがでて, 多幸的となり, 誇大妄想もみられて, 進行麻痺を疑ったが, 髄液の梅毒反応が毎常陰性であり, 臨床症状にも疑問があって, 一応老人性動脈硬化性精神病ないし器質性広範性脳症と診断していた。昭和45年7月13日に心筋梗塞で死亡。水俣病の発生条件下の家族の一員で家族の希望で剖検した。

剖検診断 (No5663) 1. 心筋梗塞と心肥大, 2. 一般動脈硬化症 (大動脈, 中・小動脈・細動脈), 3. 水俣病, 脳萎縮 1.200 g, 大脳皮質神経細胞の間引き脱落と萎縮 (視中枢にも存在), 小脳皮質の顆粒細胞の Purkinje 細胞層直下からの脱落とその部の尖頭線痕形成 (apical scar formation) 脊髓の後索変性と錐体路変性, 末梢神経, 特に後根および知覚神経線痕形成と再生像, 脊髓神経節の神経細胞脱落と線維消失, 4. 大動脈中膜線痕, 5. 血管性脳病変: 脳軟化症 (脳橋・大脳髓質・小脳髓質など), 6. 軽度気管支肺炎, 水銀含有量: 小脳 0.248 ppm, 大脳 0.124 ppm (湿重量)。

以上2例の脊髓, 末梢神経に変性々病変後の病変を認め, その障害の局在が SMON に類似しているので, その類似性と特異性について, 以下検討してみたい。

III SMON病度との類似所見

2例ともに凡そ共通の所見があり, 第1に脊髓に変性々病変があって, その病変の局在が後索と錐体路にみられる。頸髓でみると, 後索とくに Goll 索において, 両側性の系統的な楔状の病巣を形成し, 髓鞘染色で不染となり, 軸索の消失やグリアの僅かな増加をみる (写真2C参照)。この様な変化は胸髓から腰髓へかけて, 下位になるにつれ寧ろ後索深部に認められ (写真3参照), 髓鞘不染性

も軽くなり、病変も軽度となる。この様な変化はSMONの慢性経過例と区別しにくい(写真1と2比較参照)。側索錐体路および前索錐体路にも僅微の病変があり、やはり髓鞘染色で染色性がわるく(写真2DL参照)、変性性病変の変化で軸索の消失をわずかに伴っている外、グリアの増生が軽度に見られる。側索錐体路の変化はSMONのものと局在も同様で、両側性系統的で脊髄下位程上位より著明となる傾向をみる。ただこの2例では錐体路病変が上位と下位との差の著しくないのは、病変そのものが軽いのと水俣病で前中心回神経細胞の間引脱落による二次変性の参加も考慮される。

第2に、脊髄後根神経節の病変があり、神経節細胞の脱落消失があり、また神経線維の消失やsatellite細胞の増生および癥痕化などが認められる(写真4参照)。これらの病変もSMONの慢性経過例に認められる所見である。

第3に、末梢神経における病変で、後根ではSchwann細胞核増加、Büngner-band形成がみられ、神経線維の軸索の微小化や消失があり(写真6参照)、髓鞘染色で線維消失が証明される外、髓鞘の微小化や反対に膨化した不整所見が認められる。詳細にみるとSMONの慢性経過例とやや異なるが、その障害は光学的顕微鏡には類似する。前根の病変は水俣病では著しく軽く、殊にこの2例では光学的には所見を見出しにくい。

以上の病変局在は、水俣病でもSMONと同様の障害を招来しえ、これら変性に加うるに修復機転の参加した所見は、一見光学的にはSMONと類似して鑑別を必要とすることを示している。しかし、この様な類似性があるに拘らず、両者にはそれぞれ特異性もあって、他の所見から充分に鑑別しえられる。

すなわち、水俣病では、大脳および小脳の皮質障害があり、大脳では視中樞を中心とする後頭葉領域の神経細胞の脱落消失、軽度には大脳の広い範囲に亘る種々の程度の神経細胞の間引き脱落(thinning-out decrease)があり、小脳では中心性顆粒細胞脱落型の小脳萎縮があり、またPurkinje細胞の軽い脱落を伴い、われわれの名づける尖頭萎縮癥痕巢形成(apical scar formation)の所見が軽度の場合でも認められる。これらの重要所見とこれより発生する臨床症状で鑑別することが可能であるが、老人の場合には血管障害性因子が加わって、臨床的には鑑別しにくいことがある。

しかし、水俣病では末梢神経を詳細に検索すれば、それだけでもSMONとやゝ趣を異にする所見がある。

腓腹神経を生検で検討すると、われわれが水俣病の他の例で得られた生検所見⁷⁾と全く同様の病変を示し、特徴がある。電顕用Epon包埋のものを1 μ 切片としてトルイジンブルー染色で観察すると(写真5参照)、髓鞘に大小不整のものが目立ち、また髓鞘のない線維もしばしば認められ、無髓線維のあり方とも異っている。また髓鞘変性も加わっている。Schwann細胞の増加も窺える。一部癥痕化や結合織増加をトリクローム染色で証明できる。神経線維の直径を測定すると、2 μ 以下のものが最も多く、10 μ 以上のものは極めて少ない。これは、正常に比し太い線維も小さい線維も減少し、殊に微小化したものが多いことを示している。

電子顕微鏡的には、コラーゲンの増加と Schwann 細胞の増加であり、神経線維は何れも極めて不規則で、特に目立つのはミエリンの大小不揃いと、屢々再生髄鞘の不全形成および無形成があり、その際の軸索は微小化したものが多く、軸索内の小器管は一応出来あがり、neurotubules, neurofilament の形成も認められるが前者は数的に少ないものが多い。そして髄鞘の代りに層状の Schwann 細胞突起で被われており、不全形成の過程を追跡できる。髄鞘そのものは正常のミエリン構造をもって層状構造も規則正しいが、再生のものは巾が全般的に狭く、その厚さは部位によって不規則性となっている。太い線維はしばしば正常に保たれている。Schwann 細胞の原形質・核ともに暗調なものがあり、不全髄鞘形成線維周囲に比較的多く認められる(写真7参照)。また、髄鞘の変性をみることであり、加齢変化として認められるが、年齢に比しやゝ多い傾向を示す。また層状構造を保ちながら著しく方向を多方面に不規則に走る波状破壊変性をみることであり特殊な変性像とみられる。

このように、水俣病の慢性経過例では有髄神経線維の不全再生があり、また再生が進行中の経過を示す。他方、SMONの慢性経過例の電顕像を宮川⁸⁾報告からみると、神経線維の脱落消失が強く、コラーゲンの増加と線維細胞増加があって瘢痕化し、残存神経線維は無髄のものが多く、再生過程を示すものが殆んどなく、また有髄線維は残存のものも再生が完了しており、かつて存在した障害の結果のみが示されている。すなわち、両者の差は水俣病では病変のプロセスがあり、なお進行中であるのに、SMONではすでに治癒した形をとっていることと云えよう。このことは両者の原因に負うところが大きいとみられ、メチル水銀は永く体内に残って作用し、その遅延効果が10年後の水俣病にも影響していることを示しており、SMONの場合はその原因が一時的作用で終ることを暗示している。メチル水銀は神経組織には永く残り、われわれの研究では、人間の場合、メチル水銀摂取後3月は著明に上昇蓄積し、それを中止しても3年はかなり高度の残留があり、その後は減少が著しいが、しかし10年以上経過してもなお水銀の遺残を認めることは注目される。しかし実験的に末梢神経には大脳のほぼ2分の1が含有されるので、この事も考慮する必要がある。

以上、2剖検例ともに、水俣で魚を多食した既往があり、水俣病として診断可能な病理所見をもっている。ともに生前多発性神経炎の診断に老人性変化が加わったものとみられたが、メチル水銀中毒症とみるべきであろう。しかし2例とともにSMON類似の脊髄病変と脊髄神経節病変があり、光学的には末梢神経病変を含めて鑑別しにくい類似性を示した。しかし、明らかに電顕的特異所見と他領域における特異病変が、その特異性を示し、最初に記載したSMON特異性と区別可能な特徴を示したと云えよう。

なお因に、長期慢性経過例でない初期ないし中期の病変では、水俣病の末梢神経ではしばしば中性脂肪の出現がみられ、この所見はSMONとの鑑別に役立つであろう。

IV むすび

毒性因子の神経障害には、毒物の種類により、その特異性と類似性があり、特異性の把握が重要で

あって、一部の類似性にまどわされないことが真の原因を求める手段として必要であろう。SMONの場合は、確かに脊髄—末梢神経の系統的変性々病変が重要であると考えられる。しかし、他領域の十分な検索を実施して鑑別を厳にすることが、類似疾患との混同をさけるに重要である。その意味でわれわれが先に報告したSMONの腸病変や肝細胞核グリコゲン変性などは、それらが間接的表現であるとしても、SMON患者の腸病変を特徴づける一つの表現であろうと考えられる。他方、メチル水銀中毒症でも脊髄—末梢神経病変をみるが、類似性はあっても特異性が異っているので、鑑別に支障を招来することはない。

文 献

1. 椿忠雄：最新医学24(12)：2465—2468,昭44。
2. 白木博次・小田雅也：最新医学24(12)：2479—2509,昭44。
3. 太田邦夫・他：SMON 研究協議会報告 昭45,46。
4. 武内忠男：Minamata Disease, Shuhan Co., Pathology of Minamata Disease 141—266, 1968。
5. Takenchi, T. et al : Acta Neuropathologica 2:40—57, 1962。
6. 武内忠男・他：日本医事新報2402:22—27 昭45。
7. 衛藤光明：神経研究の進歩,印刷中。
8. 宮川太平：未発表(私信)。

写真説明

Fig. 1 剖検 No. 4998 の脊髄における SMON の特異性を示す病変 (髄鞘染色)。脊髄上位程、より明瞭な後索変性の両側性系統的病変および下位程、より強い側索錐体路の変性々々病変。

Fig. 2 剖検 No. 5583 メチル水銀中毒 (水俣病) の脊髄 (左: 髄鞘染色, 右: ホルツァー染色)。後索の変性々々病変と側索の軽い同様の变化。SMON との類似病変として注目される。

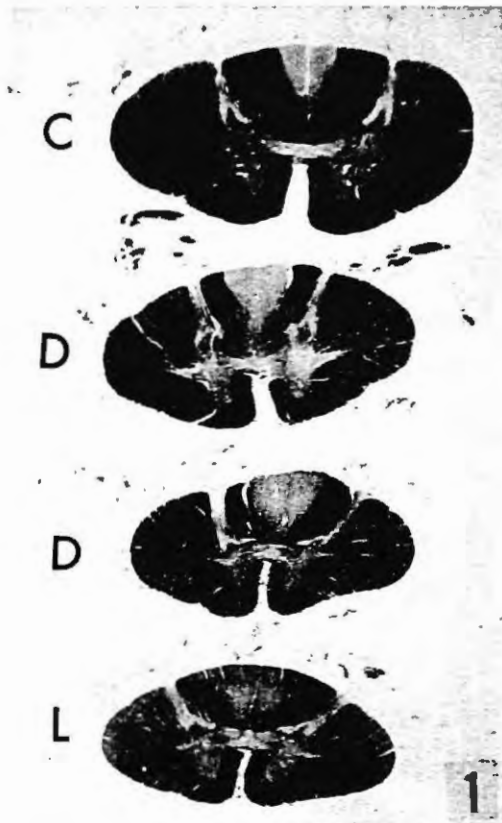
Fig. 3 剖検 No. 5663 メチル水銀中毒 (水俣病) の脊髄後索。腰髄 (L) の後索深部を占める変性々々病変。

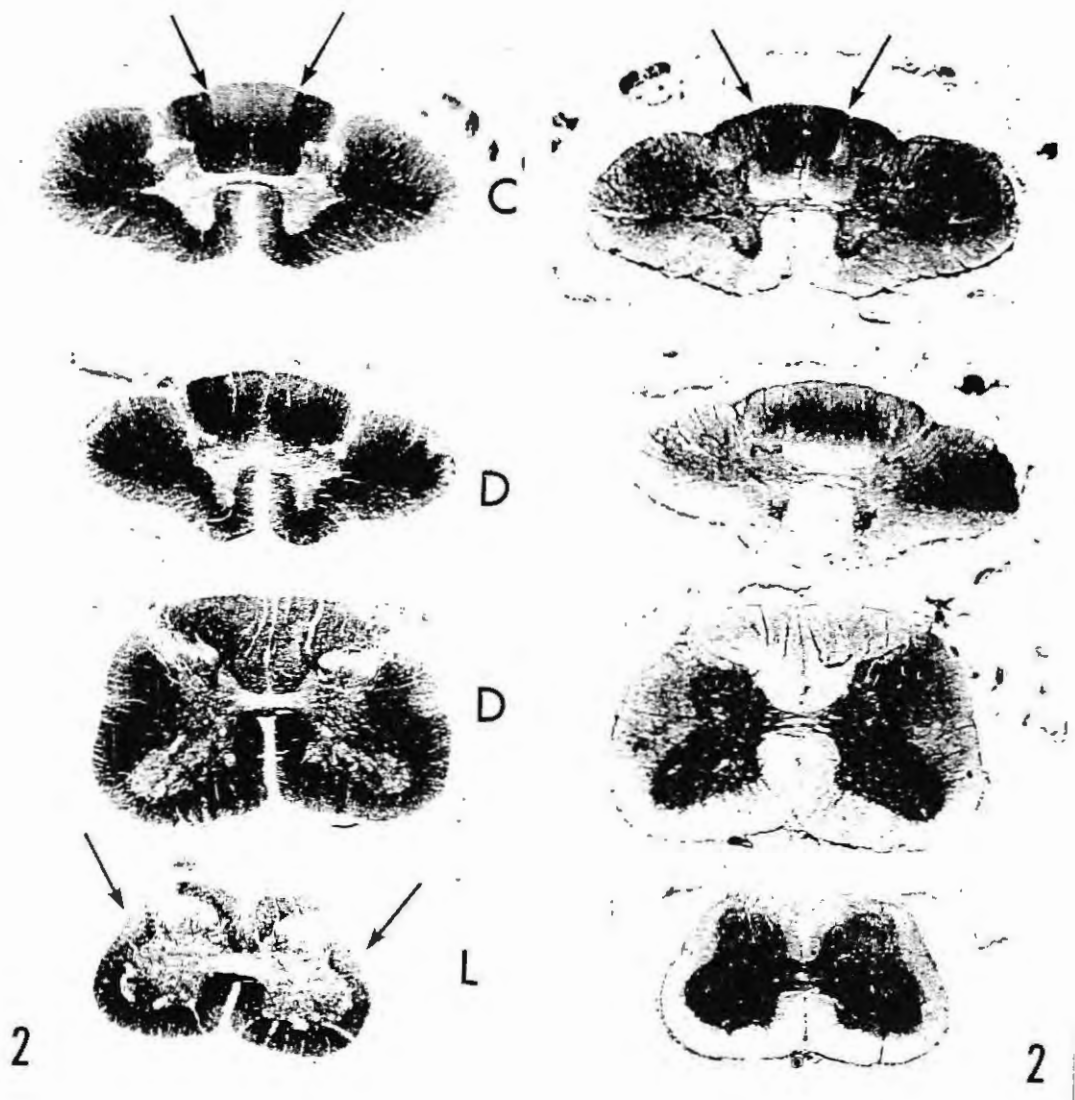
Fig. 4 剖検 No. 5663 の脊髄神経節における病変で、神経節細胞の脱落と一部 瘢痕形成。

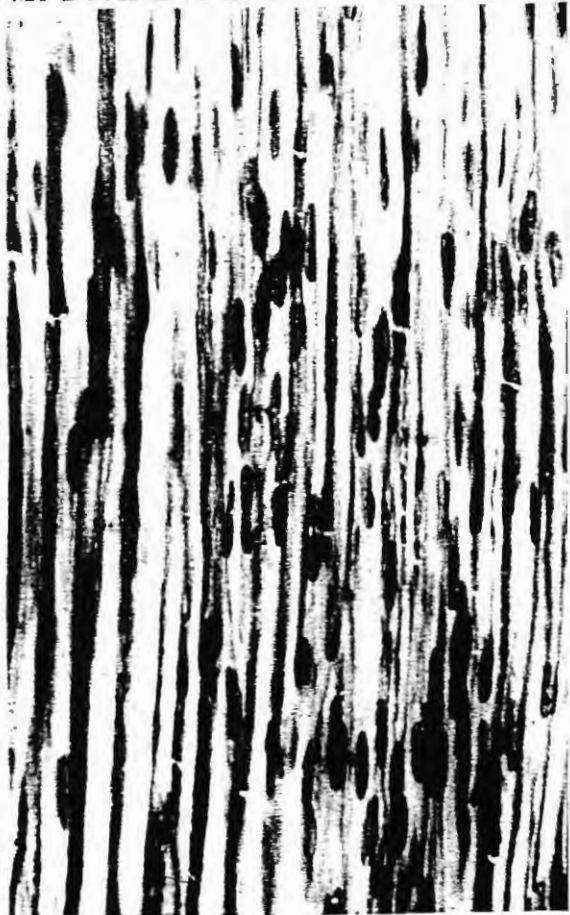
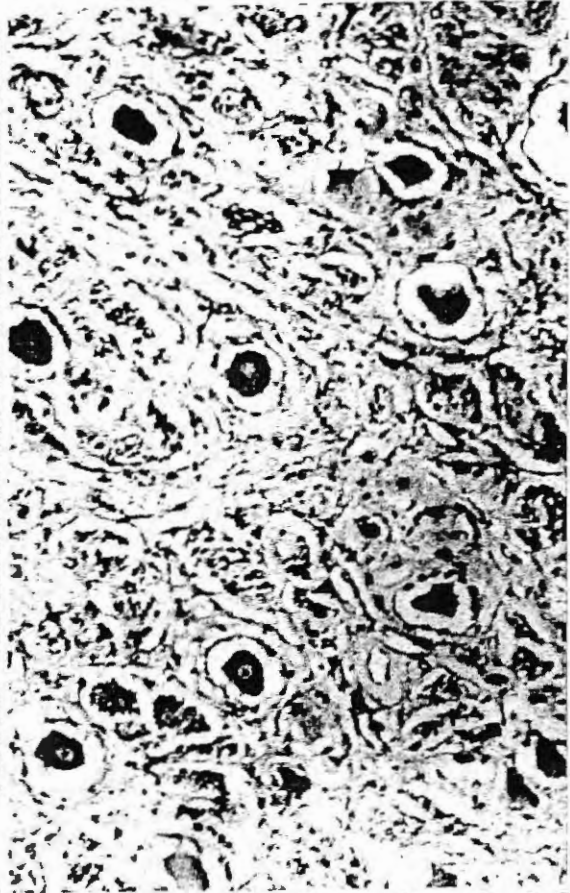
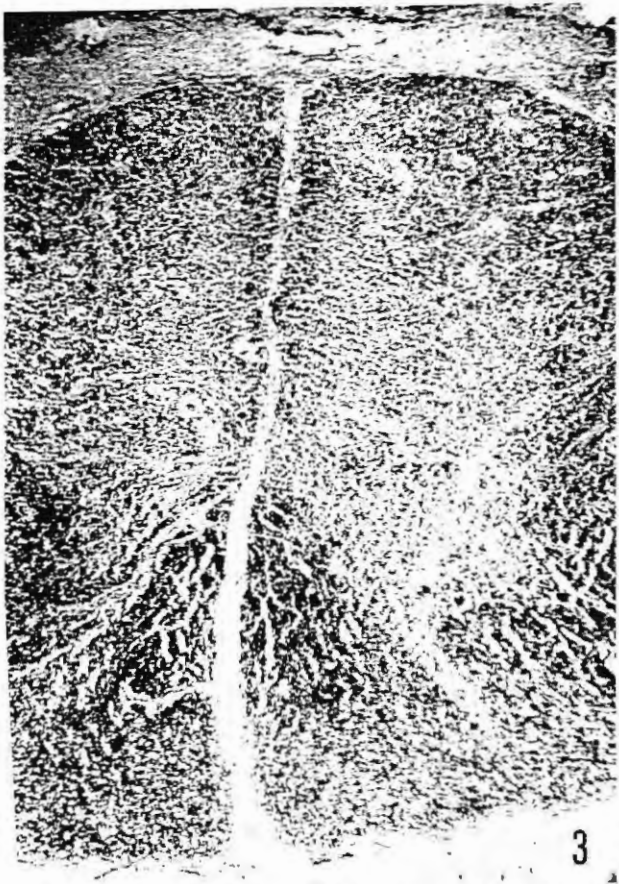
Fig. 5 No. 5583 の腓腹神経生検の Epon 色埋切片トルイヂンブルー染色。髄鞘形成不全と無形成があるため、大小不規則な髄鞘と微小なものとがみられる。線維の減数および軸索の微小化がある。

Fig. 6 No. 5583 の後根神経で軸索染色。極めて微小化した軸索が注目される。正常に比し大小不同が不規則性に著しく、Schwann 細胞の増加がある。

Fig. 7 No. 5583 の腓腹神経生検の電子顕微鏡的所見。中央に再生不規則な微小線維が斜走しており分枝状となっている。その直上に 2 本の髄鞘無形成ないし不全形成の再生軸索が平行に走っている (↑)。よくみると層状の Schwann 細胞突起の層状被包がみられる。その周辺にコラーゲンの増加があり、最上部に正常に近い太い有髄線維がある。また中央の再生線維の下右方を不全再生線維が斜走し、Schwann 細胞に包まれている。それより下位は瘢痕となりコラーゲンの増生が著しい。









SMONの腸病変について

武内忠男(班員)

桜間信義・衛藤延江・宮山東彦

(熊本大学医学部病理学教室)

SMONの病因について、その主因がウイルスであるか、あるいは代謝障害を含めて中毒であるかは現在の時点において必ずしも明らかでないという立場から、私どもは研究を開始した。そして本症の臨床所見とその病理^{3) 8)}から、私どもの既報の経験⁴⁻⁷⁾を加えて、神経系統の病変が従来の概念からみたウイルス性病変のいずれにも合致せず、また、炎症性変化を伴わない変性性病変であるところから、少なくとも病理形態学的には、神経病変に関する限り感染症と考えるには妥当ではなからうと考えた。

他方、疫学的所見やウイルス学者からは、本症が感染性の性状を示し、ウイルスの性格^{1, 2)}がみられると云う見解が強く主張された。果してそうであるならば、何処かにそれを示す病理形態学的所見を把握しうる筈である。それを神経系統に見出しえない現段階で、それをどこに見出せるかと云うことが、私ども⁵⁻⁷⁾の最初の着想であった。そしてSMONの臨床所見のなかに、消化器障害が重要な訴えの一つとなっている点に着目し、腸の病変を検討してみる必要を痛感した。これが本研究の目的である。

I 剖検例の検査資料

SMONとしての特異の神経病変を示した剖検例を選び、主として自験4例を中心とし、その他九大例および岡大例をそれぞれ3例および9例とりあげて検索を加えた。また、自験例と熊大体研病理例について、固定後および剖検時の電顕的検索を実施した。

ここに自験4例の概略を記載しておきたい。その詳細は剖検報告として別報⁴⁾。

第1例：60才，女。昭和38年9月頃より肺結核症で治療を受けていた。同40年11月に下肢にしびれを感じるようになり、さらに歩行障害、尿矢禁などがあり、同41年2月まで続いて一時軽快した。しかし両下肢に知覚障害があって、歩行も障害され、ものにつかまらなくなって歩行する程度であった。視力障害はなかった。同42年8月2日から下痢が始まり益々強くなり、同月30日死亡した。死後2時間で、剖検的には(Na4998)、神経系に定型的なSMON病変をみており、脊髓後索ことにGoll索の系統的変性が両側性に認められ、また側索錐体路にも脊髓下位へ著明となった両側性の系統的変性変化を認めている。後根神経の軸索変性と髄鞘変性を認め、脊髓後根神経節細胞の脱落とsatel-

lite 細胞核の増加，軸索変性，髓鞘変性などを伴っている。その外，一般病変としては，肺結核症があり，左側空洞形成と細葉性結節性肺結核があり，肋膜癒着を認めている。動脈硬変症と細動脈硬化性萎縮腎があり，実質臓器の変性と肝の脂肪変性および肝細胞核のグリコゲン変性が目立った。

第2例 67才・女。昭和41年のいつごろか不明だが吐気と下痢があった。同42年10月に上腹部のごろごろする感じと腹痛があり，下痢と便秘が交代した。同25日に某病院で十二指腸憩室の診断で手術，その後下腹部膨満感と腹痛および粘液下痢便などがあり，同11月16日イレウス症状で再度手術した。同月30日，両下肢末梢に行くにつれて特異の強い知覚障害が現われ，脱力があった。12月10日に両下肢の麻痺，知覚障害は下半身から一部手指におよんだ。12月20日熊大に入院，SMONの疑いで治療，膀胱直腸障害を伴い，尿閉で排便は浣腸により，また発熱あり，視力障害も出現した。翌1月19日死亡。死後7時間で剖検。剖検的には (No.5082)，第一に定型的なSMON病変を神経系に認めた。すなわち延髄下部より仙髄に到る脊髄後索，特にGoll索を中心とする変性性病変，胸髄中部より腰・仙髄に及ぶ側索錐体路の変性病変が何れも両側性に系統的に証明され，視神経においても特定の病変がある。後根神経における軸索変性と髓鞘変性がある。

一般所見としては，軽度の肺結核症と横隔膜結核があり，出血性膀胱炎と左右の腎盂腎炎および腹部の術後状態がある。また肝の軽度脂肪変性と肝細胞核グリコゲン変性があるが注目された。

第3例 82才・女。昭和40年5月頃に下痢と便秘が交代した。同6月に腹痛が始まり，下半身の知覚障害，7月に歩行不能となった。視力も減退し殆んど盲目状となったが，高令のためくわしい診察がなされていない。またイレウス様症状を訴えた。SMONの疑診で自治病院に入院し，治療したが軽快せず，同41年2月1日死亡。死後12時間で剖検。

剖検時に (No.4592)，神経の系統的検索を欠き，一部の脊髄と末梢神経および脊髄後根神経節の病変からSMONの定型的病変を確認しえた。従って視神経の検索も欠いている。一般的所見としては，慢性腎盂腎炎が著明で，肝には脂肪変性と肝細胞核グリコゲン変性がある。動脈硬化症性病変もかなり強く認められた。

第4例 66才・女。本例は前記3例を検索後剖検記録から抽出して再検討し，SMON例に追加されたものである。昭和37年3月肺結核症で水俣市立病院に入院，9月になって便秘，食思不振があった。同26日に排便後に激しい腹痛あり，10月5日イレウス様症状を呈した。10月22日に歩行不能となり，下肢触覚鈍麻が伴い，それも下部程強く，痛覚障害もみられ，31日には温覚鈍麻もみられ，季肋部より下半身の知覚障害が歴然とした。排尿困難，自然排便不能となり，11月15日には尿閉，言語障害，視力障害が現われた。眼底には異常がなかった。11月17日には光を弁じない程度となり，舌運動が緩慢となり，同26日死亡した。死後4時間で剖検。剖検的には (No.3814)，標本の不備もあるが，脊髄には，後索とくにGoll索を中心として両側性に比較的新しい変性病変をみ，また側索錐体路にも両側性に同様の変性病変を認め，軸索変性が強く，髓鞘はかなり残されているが，それでもかなり不染性となっており，変性が進行している。末梢神経とくに後根に

も軸索変性および髄鞘変性を認める。アンモン角の神経細胞にノイロフアギーをみるところがある。一般所見としては、肺結核症と膀胱炎があり、肝の中心脂肪化と肝細胞の大小不同が著しい。

自験例以外の症例は、何れもSMONと確診された剖検例の消化管を検討した。

この際、自験例の第1例と第2例は腸管の固定が比較的良好で、固定後の電顕的検索において後述の病変を認めるに耐えた構造保存が認められた。第3例および第4例はその検索に耐えなかった。また熊本大研病理例も電顕的検索を実施したが、充分の検索に耐えなかった。ただ一部上皮および食細胞の確認は可能な程度であった。

腸病変は、剖検例では死後自家融解により、その検索の困難なものが多いが、多くの個所を検索することにより、光学的所見の検討には耐える標本も得られ、それによって検討した。従って、九大例は4例中3例、岡大例は15例中9例が検索に耐えた。

II 成績

1. 腸病変について

腸について、空腸から回腸の全般にかけ、また結腸では、上行結腸・横行結腸・下行結腸・S字状結腸の全般にわたり検索したが、それらのいずれにも著明な病変が認められた。その特徴ある病変をとりあげると、次のように要約される。

1) 比較的新しい病変として、小腸、結腸ともに粘膜固有層の腫大があり、形質細胞を主とし大単核細胞・リンパ球を伴う巣状細胞浸潤を認める（写真1～2参照）。部位により多少の強弱があり、また多少の経過を示すが、比較的広い範囲に亘って、その炎症性変化は認められる。細胞浸潤は粘膜表面に比較的強いが、深部にも種々の程度に認められる。しかし、粘膜筋層下におよぶことは少ない。粘膜上皮は変性剥離を伴っているが、腫大するものが多い。封入体などを認めない。またDNA染色やRNA染色で特にそれらの増加を強く証明する所見には接しにくい。

2) 出血性病変を認めることがある。顕微鏡的微小出血を粘膜固有層の表層に証明する。しかし経過した例ではヘモジデリン沈着細胞を残すことがある。また、これとは別個に、鉄反応陰性の褐色色素の沈着細胞を不定部位に種々の程度に観察しうる。それは一般には結腸に頻回に認められるが、小腸において観察されることも稀に存在する。

3) びらん性萎縮性変化：小腸では絨毛のちぎれや短縮があり、平坦化したその表面を再生上皮が覆うことがある（写真3参照）。結腸では表層粘膜組織の欠損とびらんがみられ、形質細胞・リンパ球の浸潤が強い。上皮の剥離消失および瘢痕形成があり、固有層結合織成分も増加している（写真4参照）。そのため固有層の肥厚がある反面、上皮の変性萎縮が著明となり、粘膜層は全般的に層の菲薄化がある。

4) 萎縮性変化：小腸は絨毛がなくなって平坦となり再生上皮で被われ、粘膜層は著しく菲薄となって萎縮が著明となり、それらは肉眼的にも顕著に薄くなっている（写真3参照）。形質細胞・リ

ンパ球の浸潤は依然として認められる。残存腺上皮の再生萎縮が強い。結腸においても萎縮性変化が強く、粘膜層の著しい菲薄化がみられる。腺上皮の萎縮消失や固有層の不整化と細胞浸潤がある（写真4参照）。

以上の諸病変は、腸全般に亘っており、それらが部位を異にして種々の組合わせで認められる（第1表参照）。

表1 剖検例の腸病変について（武内，桜間）

	Ven-triculus	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon ascend.	Colon transv.	Colon descend.	Colon sigmoid.
Kumamoto 3814	K a			C a, e, p				
4592		K a	S a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p	C a, e, p	
4998	K	C p	C a, e, p	C a, e, p, b	S b, p, a	C b, p, a	S, C a, b, p, a	
5082	K	K a	C a, e, p	C, S a, e, p	C, S a, e, p	C, S a, b, p	S e, b, p, a	
体研	K a	K a, e, p	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C a, e, p, b	C p, a, e	C a, p, e
Kyusyu 92			K p, a, b	C a, e, p, b	K p, a, b	C a, e, p, b		
91							C a, p	
77			C a, e	K e	C l, m	C a, e		
Okayama 3880			C a, e, p	K a	C p, a, e	C p, a, e	C p, a, e	
3704			C p, e, (h)	K a, e, p	C a, e, b, p	C p, b, a, e	C p, a, e, b	C e, a, p
3759		S e, p	C p, a, (e)	C p, a, e	C p, e, b, (a)	C p, a, (e)(b)	C p, a, b	
4146			K	C a, e, b, p	C a, b, e, (p)	C a, b, e (p)		
4261			C p, e, a, h	C a, e, b, p	C a, e, p, b	C a, b, e, p		C a, b, e, p
4512					C p, e, a			
4561		C p	C p, a	C p, a	C p, a, h, e	C p, a, e, b		C p, a, e, b
4648							C p, a, e, b	
4684			K p	C p	C a, e, p, (b)		C p, e, h, a	

K:カタル S:亜急性 C:慢性 a:萎縮 b:褐色色素 e:びらん l:リンパ球浸潤 m:単球浸潤
p:プラズマ細胞浸潤

肉眼的にも、死亡時腸全般の萎縮が目立ち、粘膜の平坦化と腸管壁の菲薄化が強い。これらの消化管の強い病変は、死後変化とは別個の変化として注目されねばならない。

腸管筋層においては、筋線維の萎縮に伴う管壁の菲薄化が認められる。また、外層の筋組織にしばしば限局性の或はやゝ広い範囲に亘る萎縮消失を認め、結合織の増加を伴うものがある。かゝる部位の神経叢では神経細胞の減数と叢線維の減少がしばしば目立っている。しかし細胞浸潤は伴っていない。

2 腸管上皮の電子顕微鏡的所見

死後材料では、腸管上皮の微細構造は極めて不良で、その病変を所見にとることは不可能である。しかししばしば腺上皮の微小絨毛(microvilli)は保存されているものに接することができ(写真7参照)、早く固定されたものは上皮の配列も整っており、或程度の光学的所見を類推することが可能である。そして細胞構造の全体像は保たれているものがある。われわれの検索例中第1例および第2例は、その意味での検索に耐えた。特に第2例は、死後7時間経過にも拘らず、冬期剖検であった為か比較的よく微細構造が保たれ、その結腸上皮に特殊なウイルス様粒子を見出した(写真5参照)。この粒子は大きさが直径150~200m μ で、かなり大小があるが、160-180m μ のものが多数を占め、平均170m μ の球状ないし短楕円形を呈している(写真8参照)。

基本粒子は、電子密度の高い二重の外層があり、その内部に電子密度の低いviroplasmaをもちその中心にやゝ濃いnucleoidをいれている(写真6のaおよびb)。この粒子は、膜ウイルスではなく、また核ウイルスの放出によるものか不明であり、むしろトラコーマウイルス様の発育をする別種のものかも知れない。何故ならばinitial form様の電子密度の比較的低いびまん性構造物を認め、輪廓がやゝ不明瞭であって、それらのものと粒子との間に移行があるように見えるからである(武内ら⁷⁾)。

この様なウイルス様粒子は、粘膜上皮の形質内にかなり多数に頻回に認められた。また同様の粒子は第1例にも認められた。因みに、対照として検索された慢性腸炎の例ではウイルス様粒子を発見できなかった。

3 肝細胞の変化

消化管の障害を考慮して肝障害について検索したが、SMON例に共通して認められた変化は、肝細胞の脂肪変性と核の空胞変性で、その変性は核グリコゲン変性が主であった。これら肝細胞の変化は含水炭素代謝障害に際して認められるものと同様の変化とみられる。

III まとめと考察

腸病変を剖検例で検討する場合は、死後時間その他の条件によって起った自家融解による変貌を充

分に考慮して観察しなければ殆んど意義がないことは、われわれ病理学者の常に心せねばならない点である。それにも拘らず、従来多くの知見や病的診断がこれら腸病変からなされてきた。SMONの消化管病変を検討する場合も、同じことが言えよう。まして電子顕微鏡的所見を検索しようと試みる場合は、十分にその事に反省をもって観察しなければ意義がないし、またこと更に検討をする必要もない。そのことを知りながら、われわれは敢えて剖検側の腸病変をとりあげざるを得なかった。何故ならば、SMONの診断基準の中に消化器障害が入っており、患者自身も腹部症状を訴えていたが、その病理は全く明らかにされていないからである。

SMONの剖検例の腸病変には、われわれの観察によると、比較的特異な所見が見られる。その所見は一般的に慢性腸炎として処理されて終りには、余りにも多彩な様相を呈していると云えよう。腸チフス、赤痢、コレラ、チフス性疾患、結核病変の治癒過程などで認められる特異の病変とは勿論明らか異っている。慢性腸炎で認められる変化に最も類似するが、詳細にみると、慢性腸炎ではびらん性変化やこれに伴う瘢痕形成、びらん性萎縮を認めることはない。また初期病変として認められる形質細胞を主とする細胞浸潤巣の形成、表層粘膜における出血などがあって、これらの変化にも特徴がある。消耗性疾患に際しての腸萎縮は消化管全体に一樣に認められるが、本症の萎縮性変化は経過を伴っており、また、一定領域の病変が巣状に種々の範囲に、あるいは広範囲に存在して、その拡がりも異っている。一般腸炎に際して粘膜に認められる浸潤細胞はリンパ球が優性であり、単核球が種々の程度に伴い形質細胞は僅少であるが、本症に際しては形質細胞性浸潤が優性である。

この様な特徴ある病変は、小腸・結腸ともに来ているが、結腸において比較的強い。また結腸においても、上行結腸・横行結腸・下行結腸・S字状結腸の何れにも認められるが、症例によりその部位と強度に差がある。これらの変化に加うるに、粘膜固有層に種々の程度に褐色色素細胞の出現がある。この細胞には鉄反応陽性のヘモジリン沈着細胞のこともあるが、他方鉄反応陰性のmelanosis coliに伴う色素細胞も存在する。

Melanosis coliは、便秘などの存在した症例にはしばしば認められる変化であるので、SMON特異の変化ではないが、しかしSMON患者の腸病変を多彩にする反応の一つであると云うことは言えよう。

腸管壁の筋層に認められる外縦筋層の限局性萎縮や萎縮消失に伴う結合織の増殖およびそれに接する神経叢の変性萎縮などの病変は、SMON例に比較的しばしば認められるので、SMONと何等かの関連が推定されるが、今後の検討にまたねばならない。

腸管粘膜における、われわれのみた病変に対して、形質細胞性出血性びらん性萎縮性腸炎と名づけたが、この変化はSMON剖検例に殆んど認められないものではなく、ただ出血のみは症例を重ねるとそれ程多くないと云うことがわかった。

われわれが、自験例の比較的くわしく検索しえた剖検2例の腸粘膜について電子顕微鏡的な観察をすると、その上皮内にしばしばウイルス様粒子を見出し、それが上皮破壊となんらかの関係があると

みた。そのウイルス様粒子は平均170m μ の直径をもつウイルス構造を示して二重の被膜と viro-Plasma および nucleiod をもっており、一見して細胞内の小器管とは識別でき、また pinocytosis による吸収顆粒とも異っている。われわれは、この粒子を腸管内上皮で増殖したウイルス粒子と考えたい。

このウイルス粒子が、SMONの神経病変とどの様に結びつくかは全く不明である。寧ろ神経病変は代謝障害を含む中毒性病変の性格が強いので、これとウイルスとを結びつける思考は常識的にはなりたない。他方、腸の病変は炎症性変化であり、しかもその上皮にこの様なウイルス粒子が証明される以上、局所の形質細胞性リンパ球性反応とこの粒子との間に何等かの関係があると云うことは理解できる。問題は、この腸の炎症性病変が神経系の病変と同一原因により惹起されたか、或は何れかが続発性の病変であるか、と云うことであろう。この際、肝細胞の核グリコゲン変性と肝脂肪変性は糖尿病の際に認められる含水炭素代謝障害性病変を示す所見である点に注目し、それを惹起せしめる因子が神経病変をも惹起しているかも知れない可能性がある。この点については、われわれは既報の短報^{5,6)}でも触れておいた。

すなわち、第1に考慮されることは予想される原因物質(因子)が、同時に腸上皮・神経組織を障害して、その為に腸に続発的にウイルスの増殖を招来したか、第2に原因物質が最初に腸内に影響を及ぼし、上皮にウイルスの増殖をうながし、それが上皮層の malabsorption を招来して、代謝障害ないし中毒性病変を惹起したか、第3に、原因物質は直接神経系を障害し、腸病変は合併症的に附随して存在するに過ぎないか、と云うことである。これらについては憶測が多いので、今の段階では何とも云えない。しかし、SMONでは神経系に特異の変性病変があることは間違いなく、またしばしば肝核グリコゲン変性の合併があり、また新しい剖検材料で腸管上皮にウイルス増殖が認められ、またSMONの腸病変には特徴があると云う事実は指摘されねばならない。

IV むすび

SMONの特異な神経病変をもつ剖検例から、SMONに特徴ある腸病変を見出した。その病変は、形質細胞性出血性びらん性萎縮性腸炎として表現されるが、出血は必ずしも証明されなくてよい。

これら病変は、腸管によりプロセスがあり、また拡がりがある一様ではない特徴をもっている。

腸管病変のある剖検例の自験新鮮例からその病巣上皮内に直径170m μ 前後のウイルス粒子を見出した。この粒子は腸管病変と密接な関係にあると考えられ、腸の炎症性変化に影響を与える因子とみられるが、神経系の変性病変とは直接に結びつかない。

主 要 文 献

- 1) 井上幸重・西部陽子・中村良子：医学のあゆみ 27(6): 321-322, 1970
- 2) 新宮正久：最新医学 24(12): 2407-2411, 1969。

- 3) 白木博次・小田雅也：最新医学24(12)：2479—2509, 1969。
- 4) 桜間信義・武内忠男・他：熊本医会誌未刊。
- 5) 武内忠男・桜間信義：西海医報260：6—8, 1970。
- 6) 武内忠男・桜間信義・富尾延江・宮山東彦：西海医報263：4—6, 1970。
- 7) 武内忠男・桜間信義・富尾延江：医学のあゆみ73(2)：65—68, 1970。
- 8) 椿忠雄・豊倉康夫・塚越広：日本内科学会誌53(7)：5—10, 1964。
- 9) 武内忠男：SMONの腸病変について(SMONシンポジウム)日本臨床29(2)：14—1971。

写真説明 (A)

写真 1 剖検 No. 3814 の小腸固有層における形質細胞優位の小円形細胞浸潤巣を示す。

写真 2 剖検 No. 5082 の結腸の初期病変で、形質細胞性細胞浸潤巣を示す。

写真 3 剖検 No. 4998 の回腸びらん性萎縮。絨毛消失、表面に一系列配列の再生上皮を示す。

写真 4 剖検 No. 5082 の結腸びらん性萎縮性変化。腺上皮の萎縮消失、腺管の破壊後の癒痕形成があり、形質細胞浸潤は残っている。

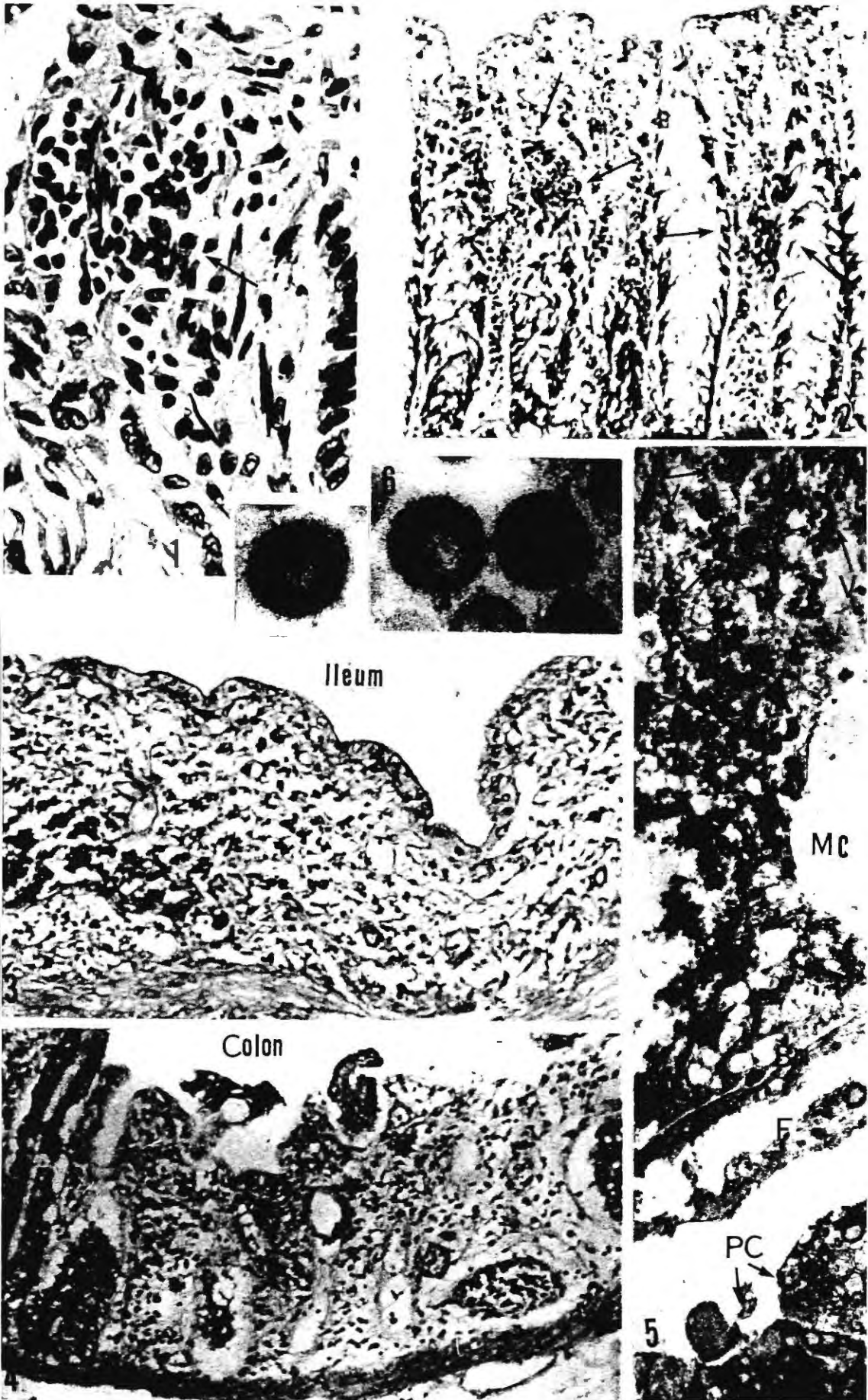
写真 5 剖検 No. 5082 の結腸表層の電顕像 (死後7時間)。細胞の超微構造は壊れているが、上皮の基底膜 (Bm) への接着はあり、直下に線維芽細胞の形質の一部 (F) が認められ、その下に2個の形質細胞の胞体の一部 (PC) が存在し、粗面小胞体内に γ -globulin をいれているのが認められる。上皮では、核 (N) のクロマチンは変化しているが核膜は保有され、糸粒体 (M) は膨化している。上皮表層にウイルス様粒子が集簇して認められる (V)。隣接細胞の粘液のあった空隙 (MC) が認められる。

写真 6 剖検 No. 5082 の上皮内ウイルス様粒子で、その直径は凡そ $170\text{ m}\mu$ で、内部構造も認められ、viroplasma および nucleoid の存在が窺える。

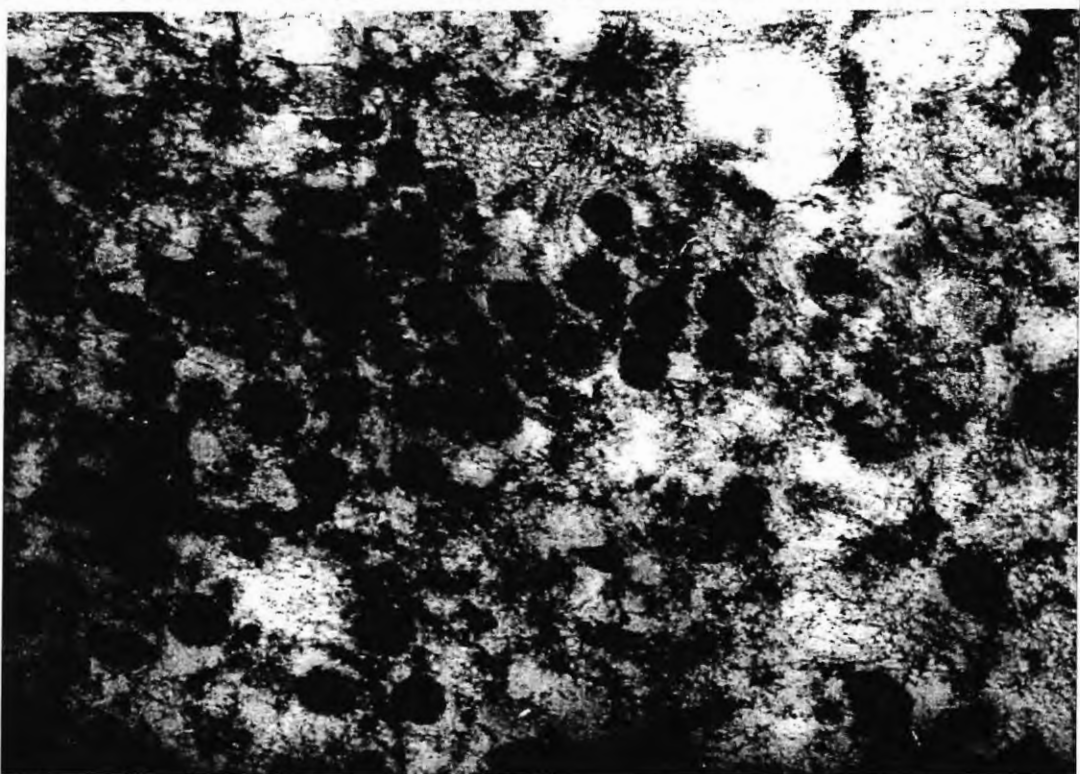
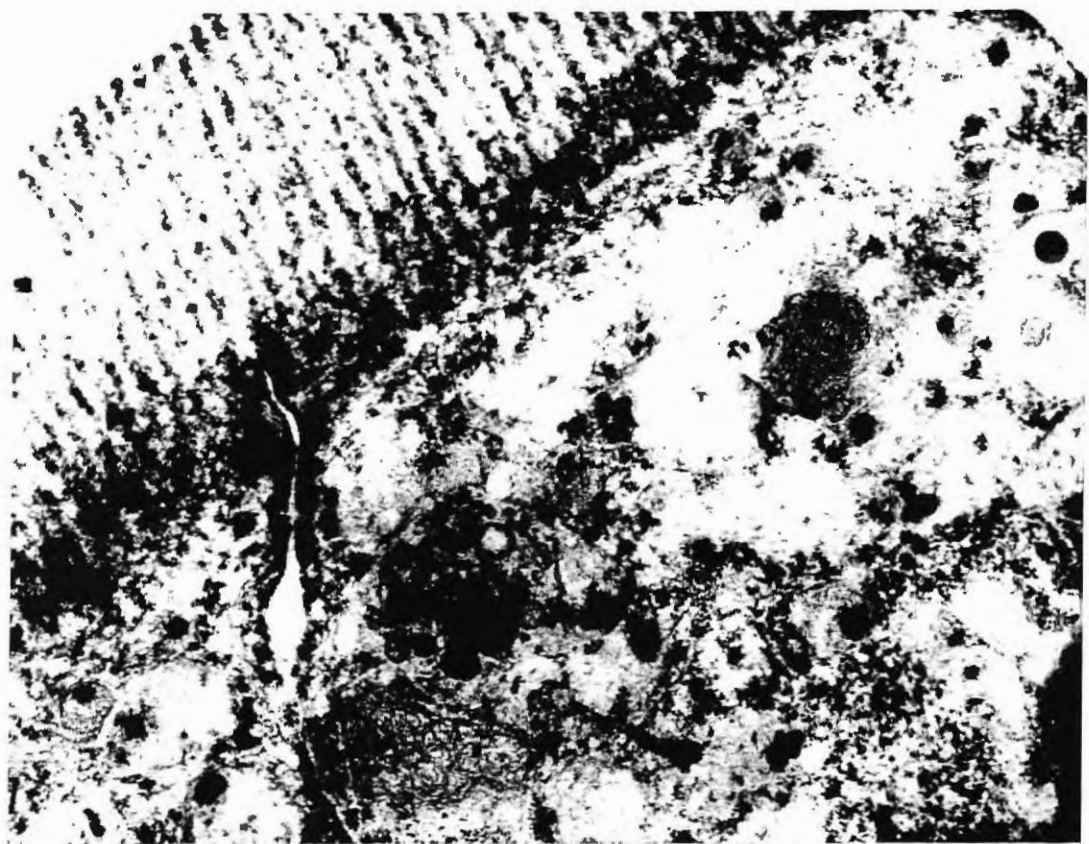
写真説明 (B)

写真 7 剖検体研病理例で、比較的良好に保たれた部位の腸粘膜上皮 (結腸)。Microvilli は尚保存されているが、上皮内超微構造は破壊され、死後変化が強い。Lysosome 内に脂質のとり込みがあるが、ウイルス粒子は確認できない。

写真 8 剖検 No. 5082 の結腸上皮内にみられたウイルス様粒子の原形質内出現 (10,000倍)。



(A)



(B)