

スモン剖検例の腸組織標本検索の問題点

渡辺豊輔 所沢 剛 (長大 熱帯医学研究所)

I 序 論

スモンの剖検例の腸組織標本を研索するには色々と困難な問題があるが、此を要約すると大体次の三点に纏める事が出来る。

- 1) スモン病の一つの重要な症状とされる腹部症状が若し仮に、スモン病の引金の様な役割を演じているとすると、此腹部症状のカウンターパートとしての腸組織所見を索める事は極めて難しい。其の理由は、腹部症状が初発してから、短時日の間に剖検に付される例は極めて少いからである。大抵数ヶ月、乃至数年を経過して了っているので、病初に見られたであろう所の腸の変化を推定する事は非常に難しい。
- 2) 腸管は別名を消化管とも呼ばれ、死后速に粘膜を消化して了うので、少くとも死后3時間以内に解剖を行はないと、検索の価値は半減する。出来れば一時間以内に剖検する事が望ましい。

表 I

剖 検 例	4 8 例
小腸と大腸の揃ってるもの	4 1 例
Autolyse 強く所見の取れぬもの	1 6 例
Autolyse は強いが：	{
所見を推定するしかないもの	9 例
所見のどうにか取れるもの	1 7 例
所見の比較的よく取れるもの	6 例

表Iの如く、41例中の半数以上の25例では、Autolyseの為、小腸粘膜の最も重要な機能単位である絨毛がエオジンでただボーツと幽霊の様に薄紅く染っているだけで、殆んど所見を取る事が出来なかった。どうにか絨毛が形をなしているのは17例だけで、それでも上皮細胞は殆ど脱落して了っているので、正確な研索は困難であった。絨毛の半分以上を上皮細胞が蔽っていたのは僅か6例に過ぎなかった。

表 II

死后3時間以内の剖検例	19例
死后2時間以内の剖検例	13例
死后1時間以内の剖検例	3例

上に、死后時間が3時間以内でないと、腸管の組織学的検索は非常に困難であり、出来れば死后1時間以内が望ましいと云ったが、今回の剖検例48例中、表IIの如く死后3時間以内の剖検例が19例もあり、死后2時間以内13例、死后1時間以内が3例もあった。然し乍ら、此の19例中、固定が充分で、腸管上皮細胞の保存が良好であったものは僅か数例に過ぎなかったのは大変残念である。腸管を粗末に扱うのは、日本だけではなく、今や世界的な傾向であり、クロスビーのカプセルの出現以来、腸粘膜の組織学的検索は専らバイオプシーに委ねられた観がある。日本では腸管のバイオプシーは未だ余り普及していないからそれ程でもないが、欧米では剖検による腸の検索は殆ど放棄されたと云っても過言ではない。然し我々は剖検材料による腸管の検索は絶対に放棄す可きではないと考える。必要な注意さえ払えば、バイオプシーに劣らぬ組織標本が得られる事も稀ではない。成程バイオプシーは有効な手段であることに間違はないが、材料が余りにも稀少過ぎて、腸管全体の機能を考えるのには不適である。とは云え、上に述べた第一の隘路、即ちスモンの病初に於る腸組織所見を索める為には、バイオプシーに頼るよりないのではないかとさえ考える者である。

大変僥越ではあるが、折角の貴重な材料であるから、次の諸点に注意して充分な固定をして下さる様、病理解剖を担当される方々をお願いして置き度い。

- a) 腸管は剖検開始後30分以内に腸間膜の付着部に沿って切開く。腸間膜は腸から切離さない。此は出来るだけ手早く固定液につける為と、腸管の捩れを防ぐ為、及び血管、リンパ腺と腸との関係を保存する為である。
- b) 小腸内容を水で洗い流したり、手でこすったりしない。上皮は剥げ易いから。水の替りに、古いホルマリン液で良いから、その中で腸管をよく揺り動かして洗ってから新しい固定液(c)へ入れる。
- c) 原液6倍(10倍は薄過ぎる)のホルマリン液にたっぷり漬けて固定する。
- d) 上記(c)から解剖時切片を切出して新しい固定液で固定する。切出しを次の日に廻してはならない。固定液は出来ればZenker-Formolが良いが、Formalinでも構はない。Zenker-Formolの場合は固定が永くなり過ぎない様に注意が必要である。

次に、それでは何故粘膜上皮の剥離を防ぐ事がそれ程必要であるかを示す為、コレラの標本を供覧する。コレラは下痢の王様と云われ、一日に15Lの下痢も稀ではない。此程の強い下痢が

あるのだから、どんな高度の炎症が腸粘膜に見られるだろうかと考えられるであろうが、実際は（写真1）の如く炎症は軽度で、カタル性腸炎の域を出ない。固有層は展開し、細胞浸潤は認められるが、著明な充血は見られない。偽膜やエロジオンは全く無く、出血も証明されない。此处で見られる主な変化はむしろ上皮細胞に在る。上皮細胞の剥離は全く無い（死后1時間50分で解剖）、然し細胞の扁平化が高度で、絨毛同志の上皮性癒着が随処に認められる。英米学派の“fusing”と呼ぶ現象である。絨毛自身の短縮も強いので、小腸粘膜がまるで大腸の様に見える。

以上述べた様な変化から小腸粘膜の吸収面積が著明に減少し、また上皮細胞の扁平化から細胞自身の吸収能力の高度の減少が考えられる。勿論コレラの強い下痢は此だけでは説明出来ない。小腸内へ入る水分の量自身が著明に増加している。即ち消化液の過剰分泌と云う事を考慮に入れなければならない。

さてSMONの症例では此上皮細胞が（写真2）の如く、殆ど脱落して了っているので、“Fusing”があったか無かったかを推定するのは極めて難しい。たゞfusingは大抵の場合、絨毛の短縮（英米学派の云うblunting）を伴うので、絨毛の丈の高い時は、エオジンでただ薄赤くば一つと染っていて、細胞の核が殆ど染っていないくても、或いは固有層の細胞の核は染っているが、絨毛上皮細胞は殆ど脱落していても、恐らくfusingは無かったであろうと推定するだけの話である。確実な事は云えない。

またキノホルムによる腸管粘膜の傷害を問題にするとすれば（キノホルムに依って腸管が傷害されるとすれば、先づ上皮細胞が一番犯され易いであろう）、腸管組織の固定に細心の注意を払った上でなければ、剖検例の腸組織を幾ら詳しく記載して見ても、それはナンセンスであろう。何故ならば、キノホルムが腸組織に与えるであろう変化よりは、Autolysisに依る変化の方が遙に大い事は明かであるからである。

序に、（写真1、2）のコントラストとして茲に示す正常例の腸粘膜標本（写真3）はBiopsyに依るものではなく剖検例（死后50分）で、上述の様な手技で固定したものである。（但し、Zenker-Formol固定）。此標本ならBiopsyに優るとも劣らない。いくらBiopsyと云っても、扱い方が悪ければ、剖検例の標本に劣る場合もある。英米のEnterologistは上述した如く剖検例による腸管のリサーチを殆ど放棄し、専らBiopsyに頼っている様であるが、Biopsyの利点は確にあるが、剖検例のリサーチを怠ればEnterologyの眞の進歩は望む可くもない。従ってSMON病の腹部症状の解明には、BiopsyとAutopsyの両者を併せ行うのが理想的と考える。

さてSMON病の剖検例の腸組織標本の研究に當って遭遇する困難として、第一に腹部初発症状と剖検迄の間の年月の経過の大なる事をあげ、第二に腸粘膜の死后変化の大なる事をあげたが、第三の端緒として私のあげ度いのは次の様な事柄である。

3) 下痢の記載が乏しく、下痢の定義が曖昧である事。

下痢の症状、下痢の持続期間、キノホルム使用との関係、死亡前の状態等が分らずに、たゞ組織標本を覗いても五里霧中である。

Enterologyの専門家は別として、一般の医家は次の三つの病理学的に全く異ったものを下痢と呼んでいる様に思う。

- i) 液状の便の排出(その代表はコレラに見られる水様便)
- ii) 膿粘血便又は粘血便(細菌性赤痢又はアメーバ性赤痢)
- iii) 頻回の軟便

一口に下痢と云っても、此の中のどれを指しているのかが明かでない、組織検索の際のピントの合せ方がまるで違って来るのである。例えばコレラのような水様下痢の場合には大腸の所見は殆ど問題にならず、小腸の所見に専ら検索の重点が置かれる可きであるし、また赤痢のような膿粘血便の場合には、小腸の所見よりはむしろ大腸の所見に焦点を合せねばならない。更に、素人の人達が云う様な一日数回の軟便をも下痢と呼ぶならば、此様な下痢の場合には、大腸にも小腸にも形態学的に変化が認められない事の方が恐らく多いであろう。

液状便が排出されるのは、消化液が小腸で再吸収されずに(即ち小腸粘膜の吸収障碍の為)、下痢液となって出るのであり、赤痢の膿粘血便は大腸粘膜の出血性、化膿性炎症の為血液、膿が排出されるので、コレラの便と赤痢の膿粘血と云う二つの本質的に全く違ったものを一緒くたにして下痢と呼ぶのは甚だ非科学的と云わねばならない。

私は、下痢は次の様に定義した方が良いのではないかと思う。即ち、「下痢とは液状の便の排出を云う」と云う定義である。そしてその他の所謂下痢は膿粘血便とか膿粘液便とか軟便とか呼んだら如何であろうか。また下痢の量と回数とを区別す可きだと思ふ。たゞ便通の回数が多いからと云って下痢と呼ぶのは不適當と思ふ。此はあたかも、PollakisurieとPolyurieとを混同するようなものがあるまいか。

II SMON病剖検例の腸粘膜組織所見

さて以上述べた様な1) 2) 3) の制約を充分念頭に置いた上で、ともかくもSMON病剖検例の腸組織標本を研索して見る事にする。予研病理部より送られたパラフィン薄切標本をヘマトキシリン・エオジン及びアルシアンブルー・バス・ヘマトキシリン・マツソンの六重染色を実施した。後者は粘液細胞の動態と腸粘膜、粘膜下層及び筋肉層の変化とを一望の下に総括せんが為であった。48例の送付された標本を染色した結果、どうにか曲りなりにも検索を行い得たのは32例であった。其の内訳は次の表Ⅲの如くである。

表 Ⅲ

所見を取ったもの	32例
腸炎の認められたもの	11例
その内訳	
小腸炎(内, 偽膜性 2例)	6例
大腸炎(内, 潰瘍性 1例, 住血吸虫卵性 1例)	3例
十二指腸炎(内, 新鮮潰瘍 1例)	2例

32例中腸炎の認められたものは11例で、その内訳は小腸炎6例、大腸炎3例、十二指腸炎2例であった。小腸炎の内、特に顕著なものは2例の偽膜性腸炎であった。此の中の一例は写真4に示す如く明かな偽膜が認められる。粘膜は強いAutolyseの為上皮細胞は殆ど無く、固有層の細胞の核も余り染ってないが、偽膜性腸炎と診断する事が出来る。粘膜下層には浮腫や細胞浸潤は殆ど無い。写真5は写真4の拡大を2.5倍に上げたもので、偽膜が固有層の組織内から出ている事が分る。此例は腹部症状の初発以来既に3年を経過しているもので、此腸粘膜所見は末期に起ったもので、それとは全く関係ないと思う。

写真6は、絨毛の上皮細胞は殆ど脱落しているが、死后8時間の割には固定が中々良く固有層の細胞核は良く染りまたクリプトの上皮細胞もよく保存されている。固有層には明かに細胞浸潤があり、絨毛の丈はやゝ短縮し、逆にクリプトの深さは伸び、Enterologistの所謂villus height/crypt depth ratio 絨毛高-クリプト深比は減少している。若し死后1, 2時間で剖検出来たらfusingが認められたかも知れない。特に右上の方ではそんな様相が感じられないでもない。此例は腹部症状の初発から僅か一ヶ月であり、将来何かの足掛りが掴めるかも知れない。死后時間がせめて3時間以内だったらと惜まれる例である。

写真7は新鮮な十二指腸潰瘍の例である。粘膜の広汎なNekroseがあり、粘膜下層にはフィブリンの析出を伴う浮腫と比較的軽い炎症性細胞浸潤が認められる。Brunner腺が粘膜下層に見られるので十二指腸である事が分る。此例は腹部症状初発以来5ヶ月を経過しているもので、此新鮮潰瘍とは何の関係も無さ相である。キノホルムの影響によるものか、他の原因によるものか今後の研究に俟たねばならない。

写真8は大腸粘膜及び粘膜下層の日本住血吸虫卵の夥しい集積を示す。粘膜下層は著明に肥厚し、炎症性細胞浸潤は殆ど認められないが、線推化の傾向が在る。粘膜層はAutolyseの為非薄化し、また上皮細胞は殆ど認められないが、少くともエロジオンとか固有層の細胞の増加とかは無いと推定される。筋肉層は撮影されてない。此例は神経症状が起ってから約一年を経過しているが、日本住血吸虫症から起った腸及び肝臓の変化がSMON病(恐らく薬物を介して)と関係があるの

ではなかろうか。

此他、殊更に写真は掲載しなかったが、典型的な潰瘍性大腸炎の一例が見られた。若い女性で経過7ヶ月亜急性の激しい経過を取ったものと思われる。腹部初発症状から一ヶ月たって神経症状が出現している。下痢(?)の治療の過程でSMON病が起ったと思われる興味ある一例である。ちなみに臨床診断は慢性腸炎と云う事であった。

最初に述べた様に、SMON病剖検例の腸組織標本の鏡検に当っては、色々な隘路があるので、現在の段階でははっきりした事は云えないが、此等の顕微鏡写真を見ると、種々雑多な病変が含まれている様な印象を受ける。原病が種々雑多なせいであろうか、年齢、性、体質が種々雑多な為反応もまた多彩なのであろうか。いづれにせよ、毒物が微生物か知らないが、そのEintritts-pforteとしての腸の変化は必ずしも画一的である必要は無さ相にも思われる。神経系の変化がかなり一致したものであるからと云って、腸はそうでなくても、理論的には良さ相である。然し此等の議論は、正確なDataを出し得るような材料を5例でも10例でも良いから集めた上でなす可きであろうと思う。たゞ32例中11例の腸炎と云うのは、少し割合が高い様にも思う。

SMON病の腸粘膜には萎縮があるか？

最後にSMON病の腸粘膜所見でよく問題にされる腸粘膜の萎縮について一言し度い。

一般に云って、凡そ腸粘膜の萎縮が組織学的に認められるのは、次の五つ位の場合であろう。

1) 体全体の消耗が強い場合

悪性腫瘍とか結核とかの消耗性疾患の場合には、当然腸粘膜にも他の諸臓器と同じ様に萎縮が認められる。此場合には、粘膜層、筋肉層の平均した萎縮が認められる様である。SMON病で死亡する場合には体全体の消耗の強い場合が多い様であるので、腸粘膜にも当然萎縮があつて良いと思う。

2) 鼓腸の高度な場合

鼓腸が強い状態で死亡すると、腸管が伸展されているから、当然の事乍ら腸管が薄くなる。従つて鼓腸が強ければ強い程、萎縮が強く見える。此際は1)と同様、粘膜、筋層の平均した萎縮である。全身の衰弱と鼓腸が重なることもしばしばあるので、全身状態、体重、脂肪組織の状態、特定の筋肉の重量(我々はPsoasの重量を測定することにしている)等々を参考にす可きである。また腸の剖検所見には、必ず鼓腸の有無を記載する事にしている。胆汁試験が陽性か陰性かなどよりは、鼓腸の有無、その程度の方が遙に重要な所見であろう。

3) 死后時間の長く経過した場合

此の場合も腸管の緊張がゆるむ事と粘膜の上皮細胞が脱落する事の為、強い萎縮があるかの如き印象を与える。死后1,2時間で剖検すると、小腸の長さは僅か3米一寸であるのに6時間以上も経過すると6米位に伸びて了う。昔の教科書に小腸の長さは6米と誠にやかに書いてあつた

のは此為である。更に死后時間が経つと一固定が悪い場合は尚更であるが一粘膜上皮細胞が脱落するので、萎縮の印象は更に強くなる。一体、腸粘膜は間葉性組織の様に一般には考えられているが、此は大変な誤りである。此の事を示す為到我々は次の様な模型(写真9)を作って見た。死后50分で剖検した腸粘膜に、全く変化の無い例のツエロイジン・パラフィン包埋ブロックから5μの連続切片を作り、此を一枚、一枚パラフィン紙に投影、書写し、更に此をボール紙に書き移して、切抜き、腸の絨毛のReconstructionを作った。写真9は絨毛の約50倍の拡大である。左側は上皮細胞層を含む完全な絨毛、右側は同じ絨毛の上皮層を除いた固有層だけを書写したものである。こうして比較すると左側と右側では、量的に大差がある事が分る。右側は $1/3$ 以下である。言葉を替えて云えば、腸粘膜は肝臓や腎臓と同じく上皮性の臓器であると云う事である。此迄の病理学は腸炎と云って、固有層だけを問題にして来たが、此模型から分る様に、此からはもっと上皮細胞に眼を向けなければならないのではなからうか。

写真10は69才の女性、死后2時間であるが固定が不適當であった為上皮細胞が殆ど脱落して了ったものである。写真11は57才の男性、死后50分の例である。此等の写真は勿論同じ拡大である。

4) 急性腸炎、特に下痢性腸炎の場合

此の最も典型的なものはコレラの小腸炎である。上述した如く、小腸炎とは云っても、固有層の細胞浸潤はむしろ軽く、充血も出血もエロジオンも無い。写真12はエルツール・コレラの女性19才、死后1時間50分で剖検した。写真10、11と全く同じ拡大であるが、絨毛の短縮癒着(所謂 fusing)の為にも粘膜に高度の萎縮がある如くである。此場合の萎縮は前二者(上述の1)2)とは異り、粘膜層のみの萎縮で筋層には萎縮は認められない。SMON病の場合、コレラ様の粘膜萎縮があるかどうかは、今言う事は出来ない。それは繰返し述べた如く、上皮細胞の脱落が強過ぎて、はっきりした事が言えないからである。然し大胆な推論を許していたら、此様なタイプの萎縮は余り多くは無さ相である。

5) 慢性腸炎、特に Sprue, Celiac Disease の場合

此場合にもやはり著明な絨毛の短縮と癒着を伴う高度の粘膜萎縮が起る。写真13はCeliac Diseaseの小児の空腸のBiopsy標本である。その中拡大が写真14で写真13(コレラ)と同じ拡大である。此はコレラの腸粘膜よりは遙に徹底した構造の変革、萎縮である。写真12では未だ絨毛の跡をどうにか辿る事が出来るが、写真14、Celiac Diseaseでは最早、絨毛の原形は跡片も無く、消え去り、細胞も吸収細胞よりは粘液細胞が多く、大腸粘膜に酷似している。此様な変化をColonisation(大腸化)と呼ぶのも無理からぬ事である。然って此写真を見せられたら、此は大腸であると云う者の方が多いと思う。SMON病で此のタイプの腸粘膜の萎縮があるか、どうも無さ相であるが、はっきりした結論は今後の課題であらう。



写真1 H.E. 空腸 10×10倍



写真2 H.E. 空腸 4×10倍

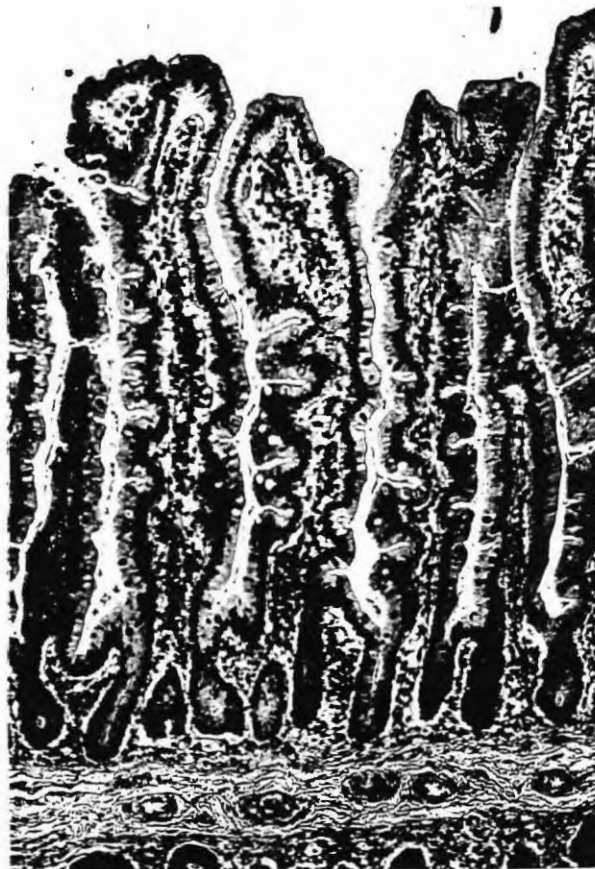


写真3 H.E. 空腸 10×10倍

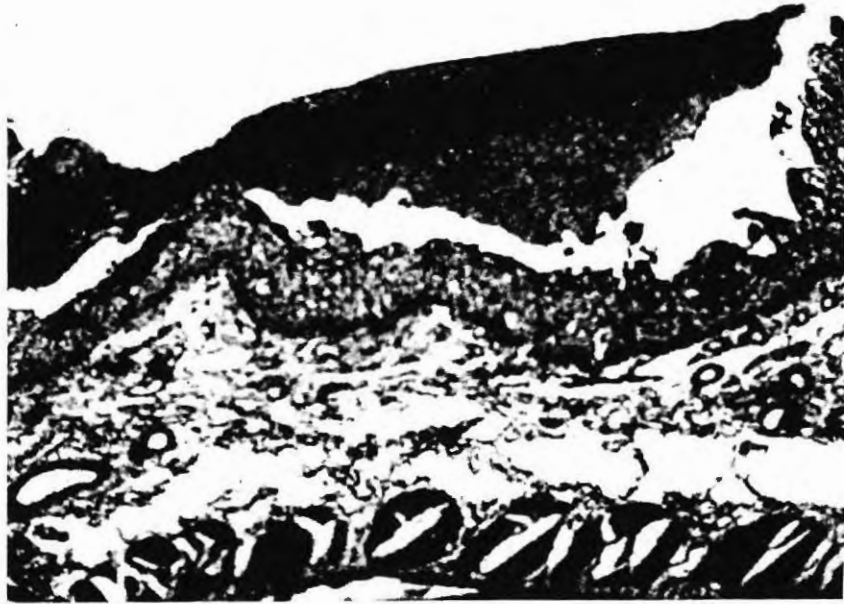


写真4 H.E. 4×10倍



写真5 H.E. 10×10倍

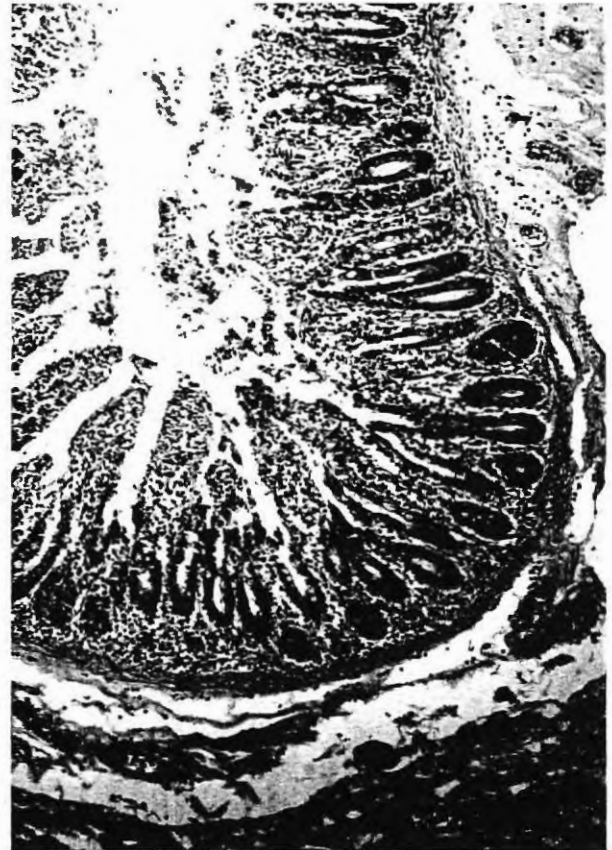


写真6 H.E. 4×10倍

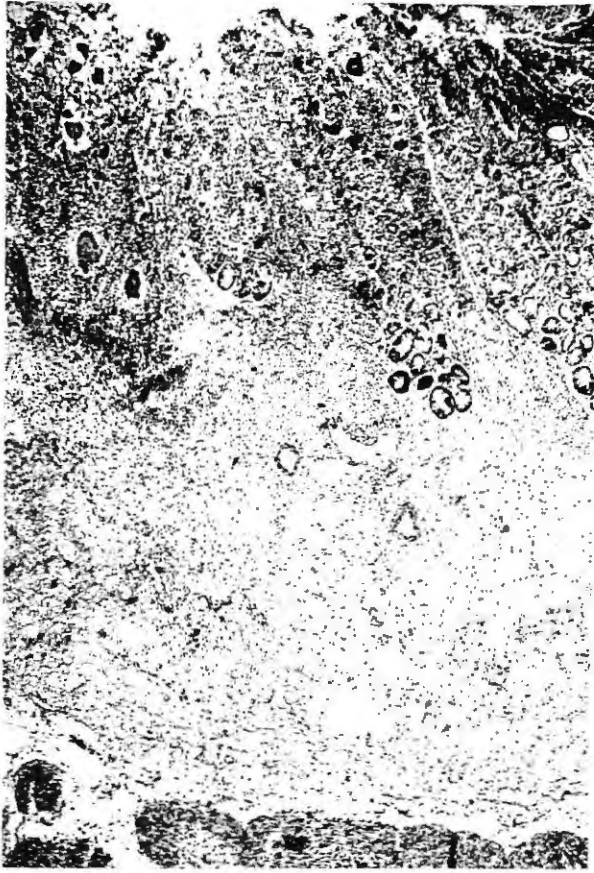


写真7 H.E. 十二指腸 4×10倍

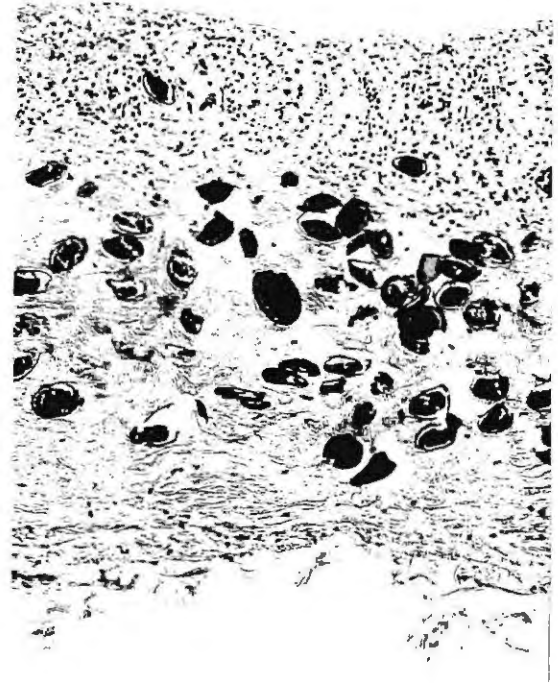


写真8 H.E. 大腸 10×10倍



写真9 絨毛模型

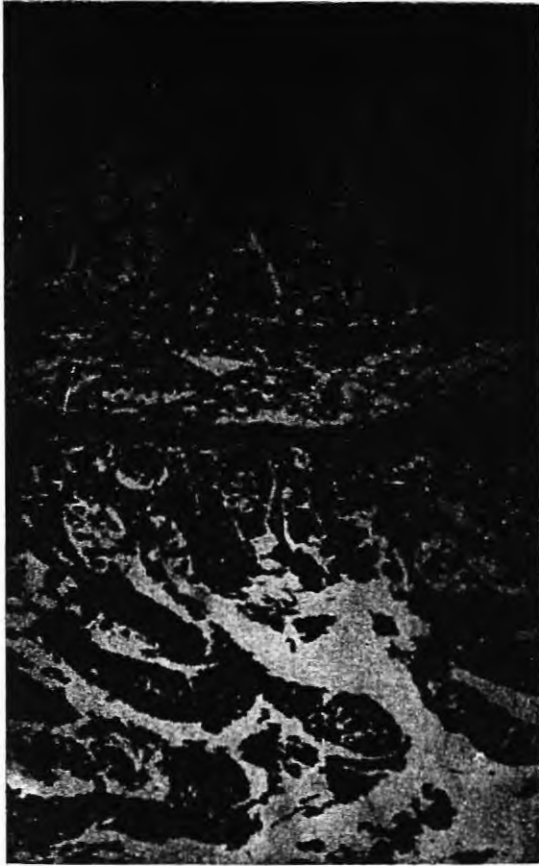


写真10 H.E. 空腸 10×10倍



写真11 H.E. 空腸 10×10倍

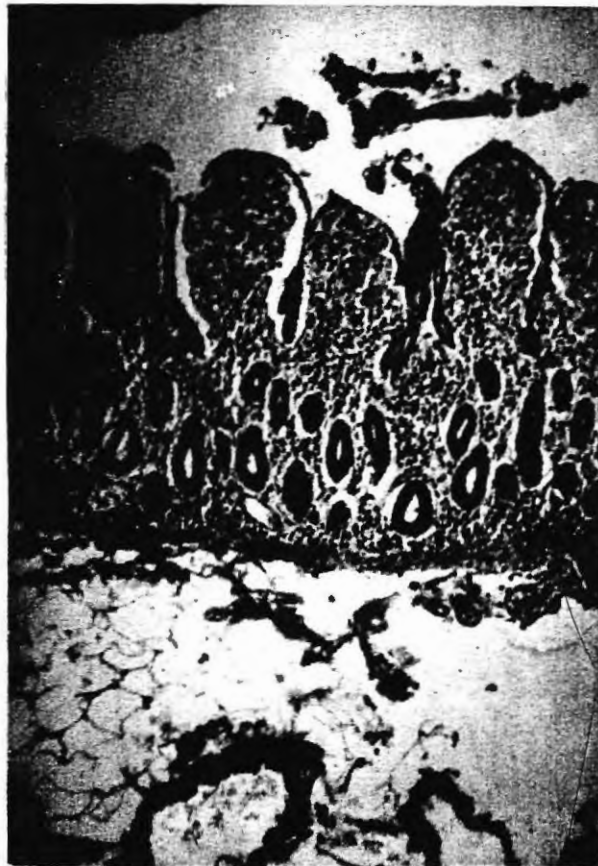


写真12 H.E. 空腸 10×10倍



写真13 H. E. 空腸 4×10倍

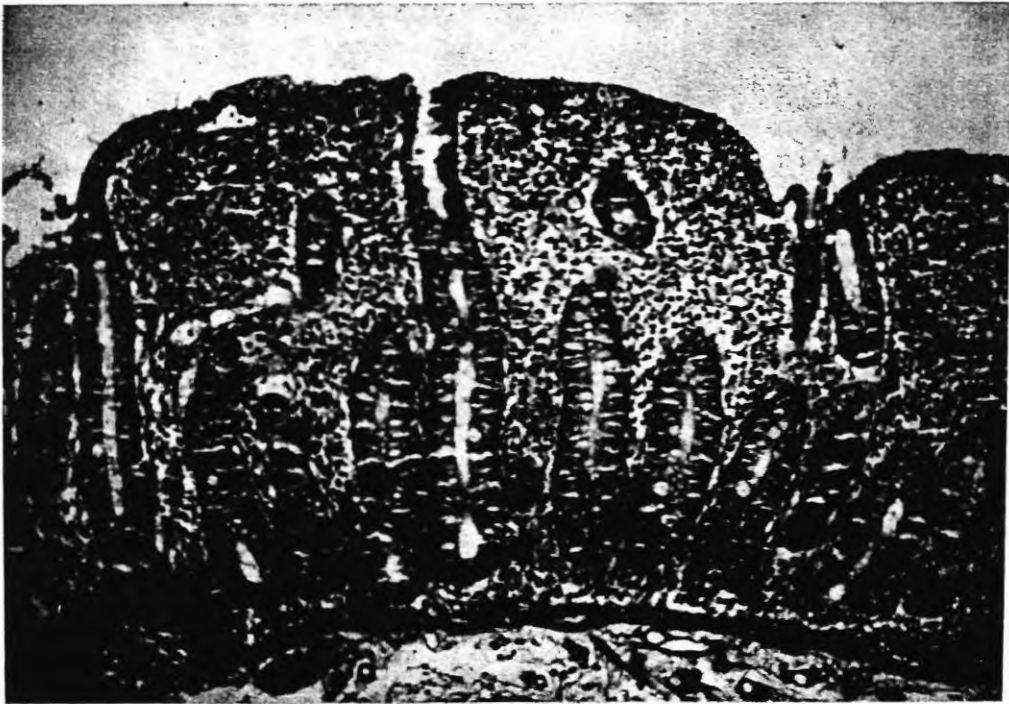


写真14 H. E. 空腸 10×10倍

SMON患者血清のマススペクトログラフ による微量成分元素の分析

病理班班員 河合 忠 (日本大学臨床病理)

研究協力者

河野 均也, (日本大学臨床病理)

片岡 喜久男, 国分 豊明, (国立東京第2病院)

天野 正道, 蓬原 三郎, (日本電子株式会社)

SMON発症の原因としてウイルス説,^{1) 2)} マイコプラズマ説, 環境汚染に起因すると思われる
重金属中毒説, およびキノホルム説^{3) 4) 5)}などが提唱され, 現在ではキノホルム説が最も有力のよ
うであるが, キノホルム説にしても発症がキノホルムそのものによる直接障害によるのか, あるいは
重金属とキノホルムのキレート結合によりおこる重金属の欠乏またはそれによる代謝障害が主因をな
すものであるかは不明である。さらには, キノホルム剤を服用していないSMON症例もその存在が
確かめられており, ビタミン欠乏, 悪性腫瘍, 有機燐, および有機水銀中毒, INAHの使用などに
際してもSMONの病理形態像と酷似の病変が神経組織におこることが知られていることなどを考慮
して, 今回我々は, 特に公害的環境汚染因子の関与を確かめることと, キノホルム剤の影響による血
清中の重金属の変動を検索する目的で血清中の全元素を無差別に無機用質量分析装置を用いて測定し,
数種の元素についてSMON患者血清と正常人血清の間に有意の差をみとめ, またSMON発症後の
時間の経過と共に特異な変動を示す元素のあることを確かめたので報告する。

I 検索材料ならびに方法

材料は表1に示すごとく, 10例のSMON患者より得られた血清(うち3例は6ヶ月後再測定
を行なった。)であり, これらの血清を凍結乾燥したのち, グラファイト粉末と混ぜ電極を作り,
この電極をイオン源として日本電子製スパーク型イオン源付無機用質量分析装置JMS-OIBM
を用いてマススペクトルを撮り, まずMg, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, I, Co, Ni, および
Cdの10元素について視察による半定量的分析を行なった。

対照としては薬剤服用中でない20~30才の男女8名(男4名, 女4名)に最近キノホルム剤
を服用したことがある1例を加えた9例をえらびSMON患者血清と同様の処理でマススペクトル
の撮影を行ない元素の定量を行なった。測定は各検体共3回づつ測定しその平均値を求めた。また
測定値はいずれも内部標準物質としたClに対する重量パーセントとして求めたが, イオン化はそ
の割合が元素によって多少異なる事が知られている⁹⁾ため, 実際の重量をあらわしてない事に注意

していただきたい。

表 1

症例番号	年齢	性	キ剤使用	最終使用よりの期間	発症よりの期間
1	75	女	あり	1ヶ月	1ヶ月
2 a b	16	男	あり	1ヶ月	1ヶ月
				6ヶ月	6ヶ月
3 a b	37	女	あり	1ヶ月	1ヶ月
				6ヶ月	6ヶ月
4	55	男	あり	1ヶ月	1ヶ月
5 a b	54	女	あり	2ヶ月	8ヶ月
				8ヶ月	14ヶ月
6	79	女	なし		3ヶ月
7	22	男	あり	1.5ヶ月	3ヶ月
8	47	男	あり	6ヶ月以上	18ヶ月
9	46	男	あり	6ヶ月以上	18ヶ月
10	62	男	あり	6ヶ月	6ヶ月

キ：
Chinoform

a：
第1回測定

b：
第2回測定

結 果

視察による測定を試みた上記10元素中、スペクトルラインとしてマススペクトログラフに探知

表 2

症例番号	Mg	Mn	Fe	Cu	Zn	Br	I
1	2.46	0.0014	0.26	0.087	0.29	0.24	0.16
2 a b	2.27	0.0019	0.18	0.10	0.28	0.21	0.049
	3.3	—	0.15	0.061	0.0047	0.15	0.0013
3 a b	0.96	0.00092	0.15	0.081	0.25	0.11	0.22
	2.7	—	0.057	0.079	0.035	0.085	0.0021
4	1.32	0.0013	0.15	0.12	0.33	0.12	0.45
5 a b	1.84	0.0013	0.068	0.056	0.091	0.11	0.0094
	2.6	0.0019	0.38	0.090	0.013	0.031	0.0021
6	2.08	0.00038	0.24	0.060	0.24	0.11	0.28
7	2.38	0.0011	0.13	0.54	0.19	0.11	0.0075
8	2.5	0.00064	0.19	0.073	0.024	0.018	0.0020
9	2.7	0.0075	0.40	0.16	0.071	0.12	0.0032
10	2.4	0.0019	0.14	0.047	0.021	0.020	0.00052
平均	A	1.90	0.012	0.17	0.079	0.24	0.168
	B	2.7	0.0030	0.22	0.085	0.035	0.0019
正常者平均	1.47	0.00087	0.13	0.068	0.29	0.11	0.00105
キ剤服用非 SMON	0.88	—	0.083	0.12	0.23	0.074	0.0060

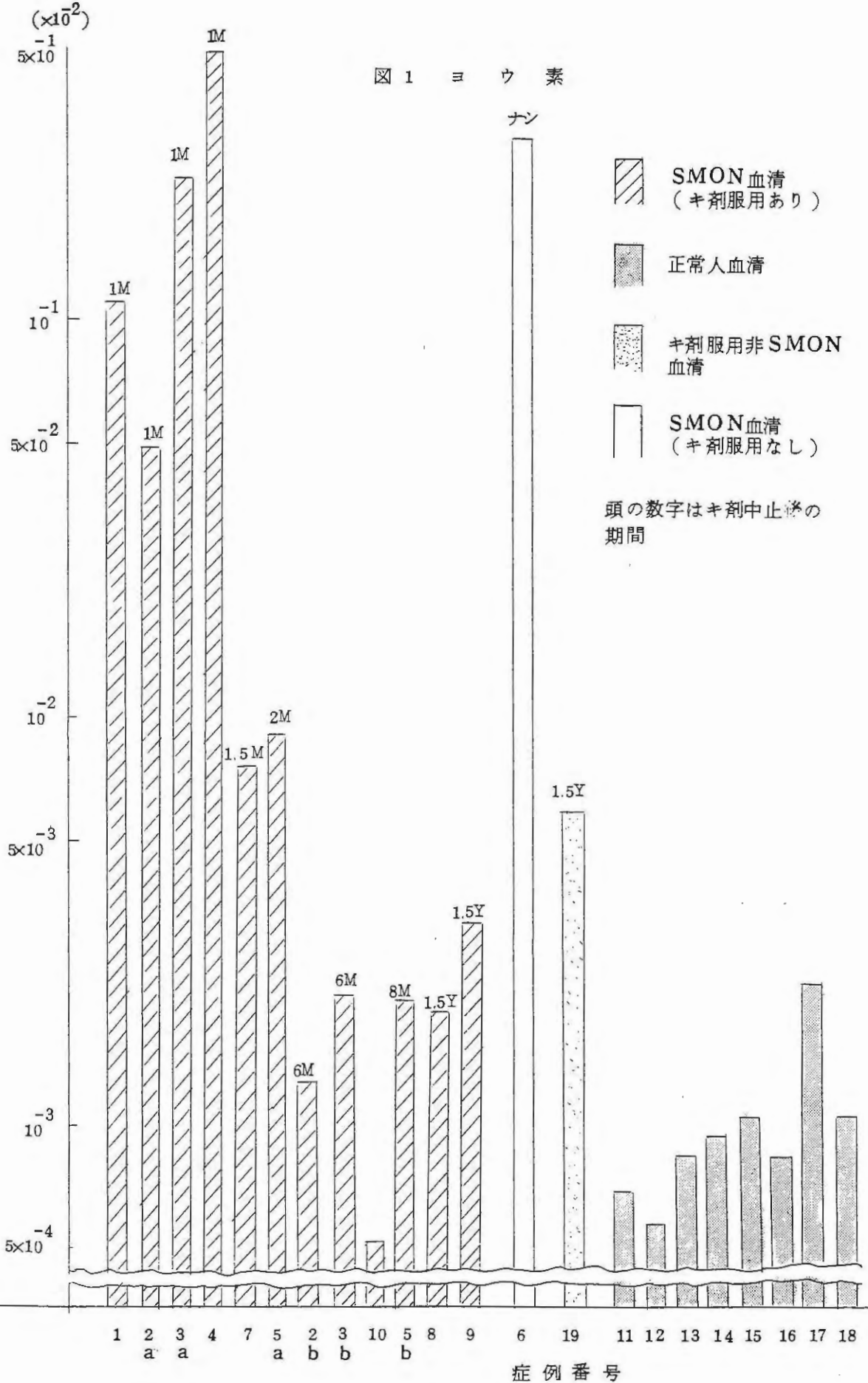
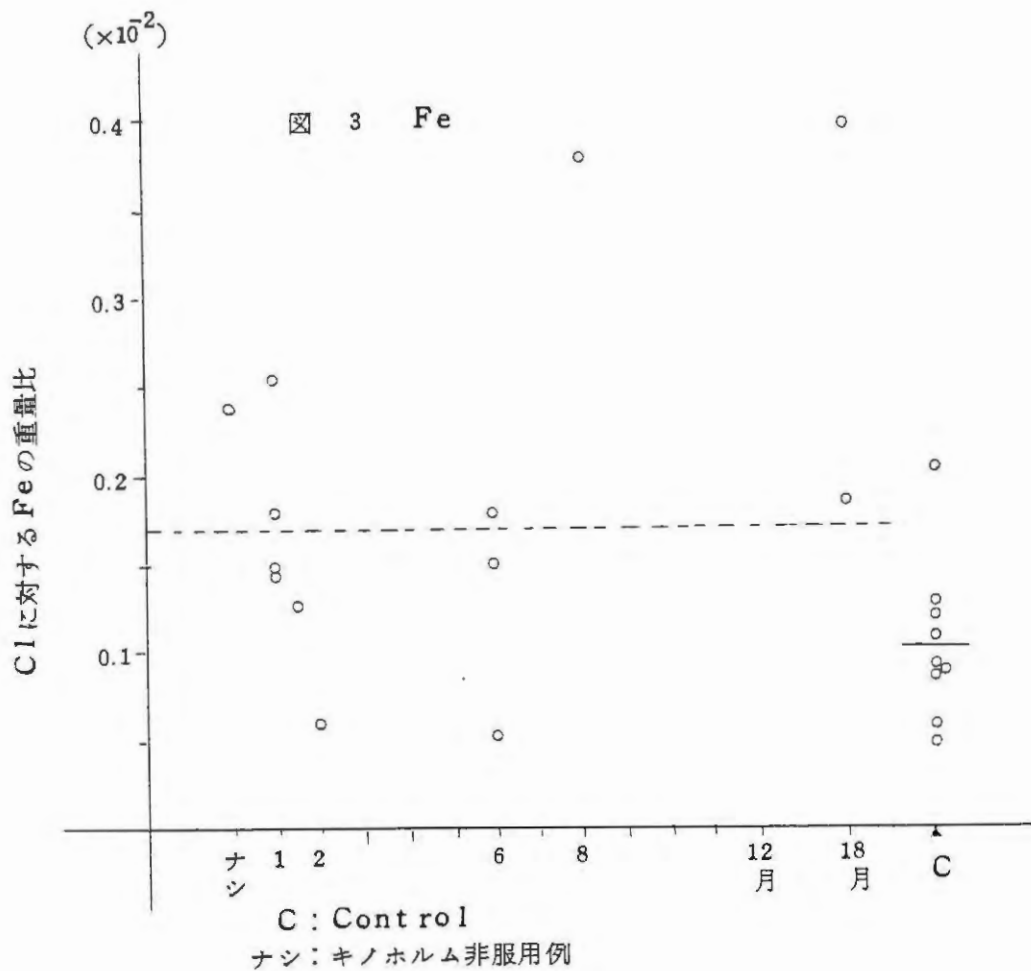
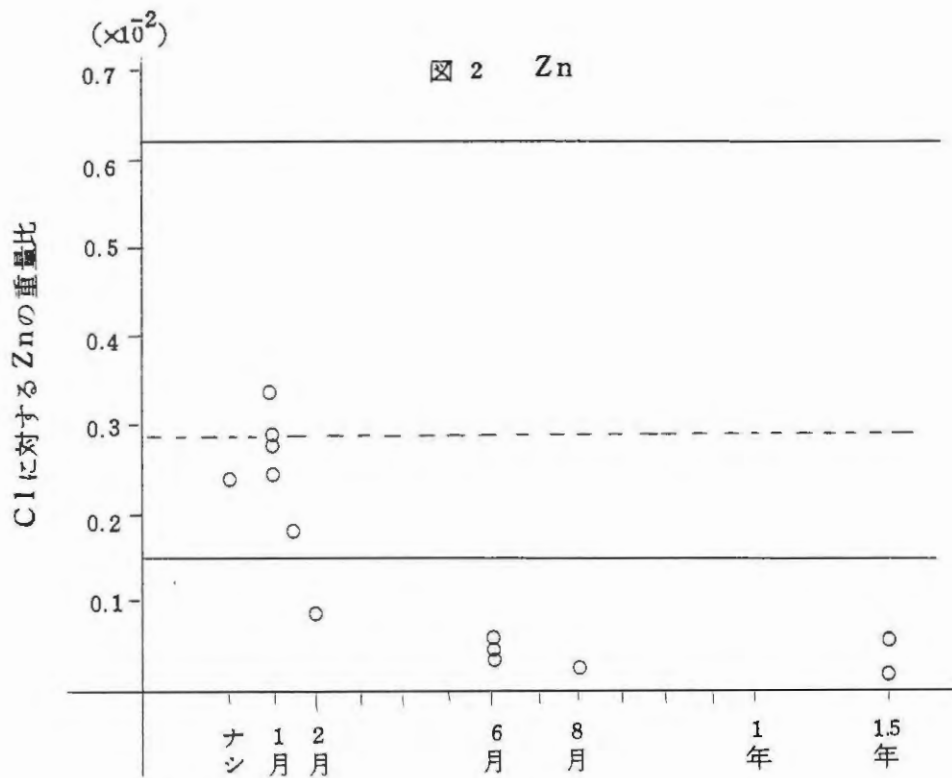
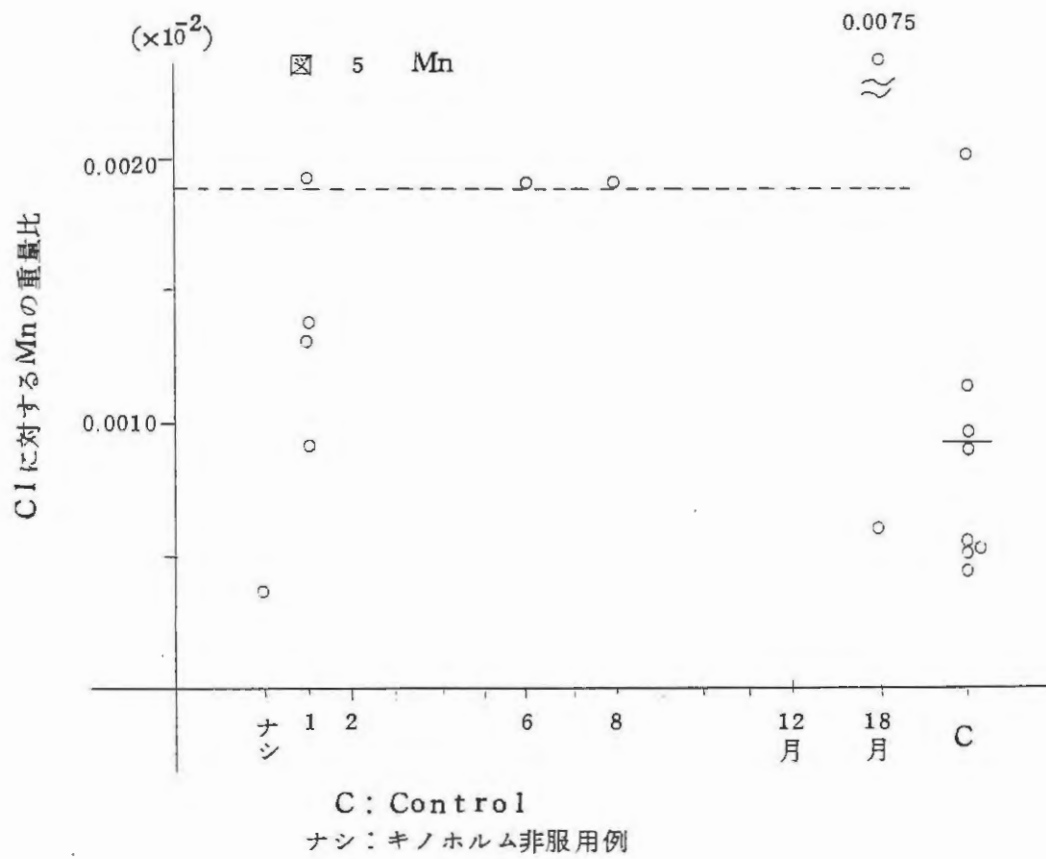
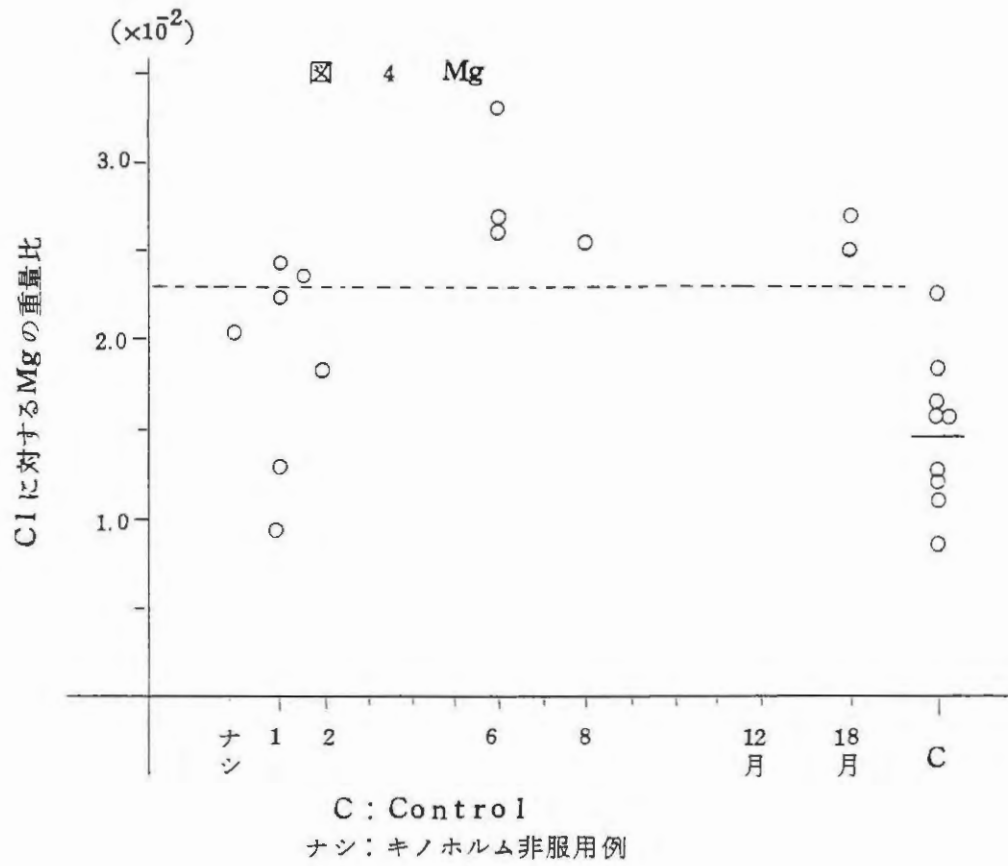


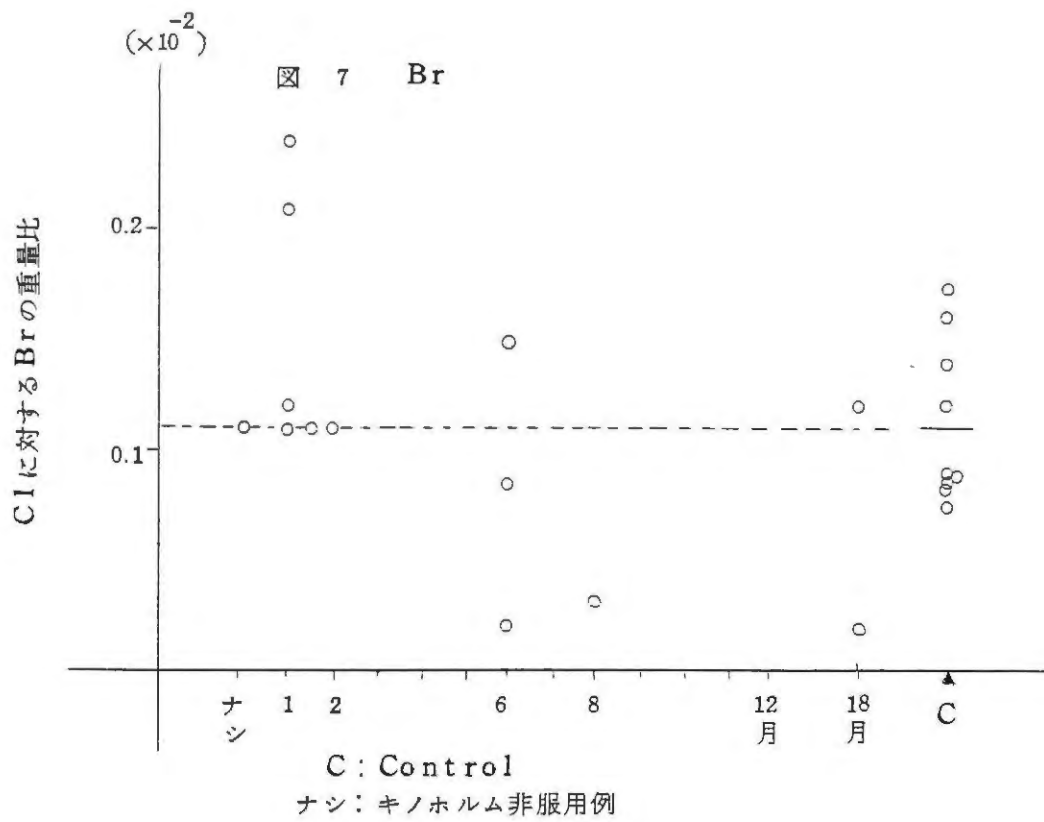
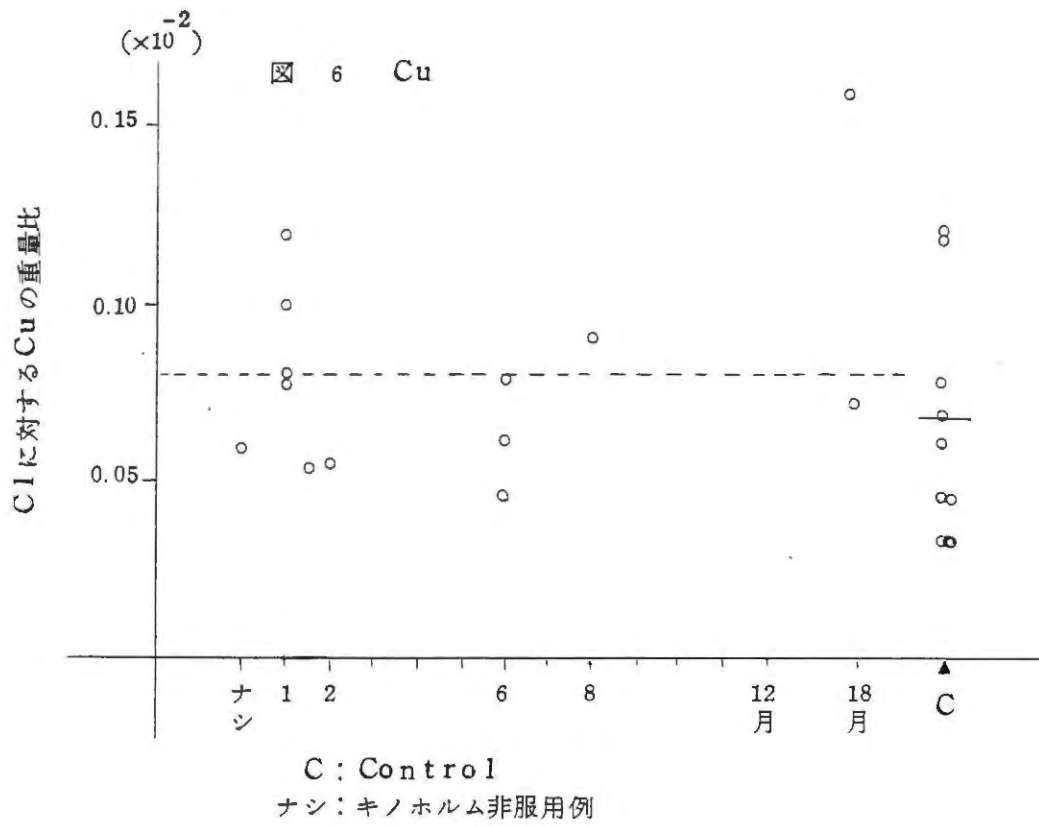
図 1 ム ウ 素

頭の数字はキ剤中止後の期間

症例番号







されたものはMg, Mn, Fe, Cu, Zn, Br, I, の7元素であり, その測定結果は表2および図1~6に示すごとくであった。今回行なったマススペクトルの測定結果はいずれも視察法による半定量的な測定によったため, 3回測定の変動も30~100%と非常に大きいものではあったが, 測定を試みた10元素のうちI, Fe, Znの3元素は正常群と比較して発症初期あるいは発症後の経過に従ってこの変動係数の範囲をはるかに越えた変動を示しており, SMON患者血清と正常人血清の間に明らかに有意の差があると考えられたので, 今回は主としてこれらの3つの元素についてのべる。

1. 沃素

沃素は表2に示したごとく, 発症後1~2ヶ月の新鮮なSMON患者血清では平均値が0.168% (C.V. 97%) であるのに対し, 正常群では0.0015% (C.V. 107%) とSMON患者血清中に約100倍の高濃度に検出された。このことは正常群測定値の変動係数が107%であることを考慮してもその変動係数をはるかに外測にあり, 正常群との間に有意の差があるといえる。この沃素の高値は新鮮SMON患者7例に共通しており, 正常人血清の平均値の4.7~280倍に達している。しかしながらこの沃素の高値は図1に示すごとくキノホルム剤中止後6~8ヶ月目に再測定された血清では正常に近く復しており, 初回測定ではあるが, 発症後6ヶ月~1.5年(キノホルム剤発売中止より少くとも6ヶ月後)を経過した症例でもほぼ正常範囲近くにある。またキノホルム服用非SMON患者にも0.0060%と正常人血清平均値の4倍を示し, SMON血清の下限に近い高値を示している。

2. 亜鉛

亜鉛については新鮮SMON患者血清では, 表2に示すごとく, SMON患者血清の平均は0.24% (C.V. 32%), 正常人血清の平均は0.29% (C.V. 55%) であり, 正常人血清の変動係数55%を考慮すれば両群の間に有意の差があるとはいえない。しかしながら, 発症より6ヶ月ないし1.5年の経過をとったSMON患者血清では平均0.035%であり, 正常人血清平均値のほぼ10%に減少しており, 正常人血清測定値の変動係数を考慮しても有意に低値を示しているといえる。この亜鉛の測定値をキノホルム服用中止後の経過順序にならべてプロットしたのが図2であり, キノホルム服用中止後の期間と逆比例の関係がみとめられた。

3. 鉄

鉄は表2および表3に示すごとく, 正常人血清の平均値0.103% (C.V. 48%) に対して, SMON患者血清の平均値は0.196% (C.V. 39%) であり, SMON患者血清に高値を示す傾向にあるが, 個別に検討すればSMON患者血清中にも正常人血清平均値よりも低いものがあり, また逆に正常人血清中にもSMON患者血清平均より高値を示すものもあり一定せず, 両者に明らかに有意の差があるとはいえない。

4. その他の元素

その他の元素に関してはマグネシウムが経過の長いものにやや高値を示す傾向があるが、有意の差があるとはいえず、正常人血清とSMON患者血清の間に有意の差があるものは存しなかった。コバルト、ニッケル、カドミウムについてはコバルトおよびニッケルがそれぞれSMON患者の1例づつに検出されているが、SMON症例全体に共通した所見ではなく、そのみで意義を云々することはできない。

III 考 按

SMONの原因については、重金属中毒説、井上らによるウイルス説²⁾、マイコプラズマ説および椿³⁾らにより指摘されたキノホルムの使用との関連などがあげられ、井形ら⁶⁾、立石ら⁷⁾、奥野ら⁸⁾はキノホルム投与により、家兎、犬、猿などにSMON類似の病変を作ること成功したと報告しており、またキノホルム発売中止以来SMON発症が激減していることなどから、キノホルム原因説が最も有力のようであるが、これらの動物実験はそのいずれもが完全な人のSMONのモデルとはいえない現状のようであり、さらにVitamin 欠乏、特にB₁₂ 欠乏や有機燐、有機水銀中毒など重金属の中毒、悪性腫瘍、SLEなどでも形態学的にSMON類似の病変をみとめることなど、またキノホルム剤の服用既往のないSMON症例も確かめられているところから、その原因がキノホルムのみにあるとは考え難い。今回の我々の検索でも新鮮なSMON症例では、いずれも著明な沃素の高値が証明されたこと、およびキノホルム服用非SMON症例にも沃素が高濃度に証明されていることは、SMONとキノホルム剤の関係が非常に密接なものであることを示す所見と考えられるが、しかし、今回検索した新鮮なSMON患者7例中1例はキノホルム剤の服用を否定されているにもかかわらず著明な沃素の高値が証明されている。不幸にしてこの症例は反復測定機会を得なかったが、もしこの沃素の高値がキノホルム剤の使用されていない症例にもみられるとすれば、この沃素の高値、もしくは沃素の高値を招来せしめるものこそがSMON発症の重要な因子となる可能性もあるものと考えられよう。この沃素の高値は発症後6ヶ月ないし1.5年後に測定されたものではいずれも正常値に近く復していたが、神経症状の回復とは関係ないものようである。

亜鉛に関しては、キノホルムとのキレート結合の面から十分注意を払う必要のある元素であると考えられ、亜鉛が体内における酵素代謝に重要な役割をはたすことも知られており、さらにはインシュリンの活性と密接な関係のあることも知られている。

今回の我々の検索では図2にも示したごとく、キノホルム服用中止後1ヶ月目の新鮮なSMON患者の血清では正常人血清との間に有意の差をみとめていないが、キノホルム服用中止後2ヶ月目ごろより急激な減少を示し、1.5年におよんでも回復していない。このことはキノホルム服用患者に糖尿病あるいは過血糖の合併が注目されていることなどと考えあわせて興味深い。この亜鉛の減少

はインシコリン活性のみならず、他の酵素への影響も十分考えられ、SMONの病像を修飾する1つの因子となる可能性があると考えられる。

鉄については、SMON発症とキノホルムの関係を引き出すきっかけを作った緑舌、緑尿が鉄とのキレート結合の結果であることを知られて以来注目されているが、明らかな低値あるいは高値は現在のところ証明されていない。わずかに血清鉄が高値を示す傾向のあることが指摘されている。今回の我々の検索においても、やや正常人血清に比して高値を示す傾向にはあるが、特に一定の意義を認め難い。

IV 結 論

- 1) 新鮮なSMON患者血清中には正常人血清に比し平均100倍濃度の沃素が検出された。
- 2) 沃素の高値は発症後6ヶ月ないし1.5年経過した症例ではほぼ正常範囲に近く復していた。
- 3) 沃素の高値はキノホルムの使用を否定されたSMON患者の1例にもみとめられた。
- 4) 亜鉛はキノホルム剤服用中止後1ヶ月は正常範囲内にあるが、1.5ヶ月～2ヶ月目ごろより急激に減少し、その減少は1.5年を経過しても尚持続している。
- 5) 鉄は正常人血清と比較してSMON患者血清がやや高値を示す傾向にある。
- 6) ニッケルとコバルトがSMON症例のそれぞれ1例に検出されたが、全体を通しての異常としてはとれない。

以上の結果より次の如き結論を得た。

- 1) 新鮮なSMON患者血清中よりきわめて高濃度の沃素が検出されたことはキノホルムの使用と密接な関連があるように思われるが、1例にせよキノホルムを使用していないSMON症例にも沃素の高値がみられたことは、あるいはこの沃素の高値あるいは沃素の高値を招来する因子こそがSMON発症の原因であるかもしれない事を示していると考えられる。
- 2) 亜鉛の低値は、亜鉛が酵素代謝と密接な関係を有していることが知られていること、インシコリン活性と密接に関係していることが知られているが、SMON患者に過血糖や糖尿病の合併が注目されていることと考えあわせ興味深く、慢性に経過する患者体内における亜鉛代謝異常がSMONの病像を修飾する一因となり得ることを示す所見を得た。
- 3) 重金属中毒による因子を考慮して測定した、コバルト、ニッケルおよびカドミウムはコバルトおよびニッケルが、それぞれ1例のSMON患者血清中より検出されたが、SMON症例全体に共通した所見とはみとめ難い。

今回の報告はいずれも視察による半定量的な測定結果であり、測定誤差も30%～100%と非常に大きく、測定した元素もわずか10項目に限ったが、現在コンピューターを用いての全元素の測定を施行中であり、その結果については次回に報告する。

引用文献

1. 新宮 正久：スモン調査研究会；昭和45年11月13日報告
2. 井上 重幸：スモン調査研究会；昭和45年11月13日報告
3. 椿 忠雄ほか：第34回日本神経学会関東地方会報告；昭和45年9月5日
4. 吉武 泰男ほか：医学のあゆみ；74：598，1970
5. 高須 俊明ほか：日本医事新報；2427：24，1970
6. 井形 昭弘ほか：医学のあゆみ；75：309，1970
7. 立石 潤ほか：医学のあゆみ；76：611，1970
8. 奥野 良臣ほか：スモン調査研究会，昭和46年3月2日報告
9. 渡辺 英二ほか：工業化学雑誌，67：1778，1964

SMON患者の末梢血リンパ球に対するキノホルムの影響について

病理班員 河合 忠(日大・臨床病理)

研究協力者 近藤 泰正, 河野 均也(日大・医・臨床病理), 片岡 喜久男(国立東二病院),
儀武 三郎(国立大蔵病院)

I はじめに

SMONの原因については、中毒説、アレルギー説、代謝障害説、感染説、などが提唱されて来た。近年ではウイルス感染説とともに椿らによって従来整腸剤として繁用されてきたキノホルム剤がSMONの病因に何んらかの関係があることが指摘されて以来、これらを支持する発表が多数に上っている。しかしながら、キノホルムを服用していないヒトにも明らかなSMONの発生が認められることから、SMONの原因は未だ不明の点が残されている。もしウイルス感染が原因であるとしても、感染源であるウイルスの質的および量的な両面から考えて行く必要がある。他方、宿主側においては、これらに対する防御機構、すなわち免疫学的機能が問題となる。

従来、ウイルス感染に対しては体液性免疫機構の他に細胞性免疫機構の関与が重要視される様になった。今日、細胞性免疫の主体がリンパ球に存在することはよく知られているが、その役割は抗原物質の認識、記憶、さらに免疫遂行細胞への移行、などである。1960年Nowellら¹⁾によりred kidney beanより抽出された赤血球凝集素であるPhytohemagglutinin (PHA)が正常人の末梢血中のリンパ球を幼若化されることを発表して以来、この現象がリンパ球の機能、とくに細胞性免疫機構の一面を反映するものとして注目を浴びるに至った。さらに1963年Medowar, 1964年Moorheadらによりリンパ球の混合培養が臓器移植の組織適合性の判定にきわめて有効であることが発表され、臓器移植の面からも注目されている。^{2), 3)}

感染症とPHA細胞の動態についても報告があり、ウイルス感染時、とくに麻疹の場合は一過性に幼若化が低下すること、⁴⁾またSMON患者についても同様な低下を示すとの報告もあり、⁵⁾ウイルス感染症に対する宿主側の防禦機転の面からリンパ球幼若化現象はきわめて興味深い。

また、リンパ球を持異抗原物質、とくにツベルクリンなどを加えても同様の幼若化を認め、慢性関節リウマチ患者のリンパ球に自己抗体の存在を報告していること、⁶⁾などからリンパ球がいかなる抗原物質を認識しているかが、種々の抗原物質を加えてリンパ球を培養することによって解明されつつある。⁷⁾キノホルムがSMON発症に大きな役割を果している可能性が強いことが判明したわけであるが、体内に入ったキノホルムが肝臓で解毒される生化学的処理過程と免疫機構がキノホルムを異物として認識し、これを拒否する生物学的処理過程が考えられる。とくに、生物学的処理

過程の異常としてキノホルムに対するアレルギー反応とも考えられよう。さらにキノホルムのもつ細胞毒作用があり、もし各臓器、とくにリンパ球に対して毒性を示すならば2次的に免疫機構の低下および感染に対する抵抗性の減弱なども考えられよう。われわれは、以上の観点にもとづいてSMON患者における末梢血リンパ球培養の成績が正常人の場合と差異があるか否かについて検討した。

II 実験材料および実験方法

臨床的にSMONと診断された患者10名、対照としてキノホルムを服用した既往のない正常人12名について検索した。SMON患者についての内訳は表1に示す通りであって、いずれもキノホルム剤を中止してから1カ月以上経過した時期に採血して検査した。

表1 SMON患者の内訳とPHA細胞出現率

症例	年齢	性	キ剤使用歴	キ剤中止より検査までの期間	発症よりの期間	PHA細胞(%)
			あり	2カ月	2年	65
			あり	1カ月	1カ月	60
*	37	女	あり	1カ月	1カ月	78
	22	男	あり	1.5カ月	3カ月	68
	79	女	あり		3カ月	65
	55	男	あり	1カ月	1カ月	60
	54	女	あり	2カ月	8カ月	62
	70	女	あり	3カ月	6カ月	54
	22	女	あり	3カ月	4年	63
	64	女	あり	3カ月	3.5年	20

*キ剤服用の既往はないというが、マススペクトログラフによるヨード量は著しく高い症例

リンパ球培養⁷⁾：全血をヘパリン添加で約10ml採血し、遠沈後leukocyte-rich Plasmaを採取し、TC199培地2mlに白血球数が 2×10^6 個含まれるように加え37℃で72時間培養する。その後、培養液を遠沈して細胞層を集め塗抹標本を作成し、細胞200~500個を数えて幼若細胞の占める百分率(%)を求めた。

PHA細胞出現率を求めるには型の如く、培地にPHA-Pを加えた。⁷⁾

キノホルム剤の添加：エマホルムを生理的食塩液に浮遊させ、キノホルムとして2mg, 0.2mg, 0.03mg, 0.003mgが含まれるように2mlの培地に混合して培養した。また、対照としては生理的食塩液0.05ml加えたもので培養した。

III 成 績

a SMON患者および正常人における末梢血リンパ球の培養

正常人については、PHA添加時の幼若化は70%から87%に入り、12名の平均値は76.4%であった。また、4名についてはPHAを添加せず自己血漿そのものの中で培養した結果2~14%に幼若化が認められ、平均値は7%であった。

SMON患者については図1に示す如く、10例のうち1例()がPHA添加時の幼若化が20%と著しい減少を認めたが、PHA非添加時でも10%に幼若化が認められた。他の9例は、PHA添加時には54~78%、平均63.9%の幼若化を認め、正常人と比してやや低下の傾向はみられるが、検査方法の技術的変動を考えると有意の差とは考え難い。また、4例についてのPHA非添加時の幼若化は8~10%、平均9%となり正常人の場合と全く差異が認められない。

b 正常人末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響

図2にまとめた如く、正常人4名(3才, 4才, 学生2名)について、まず0.2mgおよび2mgを2mlの培地に加えて培養した所いずれもリンパ球は生存せず、すべての細胞が死滅した。

次に一学生1名について、種々の濃度でキノホルム剤を混合して培養した成績が図2の右側に示したものである。すなわち、キノホルムを100μg/ml以上の濃度に加えたものでは前回の成績と同様すべての細胞が死滅したが、15μg/mlおよび1.5μg/mlの割合でキノホルム剤を加えた場合、リンパ球は生存し、しかも生食液を加えた対照およびPHA非添加時の場合と同じ幼若化率をえた。したがって、正常リンパ球については15μg/ml以下のキノホルム剤の共存下ではとくにその増殖に影響がなく、またキノホルム自体にはPHAの如きリンパ球幼若化に対する刺戟作用のないことが確認された。

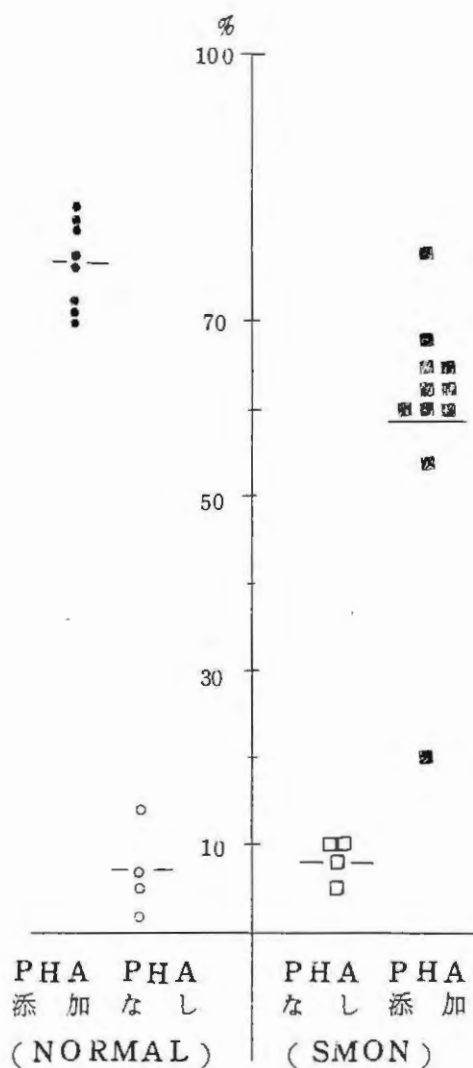
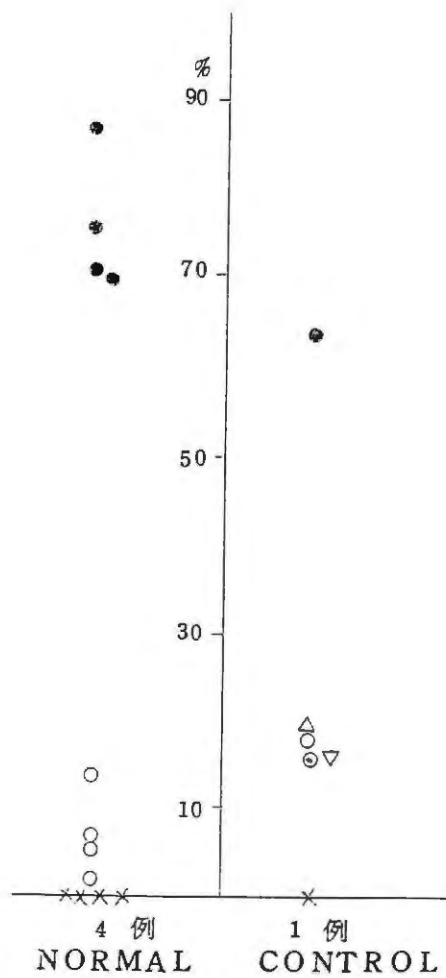
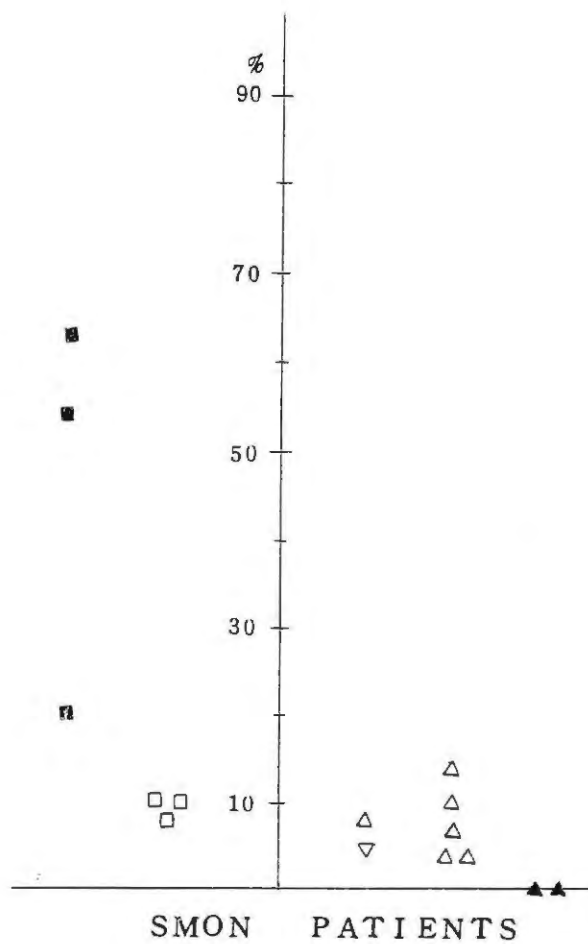


図1 SMON患者末梢血リンパ球の培養によるBlastoid transformation.



○ PHA添加 ○ PHAなし
 ⊙ 生食水添加
 △ エマホルム 0.003 mg 添加
 " " 0.03 mg "
 × " 0.2 mg "

図2 正常人末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響



○ PHA添加
 ○ PHAなし
 △ エマホルム 0.003 mg 添加
 " " 0.03 mg "
 △ " 2.0 mg "

図3 SMON患者末梢血リンパ球培養におけるキノホルムの影響

c SMON患者末梢リンパ球培養におけるキノホルムの影響

SMON患者3名から採血し、これを分注しそれぞれPHA添加、PHA非添加、キノホルム剤添加の場合のリンパ球幼若化を検討した成績をまとめたのが図3である。本実験に使用した血液はいずれもキノホルム剤服用の既往があるSMON患者で、しかもキノホルム剤投与中止3ヵ月後に採血して検査した。図3にみられるように1 mg/mlのキノホルム剤の共存においては白血球は完全に死滅して培養されなかったが、15 μg/ml以下の量ではPHA非添加時と同じような幼若化を示した。したがって、SMON患者についても正常人と同じような成績がえられた。

d PHA細胞および芽球様細胞の形態

PHAを添加して培養してえられるいわゆるPHA細胞の形態については、正常人とSMON患者の間に明らかな差は認められなかった。また、キノホルム剤添加時についてはとくに有意の差異が認め難いが、キノホルム添加時にしばしば細胞質に空胞をもった芽球様細胞が目立った。しかし、その意義については不明である。

IV 考 察

以上われわれの成績では、キノホルム剤投与中止後1.5カ月から3カ月を経たSMON患者においてPHAによるリンパ球幼若化現象は、著明に低下した1例を除けば、やや低下している傾向はみられるが形態学的にも量的にも有意の差が認められなかった。また、20%と著明な低下を示した1例をも含めてすべての患者の末梢血リンパ球は、PHAの刺戟のない培養条件下ではまったく正常人の場合と差異が認められなかった。PHA細胞出現率の著明な低下を示した1例と他の症例との間には臨床的にもまたキノホルム服用状況においてもとくに大きな差異を認めることが出来なかった。一方、伊藤ら⁵⁾はSMON患者12名(男3名、女9名)について末梢血リンパ球のPHAによる幼若化を検索し、発症して1年未満のもの9名では59~11%(平均36.9%)で健康者よりも明らかに低下していることを報告している。また発症より2年~3年6カ月のSMON患者においても、1年未満の患者よりは高いが健康者より低下する傾向を認めている。これらの患者はいずれもステロイドの大量療法はうけていないが、たゞキノホルムとSMONの密接な関連性が指摘される以前に検査されており、大部分の症例はキノホルム服用中に検索されたという。⁸⁾したがって、われわれの検索した患者とはキノホルム服用の点で大きな条件の差があり一概に比較が困難である。しかし、われわれのマススペクトログラフによる成績⁹⁾によるとヒトでは服用中止後2~3カ月頃より血中のキノホルムが激減することが推定された。松橋ら¹⁰⁾はマウスの抗体産生能に及ぼすキノホルムの影響を検索し、キノホルムの抑制作用が、キノホルム投与中止後比較的速かに消失することを報告している。これらのことから、われわれの成績と伊藤らの成績の差がキノホルムの生体内蓄積量の差にもとずき、キノホルムのリンパ球機能への影響が投与中止後比較的すみやかに消失するのではないかと考えられる。

キノホルムのリンパ球に対する影響としては、われわれの実験からも解るように(図2,3), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の多量のキノホルムは細胞毒性を発揮し白血球を死滅させることは正常人でもSMON患者でも同様であった。また、キノホルム自体がPHAのような非特異的抗原刺戟作用をもたず、またSMON患者についてもリンパ球の幼若化現象については少なくとも過敏反応の如き作用をもっていないことが判明した。しかしながら、15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のキノホルムがリンパ球の幼若化を抑制しないとしても、必ずしも他のリンパ球機能への影響を否定するものではない。現に松橋ら¹⁰⁾のマウスの実験でキノホルム投与中止後2回目の抗原刺戟によって出来る抗体は、通常

の第2次免疫反応の場合にみられる抗体と異なったmercaptoethanol sensitive antibody であるという。この事実がヒトやその他の動物についても認められるとすれば、リンパ球の免疫学的記憶能を一時的にせよ失わせる可能性も推定される。今後この方面での追試、検索が期待される。

V 結 論

PHA, キノホルムの添加により正常人およびSMON患者の末梢血リンパ球培養をおこなって幼若化を検討して次の如き成績を得た。

- 1) キノホルム投与中止後1.5～3カ月を経過したSMON患者では、1例で幼若化の著明な低下をみたが、他の症例ではすべてやゝ低下傾向があるのみで有意の変動とはいえない。
- 2) エマホルムを15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の割合で加えて培養した場合は幼若化は抑制されないが、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上では正常リンパ球は死滅する。
- 3) SMON患者では、末梢血リンパ球の幼若化が正常人に比してエマホルムに対してより感受性であったり、より抵抗性であるとは考え難い。なお、幼若化以外のリンパ球機能に対するキノホルムの影響はさらに追及されるべきである。

引 用 文 献

1. Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes, *Cancer Research* 20: 462, 1960.
2. Bain, B.: The development of large immature mononuclear cells in mixed leukocyte cultures, *Blood* 23: 108, 1964.
3. Moynihan, P.C. et al.: Lymphocyte transformation as an in vitro histocompatibility test, *Lancet* ii: 453, 1965.
4. 門脇純一, ほか: 麻疹感染時の末梢リンパ球のPHAに対する in vitro lymphoblastogenesis について, *医学のあゆみ*, 71: 737, 1969.
5. 伊藤康彦, 松岡幸彦: SMON患者末梢リンパ球のPHAによる blastoid-formation *医学のあゆみ* 74: 163, 1970.
6. 天木一太, ほか: 自己抗体産生細胞の同定について, *臨床免疫*, 1: 431, 1969.
7. 河合忠, ほか: リンパ球幼若化現象の検索, いわゆるPHA細胞検査のルーチン化, *臨床検査* 14: 1422, 1970.
8. 祖父江逸郎: 私信による。

9. 河合忠, ほか: SMON患者血清のマススペクトログラフによる微量成分元素の分析, スモン研究協議会研究報告会口演, 昭和46年3月。
10. 松橋直, ほか: マウスの抗ヒツジ赤血球抗体産生に及ぼすキノホルムの影響, スモン研究協議会研究報告会口演, 昭和46年3月。