第70回日本内科学会講演会 (1973年)

宿題報告

SMON の本態と臨床*

新潟大学教授

椿 忠雄

SPECIAL ARTICLE

AETIOLOGICAL AND CLINICAL STUDY ON SUBACUTE
MYELO-OPTICO-NEUROPATHY (SMON)

Tadao TSUBAKI, M.D.

Prof. of Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

I. 緒言

ある一つの未知の疾患が、臨床、病理、そしてその原因に至るまで解明されることは極めて特異な事例である。顧みれば、昭和39年の第61回本学会（故前川孫二郎会頭）で、シンポジウム「非特異性脳脊髄炎症」（楠井賢造座長）において、一つの特異な疾患がとり出され、われわれ（椿、豊倉、塚越¹⁾）はこれをSubacute Myelo-Optico-neuropathyと呼び、この略号はSMONとして今や国際的にも用いられている。その後スモン調査研究協議会（甲野礼作会長）を中心とした本邦研究者の優れた研究の集積により、上記の臨床、病理、そして原因に至るまでの解明は、ほぼ完全になしつくされたのである。

著者は、新潟大学脳研究所神経内科、神経病理、および神経薬理部門の共同研究と、一部は医学部眼科学教室の協力によりえられた成績を中心にのべる。

II. 臨床的特徴

既にスモン調査研究協議会は臨床診断指針を作

* 本講演は1973年4月7日京都市左京区京都会館第一ホールにて行なわれた。

成している。この詳細は省略するが、問題点をのべると、必発症状として表1の内容が含まれている。確かに殆どの症例はこの条件を満足しているが、著者は同じ範疇に属すると考えられる症例で、腹部症状を伴わない場合の存在、知覚障害が前景に立たない場合の存在を特に指摘する。

表2は新潟大学神経内科を受診したSMON患者351例の腹部症状の分析である。腹部症状には、しばしば指摘されたように早期より長期間に亘るものには下痢が多い。これはSMONの一部ではなく、キノホルムを投与させた原因になつたものであると考えられている。特異なことは、神経症状発現の直前にそれ迄の腹部症状と性質の異なつた腹部症状が出現することであり、これには腹痛が多く、20例にこれを認めている。表2の成績は既往歴よりえられたものであるので、数の不正確はやむをえないが、早期腹部症状のないものが47例あり、そのうち手術後整腸剤としてキノホルムが投与された例が36例あること、またこれを別として全経過を通じ腹部症状がないがSMONと考えられる例が9例あることは注目に価する。

ここに1例を示すと、82才の女性。生来、胃腸

表1. 必発症状

1. 腹部症状
2. 急性または亜急性発病
3. 知覚障害
 - A. 前景に立つ
 - B. 両側性
 - C. 下半身ことに下肢末端につよい
 - D. 異常知覚を伴う

表2. 腹部症状— 351例について—

	早 期	神経症状直前
下 痢	145	1
腹 痛	74	20
下痢+腹痛	55	6
便 秘	9	1
そ の 他	21	0
腹部症状なし	47*	323

*手術後整腸剤としてキノホルムが投与された例……………36

全経過を通じ腹部症状なし……………9

(注)「神経症状直前」に記載された数は、早期症状に加えて神経症状直前に他の腹部症状がみられたものである。

障害はないが便秘に傾いていた。昭和43年5月初旬、下肢運動障害がおり2～3日で完全麻痺をきたし、下肢のしびれ感もあつた。約10日後には視力障害がおり、6月14日にはほとんど完全盲になつている。発病当初には青黒い舌苔に覆われた。著者は昭和45年6月28日、この患者を診療した。当時視力は全盲、上肢は正常、下肢は殆ど完全麻痺で遠位部に著しい知覚低下があるが、異常知覚は足底にのみザワザワ感(足袋をはいたよう

な感じ)があるが、SMONに特有の激しいものはない。著者はこの患者をSMONと診断したが、その後の連絡で患者が発病前約1年間毎日キノホルム0.6gを服用していることが明らかになった。

この症例がSMONであることは確実であるが、腹部症状を欠くものである。また、本例は視力障害、運動麻痺が強度である反面、知覚障害は前景に出ず、異常知覚も軽い。このような症候の組合わせはしばしば重症例にみられるものである。

ここで、351例について知覚障害の上界がどこにあるかをみると、臍高位を越えるものは5例に過ぎず、この5例も乳頭の高さを越えていない。知覚障害上界は重症例の方が高い傾向にあるが、最重症例でも障害部位は一定の範囲を越えないと考えられる。また、最重症例で下肢の運動麻痺が完全におこつても完全な知覚脱失はおこらない。すなわち、知覚障害はその範囲と強度に限界があると考えられる。すなわち、重症例では運動障害が前景に出て、知覚障害は比較的目立たぬ形となる。

また、上肢の知覚障害は351例中32例と少ないことも特徴的であり、このうち上界が胸部に達した場合は60%と高率であるが、腹部に達した時は14.7%とこれに次ぎ、それ以下の場合は希であり(図1)、このパターンはGuillain-Barré症候群と相異している。

図1. 知覚障害上界と上肢知覚障害

図2. 仙髄支配領域の知覚障害(82例について)

表3. (A). 性機能障害調査の対象

性	年代	30-	35-	40-	45-	計
男		2	6	13	12	33
女		5	8	15	21	49
計		7	14	28	33	82

表3. (B). 知覚障害上界と性機能障害

性	知覚障害上界	性機能障害		計
		+	-	
男	L ₁ 以上	14 (100%)	0	14
	大腿以下	5 (26.3%)	14	19
女	L ₁ 以上	16 (80%)	4	20
	大腿以下	10 (34.5%)	19	29
計		45 (54.9%)	37	82

知覚障害の分布は下肢末端部に強いもののほか、仙髄支配領域に強いものが少なからずあり、知覚障害の上界が腰部以上のものでは67.6%、知覚障害が下肢遠位部に局限しているものでも14.6%に認められ、この事実は、他の脊髓疾患、末梢神経疾患では殆どみられぬ特異なパターンである。

これに関連して、性機能調査を行なった。30才より50才迄の患者に対し質問状を送り、回答を求めたが、発送数133、住所不明20、回答数82で、住所不明者を除いた発送数に対する回答率は72.6%である。82例の年齢別、性別の内訳は表3(A)の如くである。性機能障害を訴えるものは54.9%

表4. 膝反射とアキレス反射

		() 内は%			
ATR	PTR	亢進	正常	減弱	計
亢進		61	68	59	188(54)
正常		4	82	57	143(41)
減弱		1	1	16	18(5)
計		66(19)	151(43)	132(38)	349

たゞし 反射記載なし……2例

表4. 膝反射と上肢部深反射

		() 内は%			
上肢	PTR	亢進	正常	減弱	計
亢進		50	134	5	188(54)
正常		9	122	11	143(41)
減弱		1	9	8	18(5)
計		60(17)	265(76)	24(7)	349

たゞし 反射記載なし……2例

で、男女共に知覚障害上界がL₁以上の場合にはそれが多く、殊に男性では知覚障害がL₁以上の場合には100%に訴えている(表3(B))。

膝反射とアキレス反射については、表4の如く膝反射は亢進するものが多く、アキレス反射は減弱するものがやや多い。アキレス反射亢進例の多くは膝反射の亢進も伴い、膝反射減弱例の大部分はアキレス反射の減弱を伴う。

下肢の運動障害を経過中に認めたものは351例中284例(81%)であるが、上肢の運動障害を伴ったものは3例のみであり極めて少ない。上肢深部反射は表5の如くで、亢進が17%にみられ、この場合膝反射亢進を伴うものが多い。すなわち運動障害はみられなくても、上肢筋を支配する錐体路もある程度障害されていることを示唆している。

視力障害を呈した34例について、神経症状発現から視力障害発現までの期間をみると、視力障害が先に出現したものは3例、殆ど同時1例、1カ月以内に出現したものは13例、残り17例は1カ月以上経過して視力障害が出現しており、視力障害は神経症状より遅発する傾向が強い。

視力障害を呈したものは351例中39例(11.1%)であり、他の神経症状の重症のものに出現し易く、軽症のものには出現し難い。しかし、いつばうキノホルムを長期間服用した例の中には、例外的ではあるが視力障害のみが前景に出て他の神経症状は極めて軽微の例がある(星ほか²⁾)。われわれはこのような型の2例を見いだしたことから、従来球後視神経炎と診断されているものの中に、キノホルムとの関連を有するものがあるのではないかと想定し、眼科学教室の協力の下に球後視神経炎と診断された例の再調査を行なった。上記診断をうけた症例にアンケートを送り、解答者210例中、胃腸薬または整腸剤と称せられるものを発病前に服用したと答えたもの25例で、うち20例は両側性障害である(表6)。このうち、既にSMONと診断されていたもの5例、脱髄疾患と診断され後に再検討の結果SMONと改められたもの3例であり、このほか球後視神経炎のほか下肢知覚異常または歩行障害を呈したものが5例あり、これもキノホルムとの関係を否定しえないものであろう。

表6. 球後視神経炎(RN)調査
—解答者210例について—

胃腸薬、整腸剤を発病前に服薬したもの……25例

- 1 片眼性……………5例
- 2 両眼性……………20例
 - a SMON……………5
 - b 脱髄疾患と診断され後にSMONと判明……………3
 - c RNと軽い下肢知覚異常または歩行障害……………5
 - d RNのみ……………4
 - e その他……………3

表7. 脳波異常と症状の重症度

脳波 重症度	異 常	境界	正常	計
重 症	9(69.2%)	1	3	13
中 等 症	4(30.8%)	0	9	13
軽 症	7(21.2%)	2	24	33
計	20(33.9%)	3	36	59

SMONの精神症状についてはしばしば指摘されている。脳波異常は33.9%にみられ、神経症状の重症な例に異常者の出現頻度も高い(表7)。SMONは脊髄、視神経、末梢神経のみでなく、脳の障害も存在することを示すものである。

III. 病理学的特徴——臨床との関連——

神経系には炎症所見は殆どなく、ニューロンの変性、萎縮を主体としている。脊髄後索の長い上行路(Goll束が主)、錐体路、末梢神経の変性が最も著明、遠位部に至るほど著しい。末梢神経も同様の変性がある。視神経にも同様の変性があることがある。いずれも軸索の変性は髄鞘の脱落より著明である。変化はほぼ対称性である。脊髄後根神経節の神経細胞の変性と外套細胞の増殖、網膜の神経節細胞の変性もみられる。脊髄前角細胞の変性がみられることもある。重症例ではオリブ核の神経細胞の変性、膠細胞の膨化などがみられる。すなわち、病変の主座は、後根神経節、網膜神経節細胞、脊髄前角細胞にあり、二次的に軸索の変性がおこつたものと考えられる。

これらの所見を臨床症状と対比して考えると、本症の知覚障害は後根神経節の神経細胞の障害により、末梢神経とGoll束を上行する線維が傷害されたためと考えられるが、その症状出現の主体は末梢神経障害のためでなく、Goll束の線維の傷害によるものと判断される。その理由は、① 最も長い上行路をもつ仙髄領域の知覚障害の強い例がしばしばみられること、② 後根神経節より出る末梢神経の長さは上下肢であまり変わらないのに、下肢の知覚障害が上肢に比してはるかに強いこと、③ 上行線維の短いTh₄以上には殆ど知覚障害がみられぬことである。また最重症例でも完全な知覚脱失のおこらぬ理由は、脊髄視床路の保たれているためと考えることができる。もつとも、四肢末端部に知覚障害が強いことは、末梢神経障害に原因を求めるべきであらう。

運動障害も、上肢より下肢に著明である点は、知覚障害と同様に末梢神経障害によるためと考ええるよりも錐体路障害のためと考えた方がはるか

に説明し易い。深部反射亢進もこれに対応している。ただし、アキレス反射減弱の比較的多い理由は、これに関連する末梢神経が極めて長いためと考えられる。

視神経路は比較的短い線維をもつが、これが障害され易いことは網膜の神経節細胞が外因（この場合は後述のキノホルム）に対し抵抗が弱いためと考えれば説明し易いが、この点は推定の域を出ない。

IV. 患者発生の実態

SMONは昭和30年以降に発生し、次第に増加し、昭和45年9月のキノホルム販売停止措置とともに実質的に発生は終息したものと考えられる。この間に登録された患者は重松らによれば、昭和47年3月末には9,249例であつた。

なお、最近片平ら⁸⁾は、昭和12～13年に発症したSMON容疑例を報告している。キノホルム原末をそれぞれ45gと50.5g投与された後神経症状を発現した2例であり、すでに死亡しているため診断を確認できないが、病歴によると、キノホルム服用後、腹痛が先行し、知覚障害優位、下半身障害優位、左右対称性障害などを示し、SMONに一致する点が多い。昭和30年以前にキノホルムが大量長期投与された例は、このほかほとんど報告がない点から考えて、昭和30年以前でキノホルムが大量長期投与されれば高率に神経症状をおこしたと考えることは妥当であろう。

V. 本症に対する感受性の検討（近藤、椿⁴⁾）

本症の発症は一定の外因に対し、患者側の感受性の差異に影響されることが推定される。ことに本症患者は手術の既往を有するものが多いことが指摘され、前述のように現在ではその一部は手術後に整腸剤としてキノホルムが用いられたことと関係づけることができる。しかし、虫垂切除の既往歴についてみると、手術よりSMON発症迄の期間は平均12年であり、手術直後の影響でSMONが発症したとは考えられない。

われわれは、SMON患者119名とその両親、同胞を調査対象として、また対照として患者の配

偶者71名とその両親、同胞を用いた。方法は面接による質問と検査で、扁桃、肺、胆嚢、虫垂、子宮の切除を調べた。各種手術のうち、患者と配偶者の間に有意の差があるのは虫垂のみであり、またこれは患者の同胞と配偶者の同胞の間でも有意の差を示す。また、虫垂切除の頻度は男子患者では12.5%、女子患者では39.2%で、後者に高く、SMONが女性に多いことと何らかの関連があることも考えられる。

SMONと虫垂切除の関係は下記の2点になる。① 両者の直接の因果関係は認めにくい。② 虫垂炎を生じ易い体質とSMONを生じ易い体質に共通点があると考える立場であり、この場合SMON患者の虫垂切除の諸特徴が説明し易く、とくに虫垂切除をうけない患者の同胞にも虫垂切除が多いことが説明できる。

このほか、血液型その他の体質的因子も検討したが、すでに発表したのでここでは省略する。

VI. キノホルム説と疫学的根拠

本症は臨床的にも病理学的にも感染症を示唆する所見はなかつたが、集団発生などのため感染症が疑われ、この方面ことにウイルス学的方面からの研究が数多く行なわれた。

いつぼう、豊倉らの緑舌の研究から、田村らは緑色物質がキノホルムの鉄キレートであることの発見に至つた。われわれはこれを契機として、SMONとキノホルムの関連について疫学的調査を行なつた。この結果は、すでに報告（椿、本間、星⁵⁾）したので、ここでは、その結果のみを要約すると、以下の如くなる。

1) 神経症状発現前にキノホルムを服用したものはSMON患者の97%（171例中166例）に達する。

2) 他の薬剤は多いものでも50%前後が服用されたに過ぎない。

3) 神経症状の発現時期とキノホルムの服用された時期は密接な関連がある。

4) キノホルム1日服用量の多いものは比較的短期間の服用で発病する場合がある。

5) 服用量と重症度にはある程度の相関があるごとくである。

6) 病院のキノホルム使用量の推移と患者発生頻度の推移には関連がある。

7) 集団発生のため伝染を疑われた某病院の発生はすべてキノホルムをもつて説明できる。たとえば患者の発生した病棟においてのみ胃腸疾患に対しキノホルムが長期投与されていたし、キノホルムが投与されてから2～4週間後に神経症状を発現するのが多いなどの事実がある。

8) 本邦における年度別キノホルムの販売量が大手の一社についてみると、1965年以後に販売量が急増しており、患者発生数の推移とよく並行している。ちなみに、1963年以前の販売量は微々たるものであり、1964年以後に急増している。

9) 同社のキノホルム販売量を県別人口1人当りの率としてみると、SMON発生率の多い県では、この率が高い(1967～68年の値)。この差は0.1%の危険率で有意である。

われわれは更にH病院とS病院について、キノホルム服用期間と神経症状の関連を検討した(表8)。1日服用量は0.6～1.2gのものが多かったが、ここでは服用期間のみについての検討に止めた。キノホルム非服用消化器疾患患者では、H病院708例中、S病院766例中SMON患者は全く発生せず、H病院では13日以内の服用者153例のうち1例のSMON患者が、14日以上服用者

表8. H病院・S病院におけるキノホルム服用期間と神経症状

	キノホルム 剤非服用 消化器疾患		キノホルム剤服用					
			H			S		
	H	S	13日>	14日<	計	13日>	14日<	計
SMON	0	0	1	17	18	0	19	19
SMON疑	0	0	0	11	11	0	6	6
その他の 神経症状	0	6※	3	12	15	2	9	11
神経症状 記載なし	708	760	149	70	219	173	68	241
計	708	766	153	110	263	175	102	277

*手足のしびれ痛み…4, 腰痛…2

図3. キノホルム投与の Dose-Duration Pattern (S病院)

図4. キノホルム服用量とSMON発症率

110例から17例のSMON患者が発生し、S病院では13日以内の服用者175例中0例、14日以上服用者102例中19例のSMON患者の発生を見た。この2病院のSMONとキノホルムの相関は共に0.1%の危険率で有意である。

次にS病院において、非SMON患者とSMON患者(疑い例を含む)について、キノホルムの一日投与量と投与日数を対比した(図3)。非SMON例では投与期間が短い例が多いことが示される。

次に両病院について、キノホルムの服用量とSMON発症率との関係を検討した(図4)。服用量はSMON発症迄の服用量の合計を用いた。両病院とも服用量の増加とともに、患者発症率が増加するが、S病院では80g以上の服用者では発症率が低下している。この事実、大量服用の可能であつた人は発病しにくい因子をもっていた可能性があることで説明できるであろう。

図5. キノホルム総服用量と性別SMON発症率

図6. キノホルム服用者の年齢構成

これを男女別に分けてみると(図5), 女性はやや発症率が高いようにみえるが, それ程著明ではなく, この成績でみる限り女性が発症し易いと考ええる程の差はなく, 男女の体重差で説明可能の程度である。

キノホルム服用者の年齢構成とSMON発症との関連をみると(図6), 両病院ともキノホルム14日以上服用者の多い年齢層ではSMON患者も多い。

以上の検討において, SMON発症の時期は, 神経症状発現の時期にとつた。これに対し, それに前駆する腹部症状もSMONの症状の一部であ

るので, 腹部症状発現を発症の時期としてとらえ, キノホルムの服用状態もその時期に至る迄のものを調査すべきであるという考えもあるようであるが, これは妥当ではない。何故ならば, 神経症状が発現したからSMONの病像になるのであるからである。

キノホルム服用者は, 服用前からSMONであったのではないかとの疑問に対し, 服用の原因となつた疾患を調査したが, 腸炎, 胃腸炎が多いのみで, 特別の疾患はみいだせなかつた。

SMONに抗結核薬を併用した場合, SMONを発症させ易くするか否かについて花籠はその可能性を報告した。われわれは某病院において, キノホルム薬と抗結核薬を併用した場合(16例)と, 併用しない場合(14例)について, SMON発症迄のキノホルム服用量を比較したが, 平均値をみると, 併用群のキノホルム量が非併用群よりもやや少ないが, 統計的に有意の差はみられなかつた。

上記の疫学的諸事実は, キノホルムとSMON発生に強い関連があることを示している。このほかわれわれが調査をしたすべての病院で, SMONのキノホルム原因説に矛盾する事実がみいだせなかつたことを附記したい。

VII. 小児SMON

小児SMONは一般に稀とされているが, 井形ら⁶⁾は文献にみられた7例中調査された5例が発病前にキノホルムを服用していた事実を明らかにした。われわれ(本間ほか⁷⁾)は4例のキノホルム服用後神経症状を呈した例を体験した(表9)。

年齢・性	早期胃腸障害	キノホルム量(g)	前駆症	下肢運動障害	下肢知覚低下	下肢異常発	反射	視力障害
11 ♀	腹痛・下痢	7.2	—	卅→±	±→±	±	下肢↑ Bab. (+)	卅
4 ♂	血便	9.4	—	卅→±	—	±	下肢↑	—
7 ♀	下痢	23.8	—	卅→+	—?	±	FTR 正 ATR ↓ Bab. (—)	—
3 ♂	Acroderm. enteropath.	71.7	—	—	—	—	上下肢↑	卅

表9. 小児のSMON例

これら4例の症状を成人SMONと比較すると、神経症状に前駆する激しい腹痛を欠く点、運動障害は著明であるが回復もきわめて良好である点、下肢知覚低下がきわめて軽く、下肢異常覚もほとんどない点、視力障害がおこり易い点などに特徴がある。しかし、下肢運動障害と異常覚を有する3例はSMON症状のパターンを有する訳であるからSMONと診断すべきであろう。視力障害と上下肢深部反射亢進のみを有したacrodermatitis enteropathica例は厳密な意味ではSMONに含めることは出来ないが、前述のように成人でも視力障害のみを主徴とした例が存在するのであるから、広義のSMONに含めることはむしろ妥当と思われる。

小児は知覚障害を訴えないため異なった病像を呈するように見えるのではないかとの考え方もできるが、やはり成人とは相違があるといえる。SMONが小児に少ない理由の一つとして知覚障害が軽いので診断が困難であつたこともあつたと考えられる。

VIII. 外国のSMON

キノホルム説に対する反論の一つとして、欧州ではキノホルムが大量に使用されているのに、何故SMON患者が多発しないかの問題がある。われわれ(椿, 井形)はこの問題の解明のため、昭和46年欧州諸国の調査を行ない、8例のSMON様症状の患者の情報をえた。

また、欧州におけるキノホルムの各個人あての投与状態も調査したが、1日600mg以下(表10)、2週間以内のものが多く(表11)、SMONの発生状況の欧州と本邦の差はキノホルムの使用法の差で説明することも可能であるが、その他の理由が

表10. Daily dosis of chionoform for gastrointestinal diseases in European countries.

Daily Dosis	No. of Patients
Less than 300 mg	30
300 mg	17
600 mg	6
1200 mg	9
1800 mg	3
2400 mg	2

表11. Duration of administration of chionoform for gastrointestinal diseases in European countries.

Duration	No. of Patients
~ 6 days	17
7~9	6
10~13	16
14~20	12
21~34	10
35~	0

表12. 外国におけるキノホルムおよび類似物質による神経障害例(国名不明例, 診断疑問例を除く)

国名	報告者	例数	報告年度
スエーデン	Strandvicら	1	1968
	Berggrenら	2	1966, 68
	Osterman	1	1971
オランダ	Beeckら	1	1972
	Bronら	2	
	Drukkerら	1	
	山本ら	2	
スイス	Kaesserら	2	1970
オーストラリア	Selby	6	1972
米 国	Etheridgeら	1	1966
	椿	1	未発表
英 国	McEwen	3	未発表
	Wewalka	1	未発表

計 24

表13. 外国症例の分析(17例)

年齢・性	キノホルム 使用期間	前駆腹症	下 肢 運動障害	下 肢 知覚低下	異常覚	視 力 障害
47 F	3y	-	-	-	-	+
24 M	1m	-	+ → -	+ → -	+ → -	+ → -
69 M	2y*	-	+	+	+	+
73 F	8y	-	+	-	+	+
35 F	5y	-	+	-	-	±
27 F	3y	-	+	-	-	+
56 F	8y	-	+	+	+	+
50 F	3y	-	-	+	+	-
42 M	5w	-	-	-	+	-
23 F	7m	-	+ → -	+ → -	-	-
53 F	7w*	-	+ → -	+ → ±	+ → ±	-
67 M	6m	-	+	+	+	+ → ±
12 M	4w*	+	+ → -	+ → -	-	+
5**M	11m	-	-	-	-	+
1.5F	6m	-	+	-	-	+
11 F	6w	-	±	± → -	-	+ → -
35**M	2y*	-	-	-	-	+

*一部類似薬剤を含む

**Acrodermatitis enteropathica

あるか否かは、大量長期投与例が殆どないため不明である。

次に外国におけるキノホルムおよび類似物質による神経障害例を、著者の体験例と文献例のうち国籍と診断の明らかなものを表12に示した。合計24例で、いずれもがこの数年間に報告されたものか、未発表例である。

このうち、症状の明らかなものを表13に示した。太線以下は小児例である。外国の症例は本邦のSMON例に比し、キノホルムを長期間服用した後に発症したものが多く、19例中8例は年余に亘る服用後に発症している。また、神経症状に前駆する激しい腹部症状は1例に認めたに過ぎず、下肢知覚低下や異常感を呈するものが少なくまた治り易く、視力障害が比較的著明であるなどの点が注目される。ことに小児では全例異常感を欠き、強度の視力障害を呈している。外国例の特徴は、本邦小児SMONの特徴と類似していることに注目しなければならない。また、本邦の重症SMONと類似したパターンをとることも指摘できる。本邦SMONと外国例の相異はすでに山本ら⁸⁾により指摘されている。

IX. 動物実験におけるSMONの再現と神経系の電顕的研究

キノホルムを動物に投与しSMONと同様の病変を作製する実験は、SMONのキノホルム成因説を確認するために重要であるが、立石ら⁹⁾は、ネコ、雑犬、ビーグル犬を用いてこれに成功し、また最近江頭ら¹⁰⁾は猿を用いた実験で、その脊髄病変がSMONの典型例に匹敵する所見をえることに成功した。

われわれは、立石と同じく雑犬とビーグル犬を用い漸増投与法により、SMONの神経病理学的所見と一致する所見をうることに成功した。

投与法と症状は図7に示した。発症迄の体重kg当り投与量は、雑犬では2.1~11.9g、ビーグル犬では、比較的少量を持続した群では16.0g、比較的急速に増量した群では7.2~34.0gで、雑犬はビーグル犬に比し、発症し易いことが明らかである。

病理所見について述べると、消化管所見は対照(Biegle 12)に比し、胃、大腸では軽く小腸ではやや重い変化があり、とくに粘膜上皮および固有層の細胞浸潤と、粘膜固有層の線維化が目立ち、

Dog number	体重 kg	投与開始月・日 剖検月・日	Total Dosis g/kg	発症/死・殺日 (中止期間) days	発症迄の投与量 g/kg/日数	発症時投与量 mg/kg/day	投与方法 キノホルム投与量 神経症状		投与～剖検(発症～剖検) days
							12	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 mos	
Mongrel 1	13.0	12.17/2.17	7.8	34(0)	2.1/30	160			63(34), k
2	10.5	12.17/2.22	12.6	2(0)	11.9/66	340			68(2), d
3	6.5	12.17/4.15	52.3	70(0)	7.8/52	280			121(70), d
4	8.0	12.17/5.8	46.9	113(0)	2.3/32	160			144(113), k
Biegle 1	8.7	12.17/5.9	25.1	30(0)	16.0/116	360			145(30), k
2	7.8	12.17/5.9	25.1	30(0)	16.0/116	360			145(30), k
3	9.2	12.17/6.16		68(39)	16.0/116	360			183(68), k
4	7.0	12.17/6.17	25.1	69(40)	16.0/116	360			184(69), d
5	7.5	12.17/1.25	4.4						40(0), d
6	9.5	12.17/11.27	43.6	232(202)	34.0/116	500			347(232), k
7	10.0	12.17/6.16	61.3	134(0)	7.8/50	390			183(134), d
8	9.6	12.17/11.27	143.3	300(0)	7.2/48	280			347(300), k
9	9.4	12.17/5.9	44.7	50(0)	24.5/98	500			145(50), k
10	8.8	12.17/1.26	4.4						41(0), d
12	7.0	12.17/11.27	0		0	0	Control		347, k

k: 屠殺 d: 死亡

図7. キノホルム投与犬の投与量と症状

表14. キノホルム投与犬の消化管所見

Dog number	胃		小 腸		大 腸	
	粘 膜 の 細胞浸潤	粘膜下層 の線維症	粘 膜 の 細胞浸潤	粘膜下層 の線維症	粘 膜 の 細胞浸潤	粘膜下層 の線維症
Mongrel 1	±	—	±	+	±	—
2	±	+	±	+	+	+
3	±	+	±	±	±	+
4	—	+	±	±	+	—
Biegle 1	+	+	+	+	/	/
2	+	+	±	+	+	—
3	—	+	±	±	+	+
4	+	+	±	+	+	+
5	—	—	±	+	±	+
6	±	+	±	+	+	+
7	+	+	±	±	+	—
8	+	+	±	±	+	±
9	+	+	±	±	±	—
10	—	—	±	+	+	+
(対 照) 12	+	—	+	+	+	±

ヒトのSMONで指摘された所見に対応する (表14).

一般臓器で目立つことは、脾では外分泌腺、Langerhans島ともに萎縮し、肝ではGlisson鞘の細胞網細胞あるいは星細胞に脂肪化があり、同じ部位に鉄陽性顆粒の出現などである。肝の脂肪・鉄重染色を行なうと、鉄化合物が脂肪内に溶けている

と考えられる場合がしばしばあり、hemosiderin由来の鉄ではこのようなことはおこらないので、この鉄はキノホルムと結合したものの可能性が大きい。

ヒトのSMONの初期に一過性のアミラーゼ上昇、過血糖、肝機能障害が報告されているが、上記の動物実験の所見はこれに対応して考えることができる。

神経系で明らかな所見は、急死した2匹 (ビーグルNo. 5および10) を除き共通した所見が認められたのでそれについてのべると、まず全例にみられた視束の変化である。眼球を視束のレベルでほぼ水平の大円に沿う切断を行ない網膜と視束を観察したが、視束のびまん性の脱髄がみられる。

Bodian染色で軸索の変性をみると、網膜より遠位部程その変化が強く、またそこでは髄鞘の変化よりも高度であり、ヒトのSMONの病変と対応される。この変化は外側膝状体に入る直前で最も著しく、外側膝状体の細胞の基質そのものが空胞状となり、神経細胞の膨化や萎縮像が混在し、transneuronalの変化と推定される。このような変化はヒトのSMONでも同様に認められる。また、実験例でもSMON例でも、これより上部に

図8. キノホルム中毒犬の眼球と視束. Klüver-Barrera 染色

図9. キノホルム中毒犬の網膜. 神経節細胞の脱落を認める. Klüver-Barrera 染色.

図11. キノホルム中毒犬の頸髄. Goll 束の脱髄が著明で, 一部 Burdach 束に及ぶ. Klüver-Barrera 染色.

図10. キノホルム中毒犬の脊髄. 上より頸髄 (2), 胸髄 (2), 腰髄 (1), 仙髄 (2). Klüver-Barrera 染色.

は変化を認めない.

網膜では全眼球網膜に亘り, 明らかに神経節細胞の脱落を認め, この層は浮腫状となり, この所見はヒトの SMON のそれに対応する (図9).

図12. キノホルム中毒犬の脊髄後根神経節. Klüver-Barrera 染色.

脊髄では, Goll束の軸索変性と髄鞘脱落を全例に認め, 上行するにしたがいこの変化は著明となる (図10). 錐体路の変化はGoll束の変化よりも軽い, 同様の傾向を認める.

図11は頸髄におけるGoll束の著明な変化を示したもので, 一部はBurdach束に及んでいる. Goll核の基質は粗装化し, 脱髄と神経細胞の消失, 萎縮を認める. この変化はヒトの SMON と一致する. また, 実験例でも SMON 例でもこれより上部には変化がないことで一致している.

脊髄後根神経節では, ヒトの SMON と同様に, 神経細胞の萎縮と外套細胞の増殖を認める (図12). なお, 著明な所見として, 外套細胞には13例中12例という高頻度に鉄陽性物質が見いだされ, また神経細胞の核内には13例中6例に鉄陽性

物質が見られた。この所見は網膜、脊髄、神経根のいずれにも認められない。しかし、検索した1例でGgl. solareの神経細胞の核内に陽性であった。特に障害され易い後根神経節に高頻度に鉄陽性物質の見いだされたことは、本症の発生機序と何らかの相関の存在を推定させるものである。

末梢神経の変化を坐骨神経についてみると、神経根では明らかな変化はみられないが、脊髄を離れるに従い著明となる軸索の変化がみられる。

大脳ならびに小脳には著明な変化は認めない。

以上の結果をまとめると、キノホルム投与犬の病理所見は、ヒトのSMONのそれと一致すると結論できるものである。

ここで形態学的変化の強さと投与されたキノホルム量との関係を検討したが(図13)、雑犬(Z)の病変はビーグル犬(B)のそれよりも明らかに強く、また明らかなdose-response relationshipを認めた。

また、病変の強さと、キノホルム投与から剖検に至るまでの期間をみると(図14)、期間の長い

図13. キノホルム総投与量と病変の強さ

図14. キノホルム投与開始より剖検迄の日数と病変の強さ

表15. キノホルム投与犬の一般臓器所見

Dog number	Fe	脾の萎縮		肝	
		外分泌腺	島	脂質	Fe
Mongrel 1	+	/	/	+	+
2	+	-	-	+	+
3	+	+	+	+	+
4	+	-	+	+	+
Biegle 1	+	+	-	+	+
2	+	+	-	+	+
3	+	-	+	+	+
4	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+
6	+	+	-	+	+
7	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+
9	+	-	-	+	+
10	+	-	-	+	+
(対照) 12	+	-	-	+	+

表16. キノホルム投与犬の病変程度と臓器中キノホルム量

Dog number	病変程度	キノホルム定量値 (μg/ml or g)			
		血清	肝	坐骨神経	脊髄
Biegle 12		0			
5		0.7	0.7	1.7	1.0
9		2.2	22.4		4.5
6		0.3	0.2	(0.4) 0.9	0.6-1.3
8		0.8	6.8	7.6	1.0
Mongrel 2		0.5	14.5	3.1	3.0
4		6.0	9.1	9.9	1.3

() 上腕神経

(測定は田村善蔵教授による)

程、病変の強さは重く、特にビーグルNo. 6 (B 6) とNo. 9 (B 9) は同量のキノホルムが投与されながら、前者は投与中止後約 200日生存させたものであるが明らかに病変は重く、またB 1, 2に対し、B 3, 4は約40日生存したもので病変は重く、投与中止後も形態学的にはなお進行することを示しており、これはヒトのSMONの臨床

図15. B-2 $\times 6,800$ 網膜の Müller 支持細胞層には萎縮し、電子密度の増大した細胞(矢印)がみられる。神経節細胞には異常が認められない。

図16. B-3 $\times 3,800$ 視神経初期変化。髄鞘と軸索間の空隙の空胞状分離。

図17. B-7 $\times 19,000$ 内網状層における neuropile 内に顆粒が増加している(矢印)。

図18. B-7 $\times 16,000$ 網膜の外網状層のシナプスにおけるミトコンドリアの膨化とミコリン様構造物の出現。

図19. B-7 $\times 3,600$ 視神経の高度の変性。髄鞘の崩壊と軸索の変性。間質には膠原線維が著明に増加している。

図20. Z-4 $\times 6800$ 網膜の神経節細胞の胞体内には多数の顆粒が出現している。Müller 細胞(M)は空胞状変性を示すものや、萎縮したミコリン様構造物(矢印)を含むものなど著明な変性像を呈する。

図21. Z-4 $\times 11,500$ 網膜の内網状層のシナプスにおけるミエリン様構造物の出現。

図22. Z-4 $\times 5,800$ 網膜の感覚細胞の核の濃縮と胞体の空胞変性。

図23. B-1 $\times 3,900$ 後根神経節細胞(腰部)(G)と外套細胞(S)はほとんど正常の構造を保っている。

図24. B-1 $\times 6,000$ 坐骨神経末梢側。髄鞘の膨化と軸索の圧縮を示す。

図25. B-9 $\times 4,900$ 腰髄後根神経節細胞(G)は変性に陥っている。

図26. B-7 $\times 13,500$ 腰髄後根神経節細胞(G)の構造は比較的正常に近く保たれているのに反し、外套細胞(S)の胞体には顆粒が増加し、ミエリン様構造物(矢印)が出現し、変性に陥っている。

についても、ある程度の示唆を与えるものと考えられる。

なお、この実験動物の一部については、臓器中のキノホルムの定量を田村善蔵教授に依頼し、測定したが(表16)、坐骨神経においては病変の強さとキノホルム量の間にやや相関が認められる如くであり、またキノホルム投与を中止して6カ月を経過したビーグルNo. 6でなおキノホルムの残量があることが注目される。

次に電顕所見について述べる。まず網膜および視神経について検討した。

網膜の初期変化は、各構成細胞のうち、中枢神経系のGlial網膜に相当するMüller支持細胞のみが

変性する。すなわち、硝子体側のMüller細胞が散在性に変化し、胞体内のフィラメント構造の電子密度が増大、オスミウム好性が強くなり、ゲリコーゲン顆粒の消失、ミトコンドリアの変性などを伴って壊死に陥る。この時点では神経細胞はほぼ正常である(図15)。視神経線維の初期変化は、散在性に数本の有髄線維にのみ髄鞘の膨化、層構造の離開があるが、他の多くの線維には軸索—髄鞘間隙の空胞状離開がみられる(図16)。内網状層のneuropile、恐らく神経節細胞のdendriteと思われるが、この中にlipofuscin bodyの増加がみられる(図17)。外網状層の感覚細胞のシナプスに変性がみられる。すなわち、著明な膨化、synaptic vesicle消失、変性産物のミエリン様構造物の出現をみ、感覚細胞の核のpyknosisが著明となる(図18)。この時期には視神経線維の変性、軸索の崩壊、消失と間質の膠原線維が著明に増加している(図19)。更に高度の変化となると、神経細胞の変性も著明で、胞体内に種々の大きさの変性顆粒が出現する。Müller細胞内に変性産物であるミエリン様構造物が非常に増加する(図20)。また、内網状層のシナプス部の膨化変性とミエリン様構造物が出現する(図21)。感覚細胞はすべての核がpyknosisとなり、一部は胞体が浮腫状に膨化変性する(図22)。

以上述べた網膜と視神経の病変の過程をまとめると、初期には視神経の髄鞘—軸索間隙の空胞状離開がおり、この時期にはMüller細胞のみ変性像を示す。次いでシナプスの変性がおり、感覚細胞、神経節細胞の変化が始まり、視神経の変化も高度となり、最後には神経節細胞の胞体に変性顆粒が多数出現するという経過をとり、即ちこの過程はdying backと呼ばれる過程に一致する。

次に末梢神経系について述べる。まず後根神経節の初期変化は明らかでなく、外套細胞も正常である(図23)。しかし、軸索にはneurofilament, neurotubulesの増加がみられる。この時期には末梢神経には髄鞘の膨化、軸索と髄鞘間の空隙形成がみられる(図24)。変化が進むとこの変化は著明

となり、同時に神経細胞の空胞化などの所見がみられる(図25)。外套細胞は神経細胞の構造が比較的よく保たれている時期に、ミエリン様構造物出現あるいはlipofuscin顆粒の増加など著明な変性所見がみられる(図26)。

以上のべたように、従来あまり指摘されていなかった脊髄後根神経節の外套細胞、網膜のMüller支持細胞の形態変化が初期に強いことを明らかにした。

X. 生体内におけるキノホルムの運命とその作用

高橋ら⁽¹¹⁾⁽¹²⁾は¹⁴C-キノホルム 6.6 μ Ciを200gのラットの腹腔内に注射し、各臓器内の放射能を測定した。2時間後の各臓器中の単位重量あたりの¹⁴C-キノホルムのとりこみは、肝、腎に次いで坐骨神経には高いが中枢神経では低い。時間的経過をみると、高い放射能を有する腎、肝、血液とも24時間後には急激に減少するが、坐骨神経は減少が少なく、7日後にもかなりの放射能がみられる。すなわち、一度末梢神経へとりこまれたキノホルムは他臓器に比して長く高いカウントを保持していることがわかる(表17)。

われわれ(星ほか)はまたラットの末梢神経への¹⁴Cキノホルムのとりこみに対する切断と麻酔の影響を検討した。第1群(対照)に対し、第2群(麻酔のみを行なった群)では約2倍のとりこ

表17. Distribution of ¹⁴C-chinoform in various organs (Sample oxidizer method). DPM/g

	0.5h	2h	6h	24h	7d
Cerebrum	306	412	386	90	40
Cerebellum	303	770	636	43	108
Sp. cord	563	657	580	113	25
Sci. nerve	500	2556	2405	472	461
Heart	1126	2005	1946	156	46
Lung	1862	2874	1536	318	64
Liver	5768	10432	10500	1432	56
Pancreas	823	1648	2302	208	116
Spleen	546	840	504	170	166
Kidney	6978	11280	16064	1450	100
Stomach	814	804	3780	1640	40
Intestine	418	840	3390	236	60
Muscle	226	538	614	62	44
Blood	7280	12222	7716	1268	20

表18. ラットの末梢神経への¹⁴C-キノホルムとりこみに対する切断と麻酔の影響

		右	左
第1群	(麻酔 (-))	4961	5528
		5443	4106
	(切断 (-))	7085	7246
		5830	5627
第2群	(麻酔 (+))	8692	9659
		14863	14194
	(切断 (-))	11778	11927
		22909	20387
第3群	(麻酔 (+))	8580	8487
		11618	14464
	(右切断 (+))	14369	14446

(DPM/g)

みを示した。また第3群(1側の切断を行なった群)では非切断側との間に差は認められず、ただ第2群と同様、麻酔の影響と思われる高いとりこみを示した。この事実をヒトのSMONと関連させることは慎重を要するが、SMONをおこし易い状態という意味で示唆を与えるものである。

次に、幼若ラットについて末梢神経と中枢神経への¹⁴Cキノホルムのとりこみの比をみると(星ほか⁽¹³⁾)、成熟動物に比し、大脳、小脳、脊髄ともキノホルムの比率が高いことがわかる。これがヒトのSMONの発現とどのような関係にあるかは未だ推論することはできない。またラットの¹⁴Cキノホルムの胎児への移行は親ラットの大脳とほぼ等しい量が胎児に移行していることも示された。

次にキノホルムの神経障害機序について少し考察する。すでに、SMONやキノホルム中毒動物の病理所見は、神経細胞の障害によるdying-backであることを示唆しているが、これを確認するために軸索流の測定を行なった。キノホルムを5カ月間全量4.2g/kg投与されたモルモットと対照モルモットの腹腔内に、³H-leucin注射後7日目以後根神経節から上下に2mmずつ切断し、各部分の放射能を測定した。例数が少なく結論はさしひかえるが、キノホルム投与動物では軸索流の遅延がみられる如くである。

ここで、われわれは、SMONの本態は、後根

神経節の神経細胞、網膜神経節細胞を中心とし、また大脳運動領のBetz巨大細胞のような長い軸索をもつた神経細胞が障害されdying-backをおこしたものと結論する。しかし、またキノホルム中毒動物の神経線維をときほぐし法で検索すると、節性脱髄の所見もみられる。これは髄鞘が一次的に障害されるものであるからdying-backの所見とは一致しない。また前述のように坐骨神経に放射性キノホルムが多くとりこまれ、長く高い放射能を保つことも、Schwann細胞または髄鞘内にとりこまれたためと考えられる。ここで再び後根神経節の外套細胞に高頻度に鉄沈着が認められたことを考慮したい。外套細胞はSchwann細胞と同一起源と考えられ、恐らくはSchwann細胞と同時に後根神経節では外套細胞、網膜では最も早期に変化をおこすMüller支持細胞にキノホルムが侵入し、これが神経細胞に傷害を及ぼし、dying-backをおこしたと考えたい。また、ほぼ全例について後根神経節の外套細胞に鉄陽性物質を、また約半数の例でその神経細胞の核内にさえ鉄陽性物質を認めたことは、キノホルムが鉄キレート状態で神経系の障害をおこすということも推論されうるのである。

XI. 結 語

以上、SMONの成因としてのキノホルム説、それにかんする臨床的問題、感受性の問題、そしてキノホルムの神経障害機序に至るまでの研究の概略と知見を報告した。もとよりわれわれの背後にはスモン調査研究協議会（甲野礼作会長）の膨大な優れた研究がある。しかし、SMONを発見し、それを特異な臨床病理学的entityと断定し、また緑舌の発見から疫学的研究によるキノホルムの原因説迄、その研究の主要な部分はすべて臨床家により行なわれたものであることをここに強調し、臨床家の使命を再認識したいと思うのである。

なおこの研究は新潟大脳研究所神経内科部門のほか、神経病理部門（小宅洋教授、生田房弘教授）、神経薬理部門（高橋康夫教授）、医学部眼科学教室（岩田和雄教

授）、東京都立府中病院（佐藤猛部長）の協力によるものであり、また調査に当つては、新潟県の佐渡綜合病院、町立堀ノ内病院、水原郷病院、県立ガンセンター新潟病院、県立中央病院、県立十日町病院、長野県の岡谷塩嶺病院、北海道の市立釧路綜合病院、岡山県の井原市民病院、東京都の石山病院の御協力を頂いた。また、臓器中のキノホルム測定は東大薬学部田村善蔵教授の御厚意によるものである。また、オランダ語文献の翻訳には国立名古屋病院の山本耕平、岡本進博士の御援助を頂いた。

上記の方々に深い感謝の意を表するものである。また、この研究の犠牲になった多くの動物の霊の冥福を心から祈るものである。

文 献

- 1) 椿 忠雄, 豊倉康夫, 塚越 広: 腹部症状に続発した Subacute Myelo-Optico-Neuropathy の臨床的並びに病理学的研究. 日内会誌, 53: 779, 1964.
- 2) 星 允, 椿 忠雄: キノホルム剤服用後視力障害のみを主徴とした2例. 医学のあゆみ, 82: 25, 1972.
- 3) 片平冽彦, 中江公裕: 戦前のキノホルム使用の実態とSMON様症例の発生について. 医学のあゆみ, 84: 525, 1973.
- 4) 近藤喜代太郎, 椿忠雄: いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症と虫垂切除. 臨床神経学, 8: 143, 1968.
- 5) 椿 忠雄, 本間義章, 星 允: 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.
- 6) 井形昭弘, 豊倉康夫: 小児のSMON—キノホルム剤との関連. 医学のあゆみ, 76: 727, 1971.
- 7) 本間義章, 桜川宜男, 星 允, 椿 忠雄, 寺田一郎: 小児のSMON. 脳と発達, 4: 525, 1972.
- 8) 山本耕平, 岡本 進: ヨーロッパ（オランダ）におけるキノホルム神経障害例. 臨床神経, 12: 632, 1972.
- 9) 立石 潤: 黒田重利, 斎藤 章, 大月三郎: キノホルムの神経毒性に関する研究, 第1編 各種動物に対する経口投与実験. 精神経誌, 74: 739, 1972.
- 10) 江頭靖之, 児玉栄夫, 大滝サチ, 大川時忠: キノホルム投与によるサル SMON 病変の再現実験. 特定疾患調査研究スモン班研究会, 昭和48年3月13日, 東京.
- 11) 高橋康夫, 荒木一明, 椿 忠雄: ^{14}C キノホルムのダイコクネズミ臓器の各分画における分布. 医学と生物学, 83: 317, 1971.
- 12) 高橋康夫: 生体内におけるキノホルムの運命とその作用—SMONの基礎的研究. 神経進歩, 16: 844, 1972.
- 13) 星 允, 若林允甫, 椿 忠雄, 荒木一明, 高橋康夫: 胎児および幼若ラットにおける ^{14}C キノホルムの分布. 医学のあゆみ, 86: 146, 1973.