

- 書, P.244-247, 1994
- 22) 西條一止ほか: スモンに対する鍼灸の効果, 平成6年度厚生省特定疾患スモン調査研究班・研究報告書, P.160-162, 1995
- 23) 西條一止ほか: スモンに対する鍼灸の効果, 平成7年度厚生省特定疾患スモン調査研究班・研究報告

- 書, P.205-207, 1996
- 24) 西條一止: 皮膚温分布と経絡経穴現象, 日本温泉気候物理医学会雑誌 39 (3・4): 2-96, 1976
- 25) 酒井秋男, 斎藤建夫ほか: 組織酸素飽和度 (StO₂) およびヘモグロビン量 (Hb vol) 測定装置の開発, 医器学 64 (6): 264-269, 1994

Abstract

Changes in muscle blood flow induced by physical stimulation

Kazushi Nishijo, Hidetoshi Mori Takashi Otsuka, Kaori Hirai

Department of Acupuncture, Tsukuba College of Technology

Physical stimulation (massage and electro-acupuncture) induced an increase of muscle blood flow. Muscle blood flow was determined from changes of tissue hemoglobin concentration measured by near infrared spectroscopy.

陳旧性スモン患者の磁気刺激による検討

森松 光紀 (山口大学医学部神経内科)

小笠原淳一 ()

川井 元晴 ()

根来 清 ()

野垣 宏 ()

キーワード

陳旧性スモン、磁気刺激、抑制持続時間、Inhibitory Period

要 約

陳旧性スモン患者3名に対し磁気刺激を行い、短母指外転筋より抑制持続時間 (Inhibitory Period: IP) を測定した。スモン患者ではIPの明らかな異常は認めなかったものの短縮傾向が認められ、IPの出現機序として重要視されている大脳皮質運動野抑制性ニューロンの障害の可能性が示唆された。

目 的

特定の筋肉の持続収縮時に経頭蓋的磁気刺激を行うと運動誘発電位に引き続く一過性の筋活動の抑制・消失が認められることが報告され、これはIPもしくはSilent Periodといわれ近年注目されている。IPの出現機序は完全には解明されていないが大脳皮質内での抑制性ニューロンの興奮が関与しているとされる¹⁾。スモン患者において磁気刺激を施行した報告は散見されるが、IPを測定し、大脳皮質運動野の機能を検討した報告はない。我々は、陳旧性スモン患者での大脳皮質運動野の抑制性ニューロン障害を短母指外転筋より導出したIPを用いて検討した。

対象と方法

陳旧性スモン患者3名 (67歳男性・63歳男性・60歳女性) で、いずれも下肢優位の感覚障害・自発的ジンジン感・筋力低下と腱反射の異常及びバビンスキー徴候を認めた。また症例1・3ではロンベルグ徴候も陽性であった (表1)。

表1 各症例の臨床所見

症例	年齢	性別	運動障害/ 感覚障害	腱反射	Babinski 徴候	Romberg 徴候
1	67	男	両下肢+ 臍部以下++	PTR↑ ATR↑	+	+
2	63	女	両下肢++ 乳頭以下+	PTR↑ ATR↓	+	N.E.
3	60	男	両下肢++ 臍部以下++	PTR↑ ATR→	+	+

N.E.: not examined. PTR: patellar tendon reflex, ATR: Achilles tendon reflex

磁気刺激装置はSMN1100、刺激コイルは外径173mmの円形コイルを使用した。記録装置はNEC三栄社製7S12を使用し記録は短母指外転筋にて行った。

IPの測定は、以下のように行った。頭皮上Cz (10-20電極配置法) にコイルの中心を置き、その後最大誘発電位を得る部位を探索し、同部位を刺激部位とした。刺激強度は600~700Vに設定し、誘発電位の記録は短母指外転筋を随意収縮させながら行った。随意収縮は最大筋力の50%程度とした。記録装置の記録周波数帯域は20~3000Hzに設定し、4回以上IPを誘発して再現性を確認した。短母指外転筋収縮中に磁気刺激を行い、筋収縮中の一過性の筋活動電位の抑制持続時間をIPとして測定し、4回の記録の平均をIP値とした (図1)。また、磁気刺激については、中枢運動伝導時間 (CMCT) も測定し、同時に正中神経刺激による運動神経伝導速度 (MCV) を測定した。

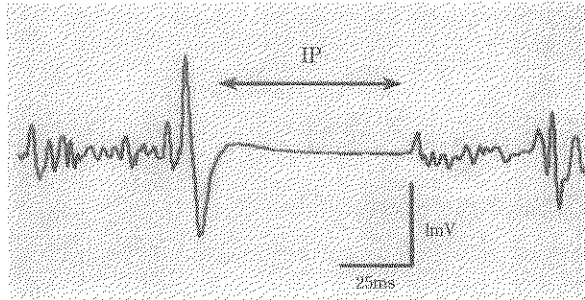


図1 症例1の右短母指外転筋より誘発されたInhibitory Period

結 果

代表症例（症例1）を示す。

患者：69歳男性

主訴：両下肢ジンジン感

現病歴：1971年（41歳時）に腹痛にて近医よりキノホルムを投薬された。その後次第に悪化し筋力低下・感覚障害・ジンジン感が出現。一時歩行不能になったが筋力低下は次第に改善した。

神経学的所見：脳神経系は視野・視力を含め正常、両下肢にて軽度の筋力低下を認めた。小脳・自律神経系には明らかな異常は認めない。臍部以下にて中等度の感覚障害を認め、歩行は不安定でロンベルグ徴候は陽性であった。また腱反射は両下肢で低下し、バビンスキー・チャドック徴候も陽性であった。短母指外転筋より測定したMCVは56.5m/s、CMCTは7.5ms（当科正常範囲：8.55±0.97ms）、IP値は81.5ms（当科正常範囲：106.74±38.14ms）でありすべて正常範囲であったが、IP値は短縮傾向が認められた。また、他の2例のIP値も、各々96.5ms、101msと正常範囲内であった。一方、CMCT、MCVは各症例とも正常範囲内であった（表2）。

表2 各症例の測定結果

症例	IP (ms)	CMCT (ms)	MCV (m/s)
1	81.5	7.5	62.5
2	96.5	N.E.	57.4
3	101	8.7	56.5

IP: inhibitory period, CMCT: central motor conduction time, MCV: motor nerve conduction velocity, N.E.: not examined
 当科CMCT正常範囲: 8.55±0.97ms,
 当科IP正常範囲: 106.74±38.14ms

考 察

1985年にBarkerらが経頭蓋的磁気刺激により誘発電位を測定することに成功し²⁾、以後種々の磁気刺激法が派生した。特定の筋肉の持続収縮時に経頭蓋的磁気刺激を行うと運動誘発電位に引き続く一過性の筋活動の抑制・消失が認められることが報告され、これはIPもしくはSilent Periodといわれ近年注目されている。IPの出現機序は完全には解明されていないが大脳皮質内での抑制性ニューロンの興奮や皮質脊髄路での抑制、脊髄運動ニューロンと筋紡錘の関与の報告もある。最近は大脳皮質抑制性ニューロンが重要視されている¹⁾。

大脳皮質運動野への投射ニューロンとしては左右の運動野・感覚系・基底核・補足運動野・小脳などからの投射ニューロンが知られている^{2, 3, 4)}。現在IP値の短縮は、基底核障害・大脳皮質運動野の障害・補足運動野の障害などが原因として考えられている^{5, 6)}。本例では明らかなIP値の異常は認められなかったが、やや短縮する傾向が認められた。症例数が少ないため明らかではないが、陳旧性スモン患者では基底核・大脳皮質運動野・補足運動野といった所から投射される大脳皮質運動野抑制性ニューロン障害の可能性もあり、今後の症例蓄積が必要と思われる。

文 献

- 1) 小島康祐ほか：経頭蓋磁気刺激後のSilent Periodの検討，臨床脳波，37：444-448，1995
- 2) Barker AT：Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex, Lancet, 1 (8437)：1106-1107, 1985
- 3) 松村道一ほか：随意運動のメカニズム，モダンコンセプト神経内科，4：56-65，1994
- 4) 町井克行ほか：大脳運動野と他領域のコネクションとその障害，臨床脳波，40：84-88，1998
- 5) 加藤幹元：臨床的に診断されたcorticobasal degenerationの磁気刺激による検討，臨床神経，37：969-975，1997
- 6) Schnitzler, et al：The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin, Neurosci Lett, 67：41-45，1986

Abstract

The inhibitory period of long-suffered SMON patients studied by magnetic stimulation

Mitsunori Morimatsu, Junichi Ogasawara, Motoharu Kawai, Kiyoshi Negoro, Hiroshi Nogaki

Department of Neurology, Yamaguchi University School of Medicine

Inhibitory periods (IPs) were recorded from the abductor pollicis brevis muscle by transcranial magnetic stimulation in three long-suffered SMON patients, in order to evaluate the disturbance of suppressive interneuron in motor cortex. Transcranial magnetic stimulation was performed by the round coil, and IPs were recorded from the contracting abductor pollicis brevis muscle. The IPs were normal range in all patients, but they tended to be shorter than normal mean. This study was performed only in three patients, so we could not get significant difference. But these results suggest the possibility of the disturbance of suppressive interneurons on motor cortex in long-suffered SMON patients.

スモンにおける磁気刺激による後期ヒラメ筋反応（第2報）

吉良 潤一（九州大学脳研神経内科）

荒川 健次（〃）

菅 理恵（九州大学脳研臨床神経生理）

飛松 省三（〃）

加藤 元博（〃）

キーワード

経頭蓋磁気刺激、後期ヒラメ筋反応、姿勢反射

要 約

経頭蓋磁気刺激（TMS）によりヒラメ筋に誘発される潜時約90msの後期反応（SLR）は多シナプス性の姿勢調節に関連する反応である可能性を昨年度、報告した。今回はスモン6例を対象に、臥位で前脛骨筋（TA）を20%収縮した状態でTMSを行いSPRとSLRを測定した。刺激閾値は足関節を90度背屈させて明瞭なSLRが得られた値とし、+10%の強度で刺激した。正常対照群（n=8）ではSPR潜時は 28.3 ± 3.8 ms、SLR潜時は 89.3 ± 8.4 msであった。平均値+3SDより延長もしくは誘発不能を異常とした。スモンではSPRは4例で異常を認めたが、5例のSLR潜時は正常であった。一例ではSPR、SLRともに誘発不能であった。スモンのSPRの異常は錐体路障害を反映していると考えられた。SLR潜時は正常である事よりスモンでは姿勢に関連する多シナプス性経路は障害されていないと考えられた。

目 的

昨年度、経頭蓋磁気刺激による後期ヒラメ筋反応（soleus late response; SLR）は姿勢反射に関連する多シナプス反応である可能性を報告した¹⁾。さらに1例のスモン患者のSLRを測定することにより姿勢反射障害の有無を検討したがSLRは正常であった²⁾。今回は5例を追加しスモンにおけるSLR障害の有無を

検討した。

対 象

8名の健康成人（年齢50-60歳、身長148-183cm）とスモン患者6名（年齢55歳-71歳、身長147-166cm）である。

方 法

磁気刺激装置はマグステイム社製モデル200を用い、誘発筋電図の記録には日本光電社製ニューロパック8を用いた。頭部磁気刺激にはダブルコーンコイル（マグステイム社製type9902）を用い、前脛骨筋とヒラメ筋より誘発筋電図を記録した。閾値は臥位で被検者に足関節を90度背屈（約TA20%収縮）させて明瞭な後期ヒラメ筋反応が得られた刺激強度とし、+10%の強度で刺激した。全例で臥位にてTAを20%収縮（最大収縮100%）させた状態で経頭蓋磁気刺激を行いヒラメ筋初期反応（soleus primary response; SPR）とSLRを測定した。

結 果

対照群のSPRは 28.3 ± 3.8 ms（平均±SD）、SLRは 89.3 ± 8.4 ms（平均±SD）であった。対照群の平均+3SDより延長もしくは誘発不能な場合を異常と判定した。代表的な対照例とスモン例のSPRとSLRを図1に示し、スモン患者の臨床所見とSPRとSLR潜時を表1に示す。スモンではSPRは5肢で誘発不能、3肢で延長していた。SLRは12肢中9肢で誘発され、潜時は正常範囲であった。誘発不能の3肢では

S P Rも消失していた。膝蓋腱反射は全例で亢進していたがアキレス腱反射は4例で亢進し、2例で消失していた。

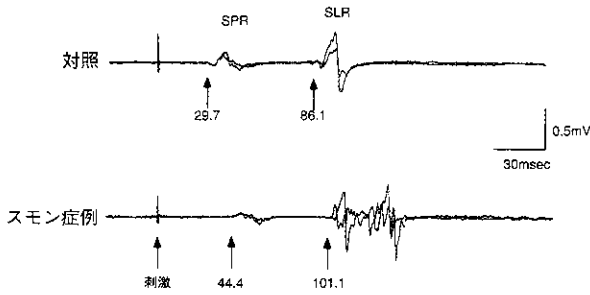


図1 対照とスモン症例のSPRとSLR

スモンでは対照と比較してSPRは著名に延長していたが、SLRは対照の平均+3SD内で正常であった。

表1 スモン患者6例の臨床所見とSPR、SLR潜時

症例	T.T	S.H	H.Y	S.T	Y.S	S.M
年齢	57	71	61	55	66	63
性	M	M	F	F	M	F
身長	164	164	147	153	166	154
感覚障害のレベル	L1	L3	Th10	L4	L4	L1
下肢振動覚	-1	-2	-2	-1	-2	-1
下肢筋力	-1	-1	-2	-1	-2	-1
PTR	+2	+2	+3	+3	+2	+3
ATR	+2	-	+3	+2	±/±	+1
SPR (ms)	40.5/44.4	N.E./N.E	N.E/45.6	N.E./N.E	31.8/30.9	39.3/38.1
SLR (ms)	109.5/101.1	N.E./N.E	N.E/108	99/102	103.5/103.2	96.9/105.9

PTR：膝蓋腱反射 ATR：アキレス腱反射 N.E：not evoked

考 察

1990年、Holmgrenらが⁴⁾下肢運動野の経頭蓋磁気刺激により誘発されるヒラメ筋の潜時約30msの初期反応(primary response、P R)に続く潜時80-100msの後期反応(soleus late response、S L R)を報告した²⁾。その後の検討で、S L Rは姿勢反射に関連する多シナプス性の足の伸展反応であると考えられている³⁾。我々もS L Rは、1) S P Rとは異なり振幅はT A20%収

縮時に最大となり、潜時は40%収縮時に最短となった。2) 姿勢の変化により振幅が変化する。3) 脳幹磁気刺激、腰部神経根磁気刺激、腓骨神経電気刺激では誘発されない。以上の特徴から姿勢に関連する多シナプス性反応である可能性を昨年度報告した¹⁾。

今回スモンでS P Rは6例中4例で異常を認めた。これは錐体路障害を反映していると考えられ、以前の我々の報告と一致する⁴⁾。5例のS L R 潜時は対照群の平均+3SDの正常範囲内であることより、スモンでは姿勢に関連する多シナプス性経路は障害されていないと考えられた。両側のS L Rが誘発不能の1例は両側S P Rも誘発不能であるとともにアキレス腱反射も消失しており末梢神経障害が強いと考えられた。右側のみS L R誘発不能の1例はS P Rと前脛骨筋の反応も誘発不能より錐体路障害が強いと考えられた。

文 献

- 1) 吉良潤一，重藤寛史ほか：スモンにおける磁気刺激による運動誘発電位：IV.後期ヒラメ筋反応の解析，厚生省特定疾患スモン調査研究班・平成9年度研究報告書，P.189-191，1998
- 2) Holmgren H, Lasso L et al : Late muscular responses to transcranial cortical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75 : 161-172, 1990
- 3) Ertekin C, Er T A s M et al : A stable late soleus EMG response elicited by cortical stimulation during voluntary ankle dorsiflexion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97 : 275-283, 1995
- 4) 由村健夫，飛松省三ほか：スモンにおける磁気刺激による運動誘発電位：III.HAM, 多発性硬化症との対比. 厚生省特定疾患スモン調査研究班・平成8年度研究報告書，P.200-202，1997

Abstract

Soleus late response evoked by transcranial magnetic stimulation in SMON (part 2)

Jun-ichi Kira¹⁾, Kenji Arakawa¹⁾, Rie Suga²⁾, Shozo Tobimatsu²⁾ and Motohiro Kato²⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Kyushu University

²⁾Department of Neurology, Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Kyushu University

Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex elicits a primary motor evoked potential in the soleus muscle, which may be followed by a late potential with latencies around 90ms (soleus late response, SLR). SLR is considered to be a polysynaptic reflex related to postural mechanisms. In this study, SLR with TMS was recorded in 6 patients of SMON and in 8 normal subjects in a supine position under 20% voluntary contraction of the tibialis anterior muscle (TA). The stimulus intensity was set at 10% of stimulator output above the threshold which was measured in the 90° ankle dorsiflexion. In control subjects, mean latency of soleus primary response (SPR) was 28.3 ± 3.8 ms (mean \pm SD) while mean SLR latency was 89.3 ± 8.4 ms. If the response was absent or the latency exceeded more than the mean plus 3SD of the controls, it was considered as abnormal. In SMON patients, SPR was abnormal in 4 subjects while SLR was normal in 5 subjects. Although abnormal SPR may reflect the pyramidal tract involvement in SMON, normal SLR suggests that postural mechanisms of SMON may be normal.

スモンに類似した異常知覚を呈したPolyneuropathyの1例

伊藤 久雄 (国療岩手病院)

千田 圭二 (広南病院)

キーワード

スモン様の異常知覚、反復する腹痛、頻回の転倒

要約

59歳の女性、平成4年5月1日下痢のあと四肢のしびれと痛みが出現。下肢の脱力と歩行が困難となる。当初ギランバレー症候群が疑われたが脳脊髄液は正常。血漿交換療法を試みるもショック症状を来して実施せず。対症療法のみで徐々に独歩まで回復。しかし四肢のしびれと痛みは今日まで持続している。症状の進行はあまり見られず栄養状態はよく肥満体である。スモン様の歩行障害が持続してしばしば転倒を繰り返す。腹痛を反復し今まで13回の腹部の手術をしている。特別の薬剤の服用もなく家族歴もない。異常知覚の治療にも殆ど反応しない。錐体路徴候はないが病初期にあった四肢腱反射の低下・消失はアキレス腱反射を除いて正常化している。

症例

患者：59歳 女性

主訴：四肢のしびれと痛み、歩行障害

家族歴：血族結婚を含め特記すべきことなし

既往歴：20歳代から慢性頭痛、44歳～緑内障で現在白い杖を用いている。反復する腹痛のため今までに13回腹部の手術をしている。

現病歴：平成4年5月1日下痢があり、この日から両下肢から足・両手に強いしびれと痛みが出現した。下痢は1日で止まる。下肢には脱力感があり、歩行困難を自覚する。5月7日磐井病院を受診する。5

月14日当院に紹介された。両下肢のしびれは平成1年6月と11月、平成3年2月にも一過性に出現したがその時は下痢や歩行障害は伴わなかった。

身体所見：身長148 cm、体重65kg、血圧110/60、脈拍80/分整、体温36.8℃、心肺に異常なし

神経学的所見：意識・精神・知能・言語に異常なし。両側の視力低下。両手・両下肢の筋力低下あるも筋萎縮なし。四肢末梢部の全知覚の鈍麻。腱反射は上肢で低下・下肢で消失。Babinski徴候なし、筋トーマスは正常。歩行障害は痛みと脱力による。

検査所見：CRP(-)、CPK 77 IU/L、頸椎・腰椎のXpは異常なし、脳脊髄液は蛋白26mg/dl、細胞数2/3、糖58mg/dl、LDH15、頭部CT正常、心電図はSVP C散在。

NCV：上肢ではdistal latencyに左右差あり、下肢では両側の脛骨神経でconduction block。

経過：平成4年5月22日当院に入院。脱力進行するので血漿交換の適応と考え東北大神経内科に転院した。脚気によるPolyneuropathy、ギランバレー症候群が考えられたが血漿交換は患者がショック症状を来して実施しなかった。6月19日当院に再入院した。

対症的に治療して脱力はかなり改善して独歩可能となる。しかし痛みやしびれの異常知覚が続きボルタレン・パファリン・ソセゴン・テグレトール・クロールプロマジン・ステロイドホルモン・ノイロトロピンなど試みたが著効を示すものは無かった。以

後現在まで一進一退の状態が続いている。現在外来に定期的に通院しているがスモン様の歩行障害が著明にみられしばしば転倒している。またしばしば便秘を伴った腹痛を反復しており対症療法で改善している。

考 察

スモン患者にみられる異常知覚は特異的である。「悩める足」の表現がまさに核心をついている。本例も患者の訴えは限りなくスモンのそれに類似している。発症の7ヶ月後に対診したときに手指と上下肢の深部覚障害、足指にpiano-playing 現象、Lasegue 及び逆Lasegue 現象陽性、下腿の多毛が観察されている。

発症時と現在を比べてみると上肢の腱反射が低下から正常に、膝蓋腱反射が消失から正常に、アキレス腱反射が消失のまま、手袋・靴下型の知覚障害は不変、異常知覚も不変、失調性の歩行障害も相変わらず存する。一応考えられる疾患として何らかの原因による急性多発神経炎、非定型ギランバレー症候群、アミロイドーシス、CIDP、急性間欠性ポルフィリアなどがあるが経過がいずれも合わない。スモンと病因が異なっても病変の部位が類似しているものと思われる。

文 献

- 1) 亀山正邦：末梢神経障害のすべて，内科シリーズ 26：南光堂，東京，1977

Abstract

A case of polyneuropathy with SMON like disesthesia

Hisao Ito¹⁾, Keiji Chida²⁾

¹⁾Department of Neurology, Iwate National Hospital

²⁾Konan Hospital

The case was a 58-year-old female. On 1 May, 1993 she was suffered from pain and numbness of four extremities and gait disturbance. She had transient diarrhea, but no fever. She was diagnosed as Guillain-Barré syndrome. But cerebrospinal fluid was normal. She was always obese, and her illness was not progressive.

Due to ataxic gait, she fell down frequently and had a broken bone. The drug was not effective for tingling and severe pain.

発症28年目に脳出血で死亡したSMONの一例

高瀬 貞夫 (助広南病院神経内科)
今野 秀彦 (臨床病理部)
福井 俊彦 (福井医院)
後藤 邦彦 (東北大病理部)
北本 哲之 (東北大病態神経学講座)

キーワード

SMON、後索変性、人体病理

要約

50歳時、キノホルム服用後に両下肢のしびれ感で発症し、78歳時に脳出血で急死したスモン患者の病理所見について報告した。死亡約1年前に、両下肢の感覚障害、腱反射亢進などの神経症候が確認されていたが、病理所見では特徴的所見とされる脊髄及び視神経の病変は確認されなかった。しかし延髄Goll核でsynaptophysin 陽性顆粒の減少が見られたことから後索障害の存在が示唆された。本症例は、神経毒性によって生じた中枢神経系の組織障害が長期経過によって不明瞭になり得ることがあることを示す症例と考えられた。

はじめに

昭和45年以降、キノホルムは使用されなくなり、発症者はなくなったものの、いまだに多くの方々が後遺症に悩まされている。最近、剖検例の報告は極めて少なくなっている^{2, 3, 4)}が、神経毒性によって障害された神経組織が長期経過によりどのような組織像を呈してくるか確認することは、その病態を明らかにするうえでも重要なことと考えられる。今回、全経過28年のSMON患者の病理所見について報告する。

症例 死亡時78歳 女性 (主婦)

既往歴：子宮筋腫の手術 (41歳時、輸血有り)、C型肝炎 (71歳時)、脱肛の手術 (73歳時)、転倒により腰椎椎体圧迫骨折 (76歳時)

現病歴：昭和45年 (50歳時)、6月29日肺炎として入院し、7月2日より抗生剤と同時に消化器症状予防目的でキノホルム3.0g/日を開始され、8月12日まで継続投与された。7月29日左足のしびれ感に気づき、4日後には右下肢にも及び、10日後には両下肢の痛みを伴った強直状態を来し歩行不能となった。8月12日転院と同時にキノホルムが中止された (全投与量126g)。症状はその後、徐々に改善し昭和46年2月には歩行可能となったが、両下肢の痺れを伴った強直感、足底部の異常知覚が残った。昭和48年8月の時点でも、坐位からの起立や階段昇降が困難で、長時間の立位保持ができない状態であった。

平成9年10月 (死亡10カ月前、身長140cm、体重56kg) 一本杖歩行可能であったが、下肢筋力低下が見られ四肢腱反射軽度亢進、Babinski 徴候陽性、臍部以下の痛覚軽度低下、両下肢の振動覚低下等が確認され、いずれにも明らかな左右差なく、Romberg 徴候陽性であった。平成10年8月午後、自宅のトイレで倒れているのを発見され、間もなく死亡が確認された。

剖検所見：脳重量1260g。左基底核を中心に周囲の半球白質内に広範囲に広がる高度な脳出血で、左側頭葉ヘルニアを来し中脳に圧迫性的変形とDuret hemorrhageを伴っており、また脳室内への穿破 (脳室タンポナーデ) も高度であった。

組織学的検索には、各部位のパラフィン切片からH.E., K.B., Bodian, Holzer の一般染色標本の他に、

GFAP, NFP, MBP, Substance P, Synaptophysin 等を一次抗体とする免疫染色標本をも作製し光学顕微鏡下に観察した。尚、正常対照例として、非神経疾患78歳男性例を使用した。

組織所見：脊髄表面では、全周に及ぶ pia mater の高度な線維性肥厚が見られ、その直下の glial membrane にも著しい線維性の gliosis が生じており白質内に神経線維を分け入るように広がっていた。この脊髄表面の変化は、頸髄から腰仙髄部まで全長に渡って観察された。脊髄白質の変化は、いずれのレベルでも確認されなかったが、全体的に GFAP 陽性線維が目立った。特に頸膨大部での後索、腰膨大部での側索において Bodian 陽性或いは NFP 陽性軸索について、線維の径及び密度に注目して観察を行ったが正常対照例に比較して明らかな変化は確認されなかった。脊髄灰白質では、腰膨大部の大型運動神経細胞に萎縮傾向があり、数の減少も観察されたが、gliosis は明らかではなかった。中間質外側核、Clark 核、Onuf 核等には著変は見られなかった。脊髄後角での synaptophysin および substance P の染色態度に明らかな変化はなく gliosis も確認されなかった。延髄では、後索核 (Nucl. Gracilis) に嗜銀性を示さない spheroid like body が散見されたが、神経細胞脱落や gliosis は明らかではなかった。しかし、この Nucl. Gracilis の synaptophysin 免疫染色標本で、対照例に比較して程度は軽いものの陽性顆粒の減少が観察された。楔状束核、副楔状束核、下オリブ核、小脳皮質及び小脳深部核などには明らかな変化はなく、また視神経、視索、外側膝状体などにも異常は認められなかった。第7頸髄、第4腰髄部で観察された後根神経節及び前根、後根にも特記すべき所見は得られなかった。

大脳では肉眼的脳出血以外に、多発性の陳旧性脳梗塞巣が観察された。右尾状核頭部に見られた cystic lesion を最大とし、視床、被殻などにも散見されいづれも glial scar の像で小軟化巣と判断された。橋上部の右内側毛体近傍にも同様の小軟化巣が認められた。延髄錐体に左右差はなくよく保持されているように観察され、また大脳皮質運動領野での Betz の巨細胞もよく保持されていた。大脳の主幹動脈には強い硬化性変化は見られなかったが、脳実質内特に大脳基底核、半

球内の小動脈（径100ミクロン前後）に血管壁筋層に硝子化が目立ち高血圧性の血管変化と判断された。

考 察

本症例は、発症後28年目に激しい高血圧性の脳出血により急死した症例であるが、この長期間、症状は継続し、死亡10カ月前の時点でも歩行には杖が必要であり、両下肢の脱力、感覚障害、錐体路徴候などの神経学的所見が確認されていた。しかし、一般的染色標本では、従来より SMON の特徴的所見¹⁾とされている頸髄後索や腰髄側索に生じる白質の変性像は確認されなかった。唯一本疾患との関連で考えられた病変は、延髄 Goll 核における synaptophysin 陽性顆粒の減少であった。この結果はその大部分が後索核に軸索終末を持つ脊髄後索に障害のあったことを示唆する所見と考えられる。

長期症例の剖検報告例は数少ないが^{2, 3, 4)}、中野ら⁴⁾の2症例（全経過18年、19年）の報告では、頸髄 Goll 索の変性は一般染色標本で確認されたものの、腰髄での錐体側索路には髄鞘染色標本では変化は見られず、しかし鍍銀標本を観察してみると大径線維（軸索）の脱落が確認されたという。本症例でもこのような観点から、Bodian 染色や NFP 免疫染色で軸索の変性について検討したが、死亡10カ月前にも神経症状が把握されていたにも関わらず、定性的には明らかな変化は確認されず、また脊髄前角細胞周囲の synaptophysin の染色態度にも明瞭な違いは観察されなかった。

本症例で Goll 核に異常が見られたにも関わらず Goll 索の変性が明らかではなかったことや、中野らの症例で見られた側索の変性など、病変の把握には注意深い観察が必要であることを示すものであるが、一方でこれらの結果は、神経毒性物質による神経障害の慢性性を示しているものと考えられる。つまり、長期にわたり常に進行性の経過を示す変性疾患とは異なり SMON の場合は、物質投与が中止されることにより組織障害の進行は止まり、その後は清掃掃転とともに生じていた組織反応或いは細胞反応は消退し、更に再生線維の形成或いは線維の萎縮などが加わった結果形成された組織像と考えられるからである。更なる長期症例の病理所見の報告が待たれる。

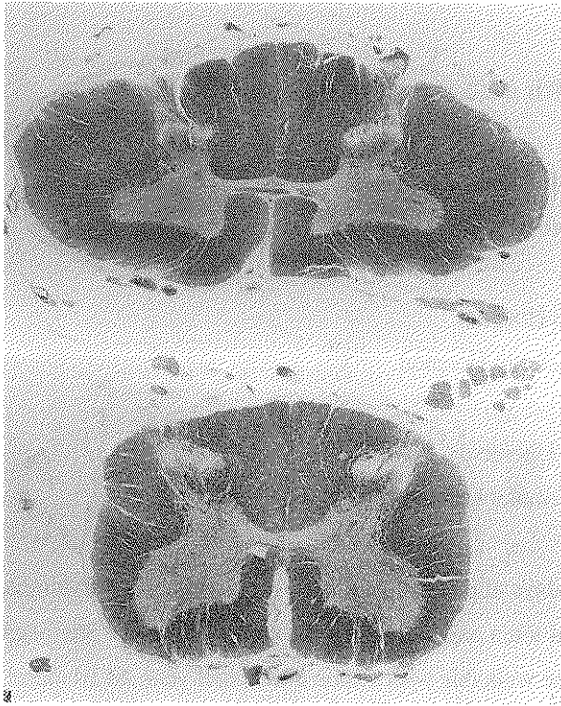


図1

第八頸髄（上）と第四腰髄（下）のK.B.染色標本。
脊髄表面のpia materとglial membraneの著しい繊維性肥厚を見るが、
後索や側索に明かな変化は認められない。

文 献

- 1) Shiraki H: Neuropathological aspects of the etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) . In Handbook of Neurology. ed.by PJ Vinken, GW Bruyn. Vol.37 Intoxication of the nervous system. Part II. North-Holland, Amsterdam, P.141-198, 1979
- 2) 加知輝彦, 林富士雄, 橋詰良夫ほか: スモンの剖検例—知覚障害の責任病巣について—, 厚生省特定疾患スモン調査研究班・昭和63年度研究報告書, P.100-105, 1989

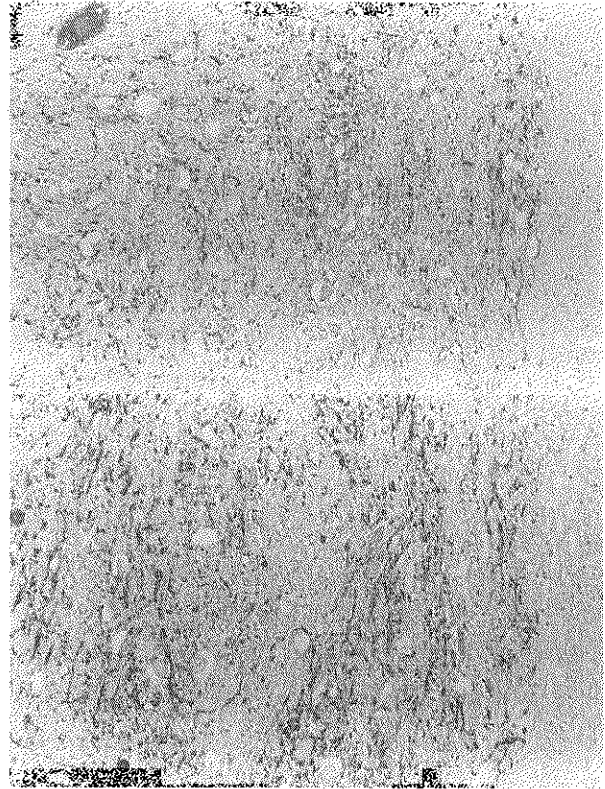


図2

Nucl. gracilis (Golgi核)の抗synaptophysin抗体による免疫染色。
対照例（下：78歳、男性）に比較し明らかに陽性顆粒の減少が見られる。

- 3) 斎田恭子, 笹原正清, 狭間章忠, 西谷 裕: スモンの一剖検例, 厚生省特定疾患スモン調査研究班・昭和62年度研究報告書, P.97-100, 1988
- 4) 中野今治, 橋詰良夫: 膝蓋腱反射亢進を呈したSMON 2剖検例の錐体路の組織像について, 厚生省特定疾患スモン調査研究班・平成8年度研究報告書, P.180-182, 1997

Abstract

An autopsy case of SMON with a 28 years course

Sadao Takase¹⁾, Hidehiko Konno²⁾, Toshihiko Fukui³⁾,
Kunihiko Goto⁴⁾, Tetsuyuki Kitamoto⁵⁾

¹⁾Department of Neurology, Kohnan Hospital

²⁾Department of Neuropathology, Kohnan Hospital

³⁾Fukui Doctor's office

⁴⁾Department of Pathology, Tohoku University, School of Medicine

⁵⁾Department of Neurological Sci. Tohoku University, School of Medicine

At the age 50, she experienced paresthesias in her left leg 27 days after administration of quinoform for abdominal discomfort. Ten days later, she became unable to walk for painful tonia and weakness of lower extremities. She began to recover with discontinued medication of quinoform and became walkable with a cane after a half year. At 10 months before her death, the exaggerated deep tendon reflex and impaired vibration sense in lower limbs, and positive Romberg's sign were noticed. She died of acute cerebral hemorrhage at 78 years old. Histopathological study disclosed no myelopathy characteristic for SMON, such as degeneration of the dorsal funiculi in cervical segment and of the lateral funiculi in lumbar segment. There were also no alternations of the optic tract and the lateral geniculate body. But if compared with non-neurological control, the synaptophysin immunoreactivity was reduced in the nucleus gracilis of medulla oblongata, as well NFP immunoreactivity in the funiculus gracilis of cervical cord. The presence of funiculus gracilis alternation was indicated immunohistochemically, although which could not be disclosed on the routine histological preparations. It might be considered that the histological changes characteristic of SMON become undiscernible during the long course.

キノホルムによる神経細胞死とその防御機構（生薬による）

丸山 征郎（鹿児島大学臨床検査医学）

キーワード

キノホルム、PC12、レドックス

要 約

培養PC12、Neuro-2細胞に酸化ストレスを加えたり、あるいはアミロイドβ蛋白を添加すると細胞は死滅する。この細胞死はアポトーシスを主体とするものである。しかしこれらの刺激ではその強さに応じて細胞NF-κBが活性化される。NF-κBが活性化されると、IL-6が産生、放出され、細胞はレスキューの方向へ向かう。従って細胞がアポトーシスで細胞死に陥るか、レスキューされるかは、一つは転写レベルのレベルでふり分けられることが予想される。この転写因子NF-κBの活性化は刺激の質と量によって決まるものと考えられ、刺激がある閾値を越すと細胞は壊死で、それ以下だとアポトーシスに、さらにそれ以下だとモデュレーションで収まるものと考えられた。細胞内レドックスを変化させるキノホルムの場合も同様の機序が考えられた。

目 的

キノホルムの神経毒性の細胞内メカニズムを明らかにするために、神経細胞株PC12（ラット由来）とNeuro-2A（マウス）を使い、これらの細胞に酸化ストレス刺激、あるいは細胞内レドックスを変化させるキノホルムを加え、細胞に対する影響を調べる。

方 法

1. 細胞：

- 1) PC12（ラット由来）
- 2) Neuro-2A（マウス）

これらの細胞を型のごとく培養した。

なおまたdbcAMP、NGFで分化させた細胞も用いた。

2. 刺激：

- 1) フォルボールエステル、キノホルム、紫外線、トロンビン、アミロイドβ蛋白で細胞を刺激した。
- 2) 細胞はMTT法で細胞数を調べ、トリパンブルー、TUNNEL法で壊死、アポトーシスを鑑別した。
- 3) NF-κBの活性化をゲルシフト法で解析した。
- 4) 培養上清中のIL-6をELISA法で測定した。

結 果

1) 1単位/ml以下のトロンビン、1ug/ml以下のキノホルム、1ジュール以下の紫外線では、細胞は突起を退縮させたが、これは可逆的であった。それ以上の刺激では細胞は培養皿から剥離して浮遊した。これはTUNNEL法で調べるとアポトーシスであった。アミロイドβ蛋白でも同様であった。

アミロイドβ蛋白の場合には、細胞内のH₂O₂が増加しており、細胞内レドックスのダイナミックな変化が示唆された。これらの刺激ではゲルシフト法でNF-κBの活性化が示された。これらの場合には上清中にIL-6が増加していた。

考 察

最近種々な細胞刺激に対し、細胞はモデュレーション、あるいはストレス蛋白、NF-κB活性化を経て応答することが判明している。ある閾値以上の刺激に対

しては多くの場合、レドックスを介し、NF- κ B が活性化され、結果としてIL-6などが産生放出され、これは細胞レスキューに働くものと考えられた。しかし、

それ以上の刺激では細胞はアポトーシスあるいはネクロトーシスに陥ることが示唆された。

Abstract

Signal transduction through redox and neurotoxicity

Ikuro Maruyama

Department of Molecular and Laboratory Medicine,
Kagoshima University School of Medicine

It is well known that chionoform acts as a neurotoxic agent and causes SMON (subacute myelo-optic neuropathy). However the molecular and cellular mechanism of the chionoform induced neurotoxicity has remained to be elucidated.

In this paper we have examined the effect of amyloid β protein (ABP) and chionoform examined on the cultured PC-12 and Neuro-2A cells. Both ABP and chionoform increased H₂O₂ production in the cells and caused cell death. Incubation of the cells with above agents activated NF- κ B and resulted the IL-6 gene expression. IL-6 produced in the cultured medium acted as a cytoprotective. Thus IL-6 expression was through redox pathway followed by NF- κ B activation. These may play some roles for the pathomechaism of the development in SMON.

スモン重症度基準

平成10年度厚生省特定疾患スモン調査研究班
(班長：岩下 宏)

キーワード

スモン重症度、歩行障害、感覚障害、視力障害、点数化、要因

要 約

スモンの重症度をスモンの三大神経障害(歩行障害、感覚障害、視力障害)の各障害と合計障害を点数化し、重症度1(極めて軽度)：合計点数0～2、同2(軽度)：3・4、同3(中等度)：5～7、同4(重度)：8、同5(極めて重度)：9～とした。

本基準の有用性は今後検証を必要としている。

目 的

平成10年度厚生省特定疾患研究班(分科会)で研究される難病については、各班(分科会)で重症度基準作成が当局から依頼され、スモン研究班でもスモン重症度基準を作成することになった。

方 法

1. 班長から「スモン重症度基準」(案)作成をスモン研究班分科会7名(班長含む)と研究協力者3名および医療システム委員長宛依頼した(平成10年4月8日付)。
 2. これにより班長は「スモン重症度」(第1次案)を作成した。
 3. 平成10年5月19日(火)京都市でスモン研究班分科会会議を開催、分科会員7名全員と医療システム委員長計8名出席し、上記第1次案を叩き台として討論・協議を行なった。
- この検討・協議を基に、出席者全員に再度「スモン重症度」基準作成を依頼した。
4. これにより班長は「スモン重症度」(第2次案)を作成した。

5. この第2次案を医療システム委員含むスモン研究班構成員72名全員に送付し、その内容について意見・提言を依頼した(平成10年7月10日付)。

6. 約10通の意見・提言が寄せられ、これにより班長は「スモン重症度」(第3次案)を作成した。

7. この第3次案を再度スモン研究班72名全員へ送付し、意見・提言を求めた(平成10年8月14日付)。

8. 6通の意見・提言が寄せられた。

結 果

以上を総括し、スモン重症度基準を作成した(表1)。

考 察

本重症度基準は、

1. スモンの三大神経障害(歩行障害、感覚障害、視力障害)を取り上げたこと。
 2. 各障害を点数化し、それらの合計でスモン重症度を分類したこと。
 3. 判定に直接関係しないが、各障害と合計障害の要因を記載し、スモン障害に関する研究面をだしたこと。
 4. 特殊な検査によらず、ベッドサイドの問診と診察で判定できること。
 5. 全体的に比較的簡潔に判定できること。
 6. 患者名、判定年月日欄のほか、判定の方法、備考を併記し、同分類の実用面を出したこと。
- 等の特徴を有する。

本基準が実際に有用か否かについて、今後検証を必要としている。

表1 スモン重症度

ふりがな	生 年 月 日			男	判 定 年 月 日		
患者名	19	(M T S)	年 月 日 歳	女	199	(H)	年 月 日
	歩行障害	感覚障害	視力障害	重症度判定			
0	なし	なし	なし	1 (極めて軽度) : 0~2			
1	不安定歩行	膝以下軽度	軽度の障害	2 (軽度) : 3, 4			
2	—————	そけい部以下軽度	新聞大見出し判読	3 (中等度) : 5~7			
3	補装具用いて歩行可能	そけい部以上または中等度以上の異常感覚を自覚	—————	4 (重度) : 8			
4	—————	—————	—————	5 (極めて重度) : 9~			
6	常に松葉杖、歩行器、車椅子	—————	眼前指数弁以上の高度障害				
9	ほぼ寝たきり	—————	ほぼ~完全全盲				
点数	点	点	点	合計 点			
要 因	a: 主にスモンによる b: aとcの重複 c: 主に併発症、加齢による ()	a: 主にスモンによる b: aとcの重複 c: 主に併発症、加齢による ()	a: 主にスモンによる b: aとcの重複 c: 主に併発症、加齢による ()	a: 主にスモンによる b: aとcの重複 c: 主に併発症、加齢による ()			

〈判定の方法〉

1. 歩行障害、感覚障害および視力障害の障害度に応じた点数を合計する。
2. その合計点数に応じて症度（1～5）の該当する番号を○で囲み、判定する。
3. 三種の障害それぞれ、および全体的にみた症度の主要因（a、b、c）の該当する記号を○で囲み、b、cの併発症の場合はその疾患名を（ ）内に記載する。
4. 空欄（——部）のところの点数は用いない。

〈備 考〉

1. 感覚障害には、感覚鈍麻、異常感覚（痛覚過敏その他）、振動覚低下などを含む。
2. 自覚的な感覚障害の程度を測定する客観的、科学的かつ簡便な方法は現在ないと考えられる。そのため、ここでは感覚障害の程度を症度1（極めて軽度）～5（極めて重度）まで5等分に分類し、その中から患者の有する感覚障害の程度を判定者（通常神経内科専門医）ができるだけ客観的立場から症度2（軽度）、同3（中等度）などと判定する。
3. 視力障害の軽度も、同様に視力障害の症度1～5の中の2（軽度）と判定する。

Abstract

Disability scales of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON)

The Ministry of Health and Welfare SMON Research Committee of the fiscal year 1998

(Chairman : Hiroshi Iwashita)

The Ministry of Health and Welfare SMON Research Committee of the fiscal year 1998 made a classification of disability scales based on scores of each and total of three major symptoms of this disease, namely gait, sensory and visual disturbances. Stage 1 (very slightly disabled) equals total score 0~2, stage 2 (slightly disabled) 3・4, stage 3 (moderately disabled) 5~7, stage 4 (severely disabled) 8, and stage 5 (very severely disabled) 9~.

Usefulness of this disability scales of SMON needs verification in the future.

平成10年度研究成果の刊行に関する一覧表

平成10年度研究成果の刊行に関する一覧表

1. 岩下 宏：神経難病の特徴。新訂版 神経難病の手引き,ヒガシ印刷（筑後/福岡県）， p.1-14, 1998
2. 岩下 宏：スモン。新訂版 神経難病の手引き,ヒガシ印刷（筑後/福岡県）， p.15-23, 1998
3. 岩下 宏：若年発症スモン，神経内科，49：76-77, 1998
4. 星越活彦，早原敏之，臼杵豊之，大林公一，鍛本真一郎，花房憲一，中村光夫，泉 弘文，洲脇 寛：
スモン患者の心理特性—気分プロフィール検査およびストレス対処行動調査票 による検討—。心身医学，38（6）：434-441, 1998
5. 飯田光男，小長谷正明，中江公裕：平成5—7年度の3年間におけるスモン患者検診の分析。医療，52（11）：683-689, 1998
6. 飯田光男，小長谷正明：若年発症スモン患者の分析。医療，53（1）：56-60, 1999
7. 美和千尋，高田政夫，清水英樹，柴田澄江，杉村公也：スモン患者の下肢関節運動と歩行。総合リハビリテーション，27（1）：57-61, 1999
8. Kenji Hachisuka：Gender Differences in Disability and Lifestyle Among Community-Dwelling Elderly Stroke Patients in Kitakyushu, Japan. Arch Phys Med Rehabil, 79：998-1002, 1998
9. Hattori T：Drug treatment of urinary incontinence. Drugs of Today, 34：125-138, 1998

**厚生省特定疾患スモン調査研究班
平成10年度研究報告書**

発行 平成11年3月31日
発行所 厚生省特定疾患スモン調査研究班
班長 岩下 宏
福岡県筑後市蔵数515
国立療養所筑後病院
印刷 株式会社ヒガシ印刷
TEL (0942) 53-6114