

## 平成17年度～19年度研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
熊本俊秀	薬物中毒	杉本恒明, 矢崎義雄	内科学第9版	朝倉書店	東京	2007	1862-1865

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松岡幸彦	今日のスモン	医学のあゆみ	213(4)	286	2005
松岡幸彦, 小長谷正明	スモン - Overview -	神経内科	63(2)	136-140	2005
小長谷正明, 松岡幸彦, 氏平高敏	スモンにおける大腿骨頸部骨折の検討	神経内科	62(5)	477-480	2005
小長谷正明, 松岡幸彦	全国スモン検診の総括	神経内科	63(2)	141-148	2005
松本昭久	スモン患者の在宅療養と地域ケアシステム	神経内科	63(2)	149-156	2005
大槻美佳, 松本昭久, 森若文雄, 田代邦雄	スモン患者における高次脳機能と加齢の関連	神経内科	63(2)	157-161	2005
小西哲郎, 林 香織, 立澤賢孝, 立澤敏子	スモン患者の精神障害について	京都医学会雑誌	52(1)	1-5	2005
階堂三砂子	スモン検診非受診者のリハビリテーションの現状について	市立堺病院医学雑誌	8	21-26	2005
階堂三砂子	スモン検診非受診者のリハビリテーションの現状について	リハビリテーション医学 特別号	42	S390	2005
朝比奈正人, 小松幹一郎, 福武敏夫, 服部孝道	スモン後遺症患者における加速度脈波波形の特徴	自律神経	42(2)	148-152	2005
Y Sumino, F Sato, T Kumamoto, H Mimata	Striated muscle fiber compositions of human male urethral rhabdosphincter and levator ani	J Urol	175(4)	1417-1421	2006

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T Konishi, I Araki	Lower urinary tract dysfunction in patients with SMON (subacute myelo-optico-neuropathy)	JMAJ	49 (9.10)	305-308	2006
熊本俊秀	神経・筋サルコイドーシスの診断	神経治療	23 (2)	107-114	2006
補永 薫, 山田 深, 里宇明元	高齢障害者の健康関連QOL (HRQOL) 調査 — スモン患者におけるSF-8™の利用—	リハビリテーション 医学	43 (11)	762-766	2006
A Matsumoto, T Tajima, H Sasaki	Somatosensory evoked potentials of subacute myelo-optico-neuropathy in relation to spinal cord conduction velocities	XVI Congress of the International Society of Electrophysiology and Kinesiology		131	2006
A Matsumoto, M Otsuki, K Tashiro, Y Tajima, H Sasaki	Higher brain functions of SMON patients and aging	IX World Congress of Psychosocial Rehabilitation		129-130	2006
階堂三砂子	スモン患者の栄養評価	静脈経腸栄養	22 (増)	242	2007
A Matsumoto, Y Tajima, H Sasaki	Electrophysiological studies in peripheral nerve function with subacute myelo-optico-neuropathy	JPNS	12 (S)	56-57	2007
T Konishi, M Hayashi, S Ueno, S Yoshida, H Fujimura, K Funakawa, M Kaidoh	Estimation of prevalence of major depression in patients with subacute myelo-optico-neuropathy	20th ECNP Congress			2007
K Yamanaka, K Tsuzuki, T Ujihira, S Inaba, G Sobue	Investigation of visual disorders of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) patients 32 years after onset : Questionnaire-based survey and ophthalmological examination	Geriatr Gerontol Int	7	137-142	2007

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M Nagayoshi, M Takahashi, S Saeki, K Hachisuka	Disability and lifestyle of subacute myelo-optico-neuropathy and stroke patients and elderly persons living at home : a comparison of the Barthel Index score and the Frenchay Activities Index score	J UOEH	29 (4)	407-415	2007
Y Yamanaka, M Asahina, Y Akaogi, Y Koyama, T Hattori	Diminished skin vasodilator response to local heating in patients with long-standing subacute myelo-optico-neuropathy	J Neurol Sci	260	214-218	2007
木村友昭, 大越教夫, 中野智子, 岩間かおる, 古川聡子	茨城県におけるスモン患者検診時の鍼、あんま・マッサージ施術の試み	筑波技術大学テク ノレポート	14	213-217	2007
M Nagayoshi, N Iwata, K Hachisuka	Factors associated with life satisfaction in Japanese stroke outpatients	Disabil Rehabil	30 (3)	222-230	2008

## 研究成果の刊行物・別刷



で高信号域を認めるが、脳梁の最外層が比較的保たれた中心性壊死の所見を示す。ビタミン剤やステロイド投与により改善する例もあるが、予後は比較的悪い。

4) 橋中心髄鞘崩壊症： 最初、アルコール中毒と栄養障害の患者で報告されたが、低ナトリウム血症やその急激な補正中に発症する例や肝移植例に多い。血管性浮腫が一因と考えられるが、成因は不明である。病理では橋底部に左右対称性の非炎症性脱髄病変を認める。ときに内包、大脳白質や視床、基底核、小脳にもみられる（橋外髄鞘崩壊症）。

臨床的には亜急性に進行する意識障害、構音障害、嚥下障害、四肢麻痺、痙攣、外眼筋麻痺、行動異常、無言症、閉じ込め症候群などを認める。橋外髄鞘崩壊症ではパーキンソニズム、舞踏アテトーゼ、ジストニーなどの不随意運動や小脳症状などを認める。

MRI では、発症後 1～2 週間目に橋被蓋部中心にほぼ左右対称性の円形や三角形の T<sub>1</sub> 強調画像で低信号域、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号域を認める。早期の適切な全身管理により改善するが、後遺症を残したり、死亡することもある。サイアミンは無効である。

5) アルコール性小脳萎縮症： 飲酒に伴う栄養障害で起こる。亜急性に発症するが、まれに急性発症や急性で一過性の経過をとるものもある。おもに小脳虫部が障害され、失調性歩行、下肢の協調運動障害を認める。病理では小脳の上虫部がより障害され、MRI では虫部の萎縮を認める。飲酒中止やサイアミン投与により症状は改善する。

6) アルコール性ニューロパチー： 栄養障害やサイアミン欠乏を伴うものと欠くものがある。伴うものは脚気に類似した感覚・運動性ニューロパチーを示す。Wernicke 脳症などほかのアルコール関連疾患によく合併する。病理では軸索変性と節性脱髄を示す。四肢、特に下肢の遠位部優位の筋力低下、感覚障害を認めるが、多くは両足底の異常感覚や腓腹筋の圧痛で発症する。深部反射消失・低下、振動覚低下、近位筋の筋力低下、自律神経障害などもみられる。末梢神経伝導速度の遅延や針筋電図で神経原性変化を認める。飲酒中止やサイアミンの投与で改善する。サイアミン欠乏を欠くものは純粹のアルコール性ニューロパチーである。疼痛や灼熱痛、表在感覚障害を主体とする感覚優位の緩徐進行性のニューロパチーで、小径線維優位に軸索消失と節性脱髄、髄鞘再形成を認める。

7) アルコール性ミオパチー： アルコールによる筋障害には、急性および慢性アルコール性ミオパチー、低カリウム (K) 性ミオパチー、心筋症がある。

急性ミオパチーには筋力低下を伴わず、一過性に血清クレアチンキナーゼ (CK) の上昇のみを認める潜在性ミオパチーから、横紋筋融解症をきたす壊死性ミオパチーまで存在する。横紋筋融解症は飲酒後に急激

に筋肉痛、筋腫脹、こむら返り、褐色尿などで発症し、筋力低下をきたす。ときにミオグロビン尿による急性腎不全を起こす。血清 CK、尿中・血中ミオグロビンが上昇する。筋病理では散在性に壊死線維を認める。

低カリウム性ミオパチーは、アルコールによる K の摂取不足や排泄の増大による K の低下で起こる。四肢近位筋がおもに障害され、低カリウムや高クレアチンキナーゼ血症を認める。筋生検では壊死・再生線維がみられ、ときに筋線維内に空胞を認める。K の補充療法により数日で改善する。

慢性ミオパチーでは、徐々に発症する腰帯筋中心の全身の筋力低下、筋萎縮を認める。血清 CK は正常のことが多いが、筋電図、筋生検では筋原性変化を示す。

#### d. メチルアルコール中毒 (メタノール中毒)

中毒の多くは誤飲や自殺目的などの経口摂取による。肝でホルムアルデヒドとギ酸に分解されるが、ギ酸による代謝性アシドーシスと重症度は相関する。代謝速度は遅く、摂取後 18～24 時間経って症状が出現する。急性期には消化器症状 (悪心・嘔吐、腹痛、下痢、急性膵炎など)、めまい、酩酊、痙攣、意識障害、視力障害がみられる。100% メタノールの 8～20 ml 摂取で失明し、30～100 ml 摂取で死亡する。病理では両側被殻、尾状核や大脳白質に壊死や出血をきたす。MRI では上記病変部に T<sub>1</sub> 強調画像で低信号域、T<sub>2</sub> 強調画像で高信号域を示す。治療はアシドーシスの補正や必要に応じ血液透析を行う。〔熊本俊秀〕

#### □文 献

- Brust JCM: Alcoholism. In: Merritt's Neurology, 11th ed (Rowland LP ed), pp 1151-1161, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
- 熊本俊秀: 血中エタノール濃度. 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査 (2), 第 6 版, pp 476-478, 日本臨牀社, 大阪, 2004.
- McLean DR, Jacobs H, Mielke BW: Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*, 8: 161-167, 1980.

### 4) 薬物中毒

#### 【概念・原因・病因】

中枢神経系には血液-脳関門があって血液から脳内への物質移行を厳密に制御する。一般に脳に必要な物質は自由に透過できるが、薬物や抗体など必ずしも必要でないものは通過されにくい。同様の制御機構は血液-脳関門より弱い。末梢神経 (血液-神経関門) にもある。薬物はこれらの関門を通過し、脳や末梢神経

内に移行し、神経細胞を傷害する。薬剤の多くは、治療効果の点から標的組織に入る必要があるため、毛細血管透過性が高く、関門を通過しやすい。髄膜炎や脳炎などの病的状態では、関門の透過性が亢進し、通常では通過しない薬剤、たとえば抗生物質などは容易に通過するようになる。あらゆる種類の薬剤が過剰投与、薬物依存、誤飲、自殺、犯罪などの不適切な摂取により中毒を起こすが、併用薬の相乗効果やアレルギー体質などの生体側要因でも起こる。中枢神経系、末梢神経系、神経筋接合部、筋肉、自律神経系などが障害されるが、表 15-58 にそのおもなものを示す。神経症状は、濃度依存性に出現することが多く、診断や予防には服薬状況の把握、薬物血中モニタリング (TDM) により血中濃度測定を行う。治療は薬物の種類、服薬量、症状を考慮し、必要に応じ胃洗浄による未吸収薬剤除去、強制利尿や血液透析による既吸収薬剤の排泄促進および全身管理を行う。

#### 【薬物中毒によるおもな神経疾患】

##### a. スモン

整腸剤のキノホルムが原因で、1955年頃からわが国に多発した視神経障害を伴う脊髄炎様疾患である。臨床症状から subacute myelo-optico-neuropathy と命名され、その頭文字の SMON から、スモンとよばれている。1972年には11127人の患者が存在した。1970年に厚生省は本薬剤の使用禁止し、以後患者の発生はない。

キノホルム投与により激しい腹痛、腹部膨満感、便秘などがしばしばみられ、やがて足先から上行するしびれ感とともに感覚障害および下肢脱力を認める。感覚障害は、比較的境界鮮明な過敏あるいは錯感覚などの異常感覚が下肢あるいは腹部以下にみられ、ときに深部感覚障害が強く、失調性歩行や Romberg 徴候陽性を認める。脊髄症と末梢神経障害のため膝蓋腱反射は亢進し、アキレス腱反射は亢進ないし低下・消失する。重症例では視神経が障害され、視力低下をきたす。脊髄後索、特に Goll 索や錐体路の変性がみられる。現在、患者は高齢化し、今なお多くが感覚障害、半数以上が独立歩行不能、1割弱で高度の視力障害などの後遺症や種々の合併症がみられている。

##### b. 催眠鎮静薬

バルビツール酸系薬剤による中毒は誤用や自殺目的による大量服用による。意識障害、呼吸・循環抑制、血圧低下や低体温を認める。強い眠気をきたし、構音障害、眼振、めまい、運動失調、意識障害 (ときに昏睡) を生じる。

プロムワレリル尿酸は中枢神経系の  $\text{Cl}^-$  が  $\text{Br}^-$  にとって変わり、大脳の興奮を抑制し、濃度依存性に意識障害を起こし、昏睡となる。

ベンゾジアゼピン系薬剤中毒は自殺目的の大量服用

や誤用によるが、用量依存性に眠気、傾眠、めまい、ふらつき、運動失調、低血圧、呼吸抑制、昏睡などをきたす。症状は自然に回復するが、小児、高齢者、呼吸抑制や意識障害が強い例では全身管理と適切な治療を行う。

##### c. 抗精神病薬・抗うつ薬

ブチロフェノン系はフェノチアジン系に比べ抗  $\text{D}_2$  作用が強く、ドパミン  $\text{D}_2$  受容体を遮断し、Parkinson 症候群を起こす。振戦、筋固縮、寡動、姿勢反射障害がみられる。服薬開始から発症までの期間は1週から数年である。頭部 MRI でも有意な所見はなく、診断には、薬物服用の聴取や薬剤の中止による症状の改善が重要である。急性期にはときに急性ジストニー、アカシジア (静坐不能) などがみられる。これらの薬剤によって誘発される不随意運動をジスキネジーというが、慢性期によく出現する。これには口顔面舌ジスキネジー、ジストニー、アカシジア、チック、ミオクローヌス、振戦などがある。抗精神病薬、抗うつ薬の投与中にしばしば悪性症候群が起こる。高熱、発汗、血圧変動、頻脈、呼吸促拍、尿閉、筋固縮、意識障害を生じる。ときに横紋筋融解症を伴う。血清クレアチンキナーゼ (CK)、血中・尿中ミオグロビンが上昇する。治療には十分な補液、身体の冷却を行い、筋緊張亢進、筋融解に対しダントロレンやドパミン作動薬のプロモクリプチンを投与する。

三環系抗うつ薬では、抗コリン作用による自律神経症状 (口渇、便秘、めまい、排尿障害、発汗、起立性低血圧など)、中枢神経障害 (意識障害、痙攣など)、不整脈などを認める。炭酸リチウム中毒では消化器症状に続いて傾眠、振戦、不随意運動、痙攣などの中枢神経症状、心症状がみられる。

##### d. 抗てんかん薬

抗てんかん薬の共通の副作用や中毒には、消化器、皮膚、血液、肝など障害される臓器症状に加え、神経系では傾眠、運動失調、アステリクシス、ジスキネジー、末梢神経障害などがみられる。薬剤に特異的なものでは、フェニトインでは小脳失調、小脳萎縮、眼球運動障害、視力障害、意識障害、精神機能低下、末梢神経障害がみられる。エトスクシミドでは、意識障害のほかにも多幸症、不穏、激昂、不安、行動異常などの精神症状やてんかんの増悪などが非濃度依存性に出現する。カルバマゼピンは複視、運動失調を認める。バルプロ酸では、高アンモニア血症、低カルニチン血症による Reye 症候群類似の脳症をきたす。ゾニザミドでは、意識障害、精神症状、運動失調、複視などがみられる。中毒の多くは濃度依存性に出現し、治療薬物モニタリングによる薬剤濃度監視下での治療が必要であるが、有効血中濃度以下でも痙攣は抑制されることもあるので、発作抑制最低濃度用量の投与に心がけ

1863

15  
11  
中毒性神経疾患

〈表 15-58〉薬剤によるおもな神経・筋障害

1. 催眠鎮静薬、抗不安薬		
1) バルビツール系	アモルバルビタール、ベントバルビタール、バルビツール	酩酊様状態、眠気、構音障害、眼振、めまい、運動失調、昏睡、縮縮、散動
2) 非バルビツール系	プロムワレリル尿酸	眠気、情動不安、嗜眠状、昏睡、構音障害、無動
3) ベンゾジアゼピン系	クロロゼアボキサイド、ジアゼパム、オキサゼパム	眠気、傾眠、めまい、ふらつき、失調、構音障害、酩酊様状態、昏睡
2. 抗精神病薬、抗うつ薬		
1) フェノチアジン系	クロルプロマジン、フルフェナジン	意識障害、痙攣、低体温、悪性症候群、Meige 症候群、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジー、下肢静止不能 (restless legs)、自律神経障害 (頻脈、血圧異常、発汗など)
2) ブチロフェノン系	ハロペリドール、モベロン	パーキンソニズム、急性ジストニア、アカシジア (静坐不能症)、遅発性ジスキネジー、Meige 症候群、下肢静止不能
3) 三環系抗うつ薬	イムピラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン、アモキサピン、ドスレピン	口渇、便秘、排尿障害、発汗、起立性低血圧、痙攣、眠気、傾眠、せん妄、昏睡、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジー、opsoclonus-polymyoclonus 症候群、悪性症候群
4) 炭酸リチウム		手指振戦、筋力低下、痙攣、ミオクローヌス、悪性症候群、小脳失調症、opsoclonus-polymyoclonus 症候群、傾眠、頭痛
5) SSRI	フルボキサシン	せん妄、錯乱、幻覚、妄想、Parkinson 症状の悪化
3. 抗てんかん薬		
	フェニトイン	小脳失調、小脳萎縮、視力障害、視野障害、眼振、めまい、精神機能低下、意識障害、ミオクローヌス、重症筋無力症、炎症性ミオパチー、末梢神経障害
	プリミトン	傾眠、めまい、眼振、複視、運動失調、昏睡、ミオクローヌス、ジストニア、ジスキネジー、末梢神経障害
	エトスキシミド	傾眠、嗜眠、多幸症、めまい、頭痛、抑うつ、精神症状、ジスキネジー、アカシジア (静坐不能症)、遅発性ジスキネジー
	カルバマゼピン	傾眠、複視、運動失調、てんかん、頭痛、ジストニア、ミオクローヌス、末梢神経障害、無菌性髄膜炎、二分脊椎
	バルプロ酸	傾眠、昏睡、振戦、ミオクローヌス、認知障害、パーキンソニズム、聴覚異常、眼振、失調、高アンモニア血症、血中カルチニン減少、Reye 症候群類似徴候、痙攣、神経管欠損、二分脊椎
	フェノバルビタール クロナゼパム、ジアゼパム エクセگران	不安、興奮、錯乱、眼振、運動失調、小児は多動や興奮 意識障害、運動失調、めまい、行動異常、低血圧、呼吸抑制 眠気、意識障害、精神症状、記憶力低下、幻視、幻聴、めまい、複視、運動失調、頭痛、不随意運動、しびれ
4. 化学療法薬		
1) 抗結核薬	イソニアシド	興奮、錯乱、うつ状態、記憶障害、めまい感、失調、視力低下、昏迷、痙攣、視神経炎
	エタンブトール	末梢神経障害、エタンブトール脊髄神経ニューロパチー、(下肢痙性麻痺と視神経障害)、錯乱
2) 抗ウイルス薬	アシクロビル、バラシクロビル	振戦、ミオクローヌス、幻覚、妄想、無気力、頭痛、悪心、構音障害、小脳失調、昏迷
	ガンシクロビル ピタラビン (AraA)	頭痛、精神症状、昏迷、昏睡、痙攣
	アマンタジン	振戦、ミオクローヌス、行動変化、情緒不安定、うつ状態、興奮、幻覚、見当識障害、失語症、無動性無言、昏睡、痙攣、運動失調、振戦
		ミオクローヌス、頭痛、悪心、無気力、昏迷、遅発性ジスキネジー、下肢静止不能 (restless legs) 症候群
5. 抗悪性腫瘍薬		
1) 代謝拮抗薬	メトトレキサート	無菌性髄膜炎、急性・亜急性脳症、急性・亜急性脳脊髄症、遅発性白質脳症・脊髄症
	フルオロウラシル カルモフル、テガフル シタラビン	急性・亜急性脳症、急性小脳失調症 急性・亜急性脳症、急性小脳失調症、嗅覚障害 急性小脳失調症、視神経炎、視神経萎縮、急性・亜急性脳・脊髄症、亜急性壊死性白質脳症、髄注では髄膜炎、痙攣、対麻痺
	フルダラビン シクロホスファミド イホスファミド	末梢神経障害 頭痛、めまい、不眠、運動失調 錐体外路障害、意識障害、幻覚、錯乱、痙攣、頭痛、不眠、めまい、脱力感、感覚異常、振戦、抑うつ、精神活動低下
2) アルキル化薬		
3) 抗生物質	プレオマイシン アクチノマイシン D ドキシルピシン ダウノルピシン	末梢神経障害 (局注) めまい、不安感、意識障害、痙攣 末梢神経障害 (局注)、壊死性白質脳症 壊死性白質脳症
4) アルカロイド類	ピンクリスチン、ピンブラスチン	末梢神経障害、自律神経障害、脳神経障害 (眼瞼下垂、複視、顔面神経麻痺、視力障害、視神経萎縮)、精神症状、意識障害、痙攣、脊髄症
	ドセタキセル、バクリタキセル	末梢神経障害
5) トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド	末梢神経障害
6) 白金製剤	カルボプラチン シスプラチン	末梢神経障害 末梢神経障害、感音性難聴、球後視神経炎、頭痛、痙攣、意識障害、正常圧水頭症、脳梗塞、脳出血 * 動注による中毒が多い
7) その他	ヒアスバラギナーゼ プロカルバジン	代謝性脳症、動脈洞血栓症、脳梗塞、脳出血 末梢神経障害、うつ状態、妄想、錯乱、昏迷

1864

15  
神経系の疾患

る。

#### e. 化学療法薬

イソニアシドは、ピリドキシンを阻害し、軸索変性主体の感覚・運動性ニューロパチーをきたす。手足のしびれ感、異常感覚で発症し、四肢末端の表在感覚、振動覚低下、その後筋力低下を生じる。深部反射は低下・消失する。投与開始後2~10カ月の間の発症が多い。投薬中はピリドキシンの予防投与をする。中枢神経障害はまれだが、痙攣を誘発する。エタンプトールは視神経炎を起こし、視力低下、色覚異常、視野狭窄を生じる。感覚性または感覚・運動性ニューロパチーのほか、まれにスモン様の下肢痙攣性麻痺と視神経萎縮をきたすことがある。

抗ウイルス薬は、いずれも振戦、ミオクローヌスとともに幻覚、妄想、意識障害、構音障害をきたす。アシクロビルでは小脳症状をきたすこともある。アシクロビルやバラシクロビルは腎排出性で、腎不全患者には中毒症状が出やすい。必ずしも濃度依存性ではなく、代謝産物による毒性の可能性もある。ガンシクロビルは、ビダラビンとともに重篤な痙攣や昏睡を生じる。

#### f. 抗悪性腫瘍薬

ほとんどの抗悪性腫瘍薬が中枢神経や末梢神経障害を起こす。代謝拮抗薬は用量依存性に急性・亜急性脳炎や脊髄症、ときに無菌性髄膜炎、急性小脳失調症、さらに遅発性の白質脳症や脊髄症を起こす。薬剤の種類、投与量、静注か髄注か、放射線療法や併用薬剤の有無、患者の年齢や全身状態によって異なるが、メトトレキサートでは投与開始後3~15カ月で発症し、進行する。人格変化、痴呆などの精神症状、痙攣、病変によって、失語、痙攣の片または四肢麻痺、小脳失調、意識障害を伴い、しばしば死亡する。散在性壊死性白質脳症の病理所見を示すが、発症機序は不明である。頭部CTで広範な深部白質に両側性に低吸収域がみられ、MRIではT<sub>2</sub>強調画像で高信号域を示す。石灰化をみることもある。治療には葉酸カルシウムのホリナート投与、ステロイドパルス療法などを行うが、比較的予後は悪い。末梢神経障害では感覚性、あるいは感覚・運動性ニューロパチーや脳神経障害を生じる。四肢末梢優位の感覚障害、筋力低下、筋萎縮を認め、深部反射は低下・消失し、神経因性膀胱、起立性低血圧などの自律神経障害もみられる。〔熊本俊秀〕

#### ■文献

DeAngelis LM, Balmaceda CM: Complications of cancer chemotherapy. In: Merritt's Neurology, 11th ed (Rowland LP ed), pp 1168-1173, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

小長谷正明, 松岡幸彦: 全国スモン検診の統括. 神経内科, 63(2): 141-148, 2005.

Jacobs JM, Le Quesne PM: Toxic disorders of the nervous system. In: Greenfield's Neuropathology, 4th ed (Adams JH, Corsellis JAN, et al eds), pp 627-698, Edward Arnold, London, 1984.

## 15-12 内科疾患に伴う神経系障害

### 1) ビタミン欠乏症 vitamin deficiency

#### (1) ビタミンB<sub>1</sub>欠乏症

ビタミンB<sub>1</sub>(チアミン)は植物で合成され、小腸から吸収される。人体には骨格筋を中心に25~30mgのビタミンB<sub>1</sub>が貯蔵されている。偏食、吸収不良(アルコール依存症、葉酸欠乏症、消化管切除)、喪失量増加(下痢、利尿薬)、需要量増加(妊娠、過度の肉体労働、甲状腺機能亢進症)、高カロリー輸液内へのビタミン剤の入れ忘れなどにより欠乏症が出現する。

##### a. 脚気(beriberi)

###### 【概念】

長期間のビタミンB<sub>1</sub>欠乏後に発症する。心不全をきたす浮腫型(wet beriberi)と心不全を伴わない末梢神経障害型(dry beriberi)に分類される。

###### 【臨床症状】

浮腫型では顔面や下肢の浮腫、心拍出量増加による心不全、食欲不振などを呈する。末梢神経障害の症状として、四肢、特に下肢末梢に強いビリビリとした異常感覚、進行すると感覚鈍麻、アキレス腱反射の消失、四肢遠位部の筋力低下などを生じる。

###### 【検査成績】

血中ビタミンB<sub>1</sub>の低値(40ng/ml未満)、ビタミンB<sub>1</sub>を補酵素とするトランスケトラーゼ活性値の低下、低下したトランスケトラーゼにチアミンピロリン酸を添加してその活性値の上昇をみるチアミンピロリン酸塩効果、乳酸アシドーシス、末梢神経伝導検査や神経生検で軸索障害型の異常を認める。

###### 【治療】

10~100mgのビタミンB<sub>1</sub>を3日間静注する。25~50mg/日の経口投与も有効である。

##### b. Wernicke脳症

###### 【概念】

多くは慢性のアルコール多飲者、ほかに悪性腫瘍、長期間の経静脈栄養、妊娠悪阻などで比較的急速に発症する神経障害である。

###### 【臨床症状】

外眼筋麻痺、運動失調、意識障害を3主徴とする

1865



15  
12  
内科疾患に伴う神経系障害



## 今日のスモン

Subacute myelo-optico-neuropathy today

スモンは1960年代にわが国で多発した神経疾患であり、腹痛・下痢などの腹部症状に引き続いて特有のしびれ感が足先よりはじまり、しばしば腹部や胸部にまで上行する。主症候はこのような感覚障害であるが、下肢筋力低下・痙縮などの運動症候を伴うことも多く、重症例では視力障害をきたす。最初の報告は1958年になされたこととされるが、1960年代になると全国各地で集団発生もみられ、患者数が激増して社会問題ともなった。発病者は全国で1万人以上に達したと推定されている。1970年に整腸剤キノホルムの副作用が原因であるとの説が提唱され、ただちに中央薬事審議会によってキノホルムの販売停止の措置がとられてから、あらたな患者の発生はなくなった。さらに、患者には、キノホルム服用歴があること、動物実験でスモンの臨床・病理所見が再現された事実から、スモンの原因はキノホルムによる薬害と確定された。それからすでに35年が過ぎようとしており、今日ではスモン患者は年々高齢化し、平均年齢は76歳になっている。厚生労働省が把握している健康管理手当受給者数は2002年に3,000名を切り、2004年4月現在では2,713名となっている。

スモンは研究班組織によって学際的研究が行われることにより原因の解明に至った最初の疾患としての意味も大きい。厚生省は1964年に前川孫二郎を班長とする“腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学のおよび病理学的研究班”を組織した。この前川班は3年で終了したが、1969年には“スモン研究協議会”が発足し、甲野禮作が会長に就任した。“スモン”という病名は subacute myelo-optico-neu-

ropathy の頭文字をとったもので、初期のころにはさまざまな病名でよばれてきたこの疾患も、しだいに“スモン”と統一して記載されるようになった。このような経緯で発足した“スモンに関する調査研究班”は、その後厚生省の特定疾患調査研究事業から現在の厚生労働省難治性疾患克服研究事業へと変遷しながら、班長も甲野禮作から重松逸造、祖父江逸郎、安藤一也、飯田光男、岩下宏、そして現在の松岡幸彦へと交代してきた。研究班では安藤班以来、統一の調査票を用いて毎年スモン患者の検診を全国で行っており、最近でも1千名以上の検診をしている。そのまとのなかから今日のスモン患者の状況について述べる。

2003年に検診した1,041例の解析で、視力障害の程度は、全盲が1.8%、明暗のみから眼前指数弁までの高度障害が6.2%であった。小長谷ら<sup>1)</sup>はスモン発症時に全盲であった47例のうち、現在も全盲であるものが16例、高度障害であるものが7例であるとしており、スモンによる視力障害はある程度の回復はみられるものの、いぜん高度なままにとどまるものが約半数を占めることがわかった。歩行障害の程度は、歩行不能が12.7%、つかまり歩行が11.9%、杖歩行が23.7%であった。小長谷らはスモン発症時と比較して歩行障害の改善は64.8%に、不変は29.8%に、悪化は5.3%にみられたとしており、視力障害よりも改善率が高かった。感覚障害では表在覚障害のレベルは乳頭が15.6%、臍が30.5%、鼠径部が26.1%、膝が18.0%であった。下肢での振動覚障害は34.0%で高度、33.3%で中等度であった。下肢の異常感覚は22.3%で高度、

57.7%で中等度であった。すなわち、スモンの中核を占める感覚障害は現在でもなお高度な例が多いことがわかった。

患者の高齢化とともに、合併症の頻度が増加しており、何らかの合併症を認める例は94.4%と大多数を占めた。高頻度であったのは、白内障56.5%、高血圧41.7%、脊椎疾患33.1%、四肢関節疾患31.4%などであった。すでに報告した<sup>2)</sup>ように、これらの合併症のほとんどは経年的に頻度が高くなっていった。スモン患者には痴呆が少ないのではないかとの説がある。そこで2003年に全国の876例にMini-Mental-State examination(MMSE)を実施した。その結果、平均スコアは26.85であり、65歳以上で20点以下であったものは9.2%であった。そのほか、種々の検査法を用いて高次脳機能の検討がなされているが、年齢標準や疾患対照と比べ、すくなくとも低下はしていなかった。介護状況についての全国調査で介護の必要度をみると、毎日介護してもらっているが、22.2%、必要なときに介護してもらっているが、35.9%、介護は必要ないが、40.9%であった。介護保険の申請率は38.2%であった。このような介護を必要とする状況はやはり年を経るごとに進んでいた。

- 1) 小長谷正明・他：スモンの現状。日本醫事新報, 4137: 21-26, 2003.
- 2) 松岡幸彦, 小長谷正明：スモン患者194例の過去10年間の追跡調査(1990-1999)。医療, 54: 509-513, 2000.

松岡幸彦 / Yukihiko MATSUOKA  
国立病院機構東名古屋病院神経内科



スモン—神経難病の原点と今日的意義—

## スモン\*—Overview—

● 松岡幸彦\*\* / 小長谷正明\*\*\*

**Key Words** : subacute myelo-optico-neuropathy, history, clinical feature

### はじめに

スモンは、腹痛・下痢などの腹部症状にひき続いて特有のしびれ感が足先より始まり、下肢全体あるいは胸・腹部にまで上行する神経疾患である。このような感覚障害が必発であるのに加え、下肢筋力低下・痙縮などの運動症候を伴うことも多く、重症例では視力障害をきたす。1960年代にわが国で多発し、これまでになかった新しい疾患として注目された。また、各地で集団発生が報告され大きな社会問題ともなった。発病者は全国で1万2千人以上に達したと推定されている。

1970年に整腸剤キノホルムの副作用が原因であるとの説が提唱され、ただちにこの薬剤の販売中止の措置がとられてから新たな患者の発生はなくなった。さらに患者にはキノホルム服用歴があること、動物実験でスモンの臨床・病理所見が再現された事実から、スモンの原因はキノホルムによる薬害と確定された。薬害としては、他にサリドマイド中毒、クロロキン中毒などがあげられ、後年には非加熱血液製剤によるエイズをはじめ、社会的に注目を浴びた疾患もあるが、スモンはその規模の大きさから、いま

だにわが国最大の薬害と呼ばれている。

一方、スモンは研究班組織によって学際的研究が行われることにより、原因の解明に至った最初の疾患としての意味も大きい。その後多くの難病の病因解明・治療法開発を目的に、研究班が組織される先駆けとなった。この特集のサブタイトルである「神経難病の原点」と呼ばれる所以である。

### 歴史

キノホルムがわが国で、腸内殺菌を目的とする内服薬として初めて発売されたのは1934年である。それからまもなくの1937~38年頃、キノホルムを投与された腸チフス患者にスモン様の症状が起きた例があるとの調査結果があり、かなり以前から少数のスモン患者は存在したと推定されている。しかし、腹部症状にひき続いて神経症状の発現をみる特異な症例が相次いで学会発表され、注目を集めるようになったのは1958年頃からである。原著論文としては、1960年の楠井ら<sup>1)</sup>によるものがスモンの最初の報告とされている。

この頃から山形市、釧路市、大牟田市、津市、米沢市、徳島市、戸田・蕨市、八女市、室蘭市、高野山、岡谷市、呉市、湯沢市、井原市、湯原町、神岡町、福島市、堺市などで集団発生がみられるようになり、1969年頃まで続いた。とく

\* Subacute myelo-optico-neuropathy - Overview -.

\*\* Yukihiro MATSUOKA, M.D.: 国立病院機構名古屋病院(☎465-8620 愛知県名古屋市名東区梅森坂5-101); Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Aichi 465-8620, Japan.

\*\*\* Masaaki KONAGAYA, M.D.: 国立病院機構鈴鹿病院; Suzuka National Hospital, Suzuka, Mie, Japan.

に戸田市は、1964年に開催された東京オリンピックのボート競技会場となった都市であり、新聞がスモンの集団発生を「戸田の奇病」として取り上げたことをきっかけに一躍社会的にも注目されるようになった。

1964年に開催された第61回日本内科学会(会頭：前川孫二郎)では、「非特異性脳脊髄炎症」と題するシンポジウム(司会：楠井賢造)で本症が取り上げられ、全国から832例が集計された。臨床像、病理学的所見がきわめて特異なものであり、一つの新しい疾患単位である可能性が強調された<sup>2)</sup>。

厚生省はこの年に、前川孫二郎を班長とする「腹部症状を伴う脳脊髄炎症の疫学的及び病理学的研究班」を組織した。このときの班員は、前川班長以下、奥田邦雄、楠井賢造、黒岩義五郎、祖父江逸郎、高崎浩、高安正夫、椿忠雄、豊倉康夫、中尾喜久、三好和夫の11名である。この前川班は3年で終了したが、1969年にはますます患者が激増しつつある情勢を踏まえ、「スモン調査研究協議会」が組織されて、甲野禮作が会長に就任した。ちょうど岡山県井原市・湯原町で患者の大発生が問題となっていた時期であり、地元自治体のバックアップを得て、9月2日に岡山市で結成発会式が行われた。会員数44名で、厚生省と科学技術庁が合わせて3,500万円の研究費を出すという、当時としては異例の規模であった。この協議会では、疫学班(班長：重松逸造)、病理班(班長：江頭靖之)、病原班(班長：甲野禮作)、臨床班(班長：豊倉康夫)が組織され、多面的、学際的研究が進められた。

最初の頃、この疾患はさまざまな病名で呼ばれてきた。椿ら<sup>3)</sup>は臨床的ならびに病理学的に subacute myelo-optico-neuropathy と呼ぶことができることを提唱し、その頭文字をとった SMON という病名が次第に定着した。最近では、スモンと片仮名で記載するのが一般的になっている。調査研究協議会では、スモンの臨床診断指針を作成し、1970年に発表した(表1)。

この臨床診断指針の参考条項にも記載されているように、スモン患者にしばしば緑毛舌・緑便がみられることは、高須<sup>4)</sup>、井形<sup>5)</sup>、豊倉らによって注目され検討が加えられてきた。ところが1970年には、尿までもが緑色を呈する症例が

表1 スモン臨床診断指針

- 
- ・必発症状
    1. 腹部症状(腹痛、下痢など)：おお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. 知覚症状が前景に立つ。  
両側性で、下半身、ことに下肢末端に強く、上界は不鮮明である。とくに異常感覚(ものがついている、しめつけられる、ジンジンする、その他)を伴い、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みられる。
      - 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. 経過はおおむね遷延し、再燃することがある。
    6. 小児には稀である。
- 

見出され、吉岡と田村<sup>6)</sup>はこの緑色物質を分析してキノホルムに鉄がキレートした物質であることを報告した。これを受けて椿らは、スモン患者のキノホルム服用歴調査、キノホルム服用と神経症状発現との時間的調査を行い、キノホルム原因説を初めて提唱した。厚生省もただちに対応し、中央薬事審議会を開催して、キノホルムの販売中止・使用見合わせの措置を9月8日に決定した。この際に椿ら<sup>7)</sup>が7病院171例のスモン患者を対象に行った調査の結果は、①スモン患者の96%が発症前にキノホルムを服用しているのに対し、他の薬剤は多いものでも約半数である、②神経症状発現時期とキノホルム剤服用時期の間に密接な関係がある、③キノホルムの1日服用量が多い症例は、短期間の服用でスモンを発症していた、④キノホルム服用量とスモンの重症度の間に関係がみられる、⑤患者の多発した病棟においてのみキノホルムが長期投与された、などに要約される。

キノホルムが販売中止となった後、スモンの

発生は激減した。一方、動物実験が行われ、井形ら<sup>8)</sup>は6匹の家兎にキノホルムの懸濁液を週に1~3回静注投与した。その結果、すべてが数週間後に下肢の麻痺をきたした。病理学的には、坐骨神経に軸索変性を主体とする病変が認められた。立石らはイヌ8匹にキノホルムを食餌に混ぜて経口投与した。その結果、3匹は急性中毒で死亡した。4匹は投与開始20~28日後に後肢の麻痺などの慢性中毒症状をきたした。重症であった1匹を発症3日後に剖検したところ、脊髄Goll索の軸索変性、前根・後根に続く髄内線維ならびに末梢神経の軸索膨大・断裂の所見を認めた<sup>9)</sup>。重症となったもう1匹には、さらにキノホルムを投与し続け、発症58日目に剖検したところ、脊髄Goll索に軸索ばかりでなく髄鞘の変性を伴った病像を認め、これはスモンの病理所見と一致していた<sup>10)</sup>。

これらの結果を踏まえ、スモン調査研究協議会は1972年3月、3年間の研究成果の総括として、「疫学的事実ならびに実験的根拠から、スモンと診断された患者の大多数はキノホルム剤服用によって神経障害を起こしたものと判断される」と結論するに至った。また、治療指針を発表した(表2)。同年4月、厚生省公衆衛生局企画課に特定疾患対策室が設置され、スモンをはじめ、Behçet, 重症筋無力症, 全身性エリテマトーデス, 多発性硬化症, 再生不良性貧血, サルコイドーシス, 難治性肝炎の8疾患が特定疾患に指定されて調査研究班が発足した。その意味で、スモンはわが国における難病研究の原点といわれる。

スモン調査研究班はその後、厚生省特定疾患調査研究費から厚生科学研究費特定疾患対策研究事業, 厚生労働科学研究費特定疾患対策研究事業, 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業と形を変えながら、班長も重松逸造, 祖父江逸郎, 安藤一也, 飯田光男, 岩下宏, そして、現在の松岡幸彦へと交代してきた。スモン患者は年々減少し、厚生労働省が把握している健康管理手当受給者数は、2002年に3,000名を切り、2005年4月現在では2,598名となっている。また、高齢化が進み、平均年齢は76歳になっている。安藤班長時代からは、統一の調査票を用いて毎

表2 スモンの治療指針

- |                              |
|------------------------------|
| 1. 全身状態に関する配慮                |
| (1) 安静                       |
| (2) 栄養                       |
| (3) 感染防止                     |
| 2. 腹部症状に対する処置                |
| 3. 神経症状の治療                   |
| A. 薬物療法                      |
| (1) ステロイドあるいはACTH療法          |
| (2) 各種ビタミンおよび神経代謝賦活剤の応用      |
| (3) 自律神経調整剤                  |
| (4) 血管拡張剤の応用                 |
| (5) 筋弛緩剤の応用                  |
| (6) その他の薬剤                   |
| B. 硬膜外麻酔療法                   |
| (1) リドカインおよび副腎皮質ホルモンの硬膜外注入療法 |
| (2) 持続注入療法                   |
| 4. 眼科の治療                     |
| 5. 日常生活指導                    |
| 6. 心理指導と精神安定剤などの規制           |
| 7. リハビリテーション                 |
| (1) 温熱療法                     |
| (2) 他動運動とマッサージ               |
| (3) 自動運動と運動訓練                |
| (4) 特殊リハ手技                   |
| (5) 補装具と補装具訓練, および整形外科的アプローチ |

年スモン患者の検診を全国で行っており、最近でも1千名以上の検診をしている<sup>11)12)</sup>。その結果については、別の論文で詳しく述べられる予定である。

### 臨床症候<sup>13)14)</sup>

発病年齢は30歳代から60歳代に多い。性別では、女性に多く、男性の1.5~2倍である。神経症状に前駆する腹部症状には2種類のあると考えられている<sup>15)~18)</sup>。一つはしばしばかなり長期にわたり出没する下痢, 下痢と便秘の交代, 腹痛などで、過敏性腸症候群などの機能的消化管疾患が主体を占める。しかし、食中毒などの急性疾患の場合もある。これらはキノホルムを投与されるきっかけとなったものである。もう一つは、神経症状発現の直前にみられる激しい腹痛, 腹部膨満, 便秘などで、これはキノホルム中毒による自律神経症状と考えられている。

神経症状の発現は、急性あるいは亜急性で、

しびれ感が足先から始まって上行する。感覚障害の上界は、足首や膝にとどまる症例もあるが、多くは鼠径部、臍レベルまで達し、重症例では乳頭レベルあるいはそれ以上になることもある。触覚、痛覚は低下することもあるが、過敏あるいは錯感覚を呈することが多い。振動覚はほとんどの例で低下する。しびれ感は、ビリビリする、ジンジンするなどの感覚のほか、足底に何かか貼り付いているような感じ、足首をしめつけられるような感じなど、他の神経疾患ではあまり訴えられないような独特のものであることが多い<sup>19)</sup>。上肢に感覚障害を認める例は少ない。このような感覚障害は、キノホルムへの曝露が除かれて長期間が経過した最近においても、基本的には改善傾向はみられない。

運動障害は約半数の例でみられる。下肢の筋力低下、失調性歩行、痙縮などで、重症例では歩行不能となる。筋力低下は症状のピークを過ぎるとかなり改善することが多い。深部反射は亢進、低下のいずれを示すこともあるが、膝蓋腱反射・アキレス腱反射ともに亢進することがもっとも多く、膝蓋腱反射亢進・アキレス腱反射低下の組み合わせがそれに次ぐ。Babinski徴候が陽性を示すことは少ない。重症例では視力低下がみられる。全盲から軽度の視力低下まで含めると、約1/4の症例で視神経障害が認められる。他の脳神経障害はほとんどみられない。

### 病理学的所見<sup>20)</sup>

もっとも顕著な病変は脊髄にみられる。後索とくにGoll束の変性があり、頸髄の上部ほど著明である。髄鞘の変性よりも軸索の変性が強い。側索および前索の皮質脊髄路の変性もみられ、これは腰髄下部ほど顕著である。薄束核、楔状束核、脊髄前角などの神経細胞にはほとんど病変はみられない。

後根神経節には神経細胞の変性・脱落と間質組織の増生がみられ、これは頸髄より腰髄部において著明である。神経根の病変は、初期には軸索に強く腫脹・断裂を示す。発病から期間が経った症例では、髄鞘の変性も加わる。これらの病変は前根よりも後根に著明で、部位的には頸髄・胸髄よりも腰髄・仙髄に強い。末梢神経

の病変も神経根と同様で、初期には軸索の変性が目立ち、時期を経るに従って髄鞘の変性が加わる。薄いミエリンに包まれた細い軸索の存在や間質線維の増生がみられることもあり、これらは神経線維の再生を示唆する。視神経では限局性の変性が巣状に認められる症例もあるが、臨床的に視力障害が著明であった例では全体的に変性がみられ、とくに外側膝状体近くの視索で著しい。外側膝状体の神経細胞には変化は乏しい。

急性例で、延髄下オリブ核の神経細胞に空胞変性がみられたとの報告があるが、原則として延髄より上の脳組織には特別な病変はみられない。

以上の病理学的所見は、一言でまとめればdistal axonopathyといえよう。上位運動ニューロンおよび後根神経節からのcentral axonにこれが存在することには異論がないと考えられる。ただし、末梢神経の所見が実際にあるのかないのか、あるとすればどの程度かについては、現在用いられているようなグルタルアルデヒド固定・エポキシ樹脂包埋による観察で厳密に検討された報告がほとんどないので、明確な回答は得られていないのが実情である。

### スモン啓蒙の必要性

スモン患者の新たな発生がなくなってから35年が経過し、患者数も減少している最近においては、神経内科医であってもスモン患者を診たことがない者が少なくないと考えられる。スモン患者が合併症のため医療機関を受診しても、原病のスモンについて知識がないからとして、突き放されるとの訴えをしばしば耳にする。わが国最大の薬害であるスモンを決して風化させてはならない。研究班としては毎年、医療従事者・行政関係者・一般市民向けに「スモンの集い」を開催して、啓蒙に努めている。日本神経学会評議員の先生方にも必ずご案内を差し上げているので、ぜひ関心を持っていただきたい。その意味で、この論文がスモンの啓蒙に少しでも役立てば幸いである。

この論文は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)スモンに関する調査研究班の助成金によるものである。

## 文 献

- 1) 楠井賢造, 上出正信. 重症多発性神経炎を伴った頑固な出血性下痢—潰瘍性大腸炎—の治癒例. 総合臨床 1960 ; 9 : 580.
- 2) 楠井賢造. シンポジウム 非特異性脳脊髄炎症 討論要旨. 日内会誌 1964 ; 53 : 820.
- 3) 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 1964 ; 53 : 779.
- 4) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫. SMON患者にみられる緑毛舌について. 医学のあゆみ 1970 ; 72 : 539.
- 5) 井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫. SMON患者糞便中の緑色物質. 医学のあゆみ 1970 ; 72 : 637.
- 6) 吉岡正則, 田村善蔵. SMON患者の緑色色素の本態. 医学のあゆみ 1970 ; 74 : 320.
- 7) 椿 忠雄, 本間義章, 星 充. 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 1971 ; 2448 : 29.
- 8) 井形昭弘, 豊倉康夫. キノホルムによる神経系障害に関する研究—キノホルム静注家兎における末梢神経障害. 医学のあゆみ 1970 ; 75 : 309.
- 9) 立石 潤, 池田久男. キノホルム経口投与によるイヌの慢性中毒症状について. 医学のあゆみ 1971 ; 76 : 611.
- 10) 立石 潤, 池田久男, 斎藤 章, ほか. SMONと同一の脊髄後索変性を示した慢性キノホルム中毒犬. 医学のあゆみ 1971 ; 77 : 205.
- 11) 小長谷正明, 松岡幸彦, 松本昭久, ほか. スモン  
の現状—キノホルム禁止後32年の臨床分析. 日本医事新報 2003 ; 4137 : 21-6.
- 12) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy : sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. J Neurol Sci 2004 ; 218 : 85-90.
- 13) Sobue I, Ando K, Iida M, et al. Myeloneuropathy with abdominal disorders in Japan ; a clinical study of 752 cases. Neurology 1971 ; 21 : 168-73.
- 14) Sobue I. Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In : Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam : North-Holland ; 1979 . Vol 37. p. 115-39.
- 15) 安藤一也, 祖父江逸郎. 腹部症状を伴うMyeloneuropathyの“腹部症状と神経症状”. 最新医学 1969 ; 24 : 2440.
- 16) 井形昭弘, 豊倉康夫. SMONの腹部症状の分析—キノホルム投与との関連について. 医学のあゆみ 1970 ; 75 : 707.
- 17) 安藤一也, 祖父江逸郎. SMONの前駆腹部症状とキノホルム剤. 医学のあゆみ 1971 ; 76 : 144.
- 18) 祖父江逸郎, 安藤一也. SMONにおける腹部症状, キノホルム投与, 神経症状発現の相互関連についての分析. 医学のあゆみ 1972 ; 82 : 354.
- 19) 祖父江逸郎, 安藤一也. 腹部症状を伴うMyeloneuropathy (SMON)にみられる異常知覚の判別. 医学のあゆみ 1970 ; 73 : 748.
- 20) Shiraki H. Neuropathological aspects of the etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In : Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam : North-Holland ; 1979 . Vol 37. p. 141-98.

\* \* \*



## スモンにおける大腿骨頸部骨折の検討\*

小長谷正明\*\* 松岡幸彦\*\*\* 氏平高敏\*\*\*\*

Key Words : SMON, femoral neck fracture, incidence

### はじめに

亜急性脊髄視束神経炎[SMON(スモン) : subacute myelo-optico-neuropathy]は、腹部症状が前駆して、視覚障害と下肢の運動麻痺と感覚障害、自律神経障害が急性発症する疾患である。1970年に整腸剤clioquinolとの因果関係が疑われ、同剤の使用禁止により新規患者の発生がなくなり、薬害であることが明らかになった<sup>1)</sup>。厚生省およびそれをひき継いだ厚生労働省は、スモンが薬害である点を重視し、恒久的対策の一環として、患者の検診を持続的に行ってきた。その結果では、32年以上も経過した時点においても、歩行困難や感覚異常を呈する患者が多数みられ、後遺症が深刻な問題となっている<sup>2)</sup>。

一方、大腿骨頸部骨折は高齢者や障害者のADL低下の主要要因の一つである。スモンは、視覚障害や深部覚障害による平衡障害、下肢筋力低下などにより歩行が不安定で転倒しやすく、大腿骨骨折が起りやすと考えられる。そこで、過去の検診受診者全員を対象に、大腿骨頸部骨折の発生頻度を検討した。

### 方 法

1988年(昭和63年)度以降2003年(平成15年)度までの、厚生省特定疾患スモン調査研究班ないし厚生労働科学研究補助金(特定疾患対策事業)スモンに関する調査研究班の医療システム委員会が行った検診での、受診者3,166名、18,310回分の検診票<sup>3)</sup>より、大腿骨骨折、大腿骨頸部骨折あるいは股関節骨折と記載されている症例を集積した。年代別の発生頻度を日本人一般のそれと比較した。また、骨折発生前3年以内の臨床症状を検討した。

### 結 果

124名(3.9%)のスモン検診受診者に計131回の上記の骨折が記載されていた。男性11例、女性113例であり、左側骨折50例、右側骨折45例、両側骨折7例、不明22例であった。

両側骨折例による重複集計を含んだ検討における、骨折の年齢階層別度数は、50歳代8例(女性8例)、60歳代22例(20例)、70歳代34例(32例)、80歳代34例(33例)、90歳以上9例(9例)、不明24

\* Femoral neck fracture in SMON(subacute myelo-optico-neuropathy). (Accepted March 31, 2005).

\*\* Masaaki KONAGAYA, M.D.: 国立病院機構鈴鹿病院[☎513-8501 三重県鈴鹿市加佐登3-2-1]; Suzuka National Hospital, Suzuka, Mie 513-8501, Japan.

\*\*\* Yukihiro MATSUOKA, M.D.: 国立病院機構東名古屋病院; Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan.

\*\*\*\* Takatoshi UJIHIRA, M.D.: 名古屋市衛生研究所疫学情報部; Nagoya City Public Health Research Institute, Nagoya, Aichi, Japan.

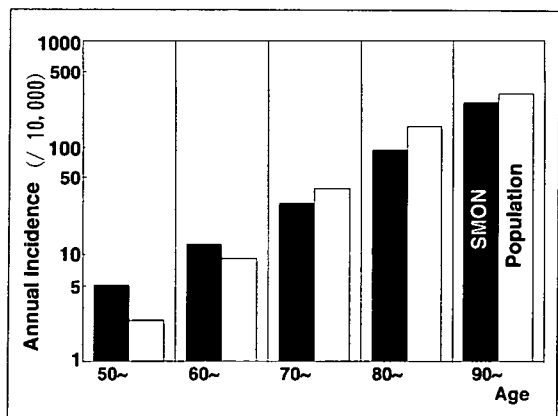


図1 スモン女性患者と日本人女性全体の大腿骨頸部骨折の年齢階層別年間1万人に当たり発生頻度  
 黒：スモン女性患者，白：日本人女性全体，縦軸は対数軸。

例である。

骨折の発生件数が高い女性で，年齢階層別の1万人あたりの年間発生件数を算出すると以下のようになった。50歳代4.90人(2002年調査における日本人女性の年間発生件数<sup>4)</sup>2.41人)，60歳代12.08人(9.11人)，70歳代29.61人(41.07人)，80歳代96.51人(156.10人)，90歳以上290.00人(315.52人)であった(図1)。

骨折前3年以内に検診を受けた患者は53例で，

うち骨折年齢が80歳以上は29例，80歳未満は24例であった。歩行障害は，80歳以上では不能6.9%，介助・掴まり歩きが37.9%であったのに対し，80歳未満ではそれぞれ0%，29.2%で，重度の歩行障害の割合が低かったが， $\chi^2$ 検定で歩行能力障害の比率に有意差はなかった(図2)。起立位保持は，80歳以上では不能27.6%であったの対し，80歳未満では0%であり，有意差が認められた( $p < 0.005$ )。下肢筋力低下は，80歳以上の6.9%(80歳未満16.7%)が高度であったが，推計学的な有意差はなかった。下肢痙縮は，80歳以上の58.6%に認められず，80歳未満の20.8%より明らかに高率であり，痙縮の程度の比率に有意差を認めた( $p < 0.05$ ; 図2)。振動覚障害は，80歳以上では44.8%が高度，41.4%が中等度であり，80歳未満ではそれぞれ37.5%，37.5%であり，異常感覚は，80歳以上の37.9%が高度，48.3%が中等度であり，80歳未満ではそれぞれ20.8%と70.8%であり，いずれの感覚障害も骨折年齢にかかわらず，大部分の患者で中等度以上に認められ，高度の比率は80歳以上の方が高かったが，推計学的な有意差はなかった(図3)。視覚障害と全体的な障害度で中等度以上の比率は80歳以上と80歳未満の群での間で著変はなかった(図3)。

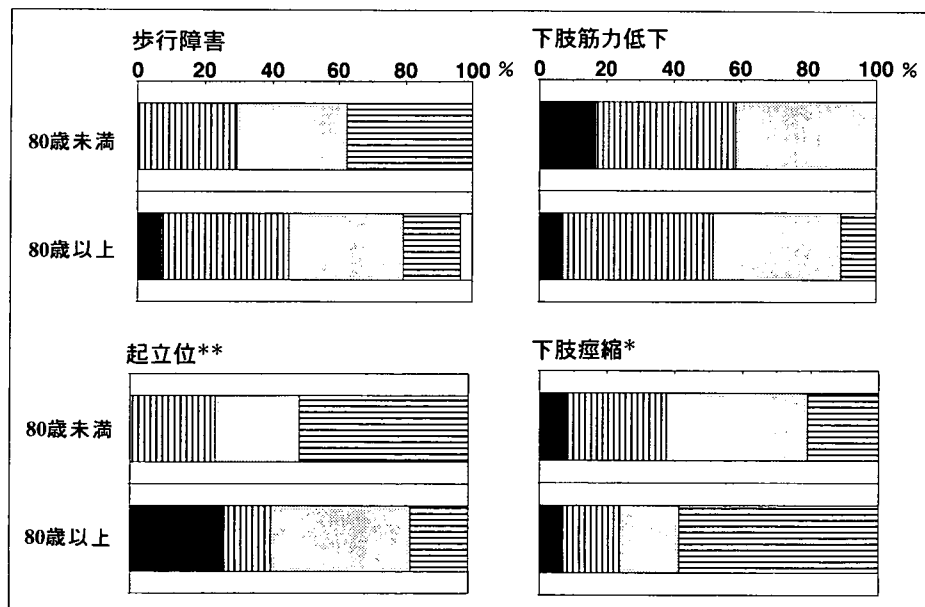


図2 大腿骨頸部骨折前3年以内の症状1

歩行障害(黒：不能；縦：介助・掴り歩き；灰色：杖歩行；横縞：独立歩行；白：不明)，起立位(黒：不能；縦縞：要支持；灰色：開脚で可；横縞：閉脚で可)，下肢筋力低下／下肢痙縮(黒：高度；縦縞：中等度；灰色：軽度；横縞：なし)。\*\*： $p < 0.005$ ；\*： $p < 0.05$



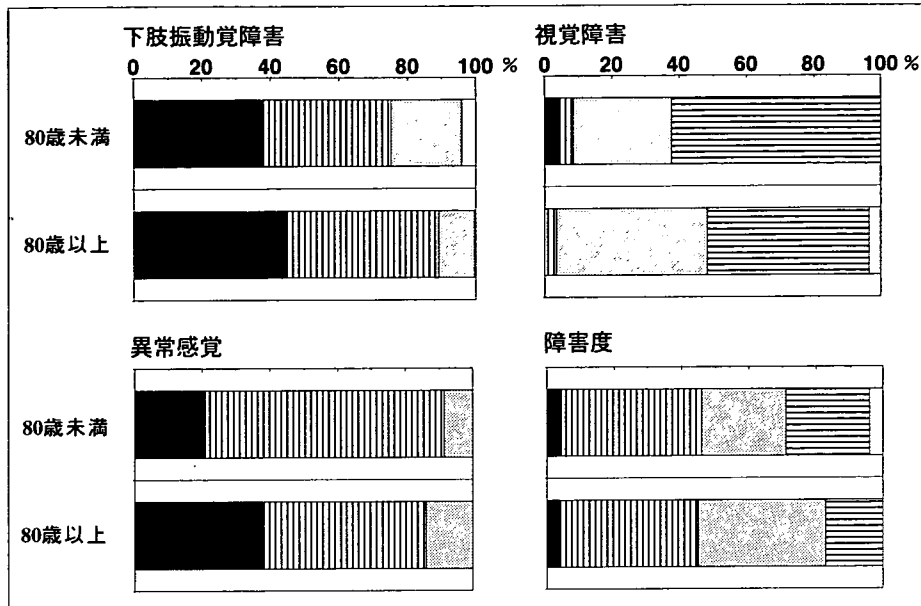


図3 大腿骨頸部骨折前3年以内の症状2

下肢振動覚障害/異常感覚(黒：高度；縦縞：中等度；灰色：軽度；横縞：なし；白：不明)，視覚障害(黒：全盲；縦縞：高度(眼前指数弁以下)；灰色：中等度(新聞大見出し程度)；横縞：軽度・正常；白：不明)，障害度(黒：きわめて重度；縦縞：重度；灰色：中等度；横縞：軽度；白：不明)。

考 察

日本人全体の大腿骨頸部骨折は、加齢とともに指数関数的に発生頻度が上昇している。性差は、40歳代までは男性の方が高頻度であるが、50歳代からは逆転し、70歳代以降は女性の方が2~2.5倍の頻度が高い。今回の検討では、一部大腿骨骨幹部の骨折も含まれている可能性はあるが、スモンにおける大腿骨頸部骨折は、女性の骨折患者数が男性の10倍であった。日本人全体の高齢者における大腿骨頸部頻度の性差と、女性のスモン患者数が男性の約3倍であること<sup>2)</sup>などを考え併わせると、この骨折件数の性差は妥当性がある数字と考えられる。

骨折件数の多い女性に限って検討すると、発生件数は70歳代と80歳代にピークを持ってはいるが、50歳代、60歳代にそれぞれ10例と20例と、かなりの数の患者が比較的若年で骨折している。年齢階層別の1万人あたりの年間発生頻度を計算すると、50歳代と60歳代の女性スモン患者の大腿骨頸部骨折は、日本人女性全体の頻度よりそれぞれ約2倍、約1.3倍と高かったが、70歳代以降は逆転して、スモン患者のほうがむしろ低

頻度であった。この理由としては、スモン患者では比較的年齢が若く、活動性の高い時期に転倒して大腿骨骨折をきたしやすく、高年齢になるに従って歩行能力が低下し、一般の人よりは活動性が低くなるため、大腿骨骨折の頻度は低下すると考えられる。

骨折年齢を80歳以上と未満に分けて骨折前の症状を対比すると、歩行障害と起立位の保持は80歳以上では高度に障害されている割合が高く、高度の振動覚障害や異常感覚の割合も高かった一方で、下肢の痙縮が認められない人が多かった。すなわち、高年齢のスモン患者で大腿骨頸部骨折をきたした人は、もともとある下肢筋力低下や深部覚障害の上に、筋緊張低下が加わって下肢の支持機能が著しく低下していることがうかがわれる。おそらくは介助されての移動や移乗の際の転倒が原因となった人が少なからず存在しているものと推定される。

また、スモンでは従来より骨粗鬆症の存在が指摘されており、同年齢層の健常者と比較して骨密度が低いという。スモンでは消化管障害を伴うことによるカルシウムやビタミンDなどの吸収障害説や、単なる運動量減少による骨の廃

用萎縮説などがある。スモン患者の骨塩量は同年齢層の健常者と比較して距骨では低下しているが<sup>5)</sup>、腰椎の椎骨では変化がないことが報告されており<sup>6)</sup>、下肢の運動障害の結果の可能性が考えられる。いずれにしろ、骨折の要因として骨粗鬆症があることはいうまでもない。

以上よりスモン患者では、歩行能力がある場合は歩行や日常動作で、歩行・起立が不能な場合は介護場面での移動や移乗の際の転倒に注意して、大腿骨頸部骨折を予防することを啓発する必要がある。

### ま と め

1988年(昭和63年)度から2003年(平成15年)度までのスモン検診受診者3,166名中124名に131回の大腿骨頸部骨折が記載されていた。男女比は11:113で圧倒的に女性に多かった。日本人女性全体と比較すると、スモンでは50歳代と60歳代の年間発生頻度が高く、比較的若年の活動性が高い時期から転倒による骨折が起きやすいと考えられた。80歳以上の骨折患者は起立位保持能力が低く、下肢痙縮がない割合が高く、介護の際の移動や移乗の際に下肢の支持能力が低いために転倒するためと考えられた。

本研究は厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)スモンに関する調査研究班の研究費で行った。ご助力いただいた同班医療システム委員会事務局早川富美子さんに深謝する。

### 文 献

- 1) Sobue I. Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, et al, editors. *Intoxications of the nervous system Part 2. Handbook of clinical neurology*. Vol 37. Amsterdam: North-Holland; 1979. p.115-39.
- 2) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al. Clinical analysis of subacute myelo-optico-neuropathy: sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* 2004; 218: 83-90.
- 3) 小長谷正明, 松本昭久, 高瀬貞夫, ほか. 平成14年度の全国スモン検診の総括. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)スモンに関する調査研究班・平成14年度総括・分担研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2003. p.17-26.
- 4) 折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移. *日本医事新報* 2004; No.4180: 25-30.
- 5) 山中克己, 藤原奈佳子, 若林幸枝, ほか. スモン患者の骨密度に関連する要因について. 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. 東京: 厚生省; 1998. p.152-6.
- 6) 小西哲郎, 小澤恭子, 小牟礼 修, ほか. スモン患者の腰椎骨密度について. 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. 東京: 厚生省; 1999. p.173-5.

### <Abstract>

#### Femoral neck fracture in SMON (subacute myelo-optico-neuropathy).

by

Masaaki KONAGAYA, M.D., \*Yukihiko MATSUOKA, M.D. & \*\*Takatoshi UJIHIRA, M.D.  
from

Suzuka National Hospital Suzuka, Mie 513-8501, Japan, and \*Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan and \*\*Nagoya City Public Health Research Institute, Nagoya, Aichi, Japan.

We analyzed femoral neck fracture in patients with SMON, who had been undertaken the medical examination by SMON Research Group supported by Ministry of Health, Labor and Welfare (previously Ministry of Health and Welfare) since 1988 to 2003. The numbers of patients and medical examination time were 3,166 and 18,310, respectively. The femoral neck fracture occurred in 124 patients (11 males and 113 females) with 131 times. The annual incidences per 10,000 populations in female patients were evaluated to 4.90 in the sixth decade (2.41 in general Japanese population in 2002), 12.08 (9.11) in the seventh decade, 29.61 (41.07) in the eighth decade, 96.51 (156.10) in the ninth decade, and 290.00 (315.52) in the tenth decade. Despite impaired ambulatory ability, those patients of relatively younger ages were highly active in locomotion, which may contribute the outbreak of falling down causing femoral neck fracture. For SMON patients in the elder ages were less active, the incidences in the eighth to tenth decades were rather low compared to those in general population. Instability of balance, decreased muscle tone and osteoporosis may cause the fracture in daily care of theirs.

**特集** スモン—神経難病の原点と今日的意義—

# 全国スモン検診の総括\*

● 小長谷正明\*\* / 松岡幸彦\*\*\*

**Key Words** : SMON, clinical examination, clioquinol

## はじめに

スモン(亜急性脊髄視束神経炎; SMON: subacute myelo-optico-neuropathy)は腹部症状が先行する視覚障害, 下半身の運動・感覚障害をきたす疾患で, 脳幹障害による球麻痺での死亡例もあった<sup>1)</sup>. 1960年代に多発して深刻な社会問題となったが, 1970年9月の中央薬事審議会によって整腸剤キノホルム(chinoform, clioquinol)の使用が禁止されてから新たな患者の発生はなくなった. 患者のキノホルム服用歴などから, 疫学的にはスモンの原因は本剤であるのは明らかである. 1972年末までの患者数は9,249人で, 10,000人以上が罹患したと考えられ<sup>1)</sup>, 2004年現在, 医薬品副作用被害救済機構からの健康管理手当受給者数は2,709人であり, それよりも若干上回る数の患者の存在が推定される. 1977年に薬害として補償と救済策を求める患者団体と国, 製薬会社の間には和解が成立し, 国の行う恒久対策の一環として, スモン患者の検診が継続して行われてきた.

検診は, 厚生省特定疾患スモン調査研究班およびその後継の厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)・スモンに関する調査研究

班(班長: 松岡幸彦)の医療システム委員会(委員長: 小長谷正明)に属する各県ごとに配置された班員によって, 患者団体や地方公共団体, 保健所などの協力のもとになされてきた. 検診内容は, 「スモン現状調査個人票」<sup>2)</sup>に基づき, スモンの主症状である視覚障害, 運動障害, 感覚障害, 自律神経障害についての神経学的所見, 合併症有無, 精神症状など医学的所見をチェックするだけでなく, 医療受診状況, 日常生活動作(ADL), 介護・福祉環境などについても調査してきた. 結果の解析は, 受診者の承諾を得た上で行っている. 解析結果はスモン患者の医療や介護の施策立案の際に参考とされている.

検診受診者は例年1,000人以上であり, 現在の検診システムになった昭和63年(1988年)から平成16年(2004年)までで実人数3,221人, のべ19,351人が検診を受けた. 2004年度検診<sup>3)</sup>は受診者数1,049例で(男274例, 女775例; 年齢74.9±9.6歳, mean±S.D.; 発症年齢37.6±9.8歳, 罹病期間37.3±4.0年), 地区別検診例数は, 北海道103, 東北83, 関東・甲越184, 東海北陸152, 近畿224, 中国・四国202, 九州101であった. 検診を受けた場所は, 保健医療施設が81.5%, 在宅が13.2%, 残りはその他不明であり, この比率は従来より著しい変化はない. 以下に, スモン検診を通しての本症の患者の実態を概説したい.

\* Analysis of nationwide clinical examination of SMON.

\*\* Masaaki KONAGAYA, M.D.: 国立病院機構鈴鹿病院(☎513-8501 三重県鈴鹿市加佐登3-2-1); Suzuka National Hospital, Suzuka, Mie 513-8501, Japan.

\*\*\* Yukihiro MATSUOKA, M.D.: 国立病院機構東名古屋病院; Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Aichi, Japan.

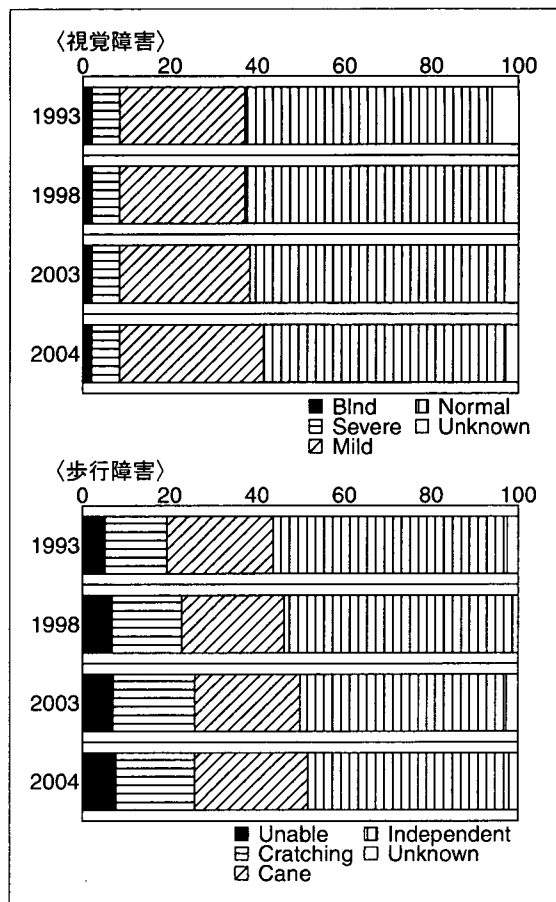


図1 身体状況1

1993年度, 1998年度, 2003年度および2004年度の推移を示す。上: 視覚障害。左より全盲, 指数弁以下の高度障害, 新聞大見出し程度の軽度障害, 正常, 不明。下: 歩行障害。左より歩行不能, つかまり歩き, 杖歩行, 独立歩行, 不明。

### 主要症状

2004年度の検診では, 視覚障害は全盲, 指数弁以下の高度障害, 新聞の大見出し程度の軽度障害がそれぞれ1.6%, 7.3%, 33.1%であった。歩行障害では, 不能, つかまり歩き, 杖歩行がそれぞれ6.7%, 18.6%, 26.0%であり, 経年的にも歩行障害の重度例が増加している(図1-上, 下)。中等度以上の下肢筋力低下と痙縮はそれぞれ38.9%, 23.2%であり(図2-上, 下), 下肢筋力低下は若干の変動はあるものの比率の著明な変化はみられていないが, 痙縮はわずかながら減少の傾向がある。

スモンの感覚障害では異常感覚が特徴的であり, その内容としては, 足底付着感44.6%, しめ

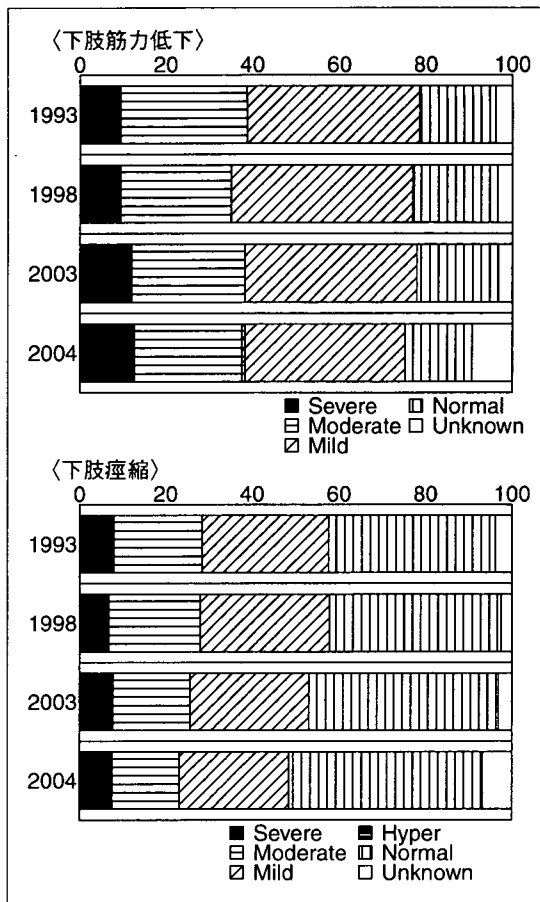


図2 身体状況2

上: 下肢筋力低下。左より高度, 中等度, 軽度, なし, 不明。下: 下肢痙縮。左より高度, 中等度, 軽度, なし, 不明。

つけ・つっぱり感42.4%, ジンジン・ビリビリ感69.6%, 痛み41.2%, 冷感51.8%である。中等度以上の異常感覚は73.6%にみられ, また, 常に約20%が高度と訴えている(図3-上)。歩行能力が悪い群ほど異常感覚が高度であった。発症当初との比較では61.2%が軽減していたが, 10年前との比較は悪化30.4%, 軽減15.0%であった。中等度以上の触覚と痛覚, 振動覚障害はそれぞれ, 49.0%, 42.7%, 66.0%であり, 痛覚過敏は約20%が訴えている(図3-下)。表在覚障害は90%が末梢優位性を示しており, 障害領域は, 乳部以下15.5%, 臍以下30.6%, ソケイ部以下28.3%, 膝以下19.0%, 足首以下3.9%である。

自律神経障害としては, 下肢皮膚温低下を79.8%に認めた。尿失禁は60.7%, 便失禁は32.7%にあっ