

SMON患者と非SMON患者に対するChinofom剤 投与状況の比較——岡山県下の3病院における比 較観察——

岡山大学医学部第一内科

助教授：島田 宜浩

医 員：福原 純一

副 手：窪田 政寛

教 授：小坂 淳夫

〔昭和46年10月20日受稿〕

第1章 緒 言

SMONとchinofom剤（以下キ剤と略す）の関係を明らかにするためには、SMON患者のキ剤服用歴を調査するのみでは十分でなく、キ剤が投与された患者全員に対する十分な調査が必要であると考えられる。このことから、著者らは岡山県のSMON多発地区にあるI病院^{1), 2)}と県下の他地区にあるPおよびQ病院におけるキ剤使用状況を調査し、SMON患者の発生状況を比較検討したので、その成績を報告する。

第II章 対象症例と調査方法

対象とした症例は、昭和43, 44, 45年の3ヵ年間ににおけるI病院内科外来患者全員、および、PとQ病院の昭和44年度内科外来患者全員であり、それぞれの病院に保存されている外来カルテの内容を中心に検討した。

調査には、まず、上記期間内の3病院における、全外来カルテよりキ剤投与非SMON患者、およびSMONと疑SMON患者で発病の初期から該当病院で治療された症例を選び出し、それぞれの年齢、性別、投与されたキ剤の種類、1日量および投与開始と終了日の各項目について書き出しを行なった。また、上記の事項は本論文中に後述する6項目の規定に従って区分、図示、表示または計算された。

① SMON患者の診断：SMONの診断はすべて、SMON調査研究協議会が定めた診断基準に従ったもので、いずれの病院においても担当の内科医と十分な協議の上で診断を下した。またI病院のカルテを調査中、SMONと診断されていない患者のなかに、

両側性の下肢腱反射異常と振動覚の低下、および下肢しびれ感の訴えの両者ないしいずれか一方が認められる症例が発見された。これらの症例の大部分には脊髄炎の疑いと記載されているが、症状が非常に軽症であることと比較的短期間で治癒している点が定型的なSMON患者と明らかに異なっていた。従って、上記の症例は疑いないし不全型のSMONと考えられるので、本調査では、疑いSMONとして別項にまとめた。PとQ病院においては、上記のような疑いSMONと考えられる症例は発見できなかった。

② SMON患者の神経症状出現時期の判定：SMON患者の神経症状の出現時期としてa膝蓋腱反射の亢進と末梢ほど強い振動覚の低下の両者を認めたとき、およびb下肢に自覚的な知覚異常を訴えた時期の2つの時点を書き出したが、今回はa, b, いずれかのうち早期に出現した時点をもって、神経症状の出現時期とした。また、このaとbの両症状は、やがて、いずれの症例にも認められるようになったが、aの出現がbより先行する症例が多かった。

③ Chinofom剤投与非SMON例の確認：キ剤を投与された症例が現在SMONでないという確認については、I病院の症例はSMON多発地区の関係もあり市衛生課で十分に調査されている。PとQ病院の症例についても、同様に、十分な確認を行なうために、担当医、看護婦、病院職員等から、出来得限りの助言を求め正確を期待した。とくに、P病院の症例では、さらに、10日以上キ剤投与例のうち、現在の状態が明らかでない148例についてアンケート調査を行ない、現状の確認を十分にした。その結果、112名より返答があり、1例のみにSMONの疑いが持たれた。

④ SMON患者のchionoform 剤投与状況の調査：SMON患者に対するキ剤の投与状況については該当病院の外來カルテ、以前に治療を受けた医師のカルテおよび患者の家庭薬について、でき得る限り詳細な調査を実施した。また、SMON患者と疑いSMON患者を①神経症状発現以前にキ剤投与を受けた群、②神経症状発現後1週間以内に、キ剤の投与を受けた群、③神経症状発現後1週間から1ヵ月の間にキ剤の投与を受けた群、④神経症状発現後1ヵ月以上経てキ剤の投与を受けた群、⑤全経過非投与群の5群に区分した。また、SMON患者と疑いSMON患者の区分には、前者を①、②、③、④、⑤群、後者を⑥、⑦、⑧、⑨、⑩群とした。

⑤ chionoform 剤投与非SMON例とSMON 例の発生時期の比較方法：③で規定したキ剤投与非SMON群と④の①で規定した神経症状発現前にキ剤の投与を受けた症例の月別発生状況を比較したが、その際には両群ともキ剤投与開始月を表示し、比較した。神経症状出現時で判定すれば44年度となる症例がキ剤投与開始時で判定したため、43年度に繰込まれた症例が2例ある（表1～5）。しかしながら④の②③④⑤と区分した症例については、神経症状の出現がキ剤投与開始より先行しているため、神経症状の出現月を表示した。

⑥ chionoform 投与量の算定：キ剤投与量の算定には、いずれの場合もchionoform の原末量に換算した1日量と投与日数の両者を記載したが、①キ剤が連続に投与されている症例において途中で1日量が変動したため、2種類以上の1日量が生じた場合には、1日量と投与日数の積で計算したキ剤の量の多い側の1日量に以下の方法で換算した（たとえば、1日量0.9g、5日間投薬後引き続き1日量1.35gを7日間投薬された場合は、 1.35×7 が、 0.9×5 より大きいから、 0.9×5 を 1.35×3.3 と換算し、合計1日量1.35を10.3日投与とする）。また②キ剤が断続的に使用されている場合には、休薬期間が7日以内のものは連続使用と同様に1日量と投薬された日数で計算した（この際の投薬期間は、投与開始から終了までの期間より休薬期間だけ短い）が、8日以上休薬がある場合には、二分して休薬前を初回投与、休薬後を再投与として、また2つの年度にまたがって本剤が投与されている場合には前の年度に加算して計算した。③SMON患者のうち神経症状出現以前にキ

剤が投与されていない症例については、上記規定にかかわらず、少なくとも6ヵ月以前までのキ剤投与歴を追求した。

III 成 績

1. SMON患者の神経症状出現の時期と chionoform 剤投与の関係（表1～5）

I 病院における調査では、昭和43年度のSMON症例は55例であり、そのうち神経症状出現以前にキ剤の投与を受けた症例は47例（85.5%）、神経症状出現以後に始めてキ剤の投与を受けたものは7例（12.7%）、全経過キ剤非投与例は1例（1.8%）であった。また、疑いSMON例は32例で、そのうち11例（34.4%）はキ剤投与後の神経症状出現例で、18例（56.3%）は神経症状出現後にキ剤の投与を受けたものであり、全経過キ剤非投与例は3例（9.4%）であった。44年度のSMON症例は53例であり、そのうち神経症状出現以前のキ剤投与例は21例（39.6%）、神経症状出現以後に初めてキ剤の投与を受けたものは26例（49.1%）、全経過非投与例は6例（11.3%）であった。また、疑いSMON例は35例であり、うち12例（34.3%）はキ剤投与後の神経症状出現例、22例（62.9%）は神経症状出現以後のキ剤投与例であり、全経過非投与例は1例のみであった。45年度のSMON例は7例のみで、うち5例がキ剤投与後の神経症状出現例であり、2例は厚生省のキ剤中止勧告後の症例で全経過キ剤非投与例であった。また、同様キ剤中止以後に2例の疑いSMON例があり、いずれもキ剤の投与を受けていない。

P 病院における44年度のSMON例は15例であり、うち13例（86.7%）はキ剤投与後の神経症状発現例であり、2例（13.3%）には神経症状発現後1週間以上経過してキ剤が投与された。Q 病院における44年度のSMON例は5例で、うち3例はキ剤投与後に神経症状の発現をみたもので、他の2例には神経症状発現後1ヵ月以上経過してキ剤が投与されていた。

2. 一般患者に対するchionoform 剤の投与状況と SMON 患者発生との関係

1) 年次、月別および地区別の検討（表1～5、図1～5）

図1 I 病院におけるSMON例と非SMON例の比較
(昭和43年度の症例)

- Chinoform 投与非SMON例 (初回投与)
- Chinoform 投与非SMON例 (再投与)
- × SMON例 (Chinoform 投与より神経症状出現までの日数)
- 疑SMON例 (" ")

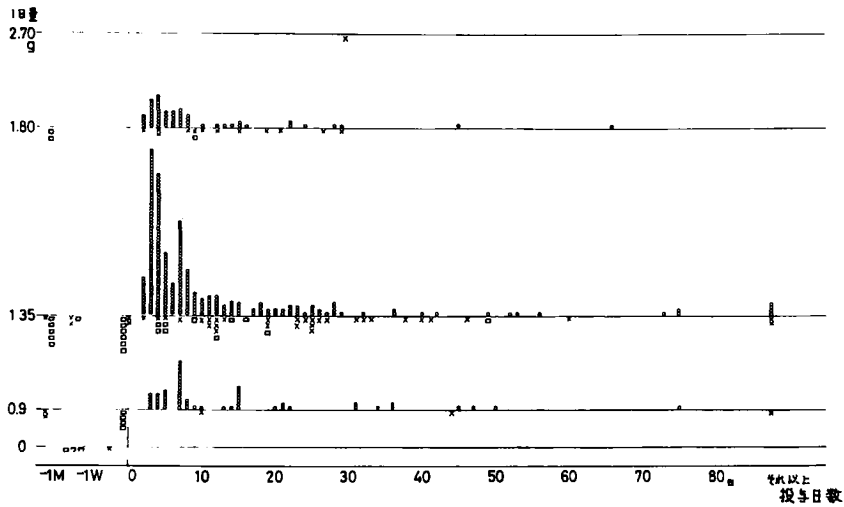


図2 I 病院におけるSMON例と非SMON例の比較
(昭和44年度の症例)

- Chinoform投与非SMON例 (初回投与)
- Chinoform投与非SMON例 (再投与)
- × SMON例 (Chinoform投与より神経症状出現までの日数)
- 疑SMON例 (" ")

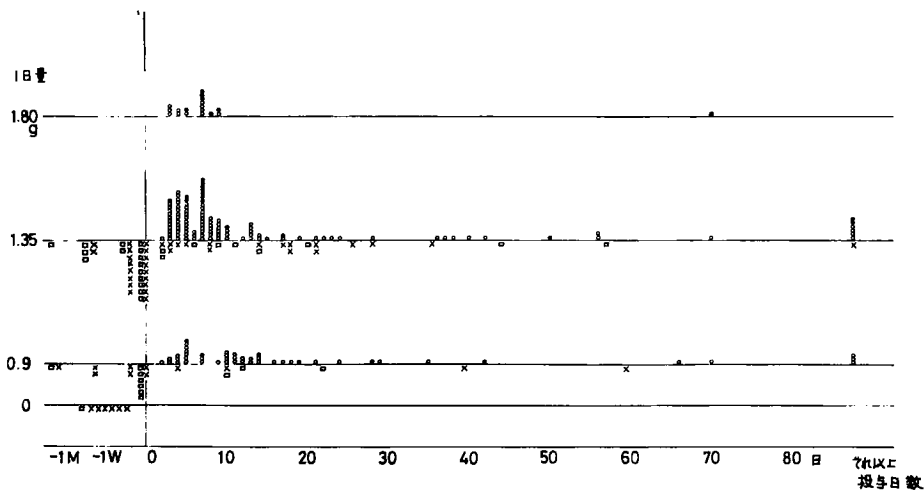


表1 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較(1)

43年度 I. Hospital		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12月	合計
A	キノホルム投与非SMON例													(例)
	初回投与	43	26	26	30	30	32	25	37	30	18	25	16	338
	男…27	11	11	13	12	8	16	13	18	14	8	14	8	162
	女…16	15	15	13	18	22	16	12	19	16	10	11	8	176
	再投与第1回		3	7	4	1	3	4	1	3	3	3	1	33
	再投与第2回					1	1	2	1	1	1			7
	再投与第3回								1				1	2
	合計	43	29	33	34	32	36	31	40	34	22	28	18	380
B	SMON例													
	a.	2	4	2	6	3	1	7	2	8	5	3	4	47
	b.									2				2
	c.						1						1	2
	d.				1					1	1			3
	e.			1										1
	合計	2	4	3	7	3	2	7	2	11	6	3	5	55
C	疑いSMON例													
	a'.	1	1	1	1		1	3		1	2			11
	b'.		3	1	1		1			1	2		1	10
	c'.				1									1
	d'.	1	1	1	1	1				2				7
	e'.				1					1		1		3
	合計	2	5	3	5	1	2	3	0	5	4	1	1	32
	a, a' : 神経症状発現以前にキ剤投与例													
	b, b' : " " 後1週間以内にキ剤投与例													
	c, c' : " " 後1週~1ヵ月に " "													
	d, d' : " " 後1ヵ月以上経て " "													
	e, e' : キ剤非投与例													

表2 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較(2)

44年度 I. Hospital		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12月	合計
A	キノホルム投与非SMON例													(例)
	初回投与	19	22	12	20	15	11	15	14	5	6	3	4	146
	男	14	10	6	13	5	9	7	5	1	3	2	3	78
	女	5	12	6	7	10	2	8	9	4	3	1	1	68
	再投与第1回			1	1	3	4	1	1	3	1			15
	再投与第2回					1			2		2	1		6
	再投与3,4回									2	1	1	3	7
	合計	19	22	13	21	19	15	16	17	10	10	5	7	174

B SMON例													
a.	5	2	3	6	2	2						1	21
b.	3	5	2	2	2	5	1	1					21
c.		1	1	1								1	4
d.						1							1
e.		1		1		1	1					1	6
合計	8	9	6	10	5	8	2	2	2			1	53
C 疑いSMON例													
a'.	1		4	1	1	3	1					1	12
b'.	2		4	5	2	1	2					1	17
c'.		1		1								1	3
d'.	1	1											2
e'.	1												1
合計	5	2	8	7	3	4	3	0	2	1	0	0	35

a,a': 神経症状発現以前にキ剤投与例

b,b': " " 後 1週間以内にキ剤投与例

c,c': " " 後 1週~1カ月に "

d,d': " " 後 1カ月以上経て "

e,e': キ剤非投与例

図3 I 病院におけるSMON例と非SMON例の比較
(昭和45年度の症例)

○ Chinoform投与非SMON例 (初回投与)
● Chinoform投与非SMON例 (再投与)
× SMON例 (Chinoform投与より神経症状出現までの日数)
□ 疑いSMON例 (" ")

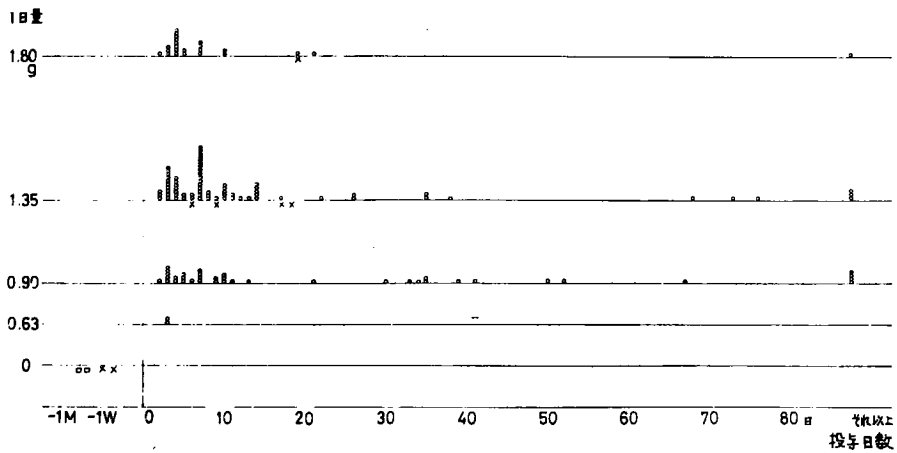


表 3 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較(3)

45年度 I. Hospital		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12月	合計
A	キノホルム投与非SMON例													(例)
	初回投与	18	16	9	7	11	16	24	12	2				115
	男…10	7	7	6	4	5	9	15	9	2				67
	女…8	8	9	3	3	6	7	9	3	0				48
	再投与第1回		3		2		3	2						10
	再投与第2回				1	1	1		1					4
	再投与3-6回					1	2	1	1					5
	合計	18	19	9	10	13	22	27	14	2				134
B	SMON例													
	a.	1		1	1		1	1						5
	b.													0
	c.													0
	d.													0
	e.										1	1		2
	合計	1		1	1		1	1			1	1		7
C	疑いSMON													
	a'.													0
	b'.													0
	c'.													0
	d'.													0
	e'.									1	1			2
	合計									1	1			2

a,a': 神経症状発現以前にキ剤投与例
b,b': " " 後 1週間以内にキ剤投与例
c,c': " " 後 1週~1ヵ月に "
d,d': " " 後 1ヵ月以上経て "
e,e': キ剤非投与例

表 4 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較(4)

44年度 P. Hospital		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12月	合計
A	キノホルム投与非SMON例													(例)
	初回投与	47	32	38	46	37	45	57	62	83	53	27	24	551
	男…22	22	13	12	18	14	18	18	29	34	19	13	13	223
	女…25	25	19	26	28	23	27	39	33	49	34	14	11	328
	再投与第1回	1	2	2	2	4	2	2	5	5	6	5	1	37
	再投与第2回			1			3		1					5
	再投与3-6回				1			1	1	2	2			7
	合計	48	34	41	49	41	50	60	69	90	61	32	25	600

B SMON例															
a.	5					3	1	2	2						13
b.															0
c.										1		1			2
d.															0
e.															0
合計	5	0	0	0	3	1	2	2	1	0	1	0			15

a: 神経症状発現以前にキ剤投与例
 b: " " 後 1週間以内にキ剤投与例
 c: " " 後 1週～1ヵ月に "
 d: " " 後 1ヵ月以上経て "
 e: キ剤非投与例

表 5 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較(5)

44年度 Q. Hospital														合計
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12月	
A	キノホルム投与 非SMON例													(例)
	初回投与	25	20	21	23	22	19	31	47	26	17	14	16	281
	男…12	10	10	11	9	7	11	15	19	13	1	8	8	124
	女…13	10	10	10	14	15	8	16	28	13	16	6	8	157
	再投与第1回			1	2				2	4	1	1		11
	再投与第2回										1			1
	再投与第3回													0
	合計	25	20	22	25	22	19	31	49	30	19	15	16	293
B	SMON例													
	a.			1					2					3
	b.													0
	c.													0
	d.		1		1									2
	e.													0
	合計	0	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	5

a: 神経症状発現以前にキ剤投与例
 b: " " 後 1週間以内にキ剤投与例
 c: " " 後 1週～1ヵ月に "
 d: " " 後 1ヵ月以上経て "
 e: キ剤非投与例

図4 P病院におけるSMON例と非SMON例の比較
(昭和44年度の症例)

- Chinoform投与非SMON例 (初回投与)
- Chinoform投与非SMON例 (再投与)
- × SMON例 (Chinoform投与より神経症状出現までの日数)

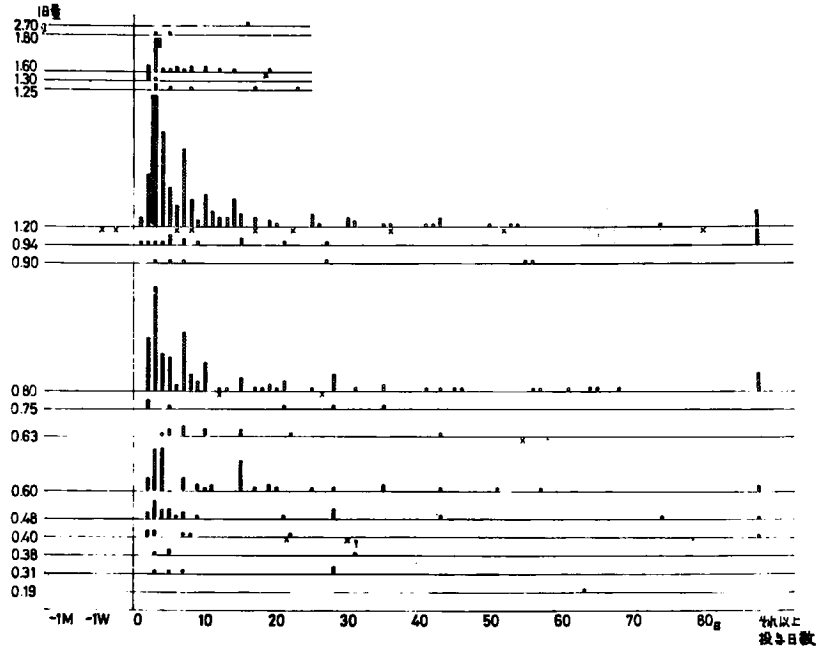
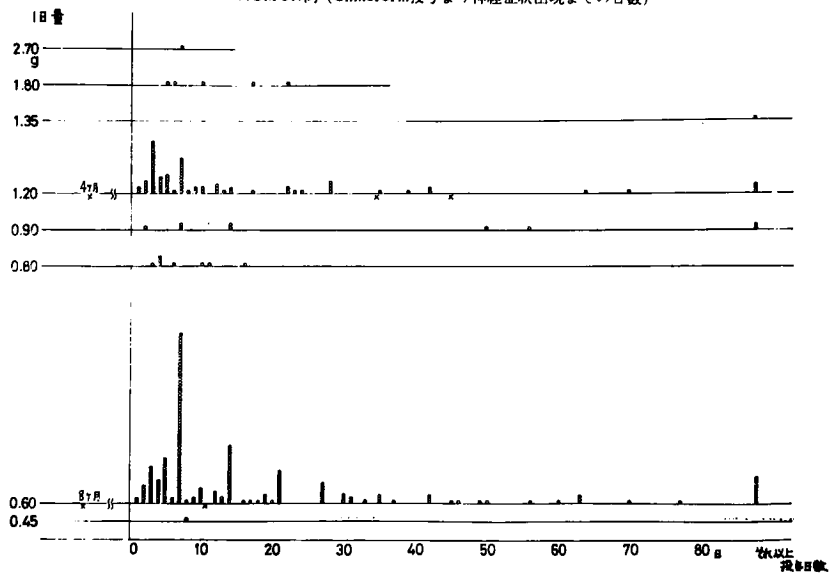


図5 Q病院におけるSMON例と非SMON例の比較
(昭和44年度の症例)

- Chinoform投与非SMON例 (初回投与)
- Chinoform投与非SMON例 (再投与)
- × SMON例 (Chinoform投与より神経症状出現までの日数)



I病院では、昭和43年度外来患者総数は3,197例であり、そのうちキ剤の投与を受けた一般患者は338例(10.6%)、延べ380回であった。月別投与状況では、1月が最高であり、8月がこれに続き、6月、4月、9月の順にキ剤投与回数が多く、反対に少ない月は12月と10月であった。ところが㊸群に属するSMON例にキ剤の投与が開始された月は、これと必ずしも平行せず、9月が最も多く、7月と4月がこれに続いた。㊸群に属する疑いSMON例では7月と10月が多かった。また、SMONと疑いSMONを合計すると7月と9月が最も多かった。44年度は外来患者総数2,057例のうち、キ剤投与を受けたものは146例(7.1%)、174回であった。月別投与状況では、1月から8月まで順次19, 22, 12, 20, 15, 11, 15, 14例であり、延べ19, 22, 13, 21, 19, 15, 16, 17回であった。この成績は、43年度の同時期と比較するとかなり減少しているが、44年の1月より8月の間はほぼ同率の投与が続いている。ところが、9月以降の投与は順次5, 6, 3, 4例、延べ10, 10, 5, 7回となり、しだいに減少している。一方、㊸群に属するSMONにキ剤投与が開始された状況は1月より順次5, 2, 3, 6, 2, 2, 0, 0, 1, 0, 0, 0例であり、疑いSMONを含めると順次6, 2, 7, 7, 3, 5, 1, 0, 2, 0, 0, 0例であった。したがって、一般患者へのキ剤投与の減少状況は、㊸群に属するSMONおよび㊸群に属する疑いSMONの減少より、少なくとも2~4ヵ月は遅れていた。

45年度は外来患者総数2120例のうち115(5.4%)に延べ134回のキ剤が1月から9月までの9ヵ月間に投与され、10月以後の投与はなかった。月別の投与状況は1月から順次18, 16, 9, 7, 11, 16, 24, 12, 2例、延べ18, 19, 9, 10, 13, 22, 27, 14, 2回であり、44年度の終わりに減少していた一般患者に対するキ剤の投与は1月には再び増加し、1月より8月の間は44年度の同時期とほぼ同様の投与状況であった。ところが、㊸群に属するSMON例に対するキ剤投与開始の状況はそれぞれ、1月、3月、4月、6月、7月の各月に1例のみであった。疑いSMON例の発生は9月と10月に各1例であった。すなわち、I病院では43年度3197例の外来患者中338例の一般患者、SMONのうちキ剤投与が神経症状発現より先行した㊸群47例および、㊸群に属する疑いSMON11例合計396例(外来総数の12.4%)にキ剤が投与された。この被キ剤投与例に対するSMONの発生率は、キ剤投与がSMONの神経症状の出現に先行した㊸群47例で計算すると11.9%、疑いSMON

の㊸群11例を加えた58例では14.6%になる。また、SMONのすべてで計算すると55例、13.9%となり、疑いSMONの32例を加えると87例、22.0%となった。44年度では外来患者2057例中146例の一般患者と㊸群に属するSMON例21例、㊸群に属する疑いSMON例12例合計179例(外来総数の8.7%)にキ剤が投与された。この被キ剤投与総数179例に対するSMONの発生率は㊸群21例のみで計算すると11.7%、㊸群の疑いSMON12例を加えると33例、18.4%となり、SMON全体で計算すると53例、29.6%、疑いSMON35例を加えると88例、49.2%になった。45年度は外来患者総数2120例中115例の一般患者と㊸群に属するSMON5例合計120例(外来総数の5.7%)にキ剤が投与されている。この数字はキ剤投与が9月上旬で中止していることを計算に入れると、44年度とほぼ同率になる。ところが、SMONの発生はキ剤投与後に発生した5例で計算すると4.2%であり、SMON全体の7例で計算すると5.7%であり、前年度と比較して明らかに有意義な減少であった。

P病院における44年度の成績では、外来患者総数11953例中551例(4.6%)の一般患者に延べ600回のキ剤が投与されている。月別投与状況では9月が最も多く、8月、7月、10月がこれに続いている。SMON患者の発生は15例でそのうち㊸群に属するものは13例であった。これらに対するキ剤投与開始月は1月が最も多く、ついで5月であり、一般患者に対するキ剤投与開始月とは一致しなかった。Q病院における44年度の外來患者総数は7290例であり、そのうち281例の一般患者に延べ293回のキ剤が投与されている。月別投与状況は8月が最も多く、7月、9月がこれに続いた。一方SMON患者は5例であり、そのうち2例は7月にキ剤投与が開始された症例であった。

被キ剤投与例に対するSMONの発生状況は、P病院では551例のキ剤投与非SMON例と㊸群に属するSMON13例の合計564例中SMON患者の発生率は全体で計算すると15例、2.7%であった。またQ病院では281例のキ剤投与非SMON例と㊸群のSMON3例の合計284例中5例、1.8%のSMONが発生したことになる。このPとQ病院におけるSMONの発生率は同時期のI病院の成績と比較して、きわめて低い値であった。

2) chinofom 剤の投与量と発病の関係

㊸1日量の関係(表6, 7)

まず、キ剤の1日量とSMON発生との関係についてI病院の調査成績をみると、昭和43年度のSMON患

表 6 キ剤投与非SMON例の比較

— 1 日量による比較 (1) —

I 病院の症例	43	44	昭和45年例
1 日量	キ剤投与非SMON 0	0	0
2.7g	SMON 1	0	0
	疑いSMON 0	0	0
1.8g	キ剤投与非SMON 50	11	20
	SMON 12	0	1
	疑いSMON 3	0	0
1.35g	キ剤投与非SMON 241	95	61
	SMON 36	36	4
	疑いSMON 22	24	0
0.9g	キ剤投与非SMON 47	40	32
	SMON 5	11	0
	疑いSMON 4	10	0
0.63g	キ剤投与非SMON 0	0	2
	SMON 0	0	0
	疑いSMON 0	0	0
0 g	キ剤投与非SMON 0	0	0
	SMON 1	6	2
	疑いSMON 3	1	2

表 7 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較

— 1 日量による比較 (2) —

44年度の症例	P 病院	Q 病院
1 日量		
2.7g	キ剤投与非 SMON 1	1例
	SMON 0	0
1.8g	キ剤投与非 SMON 27	5
	SMON 1	0
1.35g	キ剤投与非 SMON 249	72
	SMON 9	3
0.94g	キ剤投与非 SMON 164	15
	SMON 2	0
0.75g	キ剤投与非 SMON 110	188
	SMON 3	2

者55例中1日量2.7gのキ剤投与非を受けたものは1例のみであった。1日量1.8gのキ剤投与非を受けたものは◎群のみを除いたSMON12例, ⊙群のみを除いた疑いSMON3例, キ剤投与非SMON50例であり, SMON患者の総数に対する割合(以下SMONの発生率と略す)は65例中12例, 18.5%であった。以下同様に計算すると, 1日量1.35gではSMON36例, 疑いSMON22例, キ剤投与非SMON241例であり, SMONの発生率は299例中36例, 12.1%であった。

1日量0.9gでは, SMON5例, 疑いSMON4例, キ剤投与非SMON47例であり, SMONの発生率は56例中5例, 9%であった。また, 全経過キ剤非投与非例がSMONに1例, 疑いSMONに3例あった。昭和44年の症例では, 1日量2.7gのキ剤投与非例はなく, 1日量1.8gではキ剤投与非SMON11例のみでSMON例も疑いSMON例もなかった。1日量1.35g投与非では, SMON36例, 疑いSMON24例, キ剤投与非SMON95例であり, SMONの発生率は155例中36例, 23.2%であった。1日量0.9gでは, SMON11例, 疑いSMON10例, キ剤投与非SMON40例であり, SMONの発生率は61例中11例, 18.0%であった。また, 全経過キ剤非投与非例がSMONに6例, 疑いSMONに1例あった。昭和45年度には, 1日量2.7gのキ剤投与非はなく, 1.8gではSMON1例, 疑いSMON0例, キ剤投与非SMON20例であり, SMONの発生率は21例中1例, 4.8%であった。1日量1.35g投与非例ではSMON4例, 疑いSMON0例, キ剤投与非SMON61例であり, SMONの発生率は65例中4例, 6.2%であった。1日量0.9gと0.63gではキ剤投与非SMON例がそれぞれ32例と2例であったが, SMONおよび疑いSMON例はなかった。また, 全経過キ剤非投与非例にSMONが2例と疑いSMONが2例であった。

これらの成績について, 昭和43年のみの成績をみると, SMON患者の総数に対する割合が1日量1.8gで18.5%, 1.35gで12.1%, 0.9gで9%となり, 1日量の多いほどSMONの発生が高率となっている。ところが, 43年, 44年, 45年の3か年を比較すると, 1日量1.35g投与非時のSMONの発生率は43年度では12.1%, 44年度では23.2%, 45年度では6.2%となり, 年次による差がきわめて大きい。また, 43年度では1日量1.8g投与非時が最高率であるが, 44年度では1.8g群よりのSMON発生はなく, 1.35g群が非常に高率であった点も大きな差異であった。つぎに, 昭和44年度のP病院の成績では, 1日量2.7g投与非群にはキ剤投与非SMONが1例のみで, SMON例はなかった。1日量1.6~1.8g投与非群ではSMON1例, キ剤投与非SMON27例で, SMONの発生率は28例中1例, 3.5%であった。1日量1.2~1.35g投与非群ではSMON9例, キ剤投与非SMON249例であり, SMONの発生率は258例中9例, 3.5%であった。1日量0.8~0.94g群ではSMON2例, キ剤投与非SMON164例, SMONの発生率は166例中2例, 1.2%であり, 1日量0.19~0.75g群ではSMON3例, キ剤投与非SMON110例, SMONの発生率は113例中3例, 2.7%であった。また, 昭和44年度のQ病院の成績では,

1日量2.7g群と1.6~1.8g群にそれぞれ1例と5例のキ剤投与非SMON例があるがSMON例はなかった。1日量1.2~1.35g群では、3例のSMONと72例のキ剤投与非SMON例があり、SMONの発生率は75例中3例、4.0%であった。1日量0.8~0.94g群では、キ剤投与非SMON15例のみでSMON例はなく、1日量0.19~0.75g群では、SMON2例、キ剤投与非SMON188例、SMONの発生率は190例中2例、1.1%であった。すなわち、P、Q両病院はともに、I病院に比較して、被キ剤投与例に対するSMONの発生率がきわめて低率であった。

⑤ 投与日数との関係 (表8)

表8 キ剤投与非SMON例とSMON例の比較
— 1日量0.8g以上、15日以上投与例—

		キ剤投与非SMON		SMON	疑いSMON
		初回投与	再投与		
I 病院	43年	69	11	28	3(例)
	44年	32	8	11	4
	45年	28	3	3	0
P 病院	44年	78	11	7	0
Q 病院	44年	22	4	2	0

SMON、疑いSMONは神経症状出現までに15日以上キ剤投与例を示す

非SMON例に対するキ剤の投与状況は図1~5に示しているが、キ剤の投与期間は3病院のいずれも10日以内の投与例が多かった。キ剤の投与日数とSMON発生の関係について、1日量0.8g以上、15日以上のキ剤投与を受けた症例の検討を行なった。この条件に一致する症例はI病院で43年度には非SMON例に69回の初回投与と11回の再投与があり、44年度では非SMON例に32回の初回投与と8回の再投与が、45年度は28回の初回投与と3回の再投与があった。一方、44年度のP病院では非SMONに78回の初回投与と11回の再投与があり、Q病院では初回投与22回、再投与4回であった。すなわち、長期間投与例についてみても、Q病院はやや少ないが、P病院はI病院のいずれの年よりも多かった。長期投与例のほとんどは、1日量が1.35g群と0.9g群であり、1.8g群の長期投与は少なく、30日以上投与はI病院においてわずかに3例であった。このことは、I病院で1.8gが投与されたSMON例のキ剤投与日数が最長30日になっていることと関係があると思われる。

⑥ 1日量、投与日数の両者とSMON発生の関係

図1~5は非SMON例に投与されたキ剤の1日量と投与日数およびSMON例に対して、神経症状が出現するまでに投与された、キ剤の1日量と投与日数

を比較図示したものである。43年度の症例では1日量1.8g投与群と1.35g投与群にSMONの発生が多く0.9g投与群に少ないが、44年度では、1.8g群にSMONの発生はなく、1.35g群と0.9g群に集中している。また45年度は全般にSMON発生率が著明に低下し、年次を通じての一貫性がない。また、神経症状の出現までに1日量の多いほど投与期間が短いという関係もなく、中江・井形のdose-duration patternと異なっていた。

3) 年齢・性別との関係 (表9, 10)

キ剤投与非SMON例とSMON例および疑いSMON例について、男女別、年齢別の比較を表9と10に示した。I病院ではキ剤投与非SMON例は、43, 44, 45年の3カ年の合計で、男307, 女292例であり、男女間に差がなかった。年齢別では男は30~39才が66例で最高率であり、40~49才の55例、20~29才の52例、50~59才の50例の順であった。女は20~29才の90例が群を抜いて多く、30~39才の64例、40~49才の50例がこれに続いている。一方、SMON例は男33例、女82例であり、女子は男子の2.6倍になりキ剤投与非SMON例の男女比と明らかに異なる。年齢別では男子は30~39才の10例が最も多く、40~49才の7例、20~29才の6例がこれに続き、キ剤投与非SMONの分布とよく一致している。ところが、女子では40~49才の19例が最も多く、30~39才の18例、20~29才の17例がこれに続き、キ剤投与非SMON例の分布とかなり違い違っている。P病院では、キ剤投与非SMON例のうち男は223例で女は328例であった。年齢分布では、男で20~29才の59例、30~39才の57例が多く、女では20~29才の103例が最も多く30~39才の64例がこれに続いていた。SMON例は、男の2例は30~39才の間でありキ剤投与非SMON例の多い年代であった。女は50~59才が7例で最も多く、30~39才の2例、60~69才の2例がこれに続き、キ剤投与非SMON例の分布とは明らかに異なっていた。Q病院ではキ剤投与非SMON例のうち男は124例女は157例であり、年齢分布では男は20~29才の28例が最高であり、女では30~39才の46例が最高であった。SMON例は男子にはなく、女子では40~49才の2例が最も多かった。すなわち、キ剤が投与された一般患者についてみると、病院間、年次別、男女別の間でややばらつきがあるが、全体をとおしてみると、男女間に総数、年齢構成の間で差が少なく、しかも、20才台と30才台が最も多かった。このことはSMON例に女性が多いことや、中年の女性に多発するSMONの年齢分布とはかなり異なっていた。

第IV章 総括ならびに考按

SMONの発症とキ剤の関係について、従来は主に、SMON患者のキ剤服用歴を中心に検討されている^{4)~7)}。その結果①神経症状発現以前にキ剤の服用者が多い、②0.5g以下では長期間キ剤を服用しても発病しない、③一定病院内でキ剤の使用量とSMONの発生数に平行が見られる、④神経症状発現に要するキ剤の投与曲線が理論的に認定し得るとしこれらをchinoform説の根拠に数えている。一方、SMON調査協議会のchinoform調査会では、臨床班員より集めた890例のSMON症例中110例(14.8%)は神経症状の発現6ヵ月以前にキ剤を確実に服用していないと報告⁸⁾している。著者ら⁹⁾もさきに、井原市民病院(I病院)のSMON症例を検討し、同病院でその報告時までに発病当初の状態が十分調査し得た113例中24例(21.2%)が下肢しびれ感発現前にキ剤の投与がなかったと報告した。今回はその後調査が終了した症例をも含め、昭和43~45年の3ヵ年の症例に限定し、また、神経症状の出現時期は自覚的なしびれ感の出現時期と他覚的な異常所見(下肢腱反射異常と振動覚低下の両所見が同時陽性)の出現時期のうち早期のものとした。今回の集計では総数115例中42例(36.5%)に神経症状発現前のキ剤非服用例がみられた。これらを年次別にみると、43年度は55例中8例(14.5%)で全国集計の成績と一致したが、44年度では53例中32例(60.4%)ときわめて高率に神経症状発現前キ剤非服用者が認められ、年次にわたる一貫性がみられなかった。

I病院地区のSMONは44年度前半に43年度より高率な発生を示し、同年度の後半より反対に激減した事実があり⁹⁾、これに相当するキ剤の使用の有無が問題になっている。ところが、一般患者へのキ剤の投与状況をみると、44年度前半はむしろ43年度より少なく、SMONが激減した時期は一般患者へのキ剤投与が減少した時期より2~4ヵ月早期であった。45年度では再び44年度と同様のキ剤投与状況に帰っているが、SMONの発生は激減したままの状態が続いていた。すなわち、いずれの場合もSMONの発生状況とキ剤の投与状況の間には平行関係がみられなかった。

中江・井形¹⁰⁾はSMONの発症に要する最低のキ剤の量としてdose-duration patternを報告しているが、図1~3のようにI病院の成績はこれとはまったく異なったものである。

一般患者へのキ剤投与状況とSMON発生の関係を

調査した報告は少ないが、本間¹⁰⁾らは外来患者4150例中263例(6.3%)にキ剤が投与され、そのうち18例(6.8%)がSMON、11例(4.2%)が疑いSMONであったとし、祖父江¹¹⁾は4318例中532例(12.3%)にキ剤の投与があり、そのうち17例(3.2%)のSMON例とキ剤非服用のSMONが4例あったと報告している(21例では3.4%)。高崎¹²⁾は23331例より任意に抽出した1566例中キ剤使用例は160例(10.2%)で、その間のSMONは6例(3.8%)であるが、発症前に明らかにキ剤を使用したものは2例にすぎないと報告している。著者らの成績では外来患者総数に対するキ剤の投与率はI病院で43年度12.4%、44年度8.7%、45年度5.7%であり、P病院では4.6%、Q病院では3.9%であった。このI病院の成績は本間ら、祖父江らおよび高崎の成績と大きな差異はない。ところが、キ剤投与総患者数に対する全SMONの発生率はI病院43年度は13.9%、44年度は29.6%、45年度は5.7%であり、P病院では2.7%、Q病院では1.8%であった。すなわち、I病院における43年と44年度のSMON発生率は上記3病院の報告* (6.8%、3.4%、3.8%)のいずれよりも明らかに高率であった。P、Q病院では上記の3病院のそれよりもむしろ低率であった。すなわち、被キ剤投与総数に対するSMONの発生数が地域により高率に異なっていたこと、およびI病院のように同一病院内においても年次によりSMONの発生率に有意の差異が認められ、しかも、この成績がキ剤の投与状況から説明出来なかったことはSMONの成因をキ剤投与のみより考えることがきわめて困難であることを物語っている。

つぎに、SMON発症とキ剤の関係では、その1日量と投与期間の両者が関係するという報告があるので、1日量0.8g以上、15日間以上キ剤投与例について、3病院の成績を比較検討した。その結果、上記の条件をみたま症例のみで計算しても、43年度と44年度のI病院におけるSMONの発生率はP、Q病院のいずれよりも、きわめて、高率であった。さらに、キ剤が投与された一般患者とSMON患者の間の年齢構成、性別の差異について検討すると、I病院3ヵ年、P、Q病院1ヵ年の成績では、男女間にキ剤投与数の差異はほとんどなく、年齢構成でも男女ともに20才台ないし30才台の症例に対するキ剤投与が最高率であった。これらは中年の女性に多発するSMONの成績とはかなりのずれがあった。

*報告者により母数の算定法に多少の差異があるが、いずれも小さい値の範囲であるから、最終値への影響はきわめて小さい。

第V章 結 語

SMONとchionoform剤との関係を明らかにするために、岡山県下のSMON多発地区のI病院における昭和43, 44, 45年度の外来患者総数7374例および県下の他地区にあるPとQ病院44年度の外来患者、それぞれ11953例と7290例につき、chionoform剤投与状況を調査しSMON患者の発生状況と比較した。

1. I病院におけるSMON患者のうち、神経症状発現以前のキ剤非投与例のSMON全例に対する割合は、43年度55例中8例、44年度53例中32例、45年度7例中2例で、44年度は非常に高率であり、しかも年次による差異が多く一貫した成績が得られなかった。またP病院においてもSMON患者15例中2例、Q病院では5例中2例に神経症状発現以前のキ剤投与が証明できなかった。

2. I病院の周辺では44年度前半に最も高率なSMONの発生があり、その後SMONの発生は44年度後半より急激に減少しているが、それを説明できるキ剤投与状況の変化は、一般患者へのchionoform投与状況から証明できなかった。

3. 被キ剤投与患者総数に対するSMONの発生率はI病院、43年度13.9%、44年度29.6%、45年度5.7%であり、P病院では44年度2.7%、Q病院では1.8%であった。

4. キ剤が投与された一般患者の年齢構成は男女とも20才ないし30才台の症例が最高率で男女間の差異もなく、中年の女性に多発するSMONの成績とは一致しなかった。

5. 以上のように、3病院におけるchionoform剤投与状況の調査成績の比較からは、chionoform剤投与とSMON発生の間に関係する成績は得られなかった。

文

献

- 1) 島田宣浩ほか、腹部症状を伴う脳脊髄炎症(SMON)の疫学的研究、岡山県井原市における観察、日伝染会誌、43: 99-106, 1969
- 2) SHIMADA, Y., Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (SMON), Asian Medical J., 14: 339-34, 9 1971
- 3) 楠井賢造: スモンの臨床診断指針の設定, スモン調査研究協議会研究報告書No. 2 臨床班研究報告, 218, 1971
- 4) 椿忠雄ほか、SMONの原因としてのキノホルムに関する疫学的研究、日医新報、2448, 29-34, 1971
- 5) 井形昭弘、SMONとキノホルム、治療、53: 741-751, 1971
- 6) 高須俊明ほか、SMON患者にみられる緑毛舌神経症状とキノホルムの関連、日医新報、2427, 24-32, 1970
- 7) 中江公裕ほか、SMON発症とキノホルム投与状況との関連についての理論的考察、医学のあゆみ、76: 667-669, 1971
- 8) 楠井賢造、スモン患者のキノホルム剤服用状況調査成績(第一報)、スモン調査研究協議会班会議報告、1970(11月13日)
- 9) 島田宣浩ほか、岡山県井原地区におけるSMONの発生状況-キノホルム投与を中心とした調査、医学のあゆみ、77: 572-574, 1971
- 10) 本間美章ほか、キノホルム服用者の神経症状-某病院1年7ヵ月の臨床統計学的観察-日医新報、2477, 24-26, 1971
- 11) 祖父江逸郎ほか、SMONとキノホルムの関連-A, B二医療機関の調査比較から-、日医新報2480, 27-29, 1971
- 12) 高崎浩、スモンの臨床、日本医師会雑誌、65, 629-641, 1971

Comparative Studies on Doses and Total Amounts of Chinoform Administered on SMON and Non-SMON Patients

Yoshihiro Shimada, Junichi Fukuhara,
Masahiro Kubota, Kiyowo Kosaka

Department of Internal Medicine
Okayama University Medical School,
Okayama, Japan.

ABSTRACT

In order to elucidate the relationship between SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) and chinoform, we carried out comparative studies on the doses and total amounts of chinoform preparations on the both patients of SMON and non-SMON admitted in Hospital I where SMON is most endemic in Okayama Prefecture, during the period of 1968, 1969 and 1970, to the total of 7,374 cases, and those treated in 1969 at Hospitals P and Q located in other districts, amounting to 11,953 and 7,290 cases respectively, all inclusive of SMON and non-SMON patients. The results are briefly summarized as follows.

1. Of the SMON patients in Hospital I, the ratio of those not receiving chinoform administration prior to the onset of SMON to the total SMON cases proved to be 8 to 55 cases in 1968, 32 to 52 cases in 1969, and 2 to 7 cases in 1970, indicating that the incidence in 1969 is very high. What is more, there is a considerable difference according to the fiscal year, thus giving no uniform results. Even at Hospital P the administration of chinoform cannot be confirmed in 2 cases out of 15 SMON patients and at Hospital Q in 2 out of 5 cases prior to the beginning of neurological symptoms of SMON.

2. In the region around Hospital I there was observed the highest incidence of SMON in the first half of the fiscal year 1969, and thereafter the incidence decreased rapidly from the latter half of 1969. However, We can find no evidence as to substantiate changes in the chinoform administration from the results of chinoform administered to general non-SMON patients.

3. The ratio of SMON patients to the total cases treated with chinoform at Hospital I proved to be 13.9% in 1968, 29.6% in 1969, and 5.7% in 1970, and at Hospital P it was 2.7% in 1969 and at Hospital Q 1.8%.

4. As to the age range of general patients receiving chinoform, the incidence of those non-SMON cases proves to be highest in twenties and thirties irrespective of sex and this finding does not coincide at all with the known propensity of SMON being more apt to occur in females of middle age.

5. As is obvious from these findings, our comparative studies conducted on the effects of chinoform to patients in the three hospitals do not yield any evidence to prove direct relationship between the chinoform administration and the onset of SMON.