

痴呆は4.3%であった<sup>4)</sup>。しかしこれまで精神科専門医師によるキノホルム服用前後での精神障害の研究はなされていない。

平成14年度の全国スモン患者1031名の検診によると、約半数(51.8%)のスモン患者には不安焦燥、抑うつ、記憶力低下といった精神徴候が認められている<sup>4)</sup>。今回長期スモン罹患患者を対象として精神科医師による聞き取り調査および診察から、スモン患者の精神障害の特徴を明らかにすることを目的とした。また精神徴候のうちうつ状態を反映するアンケート調査を近畿地区在住スモン患者に施行し、スモン患者の臨床症状からうつ状態に関連する要因を明らかにすることも目的とした。高齢者が多いスモン患者では老人性のうつ病の合併が想定されるため同年代の一般健常老人との比較検討も行い、両群の大うつ病の有病率を推定した。

#### 対象と方法

平成14年度に宇多野病院外来を受診したスモン患者26名(男性9名、女性17名、平均年齢70.7歳)を対象に、スモン現状調査個人票、DSM-IV I軸障害(以下、精神障害)構造化面接、ミニ精神機能評価(Mini Mental State Examination: MMSE)、ベック抑うつ評価尺度(Beck Depression Inventory: BDI)を実施した。

スモン現状調査個人票、MMSE、BDIを近畿地区在住のスモン患者106名に施行し、スモン神経症状(視力障害、歩行障害、感覚異常、パーテル指数<sup>5)</sup>等)の各パラメーターとの関連を検討した。

右京老人クラブ会員(300名)にBDI調査用紙を郵送・回収し、近畿地区在住のスモン患者のBDIと比較検討した。

#### (1) 精神障害疫学調査

各精神障害の発症年齢と経過を特定し、キノホルム服用前・服用中・中止後の各時点での有病率を算定し、それぞれの時点での頻度について $\chi^2$ 乗検定を用いて検討した。精神障害発現に関する神経障害の影響を検討するため、精神障害の有無による2群に分けMann-WhitneyのU検定を用いて視力障害重症度、歩行障害重症度をそれぞれ既往、現症で比較した。

#### (2) 精神障害検出能評価

個人票による抑うつ群・非抑うつ群、構造化面

接による大うつ病発症群・非発症群にそれぞれ分け、t検定を用いてBDI得点を比較した。個人票による健忘群・非健忘群に分けt検定を用いてMMSE得点を比較した。年齢、教育年数、BDI得点、MMSE得点の相関係数を算出した。

#### 結果と考察

##### (1) 精神障害疫学調査

スモン経過と精神障害を検討し、各精神障害のキノホルム服用前、服用中、服用後での有病率を表1に示した。大うつ病はキノホルム服用中に前と比較して $\chi^2$ 乗検定で有意な頻度の増大が認められ、服用後も15.4%と高い頻度を示した(表1)。せん妄を示した頻度はキノホルム服用中のみに見られたが統計学的に有意な変動ではなかった。痴呆、全般性不安障害、外傷後ストレス障害と診断した症例は認めなかった。スモン徴候と精神障害との関連についての検討では、せん妄群は非せん妄群に比して視力障害重症度が高い傾向を示したが、統計学的に有意差は認めなかった。精神障害の有無に関し視力障害重症度、歩行障害重症度の有意差は認めなかった。

キノホルム服用中に最も高い有病率を示す大うつ病、せん妄は急性外因反応型の中毒性精神障害と考えられ、キノホルム服用後においても大うつ病とパニック障害が高頻度に残存した。神経障害重症度による精神障害発現の予測はできなかったが症例数が少ないため統計学的有意差が得られなかった可能性もあると考えられた。

##### (2) 精神障害検出能評価

抑うつ症状を評価する方法としてBDIを施行し、その点数を検討した結果、抑うつ群(n=11)、大うつ病発症群(n=4)ではそれぞれ有意なBDI高得点を認めた(t=5.3、p<0.001; t=3.6、

表1 スモン経過別の各精神障害の有病率の変動(文献<sup>6)</sup>から引用、一部改変)

	キノホルム前	キノホルム中	キノホルム後
大うつ病	3.8%	38.4%*	15.4%
せん妄	0%	7.7%	0%
パニック障害	0%	0%	11.5%
心気症	0%	0%	3.8%
転換性障害	0%	0%	3.8%
アルコール依存	3.8%	0%	3.8%
原発性不眠	0%	0%	7.7%

★: キノホルム服用前と比較して $\chi^2$ 乗検定でp<0.01

p<0.016)。BDIのカットオフポイントを25点（25点以上を異常）とすると、大うつ病診断の感受性は1.0、特異性は1.0となり、大うつ病の診断に有用であることが示された。

健忘症状評価の目的でMMSEを施行し、MMSE点数を健忘群（n=10）と非健忘群で検討したが、MMSE得点に有意差を認めなかった。年齢、教育年数、BDI得点、MMSE得点のうち、任意の2項目間でいずれも有意な相関は認めなかった。

スモン研究班で施行している個人調査票の問診内容は抑うつ、健忘とも自覚症状を反映してその罹患頻度は高頻度であるが、精神科専門医師の診断とは合致せず、精神障害の検出目的には専門医師の診察が必要と考えられた。種々の検査と大うつ病との関連の検討から、大うつ病検出にはBDIが有用であった<sup>6)</sup>。

### (3) 近畿地区在住スモン患者の精神障害の特徴

平成14年度に近畿地区でスモン研究班員によるスモン検診を受診したスモン患者は合計174名（男性44名、女性130名、平均年齢74.3歳）であった（図1）。現状個人調査票の項目中の不安・焦燥、心氣的、抑うつの精神症状を訴えた患者は約3-4割で、うつ状態を訴えた患者は高齢化に従って有意（p<0.05）に増加した（図2）。不安焦燥は各年代で約3割の患者が自覚し、心氣的な自覚は80代以上の高齢になるとむしろ頻度が減少した。

近畿地区でスモン検診を受診した174名のスモン患者のうち、BDI調査に参加した患者は106名（男性28名、女性78名、年齢51-91歳、平均年齢73.5歳）であった。これらの患者のBDI点数と現

図1 平成14年度の近畿地区在住スモン患者174名の年齢分布

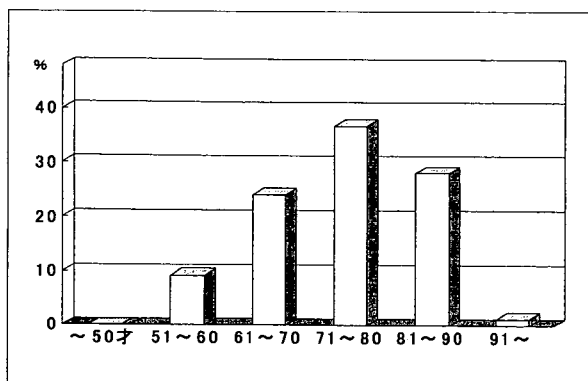
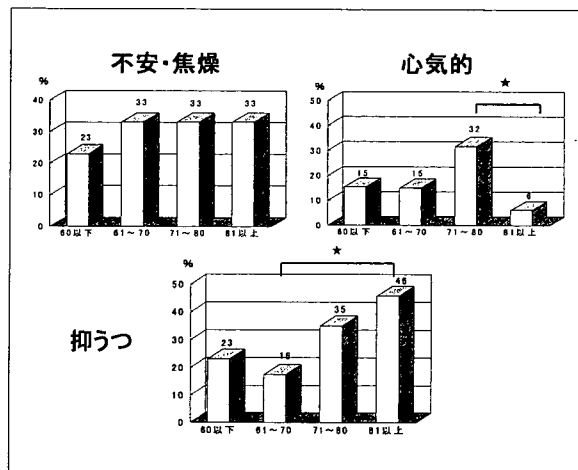


図2 近畿地区在住スモン患者（174名）の各年代別精神症候の自覚頻度（★：χ<sup>2</sup>乗検定で5%レベルでの有意差を示す）



状個人調査票の中の項目にある臨床症状（視力障害、歩行障害、感覚異常、バーテル指数、重症度等）の各パラメーターとの関連の検討では、スモン患者全体ではMMSE点数、罹病期間およびバーテル指数と有意な相関を示したが、男性と女性スモン患者で相関するパラメーター項目の内容が異なっていた（表2）。男性患者の平均年齢（71.2歳）は女性患者（74.3歳）より約3歳若いですが、有意差はなかった。男性スモン患者は年齢およびMMSE点数とBDI点数とが有意な相関を示し、高齢になるほど、また痴呆の程度が強くなるほどBDI点数が高かった。女性スモン患者では異常知覚の程度、スモン罹病期間およびバーテル指数とBDI点数とが有意な相関を示した。女性スモン患者ではスモン患者特有の両下肢のジンジン・ピリピリ・締め付け・冷感等の異常知覚の程度と罹病期間とに強い相関が見られたことは、スモン特有の異常知覚が女性スモン患者のうつ傾向を増強させていると考えられた。また高齢化に伴ってその頻度が増加する種々の合併症の併発によって、日常生活動作（activity of daily life: ADL）の低下が女性において著しく、高齢化に伴う合併症の併発がうつ状態を増強させていると考えられた。

### (4) 右京老人クラブ会員との比較検討

右京老人クラブ会員の中でBDI調査に参加した会員（以下「健常老人」と略）は92名（男性41名、女性51名、年齢57-91歳、平均年齢75.8歳）で、その平均年齢はスモン患者と有意差はなかった

表2 スモン患者全体および男女別のベック点数と各臨床パラメーターとの相関(数字はp値を表し、太字はp値が5%以下の有意な相関を示す)

	全員(106名)	男性(28)	女性(78)
年齢	0.543	<b>0.032</b>	0.730
MMSE 点数	<b>0.016</b>	<b>0.001</b>	0.162
異常知覚	0.104	0.459	<b>0.009</b>
罹病期間	<b>0.011</b>	0.168	<b>0.044</b>
視力障害	0.606	0.599	0.950
歩行障害	0.188	0.915	0.151
バーテル指数	<b>0.017</b>	0.417	<b>0.037</b>

が、平均年齢で2.3歳高齢であった。近畿地区在住のスモン患者106名から得られたBDI点数との比較検討では、男女スモン患者ともに健常老人に比べて有意な ( $p < 0.01$ ) BDI点数の高値が見られた。スモン患者あるいは健常老人においてBDI点数25点以上の比率は各々16/106 (15.1%) と2/92 (2.2%) であり、有意に ( $p < 0.01$ ) スモン患者にその頻度が高かった。男女別に検討すると、女性スモン患者 (78名中12名) で健常老人女性 (51名中1名) と比べ  $\chi^2$  二乗検定で有意に25点以上を示す患者の比率が高かったが、男性スモン患者 (28名中4名) と健常男性老人 (41名中1名) とでは比率には有意差は見られなかった。

近畿地区在住スモン患者106名のアンケート調査でのBDI点数が25点以上の頻度 (15.1%) は、精神科専門医が京都在住の26名の専門医により聞き取り調査で明らかにされた15.4%の大うつ病の頻度と一致するものであった。健常老人の大うつ病有病率は2.2%と推定され、スモン患者はその7倍の頻度であった。欧米での65歳以上の老人のうつ病の有病率は3%前後であり (3.7%<sup>7)</sup> と3.5%<sup>8)</sup>、これまでの欧米と日本での複数の疫学調査による有病率は0.1%~5.6%の範囲内であった<sup>9)</sup>。今回の平

均年齢約76歳の健常老人においてBDI点数の25点以上から推定した大うつ病の有病率は2.2%であり、従来の疫学調査結果の範囲内の頻度を示した。

京都および近畿地区在住のスモン患者の精神障害の検討からスモン患者の約15%の患者が大うつ病を罹患していると推定され、高齢健常老人の約7倍の頻度を示した。専門医による高齢スモン患者のメンタルケアが重要であると考えられた。従来の異常知覚に対する薬物療法や、はり・灸の漢方療法以外に異常知覚を緩和する新たな医療の開発や高齢化に伴って低下するADLの低下予防のための専門医による対策が必要である。

#### まとめ

1. 現在、国内には3000名前後のスモン患者が生存し、その平均年齢は70歳を越え毎年高齢化している。これまでスモン患者の精神障害の研究が十分なされていないため、今回スモン患者の精神障害の検討を行った。
2. 京都在住スモン患者の精神障害有病率の検討を行った。その結果キノホルム服用中に最も高い有病率を示す大うつ病、せん妄は急性外因反応型の中毒性精神障害と考えられた。大うつ病検出にはBDIが有用で、BDI点数25点をカットオフポイントにすれば、25点以上の患者が大うつ病に罹患していると診断できた。
3. 近畿在住スモン患者におけるBDI点数とスモン症状との関連では、男性では年齢・MMSE点数と有意に相関し、女性では異常知覚・バーテル指数と有意な相関を示した。
4. 平均年齢75.8歳の健常老人と、平均年齢73.5歳のスモン患者のBDI点数の比較では、スモン患者で有意な点数の増大が見られ、スモン患者の15%が大うつ病を罹患していると推定され、その頻度は健常老人の約7倍であった。
5. スモン患者のうつ病の専門医によるメンタル

ケアが必要であり、スモン特有の異常知覚軽減のための医療と高齢化が進むスモン患者のADL低下の防止対策が必要である。

#### 謝 辞

調査に協力いただいた先生方（大津市民病院神経内科 林理之先生、奈良県立医大神経内科 上野聡先生、国立病院機構刀根山病院神経内科 藤村晴俊先生、市立堺病院神経内科 階堂三砂子先生、関西鍼灸短期大学神経内科 吉田宗平先生、国立病院機構兵庫中央病院神経内科 舟川格先生）および、BDIアンケート調査にご協力いただいた右京老人クラブ会員の皆様に深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) Sobue I.: Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON), In Vinken PJ, et al. editors, Intoxications of the nervous system Part2, Handbook of clinical neurology vol.37, Amsterdam North-Holland, 115-139, 1979.
- 2) Regland B. et al.: Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol, Dement Geriatr Cogn Disord, 12, 408-414, 2001.
- 3) Tabira T.: Clioquinol's return, cautions from Japan, Science, 292, 2251, 2001.
- 4) Konagaya M. et al.: Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy, sequelae of clioquinol at 32 years after its ban, J Neurol Sci, 218, 85-90, 2004.
- 5) Mahoney FI. et al.: Functional evaluation, the Barthel index, Md State Med J, 14, 61-65, 1965.
- 6) 立澤賢孝他：京都スモン患者の精神障害有病率（大うつ病，パニック障害等），厚生省特定疾患スモン研究班平成14年度総括分担研究報告書，118-119，2003.
- 7) Blazer D. et al.: Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population, Am J Psychiatry, 137, 439-444, 1980.
- 8) Myers JK. et al.: Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980-1982, Arch Gen Psychiatry, 41, 959-967, 1984.
- 9) 一ノ渡尚道：老年期精神障害の疫学，うつ病，老年精神医学会雑誌，3，614-620，1992.

## 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

階 堂 三砂子

市立堺病院脳脊髄センター神経内科

## キーワード

スモン, スモン検診, リハビリテーション

## 要 旨

本邦ではスモン(SMON; Subacute myelo-optico-neuropathy)調査研究班により年1回患者検診(スモン検診)が行われているが、受診率が36%と低く患者の約2/3は現状調査ができていない。大阪府下のスモン検診非受診者50人に電話による調査の同意を得、リハビリテーション(以下リハ)の実施状況を中心に聞き取りを行った。50人中男性12人、女性38人、平均年齢は74.5歳であった。リハの適応外10人を除いた40人中医療機関でリハを継続しているのは13人、月1回～週3回の頻度で物理療法、関節可動域、筋力増強、バランス、歩行訓練を行っていた。また、27人が自主的に週3回～毎日の頻度で歩行、筋力増強、関節可動域訓練を行っていた。5人はリハが必要と考えられるが実施していなかった。30人(60%)が年1回以上転倒しており、自主訓練者を含めて転倒予防に関する介入が必要と考えられた。

## I. はじめに

薬害スモンの原因薬剤であるキノホルムが禁止されて35年が経過したが、今も約2,600人の患者が後遺症と合併症で日常生活動作(ADL)を障害されている。スモン患者に対して、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は年1回の検診(スモン検診)にて1986年以降追跡調査を行っている。しかし受診率は36%と低く、うち97%は再診であり、約2/3の患者の現状調査ができていない。スモン検診非受診者の症状把握、ADL障害度、リハの実施状況を把握するため、電話調査を行った。

## II. 対象と方法

2004年度スモン検診時に「大阪スモンの会」、「大阪府疾病対策課」と共同で非受診者を対象に調査協力の可否を確認し、協力者に対して電話で受診者と同じ「スモン現状調査個人票(以下個人票)」の内容及びリハに関する現状を調査した。

解析対象はリハ実施状況を確認できた50人で、男性12人、女性38人、平均年齢は74.5歳(55～96歳)、施設や病院に入所・入院中が4人、在宅者46人、うち独居が10人であった。個人票による調査項目には症状、合併症、治療、通院状況、精神状態、生活状況、

Barthel Index, 老研式活動能力指標TMIG Index of Competence, 公的制度の利用, 介護状況が含まれており、リハの調査項目はリハ実施の有無、施行場所、施行者、頻度、内容、充足度とした。

## III. 結 果

## 1. 症状およびADL障害度

スモンの三大神経症状は歩行障害・視力障害・感覚障害であるが、対象者50人中歩行不能14%を含め56%が歩行障害を、視力は全盲4%を含めて92%が視力障害を呈していた。感覚障害は電話調査のため自覚症状のみであるが、100%が異常知覚を訴え、程度は軽度25%、中等度57%、高度18%で、レベルは臍以下が大多数を占めた(表1)。

ADLの障害度ではBarthel Indexが平均82点、老研式活動能力指標で平均7.0であった(図1)。その他、大阪府下におけるスモン検診非受診者のリハ以外の現状は別途報告した<sup>1)</sup>。

## 2. リハ実施状況(表2)

50人中、重度の認知症や軽症でリハの適応外が10人あった。残り40人中医療機関でリハを継続しているのは13人、そのうち通所10人、訪問リハ3人で、介護保

表1 スモン検診非受診者の病状

歩行障害(%)		視力障害(%)		異常感覚レベル(%)	
歩行不能	14	全 盲	4	乳 以 上	2
歩行器・押し車使用	16	手 動 弁	6	乳 以 下	2
2本杖使用	4	新聞の大見出し程度は読める	56	臍 以 下	31
1本杖使用	22	やや読みにくい	26	鼠径部下	35
独 歩	44	正 常	8	膝 以 下	20
				足首以下	10

各症状に該当する患者数の%を示した。

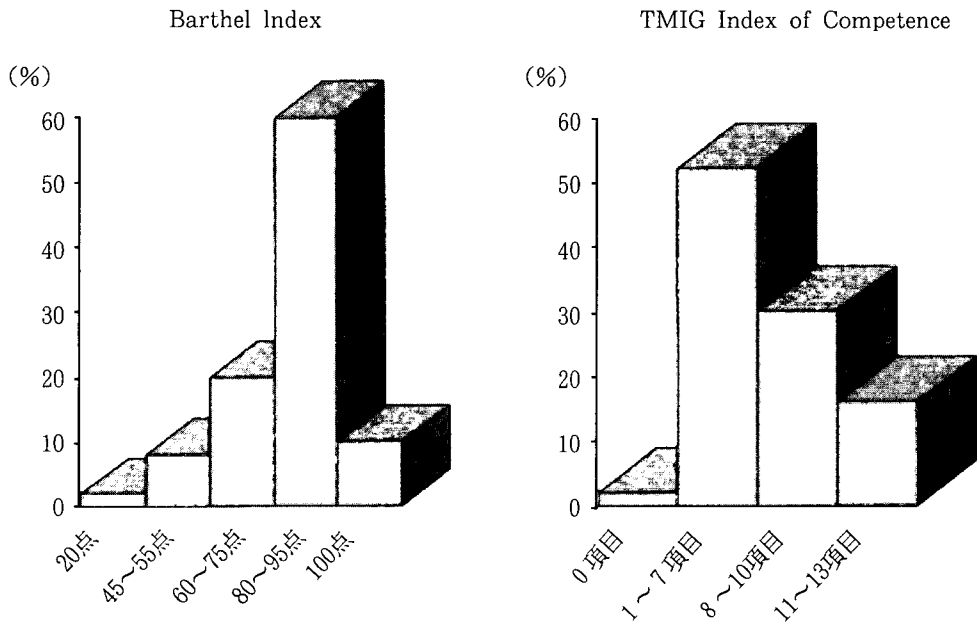


図1 スモン検診非受診者の日常生活(Barthel Index)と活動能力指標(TMIG Index of Competence)

表2 スモン検診非受診者のリハビリテーションの実施状況

リハビリテーション継続：35人		リハビリテーションなし：15人	
医療機関で；13人	自主訓練のみ(22人)	リハ適応あり；5人	リハ適応外；10人
・通所(10人)			
・訪問リハ(3人)	うち家族が協力の(3人)	・意欲低下(1人)	・重度認知症(1人)
うち介護保険利用3人			
自主訓練併用(5人)	自主訓練(27人)	・抑鬱(1人)	・障害度・年齢相当のADL維持(6人)
		・福祉サービスの利用不十分(3人)	・軽症者(3人)

険利用は3人であった。リハの実施状況は、頻度が月1回～週3回で1回10～60分、訓練内容は物理療法、関節可動域(ROM)、筋力増強、バランス、歩行など

であった。8人(16%)が物理療法を受けており、2人(4%)は物理療法のみであった。医療機関でリハを継続している13人中5人と、医療機関でリハを受けてい

ない22人の計27人が自主訓練を行っていた。自主訓練の内容は筋力増強, ROM訓練を週3回~毎日実施, 3人は家族も協力していた。

一方, リハが必要と考えられたが全く実施していない患者が5人あり, 意欲低下や抑鬱など精神的ケアが必要な例と, 福祉サービス利用の情報が不足している例があった。リハの充足度は医療機関でリハを受けている1名と受けていない4名がリハの機会が不十分と訴えた。

### 3. 転倒の実態

今回調査した50人中30人(60%)が過去1年間に1回以上転倒していた(図2)。1回が20人(40%)であったが, 5回以上が8人(16%), 10回以上の転倒も3人(6%)あった。65歳以上の41人では転倒17人, 42%(うち5回以上の転倒は5人, 12%), 64歳以下の9人では転倒6人, 67%(5回以上の転倒は3人, 33%)であった。転倒頻度は年齢依存的ではなく, 歩行障害や視力障害を有しながらある程度活動できる病状・年齢の患者で多い傾向があった(図3, 4, 5)。年齢相当

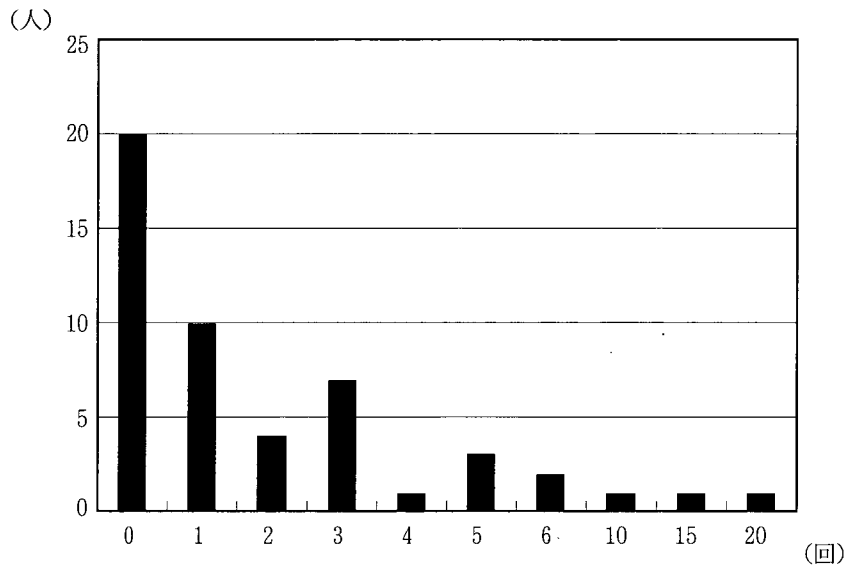


図2 過去1年間に転倒したスモン検診非受診者数と転倒回数

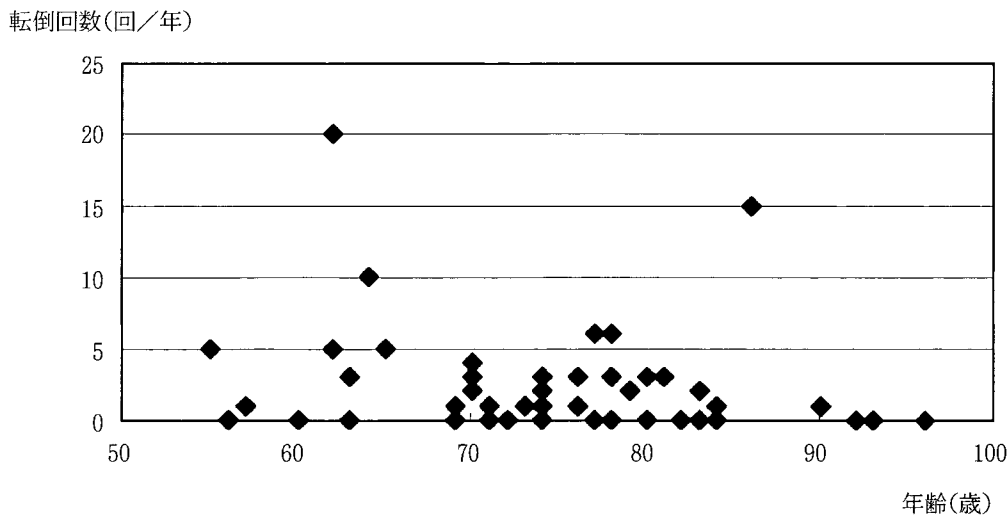


図3 スモン検診非受診者の転倒回数と患者年齢

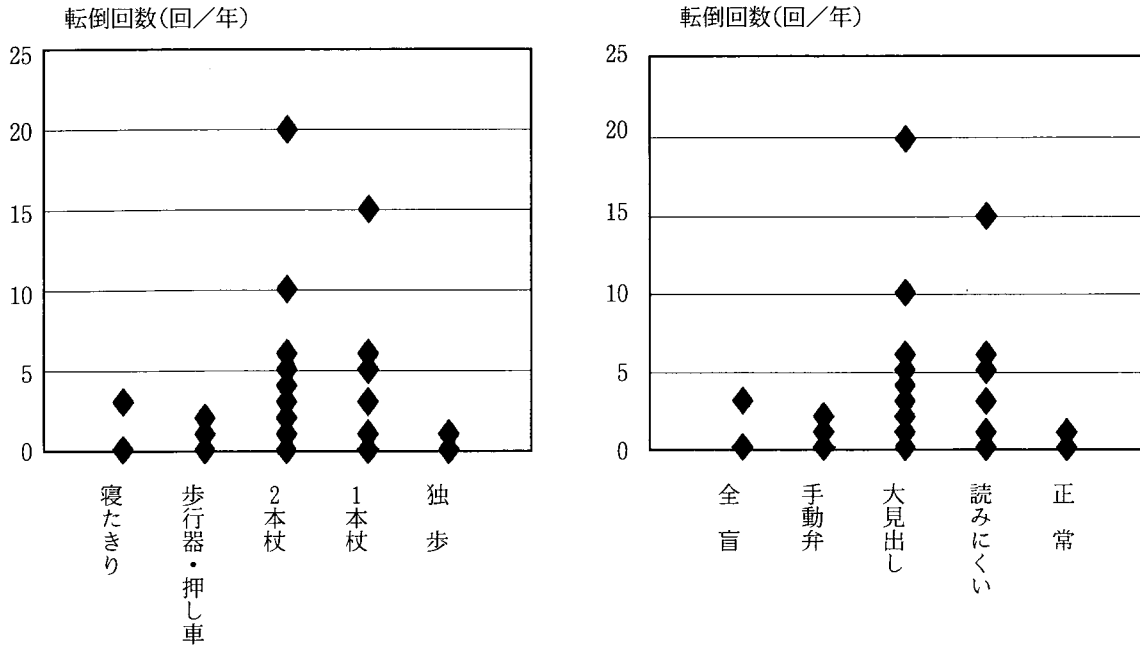


図4 スモン検診非受診者の転倒と歩行・視力障害

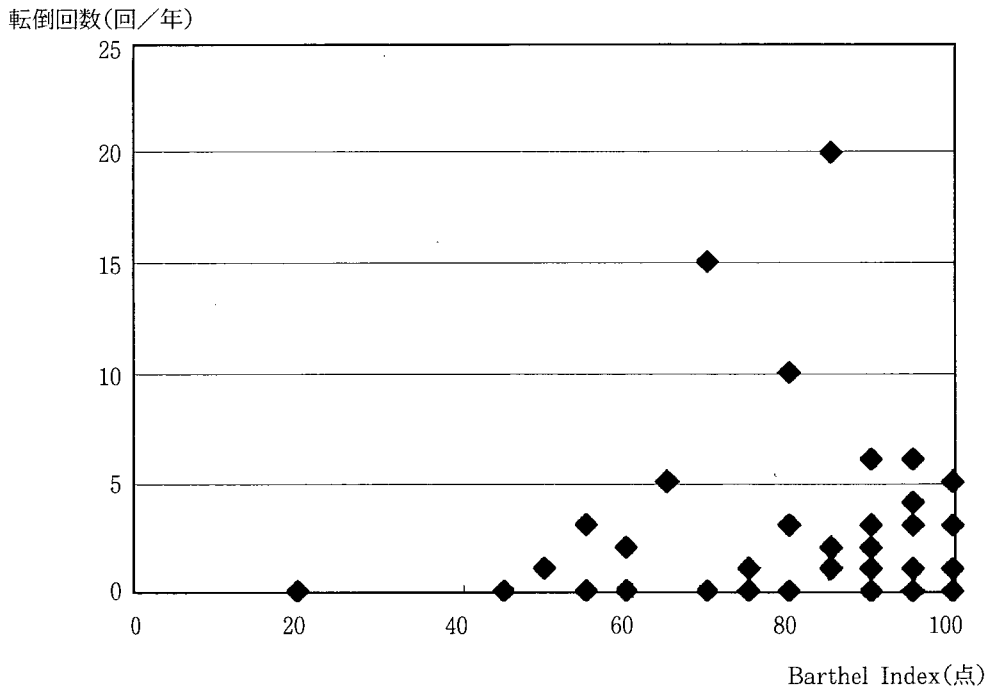


図5 スモン検診非受診者の転倒とBarthel Index

の社会生活を維持できておりリハ対象外と考えられた軽症者9人の中でも転倒が4人(44%), 5回以上の転倒も2人(22%)あり, 程度が軽くてもスモンの症状が転倒の誘因になりやすいことが覗えた。

リハ実施と転倒の関係は, 医療機関でリハ継続中の13人では転倒8人で62%(うち5回以上の転倒は3人で23%), 自主訓練または医療機関でのリハ実施者35人では転倒23人, 66%(うち5回以上の転倒4人, 11



%), 自主訓練・リハとも実施なしの5人では転倒3人, 67%(5回以上の転倒は2人, 40%)という結果であり, 医療機関でリハ継続中の患者で若干転倒が少なかった。自主訓練のみ22人では転倒15人, 68%(5回以上の転倒1人, 5%)と転倒する患者数が多かったが, 頻回の転倒者は少ない傾向があった。

#### IV. 考 察

2005年4月1日現在, 薬害スモン健康管理手当支払い対象者は全国で2,598人(男性690人, 女性1,908人), 平均年齢75.3歳(男性71.6歳, 女性76.6歳)となっている<sup>2)</sup>。今回調査対象とした50人でも類似した男女比(約1:3), 平均年齢(74.5歳)の患者構成であった。スモン検診受診者の全国的な現況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報告書で年1回報告されており, 2003年, 2004年にはその総括が発表された<sup>3) 4)</sup>。

今回調査したスモン検診非受診者と受診者とで身体状況を比較すると, 歩行能力, 視力, Barthel Indexの分布に若干差があるが, 重症者あるいは軽症者が非受診者で多いという一定の傾向はなく<sup>1)</sup>, 移動能力の低下により受診できないわけではないと考えられた。今回の調査ではスモン検診を受診しない理由, 現在の受療機関・受診科および主治医のスモンに対する理解度についても合せて聴取し, 別途報告している<sup>1)</sup>が, スモン検診非受診の理由の83%は「近くの病院でみてもらっているから」であった。また, スモン患者は白内障, 高血圧症, 脊椎疾患, 四肢関節疾患, 消化器疾患, 心疾患などの合併症を高頻度に抱える<sup>3)</sup>ため, 神経内科以外の多数科で診療を受けていた<sup>1)</sup>。医療施設の増加や介護保険制度の導入により, 地域の医療機関がスモン患者の診療を担っている実態が覗えた。

一方, スモン患者は感覚系(視力・振動・知覚障害・異常感覚)と運動系(下肢筋力低下・萎縮)の複合的な要素による歩行障害に加え, 加齢と脊椎・四肢関節疾患の合併でADLが低下しやすいため維持リハが必要であるが, 今回の調査では充分なりハ環境が整備されているとは言えなかった。福祉サービスの情報不足から継続リハが行えていない例や, 意欲低下や抑鬱などがリハの阻害因子となっている例があり, 情報提供や精神的ケアの面で保健師などによる支援が望まれた。

スモン患者はとくに転倒しやすく<sup>5)</sup>, ADLのさらな

る低下や寝たきりを回避するためには転倒予防は非常に重要な課題である。転倒は65歳以上の在宅高齢者でも発生率が年間約20%といわれているが<sup>6)</sup>, 今回のスモン患者の調査では65歳以上で年間42%と倍以上の頻度で転倒していた。64歳以下では年間67%とさらに高率に転倒発生があった。医療機関でリハを継続している患者で若干転倒が少ない傾向はあったが, やはり高率に転倒していた。スモン患者全体に対してヒッププロテクターの使用も含めた転倒予防のためのリハのおよび教育的介入が必要と考えられた。

現在のスモン患者は後遺症に加齢と多様な合併症を抱えた状態で療法生活を送っているが, 患者数が年々減少する中でスモンに対する医療従事者の理解が得られない事が問題となっている<sup>7)</sup>。今回併せて行った主治医のスモンに対する理解度についての調査<sup>1)</sup>でも, 39%が理解が得られていると感じておらず, スモンのことを解ってもらえなくて困るとの訴えがあった。たとえ患者数は少なくても, 薬害スモン患者が最後の一人まで安心して地域での医療を受けられるように医療従事者がスモンを風化させることなく, リハを含め適切な医療を提供していくことが望まれる。

#### V. 結 論

スモンの後遺障害に対しては廃用症候群と転倒予防のために下肢筋力維持・バランス訓練を主とした継続リハが必要と考えられるが, 今回の調査ではリハの機会が充分提供されているとは言えなかった。自主訓練を励行している例が多く見られたが, 歩行可能者の転倒回数も多く, 自主訓練者を含めて転倒に対する介入が必要と考えられた。

#### VI. 謝 辞

本調査は電話調査でありながら快く応じてくださった患者の皆様, アンケート調査協力を引き受けてくださった「大阪スモンの会」の佐竹美根子氏, 田沼政義氏, 大阪府健康福祉部地域保健福祉室疾病対策課の松下彰宏先生, 森長康子氏, スモン現状調査個人票にご記入くださった主治医の先生方のご協力により行ったものであり, ここに深謝いたします。

#### VII. 文 献

1) 階堂三砂子, 佐竹美根子, 田沼政義, 他:大阪府

- 下のスモン検診非受診者の現況, 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平成16年度総括・分担研究報告書, p57-61, 2005.
- 2) 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, 医療システム委員会: 健康管理手当等支払対象者統計資料.
- 3) 小長谷正明, 松岡幸彦, 松本昭久, 他: スモンの現状-キノホルム禁止後32年の臨床分析-. 日本醫事新報 No4317, 21-26, 2003.
- 4) 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 218 : 85-90, 2004.
- 5) 乾 俊夫, 橋口修二, 馬木良文, 他: スモン患者の転倒-アンケート調査と予防対策-, 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平成14年度総括・分担研究報告書, p97-99, 2003.
- 6) 鈴木隆雄: 転倒・転落の疫学, 総合リハ 32 : 205-210, 2004.
- 7) 舟川 格, 陣内研二: スモンの風化を防ぐために, 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平成15年度総括・分担研究報告書, p160-161, 2004.

---

## Rehabilitation circumstances of SMON patients who have not been grasped by SMON Research Committee.

Misako Kaido

Department of Neurology, center of Neurology, Sakai Municipal Hospital

### Key Words

subacute myelo-optico-neuropathy(SMON), epidemiological study of SMON, rehabilitation

### Abstract

In Japan, patients with subacute myelo-optico-neuropathy(SMON) have been annually grasped in the epidemiological study of SMON Research Committee, supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. But the practical examinees are only 36% of all Japanese SMON patients. In this survey, telephone interviews were performed to throw light on the non-examinees emphasizing their rehabilitation circumstances. fifty non-examinees in Osaka prefecture were cooperated with the survey, and informative about their rehabilitation circumstances(mean age 74.5years ; 12men, 38women). For 10 patients rehabilitation was not indicated, and among the rest 40 patients 13 continue physical therapy and/or exercises for muscle strength, range of motion, balance, and/or gait at the medical institutes in the frequency of from once a month to 3 times a week. 27 patients carry out self-training for muscle strength, range of motion, and/or gait in the frequency of from 3 times a week to once a day. Regardless of demand, rehabilitation circumstances were not available for 5 patients. 30 patients(60%) had a fall at least once a past year. Effective intervention in preventing falling down is necessary for SMON patients including self-trainees.

### 3-9-10 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

市立堺病院神経内科

階堂三砂子

【目的】 スモン研究調査班による検診は受診率が約 1/3 と低く、約 2/3 の現状調査ができていない。スモン検診非受診者の症状把握、ADL 障害度、リハビリテーション（以下リハ）の実施状況を把握するため、電話調査を行った。

【方法】 H 16 年度スモン検診時に「大阪スモンの会」、「大阪府疾病対策課」と共同で非受診者を対象に調査協力の可否を確認し、協力者に対して受診者と同じ「スモン現状調査個人票」の内容及びリハに関する現況を電話で調査した。

【結果】 リハ状況を確認できたのは 50 人で、入所・入院中が 4 人、在宅者 46 人、男性 12 人、女性 38 人、平均年齢 74.5 歳（55～96 歳）であった。30 人（60%）が年 1 回以上転倒していた。重度痴呆や軽症でリハの適応外が 10 人あったが、残り 40 人中医療機関でリハを継続しているのは 13 人、頻度は月 1 回～週 3 回で 1 回 10～60 分、訓練内容は物療、ROM、筋力増強、バランス、歩行などであった。また、医療機関でリハを継続している 13 人中 5 人と、医療機関でリハを受けていない 22 人の計 27 人が歩行、筋力増強、ROM などを週 3 回～毎日の頻度で自主訓練として行っていた。一方、5 人はリハが必要と考えられるが実施していなかった。【総括】 スモンは感覚系と運動系の複合的な要素による歩行障害に加え、加齢と脊椎・四肢関節疾患の合併で転倒しやすい。スモンの後遺障害に対しては転倒予防のために下肢筋力維持・バランス訓練を主とした継続リハが必要と考えられるが、自主訓練を励行している例が多かった。

リハビリテーション医学 VOL.42特別号

第42回日本リハビリテーション医学会学術集会プログラム抄録集

2005年6月18－19日（金沢）

## スモン後遺症患者における加速度脈波波形の特徴

朝比奈正人 小松幹一郎 福武敏夫 服部孝道

キーワード：スモン，加速度脈波，自律神経障害，血管運動神経  
subacute myelo-optico-neuropathy, fingertip photoplethymography,  
autonomic dysfunction, vasomotor function

**抄録：**加速度脈波により血管壁緊張を評価できる。我々は動脈硬化の危険因子を伴わないスモン後遺症患者6例〔スモン(-)群〕と危険因子を伴うスモン後遺症患者9例〔スモン(+ )群〕において加速度脈波を測定し、健常対照群27例と比較した。指標として加速度脈波を構成するa, b, c, d, e波の波高から算出されるb/a比, d/a比および加速度脈波加齢指数(SDPTG-AI)を用いた。スモン(-)群では健常対照群に比べd/a比が有意に高く( $p < 0.01$ )、SDPTG-AIは有意に低かった( $p < 0.05$ )。b/a比においては健常対照群と差がなかった。スモン(+ )群では健常対照群に比べSDPTG-AIのみが有意に低かった( $p < 0.05$ )。血管壁の器質的変化ではb/a比, d/a比, SDPTG-AIのいずれの指標も変化するが、機能的緊張は主にd/a比に反映される。スモン後遺症患者の加速度脈波所見は血管壁の機能的緊張低下を示唆し、血管運動神経障害による血管収縮障害を反映している可能性がある。

(自律神経, 42:148~152, 2005)

### はじめに

スモン(subacute myelo-optico-neuropathy; SMON)では視力障害, 異常感覚などの神経症状に加え, 排尿・排便障害, 発汗異常, 浮腫, 四肢の冷えなど様々な自律神経症状がみられ<sup>6)</sup>, このような症状は発病から30年以上経過したスモン後遺症患者においても高頻度に認められる<sup>4)</sup>。自律神経機能検査によるスモン後遺症患者の評価では, 心循環機能障害<sup>3)7)</sup>や皮膚血管運動機能障害<sup>1)</sup>など血管運動神経に障害が指摘されている。一方, 非侵襲的かつ簡便に器質的および機能的な血管壁の伸展性を評価する方法に加速度脈波検査がある<sup>8)</sup>。この検査は動脈硬化の評価に用いられることが多いが, 血管平滑筋を支配する血管運動神経機能の評価にも有用と考えられる<sup>9)</sup>。我々はスモン後遺症患者における自律神経機能の評価を目的に加速度脈波を測定

し, 健常者と比較・検討した。

### 対 象

対象はスモン後遺症患者15例(男性7例, 女性8例, 年齢 $71.2 \pm 8.0$ 歳, 罹病期間 $32.6 \pm 2.2$ 年)。スモンの診断はSobueらの基準<sup>6)</sup>に従った。検査および神経学的評価は2001年9月から2002年9月の間に行われた。検査時の神経学的診察では, 9例で視力障害, 12例で錐体路徴候, 15例全例でしびれ感を伴う下肢主体の表在・深部覚低下を認めた。下肢主体の皮膚温低下, 排尿障害, 便秘, 発汗障害などの自律神経障害は全例で認められた(表1)。さらにスモン後遺症患者を, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病などの動脈硬化の危険因子を伴う9例〔スモン(+ )群: 男性5例, 女性4例, 年齢 $69.4 \pm 6.8$ 歳〕とこれら危険因子を伴わない6例〔スモン(-)群: 男性2例, 女性4例, 年齢 $73.8 \pm 9.5$ 歳〕の2群に分類し, 検討した。スモン(-)群では心循環系に影響を与える薬剤を服用している症例はなかった。スモン(+ )群においては, 高血圧を7例で, 高脂血症を4例で, 糖尿病を5例で認めた。高血圧を伴っ

千葉大学大学院医学研究院神経病態学  
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1  
(受付日:平成17年2月22日/受理日:平成17年3月18日)

表1 スモン後遺症患者の臨床所見

症例	性	年齢 (歳)	経過年数 (年)	血圧		脈拍 (/分)	神経学的所見			
				収縮期 (mmHg)	拡張期 (mmHg)		視覚 障害	錐体路 症状	感覚 障害	自律神経 障害
スモン危険因子群 (n = 9)										
1	F	77	33	126	60	82	-	-	+	+
2	M	75	34	180	90	52	-	+	+	+
3	M	79	36	128	74	74	+	+	+	+
4	M	63	30	148	70	64	+	-	+	+
5	F	68	30	164	81	98	+	+	+	+
6	M	70	33	160	78	86	-	+	+	+
7	F	71	31	150	86	82	+	+	+	+
8	M	61	31	115	68	81	+	+	+	+
9	F	61	35	110	70	75	+	+	+	+
平均		69.4	32.6	142.3	75.2	77.1				
SD		6.8	2.2	23.9	9.5	13.2				
スモン非危険因子群 (n = 6)										
10	M	66	33	122	70	65	-	-	+	+
11	F	69	31	128	66	71	-	+	+	+
12	F	80	30	120	60	81	+	+	+	+
13	F	80	37	112	60	93	+	+	+	+
14	M	62	32	130	95	92	+	+	+	+
15	F	86	32	128	75	79	-	+	+	+
平均		73.8	32.5	123.3	71.0	80.2				
SD		9.5	2.4	6.8	13.1	11.1				
健常者群 (n = 27)										
平均		69.5		120.2	74.4	70.6				
SD		6.4		8.0	7.7	10.8				

た7例中4例で降圧剤を服用していた。健常対照として神経疾患、高血圧、高脂血症、糖尿病などの既往のない同年齢の健常者27例(男性12例、女性15例;年齢69.5±6.4歳)においても加速度脈波を測定した。

### 方法

5分以上の安静臥位後に加速度脈波計 (SDP-100, フクダ電子) を用いて左第2指で脈波を記録した。SDP-100の内蔵プログラムを用いて脈波を2回微分解析し、加速度脈波を求めた。加速度脈波は収縮初期陽性波(a波)、収縮初期陰性波(b波)、収縮中期再上昇波(c波)、収縮後期再下降波(d波)、拡張初期陽性波(e波)の5相からなり(図1)、この各波の振幅を測定し、SDP-100の内蔵プログラムを用いてa波に対するb波の波高比(b/a比)、a波に対するd波の波高比(d/a比)、(b-c-d-e)/aの式で求められる加速度脈波加

齢指数(the second derivative of the plethysmogram aging index: SDPTG-AI)を算出した<sup>8)</sup>。統計解析は、3群間の比較にANOVAを用い、post hoc検定としてScheffe testを行った。2群の検定にはカイ二乗検定を用いた。

### 結果

健常対照群、スモン(-)群、スモン(+)群において、年齢、性に有意差はなかった。安静臥位の血圧に関しては、スモン(+)群の収縮期血圧は健常群(p<0.0005)およびスモン(-)群(p<0.05)に比べ有意に高かったが、拡張期血圧と脈拍は3群間で有意差を認めなかった。神経学的所見に関しては、視覚障害、錐体路症状、感覚障害、自律神経障害の頻度はスモン(+)群とスモン(-)群の間で有意差を認めなかった。(表1)。

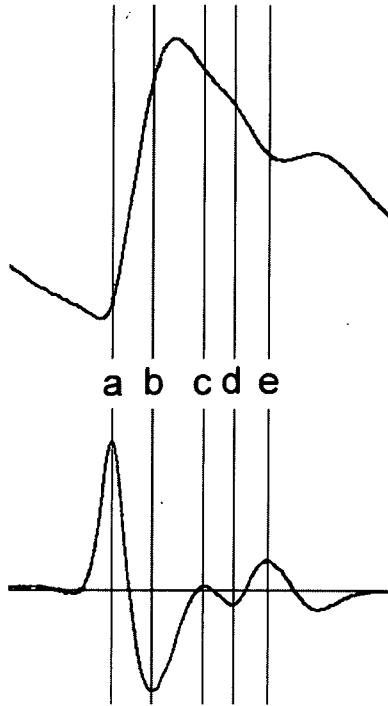


図1 健常者における加速度脈波

脈波(上段)を微分解析することで加速度脈波(下段)が得られる。加速度脈波は収縮初期陽性波(a波), 収縮初期陰性波(b波), 収縮中期再上昇波(c波), 収縮後期再下降波(d波), 拡張初期陽性波(e波)から成る。

各群の加速度脈波のパラメーターの結果を図2に示す。b/a比は, 健常対照群で $-0.408 \pm 0.086$ , スモン(-)群で $-0.512 \pm 0.103$  (平均 $\pm$ SD), スモン(+)群で $-0.489 \pm 0.101$ であり, 健常対照群に比べスモン(-)群( $p=0.05$ )とスモン(+)群( $p=0.08$ )で低かったが, 統計学的有意差を認めなかった。d/a比は, 健常対照群で $-0.410 \pm 0.078$ , スモン(-)群で $-0.258 \pm 0.114$ , スモン(+)群で $-0.336 \pm 0.155$ であり, スモン(-)群は健常対照群に比べ有意に高かった( $p<0.01$ )。スモン(+)群のd/a比も健常対照群に比べ高かったが, 統計学的有意差を認めなかった。SDPTG-AIは, 健常対照群で $0.086 \pm 0.173$ , スモン(-)群で $-0.208 \pm 0.252$ , スモン(+)群で $-0.141 \pm 0.310$ であり, スモン(-)群( $p<0.05$ )およびスモン(+)群( $p<0.05$ )では健常対照群に比べ有意に低かった。

## 考察

加齢および動脈硬化に伴い加速度脈波のb/a比とSDPTG-AIは上昇し, d/a比は低下するとされる<sup>9)</sup>。今回の検討では, 健常対照群と比べスモン(-)群では

d/a比が有意に高く, SDPTG-AIは有意に低かった。b/a比も健常対照群に比べ低かったが, 統計学的有意差は認められなかった。つまりスモン(-)群における各指標の変化は, d/a比で最も明瞭であったといえる。一方, 動脈硬化の存在が推測されるスモン(+)群では統計学的有意差を認めたのはSDPTG-AIのみであった。

加速度脈波は主に動脈硬化の指標としてよく用いられている<sup>9)</sup>。スモン後遺症患者では基礎疾患があるために健康に留意し, 健常者よりも動脈硬化の危険因子が良好に管理されている可能性がある。今回得られた加速度脈波の結果は, スモン後遺症患者では健常者に比べ動脈硬化性変化が軽度であることを意味しているかもしれない。しかしながら, 経過32年以上, 平均年齢 $72.9 \pm 9.6$ 歳のスモン後遺症患者1,031例における脳血管疾患の合併率は11.0%, 心疾患の合併率は22.8%と報告されている<sup>4)</sup>。健常対照群と比較した検討ではないので, その解釈には十分注意が必要であるが, スモン後遺症患者における血管性疾患の頻度は決して低くないように思える。

動脈硬化による血管壁の器質的変化では, b/a比, d/a比, SDPTG-AIのいずれの指標も変化するといわれている<sup>9)</sup>。一方, 健常者において血管拡張薬あるいは血管収縮薬投与した検討では, 加速度脈波の指標の変化はd/a比で顕著であるがb/a比では小さいとされ, 機能的血管緊張はd/a比により反映され则认为られている<sup>9,9)</sup>。本研究ではスモン(-)群における指標の変化はd/a比で最も明瞭であったことから, スモン患者における加速度脈波所見の変化は主に機能的血管緊張の低下を反映している可能性がある。

スモンで自律神経が障害されることはよく知られている<sup>10)</sup>。血管運動神経機能に関しても, スモン後遺症患者ではValsava試験において交感神経遠心路の障害による末梢血管の反応性低下を示唆する所見がみられたり<sup>7)</sup>, 皮膚血管運動神経障害によると考えられる皮膚血流反応の低下がみられることが報告されている<sup>1)</sup>。また, 病理学的検討によれば, スモン患者では交感神経節などの自律神経系に病変を持つことが知られている<sup>5)</sup>。スモンでは血管運動神経機能が障害されており, 本研究で得られた加速度脈波の所見はスモン後遺症患者における自律神経障害による血管緊張低下を反映している可能性がある。

スモン後遺症患者においてみられた加速度脈波所見は血管運動神経機能障害を反映している可能性があ

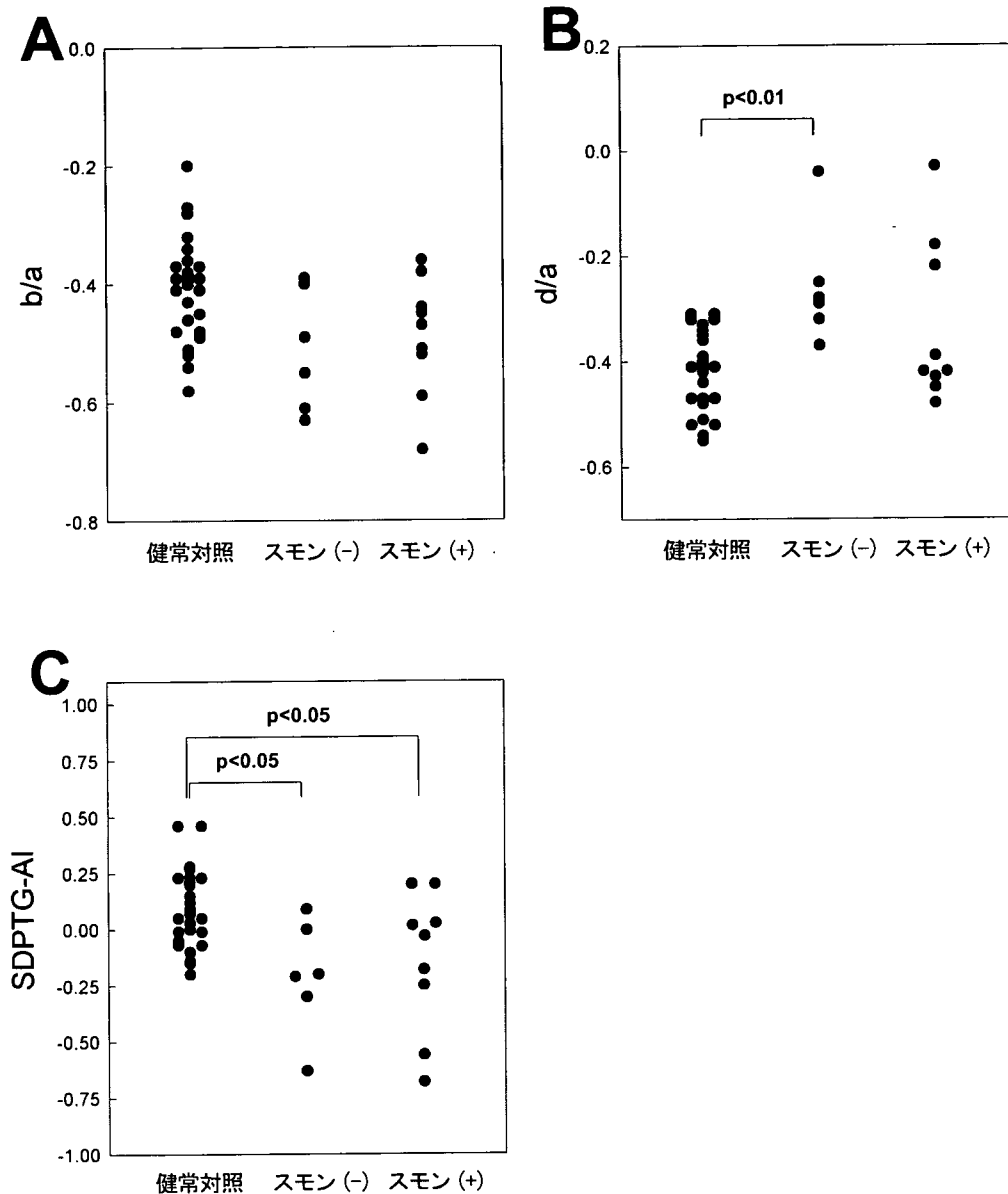


図2 加速度脈波の各指標の結果

健常対照群, スモン (-) 群, スモン (+) 群の b/a (A), d/a (B), SDPTG-AI (C) を示す。スモン (-) 群の d/a は健常対照群と比して有意に高い ( $p < 0.01$ )。スモン (-) 群とスモン (+) 群の SDPTG-AI は, いずれも健常対照群に比べ有意に低い ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ )。

り, 加速度脈波測定はスモン後遺症患者における自律神経障害の評価法として有用と思われた。

本研究は厚生科学研究費補助金 (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による。

## § 文 献

- 1) 朝比奈正人, 服部孝道: スモン後遺症患者におけ

る皮膚交感神経機能. 自律神経 37: 654—657, 2000

- 2) Komatsu K, Fukutake T, Hattori T: Fingertip photoplethysmography and migraine. J Neurol Sci 216: 17—21, 2003
- 3) 小牟禮修, 久野貞子, 西谷 裕: SMON における心血管系自律神経障害—特に立ちくらみとの関連について—. 自律神経 25: 55—59, 1988
- 4) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S, et al:

- Clinical analysis of longstanding subacute myelo-optico-neuropathy : sequelae of cloquinol at 32 years after its ban. *J Neurolo Sci* 218 : 85—90, 2004
- 5) Shiraki H : Neuropathological aspects of the etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 37, Intoxication of the nervous system ; part 2, eds by Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, et al, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1979, pp 141—198
- 6) Sobue I : Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 37, Intoxication of the nervous system ; part 2, eds by Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, et al, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1979, pp 115—139
- 7) 高柳哲也, 降矢芳子, 中室卓也ら : スモンにおけるトノメトリー法による自律神経機能の評価. 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, 1998, pp 182—185
- 8) Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, et al : Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 32 : 365—370, 1998
- 9) 鷲野嘉映, 高田晴子, 岩田弘敏 : 加速度脈波波形に及ぼすニトログリセリン負荷, 寒冷負荷, および起立負荷の影響. *日本臨床生理* 26 : 145—153, 1996

### Abstract

#### Characteristics of fingertip photoplethysmography in patients with subacute myelo-optico-neuropathy

Masato Asahina, Kan-ichiro Komatsu, Toshio Fukutake and Takamichi Hattori  
Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba 260-8670, Japan

Fingertip photoplethysmography is a useful technology for evaluating arterial distensibility, which is thought to reflect the extent of arteriosclerosis or vasotonus mediated by the vasomotor nerve. We recorded fingertip photoplethysmograms in 15 patients with subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) and 27 normal control subjects. The SMON patients were classified into a SMON (+) group of 9 patients with risk factor(s) for arteriosclerosis and a SMON (-) group of 6 patients without risk factor(s). Fingertip photoplethysmograms have 5 wave components : *a*, *b*, *c*, *d*, and *e* waves. We used three parameters to assess arterial distensibility : the  $b/a$  and  $d/a$  ratios (the amplitudes of the *b* or *d* waves divided by the amplitude of the *a* wave), and the second derivative of the plethysmogram aging index (SDPTG-AI), defined as  $(b-c-d-e)/a$ . The mean  $d/a$  ratio of the SMON (-) group was significantly higher than that of the controls ( $p < 0.01$ ). The mean SDPTG-AI values of the SMON (-) ( $p < 0.05$ ) and SMON (+) ( $p < 0.05$ ) groups were significantly lower than those of the controls. No significant differences between the mean  $b/a$  ratio of the SMON (-) or SMON (+) group and that of the controls were observed. These results may indicate a reduction in vasotonus because of vasomotor dysfunction in patients with SMON. We concluded that fingertip photoplethysmography is a useful method for estimating vasomotor dysfunction in patient with SMON.

(The Autonomic Nervous System, 42 : 148~152, 2005)



# Striated Muscle Fiber Compositions of Human Male Urethral Rhabdosphincter and Levator Ani

Yasuhiro Sumino,\* Fuminori Sato, Toshihide Kumamoto and Hiromitsu Mimata

From the Department of Oncological Science (Urology) and Brain and Nerve Science (Internal Medicine Three), Oita University Faculty of Medicine, Oita, Japan

**Purpose:** We clarified the contractile properties of human male periurethral striated muscle fibers to better understand how the rhabdosphincter and the levator ani maintain urinary continence.

**Materials and Methods:** Muscle specimens were obtained from 52 male patients who underwent radical prostatectomy or radical cystectomy. The specimens were frozen in liquid nitrogen. Frozen sections (10  $\mu\text{m}$  thick) were stained with myofibrillar ATPase at different pH values (pH 4.2, 4.6 and 10.6), and evaluated for quantitative parameters and fiber type distribution. Myosin heavy chain analysis was performed using SDS-PAGE.

**Results:** Of all 52 cases 37 provided specimens that could be divided into the 2 major fiber types, type 1 (slow twitch) and type 2 (fast twitch). Although type 1 muscle fibers were predominant in RS and LA muscle groups (RS 69.6  $\pm$  2.7%, LA 67.0  $\pm$  2.0%), mean muscle fiber size was significantly smaller in RS (mean area 906  $\pm$  86  $\mu\text{m}^2$ ) than in LA (mean area 2,967  $\pm$  170  $\mu\text{m}^2$ ) ( $p < 0.0001$ ). In 11 specimens type 2 muscle fibers could be subdivided into types 2A (fast fatigue resistant) and 2B (fast fatigable). Type 2A fibers were significantly more prevalent than type 2B fibers ( $p < 0.05$ ). Likewise, MHC analysis of these 11 specimens found a significantly higher percentage of fiber type 2A expression products (MHC 2A) than of fiber type 2B expression products (MHC 2X) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** RS and LA contribute to urinary continence mechanism by slow contraction. Moreover, the smaller mean size of muscle fibers in RS suggests more fatigue resistance compared with muscle fibers in LA because small fibers have a shorter diffusion distance for metabolic substrates. These results should help contribute to a more detailed understanding of the function of periurethral striated muscles in the human male.

*Key Words:* urinary incontinence, pelvic floor; muscle, skeletal; muscle fibers, fast-twitch; muscle fibers, slow-twitch

Human striated muscle fibers can be divided into 2 major types, slow twitch or fast twitch muscle fibers, depending on their speed of contraction and their susceptibility to fatigue. Slow twitch muscle fibers, also called type 1 muscle fibers, have high levels of oxidative enzymes, tend to produce small forces, and are resistant to fatigue due to their slow speed of contraction. Fast twitch muscle fibers, which produce greater force, can be further divided into 2 subgroups of fast fatigue resistant (type 2A) and fast fatigable (type 2B). The characteristics of type 2A fibers place them functionally between type 1 and type 2B fibers.

The human urethral RS surrounds the membranous urethra<sup>1</sup> and is itself covered by striated muscle fibers of the LA.<sup>2</sup> Although it has been suggested that RS and LA have important roles in urinary continence, few studies have described their microscopic features or their fiber distribution patterns in human males. Gosling et al reported that RS consisted of a single population of slow twitch muscle fibers in males,<sup>3</sup> while Schroder and Reske-Nielsen identified a dual population of slow twitch and fast twitch fibers in equal numbers.<sup>4</sup> Therefore, the physiological capabilities of stri-

ated muscle fibers in RS remain controversial. To our knowledge only the study by Gosling et al has examined the LA in males, the findings of which suggested a predominance of slow twitch fibers.<sup>3</sup>

Previous studies of periurethral striated muscle fibers have used only histochemistry techniques to determine the distribution patterns of the 2 major muscle fiber types (ie slow twitch vs fast twitch). No studies have analyzed the distribution of muscle fiber types in RS and LA using MHC analysis. However, it has been suggested that MHC compositions could accurately reveal fiber type distribution patterns for even small quantities of muscle tissue.<sup>5-7</sup> Therefore, we analyzed MHC compositions of RS and LA in the present study. Furthermore, we analyzed the fiber distribution patterns in greater detail to include slow twitch fibers (type 1) and both subgroups of fast twitch fibers (types 2A and 2B).

Therefore, the purpose of the present study was to clarify the contractile properties of human male periurethral striated muscle fibers to better understand how the RS and LA maintain urinary continence. These clarifications should lead us to a more detailed understanding of the function of periurethral striated muscle in the human male.

Submitted for publication April 22, 2005.  
Nothing to disclose.

\* Correspondence: Department of Oncological Science (Urology), Faculty of Medicine, Oita University, Idaigaoka 1-1, Hasama-cho, Oita 879-5593, Japan (telephone: +81-97-586-5893; FAX: +81-97-586-5899; e-mail: sumino@oita-med.ac.jp).

For another article on a related topic see page 1564.

**Editor's Note:** This article is the fourth of 5 published in this issue for which category 1 CME credits can be earned. Instructions for obtaining credits are given with the questions on pages 1582 and 1583.

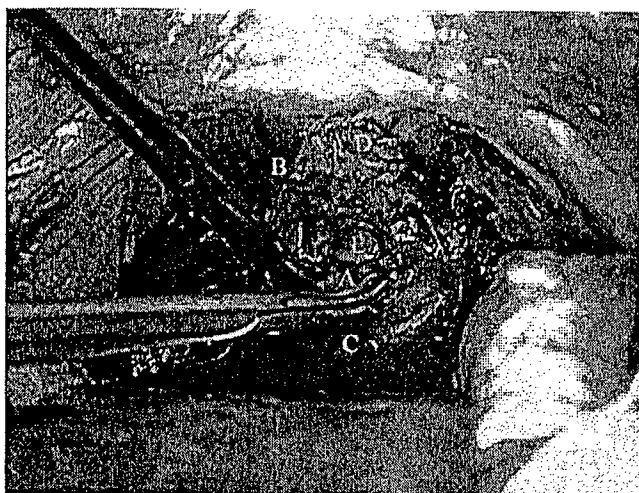


FIG. 1. A, place of sampling of RS during prostatectomy. B, place of sampling of LA during prostatectomy. C, prostate. D, Santorini's plexus. E, urethral catheter.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Small amounts of muscle tissue specimens were obtained from 52 male patients who underwent radical prostatectomy or radical cystectomy by 1 surgeon. All patients were informed of the procedures, risks, and benefits, and provided written consent before the operations. The approximately 30 mm<sup>3</sup> in volume specimens of RS were obtained from a region superior to the membranous urethra on the excised prostate, while specimens of LA of comparable volume were obtained from a region adjacent to RS (fig. 1). No complications resulting from these samplings occurred in any of the patients. The specimens were oriented cross-sectionally on a cork block with tragacanth gum, frozen in isopentane, cooled in liquid nitrogen and stored at -80°C for subsequent histochemistry.

### Histochemistry

For staining 10 μm frozen sections were cut with a cryostat (LEICA CM1800, Leica, Germany). If the microscopic con-

trol examination identified an extremely oblique cut, the specimen was cut again before morphometric analysis. Fiber type distribution patterns were studied on serial sections stained for myofibrillar ATPase after preincubation at different pH values (pH 4.2, 4.6, and 10.6) using the method described by Brooke and Kaiser with modifications.<sup>8</sup> Type 1 fibers were light at pH 10.6, and dark at pH 4.2 and 4.6. Type 2A fibers were dark at pH 10.6, and light at pH 4.2 and 4.6. Type 2B fibers were also dark at pH 10.6 and light at pH 4.2, but were lighter than type 2A fibers at pH 4.6 (fig. 2).

An investigator who was blinded as to the identity of the subjects completed the analysis of muscle fibers. Muscle tissue sections were viewed under a light microscope (Nikon eclipse E600, Nikon, Japan) connected to a digital camera (FUJIX HC-300Z / OL, Olympus, Japan). Photographs were analyzed using National Institutes of Health imaging (version 1.62). The average number of fibers counted per section did not significantly differ between the RS (mean 108, range 48 to 121) and the LA (mean 90, range 72 to 134).

For the measurement of fiber area, calibration was performed using a micrometer scale at the same magnification as the fibers. The number of pixels corresponding to a given distance was determined. Each fiber was encircled manually, and the area and the perimeter were automatically calculated by the software. Obliquity in fiber sectioning was assessed using the formula for calculating the form factor as described by Round et al,  $(4\pi \times \text{fiber area}) / (\text{fiber perimeter})^2$ .<sup>9</sup> There was no significant difference between the form factors measured for RS (0.73) and for LA (0.70).

### Myosin Heavy Chain Analysis

MHC analyses were performed using SDS-PAGE techniques. The protocol for analyzing the specimens was based on the procedures of Talmadge and Roy with modifications,<sup>10</sup> which were used for single fibers analysis by Staron.<sup>11</sup> About 10 serial sections (10 μm) from the specimens were placed in 0.5 ml of a lysing buffer containing 10% (w/l) SDS in 62.5 mM Tris (hydroxymethyl) aminomethane HCl buffer (pH 6.8) and heated for 5 minutes at 100°C. Small amounts of the extracts (5 to 10 μl) were loaded on 8% SDS-polyacrylamide gels with 30% glycerol (Mini-PROTEAN® 3 Cell, Bio-Rad

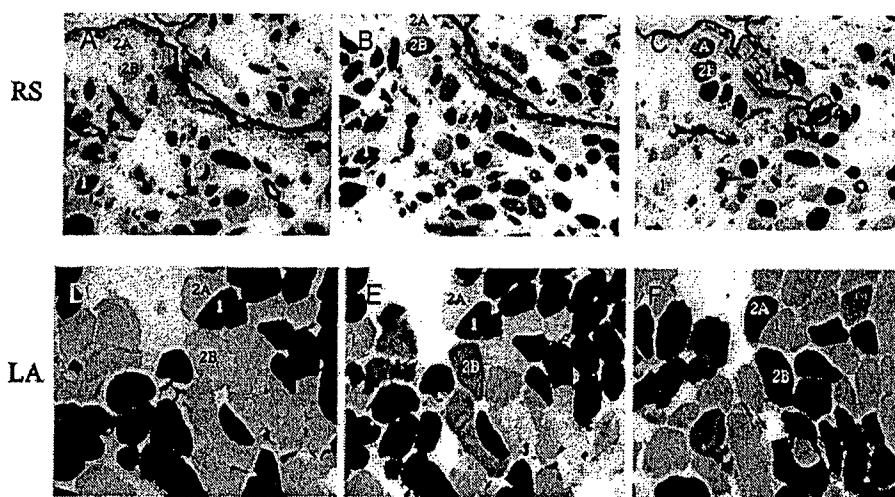


FIG. 2. A-C, photomicrograph of serial cryostat sections of RS, and D-F, photomicrograph of serial cryostat sections of LA, all stained for myofibrillar ATPase with preincubation at pH 4.2 (A, D), pH 4.6 (B, E) and pH 10.4 (C, F). 1, 2A and 2B indicate type 1, type 2A and type 2B, respectively (reduced from ×200).

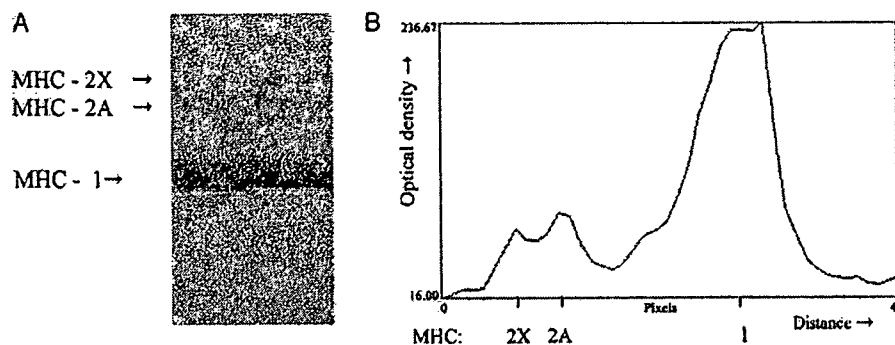


FIG. 3. A, separation of MHC by SDS-PAGE into 3 distinct bands based on differences in migration (MHC 1 greater than 2A greater than 2X). B, optical density plot of MHC isoform bands in RS.

Laboratories, Hercules, California). The gels were run for 24 hours at constant voltage (70V) in a cooler packed with ice and then silver stained. The MHC isoforms were identified on the basis of migration as MHC type 1, 2A and 2X using National Institutes of Health imaging (fig. 3, A and B). These isoforms are the expression products of muscle fiber types 1, 2A and 2B, respectively.<sup>12</sup>

#### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with StatView® software. All values were expressed as mean  $\pm$  SD, and the differences between types 1 and 2 in both muscle groups were tested with the Mann-Whitney U test. Muscle fiber characteristics (fiber type area percentages and MHC composition) were analyzed using 1-way and 2-way ANOVA (ANOVA). Significant differences were then determined using Fisher's protected least significant difference post hoc test. Correlation analyses were performed to compare the fiber type area percentages with MHC composition and  $p < 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

Of all 52 cases 37 provided specimens that could be divided into the 2 major fiber types, type 1 and type 2. Specimens from the RS and LA in the remaining 15 cases could not be divided into type 1 and 2 fibers because they contained too few striated muscle fibers. The 37 cases that provided specimens dividable into both major fiber types had either prostate cancer (32 cases) or bladder cancer (5 cases). Of these patients with prostate cancer 24 had taken hormonal medication for 1 to 6 months (mean 3.1) but none had severe complications. There were no significant differences in fiber sizes or fiber type distribution patterns with respect to age (mean  $65.5 \pm 3.7$  years), body mass index (mean  $23.6 \pm 0.3$ ) or hormonal medication status (treated vs not treated) (data not shown).

#### Fiber Sizes and Shapes

In the present study distinctive differences in the shapes of muscle fibers and fascicles were observed between RS and LA tissue specimens. RS specimens were composed of small, rounded muscle fibers with substantial amounts of intervening connective tissue (fig. 2). In addition, RS muscle fibers had variations in size, ranging from small to large. In contrast, LA muscle fibers were large and organized, tightly packed fascicles with little intervening connective tissue. The mean size of the muscle fibers in RS was significantly smaller than the mean size of the muscle fibers in LA (table

1). Furthermore, within each muscle group (RS and LA), the mean size of type 1 muscle fibers was significantly smaller than the mean size of type 2 muscle fibers ( $p < 0.05$ ) (table 1).

#### Fiber Typing

Of the 37 cases that could be divided into the 2 major fiber types, histochemistry demonstrated that type 1 fibers occupied significantly more area than type 2 fibers in both muscle groups (RS  $69.6 \pm 2.7\%$ , LA  $67.0 \pm 2.0\%$ ) ( $p < 0.001$ ). However, in 26 of these 37 cases the type 2 fibers could not be subdivided into subtypes because the type 2A and 2B fibers in these specimens were not distinctively stained at pH 4.2 and 4.6 and because the specimens contained too few type 2 muscle fibers. For the 11 specimens in which type 2 muscle fibers could be subdivided into types 2A and 2B by histochemistry, the fiber type area percentages for each muscle group were type 1— $69.2 \pm 2.3\%$ , type 2A— $20.3 \pm 2.1\%$  and type 2B— $10.0 \pm 1.3\%$  for RS, and type 1— $65.9 \pm 2.4\%$ , type 2A— $21.2 \pm 2.2\%$  and type 2B— $14.3 \pm 1.8\%$  for LA (fig. 4, A). These percentages significantly differed from each other for each muscle group ( $p < 0.05$ ).

MHC composition was also determined in these 11 specimens. SDS-PAGE revealed the presence of 3 MHC isoform bands in striated muscle fibers (fig. 3, A). Each MHC isoform band was identified according to its apparent molecular mass as indicated by its migration rate (MHC 1 greater than 2A greater than 2X) (fig. 3, B). The percentages of MHC 1, 2A and 2X for RS were  $65.5 \pm 3.7\%$ ,  $25.7 \pm 3.7\%$  and  $7.9 \pm 1.3\%$ , respectively. Likewise, the percentages of MHC 1, 2A and 2X for LA were  $65.4 \pm 5.1\%$ ,  $27.2 \pm 5.3\%$  and  $7.5 \pm 2.1\%$ , respectively (fig. 4, B). These percentages significantly differed from each other for each muscle group ( $p < 0.05$ ). No significant differences between RS and LA were observed with respect to fiber type area distribution and MHC composition.

#### Correlations

Correlations between fiber type area and MHC composition for type 1 and 2A fibers were significant for RS and LA

TABLE 1. Fiber sizes of RS and LA muscle fibers in 37 cases

	Mean $\pm$ SD	
	RS	LA
Type 1 fiber area ( $\mu\text{m}^2$ )	793 $\pm$ 66	2,781 $\pm$ 162
Type 2 fiber area ( $\mu\text{m}^2$ )	1,479 $\pm$ 206	3,521 $\pm$ 248
Mean fiber area ( $\mu\text{m}^2$ )	906 $\pm$ 86	2,967 $\pm$ 170
$p < 0.0001$ for all.		

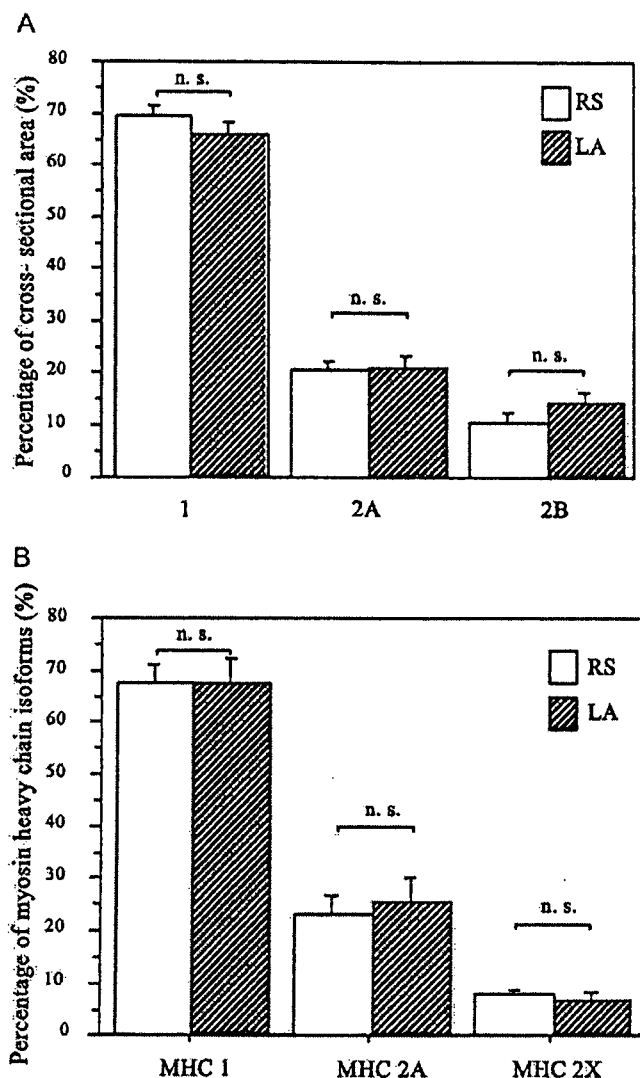


FIG. 4. Muscle fiber distribution patterns in RS and LA. A, cross-sectional area percentages of fiber types 1, 2A and 2B by histochemistry. Area percentages of fiber types significantly differed from each other for RS and for LA ( $p < 0.05$ ). However, relative areas of each of fiber types (ie fiber type area distribution) did not significantly differ between RS and LA. B, myosin heavy chain isoform percentages of MHC 1, MHC 2A and MHC 2X. Isoform percentages significantly differed from each other for RS and for LA ( $p < 0.05$ ). However, relative proportions of MHC isoforms (ie MHC composition) did not significantly differ between RS and LA.

( $p < 0.05$ ) (table 2). The correlation between fiber type area and MHC composition for type 2B (2X) fibers was significant for LA ( $p < 0.05$ ) but not for RS.

## DISCUSSION

RS generally forms a circular band of striated muscle within the wall of the urethra, although in human males, RS is actually in the shape of an omega.<sup>1,13</sup> On the other hand, LA is the major muscle comprising the pelvic floor muscles. Although some studies reported finding RS in direct continuity with periurethral LA, recent studies clarified that these muscles were morphologically separated by a continuous band of connective tissue.<sup>2,13</sup> Therefore, RS and LA can be clearly distinguished from each other.

Myers et al suggested that RS and LA have important roles in maintaining urinary continence in the male. RS is responsible for anterior loop contraction and the puboperinealis portion of LA is responsible for posterior loop contraction.<sup>14</sup> However, few morphological studies have examined the contractile properties of type 1 and type 2 striated muscle fibers in RA and LA in human males. Gosling et al reported that RS consisted of a single population of slow twitch fibers in human males,<sup>3</sup> while Schroder and Reske-Nielsen identified a dual population of slow twitch and fast twitch fibers in equal numbers in RS.<sup>4</sup> Regarding LA in males, we could find only the study by Gosling et al,<sup>3</sup> the findings of which suggested a predominance of slow twitch fibers in LA, although Myers et al did suggest that LA is anatomically positioned to act as a fast twitch posterior loop.<sup>14</sup> Therefore, controversy persists regarding the contractile properties of both striated muscle groups (RS and LA) and the mechanisms by which these 2 muscle groups maintain urinary continence.

The present study indicated that type 1 muscle fibers were predominant in RS and LA muscle groups. In addition, fast fatigue resistant fibers (type 2A) were twice as prevalent as fast fatigable fibers (type 2B), even within fast twitch muscle fibers, for both muscle groups. These results indicate that both muscles contribute to urinary continence through slow contraction. However, these results differed slightly from the results reported in previous studies by Gosling et al<sup>3</sup> or by Schroder and Reske-Nielsen.<sup>4</sup> These differences might be related to differences in the ages or body compositions of the study patients. Although Gosling et al did not mention the ages of their patients in detail, the observation that all of their patients underwent total cystectomy, indicates a possibility that their patients were slightly older men with ages comparable to the ages of subjects in the present study. On the other hand, the patients were younger, ranging from 26 to 36 years old, in the Schroder and Reske-Nielsen study.<sup>4</sup> The association between aging and muscle fiber type distribution patterns continues to be a topic of debate. A review by Lexell reported that the size of type 2 muscle fibers decreased with aging and that older subjects had a relatively lower proportion of type 2 fibers.<sup>15</sup> Therefore, aging should be associated with fiber type distribution patterns even in RA and LA. In another study Hickey et al reported that an obese group of subjects had a significantly lower percentage of type 1 fibers in their rectus abdominis muscles compared with a nonobese group.<sup>16</sup> Although previous studies have not reported data regarding body mass index and other measures of body composition,<sup>3,4</sup> body composition might be also related to fiber type distribution.

Several previous studies have made quantitative comparisons between fiber type area distribution and MHC composition

TABLE 2. Correlation analyses between fiber type area distributions and MHC compositions

	Fiber Type Area Vs MHC Composition
RS:	
Type 1	0.69*
Type 2A	0.65*
Type 2B (MHC 2X)	0.08
LA:	
Type 1	0.70*
Type 2A	0.75*
Type 2B (MHC 2X)	0.73*

\* Correlation coefficient is statistically significant ( $p < 0.05$ ).