

tion determined by SDS-PAGE in human muscle biopsy specimens.⁵⁻⁷ In general these 2 analyses (ie fiber type area distribution and MHC composition) correlate well with each other. The present study also identified significant correlations between these 2 analyses in both muscle groups for type 1 fibers (MHC 1) and for type 2A fibers (MHC 2A), using identical RS and LA specimens for the 2 analyses. The statistical analysis had sufficient power for type 2B fibers (MHC 2X) in the LA specimens but not in the RS specimens because the latter had extremely low numbers of type 2B fibers and because the type 2B fibers that were present in the RS specimens had smaller fiber sizes compared with the LA specimens.

Although muscle fibers exert force in direct proportion to their size, muscle fiber size does not necessarily determine the duration of muscular contraction. Punkt et al stated that small muscle fibers tend to be more fatigue resistant than large muscle fibers because small fibers have a shorter diffusion distance for metabolic substrates.¹⁷ Sieck et al concurred with this position.¹⁸ In the present study mean muscle fiber size was significantly smaller in RS than in LA. Therefore, RS might have a longer duration of contraction compared to LA, albeit a smaller force of contraction.

The present study further clarified the contractile properties of human male periurethral striated muscle fibers which have a crucial role in preserving urinary continence. Although further studies will be required regarding age, body composition, and other variables, an improved understanding of urinary continence mechanisms arising from studies of periurethral striated muscle fibers should help contribute to the development of improved therapies for urinary incontinence.

CONCLUSIONS

Slow twitch fibers were predominant in RA and LA. Furthermore, even within the relatively small numbers of fast twitch fibers, fast fatigue resistant fibers (type 2A) were twice as prevalent as fast fatigable fibers (type 2B). These findings suggest that both muscles contribute to urinary continence through slow, durable 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.

ACKNOWLEDGMENTS

Noriko Hamamatsu, Yasuko Ayagi, Mutsushi Yamasaki and Masaharu Imagawa provided technical assistance.

Abbreviations and Acronyms

ATPase	=	adenosine triphosphatase
LA	=	levator ani
MHC	=	myosin heavy chain
RS	=	rhabdosphincter
SDS-PAGE	=	sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis

REFERENCES

1. Strasser, H., Klima, G., Poisel, S., Horninger, W. and Bartsch, G.: Anatomy and innervation of the rhabdosphincter of the male urethra. *Prostate*, **28**: 24, 1996
2. Gosling, J. A. and Dixon, J. S.: Light and electron microscopic observations on the human external urethral sphincter. *J Anat*, **129**: 216, 1979
3. Gosling, J. A., Dixon, J. S., Critchley, H. O. and Thompson, S. A.: A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. *Br J Urol*, **53**: 35, 1981
4. Schroder, H. D. and Reske-Nielsen, E.: Fiber types in the striated urethral and anal sphincters. *Acta Neuropathol (Berl)*, **60**: 278, 1983
5. Perrie, W. T. and Bumford, S. J.: Electrophoretic separation of myosin isoenzymes. Implications for the histochemical demonstration of fibre types in biopsy specimens of human skeletal muscle. *J Neurol Sci*, **73**: 89, 1986
6. Fry, A./C., Allemeier, C. A. and Staron, R. S.: Correlation between percentage fiber type area and myosin heavy chain content in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, **68**: 246, 1994
7. Korfage, J. A. and Van Eijden, T. M.: Myosin heavy chain composition in human masticatory muscles by immunohistochemistry and gel electrophoresis. *J Histochem Cytochem*, **51**: 113, 2003
8. Brooke, M. H. and Kaiser, K. K.: Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: the nature of their pH lability and sulphydryl dependence. *J Histochem Cytochem*, **18**: 670, 1970
9. Round, J. M., Jones, D. A. and Edwards, R. H.: A flexible microprocessor system for the measurement of cell size. *J Clin Pathol*, **35**: 620, 1982
10. Talmadge, R. J. and Roy, R. R.: Electrophoretic separation of rat skeletal muscle myosin heavy-chain isoforms. *J Appl Physiol*, **75**: 2337, 1993
11. Staron, R. S.: Correlation between myofibrillar ATPase activity and myosin heavy chain composition in single human muscle fibers. *Histochemistry*, **96**: 21, 1991
12. Smerdu, V., Karsch-Mizrachi, I., Campione, M., Leinwand, L. and Schiaffino, S.: Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. *Am J Physiol*, **267**: C1723, 1994
13. Dorschner, W., Biesold, M., Schmidt, F. and Stolzenburg, J. U.: The dispute about the external sphincter and the urogenital diaphragm. *J Urol*, **162**: 1942, 1999
14. Myers, R. P., Cahill, D. R., Kay, P. A., Camp, J. J., Devine, R. M., King, B. F. et al: Puboperineales: muscular boundaries of the male urogenital hiatus in 3D from magnetic resonance imaging. *J Urol*, **164**: 1412, 2000
15. Lexell, J.: Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **50**: 11, 1995
16. Hickey, M. S., Carey, J. O., Azevedo, J. L., Houmard, J. A., Pories, W. J., Israel, R. G. et al: Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. *Am J Physiol*, **268**: E453, 1995
17. Punkt, K., Mehlhorn, H. and Hilbig, H.: Region- and age-dependent variations of muscle fibre properties. *Acta Histochem*, **100**: 37, 1998
18. Sieck, G. C., Sacks, R. D. and Blanco, C. E.: Absence of regional differences in the size and oxidative capacity of diaphragm muscle fibers. *J Appl Physiol*, **63**: 1076, 1987

Lower Urinary Tract Dysfunction in Patients with SMON (subacute myelo-optico-neuropathy)

JMAJ 49(9·10): 305–308, 2006

Tetsuro Konishi,*¹ Isao Araki*²

Abstract

The relation between disturbance of activities of daily living and lower urinary tract dysfunction estimated by the International Prostate Symptom Score was examined in 66 patients with subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). Forty-three patients (65%) were considered to have symptomatic lower urinary tract dysfunction. Storage urinary symptoms correlated significantly with the severity of gait disturbance in SMON patients, especially in female patients, suggesting that lower urinary tract dysfunction originates in the spinal cord as damage by clioquinol intoxication. In male patients, voiding symptoms also correlated with the Barthel Index and gait disturbance. However, since voiding symptoms tended to be correlated with age in male patients, these symptoms may be associated with age-related development of bladder outlet obstruction, such as benign prostatic hyperplasia.

Key words Clioquinol, Clinical study, Voiding dysfunction, SMON

Introduction

Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) is a disease caused by clioquinol intoxication, characterized by the subacute onset of sensory and motor disturbance in the lower extremities, with visual impairment following abdominal symptoms, mainly occurring during the 1950–60's in Japan.^{1,2} The pathological features are characterized by system degeneration of the long tracts of the spinal cord combined with polyneuropathy and optic nerve involvement.³ After banning the sale of drugs containing clioquinol in September 1970, a sharp decrease in the number of SMON patients was observed in Japan. It is estimated that the number of SMON patients slightly exceeded 3,000 in 2002 and mean age of 1,031 SMON patients exceeded 70 years old (mean age + SD, 72.9 + 9.6) with a female predominance (male: female; 1: 2.75).⁴ The mean age of SMON

patients in Japan has constantly increased due to an absence of new patients with SMON.

From a nationwide survey of 419 SMON patients by the SMON Research Committee, the prevalence of urinary incontinence increased from 3.3% always and 34.6% sometimes in 1990 to 6.2% and 54.2%, respectively, in 2000.⁵ Urinary complications severely disturb the patient's activities of daily living. Sensory and motor disturbance in SMON may cause some types of neurogenic bladder dysfunction. However, the prevalence of lower urinary tract dysfunction (LUTD) also increases with age. Thus, it is unclear whether LUTD in SMON patients occurs simply due to aging or is related to neural lesions in SMON.

To examine this problem, LUTD in SMON patients was characterized using severity scales and age. The International Prostate Symptom Score (I-PSS) was originally used for quantitative evaluation of subjective lower urinary tract

*1 Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto

*2 Department of Urology, University of Yamanashi Faculty of Medicine, Yamanashi

Correspondence to: Tetsuro Konishi, MD, Department of Neurology, Utano National Hospital, 8 Ondoyama-cho, Narutaki, Ukyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 616-8255, Japan. Tel: 81-75-461-5121, Fax: 81-75-464-0027, E-mail: konishi@unh.hosp.go.jp

symptoms (LUTS) in benign prostatic hyperplasia.⁶ Subsequently, this procedure was extended to evaluate LUTS in various conditions in men and women. Since the I-PSS questionnaire includes particular questions on storage and voiding urinary symptoms,⁶ both of these types of urinary symptoms can be separately examined. Previous studies by this group indicated that LUTS quantified by I-PSS reflects well the urodynamic abnormalities in central nervous system diseases, such as Parkinson's disease^{7,8} and multiple sclerosis.⁹

Materials and Methods

Using I-PSS, lower urinary tract dysfunction (LUTD) was evaluated in 66 patients (17 males, 49 females, ranging from 49 to 96 years of age (mean, 72.2)) with SMON living in Kyoto Prefecture, Japan, in 2000. The duration of SMON disease was 33.2 ± 2.4 years (mean \pm SD), and the range was 30 to 41 years. Clinical symptoms of SMON were evaluated using medical checkup records established by the SMON Research Committee. Because each questionnaire was answered by the patients themselves or by their relatives without the aid of neurologists or urologists, there may exist some uncertainty of clinical evaluation of SMON patients. In each patient, the total scores for the Barthel Index¹⁰ were calculated. Gait scores were obtained from the severity of gait disturbance. The severity of gait disturbance was classified into 5 grades as follows: bed-ridden, able to move using a wheelchair, able to walk with aid on a flat area, able to walk without aid except up stairs, able to climb stairs without aid. SMON patients with severe complications such as cerebrovascular disease, disease of the peripheral nervous system or dementia were excluded from this study.

The I-PSS questionnaire comprises 7 questions on LUTSs and additional questions on general satisfaction with the urinary condition. Frequency, urgency and nocturia may reflect the state of storage symptoms (maximal score 15), whereas incomplete emptying, intermittency, weak stream and staining at the beginning of urination may be indicative of voiding symptoms (maximal score 20).⁶ In addition to these questions, urinary incontinence, sleep condition and desire for therapy for urinary disturbance were included.

Among nonparametric analyses, Spearman's rank correlation coefficients were calculated between variables. All *P*-values presented are 2-tailed. *P* < 0.05 was considered statistically significant. Multiple regression analyses with forward regression and with backward elimination were conducted to assess the independent association of age, gender, Barthel Index and severity of gait disturbance with the storage or voiding symptom scores. The inclusion or elimination thresholds were *P* < 0.05.

Results

Arbitrarily, patients with a symptom index score of 12 or higher were considered to have symptomatic voiding dysfunction.⁷ With this criterion, 43 patients (65%) were found to be symptomatic. When the score for storage symptoms or voiding symptoms was >7 or >9, patients were considered to be symptomatic.⁷ Eleven patients (17%) had storage symptoms alone, and 8 patients (12%) had voiding symptoms alone. Twenty-six patients (39%) manifested both types of symptoms.

Urinary incontinence was observed in 18 patients (27%) and sleep disturbance due to frequent nocturia was observed in 34 patients (55%). Fourteen (24%) out of 56 patients wanted medical treatment for their urinary disturbance.

Correlations between the I-PSS score and age, and the Barthel Index score and severity of gait disturbance were examined in all patients and in each sex (Table 1). In all SMON patients, the I-PSS scores significantly correlated with the Barthel Index and gait scores (*P* < 0.05). Each parameter of the Barthel Index was not correlated with the I-PSS score. In female SMON patients, severity of gait disturbance was significantly correlated with the storage symptom scores. The age of female SMON patients was correlated with neither the total scores, the storage scores nor the voiding symptom score. In male SMON patients, the Barthel Index and gait scores were significantly correlated with the total urinary symptom scores, and with the voiding symptom scores. As in female SMON patients, severity of gait disturbance was significantly correlated with the storage symptom scores. The age of male SMON patients tended to be correlated with the total scores and the voiding symptom scores but was not significant.

Table 1 Spearman's rank correlation coefficient between the I-PSS score and age, plus the Barthel Index score and severity of gait disturbance in all patients and in each sex

	Total	Storage	Voiding
All patients (66)			
Age	0.129	0.199	0.024
Barthel Index	-0.257*	-0.226	-0.181
Severity of gait disturbance	-0.337**	-0.380**	-0.172
Female patients (49)			
Age	0.062	0.175	-0.081
Barthel Index	-0.141	-0.176	-0.044
Severity of gait disturbance	-0.223	-0.330*	-0.028
Male patients (17)			
Age	0.350	0.254	0.367
Barthel Index	-0.553*	-0.272	-0.647**
Severity of gait disturbance	-0.642**	-0.497*	-0.597*

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

Multiple regression analyses with forward regression and with backward elimination showed that female and older-age-group patients with low Barthel Index scores under 50 points were important factors influencing the storage symptom score. However, no significant factors that influence the voiding symptom score were clarified.

Discussion

In a nationwide survey of SMON patients in Japan in 2002, complications were present in 93% of 1,032 SMON patients and were mostly geriatric problems, such as cataract, hypertension, vertebral disease, limb articular disease, digestive dysfunction, heart disease and bone fractures.⁴ Incontinence of urine was seen in 60.7% and of feces in 32.7%.⁴

Using the I-PSS questionnaire, more than a half the SMON patients (65%) were found to have LUTD, as evaluated by I-PSS. This high percentage was compatible with the percentage complaining of urinary incontinence, obtained from a nationwide survey of SMON patients in Japan in 2000, in which the prevalence of "urinary incontinence sometimes" was 54.2%.⁵ From the results of I-PSS applied to SMON patients, storage symptoms correlated with disability of motor function of the lower extremities examined using both nonparametric and mul-

multiple regression analyses, suggesting that storage symptoms in SMON patients are caused by spinal cord lesions from intoxication with clioquinol.³ Multiple regression analyses suggested that female and older-age-group patients with lower Barthel Index scores were important factors for evaluating the storage symptom scores. The spinal cord origin of LUTD in SMON indicated by our study is compatible with the results of urodynamic studies for 6 patients with SMON, in which supranuclear pelvic nerve dysfunction was suggested to be mainly responsible for the micturitional disturbance.¹¹ The reported increase in the prevalence of urinary incontinence over the last 10 years⁵ may reflect the increase in the mean age of SMON patients, with no new SMON patients reported since 1970. The prevalence of lower urinary tract symptoms in Asian men showed an increase in all symptom scores of IPSS with advancing age.¹² The scores in subjects aged 70 to 79 years were approximately twice those of subjects aged 40 to 49. In male patients, the gait scores significantly correlated with voiding symptoms as well as storage symptoms. However, voiding symptoms showed some correlation with age, suggesting that the urinary symptoms in male patients were caused at least partly by age-related infravesical obstruction (i.e. benign prostatic hyperplasia). The presence or absence of prostatic hypertrophy in male patients was not clear in this study due to a lack

of precise urological investigations. The pathophysiological differences between male and female SMON patients are not clear in this study due to the age factors especially observed in male patients and a lack of precise urodynamic study of each patient. Similar studies during or just after clioquinol intoxication would be

useful for clarifying the effects of clioquinol on the autonomic nervous system including urinary functions and sex differences.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. T. Kobayashi for the statistical analyses.

References

1. Tsubaki T, Honma Y, Hoshi M. Neurological syndrome associated with clioquinol. *Lancet*. 1971;1:696–697.
2. Sobue, I. Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL ed. *Intoxications of the Nervous System: Part 2. Handbook of Clinical Neurology Vol. 37*. Amsterdam: Elsevier Science; 1979:115–139.
3. Shiraki H. Neuropathological aspects of the etiopathogenesis of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL ed. *Intoxications of the Nervous System: Part 2. Handbook of Clinical Neurology Vol. 37*. Amsterdam: Elsevier Science; 1979:141–198.
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*. 2004;218:85–90.
5. Matsuoka Y, Konagaya M. Course of urinary incontinence in subacute myelo-optico-neuropathy. *The Autonomic Nervous System*. 2001;38:391–395.
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American urological association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1992;148:1549–1557.
7. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;63:245–250.
8. Araki I, Matui M, Ozawa K, et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol*. 2003;169:1384–1387.
9. Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relation between urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002;249:1010–1015.
10. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.
11. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Micturitional disturbance in subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). *Auton Neurosci*. 2001;87:282–285.
12. Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. *Int J Urol*. 1997;4:40–46.

神経・筋サルコイドーシスの診断*

熊本 俊秀**

Key Words : neurosarcoidosis, muscular sarcoidosis, isolated sarcoidosis, diagnostic criteria, MRI

はじめに

サルコイドーシス（サ症）は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が肺、リンパ節、皮膚、眼などのあらゆる臓器に生じて起こる疾患であるが、神経や筋肉にも好発し、神経・筋サ症と呼ばれる。*Propionibacterium acnes*の関与が示唆されているが、原因は未だ不明である¹⁾。従来、神経や筋での発症は比較的稀とされてきたが、最近のMRIなどの画像診断法の進歩により、無症候性や全身性サ症を伴わず神経や筋のみに限局するisolated neurosarcoidosisやmuscular sarcoidosis（孤立性神経・筋サ症）が容易に検出されるようになった^{2,3)}。これまで確立された神経・筋サ症の診断基準はなく、現在、日本神経学会、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患（日本サ症）学会、日本呼吸器学会、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班との共同で神経・筋サ症の新しい診断基準を作成中である。本稿では神経・筋サ症の定義、診断のポイントについて述べる。

I. サ症の定義・診断基準

1. サ症の定義

サ症は、1960年のワシントンにおける第2回国際サ症会議で初めて定義され、その後2度の改

訂を経て、現在に至っている⁴⁾。その定義の要旨は、以下の通りである。

① サ症は原因不明の多臓器疾患である。

② 両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋肉をはじめその他の臓器が罹患することもある。

③ 診断は臨床およびX線所見を加えて、罹患部位から採取した組織標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在すれば確実になる。

④ 既知の原因による肉芽腫と局所性サルコイド反応は除外する。

⑤ 免疫学的には、皮膚の遅延性過敏反応の抑制、病変部位におけるCD4/CD8比の増加、B細胞の活性化を示唆する所見（血中免疫複合体）を認めることがある。

⑥ 血中アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性の上昇、カルシウム（Ca）の取り込みの増加、Ca代謝異常がある。

⑦ 副腎皮質ホルモン剤は症状を改善させ、肉芽腫形成を抑制し、ACE値とCaの取り込みを正常化する。

すなわち、サ症は原因不明の多臓器疾患で神経や筋も障害され、確定診断には罹患部位から採取した組織標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め

* Diagnosis of Neurosarcoidosis and Muscular Sarcoidosis.

** 大分大学医学部脳・神経機能統御講座（内科学第三） Toshihide KUMAMOTO : Department of Neurology and Neuromuscular Disorders, Oita University Faculty of Medicine

Table 1 Criteria for the diagnosis of neurosarcoidosis (Zajicek JP, 1999)⁷⁾

Definite :	Clinical presentation suggestive of neurosarcoidosis with exclusion of other possible diagnoses and the presence of positive nervous system histology
Probable :	Clinical syndrome suggestive of neurosarcoidosis with laboratory support for CNS inflammation (elevated levels of CSF protein and/or cells, the presence of oligoclonal bands and/or MRI evidence compatible with neurosarcoidosis) and exclusion of alternative diagnoses together with evidence for systemic sarcoidosis (either through positive histology, including Kveim test, and/or at least two indirect indicators from Gallium scan, chest imaging and serum ACE)
Possible :	Clinical presentation suggestive of neurosarcoidosis with exclusion of alternative diagnoses where the above criteria are not met

CNS, central nervous system ; CSF, cerebrospinal fluid ; ACE, angiotensin converting enzyme

Table 2 Proposed criteria of neurosarcoidosis and muscular sarcoidosis (Sakuta M et al, 2005)⁸⁾

Definite :	Having positive clinical findings which suggest neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis. Pathology proven case.
Probable :	Having positive clinical findings which suggest neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis Pathology proven in other organ. Elevated serum ACE or BHL demonstrated by chest X-ray or CT scan.
Possible :	Having positive clinical findings which suggest neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis. Elevated serum ACE or BHL demonstrated by chest X-ray or CT scan.

CNS sarcoidosis, sarcoid neuropathy and muscular sarcoidosis are separately diagnosed.

*ACE, angiotensin converting enzyme ; BHL, bilateral hilar lymphadenopathy ; CNS, central nervous system

る必要がある。

2. サ症の診断基準と問題点

サ症は、1974年に特定疾患治療研究の対象疾患に指定された。その対象者認定のために1989年に厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班によって診断基準が作成され、1992年の改訂を経て、現在に至っている⁹⁾。本診断基準は、日常診療において広く活用されているが、その後の本症に対する新知見の発見と知識の普及、さらに画像診断をはじめとする新しい医療技術の進歩により、従来の診断基準では不都合な面も出てきた。とくに画像診断では、MRI、Gallium-シンチグラフィ（Gaシンチ）や核医学検査などが広く用いられるようになり、とくに神経サ症で見られるように全身臓器に何ら病変を認めない孤発例の存在が明らかになった。また、本症は全身性疾患であるが、各臓器における特有なサ症のあり方も明らかとなり、各臓器における新しい診断基準の作成とすでにある心臓や眼サ症の診断の手引きの改訂に迫られている。

3. 神経・筋サ症の診断基準

神経および筋サ症の診断基準は、国内・外を含めて統一されたものはないが、作田は、(A) definite : neurosarcoidosis (pathology proven) 神経系内の組織診でサ症病変を確認したもの、(B) probable : neurosarcoidosis (laboratory proven) サ症患者の経過中に神経症状がみられ、放射線学的検査、髄液検査、生化学的検査などで対応する所見が見出され、他疾患が鑑別されるもの、(C) possible neurosarcoidosis (clinical sign only) サ症患者の経過中に神経症状がみられたもの、の3群に分類した⁶⁾。Zajicekも同様の診断基準 (Table 1) を提唱したが⁷⁾、現在、Kveim反応は本邦では適切な抗原が得られにくい。現在、新しい神経・筋サ症の診断基準が作成中であるが、その骨子はTable 2の通りである⁸⁾。

II. 神経サ症

1. 分類と頻度

神経サ症はTable 3のように分類される⁹⁾。全

身性サ症の有病率は人口10万人当たり10~20である。神経サ症は全身性サ症の5~7%とされ、有病率は10万人当たり1である。無症候性神経サ症は全身性の約10%にみられ有病率は神経症状を伴う症例の2倍で、孤発性神経サ症の有病率は0.2と想定されている¹⁰⁾。

2. 臨床症状

神経症状は多彩であるが、病巣に対応した神経症状を示す (Table 4)^{7,9-13)}。

a. 髄膜病変

最も多く、髄膜炎、肥厚性肉芽腫性硬膜炎を生じる。急性、または慢性の無菌性髄膜炎で、頭痛、項部硬直、ケルニッヒ徴候などの髄膜刺激症状を示すが、無症候性も少なくない。頭蓋底の髄膜炎は、脳神経障害を起こし易く、上衣細胞、脈絡叢への浸潤はくも膜や中脳水道を圧迫し、水頭症を生じることがある。慢性髄膜炎は反復性で長期間の治療を必要とする。硬膜静脈洞血栓症による偽性脳腫瘍の報告もある¹³⁾。

b. 実質内肉芽腫性病変

比較的まれであるが、脳や脊髄内に大小さまざまな限局性ないしびまん性の肉芽腫性病変を認める⁹⁻¹³⁾。神経症状は病変部位によって異なり、巣症状を示す⁹⁻¹³⁾。基底核病変では、不随意運動 (舞踏運動やバリズムなど) やパーキンソン症などの錐体外路症状、また、小脳・脳幹病変では小脳失調や種々の脳幹症状を生じる。サルコイド脳症では、軽度不安から精神病、高度の痴呆に至る種々の精神症状を認める。肉芽腫性血管炎は、ときに血管が破綻してくも膜下出血を起こす。瘻管発作もみられる⁹⁻¹³⁾。

脊髄病変では、頸髄、胸髄が最も侵されやすく、硬膜内・外の腫瘤形成やくも膜炎を起こす。脊髄内病変では脊髄症や馬尾症候群を起こし、硬膜内髄外病変では圧迫による脊髄症や神経根障害をきたす¹⁰⁻¹³⁾。

c. 末梢神経病変

脳神経は最も侵されやすく、多くは神経内に浸潤した肉芽腫性病変によるが、頭蓋底部の髄膜炎や頭蓋内圧亢進などによっても起こる。視神経、顔面神経、外転神経、聴神経、動眼神経の順に侵されやすい (Table 4)⁷⁾。末梢神経障害では、単ニューロパチー、多発性単ニューロパチー、多発

Table 3 Classification of neurosarcoidosis (Iizuka T & Sakai, 2002)⁹⁾

- | |
|--|
| 1. Central nerve system involvement |
| 1) Intraparenchymal granulomatous lesions |
| a. Solitary mass lesions (intracranial hypertension, hypopituitarism, diabetes insipidus, seizure) |
| b. Diffuse granulomatous infiltrated lesions |
| c. Spinal cord lesions (mass lesions, diffuse spinal cord enlargement) |
| 2) Meningeal involvement |
| a. Sarcoid meningitis and meningoencephalitis |
| b. Sarcoid hypertrophic pachymeningitis |
| 3) Hydrocephalus |
| 4) Vascular lesions |
| a. Angitis |
| b. Periventricular white matter lesions |
| c. Sinus thrombosis (pseudotumor cerebri) |
| 5) Encephalopathy |
| 2. Peripheral nerve involvement |
| 1) Cranial nerve involvement |
| 2) Peripheral nerve involvement |
| a. Mononeuropathy multiplex |
| b. Polyneuropathy |
| c. Mononeuropathy |
| d. Radiculopathy, plexopathy, cauda equina syndrome |
| 3. Others |
| Heerfordt syndrome |

(Author translated original Japanese Table into English.)

ニューロパチー、神経根症、神経叢症を生じ、障害神経の支配に一致した筋力低下、筋萎縮や感覚障害をきたす¹⁰⁻¹³⁾。

d. 孤発性神経サ症

サ症は多臓器が障害される全身性疾患であるが、まれに病変が一臓器に限局し、全身反応を欠く孤発性サ症がみられる²⁾。あらゆる臓器に存在し得るが、とくに神経サ症ではしばしばみられ、診断に苦慮することが多い。こうした孤発例では、両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) やACE上昇を欠き、確定診断は組織診によるが、MRIやGaシンチの画像所見やステロイドが有効なことが参考になる。

Table 4 Clinical presentation of neurosarcoidosis

Symptoms	Zajicek JP et al. (1999) ⁷⁾	Nowak DA & Widenka DC (2001) ¹⁰⁾
Cranial nerve palsies	72%	50%
Optic nerve	38	-
Facial nerve	19	-
Abducens nerve	10	-
Trigeminal nerve	7	-
Acoustic nerve	7	-
Oculomotor nerve	3	-
Headache	-	30
Seizures	-	10
Pituitary/hypothalamus dysfunction	3	10
Sensory and motor deficits	-	10
Neuropsychological deficits	10	10
Cerebellum/brain stem symptoms	21	10
Hydrocephalus	6	10
Symptoms and signs of meningitis	12	5
Symptoms and signs of spinal cord	28	-

3. 検査所見

a. 髄液所見

神経サ症患者の髄液では、圧上昇、リンパ球主体の細胞増多、蛋白上昇がみられるが、患者の約3分の1は正常である^{7,11-13)}。髄膜炎合併例では、ときに糖が低下する^{7,10,13)}。しばしばIgG index^{11,12)}、CD4/CD8比¹²⁾、 β_2 -microglobulinが高値を示し、oligoclonal bandが陽性¹³⁾となる。髄液中のACEは神経組織中の類上皮細胞より産生され、神経サ症患者の55%で上昇する¹⁰⁻¹²⁾。しかし、ACE上昇は神経症状のないサ症でも5%に、Guillain-Barré症候群、脳脊髄の腫瘍や感染でも13%にみられる。髄液中のlysozymeも神経サ症で増加(75%)するが、神経症状を欠く例でも33%にみられる¹³⁾。髄液中の抗myelin oligodendrocyte glycoprotein抗体が神経サ症全例で陽性を示したとする報告がある¹⁴⁾。髄液検査は、本症の診断に特異性を欠くが、診断の補助や疾患活動性の評価に有用である^{7,11-13)}。

b. 画像所見

CTスキャン、MRI、Gaシンチ、fluorodeoxy-

glucose-PETスキャンなどの神経画像検査は、高感度で病変局所を描出するが、本症診断に特異的ではない。病変描出にはCTよりMRIがより有用である。MRIでは、T1強調画像で低～等信号域、T2強調画像では限局性、ないしびまん性の高信号域を示し、Gadolinium-DTPA (Gd) 造影効果がみられる。パターンは脳軟膜が線状に造影されるものから、多巣性やびまん性に脳実質内が造影されるものまでさまざまである。腫瘍状やリング状を示すことがある^{7,10,15,16)}。結節および/またはびまん性の髄膜病変は40~60%、脳室周囲および白質病変は40~50%、多発性のテント上および/またはテント下病変は35%、孤立性の実質内腫瘍は10%、孤立性実質外腫瘍は5%にみられる^{7,10,16)}。肥厚性肉芽腫性硬膜炎では、限局性、または全周性に種々の厚さに髄膜が造影される。脊髄では限局性、または紡錘状の病変を示す¹⁷⁾。

4. 神経病理所見

サ症の病理所見のhallmarkは非乾酪性類上皮性肉芽腫であるが、肉芽腫は、毛細血管周囲に形成され、肉芽腫性血管炎と細小血管症もみられ

る。中枢神経系では多くは脳軟膜、特に脳底部と後頭蓋下部、または漏斗部や第三脳室壁の底部や前部に病変を認める¹⁸⁾。最初に脳軟膜に炎症性病変が起こり、くも膜下腔からVirchow-Robin腔に沿って脳実質に伸展する^{10,18)}。Virchow-Robin腔は脳底部でとくに大きく、そこに髄膜炎を起こしやすい¹⁰⁾。そのため高頻度に視床下部、第三脳室、脈絡膜、視神経や視交叉部、脳幹から出る脳神経を侵す。脳軟膜は肥厚し、脈絡膜炎、脳室上衣炎、また、Virchow-Robin腔内やくも膜にはリンパ球の浸潤と類上皮性肉芽腫を認める^{10,18)}。

末梢神経では、局所性、ないし多巣性の神経内鞘の肉芽腫や肉芽腫性血管炎がみられ、変性パターンは節性脱髄および軸索変性をともに認める¹⁹⁾。

III. 筋サ症

1. 分類と頻度

筋サ症は、無症候性と症候性に大別され、症候性は、さらに腫瘤型、急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型に分類される^{20,21)}。

筋サ症の十分な疫学調査はない。無症候性はサ症の50~80%²⁰⁾にみられるが、症候性は1.4~2.3%²²⁾とさきわめて少ない。本邦における肺外病変の全国調査では、筋サ症130例のうち腫瘤型78例、ミオパチー型29例、無症候性23例である²³⁾。

2. 臨床症状

症候性では、前述の病型パターンをとるが、これらが混在したり、末梢性ニューロパチーを合併することもある。急性・亜急性筋炎型では、近位筋優位の筋力低下、筋肉痛（自発痛、把握痛）、発熱、ときに有痛性痙攣を認める。慢性ミオパチー型では、両側性の緩徐進行性の近位筋優位、またはびまん性の筋力低下および筋萎縮がみられ、ときに仮性肥大を認める。これは閉経後の女性に多い。筋ジストロフィーや多発筋炎、皮膚筋炎に類似し、筋肉内に腫瘤を触知する以外に本症に特異的な所見はない。腫瘤型では筋肉内腫瘤を触知する。筋肉痛、筋力低下や筋萎縮は比較的まれである^{11,12,21~24)}。

3. 検査所見

a. 血液検査

血清クレアチンキナーゼ（CK）などの筋原性酵素やACEの上昇がみられるが、正常のこともある^{24,25)}。ときに血清Caが増加する²¹⁾。

b. 筋電図

特異所見はない。筋炎型やミオパチー型では、針筋電図で筋原性変化を示す^{11,12,24,25)}。しかし、肉芽腫性病変は主に間質に形成されるため、筋壊死の少ない腫瘤型では針筋電図は正常である。末梢神経伝導速度は正常であるが、ニューロパチー合併例では遅延する。

c. 画像診断

骨格筋CTでも病変を描出できるが、MRIが望ましい。筋腫瘤は特徴のある所見を示し、診断に有用である。MRIではT1強調、T2強調、プロトン密度の各画像で周辺が高信号域、内部が低信号域を示す。腫瘤は筋線維に沿った帯状の病変で、冠状断では腫瘤は、しばしばthree stripesと呼ばれる3層構造を示し、中心部は低信号域、両端は高信号域を示す。中心部の低信号域は、星形を示すことからdark starと呼ばれる。Gd造影では、両端の高信号域は強く造影されるが、中心部は造影されない²⁵⁾。ステロイド治療後は、この造影効果が消失する。

急性・亜急性筋炎型や慢性ミオパチー型では、びまん性の高信号域や多数の小結節を描出することがあるが、非特異的である^{27,28)}。

Gaシンチは筋の肉芽腫性病変に取り込まれ、びまん性、または結節性の集積像を示す。診断確定の特異性に欠くが、筋や全身臓器病変の検出、筋生検時の摘出部位の決定やステロイド療法などの治療効果判定に有用である^{26~28)}。

4. 筋病理所見

筋生検により組織診断は比較的容易である。MRIやGaシンチ像を参考にすることにより病巣生検が確実となる。深部の病変や小児の場合は吸引生検法が有用である²⁹⁾。

筋組織ではendomysium（筋内鞘）やperimysium（筋周鞘）に非乾酪性類上皮性肉芽腫を認めるが、病巣の病勢に応じてearly/premature, mature, healingの各ステージの肉芽腫がみられる^{20,25,30)}。最初は筋内鞘や筋周鞘の血管周囲に肉

芽腫が形成され、筋束内では肉芽腫は既存の筋線維内に形成され、その増大とともに筋線維を崩壊していく。肉芽腫の周囲はしばしば筋線維の基底膜蛋白であるメロシンや形質膜関連蛋白であるジストロフィン蛋白によって囲まれていることからもうかがえるが、診断の参考になる²⁵⁾。肉芽腫は、類上皮細胞、マクロファージ、Langhans型巨細胞、リンパ球より成り、全身臓器で見られる肉芽腫と同様に多数のCD68およびCD4⁺T細胞が中心部に存在し、周辺部にCD8⁺T細胞が散在する^{25,30)}。

IV. 治療

神経および筋サ症ともにステロイド（経口、パルス療法）を投与する。効果がないうときは、methotrexateやazathioprineなどの免疫抑制薬投与や放射線療法を考慮する^{10-13,15)}。ステロイド投与により多くは改善し、診断の参考になるが、改善しないからといって本症を否定する根拠にはならない。

おわりに

サ症は基本的に全身性疾患であり、臨床症状や画像検査で神経・筋に病変がみられた場合、肺、皮膚、リンパ節などの好発臓器でサ症の組織診断が得られ、ほかに原因疾患が特定できなければ、従来、神経・筋サ症と診断してきたきらいがある。しかし、他臓器でサ症と診断されても神経・筋病変が必ずしもサ症という根拠にはならない。一方、画像診断の発展により、無症候性や孤発性の神経・筋サ症の存在が明らかになった。特に頭蓋内病変では、そうした孤発例がしばしばみられる。診断基準作成にはこの点がクリアされる必要がある。現在、画像診断を含め種々の検査のレベルが向上したとはいえ、確定はやはり組織診断である。したがって、組織所見がない限り、疑い群として腫瘍など他の鑑別疾患を念頭に置きながらサ症の治療を行い、患者をフォローしていくことが重要である。

文 献

1) Eishi Y, Suga M, Ishige I et al : Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA

in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 40 : 198-204, 2002

- 2) Cariski AT : Isolated CNS Sarcoidosis. *JAMA* 245 : 62-63, 1981
- 3) Patel N, Krasnow A, Sebastian JL et al : Isolated muscular sarcoidosis causing fever of unknown origin : the value of gallium-67 imaging. *J Nucl Med* 32 : 319-321, 1991
- 4) 山本正彦 : サルコイドーシスの概念、定義と診断基準. *日本臨牀* 52 : 1426-1432, 1994
- 5) びまん性肺疾患調査研究班 : サルコイドーシス、難病の診断と治療指針. 難病医学研究財団企画委員会編, 六法出版社, 東京, p62-71, 1997
- 6) 作田 学 : 神経サルコイドーシス. *日本臨牀* 52 : 1590-1594, 1994
- 7) Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al : Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM* 92 : 103-117, 1999
- 8) 作田 学, 熊本俊秀, 飯塚高浩ほか : 神経サルコイドーシスの診断基準案. *臨床神経* 45 : 837-840, 2005
- 9) 飯塚高浩, 坂井文彦 : 神経サルコイドーシス. *日本臨牀* 60 : 1785-1793, 2002
- 10) Nowak DA, Widenka DC : Neurosarcoidosis : a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 248 : 363-372, 2001
- 11) Scott TF : Neurosarcoidosis : progress and clinical aspects. *Neurology* 43 : 8-12, 1993
- 12) Hoitsma E, Faber CG, Drent M et al : Neurosarcoidosis : a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 3 : 397-407, 2004
- 13) Vinas FC, Rengachary S : Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci* 8 : 505-513, 2001
- 14) Markovic M, Trajkovic V, Drulovic J et al : Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 211 : 67-73, 2003
- 15) Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV et al : MR of CNS sarcoidosis : correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 : 655-669, 1999
- 16) Lexa FJ, Grossman RI : MR of sarcoidosis in the head and spine : spectrum of manifestations and radiographic response to steroid therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 15 : 973-982, 1994
- 17) Junger SS, Stern BJ, Levine SR et al : Intramedullary spinal sarcoidosis : clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurology* 43 :

- 333-337, 1993
- 18) Harriman DGF : Bacterial infections of the central nervous system. Greenfield's Neuropathology, Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW eds, Edward Arnold, London, p236-259, 1984
 - 19) Said G, Lacroix C, Plante-Bordeneuve V et al : Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy : a clinicopathological study of 11 patients. *Brain* 125 : 264-275, 2002
 - 20) Silverstein A, Siltzbach LE : Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol* 21 : 235-241, 1969
 - 21) Banker BQ : Other inflammatory myopathies. *Myology*, 2nd ed, Engel AG, Franzini-Armstrong C eds, McGraw-Hill, New York, p1461-1486, 1994
 - 22) Jamal MM, Cilursu AM, Hoffman EL : Sarcoidosis presenting as acute myositis. Report and review of the literature. *J Rheumatol* 15 : 1868-1871, 1988
 - 23) 立花暉夫 : サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨牀* 52 : 1508-1515, 1994
 - 24) Wolfe SM, Pinals RS, Aelion JA et al : Myopathy in sarcoidosis : clinical and pathologic study of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 16 : 300-306, 1987
 - 25) Kumamoto T, Yukishige K, Ito T et al : Cellular distribution of proteolytic enzymes in the skeletal muscle of sarcoid myopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 104 : 38-44, 2002
 - 26) Otake S : Sarcoidosis involving skeletal muscle : imaging findings and relative value of imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 162 : 369-375, 1994
 - 27) Liem IH, Drent M, Antevska E et al : Intense muscle uptake of gallium-67 in a patient with sarcoidosis. *J Nucl Med* 39 : 1605-1607, 1998
 - 28) Sohn HS, Kim EN, Park JM et al : Muscular sarcoidosis : Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 26 : 29-32, 2001
 - 29) Yamamoto T, Nagira K, Akisue T et al : Aspiration biopsy of nodular sarcoidosis of the muscle. *Diagn Cytopathol* 26 : 109-112, 2002
 - 30) Takanashi T, Suzuki Y, Yoshino Y et al : Granulomatous myositis : pathologic re-evaluation by immunohistochemical analysis of infiltrating mononuclear cells. *J Neurol Sci* 145 : 41-47, 1997

Diagnosis of Neurosarcoidosis and Muscular Sarcoidosis

Toshihide KUMAMOTO

Department of Neurology and Neuromuscular Disorders, Oita University Faculty of Medicine

Sarcoidosis is multisystem granulomatous disease of etiology unknown, and is associated with bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary, skin, eyes, nervous system and muscles. Clinically recognizable nervous system and muscles involved in 5~16% and 1.4~2.3%, respectively, of patients with sarcoidosis. The incidence of subclinical neurosarcoidosis and muscular sarcoidosis, however, may be higher. Neuroradiological studies such as gallium scanning, fluoro-deoxyglucose-PET scanning, MRI and CT scans are useful, and especially MRI is the most sensitive diagnostic tools for the detection and localization of neurological lesions. MRI before and after administration of gadolinium-DTPA can detect frequently subclinical or isolated sarcoidosis in the nerve system and muscles. However, MRI findings as well as serum and cerebrospinal fluid findings including angiotensin converting enzyme (ACE) level and neurophysiological find-

ings are not specific for neurosarcoidosis and muscular sarcoidosis. Therefore, isolated sarcoidosis in the nerve system and muscles remain a very difficult diagnosis, particularly in the absence of systemic signs of sarcoidosis. Biopsy of nerve or muscle tissue is required to make a definite diagnosis of neurosarcoidosis or muscular sarcoidosis. Histopathological findings show characteristically reveals noncaseating granulomatous lesions, consisting of epithelioid cells, macrophages, Langhans-type giant cells, and lymphocytes, which show phenotypic cellular distribution : CD68⁺ and CD4⁺ cell in the center and to some extent, CD8⁺ cells at the periphery. Ad hoc committee of Japanese Society of Neurology have collaborated with Japanese Sarcoidosis Society and Japanese Society of Respiratory disease to make a new diagnostic criteria of neurosarcoidosis including muscular sarcoidosis.

《短 報》

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 —

補 永 薫*¹ 山 田 深*² 里 宇 明 元*¹

Use of the SF-8 to assess Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Elderly Patients with SMON (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy)

Kaoru HONAGA,*¹ Shin YAMADA,*² Meigen LIU*¹

Abstract: The aim of this study was to evaluate the health-related quality of life (HRQOL) in elderly persons with disabilities living in the community using the SF-8™. Their subjective HRQOL is one of the most important outcome measures for rehabilitation medicine. However, it is difficult to evaluate HRQOL in elderly people who have many chronic diseases and disorders. The SF-8™ was developed as a short version of the SF-36™ to lessen the burden on the respondents. The SF-8™ was administered to seven patients with SMON (average age 78.0 years, range 69 to 84 years; 5 women) suffering from peripheral neuropathy. The average length of illness was 39.8 years. Functional limitations in ADL was also assessed with the Barthel Index (BI). Their SF-8™ scores were significantly lower in all domains ($p < 0.05$) in comparison with the age matched reference population, indicating their impaired HRQOL. Their physical satisfaction was low even if they had better ADL status (BI 90). In addition, the questionnaire response had no defect value. Feasibility of the SF-8™ measurement in SMON patients with disabilities was demonstrated. In conclusion, the SF-8™ is a useful instrument in the management of SMON patients. In future studies, the measure should be tested on a larger scale, and its longitudinal responsiveness also needs to be examined. (*Jpn J Rehabil Med* 2006; 43: 762-766)

要 旨: 主観的視点に立脚する健康関連 QOL (Health Related QOL; HRQOL) はリハ医療における重要なアウトカム指標の一つであるが、客観的に評価できる ADL 等とは異なり、地域で生活する高齢障害者の HRQOL を評価することは容易ではない。標準的な包括的 HRQOL 評価尺度である SF-36™ と高い互換性を有する短縮版として開発された SF-8™ を用い、近年、高齢化が著しいスモン患者 7 名 (平均年齢 78.0 ± 5.8 歳, 平均罹病期間 39.8 ± 2.1 年) を対象として HRQOL の評価を試みた。スモン患者の HRQOL は同年代の高齢者と比べすべての下位項目で低下がみられ ($p < 0.05$)、ADL の自立が保たれている場合でも身体面での不満が大きい傾向が認められた。SF-8™ は SMON 患者への有効な適用の可能性が示され、今後の幅広い応用が期待される。(リハ医学 2006; 43: 762-766)

Key words: 健康関連 QOL (Health-Related QOL; HRQOL), SF-8 (Short Form 36), SMON (subacute myelo-optico-neuropathy)

目 的

高齢化社会を迎えた日本では、疾病構造の変化や疾

患克服から健康維持、増進へのパラダイムシフト、医療資源の有限性に対する認識などを背景として、患者の主観的視点に立脚した健康関連 QOL (Health-

2006年6月13日受付, 2006年9月16日受理

*¹ 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室/〒160-8583 東京都新宿区信濃町 35
Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

*² 杏林大学医学部リハビリテーション医学教室/〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2
Department of Rehabilitation Medicine, Kyorin University School of Medicine
E-mail: rh_fortune@hotmail.com

Related Quality of Life ; HRQOL) が注目されるようになった⁷⁾。リハビリテーション (以下、リハ) 医療の分野においても、従来の身体機能を中心とした ADL (activities of daily living) の客観的評価にとどまらず、アウトカム指標としての HRQOL の重要性は高まりつつある。

SF-36™ (The MOS 36 item Short-Form Health Survey)²⁾ は代表的な HRQOL 評価法として現在広く用いられている評価法の一つである。HRQOL に含まれるさまざまな領域を多元的に評価することができるプロフィール型の評価尺度であるが、質問数が多いために障害を有する高齢者への適用は容易ではなかった。われわれは SF-36™ の 8 つの下位尺度をもとに短縮版として開発された SF-8™ (Short Form-8)³⁾ を用い、慢性的な障害を有する高齢患者としてスモン患者を対象に HRQOL を評価し、その障害像を同年代の高齢者と比較して評価の有用性について検討した。

スモンとは、その臨床経過および症状を示す subacute myelo-optico-neuropathy (亜急性脊髄・視神経・末梢神経障害) の頭文字 SMON に由来する病態を示し、胃腸症状に対する整腸剤であるキノホルムが原因の薬剤中毒である。脊髄障害、末梢神経障害に伴う麻痺症状とともに、特に強い異常体性感覚を呈し、全盲に近い視力障害を合併することもある。キノホルムの販売停止 (1970 年 9 月 8 日) より 30 年以上が経過した現在、新たな患者の発生はなくなったものの、症状が慢性固定化した多くの患者が後遺症に苦しんでいる^{4,5)}。

2005 年 4 月の時点で健康管理手帳を受給しているスモン患者数は 2,598 名であるが、平均年齢は 76 歳、患者の 8 割は 65 歳以上と高齢化の一途をたどっている。発症から長期間を経たスモン患者においては、特有の神経症状に加え、加齢による身体機能の低下によって障害の全体像を把握することが困難となってきた^{6,7)}。

対象および方法

当院においてスモン定期健診を受診した在宅スモン患者 7 名 (男性 2 名、女性 5 名、平均年齢 78.0±5.8 歳 (69~84 歳)、平均罹病期間 39.8±2.1 年) を対象とし、感覚障害をはじめとした症状の有無、ADL の状況を面接により聴取した。対象とした 7 名のうち、4 名が独居であり、2 名が配偶者と同居、1 名が娘と同居であった。また、対象患者全例において臍部以下に異常知覚が認められたが (高度・中等度・軽度感覚障害で聴取した結果、高度 2 名・中等度 4 名・軽度 1 名)、杖歩行もしくは独歩が可能であった。ADL の評価尺度には Barthel Index (BI) を用いた⁸⁾。さらに、HRQOL について SF-8™ (日本語版) スタンダード版 (振り返り期間 1 カ月) を自己記入した⁹⁾。質問用紙は NPO 法人健康医療評価研究機構により指定された標準形式のものを利用した。研究の目的、方法については文章を用いた説明を行い、同意を得た上で調査を行った。SF-8™ は SF-36™ と共通する 8 つの下位尺度 (表 1) を有し、それぞれの項目に対する質問に、5~

表 1 SF-8 スタンダード版 (文献 9 より引用)

1. 全体的健康感 (SF8GH : General Health)
2. 身体機能 (SF8PF : Physical Function)
3. 日常役割機能 (身体) (SF8RP : Role Physical)
4. 体の痛み (SF8BP : Bodily Pain)
5. 活力 (SF8VT : Vitality)
6. 社会生活機能 (SF8SF : Social Functioning)
7. 心の健康 (SF8MH : Mental Health)
8. 日常役割機能 (精神) (SF8RE : Role Emotional)
身体的サマリースコア (Physical Component Summary : PCS-8)
$PCS-8 = 0.230 \times SF8GH + 0.406 \times SF8PF + 0.383 \times SF8RP + 0.333$ $\times SF8BP + 0.075 \times SF8VT - 0.012 \times SF8SF - 0.304$ $\times SF8MH - 0.148 \times SF8RE + 0.674$
精神的サマリースコア (Mental Component Summary : MCS-8)
$MCS-8 = -0.020 \times SF8GH - 0.199 \times SF8PF - 0.166 \times SF8RP$ $- 0.160 \times SF8BP + 0.167 \times SF8VT + 0.273 \times SF8SF$ $+ 0.576 \times SF8MH + 0.429 \times SF8RE + 4.347$ (小数点第 4 位以下四捨五入)

6段階の選択肢で回答する形式をとる。各質問に対する回答は、一般国民における得点分布から算出された国民標準値（平均 50、標準偏差 10）に基づいたスコアリング（norm-based scoring：NBS）法によって得点化され、下位尺度スコアに変換される。また、各項目の重み付けによる回帰式により、身体的 QOL、精神的 QOL を表すサマリースコアである PCS（physical component summary）、および MCS（mental component summary）が算出される（表 1）。

SF-8™ の下位尺度スコアについては日本国民標準値算出の元となった各個データが公開されている⁹⁾ため、Mann-Whitney 検定¹⁰⁾を用いて標準値との差を検定した。PCS、MCS に関しては平均値と標準偏差のみが公開されているため、スモン患者 7 名から得られた値と高齢者標準値（70～75 歳）、および国民標準値との差が 0 であるという帰無仮説を one sample T 検定¹⁰⁾を用いて検定した。統計処理ソフトウェアは SPSS 12.0（SPSS Japan Inc.）を使用した。

結 果

各スモン患者における下位尺度スコア、サマリースコアと BI スコアの詳細を表 2 に示す。調査項目に欠損値は認められなかった。PCS はすべての症例で 50 未満に低下していたが、MCS にはばらつきがみられた。症例 2 以外の BI は 90 以上であり、ADL はほぼ自立していた。スモン患者の下位尺度スコアはすべての項目において国民標準値、高齢者標準値と比べ低値を示した（ $p < 0.05$ ）（図 a）。また、サマリースコアの平均値もスモン患者群では他の群に比べて低値を示し（PCS：スモン患者 39.06 ± 5.15 、高齢者標準値 46.61 ± 7.23 、国民標準値 49.86 ± 5.99 、MCS：スモン患者 43.61 ± 13.16 、高齢者標準値 51.25 ± 5.63 、国民標準値 50.09 ± 6.04 ）、特に PCS では有意な低下を示した（ $p < 0.01$ ）（図 b）。

考 察

高齢者や慢性疾患患者を対象とした医療効果を評価する手段として HRQOL は近年大きく取り上げられるようになった¹¹⁾。SF-36™ は北米を中心に普及が進んだ HRQOL 評価尺度であるが、評価項目が 36 項目と多く、回答者の身体的精神的状況によっては評価が困難である。Hayes らは 75 歳以上の高齢者を対象とした SF-36 による HRQOL 調査において、26% の対象者で少なくとも 1 つ以上の欠損項目が出たと報告している¹²⁾。一方、SF-36™ とともに多く用いられる HRQOL 評価法に EuroQoL-5D（European Quality of Life Scale）がある。EuroQoL-5D は 5 項目の質問に対し 3 段階で回答するもので、回答の組み合わせにより健康状態を 245 段階に評価し、死亡を 0、完全な健康を 1 とした間隔尺度上で表された効用値に換算するものである¹³⁾。質問項目は少ないが、EuroQoL-5D はいわゆる選好にもとづく評価尺度であり、QOL に含まれるさまざまな領域を総合した一つの指標として数値化するため、費用対効果などの分析には適しているが、プロフィール型の評価尺度である SF-36™ のように障害の質的な評価を行うことはできない。

スモン患者の生活満足度については、これまでに高橋ら¹⁴⁾が Frenchay Activities Index を用いた調査を報告している。また、HRQOL の評価尺度である SF-36™ に関しては、これまで栗山らや藤井らがスモン患者では健常高齢者に比べ全ての下位尺度において有意に低下しているとの報告をしている^{15,16)}。しかし、SF-8™ による報告はこれまでにない。われわれは SF-8™ を使い、スモン患者の HRQOL が SF-8™ の規定するすべての側面で同年代の高齢者と比べて有意に低下していることを示した。SF-8 のプロフィールをみることで介入目標が明らかとなり、その変化を追うことで医療効果を明らかにすることが可能となる。

表 2 SF-8, Barthel Index の得点

症例	年齢 (歳)	性別	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS	BI
1	69	女	36.68	32.76	46.19	30.36	28.26	54.74	32.20	38.46	36.06	39.21	90
2	76	男	41.93	53.90	46.19	50.71	45.27	54.74	54.30	57.45	43.61	57.52	60
3	83	男	36.68	32.76	30.70	41.11	28.26	29.86	32.20	38.46	33.69	34.69	95
4	83	女	41.93	48.47	37.91	41.11	28.26	54.74	54.30	57.45	35.29	57.09	90
5	84	女	48.52	48.47	46.19	50.71	45.27	54.74	54.30	57.45	44.22	57.10	95
6	73	女	36.68	32.76	30.70	30.36	39.78	29.86	32.20	28.83	35.02	31.29	100
7	81	女	48.52	42.58	46.19	33.37	28.26	29.86	32.20	38.46	45.63	28.38	100

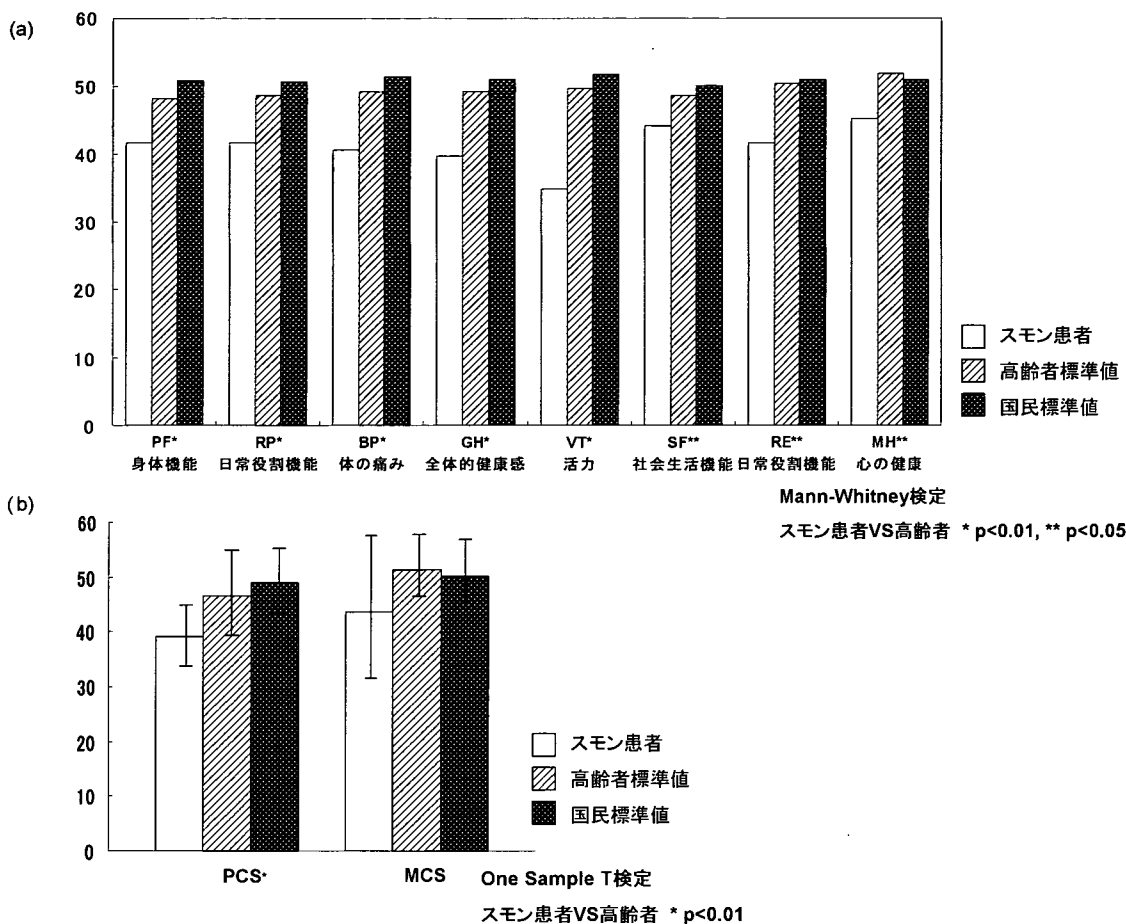


図 SF-8 各尺度の得点分布 (スモン患者・高齢者標準値・国民標準値)

(a) 下位尺度得点分布, (b) サマリースコアの得点. PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary

SF-8™ のスコアと BI スコアには乖離がみられ、ADL が比較的保たれているにもかかわらず HRQOL は低下がみられた。サマリースコアにおいては特に PCS で表される身体的な健康に関する不満が大きかった。PCS のばらつきは健常高齢群に比べ小さかったが、これは対象が外来面接が可能であるというバイアスがかかったものと考えられる。それにもかかわらずスモン患者の PCS の値が低下していたことは、能力低下としての ADL には直接反映されない機能障害でも、社会的不利の側面には影響を及ぼしていることが示唆される。一方、精神面での HRQOL に関しては MCS スコアにばらつきがみられた。スモン患者の 64.1% が将来の不安を感じているという報告¹⁵⁾ もあり、長期の罹病により通常の高齢者より様々な外的要因による精神的 HRQOL のばらつきが大きくなる傾向

も考えられる。MCS の低い症例に関してはうつ病等のスクリーニングを併用し、メンタルケアに十分な配慮を払っていかなければならない。

今回の調査対象は外来面接が可能である比較的 ADL の高い症例への偏りがみられたが、身体機能や、ADL がより低下している場合は、一層の HRQOL 低下をきたすことが予想される。全国調査によるスモン患者の ADL の分布は、BI 20 点以下が 4.4%、25~55 点は 8.5%、60~75 点は 15.6%、80~90 点は 31.2%、95 点は 19.6%、100 点は 20.7% であったと報告されているが¹⁷⁾、スモン患者全体における ADL と HRQOL の関連については今後の検討が必要である。

スモン患者の障害は加齢や合併症の出現の影響で改善が非常に困難であるといわれ^{14,18)}、後遺症そのものに対するアプローチ手段は限られているが、介護保険

等の適切なサービス利用をすすめ、社会的なサポートによって身体面、精神面の不満を解消していくことでHRQOLの改善を得ることが可能であると考えられる。特に介護保険に関しては制度発足の2000年度のスモン患者の申請率は22.8%であったものが2004年には41.5%に増加しており、利用者も同じく133名から300名と高齢層を中心に増えている¹⁷⁾。介護保険の利用率は増加しており、リハを含めた適切なサービスの提供は今後の課題である。

SF-8™は本来、疫学的な視点から大規模研究においてデータの質を改善するために設計された経緯があり、集団としての特性を比較することに重点が置かれている。項目数を減じることで変化に対する感受性などが低下することは不可避であるが、標準値が明示されている点で健常者との比較が容易であり、個別の評価を行う上で臨床的にも利用価値は非常に高い。今回われわれはスモン患者におけるHRQOLの低下をあらためて具体的に示したが、SF-8™を用いることで必要十分な評価を行うことができたと考えられる。SF-8™は最小限の項目で効率よく評価を行うことが可能であり、HRQOLの改善を目指したリハアプローチを進める上での問題点の抽出や、アウトカム指標として非常に有用であると予想される。今後はスモン患者を対象とした健診事業での利用を進めるとともに、さまざまな高齢障害者のHRQOL評価への応用を検討していきたい。

本研究は厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）（H17-難治一般-035）の援助を受けて実施した。

文 献

- 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 池田俊也 編: 臨床のためのQOLハンドブック. 医学書院, 東京, 2001; pp 2-7
- Ware Jr JE, Sherbourne C: The MOS 36-items short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; **30**: 473-486
- Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B: How to Score and Interpret Single-item Health Status Measures: A Manual for Users of the SF-8™ Health Survey. Quality-Metric Incorporat, Lincoln, RI, 2001
- 高崎 浩: スモンとは, SMON. 医学書院, 東京, 1974; pp 1-8
- 岩下 浩: スモン研究の歴史と現在. *医療* 2001; **55**: 510-515
- 千田圭二, 阿部憲男, 大井清文: スモン検診から見た岩手県におけるスモン患者の医療・福祉の現状と問題点. *医療*; **59**: 3-7
- 杉村公也, 清水英樹: スモン. *総合リハビリテーション* 2005; **33**: 713-720
- Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965; **14**: 61-65
- 福原俊一, 鈴鴨よしみ: SF-8 日本語版マニュアル: NPO 健康医療評価研究機構, 京都, 2004
- Armitage P, Berry G: *Statistical Methods in Medical Research*, 3rd Ed, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994
- 尾藤誠司, 福原俊一: Short Form 36 Health Survey (SF-36) 面接用バージョンの妥当性, および施設入所老人と一般在宅老人との比較を中心とした高齢者 Health-Related Quality of Life 測定の試み. *日本老年医学会雑誌* 1998; **35**: 458-463
- Hayes V, Morris J, Wolfe C, Morgan M: The SF-36 health survey questionnaire: is it suitable for use with older adults? *Age Ageing* 1995; **24**: 120-125
- Anonymous: EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *The EuroQol Group. Health Policy* 1990; **16**: 199-208
- 高橋真紀, 渡辺哲郎, 千坂洋二, 佐伯 覚, 蜂須賀研二: Barthel Index と Frenchay Activities Index を用いたスモン患者の障害とライフスタイルの評価. *総合リハビリテーション* 2002; **30**: 263-267
- 栗山 勝, 藤山二郎, 山村 修, 林 浩嗣, 筒井広美, 野瀬恭代, 高井悦子, 杉本和恵, 齊藤智子, 宮越広美, 高嶋加代子, 常田美代子: 福井県におけるスモン患者の実態調査 (平成 14 年度) —健康関連 QOL 尺度: SF-36 による評価を中心に—. 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 年度報告書 2003; 136-138
- 藤井直樹, 荒川健次: スモン患者の QOL 調査—SF-36 を用いて—. 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 15 年度報告書 2004; 150-152
- 小長谷正明, 松岡幸彦: 全国スモン検診の総括. *神経内科* 2005; **63**: 141-148
- 清水英樹: スモン患者の QOL について—障害意識調査による作業療法的援助の検討—. *愛知作業療法* 1977; **5**: 19-23

T11.P07
SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIALS
OF SUBACUTE MYELO-OPTICO-
NEUROPATHY IN RELATION TO SPINAL
CORD CONDUCTION VELOCITIES

Matsumoto A¹, Tajima T¹, Sasaki H²

1)Department of Neurology, Sapporo City General Hospital,
Sapporo, Japan

2)Department of Neurology, Hokkaido University, School of
Medicine, Sapporo, Japan

AIMS: Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) is the disease elicited by intoxication of clinoquinol which affects mainly the dorsal column and peripheral nerves. The core symptom of SMON is the disturbance of sensory functions such as paresthesia of lower extremities. In order to investigate the neural mechanism of sensory disturbance, the spinal cord conduction velocity (SCCV) between lumbar-to cervical level and the conduction velocity of sensory nerve (SNCV) of sural nerve were examined in the patients with SMON.

METHODS: The spinal cord conduction velocity (SCCV) and the sensory nerve conduction velocity (SNCV) of sural nerve were electrophysiologically examined in 34 patients with SMON. The age of these patients were 48-74 years (median: 65 years) with the duration of illness was 37-48 years (median: 39 years). In order to investigate the SCCVs, the spinal somatosensory evoked potentials (SSEPs) were recorded from the surface electrodes at the level of T12 spine and C2 spine by the simultaneous stimulation of bilateral posterior tibial nerves. SCCV from the level of T12 spine to C2 spine was measured from the latency difference between both SSEPs elicited at the each position.

RESULTS: As the results, SCCVs were 50.6-66.7 (58.6±4.7: mean±SD) m/sec in normal age matched controls (18 adult volunteers, 46-63 years, median: 52.7 years). On the other hand, in SMON patients, SCCVs were in the range of 27.8-55.7 (39.4±9.4) m/sec, and these values in SMON patients were significantly lowered compared to those in normal subjects. These SCCVs in SMON patients were more decreased in the patients with severe disability compared to the values in the patients with mild disability, furthermore the degree of decrease in SCCVs was also correlated to the decrease of the Berthel Index in SMON patients. While the SNCVs in sural nerves were 39.5±8.7 m/sec in SMON patients, and 44.2±6.8 m/sec in normal subjects. These values of SNSVs in SMON patients were not significantly decreased compared to the values in normal subjects.

Since the SSEP impulses are transmitted in dorsal columns and dorsolateral fasciculus predominantly by large diameter and fast-conduction fibers, our results may suggest that, in SMON patients, the decrease in SCCVs reflects the disturbance of ascending fibers mediating the dorsal columns and dorsolateral fasciculus, and that the functional disturbance of those fibers play the important role for the core sensory symptoms in SMON such as the decreased deep sensibility and paresthesia.

CONCLUSIONS: In SMON patients with the core symptom of sensory disturbance such as decreased deep sensation and paresthesia, the spinal cord conduction velocities (SCCVs) from T12 spine to C2 spine level were decreased compared to the values in normal subjects.

XVI Congress of the International Society of
Electrophysiology and Kinesiology

2006年6月28日-7月1日 (Torino)

P.61

**HIGHER BRAIN FUNCTIONS OF SMON PATIENTS
AND AGING**

**Akihisa Matsumoto1), Mika Otsuki2), Kunio Tashiro2), Yasuyuki
Tajima 1), Kunio Tashiro, Hidenao Sasaki3)**

1) *Department of Neurology, Sapporo City Hospital* 2) *School of Psychological Sciences, Health Science University* 3) *Department of Neurology, School of Medicine, Hokkaido University*

Introduction & purpose: Subacute Myelo-Optico-Neuropathy (SMON) is a neurological intoxication of Clioquinol. About 10,000 patients were affected by SMON in Japan. Clioquinol has recently been noted as a drug for treating Alzheimer's disease. In the present study, we investigated higher functioning tests and effects of Clioquinol on cognitive functions along with aging in SMON patients.

Material&Methods: 26 SMON patients (mean age : 72 years old) 37 years or more since the onset of disease were studied. Results: Regarding attention and working memory, counting numbers/counting backwards, visual memory range (WMSR9), and Trial Making Test were performed. We did not find any significant differences between SMON patients and normal standards for all tests. Regarding results of other tests including language functions, tests of Raven color matrix, construction ability, and audio-visual paired associative learning (WMS5,6), no significant differences were found between SMON patients and normal standards.

Conclusion: We could not find any results with the 26 SMON patients supporting the view that recognition functions at a higher level were maintained compared to healthy subjects of the same generation. We concluded that in SMON patients, Clioquinol does not have a function for maintaining better cognitive functions than healthy subjects.

IX World Congress of Psychosocial Rehabilitation

2006年10月12日-15日 (Athens)