

1. 総論

デュシェンヌ型筋ジストロフィーとは

1) 背景

筋ジストロフィーは骨格筋の壊死と再生を主な病態とする疾患であるが、疾患の進行とともに様々な合併症を示すようになる。筋ジストロフィーの代表的疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD ; Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 310100) にはこれまで 40 年以上にわたり行われてきた臨床研究によって得られた多くの知見が存在する。薬物治療、リハビリテーション、整形外科的治療、呼吸ケア、心筋障害治療、栄養管理、心理社会的支援などの多面的な要素に対して、多職種が連携し診断時から継続して適切な医療を提供することで生命予後や QOL の改善が得られている。

2) 病因・病態 (2 章参照)

DMD は遺伝子座 Xp21 に存在するジストロフィン遺伝子の変異により、筋線維膜直下に存在するジストロフィン蛋白質が欠損することで生じる。ジストロフィン遺伝子変異の種類はエクソン単位の欠失、エクソン単位の重複、点変異などの微小変異があり、それぞれの割合は、欠失が約 60%、重複が約 10%、微小変異が約 30% である。

3) 診断 (2 章参照)

高クレアチンキナーゼ (creatinine kinase : CK) 血症や筋力低下などの症状から DMD が臨床的に疑われた場合には、遺伝カウンセリングを含む十分な説明のうえ、遺伝子診断ないし筋生検によって確定診断を行う。同時に、家族に対する心理的サポートを積極的に行っていく。ジストロフィン遺伝子の全エクソンの欠失・重複が判定できる MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法は保険適用されており、約 70% の DMD 患者で MLPA 法による遺伝子診断が可能である。本疾患は進行性・遺伝性疾患であり、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。

4) DMD の臨床経過 (総論ほか参照)

3~5 歳に転びやすい、走れないことで気づかれることが多いが、日本では乳幼児期に AST、ALT 高値などがきっかけでたまたま発見された高 CK 血症により発症前に発見されることのほうが多い。自然歴では 5 歳頃に運動能力のピークをむかえて以後緩徐に症状が進行し、多くは 10 歳前後に歩行能喪失となる。運動能力の低下に伴い、関節拘縮や側弯が出現し、進行する。一般に 10 歳以降に呼吸不全、心筋症を認めるようになるが、それら発症時期や進行のスピードには個人差が存在する。合併症は潜在的に緩徐に進行し症状が顕在化したときには臓器障害がかなり進行していることが多いため、定期的な検査による経時的な評価で発症前の適切な時期から介入を考慮する必要がある。呼吸管理導入以前の自然経過による生命予後は 10 歳代後半であったが、最近のデータによると 30 歳を超えるようになってきている。この事実は現在までに

確立されている治療，ケアの重要性を端的に示している。

5) 小児期の対応 (4, 5, 6, 11 章参照)

幼児期に足関節の背屈制限が生じてくるので，比較的早期から，関節可動域確保のためのリハビリテーションを開始するとよい。本人が主体的に行う運動について制限は原則必要ないが，無理強いさせるような運動や瞬発的に力が加わる運動は控えたほうがよい。筋疾患では偏食，便秘，肥満，やせ，骨粗鬆症といった栄養にかかわる問題が高頻度で見られるため，バランスのとれた食事を心がけ，トイレトレーニングなどの助言を行う。現在は知的障害が目立たないDMDを持つ子どもの大半は小学校通常級に入学する。学校活動では可能な限り健常児と同じ対応が望ましいが，学校内での移動による疲労や転倒による骨折予防に対する配慮を行うとよい。患者自身に告知する際には成長発達や家族の受容を考慮しつつ，内容や告知の時期などを家族と相談しながら進めていく。

6) 発達障害 (11 章参照)

ジストロフィン蛋白質は神経細胞にも発現しており，その欠損により脳機能に問題が生じると考えられている。DMDの約1/3は知的障害のレベルにある。また，広汎性発達障害や学習障害の合併も多く，特に小学校低学年時には運動面よりも学習，社会性の問題が目立つことも多いので，一般的な発達障害としての対応や療育施設との連携を考慮する。

7) ステロイド治療 (5 章参照)

これまでにDMDに対して様々な薬物治療が検討されてきたが，ステロイドはDMDの進行予防に対するエビデンス得られている唯一の治療法である。しかし，長期的な予後を改善させるかどうかに関するエビデンスは乏しい。ステロイド内服は肥満などの副作用に留意しながら継続する必要がある。ステロイドの効果モニターしていくために，臥位から起立に要する時間などの運動機能を定期的に評価するとよい。ステロイドの至適投与期間についてはいまだ結論が出ていないが，呼吸機能や側弯の進行抑制に関するデータも出てきており，深刻な副作用がなければ歩行能喪失後も投与を継続する例が増えてきている。

8) 呼吸ケア (6 章参照)

適切な時期に呼吸理学療法を開始する。DMDの呼吸理学療法は，肺と胸郭の可動性と弾力を維持し，気道クリアランスを保つことを目的に行う。そのなかでも徒手や機械による呼吸理学療法が重要である。慢性肺胞低換気の状態で，朝の目覚めの悪さ，頭痛などの症状を認める場合や，睡眠時や覚醒時の酸素飽和度低下や炭酸ガス分圧上昇を認める場合に，夜間の非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation：NPPV)を適用する。経過をみながら覚醒時のNPPVの導入も検討する。NPPVが継続できない場合には，気管切開下人工呼吸への移行を検討する。在宅人工呼吸療法を実施する際には，機器取り扱い，緊急時対応，支援機関との調整，災害に備えた準備などの環境整備を行っておく必要がある。

9) 心筋症 (7 章参照)

DMDでは心筋症の合併が不可避で，現在DMDの最大の死因は心不全となっている。心筋障害治療はACE阻害薬， β 遮断薬など心筋保護薬が主体であり，心機能を代償する治療法がない

現状を踏まえ、定期的評価により心不全の顕在化前の適切な時期に導入、継続を検討していく。

10) 側弯 (8, 9 章参照)

DMD 患者の 70%以上が歩行能喪失後に 20°以上の側弯を呈するので、歩行能喪失時から単純 X 線撮影を定期的に行う。側弯症の矯正固定術は変形を矯正し、進行を防止することができるが、侵襲が大きく心機能などにより適応時期も限られる手術であることから、早期から患者・家族に情報提供を行い、選択の機会を保証すべきである。

11) 栄養, 消化管 (10 章参照)

小児期には肥満が問題となることが多いが、思春期以降はむしろ「やせ」が問題となる場合が多く、特に呼吸不全の顕在化に伴い急激な体重減少を認めることがある。努力呼吸によって生じるエネルギー消費量の増加、咀嚼嚥下機能の低下による摂食量の減少など複数の要素の結果と考えられ、適切な栄養指導、呼吸不全に対する対応を行っていく。胃瘻を用いた栄養は側弯などの骨格変形などによる問題から内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) が適用できない場合もあるが、筋疾患の栄養投与方法としても利点が多い。消化管合併症としては、便秘、上腸間膜動脈症候群、急性胃拡張、イレウスを合併することがある。

12) デュシェンヌ型筋ジストロフィー保因者 (2 章参照)

ジストロフィン変異遺伝子を有する女性を保因者と呼ぶ。保因者の一部に成人以降に進行性の筋力低下や心筋症を呈する場合がありますこれを症候性保因者と呼ぶ。保因者診断は心理的負担を強い場合があること、自身の遺伝情報を知る・知らない権利があることを踏まえて慎重に行う必要があり、遺伝カウンセリングを通して意志決定を支援することが望ましい。従来行われてきた羊水や絨毛を使用した出生前診断のほか、DMD に対して着床前診断も行われるようになっていく。

13) わが国における筋ジストロフィー医療の歴史

障害児の多くは 1979 年に養護学校が義務教育化される以前には、就学猶予や就学免除が適用され教育機会が保証されていなかった。障害者や遺伝性疾患に対する社会的偏見も根強く、社会から隔絶した生活を送る障害者も少なくなかった。このような現状に対して、患者(家族)団体(現在の日本筋ジストロフィー協会)が社会運動を行い、1964 年に「進行性筋萎縮症対策要綱」が施行された。これにより、全国の国立療養所(現在の独立行政法人国立病院機構)に筋ジストロフィー専門病棟(現在の療養介護病棟、現 27 施設)が開設され、医療的環境の下で教育が提供されることとなった。併せて、基礎研究から臨床まで幅広い分野での研究班が構築された。臨床分野でもリハビリテーションや下肢外科手術、感染治療に加え、1980 年代の人工呼吸器導入、1990 年代からのステロイド治療、心筋保護治療などで生命予後の著しい改善をみた。さらに、携帯型呼吸器の開発、1981 年の国際障害者年を契機とした社会的環境の変化に伴い、患者の生活場所も地域へと広がっている。

14) 臨床研究の現状

DMD を対象とした遺伝子治療、再生医療、分子標的治療などの進展がみられている。エクソスキップ療法 (ClinicalTrials.gov : NCT01254019)、リードスルー療法 (ClinicalTrials.gov :

NCT00592553)などの国際共同試験が進められている。このように盛んに治療研究が行われている背景として、基礎研究が進歩してきたこと、DMD患者は世界中に広く存在すること、多くの製薬会社が希少疾病を創薬の対象と考えるようになってきたことがあげられる。患者、家族は新しい治療法の開発を一日も早く望んでおり、最新の治療研究に関する情報を提供することを考慮するとよい。

治験を効率的に行うための多国間・多施設間の連携も進められており、患者ごとに異なる臨床症状、遺伝子変異を登録し治験を効率的に運用することを目的とした患者登録システムが世界数十カ国で運営されている。日本でも筋疾患を対象とした患者登録システム (Remudy : <http://www.remudy.jp/>) が2009年より運用されており、2013年3月現在約1,100名を超える患者登録が行われている。欧米では TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu/>)、CINRG (<http://www.cinrgresearch.org/>) などの神経筋疾患の国際共同多施設共同研究グループが構築されており、患者登録、医療情報提供、診療ガイドライン作成、臨床研究、トランスレーショナルリサーチなど多面的な共同研究が行われている。筋ジストロフィーのみならず希少疾病の診療の充実、治験の促進にはこのような多施設・国際共同研究が必須の条件となりつつある。

疾患の進行に応じた対応と、本ガイドラインで該当するCQを表1(次頁)に示した。

表1 疾患の進行に応じた対応

	診断 遺伝相談 保因者	心理社会的対応 教育	ステロイド 治療	リハビリ テーション	整形外科的 対応	呼吸器ケア	循環器ケア	栄養学的対応 消化管ケア 歯科的対応
発達期 (～5歳)	適切な方法を用いて確定診断を行う(CQ 2-1) 遺伝カウンセリング、両親・きょうだいなどの保因者への助言・配慮を必要に応じ行う(CQ 2-2～2-6)	発達評価、対応を行う(CQ 11-1, 11-2)	ステロイド治療に関する情報提供を行いその選択肢を家族に提供する、ワクチン接種はできるだけすませしておく(CQ 5-5)	リハビリテーションの開始を考慮する(CQ 4-1, 4-2, 3-1)	通常は問題ない	通常は問題ない	通常は問題ない	体重などのモニタリング食事指導を行う(CQ 10-2)
歩行可能 前期	通常はすでに診断を受けているが、まだであれば適切な方法を用いて確定診断を行う(CQ 2-1) 遺伝カウンセリング、両親・きょうだいなどの保因者への助言・配慮を必要に応じ行う(CQ 2-2～2-6)	発達評価、対応を行う。教育機関への情報提供、連携を考慮する(CQ 11-1, 11-2) 必要に応じて補助制度、サービスの利用を勧める(CQ 11-3)	ステロイド治療開始を検討する(CQ 5-1～5-5)	リハビリテーションを継続する、装具・福祉用具の提供、環境整備を行う(CQ 4-1, 4-2, 3-1)	骨折予防、対応を行う(CQ 8-5, 8-6, 3-3)	呼吸機能評価を開始する(CQ 6-1, 6-2)	心機能モニタリングを開始する(CQ 7-1, 3-2, 3-3)	体重などのモニタリング食事指導を継続する(CQ 10-1, 10-2, 5-3) 歯科学的評価、対応を行う(CQ 10-3, 9-2)
歩行可能 後期	両親・きょうだいなどの保因者への助言・配慮を必要に応じ行う(CQ 2-2～2-6)	教育機関への情報提供、連携を考慮する(CQ 11-1, 11-2) 必要に応じて補助制度、サービスの利用を勧める(CQ 11-3)	ステロイド治療を継続する(CQ 5-1～5-5)	リハビリテーションを継続する、装具・福祉用具の提供、環境整備を行う(CQ 4-1, 4-2, 3-1)	下肢拘縮手術を検討する(状況よっての選択肢)(CQ 8-4, 9-1) 側弯モニタリングを開始する(CQ 8-1～8-3, 3-3) 骨折予防、対応を行う(CQ 8-5, 8-6, 3-3)	呼吸機能評価を継続し、呼吸リハビリテーションを開始を考慮する(CQ 6-1～6-4)	心機能モニタリングを継続し、適応があれば治療を開始する(CQ 7-1, 7-2, 3-2, 3-3)	体重などのモニタリング食事指導を継続する(CQ 10-1, 10-2, 5-3) 歯科学的評価、対応を継続する(CQ 10-3, 9-2)
歩行不能 前期	両親・きょうだいなどの保因者への助言・配慮を必要に応じ行う(CQ 2-2～2-6)	教育機関への情報提供、連携を考慮する(CQ 11-1, 11-2) 必要に応じて補助制度、サービスの利用を勧める(CQ 4-4, 11-3)	すでに投与が行われている例に対してはステロイド治療継続を考慮する(CQ 5-1～5-5)	リハビリテーションを継続する、装具・福祉用具の提供、環境整備を行う(CQ 4-1, 4-2, 3-1)	側弯モニタリングを継続し・手術を検討する(状況よっての選択肢)(CQ 8-1～8-3, 9-1, 3-3) 骨折予防・対応を行う(CQ 8-5, 8-6, 3-3)	呼吸リハビリテーションを開始する。非侵襲的陽圧換気療法の適応判断を行い、適応であれば開始する(年齢とともに呼吸不全のリスクが高まる)(CQ 6-1～6-8, 6-10～6-13)	心機能モニタリング、治療を継続する(年齢とともに心機能障害のリスクが高まる)、不整脈モニタリングを開始する(CQ 7-1～7-4, 3-2, 3-3)	体重などのモニタリング食事指導を継続する(CQ 10-1, 10-2, 5-3) 歯科学的評価、対応を継続する(CQ 10-3, 9-2)
歩行不能 後期	両親・きょうだいなどの保因者への助言・配慮を必要に応じ行う(CQ 2-2～2-6)	必要に応じて補助制度、サービスの利用を勧める(CQ 4-4, 11-3)	すでに投与が行われている例に対してはステロイド治療継続を考慮する(CQ 5-1～5-5)	リハビリテーションを継続する、装具・福祉用具の提供、環境整備を行う(CQ 4-1～4-4, 3-1)	骨折予防・対応を行う(CQ 8-5, 8-6, 3-3)	非侵襲的陽圧換気療法終日施行を考慮する(CQ 6-1～6-8, 6-10～6-12)。気管切開下人工呼吸への移行を検討する(オプション)(CQ 6-9)。災害対策を検討する(CQ 6-13)	心機能のモニタリングを継続する、不整脈モニタリングを継続し、適応があれば治療を開始する(CQ 7-1～7-4, 3-2, 3-3)	体重などのモニタリング食事指導を継続する、便秘・急性胃拡張・イレウスなどの合併症対策、経管栄養、胃瘻造設を検討する(CQ 10-1, 10-2, 10-4～10-9, 9-1, 9-2) 歯科学的評価、対応を継続する(CQ 10-3, 9-2)

DMD の生命予後は改善しているか

推奨

- ①慢性呼吸不全，心筋症などに対する集学的治療を行うことによって，デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) の生命予後は改善している (グレード A, エビデンスレベル 3)

背景・目的

DMD の自然歴は，3～5 歳は転びやすく，走れないことも多く，5 歳頃に運動能力のピークをむかえ，以後緩徐に症状が進行し 10 歳頃に歩行不能となる．その後，呼吸不全，心筋症を認めるようになるが，その発症時期や進行のスピードには個人差が存在する．自然経過による寿命は 10 歳代後半であったが，集学的治療を行うことによって，生命予後は延長している．

解説・エビデンス

古い文献には調査方法，解析方法，調査期間などの記載がないものもあったが，可能な限りその論文も採択した．日本からの報告はすべて筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構 (旧国立療養所) のデータであり，専門施設で主に長期入院にて医学的管理を受けているというバイアスのかかった集団であることに留意が必要である¹⁻¹⁰⁾ (エビデンスレベル 3)．そのなかで，筋ジストロフィー研究班のデータは，筋ジストロフィー病棟を有する国立病院機構で管理を受けている全患者の前向き調査を多施設共同研究として行っており，信頼性が高いと考えられた⁸⁻¹⁰⁾ (エビデンスレベル 3)．これらの調査をみると，日本の DMD 患者の生命予後は，経時的に改善してきていると評価できる．国外の報告も疫学調査が存在する国に限られているのが問題ではあるが¹¹⁻¹⁶⁾ (エビデンスレベル 3) ，そのなかで英国の調査は研究デザインが明確で信頼度が高い^{15,16)}．

これらのデータから，DMD の自然歴は未介入の状態で約 18 歳であること，呼吸管理などの医療技術の向上によって予後は改善し，30 歳を超えるようになってきていることは客観的事実と考えられた．現在の人工呼吸管理を中心とした包括的医療の重要性を示すもので，DMD 患者の生命予後の改善のために集学的な治療を行うことは推奨グレード A とした．

国内，国外の生命予後に関する報告の要約を表 1 に示す．

文献

- 1) Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21: 47-51.
- 2) Ishihara T. Progress in clinical management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy. No To

表 1 生命予後に関する報告の要約

施設名 / 国名	調査期間 (西暦)	死亡時 年齢平均	50%生存 年齢	症例数	因子	参考 文献	EL
国立病院機構 八雲病院	～1984	18.6 ± 2.9	18.1	56		1	3
	1984～1991	17.5 ± 3.0	17.2	11	心臓死 (人工呼吸未使用例)		
		28.1 ± 8.3	28.9	24	気管切開管理例		
	1991～	22.8 ± 3.6	21.9	8	心臓死 (NPPV 未使用例)		
27.4 ± 6.6		39.6	88	NPPV 使用例			
国立病院機構 東埼玉病院	1975～1983	18.2 ± 3.3		26		2	4
	1984～1990	19.6 ± 4.1		25	人工呼吸未使用例	3	4
		20.3 ± 3.0		30	陰圧式人工呼吸使用例		
1995～2007	25.2 ± 4.9		41		4	4	
国立病院機構 鈴鹿病院	1980～1995	20.0 ± 3.4	20.1	65	人工呼吸未使用例	5	4
		21.2 ± 2.8	21.0	15	陰圧式人工呼吸使用例		
		24.3 ± 5.2	24.5	8	陽圧式人工呼吸使用例		
	1980～2004	19.8 ± 3.5	20.4	74	人工呼吸未使用例	6	4
25.7 ± 5.2		31.0	29	陽圧式人工呼吸使用例			
国立病院機構 刀根山病院	1977～1984	18.9 ± 4.1	17.6 ± 1.0	33	人工呼吸未使用例	7	4
	1984～1993	20.0 ± 4.5	32.3 ± 2.1	34	人工呼吸使用例		
	1994～2003	25.2 ± 4.6	33.0 ± 1.4	14	在宅人工呼吸導入		
	2004～2010	31.8 ± 5.4		1	β遮断薬導入		
多施設共同研究	1979～1982	18.3 ± 4.5		89	筋ジストロフィー病棟を有する 20 施設の前向き調査	8	4
	2000～2004	27.5 ± 6.3		184	筋ジストロフィーを有する全 国 27 施設の前向き調査	9	3
	2005～2007	29.5 ± 6.2		108	筋ジストロフィーを有する全 国 27 施設の前向き調査	10	3
デンマーク	1965～1975	18.6		163	デンマークの全国網羅的調査	11	3
オーストラリア	1960年代	18		10		12	4
	1961～1981	20	21 歳を 超える	22	人工呼吸未使用例, 積極的な リハビリテーション導入	13	4
米国	～1996	17		33		14	4
英国	1960年代	14.4		9		15	3
		19.3		134	人工呼吸未使用例		
	1990年代	25.3		24	人工呼吸使用例		
			22.2	14	人工呼吸使用例	16	3
	30.0	34	人工呼吸 + 脊柱固定術施行例				

EL: evidence level (エビデンスレベル), NPPV: non-invasive positive pressure ventilation (非侵襲的陽圧換気療法)

Shinpei. 1991; 43: 443-449.

- 3) 石原伝幸. 進行性筋ジストロフィー (Duchenne 型) の最近の経過と予後. 神経内科治療. 1991; 8: 527-530.
- 4) Mochizuki H, Miyatake S, Suzuki M, et al. Mental retardation and lifetime events of Duchenne muscular dystrophy in Japan. Intern Med. 2008; 47: 1207-1210.
- 5) 安間文彦, 酒井素子, 白鳥政之, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィーの呼吸不全に対する非侵襲的人工換気—生命予後に対する効果—. 日本胸部臨床 1996; 55: 328-332.
- 6) Konagaya M, Sakai M, Wakayama T, et al. Effect of intermittent positive pressure ventilation on life-span and causes of death in Duchenne muscular dystrophy. Rinsho Shinkeigaku. 2005; 45: 643-646.
- 7) Matsumura T, Saito T, Fujimura H, et al. A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne

- muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; **51**: 743–750.
- 8) 近藤喜代太郎, 藤木慶子, 谷村雅子. 我が国の Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の遺伝と疫学資料の特質と臨床的特徴. 厚生省神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究, 1985: p42–45.
 - 9) 多田羅勝義, 福永秀敏, 川井 充. 国立病院機構における筋ジストロフィー医療の現状. *医療*. 2006; **60**: 112–118.
 - 10) 多田羅勝義, 神野 進. Duchenne 型筋ジストロフィーの人工呼吸管理とその予後. *医療*. 2008; **62**: 566–571.
 - 11) Leth A, Wulff K, Corfitsen M, et al. Progressive muscular dystrophy in Denmark: natural history, prevalence and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1985; **74**: 881–885.
 - 12) Tunbridge PB, Diamond C. Recent treatment of progressive muscular dystrophy. *Med J Aust*. 1966; **1**: 962–965.
 - 13) Miller G, Dunn N. An outline of the management and prognosis of Duchenne muscular dystrophy in Western Australia. *Aust Paediatr J*. 1982; **18**: 277–282.
 - 14) Boland BJ, Silbert PL, Groover RV, et al. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1996; **14**: 7–12.
 - 15) Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord*. 2002; **12**: 926–929.
 - 16) Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy: the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007; **17**: 470–475.

採択文献 75

議決結果 可 21 否 0 要修正 0