

＜教育講演 (2)―5＞

進行性筋萎縮症の診療のポイント —困るのは動けないことだけですか—

小牧 宏文

要旨：進行性筋萎縮症は疾患の進行とともに運動機能低下以外にも様々な合併症を示すようになる。適切、かつ正確な診断をおこない、その時点から継続して薬物治療、リハビリテーション、整形外科的治療、呼吸ケア、循環器、栄養、心理社会的対応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が生命予後のみならず、QOLの向上にも大きく貢献する。それぞれの要素に対して包括的、かつプロアクティブ（先を見越した評価、対応）な姿勢で診療に臨むことが重要である。これらの概念は他の希少疾病や神経難病にも共通した側面であると考えられる。

（臨床神経 2012;52:869-873）

Key words：筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、包括的ケア

背 景

進行性筋萎縮症の代表的疾患である筋ジストロフィーは骨格筋の壊死・再生を主な病態とする遺伝子変異に基づく疾患と定義される。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) は疫学調査から男児出生 3~4,000 人に一人の割合で発生し、日本に 5,000 人程度存在すると推定されている。DMD は遺伝子座 Xq21 に存在するジストロフィン遺伝子変異によって筋線維膜直下に存在するジストロフィン蛋白質の欠損によって生じる単一遺伝子疾患の中でもっとも頻度の高い疾患のひとつである。2 歳頃に下腿の肥大、3~5 歳に転びやすい、走れないことで発症することが多いが、たまたま発見された高クレアチンキナーゼ (CK) 血症がきっかけで、発症前に診断を受けることも多い。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 10 歳頃に歩行不能となる。運動能力の低下とともに、関節拘縮や側弯の出現・進行をみとめるようになる。一般に 10 歳以降に呼吸不全、心筋症をみとめるようになるが、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、最近のデータによると 30 歳を超えるようになってきており、現在までに確立されている治療、ケアの重要性をよく示している。

これまで 40 年以上にわたりおこなわれてきた筋ジストロフィーの臨床研究によって多くの医療の蓄積が存在する¹⁾²⁾。多職種が連携して包括的診療を継続的に提供していくことによって、根本的な治療法がない今日でも生命予後や QOL の改善がえられている。筋ジストロフィーの中でも DMD はその代表的疾患であり、医療、研究など様々な側面での臨床研

究、情報の集積があるので、本総説では DMD の臨床的側面を解説する。

包括的ケア

筋ジストロフィーは骨格筋系の問題にとどまらず様々な合併症を示すようになる。ケアの進歩により生命予後はいちじるしく延長しているが、現在の直接死因の多くは心筋症であり、心筋症の治療法の進歩が強く望まれる。長期生存にともない栄養障害、睡眠障害・メンタルヘルスの問題、腎臓合併症、周術期管理、学校卒業後の生きがい、医療連携、在宅支援、災害対策・人工呼吸管理におけるリスクマネージメント、緩和ケアなど様々な検討すべき医療、社会的問題が生じている。

筋ジストロフィーなどの筋疾患の多くは根本的な治療法が未だ存在しないが、これまでに検討されてきた様々な視点からみた医療を包括的、継続的な医療を提供することで生命予後のみならず、QOL の向上にも大きく貢献する (Fig. 1)¹⁾。包括的な診療を提供するにあたり神経専門医には様々な職種、多科医師、学校、家庭などとの連携をまとめるコーディネーターとしての役割も求められる。進行性筋萎縮症の診療に包括的ケアという視点は欠かせない。本稿ではその中でもステロイド治療、側弯、呼吸ケア、栄養に関する事項に絞って解説する。

ステロイド治療

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客観的な評価がえられている唯一の治療法である。コクランレビューでもエビデンスが示されているが³⁾、長期的な予後を改善させるか

<p>診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 症状把握 (筋力低下, 運動発達遅滞, 下腿肥大) ・ 高クレアチンキナーゼ血症 ・ ジストロフィン遺伝子解析 ・ 筋生検 ・ (診断後) ・ 心理的ケア ・ 保因者診断 ・ 出生前診断 	<p>ステロイド治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療開始の準備 ・ インフォームドコンセントのもと投与開始 ・ 投与量検討 ・ モニタリング ・ 副作用対策 	<p>リハビリテーション</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 関節拘縮予防 ・ 姿勢保持 ・ 適度な運動 ・ 装具使用 ・ 車いす作成 ・ 座位保持装置 ・ 自宅改修助言 	<p>発達障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発達検診 ・ 神経心理検査 ・ 就学相談助言 ・ 教育相談助言 ・ 心理ケア 	<p>整形外科的対応</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アキレス腱延長術 (オプション) ・ 側弯モニタリング ・ 側弯手術 ・ 骨粗しょう症対策 ・ 骨折時の対応
<p>呼吸</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 定期評価 (肺活量, 咳流量など) ・ 慢性呼吸不全症状の把握 ・ 呼吸リハビリテーション ・ 終夜呼吸モニタリング ・ 慢性呼吸不全症状の把握 ・ 夜間 NPPV ・ 終日 NPPV 	<p>循環器</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 定期評価 (心臓超音波, 心電図, 血漿 BNP など) ・ ACE 阻害剤投与 ・ β 遮断薬投与 ・ ホルター心電図 	<p>心理社会的</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ピアカウンセリング ・ 告知 ・ 進学支援 ・ 就労支援 ・ 在宅医療支援 ・ 危機管理支援 	<p>栄養</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食育 ・ トイレトレーニング ・ 肥満対策 ・ 便秘対策 ・ やせ対策 ・ 急性胃拡張 ・ 摂食, 嚥下機能評価, 対応 ・ 胃瘻造設 	<p>情報提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患の成り立ち ・ 疾患の見通し ・ 治療研究の現状 ・ 家族会

Fig. 1 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの包括的診療.

筋ジストロフィーは病変の主座である骨格筋の問題にとどまらず様々な合併症を生じてくるので, 多面的な診療が必要となる. 診断時より先を見通した診療を継続的におこなっていくことがよりよいケアを提供する際のポイントである.

どうかに関するエビデンスは乏しく, 適切な投与方法について今後の研究が必要である. ステロイド内服の副作用の中でとくに体重増加には注意する必要がある. 肥満は将来側弯, 呼吸不全, 心不全の増悪因子となる可能性があり, 栄養指導などを通して体重コントロールを心がける. 体重増加率が標準よりも明らかに高いばあいには, ステロイドの減量をおこなう. ステロイドの効果をモニターしていくために, 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. ステロイドの有効性については現在も検討がおこなわれているが, 歩行期間の延長のみならず, 呼吸機能や側弯の進行抑制に関するエビデンスも蓄積されつつある. ステロイドの至適投与期間については未だ結論がでていないが, 運動機能以外に作用を期待してより長期投与をおこなうばあいが増えてきている.

側 弯

とくに歩行が不能になる頃からの数年間は側弯が進行することが多く, 視診にくわえて X 線撮影を定期的におこなっていく. 腰椎レベルでの側弯がもっともめだつばあいが多いで全脊柱 X 線撮影をおこなう必要がある. 起立台と長下肢装

具をもちいた起立訓練は側弯の進行予防に対して有効と考えられている. Cobb 角 40 度程度の側弯は手術適応と考えられているが, Cobb 角が 60 度以上になると, 矯正が困難となり, 術中の出血量が多い傾向があるので, それ以前に手術を検討することが望ましい. 侵襲的な脊柱固定術をおこなうかどうかは, 家族, 本人に対する十分なインフォームドコンセントをおこなったうえで, 本人・家族が主体的な立場で検討する必要がある⁴⁾. そのうえで神経筋疾患の診療に習熟している整形外科医に手術を依頼すべきである. 日本では従来, 進行性疾患であるということなどから, 側弯手術に対しては比較的消極的な立場であったが, 生命予後の改善とともに近年施行例は増えてきている (Fig. 2). われわれの経験でも本人や家族の満足度は良好な印象を受けており検討に値する治療法と考えている.

心筋症⁵⁾

DMD ではいずれ心筋症を合併するので定期的評価は必要である. 呼吸不全に対するケアが進歩した現在心不全がもっとも多い死因となっている. 著者は原則として 8 歳以降は年



Fig. 2 側弯手術の前後の全脊柱正面 X 線像。

14 歳のデュシェンヌ型筋ジストロフィー症例の術前の全脊柱正面 X 線像 (左)、術後の全脊柱正面 X 線像 (右)。術前は Cobb 角 54 度の側弯をみとめていたが、術後には 28 度に矯正されている。座位の安定、腰痛・臀部痛の改善がえられた。

1 回、14 歳以降は 6 カ月に 1 回の心電図、心超音波検査をおこなっている。心機能評価によくもちいられている血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は運動機能低下による心負荷が少ないことから、明らかな心機能低下があっても上昇をみとめないことは珍しくない。心臓 MRI をもちいた遅延造影効果の有用性が示されており、初期にみとめられる左室後下壁の線維化を反映する所見をとらえることが可能である。治療は以前よくおこなわれてきた強心剤、利尿剤の投与から、心筋リモデリング予防効果を期待した、ACE 阻害剤、 β 遮断薬の投与に変わってきている。とくに後者はリモデリングに陥った心筋の回復効果も期待される治療法としてその有用性が期待されている。

呼吸ケア⁶⁾

肺活量がピークを過ぎた頃や、2L 以下になってきた頃に呼吸リハビリテーションを開始する。リハビリテーションにより、肺活量の低下をおさえることは困難であるが、肺・胸郭のコンプライアンスを保つことは期待できる。コンプライアンスを保つことで、人工呼吸管理となったばあいの換気効率や、感染時の喀痰排出においても有利となる。コンプライアンスを保つための方法として、アンビューバッグとフェイスマスクやマウスピースをもちいてエアスタッキングと呼ばれる強制的に深呼吸をおこなわせる方法、舌咽呼吸 (カエル呼吸) とよぶ咽頭部をうまく使用して空気を数回嚥下するように肺

に空気を自身の肺活量以上に入れる方法などがある。侵襲的換気療法の開始前に呼吸リハビリテーションは導入されるべきであり、その導入が可能な施設にいらすることも検討する。呼吸器感染時の喀痰排出困難時には Cough Assist[®] (カフアシスト) などをもちいた器械的咳介助を併用するとよい。慢性呼吸不全 (慢性肺泡低換気) の症状は一般の低酸素症の症状とはことなり、息苦しさは重症にならないと出現しないので注意が必要である。易疲労性、朝または持続性の頭痛、寝おき不良、嘔気や食欲不振、日中の眠気、頻回の覚醒、睡眠時の体位交換の増加、いらいら感、不安、体重減少、喀痰排出困難、頻回の気道感染など多彩であり不定愁訴に近い症状もあるのであらかじめ本人や家族に伝えておく。

現在は大半の症例で侵襲的換気療法 (NPPV) が適用でき、その適切な導入と呼吸リハビリテーションによって気管切開を回避できるようになった。10 歳頃から定期的に肺活量、咳流量などの呼吸機能の定期的評価をはじめておき、呼吸不全が懸念されるばあいには、夜間呼吸モニタリングによる評価をおこなって侵襲的換気療法導入の適応を積極的に検討する。夜間呼吸モニタリングをおこなうばあいには酸素飽和度の測定だけでなく、経皮炭酸ガスモニターも同時におこなうことでより精度の高い評価をおこなうことができる (Fig. 3)。侵襲的換気療法をおこなっていても排痰困難がいちじるしいばあい、頻回の感染を生じるばあいなど気管切開のほうが安楽に過ごせることが期待されるばあいには気管切開を考慮する。

栄 養

ステロイド治療の項で述べたように体重コントロールは重要であるが、思春期以降はむしろやせが問題となってくるばあいが多く、とくに呼吸不全が顕在化するころに急激な体重減少をみとめることがある。呼吸不全による努力呼吸の結果エネルギー消費量の増加、そしゃく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るが、われわれのエネルギー消費量の検討では、DMD の安静時エネルギー消費量は健常者にくらべて優位に低下していたことなどから、摂食嚥下機能障害による摂取量不足が主因と考えている⁷⁾。嚥下機能低下により食事時間の延長、摂取カロリー不足が徐々に出現してくるばあいがあり、この時期に適切な栄養指導、呼吸不全に対する対応を適切におこなっていくことはそれ以降の予後にも影響してくる可能性がある。咬合力の低下も一因となるばあいもあるので、そのばあいには食形態の工夫を考慮する。栄養効率のよいチーズなどの自然食品をもちいて摂取カロリーの増加を目指すことをまず試みるとよいが、それでも確保が困難なばあいには濃厚流動食を併用する。嚥下障害がうたがわれるばあいには嚥下造影などによる評価をおこないその対策を考慮する。経鼻経管栄養は NPPV をおこなっているばあいには栄養チューブと NPPV のインターフェイスが重なる部分に褥瘡ができたりするなどの問題や苦痛をとまなうことなどから長期の維持には問題がある。胃瘻

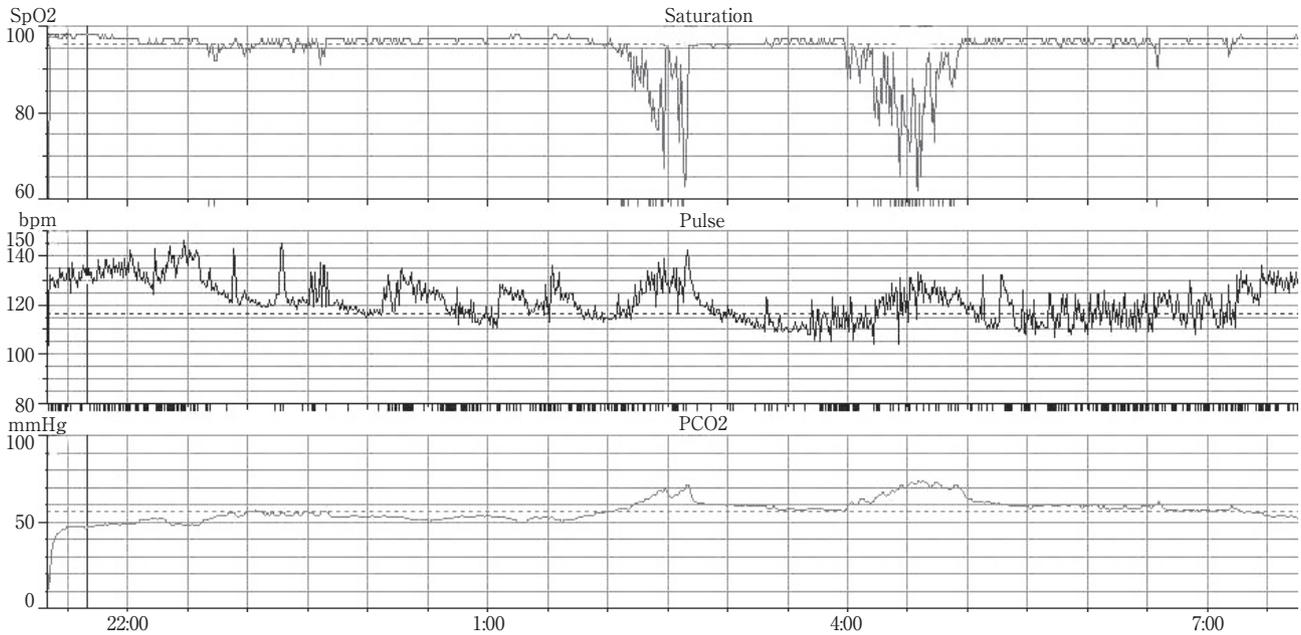


Fig. 3 夜間の呼吸モニタリングの一例 (DMD17歳例, 上段: 酸素飽和度, 中段: 心拍数, 下段: 経皮炭酸ガス分圧).

炭酸ガス分圧は50mmHg以上を示している。酸素飽和度は周期的に著明な低下を示している。non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) 導入の適応となる状況であるが、この状態でも自覚症状には乏しかった。周期的な低換気は一般にREM睡眠に一致する。

をもち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)が適用できないばあいもあるが、筋疾患の栄養投与方法としても利点が多い⁸⁾。PEGは造設に際してのリスクを減らすために、呼吸不全や心不全が比較的軽度な時期に検討したほうがよい。

まとめ

筋ジストロフィーをふくむ希少疾病の医療の向上には、現在までに示されている医療に関する適切な情報に様々な人が比較的容易にアクセスできる仕組みを作ることが重要である。筆者らは筋ジストロフィー臨床研究班(精神・神経疾患研究開発費, 筋ジストロフィーの治験拠点整備, 包括的診療ガイドラインの研究班 <http://www.carecuremd.jp/>)の活動を通して、筋ジストロフィー医療を多くの人に理解していただくための活動を展開している。また平成23年度から約2年をかけて研究班, 日本神経学会, 日本小児神経学会の合同事業として、体系的な方法に則ったDMDの診療ガイドラインの作成を始めている。

本稿では筋萎縮症の包括的医療についてポイントを絞って解説した。とくに包括的, かつプロアクティブ(先を見越した評価, 対応)な診療姿勢の重要性を強調したい。これらの概念は他の希少疾病や神経難病にも共通した側面であると考えられ、そういった面でも参考になれば幸いである。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文献

- 1) Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-189.
- 2) Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9: 77-93.
- 3) Manzur AY, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1);CD003725.
- 4) Cheuk DK, et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1); CD005375.
- 5) Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve* 2011;44:8-19.
- 6) 石川悠加. 小児神経筋疾患の非侵襲的陽圧換気療法(NPPV). *日本小児科学会雑誌* 2010;114:31-36.
- 7) Shimizu-Fujiwara M, et al. Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 2011.
- 8) Martigne L, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Nutr* 2010; 29:60-64.

Abstract

Clinical points for progressive muscular dystrophy—Is immobilization the only concern ? —

Hirofumi Komaki, M.D.

Department of Child Neurology, Muscular Disease Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Progressive muscular dystrophy presents with various complications as the disease progresses, besides decreased motor function. It is critical to make an appropriate and accurate diagnosis and to provide appropriate multidisciplinary medical care continuously from the time of diagnosis, including pharmacotherapy, rehabilitation, orthopedic treatment, respiratory/cardiovascular care, nutritional support and psycho-social care. This will contribute significantly not only to the survival prognosis, but also to improvement of the quality of life of these patients. A comprehensive and proactive posture (result-oriented assessment and coping) toward those therapeutic approaches is important in clinical practice. This concept is common to other rare diseases and neurological intractable diseases and may be applicable to these diseases.

(Clin Neurol 2012;52:869-873)

Key words: Duchenne muscular dystrophy, muscular dystrophy, comprehensive care
