

国内筋ジストロフィー専門入院施設における Duchenne 型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化 (1999 年～2012 年)

齊藤 利雄^{1)*} 弓田羅勝義²⁾ 川井 充³⁾

要旨：1999～2012 年の毎年 10 月 1 日時点で国内 27 筋ジストロフィー専門入院施設に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の病状と死因の経年変化を解析した。1999 年は入院総数 873 例、平均年齢 23.6 歳、人工呼吸器装着率 58.6%、経口摂取率は 95.1%であったが、2012 年には各々 733 例、30.1 歳、86.1%、66.8%となった。胃瘻栄養例は経年的に増加した。死亡報告総数は 521 例で、死因の半数は心臓関連死であったが、死亡時平均年齢は 2000 年の 26.7 歳から 2012 年に 32.4 歳になった。集学的医療の効果により Duchenne 型筋ジストロフィーの寿命は延長している。

(臨床神経 2014;54:783-790)

Key words：筋ジストロフィー専門入院施設, Duchenne 型筋ジストロフィー, 人工呼吸器, 集学的医療

緒 言

平成 11 年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究」班のプロジェクト研究に端を発する筋ジストロフィー病棟データベース研究は、その後の歴代筋ジストロフィー研究班の研究テーマとして受け継がれ、毎年 10 月 1 日時点の全国 26 国立病院機構所属筋ジストロフィー専門施設と国立精神・神経医療研究センターの合計 27 筋ジストロフィー専門施設に入院している筋ジストロフィーおよび類縁疾患の患者の入院例数、誕生日、性、入院年月日、診断名、診断根拠、人工呼吸器装着状況、栄養管理状況などの情報と、調査年月日から過去 1 年間の筋ジストロフィー病棟入院例を中心とした死亡事例数、死亡原因などの情報を継続的に収集している^{1)~8)}。歴史的に、わが国における筋ジストロフィーの医療は、研究班と筋ジストロフィー専門施設を中心として進められてきており、本データベースで、国内筋ジストロフィー専門施設での筋ジストロフィー医療の変遷を伺うことができる。

本データベースでは Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) 患者数の入院総数に占める割合がもっとも高く、全体の 35～40%を占めてきた。本検討は、このデータベースに登録されている DMD 患者情報をもとに国内筋ジストロフィー専門施設の DMD の病状と死因の経年変化を解析し、国内筋ジストロフィー専門施設の DMD に対する医療の変化を把握することを目的とした。

対象・方法

1999～2012 年の本データベースに登録されている DMD を対象とし、以下の検討をおこなった。1) 患者入院総数の推移、2) 患者年齢分布の変化、3) 人工呼吸療法施行例数の推移、4) 栄養管理法の推移、5) 死亡例の検討：死亡時期を、2000～2003 年、2004～2007 年、2008～2012 年の 3 群に分け、死亡原因の変化を検討した。また、年代毎に、死亡例全体、心臓関連死、心臓関連死以外に分け、死亡時平均年齢を検討した。さらに、死亡時年齢を、20 歳未満、20～30 歳未満、30～40 歳未満、40 歳以上の 4 群に分け、年齢群ごとに死亡原因の違いを検討した。6) 診断根拠の検討：本データベースでの DMD 診断根拠は、1：臨床情報のみ、2：臨床情報と筋生検 (古典的病理組織学)、3：臨床情報と筋生検 (免疫組織学検査)、4：臨床情報と遺伝子検査の 4 分類の組み合わせに基づいている。ただし、情報収集では遺伝子検査の具体的方法の情報は求めている。1999 年と 2012 年での診断根拠の変化を、20 歳未満、20～30 歳未満、30～40 歳未満、40 歳以上の 4 群に分け比較した。7) 人工呼吸療法導入時期の変化：本データベースに登録されている DMD を生年月日で四つの年代群に分け、人工呼吸器導入年齢をエンドポイントとする Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成した。各年代群は以下の通りである。A 群：1957 年～1972 年 9 月生 (2012 年 10 月 1 日時点で 40 歳以上)、B 群：1972 年 10 月～1982 年 9 月生 (30～40 歳未満)、C 群：1982 年 10 月～1992 年 9 月生 (20～

*Corresponding author: 国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科 [〒560-8552 豊中市刀根山 5-1-1]

¹⁾ 国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科

²⁾ 徳島文理大学保健福祉学部

³⁾ 国立病院機構東埼玉病院神経内科

(受付日：2013 年 11 月 4 日)

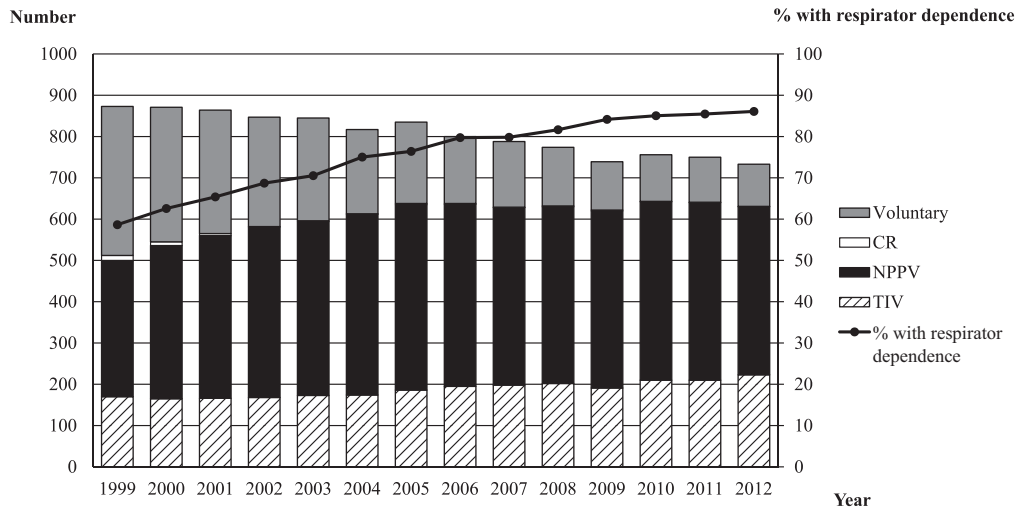


Fig. 1 Sequential changes in numbers of inpatients with DMD, respiratory method, rate of respirator dependence. The total number of DMD patients gradually decreased, whereas the rate of respirator dependence gradually increased from 58.6% in 1999 to 86.1% in 2012. The rate of TIV-dependent patients as compared to total DMD patients increased from 19.5% in 1999 to 30.0% in 2012, while that of NPPV-dependent patients increased from 37.3% in 1999 to 55.5% in 2012. DMD, Duchenne muscular dystrophy; CR, chest respirator; NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; TIV, tracheal intermittent ventilation.

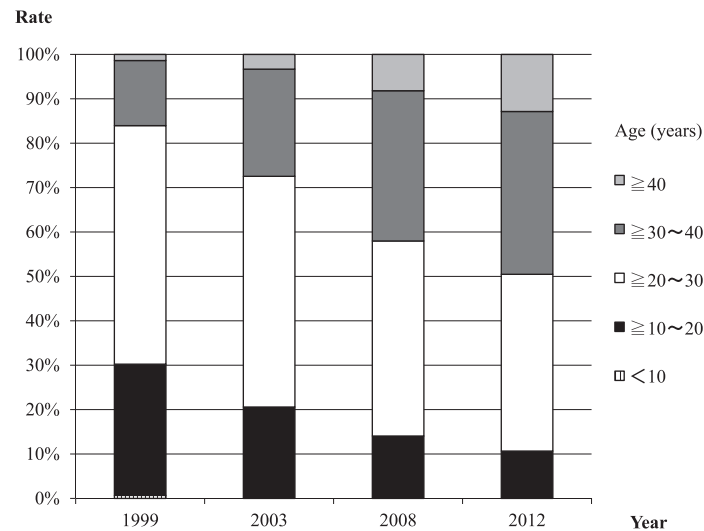


Fig. 2 Demographic changes in age distribution of inpatients with DMD.

In 1999, patients under 30 years old occupied 84% of all inpatients, then the rate of those aged 30 years and older gradually increased over time. In 2012, the rates of patients under 30 and those 30 years and older were nearly the same. The mean age of the inpatients gradually increased throughout the study period.

30歳未満), D群:1992年10月以降生(20歳未満). 8) 生存分析:死亡をエンドポイントとしカプランマイヤー法による生存曲線を作成した. 図表作成には, Microsoft Excel 2010を, 生存曲線作成にはSPSS ver. 21をもちいた. 本データベース解析にあたり, 国立病院機構刀根山病院臨床研究審査委員会の承認をえた.

結 果

- 1) 1999~2012年の各年の総入院数は2,066~2,193例で, ほぼ一定であった. DMD入院総数は, 1999年は873例であったが, 各年度新規入院例数は平均60例程度で明らかな減少傾向はないものの, 死亡例をふくみ退院例数が多く, 入院

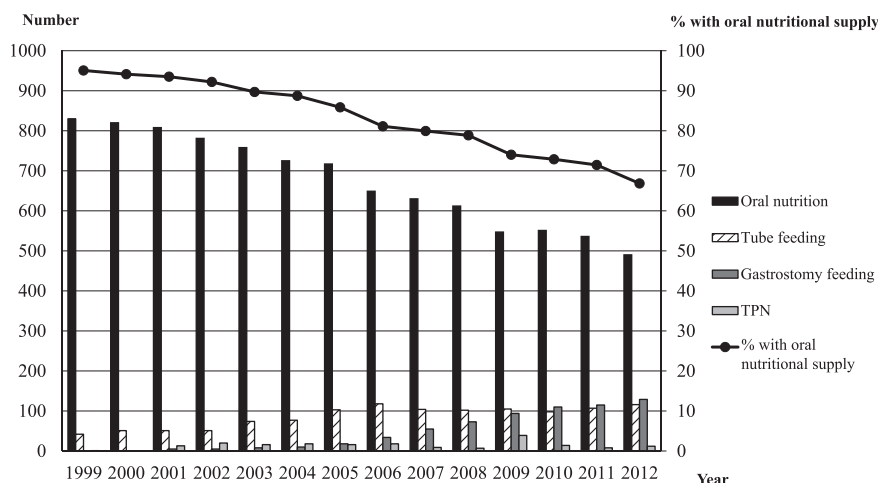


Fig. 3 Sequential changes in nutritional method and rate of oral nutritional supply in patients with DMD.

The total number of DMD patients receiving oral nutrition gradually decreased. On the other hand, those receiving gastrostomy feeding gradually increased. Overall, the rate of oral nutritional supply gradually decreased. TPN, total parenteral nutrition.

総数は経年的に減少傾向で、2012年には733例になった (Fig. 1).

- 2) DMD入院患者の平均年齢は、1999年は、23.6歳であったが、徐々に上昇し、2003年は26.1歳、2008年は28.7歳となり、2012年には30.1歳となった。年代別構成では、1999年では30歳未満が全体の84%を占めていたが、徐々に高年齢層が増加し、2012年には30歳未満と30歳以上がほぼ同数になり、40歳以上の症例数は94例を数えた (Fig. 2).
- 3) 1999年の人工呼吸器装着患者数は512例で、人工呼吸器装着率は58.6%であったが、2012年の装着患者数は631例、装着率は86.1%と経年的に増加した。気管切開下人工呼吸療法 (tracheal intermittent ventilation; TIV) 例数は、1999年170例で、全体の19.5%に相当したが、2012年は202例と、全体の30.0%になった。非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation; NPPV)は、1999年329例で、全体の37.7%に相当したが、2009年には、全体の58.0%と最高になり、2012年は407例と、全体の55.5%になった (Fig. 1).
- 4) 年度別の栄養管理方法の推移を Fig. 3 に示す。同一患者で複数の栄養管理方法をとることがあるため、経口摂取、経鼻あるいは経口経管栄養、胃瘻栄養、中心静脈栄養の各管理方法のべ例数と経口摂取率の変化をしるす。1999年の経口摂取率は95.1%であったが2012年には66.8%まで低下した。経鼻あるいは経口経管栄養は、2006年まで増加傾向であったが、それ以降はほぼ横ばいの状態である。一方、胃瘻栄養は経年的に増加し、2012年には129例を数え、2010年からは、経鼻あるいは経口経管栄養例数を上回っていた。
- 5) 2000~2012年の合計死亡報告例数は521例であった。死亡原因を、死亡時期で3群に分けたグラフを Fig. 4a に示す。各群とも、死因の半数は心不全・不整脈の心臓関連死、次

いで呼吸器感染症・呼吸不全の呼吸器関連死であったが、いずれも全死亡に占める割合は年代が新しくなるごとに減少した。一方、2008~2012年では、腎不全死が増加していた。また、Fig. 4b に死亡時平均年齢の推移を示す。心臓関連死の死亡時平均年齢、それ以外の原因による死亡時平均年齢ともに上昇傾向にあり、死亡時平均年齢は、2000年の26.7歳から、2012年の32.4歳になった。

死亡時年齢を、年齢別に4群に分けたグラフを Fig. 5 に示す。「気道出血死」「突然死」は40歳以上ではみとめられず、30歳以上で「腎不全死」がみとめられた。心臓関連死が占める割合は、20~30歳未満、30~40歳未満と年齢層上昇につれ減少傾向であったが、40歳以上では50%以上に増加した。

- 6) 1999年と2012年での診断根拠を年齢層別にみたグラフを Fig. 6 に示す。ジストロフィン遺伝子変異あるいは生検筋でのジストロフィン発現がないことが確認されていない症例は1, 2に相当し、各年代で占める割合は、1999年で50~70%、全体では52.3%であったが、2012年には43.7%に減少した。DMDの診断確定例の割合は、2012年のいずれの年齢層も、1999年のどの年齢層よりも高く、いずれの年度も若年層ほど診断確定例の割合が高い傾向であった。
- 7) 本データベースに登録されたDMD 1,550例中、人工呼吸器呼吸器導入時期・退院後の転帰を確認できない617例を除いた933例で検討した人工呼吸療法導入時期の変化を Fig. 7 に示す。各群は、A群:151例、B群:364例、C群:336例、D群:82例であった。導入時平均年齢は、A群:25.3 ± 0.5歳 (平均 ± 標準誤差)、B群:22.6 ± 0.3歳、C群:19.9 ± 0.3歳、D群:17.2 ± 0.3歳と、年代が若いほど人工呼吸器導入は早期であった。
- 8) 本データベースに登録されているDMD 1,550例中、退院

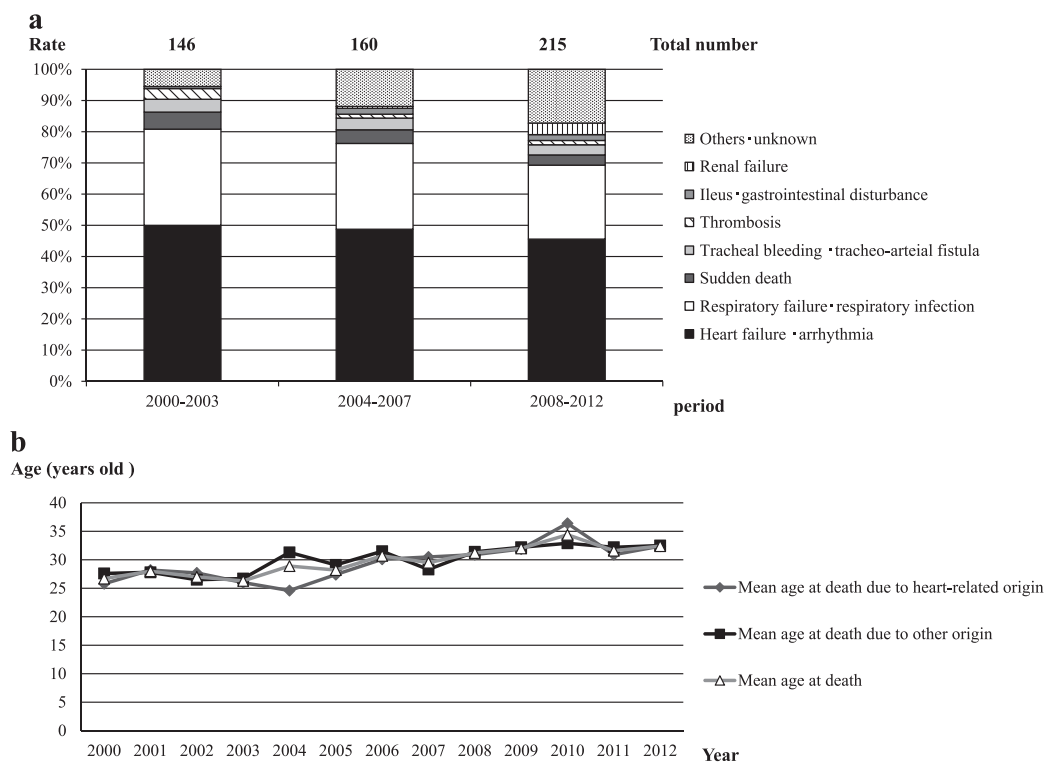


Fig. 4 Causes of death in 3 multiple-year periods (a) and sequential changes in mean age at death (b).

a: approximately half of the causes of death in each period had a heart-related origin, namely heart failure or arrhythmia. The next most common had a respiratory-related origin, such as respiratory failure or respiratory infection. As a newly reported cause of death, renal failure increased in the period from 2008 to 2012. b: the mean age of death was 32.4 years old in 2012 as compared to 26.7 years old in 2000. The mean age of death due to heart-related and other origins gradually increased throughout the study period.

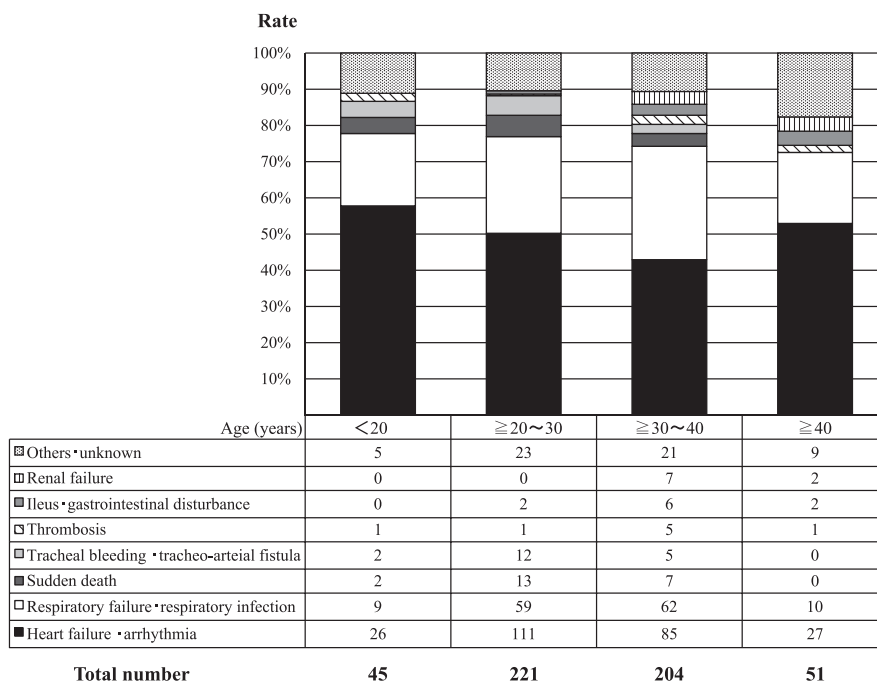


Fig. 5 Cause of death classified by age at death.

The two most common causes of death in each group were heart-related and respiratory-related. Tracheal bleeding and sudden death did not appear in patients in their 40s. Renal failure only appeared in patients greater than 30 years old.

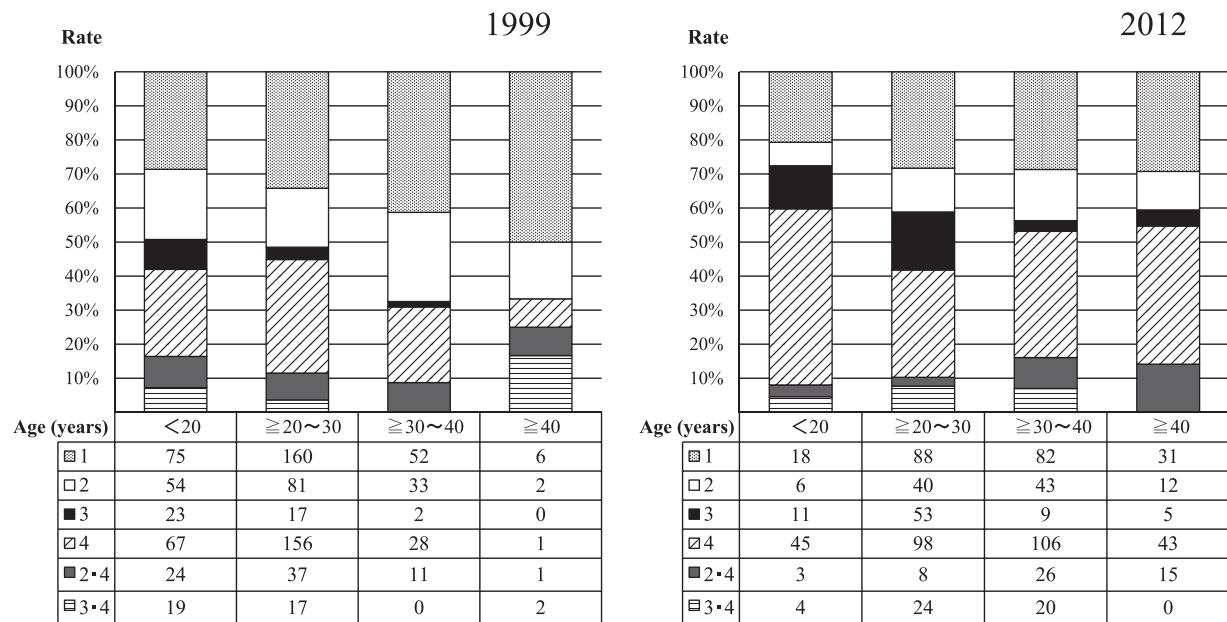


Fig. 6 Diagnostic evidence of DMD.

1: clinical information, 2: clinical information and classic muscle pathology findings, 3: clinical information and muscle pathology findings obtained with immunohistological method, 4: clinical information and gene analysis, 2・4: combination of 2 and 4, 3・4: combination of 3 and 4. The overall rate of diagnosis based on Dystrophin abnormality was higher in 2012 than in 1999. In addition, that rate of diagnosis was higher in younger patients in both 1999 and 2012.

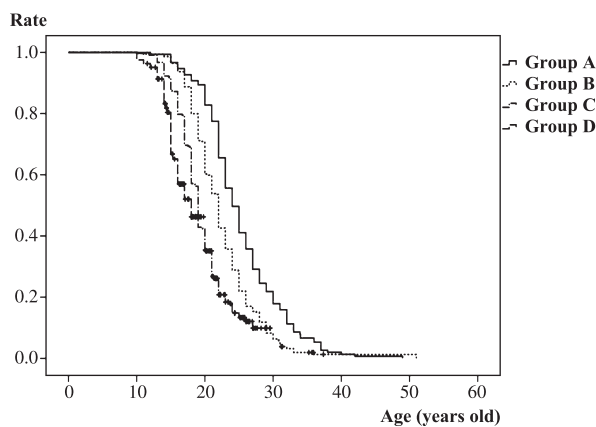


Fig. 7 Introduction of artificial ventilation for DMD patients by age group (Kaplan-Meier analysis).

Group A: born between September 1957 and September 1972 (≥ 40 years old on October 1, 2012) (n = 151). Group B: born between October 1972 and September 1982 (≥ 30~40 years old) (n = 364). Group C: born between October 1982 and September 1992 (≥ 20~30 years old) (n = 336). Group D: born after October 1992 (< 20 years old) (n = 82). Introduction of artificial ventilation became earlier in more recent generations.

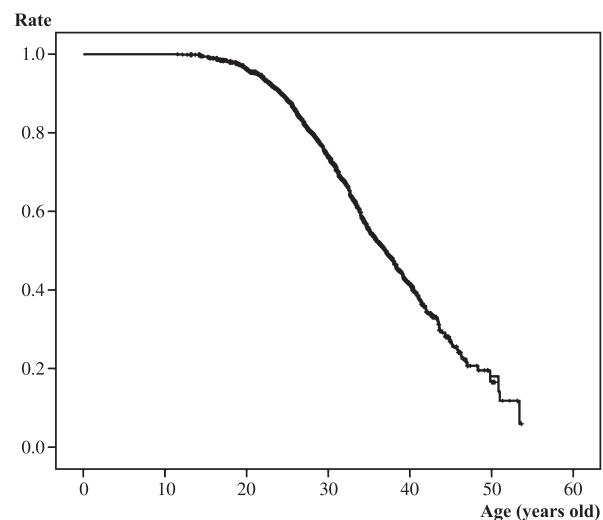


Fig. 8 Survival curve (Kaplan-Meier analysis).

A survival curve was produced from 1,273 of the 1,550 DMD cases, with 277 excluded for lack of confirmed outcome after discharge.

考 察

後の転帰の確認できない 277 例を除いた 1,273 例をもちいて作成した生存曲線を Fig. 8 に示す。平均値は 37.5 ± 0.4 歳 (平均 ± 標準誤差), 中央値は 37.0 ± 0.6 歳であった。

本検討は, データベースをもちいた既報告よりもさらに長期にわたるデータをもちい^{1)~8)}, 最近 14 年間の国内 27 筋ジストロフィー専門施設の DMD 入院患者の実態を示したもの

である。

筋ジストロフィー病棟は、筋ジストロフィー児に就学の機会と医療を提供するために、1979年までに全国27施設に約2,500床が整備された。開設当時は診断や療育を目的とする入院が多く、歩行可能な学童期のDMD患児が多数入院し、隣接する病弱養護学校に通学していた⁶⁾。時代の変化とともに、地域の普通小中学校、養護学校は、徐々に筋ジストロフィー児を受け入れるようになり、就学の機会は在宅でも提供可能、医療の提供も外来通院で可能な状況へと変化していった。就学を目的とした入院が減る一方、人工呼吸療法の積極的導入や心不全治療などDMDに対する医学的管理方法は進歩した^{9)~15)}。本データベースに情報を提供している複数の筋ジストロフィー専門施設からも自施設での成績が報告され、筋ジストロフィー医療の進歩を伺うことができる^{16)~18)}。

本データベースの情報収集を開始した1999年は、筋ジストロフィー医療の中に、NPPVを中心とする人工呼吸療法がすでに浸透し、在宅人工呼吸療法が一般的医療として認知されていていた時期であった。すでに歩行可能なDMD児の入院はなく、成人に達した症例が全体の80%以上を占め、人工呼吸療法を施行している例は38%に達していた⁸⁾。年度を追うごとに、DMDの入院例数は減少する傾向を示していたが、DMD入院患者の平均年齢、人工呼吸療法施行率は上昇した。

DMDに対しては、1982年頃から気管切開による人工呼吸管理がおこなわれるようになり¹⁹⁾、1980年代後半にはじめてNPPVがDMD患者に導入された時期は、呼吸不全が進行してから導入をおこなうことが一般的であった^{19)~21)}。人工呼吸療法導入の基準は施設や症例によりことなるが、自発呼吸代償困難となつてからの比較的高齢で導入される傾向にあった²¹⁾。しかしながら、呼吸理学療法の変化、排痰補助装置やポータブル式人工呼吸器技術の進歩とともに、より積極的に、より早期からの人工呼吸療法導入をおこなう方向に変化してきている^{12)17)~19)}。現在、人工呼吸療法はNPPVが第一選択であり、TIV開始例はNPPVで対応困難となった例あるいは対応困難な例などである¹²⁾¹⁵⁾。本データベースでの人工呼吸療法新規導入例もこうした基準で呼吸療法が選択されている。本検討での年代別人工呼吸療法導入時期は、高齢群ほどより高齢で人工呼吸療法を導入されていた。本検討症例は入院例に限定されており、DMD患者全体での検討ではないという点において偏りがあるといわざるをえないものの、こうした人工呼吸療法導入の基準の変化を如実に示したのと考えられる。

栄養管理方法も徐々に変化した。経口摂取可能例が大多数ではあるが、その数は徐々に減少し、経管栄養管理数が増加した。その内訳は、経鼻経管あるいは経口経管栄養から胃瘻栄養に移りつつある。国内筋ジストロフィー専門施設に対しておこなったアンケート調査では、胃瘻栄養の導入理由でもっとも多かったのは嚥下困難で、栄養状態不良は導入理由としての認識は低かったが、胃瘻造設後の良い点としてもっとも多くあげられていたのは栄養状態の改善であった²²⁾。胃瘻栄養導入による合併症に対する注意は必要だが、呼吸不全

進行期に導入されていた人工呼吸療法が徐々に導入時期が早まっているのと同様、今後は栄養状態を良好に保つために、嚥下障害初期からの胃瘻造設が進められるであろう²²⁾。

年代別の死因の検討では、死因の半数が心臓関連死ついで呼吸器関連死であることに年代ごとの変化はなかった。しかし、死亡時平均年齢は徐々に上昇し、データベース情報収集開始以後も進歩し続ける集学的な医療的介入の有効性を示したのと考えられる。また、30歳代までにしかみられなかった気管動脈瘻・気道出血は気管切開後の合併症としてとらえられるが、気管切開長期例でもみとめられるものの、発症リスクを抱える症例は40歳代になるまでに発症していると考ええるのが自然であろう²³⁾。胸骨切除など外科的介入による発症リスクを下げる手技の拡大が望まれる²⁴⁾。また、腎不全死はもっとも新しい年代での報告が増えており、寿命延長の結果として新しくみとめられるようになった死因として注目すべきであろう²⁵⁾。

1999年ではDMDの診断は、臨床診断あるいは免疫組織化学によらない筋病理での診断例が多かった。遺伝子検査の普及にともない、1999年では臨床診断にとどまっていた例が、あらためて遺伝子検査により診断が確定されることもあることなどから、2012年ではDMD診断確定例の割合が増加したと考えられる。臨床診断あるいは免疫組織化学での検討をおこなっていない筋病理診断例には、DMDではない例がふくまれる可能性があるが、ジストロフィン遺伝子検査で変異が発見されるのはジストロフィン異常症の60%程度に留まり、一部の立毛筋での検討可能例を除き²⁶⁾、筋組織での免疫組織化学検討不可能例がほとんどである。検討データ内にDMD診断未確定例をふくむのは本調査研究での限界でもある。

カプランマイヤー法による生存曲線での患者生存平均年齢は37.5歳であった。本データベースをもちいた本法では、データは入院患者に限定されており、各年代のDMD全例把握をしたデータではないため、解釈に注意が必要である。すなわち、たとえば現在生存している40歳以上のDMDの、すでに若年で死亡した同世代の患者データは収集・反映されていない。よって、カーブが高齢側にシフトした状態であると考えられる。これは、本データベースに情報を提供している複数の筋ジストロフィー専門施設が報告している生存分析結果が各施設内のほぼ全症例を追跡した結果であることと、大きく違う点である^{16)~18)}。

また、2012年入院例のうち、40歳以上が94例と全体の10%以上を占めた。集学的治療の結果といえるが、なぜ同じ医療をおこなっていても長生きできる群とそうでない群が生じるのであろうか。最近、DMDの病状進行に影響するmodifierが注目されている²⁷⁾。DMDの正確な診断とあわせ、こうしたmodifierがDMDの生命予後に関連するかなど、今後検討する必要がある。

入院患者の平均年齢は上昇し、人工呼吸器装着例・経管栄養例の増加など筋ジストロフィー病棟入院患者の重症化は明らかである。現在では、一部の就学児をのぞけば、入院患者のほとんどは成人であり、筋萎縮性側索硬化症など神経難病

を中心に疾患の種類も多岐にわたるうえ、医療的ケアの依存度の高い患者が大半である^{1)~3)5)7)8)}。これには、2005年に成立した自立支援法に基づく契約入院制度も影響すると考えられる。現在の筋ジストロフィー病棟は設立当時とはまったくことなつた様相を呈している。筋ジストロフィー病棟とよばれた病棟の多くは、現在療養介護病棟となり、その社会的役割は大きく変わった。

現在、エクソスキッピング療法、リードスルー療法などの国際共同試験が進められ²⁸⁾、国内でも患者登録システムや臨床試験ネットワークの構築がおこなわれるなどDMDの治療の方向性も変わりつつある²⁹⁾。また、厚生労働省精神・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、日本神経学会、日本小児神経学会合同の、一般医家を対象としたDMD診療ガイドラインも公開予定である。この診療ガイドラインの礎となっているのは、これまで長年にわたり培われてきた、国内27筋ジストロフィー医療専門施設の医療、看護の成果に他ならない。筋ジストロフィー病棟の社会的役割は、その設立当時とはまったくことなり、その名前すら死語となりつつあるが、今後の筋ジストロフィー医療の方向性を決める情報源として、本データベースのもつ役割・意義は大きい。

謝辞：本研究は、平成11～13年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究」班、平成14～16年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合的研究」班、平成17～19年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究」班、平成20～21年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費、平成22年度厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究」班、平成23～24年度厚生労働科学研究費補助金「筋ジストロフィー診療における医療の質の向上のための多職種協働研究」班の分担研究によつた。

本データベースの収集にご協力くださった歴代筋ジストロフィー研究班主任研究者、分担研究者、研究協力者の先生方に深謝いたします。

橋本和季、黒田健司（旭川医療センター）、石川悠加（八雲病院）、高田博仁、小山慶信、今 清覚（青森病院）、小林 顕、工藤重幸、間宮繁夫、和田千鶴（あきた病院）、齋藤 博、今井尚志、吉岡 勝（西多賀病院）、大矢 寧、小牧宏文（国立精神・神経医療研究センター）、川城丈夫、望月仁志、中山可奈（東埼玉病院）、本吉慶史、宮崎 泰、三方崇嗣（下志津病院）、土屋一郎、石原傳幸、小森哲夫（箱根病院）、岩崎文子、中島 孝（新潟病院）、狩野 操、大野一郎、駒井清暢（医王病院）、二村敦朗、上野陽一郎、渡邊宏雄、金子英雄（長良医療センター）、酒井素子、小長谷正明（鈴鹿病院）、小西哲郎、大江田知子（宇多野病院）、神野 進、藤村晴俊（刀根山病院）、陣内研二、三谷真紀（兵庫中央病院）、松村隆介（奈良医療センター）、石瓶紘一、福田清貴（広島西医療センター）、河原仁志、藤崎敏行、吉岡恭一（松江医療センター）、橋口修二（徳島病院）、藤井直樹、池添浩二、荒畑 創（大牟田病院）、直江弘昭、杉本峯晴、今村重洋、西田泰斗（熊本再春荘病院）、渋谷統壽、福留隆康、松尾秀徳（長崎川棚医療センター）、島崎里恵（西別府病院）、大庭健一、斉田和子

（宮崎東病院）、福永秀敏、餅原一男、中武孝二、植村安浩、丸田恭子（南九州病院）、黒野明日嗣、石川清司、諏訪園秀吾（沖縄病院）（各研究者の所属施設名は、現在の施設名称とした）

※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) 川井 充, 福永秀敏. 神経・筋政策医療ネットワークにおける筋ジストロフィー患者データベースの構築. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究, 平成11～13年度研究報告書. 2002, p. 263-273.
- 2) 刃田羅勝義, 福永秀敏. 筋ジストロフィーデータベース. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費14指-6, 筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合的研究, 平成14～16年度総括研究報告書班. 2005, p. 201-204.
- 3) 刃田羅勝義, 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.
- 4) 刃田羅勝義, 神野 進, 藤村晴俊. 筋ジストロフィーデータベース調査—Duchenne型筋ジストロフィー進行例の臨床像—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費17指-9, 筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究, 平成17～19年度総括研究報告書. 2008, p. 322-324.
- 5) 刃田羅勝義, 神野 進. 筋ジストロフィーデータベース調査—筋ジストロフィー病棟の現状—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費17指-9, 筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究, 平成17～19年度総括研究報告書. 2008, p. 325-328.
- 6) 刃田羅勝義, 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.
- 7) 齊藤利雄, 刃田羅勝義, 藤村晴俊ら. 筋ジストロフィー病棟入院患者データベース. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費, 筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究（筋ジス研究神野班）, 平成22年度研究成果報告書・論文集. 2011, p. 論文集1-6.
- 8) Saito T, Tatara K. Database of wards for patients with muscular dystrophy in Japan. In: Hegde M, Ankala A, editors. Muscular dystrophy. Croatia: Intech; 2012. p. 247-260.
- 9) 田村拓久, 渋谷統壽. Duchenne型筋ジストロフィーの慢性心不全の治療にcaptoprilは有効である. 神経内科 1995;42: 22-26.
- 10) 田村拓久, 渋谷統壽, 飯田光男ら. Duchenne型筋ジストロフィー患者の慢性心機能障害に対するカプトリル治療の臨床評価. 臨医薬 1996;12:3635-3646.
- 11) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999;137:895-902.
- 12) Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:456-465.
- 13) Matsumura T, Tamura T, Kuru S, et al. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. Intern Med 2010;49:1357-1363.
- 14) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and

- pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- 15) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-189.
 - 16) 小長谷正明, 酒井素子, 若山忠士ら. Duchenne 型筋ジストロフィーに対する間歇的陽圧人工呼吸療法の延命効果と死因の変遷. *臨床神経* 2005;45:643-646.
 - 17) Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord* 2011;21:47-51.
 - 18) 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析. *臨床神経* 2011;51:743-750.
 - 19) 松村 剛. Duchenne 型筋ジストロフィー診療の変遷. *神経内科* 2013;79:157-164.
 - 20) 大竹 進. 筋ジストロフィーに対する鼻マスクによる人工呼吸 (NIPPV) の試み. *リハ医学* 1992;29:817-822.
 - 21) 石原傳幸. 筋ジストロフィーの健康管理. *脳と発達* 2004;36:130-135.
 - 22) Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012;34:756-762.
 - 23) Saito T, Sawabata N, Matsumura T, et al. Tracheo-arterial fistula in tracheostomy patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 2006;28:223-227.
 - 24) 国吉真行, 比嘉 昇, 饒平名知史ら. 未破裂気管腕頭動脈瘻に対する胸骨 U 字状切除術—簡便なアプローチ, 予防的手術としての有用性—. *国立沖縄医誌* 2010;30:11-17.
 - 25) 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne 型筋ジストロフィー進行例では腎機能障害が多い. *臨床神経* 2012;52:211-217.
 - 26) Niiyama T, Higuchi I, Sakoda S, et al. Diagnosis of dystrophinopathy by skin biopsy. *Muscle Nerve* 2002;25:398-401.
 - 27) Flanigan KM, Ceko E, Lamar KM, et al. LTBP4 genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013;73:481-488.
 - 28) Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-1522.
 - 29) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:60.

Abstract

Changes in clinical condition and causes of death of inpatients with Duchenne muscular dystrophy in Japan from 1999 to 2012

Toshio Saito, M.D.¹⁾, Katsunori Tatara, M.D.²⁾ and Mitsuru Kawai, M.D.³⁾

¹⁾Division of Child Neurology, Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

²⁾Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization National Higashisaitama Hospital

To elucidate changes in medical treatment for Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Japan, we analyzed the clinical courses and causes of death of inpatients with DMD registered in the muscular dystrophy ward database of 27 hospitals in Japan specializing in muscular dystrophy treatment since 1999. The total number of hospitalized cases in 1999 was 873, which gradually reduced to 733 in 2012. The mean age of DMD patients in 1999 was 23.6 years old, while that was 30.1 years old in 2012, with patients 40 years and older accounting for 94 cases in the latest year. The respirator dependent rate gradually increased from 58.6% in 1999 to 86.1% in 2012. Artificial respiration therapy was introduced earlier in more recent years and the mean age in recent years was shown to be 17.2 years old. The oral nutritional supply rate in 1999 was 95.1%, which fell to 66.8% in 2012, while gastrostomy feeding gradually increased to 129 cases in 2012. The rate of clinical diagnosis of DMD was 52.3% in 1999 and decreased to 43.7% in 2012, which showed progress towards more accurate diagnosis of DMD. From 2000 to 2012, 521 deaths were reported, with approximately half of the causes heart related, followed by respiratory related. The mean age of death gradually increased to 32.4 years old in 2012 from 26.7 years old in 2000. The mean age of survival of all DMD patients was 37.5 years old. Progress in multidisciplinary medical care for respiratory failure, cardiomyopathy, nutritional problems, and other related factors has extended the lifespan of DMD patients.

(*Clin Neurol* 2014;54:783-790)

Key words: ward for patients with muscular dystrophy, Duchenne muscular dystrophy (DMD), artificial ventilation, multidisciplinary medical care