

大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査

松村 剛^{1)*} 木村 卓²⁾ 穀内 洋介³⁾
 久保田智哉³⁾ 高橋 正紀³⁾ 佐古田三郎¹⁾³⁾

要旨：筋強直性ジストロフィー患者の受療動向を検索する目的で、大阪府下の循環器・糖尿病・産婦人科・眼科全専門医に無記名アンケートを実施し、20.7% から回答をえた。33.8% の専門医は診療経験を有し、10.1% は診断経験があり、患者が様々な科を受診していること、神経内科以外の科を先に受診する症例も多いことが確認された。周産期・周術期トラブルでの発見も多く、非専門科での診断能力向上が課題だが、診断経験を持つ医師は筋強直現象や顔貌など特徴的の症状への関心が高く、簡易スクリーニング法の開発が有効と思われた。患者の病識不足や専門医との連携困難を指摘する意見もあり、患者・医療者双方への啓発と情報共有が重要である。

(臨床神経 2011;51:677-682)

Key words：筋強直性ジストロフィー，受療動向，集学的治療，無記名アンケート

はじめに

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) は myotonin protein kinase (DMPK) の3'非翻訳領域に存在するCTG繰返し配列の延長によって生じる triplet repeat 病の一つである¹⁾。本症は筋ジストロフィーの中でも頻度の高いものの一つであるが、骨格筋障害に加え様々な内分泌・代謝障害、心伝導障害、若年性白内障、種々の臓器の良性・悪性腫瘍など多彩な合併症を呈する多臓器疾患である²⁾。このため、本症の生命予後・QOLの改善には、集学的管理が重要である。一方、われわれが以前おこなった本症患者の子宮筋腫合併検索で、骨格筋症状発現前に子宮筋腫が発見された症例が40%以上を占めていた³⁾ように、骨格筋障害が軽微な症例では合併症により神経内科や小児神経科などの専門科以外の科を最初に受診することも多いため、非専門科における診断能力向上と専門科への連携も重要な課題である。しかし、本邦で本症患者の医療受療動向の実態を地域レベルで検索した報告は、われわれのしらべたかぎりこれまでにない。そこで、本症患者の受療動向と医療連携に向けた課題を明らかにする目的で、本症患者の受診機会が多いと推測される循環器科、糖尿病、産婦人科、眼科について、大阪府下の各専門医に往復葉書による無記名アンケート調査を実施した。

対象・方法

調査票作成時点(2009年9月)の日本循環器学会、日本糖尿病学会、日本産科婦人科学会、日本眼科学会の専門医名簿に基づき、大阪府下の各専門医全員(住所不明者は除く、送付数は循環器専門医927名、糖尿病専門医357名、産婦人科専門医882名、眼科専門医915名)に、往復葉書による無記名アンケート調査をおこなった。調査期間は2009年10月から同年12月である。

質問内容は、各科共通のものとして所属機関の特性(診療所、病院：神経内科診療の有無)、卒後年数(卒後10年以下、10~20年、21年以上)、DM1診療経験の有無と経験症例数、DM1を診断した経験の有無とその数、本症をうたがう症状(筋力低下、握った手が開きにくい、顔貌、CK高値、本症の家族歴)、該当科以外に受診している診療科、DM1の診療において困った経験を挙げた。各科別の設問として、受診契機となった病態、循環器科ではペースメーカー・除細動器の適応(適応無し、条件付き、一般と同様、積極的に考慮)を、糖尿病では本症に実施する耐糖能検査(75g-oral glucose tolerance test : OGTT, homeostasis model assessment of insulin resistance : HOMA-IR, 食後血糖/インスリン, hemoglobin A1c : HbA1c)、本疾患の耐糖能異常に対する治療方針(一般の糖尿病より厳密、同様、緩やか)、本症で積極的に使用する耐糖能障害治療薬を、産婦人科では周産期合併症を挙げた。

有効回答数は循環器科172名(18.6%)、糖尿病85名

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科〔〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1〕

¹⁾独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科

²⁾兵庫医科大学内科学講座(神経・脳卒中科)

³⁾大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

(受付日：2011年2月26日)

Table 1 Summary of common questionnaire.

	Cardiologist	Diabetologist	Gynecologist	Ophthalmologist
Number of objective specialists	927	357	882	915
Institutions				
Hospitals: Neurology (+)	381	149	242	233
Hospitals: Neurology (-)	258	73	179	87
Clinics	281	130	453	590
Unclassified	7	5	8	5
Number of responders	172	85	220	154
Institutions				
Hospitals: Neurology (+)	74	37	58	46
Hospitals: Neurology (-)	39	13	46	0
Clinics	59	34	108	108
No answer	0	1	0	0
Years of experience as medical specialist				
Under 10 years	7	2	21	10
11-20 years	37	29	47	58
Over 21 years	127	54	152	83
No answer	1	0	0	3
Experience to treat patients with myotonic dystrophy				
Yes	63	36	65	49
No	107	48	154	104
No answer	2	1	1	1
Experience to diagnose myotonic dystrophy				
Yes	13	16	29	6

(23.8%), 産婦人科 220 名 (25.7%), 眼科 154 名 (16.8%) であった。

統計学的検討は、各科専門医全体と回答者の所属機関比率の比較は χ^2 乗検定を、各科毎や勤務先毎など 3 群間以上の比較は Kruskal-Wallis rank test を、DM 発見経験有無など 2 群間の比較は Mann-Whitney U test をもちいておこなった。

結 果

所属機関および卒後年数

各専門医の所属先および卒後年数を Table 1 に示した。回答者の所属先比率は概ね専門医全体の所属先比率を反映していたが、眼科では神経内科診療をおこなっていない病院の勤務者からの回答が無かったため回答者と専門医全体の間有意差をみとめた ($p < 0.001$)。回答者の卒後年数についてはすべての科で 21 年以上が半数以上を占めたが、循環器科でその割合が高かった ($p = 0.005$)。

診療経験の有無と経験症例数

本症の診療経験は 213 名 (33.8%) の医師が有しており、診療科による有意差はなかったもの ($p = 0.126$)。糖尿病専門医が 43.5% と最も高かった。経験症例数は 1 例が 100 名、2 例 47 名、3 例 28 名で、4 例以上は 18 名であった。施設別では神経内科診療をおこなっている病院の医師の経験率が 44.0% と最も高く、神経内科診療をおこなっていない病院 (39.4%)、診療所 (25.2%) の順に低下した ($p < 0.001$)。

診断経験の有無と診断症例数、本症をうたがう症状

本症を診断した経験を持つ医師は 64 名 (10.1%) あり、診

療経験を有する医師の中での割合は、循環器科 20.6%、糖尿病 43.2%、産婦人科 44.6%、眼科 12.2% で糖尿病と産婦人科が高かった ($p < 0.001$)。施設別では神経内科診療をおこなっている病院の医師の診断率が 15.6% と最も高く、神経内科診療をおこなっていない病院 (11.1%)、診療所 (6.4%) の順に低下した ($p = 0.007$)。本症をうたがう症状について診断経験の有る医師と無い医師で比較すると、筋強直現象 ($p = 0.001$)、顔貌 ($p = 0.02$)、CK 高値 ($p < 0.001$) において、診断経験を有する群が有意に高かった (Fig. 1)。設問以外の症状として、産婦人科では先天性患児の出産 (25.1%)、眼科では若年性白内障 (28.1%) を挙げた医師が多かった。

当該科以外の受診科

当該科以外の受診科をわかる範囲で列挙してもらったところ、神経内科が回答者の 80.2% を占め、内科 16.6%、整形外科 6.4%、小児科 6.4% と続いたが、神経内科・小児科のどちらも受診していない患者が 17.6% あり、「困ったこと」の項目に、神経内科や小児神経科の受診を勧めても消極的とのコメントもあった。

各科別項目

循環器科

受療疾患としては心不全 29 名、伝導障害 23 名、心房細動・粗動 11 名、洞不全症候群 8 名、期外収縮 6 名、発作性上室性頻拍 5 名、弁膜症 3 名、QT 延長症候群 2 名、虚血性心疾患 1 名であった。その他として在宅胃腸管理や呼吸不全、肺炎、糖脂質代謝異常などの非循環器疾患を挙げた医師も 12 名あった (Fig. 2A)。ペースメーカー・除細動器の適応については無回答 71 名、一般と同じが 69 名、条件付き 23 名、適応無し 5

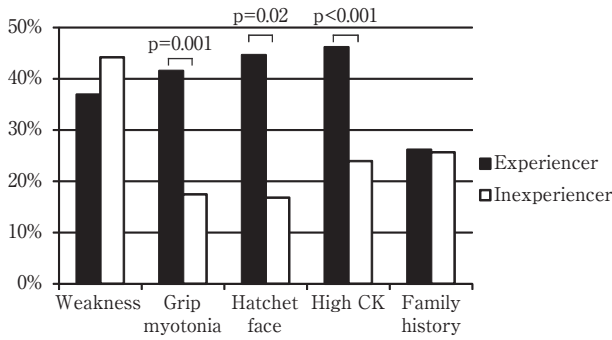


Fig. 1 Clinical signs which remind myotonic dystrophy. Abbreviation: CK: creatine kinase
The doctors having experiences of diagnosis of DM paid more attention for grip myotonia, hatched face and serum high CK.

名、積極的に適応4名であった。条件付きの内容としては、ADLや原疾患の予後を考慮する、原疾患の治療が優先、年齢や心機能を考慮する、致死性不整脈や完全房室ブロックの存在、心臓電気生理検査をおこなって判断する、などに加え明らかなガイドラインが無いとする意見やペースメーカーが心機能におよぼす悪影響を懸念する意見もあった。困ったこととして、本人・家族の疾患に対する受容・理解不足で治療への協力がえにくい、疾患・予後・遺伝の説明が難しい、心疾患以外の合併症管理が困難、突然死の経験がある、などのコメントがあった。

糖尿病

耐糖能障害検索のための検査としては、OGTTが20名、HbA1cが18名、食後血糖・インスリンが10名、HOMA-IRが7名であったが、食後高脂血症の評価としてクッキーテストを推奨する意見もあった。耐糖能障害への治療方針としては、一般と同じが45名、より緩やかは12名でより厳密の3名より多かった。本症に優先的に使用する薬剤としては、チアゾリン誘導体が12名ともっとも多く、ビグアナイド薬10名、インスリン5名、 α グルコシダーゼ阻害剤3名の順で、スルホニル尿素(SU)製剤を挙げた医師はいなかった。

産婦人科

受診疾患は異常妊娠・出産が44名、不妊症9名、正常妊娠・出産4名と産科が多数を占め、婦人科疾患としては子宮筋腫16名、悪性腫瘍12名、良性腫瘍7名、子宮内膜症4名、その他3名であった(Fig. 2B)。周産期合併症を33名(15%)の医師が経験しており、羊水過多9名の他、抜管困難、呼吸器合併症、新生児仮死・管理困難が各8名、横紋筋融解症・筋痛6名、不整脈3名、その他3名が挙げられた(Fig. 3)。塩酸リトドリンによるトラブルを挙げた医師も4名あった。それ以外の困ったこととして、病識が乏しく治療に非協力的である、遺伝相談への対応が困難、切迫早産の際に使用できる薬剤が制限されること、先天性患児によりNICUのベッドが長期占有される問題や、未診断例が緊急手術で術後抜管不能となって発見された、体外受精採卵時の静脈麻酔によるトラブル、相

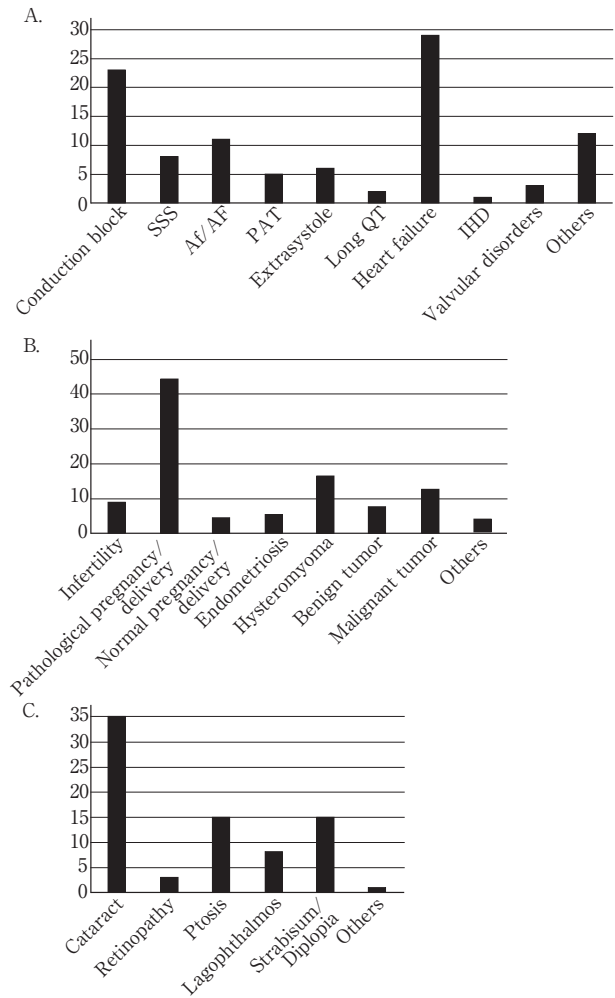


Fig. 2 The consulted disorders of myotonic dystrophy patients.

The disorders which made patients visit medical agency were asked in a multiple choice manner.

A. Cardiologist, B. Gynecologist, C. Ophthalmologist

Abbreviations: SSS: sick sinus syndrome, Af: atrial fibrillation, AF: atrial flutter, PAT: paroxysmal atrial tachycardia, IHD: ischemic heart disorders

談できる専門医が少ないなどが挙げられ、コメントの記載率は11.4%と他の科(循環器5.8%, 糖尿病0%, 眼科0.6%)にくらべ高かった。

眼科

受診疾患は白内障35名、眼瞼下垂15名、斜視・複視15名、兎眼8名、網膜症3名、その他1名であった(Fig. 2C)。

考 察

今回の調査では、回答率が全体で20.1%(16.8~25.7%)であったが、協力いただいた各専門医にとっては専門外の疾患に対するアンケートであったことを考慮すると、低いものではないと考える。また、眼科を除き回答者の勤務先比率は専門

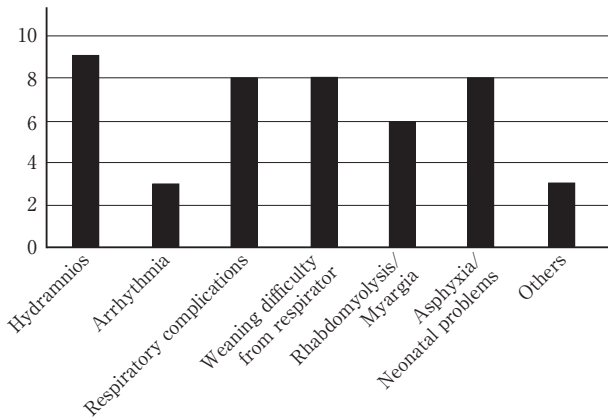


Fig. 3 Perinatal complications of myotonic dystrophy patients.

Perinatal complications were asked in a multiple choice manner. Thirty-three gynecologists had experienced perinatal complications. Among them four doctors reported troubles in using ritodrine hydrochloride.

医全体の構成を反映しており、概ね全体の傾向を反映したものであると推測する。診断経験やトラブル経験がある医師の回答率が高く、診療経験率を実際よりも高く推定している可能性も否定できないが、本症の存在に気づかずに診療されている事例も多いと推測される。

今回の調査では、各科とも30~40%程度の専門医がDM1の診療経験を有しており、DM1患者が様々な科を受診している実態が裏付けられた。DM1を診断した経験を有する医師も65名あり、神経内科や小児神経科などの専門科以外の受診を契機に発見される事例も多いことが再確認された。施設別には神経内科を有する病院に勤務している医師が診療経験・診断ともにもっとも高率であった。これは本症患者の多数が神経内科を受診していることに加え、複数の合併症を有するために総合病院を受診する機会が多いこと、神経内科医へのコンサルトで確定診断がしやすいことなどが関連すると推測される。

本症の重症度は妊娠中・出生児から症状を示す先天型から、一生涯日常生活に支障がない軽症例まで大きな幅があるため、骨格筋症状に無自覚な症例は神経内科・小児神経科よりも先に非専門科を受診する可能性が高い。本症が多臓器疾患であり集学的管理が必要であること、表現促進現象があり遺伝相談などに特別な配慮が必要であること、本症に気づかずに手術などをおこなったばあいトラブルをおこしやすいことなどから、非専門科での診断能力向上と集学的医療体制構築が重要な課題である。実際、産婦人科では周術期合併症や塩酸リトドリンをふくむ周産期・周術期トラブル、先天性患児への対応困難を契機に発見された事例が多かった。これらは、事前に診断されていれば一定の予防・対策が図れていた可能性が高い。発見経験がある医師は筋強直現象や顔貌などの特徴的的症状への関心が高く、経験のない医師は筋力低下以外への関心が低かった。このことから、本症の特徴的的症状による簡

易スクリーニング法を開発・普及させることで、診断率が向上すると期待される。

循環器科の受診契機となった疾患は、心不全がもっとも多く、伝導障害や不整脈にくらべ心不全の合併頻度が少ないとする従来の報告²⁾とことなる結果であった。この原因として、心不全の頻度が従来考えられているより高い可能性もあるものの、むしろ伝導障害や不整脈は多くのばあい無症状で受診率が低いのに対し、心不全の受診率が高いためではないかと推測される。また、循環器では循環器疾患以外の内科合併症や在宅医療管理のために受診している患者も多かった。糖尿病で同様の質問を設定していなかったためこの点が不明だが、診療所勤務医がホームドクターとして本症の在宅療養を支えていることも示唆された。

ペースメーカー・除細動器に対する適応は、一般よりも消極的とする医師が積極的とする医師よりも多かった。これは、本症におけるペースメーカー適応を、AHA2006年ガイドライン⁴⁾で有・無症状のIII度または高度II度房室ブロック(class I)、有・無症状の(I度をふくむ)全レベルの房室ブロック(class IIb)、本邦のJCS2006年改訂版ガイドラインで高度またはIII度房室ブロック(class I)とし、積極的にとらえていることと対照的であった。要因の一つに、筋ジストロフィーという病名による否定的イメージが懸念されるが、pacingによる心機能への悪影響を懸念する意見もあった。本症のペースメーカー・除細動器については海外で積極的に検討されている^{5)~8)}が、本邦の実情に合わせた適応について神経内科と循環器内科の間で共通認識を形成していく必要があると思われた。一方、病識の不足から患者自身が消極的な事例も少なくなく、患者教育も重要な課題である。

糖尿病では、一般的なOGTT、HbA1cに加え、食後血糖・インスリンやHOMA-IRを挙げた医師も少なくなかった。積極的に使用する薬剤もインスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン誘導体やビッグアナイドが多く、SU製剤が無いなど本症のインスリン抵抗性や食後高血糖・高インスリン血症⁹⁾を意識した管理がなされていることが推測された。その一方で、治療方針は一般より緩やかとする医師が厳密とする医師より多かった。その理由については質問を設定していなかったため不明であるが、循環器と同様予後に対する悲観的意識や患者の病識の低さが影響していることが推測される。

産婦人科は正常・異常妊娠・出産がもっとも多かった。女性患者の妊娠は、先天性患児の問題だけでなく、未発症・軽症例でも症状発現・増悪することが多いこと、周産期トラブルなど様々な問題を生じやすい。不妊症での受診も多いことが推察されたが、本症患者への不妊治療の適応は慎重な配慮が必要であり、不妊症患者で本症のスクリーニングと遺伝相談をふくむ適切なカウンセリングの必要性を感じた。生殖器腫瘍³⁾での受診も多く、本症の医療管理における産婦人科の重要性が再確認された。周産期トラブルの経験者は、本症の経験者の過半数におよび、有効回答率やコメント記載率の高さもふくめ、産婦人科側でも対応に苦慮されている実情がうかがえた。

眼科は、白内障での受診が多数で、若年性白内障で本症の顔貌を確認してうたがうとの意見が多かった。眼瞼下垂・兔眼での受診も多かったが、本症患者で眼瞼挙上術を施行したばあい兔眼の増悪が生じうるため一定の配慮が必要と思われる。全身麻酔の機会に乏しく周術期トラブルが少ないか、困ったことへのコメントが少ないことも特徴であった。

集学的治療に向けた課題として、患者・家族の病識の問題が改めて認識された。本症の生命予後およびQOL改善のためには、種々の合併症を早期に発見し適切に管理していくことが重要である。神経内科・小児神経科は本症の集学的治療の中心的役割を果たすべきであるが、自覚症状に乏しいこと、原疾患自体の治療法がないことなどのため、患者・家族にとって積極的な受診意義を感じにくいことが推察される。今後、患者・医療者双方に向けた啓発活動が必要と思われる。

謝辞：本研究の調査にご協力いただいた、大阪府下の循環器科・糖尿病・産婦人科・眼科専門医の各先生方に深謝いたします。アンケートの発送・集計などに尽力いただいた水野水希さんに感謝します。本研究は平成21年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「本邦における筋チャンネル病の実態に関する研究(21210301)」および平成22年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業「筋チャンネル病および関連疾患の診断・治療指針作成および新規治療法開発に向けた基盤整備のための研究(10103469)」の援助を受けておこなった。

文 献

- 1) Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.
- 2) Harper PS, Engelen Bv, Eymard B, et al. Myotonic dystrophy present management future therapy New York:

Oxford university press; 2004.

- 3) 松村 剛, 野崎園子, 横江 勝ら. 筋強直性ジストロフィーでは子宮筋腫合併率が高い. *医療* 2002;56:472-475.
- 4) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350-408.
- 5) Hawley RJ, Collieran JA, Fletcher R, et al. Indications for Cardiac Pacemaker Implantation in Myotonic Dystrophy. *MedGenMed* 1999;E5.
- 6) Lazarus A, Varin J, Babuty D, et al. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645-1652.
- 7) Dello Russo A, Mangiola F, Della Bella P, et al. Risk of arrhythmias in myotonic dystrophy: trial design of the RAYD study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:51-58.
- 8) Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol* 2011;150:54-58.
- 9) Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2009;276:60-65.

Abstract**A survey of cardiologists, diabetologists, gynecologists and ophthalmologists practicing in Osaka on the medical consultation behaviors of myotonic dystrophy patients**

Tsuyoshi Matsumura, M.D.¹⁾, Takashi Kimura, M.D.²⁾, Yosuke Kokunai, M.D.³⁾,
Tomoya Kubota, M.D.³⁾, Masanori P. Takahashi, M.D.³⁾ and Saburo Sakoda, M.D.¹⁾³⁾

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

²⁾Neurology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

³⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

An anonymous postal survey of cardiologists, diabetologists, gynecologists, and ophthalmologists in Osaka was performed to assess the medical care-seeking behaviors of and problems associated with the medical management of patients with myotonic dystrophy (DM). The questionnaires were sent to 927 cardiologists, 357 diabetologists, 882 gynecologists, and 915 ophthalmologists. Of these, 172 cardiologists, 85 diabetologists, 220 gynecologists, and 154 ophthalmologists responded. More than 30% of responders had provided care to DM patients, and approximately 10% had experience diagnosing DM patients. These facts suggest that DM patients receive medical care from various specialists due to complications involving multiple systems and some of them visit other specialists prior to neurologists. Some patients were diagnosed after perinatal or perioperative difficulties. Therefore, it seems important to improve the ability of physicians to identify DM patients. Because specialists with experience diagnosing DM paid more attention to the characteristic features of DM, such as grip myotonia and hatchet face, a simple screening test may be useful for detecting DM. Some responders pointed out the negative attitude of DM patients toward medical care and the lack of neurologists for consultation as problems in the medical management of DM patients. Cooperation among neurologists and other specialists and education of DM patients are important to improve the medical management of DM patients.

(Clin Neurol 2011;51:677-682)

Key words: Myotonic dystrophy, medical consultation behavior, multidisciplinary management, anonymous questionnaire survey
