

Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析

松村 剛* 齊藤 利雄 藤村 晴俊 神野 進 佐古田三郎

要旨：当院を受診し 1977～2010 年に死亡した Duchenne muscular dystrophy 患者の死因を分析した。1984 年に開始した呼吸管理や、1990 年代以降の心保護治療をふくむ積極的加療の結果、平均死亡年齢は 1984 年以前の 18.9 歳が 2004 年以降は 31.1 歳に延長し、さらなる延命が予測される。呼吸管理の長期化や在宅人工呼吸療法患者の増加から、二次性肺障害予防とリスクマネジメントが重要になっている。約半数を占めていた呼吸不全死は激減し、心不全が主要死因となった。心保護治療の進歩で拡張型心筋症によるうっ血性心不全が減少したが、循環不全による腎不全が出現しており、心腎連関への配慮が重要である。

(臨床神経 2011;51:743-750)

Key words : Duchenne muscular dystrophy, 死因分析, 呼吸管理, 心保護治療, 心腎連関

序

Duchenne muscular dystrophy (DMD) は dystrophin 遺伝子の変異によって生じる、小児期発症の筋ジストロフィーではもっとも頻度の高い疾患である。呼吸管理技術の進歩は、本症にいちじるしい生命予後の改善と activity of daily living (ADL) 拡大, quality of life (QOL) 向上をもたらした^{1)~3)}。現在の最大の死因は心不全であるが、angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害剤や β 遮断薬などの心保護治療の普及や社会的環境の変化などにより、心不全の実態も徐々に変化しつつある^{4)~6)}。

当院では 1967 年の筋ジストロフィー病棟開設から本症の診療を開始し、外来診療から長期入院まで総合的な対応をおこなってきた。呼吸管理は 1984 年 8 月に開始し、2010 年末までに 204 名で実施している。心保護治療は 1992～1994 年の多施設研究⁴⁾を契機に ACE 阻害剤使用が一般化、 β 遮断薬は 1990 年代後半から一部の患者に導入され、2003～2007 年の多施設研究⁶⁾を契機に徐々に普及が進んだ。今後、病態に基づいた治療法開発により機能予後改善が期待される現時点で、これまでの医療管理の効果と今後の課題を明らかにすることの意義は大きいと考え、当院を受診した DMD 患者のうち、1977 年初から 2010 年末までの死亡者と 2010 年末までの呼吸器装着者全員を対象に生存分析および死因分析をおこなった。

対象および方法

対象は当院を受診した 286 名の DMD 患者で、内訳は 1977 年初から 2010 年末までに呼吸管理を受けずに死亡した 82 名

および呼吸管理を受けて死亡した 95 名と 2010 年末時点で生存中の呼吸器装着患者 109 名である (Fig. 1)。調査能力の限界から、当院以外(在宅・他院)で死亡し当院に連絡がなかった患者や、2010 年末時点で呼吸管理を受けていない患者はふくめていない。診断根拠は、対象患者の多くが dystrophin の発見以前に診断されているため、遺伝子診断が 69 名、遺伝子変異不明で免疫組織での診断(骨格筋, 立毛筋⁷⁾)が 31 名で、その他の症例は臨床所見(近位筋優位の筋力低下, 下腿仮性肥大の存在, 歩行喪失年齢が 14 歳未満, いちじるしい CK 高値, 伴性劣性の遺伝形式など)や一般筋病理に基づく診断である。死亡者 177 名の主要死因は、カルテ記述, 退院時サマリーや過去の報告⁸⁾を基に確認した。在宅で死亡した患者についても、死亡状況をできるだけ詳細に聴取し死因を推定した。

呼吸管理状況は全症例で把握できたが、心エコー所見は定期的心エコー評価を開始した 1993 年以後の死亡者 95 名について、また brain natriuretic peptide (BNP) は当院で測定を開始した 1997 年以後の死亡者 84 名についてデータを収集した。

調査期間が長期にわたるため、便宜的に呼吸管理を開始した 1984 年 8 月を基点として、1977 年初から 1984 年 7 月までを前期、1984 年 8 月から 1993 年末までを I 期、在宅人工呼吸療法 (home mechanical ventilation : HMV) が保険適応となった 1994 年の年初から 2003 年末までを II 期、2004 年初から 2010 年末 (β 遮断薬が普及した時期) を III 期に分けた。統計学的解析は、生存分析は Kaplan-Meier 法と Log-rank test を、死亡時年齢の比較は Student's *t* test を、心機能データの比較は Kruskal-Wallis rank test をもちいて実施した。

*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]
独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科
(受付日: 2011 年 5 月 12 日)

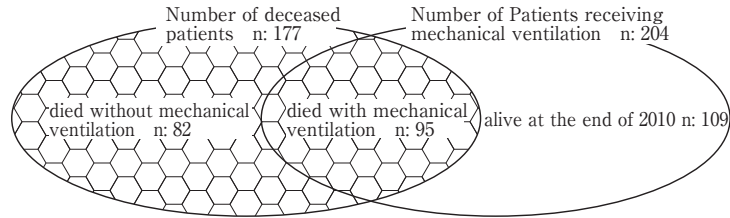


Fig. 1 The composition of object patients.

The number of deceased patients not receiving mechanical ventilation was 82, that of deceased patients receiving mechanical ventilation was 95, and that of alive patients receiving mechanical ventilation at the end of 2010 was 109, respectively. Survival analysis was done for all patients (n: 286) and cause-of-death analysis was done for deceased patients (honeycomb area, n: 177).

結 果

全対象者 (286 名) の生存分析

呼吸管理を受けずに死亡した 82 名のうち、前期の死亡者 (Pre 群) は 33 名で、1984 年 8 月以後 (Post 群) の死亡者が 49 名 (I 期 34 名, II 期 14 名, III 期 1 名) であった。また、呼吸管理導入者数は、I 期が 57 名 (I (+) 群, non-invasive ventilation : NIV で導入 25 名, tracheal intermittent ventilation : TIV で導入 32 名), II 期が 79 名 (II (+) 群, NIV で導入 75 名, TIV で導入 4 名), III 期が 68 名 (III (+) 群, NIV で導入 67 名, TIV で導入 1 名) であった。1980 年代は TIV が主体で一部陰圧式呼吸器⁹⁾を使用した。1990 年代以後はマスクでの NIV が主体で、TIV は NIV での管理が困難になった症例がほとんどである。1992 年から HMV を開始し、1998 年以降は呼吸管理導入者の 9 割以上が在宅へ移行している。II 期以後に TIV で呼吸管理を導入した 5 名はすべて緊急挿管例で、他院での気管切開 2 名、蘇生後脳症による意識障害 1 名、全身状態不良で抜管不能 2 名であった (Fig. 2)。呼吸器装着患者のうち I 期導入者の 11 名、II 期導入者の 38 名、III 期導入者の 60 名が 2010 年末時点で生存しており、うち 9 名は 40 歳以上であった。

Kaplan-Meier 法による各群の 50% 生存年齢 (Fig. 3) は、Pre 群 17.6 ± 1.0 歳, Post 群 19.3 ± 0.8 歳, I (+) 群 32.3 ± 2.1 歳, II (+) 群 33.0 ± 1.4 歳であった (III (+) 群は 2010 年末時点で分析不能)。また、I~III 群の 50% 呼吸管理導入年齢は I (+) 群 20.1 ± 3.6 歳, II (+) 群 21.4 ± 4.5 歳, III (+) 群 19.5 ± 4.9 歳であった。I~III (+) 群はいずれも Pre 群, Post 群より著明に生命予後が改善し (すべて $p < 0.001$)、II (+) 群の呼吸器導入年齢は Pre 群 ($p = 0.020$)、Post 群 ($p = 0.014$) の死亡年齢より高かった。I~III (+) 群間では III 群が I (+) 群 ($p = 0.056$)、II (+) 群 ($p = 0.262$) より死亡年齢が高い傾向を示したものの有意差はなく、Pre 群と Post 群の間にも差をみとめなかった ($p = 0.764$)。

死亡者 (177 名) の分析

各期間の死亡者数は前期 33 名, I 期 49 名, II 期 48 名, III 期 47 名で、平均死亡年齢は前期 18.9 ± 4.1 歳, I 期 20.0 ± 4.5

歳, II 期 25.2 ± 4.6 歳, III 期 31.1 ± 5.4 歳と経時的に延長した (Fig. 4)。主要死因は、前期は呼吸不全が 49%、呼吸器感染症 12%、心不全 39%、I 期は呼吸不全 43%、呼吸器感染 8%、気道出血 14%、心不全 27%、突然死 8%、II 期は呼吸不全 10%、呼吸器感染症 6%、気道出血 4%、心不全 42%、非呼吸器感染症 8%、突然死 17%、その他 13%。III 期は呼吸器感染 9%、気道出血 6%、心不全 40%、腎不全 (循環不全) 13%、非呼吸器感染症 4%、突然死 19%、その他 9% であった (Fig. 5)。

死亡時の呼吸管理種別に死因の推移をみたところ、II 期以後は呼吸管理を拒否して呼吸不全死する症例は無くなり、2000 年以後窒息や呼吸器トラブル (突然死に分類した) を除き呼吸不全死はない。2000 年代から心不全にも呼吸器導入を進めた結果、2005 年以降は全死亡者が呼吸器を装着していた。TIV 患者では I 期に気道出血が多発し、件数は減ったものの II 期以後も発生している。しかし、その原因は I~II 期の気管動脈瘻から、III 期には 3 名中 2 名が感染反復による末梢気道の出血へと変化している。呼吸不全死が減少した一方で、心不全死 (腎不全をふくむ) や長期呼吸管理患者での呼吸器感染死が増加傾向にある。NIV では、心不全死 (腎不全をふくむ)、突然死の割合が高かった (Table 1)。

突然死例の内訳を Table 2 に示した。当初は院内でも呼吸器外れや窒息による死亡事例が発生したが、1999 年に全病床に SpO₂ モニタリングシステム¹⁰⁾を導入して以後は、ショックや不整脈が主体となっている。一方 HMV の普及で在宅での突然死が増加しており、その中には肺炎や気胸で入院を強く勧めても自覚症状が軽いため拒否して自宅で死亡した例もあった。

II 期と III 期で心不全 (腎不全をふくむ) 死亡者の心機能を比較すると、fractional shortening (FS) が 10% 未満の患者の割合は 91% から 68%、左室拡張期径が 75mm 以上の患者の割合は 62% から 20% へ、BNP が 1,000pg/ml 以上の患者は 71% から 28% と減少していた (Fig. 6)。III 期には FS 10% 以上、左室拡張期径 50mm 未満、BNP 100pg/ml 未満と心機能指標は比較的保たれた状態で、腎不全により死亡する患者が 6 名出現した。

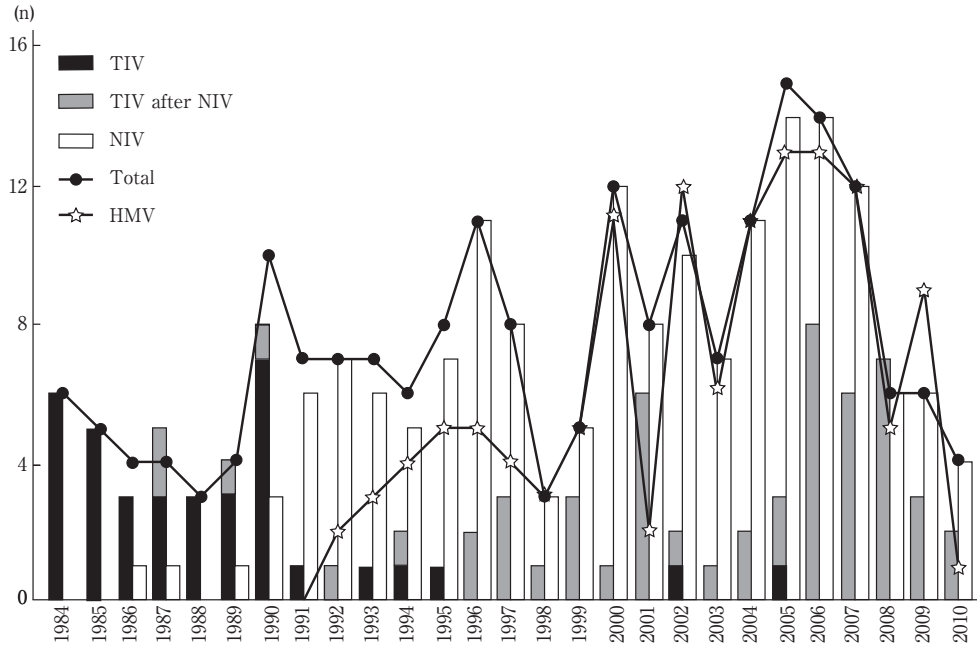


Fig. 2 The number of patients initiated mechanical ventilation.

Abbreviations: TIV: tracheal intermittent ventilation, NIV: non-invasive ventilation, HMV: home mechanical ventilation

Black bar indicates the number of patients initiated mechanical ventilation by TIV. White bar presented the number of patients initiated mechanical ventilation by NIV. Gray bar showed the number of patients who transferred respiratory managements from NIV to TIV. NIV until 1990 was done by negative-pressure ventilator (iron lung). Black circle and line indicates total number of patients initiated mechanical ventilation. White star and line indicates the number of patients started HMV. In Japan, HMV was disseminated after revision of medical insurance in 1994.

考 察

本研究は、長期間の後方視的検討のため幾つかの限界がある。第一に、dystrophin 発見前に診断された患者が多いこと、遺伝学的問題への配慮や侵襲的検査への逡巡から、遺伝子・蛋白レベルでの確定診断率は高くない。第二に、呼吸器を装着せずに在宅で死亡した患者の追跡調査には限界があり、死亡者全例を把握できていない。第三に、1993年以前の死亡者については、カルテや退院時サマリーなどによる死因の再確認作業ができず、多くを既報告⁸⁾にたよった。第四に、心エコー所見は1993年以降、BNPは当院で検索を開始した1997年以降の死亡者についてデータがえられたものの、心機能検査の頻度は時代によるばらつきがある。第五に単独施設のデータであるため、本邦全体の状況を反映しているとはいえない点もある。こうした制約はあるものの、DMD医療の歴史を概観する上で本研究の意義は大きいと考える。

これまで、DMDでは呼吸管理により生存期間が10年間延長した¹²⁾とされてきたが、今回の結果はこれを上回り、今後さらに延長が期待できることが示された。DMDの医療は集学的で、倫理的に対照群の設定がおこなえないため、個々の治療効果を個別に評価することは困難だが、呼吸不全死の激減

に加え心筋障害の病態も変化しており、呼吸管理と心筋保護治療の進歩が生命予後改善に寄与していることは確実である。一方、長期間の医療管理における新たな課題として、二次性肺障害予防、リスクマネジメント、心腎連関などが明らかとなった。

本研究で示したとおり、呼吸管理の導入以前は呼吸不全死が約半数で、呼吸器感染も加えると死因の6割を占めていた。この当時は詳細な心機能データが乏しく、心不全の病態には不明な点もあるが拡張型心筋症に加え、肺性心⁹⁾が多かったと推測される。当時の平均死亡年齢は19歳前後で、現在でもDMDの疾患イメージにはこの時代のものが残っている。

DMDに対する呼吸管理として、初期は陰圧式呼吸器(鉄の肺)⁹⁾とTIVが主にもちいられ、当院はTIVを主体として呼吸管理を開始した。当初はTIVを延命処置と受け止めて消極的な患者が多く、侵襲的処置をとまなうこと、携帯型呼吸器が無いため生活範囲がベッド上に制約されたこと、気道出血が初期に多発したこと¹¹⁾など、呼吸管理によるデメリットも大きかった。このため、呼吸不全が顕在化するPaCO₂>60 mmHg⁹⁾や末期のCO₂ narcosisになるまで呼吸管理導入を待期する事例が多かった。こうした事情から、I期は多数の患者が呼吸器非装着のまま死亡し、呼吸器装着者でも導入時の全身状態が不良で呼吸不全から回復せずに死亡する者もあっ

た. このような問題はあったものの, 呼吸器装着者の多くが全身状態のいちじるしい改善を示したことや, カフ圧調整などの工夫で TIV でも会話できることが明らかになるにつれ, 徐々に呼吸管理に対する抵抗感は減少した.

1990 年代に呼吸管理導入の主体が NIV に代わり, 携帯型呼吸器の開発と 1994 年の医療保健改訂により HMV が普及した. これにより, 呼吸管理による ADL 制限はいちじるしく

軽減され, 「呼吸器は生命維持装置ではなく障害を代償する装具」と受け止められるようになった. 当院では 1994 年以後の呼吸不全患者全例が呼吸管理を選択しており, 導入時期も就寝中の desaturation や覚醒時 PaCO₂>45mmHg などを目安¹²⁾に徐々に早期化した. ただし, 全身管理の改善やリハビリの早期介入により呼吸不全の発症年齢も高くなっており, II (+) 群の呼吸管理導入時年齢は pre 群, post 群の死亡時年齢よりも有意に高かった.

呼吸機能が低下した患者では呼吸努力が増大することや, 夜間血中酸素濃度の維持が心筋保護に重要であることなどの理由から, 当院では 2000 年代に入ると心不全患者にも積極的に呼吸管理を導入するようになった. III (+) 群の呼吸管理導入時年齢が II (+) 群より低下したのはこのことによる. その結果, 2005 年以降は死亡者全例が呼吸器を装着している. 一方, DMD では咀嚼嚥下機能障害や巨舌などにより, NIV での対応が困難になることがある. 当院では, このようなばあい本人の希望にしたがい TIV へ移行しているため, 呼吸管理

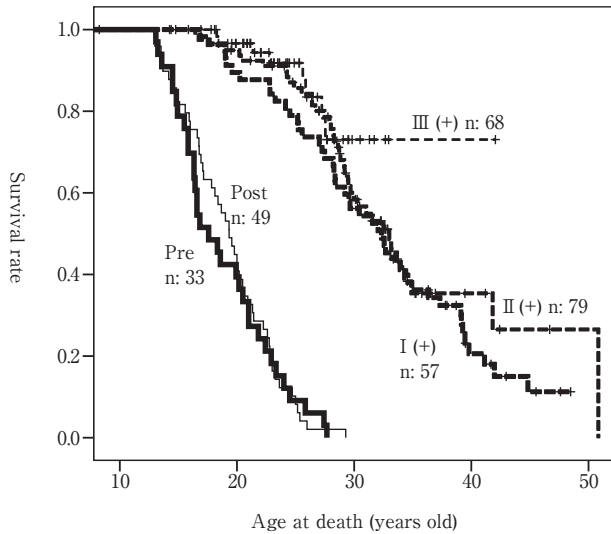


Fig. 3 Longitudinal change of survival with or without respiratory management.

Pre (heavy solid line): patients died between January 1977 and July 1984 without any respiratory management; Post (thin solid line): patients died after August 1984 without any respiratory management; I (+) (heavy dashed line): patients initiating respiratory management between August 1984 and December 1993; II (+) (middle dashed line): patients initiating respiratory management between January 1994 and December 2003; III (+) (thin dashed line): patients initiating respiratory management between January 2004 and December 2010.

Log-rank test was utilized for statistical analysis.

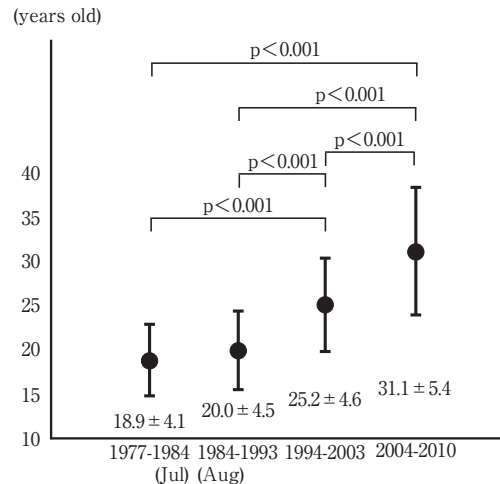


Fig. 4 Longitudinal change of life-span.

Mean age at death

Student's *t* test was used for statistical analysis.

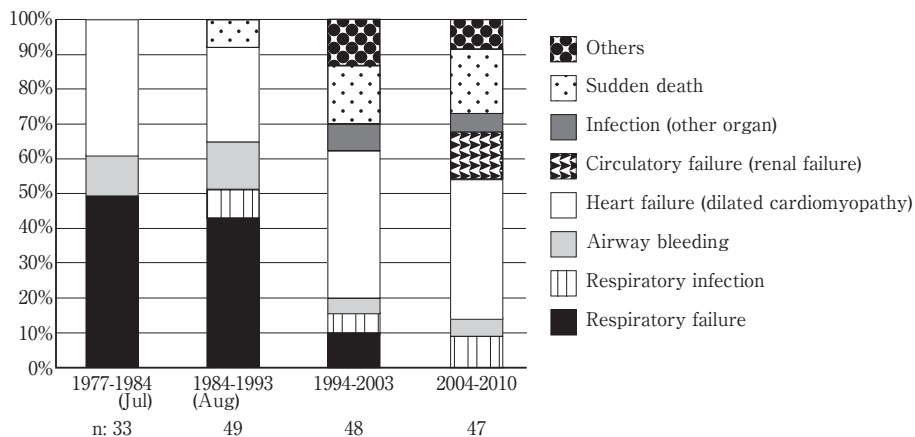


Fig. 5 Profiles of cause-of-death for each term.

Table 1 Longitudinal analysis of cause-of-death in each respiratory management at death.

respiratory care at death	period of death	n	age at death (mean ± SD)	RF	RI	AB	HF	CF	OI	SD	Others
none	total	82	19.1 ± 4.0	32	9	0	37	0	0	4	0
	Jan 1977-Jul 1984	33	18.8 ± 4.2	16	4	0	13	0	0	0	0
	Aug 1984-Dec 1993	34	18.7 ± 3.9	16	4	0	12	0	0	2	0
	Jan 1994-Dec 2003	14	20.9 ± 3.9	0	1	0	11	0	0	2	0
	Jan 2004-Dec 2010	1	20.5	0	0	0	1	0	0	0	0
TIV	total	57	30.1 ± 7.2	8	5	12	15	4	4	3	5
	Aug 1984-Dec 1993	15	23.1 ± 4.6	5	0	7	1	0	0	1	0
	Jan 1994-Dec 2003	16	29.0 ± 3.6	3	1	2	4	0	2	0	4
	Jan 2004-Dec 2010	26	34.9 ± 6.5	0	4	3	10	4	2	2	1
NIV	total	38	26.2 ± 5.2	2	1	0	13	2	2	13	5
	Jan 1994-Dec 2003	18	25.2 ± 5.2	2	1	0	5	0	2	6	2
	Jan 2004-Dec 2010	20	27.2 ± 5.8	0	0	0	8	2	0	7	3

Abbreviations: RF: respiratory failure, RI: respiratory infection, AB: airway bleeding, HF: heart failure, CF: circulatory failure (renal failure), OI: other organ infection, SD: sudden death

Table 2 Profiles of sudden-death patients.

Period of death	n	inpatients	n	outpatients
Aug 1984-Dec1993 (n: 4)	1	disconnection of ventilator circuit	1	respiratory failure
	1	unknown cause	1	heart failure
Jan 1994-Dec 2003 (n: 8)	3	asphyxia	1	asphyxia
	1	shock	1	respiratory failure (*)
Jan 2004-Dec 2010 (n: 9)	3	arrhythmia	1	arrhythmia
			1	unknown cause
			1	disconnection of ventilator circuit
			1	asphyxia
			1	pneumonia (**)
			1	pneumothorax (**)
			1	arrhythmia
1	unknown cause			

(*): this patient refused respiratory management.
(**): these patients refused admission for hospital treatment.

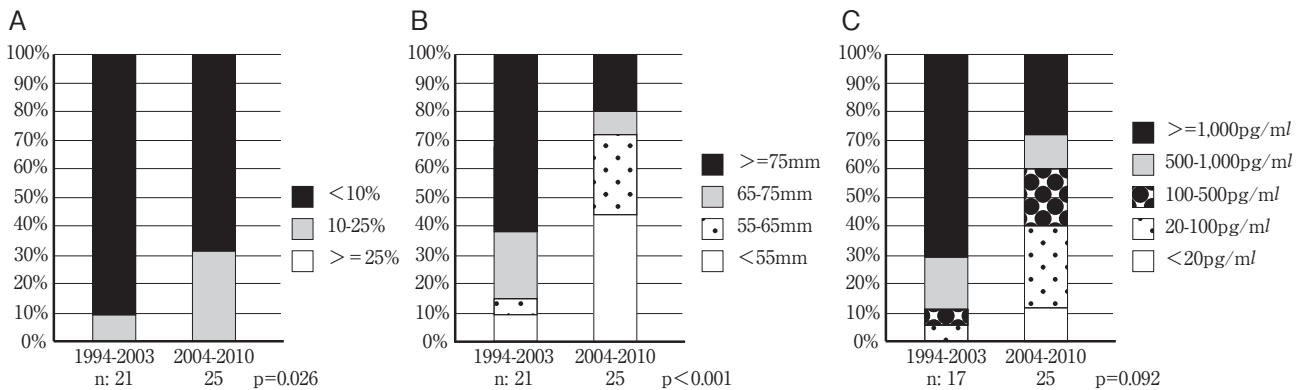


Fig. 6 Comparison of cardiac indices.

- A. Fractioning shortening (FS)
 - B. Left ventricular diastolic dimension (LVDd)
 - C. Brain natriuretic peptide (BNP)
- Kruskal-Wallis rank test was used for statistical analysis.

方法を途中で変更する患者も少なくない。

DMDでは呼吸管理が長期にわたる(当院での最長は25年)ため、全身状態を良好に維持するには、二次性肺障害の予防、合併症治療、感染症治療、栄養管理、リスクマネジメントなど総合的なケアが必要である³⁾¹³⁾¹⁴⁾。当院では初期TIV患者の多数で気道出血がみられ、I期の死亡者の14%を占めた。DMDでは側弯・胸郭変形のため、胸骨頭部で気管が動脈により圧排されている症例が多く、気管動脈瘻のリスクが高い¹¹⁾。術前にCTで気管や動脈の解剖を確認して気管切開孔の造設位置を決定する、短く軟らかいカニューレを選択するなどの工夫をしているが完全ではない。変形防止のための脊椎矯正術¹⁵⁾¹⁶⁾も呈示しているが、手術侵襲が大きく適応期間がかぎられることなどから実施率は10%台にとどまる。最近では、圧迫解除を目的とした胸骨U字状切除術も取り入れている¹⁷⁾。

二次性肺障害の予防には、気道クリアランスと肺コンプライアンスの維持が重要である。当院では、1990年代から肺胞拡張と咳嗽訓練・補助を主体とした呼吸理学療法の早期導入をしている。2010年度からHMV中の神経筋患者に咳嗽補助装置が保険適応となったが、呼吸器非装着者は適応外のため、PEEP弁をもちいた肺胞拡張訓練なども実施している¹⁸⁾。しかし、変形による体位制限や重症化のため体位ドレナージが困難で、巨舌や歯列不整などの歯科学的問題¹⁹⁾や咀嚼嚥下機能障害により栄養障害や誤嚥性肺炎が生じやすいなどの問題があり、様々な対策にもかかわらず肺炎の反復、無気肺やブラ形成、気胸などを防ぎえないため、呼吸器感染死はむしろ増加傾向で、最近では末梢気道の出血で死亡する症例もみられている。

長期間の呼吸管理中には災害をふくめ様々なアクシデントが生じる可能性があり、リスクマネジメントも大きな課題である。当院では1999年に筋ジストロフィー病棟にSpO₂モニタリングシステム¹⁰⁾を導入したが、それ以後呼吸器外れや窒息などでの死亡事故はおきていない。一方、心電図モニターは数的不足や皮膚のかぶれやすさから消極的な患者が多いため、不整脈の発見が不十分な問題がある。また、HMVの増加により在宅でのリスク管理が重要になっている。往診医や訪問看護などの在宅医療体制は改善され、バッテリー内蔵呼吸器の普及で短時間停電への対応は以前より改善したが、大規模災害による長時間停電への対応(外部バッテリーや自動車からの電源確保、自己発電機の準備など)は、コストやメンテナンスが大きな障害となる。緊急時連絡方法や避難方法までふくめた十分な災害対応策が準備できている症例は多くない。リスク認識が不十分で医師の入院指示を拒否して在宅で死亡した者もあった。在宅での突然死は増加傾向で、NIV患者に突然死が多いのは、気道確保の問題(去痰困難)に加え、HMV患者が多いことも影響している。SpO₂モニターを自己購入する在宅患者も増えているが、終夜モニタリングと緊急時アラームに対応できる機種は高価で在宅利用には困難がある。在宅でのリスクマネジメントには限界があり、在宅療養を選択していることはリスクをある程度受容していることが前

提であるが、地域をふくめた啓発活動の維持が重要である。

心筋障害治療は、1980年代までは心不全発症後のジギタリスと利尿剤治療が主体であったが、1990年代に入って心保護治療が注目されるようになった。当院ではACE阻害剤⁴⁾は1994年頃から、β遮断薬⁵⁾⁶⁾は2003年頃から徐々に一般化した。これに加え電動車椅子や、栄養指導、生活指導、呼吸管理など非薬物的介入による心負荷軽減も積極的におこなった結果、拡張型心筋症の病像を呈する患者は減少した。一方で、低心拍出状態が長期化するため、BNPやFSなどの心機能指標が保たれていても腎不全で死亡する患者が出現しており、今後心腎連関を意識した管理が重要になると予測される²⁰⁾。DMDでは骨格筋量減少にともない、creatinineが低値を示すため、cystatin Cやβ2-microglobulinなど筋量に影響されない腎機能指標をもちいた定期的モニタリング、適切な栄養・水分管理や、鉄剤²¹⁾・エリスロポエチン²²⁾による貧血治療などを考慮する必要がある²⁰⁾。今後、新たな治療法開発によりDMDの運動機能予後が改善したばあい、心筋に同等の改善がえられないばあいは心不全がより深刻な問題となる可能性がある。早期からの心保護治療の導入と並行して、再生治療や外科的治療²³⁾²⁴⁾など新たな治療手法の確立に向けた努力も必要である。

DMDの生命予後は呼吸管理や心保護治療などの進歩により、平均死亡年齢が19歳前後から30歳以上へと著明に改善し、今後も40歳前後まで延びることは確実と推測される。このような実情を踏まえ、疾患イメージの転換を図ると共に、延長した生命予後を見通した援助を早期から構築することが重要である。診断・告知、子育てにかかわる親の支援と自立・社会参加能力を獲得するための教育機関との連携、変形予防や機能維持のためのリハビリなど、早期からの適切な介入が患者の自立とQOL向上に大きく影響する。医療に加え、心理、教育、福祉、工学など集学的な支援体制の構築が重要である。

謝辞：本研究は厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究」(20委-12)の補助を受けておこなった。

文 献

- 1) 川井 充, 多田羅勝義, 福永秀敏. 筋ジストロフィー死亡年齢と死因—国立筋ジストロフィー担当27施設における分析. 神経治療学 2003;20:322.
- 2) 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.
- 3) Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. Neuromuscul Disord 2011;21:47-51.
- 4) 田村拓久, 澁谷統壽, 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. 臨床医薬 1996;12:3635-3646.
- 5) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999;137: 895-902.

- 6) Matsumura T, Tamura T, Kuru S, et al. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med* 2010;49:1357-1363.
- 7) Niiyama T, Higuchi I, Sakoda S, et al. Diagnosis of dystrophinopathy by skin biopsy. *Muscle Nerve* 2002;25:398-401.
- 8) 姜 進. Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期予後—入院患者と在宅患者を比較して—. 筋ジストロフィー症研究連絡協議会, 編. 筋ジストロフィーはここまでわかった. 東京: 医学書院; 1990. p. 197-209.
- 9) 石原博幸. 体外式陰圧人工呼吸器. 筋ジストロフィー症研究連絡協議会, 編. 筋ジストロフィーはここまでわかった. 東京: 医学書院; 1990. p. 210-218.
- 10) 斉藤利雄, 神野 進, 恩地俊夫ら. 筋ジストロフィー病棟における SpO₂ モニタリングシステムの構築. *医療* 2001;55:322-324.
- 11) Saito T, Sawabata N, Matsumura T, et al. Tracheoarterial fistula in tracheostomy patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 2006;28:223-227.
- 12) Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:166-170.
- 13) 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.
- 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) 松村 剛, 姜 進, 野崎園子ら. デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける脊椎変形矯正手術の呼吸機能と QOL に及ぼす影響の検討. *臨床神経学* 1997;37:87-92.
- 16) Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al. Surgical management of severe scoliosis with high risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: patient function, quality of life and satisfaction. *Int Orthop* 2010;34:695-702.
- 17) 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. *国立沖繩病院医学雑誌* 2010;30:11-17.
- 18) Matsumura T, Saito T, Fujimura H, et al. The benefits of lung inflation training using positive end-expiratory pressure valve for patients with neuromuscular disorders. *Neuromuscular disorders* 2009;19:573.
- 19) 松村 剛. 筋ジストロフィーの臨床現場における歯科学的問題. *医療* 2007;61:781-785.
- 20) 松村 剛. 筋ジストロフィーの心筋障害の治療. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら, 編. *Annual Review 神経* 2009. 東京: 中外医学社; 2009. p. 252-259.
- 21) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
- 22) Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-535.
- 23) 許 俊鋭. 【筋ジストロフィーの心筋障害】特発性拡張型心筋症の外科治療 補人工心臓の現状と筋ジストロフィーへの適応. *神経内科* 2005;62:582-588.
- 24) 磯村 正. 【筋ジストロフィーの心筋障害】特発性拡張型心筋症の外科治療 Batista 手術の現状と筋ジストロフィーへの適応. *神経内科* 2005;62:589-593.

Abstract**A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne muscular dystrophy**

Tsuyoshi Matsumura, M.D., Toshio Saito, M.D., Harutoshi Fujimura, M.D.,
Susumu Shinno, M.D. and Saburo Sakoda, M.D.

Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

Mechanical ventilation (MV) and cardiac protective therapy have improved the prognosis and quality of life of patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). To understand how these therapies have changed prognosis, we performed a cause-of-death analysis in DMD patients.

Mean age at death before initiation of MV (January 1977- July 1984) was 18.9 ± 4.1 years. After the introduction of MV, from August 1984 to December 1993 (1st term), it was 20.0 ± 4.5 years, from January 1994 to December 2003 (2nd term), it was 25.2 ± 4.6 years, and from January 2004 to December 2010 (3rd term), it was 31.1 ± 5.4 years. Almost half of all deaths before MV were due to respiratory failure (RF). Because MV was performed by a tracheostomy in the initial stage, some patients were reluctant to use it, and as a result, RF accounted for 43% of deaths in the 1st term. Over time, patients started to accept non-invasive ventilation and home mechanical ventilation, which became available in the 1990s. Consequently, no DMD patients have died from RF since 2000. Respiratory physiotherapy and risk management became important tools, because many patients undergo decades of respiratory managements at home.

Cardiac treatments for patients with DMD consisted mainly of diuretics and digitalis in the 1st term, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) in the 2nd term, and a combination of ACEIs and beta blockers in the 3rd term. Compared to the 2nd term, the ratios of severe cardiac dysfunction (fractional shortening $< 10\%$, left ventricle diastolic dimension > 75 mm, plasma brain natriuretic peptide $> 1,000$ pg/ml) were reduced in the 3rd term. In the 3rd term, 14% of patients died from renal failure nevertheless their cardiac indices remained mildly abnormal or normal. We should pay enough attention for cardio-renal association.

(Clin Neurol 2011;51:743-750)

Key words: Duchenne muscular dystrophy, cause-of-death analysis, respiratory management, cardiac protection, cardio-renal association
