

本邦における筋強直性ジストロフィーの患者実態調査 —患者対象全国調査—

高橋 正紀^{1)*} 山本 理紗¹⁾ 久保田智哉¹⁾ 松浦 徹²⁾ 石垣 景子³⁾
砂田 芳秀⁴⁾ 小牧 宏文⁵⁾ 高田 博仁⁶⁾ 久留 聡⁷⁾ 松村 剛⁸⁾

要旨：筋強直性ジストロフィー患者に対し、医療・療養に関する網羅的な無記名アンケート調査を行った。レジストリ登録者を中心に依頼し、342の有効回答を得た。9割の患者が疲れやすさを訴えていた。成人患者の1/3は離職しており、うち半分は病気のためであった。12%の患者が専門医を定期的に受診しておらず、主な理由は距離であった。人工呼吸療法の実施を勧められたが実施しなかった理由として、必要性を実感しないが最も多かった。成人女性患者の1/4に不妊治療の経験があり、その80%は本症の診断前であった。本邦における本症患者の実態や課題が明らかになった。

(臨床神経 2020;60:130-136)

Key words：筋強直性ジストロフィー，患者レジストリ，アンケート，調査，患者ケア

前 文

筋強直性ジストロフィー (dystrophia myotonica; DM) は、筋強直現象や筋力低下のみならず、様々な全身合併症を有する全身性疾患であること¹⁾²⁾から、これら様々な症状・合併症に対し定期的な全身検索・機能評価が必要で、医療面での負担が大きい。さらに、優性遺伝性疾患のため集積性が高く、複数の患者が家族内にいることも多く、療養介護面での負担も大きい。いっぽうで、先天型からほぼ無症状まで重症度は様々なため、患者のおかれた実態は個々で異なり、把握が難しいにもかかわらず本邦において大規模な調査は行われていなかった。

いっぽう本症においても治療開発の動きが加速し、海外において企業治験が開始されるに至ったことから、被験者リク

ルートを念頭に本邦では患者レジストリ (Remudy) が運営され、臨床研究にも活用されている^{3)~5)}。また、医療の標準化の必要から、日本神経学会において「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン」を作成することが決定され、現在作成中である。実用的なガイドライン作成には患者実態の把握が欠かせず、ガイドラインの有効性評価には、発刊前後の実態の比較が重要である。このような背景のもと、患者を対象としたアンケートによる全国実態調査を実施した。

対象・方法

2017年12月末時点でのRemudy登録患者680名、NHO青森病院、自治医科大学、東京女子医科大学、NHO鈴鹿病院、NHO刀根山病院 (現 大阪刀根山医療センター)、川崎医科大

*Corresponding author: 大阪大学大学院医学系研究科機能診断学講座〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7〕

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断学講座

²⁾ 自治医科大学内科学講座神経内科分野

³⁾ 東京女子医科大学小児科

⁴⁾ 川崎医科大学神経内科

⁵⁾ 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター

⁶⁾ 国立病院機構青森病院脳神経内科

⁷⁾ 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

⁸⁾ 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科

(Received July 20, 2019; Accepted November 15, 2019; Published online in J-STAGE on January 18, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001349

Supplementary material for this article is available in our online journal.
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurol>

学、大阪大学の未登録患者 133 名の計 813 名に調査用紙を配布した。2018 年 8 月末を期限として Web または郵送で回収した。アンケートは無記名で、同意取得は同意確認欄へのチェックで行った (Supplement: Original Questionnaire (Japanese)/(English))。本研究は大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号 17387, 2018 年 1 月 31 日)。

アンケートは 2 名の専門医が原案を作成し、複数の患者および支援者の意見をもとに修正し、最終版を作成した。内容は、背景・生活状況 (居住・家族構成・社会資源・教育・就労)、健康状態 (発症時・現在の ADL・症状・装具/補助具)、医療機関 (受診状況・診療科・診断時の検査・定期検査)、治療状況 (呼吸・不整脈・糖尿病・麻酔・妊娠・リハビリテーション・入院) の四つに大きく分かれ、合計 49 問で構成した。

結 果

総配布数は 813 通で、回収は 447 通 (回収率 55%) (郵送 421, web 26 通) であった。うち、105 通で同意欄にチェックが無く、解析対象となったのは 342 通であった。

回答者の背景は男性 47%, 女性 53%, 平均年齢 41.9 歳, 先天性が 8.2% であった (Table 1)。居住地は北海道から沖縄まで 40 都道府県であった。生活場所は自宅が 92%, 病院 7%, 施設 1% であった。自宅と答えた患者のうち、独居は 6%, 家族と同居は 94% であった。同居家族に、患者がいないのが 39%, 他に患者一人が 38%, 患者二人が 8% であった (無回答 15%)。

25 歳以上の患者の教育歴については、普通高校 34%, 大学以上が 23%, 専門学校 20%, 短大 15% であった (Fig. 1A)。就労については、就労中が 35%, 作業所 7%, 主婦・家事 8%, 就学中 8% で、過去に就労が 37%, 就労したことがない

Table 1 Demographic and clinical variables of patients.

Variable	Data
Sex, n, men/women	161/181
Age, y, mean $\pm$ SD	41.9 $\pm$ 16.0
Congenital DM, n	28
Ambulatory status, n	
Ambulant	181
Walk with assist	95
Non-ambulant	52
Not acquired	11

が 3% であった (Fig. 1B)。過去に就労していた患者の約半数が離職理由に DM による障害を挙げていた。なお、DM による障害が離職理由であった患者の現在 (離職時ではなく) の歩行能力は、25% は独歩可能、40% は装具・杖歩行レベルであった。公的資源の利用については、指定難病が 44%, 介護保険が 6%, 自立支援が 12%, 障害者手帳が 69% (うち 2 級以上が 53%, 3 級以下 15%), 障害年金が 41% であった。

回答患者の現在の歩行能力は独歩可能が 54%, 装具・歩行器歩行が 28%, 歩行不能が 15%, 歩行を獲得していないが 3% であった。症状について、あると答えたものが高い順に、手指の障害 (91%), 疲れやすさ (91%), 筋強直現象 (90%), 日中の眠気 (77%), 嚥下障害 (71%), 眼の見えにくさ (56%), 便秘 (51%), 耳の聞こえにくさ (32%) であった (Fig. 2)。

DM に関する症状に気づいた年齢は、1 歳未満の発症を除いた患者では、平均 30 歳、本症に関係する症状に関して医療機関を受診したのは平均 33 歳であり、平均では 3 年の差があった (Fig. 3A)。しかし 1 年以内が 60% である一方、5 年以上を要した患者が 23.5%, 20 年以上を要したのも 5.3% いた。

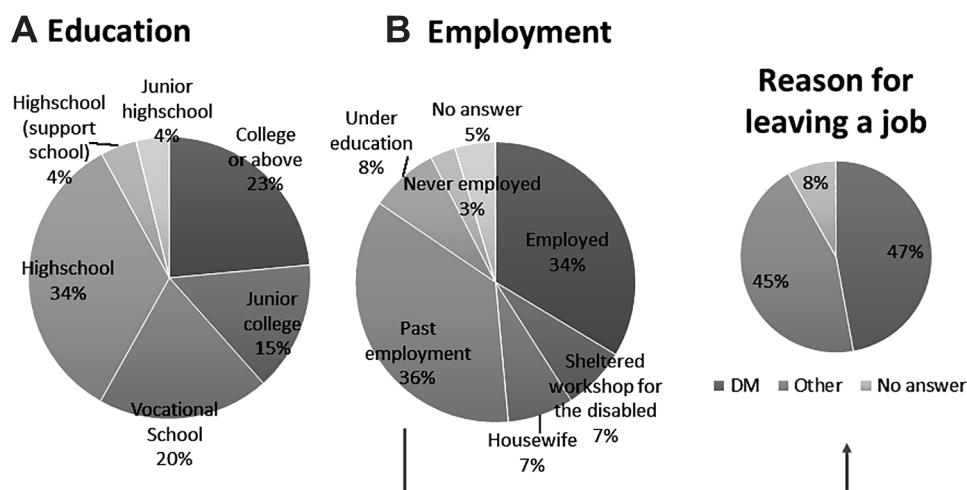


Fig. 1 Education and employment status of DM patients.

A) The highest level of education was shown. B) Employment status was presented in the left. Right showed reasons for leaving the job in those who had experience of past employment. DM: dystrophia myotonica.

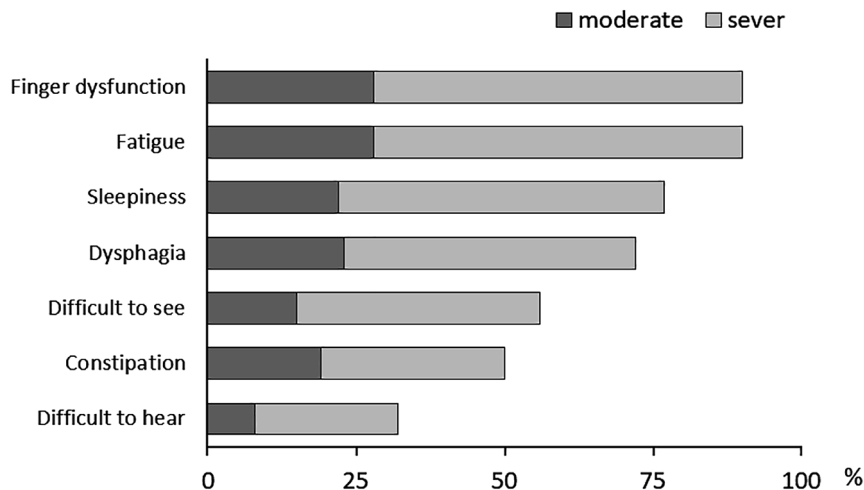


Fig. 2 Patients' view of symptoms.
Finger dysfunction and fatigue were the most prevalent symptoms.

最初に受診した時の症状・疾患は、主なものとして握力低下・手指のこばり、下肢不自由、妊娠中の合併症などであったが、そのほか糖尿病、不整脈、血液検査でCK高値、インフルエンザなど他疾患でのたまたまの受診なども一部にあった。本症では多彩な合併症のため様々な診療科を受診するが⁶⁾、13歳以上の患者の最初の受診診療科は、神経内科・小児神経科が約2/3を占めており、内科が10.4%、整形外科8.3%、そのほか産婦人科、眼科、循環器科、耳鼻科、脳神経外科が続いた (Fig. 3B)。診断時の検査として、筋電図は60%、筋生検は8.8%であり、受診時に血縁者に診断を受けた患者がいたのは45%であった。

現在、専門医を定期受診しているのは87%であり、12%は定期受診しておらず、その理由の約半数は専門医が遠方であると回答していた (Fig. 4A)。受診頻度は、少なくとも半年おきが82%、少なくとも年1回が13%であった (Fig. 4B)。各種評価や検査の施行状況は、血液検査、筋力評価は70%以上が年1回以上施行しており、胸部レントゲン、呼吸機能検査、12誘導心電図などが続き、睡眠時呼吸検査、腹部エコー検査、ホルター心電図の施行は低かった (Fig. 4C)。

治療に関しては、筋強直に対し薬物治療を受けているのは6%であった。うち実際の薬物名の記載のあったのは12例で、メキシレチンが5例と最も多く、そのほかダントロレン、パクロフェン、エペリゾンが各2例ずつあった (なお、後3者は薬理的に筋強直に対する効果は期待できないと考えられる)。

本邦では、海外に比べ人工呼吸療法の頻度が高い一方、ペースメーカーなどの植え込みが少ないとされている。本症の呼吸障害は筋力低下によるものに加え中枢性の要因も加わるいっぽう、自覚症状に乏しいことが多く、他の神経筋疾患と同じ基準で人工呼吸療法を導入し維持するのが難しいことがしばしばである。実際今回の調査でも、人工呼吸器などの使用を勧められたことのある患者は30%あり、うち74%が現在も継続し、14%が施行せず、12%が施行したものの中断し

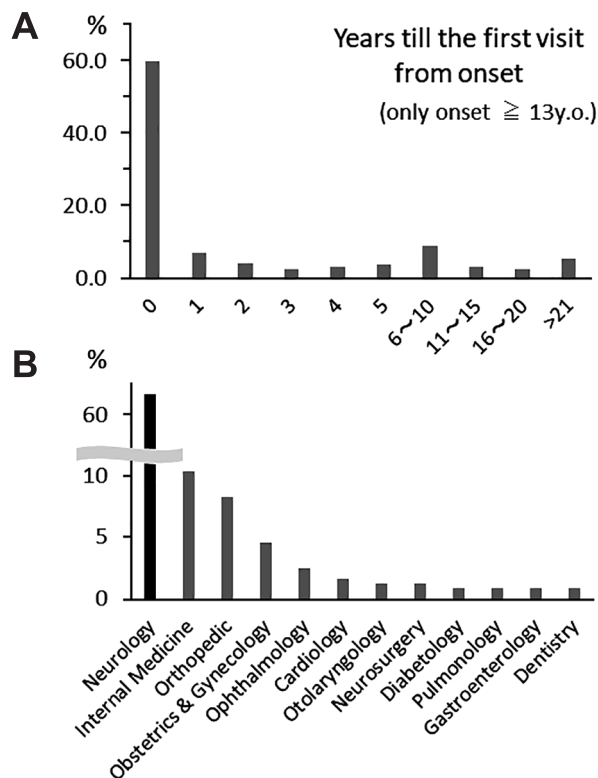


Fig. 3 The first doctor visit due to DM-related symptom.
A) Years spent till the first doctor visit from the onset was shown for the patients with onset > 13 years old. B) The specialty of the physician was presented for the patients with onset > 13 years old.

ていた (Fig. 5A)。継続中の患者のうち、マスクによる人工呼吸が88%で、その9割が睡眠中ないし日中数時間までの部分的使用であり、気管切開による人工呼吸は12%のみであった。施行しなかった主な理由として、必要性を感じないを64%、生活を制限されるを43%が挙げており、費用が高いや

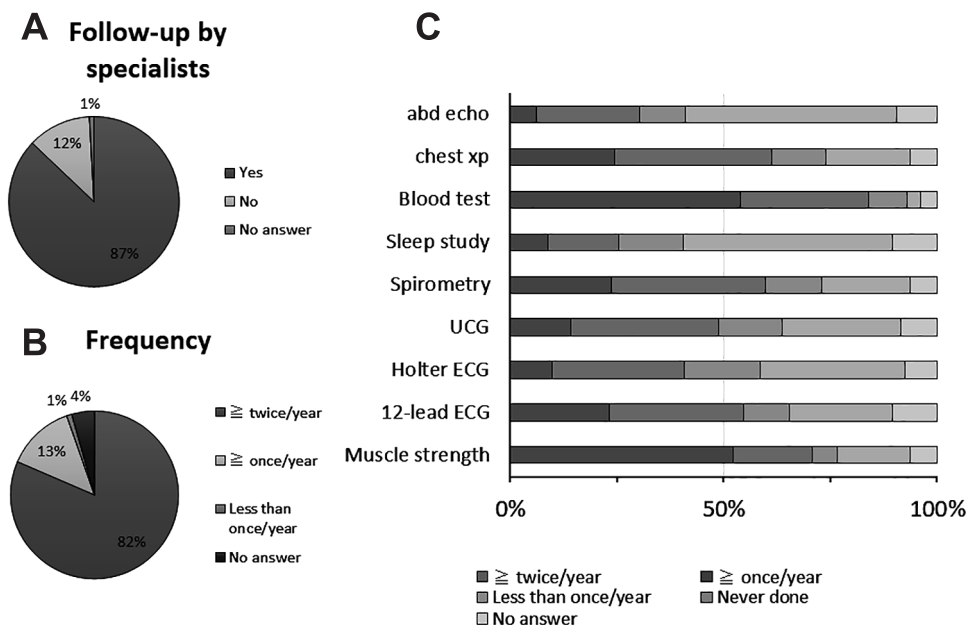


Fig. 4 Regular follow-up by specialists and the clinical exams performed.

Patients with or without follow-up by the specialist were shown in A. The frequency of the visits to the specialist and that of clinical exams was shown in B and C respectively.

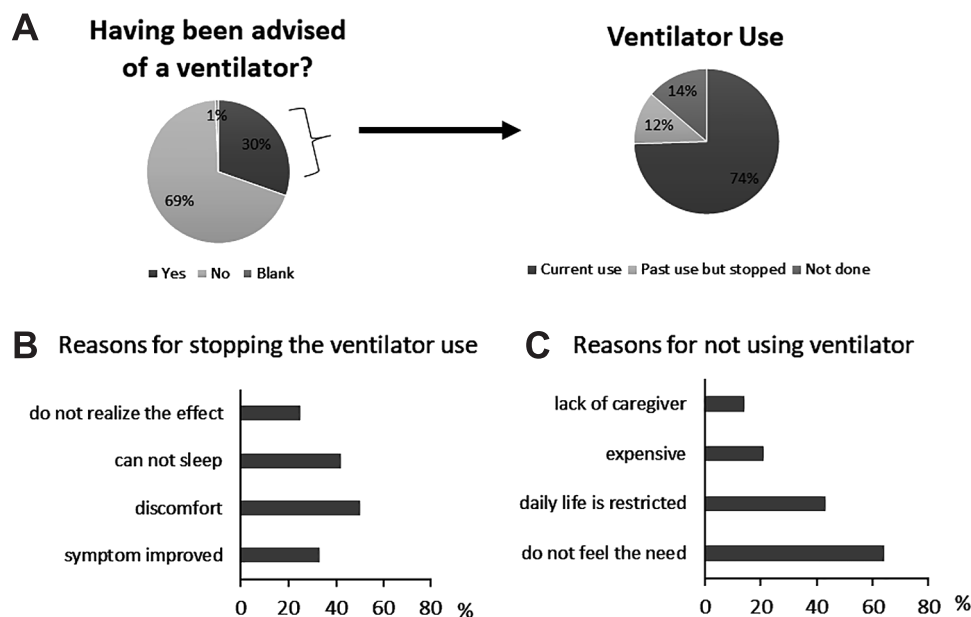


Fig. 5 Adherence to artificial ventilation use.

Patients who had been advised of a ventilator use was 30% (A left). Only 74% of the patients currently utilized ventilator (A right). The reasons for stopping the use of the ventilator (B) and those for not using the ventilator (C) were listed.

介護者がいないという理由も少数（14名中3名および2名）いた（Fig. 5C）。中断の主な理由としては不快が50%、眠れないが42%を挙げている（Fig. 5B）。不整脈の治療を勧められたことがある患者は13%であり、87%は実際に行っていた。内容としては内服が53%、アブレーションが38%、ペー

スメーカーが20%、植込み型除細動器が11%であった。胃瘻や経管栄養を勧められたことのある患者は12%あり、うち79%が実際に施行していた。糖尿病や脂質異常症の治療を勧められたことのある患者は31%あり、内容としては、内服が72%、食事療法が59%、インスリンが12%であった。

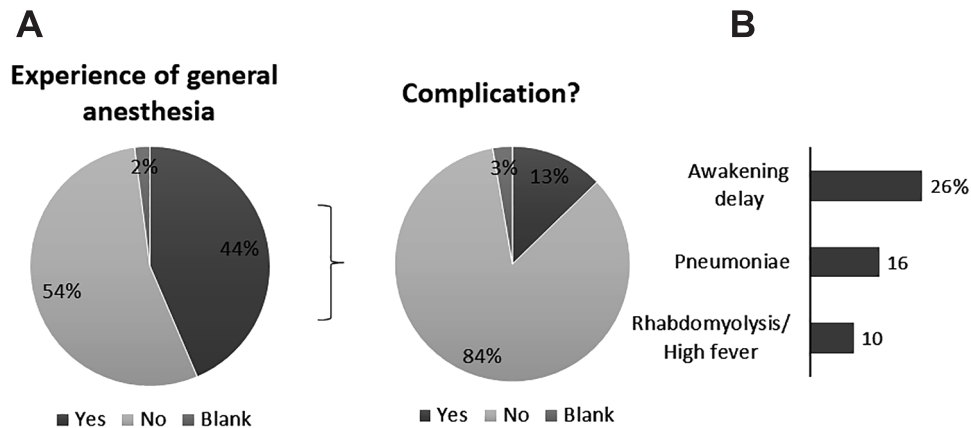


Fig. 6 Experience of surgery with general anesthesia and its complications

Patients with the experiences of surgery with general anesthesia were 44% (A). The experience of any complications by general anesthesia was listed in B and the frequencies of the most common complications were listed in C.

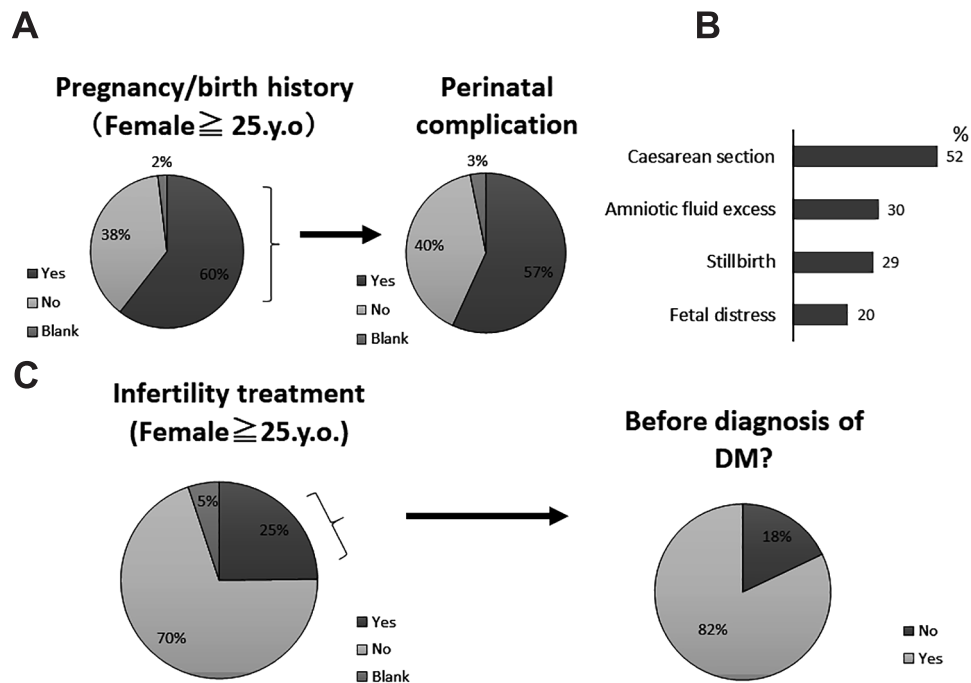


Fig. 7 Perinatal complications and experience of infertility treatment

The experience of pregnancy or birth history was present 60% of female patients > 25 years old (A). Among those with history, 57% experienced perinatal complications and the frequencies of the most common complications were listed in B. The experience of infertility treatment was present in 25% of female patients > 25 years old (C). 82% of the female patients underwent infertility treatment was before the diagnosis of DM.

過去2年間にあった予定外の入院については、急性呼吸器疾患9%の患者で、1回あたり平均26日間、骨折・外傷5%、40日、心疾患3%、16日、胆石・胆のう炎が2%、22日などがあった。

リハビリテーションに関しては、理学・作業療法士によるリハビリテーションを受けているものが35%、言語聴覚士によるものは12%であった。リハビリテーションの自主訓練の

指導を受けたことがあるものは41%であった。

全身麻酔を伴う手術の経験は44%の患者にあり、そのうち13%で周術期トラブルを経験していた (Fig. 6A)。その内訳は、覚醒不良26% (5/19)、誤嚥性肺炎16% (3/19)、横紋筋融解症・高熱10% (2/19) などであった (Fig. 6B)。

流死産を含む妊娠・出産の経験は25歳以上の女性のうち60%であり、うち57%で周産期異常を経験していた (Fig. 7A)。

その内訳は、帝王切開 52%, 羊水過多 30%, 流死産 29%, 胎児仮死 20% などであった (Fig. 7B)。実際の出産・分娩管理は NICU (新生児集中治療室) のある病院が 51%, NICU のない病院が 26%, 産院あるいは自宅が 23% であった。不妊治療を受けたことのあるのは、25 歳以上の女性患者のうち 25% あり、そのうち 82% は DM と診断される前であった (Fig. 7C)。

治療に対する満足度としては、大変満足、かなり満足がそれぞれ 11%, 46%, あまり満足していない、全く満足していないがそれぞれ 33%, 10% であった。担当医 (専門医) があなたの困っていることをどのくらい理解してくれていると思いますかという質問では、とても理解、かなり理解しているがそれぞれ 24%, 50%, あまり、全く理解していないがそれぞれ 23%, 4% であった。

アンケート末尾の自由記載部分には、1/3 弱で何らかの記述があった。比較的共通する記載としては、治療薬・治験などを求めるものが約 10 件と最も多く、専門医へのアクセス、疾患の相談、情報入手などが難しいことなどもそれぞれ数人ずつが挙げていた。残りのほとんどは、個々の経験や症状についてであった。

考 察

DM は筋ジストロフィーの中では最も有病率が高いが、発症年齢・重症度の幅が広くしかも多臓器疾患の特徴を有するうえに、優性遺伝性のため家族集積性が高いため、患者実態の全体像については十分に把握されていなかった。300 名以上という規模の全国調査は本邦では初めてのものである。非常に広範な領域を網羅する質問内容であり、患者の現状についての貴重な基礎資料となるとともに、様々な課題も明らかにされたと考える。

本調査で今後の課題と考えられたのは、公的社会資源の問題である。指定難病認定や障害者手帳を有している患者が比較的多かったにもかかわらず、障害者自立支援サービスの利用は低く、有効に活用されていない可能性がある。なお指定難病の認定は 44% と、他の筋ジストロフィーに比べ高い印象がある。本症に咀嚼嚥下障害や換気排痰障害を伴いやすいことや、後述する本調査のサンプリングバイアスなどの他に、本症は優性遺伝性で家族内集積性が高いことから、世帯内に複数患者がいる場合には個人負担上限額が按分・軽減される指定難病取得のメリットが高いことも関係しているかもしれない。いっぽうで、人工呼吸療法を勧められたにもかかわらず行わなかった理由として、費用や介護者の問題を挙げている患者も少数ながらおり、指定疾患でないため 65 歳まで介護保険給付が受けられないため、サービスの利用が 6% と低いことなど解決すべきは多いと考える。また、就労経験者の半数が本症を理由として退職している。就労継続のための公的サポートも大きな課題である。

症状に関して、疲れやすさや日中の眠気の頻度が高かった。近年これらの症状が QOL にも影響することが報告されている^{7,8)}。実際に疲労感などに対する介入として、認知行動療法

などの試みが近年行われている⁹⁾。今後、医療者がさらに注意を払うべき症状であると考ええる。

専門医が遠方であるため定期的フォローを受けていないという患者が少なからずいたが、これについては今後診療のネットワーク構築が重要であると考ええる。さらに、多臓器疾患であり、様々な合併症のチェックが必要であるが、患者が定期的に受けている検査に関しては、重要度よりも外来通院での施行のしやすさを反映しており、生命マネジメントに必要なホルター心電図や睡眠時呼吸検査などについて如何に施行していくかが課題であり、これも地域医療機関との連携なども検討されるべきであろう。

本症の女性患者の妊娠にあたり、遺伝 (伝達) リスクと母体リスクが存在するが、最近広く一般に提供されるようになってきた生殖医療について重要な問題があることが判明した。性腺機能障害などのため、本症の成人女性の 1/4 が不妊治療を受けていたが、本症と診断される前にその大部分が施行されていた。遺伝リスク、特に先天型の出生の可能性を考えると、成人 (特に無症状) の女性 DM 患者の早期診断をどのようにすすめるのか、われわれ神経内科医は、生殖医療関係者・臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーなどと連携し、十分検討することが重要である。すでに診断を受けている患者も含めて、すべての DM 女性患者が正しい理解のもとに、自らの意思で妊娠・出産に臨むことが望まれる。本調査で、出産・分娩管理が NICU の無い病院、産院、自宅で行われたケースが半数であったことは、本症の女性患者の早期診断と遺伝カウンセリングの重要性を示している。

本研究の問題点として、対象者のバイアスがある。Remedy 患者登録あるいは専門医療機関受診者にアンケートを配布したが、これらの対象者は、情報や医療へのアクセスに積極的であったり、あるいは積極的な医療者から情報提供されている集団である。したがって、87% という専門医受診の割合をはじめ、いくつかのデータの解釈には注意を要する。また、提供される利用への満足感、担当医の理解などが比較的高かったのも、対象者が受けている医療の水準も本邦の平均を超えていた可能性がある。

今後の課題として、担当医 (専門医) の自分についての理解について、不十分という回答も 1/4 以上あったことが挙げられる。本研究では具体的回答を求めていなかったが、自由記載の内容からは、問題に対し十分に相談できていない、必要な情報が提供されていない可能性が推測される。同時期に行われた医療者対象の調査結果も検討したうえで、患者ニーズとのギャップを明らかにする調査も検討すべきであろう。

謝辞：本調査にご協力いただいたすべての患者さん、原案へのコメントや参加呼びかけをしていただいた筋強直性ジストロフィー患者会 (DM-family) の皆さま、発送・集計に協力いただいた大阪刀根山医療センターの亀岡さん、大阪大学の村山千恵さん、塩田葵さんに感謝します。本研究は厚生労働科学研究費補助金 (H28- 難治等 (難) 一般 -030) によって実施し、一部は NCNP 精神・神経疾患研究開発費 (29-3)、AMED (JP19ek0109259) による。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Harper PS, van Engelen B, Eymard B, et al. editors. Myotonic dystrophy-present management future therapy. New York: Oxford University Press; 2004.
- 2) Takahashi MP, Matsumura T, editors. Myotonic dystrophy—disease mechanism, current management and therapeutic development—. Singapore: Springer; 2018.
- 3) 高橋正紀. 筋強直性ジストロフィーに対する治療開発の現状. 難病と在宅ケア 2018;23:18-22.
- 4) 高橋正紀, 松村 剛, 木村 円. 筋強直性ジストロフィー—患者レジストリと治験・臨床研究. 神経内科 2016;86:646-651.
- 5) Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, et al. Eight years after an international workshop on myotonic dystrophy patient registries: case study of a global collaboration for a rare disease. Orphanet J Rare Dis 2018;13:155.
- 6) 松村 剛, 木村 卓, 穀内洋介ら. 大阪府下筋強直性ジストロフィー患者の受療動向調査. 臨床神経 2011;51:677-682.
- 7) Fujino H, Shingaki H, Suwazono S, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve 2018;57:742-748.
- 8) Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Madzarevic R, et al. Significant impact of behavioral and cognitive impairment on quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. Clin Neurol Neurosurg 2014;126:76-81.
- 9) Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, et al. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2018; 17:671-680.

Abstract

Study of care practices for patients with myotonic dystrophy in Japan —Nationwide patient survey

Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Risa Yamamoto, B.S.¹⁾, Tomoya Kubota, M.D., Ph.D.¹⁾,
Tohru Matsuura, M.D.²⁾, Keiko Ishigaki, M.D., Ph.D.³⁾, Yoshihide Sunada, M.D., Ph.D.⁴⁾,
Hirofumi Komaki, M.D., Ph.D.⁵⁾, Hiroto Takada, M.D., Ph.D.⁶⁾, Satoshi Kuru, M.D., Ph.D.⁷⁾
and Tsuyoshi Matsumura, M.D., Ph.D.⁸⁾

¹⁾Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

⁴⁾Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

⁵⁾Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry

⁶⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Aomori National Hospital

⁷⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital

⁸⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center

We conducted a comprehensive anonymous questionnaire survey on medical care and treatment for patients with myotonic dystrophy, who registered in the Japanese national registry (Remudy) or were undergoing care in seven hospitals specializing neuromuscular diseases. The questionnaire consisted of 49 questions were distributed to 813 patients, and 342 valid responses were collected. Most prevalent symptoms or complaints were dysfunction of fingers and fatigue. One-third of the adult patients left the job, half of which was due to the disease. Twelve percent of the patients did not visit the specialist regularly, the main reason being distance. The most common reason that the patients did not follow the advice of using a ventilator by medical professionals was lack of feeling the need. One-fourth of the adult female patients had infertility treatment, 80% of which was before a diagnosis of this disorder. This first-time nationwide survey revealed the actual condition of Japanese patients with myotonic dystrophy and raised various care-related issues.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:130-136)

Key words: myotonic dystrophy, patient registry, questionnaire, survey, patient care