

## 8. 整形外科的治療

## 側弯症の発生率や自然経過，生命予後・心肺機能・QOL・ADL への影響はどのようなものか

## 回答

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) 患者の 70%以上が 20° 以上の側弯を呈する (エビデンスレベル 3)。
- 側弯症は多くの場合で進行性である (エビデンスレベル 3)。
- 側弯症の発生や進行と生命予後との関連は不明である (エビデンスレベル 5)。
- 側弯症の進行は呼吸機能低下の原因となる (エビデンスレベル 4) が，心機能低下の原因となるというエビデンスはない (エビデンスレベル 5)。
- 側弯症の発生・進行は QOL・ADL 低下の原因となる (エビデンスレベル 5)。

## 背景・目的

DMD のような進行性の筋力低下を伴う神経筋原性疾患では，しばしば脊柱側弯症を呈する。側弯症は QOL・ADL を低下させるだけでなく，呼吸機能にも悪影響を及ぼすため，医療者は側弯症に正しい関心を払い，発症前に患者と家族に疫学や予想される経過につき正しい情報提供をする必要がある。

## 解説・エビデンス

## 1) 側弯症の発生率

報告により経過観察期間，横断観察の時期，側弯症の定義が異なるため一概にはいえない。50～75%程度とする報告が多いが，全例と報告されているものもある<sup>1-3)</sup> (エビデンスレベル 4)。しかし，これらの疫学的データは，遺伝子診断法の確立 (1989 年) 以前のデータであり，Becker 型が含まれ側弯症発生率を低く評価している可能性もある。1989 年以降の文献で DMD に伴う側弯症の発生を死亡時まで観察し有病率を述べた文献はみられなかった。しかし，Alman らの比較的新しい文献 (2004 年) で，平均 7 年の経過観察期間中，未治療患者の 67% で 20° 以上のカーブを呈したという報告がある<sup>4)</sup> (エビデンスレベル 3)。また，多くの文献に共通する認識は「歩行不能となった患者のほとんどが側弯を呈する」ということである。軽微な変形にとどまる場合もあるが，20° 以上の変形を側弯と定義すれば，少なくとも 70% 以上が側弯症を呈すると考えてよい。

## 2) 側弯症の自然経過

年齢などの詳細なデータには乏しいが歩行能喪失と同時期に側弯症を発症することが多く<sup>5-8)</sup> (エビデンスレベル 4)，多くの症例で進行性であり<sup>9-11)</sup> (エビデンスレベル 4)，growth spurt の時期などに関連して急速に進行する例もある<sup>8)</sup> (エビデンスレベル 4)<sup>12)</sup> (エビデンスレベル 3)。

歩行可能な患者は前弯がつくことにより環状面での変形の阻害因子になるが、車椅子になり、脊椎の伸展が失われ後弯になる患者では変形の進行回避が不可能になるとのメカニズムが多くの文献で述べられており、無治療の経過では変形はほぼ確実に進行すると言わざるを得ない。

経過の予測に関しては、10歳時の Cobb 角 (CQ 8-3 参照)・肺活量 (vital capacity : VC)・歩行能喪失となった年齢・カーブパターンから側弯症の進行の予後予測が可能であるとの報告<sup>13)</sup> (エビデンスレベル 4)がある一方で、変形の重症度や進行の速度は歩行不能となった年齢や変形が始まった年齢と関連はないとする報告<sup>3,14)</sup> (エビデンスレベル 4)もあり、議論のあるところである。

### 3) 側弯症の発症・進行と生命予後

側弯症の発症や進行が生命予後と関連していると提唱する文献はいくつかあるが<sup>2,10,14)</sup>、側弯症を呈した患者が呈さなかった患者より生命予後が短かったとする明らかなエビデンスはない。しかし、呼吸機能や QOL・ADL 低下による間接的な影響は否定できない。

### 4) 側弯症の進行と呼吸機能低下

呼吸機能の低下は DMD 患者では自然経過として起こるが、側弯症の進行と相関しているとする報告が多い<sup>12-14)</sup>。Kurz らは、胸椎カーブが 10° 進行するごとに肺活量は 4% 減少すると述べている<sup>15)</sup> (エビデンスレベル 4)。また、Galasko らは、側弯症を有する DMD 患者では VC が年に 8% ずつ減少すると述べている<sup>16)</sup> (エビデンスレベル 4)。また、矯正固定術により呼吸機能の低下が緩徐になる<sup>9,17,18)</sup> (エビデンスレベル 4)との報告もあることから、「側弯症の進行は呼吸機能の低下の原因となる」とのエビデンスを得ることができる。また、エビデンスはないが、胸郭変形により不均等換気や排痰効率低下が生じ無気肺や肺炎リスクとなりうる。一方で、側弯症の進行が心機能を損なう原因になるという提唱はあるが<sup>12)</sup>、明らかなエビデンスはない。

### 5) 側弯症の発症・進行と QOL・ADL 低下

側弯症を呈す前と呈した後の QOL・ADL を客観的に比較した報告はみられなかったが、側弯の進行とともに長時間の座位が困難になり、皮膚トラブルや腰背部痛の原因になるなどの観点から QOL・ADL は著しく障害される<sup>3,12)</sup>。また、それらが矯正固定術により改善したとする報告が多くあるため、側弯症の発生・進行は QOL・ADL 低下の原因となると考えられる。

#### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

現在、側弯の発症を防ぐ有効な手段はないが、装具やリハビリテーション、手術などの対処法があることを同時に説明し、患者と家族の不安を和らげるよう配慮する。

## 文献

- 1) Robin GC. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Isr J Med Sci.* 1977; **13**: 203-206.
- 2) Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology.* 1989; **39**: 475-481.
- 3) Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; **71**: 1066-1074.

- 4) Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; **86-A**: 519–524.
- 5) Galasko CS. The orthopaedic management of the dystrophies, myopathies, atrophies, neuropathies and ataxias. In: *Neuromuscular Problems in Orthopaedics*, Galasko CSB (ed), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987: p83–105.
- 6) Gardner-Medwin D. Clinical features and classification of the muscular dystrophies. *Br Med Bull.* 1980; **36**: 109–115.
- 7) Rennie MJ, Edwards RH, Millward DJ, et al. Effects of Duchenne muscular dystrophy on muscle protein synthesis. *Nature.* 1982; **296** (5853): 165–167.
- 8) Siegel IM. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. *Muscle Nerve.* 1982; **5**: 417–418.
- 9) Galasko CS, Williamson JB, Delaney CM. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J.* 1995; **4**: 263–267.
- 10) Miller F, Moseley CF, Koreska J, et al. Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1988; **8**: 133–137.
- 11) Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a new concept of spinal bracing. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; (108): 41–51.
- 12) Hsu JD. The natural history of spine curvature progression in the nonambulatory Duchenne muscular dystrophy patient. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983; **8**: 771–775.
- 13) Yamashita T, Kanaya K, Kawaguchi S, et al. Prediction of progression of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001; **26**: E223–E226.
- 14) Oda T, Shimizu N, Yonenobu K, et al. Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1993; **13**: 478–488.
- 15) Kurz LT, Mubarak SJ, Schultz P, et al. Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1983; **3**: 347–353.
- 16) Galasko CS, Delaney C, Morris P. Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; **74**: 210–214.
- 17) Rideau Y, Glorion B, Delaubier A, et al. The treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1984; **7**: 281–286.
- 18) Velasco MV, Colin AA, Zurakowski D, et al. Posterior spinal fusion for scoliosis in duchenne muscular dystrophy diminishes the rate of respiratory decline. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; **32**: 459–465.

採択文献 126

議決結果 可 23 否 0 要修正 2

## 側弯症の矯正固定術でどのような効果が期待できるか

## 推奨

- ① 矯正固定術は変形を矯正し、進行を防止することができる(エビデンスレベル 3)。それに伴い、座位保持機能、上肢機能を改善する効果や、介護を容易にしたり腰背部痛を改善したりする効果もあり、QOL 向上、美容的改善、セルフイメージの向上も得られる(エビデンスレベル 4)。呼吸機能については、改善する効果はないが、悪化を遅らせる効果がある(エビデンスレベル 4)。また、生存期間を延長させる効果も期待できる(エビデンスレベル 4)。
- ② 矯正固定術は上記のような効果を有しているが、侵襲が大きく適応時期も限られる手術であることから、適切な時期に患者・家族に情報提供を行い選択の機会を保証すべきである(情報提供の時期や内容は CQ 8-3 参照)(グレード A, エビデンスレベル 3)。

## 背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)における矯正固定術の効果については、希少疾患の特性上、ランダム化された研究は現在みられていないが、数多くの case-control study や case series から、変形の矯正効果・進行予防効果に加え、呼吸機能、座位保持機能、上肢機能、易介護性、QOL、美容、鎮痛、生命予後などの改善効果が報告されている。手術の意思決定のために、効果と不利益に関する正確な情報を提供する必要がある。

## 解説・エビデンス

## 1) 矯正固定術の効果

側弯症を矯正し、進行を防止する効果があることについては多くの文献が示しており、確立された術式での一定の効果は保証されると考えられる<sup>1-9)</sup>(エビデンスレベル 3)。矯正率については、60~80%程度、矯正損失については、4~5年の経過で10~16%程度と報告されている。

矯正固定術には座位を快適にし、座位保持可能時間を延長させる効果があるとする多くの文献がある<sup>4)</sup>(エビデンスレベル 3)<sup>10-17)</sup>(エビデンスレベル 4)。座位時間の延長のほかは、妥当性が実証されたツールでの評価はされていないが、患者および家族に向けたアンケートやインタビューなどの結果では座位保持機能の改善があると判断できる。同じく上肢機能の改善についてもいくつかの文献で述べられているが<sup>10, 18-20)</sup>(エビデンスレベル 4)、多くがアンケートやインタビューなどの独自の評価によるものである。背筋が伸び座高が高くなったため口まで手が届かなくなったなどの報告<sup>10, 18-20)</sup>もあるが、座位バランスが改善することにより片側の上肢が体を支える作業から解放され、両上肢を用いた作業の環境が整うという理由から日常生活動作などで

の上肢の使いやすさは向上すると報告されている。なお、これらの改善効果の持続には、リハビリテーションとの連携が重要である。

その他、親や介助者へのアンケートやインタビューなどでは体幹の支持性が増すことで移動などの介護を容易にする効果<sup>10,20)</sup>や、術前からの腰背部痛などを改善する効果<sup>13,21,22)</sup>(エビデンスレベル4)などが報告されている。さらに、多くのアンケートや聞き取り調査で示された効果として、QOLの向上<sup>2,4,10,14,21)</sup>、美容的な改善、セルフイメージの向上<sup>10,21,23)</sup>がある(エビデンスレベル4)。これらのアンケートやインタビューは独自のものを使用した研究のみであるが、90~100%という手術に対する高い患者満足度は共通した結論である。

呼吸機能に関しては多くの研究がなされてきたが大部分の研究は矯正固定術の有益性を示せていない<sup>2,5,9~17)</sup>。一方で、呼吸機能の維持に有効であるとする研究は多くある<sup>1,18,19)</sup>。これらはすべて case-control study であるが、改善はないとする文献の多くは対照群(非手術例)のなかに重度のカーブと呼吸機能の低下のため手術が危険と判断されたものが含まれており、手術適応例は進行性のカーブがあるが呼吸機能が大きく低下していないものが選択されているため、術前の重症度がマッチしていない。Galasko らの研究<sup>1)</sup>は手術を拒否した患者を対照群として比較しており、選択バイアスが少なくエビデンスレベルがより高いと考えられる。同研究からは「手術には呼吸機能を改善する効果はないが、悪化を遅らせる効果がある」とのエビデンスを得ることができる。

生存期間の延長効果に関しても大きく意見が分かれる。術後の生存期間を記した大多数の研究で、生存期間を延長させる効果はないとされている<sup>2,5,9)</sup>(エビデンスレベル3)<sup>13,14,17,24)</sup>(エビデンスレベル4)。しかし一方で、手術により生存期間が延長したとする少数の報告がある。Galasko ら<sup>1)</sup>は、手術を拒否した患者を対照群として術前の重症度をマッチングさせて比較し、5年後の生存率は手術例で有意に高かった(61% vs. 23%)としている。また、夜間非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation : NPPV)と手術の組み合わせにより生存期間が改善するという報告もある<sup>25)</sup>(エビデンスレベル4)。これらの報告から生存期間の延長が矯正固定術のみによる独立した効果であると結論づけることは難しいが、手術適応となるようなある程度高度の変形に対しては、矯正固定術により生存期間を延長させる効果が期待できる<sup>1,25)</sup>。

## 2) 矯正固定術選択における情報提供

矯正固定術の有用性と手術の危険性については、手術を行わなかった場合の予想される経過や他の選択肢も含めて、適切な時期に患者・家族に情報提供を行い、専門機関(CQ 8-3 参照)へのコンサルトも含め治療法の選択の機会が必ず与えられるようにすべきである。

### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

効果があるから手術すべきという推奨ではなく、あくまで患者と家族が手術を選択する機会を逃さないようにすることが重要である。専門医が説明のうえで、手術を受けるかの意思決定は患者と家族に委ねるようにするが、適応時期が限られること、手術を行える施設や医師も限られることから、早い段階で専門機関へのコンサルトを考慮する。

## 文献

- 1) Galasko CS, Williamson JB, Delaney CM. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J.* 1995; 4: 263-267.

- 2) Granata C, Merlini L, Cervellati S, et al. Long-term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1996; **6**: 61–68.
- 3) Galasko CS, Delaney C, Morris P. Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; **74**: 210–214.
- 4) Marchesi D, Arlet V, Stricker U, et al. Modification of the original Luque technique in the treatment of Duchenne's neuromuscular scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 1997; **17**: 743–749.
- 5) Brook PD, Kennedy JD, Stern LM, et al. Spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1996; **16**: 324–331.
- 6) Gaine WJ, Lim J, Stephenson W, et al. Progression of scoliosis after spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; **86**: 550–555.
- 7) Arun R, Srinivas S, Mehdian SM. Scoliosis in Duchenne's muscular dystrophy: a changing trend in surgical management: a historical surgical outcome study comparing sublaminar, hybrid and pedicle screw instrumentation systems. *Eur Spine J.* 2010; **19**: 376–383.
- 8) Heller KD, Wirtz DC, Siebert CH, et al. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop B.* 2001; **10**: 18–24.
- 9) Hahn F, Hauser D, Espinosa N, et al. Scoliosis correction with pedicle screws in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J.* 2008; **17**: 255–261.
- 10) Bridwell KH, Baldus C, Iffrig TM, et al. Process measures and patient/parent evaluation of surgical management of spinal deformities in patients with progressive flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy). *Spine (Phila Pa 1976).* 1999; **24**: 1300–1309.
- 11) Cambridge W, Drennan JC. Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1987; **7**: 436–440.
- 12) Matsumura T, Kang J, Nozaki S, et al. [The effects of spinal fusion on respiratory function and quality of life in Duchenne muscular dystrophy]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1997; **37**: 87–92.
- 13) Miller RG, Chalmers AC, Dao H, et al. The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 1991; **41**: 38–40.
- 14) Miller F, Moseley CF, Koreska J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1992; **34**: 775–786.
- 15) Rice JJ, Jeffers BL, Devitt AT, et al. Management of the collapsing spine for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Ir J Med Sci.* 1998; **167**: 242–245.
- 16) Rideau Y, Glorion B, Delaubier A, et al. The treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 1984; **7**: 281–286.
- 17) Shapiro F, Sethna N, Colan S, et al. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy: a multidisciplinary approach. *Muscle Nerve.* 1992; **15**: 604–614.
- 18) Kim HS, Park JO, Lee HM, et al. Radiographic and functional outcome after surgical management of severe scoliosis in skeletally immature patients with muscular dystrophy. *J Spinal Disord Tech.* 2004; **17**: 505–510.
- 19) 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.
- 20) Van Opstal N, Verlinden C, Myncke J, et al. The effect of Luque-Galveston fusion on curve, respiratory function and quality of life in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Orthop Belg.* 2011; **77**: 659–665.
- 21) Bellen P, Hody JL, Clairbois J, et al. The surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 1993; **7**: 48–57.
- 22) Galasko CS. Incidence of orthopedic problems in children with muscle disease. *Isr J Med Sci.* 1977; **13**: 165–176.
- 23) Chong HS, Moon ES, Kim HS, et al. Comparison between operated muscular dystrophy and spinal muscular atrophy patients in terms of radiological, pulmonary and functional outcomes. *Asian Spine J.* 2010; **4**: 82–88.
- 24) Cervellati S, Bettini N, Moscato M, et al. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. *Eur Spine J.* 2004; **13**: 441–448.
- 25) Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy: the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007; **17**: 470–475.

採択文献 145

議決結果 可 24 否 0 要修正 1

## 側弯症の矯正固定術の適応やリスクはどのようなものか

## 推奨

※本 CQ の推奨は手術を考慮・希望する患者に対して適応する。

- ① 9～10 歳頃もしくは歩行能喪失時点から、半年から 1 年ごとに呼吸機能検査と全脊椎単純 X 線撮影を定期的に行う (グレード A, エビデンスレベル 4) (CQ 3-3, 6-2 参照)。
- ② 半年で 10° 以上進行する側弯がみられる場合、大きく進行する前 (30～40° 程度) の手術を検討する (グレード B, エビデンスレベル 4)。
- ③ 手術は、歩行能喪失時点から呼吸機能が大きく低下する前 (%forced vital capacity : %FVC>30%, %vital capacity : %VC>30%) に行う (グレード B, エビデンスレベル 4)。
- ④ 20° 以上の側弯を認めた場合、専門的な脊椎外科医へ紹介する (グレード A, エビデンスレベル 4)。
- ⑤ 手術合併症の発生率は高く、呼吸器合併症や心合併症などの重篤なものが多いことを術前に説明する (グレード A, エビデンスレベル 4)。

## 背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne musculae dystrophy : DMD) に伴う側弯症に対する治療方針はいまだ確立されておらず、手術の適応に関しても一般的な合意はなされていない。また、合併症の発生率の高さから手術を行える施設や手術経験のある医師もわが国ではまだ限られており、手術という選択の機会と、手術療法が存在するという情報が十分に与えられているとはいえない。適切な時期に手術を行うためには、早期のコンサルテーションと定期的な検査が重要である。

## 解説・エビデンス

## 1) 側弯症の矯正固定術の適応

手術経過に関する研究はすべて対照群のない回帰的な研究であり、手術適応について判断するための材料には乏しい。しかし、手術適応について述べられた文献は多く<sup>1-7)</sup>、これらの報告からは、変形が軽度にとどまる一部の症例を除いて、進行の認められる症例 (半年の経過で Cobb 角 10° 以上の進行) は手術を考慮することが勧められる (エビデンスレベル 4)。また、手術合併症の回避や矯正率、QOL 上のベネフィットの観点から、側弯が大きく進行する前で、なおかつ呼吸機能が大きく低下する前に手術を行うことが望ましい<sup>1-7)</sup> (エビデンスレベル 4)。一方で、術前呼吸機能と術後合併症の関係は、不明瞭であるとの意見<sup>8-12)</sup> (エビデンスレベル 4) や、重

度のカーブや呼吸機能が大きく低下している症例でも安全に手術を行えたとする報告<sup>9,13)</sup> (エビデンスレベル 4) もあるが、高度に低下した呼吸機能が麻酔科医や脊椎外科医の術中・術後管理を困難にすることは明らかである (CQ 9-1 参照)。ゆえに手術を希望するのであれば、時期としては側弯症が急速に進行し始める歩行能喪失時点から、呼吸機能として伝統的に手術を行う下限として許容されてきた値である %FVC 30%、%VC 30% を下回らないタイミングで行うことが望ましい。

DMD に伴う脊柱側弯症に対する手術においては、循環器系合併症の発生率も極めて高いが、多くは心筋症によるものであると報告されており、心不全または調律異常があると高くなるとされている<sup>14)</sup> (エビデンスレベル 4) が、術前の心エコーなどの検査によっても心合併症発生の予測は極めて困難であるといわれている<sup>15)</sup> (エビデンスレベル 4)。重篤な心筋症は手術を困難にする可能性があるが、心機能検査から手術適応を考察するエビデンスは認められない。

経過観察時の検査について、多くの文献で呼吸機能検査と全脊椎単純 X 線撮影を推奨している<sup>3,16,17)</sup> (エビデンスレベル 4)。手術の適応を図る「進行するカーブ」や「呼吸機能の高度の低下」を捉える目的でこれらの検査を定期的に行うべきである。通院や検査によるストレスや放射線被曝など患児への負担を考慮し、検査は 9~10 歳頃もしくは歩行能喪失時点から、半年~1 年ごとに行うようにする。X 線撮影は、全脊椎の座位正面・側面像を撮影することが望ましい。Cobb 角の計測を行い、前回と比較して進行を評価する (図 1)。また、専門的な脊椎外科医への紹介は、手術が比較的安全に行えると考えられるタイミングを逃さないために、20°以上の側弯を認めた患者では速やかに行うべきで、20°に達していなくてもコンサルテーションしてよい。歩行能喪失時点から急速に進行する例もあるため、歩行能喪失となる前に患児と家族には側弯症の自然経過についての説明、手術という選択肢が存在することについての情報提供が必要である。同時に手術を希望しない場合については保存的治療についての情報提供も必要である (CQ 4-2 参照)。

## 2) 手術合併症の発生について

DMD に伴う側弯症の矯正固定術における周術期および術後合併症の報告は多く、発生率は軽度のもも含めると最高で 68% と報告するものもある<sup>18)</sup> (エビデンスレベル 4)。呼吸不全が最も頻度が高く、一時的もしくは軽度のもののはほとんどの患者で起こるとされる<sup>19,20)</sup> (エビデンスレベル 4)。その他報告されている主なものは、心停止、不整脈、心ブロック、大量出血、術後肺炎、胸水貯留、血胸、気胸、脊髄損傷、腸穿孔、膀胱機能不全、尿路感染、感染、インプラントの破損、脱転、インプラントのゆるみ、偽関節、骨折、褥瘡、硬膜損傷、深部静脈血栓症などである<sup>2,9,10,21~24)</sup> (エビデンスレベル 4)。また、側弯変形がより重度の患者ほど合併症の発生頻度が高いと報告されている<sup>7,17,19)</sup> (エビデンスレベル 4)。さらに、いくつかの研究で 1.4

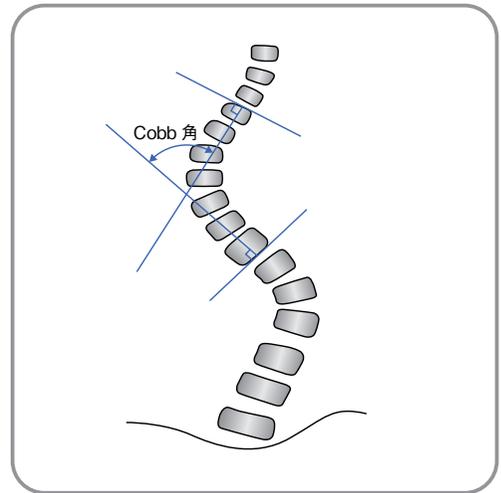


図 1 Cobb 角の計測の仕方

彎曲の上位の終椎 (傾斜が最大の頭側椎体) 椎体上縁および下位の終椎 (傾斜が最大の尾側椎体) 下縁に接線を引き、これにそれぞれ垂線を立てる。その垂線が交わってできる角度を Cobb 角といい、側弯変形の指標とする。

(Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. Am Acad Orthop Surg Instr Course Lect. 1948; 5: 261-275. より)

～5%の周術期死亡や、少数の術中死亡も報告されている。しかし、死因は詳細に確認されておらず不明であり、術前検査からも予測ができないとしている<sup>1,2,10,24)</sup> (エビデンスレベル4)。このように、矯正固定術は得られる効果も多いが、リスクの高い治療法であることを十分に説明する必要がある。

#### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

手術を考慮・希望する患者については早期に専門的な脊椎外科医への受診を促すようにする。

#### [参考：神経筋原性側弯症に対する矯正固定術の実施実績のある施設]

岩手医科大学整形外科  
新潟脊椎外科センター  
北里大学整形外科  
神奈川県立こども医療センター整形外科  
慶應義塾大学整形外科  
浜松医科大学整形外科  
名城病院整形外科  
滋賀県立小児保健医療センター整形外科  
神戸大学整形外科  
神戸医療センター整形外科  
大阪大学整形外科  
福岡市立こども病院整形外科

## 文献

- 1) Cervellati S, Bettini N, Moscato M, et al. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. *Eur Spine J.* 2004; **13**: 441–448.
- 2) Heller KD, Wirtz DC, Siebert CH, et al. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: principles of treatment and record of 31 operative treated cases. *J Pediatr Orthop B.* 2001; **10**: 18–24.
- 3) Kinali M, Messina S, Mercuri E, et al. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2006; **48**: 513–518.
- 4) Oda T, Shimizu N, Yonenobu K, et al. Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1993; **13**: 478–488.
- 5) Siegel IM. Spinal stabilization in Duchenne muscular dystrophy: rationale and method. *Muscle Nerve.* 1982; **5**: 417–418.
- 6) Smith AD, Koreska J, Moseley CF. Progression of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; **71**: 1066–1074.
- 7) Sussman MD. Advantage of early spinal stabilization and fusion in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1984; **4**: 532–537.
- 8) Miller F, Moseley CF, Koreska J, et al. Pulmonary function and scoliosis in Duchenne dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1988; **8**: 133–137.
- 9) Marsh A, Edge G, Lehovsky J. Spinal fusion in patients with Duchenne’s muscular dystrophy and a low forced vital capacity. *Eur Spine J.* 2003; **12**: 507–512.
- 10) Harper CM, Ambler G, Edge G. The prognostic value of pre-operative predicted forced vital capacity in corrective spinal surgery for Duchenne’s muscular dystrophy. *Anaesthesia.* 2004; **59**: 1160–1162.
- 11) Kennedy JD, Staples AJ, Brook PD, et al. Effect of spinal surgery on lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax.* 1995; **50**: 1173–1178.
- 12) Miller RG, Chalmers AC, Dao H, et al. The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne mus-

- cular dystrophy. *Neurology*. 1991; **41**: 38–40.
- 13) 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.
  - 14) Wollinsky KH, Weiss C, Gelowicz-Maurer M, et al. [Preoperative risk assessment of children with Duchenne muscular dystrophy and relevance for anesthesia and intra- and postoperative course]. *Med Klin (Munich)* 1996; **91** (Suppl 2): 34–37.
  - 15) Schmidt GN, Burmeister MA, Lilje C, et al. Acute heart failure during spinal surgery in a boy with Duchenne muscular dystrophy. *Br J Anaesth*. 2003; **90**: 800–804.
  - 16) Rideau Y, Glorion B, Delaubier A, et al. The treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1984; **7**: 281–286.
  - 17) Sussman MD. Treatment of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1985; **27**: 522–524.
  - 18) Modi HN, Suh SW, Yang JH, et al. Surgical complications in neuromuscular scoliosis operated with posterior-only approach using pedicle screw fixation. *Scoliosis*. 2009; **4**: 11.
  - 19) Bentley G, Haddad F, Bull TM, et al. The treatment of scoliosis in muscular dystrophy using modified Luque and Harrington-Luque instrumentation. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; **83**: 22–28.
  - 20) Chong HS, Moon ES, Kim HS, et al. Comparison between operated muscular dystrophy and spinal muscular atrophy patients in terms of radiological, pulmonary and functional outcomes. *Asian Spine J*. 2010; **4**: 82–88.
  - 21) Galasko CS, Delaney C, Morris P. Spinal stabilisation in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; **74**: 210–214.
  - 22) Galasko CS, Williamson JB, Delaney CM. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. *Eur Spine J*. 1995; **4**: 263–267.
  - 23) Brook PD, Kennedy JD, Stern LM, et al. Spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 1996; **16**: 324–331.
  - 24) Gaine WJ, Lim J, Stephenson W, et al. Progression of scoliosis after spinal fusion in Duchenne's muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 2004; **86**: 550–555.

採択文献 112

議決結果 可 23 否 0 要修正 2

## 下肢拘縮手術の適応や効果は何か

### 推奨

- ① 下肢拘縮手術は長期の可動域改善効果が否定的なため、標準的な治療としては推奨しない(グレードC, エビデンスレベル1).
- ② 手術の適応としては、下肢の変形が褥瘡、潰瘍、疼痛や靴の不適合などの障害を引き起こした場合、側弯症への影響、座位保持や移乗動作などADLへの悪影響、治療上必要な肢位の保持困難などの問題を生じた場合があげられる。再発や術後の筋力低下の可能性について十分な説明を行い同意が得られた場合のみ手術的治療を考慮する(グレードB, エビデンスレベル4).

### 背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)では幼少期から両下肢の関節拘縮がみられ徐々に進行する。特に足関節における内反尖足は立位歩行に大きく影響するため臨床上的問題となる。尖足に対する治療として下肢拘縮手術が試みられたが、最近実施数は減少傾向にある。

### 解説・エビデンス

歩行能力を維持するためには立位保持能力を保つ必要があり<sup>1)</sup>(エビデンスレベル5)、立位保持を安定するには下肢拘縮、特に内反尖足が問題となる<sup>2)</sup>(エビデンスレベル5)。1970年代から1990年代の報告によれば、手術に適切なりハビリテーションや装具療法を併用することにより、歩行可能期間の延長を得ることが可能であった<sup>3)</sup>(エビデンスレベル5)。

1990年代には下肢股関節～足関節までの多関節拘縮に対し、歩行可能期間中の早期Rideau手術についてのランダム化比較試験が行われた。一時的に歩行期間が延長する例があるものの長期には再発するなど機能が増悪することもあり下肢手術には慎重な意見がみられた<sup>4)</sup>(エビデンスレベル2)。アキレス腱延長単独あるいは後脛骨筋腱延長併用では1～2年で再発の危険があり<sup>5)</sup>(エビデンスレベル5)、後脛骨筋腱移行術を加えて背屈筋力を強化するなどの術式の工夫や<sup>6)</sup>(エビデンスレベル4)、術後の装具装着および後療法の重要性<sup>7)</sup>(エビデンスレベル5)が強調された。わが国でも同様に手術例で拘縮は改善し歩行可能期間が1～2年延長したがその後拘縮が再発した<sup>8,9)</sup>(エビデンスレベル5)。

2000年代には、単に解剖学的見地から拘縮という要素を論ずるのみならず、機能的見地から歩行全体に対する検討が行われている。DMDでは股関節伸展筋と足関節背屈筋で優位に筋力が低下することが歩行能損失の一次予測因子であることが論じられている<sup>10)</sup>(エビデンスレベル4)。他にも3次元動作解析<sup>11)</sup>(エビデンスレベル4)やモーメント計測<sup>12)</sup>(エビデンスレベル

4), 筋組成分析<sup>13)</sup> (エビデンスレベル 3) など新しい手法を用いて, 早期発見と予防に対するアプローチが検討されつつある. 異常歩行を分類し治療効果判定に用いる試みや<sup>14)</sup> (エビデンスレベル 4), 早期発見早期介入の試み<sup>15)</sup> (エビデンスレベル 4), 健康小児との比較検討<sup>16)</sup> (エビデンスレベル 4) などが報告されている. このような歩行の質の検討の結果, 徐々に増悪する多発関節拘縮は, 筋力低下に抗い歩行能力を維持するための機能的代償として出現する<sup>17)</sup> (エビデンスレベル 4) という考察が新たに加えられた. 関節の固定により立位歩行時の安定性が向上し, 少ない筋力を有効な推進力へ変換することが可能である. この観点からは手術的治療により関節拘縮を解除することの必要性は低いと考えられる.

近年行われているステロイド治療は, 拘縮に対してアキレス腱延長術を必要とする確率を変化させない, つまり尖足予防効果はないとされ<sup>18)</sup> (エビデンスレベル 4), ステロイド使用の有無と手術適応には関連がないと考えられる.

最新の他疾患を含むメタアナリシスでは, 手術的治療による可動域改善効果についてエビデンスは否定されている<sup>19)</sup> (エビデンスレベル 1). しかし前述のように, 褥瘡, 潰瘍, 疼痛や靴の不適合などの障害の存在, 座位保持や移乗動作など ADL への悪影響, 治療上必要な肢位の保持困難など<sup>20)</sup> (エビデンスレベル 4), 側弯症<sup>21)</sup> (エビデンスレベル 5) や股関節<sup>22)</sup> (エビデンスレベル 4) への影響があるなど, 問題となる変形に対しては, 手術的治療による効果が一時的であれ期待される. 再発の問題や手術による機能損失などを十分考慮したうえで, 利益が損失を上回る事が予測される場合には, 十分なインフォームドコンセントを得たうえで手術的治療を考慮してもよいと考えられる<sup>23)</sup> (エビデンスレベル 4).

## 文献

- 1) Siegel IM. Pathomechanics of stance in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1972; **53**: 403–406.
- 2) Siegel IM. Maintenance of ambulation in Duchenne muscular dystrophy: the role of the orthopedic surgeon. *Clin Pediatr (Phila).* 1980; **19**: 383–388.
- 3) Bach JR, McKeon J. Orthopedic surgery and rehabilitation for the prolongation of brace-free ambulation of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 1991; **70**: 323–331.
- 4) Manzur AY, Hyde SA, Rodillo E, et al. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1992; **2**: 379–387.
- 5) Greene WB. Transfer versus lengthening of the posterior tibial tendon in Duchenne's muscular dystrophy. *Foot Ankle.* 1992; **13**: 526–531.
- 6) Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, et al. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy: experience at the University Hospitals of Cleveland. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; **78**: 1844–1852.
- 7) Seeger BR, Caudrey DJ, Little JD. Progression of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985; **66**: 286–288.
- 8) 姜 進, 鍋島隆治, 平林伸治, ほか. Duchenne muscular dystrophy の下肢拘縮変形に対する外科治療経験. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィーの臨床病態と遺伝相談及び疫学に関する研究—平成 4 年度, 1993: p312–315.
- 9) 山田史朗, 大竹 進, 岩谷道生, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィーの下肢手術の経験—Glorion-Rideau 変法の 3 例—. *日本小児整形外科学会雑誌.* 2000; **9**: 97–101.
- 10) Bakker JP, De Groot IJ, Beelen A, et al. Predictive factors of cessation of ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002; **81**: 906–912.
- 11) D'Angelo MG, Berti M, Piccinini L, et al. Gait pattern in Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture.* 2009; **29**: 36–41.
- 12) Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S. Evaluation of plantar flexion contracture contribution during the gait of children with Duchenne muscular dystrophy. *J Electromyogr Kinesiol.* 2009; **19**: e180–e186.

- 13) Skalsky AJ, Han JJ, Abresch RT, et al. Assessment of regional body composition with dual-energy X-ray absorptiometry in Duchenne muscular dystrophy: correlation of regional lean mass and quantitative strength. *Muscle Nerve*. 2009; **39**: 647–651.
- 14) Sienko TS, Buckon CE, Nicorici A, et al. Classification of the gait patterns of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to function. *J Child Neurol*. 2010; **25**: 1103–1109.
- 15) Doglio L, Pavan E, Pernigotti I, et al. Early signs of gait deviation in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011; **47**: 587–594.
- 16) Ganea R, Jeannet PY, Paraschiv-Ionescu A, et al. Gait assessment in children with duchenne muscular dystrophy during long-distance walking. *J Child Neurol*. 2012; **27**: 30–38.
- 17) Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S, et al. Gait patterns comparison of children with Duchenne muscular dystrophy to those of control subjects considering the effect of gait velocity. *Gait Posture*. 2010; **32**: 342–347.
- 18) Dooley JM, Gordon KE, MacSween JM. Impact of steroids on surgical experiences of patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2010; **43**: 173–176.
- 19) Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, et al. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2): CD006973.
- 20) Hsu JD, Jackson R. Treatment of symptomatic foot and ankle deformities in the nonambulatory neuromuscular patient. *Foot Ankle*. 1985; **5**: 238–244.
- 21) Goertzen M, Baltzer A, Voit T. Clinical results of early orthopaedic management in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics*. 1995; **26**: 257–259.
- 22) Chan KG, Galasko CS, Delaney C. Hip subluxation and dislocation in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop B*. 2001; **10**: 219–225.
- 23) Williams EA, Read L, Ellis A, et al. The management of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Br*. 1984; **66**: 546–550.

採択文献 51

議決結果 可 25 否 0 要修正 0

## 骨折の予防はどのようにしたらよいか

## 推奨

- ①歩行能喪失により骨脆弱性が進行した場合、軽微な外力で骨折する例が存在するため、体位交換や移乗などの介助時には常に愛護的動作を心がけることが重要である（グレードB，エビデンスレベル5）。
- ②カルシウム、ビタミンD（特に血中のビタミンD濃度の低下例では）およびビタミンKは小児、成人ともに骨密度増加効果があり、骨代謝改善の観点から勧められる（グレードB，エビデンスレベル4）。ビスホスホネート製剤は成人の骨密度低下例に有効である（グレードB，エビデンスレベル4）。

## 背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne muscular dystrophy：DMD）についての骨折予防の知見は乏しいが骨密度は低値であることが確認されている。骨密度低値は骨折の強い危険因子のひとつであるため以下に述べる対応が必要である。

## 解説・エビデンス

DMDでは骨折の治癒機転は正常とされる<sup>1)</sup>（エビデンスレベル4）。骨折をきたす要因として、外的要因（環境、外力など）および内的要因（骨脆弱性、ステロイド治療の副作用など）があげられる。骨脆弱性については疾患による不動と筋力低下の影響が大きいと考えられる。それぞれの要因への対策が有用である。

## 1) 外的要因への対応

DMDの上下肢骨折は、歩行可能者が転倒するか、車椅子使用者が転落または移乗介助時に受傷することが多く、主に下肢骨折を罹患しやすい。上肢の骨折は短下肢装具（knee-ankle-foot orthosis：KAFO）使用者に多い。骨折を罹患した2割の患者において、ADLが低下する<sup>1)</sup>（エビデンスレベル4）。

大腿骨骨折の検討では転落が原因として多い。歩行可能者ではギブス治療、非歩行者では短期間の軽い固定で除痛を得た。非歩行者では骨折転位はほとんどみられなかった。骨折の治癒過程は正常であった<sup>2)</sup>（エビデンスレベル5）。

わが国の症例集積研究において単一医療機関入院患者の21年間の後方視調査により128例中19例26骨折がみられた。骨折の原因として転倒転落のほか、リハビリテーションや体位交換、移乗などの被介助時の問題があげられたが、受傷原因の不明の場合もあった。さらに、転位が起りにくく疼痛の訴えが少ないため骨折発生が数日間発覚しなかった事例が存在した<sup>3)</sup>（エビ

デンスレベル 4).

## 2) 内的要因への対応

### ①ステロイド未治療者の骨代謝

DMD では筋力が小児期から一般小児に比し低値を示し、骨の十分な成長を阻害し低身長と低骨代謝状態を呈する<sup>4)</sup> (エビデンスレベル 5)。わが国の症例検討では中手骨骨密度は荷重の影響が少なく比較的進行期まで手の運動が可能のため年齢とともに増加し、骨吸収マーカーは 11~12 歳頃の骨の成長期と活動性が低下する成人以降の 27~28 歳頃に増加する二峰性を示し<sup>5)</sup> (エビデンスレベル 4)、年齢と病期により低骨密度に至る病態が異なることが示唆された。

### ②ステロイド治療者の骨代謝

DMD の骨密度は同年代平均値より低値を示しステロイド治療者ではさらに低値を示した。ステロイド使用有無に伴う骨密度の差は脊椎でのみ有意であり、累積投与量依存性であった<sup>6)</sup> (エビデンスレベル 4)。海外のステロイド治療症例の集積研究において骨代謝マーカーは形成、吸収とも低下しており、低骨代謝回転型の骨密度低値を示した<sup>7)</sup> (エビデンスレベル 4)。

### ③ステロイドに関連した骨折

DMD 患者のステロイド使用について、治療群(連日投与)75 例(16.9±5.6 歳, 6.1~30.5 歳)と非治療群 68 例(14.4±8.1 歳, 1.1~39.6 歳)を 3 年間追跡した症例集積研究において、9 歳以上の症例を検討した結果、骨折は治療群で多く(治療群 38.7% vs. 非治療群 26.5%)、年間発生率はそれぞれ治療群 0.08% vs. 非治療群 0.03%であった。部位は治療群では 84.9%が下肢骨折であるのに対し、非治療群では上肢骨折と下肢骨折がほぼ同率であった(治療群 52.5% vs. 非治療群 47.2%)。椎体骨折は非治療群には発生せず治療群 32%にみられた。歩行可能期間中の骨折罹患は治療群 50.94%、非治療群 62.75%、骨折を機に歩行能力を喪失した症例は治療群で 40.7%、非治療群 3.1%だった<sup>8)</sup> (エビデンスレベル 4)。

8 年間の追跡研究にて、下肢骨折はステロイド治療の有無に関係なく 25%程度に、椎体骨折はステロイド治療群においてのみ 20%に発生した。歩行可能期間中の骨折は治療群で 77%、非治療群で 58%であった<sup>9)</sup> (エビデンスレベル 4)。

### ④低骨密度状態に対する治療

DMD 単独の研究において、ビタミン D とカルシウム併用<sup>10)</sup> (エビデンスレベル 4)およびビタミン D とビタミン K の併用<sup>11)</sup> (エビデンスレベル 5)により骨密度が増加した。ステロイド治療中の患者に対し、ビスホスホネート製剤であるアレンドロネートの使用にて 1~2 年は骨密度が維持または増加し、投与期間中に大きな副作用はみられなかった<sup>12)</sup> (エビデンスレベル 5)。また週 1 回製剤においても同様であった<sup>13)</sup> (エビデンスレベル 4)。他疾患を含むステロイド治療中の小児患者を対象にしたビスホスホネート製剤の無作為比較試験では短期には骨密度増加のエビデンスが得られている<sup>14)</sup> (エビデンスレベル 2)が、長期効果については不明である。

## [推奨を臨床に用いる際の注意点]

骨脆弱性骨折において問題となる骨強度は、骨密度と骨質により規定される<sup>a, b)</sup>。DMD にみられる骨皮質の菲薄化と長管骨径の増大は、強度を保つことを目的とした生理的变化であり低骨密度者に共通し疾患特異的ではない。骨密度増加は必ずしも骨折予防効果に直結するとは限らないことにも注意が必要である<sup>c)</sup>。

成人のステロイド性骨粗鬆症についてはビスホスホネートが第一選択薬である<sup>a)</sup>。しかし、ス

テロイド性骨粗鬆症では骨吸収が抑制され低骨代謝回転となる傾向が指摘されている。低骨代謝回転型では骨密度低下に比し骨質の劣化が優位であり、骨折を経験していても骨密度は正常範囲であることも多い。DMD では病期や年齢、治療により骨代謝動態が変化するため、安易に骨密度のみを骨折予防の指標とするのではなく、身体症状や骨代謝マーカーなどを参考にし、骨代謝治療薬の薬理作用を十分考慮する必要がある<sup>d,e)</sup>。

骨代謝マーカーの一覧を表1に示す<sup>b)</sup>。尿中クレアチニンによる補正を要し、全身の骨格筋量の影響を受ける項目がある点は注意を要する。

骨代謝については閉経前後女性を対象としたエビデンスが蓄積されつつあるが、いまだ不明な点も多く、DMD においても今後も継続して知見を収集する必要がある。薬物治療による骨折予防効果の検証には長期的な情報収集が必要であり、多施設共同研究など更なる研究の成果が期待される。

表1 骨代謝マーカー一覧

	マーカーの種類	略語	検体	測定法	保険適用の 注意点	腎機能 の影響	食事の 影響	尿中クレ アチニン の影響
骨形成マ ーカー	オステオカルシン	OC	血清	IRMA	intactOC：未承認	(+)		
			血清	ECLIA	N-Nid OC：未承認			
	骨型アルカリホス ファターゼ	BAP	血清	EIA		(-)	(-)	
			血清	CLEIA		(-)	(-)	
	I型プロコラーゲン -N-プロペプチド	P1NP	血清	RIA	intact P1NP	(-)	(-)	
			血清	ECLIA	total P1NP：未承認	(-)	(-)	
骨吸収マ ーカー	ピリジノリン	PYD	尿	HPLC	未承認	(+)	(+)	
	デオキシピリジノリ ン	DPD	尿	HPLC・ EIA・ CLEIA	HPLC：未承認	(+)	(+)	(+)
	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド	NTX	血清			(+)		
			尿	EIA・ CLEIA	CLEIA(尿)：未承認	(+)	(+)	(+)
	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド	CTX	血清・ 血漿	EIA・ ECLIA	ECLIA(血清)：未承認・ 開発中	(+)	(+)	
			尿	EIA・ ECLIA		(+)	(+)	(+)
酒石酸抵抗性酸ホス ファターゼ-5b	TRACP-5b	血清・ 血漿	EIA		(-)	(-)		
骨マトリッ クス関連 マーカー	低カルボキシル化オ ステオカルシン	ucOC	血清	ECLIA	ビタミンK <sub>2</sub> の治療 選択・経過観察目的 で承認		(-)	
	ベントシジン	-	血漿・ 尿	HPLC	未承認、一部の腎機 能低下疾患で承認	(+)		
			血漿・ 尿	EIA	未承認・開発中			
	ホモシステイン	HCY	血漿・ 尿	HPLC・ 酵素・ CLIA	未承認、心疾患、ホ モシステイン尿症、葉 酸・ビタミンB <sub>12</sub> 欠 乏症で承認			

RIA：radio immunoassay, IRMA：immunoradiometric assay, EIA：enzyme immunoassay, CLEIA：chemiluminescent enzyme immunoassay, ECLIA：electrochemiluminescent immunoassay

- 1) McDonald DG, Kinali M, Gallagher AC, et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2002; **44**: 695–698.
- 2) Hsu JD, Garcia-Ariz M. Fracture of the femur in the Duchenne muscular dystrophy patient. *J Pediatr Orthop.* 1981; **1**: 203–207.
- 3) 畑野栄治, 升田慶三, 三好和雄, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の骨折—主として原因について—. 総合リハビリテーション. 1987; **15**: 41–45.
- 4) Nagel BH, Mortier W, Elmlinger M, et al. Short stature in Duchenne muscular dystrophy: a study of 34 patients. *Acta Paediatr.* 1999; **88**: 62–65.
- 5) 永田明子, 齊藤峰輝, 神里尚美, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィー患者における廃用性骨萎縮を反映する骨代謝マーカーの検討. 国療沖繩病院医学雑誌. 1997; **18**: 68–71.
- 6) Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2003; **14**: 761–767.
- 7) Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, et al. Bone markers and bone mineral density in Duchenne muscular dystrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008; **8**: 24.
- 8) King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2007; **68**: 1607–1613.
- 9) Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol.* 2008; **38**: 200–206.
- 10) Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int.* 2011; **22**: 529–539.
- 11) 大澤真木子, 中野和俊, 岩松利至, ほか. 筋ジストロフィーの遺伝相談法及び病態に基づく治療法の開発に関する研究—筋ジストロフィーにおける骨代謝障害に対する活性型 vitamin D<sub>3</sub>, K<sub>2</sub> 併用投与の検討—. 厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集—平成 12 年度, 2002: p21.
- 12) Hawker GA, Ridout R, Harris VA, et al. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; **86**: 284–288.
- 13) Apkon S, Coll J. Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; **87**: 139–143.
- 14) Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD005324.

**【参考資料】**

- a) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団). 骨粗鬆症の予防とガイドライン 2011 年版, ライフサイエンス出版, 東京, 2011.
- b) 日本骨粗鬆症学会. 骨代謝マーカー検討委員会. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012 年版. *Osteoporosis Japan* 2012; **20** (別冊)
- c) Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab.* 2008; **26**: 1–8.
- d) Soen S. [Glucocorticoid-induced osteoporosis : treatment update]. *Clin Calcium.* 2012; **22**: 229–235.
- e) Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011; **365**: 62–70.

採択分類 48

議決結果 可 23 否 0 要修正 2

## 骨折治療における注意点は何か

## 推奨

- ①骨折治療においては一般的な骨脆弱性骨折と同様に、骨折タイプ、骨脆弱性の程度、ADL、QOLなどを考慮して治療法を選択する(グレードB, エビデンスレベル4)。
- ②骨折の可能性を示唆する皮下血腫や腫脹が局所にみられる場合、単純X線撮影や断層撮影、超音波検査、CT、MRなど、何らかの画像診断を用いて積極的に骨折の有無を確認する(グレードB, エビデンスレベル4)。

## 背景・目的

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD)患者でみられる骨折では、筋力低下により転位が少なく外表から変形が確認しづらい。また、筋スパズムを起こしにくく疼痛が軽度なため、発見が遅れる場合がある。

## 解説・エビデンス

骨折の治癒機転に問題はないとされ<sup>1)</sup>(エビデンスレベル4)<sup>2)</sup>(エビデンスレベル5)、一般の骨脆弱性骨折と同様に、骨折タイプ、骨脆弱性の程度、ADL、QOLなどを考慮して治療法を選択する。文献上はほとんどが保存治療を行っている<sup>1)</sup>(エビデンスレベル4)<sup>3)</sup>(エビデンスレベル5)。これは転位が少ないため手術が不要の場合が多く、また骨脆弱性により手術リスクのほうが大きいと思われる。

内固定、外固定とも治療の際にはDMD患者が元来関節拘縮をきたしやすい点に十分留意するべきである。適切な早期リハビリテーション介入が望まれる。

わが国の症例集積研究において単一医療機関入院患者の21年間の後方視調査により128例中19例26骨折がみられた。骨折の原因として転倒転落のほか、リハビリテーションや体位交換、移乗などの被介助時の問題があげられたが、受傷原因の不明の場合もあった。さらに、骨折があっても筋力が低いために転位が起こりにくく疼痛の訴えが少ないため、骨折発生が数日間発覚しなかった事例が存在した<sup>4)</sup>(エビデンスレベル4)。皮下血腫や腫脹が局所にみられる場合は、不顕性骨折の存在が示唆されるため、単純X線撮影や断層撮影、超音波検査、CT、MRIなど、何らかの画像診断を用いて積極的に骨折の有無を確認する必要がある。

## [推奨を臨床に用いる際の注意点]

骨折の一般的治療については、従来行われてきた外固定や観血的整復内固定の他に、超音波骨折治療の有用性が確認されており、わが国でもすでに手術後の四肢骨折や難治性骨折に対し保険上の認可がなされている<sup>a)</sup>。また、薬物療法や再生医療も展開される余地があり<sup>b)</sup>、今後の

研究の進歩とともに DMD の骨折に対しても新たな治療戦略が創出されることを期待する。

## 文献

- 1) Hsu JD, Garcia-Ariz M. Fracture of the femur in the Duchenne muscular dystrophy patient. *J Pediatr Orthop.* 1981; **1**: 203-207.
- 2) 藤本輝世子, 山形恵子, 関谷明子. 筋ジストロフィー症にみる骨折の治療. *東京女子医科大学雑誌.* 1983; **53**: 525-527.
- 3) 升田慶三, 畑野栄治, ほか. 筋ジストロフィー症患者の骨折について. 厚生省神経疾患研究委託費研究報告書 筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究—昭和 60 年度, 1986: p4-6.
- 4) 畑野栄治, 升田慶三, 三好和雄, ほか. Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の骨折—主として原因について—. *総合リハビリテーション.* 1987; **15**: 41-45.

### 【参考資料】

- a) Snyder BM, Conley J, Koval KJ. Does low-intensity pulsed ultrasound reduce time to fracture healing? a meta-analysis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2012; **41**: E12-E19.
- b) Pietrogrande L, Raimondo E, Fossali A, et al. Biological and pharmacological factors influencing the fracture healing. *Aging Clin Exp Res.* 2011; **23** (2 Suppl): 65-68.

採択文献 21

議決結果 可 25 否 0 要修正 0