

Duchenne type muscular dystrophy

—8 例 報 告—

全南大學校 醫科大學 整形外科教室

<指導 金 炯 洵 教授>

黃 丙 淵

—Abstract—

Duchenne Type Muscular Dystrophy

— Report of 8 Cases —

Byung Yun Hwang, M.D.

Department of Orthopedics College of Medicine, Chonnam University

(Director: Prof. Hyung Soon Kim, M.D.)

Clinical review has been made for 8 cases of Duchenne muscular dystrophy admitted to orthopedic Department during the time between 1964 and 1969.

Duchenne type muscular dystrophy, (Duchenne, 1849), is the most common type of the progressive muscular dystrophy. A number of reports have been found regarding its symptomatology, pathogenesis based on muscle biopsy, heredity and the change of serum enzyme such as aldolase, creatine kinase, and transaminase, though no definite treatment has been known.

The results were as follows:

- 1) All eight cases were male of 5 to 13 years of age.
- 2) Gower's sign and waddling gait were noted in all cases and contracture in two cases.
- 3) Familial occurrence was noted in two (Case 1, 2).
- 4) Urinary creatine value was elevated in all cases, while creatinine excretion decreased in seven cases,

緒 言

Duchenne type muscular dystrophy는 原發性筋疾患인 Progressive muscular dystrophy에 屬하는 疾患이다.

1849年 Duchenne의 最初報告에 이어 臨床症狀, 遺傳性, 筋生檢, 血清酵素活性, 그리고 治療에 關한 文獻이 續出했으나, 本症의 本體는 아직도 研明되지 못했으나 治療面도 어떤 뚜렷한 指針이 없어 本疾患을 取扱할 機會를 가진 臨床醫들을 當惑케 한다.

本教室에서는 1934년부터 1969年 7月까지 本症의 8例

(本 論文의 要旨는 1969年 10月 第13回 大韓整形外科學會 學術大會에서 發表하였음.)

를 經驗하였기에 그 症例를 報告하고 文獻의 考察을 加하고저 한다.

症 例

症例 1. 김○훈 13歲 男兒(表 1)

主 訴: 步行障礙 및 動搖性 步行

既往歷: 特記할 事項없음.

家族歷: 母系와 父系에 異常所見은 볼수 없었으나 아우(症例 2)는 同一한 症狀을 가지고 있었고 두 누나는 아무런 異常所見이 없었다.

現病歷: 3歲頃부터 輕微한 下肢筋力の 減少에 依한 步行障礙가 있었고 잘 넘어지며 動搖性步进行을 하였다. 漸次的으로 步行障礙는 甚하여졌고 腓腹筋은 肥大하여

Fig. 1 (Case 1) $\times 250$

Photomicrograph reveals swelling and tearing of fibers, loss of striation, marked infiltration of adipose tissue between the fibers with active infiltration of round cells.

졌으며 起立하기도 힘들게 되었다. 最近에 와서는 大腿 後部에도 多少의 肥大가 認知되었다.

理學의 所見 :

兩下肢의 筋力은 極히 減少되었고 腓腹筋 및 大腿後部는 假性肥大를 보였으며 Gower's sign 과 Trendelenburg's sign 이 陽性이었고, 腰椎는 前彎症을 呈하였 으며, 兩下肢의 deep tendon reflex 의 減少를 보였다. 兩 側의 Achilles 腱은 輕度の 拘縮을 招來하였으나 膝關節 의 拘縮은 不수 없었다.

尿檢査로 Creatine 의 增加(22mg/kg/24hours)와 creatinine 의 減少(14.82 mg/kg)를 證明하였다.

筋生檢所見 : (Fig. 1)

右腓腹筋生檢으로 間質脂肪組織과 結締組織의 典型的 病變과 筋纖維의 萎縮, 斷裂 및 圓形細胞浸潤을 證明할 수 있었다.

治療로 ATP, Vitamin E, 그리고 診斷治療目的으로 epinephrine, pilocarpine 의 皮內, 靜脈注入等 藥物療法 과 併行하며, 物理療法으로 筋萎縮을 防止하기에 努力 했으나 年齡增加에 따라서 症狀은 漸進的으로 惡化해감을 보았다.

症例 2. 김○철 9歲 男兒

症例 1의 아우로서 4歲頃부터 步行障礙가 始作되었 으며 兄과 비슷한 進行을보여 兩腓腹筋 假性肥大가 證明 되나, 그러나 아직 初期이고 輕症이어서 症例 1과 같은 腰椎前彎症 및 關節의 拘縮은 不수 없었다.(Fig. 2)

症例 3. 최○배 10歲 男兒

4歲頃 步行障礙로 始作하여 兩腓腹筋의 進行性肥大를 呈하였으며 家族歷에 特記할 事項은 없었다.(Fig. 3)

症例 4. 경○균 9歲 男兒

2歲頃 步行障礙가 認知되었고 兩腓腹筋을 爲始하여 筋의 假性肥大는 不수 없었으며 오히려 萎縮된 所見을

Fig. 2 (Case 2) $\times 250$

Photomicrograph shows swelling of muscle fibers and mild hydropic degeneration in the interfibrillar spaces.

Fig. 3 (Case 3)

Showing the Gower's sign, lumbar lordosis and hypertrophic calf muscle.

Table 1.

CASE ANALYSIS

Case	1	2	3	4	5	6	7	8
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Age	13	9	10	9	10	5	9	9
Age of Onset	3	4	4	2	2	2	7	4
Gower's sign	+	+	+	+	+	+	+	+
Trendelenburg sign	+	+	+	+	+	+	+	+
Lumbar Lordosis	+	—	+	+	—	+	+	+
Waddling Gait	+	+	+	+	+	+	+	+
Pseudohypertrophy	+	+	+	—	+	+	+	+
Muscle Atrophy	—	—	—	+	—	+	+	+
Reflex	111	11	11	11	1	1	1	1
Family History	+	+	—	—	—	—	—	—
Contracture	+	—	—	—	—	+	—	—
Urine (24 Hours) Creatine(mg/kg)	22.00	17.78	26.67	16.47	20.04	18.35	21.00	92.0
Creatinine (mg/kg)	14.82	9.00	12.56	10.35	21.50	10.20	12.15	54.0

症例 8. 김○성 9歲 男兒

4歲頃부터 步行障礙를 볼수있었으며, 臨床症狀 및 右腓腹筋生檢으로 確診되었으나, 尿中 creatinine의 減少는 없었다.

考 察

Progressive muscular dystrophy는 漸進的인 骨骼筋의 衰弱과 萎縮이 招來되는 原發性筋疾患으로 中原⁴⁾은 原發性筋疾患中 47.7%가 이에 屬한다고 하였다.

Progressive muscular dystrophy의 分類는 Walton and Nattrass^{9), 10)}에 依하면 myotonic, distal, ocular form과 같이 極히 稀少한 型을 除外한다면 Duchenne type muscular dystrophy, Limb-girdle muscular dystrophy(Erb type), 그리고 Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy(Landouzy and Dejerine)로 大別되며, (表 2) 그中 Duchenne type는 이들中 가장 普遍的인 型이다. Vignos¹¹⁾는 自身の 體驗例인 121名의 本疾患 患者中 71名이 本症이었다고 報告하였으며, 여기 報告例가 全部 Duchenne type이었음은 그 頻度가 壓倒的으로 높다는것을 示唆하고 있다.

本症의 主症狀은 步行障礙로서 3—4歲頃 자주 넘어지거나 動搖性步行으로 始作하여 筋萎縮이 漸次的으로 進行해감에 따라서 步行障礙는 惡化해가서 登校不能, 起居不能等까지 이르기도하며, 20歲頃까지는 肺炎 또는 心臟疾患等 二次的感染症으로 死亡한 例가 許多하다. 全 8例中 1例를 除外하고는 6歲以前에 發病하였으며, 初診時 年齡은 5—7歲사이여서 아직 重篤한 感染症은 볼수 없었으나, 그 可能性에 對해서 恒常 警戒해야할

Fig. 4 (Case 5) × 250

Photomicrograph shows variation in size of fibers with degeneration, infiltration of fat in fibrillar and inter-fibrillar spaces, and infiltration of round cells.

보였다.

症例 5. 박○환 10歲 男兒

2歲頃부터 步行障礙를 보였고 腰椎前彎症도 볼수없고 筋의 假性肥大도 輕微하였다. Reflex는 若干의 減少를 보였다. (Fig. 4)

症例 6. 신○창 5歲 男兒

2歲頃부터 兩腓腹筋의 假性肥大 및 動搖性步行을 認知하였으며, Achilles腱의 拘縮을 볼수 있었으나 其他筋의 侵犯은 證明할수 없었다.

症例 7. 조○호 9歲 男兒

7歲頃부터 步行障礙가 始作했으며 兩腓腹筋의 輕한 假性肥大가 確認되었다.

Table. 2.

Types of P. M. D. (Walton)

Types of P. M. D.	DUCHENNE	LIMB-GIRDLE	F-S-H
Age of Onset	3 or 4	20	Puberty
Sex	Male	Both	Both
Pseudohypertrophy	Moderate	Little	Rare
Initial Site	Pelvis	Variable	Shoulder
Facial Mm Atrophy	Rare	Absent	Definitely
Progression	Rapid	Moderate	Late
Heredity	Sex-linked Recessive	Recessive	Dominant

것이다.

本症의 筋肉病變은 主로 兩下肢, 特히 下腿筋이며, 輕症이거나 初期일때에는 兩腓腹筋에만 局限되는 例가 있으나, 그 밖에 骨盤部, 肩胛部, 그리고 體幹部의 筋의 筋肉에도 認知되며, 侵襲筋은 假性肥大를 招來하는 수가 많으나 全身筋肉波及은 없다.

本症의 遺傳性은 다음 두가지로서 說明된다.³⁾ 첫째로 本症의 90%를 占하는 伴性劣性遺傳으로 女性을 通하여 男性에 遺傳되다고 하며,^{11, 12, 13)} 여기 報告된 8例도 全部 여기에 屬한다고 하겠다.

둘째로는 前者보다는 臨床症狀가 輕하고 發病年齡도 늦은 型으로서 autosomal recessive로 遺傳된다고 하며,^{14, 15)} 이는 女性에서도 本症이 出現할 수 있음을 說明해 준다.

本症에는 여러가지 血清酵素의 活性에 變化가 있으며, 이는 筋變性이나, 細胞膜의 透過性變化에 依하거나, 또는 兩者의 結果라고하나 아직 分明치 않다.

Sibley and Lehningen¹⁶⁾은 serum aldolase의 增加를 報告하였고, 그後 Thomson¹⁷⁾은 本症에서는 10 unit/ml以上 增加한다 하였으며, Vignos¹²⁾은 本症의 大部分에서 顯著한 增加를 나타낸다고 하였다.

Ebashi¹⁸⁾은 CPK 活性의 增加가 本症에서 顯著하며, 하며, 가장 銳敏하게 變動한다고 하였다. Watlton³⁾은 1060mg/dl까지 增加한 例를 報告한바 있다.(正常 2mg/dl)

工藤⁷⁾은 15例의 觀察에서 muscle phosphorylase의 減少와 GPT, GOT의 上昇을 보았다.

Levéne and Kriszteller¹⁹⁾은 creatine과 creatinine의 尿中 排泄量의 變化는 前者가 增加하고, 後者가 減少함이 特異하다 하였다.

筋病變에 對한 生檢部位로서는 지금까지 gastrocnemius muscle이 選擇의 利用되어왔지만, 이筋은 早期에는 病變이 決히되어 있는일이 많으며, 肉體의, 精神의 影響을 考慮하여 腹直筋生檢을 試圖하기도하나, 腓腹筋 生檢이 가장 普遍的이며, 本報告例에서도 全部

右腓腹筋生檢을 施行했었다.

典型的의 病理組織學의 所見은 筋纖維의 壞死와 sarcolemmal nuclei의 central migration이며, 重症에서는 筋萎縮사이에 間質脂肪組織과 結締組織의 增殖이 나타나며, 이는 萎縮에 對한 二次的置換의 增殖이라고도 하고, 또는 原發性病變이라기도 하여 決定키 어렵다.

또한, 罹患筋의 再生能力有無는 關心의 對象이 되어 왔으며, Adams²⁰⁾은 再生能力이 없는것이 特徵이라 하였고, 그後 Walton³⁾은 外傷에 對한 反應現象일런지는 알수 없지만 多少 再生됨을 볼수 있다고하였고, Pearson²¹⁾은 早期에는 再生能이 있다고 主張하였다.

本報告例에서도 特히 症例 1,5에서 細胞浸潤을 觀察하였으나 主로 血管周圍組織 및 筋纖維사이에 局限된 所見을 認하고있어, 典型的의 炎症性이라고는 말할수 없으며, 兩症例가 各各 11年, 8年의 病歲을 가지고있어 그 筋纖維崩壞 및 萎縮의 進行이 高度인것과 關係가 있을 것으로 思料되었다. 全例에서 筋再生이 뚜렷한 例는 볼수 없었다.

筋電圖(EMG)는 本症의 診斷에 여러가지로 使用되어 왔지만 本疾患을 神經性筋萎縮과 鑑別하는 外에는 別意義를 찾아볼수 없다.^{1, 5)}

本病의 治療에는 많은 藥物이 使用되지만 그 治療效果는 確實치 않다.

Glycine, Vitamin E, Aminoacid, 그리고 Anabolic steroid와 Digoxin²²⁾의 併合療法,²²⁾ ATP 長期投與가 試圖되고 Nucleotide와 Nucleoside가 使用되다.

그中 ATP療法을 中原⁴⁾은 1965년에 自身の 治驗例에서, 本症의 中等度와 輕症에서는 成績이 優秀했다고 報告하였으니 退試해볼만한 治療法이라고 생각한다.

前述한 治物療法의 効能이 分明치 못하니 進行性 筋病變自體는 防止 못할 것이며, 따라서 rehabilitation^{23, 24)}은 本症患者에 있어서 重要な 位置를 占하게되고 拘縮 萎縮을 防止하고, 變形의 進行을 늦춰서, 最大限 歩行을 維持시키는데 큰 도움이된다고 하겠다.

結 言

1964년부터 1969년 7월까지 本敎室에서 經驗할 Duchenne type muscular dystrophy의 8例를 報告하고 文獻的 考察을 加하였다.

REFERENCES

- 1) Vignos, P. J. : *Diagnosis of P. M. D. The J. of Bone and Joint Surg.* 49-A: 1212-1220, 1967
- 2) Miller, J. : *Management of Muscular Dystrophy. The J. of Bone & Joint Surg.* 49-A: 1205-1211, 1967.
- 3) Walton, J. N. : *Some Disease of Muscle. The Lancet* 1:7331, 447-450, 1964.
- 4) Nakahara, M. : *ATP Therapy in P. M. D. Orthopedic Surgery*, 16:4, 229, 1965.
- 5) Igari, T. : *Electromyogram in P. M. D. Orthopedic Surgery*, 16:4, 319, 1965.
- 6) Nojima, M. : *Rehabilitation in P. M. D. Orthopedic Surgery*. 16: 4, 335, 1965.
- 7) Kudo, A. : *Study of Muscle Phosphorylase Activity in P. M. D. The J. of the Jap. Orthop. Ass.* 38: 10, 951, 1965.
- 8) Yoon, H. S. et al. : *P. M. D. The J. of Korean Ped. Ass.* 10: 3, 159, 1967.
- 9) Walton, J. N. and Nattrass, F. J. : *On the Classification, Natural History and Treatment of the Myopathy. Brain.* 77: 169, 1954.
- 10) Walton, J. N. : *British Medical Journal.* 1:1271, 1964.
- 11) Stevenson, A. C. : *Ann. Eugenics.* 18: 50, 1953.
- 12) Morton, N. E. and Chung, C. S. : *American Journal of Human Genetics.* 11: 360, 1959.
- 13) Walton, J. N. : *Ann. Human Genetics.* 20:1, 1955.
- 14) Dubowitz, V. : *Brain.* 83: 432, 1960.
- 15) Jackson, C. E. and Carey, J. N. : *Pediatrics.* 28: 77, 1961.
- 16) Sibley, J. A. and Lehninger, A. L. : *Determination of Aldolase in Animal Tissue. J. Biolog. Chem.* 177: 859, 1959.
- 17) Thomson, W. H. S. : *J. Neurol. Psychiat.* 26: 111, 1963.
- 18) Ebashi, S. : *J. Biochem.* 46: 103, 1959.
- 19) Levene, P. A. and Kriszteller L. : *Factors Regulating the Creatine Output in Man. Am. J. Physiol.* 24: 45, 1909.
- 20) Adams, R. D. et al. : *Disease of Muscle. Hoeber, New York*, 1953.
- 21) Pearson, C. M. : *Brain.* 85: 109, 1962.
- 22) Dowben. R. M. : *Nature. Lond.* 184: 1966, 1959.