

# 근육병 환자의 평가를 위한 임상 척도

박형준 최영철

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과

## Clinical Scales for the Evaluation of Myopathy Patients

Hyung Jun Park, MD, Young-Chul Choi, MD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

With the rapid increase in the number of clinical trials in myopathy over the past decade, there is an increasing need for clinical scales to reflect patient's clinical status. This article outlines the process of identifying possible measures. Detailed consideration has been given to key measures of muscle strength, function, and disability. As well as the usual assessment of the validity and reliability of the measures, three key characteristics were identified as necessary to the assessment of clinical scales used in health care: 1) the type of scale; 2) the clinical significance of the property being measured; and 3) the mathematical properties of the data. Consideration of such aspects facilitates the choice of clinical scales and the interpretation of data.

J Korean Neurol Assoc 39(2 suppl):15-23, 2021

**Key Words:** Muscular diseases, Motor activity, Treatment outcome, Clinical trial

### 서 론

근육병은 근육의 손상으로 근력 약화가 초래되는 질환이다. 근육병은 대사장애 및 감염 등의 다양한 원인에 의해서 유발되지만 면역반응에 의한 염증근육병과 유전학적 손상으로 인한 유전근육병이 대표적이다. 염증근육병과 유전근육병은 모두 대표적인 희귀 난치질환으로 환자 및 환자의 가족에게 신체적, 경제적, 사회적으로 많은 어려움을 주고 있다. 그러나 염증근육병의 치료제로 스테로이드와 일반적인 면역억제제외에도 리툭시맙(rituximab)과 같은 단클론항체의 유용성이 보고되고 있고,<sup>1,2</sup> 불치병이었던 유전근육병에서도 ataluren과 eteplirsen과 golodirsen와 같은 분자치료제들이 새롭게 치료제로 승인을 받으면서 새로운 치료의 기대감이 높아지고 있다.<sup>3,4</sup> 이와 같이 근육병의 치료제에 대한 임상시험들이 활발해지면서 치료 효능을 정확하게 평가할 수 있는 임상 척도의

중요성이 더욱 강조되고 있다.

1980년에 제정된 국제장애분류(International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps)에 사회와 환경의 개념을 추가하여 2001년도에 세계보건기구(World Health Organization)에서 기능, 장애, 건강의 국제 분류(International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF)로 결의하였다.<sup>5</sup> ICF에 따르면 임상 척도는 병리(pathology), 기능수행(functioning), 장애(disability), 건강 및 삶의 질(health and quality of life)의 4개의 영역으로 나누어 생각할 수 있다. 병리영역은 생물표지자(biomarker), 조직검사, 영상검사가 대표적이다. 기능수행영역은 질환에 의해 약화된 근육의 기능을 측정하는 것으로 맨손근력검사와 정량근육검사가 대표적이다. 장애영역은 실질적인 일상생활의 제한을 평가하는 것으로 의사성과보고(clinician-reported outcome)에 의한 척도들이 대표적이며, 건강 및 삶의 질 영역은 경제적 문제, 사회생활, 가족관계의 문제를 포함하여 평가하는 것으로 환자성과보고(patient-reported outcome)에 따른 삶의 질 척도가 대표적이다. 이러한 다양한 임상 척도들 중 이상적인 척도는 측정하려는 근육병의 영역에 대해서 유효성(validity), 적합성(appropriateness), 신뢰성(reliability), 재연성(reproducibility), 민감성(sensitivity)이 높아야 한다.<sup>6</sup> 또한, 측정된 임상 척도의 결과는 사전에 정해진 기준에

Received September 3, 2020 Revised October 15, 2020

Accepted October 15, 2020

Address for correspondence: Young-Chul Choi, MD  
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea  
Tel: +82-2-2019-3323 Fax: +82-2-3462-5904  
E-mail: ycchoi@yuhs.ac

**Table 1.** Measures suitable to assess myopathy patients in clinical studies

|  |
|--|
| Assessment of muscle strength                              |
| Manual muscle testing                                      |
| Quantitative muscle testing                                |
| Clinician-reported outcome measures                        |
| Vignos' classification                                     |
| Brooke' scale  |
| Modified Gardner-Medwin-Walton scale                       |
| Muscular impairment rating scale                           |
| Hammersmith functional motor scale                         |
| Motor function measure scale                               |
| North star ambulatory assessment                           |
| North star assessment for dysferlinopathy                  |
| Adult myopathy assessment tool                             |
| Inclusion body myositis functional rating scale            |
| Revised upper limb module                                  |
| Performance of the upper limb module                       |
| Timed motor performance test                               |
| Time to stand from lying supine                            |
| Time to climb four standard stairs                         |
| Time to walk/run 10 m                                      |
| Five times sit to stand test                               |
| 6-minute walk test   |
| Patient-reported outcome measures                          |
| Short-form 36 item health survey                           |
| Individualized neuromuscular quality of life questionnaire |

따라서 등급을 매기고 통계적 분석을 수행할 수 있어야 한다.<sup>7</sup>

본 논문에서는 근육병의 평가를 위해서 임상에서 많이 사용되는 임상 척도들의 종류와 각각의 임상적 의미 및 제공하는 데이터의 특징에 대해서 살펴보고자 한다. Table 1은 실제 임상에서 근육질환에서 많이 사용되는 임상 척도들을 정리한 것이다.

## 본 론

### 1. 근력 평가(assessment of muscle strength)

#### 1) 맨손근력검사(manual muscle testing)

맨손근력검사는 손상된 근육의 분포와 진행에 대해서 직접적인 평가를 할 수 있어서 치료효과에 대한 지표로 가장 많이 사용되는 임상 척도로 MRC 척도(Medical Research Council [MRC] Scale)

가 대표적이다. MRC 척도는 1943년에 말초신경의 손상을 평가하기 위해서 만들어졌고 근력을 0부터 5까지 6등급(grade)으로 구분하여 측정한다.<sup>8</sup> MRC 척도는 직관적이고 빠르게 평가할 수 있다는 장점은 있지만 민감도는 낮아서 11점 척도로 세분화된 수정 버전도 사용되고 있다. 또한, 근육병의 전체적인 진행을 표시하기 위해서 각각의 근육 그룹에 대해서 수정 MRC 척도를 측정한 후 각각의 값을 합하여 종합 점수로 평가할 수도 있다. Brooke 등<sup>9</sup>은 34개의 근육 그룹에 대한 MRC 척도의 평균값 사용을 권고하였고, Scott 등<sup>10</sup>은 백분율로 표현하는 방법을 제시하였다. 그러나 너무 많은 근육 그룹을 평가하는 것은 현실적인 어려움이 있어서 유럽 염증근육질환학회에서는 최소 편측의 10개 이상의 근육 그룹을 평가할 것을 권고하고 있다.<sup>11</sup> 그러나 MRC 척도는 사용할 때 다음의 한계에 대해서 유의해야 한다. 첫째, MRC 척도는 주관적으로 평가하는 검사로 평가자마다 근력의 평가 결과가 다를 수 있고 아직 이에 대한 의견 합의가 부족하다는 한계점이 있다. 둘째, MRC 척도는 순서 척도(ordinal scale)로 각 등급 사이의 근력 변화가 일정하지 않다. 셋째, MRC 척도의 합 또는 평균으로 근육병 환자의 상태를 분석할 경우 각 근육 그룹에 따른 특성이 상쇄되어 숙련된 임상사에게 있어서는 의미가 오히려 줄어들 수 있다.

#### 2) 정량근육검사(quantitative muscle testing)

정량근육검사(quantitative muscle testing)는 맨손근력검사가 갖는 주관성의 한계를 극복하기 위해서 많이 사용되고 있다.<sup>12-14</sup> 정량근육검사를 위해서 압력전달계(strain gauge), 등속성힘측정계(isokinetic dynamometer), 휴대용힘측정계(hand-held dynamometer)의 장비를 주로 사용한다. 휴대용힘측정계는 근력을 정량적이고 객관적으로 측정할 수 있으면서도 휴대가 가능하고 가격이 저렴하다는 장점이 있어서 가장 많이 사용되지만 측정하는 방법에 따라서 측정치가 바뀔 수 있다는 단점도 있다.<sup>15</sup> 따라서 휴대용힘측정계를 이용한 정량근육검사를 위해서는 표준화된 측정방법의 확립, 측정방법에 대한 정기 교육 및 테스트, 신뢰할 수 있는 장비에 대한 고려가 필요하다.

정량근육검사를 이용한 척도가 항상 정확한 것은 아니어서 다음에 대한 고려가 필요하다. 첫째 정량근육검사로 얻은 정상 측정치는 매우 넓어서 정상과 병적인 상태의 경계가 모호하며 어떠한 경우에는 임상적 중요성이 맨손근력검사보다도 약할 수 있다. 장사가 MRC V-등급으로 근력이 약화되었을 경우를 생각하면 좋을 것이다. 둘째, 정량근육검사를 통한 측정값이 맨손근력검사의 등급과 비슷한 경향성은 보이지만 항상 일정한 상관관계가 있는 것은 아니다. 셋째, 소아 근육병 환자에서 정상 발달 과정의 영향으로 실질

적인 근력은 감소하지만 정량근육검사의 측정값은 일시적으로 증가할 수도 있다. 일반적으로 4세부터 6세까지의 뒤센느근디스트로피(Duchenne muscular dystrophy) 환자들은 성장과정의 영향으로 정량근육검사의 측정치는 증가하지만 동년배의 건강한 아이와의 근력 차이는 더욱 커지고 맨손근력검사 결과는 감소하는 경우가 많다.<sup>16</sup>

## 2. 의사성과보고(clinician-reported outcome)

의사성과보고는 임상 의사가 환자의 근력 및 수행능력을 측정할 때 가장 많이 사용하는 척도이다. 실제로 임상 의사들은 환자의 일상생활에서의 기능을 전문적으로 평가할 수 있는 의사성과보고가 근육병 환자의 상태를 평가할 수 있는 핵심 임상 척도로 생각한다. 그러나 의사성과보고 척도에는 측정값에 대한 표준화된 단위가 없어서 거의 모든 경우가 순서척도일 수밖에 없다. 따라서 이상적인 의사성과보고 척도는 각각의 순서등급이 환자의 기능에 따라서 명확하게 정의될 수 있고, 상호 배타적이며, 계층적 방식으로 정렬된 순위가 매겨지며, 관찰이 가능하며, 임상적으로 중요한 변화를 반영할 수 있어야 한다.<sup>17</sup>

Vignos 척도(Appendix 1)와 Brooke 척도는 뒤센느근디스트로피 환자의 팔다리의 근력 약화를 측정하기 위해서 개발된 대표적인 의사성과보고 척도이다. Vignos 척도는 다리의 기능을 중심으로 계단오르기, 자리에서 일어나기, 걷기를 기준으로 10등급으로 나누어서 분류하고, Brooke 척도는 팔과 다리에 각각의 척도로 분석하는데 다리의 척도는 Vignos 척도와 유사하고, 팔의 기능은 손을 머리 위로 올릴 수 있는지와 물컵을 들어 올릴 수 있는지를 기준으로 6등급으로 구분한다.<sup>9,18</sup> Modified Gardner-Medwin-Walton 척도(Appendix 2)는 팔다리아염근디스트로피(limb-girdle muscular dystrophy)에서 사용되는 척도로 하지의 기능을 중심으로 10등급으로 구분하였다.<sup>19</sup> 근육장애평가척도(muscular impairment rating scale, MIRS)는 근긴장디스트로피1형의 고유한 특징인 먼쪽 근육에서 시작하는 근력약화와 눈꺼풀처짐 및 근긴장증(myotonia)의 특징적인 임상 소견을 반영하여 만든 척도로 5단계로 구분한다.<sup>20</sup> 그러나 이러한 척도들은 척도에서 측정하는 병의 진행 양상에 따라서 실제 환자의 진행 양상도 진행할 경우만 측정이 가능해서 진행 양상이 다양한 경우는 오류가 생길 수 밖에 없다는 명백한 한계점이 있다.

앞에 소개한 척도들의 한계점을 극복하기 위해서 근육병의 진행을 다양한 영역에서 서로 다른 기준으로 측정 후 합산하는 임상 척도들이 만들어졌고 실제로 중요한 임상 척도로 사용되고 있다. 이러한

척도들 중 대표적인 것이 Hammersmith 운동기능척도(Hammersmith functional motor scale), 운동기능측정척도(Motor Function Measure scale, MFM), North Star Ambulatory Assessment scale (NSAA)이다. Hammersmith 운동기능척도는 척수근위축증(spinal muscular atrophy) 연구를 위해서 주로 사용되고 있으며, MFM 척도는 프랑스를 중심으로 신경근육질환 연구에 사용되고 있으며, NSAA 척도는 영국을 중심으로 한 유럽에서 뒤센느근디스트로피 소아 환자의 운동능력 측정을 위해서 제작되었다.<sup>10,21-23</sup> 임상 척도들의 세부 항목과 측정 방법은 부록에 기술하였는데 예로 들어 NSAA는 걷기, 의자에서 일어나기, 외발서기, 계단오르기, 계단내려오기, 누워서 머리들기, 누워있다가 앉기, 바닥에서 일어나기, 뒤꿈치로 서 있기, 제자리 뛰기, 외발뛰기, 달리기 영역에 대해서 각각의 순서척도를 측정하고 합산한 후 방법을 취한다. 최근 NSAA 개정판(Appendix 3)에는 측정 소아의 나이에 따라서 측정 항목을 달리하도록 구분하도록 하였다. 그러나 이것은 소아를 대상으로 한 척도여서 주로 청소년 또는 성인기에 발병하는 팔다리아염근디스트로피(limb-girdle muscular dystrophy) 환자의 근력 평가를 위해서 NSAA를 수정한 adapted North Star Ambulatory Assessment scale (a-NSAA)이 개발되었다.<sup>24</sup> 염증근육병에 대해서는 류마티스 내과화회를 중심으로 성인근육병평가도구(adult myopathy assessment tool [AMAT]; Appendix 4)를 제작하였고 주로 사용되고 있다.<sup>25</sup> 염증근육병 중 봉입소체근염(inclusion body myositis)은 다른 근육병과 임상 양상이 다르기 때문에 봉입소체근염기능평가척도(inclusion body myositis functional rating scale; Appendix 5)를 활용하기도 한다.<sup>26</sup> 이 척도는 봉입소체근염의 특징적인 임상 양상을 고려하여 삼키기, 글씨쓰기, 음식 자르기, 미세손동작, 옷 입기, 화장실 사용, 침대에서 돌기, 앉은 자세에서 일어나기, 걷기, 계단 오르기의 10개의 영역에 대해서 측정 후 합산하여 평가를 한다.<sup>26</sup> 이와 같이 여러 항목을 측정하고 합하여 평가하는 합산 점수로 평가하는 임상 척도들은 임상 연구에서 많은 유용한 정보를 제공해주지만, 실제 척도의 합산 점수가 갖는 고유한 의미는 없기 때문에 분석 및 해석에 어려움이 발생할 수 있음을 기억해야 한다.

현재까지 근육병의 임상 척도는 일상생활에 영향이 큰 다리 기능을 중심으로 개발되었으나 최근에는 팔의 기능을 측정하는 여러 척도들도 개발되고 있다. 이러한 팔에 대한 척도는 일반적으로 다리가 빨리 약해지는 근육병의 특성을 고려하면 다리의 기능이 상실된 후반기의 근력을 평가할 수 있다는 의미가 있다. 대표적인 척도로 뒤센느근디스트로피 환자를 대상으로 하는 상지수행률(performance of the upper limb module, PUL)과 척수근위축증 환자를 대상으로 하는 개정상지율(revised upper limb module, RULM)이 있다.<sup>27,28</sup>

### 3. 운동수행능력검사(timed motor performance test)

운동수행능력검사 중 대표적인 것이 10 m 걷기, 4개 계단 오르기, 바닥에서 일어나기, 의자에 앉은 자세에서 일어나기에 소요되는 시간을 측정하는 것이다. 운동수행능력검사는 정량적으로 많은 유전근육병 및 염증근육병의 치료제 연구에서 임상 척도로 활용되고 있다.<sup>12,29,30</sup> 그러나 이러한 검사 방법도 명백한 한계를 갖고 있다. 바닥에서 일어나기 또는 의자에 앉은 자세에서 일어나기와 같은 행위에 필요한 시간이 정상인에서는 1-2초로 매우 짧아서 시작 시간 및 중단 시간에서의 지연이 결과에 큰 영향을 줄 수 있다. 또한 검사에 임하는 환자의 의지에 따라서 필요한 시간은 크게 발생할 수 있기 때문이다. 이러한 한계로 정량척도인 운동수행능력검사 결과가 환자의 실제 근력과 선형 관계를 보이지 않는 경우도 많다.<sup>31</sup>

운동수행능력검사 중 가장 대표적이고 많이 사용되는 검사방법은 6분걷기검사(6-minute walk test)로 피험자가 정상 속도로 6분 동안 걷는 거리를 측정한다.<sup>32-34</sup> 6분걷기검사는 보행과 관련된 근력 및 심폐지구력 등을 복합적으로 반영하고 최대 수준 이하의 보행 능력을 측정하기 때문에 일상생활에 필요한 운동능력을 가장 잘 반영한다. 6분걷기검사는 인적이 드문 실내의 직선거리 30 m가 되는 공간에서 통상 25 m의 거리를 왕복하는 것을 측정하게 된다. 또한, 3 m 마다 바닥에 표시를 하고 양 끝점에는 원뿔(cone)을 세워둔다. 환자에게는 6분 동안 최대한 많이 걸어야 하지만 힘이 든다면 속도를 줄이거나 멈춘 후 서서 쉬 수도 있음을 설명한다. 측정자는 검사 전에 실제 검사 방법을 시범으로 보일 수는 있다. 환자가 검사를 시작하기 최소 10분 동안은 의자에 앉아서 휴식을 취한 후 검사가 시작되어야 한다. 6분걷기검사를 시작하면 측정자는 환자와 함께 걸어서는 안되고, 아무에게도 말을 하지 않고, 환자에게만 일정한 어구와 어조로 보행을 독려해야 한다. 측정자는 6분걷기검사로 환자가 최대 보행 거리와 보행 안정성을 측정하게 된다.

### 4. 환자성과보고(patient-reported outcome)

환자성과보고는 환자에게 제공한 설문지의 결과를 이용하여 환자의 상태 및 삶의 질을 측정하는 임상 척도이다. 환자성과보고에서는 표준화되고 검증된 설문지를 이용하여 환자가 건강상태, 느끼는 장애 수준, 장애 및 건강관련 삶의 질을 평가할 수 있다.<sup>35</sup> 대표적인 척도는 단축형36항목건강조사(Short-Form 36 Item Health Survey, SF-36)로 근육질환뿐만 아니라 다양한 질환에 대한 삶의 질의 척도로 사용중이다.<sup>36</sup> 신경근육질환에 특화된 환자성과보고 측정방법으로 개별

신경근육질환관련 삶의 질 설문지(Individualized Neuromuscular Quality of Life [INQoL] questionnaire)가 있다. 이 척도는 근력약화(muscle weakness), 잠김(locking), 통증(pain), 피로(fatigue)에 해당하는 증상과 활동(activity), 독립성(independence), 사회관계(social relationship), 감정(emotion), 외모(body image)에 해당하는 삶의 영역과 치료효과 및 삶의 질에 해당하는 질문으로 구성된다.<sup>37</sup> INQoL 척도는 영어뿐 아니라 네덜란드어와 이탈리아어와 일어로 번역되어서 신경근육질환 환자에서 사용되고 있다.<sup>38-40</sup> 다만 두 번째 영역인 근육의 잠김은 근긴장증(myotonia)을 의미하는 것으로 환자들이 이해하기 어렵다는 한계점은 있다.

## 결론

본 논문에서 근육병의 진행이나 상태를 측정할 수 있는 다양한 임상 척도들을 정리하였다. 대상 근육병의 특성에 맞는 적절한 임상척도의 선택이 유의미한 결과를 얻고 해석의 오류를 줄이는 데 있어서 매우 중요하다. 그러나 이러한 척도들은 측정의 유효성, 신뢰성, 접근성에 있어서 각각의 서로 다른 장단점이 존재한다. 따라서 대부분의 임상 연구에서는 주평가지표(primary endpoint)인 특정 임상 척도 외에도 부평가지표(secondary endpoint)로 다양한 임상 척도들을 사용하는 경우가 대부분이다. 본 논문에서 정리된 근육병의 임상 척도들의 특징과 장단점이 근육병의 치료제들에 대한 임상 연구들을 이해하고 새로운 임상 연구를 계획하는 데 도움이 되길 바란다.

## Acknowledgements

이 논문은 2005년 대한신경과학회지 별책으로 발간된 '근신경계 질환 임상 척도'에 게재된 종설을 개정 보완한 것이다.

## REFERENCES

1. Landon-Cardinal O, Allenbach Y, Soulagés A, Rigolet A, Hervier B, Champiaux N, et al. Rituximab in the treatment of refractory anti-HMGCR immune-mediated necrotizing myopathy. *J Rheumatol* 2019;46:623-627.
2. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006;33:1021-1026.
3. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013;74:637-647.
4. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with

- Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94:e2270-e2282.
5. Dahl TH. International classification of functioning, disability and health: an introduction and discussion of its potential impact on rehabilitation services and research. *J Rehabil Med* 2002;34:201-204.
  6. Rosenfeld J, Jackson CE. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002;316-317.
  7. Stein F, Cutler SK. *Clinical research in allied health and special education*. San Diego: Singular Publishing Group, 1996.
  8. Brigadier G, Riddoch M, Brigadier W, Rowley-Bristow M, Brigadier H. *Aids to the examination of the peripheral nervous system*. London: Crown Copyright, 1943;70.
  9. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-197.
  10. Scott O, Hyde S, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982;5:291-301.
  11. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-345.
  12. Escolar D, Henricson EK, Mayhew J, Florence J, Leshner R, Patel K, et al. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve* 2001;24:787-793.
  13. Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2002;26:64-70.
  14. Stuberger WA, Metcalf W. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys Ther* 1988;68:977-982.
  15. Bohannon RW. Intertester reliability of hand-held dynamometry: a concise summary of published research. *Percept Mot Skills* 1999;88:899-902.
  16. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig* 2011;1:1217-1235.
  17. MacKenzie CR, Charlson ME. Standards for the use of ordinal scales in clinical trials. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:40-43.
  18. Vignos PJ, Spencer GE, Archibald KC. Management of progressive muscular dystrophy of childhood. *JAMA* 1963;184:89-96.
  19. Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:461-470.
  20. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Begin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336-340.
  21. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J; MFM Collaborative Study Group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005;15:463-470.
  22. Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016;11:e0160195.
  23. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, Main M, Mazzone ES, Montes J, et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: a SMA specific clinical outcome assessment tool. *PLoS One* 2017;12:e0172346.
  24. Harris E, Bladen CL, Mayhew A, James M, Bettinson K, Moore U, et al. The clinical outcome study for dysferlinopathy: an international multicenter study. *Neurol Genet* 2016;2:e89.
  25. Harris-Love MO, Joe G, Davenport TE, Koziol D, Abbett Rose K, Shrader JA, et al. Reliability of the adult myopathy assessment tool in individuals with myositis. *Arthritis Care Res* 2015;67:563-570.
  26. Jackson C, Barohn R, Gronseth G, Pandya S, Herbelin L, Group MS. Inclusion body myositis functional rating scale: a reliable and valid measure of disease severity. *Muscle Nerve* 2008;37:473-476.
  27. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55:869-874.
  28. Pane M, Mazzone ES, Fanelli L, De Sanctis R, Bianco F, Sivo S, et al. Reliability of the performance of upper limb assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:201-206.
  29. Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Signore LC, Wentzell M, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy: standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984;64:41-45.
  30. Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, Henricson EK, Leshner RT, McCarter RJ, et al. Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2007;35:36-42.
  31. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:387-393.
  32. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:500-510.
  33. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-240.
  34. Li D, McDonald CM, Elfring GL, Souza M, McIntosh J, Kim DH, et al. Assessment of treatment effect with multiple outcomes in 2 clinical trials of patients with Duchenne muscular dystrophy. *JAMA Net Open* 2020;3:e1921306.
  35. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *Bja Education* 2017;17:137-144.
  36. Brazier JE, Harper R, Jones N, O'cathain A, Thomas K, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-164.
  37. Vincent K, Carr A, Walburn J, Scott D, Rose M. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology* 2007;68:1051-1057.
  38. Sansone V, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose M, et al. Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases. *Euro J Neurol* 2010;17:1178-1187.
  39. Seesing FM, van Vught LE, Rose MR, Drost G, van Engelen BG, van der Wilt GJ. The individualized neuromuscular quality of life questionnaire: cultural translation and psychometric validation for the Dutch population. *Muscle Nerve* 2015;51:496-500.
  40. Fujino H, Saito T, Takahashi MP, Takada H, Nakayama T, Ogata K, et al. Validation of the individualized neuromuscular quality of life in Japanese patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2018;58:56-63.

**Appendix 1.** Vignos' classification

| Grade | Instruction  |
|-------|--|
| 1     | Walks and climbs stairs without assistance.  |
| 2     | Walks and climbs stairs with aid of railing.   |
| 3     | Walks and climbs stairs slowly with aid of railing (over 25 seconds for eight standard steps). |
| 4     | Walks unassisted and rises from chair but cannot climb stairs.                                 |
| 5     | Walks unassisted but cannot rise from chair or climb stairs.                                   |
| 6     | Walks only with assistance or walks independently with long leg braces.                        |
| 7     | Walks in long leg braces but requires assistance for balance.                                  |
| 8     | Stands in long leg braces but unable to walk even with assistance.                             |
| 9     | Is in wheel chair. Elbow flexors more than antigravity.  |
| 10    | Is in wheel chair or bed. Elbow flexors less than antigravity.                                 |

**Appendix 2.** Modified Gardner-Medwin-Walton scale

| Grade | Text  |
|-------|---|
| 0     | HyperCKemia, all activities normal                                    |
| 1     | Normal gait, unable to run freely, Myalgia                            |
| 2     | Difficulty walking on tiptoes, Waddling gait                          |
| 3     | Evident muscular weakness, Steppage and climbing stairs with banister |
| 4     | Difficulty to rise from the floor, Gowers' sign                       |
| 5     | Incapacity to rise from the floor                                     |
| 6     | Incapacity to climb stairs  |
| 7     | Incapacity to rise from a chair                                       |
| 8     | Unable to walk without assistance                                     |
| 9     | Unable to eat, drink or sit without assistance                        |

Adapted from Fanin et al.<sup>19</sup> with permission of John Wiley and Sons.

**Appendix 3.** Revised version of the NSAA with items ordered according to the age when they can be performed

| Activity                               | 2  | 1   | 0  |
|--|--|---|--|
| 1 Stand                                | Stand Stands upright, still and symmetrically, without compensation (with heels flat and legs in neutral) for minimum count of 3 seconds | Stands still but with some degree of compensation (e.g., on toes or with legs abducted or with bottom stuck out) for minimum count of 3 seconds | Cannot stand still or independently, needs support (even minimal)                      |
| 2 Walk                                 | Walks with heel-toe or flat-footed gait pattern  | Walk Persistent or habitual toe walker, unable to heel-toe consistently   | Loss of independent ambulation - may use KAFOs or walk short distances with assistance |
| 3 Stand up from chair                  | Keeping arms folded. Starting position 90° hips and knees, feet on floor/supported on a box step.  | With help from thighs or push on chair or prone turn  | Unable   |
| 6 Climb box step-right                 | Faces step—no support needed goes up sideways or needs support unable  | Goes up sideways or needs support   | Unable   |
| 7 Climb box step-left                  | Faces step—no support needed goes up sideways or needs support unable  | Goes up sideways or needs support   | Unable   |
| 10 Gets to sitting                     | Starts in supine—may use one hand to assist  | Self assistance e.g.—pulls on legs or uses head-on-hands or head flexed to floor  | Unable   |
| 14 Jump                                | Both feet at the same time, clear the ground simultaneously  | One foot after the other (skip)   | Unable   |
| 17 Run                                 | Both feet off the ground (no double stance phase during running)   | ‘Duchenne jog’  | Unable   |
| TOTAL 3 years (max score 16)           |  |   |  |
| 4 Stand on one leg-right               | Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for count of 3 seconds   | Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g., by knees tightly adducted or other trick   | Unable   |
| 5 Stand on one leg-left                | Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for count of 3 seconds   | Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g., by knees tightly adducted or other trick   | Unable   |
| 8 Descend box-right                    | Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed   | Sideways, skips down or needs support   | Unable   |
| 9 Descend box-left                     | Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed   | Sideways, skips down or needs support   | Unable   |
| 13 Stands on heel                      | Both feet at the same time, clearly standing on heels only (acceptable to move a few steps to keep balance) for count of 3 seconds       | Flexes hip and only raises forefoot   | Unable   |
| TOTAL 3.5 years (max score 26)         |  |   |  |
| 11 Rise from floor                     | From supine—no evidence of Gowers’ maneuver  | Gowers’ evident   | (a) NEEDS to use external support object e.g., chair OR (b) Unable                     |
| 12 Lift head                           | In supine, head must be lifted in mid-line<br>Chin moves towards chest   | Head is lifted but through side flexion or with no neck flexion   |  |
| 15 Hop-Right                           | Clears forefoot and heel off floor   | Able to bend knee AND raise heel, no floor clearance  | Unable   |
| 16 Hop-Left                            | Clears forefoot and heel off floor   | Able to bend knee AND raise heel, no floor clearance  | Unable   |
| TOTAL 4 years and above (max score 34) |  |   |  |

Adapted from Mercuri et al.<sup>22</sup> This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.  
KAFO; knee ankle foot orthosis.

**Appendix 4.** Adult myopathy assessment tool

| No. | Item instruction          | Description   |
|-----|---------------------------|---|
| 1   | Head elevation endurance  | Raise your head off of the table.   |
| 2   | Supine to prone           | Roll onto your stomach without stopping and place your arms at your side.   |
| 3   | Modified push-up          | Perform a push-up, ending with your elbows as straight as possible; your knees will touch the table during the movement.                      |
| 4   | Repeated modified push-up | Perform as many pushups as you can, ending with arms straight, in 2 minutes; your upper chest should touch the table with each repetition.    |
| 5   | Sit-up                    | Perform a sit-up.   |
| 6   | Supine to sit             | Move to a sitting position at the edge of the table as quickly as you can.  |
| 7   | Arm raise                 | Raise both hands as high as you can above your head with the elbows straight.   |
| 8   | Arm raise endurance       | Raise both hands forward (shoulder flexion) to 'eye level' with elbows straight.  |
| 9   | Sit to stand              | Stand up with as little arm support as possible.  |
| 10  | Hip flexion endurance     | Raise and hold your knee in the air on your dominant side.  |
| 11  | Knee extension endurance  | Hold your knee as straight as possible on your dominant side.   |
| 12  | Repeated heel rise        | While standing on your dominant leg only, raise your heel off of the ground.  |
| 13  | Step-up                   | Place your dominant leg onto the 7-inch step, step forward with as little arm support as possible, and bring the opposite foot onto the step. |

Adapted from Harris-Love et al.<sup>25</sup> with permission of John Wiley and Sons.



**Appendix 5.** Inclusion body myositis functional rating scale (IBMFRS)

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>1 Swallowing</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Early eating problems-occasional choking</p> <p>2 Dietary consistency changes</p> <p>1 Frequent choking</p> <p>0 Needs tube feeding</p> <p>3 Early eating problems- occasional choking</p> <p>2 Dietary consistency changes</p> <p>1 Frequent choking</p> <p>0 Needs tube feeding</p> | <p><b>5 Dressing</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Independent but with increased effort or decreased efficiency</p> <p>2 Independent but requires assistive devices or modified techniques (Velcro, snaps, shirts, shirts without buttons, etc.)</p> <p>1 Requires assistance from caregiver for some clothing items</p> <p>0 Total dependence decreased efficiency.</p> <p>2 Independent but requires assistive devices or modified techniques (Velcro, snaps, shirts, shirts without buttons, etc.)</p> <p>1 Requires assistance from caregiver for some clothing items</p> <p>0 Total dependence</p> | <p><b>9 Walking</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Slow or mild unsteadiness</p> <p>2 Intermittent use of an assistive device (ankle foot orthosis, cane walker)</p> <p>1 Dependent on assistive device</p> <p>0 Wheelchair dependent</p>                                    |
| <p><b>2 Handwriting (with dominant hand prior to IBM onset)</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Slow or sloppy; all words are legible</p> <p>2 Not all words are legible</p> <p>1 Able to grip pen but unable to write</p> <p>0 Unable to grip pen</p>   | <p><b>6 Hygiene (bathing and toileting)</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Independent but with increased effort or decreased activity</p> <p>2 Independent but requires use of assistive devices (shower chair, raised toilet seat, etc.)</p> <p>1 Requires occasional assistance from caregiver</p> <p>0 Completely dependent</p>   | <p><b>10 Climbing Stairs</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Slow with hesitation or increased effort; uses hand rail intermittently</p> <p>2 Dependent on hand rail</p> <p>1 Dependent on hand rail and additional support (cane or person)</p> <p>0 Cannot climb stairs</p> |
| <p><b>3 Cutting food and handling utensils</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Somewhat slow and clumsy, but no help needed</p> <p>2 Can cut most foods although clumsy and slow; some help needed</p> <p>1 Food must be cut by someone, but can still feed slowly</p> <p>0 Needs to be fed</p>  | <p><b>7 Turning in bed and adjusting covers</b></p> <p>4 Normal</p> <p>3 Somewhat slow and clumsy, but no help needed</p> <p>2 Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty</p> <p>1 Can initiate, but not turn or adjust sheets alone</p> <p>0 Unable or requires total assistance</p>   |  |
| <p><b>4 Fine motor tasks (opening doors, using keys and picking up small objects)</b></p> <p>4 Independent</p> <p>3 Slow or clumsy in completing task</p> <p>2 Independent but requires modified techniques or assistive devices</p> <p>1 Frequently requires assistance from caregiver</p> <p>0 Unable</p>                           | <p><b>8 Sit to stand</b></p> <p>4 Independent (without use of arms)</p> <p>3 Performs with substitute motions (leaning forward, rocking) but without use of arms</p> <p>2 Requires use of arms</p> <p>1 Requires assistance from a device or person</p> <p>0 Unable to stand</p>  |  |

Adapted from Jackson et al.<sup>26</sup>  
IBM; inclusion body myositis.