

듀시엔형 근이영양증과 베커 근이영양증 환자의 심장 기능 평가

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과

송태진 최영철

Cardiac Assessment in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies

Tae-Jin Song, M.D., Young-Chul Choi, M.D.

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

Background: Cardiac problems are common and are a major cause of death in both Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD). Early diagnosis and proper management are very important for prolonging life expectancy, improving mobility and the quality of life in dystrophinopathic patients. The object of this study was to assess the cardiac dysfunction in dystrophinopathic patients.

Methods: We reviewed the clinical and laboratory findings of 53 male patients with DMD/BMD. The diagnosis was based on clinical criteria suggested by the European neuromuscular center, dystrophin gene analysis and immunohistochemistry of dystrophinopathic patients. We investigated 12-lead electrocardiography (EKG) findings, cardiac echocardiography findings and exon deletion analysis of dystrophin by multiplex polymerase chain reaction.

Results: The mean age of 53 patients was 20.98 ± 7.85 years old. On EKG findings of DMD/BMD patients, 50 patients (94.3%) revealed abnormal findings (DMD 36 [94.7%]/BMD 14 [93.3%]). Of the forty nine patients investigated by cardiac echocardiography, 25 patients (51.1%) showed abnormal echocardiographic findings (DMD 18 [51.4%]/BMD 7 [50.0%]), 18 patients (36.7%) had dilated cardiomyopathy, and 7 (14.3%) patients had cardiac symptoms (DMD 4 [11.4%] /BMD 3 [21.4%] numbers). There was no difference in the neurological disability score between normal echocardiographic finding patients and abnormal patients. On DNA analysis by multiplex PCR, the proximal exon deletion of dystrophin genes (exon 1-30) has a significant association with cardiac involvement compared to those of distal exon deletion (exon 31-60) ($p=0.034$).

Conclusions: Because DMD/BMD patients mostly have affected cardiac dysfunctions without clinical symptoms, early diagnosis and appropriate management of asymptomatic cardiac dysfunctions is very important.

J Korean Neurol Assoc 25(4):515-520, 2007

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, Cardiac dysfunction

서 론

듀시엔 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy: DMD)과 베커 근이영양증(Becker muscular dystrophy: BMD)은 성염색체로 유전되며, 디스트로핀 유전자의 변이로 인해 발생하

는 근육 질환이다. DMD/BMD의 말기에는 대부분의 환자에서 확장형 심근병증과 심부전이 발병하며¹ DMD 환자는 20세에 이르면 거의 모든 환자에서 심장 이상이 동반되고 BMD 환자도 전체의 70% 가량에서 심장 이상의 소견이 관찰된다고 알려져 있다.² 질환의 말기에 이르면 심장근육조직이 결체조직이나 지방조직으로 대체되어 부정맥, 판막 이상, 심장근육벽 이상이 생기고 이로 인해 사망하게 된다.³⁻⁵ 그러나 대다수의 DMD/BMD 환자들은 근력이 약해져 있어 활동량이 적기 때문에, 심장에 대한 부하가 상대적으로 적어 심장 이상에 의한 증상을 잘 호소하지 않으며 이런 이유로 초기에 적절한 진단과 치료를 받지 못하는 경우가 많다.^{3,5} 따라서 심부전의 증상이 있는 DMD/BMD

Received April 17, 2007 Accepted June 19, 2007

* Young-Chul Choi, M.D.

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, #612 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3323 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: ycchoi@yuhs.ac

환자뿐만 아니라 증상을 호소하지 않는 환자에 대해서도 주기적으로 심장 상태를 평가할 필요성이 있다. 이에 저자들은 DMD/BMD 환자의 심전도 검사와 심장 초음파 검사 결과를 분석하여 심장 기능의 이상 여부를 확인하고자 하였다.

방 법

1. 대상

2002년 1월부터 2004년 12월까지 본 병원에 입원한 환자 중에서 ENMC (European neuromuscular center)⁶에서 제시한 DMD/BMD의 임상 기준을 만족하면서 근육 생검을 통해 면역조직화학염색으로 확진되었거나 DNA 분석결과를 바탕으로 DMD/BMD로 진단된 53명의 환자를 대상으로 하였다. 환자 및 보호자에게 근육 생검 및 유전자 검사에 대한 동의를 얻었다.

2. 방법

대상 환자가 심전도 또는 심장 초음파를 시행 받았을 당시의 나이, DMD/BMD와 관련된 신경학적 첫 증상(근력 저하, 보행 장애, 발달지체 등) 발생 시의 나이, 첫 증상이 나타난 시점으로부터 심전도 및 심장 초음파를 시행받은 때까지의 기간(이환 기간), 심전도 소견, 심장 초음파 소견을 조사하였다. 또한 근력 저하의 정도와 심근병증과의 관계를 알아보기 위해 심전도 및 심장 초음파를 시행받았을 당시의 말초신경근육질환척도검사(neurological disability score: NDS)⁷ 중 근력 부분을 조사하였다. 환자의 NDS는 근력의 정도에 따라 0=정상; 1=경미한 위약; 2=중등도의 위약; 3=심한 위약(중력을 겨우 이기고 관절운동 가능); 3.25=중력을 이기고 부분적인 운동만 가능; 3.5=중력을 이기고 운동하지는 못하나 수평면에서는 운동이 가능; 3.75=근육의 수축만 가능할 뿐 움직이지 못함; 4=근육 수축이 보이지 않음으로 정하였다. 호흡 곤란을 호소한 환자 중에서 앉아 있거나 서 있을 때보다 누워 있을 때 호흡 곤란이 심해 도저히 밤에 누워서 잠을 자기 힘들 정도의 호흡 곤란을 보였던 환자와 평소 낮 시간과 활동시간에는 호흡 곤란이 심하지 않으나 수면 중에 갑자기 잠에서 깰 정도의 갑작스런 기침과 호흡 곤란의 증상을 보인 환자 중에서 흉부 엑스선상에서 심장비대가 관찰되거나 심장 초음파상에서 확장형 심근병증, 심박출계수 이상 등의 심부전의 증거가 있는 환자를 심부전의 증상이 있는 경우로 분류하였다. 53명의 모든 환자에서 12전극 심전도 검사(MAC VU (Marquette electronics, USA))를 시행하였고 동일한 심장내과 또는 심장 소아과 전문의가 판독하였다. 심장 초음

파 검사는 SONOS 5,500 (Philips, Netherlands)을 이용하였으며 동일한 심장내과 또는 심장소아과 전문의가 시행하여 판독하였다. 심전도 및 심장 초음파 검사상 정상인에서도 나타날 수 있는 비특이적인 소견들은 정상으로 분류하였으며, 심장 초음파 소견상 심박출계수가 59% 미만인 경우를 이상 심박출상태로 판정하였다.^{8,9}

또한 53명의 말초혈액을 이용하여 디스트로핀 유전자 분석을 하였다. 환자의 말초혈액에서 페놀추출방법을 사용하여 genomic DNA를 추출한 후 1990년 Chamberlain 등¹⁰이 개발한 9종의 시발체(exon 4, 8, 12, 17, 19, 44, 45, 48, 51)와 1990년 Beggs 등¹¹이 개발한 10종(exon 3, 6, 13, 43, 47, 49, 50, 52, 60)의 시발체를 합성하여 multiplex PCR법으로 결손 부위를 검사하였다.¹² DMD/BMD 유전자 결손의 위치를 proximal deletion (exon 1-30)과 distal deletion (exon 31-60)으로 나누어 결손의 위치와 심근병증의 존재 여부를 비교하였다.

3. 통계분석

Mann-Whitney *U*-test와 Kruskal-Wallis test, independent *T*-test 그리고 Chi-square test를 통하여 DMD 환자와 BMD 환자를 서로 비교하였으며 통계분석은 SPSS 12.0 for windows를 사용하였고 *p* value가 0.05 미만일 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자의 수는 53명으로 평균 나이는 20.98±7.85세였으며 신경학적 증상이 처음 나타났을 때의 나이는 5.69±3.96세였으며 신경학적 증상이 처음 나타난 시점으로부터 심전도 및 심장 초음파를 시행받은 때까지의 기간은 15.07±6.70년이었다. DMD 환자는 38명으로 평균 나이는 18.08±6.01세였고 BMD 환자는 15명으로 평균 나이는 28.33±7.26세로 DMD 환자의 나이가 적었다(*p* value <0.001). 처음 신경학적 증상이 나타난 나이는 DMD 환자는 4.13±1.72세, BMD 환자는 9.67±5.20세로 DMD 환자에서 첫 증상이 빨리 나타났으며 (*p* value <0.001) 질병의 이환 기간은 DMD 환자는 14.31±5.14년, BMD 환자는 16.55±9.01년으로 BMD 환자가 더 오래 되었다(*p*=0.045)(Table 1).

2. DMD 환자와 BMD 환자의 심전도 소견과 심장 초음파 소견

전체 53명의 환자 중 50명(94.3%)이 심전도상에서 이상 소견을 보였다. 전체 환자의 이상 소견은 동빈맥(sinus tachycardia), 측벽 허혈(lateral ischemia), 후하벽 허혈(posterior-inferior wall ischemia)순으로 흔하였다. DMD 환자는 38명 중 36명(94.7%)이, BMD 환자는 15명 중 14명(93.3%)이 이상 소견을 보였다. 이상 소견의 빈도는 DMD 환자에서는 동빈맥(sinus tachycardia), 후하벽 허혈(posterior-inferior wall ischemia), 좌심실비대 순이었으며, BMD 환자에서는 동빈맥, 우심실비대, 측벽 허혈의 순이었다(Table 2).

전체 환자 53명 중 49명이 심장 초음파를 시행받았으며 이 환자들 중 25명(51.1%)에서 확장형 심근병증, 심박출계수 이상, 좌심실벽 운동 이상 등의 소견이 관찰되었다. 전체 환자 53명 중 심부전의 증상이 있었던 환자는 8명(15.0%)이었는데 이 중 심장 초음파를 시행받은 7명(14.3%) 모두가 확장형 심근병증 소견을 보였다. 38명의 DMD 환자 중 35명이 심장 초음파를 시행받았으며 이 중 18명(51.4%)이 이상 소견을 보였다. 심장 초음파를 시행받은 DMD 환자 중 심부전의 증상이 있었던 4명 모두 확장형 심근병증 소견을 보였으며 심부전의 증상이 없었던 31명 환자 중 14명(40.0%)이 심장 초음파상 이상 소견을

보였으며 9명(25.7%)은 확장형 심근병증 소견을 보였다. 15명의 BMD 환자 중 14명이 심장 초음파를 시행받았으며 이중 7명(50%)에서 이상 소견이 관찰되었다. BMD 환자 중 심부전의 증상을 보인 3명 모두 확장형 심근병증 소견을 보였으며 심부전의 증상이 없는 11명의 환자 중 4명(28.5%)에서 심장 초음파상 이상 소견을 보였으며 2명(14.2%)은 확장형 심근병증 소견을 보였다. 심장 초음파상의 이상 소견은 DMD 환자의 경우는 확장형 심근병증, 심박출계수 이상, 좌심실벽 운동 이상 등이 주로 관찰되었고 BMD 환자의 경우는 심박출계수 이상, 확장성 심근병증 등이 주로 관찰되었다(Table 3).

심전도와 심장 초음파를 모두 시행한 전체 DMD/BMD 환자 49명의 환자 중 심전도상 이상 소견을 보인 환자는 47명이었는데 그 중 심장 초음파상에서도 이상 소견을 보인 환자는 23명(48.9%)이었고 35명의 DMD 환자 중 심전도상 비정상 소견을 보인 33명 중 16명(48.4%)만이 심장 초음파에서도 비정상 소견을 보였으며 14명의 BMD 환자 중 심전도상 비정상 소견을 보인 13명중 7명(53.8%)이 심장 초음파상 비정상 소견을 보였다.

3. 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자와 정상 심장 초음파 소견을 보인 환자의 비교

전체 환자 및 DMD, BMD 각각의 환자에서 심장 초음파 소견

Table 1. Demographic data of DMD and BMD patients

	DMD (n=38)	BMD (n=15)	Total (n=53)	P value
Age	18.08±6.01	28.33±7.26	20.98±7.85	<0.001
Age of onset	4.13±1.72	9.67±5.20	5.69±3.96	<0.001
Disease duration	14.31±5.14	16.55±9.01	15.07±6.70	0.045

DMD; Duchenne muscular dystrophy, BMD; Becker muscular dystrophy.

Table 2. Electrocardiography Findings of DMD and BMD patients

	DMD (n=38)	BMD (n=15)	Total (n=53)
Normal sinus rhythm	7 (18.4%)	5 (33.3%)	12 (22.6%)
Sinus tachycardia	28 (73.7%)	9 (60.0%)	37 (69.8%)
Short PR interval	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Atrial fibrillation	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (1.9%)
Atrial premature beat	2 (5.3%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)
Left ventricular hypertrophy	6 (15.8%)	0 (0.0%)	6 (11.3%)
ST, T wave abnormality	4 (10.5%)	1 (6.7%)	5 (9.4%)
Right ventricular hypertrophy	1 (2.6%)	5 (33.3%)	6 (11.3%)
Lateral wall ischemia	5 (13.2%)	4 (26.7%)	9 (17.0%)
Inferior wall ischemia	5 (13.2%)	2 (13.3%)	7 (13.2%)
Left atrial enlargement	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)

DMD; Duchenne muscular dystrophy, BMD; Becker muscular dystrophy.

상 심근병증, 심박출계수 이상, 좌심실벽 운동 이상 등의 소견을 보인 환자와 정상 소견을 보인 환자 사이에 나이, 이환 기간, 처음 증상이 발생한 시기, NDS중 근력 부분 항목을 비교하였다. 전체 환자에서는 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자의 연령이 더 고령이었고($p=0.014$) 질병의 이환 기간도 더 오래된 것으로 나타났으나($p=0.003$), 증상 발생 연령과($p=0.923$) NDS 중 근력 부분($p=0.179$)은 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자와 정상 소견을 보인 환자 사이에 차이가 없었다. DMD 환자는 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자가 정상소견을 보인 환자에 비해 나이가 더 많았고($p=0.001$) 이환 기간도 더 오래되었으며($p=0.011$) 처음 증상이 발생한 나이도 더 빨랐으며($p=0.009$) NDS 중 근력 부분도 더 높게 나타났다. BMD 환자는 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자와 정상 소견을 보인 환자 사이에 나이($p=0.347$), 이환 기간($p=0.210$) 처음 증상이 발생한 나이($p=0.096$) 및 NDS 중 근력 부분 모두 차이가 없

었다(Table 4).

4. 유전자 결손 위치와 심근병증과의 관계

53명의 DMD/BMD 환자 중 유전자 결손이 있었던 환자는 31명(58.4%)이었으며 이 중 8명(25.8%)에서 앞쪽(proximal) 유전자 결손이 관찰되었고 23명(74.2%)에서 뒤쪽(distal) 유전자 결손이 관찰되었다. 이 중에서 앞쪽 유전자 결손이 관찰된 환자 중 심장 초음파를 시행하지 않았던 1명의 환자를 제외하고 앞쪽 유전자 결손이 있는 환자와 뒤쪽 유전자 결손이 있는 환자를 비교하였다. 두 환자군 사이에 나이의 차이는 없었으나($p=0.91$) 뒤쪽 유전자 결손을 보인 환자에서 심장 초음파상 심근병증을 보인 빈도는 27.2%, 앞쪽 유전자 결손을 보인 환자에서 심장 초음파상 심근병증을 보인 빈도는 75.0%로 앞쪽 유전자 결손을 보인 환자에서 통계적으로 유의하게 심근병증이 더

Table 3. Echocardiography Findings of DMD and BMD patients

	DMD (n=35)			BMD (n=14)			Total (n=49)		
	Sym: 4 (11.4)	Asym: 31 (88.6)	Total: 35 (100)	Sym: 3 (21.4)	Asym: 11 (78.5)	Total: 14 (100)	Sym: 7 (14.3)	Asym: 42 (85.7)	Total: 49 (100)
Normal	0 (0.0)	17 (48.5)	17 (48.5)	0 (0.0)	7 (50.0)	7 (50.0)	0 (0.0)	24 (48.9)	24 (48.9)
DCMP	4 (11.4)	9 (25.7)	13 (37.1)	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (35.7)	7 (14.3)	11 (22.4)	18 (36.7)
LVH	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.1)
RVH	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
EFA	4 (11.4)	9 (25.7)	13 (37.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	4 (28.4)	7 (14.3)	10 (20.4)	17 (34.7)
LVWMA	5 (14.2)	6 (17.1)	11 (31.4)	1 (7.1)	4 (28.4)	5 (35.7)	6 (12.2)	10 (20.4)	16 (32.7)
MVR	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)

Values are numbers (%), Sym; symptomatic patients with cardiac origin, Asym; asymptomatic patients with cardiac origin, DCMP; dilated cardiomyopathy, LVH; Left ventricular hypertrophy, RVH; Right ventricular hypertrophy, EFA; ejection fraction abnormality, LVWMA; Left ventricle wall motion abnormality, MVR; mitral valve prolapse.

Table 4. Comparison of Echocardiography findings in Total, DMD and BMD patients

Total Patients	Abnormal Echo Findings (n=25)	Normal Echo Findings (n=24)	P value
Age	23.64±6.84	18.37±7.62	0.014
Age of onset	5.72±2.74	5.83±5.10	NS
Disease duration	17.92±4.60	12.50±7.12	0.003
NDS(muscular part)	85.56±9.06	82.41±6.87	NS
Age*	21.22±3.63	15.23±6.30	0.002
Age of onset*	3.47±1.62	4.88±1.49	0.011
Disease duration*	16.33±3.18	11.70±5.95	0.009
NDS(muscular part)*	88.16±7.70	81.52±7.56	0.015
Age†	29.85±9.35	26.00±4.61	NS
Age of onset†	7.85±4.05	11.57±6.21	NS
Disease duration†	22.00±5.38	14.42±9.67	NS
NDS(muscular part)†	78.85±9.37	84.57±4.57	NS

NS; not significant, DMD; Duchenne muscular dystrophy, BMD; Becker muscular dystrophy, NDS; neurological disability score; *DMD patients; † BMD patients.

흔하였다($p=0.034$). 또한 앞쪽 유전자 결손 환자가 뒤쪽 유전자 결손 환자보다 이환 기간이 더 오래된 것으로 나타났다 (proximal: 17.50 ± 5.39 vs distal: 12.95 ± 6.47 , $p=0.044$) (Table 5).

고 찰

DMD 환자의 거의 대부분(90%)이 심전도상 이상 소견을 보이며 이상 소견 중 동빈맥이 가장 흔하다.¹³ 또한 BMD 환자보다 동빈맥의 빈도가 흔하다고 알려져 있다.¹³ 본 연구에서는 DMD 환자의 동빈맥의 빈도는 73.7%, BMD 환자의 동빈맥의 빈도는 60.0%로 이전의 연구¹³와 맥락을 같이 하였다. 또한 BMD 환자의 심전도 소견 중 II, III aVF 전극에서 Q wave가 나타나는 측벽 허혈 소견이 DMD 환자보다 더 흔하게 나타나(26.7% vs 13.2%) 이전의 연구 결과와 비슷한 결과를 보였다.^{14,15}

본 연구에서는 DMD/BMD 환자의 절반 이상에서 심장 초음파상 이상 소견을 보였으나 심부전의 증상이 없는 환자가 대부분이었다. 더구나 심근병증이 있었던 13명의 DMD 환자 중 4명, 심근병증이 있었던 5명의 BMD 환자 중 3명만이 심부전의 증상을 보였으며 이러한 결과는 DMD/BMD 환자는 심부전의 임상 증상이 없다 하더라도 심각한 수준의 심장 기능 이상이 존재할 수 있음을 주시시켜준다. 심장 초음파 소견은 DMD/BMD 환자의 경우 확장형 심근병증, 심근벽 운동 이상, 심박출계수의 저하 등이 비교적 흔하였으며 이는 이전의 연구들과 유사하였다.^{12,13,17} 또한 비록 빈도 자체가 매우 낮았지만 BMD 환자에서 DMD 환자에서는 나타나지 않은 우심실의 이상 소견이 관찰되었으며 Palmucci 등¹⁸의 연구결과와 유사하였다. 이러한 DMD 환자와 BMD 환자 간의 심전도, 심장 초음파상 이상 소견의 차이는 DMD 환자와 BMD 환자가 심장의 심장 이상이 서로 다른 병태 생리를 가지고 있을 것으로 추측하게 하며 추후 이에 대한 연구가 필요하다.

앞서 언급하였던 바와 같이 DMD/BMD 환자는 심부전으로 인한 임상 증상 없이도 심전도와 심장 초음파 검사에서 이상 소견을 보일 수 있다. 더구나 심박출 계수가 증중도로 저하되었을 때 비로소 부정맥이 임상적으로 의미가 있으므로 심전도만으로 DMD 환자나 BMD 환자의 심장 기능을 평가하는 데는 한계가

있다.^{13,19,20} 본 연구의 경우에도 전체 환자 중 51.1%(DMD 환자 중 51.6%, BMD 환자 중 46.2%)가 심전도상 이상 소견을 보였으나 심장 초음파 상에서는 정상 소견을 보였다. DMD 환자 중 가장 어린 환자는 3세로 심전도상 동빈맥(sinus tachycardia) 소견을 보였지만 심장 초음파 검사상에서는 심박출 계수가 64%였으며 그 외 특이 소견을 보이지 않았고 BMD 환자 중 가장 어린 환자는 10세로 심전도상 우심실 비대 소견을 보였으나 심장 초음파 검사상에서는 정상 소견을 보였다. 따라서 DMD/BMD 환자는 심전도 검사가 비정상이라도 실제 심장에는 큰 문제가 없을 가능성이 있으므로 심장에 대한 평가를 할 때는 심전도뿐 만 아니라 심장 초음파 등의 보다 정밀한 검사가 반드시 필요하다.

심장 초음파상 이상 소견을 보인 DMD 환자는 정상 소견을 보인 환자에 비해 나이가 많고 처음 증상이 나타났을 때의 나이도 이르고 이환 기간도 오래되었으며 NDS 중 근력 부분도 높게 나타났다. 전향적 연구 및 더 많은 표본을 대상으로 연구가 필요하겠지만 DMD 환자의 경우는 나이가 많거나 이환 기간이 오래되었거나 근력 저하가 심할 경우 심장의 이상이 있을 가능성이 높다고 추측할 수 있다. 반면 BMD 환자는 나이, 처음 증상이 나타났을 때의 나이, 이환 기간, NDS 중 근력 부분 모두가 정상 초음파 소견 환자와 비정상초음파 환자 사이에 차이가 없었다. DMD/BMD 환자 전체를 대상으로 하였을 때는 비정상 심장 초음파 소견을 보인 환자가 나이가 많고 이환 기간도 오래되었으나 NDS중 근력 부분, 처음 증상이 나타났을 때의 나이는 정상 심장 초음파 소견을 보인 환자와 차이가 없었다. 이런 결과는 전체 근이영양증 환자에서는 심장 기능에 이상이 있는 근이영양증 환자라 해도 심한 근력 저하가 항상 동반되지는 않음을 유추할 수 있게 해 준다. 또한 BMD 환자는 운동 능력의 저하 및 골격근의 근력 저하가 심근병증의 심각도와 항상 비례하는 것은 아니라는 Quinlivan,²¹ Sakata²² 그리고 Siciliano²³ 등의 연구 결과들을 지지한다고 볼 수 있다. 결론적으로 근이영양증 환자, 그 중에서도 BMD 환자는 근력 저하와는 관계 없이 심장에 이상이 있을 수 있으므로 근력 저하의 정도에 관계 없이 주기적으로 심장 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

유전자 결손의 위치와 심근병증과의 관계에서는 proximal deletion을 보인 환자에서 심근병증이 더 흔하게 나타났고 distal deletion을 보인 환자에서는 상대적으로 심근병증이 드물게 나타났다. 이런 결과는 exon 12를 비롯하여 앞쪽 exon deletion이 심근병증과 유의한 관계가 있다고 보고한 Jefferies²⁴의 연구와 유사하지만 exon 48-49와 다른 exon 위치와 심근병증의 여부를 비교한 Nigro²⁵의 연구와는 차이를 보였다. 전체적으

Table 5. Comparison between location of deletion and cardiomyopathy

	Proximal deletion, n (%)	Distal deletion, n (%)	p value
Age	20.37±7.87	19.64±6.11	0.91
Age of onset	5.39±6.13	5.88±4.86	0.641
Disease duration	17.50±5.39	12.95±6.47	0.044
Cardiomyopathy	6 (75.0%)	6 (27.2%)	0.034

로 볼 때 유전자 결손의 위치와 관계 없이 임상적인 표현형이 다양하게 나타날 수 있다는 이전의 연구 결과²⁶⁻²⁸와도 맥락을 함께 한다. 이전의 연구와 차이를 보인 원인으로 우선 표본수가 적어서거나 시발체에 탐지가 되지 않는 유전자 결손이 있었기 때문일 수도 있고 질병의 이환 기간의 차이가 원인일 수도 있다. 따라서 좀더 많은 환자수를 대상으로 한 연구와 가능한 한 많은 시발체를 사용한 연구가 필요하며 작은 결손 또는 점 돌연변이 등도 탐지해 낼 수 있도록 유전자 전체에 대한 분석을 해 볼 필요가 있다.

DMD/BMD 환자의 심장 기능에 대하여 분석한 결과 대부분의 환자가 심장의 이상을 동반하고 있었으나 심장의 이상으로 인한 증상들을 호소하는 환자는 오히려 드물었다. 이러한 결과는 비록 병력상에서 DMD/BMD 환자들이 심장의 이상으로 인한 증상이 없다고 하더라도 적극적인 검사와 그에 따른 적절한 치료가 필수적임을 다시금 주시시켜 준다.

REFERENCES

- Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:166-172.
- Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:329-343.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-277.
- Crilly JG, Boehm EA, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, Muntoni F, et al. Magnetic resonance spectroscopy evidence of abnormal cardiac energetics in Xp21 muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1953-1958.
- Oguz D, Olgunturk R, Tunaoglu FS, Gucuyener K, Kose G, Unlu M. Evaluation of dysrhythmia in children with muscular dystrophy. *Angiology* 2000;51:925-931.
- Bakker E, Jennekens FG, de Visser M, Wintzen AR. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. In: Emery AE. *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*. 2nd ed. London: Royal Society of Medicine Press, 1997;1-4.
- Dyck PJ. Quantitating severity of neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993;686-697.
- Gibson D. Ventricular function. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M. *Pediatric cardiology*. 1st ed. London: Churchill Livingstone, 1987;162-172.
- Stearse SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J* 1992;68:304-308.
- Chamberlain JS, Pearlman JA, Muzny DM, Gibbs RA, Ranier JE, Caskey CT. Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninski JJ, White TJ (eds). *PCR protocols: a guide to methods and applications*. 1st ed. New York: Academic Press. 1990;272-281.
- Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86:45-48.
- Beggs AH, Kunkel LM. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1990;85:613-619.
- Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003;99:1-19.
- Orlov YS, Brodsky MA, Allen BJ, Ott RA, Orlov MV, Jay CA. Cardiac manifestations and their management in Becker's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1994;128:193-196.
- Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:642-647.
- Backman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: a non-invasive longitudinal study. *Eur Heart J* 1992;13:1239-1244.
- Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol* 2005;26:66-72.
- Palmucci L, Doriguzzi C, Mongini T, Chiado-Piat L, Restagno G, Carbonara A, et al. Dilating cardiomyopathy as the expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1992;111:218-221.
- Ishikawa Y, Bach JR, Sarma RJ, Tamura T, Song J, Marra SW, et al. Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease. *Semin Neurol* 1995;15:93-108.
- Heymsfield SB, McNish T, Perkins JV, Felner JM. Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J* 1978;95:283-294.
- Quinlivan R, Ball J, Dunckley M, Thomas DJ, Flinter F, Morgan-Hughes J. Becker muscular dystrophy presenting with complete heart block in the sixth decade. *J Neurol* 1995;242:398-400.
- Sakata C, Sunohara N, Nonaka I, Arahata K, Sugita H. A case of Becker muscular dystrophy presenting cardiac failure as an initial symptom. *Rinsbo Shinkeigaku* 1990;30:210-213.
- Siciliano G, Fanin M, Angelini C, Pollina LE, Miorin M, Saad FA, et al. Prevalent cardiac involvement in dystrophin Becker type mutation. *Neuromuscul Disord* 1994;4:381-386.
- Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2756-2758.
- Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:371-379.
- Bies RD, Caskey CT, Fenwick R. An intact cysteine-rich domain is required for dystrophin function. *J Clin Invest* 1992;90:666-672.
- Hoffman EP, Garcia CA, Chamberlain JS, Angelini C, Lupski JR, Fenwick R. Is the carboxyl-terminus of dystrophin required for membrane association? A novel, severe case of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1991;30:605-610.
- Gangopadhyay SB, Sherratt TG, Heckmatt JZ, Dubowitz V, Miller G, Shokeir M, et al. Dystrophin in frameshift deletion patients with Becker muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1992;51:562-570.