

彰化基督教醫院 原力醫學院 / 罕見疾病照護委員會

電子報

(N20190310) 2019/03/10 出刊

發行人：陳穆寬 院長 \ 郭守仁 協同總院長 \ 劉青山 副院長 \ 陳明 研發長 \ 魏耀輝 院長

執行秘書：蔡玲貞、馬國欽、馬逸興、邱重閔、楊宗翰

行政秘書：林寶靜、李美慧、鄭文玲、李涵薇、江惠琴、賴佐君、張惠茹、鐘純真

1. 重要會議

日期	時間	講題	講者	主持人	地點
3/22	2:00-2:30	裘馨氏肌肉失養症	李佳儒醫師	劉青山副院長	兒童醫院九樓醫研室
	2:30~2:50	裘馨氏肌肉失養症 之基因醫學	馬國欽主任		

2. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：G71.0 Duchenne muscular dystrophy 裘馨氏肌肉失養症 ◎

疾病機轉 / 臨床表現

裘馨氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy,DMD)是由基因突變引起的。該基因為抗肌萎縮蛋白。抗肌萎縮蛋白主要由骨骼肌和心肌組成細胞，但在大腦的特定部位中也會產生少量的神經細胞(神經元)。雖然沒有已知的 DMD 治療方法，但有一些治療方法可以幫助控制症狀。由於醫療的進步，患有 DMD 的男孩現在可能活到青年時期。DMD 導致殘疾逐漸惡化，尚未發展出有效的藥物治療，國外正進行正常人類肌纖維母細胞植入病童的臨床實驗，目前的治療旨在控制症狀，以改善生活質量。

患者出生後各種動作的發展大部分正常或稍微遲緩些，但由於肌肉組織隨著年紀衰退，所以到了 3 至 5 歲左右，大部份患者會出現走路時變得容易跌倒，常常跌得額頭及雙膝傷痕累累，跑步時會搖搖幌幌，上、下樓梯顯得吃力等症狀。患者到了 10-12 歲左右則出現無法走動或站立的症狀，通常須需依靠輪椅或躺在在床上，疾病後期(患者約在 15 至 20 歲之間)，因控制呼吸與行動的肌肉萎縮，使得大部分的患者會因肺部感染或心臟衰竭等合併症而逝世。死亡通常發生在 25 歲，來自肺部疾病。然而，支持性護理的進步導致許多男性的壽命延長。〔1-4〕

流行病學

Duchenne 肌營養不良症影響全世界約 3500 名男性分娩中的 1 名。因為這是一種遺傳性疾病，所以風險包括 Duchenne 肌營養不良症的家族史。根據歐美的統計報告其發生率約每十萬新生男嬰中有 20 至 30 人[1-2]

基因醫學

裘馨氏肌肉失養症以 X 染色體隱性遺傳。男性的染色體來自母親的 1 個 X 染色體和父親的 1 個 Y 染色體，如果他們的 X 染色體有 DMD 基因突變，他們將患有裘馨氏肌肉失養症。

女性有兩個 X 染色體，在她的兩個染色體中有一個發生遺傳變化，據說是裘馨氏肌肉失養症的“攜帶者”。攜帶者沒有裘馨氏肌肉失養症，並且大部分人他們甚至他們自己都不知道有這種的遺傳物質的變化，除非他們有家族病史。然而，對於 X 染色體隱性遺傳條件，經由基因突變（非工作）女性每次懷孕時會有 50% 的機率傳遞給孩子，因此，生有 DMD 的可能性為 25 %（例如，50% 的男孩有機會患有 DMD，50% 的女孩將成為攜帶者）。生有一個受影響的兒子（並且沒有家族病史）的婦女成為改變的 DMD 基因的攜帶者的機會大約是 2/3。然而，在其餘 1/3 的 DMD 患者中，肌營養不良蛋白基因的變化是一種新的遺傳變化，或者是從頭變化，並且大約 10% 的新突變是由於性腺鑲嵌。性腺鑲嵌是指個體具有兩個或更多個細胞群的情況，細胞群在其卵或精子中具有不同的遺傳構成。遺傳或出生時男性 DMD 基因突變，會得到 DMD，因為它們具有 Y 染色體，並且沒有備用 X 染色體。如果患有 DMD 的男性要生孩子，他的所有女兒都將成為攜帶者，他的兒子都不會受到影響。目前，可以使用各種生殖選擇。懷孕選項包括 MicroSort，這是一種可以分離含有 X 染色體的精子的技術，可以增加生女生的機會。第二種生殖選擇是植入前遺傳學診斷（PGD），這是一種技術，可以測試受精卵的細胞是否含有 DMD 基因的變化，然後植入那些沒有的受精卵。後期概念選項包括絨毛膜絨毛取樣（CVS）和羊膜穿刺術，其分析來自發育中的胎兒的取樣細胞。

當家庭成員中發現 DMD 致病突變時，或如果已經有這方面的相關檢查結果，遺傳連鎖基因標記，可列為妊娠風險增加的產前檢測方案。[1]。

遺傳類型

每一條 X 染色體上有一個 DMD 基因，所以女性的每個細胞中有兩個 DMD 基因，而男性只有一個 DMD 基因，由於裘馨氏肌肉失養症是 X 染色體性聯遺傳隱性疾病，所以若女性有一個缺陷的 X 染色體（異常的 DMD 基因）則通常不會發病，為隱性帶因者，但若是男性，只要其自帶因者的母親遺傳到有缺陷的 X 染色體（異常的 DMD 基因）就一定會致病。[2]。

參考資料：

1. Duchenne muscular dystrophy, Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD), Available at <https://www.genome.gov/19518854/>
2. 裘馨氏肌肉失養症 (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) 簡介, 台大醫院基因醫學部, Available at http://web.tfrd.org.tw/genehelp/database/disease/DMD_news1.htm
3. Duchenne muscular dystrophy, U.S. National Library of Medicine, Available at <https://medlineplus.gov/ency/article/000705.htm>
4. 財團法人罕見疾病基金會 (<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)

影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=KW4WvLd5NqY>

3. 彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：

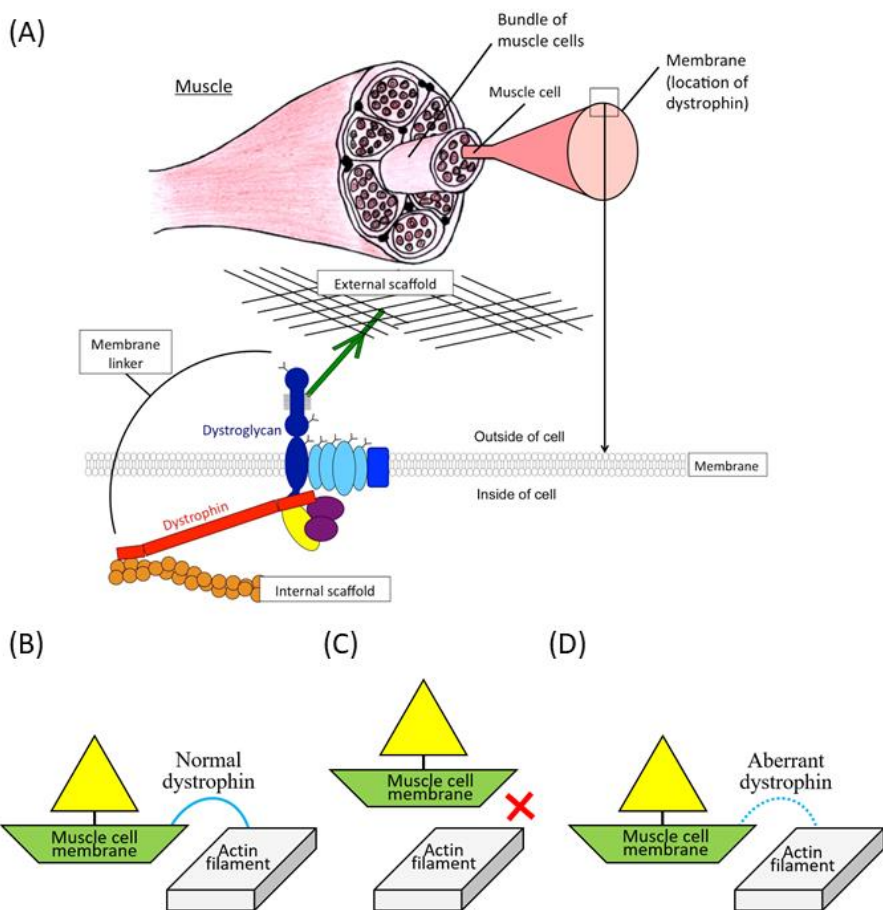
兒童醫院 – 張通銘 醫師

4. 遺傳診斷現況與發展：

基因醫學部研究員/學術副主任 馬國欽 博士

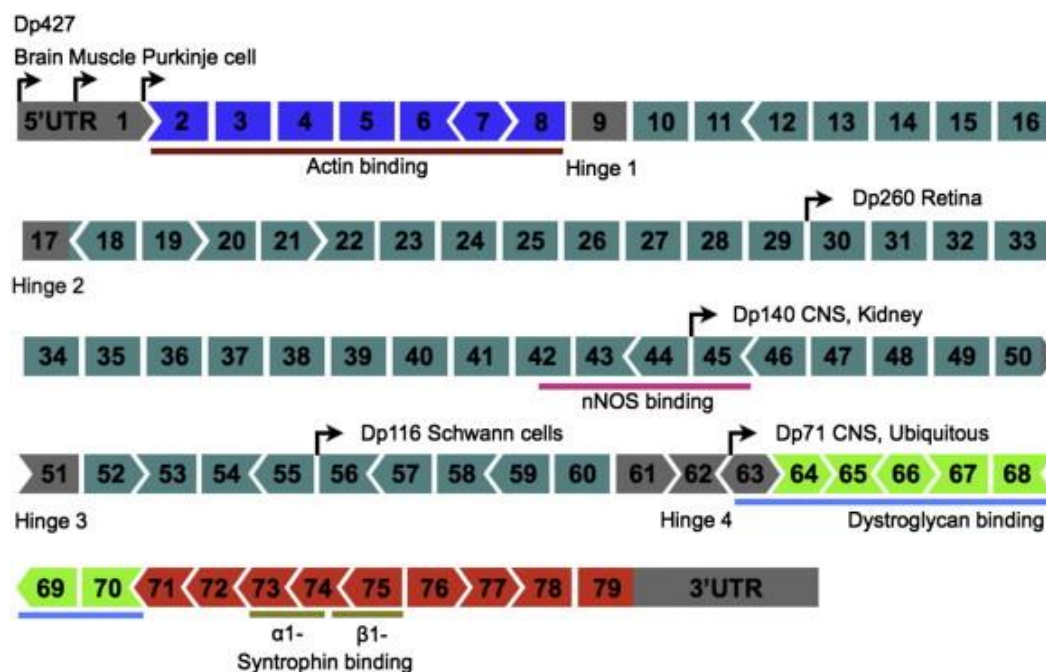
裘馨氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy, 簡稱DMD)是一種致死性的單基因遺傳疾病，為製造肌肉萎縮蛋白(dystrophin)的DMD基因發生突變，使得肌肉結構發生問題，因而導致肌肉逐漸無力及萎縮。同樣都會出現肌肉漸進無力症狀，但DMD與脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, 簡稱SMA)的致病機制不同，後者是因為脊神經的逐漸退化，喪失對肌肉的控制能力所導致(見彰基罕病電子報 第十六期)。

肌肉萎縮蛋白位於肌肉細胞的細胞膜內側，一端連接膜上蛋白，一端連接細胞骨架-肌動蛋白(actin filament)(圖一A)，其功能如同固定船隻的錨繩(圖一B)，可以穩定肌肉細胞結構，DMD患者的肌肉萎縮蛋白因發生嚴重缺陷而喪失功能(圖一C)，因此肌肉在收縮過程中，細胞結構極不穩定，造成肌肉細胞易受損傷，從而引發炎症反應、肌肉纖維化、反覆破壞與再生等一系列過程，最終導致肌肉失去正常的收縮功能；但若受損的肌肉萎縮蛋白仍保有部分功能(圖一D)，則是與另一個類似疾病-貝克氏肌肉萎縮症(Becker's Muscular Dystrophy, 簡稱BMD)有關，其臨床症狀會較DMD輕微。



圖一、裘馨氏肌肉失養症(DMD)及貝克氏肌肉失養症(BMD)致病機轉。(A)肌肉構造及肌肉萎縮蛋白(dystrophin)的位置(圖片來源：<http://fishingformd.blogspot.com/>)，(B)正常肌肉萎縮蛋白如同船用錨繩，可在肌肉收縮過程穩定細胞結構，(C)DMD 患者的肌肉萎縮蛋白嚴重缺陷失去功能，就如同船隻缺乏錨繩固定，無法穩定細胞結構，(D)BMD 患者的肌肉萎縮蛋白仍保有部分功能，如同已損壞但仍堪用的錨繩，仍可暫時將船隻稍作固定。

*DMD*基因位於X染色體短臂p21.2的位置，是一個相當大的基因，具有2.6百萬個鹼基對，約佔1.5%的X染色體大小。*DMD*基因具有多個不同的啟動子(promoters)及多種選擇性接合(alternative splicing)轉錄型式，所以會有許多大小不同的基因編碼產物，最大的基因編碼產物具有79個外顯子(exons)(圖二)，由於*DMD*基因編碼產物也會在骨骼肌以外的其他組織表現(如：視網膜、心肌、腦部)，所以部分*DMD*患者也可能會在心臟或神經發育等其他方面出現問題。



圖二、*DMD*基因位置及結構(圖片來源：Douglas and Wood, 2013)。

*DMD*的遺傳模式為X染色體性聯隱性遺傳(X-linked recessive)，因此絕大多數患者為男性(因男性只有1條X染色體)，初始症狀一般在兒童早期(3-5歲)即會出現，若未加以復健治療，至青春期前多數已無法行走，須依靠輪椅行動，由於患者呼吸肌肉也會逐漸受到侵犯，因此疾病後期，亦會出現呼吸困難症狀，多數患者終因心肺衰竭或感染而死亡；女性(具有有2條X染色體)僅1條X染色體帶有*DMD*基因突變，多數不會出現病徵，僅少部分個案具有輕微症狀(如：肌力下降、步態異常、運動不耐受等)，但女性帶因者的後代若為男性，則有1/2的機會會遺傳到母親有問題的X染色體，因而罹患疾病。

臨床上，*DMD*可以藉由免疫組織化學染色法((immunohistochemistry)，以抗肌肉萎縮蛋白抗體(anti-dystrophin antibody)進行疾病診斷，但缺點是患者需先接受肌肉組織切片，此方法才得以進行。而隨著分子檢測技術的發展，現階段*DMD*/*BMD*的診斷已可藉由基因檢測來達成，依據文獻資料(如：Suh et al., 2017; Okubo et al., 2017)，有超過6成的*DMD*/*BMD*患者都是因為*DMD*基因發生大片段缺失或大片段重複所導致，這些缺失/重複常涵蓋好幾個相鄰的外顯子區域，因此分子診斷可採用多重連接探針擴增技術(Multiplex Ligation-dependent probe amplification，簡稱MLPA)，針對基因外顯子缺失或重複先進行篩檢，若無發現，再採取Sanger基因定序方式，尋找可能的小片段缺失、小片段插入、單點突變及splicing區域突變等，而對於那些找不到致病突變的少數*DMD*個案，則可另外透過外顯子組定序或全基因組定序尋找未知的疾病突變位點。然而，隨著次世代定序成本的逐年下降，預期一階段式的外顯子組定序或全基因組定序，將可逐漸取代多階段式的*DMD*基因檢

測。

參考文獻：

1. Douglas AG, Wood MJ. Splicing therapy for neuromuscular disease. *Mol Cell Neurosci*. 2013;56:169-185.
2. Suh MR, Lee KA, Kim EY, Jung J, Choi WA, Kang SW. Multiplex ligation-dependent probe amplification in X-linked recessive muscular dystrophy in Korean subjects. *Yonsei Med J*. 2017;58:613-618.
3. Okubo M, Goto K, Komaki H, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Noguchi S, Kimura E, Nishino I. Comprehensive analysis for genetic diagnosis of Dystrophinopathies in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:149.
4. 財團法人罕見疾病基金會(<http://www.tfrd.org.tw/tfrd/>)。

5. 中醫之建議

彰基中醫部 邱重閔 醫師

Duchenne muscular atrophy 是先天基因導致的肌肉萎縮，小兒時期即發病，中醫認為小兒時期即發病者是先天不足，即腎精不足，無法按照正常生理發育，這一種疾病要治療到與常人一樣不大可能，但是可以透過中醫觀念的治療與按摩復健，來使患者盡量追上正常人的肌力狀況。小兒長期的中醫治療除了中藥以外，首選是按摩，除了肌力較為不足的大肌肉以外，還要加強脊椎與其兩旁的穴位，即任督兩脈。另外患者較為肥大的肌肉部分，中醫認為是水濕代謝不良，可以加強利水的穴位，或者是配合服用一些中藥。總之必須以長期復健的治療為主，配合中醫養生觀念，比如注意保養好腸胃消化功能，因為脾為後天之本，脾主肌肉，脾胃顧好才能減少肌肉肥大水濕堆積的現象。

6. 營養團隊之建議：

血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任

血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

Duchenne muscular dystrophy(DMD) 裘馨氏肌肉失養症僅發生男性，主要病徵為肌肉無力、肌張力下降、延緩生長、身材矮小，多年來研究證實針對肌肉無力治療可使用皮質類固醇，相較於無類固醇治療者，有服用藥物者可延緩脊椎側彎、肺功能，但類固醇的副作用包括體重增加、葡萄糖不耐、白內障、行為改變且會延遲青春期，所以營養補充很重要。澳洲有一篇 Review—Z. E. Davidson & H. Truby 提到針對已服用類固醇之 DMD 患者，每日必須補充足夠的維生素 D 1000 IU 和鈣質 750 毫克，依國人營養建議量 10 歲以上鈣質能達 1000~1200 毫克，每天 1~2 杯牛奶，攝取富含鈣質食物並搭配每日充足日曬 10-15 分，當食物攝取不足時，則可選擇補充低劑量鈣片。且定期追蹤血液 25-hydroxyvitamin D 濃度。當咀嚼及吞嚥不佳時，最好能少量多餐，可採用全流飲食、半流質飲食、軟質飲食等因應進食困難之情形，每天增加點心 2~3 餐營養補充，飲食內容以高蛋白，高熱量流質食物；但也必須控制過多熱量攝取，避免體重過度增加。當肌肉功能退化更嚴重時，經口攝食營養不足時，可與主治醫師、患者、家屬進一步討論是否需採用鼻胃管和/或胃

造口術放置。當後期時腸道平滑肌的退化，降低食物吸收，腸胃出現不適，患者易體重過輕；且運動量下降、腸胃蠕動變少，容易產生便秘，建議多攝取水分及蔬果。一旦有心臟問題，務必與醫師討論注意水分攝取量。對於 DMD 患者孩童要定期量測身高與體重，並記錄生長曲線且也計算出 BMI 監控體位狀況，疾病也要測量上臂長度，脛骨長度或膝蓋高度。DMD 患者因肌肉力量與張力不足，飲食質地也需依患者狀況稍做調整，例如如目前已有些研究提出短期和中期使用 creatine monohydrate 治療可改善 DMD 患者的肌肉力量，期待未來有更多研究進行佐證，以協助改善 DMD 患者生活品質。

參考資料：

1. Davidson, Z. E., & Truby, H. (2009). A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of human nutrition and dietetics*, 22(5), 383-393.
2. 財團法人罕見疾病基金會—裘馨氏肌肉失養症

7.復健治療之建議：

復健醫學科 楊宗翰 醫師

賴佐君 物理治療師

高倚恩 物理治療師

裘馨氏肌肉失養症通常會在 1~4 歲間發病，發病初期只會出現輕微肌肉無力，但並沒有顯著上的功能障礙，因此不易被發現；隨著病情的進展，在學齡階段會出現上下樓梯以及從椅子上站起來有困難、走路越來越笨拙、易跌倒，約在 9~10 歲會常抱怨疲倦並漸漸失去行走能力，約 20 歲後會因呼吸肌衰弱或呼吸系統併發症而去世。

通常肌力退化的順序都是由骨盆與髖部肌肉開始，接著是肩胛骨處肌肉，再逐漸擴散到其他部位，而在身體動作表現上最容易被觀察到的症狀就是**高爾氏現象**：會因為臀大肌無力，所以由地板上站起來時，需要先撐至四足跪姿，接著將手撐在大腿上，用力將自己撐起來；在身體其他部位上也可以觀察到 1.假性肌肉肥大：常出現在腓腸肌或股四頭肌、2.關節攣縮或脊柱側彎：關節攣縮常見於髖及膝關節，或馬蹄足內翻，並且在青春期前後出現脊柱側彎。

物理治療介入的原則以及方式會以疾病本身嚴重程度而有所不同，而主要目的以維持剩餘肌力、維持生活功能獨立性、避免關節攣縮以及延緩呼吸功能為原則，發病早期建議每天進行 30 分鐘的中強度運動量運動，例如：游泳或打球，進行阻力訓練，以及下肢關節牽拉運動。而症狀繼續進展到需要協助或輔具才能獨立行走時，會建議使用背架避免脊柱側彎，加強呼吸照護避免呼吸系統感染，必要時給予電動輪椅增進移動能力。再進展到無法維持獨立行走或維持站姿時，治療更要強調呼吸照護的部分，並使用可以佩戴呼吸器及抽痰機的高背輪椅來作為生活上的輔助。

裘馨氏肌肉失養症的個案會隨著病情進展體力越來越差，因此所有的治療訓練都不能太激烈，以免導致肌肉疲乏，必要時也可以使用下肢副木或踝足裝具來延長獨立行走的時間。

參考資料：

8.粒線體科學分享：

粒線體醫學暨自由基研究院 研究員 馬逸興 博士 / 魏耀揮 院長

MELAS 病患恐懼疾病惡化的調查與影響因素

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)為粒線體功能異常引發之肌肉病變、腦病變、乳酸中毒及中風症候群，大約八成的 MELAS 病患可被診斷出帶有粒線體 DNA A3243G 點突變(位於 tRNA^{Leu(UUR)}基因)，少數病人在該基因有 A3243T、A3252G、C3256T 或 T3271C 點突變，或在 ND5 基因有 G13513A 點突變[1]。MELAS 可侵犯身體各系統而在每個病人表現出不同的臨床病徵，病因與疾病表現的異質性皆影響病人的預後、照護與治療可能性，這些不確定因素容易使病患增加焦慮或心理壓力。害怕疾病惡化(Fear of disease progression, FoP)在罹患危及生命的疾病中是病人最重要的壓力來源，這個議題過去在癌症、多發性硬化症、糖尿病和巴金森氏症等疾病已被廣泛探討。最近一篇刊登於 Orphanet Journal of Rare Diseases 期刊論文之研究首次評估粒線體疾病患者的 FoP 發生率[2]，在 76 位帶有粒線體 DNA A3243G 突變的 MELAS 患者中，近兩成具有嚴重程度的 FoP，並影響生活品質。病人的發病程度依據 NMDAS (Newcastle Mitochondrial Disease Scale for Adults)評分，分數介於 0 至 86 分，分析結果並未顯示 FoP 與 NMDAS 分數之間有關聯性，若依照 NMDAS 分數將病況分類為輕度、中度與重度時，相較於輕度患者，中重度病人有更為顯著的 FoP。此外，該研究團隊也發現 FoP 與一般健康狀態、疼痛與疲勞程度有關，焦慮、心理困擾和憂鬱的程度也與 FoP 有關。這些結果證實粒線體疾病患者對於預後、疾病惡化和遺傳問題等的不確定因素所導致的心理健康問題有必要給予適時的輔導與協助。

近幾年來，心理層次的壓力可影響粒線體的結構與功能已成為一個新興的概念[3]，粒線體能夠感應、整合和傳遞社會環境影響下的個人心理和行為變化，並導致細胞和分子層次的功能微調與改變，唯這方面的研究目前仍僅侷限於動物試驗。處於壓力狀態下，可體松(cortisol)或皮質酮(glucocorticoid)這類的糖皮質素會提高粒線體的功能，以提供細胞較多的能量來因應突然的挑戰，但是慢性壓力之下可造成長期高濃度的糖皮質素刺激，經由糖皮質素受體/Bcl-2 和粒線體之間的相互作用，反而可能降低皮質神經細胞的功能[4]。另一方面，已有研究證實粒線體 DNA 突變(譬如 ND6 或 COXI 基因)或核 DNA 突變導致的粒線體功能缺陷會藉由改變神經內分泌系統、促發炎細胞激素 IL-6、能量代謝產物及海馬體基因表現等調節壓力反應[5]。至於在帶有粒線體 DNA A3243G 突變且為重度 FoP 的 MELAS 病患中，神經細胞的壓力反應是否發生變化或進一步影響疾病的惡化目前仍不得而知，有待未來的研究加以釐清。

參考文獻

1. Ikeda T, Osaka H, Shimbo H, Tajika M, Yamazaki M, Ueda A, Murayama K, Yamagata T. Mitochondrial DNA 3243A>T mutation in a patient with MELAS syndrome. Hum Genome Var. 2018, 5:25.
2. Custers JAE, de Laat P, Koene S, Smeitink J, Janssen MCH, Verhaak C. Fear of disease progression in carriers of the m.3243A > G mutation. Orphanet J Rare Dis 2018, 13:203.
3. Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C: An energetic view of stress: Focus on mitochondria. Front Neuroendocrinol 2018, 49:72-85.

4. Du J, Wang Y, Hunter R, Wei Y, Blumenthal R, Falke C, Khairova R, Zhou R, Yuan P, Machado-Vieira R, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:3543-3548.
5. Picard M, McManus MJ, Gray JD, Nasca C, Moffat C, Kopinski PK, Seifert EL, McEwen BS, Wallace DC. Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015, 112:E6614-6623.