

근위축성 측삭경화증의 진단과 치료

신 제 영 · 이 광 우 | 서울대학교 의과대학 서울대병원 신경과

Diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis

Je-Young Shin, MD · Kwang-Woo Lee, MD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal, neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of upper and lower motor neurons. The clinical diagnosis is confirmed by careful history taking, neurologic examination and electromyography. Like other neurodegenerative disease, ALS has many genetic and environmental factors. There are many studies reported about the pathogenesis and treatment of ALS. Many clinical trials are currently in progress. Herein we review about the epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment of ALS.

Key Words: Amyotrophic lateral sclerosis; Epidemiology; Pathophysiology; Diagnosis; Therapeutics

서론

운동신경세포 질환은 신경계의 뇌, 척수 등에 위치하고 있는 운동신경세포가 어떤 불특정 원인에 의해 진행성 및 퇴행성 손상 과정을 밟는 일련의 신경계 질환을 총칭한다. 운동신경세포 질환 중에서 상위운동신경세포와 하위운동신경세포가 함께 침범되는 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)이 그 중 가장 대표적인 질환이다. 1990년대 이후로 ALS의 발병기전 규명과 치료방법 개발에 대한 많은 연구가 이루어져 왔으며, 일부 연구성과들이 보고되기도 하였다. 최근에는 차세대유전자염기서열 분석기술의

발달 등에 따라 원인 유전자가 발견되고 가족성 ALS의 발병원인을 규명하는데 많은 도움이 되고 있다. 본 논문에서는 ALS의 역학 및 발병기전, 진단과 치료 등에 대해 살펴보고 하겠다.

역학

ALS의 역학자료에 대해서 보고한 많은 연구들이 있으며, 유럽에서 보고된 자료에 따르면 유병률은 10만 명당 2-3명 정도라고 하며, 전세계적으로 발병률이 대체로 비슷하다고 생각되나 아직 정확한 전세계 발병률은 알려져 있지 않다. 남자가 여자보다 약간 더 흔히 발생하는 것으로 보고되고 있다. 일생 동안 발병위험도는 여자의 경우 400분의 1, 남자의 경우 350분의 1 정도이다[1,2]. 산발성 ALS의 경우 발병연령은 58-63세가 가장 흔한데 가족성 ALS의 경우에는 47-52세 정도로 발병연령이 상대적으로 낮은 편이다. 80세 이후에는 발병률이 급격히 줄어드는 양상을 보인다[1].

Received: November 26, 2014 Accepted: December 10, 2014

Corresponding author: Kwang-Woo Lee
E-mail: kwoo@snu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ALS의 표현형질은 지역과 상관없이 비슷해 보이나 유럽의 ALS 환자 등록체계에 따르면 지역, 인종 등에 따라 임상양상에 약간의 차이를 보이는 것으로 알려져 있다[1]. 스페인 인종에서보다 혼혈인종에서 ALS의 유병률이 낮은 것으로 보고되었으며[2], 쿠바에서 시행된 생존율 분석자료에 따르면 쿠바가 유럽이나 북미보다 발병률이 약 60% 정도 낮은 것으로 알려졌다[2]. 미국 내의 환자들을 대상으로 한 연구에서도 히스패닉 인종이 상대적으로 백인들보다 발병률이 낮은 것으로 보고되었다.

발병기전과 유전학

약 10% 정도의 ALS가 멘델의 유전법칙을 따르는 가족성 유전을 한다고 알려져 있으며, 지금까지 10여개의 주요 유전자가 발견되었다[3]. 잘 알려진 유전자들로는 superoxide dismutase 1 (SOD1), transactive response DNA-binding protein (TARDBP), fused in sarcoma (FUS), chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) 등이 있으며, 가장 최근에 발견된 C9orf72 유전자가 전체 가족성 ALS의 약 50%의 원인이 되는 것으로 알려져 있고, SOD1이 약 20% 정도에서 발견되고 있다. 그 외 발견된 유전자들로는 angiogenin, ataxin-2, optineurin, profiling 1, ubiquilin-2, valosin containing protein (VCP) and VAMP-associated protein type B (VAPB) 등이 알려져 있다[4]. 하나의 유전자 변이가 서로 다른 임상양상을 나타내기도 하고, 다른 유전자 변이가 비슷한 임상양상을 보이기도 하는데 이는 표현형에 영향을 주는 여러 다른 기전이 있다는 것을 시사한다고 할 수 있다[5]. 유전자 변이는 여러 가지 경로에 의해서 운동신경세포의 사멸을 초래할 수 있다. SOD1 유전자의 변이는 산화 스트레스를 일으키며, TARDBP, FUS와 C9orf72 등은 주로 RNA 대사 과정에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. VAPB는 엔도솜 소포체의 수송과정에 영향을 주며, UBQLN2는 유비퀴틴화(ubiquitination) 과정에 영향을 주는 것으로 보고되었다.

가장 먼저 발견된 SOD1 유전자는 21번 염색체에 위치하고 있으며, 이 유전자 변이를 이용한 형질변환 동물이 만들

어져서 질환의 생리기전 및 신약개발 등에 대한 연구에 이용되고 있다. SOD1은 운동신경세포에서 유비퀴틴화된 TDP-43이 없는 SOD1 단백질의 침착과 연관성이 있다[6]. SOD1의 변이가 질환을 발생시키고 정상세포와 미세아교세포 등은 이 진행을 더 촉진시키는데 이 과정에는 글루타메이트 (glutamate)의 처리과정 이상과 연관이 있는 것으로 보인다[7]. SOD1 유전자 변이가 있는 가족성 ALS 환자의 임상양상을 살펴보면 젊은 나이에 발병하는 경우가 상대적으로 많고 하부운동신경 징후가 뚜렷하면서 증상이 하지에서부터 시작되는 경우가 많은 편이다. 인지기능 저하는 드물다. 평균적인 생존기간은 9개월부터 10년 이상에 이르기 까지 다양한 분포를 보인다[8].

TARDBP 유전자 변이는 가족성 ALS 환자의 약 5%를 설명하며, 유전자 변이 장소는 약 50곳 이상이 알려져 있으나 대부분은 단백질의 C-말단 글루신 풍부지역을 포함한다. TARDBP 유전자의 변이는 산발성 ALS와 유사하게 뇌에 FUS 응집물질이 있는 TDP-43 양성 봉입체를 만드는데 이것이 RNA 처리과정에서 문제를 일으키는 것으로 생각되고 있다. TARDBP 변이가 있는 백인들은 주로 팔에서 증상이 시작되는 경우가 많으며, 아시아인에서는 상대적으로 연수마비 증상이 먼저 생기는 경우가 많다[9]. 이 유전자 변이가 있는 경우에는 생존기간이 비교적 긴 편이며 인지기능 저하도 드물다.

FUS 유전자의 변이는 가족성 ALS 환자의 약 5%에서 발견되며 50개 이상의 유전자 변이 위치가 발견되었는데, 대부분 단백질의 마지막 17개 아미노산에 영향을 주는 것으로 알려졌다[10]. 대부분 유전자 변이는 우성유전형태를 보인다. FUS 양성인면서 TDP 음성인 봉입체가 병리소견에서 확인된다. FUS 유전자 변이가 있는 환자는 약 3분의 1에서 4대 이전의 어린 나이에 발병하는 것으로 알려져 있으며, 주로 팔에서 증상이 시작되고 평균 생존기간은 2년이 채 되지 않는다.

C9orf72 유전자는 앞서 설명하였듯이 가장 흔한 가족성 ALS의 원인 유전자로 알려져 있으나[11], 최근 200여 명의 국내 가족성 ALS 환자들에 대한 조사에 따르면 아직까지 한국인 ALS 환자에서는 C9orf72 유전자 변이가 발견되지 않았으며[12], 이는 한국의 가족성 ALS 환자는 다른 외국 환자의

발병원인과 차이가 있을 수 있다는 것을 시사한다. C9orf72 유전자의 헥사뉴클레오티드(hexanucleotide) 반복의 비정상적인 증가가 질병을 발생시킨다고 알려져 있다. 뇌에 p62가 침전되어 있는 곳을 따라서 TDP-43 단백질의 축적이 관찰되며 ALS 혹은 전두측두엽치매를 발생시킬 수 있다[13].

산발성 ALS의 발병기전에 관해서도 많은 연구가 있다. 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 같은 쌍둥이 내에서 ALS의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었고 표현형질에 따라 성별에 차이가 있었으며, ALS환자의 가족 내에서 신경퇴행성질환의 빈도가 높은 것이 알려졌는데[14,15], 이는 산발성 ALS로 알려진 환자에서도 일정 부분은 유전적인 요소가 관여한다는 것을 의미한다고 하겠다. 전유전체 연관성 연구(genome-wide association studies) 등을 이용해서 산발성 ALS 환자에서 운동신경세포 사멸을 촉진시키는 취약성 요인을 찾기 위한 연구가 이루어지고 있으나 아직까지는 결과가 미미한 실정이다.

고령과 흡연이 산발성 ALS의 위험인자의 하나로 알려져 있으며, 특히 흡연은 대규모 코호트연구를 통해서 현재 흡연여부, 이전의 흡연여부, 총 흡연기간, 총 흡연량 등이 모두 ALS 발병과 연관성이 있는 것으로 알려졌다[16]. 그밖에 ALS 위험인자로 제시되고 있는 것들로는 운동선수 등에서 볼 수 있는 활발한 운동, 살충제 노출 등이 있는데 이탈리아에서 이루어진 1970-2001년 환자들을 대상으로 한 연구에서 축구선수가 보통 사람보다 약 6.5배 위험도가 높은 것으로 조사되었다[17]. 그 외에도 전기장, 바이러스 감염 및 여러 독성 물질들이 ALS 발병 위험도를 높이는 것으로 의심되고 있으나 아직까지 입증할만한 뚜렷한 근거자료는 없는 상태이다.

발병 이후 세포 사멸에 이르기까지 진행되는 과정에 기여하는 것으로는 미토콘드리아 기능부전, 단백질 응집, 자유기(free radical) 생성, 흥분독성, 축삭 수송기능 저하, 염증, 세포소멸 등이 있다[18]. 환자와 형질변환 동물의 근육에서 축삭 재생을 억제하는 물질인 Nogo-A의 농도가 감소한 것으로 나타났는데 이는 근육의 기능도 운동신경세포의 항상성 유지에 영향을 준다는 것을 의미한다[19].

최근 연구에 의하면 뇌에서 발생한 단백질의 병적인 응집은 주변으로 점차 파급되는 것으로 알려졌는데, 자기공명영

상을 사용한 연구에서는 이러한 파급이 취약성이 있는 신경 네트워크를 따라서 주변으로 전파되는 것으로 보고 되었으며[20], SOD1과 TDP-43 단백질은 프리온 유사 영역이 있어서 이 부위가 정상적인 단백질의 형질변형을 일으키고 이러한 변형을 세포에서 세포로 전달하는데도 관여하는 것으로 생각되고 있다[21].

임상양상과 진단

ALS는 대뇌피질에서 시작되는 상위운동신경세포와 척수 및 연수에서 시작되는 하위운동신경세포의 진행성 퇴화를 특징으로 하므로, 운동기능과 관계된 모든 증상이 나타날 수 있다. 즉, 사지위약감, 구음장애, 연하곤란 등의 증상이 발생하고 점차 진행하여 독립보행기능을 소실하고 휠체어를 이용하여 이동하게 되며, 말기에 이르러서는 침상생활을 하게 되고 결국 호흡근 마비가 발생하여 사망에 이르게 된다. 임상양상의 다양성과 병의 빠른 경과는 ALS를 초기에 진단하는 것을 어렵게 만들고 생존기간 예측이나 적절한 치료 시작 시점 판단도 힘들게 한다. 일반적으로는 팔, 다리에서 처음 증상이 발생하며, 상대적으로 젊은 나이이고, 운동기능이 좋은 편이며, 호흡기능이 보존되어 있고, 체중도 잘 유지되면서, 증상 발생에서부터 점차 악화되어 처음 진단되는 시점까지의 기간이 길수록 예후가 좋은 것으로 알려져 있다[22].

하위운동신경세포 소실로 인하여 근섬유연축, 근경련, 근위축 등이 나타나며 상부운동신경세포의 소실로 인해 강직, 반사항진, 바빈스키징후(Babinski sign), 호프만 징후(Hoffmann sign) 등의 병적 반사, 정서적 불안정성 등이 나타난다. 상위운동신경세포 소실보다 하위운동신경세포 소실로 인해 발생하는 위약감이 더 뚜렷하다.

임상적으로 매우 다양한 양상을 나타내는데, 상위운동신경세포와 하위운동신경세포의 침범 정도가 다르며, 처음 증상이 발생하는 부위도 다를 뿐만 아니라 인지기능 변화 정도도 환자마다 다르다. 약 3분의 2 정도에서는 팔다리에서(주로 팔) 증상이 시작되며 첫 증상은 보통 편측성이며 국소적으로 발생한다. 비교적 가벼운 증상으로 시작하는 것이 일반

Table 1. Summary of revised El-Escorial diagnostic criteria for ALS

Diagnosis	Involved segments
Clinically possible ALS	UMN and LMN signs in one region, or UMN signs in at least two regions, or UMN and LMN signs in two regions with no UMN signs rostral to LMN signs
Laboratory-supported probable ALS	UMN signs in one or more regions and LMN signs defined by electromyography in at least two regions
Clinically probable ALS	UMN and LMN signs in two regions with some UMN signs rostral to the LMN signs
Clinically definite ALS	UMN and LMN signs in three regions

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; UMN, upper motor neuron; LMN, lower motor neuron.

적이어서 처음에는 손동작이 어눌해지거나 걸을 때 발이 약간 끌리는 등의 증상을 호소하는 경우가 많다. 병이 점차 진행하면서 주변 간병인의 도움을 받아야 생활할 수 있는 정도로 악화된다. 주로 중년이상 여성에서 흔히 발생하는 연수마비 증상시작 ALS는 첫 증상이 구음장애 증상으로 시작되고 연하근란이 뒤이어 발생하면서 침분비 과다(sialorrhea)도 동반되고 영양실조로 진행하는데 일반적으로 팔다리에서 시작되는 ALS에 비해 예후가 나쁘다[14]. 혀에서 관찰되는 근위축이나 근섬유연축이 진단에 도움이 된다. 팔약근 기능과 감각기능은 대부분의 경우에 정상적으로 유지된다. 안구운동기능도 병의 말기에 이르기까지 보존된다.

ALS 환자에서 인지기능저하는 이미 19세기부터 묘사된 바 있으나 비교적 최근까지도 큰 관심을 두지 않다가 요즘 들어서 활발히 연구가 진행 중이다. ALS 환자 중 많게는 약 15%에서 전두측두엽치매가 있는 것으로 진단된다고 하며 체계적인 신경심리검사를 시행할 경우 절반 정도의 ALS 환자에서 인지기능의 저하를 발견할 수 있다고 한다[23]. ALS 환자에서는 실행기능 장애, 언어기능 저하, 판단력 저하, 성격 및 행동 변화 등 다양한 인지기능 장애가 동반될 수 있다. 또 ALS 환자에서 인지기능 장애가 동반되어 있을 경우 생존기간도 짧은 것으로 나타났다[24]. 우울증과 불안 등의 정서 변화도 병의 진행과정에서 나타날 수 있으며, 초기와 말기에 모두 동반될 수 있으므로 적극적인 평가가 필요하다.

ALS의 진단은 주로 진행성 상부 및 하부운동신경 징후를 병력과 신경학적 진찰로 확인하며, 신경전도검사와 근전도 검사도 중요하다. ALS의 진단을 위해서는 우선적으로 유사

한 증상을 일으킬 수 있는 질환들을 배제하는 것이 중요하며 말초신경병을 비롯해서 근육병, 신경근이음부 질환, 중추신경계 침범 질환 등을 신경학적 진찰, 근전도, 실험실 검사, 영상학적 검사 등으로 감별해야 한다.

ALS를 연구하는 의사들이 이전부터 진단을 정확하게 하고 임상연구에 응용하기 위한 진단기준을 제시하였으며, 2000년에 개정된 El-Escorial 진단기준이 가장 널리 쓰이고 있다[25] (Table 1.)

이 진단기준에서 임상양상과 근전도로 하부운동신경 징후를 확인하고 임상양상으로 상부운동신경 징후를 확인하는 것이 핵심이며 연수, 경추, 흉추, 요추의 4부위로 나누어 침범 정도를 구분하게 된다. 최근에 제시된 Awaji 진단기준은 진단의 민감도를 더욱 높이기 위해 개발된 것으로[26], El-Escorial 진단기준보다 민감도가 높으면서 특이도는 떨어지지 않는 것으로 알려져 있는데 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

ALS의 진단뿐만 아니라 진단 이후에 질병의 진행속도를 파악하고 예후를 예측하기 위한 생체지표를 발견하기 위한 노력도 많이 있었으며, 혈액, 뇌척수액 등을 이용한 실험실 검사, 영상의학적 검사, 전기생리학적 검사들이 이용되고 있다. 그 중에서 운동단위의 개수를 평가하는 motor unit number estimation (MUNE)은 임상적인 진행 정도를 평가하는데 유용한 것으로 보고되었으며[27], 그 이후에 개발된 motor unit number index (MUNIX)는 MUNE의 단점이었던 통증 유발, 긴 검사시간, 한정된 근육에서만 시행가능 한 점 등을 극복하여 이를 이용한 연구도 많이 보고되어 있다[28,29].

치료

아직까지 ALS의 완치나 진행을 멈출 수 있는 치료 방법은 없는 실정이나 많은 연구로 인하여 생존기간을 일부 연장시키거나 삶의 질을 높일 수 있는 치료방법들이 제시되었다. 신경보호효과를 보이는 약물 복용, 호흡보조기 사용, 위루술 시행, 다학제적 접근을 통한 치료 등이 그것이다. 그 외에도 말기환자에서 통증을 완화하기 위한 진통제와 항불안제 등

도 도움이 된다고 알려져 있다. 본 논문에서는 대표적인 치료방법들에 대해서 간략히 소개하겠다.

1. Riluzole

유일하게 미국 식품의약국에서 ALS에서의 치료효과를 공인 받은 약물로서 항글루타메이트 효과를 나타내어 ALS에서 세포흥분독성을 감소시키는 역할을 한다. 무작위배정연구에서 병의 질환을 늦추고 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다[30]. 부작용으로는 설사, 어지럼증, 피로감 등이 있고 간혹 간효소 수치 상승 등이 나타날 수 있으나 임상적으로 의미 있는 정도의 상승은 드물다. 우리나라에서도 시판되고 있고 ALS의 진단기준에 합당한 환자의 경우에 보험급여로 처방이 가능하다.

2. 다학제적 접근에 의한 치료

선진국에서는 1980년대 이후로 ALS 전문 클리닉이 만들어졌고, 이 클리닉 등을 통한 팀 접근방식에 의한 치료는 ALS 환자의 삶의 질 향상과 생존기간 연장에 일조하였다[31]. 이 치료방법에는 보통 환자와 보호자 및 담당의사와 간호사뿐만 아니라 심리상담사, 작업치료사, 언어치료사, 영양사 등 ALS의 증상과 연관되는 많은 사람들이 참여하며, 전문적인 지식을 갖고 치료에 임하게 된다. 이를 통해 환자는 증상 조절에 도움을 받고 언제 적절한 생명연장을 위한 보조기, 시술 등을 시작할지 결정할 수 있다.

3. 영양공급 및 위루술

ALS 환자의 증상이 진행할수록 영양결핍과 탈수 가능성이 높아진다[32]. 연수마비 증상으로 인한 연하곤란과 함께 사지 위약감의 진행으로 인해 음식물을 들어올리는 기능이 약해지는 것도 원인이 된다. 제지방체중의 감소와 활동량 저하는 근육의 소실을 촉진시킨다. 특히 진단 시점에서 체중이 감소하는 속도가 저체중이나 과체중 자체보다 질병의 진행을 예측하는 중요한 인자로 알려져 있다[33].

ALS 환자에서 연하곤란이 심해서 음식물을 스스로 삼킬 수 없을 경우 장기적인 영양공급을 위해 위루술을 시행하고 있는데 생존기간 연장에 도움을 준다고 알려져 있으나 정확

히 어느 시점에 시술을 하는 것이 가장 효율적인지에 대해서는 명확한 연구자료는 없는 상태이다. 대체적인 가이드라인에 따르면 폐활량이 적정치의 50% 이상 유지되고 있을 때 시술하는 것이 바람직하다고 한다[34].

4. 호흡보조기

호흡근 약화가 진행되면 호흡곤란, 기좌호흡, 주간 피로감 등의 증상이 나타날 수 있다. 횡격막과 구근육 약화로 기침하는 능력이 저하되면서 분비물이 과도하게 증가하고 기도에서 이를 제거하지 못하면서 흡인성 폐렴이 발생할 수도 있다. 호흡기능을 정확히 평가하기 위해서는 자세한 병력 청취와 함께 진찰, 산소포화도 측정기 사용, 폐활량 측정 등이 필요하다. 최대흡기압 및 최대호기압도 호흡근 약화를 반영하는 수치로 알려져 있다[35].

비침습적 인공호흡기는 호흡기능이 불충분한 환자의 치료를 위해 개발되었는데[35], 마스크를 이용하여 호흡을 도와주게 되며 바이파프(biPAP, bilevel positive airway pressure)이라고 불리는 호흡보조장치가 환자의 호흡에 따른 생리적인 호흡 조절이 용이하여 널리 쓰이고 있다. 하루에 4시간 이상 사용 시 호흡량을 증가시키고 수면의 질도 높이며, 생존 기간을 늘리고 인지기능도 개선시키는 것으로 알려졌다[36]. 침습적 인공호흡기는 기도절개술을 시행 후 호흡보조기를 적용하는 것으로 생존기간을 연장시킬 수 있으나 24시간 감시가 필요하다. 외국의 경우 5% 미만의 ALS 환자에서만 침습적 인공호흡기가 적용되고 있다. 우리나라에서 인공호흡기 이용상태에 대한 정확한 자료는 없으나 ALS 진단기준을 만족하면서 호흡곤란이 객관적으로 증명될 경우 정부 지원을 받아 사용할 수 있다.

횡격막 조율기는 호흡곤란이 있는 ALS 환자의 호흡을 도와주는 장치로써 아직 임상시험이 완료되지 않았으나 안전성은 어느 정도 확인되어 2011년부터 미국 식품의약국에서 임시 승인된 상태이다. 이 방법은 원래 척수손상 환자에서 사용하기 위해 개발되었으며, 척수손상이 있지만 횡격막 신경까지 손상을 받지 않았을 경우 횡격막에 직접 전극을 삽입하여 전기 자극을 줌으로써 횡격막 수축을 발생시켜 호흡에 도움을 주는 것이다. 후에 ALS 환자로서까지 사용이 확대되었다[37].

그 외 기침유발기와 항생제, 진해거담제 등의 약물 치료도 호흡기 증상을 완화하기 위해 이용된다.

5. 임상시험

앞서 설명하였듯이 아직까지 riluzole이 현재 무작위배정 대조연구에서 효과를 입증 받은 유일한 약물이고 다른 약물을 이용한 수십여 가지의 임상시험은 모두 유효한 결과를 보여주지 못하였다. ALS는 희귀질환이면서 생존기간이 짧은 질환으로 충분히 많은 수의 환자를 대상으로 시험하려면 다기관, 다국적 연구가 필수적이다. 신경재생을 억제하는 근육 단백질인 Nogo의 길항제를 이용한 2상 임상시험이 한국을 비롯한 전세계적으로 진행 중이며, 내년에 결과가 나올 예정이다. 그밖에 항생제의 하나인 ceftriaxone을 이용한 임상시험도 2, 3상 시험이 진행 중이다. 웹검색을 통하여 현재 전세계에서 진행중인 임상시험의 목록을 확인할 수 있다(<http://www.clinicaltrial.gov>).

줄기세포를 이용한 치료도 연구되고 있는데 신경줄기세포, 중간엽줄기세포, 유도 복수기능 줄기세포 등을 이용하여 실험하고 있으며 앞으로의 가능성이 기대되고 있으나 아직까지는 환자를 대상으로 한 만족할만한 임상시험 결과는 부족한 실정이고 높은 비용도 문제가 되고 있다. 국내에서도 이를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다.

뇌-컴퓨터 인터페이스에 대한 연구도 각광받고 있다. ALS 환자에서 병이 진행하면 사지의 위약감으로 인해 휠체어를 조종하는 등의 기능을 상실하게 되는데 뇌-컴퓨터 인터페이스는 뇌의 전기적 활성도를 기록한 후 이를 다시 컴퓨터로 분석하여 기계를 통한 움직임으로 응용할 수 있게 해주는 것으로서 향후 ALS 환자의 삶의 질을 개선시켜줄 것으로 기대된다[38].

결론

ALS는 치명적인 신경퇴행성 질환으로 환자뿐만 아니라 가족, 간병인 등에게 미치는 영향이 크다. 또 진단이 늦어지는 경우가 많아 조기에 진단하여 적절한 시기에 치료를 시작

하는 것이 환자의 예후를 좋게 하고 생존기간을 늘리는데 중요하다. 또 정확한 진단을 위해서는 병력청취, 신경학적 진찰, 근전도 등의 전기생리학적 검사, 영상학적 검사 등을 통해 다른 유사질환들을 충분히 배제한 후 진단기준을 만족시키는지도 확인하여야 한다. 현재 ALS의 발병기전과 병태생리를 규명하기 위한 많은 연구들이 활발히 진행 중이고 효과적인 치료약제 개발을 위한 연구도 이루어지고 있어서 머지않아 ALS의 치료에 있어 괄목할만한 성과가 나올 수 있을 것으로 기대된다.

찾아보기말: 근위축성 측삭경화증; 역학; 병태생리; 진단; 치료

ORCID

Je-Young Shin, <http://orcid.org/0000-0001-5394-4839>
Kwang-Woo Lee, <http://orcid.org/0000-0001-6187-1457>

REFERENCES

1. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E; EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:385-390.
2. Zaldivar T, Gutierrez J, Lara G, Carbonara M, Logroscino G, Hardiman O. Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population-based mortality study. *Neurology* 2009;72:1640-1645.
3. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465:223-226.
4. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology* 2003;60:683-689.
5. Ravits J, Appel S, Baloh RH, Barohn R, Brooks BR, Elman L, Floeter MK, Henderson C, Lomen-Hoerth C, Macklis JD, McCluskey L, Mitsumoto H, Przedborski S, Rothstein J, Trojanowski JQ, van den Berg LH, Ringel S. Deciphering amyotrophic lateral sclerosis: what phenotype, neuropathology and genetics are telling us about pathogenesis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14 Suppl 1:5-18.
6. Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, Kwong LK, Forman MS, Ravits J, Stewart H, Eisen A,

- McClusky L, Kretzschmar HA, Monoranu CM, Highley JR, Kirby J, Siddique T, Shaw PJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007;61:427-434.
7. Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1992;326:1464-1468.
8. Camu W, Khoris J, Moulard B, Salachas F, Briolotti V, Rouleau GA, Meininger V. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. French ALS Research Group. *J Neurol Sci* 1999;165 Suppl 1:S21-S26.
9. Corcia P, Valdmanis P, Millicamps S, Lionnet C, Blasco H, Mouzat K, Daoud H, Belzil V, Morales R, Pageot N, Danel-Brunaud V, Vandenberghe N, Pradat PF, Couratier P, Salachas F, Lumbroso S, Rouleau GA, Meininger V, Camu W. Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with TARDBP gene mutations. *Neurology* 2012;78:1519-1526.
10. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 2011;7:603-615.
11. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isovita VM, Kaivorinne AL, Holtta-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium, Heckerman D, Rogava E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
12. Jang JH, Kwon MJ, Choi WJ, Oh KW, Koh SH, Ki CS, Kim SH. Analysis of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in Korean patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2013;34:1311.
13. Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, Heverin M, Jordan N, Kenna K, Lynch C, McLaughlin RL, Iyer PM, O'Brien C, Phukan J, Wynne B, Bokde AL, Bradley DG, Pender N, Al-Chalabi A, Hardiman O. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:232-240.
14. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swinger R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:310-323.
15. Fallis BA, Hardiman O. Aggregation of neurodegenerative disease in ALS kindreds. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:95-98.
16. Wang H, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ, Schatzkin A, Kolonel LN, Ascherio A. Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol* 2011;68:207-213.
17. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005;128:472-476.
18. Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2009;65 Suppl 1:S3-S9.
19. Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, di Scala F, Rene F, de Tapia M, Pradat PF, Lacomblez L, Seihlan D, Prinjha R, Walsh FS, Meininger V, Loeffler JP. Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 2002;10:358-365.
20. Douaud G, Filippini N, Knight S, Talbot K, Turner MR. Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2011;134:3470-3479.
21. Mulligan VK, Chakrabarty A. Protein misfolding in the late-onset neurodegenerative diseases: common themes and the unique case of amyotrophic lateral sclerosis. *Proteins* 2013;81:1285-1303.
22. Gordon PH, Salachas F, Lacomblez L, Le Forestier N, Pradat PF, Bruneteau G, Elbaz A, Meininger V. Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: a 15-year experience. *Neurodegener Dis* 2013;12:81-90.
23. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003;60:1094-1097.
24. Olney RK, Murphy J, Forshew D, Garwood E, Miller BL, Langmore S, Kohn MA, Lomen-Hoerth C. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005;65:1774-1777.
25. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-299.
26. Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:53-57.
27. Ahn SW, Kim SH, Oh DH, Kim SM, Park KS, Hong YH, Kwon OS, Sung JJ, Lee KW. Motor unit number estimation in evaluating disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Korean Med Sci* 2010;25:1359-1363.
28. Nandedkar SD, Barkhaus PE, Stalberg EV. Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle Nerve* 2010;42:798-807.
29. Ahn SW, Kim SH, Kim JE, Kim SM, Kim SH, Park KS, Sung JJ, Lee KW, Hong YH. Reproducibility of the motor unit number index (MUNIX) in normal controls and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Muscle Nerve* 2010;42:808-813.
30. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.

31. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-1261.

32. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, Preux PM, Couratier P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:628-634.

33. Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C, Praline J. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *J Neurol Sci* 2010;297:36-39.

34. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forsshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73:1218-1226.

35. Gordon PH, Mitsumoto H. Chapter 20. Symptomatic therapy and palliative aspects of clinical care. *Handb Clin Neurol* 2007;82:389-424.

36. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-147.

37. Amirjani N, Kiernan MC, McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC. Is there a case for diaphragm pacing for amyotrophic lateral sclerosis patients? *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:521-527.

38. Riccio A, Mattia D, Simione L, Olivetti M, Cincotti F. Eye-gaze independent EEG-based brain-computer interfaces for communication. *J Neural Eng* 2012;9:045001.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 "Ice Bucket Challenge"로 일반 대중에게 널리 알려진 루게릭병에 대하여 역학, 발병원인과 기전, 진단 및 치료를 기술하고 있다. TARDBP, FUS, C9ORF72 등 최근 빠르게 수가 증가하고 있는 새로운 질환 유전자들과 RNA 대사이상 등 발병기전에 대한 새로운 이해, 인지기능의 변화 등 다양한 임상양상에 대해 소개하였다. 아직까지 조기 진단이 어렵고 획기적인 치료법도 개발되지 않았지만, 초기 임상양상에 대한 인지, 신경보호약제와 호흡보조기, 위루술 등의 치료효과에 대한 이해는 환자들의 생존 기간 연장 및 삶의 질 개선에 적지 않게 기여할 수 있을 것으로 기대한다. 이 치명적인 질환에 대한 지속적인 사회와 학계의 관심과 지원이 필요하다.

[정리: 편집위원회]