



배 종 석

한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과

Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Motor neuron disease: Diagnostic Challenges

Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Until now, there has been no single specific test or objective tool for the confirmative diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Therefore, confident diagnosis of ALS is mainly based on clinical history and neurological features. In fact, diagnosing ALS is largely done by an empirical manner and influenced by each clinician's subjective decision. However, it is widely known that typical clinical features become overt during the advanced stage of ALS. Hence the diagnosis of ALS, especially in the early stage of disease, is a challenging problem. Nonetheless, early detection of ALS and inclusion in clinical trial, as well as multidisciplinary care, may lead to better outcome of disease. Previous failures of therapeutic trial for ALS might be largely associated with this diagnostic issue. To overcome this challenge in the diagnosis of ALS, researchers need to be familiar with diagnostic certainty and have full knowledge about either mimicking conditions or variants or variants/spectrum of ALS. This article briefly review regarding these issues focusing on the recent guide or literature and provide some clues for the better differential diagnosis of ALS.

Key Words: Amyotrophic lateral sclerosis, Diagnosis, Early, Differential diagnosis

서 론

근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 운동신경계를 주로 침범하는 비가역적인 급격한 신경퇴행을 보이는 위중한 질환이다.¹ 확진을 위한 적절한 객관적인 생체표지자(biomarker)가 없기 때문에 이 병은 주로 병력과 신경계 진찰을 통해서 임상적으로 진단되며 전기진단적 검사를 보조적으로 활용한다.² 임상적으로 ALS는 상, 하운동신경세포 증상 징후를 동일 분절에서 보이면서 이러한 악화소견이 지속적으로 진행되는 특징을 갖는다.^{3,4} ALS는 운동신경세포 과흥분성이라는 병태생리적 특성을 갖는데 이러한 측면

이 임상적으로는⁵ 현저한 근섬유다발수축(fasciculation)이나 근경련(cramp) 등으로 나타나기도 한다.⁶ 위와 같이 임상 소견들이 ALS의 진단에 큰 비중을 차지함에도 불구하고 특정 임상 소견들의 진단적 가치는 상대적으로 잘 규명되지 않고 있다. 앞으로 규명이 필요하지만 몇몇 유용한 ALS 특이적 임상 소견들을⁷⁻⁹ 통해 ALS의 병태생리적 측면과 진단적 유용성을 판단하는 시도가 있어왔다(Table 1).

모든 신경계 질환이 그러하듯이 ALS도 비가역적인 손상이 발생하기 전의 적절한 질병변형치료(disease modifying treatment)가 ALS의 치료가능성을 높일 가능성이 있다.¹⁰ 하지만 ALS에서 임상 증상과 징후가 발현하는 시기는 운동신경세포의 퇴행이 상당히 진행된 시점이기 때문에,¹¹ ALS의 조기진단은 어려운 실정이다. 현재까지 riluzole을 제외하고는 ALS의 치료에 대한 임상시험은 모두 실패하였는데,¹² 이에 대한 원인으로 기존의 진단방법들에 의해서는 ALS의 조기진단이 매우 어렵고, 따라서 효과적인 치료를 초기에 시작할 수 없었다는 점이 지적되어 왔다.¹¹ 따라서 ALS의 진단에 대한 연구

Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology Kangdong Sacred Heart Hospital, 150

Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel: +82-2-2224-2854, FAX: +82-2-2224-2854

E-mail: jsb_res@hotmail.co.kr

Table 1. Signs with a high positive predictive value* for amyotrophic lateral sclerosis where there is a history of progressive motor-only weakness

Clinical signs	Implications
Fasciculations	If generalized (easily missed over the anterior shoulders)
Bilateral wasting of the tongue	Lateral borders, particularly where there are also fasciculations (best observed without protrusion) and a brisk jaw jerk or orbicularis oris reflexes
The 'split hand', ⁸ or 'split hand plus' ^{7,9}	Preferential wasting of the lateral border of the hand, that is, first dorsal interosseous and abductor pollicis brevis compared to abductor digiti minimi ('split hand') or flexor pollicis longus ('split hand plus'). This is thought possibly to reflect cortical organization
Head drop	Weakness of neck extensors. Myasthenia gravis is a consideration but this sign should not be attributed to cervical spondylosis
Emotionality	Exaggerated response to emotional stimuli, usually crying, typically with bulbar weakness and often with an abnormal response to glabellar tap
Cognitive or behavioral impairment	Frontotemporal dementia overlap features

*Not formally validated.

Table 2. Awaji-shima consensus recommendations for diagnostic categories of ALS¹³

Clinically definite ALS	clinical or electrophysiological evidence by the presence of LMN as well as UMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions or the presence of LMN and UMN signs in three spinal regions
Clinically probable ALS	clinical or electrophysiological evidence by LMN and UMN signs in at least two regions with some UMN signs necessarily rostral to (above) the LMN signs
Clinically possible ALS	clinical or electrophysiological signs of UMN and LMN dysfunction are found in only one region; or UMN signs are found alone in two or more regions; or LMN signs are found rostral to UMN signs. Neuroimaging and clinical laboratory studies will have been performed and other diagnoses must have been excluded

들은 ALS의 조기진단을 가능하게 하는 방향으로 많은 시도가 있어왔으며 연구자들은 이와 연관된 새로운 지식의 습득과 ALS의 조기 진단을 실제 임상에서 적용 가능한 능력을 요구 받고 있다. 본고는 이러한 측면 즉, ALS의 진단 측면에서의 어려움을 첫째, ALS 진단의 진단적 확실성 문제, 둘째, ALS의 다양한 아형과 범주와 연관된 문제, 마지막으로 ALS 모방증후군과 감별진단에 연관된 문제, 이 세 항목의 주제들에 관해서 근래의 연구 경향을 중점적으로 고찰하고자 한다.

본 론

1. 진단적 확실성(diagnostic certainty)에 관한 문제

임상적, 전기진단적 소견을 통해서 ALS를 진단할 때, 진단적 확실성을 평가하는 revised El Escorial criteria (rEEC)⁴와 여기에 근전도 소견을 임상소견과 동일한 비중으로 평가하는 Awaji 기준이¹³ 현재 널리 이용되고 있다. rEEC는 이 전부터 기준자체의 경직성으로 인해 조기 진단과 특히 진단적 민감성의 문제를 지적 받아왔다.¹¹ 일반적으로 임상시험에 포

함되는 ALS 카테고리는 "clinically definite"와 "clinically probable" 카테고리들인데 단적인 예로, rEEC를 이용 하였을 때, ALS 환자가 심하게 진행되어 사망에 이르는 시기에서도 "clinically possible" 카테고리에 머무는 경우도 존재할 수 있었다.¹¹ 따라서 특히 초기 ALS를 임상시험에 포함시키기 위해 진단기준의 민감성을 향상시킬 목적으로 새로운 기준의 도입이 필요하게 되었다. Awaji 기준은 기존의 rEEC 기준에 전기진단적 소견을 임상적 소견과 동일한 비중으로 판정하는 기준이다. 구체적으로 침 근전도(electromyography, EMG)에서 근섬유다발수축 전위(fasciculation potential, FP)가 운동단위전위의 신경재분포(reinnervation) 소견과 동반된다는 전제 하에서는 FP도 양성예파(positive sharp wave)와 섬유자발 전위(fibrillation potential)가 반영하는 탈신경(denervation)과 동일한 비중으로 판정하여 카테고리를 분류한다(Table 2).¹³

현재까지 몇몇 연구들이 Awaji기준은 rEEC에 비해서 진단적 민감성을 높였고 특히 구마비가 주된 ALS에서 이런 효과가 더 현저했음을 보고한 바 있다.¹⁴⁻¹⁷ 근래의 한 메타-분석

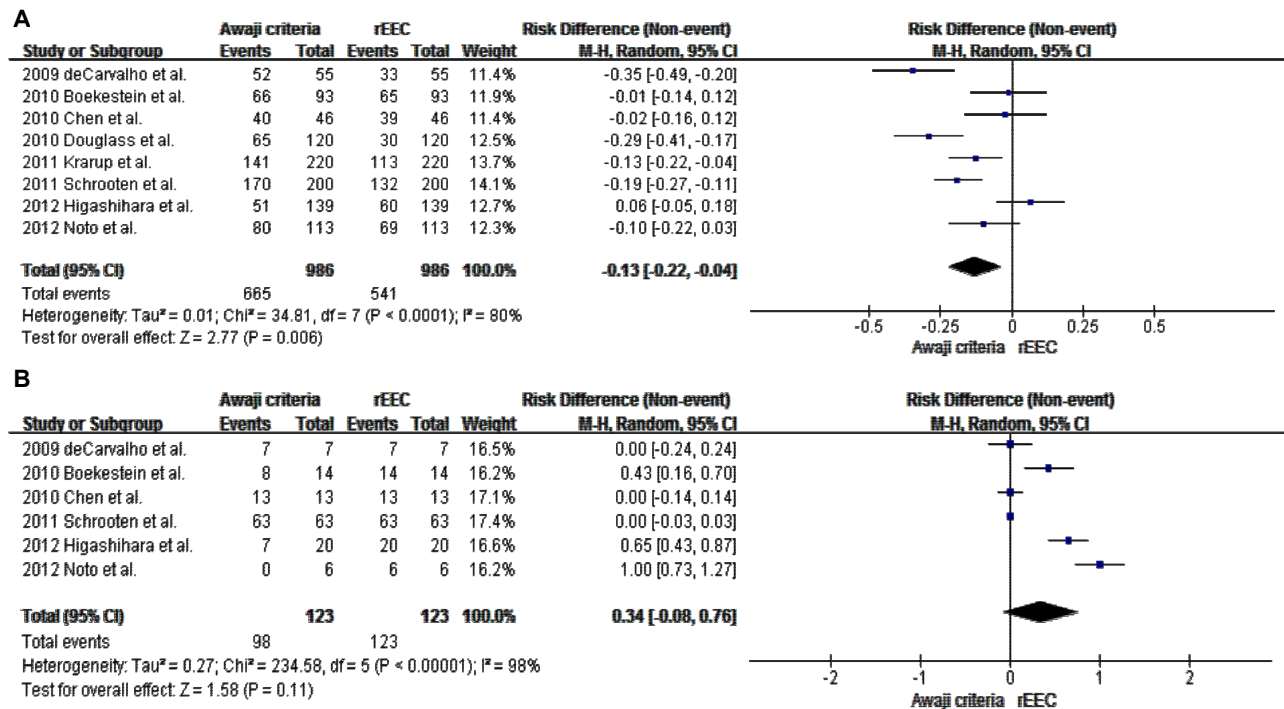


Figure 1. Forest plot of all studies (A). Among amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients with all the categories, this diagram shows the proportion of patients classified as probable or definite amyotrophic lateral sclerosis. Forest plot of selected studies which have the information about "clinically probable-laboratory supported" category (B). Among amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients confined to this category, this diagram shows the proportion of patients classified as probable or definite amyotrophic lateral sclerosis. M-H; Mantel-Haenszel, rEEC; revised El Escorial criteria.

은 이러한 결과들을 수합 분석(pooled analysis)하여 Awaji 기준이 rEEC보다 약 4배 정도의 진단적 우수성을 보인다고 주장하였다.¹⁵ 하지만 Awaji 기준에서는 "clinically probable-laboratory supported" 카테고리가 삭제됨에 따라 상운동신경세포 이상이 한 분절에만 존재하고 무증상의 전기진단적 이상소견이 여러 분절에 존재하는 ALS에서는 rEEC에 비해 민감성이 떨어진다는 주장도 있다.¹⁸⁻²⁰ 본 저자가 최근까지의 문헌들을 -이전의 메타-분석에서 제외된 Awaji 기준의 부정적 영향을 보고한 한 연구를 포함하여 분석한 결과, Awaji 기준은 rEEC에 비해서 진단적 우수성이 2.7배 정도 되지만 "clinically probable-laboratory supported" 카테고리에 국한하여 분석 시에는 rEEC에 비해서 진단적 민감성이 낮음을 확인할 수 있었다(Fig. 1A, B).²¹ 정리하면 Awaji 기준은 rEEC에 비해 ALS를 상위 카테고리로의 진단에 일반적으로 더 민감하여 조기진단에 유용하며 특히 구마비형 ALS에서 더욱 민감한 것이 사실이다. 하지만 한 분절에서만 상운동신경세포 이상이 존재하는 "clinically probable-laboratory supported" 카테고리에서는 Awaji 기준에 의해서 오히려 "clinically

possible" 카테고리로 하향분류 할 수 있다는 문제점도 고려해야 할 것이다.

2. 다양한 아형과 범주의 문제

임상소견, 진행속도, 및 예후 면에서 차이가 있는 ALS의 아형들이 있으며 상당 수에서는 전형적인 ALS로 진행하며 분자수준에서 ALS와 공통된 병태생리를 보인다. 하지만 경우에 따라서는 전형적인 ALS로 진행하지 않는 경우도 있어서 이들을 ALS와 동일한 질환으로 판단할건지 별도의 다른 질환으로 볼 것인지에 대한 의견이 아직 분분하다.

1) 진행성 근위축증(progressive muscular atrophy, PMA)

상운동신경세포 임상소견 없이 발생하는 순수 하운동신경세포 증후군으로 정의되며 거의 팔다리에서 증상이 시작하나 드물게는 삼킴장애가 첫 증상일수도 있다. 약 22%-50%정도로 상운동신경세포 침범이 발생하고 일반적으로 천천히 진행된다는 점 외에는 ALS와 유사한 경과를 보인다고 알려져 있다.^{22,23}

2) 원발측삭경화증(primary lateral sclerosis, PLS)

PMA와 반대로 순수 상운동신경세포 증후군이며 오랫동안 이 증후군이 ALS와 다른 별개의 질환인지에 대한 논란이 있었다. 특히 상운동신경세포 증상이 우세한 ALS의 초기에는 감별하기가 어려우므로 PLS의 진단을 위해서는 증상시작 후 3년 또는 4년 이상 하운동신경세포 이상소견이 없어야 한다는 주장도 있었다.²⁴ 하지만 임상소견이 없더라도 전기생리학적으로 하운동신경세포 침범소견을 보이는 경우나 수부근육의 위축이 PLS에서 동반되는 경우도 있으므로 PLS를 '상운동신경세포 우세성 ALS'라 명명해야 한다는 주장도 있다. PLS의 예후는 전형적인 ALS보다 현저히 좋은 것으로 보고되고 있다.²⁵

3) 동요 팔(flail arm) 아형과 동요 다리(fail leg) 아형

동요 팔(flail arm) 아형과 동요 다리(fail leg) 아형은 원래 하운동신경세포 우세성 증후군의 국소아형으로 여겨졌으며 전형적인 ALS에 비해서 느린 진행을 보이는 특징이 있다.²⁶ 동요 팔 아형은 Vulpian-Bernhardt 증후군, brachial amyotrophic diplegia 등으로도 불리며²⁶ 근위약과 위축이 상지 근위부에서 대칭적으로 시작하는 아형으로 이 부위의 증상이 상대적으로 심하여 어깨의 근위축이 현저한 상태에서 심한 이완성 마비를 보이는 동요 팔 증상을 보이게 된다. 특징적으로 심부건반사가 감소되거나 사라지는데 침범되지 않은 사지에서는 정상 또는 항진된 반사를 보인다. 상지와 달리 하지는 수 년간 정상 소견을 보이고 삼킴장애나 호흡근마비 역시 늦게 나타난다.²⁷

동요 다리 아형은 하지 원위부에서 시작하며 역시 침범 부위에는 하운동신경원성 근위약과 심부건반사의 소실을 보이면서 이외의 부위에서는 반사항진을 보이는 아형이다.²⁸ 특히 비대칭적 국소적 침범시에는 임상적 전기생리학적 진단이 용이하지 않아서 진단이 늦어지기도 한다.

4) ALS에서의 인지행동장애 또는 전측두엽치매

근래에 ALS의 임상소견에서 가장 주목 받는 분야로서 아직 연구자간에 확립된 합의는 없지만 이를 기존에 알려져 있는 전측두엽치매(frontotemporal dementia, FTD)-운동신경세포질환과 구분하여 치매이전의 단계에서도 이를 규정하고 연구하는 시도가 진행되고 있다. 본고에서는 Murphy 등의 분류^{29,30}에 따라서 각 내용을 간략히 기술하고자 한다.

(1) ALS with cognitive impairment (ALSci)

실행능력과 연관된 2개 이상의 신경심리검사 결과가 해당 연령 평균보다 1.5표준편차 미만으로 저하되어있지만 Neary의 전측두엽치매의 정의³¹에는 부족한 경우에 해당한다. 이 기준을 적용하였을 때, ALSci의 빈도는 3차 ALS전문센터에 약 50% 이상 빈발하는 것으로 보고되며 최근의 국내 보고도 유사한 결과를 보였다.^{32,33} 가장 흔히 나타나는 장애는 실행능력의 장애이며 그 외 여러 전두엽 이상 증상들이 발생할 수 있다.

인지장애 정도와 ALS의 질병 진행 정도와의 연관성을 분석한 많은 연구들이 시도되었는데 하지만 이들은 항상 일관된 결과를 보이지는 않았다. 즉, 구마비의 발음장애와 같은 증상이 주의산만과 같은 전두엽장애 증상과 연관성을 확인한 임상연구³⁴에서 구마비형 ALS환자의 전두엽 및 측두엽 신경원에서 퇴행성변화가 운동피질영역을 넘어서 존재함을 확인한 병리학적 연구³⁵가 있는 반면 구마비의 존재가 ALSci의 존재나 진행에 유의한 연관성이 없다는 보고들도 있었다.^{32,36} 하지만 다양한 종류의 신경심리검사 방법들을 통한 최근의 메타분석 보고는 치매가 없는 ALS환자에서도 상하운동계를 넘어선 대뇌피질의 비운동영역까지도 병변이 확장됨을 시사하는 결과를 보고하고 있다.³⁷

(2) ALS with behavioral impairment (ALSbi)

표준화된 간병인 면접 설문을 통해서 전두엽형 행동장애 소견이 두 분야 이상에서 보이는 경우로 정의한다. 이 역시 FTD 진단기준에 맞지 않아야 한다. ALSbi 역시 연구방법에 따라서 다양한 진단율을 보이지만 무관심(apaty)이 환자의 우울 정도, 질병기간 및 인지기능 저하에 상관없이 언어능력의 유창성에 비례하여 약 55% 정도의 환자에서 일관되게 발생함이 보고되었다.³⁸ ALSbi가 ALS-FTD와 연속선에 있는 질환인 증거는 없으며 또한 ALSbi에서는 FTD에서 흔히 관찰되는 탈억제(disinhibition) 증상이 빈발하지 않는 특징이 있다. 물론 무관심이 구조적 이상 이외에 피로, 호흡근위약, 수면장애, 불안, 및 약물효과와 같은 이차적 문제 때문에 발생할 수 있다는 점을 유의해야 하지만 우울증과 같은 유사한 측면을 갖는 증상보다 무관심이 ALS에서 현저히 빈발한다는 보고는 무관심의 발생이 이차적 문제라기보다는 ALS자체의 증상으로 발생하는 것임을 시사하고 있다.³⁹

(3) ALS with frontotemporal dementia (ALS-FTD)

Neary의 전측두엽치매 진단기준³¹을 만족하는 ALS환자들

Table 3. Main mimics of MND based on experience of approximately 1,000 patients seen in a tertiary referral clinic, and with the key clue to alternative diagnosis listed⁶

Predominant signs	Mimic disorder	Key clues
LMN	Benign fasciculations	No weakness
	Multifocal motor neuropathy with conduction block	Weakness greater than wasting and predilection for finger extensors, slowly progressive
	Neuralgic amyotrophy	Severe pain at onset and arrest of progression
	Kennedy's syndrome (spinobulbar muscular atrophy)	Very slow progression with gynaecomastia, and often prominent chin fasciculations
	Motor-predominant CIDP	Symmetrical, fluctuating, mild sensory features, slowed conduction velocity
	Inclusion body myositis	Slowly progressive, predilection for quadriceps and medial forearms especially with serum creatine kinase >1,000 IU/L
UMN	Hereditary spastic paraparesis	Younger-onset, slowly progressive, minimal upper limb involvement, especially with family history
	Primary progressive multiple sclerosis	Slowly progressive, often with sensory features, especially where there is possible MRI evidence of demyelination and positive CSF oligoclonal bands
Mixed	Cervical myeloradiculopathy	Prominent neck pain especially with sphincter involvement. May be pure motor

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CSF, cerebrospinal fluid; LMN, lower motor neuron; MND, motor neuron disease; UMN, upper motor neuron.

을 말한다. ALSci나 ALSbi보다 이 전부터 알려져 온 질환으로 ALSci와는 달리 FTD 증상이 ALS증상보다 전에 발생한다는 특징이 있다. 한 전향적 연구에서는 ALS-FTD의 인지장애가 운동증상이 발생하기 평균 7년 7개월 이전에 선행함을 보고하였다.^{29,30} FTD전문센터에서 약 15% 정도의 환자가 운동신경세포질환이 병발함을 보고한 연구⁴⁰는 있으나 아직 ALS 전문센터에서 FTD가 어느 정도 병발하는지를 조사한 연구는 없었다. 이러한 연구가 어려운 이유로 ALS환자는 FTD가 발생하기 이전에 일찍 사망해서 이의 동반 정도가 과소평가되기 때문이라는 가설과 ALS의 병기가 말기에 접어들수록 환자의 운동증상과 언어증상이 악화되어 인지능력을 판단하기 어려워 FTD 진단이 어려울 가능성을 제시하기도 한다. 따라서 ALSci와 ALS-FTD를 동일질환의 연속선에서 보는 즉, ALSci를 경도 또는 초기의 질환으로 ALS-FTD를 중증의 말기 질환으로 해석하는 관점도 있다. 하지만 FTD가 ALS 이전에 진단된 환자군에서만 운동증상에 비례하여 인지기능저하가 진행하였다는 보고⁴¹는 있는 반면 ALSci군에서의 인지기능저하는 ALS의 진행에 따라서 특이적으로 발생한다는 증거가 미약하기 때문에⁴² 이러한 관점도 논란의 여지가 있다.

3. ALS 모방증후군으로부터의 감별진단의 문제

ALS 감별진단의 어려움은 ALS의 진단과정이 임상 소견을 주로 이용하면서 앞의 두 문제 -ALS 자체의 진단적확실성과

다양한 아형으로 발현-를 내포하고 있기 때문에 더욱 심화된다. 수많은 ALS의 감별진단명들이 드문 경우는 증례보고에서부터 더 흔한 경우는 일종의 ALS 모방증후군의 형식으로 알려져 왔고 경계되어 왔다.⁴³ 따라서 ALS의 전형적 또는 비전형적 증상과 유사한 임상소견을 보일 수 있는 ALS모방증후군의 가능성이 있다면 병기가 진행 중에도 ALS의 감별진단의 과정을 반복할 필요가 있다. 표 3은 ALS의 감별진단에 있어서 대표적인 위험신호(red flag sign)들을 ALS 증상의 발현 양상에 따라서 정리한 것이다.

1) 하운동신경세포 국한 증상

(1) 양성 근섬유다발수축(benign fasciculation)

빈도 면에서 가장 흔한 ALS 의심 증후군으로 볼 수 있다. 일반적으로 의대생이나 의료직에 근무하는 사람들에게서 흔한 것으로 알려져 있다.⁴⁴ 일반적으로 ALS 이외의 근섬유다발수축은 생리적, 운동, 불안, 카페인, 또는 알코올 섭취와 연관해서 발생하는 것으로 알려져 있다. 양성 근섬유다발수축과 ALS에서의 근섬유다발수축의 감별점에 대해서는 많은 이견이 있었지만 개개 증상이나 전기진단학적 전위의 차이나 발생부위, 발생빈도 측면의 명확한 감별은 어려운 것으로 알려져 있다.⁴⁵ 다만 ALS의 호발 연령인 50대 이후에 발생하면서 빠른 시간 내에 근력약화 소견을 동반하면 ALS에 의한 근섬유다발수축을 의심할 수 있다. 드물게 양성 근섬유다발수축

양상의 병력 후에 ALS가 발생하는 경우도 있는데 이 경우의 근섬유다발수축은 이 전에 이런 현상이 없던 사람에게서 급격하게 온 몸에 퍼지는 양상으로 발생하는 경향이 있었다.⁶

(2) 전도차단을 동반한 다초점 운동신경병(multifocal motor neuropathy with conduction block)

문헌에서 볼 때, ALS의 감별진단에 대표적으로 고려되는 질환이다. 질병자체는 매우 희귀한 것으로 추정되며 일반적으로 ALS 유병률의 1/10 정도로 보고되는데 면역글로불린 정주 치료에 효과가 있기 때문에 특히 감별진단이 중요하다.⁴⁶ ALS보다는 약간 젊은 연령에 호발하며 명칭대로 다초점성으로 발생하여 특히, 상완의 국소성 신경병 양상으로 발현하는 경우가 많아서 초기에는 단신경병증으로 오진되는 경우도 있다. 전도차단 소견이나 GM1 항강글리오시드 항체가 항상 감지되는 것이 아니므로(약 50%에서만 양성) 진단에 어려움을 주는 경우가 있다. 구마비를 동반하지 않고 기대수명에 지장이 없다는 점이 감별점이다.

(3) 신경통근위축(neuralgic amyotrophy)

Parsonage-Turner 증후군, 상완신경총염으로도 불리며 일반적으로 바이러스 감염력 후 편측에서 심한 통증-불쏘시개를 거드랑이에 끼워 넣은듯한 과 함께 근위약이 시작한다. 드물게 가측력을 동반한 경우도 있다. 근위약과 위축이 심하게 나타나는 경우도 있으나 특징적으로 일정시기 후 진행이 중단된다.

(4) 척수연수근위축증(spino-bulbar muscular atrophy)

성염색체 연관 유전질환으로, androgen 수용체 유전자의 삼염기서열 반복에 의해 발생하므로 남성에서만 발생하고 40, 50대 연령에 주로 발견된다. 매우 느리게 진행되는 하운동신경세포 증후군으로 구마비, 근위축, 호흡근 침범 이외에도 감각신경병증이 동반되기도 한다. 얼굴 근육의 미세한 근단위수축(twitching)이 매우 특징적이다. Androgen 수용체 이상과 연관된 증상으로 여성형유방 등의 내분비 증상을 확인할 수 있다. 치료는 없지만 기대 수명에는 영향이 없는 것으로 알려져 있다.

(5) 운동 우세성 만성염증탈수초다발신경병(motor-predominant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)

일반적으로 CIDP의 1/3에서는 거의 운동 우세성 임상소견

만을 나타내므로 ALS의 감별진단에 포함될 수 있다. 하지만 임상적인 재발과 관해의 확인과 신경전도검사서 특징적인 탈수초성 변화를 통해서 운동 우세성 CIDP를 감별할 수 있다.

(6) 포함체근염(inclusion body myositis, IBM)

ALS 보다 훨씬 드문 질환이지만 느리게 진행되는 근육병으로 특히 상완의 내측부위와 하지의 사두박근을 침범하며 50대, 남성에 호발 한다. 근육의 병이므로 Creatinine Phosphokinase가 1,000 IU/L 이상으로 증가하면 의심할 수 있으나 증가되지 않는 경우도 있으며 특히 EMG에서는 fibrillation을 동반한 신경원성 이상을 보이는 경우도 많으므로 EMG 소견이 오히려 감별진단에 함정이 될 수 있다. 근생검에서 특징적인 테가 있는 공포(rimmed vacuole)를 포함한 근원성 변화를 확인하면 ALS와의 감별이 용이하다. 흥미롭게도 IBM이 실제로 ALS, FTD와 동반되어 나타나는 경우도 있고 근생검에서 TAR DNA-binding protein of approximately 43kd (TDP-43)이 염색되는 경우도 있어⁴⁷ IBM을 근육의 퇴행성질환으로 보는 견해도 존재한다.

(7) 기타

이 외에도 비대칭성 척수근위축증(asymmetrical spinal muscular atrophy), 경추 다발신경근병(cervical polyradiculopathy), 방사선 신경근병(radiation-induced radiculopathy), 감염 등도 ALS를 진단하기에 앞서 감별해야 할 질환들에 포함될 수 있다.

2) 상운동신경세포 국한 증상

(1) 경직하반신불완전마비(hereditary spastic paraparesis, HSP)

유전적으로 다양한 군의 질환으로 40%에서 SPAST 유전자와 연관이 있으며 유전자 검사가 되지 않는 군의 경우 감별이 어려운 경우가 있다.⁴⁸ 일차적으로 척수의 척수로 이상에 의해 나타나는 증상들로서 상지보다는 양하지마비, 경직, 실조증, 및 팔약근이상 등의 증상으로 나타날 수 있다.

(2) 원발 진행 다발성경화증(primary progressive multiple sclerosis)

원발성으로 관해 없이 진행되는 유형의 MS가 종종 PLS와의 감별진단에 포함되기도 한다. 이 질환도 50대, 남성에서 호발하는 것으로 알려져 있다.

(3) 대사성 척수병(metabolic myelopathies)

천천히 진행되는 척수병증의 대표적인 원인들로 비타민 B12 결핍, 구리 결핍 등이 잘 알려져 있으며 이들 역시 상운 동신경세포 우세성으로 발현하는 ALS의 감별진단에 포함될 수 있다.

3) 하운동신경세포와 상운동신경세포 복합 증상

(1) 경추 척수신경근병(cervical myeloradiculopathy)

실제 임상에서 가장 흔하고 중요한 ALS의 감별진단이 될 수 있다. 특히 경추 척수신경근병증에서는 순수 운동증상을 보이면서 팔약근 이상이 없는 경우가 ALS의 감별진단에 흔히 포함된다. 가성 구마비가 의심되는 증상, 경부 상방 원인의 이상 증상이 있으면 감별이 가능하다. ALS의 호발연령이 50대 이후이고 일반적으로 65세 이후에 빈발하므로 경추부의 이상이 우연히 발견되는 경우도 많다. 따라서 ALS를 진단하지 못하고 경추부 문제로 오진하여 불필요한 외과적 처치를 하는 경우를 피해야 한다.⁴⁹⁾

결 론

ALS가 다른 신경학적 질환과 구분되는 특징으로는 첫째, 중추신경계와 말초신경계의 운동계를 동시 또는 순차적으로 침범하며 둘째, 어떤 신경퇴행성질환 보다 더 빠른 속도로 진행한다는 것이다. 근래에는 ALS가 운동계 이외의 다른 신경계 영역을 침범할 수 있으나 질병의 빠른 진행속도와 조기 사망으로 인해서 비운동계 임상증상이 감지되지 못할 가능성도 제기되고 있다.⁵⁰⁾ 본 고에서도 다른 FTD 범주의 인지 및 행동이상에 대한 보고 역시 위의 가능성을 지지하는 결과라 할 수 있다. 따라서 적절한 진단적 생체표지자가 부족한 현실에서 위와 같은 다양한 신경계의 침범과 이에 의한 증상들은 ALS의 진단을 더욱 어렵게 하는 점들이다. 이러한 어려움은 특히, ALS의 임상소견을 단면적으로만 접근하였을 때, 또는 증상이 경미하여 모호한 초기의 ALS에서 더욱 심화될 것이다. 따라서 연구자는 ALS의 전형적 또는 비전형적인 임상소견들은 물론, 본 고에서도 소개된 인지행동장애와 같은 향후 규명되어야 할 비운동계 임상소견에 대해서도 익숙해야 할 필요가 있다. 이러한 노력은 ALS의 진단적 측면뿐만 아니라 ALS의 미지의 병태생리를 규명하는데 중요한 단서로서도 작용할 수 있다.

정리하면, ALS는 질병특이적 확진 검사가 없음에도 불구하고 지금까지도 새롭고 다양한 임상소견으로 발현하기 때

문에, ALS의 임상 양상과 진단적 해석은 계속 문제가 될 가능성이 높고 이를 해결하려는 노력하는 자체가 ALS라는 불치 질환의 병태생리적 및 진단적 규명에 단서를 제공하는 과정이 될 수 있다는 점을 명심해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377:942-55.
2. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:94-109.
3. Brooks BR, El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124 Suppl:96-107.
4. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-239.
5. Bae JS, Simon NG, Menon P, Vucic S, Kiernan MC. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of clinical neurology* 2013;9:65-74.
6. Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neuron disease. *Practical neurology* 2013;13:153-64.
7. Menon P, Bae JS, Mioshi E, Kiernan MC, Vucic S. Split-hand plus sign in ALS: differential involvement of the flexor pollicis longus and intrinsic hand muscles. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 2013;14:315-8.
8. Eisen A, Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:399-403.
9. Bae JS, Menon P, Mioshi E, Kiernan MC, Vucic S. Cortical hyperexcitability and the split-hand plus phenomenon: Pathophysiological insights in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 2014.
10. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73:1227-33.
11. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol* 2000;57:1171-6.
12. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group*

- II. Lancet 1996;347:1425-31.
13. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol 2008;119:497-503.
14. Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. Amyotroph Lateral Scler 2009;10:53-7.
15. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. Arch Neurol 2012;1-7.
16. Krarup C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2011;122:414-22.
17. Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Ann Neurol 2011;70:79-83.
18. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I, Fukutake T, Kamakura K, Inoue K, et al. Fasciculation potentials in amyotrophic lateral sclerosis and the diagnostic yield of the Awaji algorithm. Muscle Nerve 2012;45:175-82.
19. Benatar M, Tandan R. The Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: have we put the cart before the horse? Muscle Nerve 2011;43:461-3.
20. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. Clin Neurophysiol 2012;123:382-5.
21. Bae JS, Jang JS. Awaji criteria is not always more sensitive than revised El Escorial criteria: "A fly in the ointment" [abstract]. The 18th Annual Meeting of Korean Society of Clinical Neurophysiology 2014.
22. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. Arch Neurol 2000;57:1171-1176.
23. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology 2009;73:1686-92.
24. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 1992;115 (Pt 2):495-520.
25. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. Neurology 2006;66:647-653.
26. Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP, et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. Neurology 1999;53:1071-1076.
27. Couratier P, Truong C, Khalil M, Deviere F, Vallat JM. Clinical features of flail arm syndrome. Muscle Nerve 2000;23:646-648.
28. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology 2009;72:1087-94.
29. Murphy J, Henry R, Lomen-Hoerth C. Establishing subtypes of the continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 2007;64:330-334.
30. Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 2007;64:530-534.
31. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-1554.
32. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology 2005;65:586-590.
33. Oh SI, Park A, Kim HJ, Oh KW, Choi H, Kwon MJ, et al. Spectrum of Cognitive Impairment in Korean ALS Patients without Known Genetic Mutations. PLoS one 2014;9:e87163.
34. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. Brain 1996;119 (Pt 6):2105-2120.
35. Neary D, Snowden JS, Mann DM. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). J Neurol Sci 2000;180:15-20.
36. Frank B, Haas J, Heinze HJ, Stark E, Munte TF. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. Clin Neurol Neurosurg 1997;99:79-86.
37. Raaphorst J, de Visser M, Linssen WH, de Haan RJ, Schmand B. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. Amyotroph Lateral Scler 2010;11:27-37.
38. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2007;8:56-61.
39. Wicks P, Abrahams S, Masi D, Hejda-Forde S, Leigh PN, Goldstein LH. Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. Eur J Neurol 2007;14:993-1001.
40. 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.
41. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Carraro N, Cazzato G, Bava A. Complex cognitive disruption in motor neuron disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;14:141-150.
42. Strong MJ, Hudson AJ, Alvord WG. Familial amyotrophic lateral sclerosis, 1850-1989: a statistical analysis of the world literature. Can J Neurol Sci 1991;18:45-58.
43. Silani V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretti A, Ticozzi N, et al. The diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in 2010. Arch Ital Biol 2011;149:5-27.
44. Simon NG, Kiernan MC. Fasciculation anxiety syndrome in clinicians. J Neurol 2013;260:1743-7.

45. Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010;133:3458-69.
46. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nature reviews Neurology* 2012;8:48-58.
47. Koppers M, van Blitterswijk MM, Vlam L, Rowicka PA, van Vught PW, Groen EJ, et al. VCP mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging* 2012;33:837 e7-13.
48. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Current opinion in neurology* 2007;20:674-80.
49. Kano O, Iwamoto K, Ito H, Kawase Y, Cridebring D, Ikeda K, et al. Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC neurology* 2013;13:19.
50. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 2009;73:805-811.