



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

근위축성 측삭 경화증 환자의
장기 추적 관찰

연세대학교 대학원

의 학 과

서 미 리

근위축성 측삭 경화증 환자의 장기 추적 관찰

지도교수 강 성 응

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2016 년 6 월

연세대학교 대학원

의 학 과

서 미 리

서미리 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 강 성 웅 인

심사위원 최 영 철 인

심사위원 최 원 아 인

연세대학교 대학원

2016 년 6 월

감사의 글

의사들조차 관심을 갖지 않아 외로이 소외되고 있는 희귀질환 환자들이 있습니다. 은사님을 만나 질병보다 더 고독한 이 환자들의 외로움을 알게 되었고, 이러한 환자들을 진료하는 의사가 되었습니다. 저의 연구가 미미하게나마 이 환자들에게 도움이 되었으면 좋겠습니다.

저의 은사님께서서는 ‘관심이 희망’임을 항상 말씀해주셨습니다. 저의 연구가 여기에서 끝나치지 않고 계속해서 나아가 다른 의사들에게도 새로운 ‘관심’을 불러일으킬 수 있는 매개가 될 수 있는 그날이 오기를 희망합니다.

묵묵히 환자들 곁에서 당신의 길을 걸어오신 저의 은사님, 강성웅 선생님. 항상 감사 드리며, 저 또한 선생님처럼 환자들에게 ‘희망’이 되는 의사가 될 수 있도록 더욱더 정진하겠습니다.

함께 지도를 맡아주신 최영철 선생님과 최원아 선생님께도 감사의 뜻을 전합니다.

또한 제가 저의 길을 걸어갈 수 있도록 항상 뒤에서 응원해주는 저의 가족들에게도 감사의 뜻을 전합니다. 감사합니다.

저자 씬

<차례>

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	5
III. 결과	8
1. 대상 환자들의 일반적 특성	8
2. 생존율 분석	10
3. 예후 분석	16
IV. 고찰	18
V. 결론	24
참고문헌	25
부록	27
ABSTRACT	30

그림 차례

그림 1. Study Flow	7
그림 2. Kaplan Meier Survival Estimate	13
그림 3. Survival estimates according to different variables	15

표 차례

표 1. General characteristics of the subjects	9
표 2. Survival rates of patients with amyotrophic lateral sclerosis	14
표 3. Predictors of adverse survival in amyotrophic lateral sclerosis	17

국문요약

근위축성 측삭 경화증 환자의 장기 추적 관찰

본 연구는 단일 기관으로 내원한 근위축성 측삭 경화증 환자에서 생존율을 분석하고 이에 미치는 요인들에 대해 분석하고자 한 것이다. 2005년 1월부터 2009년 12월 사이 본원에 내원한 근위축성 측삭 경화증 환자 의심 환자 212명 중 진단 기준에 의거하여 진단된 환자들을 대상으로 2014년 12월까지 추적하여 생존율과 이에 미치는 여러 가지 요인을 분석하였다. 212명 중 182명이 진단되었고, 182명의 발병 후 3년 생존율은 61.5%, 5년 생존율은 40.1%였으며, 진단 후의 3년 생존율은 49.5%, 5년 생존율은 24.2%였다. 남성일 때, 발병 당시 연령이 65세 이상인 경우 생존에 대한 예후가 나쁜 것으로 분석되었고, 발병 당시 연수근 마비 증상이 동반된 경우는 그렇지 않은 경우와 비교하여 유의미한 차이를 보이지 않았다. 근위축성 측삭 경화증 환자는 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있었지만 본 연구를 통해 환자들의 생존율을 분석해본 결과 이전 연구들과 비교하였을 때 탁월한 결과를 보였다.

핵심되는 말 : 근위축성 측삭 경화증, 장기 추적, 생존율, 예후

근위축성 측삭 경화증 환자의 장기 추적 관찰

<지도교수 강성웅>

연세대학교 대학원 의학과

서 미 리

I. 서론

근위축성 측삭 경화증은 증상이 발생한 이후 대부분 급속도로 진행하여 2-3년 내에 사망을 야기하는 질환으로 알려져 왔다¹. 질병의 진행 과정이 빠를 뿐만 아니라, 초기 진단이 어렵고, 생명 연장에 효과가 있음이 입증된 치료법이 많지 않아 아직 문헌에서 알려진 환자들의 5년 생존율은 28% 전후이며²⁻⁴, 진단 이후 50% 생존율은 2.5년, 연수근 증상이 있는 환자들에서는 1년으로 매우 낮게 보고되고 있다⁵. 최근 나오는 연구들에서는 이보다 더 향상된 생존율을 보여주고 있는데⁶⁻⁸ 이는 그나마 기계적 환기(mechanical ventilation), 기관 절개술(tracheostomy), 위루관 삽입술(percutaneous gastrostomy)과 Riluzole 등의 치료가 시행된 결과로 보여진다. Pupillo 등⁷이 분석하였을 때 근위축성 측삭 경화증의 생존율을 다루는 많은 논문들에서

생존율이 분분한 경향을 보였으며, 이는 표본의 수나 진단의 확실성 여부, 진단 기준 및 추적 관찰 기간 등의 차이로 인해 그러한 것으로 보였다. 또한 최근 많은 관심과 함께 diaphragmatic pacing^{9, 10}나 줄기 세포 치료¹¹, 성장 인자¹² 등과 같은 새로운 접근들도 시도되고 있지만, 이들의 효과에 대해서는 논란이 분분한 상태로, 치료의 유용성을 정확하게 판단하기 위해서도 기존의 치료 하에서 환자들의 실태에 대한 보다 정확한 보고가 필요한 상황이다.

우리 기관은 신경 근육 질환 환자들의 진단과 치료 및 추적과 관련된 국내의 독보적인 호흡 재활센터이다. 국내에서 근위축성 측삭 경화증 진단을 받았던 환자들 중 다수가 본 기관을 방문하여 호흡 재활 치료에 대한 자문을 받고자 하였으며, 침습적 처치에 대한 반감으로 종종 치료시기를 놓치게 되는 환자들에게도 적절한 시기에 비침습적 방식으로 인공 호흡기를 적용하였고, 이로 인해 장기간 생명 연장이 가능하도록 하였다. 이에 본 연구에서는 진단 후 본 기관에서 비교적 일관된 기준의 치료를 제공받으며 추적 관찰을 거친 근위축성 측삭 경화증 환자들의 생존율은 이전에 보고된 다른 연구들에서보다 더욱 향상된 결과를 보일 것이라는 가정 하에 생존율을 분석하여 이전의 결과들과 비교해 보고, 아울러 이들의 생존율에 미치는 요인들을 평가해보고자 하였다.

본 연구는 후향적 연구로, 환자들의 기록을 토대로 진단 시점 및 증상 발병 시점으로부터 마지막 추적 관찰일 또는 사망 시점을 토대로 각각의 생존율을 분석하여 다른 문헌들에서 알려진 것과 비교하며, 진단 당시의 연령, 진단 시 동반 증상, 성별 등에 대한 예후 예측 가능성을 분석하도록 한다. 본 연구는 연세대학교 의과대학 강남 세브란스 병원 연구 윤리 위원회의 허가를 받아 진행하였다 (3-2015-0192).

II. 재료 및 방법

본 연구는 2005년 1월부터 2009년 12월 사이 근위축성 측삭 경화증 진단명 하에 본원에 내원한 기록이 있는 212명의 환자들을 대상으로, 후향적으로 환자들의 기록을 분석하여 생존율과 생존에 미치는 요인들에 대해 보고하고자 하였다. 대상 환자들 중 기록을 분석하여 revised El Escorial guideline¹³에 의거하여 진단이 이루어진 환자들만을 대상으로 하였고 (Appendix 1), 진단이 의증 상태이면서 타진단이 강력히 의심되는 환자들은 추적 대상에서 제외하였다.

대상 환자들은 입원 기록 및 외래 기록을 통해 증상 발생 시점, 진단 시점, 진단 당시 연수근 침범 여부, 추적 여부 및 인공 호흡기 적용 여부와 적용 시점, 사용 형태, 기관 절개 시행 유무, 위루관 시행 여부, 그리고 생존 여부에 대해 조사하였다. 2014년 12월까지의 의무기록을 토대로 이들 환자들의 추적 여부를 판단하였고, 추적에 실패한 환자들의 경우 호흡기 회사의 호흡기 사용 실적 자료와 가정 방문 간호사의 추적 자료를 함께 참고하여 사망 및 생존 여부와 호흡기 사용 및 지속여부를 확인하였다. 본 연구의 흐름을 Figure 1에 제시하였다.

통계학적 분석을 위하여 SPSS version 20.0 software (SPSS Inc.,

Chicago, USA)를 사용하였다. Kaplan-Meier 생존 곡선을 통해 생존율을 분석하였고, Cox proportional hazard model을 이용하여 각각의 인자의 생존율 및 예후에 미치는 영향을 분석하도록 하였다. 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

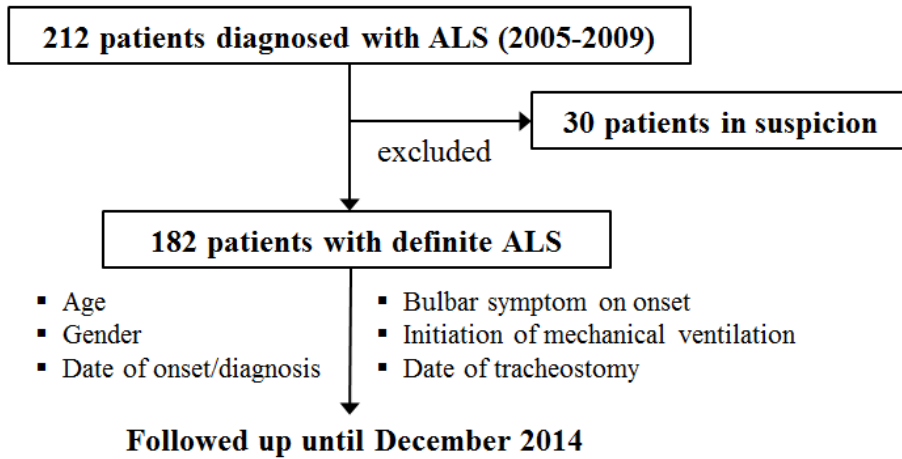


Figure 1. Study Flow.

Abbreviation: ALS; amyotrophic lateral sclerosis, NIV; non-invasive ventilation.

Ⅲ. 결과

1. 대상 환자들의 일반적 특성

본 연구는 2005년 1월부터 2009년 12월 사이 근위축성 측삭 경화증 진단명 하에 본원에 내원한 212명의 환자들을 대상으로 진행하였고, 이들 중 타진단을 배제한 후 진단 기준에 의거하여 확진된 본 연구의 최종 대상자는 총 182명이었다. 우리는 이 182명의 환자들을 2014년 12월까지 추적 관찰하였다.

환자들 중 남성이 106명, 여성이 76명이었으며, 발병 당시 연령은 50세 미만이었던 경우가 44명, 50세 이상 65세 미만이었던 경우가 93명이었으며 65세 이상이었던 경우는 45명이었다. 54명의 환자에서 발병 당시 연수근 마비 증상이 동반되어 있었다. 182명의 환자들 중 134명에서 인공 호흡기 적용을 받았고, 인공 호흡기를 적용한 134명의 환자들 중 90명이 기관 절개를 시행 받았고, 인공 호흡기를 적용하지 않았던 환자들 중에서도 3명이 기관 절개를 시행 받았다. 대상자의 일반적인 특성을 Table 1에 제시하였으며 추가적인 정보는 Appendix 2에 별도로 기재하였다.

Table 1. General characteristics of the subjects

Variables	n (%)
Status at end-period	
survived	46 (25.3%)
dead	57 (31.3%)
unknown	79 (43.4%)
Known survival since onset	
< 3 years	68 (37.4%)
3~5 years	38 (20.9%)
≥ 5 years	76 (41.7%)
Gender	
male	106 (58.2%)
female	76 (41.8%)
Age of onset	
< 50	44 (24.2%)
50~65	93 (51.1%)
65≤	45 (24.7%)
Symptoms at onset period	
with bulbar symptom	54 (29.7%)
without bulbar symptom	128 (70.3%)
Time from onset to diagnosis	
< 12 months	112 (61.5%)
≥ 12 months	70 (38.5%)

2. 생존율 분석

환자들은 증상 발생 후 평균 12.0개월 후 진단을 받았고, 이후 평균 52.5개월 간의 추적 관찰 기간을 거쳤다. 증상 발생 후 12개월 이전에 진단받은 환자의 수는 총 112명이었고, 12개월 이후 진단을 받은 환자는 70명이었다. 추적 기간 동안 총 58명의 환자가 사망하였고, 45명의 환자에서 2014년 12월(± 6 개월)까지의 생존이 확인되었으며, 나머지 79명의 환자는 도중에 추적 실패하여 생사 여부를 확인할 수 없었다. 전체 환자들 중 75명의 환자에서 발병 이후 5년 이상 추적 관찰이 가능하였고, 38명의 환자에서 3년 이상 추적이 가능하였으나 5년 이내 사망하거나 추적 실패하였으며, 나머지 69명의 환자들은 발병 후 3년 이내에 사망하거나 추적 실패하였다.

증상 발생 후 환자들의 평균 3년 누적 생존율은 61.5%, 5년 누적 생존율은 40.1%였고 진단 후 환자들의 평균 3년 누적 생존율은 49.5%, 5년 누적 생존율은 24.2%였다. 전체 182명의 환자들에서 평균 생존 기간은 증상 발생 후 85.42 ± 3.50 개월이었고, 진단 후 75.22 ± 3.76 개월이었다. Tracheostomy-free survival을 구하였을 때 (Appendix 2) 발병 이후 평균 tracheostomy-free 생존 기간은 39.5개월이었으며 발병 후 5년 생존율은 17.6%이었고, 진단 이후

평균 tracheostomy-free 생존 기간은 27.0개월이었다.

요인에 따라 나누어 보면 먼저 성별에 따라 남성에서는 평균 생존 기간이 81.58 ± 4.74 개월, 여성에서는 83.94 ± 4.02 개월로 여성에서 평균 생존 기간이 높았으며, 5년 누적 생존율도 44.5%로 남성에서의 36.8%보다 더 높았다 (log rank 2.412; $p=0.120$). 발병 시 연령에 따라 나누어 보았을 때, 발병 연령이 50세 미만이었던 경우 평균 생존 기간이 97.71 ± 5.97 개월(5년 누적 생존율 52.3%)로 가장 길었으며, 발병 연령이 50세 이상 65세 미만인 경우 평균 생존 기간이 84.19 ± 4.62 개월(5년 누적 생존율 41.9%)이었고, 발병 연령이 65세 이상인 경우 평균 생존 기간은 64.05 ± 5.69 개월(5년 누적 생존율 24.4%; log rank 7.890; $p=0.019$)로 현저하게 떨어졌다. 발병 당시 연수근 마비 증상의 동반 여부에 따라 보았을 때, 연수근 마비가 동반된 경우에는 평균 생존 기간이 69.94 ± 5.29 개월(5년 누적 생존율 33.3%)이었으며 연수근 마비가 동반되지 않은 경우 평균 생존 기간은 88.71 ± 4.02 개월(5년 누적 생존율 42.9%; log rank 2.669; $p=0.10$)로 더 길었다. 증상 발병 이후 진단되기까지의 시간을 기준으로 나누어 보았을 때는, 증상 발병 이후 12개월 이내 진단된 경우 평균 생존 기간은 80.99 ± 4.85 개월(5년 누적 생존율 33.0%)이었고 12개월 이상 지난 후에 진단된 경우 평균 생존 기간이

91.75±4.85(5년 누적 생존율 51.4%; log rank 3.138; p=0.076)로 생존율이 더 높은 것으로 나타났다. 전체 환자들의 누적 생존율은 Kaplan-Meier 분석을 통해 Figure 2에 제시하였고, 여러 가지 요인에 따른 누적 생존율의 차이를 Kaplan-Meier 분석을 통해 Figure 3에 제시하였다. 평균 생존 기간 및 누적 5년 생존율을 분석한 내용은 Table 2에 제시하였다.

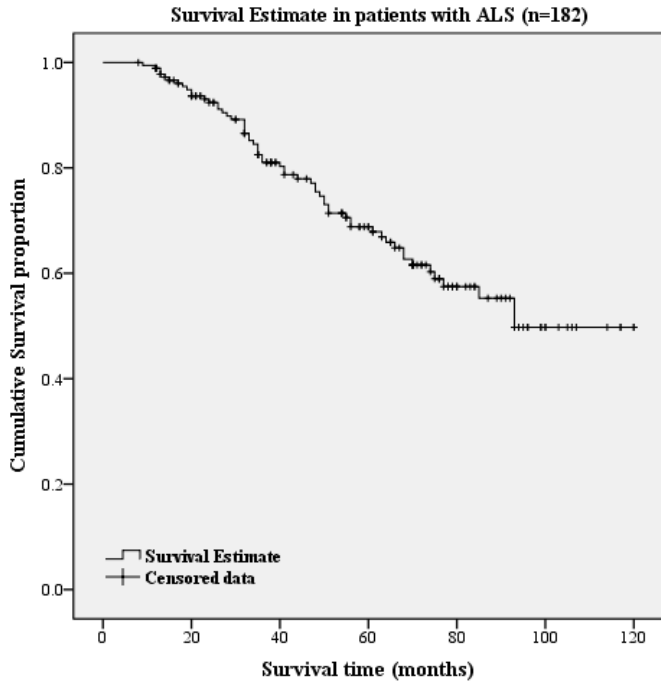


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimate of patients with ALS (n=182)

Table 2. Survival rates of patients with amyotrophic lateral sclerosis

Variable	n	No. of events (%)	Mean survival time from onset (months)¹	5 year survival rate (%)	Log rank (p value)
Total	182	58 (32)	85.42±3.50	40.1	
Gender					2.412(0.120)
male	106	37(35)	81.58±4.74	36.8	
female	76	21(28)	83.94±4.02	44.5	
Age of Onset					7.890(0.019*)
<50	44	10(23)	97.71±5.97	52.3	
50-65	93	30(32)	84.19±4.62	41.9	
65<	45	18(40)	64.05±5.69	24.4	
Onset symptom					2.669(0.10)
with bulbar symptom	54	20(37)	69.94±5.29	33.3	
without bulbar symptom	128	38(30)	88.71±4.02	42.9	
Time from onset to diagnosis					3.138(0.076)
< 12 months	112	37(33)	80.99±4.85	33.0	
≥ 12 months	70	21(30)	91.75±4.85	51.4	

¹ mean±standard error

* p value < .05

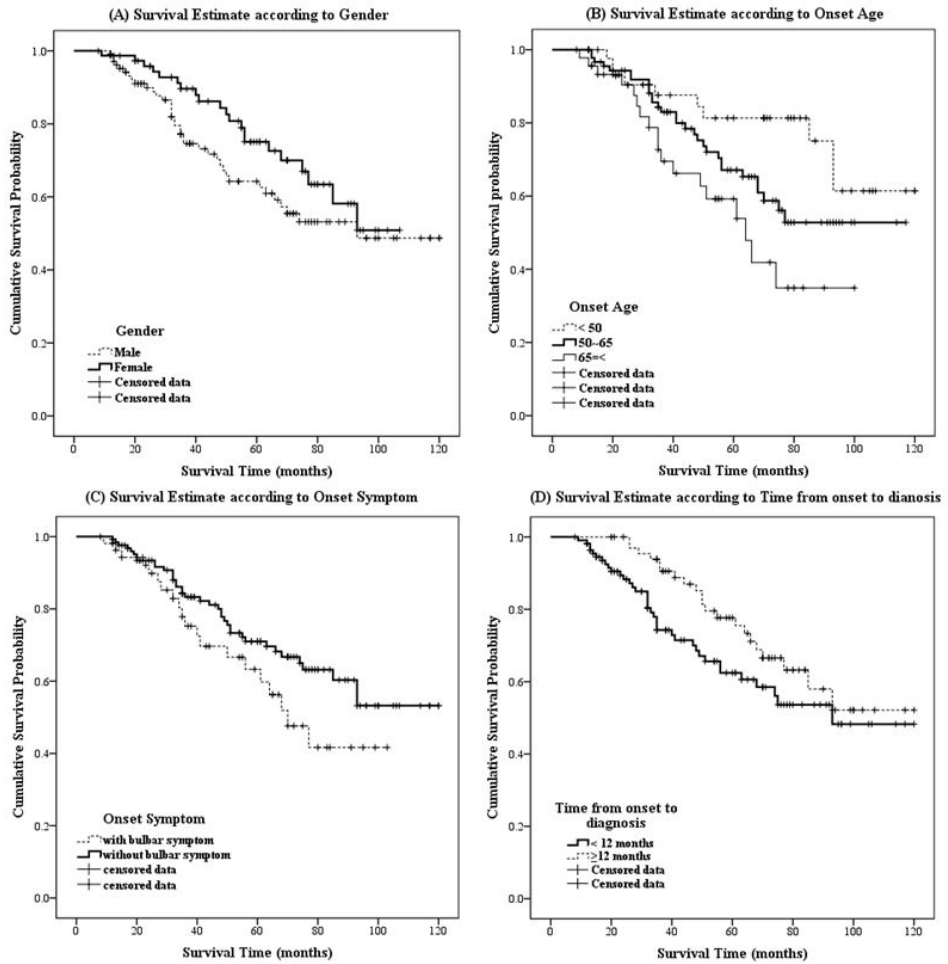


Figure 3. Survival Estimates according to different variables

Patients with ALS shows lower cumulative survival probability in those with (A) male gender, (B) whose onset age were older than 65 years, (C) who were with bulbar symptoms at onset period, and those (D) whose time from symptom onset to diagnosis were shorter than 12 months.

3. 예후 분석

Cox proportional hazard model을 통해 분석한 결과 우선 성별에 따라 남성인 경우가 여성인 경우에 비해 발병 후 사망에 대한 위험도가 통계학적으로 유의미하게 높았다 (HR 1.74, 95% CI 1.01–3.00, $p=0.044$). 발병 당시 연령이 증가할 때에도 위험도가 증가하는 경향을 보였는데, 발병 연령이 50세 이상 65세 미만일 때가 50세 미만일 때에 비해 높은 경향을 보였고 (HR 1.73, 95% CI 0.83–3.60, $p=0.146$), 발병 연령이 65세 이상인 경우 발병 연령이 50세 미만일 때와 비교하여 위험도가 유의미하게 높았다 (HR 2.98, 95% CI 1.33–6.68, $p=0.008$). 반면 발병 당시 증상에 따라 보았을 때는 연수근 마비 증상이 동반 시 그렇지 않았을 때와 비교하여 위험도가 높은 경향성(HR 1.45, 95% CI 0.83–2.54, $p=0.190$)은 보였으나 통계학적으로 유의미하지는 않았다. 또한 증상 발병 이후 12개월 내에 진단을 받은 경우가 그렇지 않은 경우와 비교하였을 때 위험도가 높은 경향성(HR 1.61, 95% CI 0.94–2.76, $p=0.081$)을 보였으나, 이 역시 통계학적으로 유의미하지는 않았다. Cox proportional hazard model을 통한 위험도 분석 내용은 Table 3에 제시하였다.

Table 3. Predictors of adverse survival in amyotrophic lateral sclerosis

Variables	Hazard ratio(95% CI)	<i>p</i> value
Gender		
female	1(1)	
male	1.74(1.01-3.00)	0.044
Age of onset		
< 50 years	1(1)	
50~65	1.73(0.83-3.60)	0.146
65 ≤	2.98(1.33-6.68)	0.008
Symptom at onset period		
without bulbar symptom	1(1)	
with bulbar symptom	1.45(0.83-2.54)	0.190
Time from onset to diagnosis		
≥ 12 months	1(1)	
< 12 months	1.61(0.94-2.76)	0.081

IV. 고찰

본 연구는 2005년 1월부터 2009년 12월 사이 5년간 근위축성 측삭 경화증 환자 진단명 하에 본원에 내원한 기록이 있는 환자들을 대상으로 후향적으로 추적하여 이들의 생존율 및 생존에 미치는 요인들에 대해 분석한 연구이다. 앞서 언급하였듯 이전에도 근위축성 측삭 경화증 환자에서의 생존율을 다룬 연구가 여러 편 보고된 바 있다^{1, 3, 4, 6-8, 14-16}. 그러나 아직 국내에서는 다수의 근위축성 측삭 경화증 환자를 대상으로 장기간 추적한 생존율 연구는 보고된 바 없었으며, 특히 약물 치료를 포함하여 여러 가지 보존적 치료가 시작된 이후 최근 보고된 연구는 없는 실정이다⁷. 본 연구는 2000년대 이후 국내에서 근위축성 측삭경화증 환자들을 대상으로 진행한 첫 생존율 관련 연구라는 점에서 의의를 가진다.

본 연구에서 증상 발생 후 평균 생존 기간은 85.42 ± 3.50 개월이었고, 진단 후 평균 생존 기간은 75.22 ± 3.76 개월이었으며 증상 발생 이후 5년 생존율은 40.1%, 진단 후 5년 생존율은 24.2%였다. 1990년대 보고되었던 환자들의 5년 생존율은 28% 전후였으며²⁻⁴, 2000년대 이후 발표된 연구들에서 역시 Lee 등¹⁴의 보고를 제외하면 발병 후 5년 생존율은 대체로 22%~28% 정도인

것으로 보인다⁷. Lee 등의 연구는 대만에서 1,140명의 근위축성 측삭 경화증 환자들을 대상으로 하여 추적한 결과 평균 생존율이 67개월, 5년 생존율이 약 52%였다고 보고하였는데, 저자들은 이를 Riluzole과 기관 절개 등에 의한 효과임을 설명하고 있었다. 여기에 덧붙여 이 연구에서는 환자들의 진단 당시 평균 연령이 56세로 비교적 젊었으며, 70세 이상이었던 환자들도 17% 정도밖에 되지 않았던 것 또한 이러한 결과에 영향을 미쳤을 것이다. 이 연구를 제외하고는 본 연구는 앞서 진행한 많은 연구들에 비해 월등히 향상된 생존율을 보이고 있다. 이것은 본원에서의 근위축성 측삭 경화증 환자들에 대한 다학제적 접근에 의한 치료, Riluzole의 사용, 호흡 보조기 및 영양공급과 위루술 등 보조적 치료의 도움에 의한 결과인 것으로 생각된다. 본 연구에서 환자의 Riluzole 사용 여부에 대한 것은 기록 부족으로 충분히 분석할 수가 없었다. 하지만 그 외에는 먼저 연구 시작 시점인 2005년에 이미 담당 의사와 간호사뿐 아니라 심리 상담사, 작업치료사, 언어치료사 등이 함께 참여하는 다학제적 접근에 의한 치료가 이루어지고 있었다. 또한 2000년대부터 활발히 호흡 보조기를 적용하여 환자들의 호흡을 도왔으며 실제로도 182명 중 134명(73.6%)의 환자들이 발병 후 평균 약 2.2년 후, 진단 이후 약 1.2년 후의 시점에 인공 호흡기를 적용하여 호흡 보조를 받았다.

그리고 104명(57.1%)의 환자들에서 위루관 삽입을 시행 받아 영양 공급을 받았던 것 또한 생존율 향상에 적지 않은 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Lee 등의 연구 이외에도 최근 들어 1,000명 이상의 환자들을 대상으로 진행된 국가 단위의 연구들이 있었는데^{15, 17}, 이들 연구들에서는 전국 단위의 환자 인구가 투영되다 보니 생존율이 우리의 연구 결과에 비해 낮았다고 생각할 수도 있겠다. 국내에서 근위축성 측삭 경화증 진단을 받은 환자들 중 다수가 본 기관에서 호흡 재활 치료를 받거나 이에 대한 자문을 받기 위해 내원하기 때문에, 본 연구 결과가 국내 근위축성 측삭 경화증 환자들의 특성을 어느 정도는 반영한다고 볼 수 있겠다. 2008년 우리와 비슷한 수의 환자를 대상으로 진행한 Zoccolella 등¹⁶의 연구 결과를 보아도 발병 후 평균 생존율이 27.6개월로 월등히 짧은 것을 볼 수 있었는데 Zoccolella 등의 연구에서 가장 차이를 보였던 것은 기관 절개를 받은 것 역시 사망한 것으로 간주하여 Tracheostomy-free survival을 구했다는 점이다. 그러나 본 연구에서도 분석 결과 기관 절개를 시행한 이후에도 환자들이 평균 2.4년동안 삶을 영위하였기 때문에 기관절개를 했다고 해서 이 시점부터 사망한 것으로 간주하여 생존율을 구하는 것은 맞지 않다고 본다. 비교를 위해 우리

연구에서도 tracheostomy-free survival을 구하였을 때 (Appendix 2) 발병 이후 평균 tracheostomy-free 생존 기간은 39.5개월이었으며 발병 후 5년 tracheostomy-free 생존율은 17.6%로 Zococolella 등의 연구에 비해 향상된 결과를 보인 것을 알 수 있다.

본 연구에서 생존에 미치는 인자들을 분석하였을 때 타 연구들에서 분석한 결과와 유사하게 남성일 때, 그리고 연령이 높을수록 나쁜 예후를 가지는 것을 볼 수 있었다. 그러나 발병 당시 연수근 마비가 같이 동반된 경우나 증상 발병 후 12개월 이내 진단을 받은 환자의 경우 각각 그렇지 않은 경우와 비교하였을 때 위험도가 증가하는 경향을 보이기는 했지만 유의미한 정도는 아니었다. 앞서 보고된 다른 연구들에서는 대부분 연수근 마비가 동반된 경우 그렇지 않은 경우와 비교하였을 때 현저하게 생존율이 떨어지는 결과를 보였었다^{7, 16}. 본 연구에서 연수근 마비가 동반되었음에도 불구하고 생존율이 현저하게 떨어지지 않은 것은 기도 절개를 통해 기도 분비물 관리와 호흡 보조가 적절히 이루어졌고, 위루관 삽입을 통해 적절한 영양 관리가 이루어졌기 때문인 것으로 생각된다. 본원에서 연구를 시행한 환자 중 연수근 마비가 동반된 환자는 54명이었으며 이들 중 인공 호흡기를 적용한 환자는 35명(64.8%), 기관 절개를

시행한 환자는 28명(51.8%), 위루관 삽입을 시행 받은 환자는 35명(64.8%)이었다. 연수근 마비가 초기에 동반되지 않은 환자는 128명으로 이들 중 99명(77.3%)이 인공 호흡기를 적용하였고, 65명(50.7%)이 기관절개를 시행하였으며, 69명(53.9%)에서 위루관 삽입을 시행 받았다. 보통 연수근 마비가 동반된 환자들의 경우 연하 장애가 빈번히 동반되어 구강을 통한 영양 섭취에 어려움을 겪으며, 장기간 비침습적으로 인공호흡기를 유지하는 환자들도 있지만 다수의 환자들에서는 한계가 생긴다. 이러한 이유들로 보통 연수근 마비가 먼저 동반될 경우 예후가 더 나쁜 것으로 알려져 있다. 본원에서의 결과를 분석해보면 초기 연수근 마비가 동반되었던 환자들에서 인공호흡기 적용에 비해 기관절개 시행 비율이 높으며, 위루관 삽입술 시행 비율도 연수근 마비가 동반되지 않았던 환자들에 비해 더 높았음을 알 수 있다. 예후가 더 나쁘다고 알려져 있음에도 역으로 적절한 처치를 통해 연수근 마비가 동반되지 않은 환자들과 비교하여서도 생존율에서 큰 차이를 보이지 않았음을 추론해 볼 수 있겠다. 진단이 빨리 이루어진 환자의 경우 그렇지 못했던 환자들에 비해 예후가 더 좋을 것으로 예상이 되었으나 반대로 생존율이 더 낮은 경향을 보였던 것은, 증상이 그만큼 급속도로 진행하여 진단을 내리는 것은 비교적 수월했기 때문일 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 후향적 연구로서 추적 실패한 환자들에 대한 정보 접근에 한계가 있었다는 점이다. 연구 종료 시점인 2014년 12월에 전체 182명의 환자들 중 79명이 장기 추적에 실패하였고 생사를 확인할 수 없었는데 이로 인해 중도 절단된 자료가 많이 생겼다. 그러나 분명한 것은 Kaplan-Meier를 통해 분석할 때 우리는 추적 실패한 환자들도 마지막으로 생존이 확인이 된 시점을 기준으로 분석을 하였고, 이 환자들이 마지막 내원한 이후 전원 사망하였다고 가정하더라도 증상 발생 이후 5년 생존율 40.1%, 진단 후 5년 생존율 24.2%에는 변함이 없으며 이 수치는 앞서 언급하였듯이 이전 결과들과 비교하였을 때 탁월한 결과임은 부인할 수가 없을 것이다.

V. 결론

본 연구는 후향적 연구이나 2000년대 이후 국내에서 다수의 근위축성 측삭경화증 환자들을 대상으로 장기간 추적한 첫 생존율 관련 연구이다. 본원에 내원한 국내 근위축성 측삭 경화증 환자들의 경우 최근 들어 Rilutek과 함께 인공호흡기를 통한 환기 보조가 이루어지고, 적절한 영양 공급 등이 이루어지면서 눈에 띄게 생존율이 향상되었다. 남성이면서 발병 연령이 높을수록 생존에 대한 예후는 나빠지지만, 발병 당시 연수근 마비 증상이 있었던 환자들의 경우 그렇지 않은 환자들과 비교하여 생존율에 큰 차이를 보이지 않았다. 근위축성 측삭 경화증 환자의 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있었지만 본 연구를 통해 환자들의 생존율을 분석해본 결과 이전 연구들과 비교하였을 때 탁월한 결과를 보였다.

참고문헌

1. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, Holloway SM, Warlow CP. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol* 1993;240:339-46.
2. Norris F, Shepherd R, Denys E, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993;118:48-55.
3. Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, et al. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993;43:1316-22.
4. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1106-15.
5. Strand EA, Miller RM, Yorkston KM, Hillel AD. Management of oral-pharyngeal dysphagia symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 1996;11:129-39.
6. Qureshi M, Schoenfeld DA, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz ME. The natural history of ALS is changing: improved survival. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:324-31.
7. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol* 2014;75:287-97.
8. Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: a 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler & Frontotemporal Degener* 2014;15:62-7.
9. Mahajan KR, Bach JR, Saporito L, Perez N. Diaphragm pacing and noninvasive respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Muscle Nerve* 2012;46:851-5.
10. Onders RP, Elmo M, Kaplan C, Katirji B, Schilz R. Final analysis of

the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *Am J Surg* 2014;207:393-7; discussion 7.

11. Lewis CM, Suzuki M. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:32.

12. Pronto-Laborinho AC, Pinto S, de Carvalho M. Roles of vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis. *BioMed Res Int* 2014;2014:947513.

13. 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;1:293-9.

14. Lee CT, Chiu YW, Wang KC, et al. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol* 2013;23:35-40.

15. Jennum P, Ibsen R, Pedersen SW, Kjellberg J. Mortality, health, social and economic consequences of amyotrophic lateral sclerosis: a controlled national study. *J Neurol* 2013;260:785-93.

16. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci* 2008;268:28-32.

17. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:740-6.

부록

**Appendix 1. Summary of revised El-Escorial diagnostic criteria
for amyotrophic lateral sclerosis**

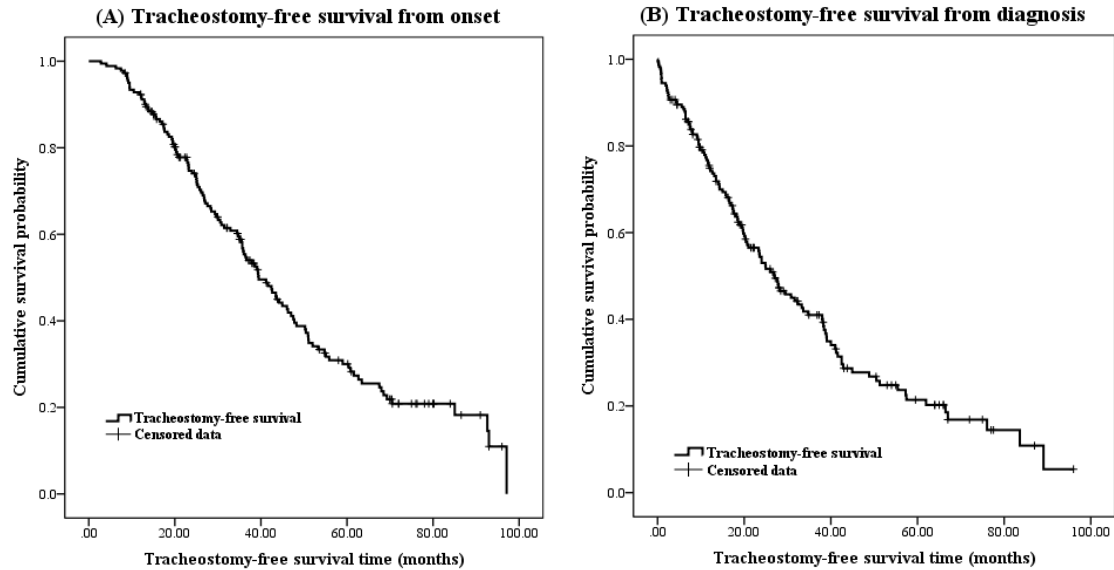
Diagnosis	Term description
Clinically definite ALS	UMN and LMN signs in three spinal regions; or UMN and LMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions
Clinically probable ALS	UMN and LMN signs in at least two regions with some UNM signs rostral to the LMN signs
Clinically probable ALS – Laboratory-supported	UMN and LMN signs in only one region; or UMN sign alone in one region; and LMN signs defined by EMG criteria in at least two regions (with proper neuroimaging and laboratory protocols to exclude other causes)
Clinically Possible ALS	UMN and LMN signs in only one region; or UMN sign alone in two or more regions; or LMN signs in one region rostral to UMN signs in another region (other diagnosis must have been excluded)

Appendix 2. Variables affecting Survival Time

Variables	Gender		Age of onset			Bulbar symptoms at onset period		Time from onset to diagnosis	
	male (n=106)	female (n=76)	<50 (n=44)	50~65 (n=93)	65≤ (n=45)	yes (n=54)	no (n=128)	<12months (n=112)	≥ 12months (n=70)
Status at end period									
survived	24	21	17	24	4	11	34	26	19
dead	38	20	10	30	18	20	38	37	21
unknown	44	35	17	39	23	23	56	49	30
Known survival since onset									
< 3 years	47	22	15	31	23	24	45	56	13
3~5 years	19	19	5	23	10	12	26	18	20
≥ 5 years	40	35	24	39	12	18	57	38	37

Variables	Mechanical Ventilation		Tracheostomy		Gastrostomy	
	yes (n=134)	no (n=48)	yes (n=93)	no (n=89)	Yes (n=104)	No (n=78)
Status at end period						
survived	35	10	30	15	29	16
dead	51	7	29	29	36	22
unknown	48	31	34	45	39	40
Known survival since onset						
< 3 years	47	22	26	43	31	38
3~5 years	27	11	18	20	23	15
≥ 5 years	60	15	49	26	50	25

Appendix 3. Kaplan-Meier analysis of tracheostomy-free survival in ALS



(A) Median tracheostomy-free survival after onset was 39 months and 5 year survival rate of 17.6% (B) median tracheostomy-free survival was 27 months post-diagnosis and 5 year survival rate was 9.9%

ABSTRACT

A long term outcome of amyotrophic lateral sclerosis

Mi Ri Suh

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Seong-Woong Kang)

The aim of this study was to report the latest long term outcome of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and analyze the predictors of prognosis. Subjects who were confirmed with ALS between January 2005 and December 2009 were followed up until death or to December 2014. Parameters including age, sex, date of onset and diagnosis, and symptoms on onset period were collected. Survival rate and risks for adverse survival were analyzed. Definite ALS was diagnosed in 182 among the total 212 subjects. The survival rate at 3 and 5 years were 61.5% and 40.1% from onset, and were 49.5% and 24.2% post-diagnosis. Male gender and onset age of ≥ 65 were predictors of adverse survival. The analysis of long term survival in ALS has shown excellent outcomes considering the overall poor prognosis in this disease.

Key Words: amyotrophic lateral sclerosis; survival; prognosis