

# Mills증후군 1예

순천향대학교 의과대학 신경과학교실

김도의 · 이경복 · 노학재 · 안무영

## A Case of Mills' Syndrome

Do-Eui Kim, M.D., Kyung-Bok Lee, M.D., Hakjae Roh, M.D.,  
Moo-Young Ahn, M.D.

*Department of Neurology, Soon Chun Hyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Received 22 May 2008; received in revised form 11 June 2008; accepted 26 August 2008.

Mills' syndrome is rare clinical syndrome described in 1900 by Mills, namely ascending (or less often, descending) progressive hemiplegia. Mills' syndrome could be considered as a variant of primary lateral sclerosis (PLS) or amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but is still controversial. According to clinical course, imaging and electrophysiological findings, our case is more compatible with Mills' syndrome rather than PLS or ALS. To our knowledge, this is the first report of Mills' syndrome in Korea.

**Key Words:** Progressive hemiplegia, Mills' syndrome, PLS

Mills증후군은 1900년 Mills가 편측 진행상행편마비(uni-lateral progressive ascending hemiplegia)를 보고<sup>1</sup>한 이래 현재까지 세계적으로도 증례가 드문 상위운동신경원 변성질환이다. 상위운동신경원 증상만을 보인다는 점에서 월발가쪽증후군(primary lateral sclerosis, PLS)과 유사하나 편측으로만 진행된다는 점에서 차이가 있다. 한편으로 이 질환은 근육위축가쪽경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)의 한 변형으로도 취급되나 본 증례는 오랜 기간 동안의 임상 경과와 수차례의 전기진단학적검사에서 하위운동신경원 증상이 발현되지 않아 ALS의 한 변형으로 보기에 무리가 있다.

저자들은 Mills증후군이 강력히 의심되는 1예를 보고하는 바이다.

### 증례

40세 남자가 내원 11년 전부터 시작한 우측의 편마비를 주소로 내원하였다. 환자의 증상은 발음장애가 먼저 나타났고, 마비는 다리부터 시작하여 약 7년 전부터는 팔의 위약이 나타났으며 약 3년 전부터는 때때로 삼킴곤란도 발생했다고 한다. 이 같은 증상은 지금도 조금씩 나빠지는 상태라고 한다. 내원 5년과 3년 전 타병원에서 뇌 및 경추부 MRI와 신경전도검사 및 근전도검사를 하였으나 정상이었다고 하였다. 직업은 자영업으로 특별한 가족력과 과거력은 없었다. 신경학적검사상 고위결절기능은 정상이었고, 뇌신경기능검사상 우측에 경한 중심성 안면신경마비가 있었다. 운동신경검사상 우측 상지는 MRC grade 4-, 우측 하지는 grade 3에 경직이 동반되어 있었고 감각기능은 정상이었다. 우측 상하지에서 3+로 심부건반사가 항진되어 있었고 호프만, 바빈스키징후 및 발목클로누스 등 병적

Address for correspondence:  
**Hakjae Roh, MD**  
Department of Neurology,  
Soon Chun Hyang University College of Medicine  
22 Daesagwan gil(657 Hannam-dong), Yongsan-gu,  
Seoul, 140-743, Korea  
Tel: +82-2-709-9227 Fax: +82-2-709-9226  
E-mail: newroh@sch.ac.kr

반사가 나타났다. 우측 상하지에서 경미한 근육위축이 있으며 소뇌기능 이상, 자율신경증상, 근육부분수축 등은 없었다. 간이정신상태검사에서도 정상이었다.

환자의 신경학적검사를 토대로 편측에 국한된 상위운동 신경원질환(upper motor neuron disease)을 의심하였다. 일반 흉부X선검사, 일반혈액검사, 비타민B<sub>12</sub>를 포함한 일반생화학검사, 혈액응고검사, 소변검사, 심전도, 매독검사는 모두 정상 범위였다. 뇌척수액검사도 올리고클론띠(oligoclonal band, OCB)를 포함하여 정상이었고 신경전도검사와 근전도검사에서도 비정상 소견은 없었다. 체성감각 유발전위 및 뇌간청각유발전위검사와 순목반사검사도 정상이었다. 뇌와 경부척수의 MRI도 정상이었다.

혈액 종양표지자검사, 감성선과 부갑상선기능검사, 적혈구침강속도, 류마티스양 인자, 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), 말초혈액도말검사, 혈청단백전기영동검사, 혈청면역전기영동검사, 항HIV항체 등 모든 검사의 결과는 모두 음성이었다. 골수검사는 환자가 거부하여 하지 못하였다. 환자의 임상 양상과 경과, MRI를 포함한 여러 검사의 결과를 종합하여 Mills증후군으로 진단하였다. 환자는 검사 후 퇴원하였으며 현재 추적조사 탈락(drop out)되어 있는 상태이다.

## 고 찰

본 환자는 내원 11년 전부터 서서히 진행되는 구마비(bulbar palsy)의 증상과 우측 하지에서 동측 상지로 상행한 편마비를 주소로 내원하였고 신경학적검사상 추체로징후(pyramidal tract sign)만 관찰되며 증상 발현 후 총 3회의 뇌와 경부척수 MRI, 전기진단학적검사 및 혈액 등 검사실검사에서도 모두 정상이었다.

Mills는 1900년과 1906년 하지에서 동측의 상지로 상행하는 아주 느린 진행의 편마비 8예를 기술하였다.<sup>1,3,4</sup> 이후 1951년까지의 5예와 1994년의 2예를 합한 15예의 Mills증후군의 임상 양상을 분석한 보고<sup>2</sup>에 의하면 Mills증후군은 모두 편마비를 보이는 쪽에 추체로징후(pyramidal sign)가 있으며, 이는 47%(7/15)에서 마비가 없는 쪽에서도 관찰할 수 있다. 근육부분수축 없는 중등도의 근위축이 40%(6/15)에서 관찰되며 33.3%(5/15)에서 안면마비가 동반된다. 감각장애는 없으며 일부(20%)에서 아주 경한 지각감퇴(hyphaesthesia)가 관찰된다. 이러한 증상들은 아주 서서히 진행하고 대개 하지에서 상지로 상행하며(86.7%) 아주 진행이 심한 경우는 양측에 증상이 나타났다(33.3%). 가족성으로 나타난 예는 없었다. Mills의 보고에 따르면

이는 본 환자의 임상 증상과 경과에 일치한다.

Mills증후군의 병인은 확실하지 않으나 걸질척수추체로(corticospinal pyramidal tract)의 변성에 의한 것으로 생각하고 있다.<sup>2</sup> 현재까지 저자들이 알아본 바에 의하면 병리학적검사를 한 것이 1예에 불과하며, 척수와 뇌줄기의 한편에 치우친 비특이적이고 불규칙적인 병변이 관찰되었다. 운동걸질은 침범되지 않았으며 Betz세포도 정상이었다.<sup>4</sup>

Mills증후군은 그 증례의 수가 드물고 병리 소견도 1예에 그치는 등 별로 알려진 바가 없다. 그러므로 이는 상행 또는 일부의 하행성 진행편측마비를 보이는 다른 질환과의 감별이 중요하다. 뇌종양, 경부 척추 또는 경추후두 접합부(cervico-occipital junction) 이상, 작은 열공성 뇌경색, 뇌교병변, 다발경화증, 초기 ALS 등과 감별해야 한다.<sup>2</sup> 그러나 Mills증후군은 그 존재 자체에 많은 논란이 있다. Gastaut 등은 1992년 Pringle 등이 제시한 PLS의 진단기준으로, 자신들이 보고한 2예의 Mills증후군을 PLS의 한 변형으로 봐야 한다고 주장하였다.<sup>2</sup> PLS는 비유전성 진행척수연수경직(spino-bulbar spasticity)을 나타내는 상위운동신경원 질환으로, Pringle 등이 주장한 PLS의 임상적 진단기준은 하지에서, 때로 구(bulbar) 또는 상지에서 시작하는 경직마비의 잠행성 발병, 40대 이후의 발병연령, 가족력의 부재, 적어도 3년 이상의, 계단성이 아닌(not step-like) 점진적 진행성의 악화, 걸질척수추체로에 국한된 소견 그리고 이의 대칭성 분포이며, 검사실 기준은 비타민 B<sub>12</sub>를 포함한 정상 혈청생화학검사, 음성의 매독검사(유행 지역에서는 라임병과 HTLV-1검사도 포함), 올리고클론띠를 포함한 정상 뇌척수액, MRI상 다발경화증같은 고신호강도의 병변이 없어야 하며, 근전도검사상 탈신경전위(denervation potential)의 부재이다.<sup>5</sup> 그러나 Forestier 등은 20예의 진단된 PLS 환자를 평균 43.4개월 동안 추적 관찰한 결과 임상 소견, 전기진단학 및 병리학적검사 결과에서 중추신경계에 국한되지 않은 소견들이 관찰되어 PLS의 존재에 대해 부정적인 의견을 피력하였다.<sup>7</sup> 이들은 결론적으로 질병 초기의 PLS가 오랜 시간이 경과하면 임상적, 전기진단학적 그리고 병리학적으로 ALS로 진행한다는 것을 주장한 것이다. 이와 더불어 Malin 등은 Mills가 이 질환을 처음 기술할 때 다발경화증이나 파킨슨병 또는 ALS 등의 질환과 임상적인 감별을 하였지만 진단의학의 발전으로 당시에 감별하지 못했던 다른 질환, 특히 ALS일 가능성을 제시하며 Mills증후군의 존재를 부정하였다.<sup>6</sup> 또 Rajdally 등은 Mills증후군으로 생각되는 경미한 진행성 편마비의 경우 편마비성 ALS (hemiplegic type of ALS)의

가능성이 있다고 주장하였다.<sup>8</sup> 이상을 종합하면 Mills증후군은 ALS의 한 변형으로 보아야 하나 이를 뒷받침할 만한 확실한 근거는 아직 없다.

본 증례는 이른 발병 연령과 증상의 비대칭적 분포로 Pringle 등의 PLS 진단기준에 명확하게 부합하지 않으며, 발병 후 11년이 지난 시점까지도 척수앞뿔세포(anterior horn cell)의 이상에 의한 증상이 임상적으로나 전기진단학적으로 관찰이 되지 않아 ALS에도 부합하지 않다. 물론 Forestier의 연구에 의하면 발병 14년째에 하위운동신경원세포의 이상 증상이 나타난 경우<sup>7</sup>도 있어 아직 확실히 ALS가 감별되었다고 볼 수 없을 것이나, 저자들의 견해로는 본 증례는 한편에서 아주 오랫동안 서서히 진행되는 상위운동신경원 질환의 증상만이 관찰되는 바, 현재까지는 ALS보다는 PLS의 한 변형으로 보는 것이 조금 더 합당하다고 생각한다.

비정형적인 성인형(atypical adult) 운동신경원질환은 상위운동신경원 증상이 국한되어 있을 경우, PLS, 유전적 직하반신마비, 깃완두중독(lathyrism) 등을 감별해야 하며, 하위운동신경원 증상이 국한되어 있을 경우, 진행성근위축증, 성인형 척수근위축증(adult-onset SMA type IV), 엑스연관 연수척수성 근위축증, 단일사지근위축증(monomeelic amyotrophy, Hirayama's disease), 소아마비후 근위축증, 다초점성 운동신경병증 등을 감별해야 하고, 겹침증후군(overlap syndrome)의 양상을 나타내는 경우, 치매-ALS, 치매-파킨슨증-ALS 복합, 크로이츠펠트-야콥병 등을 감별해야 한다.<sup>9</sup>

저자들은 세계적으로 보고가 적은 Mills증후군 1예를 경험하였다. 다른 질병과 구분되는 하나의 독립적인 질환인

지, 아니면 어느 질환의 한 변형인지 아직 많은 논란이 있으나, 아직까지도 Mills증후군이라는 용어는 사용되고 있다. 이의 확실한 정립을 위해 좀 더 많은 증례의 축적과 타 질환과의 감별을 위한 현존하는 진단기술의 적용이 이루어져야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Mills CK. A case of unilateral progressive ascending paralysis probably representing a new form of degenerative disease. *J Nerv Ment Dis* 1900;27:195-200.
2. Gastaut JL, Bartolomei F. Mills' syndrome; ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1280-1281.
3. Mills CK. Unilateral ascending paralysis and unilateral descending paralysis. *JAMA* 1906;47:1638-1645.
4. Mills CK, Spiller WG. A case of progressively developing hemiplegia later becoming triplegia resulting from primary degeneration of the pyramidal tract. *J Nerv Ment Dis* 1903;30: 385-397.
5. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology, and diagnostic criteria. *Brain* 1992;115:495-520.
6. Malin JP, Poburski R, Reusche E. Clinical variants of amyotrophic lateral sclerosis: hemiplegic type of ALS and Mills syndrome. A critical review. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1986;54:101-105.
7. Forestier NL, Maisonobe T, Piquard A, et al. Does primary lateral sclerosis exist? *Brain* 2001;124:1989-1999.
8. Rajabally Y, Hbahbih M, Abbott RJ. Hemiplegic ALS: Mills syndrome. *Neurology* 2005;64:1984-1985.