대한임상신경생리학회지 5(1):34~38, 2003 ISSN 1229-6414

초기 당뇨병성 다발신경병증에서 비복/척골 감각신경활동전위 진폭 비의 진단적 유용성

순천향대학교 의과대학 신경과학교실,
성균관대학교 의과대학 강북삼성병원[*], 삼성서울병원 신경과학교실[†]

장영희 · 노학재 · 안무영 · 문희수[*] · 배종석[†] · 김병준[†]

The Usefulness of Sural/Ulnar Amplitude Ratio in the Diagnosis of Early stage of Diabetic Polyneuropathy

Young-Hee Chang, M.D., Hakjae Roh, M.D., Moo-Young Ahn, M.D.,
Hee Soo Moon, M.D.[*], Jong-Seok Bae, M.D.[†], Byoung Joon Kim, M.D.[†]

Department of Neurology, Soon Chun Hyang University College of Medicine
Department of Neurology, Gangbook Samsung Hospital[*] and Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine[†]

Backgrounds and Objectives: In the length-dependent axonal polyneuropathy like diabetic polyneuropathy (DPN), the distal part of the longer axons are affected earlier. In cases of minimal distal axonal changes, nerve conduction studies (NCS) are frequently normal. If sural nerve is affected in the early stage of DPN, supportive parameters to detect the early axonal degeneration may be helpful. We investigated whether the sural/ulnar SNAP amplitude ratio (SUAR) may be a more sensitive indicator than sural amplitude alone in the diagnosis of early diabetic polyneuropathy.

Methods: We analyzed medical records and electrophysiological studies of 141 patients with DM and 30 healthy subjects. The patients with early stage of DPN were defined as those having symptoms of neuropathy and normal NCS findings among the patients with DM. We compared SUAR between 57 patients with early stage of DPN and 71 age-matched control subjects.

Results: Fifty seven patients had an average SUAR of 0.8, compared to that of 1.1 in the 71 normal controls. The SUAR of less than 0.9 was supplementary predictor of axonal polyneuropathy, with the best balance of sensitivity and specificity (70%). The SUAR did not vary significantly with age, height or duration of DM.

Conclusions: We conclude that the SUAR is a useful electrodiagnostic indicator to detect early stage of DPN.

Key Words: Diabetic polyneuropathy, Sensory nerve action potential, Sural nerve

서 론

당뇨병성 다발신경병증(diabetic polyneuropathy, DPN)은 당뇨병의 중요한 합병증 중의 하나로 말초신경계 및 자율신경계 모두를 침범할 수 있다. 초기 DPN의 가장 흔한 유형은 감각성 다발신경병증(sensory polyneuropathy)이며, 주로 원위부를 대칭적으로 침범하지만 운동과 감각신경의 혼합형(combined motor and sensory polyneuropathy)으로 나타날 수도 있다. 이러한 소견을 보이는 DPN은 신경의 길이에 의존적인 축삭변성(axonal degeneration)을 특징으로 하며, 초기에는 하지 원위부에 대칭적인 임상 증상으로 나타나고 좀 더 진행하면 상지에까지 증상이 파급되며 감각신경이 운동신경보다 먼저 영향을 받는 것으로 알려져 있다.[1] 다발신경병증의 증상을 보이는 당뇨병 환자들은 신경전도검사에서 이상소견을 확인하여 DPN을 진단하게 되지만 특히 초기 신경병증에서 검사상 경미한 이상소견을 보이는 경우에 진단이 어렵다. 특히 감각이상의 증상은 있으나 신경전도검사가 정상인 경우가 많아서 신경전도검사는 초기 DPN의 진단에 일정한 한계를 가지고 있다.

Address for correspondence
B. Joon Kim, M.D.
Department of Neurology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University, School of Medicine
50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3594, Fax: +82-2-3410-0052
E-mail: bjkim@smc.samsung.co.kr

비복 감각신경 활동전위의 진폭 감소가 초기 DPN의 진단에 민감한 지표라고 알려져 있으나[2], 비복신경의 진폭이 정상이거나 경계선상의 이상을 보일 때 DPN의 진단적 민감도를 높이기 위한 적절한 지표가 있다면 초기 질환의 진단과 치료라는 면에서 임상적인 의의가 있을 것으로 생각된다. 최근 당뇨병성 다발신경병증을 포함한 다양한 유형의 축삭형 다발신경병증의 진단에 비복/요골 감각신경 활동전위 진폭 비(Sural/Radial SNAP Amplitude Ratio, SRAR)가 민감한 지표로 제시되었으나,[3] 이를 위해서는 일반 전기생리학적 검사에 부가하여 요골신경에 대한 검사를 추가로 해야 하는 단점이 있다.

저자들은 DPN의 진행이 일반적으로 상지 보다는 하지에서, 운동신경보다는 감각신경의 침범이 초기에 일어난다는 사실에 기초하여 일반 신경전도검사에서 쉽게 구할 수 있는 비복신경과 척골신경의 감각신경활동전위 진폭 비(Sural/Ulnar SNAP Amplitude Ratio, 이하 SUAR)를 구하여, 이것이 초기 DPN의 진단에 유용한가를 분석하였다.

대상과 방법

1. 연구대상

본 연구는 1998년 7월에서 1999년 6월까지 삼성서울병원 신경과 및 내과에 내원한 141명의 당뇨병 환자 및 이들과 연령, 성별을 고려한 정상인 30명을 대상으로 하였다.

정상인은 신경학적 진찰과 일반검사실 소견에 당뇨병이나 말초신경질환의 이상소견이 없고, 신경계 질환에 이환된 병력이 없으며, 감각 혹은 운동신경의 증상이 없는 사람들이었다. 당뇨병 환자는 American Diabetes Association criteria[1]에 합당하며 당뇨병 이외에 기타 말초신경병증의 원인으로 알려진 악성종양이나 교원성 질환, 알코올 중독, 외상, 신경독성약물의 사용 기왕력, 비타민 결핍, 말초혈관질환 등의 위험인자가 없고 말초신경병의 가족력이 없는 사람을 대상으로 하였다.

이들 모두에게 통상적 신경전도검사를 시행하였다. 당뇨병 환자들 중 하지 심부 건반사의 감소 혹은 족부 건반사의 소실이 있고, 다음의 두 가지 기준, 즉 양쪽 무릎 이하에서 (1) 진동감각의 저하 혹은 (2) 통각이나 촉각의 저하 중 한가지 이상을 만족하며 신경전도검사에서 정상 소견을 보이는 경우를 본 연구의 환자군인 조기 DPN으로 정의하였다.[3] 신경전도검사상 (1) 요천추 다발신경근병증이나 신경총병증 혹은 좌골신경, 비골신경, 경골신경, 척골신경, 비복신경 등에 단발신경병증의 임상적 또는 전기생리학적 증거가 있는 경우, 탈수초성 신경병증의 소견을 보이는 경우, 척골신경의 감각신경 활동전위가 비정상인 경우와, (2) 임상소견 및 통상적 신경전도검사 모두에서 진행된 다발신경병증의 소견이 관찰된 경우는 환자군에서 제외하였다(43 명).

당뇨병 환자에서 신경병증의 증상이 없고 신경전도검사에서도 정상을 보였던 41명은 DPN이 없는 것으로 판단하여 정상인과 함께 대조군으로 처리하였다.

2. 전기생리학적 검사

동일한 검사자가 모든 환자에서 통상적인 감각과 운동신경전도검사를 시행하였다. 검사는 Viking IV(Nicolet, Madison, U.S.A.)를 사용하여 표면 기록과 자극을 시행하였으며 기록전극과 기준전극 간의 거리는 표준 30 mm를 채택하였다. 양 다리와 손의 온도는 31~34℃를 유지하였다. 저주파 필터는 20 Hz로, 고주파 필터는 2 kHz로 고정하였다. 자극은 0.1 혹은 0.2 msec의 기간으로 최대상 자극을 주었고, 척골신경과 비복신경의 감각 신경전도검사는 같은 쪽에서 시행하였다.

Table 1. The clinical characteristics and results of electrophysiologic studies in control and patient groups

	No. (M:F)	Age (yr)	Height (cm)	Duration (yr)	SNAP amplitude (μV)		SUAR
					Sural	Ulnar	
Control	71(42:29)	54.9±6.6	160.1±18.4	7.4±6.4	18.8±6.3	17.9±5.5	1.1±0.4
Patients	57(29:28)	55.0±7.2	163.3±16.3	7.5±5.5	12.6±5.0*	16.9±6.5	0.8±0.3*

Data represent mean±SD, * $p<0.05$ comparing to control

Table 2. Correlations between the clinical and electrophysiological parameters

		Sural amplitude		SUAR	
		R	*p*	R	*p*
Control	age	-0.238	0.046*	-0.007	0.951
	height	0.015	0.9	0.105	0.381
	DM duration	-0.213	0.137	0.137	0.343
Patients	age	-0.217	0.041*	0.014	0.921
	height	0	1	0.232	0.082
	DM duration	-0.106	0.034*	0.002	0.991

*$p<0.05$

비복 감각 신경전도검사에서 기록전극은 외측 과(lateral malleolus)의 후방에 부착하였고, 자극은 기록전극의 14 cm 위에서 역행성으로 하여 감각신경활동전위를 얻었다. 감각신경활동전위는 정점 잠복기와 정점 대 정점 진폭을 이용하여 측정하였고 전도속도를 구하였다.

척골 감각 신경전도검사는 말단구간(finger-to-wrist)에서 시행하였으며, 기록전극은 손목 줄 2 cm 상방에 부착하였고 자극은 다섯번째 중수수지관절(metacarpophalangeal joint)에서 순행성으로 하여 감각활성전위를 얻었다. 척골 감각신경활동전위의 잠복기, 진폭 및 전도속도는 비복신경과 동일하게 측정하였다.

비복/척골 감각신경활동전위 진폭 비(SUAR)는 비복신경의 최대 감각신경활동전위 진폭을 척골신경 말단구간의 최대 감각신경활동전위 진폭으로 나누어서 구하였다.

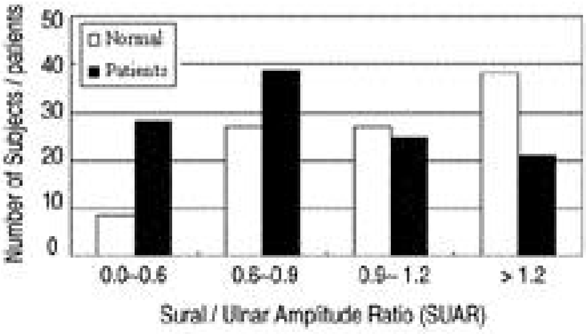

Figure 1. distribution of SUAR in patients versus control subjects

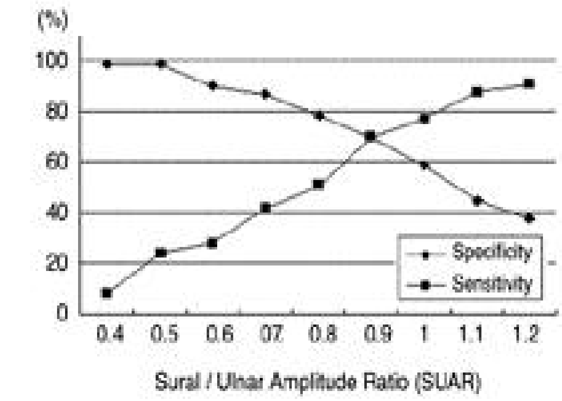

Figure 2. Sensitivity and specificity of SUAR (best balance of sensitivity and specificity=0.9)

2. 통계적 분석

대조군과 환자군 사이의 상관관계를 알아보기 위해 one-way ANOVA, independent t-test 및 Spearman's rank correlation을 SPSS 9.0 windows version을 이용하여 처리하였고 비모수 통계인 one-sample Kolmogorov-Simirnov test로 정규분포를 확인하였다.

결 과

환자군은 57명(남자: 29명, 여자: 28명)이었으며, 연령은 평균 55.04±7.21년(40~69세), 신장은 평균 163.33±16.31 cm이었다. 평균 당뇨병의 이환기간은 7.54±5.52년(1~30년)이었고 평균 비복신경 감각신경활동전위 진폭은 12.61±4.98 μV(6.1~26.46 μV), 평균 척골신경 감각신경활동전위 진폭은 16.89±6.54 μV(7.47~41.04

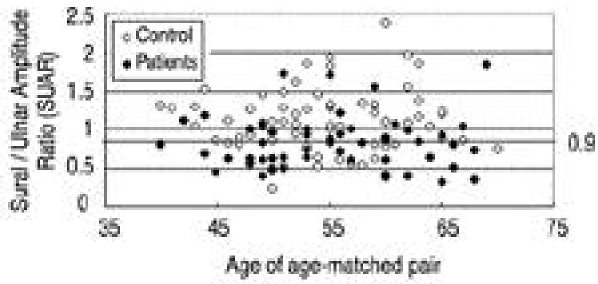

Figure 3. SUAR distribution in patients and controls

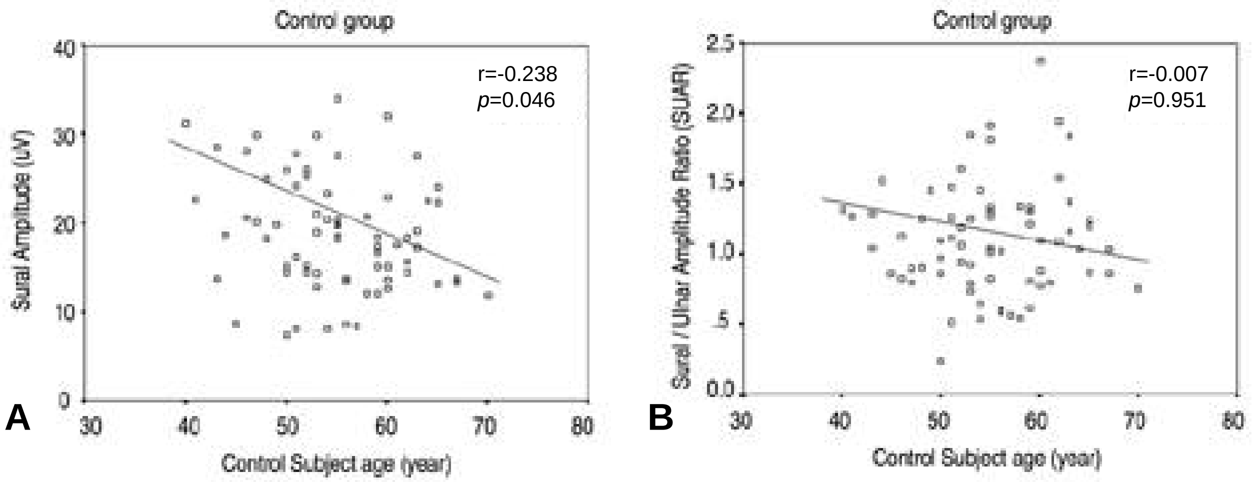

Figure 4. Spearman's rank correlations in control group. (**A**) Sural amplitude rank correlation (**B**) Sural/Ulnar Amplitude Ratio (SUAR) rank correlation. r=Spearman's rho(ρ)

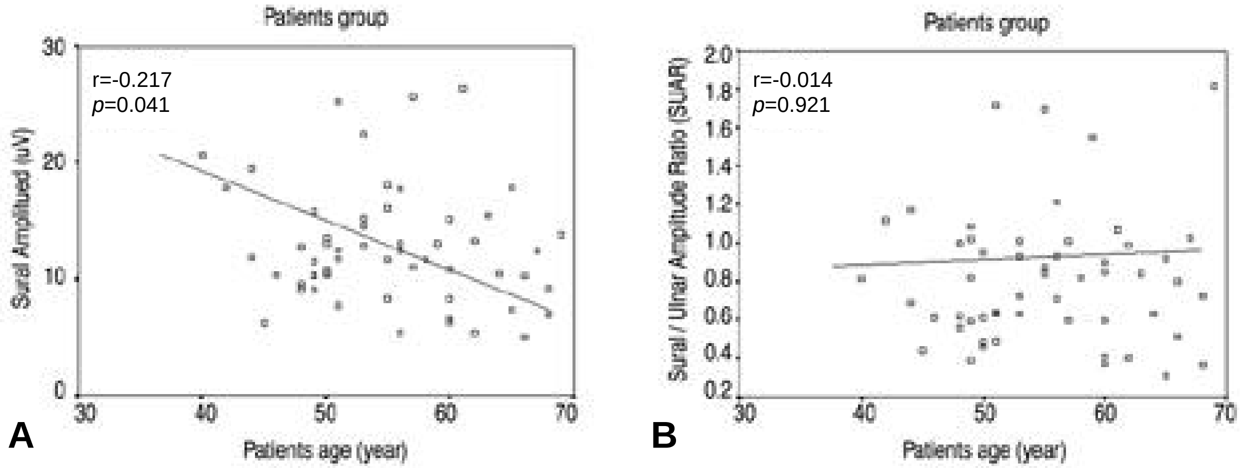

Figure 5. Spearman's rank correlations in patients group. (**A**) Sural amplitude rank correlation (**B**) Sural/Ulnar Amplitude Ratio (SUAR) rank correlation. r=Spearman's rho(ρ)

μV)이었다. 평균 SUAR은 0.81±0.34 (0.31~1.82)이었다. 대조군은 정상인 30명과 임상 및 전기생리학적으로 DPN이 없는 당뇨병 환자 41명, 총 71명(남자: 42명, 여자: 29명)을 대상으로 하였으며, 연령은 평균 54.94±6.63년(41~71세), 평균 신장은 160.08±18.41 cm이었다. 평균 비복 감각신경활동전위 진폭은 18.83±6.33μV (7.33~34.11 μV), 평균 척골 감각신경활동전위 진폭은 17.91±5.52 μV (9.35~34.22 μV)이었으며 평균 SUAR은 1.10±0.39 (0.24~2.37)이었다(Table 1). 각 군에서 평균 SUAR의 1 표준편차 이하의 비정상을 보이는 수는 대조군이 9명, 환자군이 26명이었다. 비복 감각신경활동전위 진폭은 대조군에서는 연령이 증가할수록, 환자군에서는 연령과 당뇨병의 이환기간이 증가할수록 작아지는 통계적 유의성이 관찰되었다. 반면에 SUAR은 두 군 모두에서 연령과 신장, 혹은 당뇨병의 이환기간과 상관관계를 보이지 않았다(Table 2). SUAR의 분포는 대조군은 1.2 이상에서, 환자군은 0.6~0.9 사이가 가장 많았으며 (Fig. 1), 특이도와 민감도는 0.9에서 양측 모두 70%로 균형을 이루었다(Fig. 2). 연령별 SUAR의 분포는 Figure 3과 같다. 비복신경 진폭에 대한 연령의 영향은 두 군 모두 상관관계가 있어 연령이 증가할수록 감소하였으나, SUAR은 연령에 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다(Table 2, Fig. 4, 5).

고 찰

축삭형 다발신경병증은 신경원의 원위부 변성을 특징으로 한다. 이는 신경의 길이에 종속하여 신경의 먼 곳에 먼저 영향을 미치며 원위부에서 근위부로 서서히 진행하여 손이나 팔보다는 발이나 다리에 먼저 변성을 일으키게 된다.[4] 당뇨병성 다발신경병증은 축삭형 다발신경병증의 하나로 신경의 원위부에서 근위부로 변성이 진행되는 'dying back' 현상이라는 특징을 가지며 이는 임상적 그리고 전기생리학적 진단의 근거가 된다.[5] 이러한 병리학적 과정은 만성 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염, 요독증, 결핍상태, 알코올을 포함한 신경독소 등과 연관된 질환에서도 관찰할 수 있다.[6]

많은 전기생리학적 검사들이 당뇨병성 다발신경병증의 축삭변성을 조기에 진단하기 위해 시도되었지만 만족스런 결과는 아직 없다. 이는 주로 두 가지 관점에서 시행되었는데 첫째는 근전도검사로서 섬유성연축 전위와 양성 예파 등과 같은 비정상적인 자발 활성전위 등을 확인하는 것이고, 둘째는 신경전도검사로서 전도속도의 감소와 복합근활동전위(compound muscle action potential, CMAP)와 감각신경 활동전위 진폭의 저하를 찾아내는 것이다.[3] 감각신경활동전위는, 특히 비복신경에서 가장 특이적이고 반복적으로 검출이 가능한 전기생리학적 지표이다.[3,10] 이는 당뇨병성 다발신경병증과 같은 축삭형 다발신경병증의 진단에 아주 높은 민감도를 나타내며,[7] 특히 경미하거나 조기 축삭형 다발신경병증에서 비복신경의 감각전도속도의 감소는 다른 하지 신경의 운동전도속도의 변화와 비교할 때 훨씬 높은 진단적 가치를 지닌다.[8] 이 외에도 Rotkove 등은 F 파의 최소 잠복기(minimal latency)가 당뇨병성 다발신경병증의 진단에 전도속도 또는 복합신경활동전위의 진폭보다도 더 민감한 것으로 제시했다.[5] 또한 Carlos 등은 최근 당뇨병성 다발신경병증을 포함한 다양한 유형의 축삭성 다발신경병증의 진단에 비복/요골 감각신경활동전위 진폭 비(Sural/Radial SNAP Amplitude Ratio)가 좀 더 민감한 지표가 될 수 있다고 주장하였다.[3]

후기 반응(late response)은 당뇨병성 다발신경병증의 진단에 민감한 지표이지만,[11] H 반사의 경우 제 1 천추 신경근병증(S1 radiculopathy)이 있는 경우에도 이상 소견이 나올 수 있으므로 지표로 사용하기가 곤란하다. 그러므로 San Antonio 회의에서 특이도와 임상적용에 논란의 여지가 남아있지만 후기 반응 중 F 파가 당뇨병성 다

발신경병증을 진단하는데 적합하다고 제시하였다.[5,12]

전기생리학적 검사 소견은 대체로 임상 양상과 일치하며 일부에서는 증상이 없는 경우에도 이상이 있었다.[3] 이러한 전기생리학적 신경병증은 객관적 비정상 임상 소견은 없고 단지 신경전도검사에서만 이상소견을 찾아낼 수 있는 것으로 정의한다(class 1 of San Antonio consensus, N1 stage of Dyck et al).[12,13] 저자들은 DPN 환자에서 비복신경과 같은 원위부 하지 감각신경과 이에 비해 길이가 짧은 상지 신경인 척골신경을 비교할 때 상대적으로 하지의 원위부 감각신경의 진폭이 먼저 저하되기 시작할 것으로 생각하여 SUAR이 이러한 차이를 반영할 수 있을 것으로 생각하였다. 이론적으로 비복신경의 신경전도 검사상 진폭변화가 경미하여 정상범위에 있더라도 척골신경이 침범되지 않은 초기라면 SUAR이 원위부 축삭변성을 반영해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 임상적으로 DPN이 의심되나 일반 신경전도검사 방법으로 이상소견이 없었던 57명의 당뇨환자 중 SUAR이 0.9 이하인 경우 그 진단적 민감도와 특이도는 70%가 되었고, 대조군의 평균인 1.1 이하인 경우는 민감도가 91%까지 올라갈 수 있었다.

비복 감각신경 활동전위 진폭은 대조군에 비해 DPN 환자군에서 통계적으로 유의하게 감소되어 있었다. 그러나 진폭의 하위 정상한계를 6.0 μV라고 할 때 DPN 환자군에서는 DPN의 임상적인 증상이 있음에도 모두 정상범위에 속하여 신경전도검사상 DPN을 진단할 수 없었으나 SUAR 0.6을 기준으로 할 때 약 30%의 환자가 DPN으로 진단될 수 있었다. 비복신경의 이 같은 진단기준에 의하면 단지 66%의 민감도를 나타내며 특이도는 이보다 좀 나아서 93%이다.[14]

비복신경의 진폭이 정상 대조군이나 환자군 모두에서 연령이 많아질수록 감소하는 경향을 보이지만 SUAR은 이런 연령의 증가에 따른 유의한 변화를 보이지 않아서 비복신경 진폭이라는 절대치에 비해 DPN을 판단하는데 유용할 것으로 생각된다. 또한 당뇨병의 유병기간이 길어질수록 DPN의 발생율이 높아진다는 점을 감안할 때 SUAR은 이러한 경향을 잘 표현해 주고 있다.

연령이 증가함에 따라 비복신경 감각신경활성전위의 진폭이 감소되는 원인에 대해서는 여러 가설이 있지만, 이는 길이에 의존한 축삭변성이라기 보다는 후근신경절(dorsal root ganglion)에 있는 신경세포의 소실에 의한다는 것이 좀 더 유력하다.[5]

본 연구의 제한점으로는 비복/척골 감각신경활성전위 진폭 비의 상한선을 대조군의 평균의 1 표준편차 이하인 0.71로 할 때, 특이도는 87% 이지만 민감도는 42%로 많은 환자들이 누락될 수 있다는 점이다.

당뇨병 환자에게서 임상적으로는 다발신경병증이 의심되나 통상적인 전기생리학적 검사에서 이상소견이 발견되지 않을 때, 비복/척골 감각신경활동전위 진폭 비는 1.1 이하의 경우 당뇨병성 다발신경병증을 의심할 수 있는 보조적인 전기생리학적 지표로 사용할 수 있다.

REFERENCES

1. Donnaghue VM, Giurini, JM, Rosenblum BI, Weissman PN. A. Variability in function measurements of three sensory foot nerves in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29:37-42.
2. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Melton LJ III, O'Brien PC, Litchy WJ, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991;41:799-807.
3. Pastore C, Izura V, Emilio GB., Jose RD. A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:1667-1673.
4. Albers JW. Clinical neurophysiologiy of generalized polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:149-166.
5. Seward BR, Milind JK, Elizabeth MR, Michele LL, Ricardo Fadic, Rachel AN. Sural/Radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1997;20:1236-1247.
6. Stetson DS, Albers JW, Silverstein BA, Wolfe RA. Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle Nerve* 1992;15:1095-1104.
7. Donofrio PD, Albers JW, AAEM minimonograph #34:Polyneuropathy:classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve* 1990;13: 889-903.
8. Kayser-Gatchalian MC, Neundorfer B. Sural nerve conduction in mild polyneuropathy. *J Neurol* 1984;231:122-125.
9. Albers JW, Brown MB, Sima AA, Green DA. Frequency of median mononeuropathy in patients with mild diabetic neuropathy in the early diabetes intervention trial(EDIT). *Muscle Nerve* 1996;19:140-146.
10. Diabetes Control and Complication Trials(DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complication Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-880.
11. Wager EW, Buerger AA. A linear relationship between H-reflex latency and sensory conduction velocity in diabetic neuropathy. *Neurology* 1974;24:711-714.
12. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetes Neuropathy. *Neurology* 1988;38:1161-1165.
13. Dyck PJ, Karnes JL, Daube JR, O'brien PJ, Service FJ. Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108:861-880.
14. Oh Shin J. Clinical Electromyography:Nerve Conduction Studies, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993;308.