

# 당뇨병성 다발신경병증의 조기 진단에서 신경전도검사의 유용성에 관한 논란: 긍정적인 관점에서

을지대학교 의과대학 신경과학교실

권 오 현

## Controversies on the Usefulness of Nerve Conduction Study in the Early Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy: Pros

Ohyun Kwon, M.D.

*Department of Neurology, Eulji General Hospital, College of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea*

Received 10 June 2008; accepted 12 June 2008

Although various criteria on the diagnosis of diabetic neuropathy are applied from trial to trial, being tailored in concert with its purpose, the utmost evidences of the diagnosis are subjective symptoms and objective signs of neurologic deficit. The application and interpretation of auxiliary electrophysiological test including nerve conduction study (NCS) should be made on the context of clinical pictures. The evaluation of the functions of small, thinly myelinated or unmyelinated nerve fibers has been increasingly stressed recently with the advent of newer techniques, e.g., measurement of intraepidermal fiber density, quantitative sensory testing, and autonomic function test. And the studies with those techniques have shed light to the nature of the evolution of diabetic neuropathy. The practical application of these techniques to the diagnosis of diabetic neuropathy in the individual patients, however, should be made cautiously due to several shortcomings: limited accessibility, wide overlapping zone between norm and abnormality with resultant unsatisfactory sensitivity and specificity, difficulty in performing subsequent tests, unproven quantitative correlation with clinical deficit, and invasiveness of some technique. NCS, as an extension of clinical examination, is still the most reliable electrophysiological test in evaluating neuropathy and gives the invaluable information about the nature of neuropathy, whereas the newer techniques need more refinement of the procedure and interpretation, and the accumulation of large scaled data of application to be considered as established diagnostic tools of peripheral neuropathy.

**Key Words:** Diabetic neuropathies, Nerve conduction studies, Early diagnosis

### 서 론

당뇨병은 말초신경병증의 가장 흔한 원인이며, 또한 말초신경병증은 당뇨병의 뇌경색이나 심근경색 등의 대혈관 합병증(macrovascular complication)에 대응하여 망막병증, 신장병증과 함께 대표적인 소혈관 합병증(microvascular complication)이다. 당뇨병에 병발하여 발생하는

Address for correspondence;  
Ohyun Kwon, M.D.  
Department of Neurology,  
Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine  
Hagye-1-Dong, Nowon-Gu, Seoul, 139-711, Korea  
Tel: +82-2-970-8572 Fax: +82-2-974-7785  
E-mail: koh1407@eulji.ac.kr

말초신경병증의 유병률은 보고에 따라 다양하다. 이러한 유병률 차이의 원인으로는 대상 환자 군에 따른 차이도 있겠지만 당뇨병성 말초신경병증(diabetic neuropathy)의 임상 양상은 그 중 대표적인 감각운동다발신경병증(sensorimotor polyneuropathy)뿐만 아니라, 눈돌림신경병증(oculomotor neuropathy) 등의 뇌신경병증(cranial neuropathy), 당뇨병성근육위축증(diabetic amyotrophy), 당뇨병성신경뿌리병증(diabetic radiculopathy), 죄입신경병증(entrapment neuropathy) 등의 국소 신경병증(localized neuropathy), 당뇨병에 병발되는 만성염증수초탈락여러신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with diabetes), 자율신경병증(autonomic neuropathy), 가는 수초신경섬유(thin myelinated nerve fiber) 및 무수초신경섬유(unmyelinated nerve fiber)를 주로 침범하는 소섬유신경병증(small fiber neuropathy, SFN) 등으로 다양하기 때문이다(Table), 또한 대표적인 임상 양상인 감각운동성 다발신경병증, 즉, 당뇨병성 다발신경병증(diabetic polyneuropathy, DPN)도 어떤 기준으로 진단하는가에 따라 결정적으로 차이가 난다고 할 수 있다. 전통적으로 가장 널리 받아들여지는 DPN의 진단 기준은 1988년의 San Antonio conference에서 합의되었다시피, 1) 임상적 증상, 2) 임상적(이학적) 검사, 3) 신경전도검사(nerve conduction study, 이하 NCS) 등의 전기생리학적검사, 4) 정량적감각검사(quantitative sensory testing), 5) 자율신경계검사(autonomic function test) 중 두 가지 이상의 이상 소견으로 규정된다.<sup>1</sup> 그러나 NCS, 정량적감각검사 그리고 자율신경계검사가 DPN의 진단에 반드시 요구되는 기준이 아니며, 많은 대규모의 유병률 연구에서는 대상 환자의 임상 소견과 이학적 소견, 즉, 환자의 주관적 혹은 객관적 운동, 감각 그리고 자율신경계 증상과 징후만으로 규정하고 있다.<sup>2,3</sup>

본 론

## 본 론

NCS는 DPN의 진단에 있어 환자의 주관적 증상과 객관적 이학적 소견의 파악과 함께 핵심을 이루는 검사이다. 위에서 언급한 것처럼 전형적인 DPN뿐만 아니라, 다양한 임상형(clinical type)을 평가하는 데 필수적이며, 운동 및 감각신경의 전기생리적 기능을 정성적으로(수초탈락 병변인지 축삭 변성에 의한 것인지), 정량적으로 평가할 수 있어 진단이나 추적 과정에 필수적이라 할 수 있다. 그러나 많은 보고에서 굵은 수초신경섬유(thick myelinated nerve fiber)의 손상 이전에 SFN이 당뇨병의 전단계인 내당능장애(impaired glucose tolerance) 환자에서부터 병발하기 시작하여 당뇨병 환자의 신경병증 초기 임상 양상으로 발현하기에<sup>4,5</sup> 수초화된 운동 및 고유감각(proprioceptive sense)신경의 기능만을 반영하는 NCS는 말초신경 기능부전을 초기에 확인하는 데 한계가 있다.

**Table.** Cardinal features of the diabetic neuropathic syndromes\*

Neuropathic syndromes	Cardinal features
Symmetric neuropathy	
Large fiber sensory neuropathy	Numbness, paresthesias, dysesthesias, hyperesthesias, ataxia
Sensorimotor neuropathy	Any of the above plus distal weakness
Diabetic demyelinating polyneuropathy	Clinical features of chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy
Small fiber neuropathy	
“Pure” small fiber neuropathy	Numbness, paresthesias, dysesthesias, hyperesthesias
Diabetic neuropathic cachexia	Subacute, severe neuropathic pain and rapid weight loss
Ischemic mononeuropathy	
Cranial (eg III, VI, VII)	Diplopia, pupil-sparing third nerve palsy, hemifacial weakness
Radicular (thoracic, lumbosacral)	Pain, followed by numbness and/or weakness in a radicular distribution
Peripheral (femoral, etc.)	Pain, followed by numbness and/or weakness in the territory of a single nerve
Regional neuropathic syndromes	
Diabetic amyotrophy	Subacute weakness and atrophy of the proximal leg muscles
Diabetic thoracoabdominal neuropathy	Subacute weakness, numbness and atrophy in the thorax and abdomen
Entrapment neuropathy	Pain, and numbness and/or weakness in the territory of a single nerve with focal demyelination and axonal loss
Autonomic neuropathy	Impotence, orthostasis, cardiac dysrhythmia, diarrhea, constipation

\*Modified from Gooch G, Podwall D. The diabetic neuropathies. The Neurologist 2004;10:311-322

가는 수초신경섬유나 무수초신경섬유의 기능은 정량적 감각검사, 자율신경계검사 그리고 표피신경섬유밀도(int-raepidermal nerve fiber density, IENF 밀도)를 통해 평가할 수 있다.

정량적감각검사는 신경학적검사와 NCS가 정상인 당뇨병 환자에서도 유의하게 이상 소견이 관찰되는 등, 증상 전에 말초신경의 기능 저하를 확인할 수 있는 것으로 보고되었다.<sup>6</sup> 그러나 정량적감각검사는 그 민감도가 제한적이며, 또한 그 실행 방법이 검사 기기나 실행 주체에 따라 다양하고, 전적으로 주관적인 환자의 판단과 진술에 따라 결정되기에, 심지어 피병으로 거짓 보고를 하는 것을 정확하게 가려낼 수 없는 단점이 있어 그 잠재적인 유용성에도 불구하고 단독으로는 신경병증의 유무를 판정하는 검사로 인정되지 않고 있다.<sup>7</sup>

당뇨병자율신경병증은 심혈관계, 위장관계, 비노생식기계 등의 다양한 기능 부전을 유발할 수 있으며 검사법이나 관리에 있어 일반적인 감각운동다발신경병증과는 차이가 있는 임상 증후군이다. DPN에서 주로 적용되는 자율신경계검사로 호흡, 발살바법, 기립 자세에 따른 심박수의 변화, 등척성(isometric) 운동에 의한 혈압의 변화, 피부교감반응(skin sympathetic response), 정량땀분비축돌기 반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test) 등이 있다. 이들 검사는 신경병증성 통증, 감각 이상, 골격근의 위약 등의 운동 및 감각신경계 기능과는 달리 환자의 증상 호소가 모호하며 주관적이고 정량화하기 어려우므로 대단히 중요한 의미를 가진다고 하겠다. 그러나 이러한 검사는 엄밀하게는 무수초신경인 자율신경섬유의 전기생리학적인 기능을 직접적으로 평가하는 것이 아니라 자율신경계에 대한 심장혈관계, 위장관계, 비노생식기계 등의 생리적 반응을 평가하는 것이기에 간접적인 지표라는 한계가 있다.<sup>8</sup>

1988년의 San Antonio conference의 DPN 진단 기준이 제시될 당시에는 가는 수초신경섬유나 무수초신경섬유의 기능을 정량적감각검사나 자율신경계검사로만 평가할 수 있었으나, 최근 피부 생검을 통한 IENF 밀도의 감소가 신경병증성 통증과 상관됨이 확인되어 SFN의 연구에 필수적인 검사로 받아들여지고 있다. 이 검사는 표피내 신경섬유를 눈으로 확인하는 직접적인 검사법이며, 주관적인 신경병증성 통증 외엔 운동기능, 감각기능, 건반사 등의 신경학적검사나 NCS로 객관적인 이상을 확인할 수 없는 경우에도 비정상적인 경우가 많아 그 우월한 예민도 및 기존의 방식으로는 불가능하였던 정량화도 가능하다는 점에서 이를 이용한 SFN의 병태생리적 연구는 대단히 증가하

였다.<sup>9</sup> 게다가 최근 다양한 원인에 의한 SFN 환자와 건강한 대조군 간에 IENF 밀도를 비교하여 the receiver operating characteristic (ROC) curve를 통해 원위부 하지에서 7.63 IENF/mm를 cut-off value로 하였을 때 민감도 83%, 특이도 90%로 보고하는 등,<sup>10</sup> 다양한 연구에서 IENF 밀도는 80~90% 수준의 민감도와 특이도로 SFN을 진단할 수 있다고 보고하고 있다.

그러나 IENF 밀도가 실제 임상 진료 현장에 적용되기에는 아직 해결되어야 할 문제들이 많다. 아직 연령이나 성별 등에 따른 정상치(normative values)가 정립되지 않은 상태이다.<sup>9</sup> 당뇨병 환자에서 정상인보다 유의하게 감소하고, 유병 기간이 길수록 더욱 감소하는 소견을 보이나, 당뇨병이나 HIV 감염 환자, 혹은 다양한 원인에 의한 SFN 환자를 대상으로 한 보고에서 IENF 밀도는 신경병증성 통증의 정도와 정량적 상관관계가 없을 뿐만 아니라,<sup>10-12</sup> 심지어 당뇨병이나 내당능장애가 있는 환자군에서도 신경병증성 통증이 있는 군과 없는 군을 의미 있게 감별하지 못한 것으로 보고되는 등<sup>13</sup> 아직은 임상적 연관성과 정량적 의의는 불분명한 상태이다. 또한 조직의 생검과 면역조직화학적 염색을 통해 현미경으로 단위 면적 당 신경섬유의 개수를 세는 것이므로 과정의 표준화나 정도 관리(quality control)가 까다롭다고 할 수 있다. 실제 임상 진료에서 피부생검에 따른 IENF 밀도의 측정은, 엄격하게 말하자면, 환자가 호소하는 통증 등의 증상이 근골격계 질환, 혈류부전(vascular insufficiency), 혹은 신경정신적 원인이 아니라 SFN에 의한 신경병증성 통증을 시사하는 의미 외엔 다른 의미를 찾기 힘들다. 물론 이러한 이상 소견이 NCS에서는 반영되기 이전의 초기 환자를 검출해내는 장점이 있긴 하나, 이러한 검사 이전에 환자의 주관적인 통증의 호소, 자율신경계 이상 증상으로 임상적으로 SFN은 이미 진단되거나 추정된 것임을 고려할 때, IENF 밀도가 가지는 더 이상의 임상적 의의는 미미하다고 하겠다.

한편, NCS를 이용하여 기존의 말단잠복기, 신경전도속도, 복합근육활동전위 및 복합신경활동전위의 진폭과 기간, F파 및 H파의 잠복기 등의 고식적인 지표가 아닌 새로운 지표를 통해 말초신경계의 이상 소견을 조기에 확인하고자 하는 노력들이 있었다. 특히, 배 등<sup>14</sup>은 기존의 고식적인 지표 외에 계산된 지표인 residual latency, modified F ratio, terminal latency index 등으로 당뇨병 환자를 평가하였을 때, 무증상인 환자에서도 이상 소견이 있음을 확인할 수 있음을 보여, NCS를 더욱 분석적으로 평가하였을 경우, 충분히 예민도가 향상될 수 있음을 보고하였다.

그러나 실제 임상 진료에서 위의 계산된 지표를 이용해 당뇨병 환자의 말초신경기능부전을 진단하지 않는 것처럼, IENF 밀도가 새롭고 이상적인 도구임에도 불구하고 병태생리적 연구나 가능성 있는 치료 약제의 임상시험의 결과 척도로 사용하거나 개개 환자의 진료에 적용하기에는 아직 그 과정의 표준화, 연령이나 성별 등에 따른 정상치의 도출 등의 과정이 요구된다고 하겠다. 또한 DPN의 궁극적인 치료로 적극적인 혈당 조절 외엔 다른 특이적 치료 방법이 없는 현실을 고려할 때, IENF 밀도 결과로 조기 진단을 하더라도 이에 따른 실질적인 이득을 기대하기도 어려운 것이 사실이다.

## 결 론

이제 다시 처음 질문으로 돌아가자. DPN의 조기 진단에 NCS가 유용한가? 이 질문에 대한 대답으로 두 가지의 상반된 경우를 고려할 수 있다. 첫째, NCS의 결과를 임상 증상이나 징후와의 연관성을 고려하지 않고 수치 값 그대로만 받아들이는 경우, 즉, 임상적 소견에도 불구하고 NCS의 결과가 정상이라고 신경병증이 없다고 도식적으로 판단하는 경우, NCS는 유용한 검사법이 아니라고 할 수 있겠다. 이는 NCS의 올바른 적용을 위한 기본 대전제를 지키지 않는 경우로 본 글에서 이야기하고자 하는 내용이 아니라고 본다. 이와는 반대로, 정량적감각검사, 자율신경계 검사, 그리고 피부 생검을 통한 IENF 밀도라는 소신경섬유(small nerve fiber)의 기능을 평가할 수 있는 도구가 있음에도 불구하고 NCS만으로 DPN을 진단하려 하는 경우도 역시 NCS는 유용한 검사법이 아니라고 할 수 있겠다. 그러나, 반대로, 자율신경계검사를 제외하고, 미치지 못하는 민감도의 정량적감각검사나 아직 그 의미가 아직 제한적이고 과정의 표준화가 이루어 지지 않은 IENF밀도 검사를 실제 진료에 적용하는 것은 아직 요원한 측면이 있다. 현재로서는 세심하고 진지한 임상적 평가와 함께 비판적인 NCS의 적용과 해석이 DPN 환자를 진료하는 데 현실적이고 합리적인 태도라고 본다.

물론, 피부생검을 통한 IENF밀도검사는 여태껏 일반적으로 관심에서 소외되었던 소신경섬유의 병리 현상을 직접적으로 평가하는 새로운 도구로서 그 임상적 의미가 더 분명해지고, IENF 밀도 외에도 다른 의미 있는 새로운 지표들이 개발된다면 멀지 않은 미래에 다양한 신경병증의 실제 임상 진료 과정에 큰 변화를 가져오리라 기대한다.

## REFERENCES

1. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Neurology* 1988;38:1161-1165.
2. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456-1461.
3. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-824.
4. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-111.
5. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-1453.
6. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997;49:229-239.
7. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904.
8. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.
9. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632-642.
10. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008 June 4. [Epub ahead of print]
11. Herrmann DN, McDermott MP, Sowden JE, Henderson D, Messing S, Cruttenden K, et al. Is skin biopsy a predictor of transition to symptomatic HIV neuropathy? A longitudinal study. *Neurology* 2006;66:857-861.
12. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:883-887.
13. Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh SC, Lin WM, Lin YH, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 2004;127:1593-1605.
14. Bae JS, Kim BJ. Subclinical diabetic neuropathy with normal conventional electrophysiological study. *J Neurol* 2007;254:53-59.