

당뇨병성 다발신경병증의 조기 진단에 있어서 신경전도검사의 유용성에 관한 논란: 부정적인 관점에서

충남대학교 의과대학 신경과학교실

손 은 희

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

Eun Hee Sohn, M.D.

Department of Neurology, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Received 11 June 2008; accepted 12 June 2008

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common form of diabetic neuropathy, and causes a significant morbidity with an impact on the quality of life in the patients with diabetes. Since DPN frequently induces foot deformity and ulceration, which finally leads to foot amputation, the early detection and treatment is very important for the prevention of a permanent structural change. In the early stage of DPN, the diagnostic methods which can evaluate the function or structure of small nerve fibers should be employed because small nerve fibers are first involved in the course of DPN. However, the nerve conduction study cannot reflect the function of the small nerve fibers, and thus, has a definite limitation in the early diagnosis of DPN. For the early detection of DPN, electrodiagnostic data should be interpreted on a clinical context, along with the careful evaluation of the small nerve fiber functions using the tests such as the analysis of intraepidermal nerve fiber density.

Key Words: Diabetic neuropathy, Nerve fiber, Nerve conduction, Epidermal nerve

서 론

당뇨병성 말초신경병증(diabetic polyneuropathy, DPN)은 신병증, 망막병증과 함께 당뇨병의 주요 합병증 중 하나

이며, 선진국에서 발견되는 말초신경병증 중 가장 흔한 형태이다. DPN은 여러 가지 형태의 말초신경병증을 포함하여 총괄적으로 지칭한 것이다(Table 1).¹ 이 중 DPN이 가장 흔한 형태이며, 회복되지 않고 계속 진행하여 합병증을 남긴다. 특히 DPN은 비외상성 족부 절단의 주요 원인이 되며, 전세계적으로 30초마다 한 번씩 당뇨병성 족부병변으로 인해 족부 절단을 할 것이라고 추측되고 있다.² 따라서 초기에 진단하여 이의 진행을 지연시키는 것이 환자 개인의 삶의 질을 향상시킬 뿐 아니라, 경제적 측면에서도 중요한 일이라 하겠다.

DPN의 유병률은 다양하게 보고되고 있다. 임상적인 사

Address for correspondence;

Eun Hee Sohn, M.D.

Department of Neurology,

Chungnam National University Hospital

640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon, Korea

Tel: +82-42-280-7882 Fax: +82-42-252-8654

E-mail: seh337@cnuh.co.kr

Table 1. Classification of diabetic neuropathies

Rapidly reversible
- Hyperglycemic neuropathy
Generalized symmetrical polyneuropathy
- Acute sensory neuropathy
- Chronic sensorimotor neuropathy (diabetic polyneuropathy)
Small fiber neuropathy
Large fiber neuropathy
- Autonomic neuropathy
Focal and multifocal neuropathies
- Focal limb neuropathy (includes mononeuropathy and entrapment syndromes)
- Cranial neuropathy
- Proximal motor neuropathy (amyotrophy)
- Truncal radiculoneuropathy
- Coexisting chronic inflammatory demyelinating neuropathy

항만 고려하여 발목에서 심부건반사가 소실되고 발가락에서 진동각각이 감소된 경우만 DPN이 있다고 판단하는 경우 유병률을 7.5%로 보고하고 있으나,³ 임상적인 사항과 함께 정량적각각검사(Quantitative sensory test)와 신경전도검사(Nerve conduction study, NCS), 그리고 자율신경검사를 포함하여 고려하였을 때는 제2형 당뇨병 환자에서 45%의 유병률을 보고하고 있다.⁴ 즉 진단 기준에 따라 유병률이 다르게 보고되고 있으며, 이는 검사 방법에 따라 진단율이 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

과거부터 말초신경병증의 진단을 위해 사용해 온 NCS는 신경섬유 중 굵은수초신경섬유(large myelinated fiber)의 기능을 평가하는 데 유용한 검사이다. 신경병증 중 수초의 병변인지 축삭의 병변인지를 감별하고 병변이 있는 신경의 분포를 파악할 수 있으므로 신경병증의 원인 감별에 도움이 되었고, 따라서 말초신경병증의 진단에 가장 기본적이며 중요한 검사로 생각되어 왔다. 그러나 NCS는 가는신경섬유(small fiber)의 기능을 반영할 수 없으며, 소섬유신경병증(small fiber neuropathy, SFN)을 진단할 수 없다는 단점이 있다.

본 고에서는 DPN의 일반적인 특성과 함께 DPN을 진단하는 데에 있어서 NCS의 제한점을 알아보고, 이를 대체할 수 있는 검사 방법 중 하나인 피부조직 검사를 통한 표피내신경섬유(intraepidermal nerve fiber, IENF) 밀도 분석법의 유용성을 제시하고자 한다.

본 론

1. 신경전도검사의 제한점

굵은수초섬유의 기능을 평가하는 NCS는 DPN뿐만 아니라 모든 말초신경병 진단의 기본검사로 생각하고 있다. 특히 DPN을 진단하는 데에 아래와 같은 이유로 반드시 해야

하는 검사 중 하나로 NCS를 추천하고 있다.⁵

- 말초신경병과 혼동될 수 있는 척수후기둥(dorsal column of spinal cord)병의 감별
- 만성염증수초탈락다발신경병증(Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)과 같이 치료가 가능한 질환과 감별
- 향후 진행 정도를 관찰하기 위해 현 상태를 정확하게 판단
- 신경뿌리병증(radiculopathy)처럼 DPN에 동반될 수 있는 질환을 발견

특히 증상이 빠르게 진행하거나, 전형적인 감각증상인 장갑과 양말을 신은 듯한 분포의 감각이상인 경우, 감각이상에 비해 근력저하가 심한 경우, 또는 뚜렷한 비대칭이 지속되는 경우 등 전형적인 DPN의 소견과 다른 경우에는, CIDP나 혈관염에 동반된 말초신경병증, 영양결핍이나 독소에 의한 말초신경병증, 또는 유전성 말초신경병증 등과의 감별을 위해 NCS가 꼭 필요하다.

그러나 이러한 유용성에도 불구하고 DPN을 진단하는데 NCS는 제한점을 가지고 있다. 첫 번째로 DPN에 흔하게 동반될 수 있는 질환인 신경뿌리병증이나, 죄임신경병증(entrapment neuropathy)이 있는 경우 NCS의 민감도가 떨어진다. 즉 DPN의 초기 변화로 H반사가 지연될 수 있지만, 이는 하지의 신경뿌리병증 중 특히 1번 천추신경뿌리의 신경뿌리병증(S1-radiculopathy)에서도 보이는 소견이다. 즉 연령이 증가함에 따라 발생빈도가 높아지는 당뇨병 환자에서 NCS 검사상 H반사가 지연되는 것은 고령에서 잘 동반되는 1번 천추신경뿌리병증과 감별이 어려우며, 따라서 H반사의 지연만으로는 DPN을 진단하기 어렵다. 또한 당뇨병 환자에서는 손목굴증후군(carpal tunnel syndrome)이 흔하게 관찰되므로 정중신경(median nerve) NCS에서 손과 손목 사이 감각신경전도의 감소를

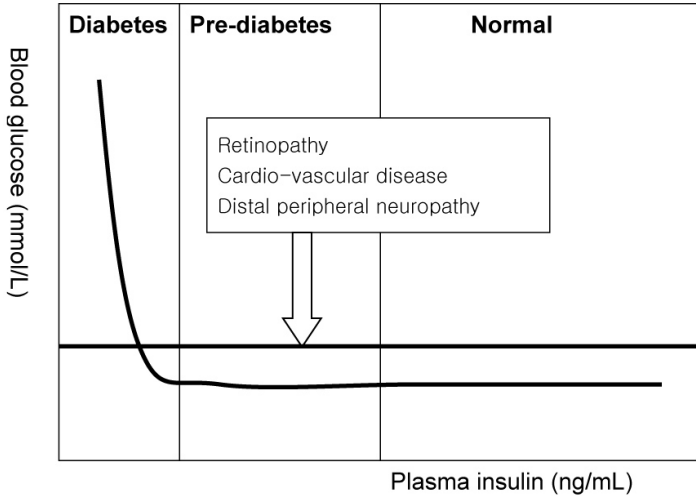


Figure 1. The spectrums and complications of diabetes mellitus. Complications of diabetes mellitus such as retinopathy, cardio-vascular disease and distal peripheral neuropathy can be detected even in the pre-diabetes stage. The pre-diabetic neuropathy first involves small fiber.

DPN으로 진단하기 어렵다.⁶ 두 번째는 NCS의 신뢰도에 대한 문제이다. DPN은 NCS상 비복신경(sural nerve)의 진폭 감소가 가장 먼저 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 감각신경전도검사의 진폭검사, 특히 비복신경의 진폭은 검사자에 따라 달라질 뿐만 아니라 같은 검사자가 검사하더라도 검사를 할 때마다 변동이 심하여 검사의 신뢰도가 떨어진다.⁷ 즉 초기 변화를 반영하는 검사의 신뢰도가 떨어진다는 제한점을 가지고 있다. 마지막으로 NCS는 가는신경섬유의 기능을 반영할 수 없으며, 따라서 주로 통증과 감각이상만을 나타내는 SFN의 진단에 사용할 수 없다는 가장 큰 제한점을 가지고 있다.

2. DPN은 소섬유신경병증의 형태로 시작된다.

당뇨병성 족부병변의 원인인 DPN은 감각이상으로 시작하며, 감각이상에 비해 덜한 근력저하가 동반될 수 있다.¹ 통증이나 이상감각(paresthesia), 감각과민(hyperesthesia), 화끈거림 등의 증상으로 나타나며, 감각저하가 나타날 수도 있다. 길이가 긴 신경부터 침범되기 때문에 양하지에서 증상이 시작된다.

DPN은 진행함에 따라 결국에는 모든 감각신경이 손상되지만, 통증이 있는 DPN 환자에서 선택적으로 온도감각 소실만 있고 진동감각은 보존되어 있다는 연구 결과가 있었다.⁸ 이후 여러 연구에서 DPN은 가는신경섬유를 침범하는 SFN으로 시작한다는 연구 결과가 있고,^{9,10} 특히 당뇨병의 전단계인 내당능장애(impaired glucose tolerance) 상태에서도 SFN 형태의 신경병증이 관찰되고 있다.¹¹ 또한 원인이 밝혀지지 않은 SFN이 의심되는 107명의 환자를 대상으로 한 연구에서도 12%에서 당뇨병이 진단되었고, 34%가 내당능장애로 진단되었다.¹² 즉 당뇨병은 전당

뇨병(pre-diabetes) 단계부터 당뇨병에 의한 합병증이 진행하고 있으며, DPN은 말초신경병증 중에서 SFN으로 시작한다는 것을 시사하는 소견이라 할 수 있겠다(Fig. 1).

SFN은 가는수초신경섬유나 무수초신경섬유를 주로 침범하는 병으로, 신경학적검사와 NCS에서는 이상이 관찰되지 않는다. 통증과 이상감각 및 자율신경계 이상이 주요 증상이며, SFN을 진단하기 위해서는 정량적감각검사, 자율신경계검사, 정량적발한검사 및 피부조직검사를 통한 IENF밀도분석법 등을 사용하고 있다. 피부조직검사를 통한 IENF밀도분석법은 촉삭에 대한 표지자인 Protein G Product 9.5 (PGP 9.5)를 사용하여 표피와 진피 내에 존재하는 신경의 밀도를 분석하는 방법으로 피부 말단의 신경분포를 검사함으로써 길이가 긴 신경부터 침범되는 다발신경병증의 진단에 있어 비복신경 조직검사보다 민감한 검사라는 연구 결과가 있었다.¹³ 또한 IENF 밀도를 분석하는 방법은 그 신뢰도가 입증되어 있으며,¹⁴ 최근 여러 연구에서 이를 이용하여 SFN을 진단하고 있다.^{9-11,15-17} SFN이 있는 환자는 정상인보다 IENF 밀도가 감소하며, DPN이 있는 환자는 정상인보다 IENF 밀도와 함께 진피내의 신경얼기와 땀샘에 분포하는 신경도 감소되어 있는 것을 확인할 수 있다(Fig. 2). 이러한 변화는 당뇨병이 있지만 증상이 없고 신경학적검사와 NCS 결과도 정상인 군에서도 관찰할 수 있었으며,¹⁰ 내당능장애 상태에서도 관찰할 수 있었다.¹¹ 따라서 SFN으로 시작하는 DPN을 초기에 진단하기 위해서는 IENF 밀도를 분석하는 방법이 민감한 방법이라 할 수 있으며, NCS는 검사의 특성상 가는신경섬유의 기능을 평가할 수 없기 때문에 DPN을 초기에 진단하는 데에는 많은 제한점을 가진다고 하겠다.

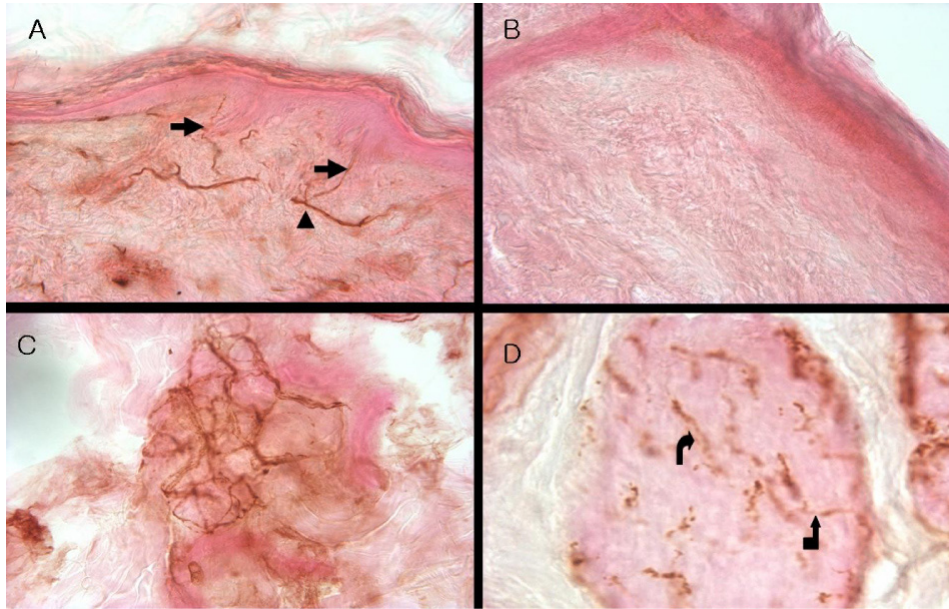


Figure 2. Intraepidermal nerve fiber density in diabetic patients and normal controls. Skin tissues from controls (A and C) and diabetic (B and D) subjects were immunostained with protein gene product 9.5 (PGP 9.5). (A) In the skin of normal subject, PGP 9.5(+) nerves appears in the epidermis and dermis. Typical epidermal nerves (arrows) arise from the subepidermal nerve plexus (arrow head). (B) In the skin of a diabetic patient, the epidermis is completely denervated. (C) In the deep dermis of normal skin, dermal nerve fascicles exhibit a pattern of linear and dense staining and encircle the sweating gland. (D) In a diabetic patient, nerves in the deep dermis are fragmented and dermal nerve plexus innervating sweat gland are faintly stained (angled arrows).

3. DPN은 가역적인 질환인가?

최근까지 DPN의 병인에 대한 많은 연구가 진행되어 오면서 여러 가지 병인을 제시하고 있으며, 병인에 따른 치료를 시도하고 있다. 그러나 아직까지 성공적인 치료법은 개발되지 않고 있으며, 엄격한 혈당 조절이 DPN의 발생을 줄이는 데 가장 좋은 방법으로 추천되고 있다.^{18,19} 특히 당뇨병의 근본적인 치료인 췌장이식수술을 하더라도 DPN의 진행을 막을 수는 있지만 DPN이 호전되는 것을 기대하기는 어려운 것으로 생각되면서,²⁰ 엄격한 혈당 조절의 중요성이 더 강조되고 있다.

그러나 aldose reductase inhibitor를 사용 후 NCS 결과가 호전되고 조직검사상 가신경섬유가 증가한 연구가 있었으며,²¹ α-lipoic acid를 사용 후 증상과 신경학적 진찰에서 호전을 보인 연구가 보고되었다.²² 또한 내당능장애 환자에게 운동과 식단 조절을 통해 엄격한 혈당 조절을 한 후 IENF 밀도가 호전된 연구도 보고되고 있어,¹⁷ 초기에 진단하고 혈당 조절과 적절한 치료를 한다면 DPN도 가역적 변화를 보일 수 있다는 것을 시사하고 있다. 즉 DPN은 무증상기와 가역적인 증상기 및 비가역적인 증상기가

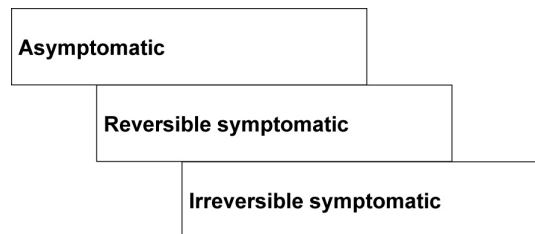


Figure 3. Spectrums of diabetic neuropathy. The stage of asymptomatic neuropathy, reversible symptomatic neuropathy, and irreversible symptomatic neuropathy overlaps with each other.

서로 겹쳐있는 상태이며(Fig. 3), 무증상기 또는 가역적인 증상기에 DPN을 빨리 발견하여 운동과 적절한 식이 습관을 선택하면 가역적으로 돌아올 수 있을 것으로 기대한다.

결론

DPN은 당뇨병성 족부궤양을 초래하여 족부 절단의 주요 원인이 된다. 이로 인해 DPN은 개인의 삶의 질 저하를

초래할 뿐만 아니라 국가적 의료비 지출의 큰 부분을 차지하고 있다. 현재까지 DPN은 비가역적으로 진행된다고 생각하였으나, 조기에 빨리 진단하는 경우 운동과 식이조절을 통해 진행을 막거나 가역적으로 되돌릴 수 있다는 연구들이 보고되고 있다.^{17,21,22} 따라서 DPN을 조기에 진단하는 것은 개인적 이득뿐만 아니라 경제적인 측면에서도 많은 도움이 될 수 있다.

DPN은 가는신경섬유부터 침범하는 SFN으로 시작되며, 따라서 굵은신경섬유의 기능을 평가할 수 있는 NCS만으로는 조기에 DPN을 진단할 수 없다. 최근 피부 조직 내 IENF밀도분석법을 통해 SFN의 진단율이 높아지고 있으며, 이를 사용해 DPN을 조기에 진단하고 있다. 또한 전당뇨병 단계에서도 IENF밀도분석법을 이용해 조기에 신경병을 진단함으로써 향후 진행을 막을 뿐 아니라 신경병의 호전을 볼 수 있었던 연구는¹⁷ 향후 DPN 치료의 새로운 길을 제시하고 있다고 하겠다.

REFERENCES

1. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 2006;2:269-281.
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-1724.
3. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1997;3:245-256.
4. 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.
5. Little AA, Edwards JL, Feldman EL. Diabetic neuropathies. *Pract Neurol* 2007;7:82-92.
6. Consensus Development Conference. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Electrodiagnostic measures. *Neurology* 1992;42:1827-1829.
7. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic neuropathy: multicenter analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000;43:915-921.
8. Guy RJC, Clark CA, Malcolm PN, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985;28:131-137.
9. 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.
10. Umapathi T, Tan WL, Loke SC, Soon PC, Tavintharan S. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;35:591-598.
11. Smith GA, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701-1704.
12. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-1453.
13. Hermann DN, Griffin JW, Hauer P, Comblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999;53:1634-1640.
14. Smith AG, Howard JR, Kroll R, Ramachandran P, Hauer P, Singleton JR, et al. The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 2005;228:65-69.
15. Oh JY, Park KD, Kim JE, Choi YJ, Choi KG. Assessment of intraepidermal nerve fiber using skin biopsy in diabetic polyneuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:628-633.
16. Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ* 2007;334:1159-1162.
17. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294-1299.
18. DCCT research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-986.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
20. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1031-1037.
21. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB, Zenarestat study group. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 1999;53:580-591.
22. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.