

당뇨병성 다발신경병증의 조기 진단에서 신경전도검사의 유용성에 관한 논란

아주대학교 의과대학 신경과학교실

주 인 수

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

In-Soo Joo, M.D.

Department of Neurology, Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea

Received 9 June 2008; accepted 12 June 2008

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most frequently encountered form of neuropathy in diabetic patients, and it either relentlessly progresses or remains relatively stable for many years, not showing any trend towards improvement. From this point of view, early detection of DPN is very important to prevent the irreversible change of the peripheral nerve from diabetic insults. Although a number of clinical symptoms and/or deficit scales have been developed for clinical or research purposes, nerve conduction study (NCS) has been known one of the most objective and sensitive tools to detect peripheral nerve dysfunctions in diabetic patients. NCS, however, also have several shortcomings. The next two consecutive articles will focus on debates about diagnostic usefulness of NCS and on recent updates of other diagnostic tests including quantitative sensory testings and skin biopsy in the field of diabetic polyneuropathy.

Key Words: Diabetic polyneuropathy, Nerve conduction study, Diagnostic usefulness

서 론

2001년 국민건강영양조사 자료를 토대로 분석한 결과 우리나라 20세 이상 성인의 7.6%가 당뇨병을 가지고 있고,¹ 이러한 당뇨병 환자의 약 60%에서 당뇨병성 다발신경병증(diabetic polyneuropathy, DPN)이 발생한다는 점^{2,3}

그리고 특발성 말초신경병증 환자의 40~60% 정도가 비정상적인 당 대사를 보인다는 보고⁴를 고려한다면 당뇨병이 다발신경병증의 주된 원인임을 알 수 있다. 뿐만 아니라, DPN이 신경과와 내과 영역에서 가장 흔히 접할 수 있는 신경계 질환 중 하나임을 의미한다. 말초신경병증은 길이 의존적(length-dependent)으로 진행되는데 먼저 양 발에서 시작하여 점차 올라오면서 결국 양 손에도 증상을 보인다. 대부분 감각신경섬유가 운동신경섬유보다 먼저 침범되므로 다양한 감각증상이 선행한다.

DPN은 임상증상, 신경학적 이상과 다양한 검사 등을 통하여 진단이 가능하지만 아직까지 DPN의 진단과 관련하여 통일된 의견이 없는 실정이다. 이는 임상증상이 반드시 신경기능장애의 정도와 일치하지 않고, 또 병의 시기에 따

Address for correspondence;

In-Soo Joo, M.D.

Department of Neurology,

Ajou University College of Medicine, San, Woncheon-dong,

Yeongtong-gu, Suwon, Gyeonggi-do 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5172 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: isjoo@ajou.ac.kr

라 사용할 수 있는 검사의 종류도 다르기 때문이다. 예를 들면, 병의 초기에 정량적감각검사(quantitative sensory testing), 신경전도검사(nerve conduction study, NCS) 혹은 피부생검을 통한 표피신경섬유(intraepidermal nerve fiber, IENF) 밀도검사 등이 신경 기능의 이상을 발견하는 데 비교적 예민한 반면, 진행된 경우에는 Semmes-Weinstein 단섬유(monofilament)나 소리굽쇠(graduated tuning fork)를 사용한 검사가 더 유용하다. 이러한 점은 비단 진단에 국한된 것이 아니라 치료 후 효과를 판단하는 데 똑같이 직면하는 문제점이다.

다음의 두 논문은 DPN의 진단에 NCS가 어떤 점에서 유용한지, 만약 그렇지 않다면 대신할 수 있는 검사는 무엇이며 그 검사들의 장단점은 어떤 것이 있는지에 대해 집중적으로 알아보고자 한다.

본 론

DPN의 유병률이 연구마다 다른 것은 통일된 DPN 진단 기준이 없기 때문이며, 이것은 특히 초기 당뇨병 환자에서 다발신경병증의 유무를 확인하는 것이 매우 어렵고 복잡하다는 것을 의미한다. DPN을 진단하기 위해서 임상증상, 신경학적 장애 정도와 다양한 검사 방법들을 현재 사용하고 있다. 그 중에서도 지금까지 널리 사용하고 있는 검사가 NCS이다. NCS는 검사 결과에 미치는 여러 가지 변수를 잘 조절하면 말초신경의 기능을 평가하는 데 가장 객관적이고 정확하며 재현성(reproducibility)이 뛰어난 검사이다. 특히 F파 잠복기는 보통의 방법으로 발견되지 않는 신경 말단 부분의 경미한 변화까지도 발견할 수 있는 예민하고 재현성이 가장 탁월한(2~3%의 variation) 변수이다.⁵ 진폭은 DPN의 가장 특징적 병리학적 변화인 신경섬유 소실의 정도를 그대로 반영한다. DPN의 진단을 위해 비복 신경 전달 속도와 진폭, F파 최소잠복기, SPAR (sural-to-radial response amplitude ratio) 등을 사용하고 있지만 그들의 민감도는 보고에 따라 큰 차이가 있다. 그러나 당뇨병에 의한 신경증상은 감각증상이 운동증상보다 선행하며, 감각증상도 통증과 온도각이 진동각보다 먼저 이상을 보인다. 이는 굵은 신경섬유보다 가는 신경섬유가 먼저 침범됨을 의미한다. 일반적으로 NCS는 굵은 신경섬유의 기능을 주로 반영한다는 점에서 초기에 소신경섬유병증(small fiber neuropathy)의 양상을 보이는 DPN의 진단에 NCS의 역할은 제한적이다.⁶ 또 다른 NCS의 약점은 증상과의 상관관계이다. 즉 말초신경 기능 소실에 의한 증상(negative symptoms)은 NCS의 결과를 잘 반영하지

만, 저리거나 따끔거리는 이상감각(positive symptoms)은 신경막 전위의 변화에 기인하므로 NCS 소견과 정확하게 일치하지 않는다.⁷ 마지막으로, DPN에 국한된 것은 아니지만 정상인의 약 20%에서 다양한 변칙적 신경분포를 보이는 것도 NCS의 약점이다.

DPN 진단에서 NCS의 이러한 약점을 극복하기 위해 여러 가지 검사를 사용하고 있다. 그 중 대표적인 검사가 정량적감각검사와 피부조직검사를 통한 IENF 밀도를 측정하는 방법이다. 정량적감각검사는 온도, 통증 및 진동 자극을 느끼는 역치를 검사하는 방법으로서 소신경섬유를 침범하는 DPN이나 기타 소신경섬유병증의 진단에 도움이 된다. 그렇지만 통일된 검사 방법이 없고 너무 주관적이며, 감각경로가 말초신경에서 대뇌결절에 이르는 광범위한 부위를 포함하므로 이상이 있을 때 병터의 위치를 알 수 없다는 단점이 있다. Kincaid 등은 DPN 환자를 대상으로 정량적감각검사와 NCS의 상관관계를 조사해 본 결과, 이 두 검사 사이에 상관관계가 중등도 이하(Pearson correlation coefficient=0.234, $P=0.001$)로 낮은 것으로 보고하였다.⁸ 이러한 결과는 검사 방법 때문인 것으로 설명하였고, 이 두 검사가 서로 보완적이라고 결론지었다. 일반적으로 정량적감각검사의 민감도와 특이도는 각각 28~86%, 83~100% 정도로 비교적 특이도가 높은 검사이다. 따라서 정량적감각검사는 DPN을 포함하는 소신경섬유병증 환자에서 어느 정도 진단적 가치가 있다(Level B 혹은 C recommendation).⁹ 반면 피부조직검사를 통한 IENF밀도검사는 정량적감각검사와 마찬가지로 초기 DPN이나 소신경섬유병증의 진단에 예민하고 매우 객관적이며 정확한 검사이다. 또한 검사자 간의 차이도 별로 없고 나이의 영향을 적게 받는 장점이 있다. 그러나 침습적이며 특수한 염색방법이 필요하고 민감도가 낮은 것이 단점이다(민감도 45%, 특이도 97%).^{10,11} 변형된 검사로 일정 표피영역 안에 있는 신경섬유의 숫자를 평가하는 더 간편하고 시간 소요가 적은 새로운 방법이 발표되었다.¹² 최근에는 당뇨병의 설치류 모델에서도 IENF밀도검사가 사람과 동일한 변화를 보이는 것으로 확인되어 향후 DPN의 진단과 치료 후 변화를 관찰하는 데 많은 도움이 될 것이다.¹³

그렇다면 DPN 환자에서 정량적감각검사나 IENF밀도검사가 항상 NCS보다 우위에 있는 것일까? 첫째, 조기진단 측면에서 볼 때 증상이나 신경기능장애 등의 임상적 소견을 NCS결과와 종합하면 병의 초기에 정확하게 진단할 수 있다.¹⁴ 둘째, 기본 NCS에 여러 가지 전기생리학적 변수(electrophysiological parameter)를 추가하면 진단율을 끌어 올릴 수 있다. Koçer 등은 내당능장애(impaired glu-

cose tolerance test) 환자에서 등쪽장딴지신경(dorsal sural nerve)의 잠복기가 의미 있는 이상 소견을 보이므로 이러한 환자에서 초기 신경병증 진단에 매우 중요하다고 하였다.¹⁵ 그리고 임상증상이 없고 기본 NCS검사가 정상인 제1형과 2형 당뇨병 환자에서 말단잠복기(terminal latency)와 변형F비율(modified F ratio)이 정상 대조군보다 의미 있게 감소하여 이러한 변수들이 무증상DPN 환자를 진단하는 데 유용하고,¹⁶ collision technique 또한 이러한 환자의 진단에 예민한 검사로 알려져 있다.¹⁷ NCS는 많은 신경을 검사할 수 있으므로 침범된 신경의 범위나 심한 정도, 병인을 짐작할 수 있고 만성염증성초탈락여러신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)과 같은 동반된 질환 유무를 확인하는 데 많은 도움을 준다.

이외에도 DPN을 진단하기 위해 최근에 고안된 검사로서 발한기능을 평가하는 Neuropad검사가 제2형 당뇨병 환자에서 NCS검사 결과와 상당히 상관관계가 있는 것으로 확인되었다.¹⁸ 기본 NCS보다 우월하지는 않지만 DPN을 진단하는 데 도움을 줄 수 있는 cutaneous silent period도 진단을 위해 고려해 볼 수 있는 검사이다.¹⁹

결 론

DPN은 서서히 발생하여 진행하고 일정 수준에 이르르면 안정적 경과를 보일 수 있지만 호전은 기대하기 어렵다. 또한 DPN은 발의 궤양이나 절단의 원인이 될 수 있어 조기에 진단하여 치료하면 좀 더 바람직한 경과를 기대할 수 있다. 조기 진단을 위해 많은 검사 방법이 고안되어 연구되었지만, 아직 DPN진단에 탁월한 유일무이한 검사 방법은 없다. 여러 가지 검사들은 나름대로의 장점과 단점을 가지고 있으며, 서로 비슷한 민감도와 특이도를 보이기도 하고, 또는 서로 보완적이기도 하다. 따라서 가장 중요한 점은 병의 시기나 증상에 적절한 검사를 선택하고 검사 결과를 임상증상이나 신경학적 소견을 토대로 해석하는 것이다. INEF밀도와 전기생리학적 소견 간에 서로 상관관계가 있다는 동물 실험이 있지만²⁰ 아직 사람을 대상으로 한 연구는 없다. 따라서 향후 DPN 진단에 있어서 검사 간의 구체적이고 정확한 상관관계를 조사할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Kim SM, Lee JS, Lee J, Na JK, Han JH, Yoon DK, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *Diabetes*

- Care* 2006;29:226-231.
2. Young MJ, Boulton AJ, McLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in UK hospital clinical population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
3. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL. 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. Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004;164:1021-1025.
5. 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 polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000;43:915-921.
6. Jamal GA, Hansen S, Weir AL, Ballantyne JP. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies. *Muscle Nerve* 1987;10:537-545.
7. Mackel R, Brink E. Conduction of neural impulses in diabetic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2003;114:248-255.
8. Kincaid JC, Price KL, Jimenez MC, Skljarevski V. Correlation of vibratory quantitative sensory testing and nerve conduction studies in patients with diabetes. *Muscle Nerve* 2007;36:821-827.
9. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904.
10. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density. Normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998;55:1513-1520.
11. Holland N, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.
12. Koskinen M, Hietaharju A, Kyläniemi M, Peltola J, Rantala I, Udd B, et al. A quantitative method for the assessment of intraepidermal nerve fibers in small-fiber neuropathy. *J Neurol* 2005;252:789-794.
13. Beiswinger KK, Calcutt NA, Mizisin AP. Epidermal nerve fiber quantification in the assessment of diabetic neuropathy. *Acta Histochemica* (in press).
14. Dyck PJ, Davis 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.
15. Koçer A, Domaç FM, Boylu E, Us Ö, Tandridağ T. A comparison of sural nerve conduction studies in patients with impaired oral glucose tolerance test. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:399-405.
16. Bae JS, Kim BJ. Subclinical diabetic neuropathy with normal conventional electrophysiological study. *J Neurol* 2007;254:53-

- 59.
17. Bertora P, Valla P, Dezuanni E. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. *J Neurol* 1998;245:81-86.
18. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison of with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 2007;21:353-358.
19. Yaman M, Uludüz D, Yüksel S, Pay G, Kızıltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Letters* 2007;419:258-262.
20. Lauria G, Lombardi R, Borgna M, Penza P, Bianchi R, Savino C, et al. Intraepidermal nerve fiber density in rat foot pad: neuropathologic-neurophysiologic correlation. *J of Peripher Nerv Syst* 2005;10:202-208.