

Critical illness polyneuropathy and myopathy 1례 - 임상상, 전기생리, 말초신경 및 근육 생검 소견

국립의료원 신경과, 연세의대 신경과학교실*

정근호 · 한동균 · 조필자 · 김승민* · 선우일남*

A Case of Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy - Clinical, Electrophysiologic and Pathologic Findings

Keun Ho Chung, M.D., Dong Kyun Han, M.D., Phil Za Cho, M.D.,
Seung Min Kim, M.D.*, Il Nam Sunwoo, M.D.*

*Department of Neurology, National Medical Center, Seoul, Korea
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea**

- Abstract -

Critically ill patients may develop muscle weakness or paralysis during the course of sepsis and multi-organ failure. Neuropathy, myopathy, or both have been suggested as causes. We observed a case of peripheral neuropathy and myopathy during the course of sepsis and multi-organ failure in a 42 year old woman. The electrophysiological studies, peripheral nerve and muscle biopsy confirmed the involvement of both peripheral nerve and muscles.

Key Words : Critical illness polyneuropathy, Myopathy, Sepsis, Multi-organ failure

서 론

패혈증이나 다발성 기관 부전(multi-organ failure) 등 심각한 질환으로 중환자실에서 치료중인 환자가 전신적인 근력 약화가 나타날 경우 적절한 치료방침을 결정하기 위하여는 정확한 진단이 필수적이다. 중환자에서 발생하는 근력약화의 원인으로는 뇌나 척수등의 중추신경계 기능장애도 있고 말초신경이나 근육병도 있는데 이를 감별 진단하는 것은 그리 용이하지 않다. 특히 의식장애가 있는 경우에는 진찰이나 검사에서 여러 가지 제한점 때문에 더욱 어려워질 수 밖에 없다.

중환자 다발성 말초신경 및 근육병증(critical illness polyneuropathy and myopathy)은 비교적 최근에 알려진 질환으로서 심장이나 폐 등의 질환으로 장기간 기도 삽관을 요하는 경우나 패혈증 및 다발성 기관 부전(multiple organ failure) 등 중환자에서 급성 혹은 아급성의 사지 근력약화로 나타난다.¹ 이 경우 기존의 질환이 회복되어 호흡기를 제거하는 과정에서 어려움을 겪지만 일단 고비를 넘기면 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있다. 저자들은 패혈증, 급성 간 및 신부전 등 다발성 기관 부전(multi-organ failure)으로 기계적 인공 호흡 치료를 받은 환자에서 전신 근력 약화가 발생되어 전기진단검사, 신경 및 근육 생검을 시행한 결과 다발성 말초신경병과 근육병 소견을 관찰하였기에 이를 보고하고자 한다.

국립의료원 신경과

Address reprint requests to Keun Ho Chung, M.D.

Department of Neurology, National Medical Center, #18-79 Uljiro-6-ga, Chung-ku, Seoul, 100-196, Korea

Tel : 82-2-2260-7288, Fax : 82-2-2273-7144, e-mail : nchung@unitel.co.kr

증례 보고

환자는 42세의 여자로서 황달, 고열 및 의식혼미를 주소로 1997년 1월 26일 응급실을 경유 내과로 입원하였다. 이 환자는 20대 후반부터 직업관계로 여러 종류의 술을 많이 마셨다고 하는데 약 1년전 모친 사망후 부터는 음주량이 더욱 많아졌다고 한다. 내원 6개월전 부터는 집에서만 지내왔는데 내원 2개월 전부터 걸음걸이도 이상해지고 걸을 때 붕 뜨는 느낌과 함께 몸이 좌우로 흔들리는 것을 느끼게 되어 주기적으로 한방 치료를 받았는데 이 도중에도 매일 소주 1병을 1996년 크리스마스때 까지 마셨다고 한다.

환자는 급성 전격성 간염(acute fulminant hepatitis), 패혈증(sepsis), 간경변증 및 복수(liver cirrhosis with ascites), 급성 신부전(acute renal failure)의 진단으로 1997년 1월 30일부터 3월 7일까지 중환자실에서 치료(약 1달 간 기계 호흡을 하였는데 처음 호흡기를 부착하는 동안에는 팔 다리를 묶어야 할 정도로 사지 힘이 세었음)한 후 일반병동으로 옮겨졌는데 96년 크리스마스 이후부터 97년 5월초까지 약 4-5개월간을 전혀 기억하지 못하였다. 97년 5월 중순경 지남력이 회복되면서부터 양팔과 다리가 저리고 따가워서 밤에 잠을 잘 수가 없으며 또한 팔다리에 힘이 없다는 것을 알게 되어 신경과로 전과되었다.

전과시 진찰상 피부는 약간 검은 편으로 황달성 공막(icteric sclera), 거미모양혈관종(spider angioma)이 관찰되었으며 복부가 약간 팽대 되었다. 체중은 입원전에 비하여 약 5-6kg 감소되었다고 한다. 의식은 명료하였고 지남력도 비교적 정상이었지만 계산력은 약간 장애가 있었다. 기억력은 최근 기억 및 즉각적인 기억력은 정상이었으나 입원 1달 전부터 최근까지 약 5~6개월간의 일은 전혀 기억하지 못하였다. 뇌신경 및 소뇌 기능은 정상이었고 Romberg 검사는 근력 약화 때문에 제대로 시행할 수 없었다. 근력 검사에서는 사지 근위부 및 원위부에 대칭적으로 근력약화가 있었는데 근위부는 G IV 혹은 G IV+, 원위부는 G V- 정도였다. 혼자서 일어 서기도 어려웠고 발 앞꿈치 및 뒤꿈치 보행도 불가능하였다. 감각 기능 검사에서는 상하지 원위부(상지는 주관절, 하지는 슬관절 하방)에 이상 감각과 함께 온도, 위치 및 진동 감각도 저하되어 있었다. 병적 반사, 속상 연축 및 근경련(cramp)은 없었으며 건반사는 모두 소실되었다.

병록지를 검토한 결과 기계호흡기 부착시에 저항이 매우 심하여 팔 다리를 묶게 되었는데, 기계 호흡 치료하면서 약 1주 지난 후에 사지의 움직임이 현저히 줄어들기 시작하였으며 전신 증상이 호전되어도 호흡기 제거가 어려웠고 환자가 기억은 못하지만 4월초부터 이미 가끔 손발이 저리다고 호소를 하였다고 한다.

전기진단 검사 및 말초신경과 근육 생검을 시행한 후 일시적으로 prednisolone을 경구 투여하였으나 현저한 호전은 없었다. 그 후 대증 치료만으로 환자는 서서히 회복되어 입원

7개월 후 부터는 어느 정도 독립 보행이 가능하였고 9개월째에는 사지 근력 뿐만 아니라 감각 증상도 많은 호전을 보여 퇴원하였는데 퇴원 2개월 후에는 땀뭍기도 가능하였다.

검사실 소견

초기 입원 당시 검사소견은 Hb 7.6g/dl, Hct 20.7%, WBC 49,200/mm³, ESR 112mm/h, BUN 59.1mg/dl, Creatinine 1.7mg/dl, GOT 160μ/l, GPT 15μ/l, CK 442 μ/l, Sodium 122meq/l, Potassium 4.6meq/l, Ammonia 50μg/dl 였는데 4개월 후 모두 정상화되었다. 소변 검사, 갑상선 기능, s-Aldolase, Vitamin B₁, B₆, 및 B₁₂ 모두 정상 범위였다. 혈청 ANA, LE cell, direct and indirect Coomb's test 및 소변 myoglobin도 음성이었다. 혈청 단백 및 면역전기영동(Serum Protein & immunoelectrophoresis)에서는 polyclonal gammopathy 소견을 보였고 혈액 배양에서는 *E. Coli*가 검출되었다. 초기 흉부 방사선 검사에서는 흡인성 폐렴 및 양측 늑막 삼출(pleural effusion)이 관찰되었으나 추적 검사에서는 호전되었다. 복부 초음파 검사에서 초기에는 급성 간실질 병변 및 복수, 4개월 후에는 간경변 및 비장 비대와 복수가 관찰되었다. 뇌전산화단층 촬영에서는 경도의 전두부 대뇌 피질 위축소견이 있었다.

전기 진단검사는 내원 4개월 및 10개월에 시행하였다(Table 1). 처음 시행한 운동 신경 전도 검사상 정중 신경, 척골 신경, 비골 신경 및 후경골 신경의 신경전달속도는 정상 범위였지만 복합 활동 전위(compound muscle action potentials; CMAPs)의 진폭이 매우 감소되었다. 감각 신경전도 검사에서 비복 신경의 감각 활동 전위(sensory nerve action potentials; SNAPs)는 검출되지 않았고 정중신경과 척골신경에서는 경도의 신경전달속도의 지연과 함께 감각 활동 전위의 진폭이 감소되어 있었다. 약 5개월 후 시행한 두번째 검사에서는 운동 및 감각 신경의 활동전위의 진폭이 증가하였는데 그전에 검출되지 않았던 비복 신경의 감각 활동 전위도 5μV 정도로 검출되었다. 침전극 근전도검사상 하지의 근위 및 원위부 근육(tibialis anterior, gastrocnemius, vastus lateralis and iliopsoas muscles)에서 경도 및 중등도의 섬유세동(fibrillation potentials)과 양성 예파(positive sharp waves), 수축시 저진폭의 다상성 전위(brief small amplitude polyphasic potentials; BSAPs)가 발견되었고 상지의 삼각근, 이두박근 및 제 1배측골간근(first dorsal interossei muscle)에서는 섬유세동(fibrillation potentials) 및 양성예파(positive sharp waves)는 없었으나 가벼운 수축시 저진폭의 다상성전위(BSAPs)가 관찰되었다. 또한 최대 수축시 간섭 현상의 감소(reduced interference pattern)도 하지의 근육에서 관찰되어 근육병과 신경병이 혼합된 양상을 나타내었다.

신경 및 근육 생검을 좌측 비복 신경과 외측광근(vastus lateralis muscle)에서 시행하였다. 신경 생검에서는 유수신

Table 1. Nerve Conduction Studies

Motor NCV	1st study(5/29/97)			2nd study(11/4/97)		
	msec	m/sec	Amp(mV)	msec	m/sec	Amp(mV)
Median nerve						
TL	3.50		7.84	3.40		11.7
Wrist-elbow		47.3	7.10		56.4	11.2
Elbow-axilla		51.1	6.66		53.8	10.9
Ulnar nerve						
TL	2.90		10.0	2.80		12.5
Wrist-elbow		49.5	10.2		57.9	12.0
Elbow axilla		57.5	8.79		59.4	10.4
Peroneal nerve						
TL	6.10		0.488	5.0		0.854
Ankle-knee	32.1	0.439		7.7	0.806	
Tibial nerve						
TL	4.90		9.57	3.60		13.9
Ankle-knee		35.1	7.84		36.9	9.79
Sensory NCV		m/sec	Amp(μ V)		m/sec	Amp(μ V)
Median nerve						
Finger-wrist		38.1	7.32		40.5	7.81
Wrist-elbow		43.4	8.30		47.7	8.30
Elbow-axilla		46.0	20.0		51.1	26.9
Ulnar nerve						
Finger-wrist		36.0	12.2		37.7	14.6
Wrist-elbow		45.3	17.1		50.2	26.9
Elbow-axilla		46.0	18.6		53.0	46.4
Sural nerve			NP		30.7	5.37

Table 2. Sural nerve biopsy(Teasing fiber)

Finding	No.	%
A. Normal	43	48
B. Wrinkling	1	1
C. Demyelination		
D. Demyelination + Remyelination		
E. Axonal degeneratuion(early/late)	15/28	48(16.8/31.2)
F. Remyelination	2	3
G. Focal myelin thickening		
H. Regeneration		
Total	89	100

Total 89 available for analysis in teased fiber preparation. There is normal 43(48%), early axonal degeneration 14(16.8%), late axonal degeneration 28(31.2%) and remyelination 2(3%). These findings are strongly suggestive of axonal neuropathy of relatively recent event.

경 섬유 수의 감소 및 axonal sprouting 소견을 보였고, 신경 섬유 개체 분리 검사는 총 89개를 시행하였는데 특히 early axonal degeneration 15개, late axonal degeneration 28 개로서 총 48%의 신경섬유에서 축색성 말초신경병에 합당한 소견이 관찰되었다(Table 2, Fig.1). 근생검에서는 근섬유의 크기는 일반적으로 작아져 있었으며 정상 근섬유 사이에 angular fiber가 섞여있고 무리를 지워 있으며 주로 type II fiber의 degeneration과 근 섬유 크기의 다양함이 증가된 소견들을 보여(Fig. 2) 근육병 및 신경병이 혼합된 양상이었다.

고 찰

기계적 인공호흡을 하는 중환자에서 급성 근력약화가 초래될 수 있는데 그 원인으로는 폐혈증 혹은 다발성 기관 부전(multiple organ failure)등의 심각한 질환, 약물(스테로이드, 항생제, 신경근육차단제[neuromuscular blocking agent]) 등이 제시 되고 있다. 1983년 Bolton²이 중환자 말초신경병(critical illness polyneuropathy)으로 처음 기술하였으며, 침범 부위에

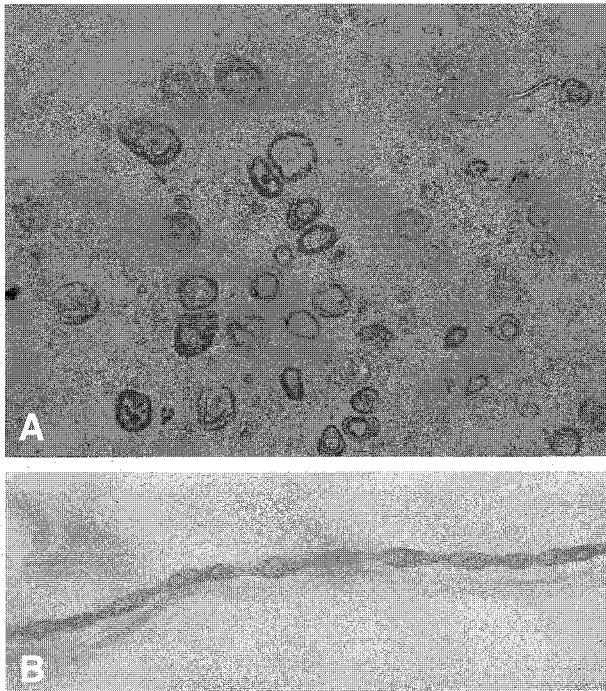


Fig. 1-A. Decreased numbers of myelinated nerve fibers with axonal degeneration(Semithin ; Osmium).

B. Teased nerve fiber showing myelin ball formation (beeding appearance) suggesting axonal degeneration.

따라 근육병, 신경근 접합부 이상, 말초신경병 및 말초신경근육병으로 분류하고 있는데²¹ 아직 정확한 원인 기전을 모르기 때문에 저자마다 견해가 다르다. 따라서 명칭도 다양한데 acute steroid myopathy, acute quadriplegic myopathy, the floppy person syndrome, critical illness polyneuropathy, critical illness polyneuromyopathy, prolonged neurologic weakness 등으로 명명되고 있다.²¹ 본 환자의 전기생리학적 특징은 신경 전도검사상 대칭성 축색성 운동 및 감각신경병 소견과 함께 침전극 근전도 검사에서는 근육병 소견이 관찰되었는데 이러한 점들은 Bolton^{17,19}의 중환자 말초신경 및 근육병(critical illness polyneuropathy and myopathy)의 전기생리 소견과 유사하였다. 또한 생검에서도 근육병과 신경병 소견이 모두 관찰되어 Nates²²의 분류에 의하면 말초신경근육병에 해당된다.

이 질환의 특징은 오랜 기간동안 기계적 인공호흡을 하는 도중 대칭적 다발성 말초신경병 및 근육병이 나타나는 것이다. 주로 운동형으로 나타나는 말초신경병증은 뚜렷한 임상 증세가 없이 전기생리학적 변화만 보이는 경증에서부터 본 환자과 같이 호흡 부전과 함께 사지 마비를 보이는 중증까지 다양하다. 그러나 뇌신경은 잘 침범되지 않으며 뚜렷한 자율 신경 부조 현상도 관찰되지 않는다. 말초신경병이나 근육병이 어느 시점에서 시작되었는지 알기는 어려운데, 대부분의 환자가 움직임이 없이 누워있는 위중환 상태에서 시작되기 때문이다. 일반적으로 기계호흡 수일 후 사지 움직임의 저하 및 기계적 인공호흡기를 제거하기 어려움 때문에 발견된다고

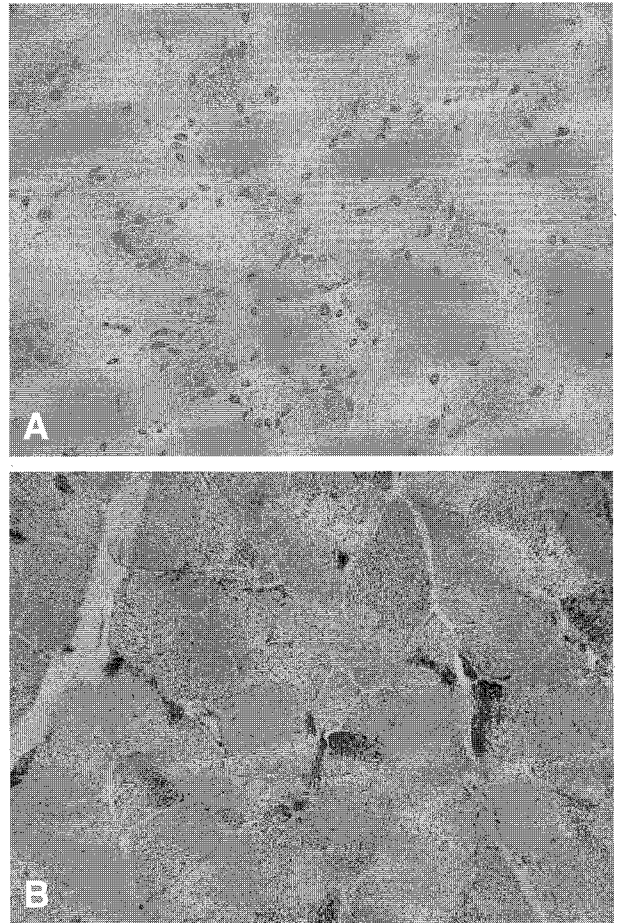


Fig. 2-A. Muscle biopsy showing marked fiber size variation with grouped round atrophic fibers suggesting myopathic changes(H&E).

B. Some atrophic fibers are darkly stained and angulated suggesting denervation angular fibers(NADH-Tr).

하는데 본 환자도 마찬가지였다. 사지 마비가 온 시점은 정확히 알 수는 없었지만 의식 및 인지 기능이 돌아오고 의무 기록을 검토하여 사지 마비가 온 시점을 기계 호흡을 한지 약 1주일 후로 추정되었다. 최근 중환자실에서서의 근력 약화 92예를 분석한 결과²⁰에 의하면 근육병이 46%, 신경병이 28%로 이 두가지가 근력약화의 원인으로 84%를 차지했다고 한다. 이 질환의 임상적 특징을 요약 하면³ 1) 다발성 기관 부전(multi-organ failure)을 보이는 다양한 질환에서 발생하고 2) 장기간의 호흡 부전과 연관이 있으며 3) 주로 축색(axon)을 침범하며 4) 침전극 근전도상 조기에 이상 소견이 있고 5) 비교적 급격히 진행하지만 생존한 경우는 예후가 좋다는 것인데 본 증례는 이러한 임상 특징을 모두 볼 수 있었다.

감별하기 가장 어려운 질환으로는 축색형(axonal form)의 Guillain-Barre 증후군⁹ 혹은 acute motor axonal neuropathy^{4,8}와 corticosteroid 혹은 신경근육 차단제(neuromuscular blocking agent)를 사용한 후 발생하게 되는 acute quadriplegic myopathy(AQM, 동의어 : critical illness myopathy, acute necrotizing myopathy, rapidly

evolving myopathy with myosin deficient fiber¹² and acute illness myopathy)이다.^{7,10,11,18} 그러나 본 환자에서는 임상 양상 및 여러 차례의 전기생리학적 검사, 신경 및 근육 생검 등의 소견으로 상기 질환들과 쉽게 감별이 된다.

이 질환의 병인은 아직 잘 모른다. 다발성 기관 부전 (multi-organ failure)에 의하여 신체 방어 기전이 활성화 (activation of body defense mechanism)되면 neutrophil 과 macrophage가 활성화되어 inflammatory mediator substance 를 생성하고 혈관벽의 세포, thrombocyte 등에 영향을 주어 축색병성 자가독소(axonopathic autotoxin)을 생성한다는 가설이 있다.¹³ 근육의 손상은 autotoxin이 myofibril에 있는 sodium-potassium pump를 방해하여 막의 불안정을 초래하고 호흡근이 잘 침범되는 이유는 이 근육이 fatigue threshold가 낮기 때문이라는 주장이 있다.¹⁴ 또한 발병 초기에 근전도상 자발전위가 증가하는 것은 근막의 불안정 때문이라고 한다. 최근에는 tumor necrosis factor(TNF),¹⁵ blood-nerve barrier에 허혈성 손상(ischemic damage)¹⁶ 등이 병인으로 제시되고 있으며 cytokine blocking agent¹⁰가 치료에 도움이 된다는 보고가 있다.

결 론

저자들은 패혈증 및 다발성 장기부전(multi-organ failure)으로 기계적 인공호흡을 하던 중 비교적 갑자기 발생된 사지 근력 약화 및 감각 장애를 보인 42세 여자 환자에서 전기생리검사, 말초 신경 및 근육 생검으로 말초신경병 및 근육병을 확인하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiorgan failure. *Brain* 1987; 110: 819-842
- Bolton CF, Brown JD, Sibbald WJ: The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patient. *Neurology* 1983; 33(suppl.2): 186
- Leijten FSS and Weerd AW: Critical illness polyneuropathy A review of literature, definition and pathophysiology. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1994; 10-19
- Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al: Guillain-Barre syndrome in northern China: the spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995; 118: 577-595
- McKhan GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al: Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993; 33: 333-342
- Ho TW, Mishu B, Li CY, et al: Guillain-Barre syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605
- Griffin D, Fairman N, Coursin D, et al: Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroid and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102: 510-514
- Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter enteritis*. *Neurology* 1990; 40: 1900-1902
- Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al: An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain* 1986; 109: 1115-1126
- Christman JW: Potential treatment of sepsis syndrome with cytokine-specific agents. *Chest* 1992; 102: 613-617
- Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, et al: Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 285-292
- Danon MJ, Carpenter S: Myopathy with thick filament(myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1131-1139
- Leijten FSS and Weerd AW: Critical illness polyneuropathy, facts and controversies. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 1996, Vol. 1, No 1, 28-33
- Nijeholt L, Troost J: Critical illness polyneuropathy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Matthews WB(Eds.), *Handbook of Clinical Neurology, Vol 7: Neuropathies*, Elsevier Science Publisher, Amsterdam. 1987: 575-585
- Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-474
- Repine JE: Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466-469
- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ: Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1223-1231
- Op de Coul AAW, Verheul GA, Leyten ACM et al: Critical illness polyneuropathy after artificial ventilation. *Clinic neurol Neurosurg* 1991; 93: 27-33
- Bolton CF: Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987; 10: 129-135
- Lacomis D, Petrella J, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the ICU: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21: 610-7
- Nates JL, Cooper DJ, Day B, Tuxen DV: Acute weakness syndromes in critically ill patients - a reappraisal. *Anaesthesia & Intensive Care*. 1997; 25(5): 502-13