

당뇨병에 의한 말초신경병증 및 말초동맥질환

부산대학교 의과대학 재활의학교실

박병규 · 문하눈 · 권동락

- Abstract -

Peripheral Neuropathy and Macroangiopathy in Diabetes Mellitus

Byung Kyu Park, M.D., Ha-Noon Moohn, M.D., Dong Rak Kwon, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University College of Medicine

Objectives : To elucidate relationship between diabetic polyneuropathy and peripheral arterial disease and to evaluate diagnostic validity of clinical features for these complications of diabetes.

Methods : Sixty-three patients with diabetes were enrolled in this study. Clinical parameters for polyneuropathy included sensory symptoms, weakness, sensory deficit, and decreased deep tendon reflex. Polyneuropathy was defined as abnormalities of 2 or more nerves in conventional nerve conduction study. For the clinical assessment of peripheral macroangiopathy, claudication, abnormal pulse, delayed capillary refill time, and dependent rubor sign were investigated. Diagnosis of macroangiopathy was established by means of impedance plethysmography.

Results : Presence of diabetic polyneuropathy was not significantly correlated with peripheral macroangiopathy. Diagnostic validity of clinical parameters for polyneuropathy was 93.8% in sensitivity and 46.7% in specificity. In the macroangiopathy, the validity was 62.9% in sensitivity and 85.7% in specificity.

Conclusion : These results suggest that diabetes had an independent association between the development of polyneuropathy and macroangiopathy. Furthermore, we conclude that clinical features would not be sufficient for complete evaluation of diabetic neurovascular complications and require objective diagnostic assessment.

Key Words : Diabetes, Neuropathy, Macroangiopathy

서 론

당뇨병에 동반되는 신경 손상은 고혈당에 의해서 진행되는 대사장애와 미세혈류 순환 장애에 의해 진행되는 허혈에 의한 기전으로 생각되고 있다.¹⁻³ 한편, 당뇨병에 동반되는 혈관손상은 교감신경의 탈신경지배와 함

께 혈관내벽의 조직학적 변화로 인해 발생되며, 점차 구경이 더 큰 혈관까지 침범한다.^{4,6} 이러한 결과로 해당 조직의 허혈성 손상을 유발하고 말초신경의 혈류 공급에도 지장을 주게 되어 말초신경병증을 초래하거나 악화시킨다. 그러므로, 당뇨병은 신경조직뿐만 아니라 말초동맥의 기능도 저하시키기 때문에 당뇨병성 말초신경병증과 동맥질환의 진단 및 평가에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.

Address reprint requests to **Byung Kyu Park, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Pusan National University

#1-10 Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

TEL : 82-51-240-7484, 7485, FAX : 82-51-247-7485, E-mail : pinkhab@pusan.ac.kr, pinkhab@yahoo.com

* 이 논문은 부산대학교 학술연구조성비에 의하여 지원되었음.

당뇨병성 말초신경병증과 말초동맥질환은 당뇨병의 병태생리학적 기전과 관련되는 신경조직이나 혈관의 미세구조의 손상이 진행된 결과로 생각되며 점차 진행되어 임상적으로 심각한 기능장애를 초래할 수 있다. 이들의 조기진단을 위해 이학적인 검사와 함께 이용되고 있는 검사방법으로는 말초신경병증의 경우 전기진단이 보편화되어 있고 혈관병증의 경우에는 임피던스 혈량측정법 등이 이용되고 있다. 이러한 방법들은 신경이나 혈관의 미세 구조의 기능을 직접 평가할 수는 없으나 말초신경병증 및 말초동맥질환을 조기에 평가할 수 있어 임상적으로 유용한 것으로 인정되고 있다.

당뇨병에 의하여 신경조직과 혈관의 미세구조의 병변이 발생되고 서로 영향을 미치는 것으로 생각되지만 점차로 진행되어 말초신경병증과 말초동맥병증으로 발현된 경우에는 두 질환간의 상관관계를 정확히 알 수 없다. 임상적으로 말초신경병증 평가를 위한 전기진단이 통상적으로 시행되고 있기 때문에 두 질환간의 상관관계가 밝혀진다면 말초신경병증이 진단된 경우 임상적인 평가만으로도 말초동맥질환을 예측하고 이의 조기진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 당뇨병과 합병되는 다발성 말초신경병증과 말초동맥질환을 전기진단과 임피던스 혈량측정법을 이용하여 조사하고 두 질환의 상관관계를 분석하고자 한다. 그리고 두 질환에 대한 위험인자 및 임상 소견의 진단적 가치를 평가하고자 한다.

연구대상 및 방법

당뇨병 환자 63명(남자 28명, 여자 35명, 평균 56.6 ± 12.4세)을 대상으로 하였으며, 당뇨병의 이환 기간은 10.0 ± 7.2년이었다. 말초신경병증과 연관되는 증상과 이학적 소견으로 자각증상, 근약증, 통각 및 진동각 감소, 심부건 반사 저하 여부를 조사하였고 말초동맥병증과 관련되는 증상과 임상적 소견으로 파행, 하지동맥의 맥박 이상, 족지 모세혈관의 재관류시간 연장, 외존성 발적(dependent rubor) 여부를 조사하였다. 또한 말초신경병증과 말초동맥병증과 연관될 수 있는 요인 및 위험인자로는 HbA1c 수치, 당뇨병 이환 기간, 고혈압, 뇌졸중, 고지혈증, 심장질환, 신장병증, 망막병증의 유무를 조사하였다.

말초신경병증의 평가를 위해 신경전도 및 침근전도 등 통상적인 방법의 전기신경생리학적 검사를 시행하였는데, 신경전도검사서 두 개 이상의 신경이 비정상 소견을 보이는 경우를 다발성 말초신경병증으로 정의하였다.^{7,9} 말초동맥질환에 대한 평가로 임피던스 혈량측정법을 이용하여 하지의 각 분절 동맥압을 측정하고 상완 동맥압과 비교하였다. 말초동맥질환의 진단 기준으로는,

상완동맥압에 대한 족부동맥압의 비율(ankle-brachial index)이 0.96 이하이거나 근위 대퇴부의 동맥압이 상완 동맥압보다 10 mmHg 이상 높지 않은 경우, 그리고 반대측 동일 분절이나 인접한 분절에 비해 30 mmHg 이상 감소된 경우로 하였다.

말초신경병증 및 동맥병증과의 상관관계는 연령 및 성별, 신경병증과 동맥병증의 위험인자, 임상적 척도를 조사하여, 윈도우용 SPSS 10.0으로 카이제곱 검정과 T-test를 통하여 분석하였다.

결 과

말초동맥질환으로 진단된 예는 63명 중 35명으로 55.6%이었고 다발성 말초신경병증은 48명으로 76.2%이었다(Table 1). 두 질환이 동반된 예는 26명이었고 말초신경병증만 진단된 예가 22명, 말초동맥질환만 진단된 예가 9명으로, 두 질환간의 상관관계는 통계학적으로 유의하지 않았다(p>0.05). 말초신경병증과 말초동맥병증과 연관될 수 있는 요인 및 위험인자를 조사한 결과 말초신경병증은 성별이 남성인 경우와 망막병증과 합병되었을 때 통계학적으로 의미 있게 높은 빈도를 보였으나 상관관계수는 각각 0.35, 0.36으로 통계학적인 상관성은 약하였고, 당뇨병의 유병기간, 심혈관계 질환의 위험인자 등과는 통계학적으로 유의한 관계가 관찰되지 않았다(Table 2). 말초동맥병증의 경우에는 연령이 증가할수록 그 빈도가 의미 있게 증가하였으나(p<0.01, r=0.41) 심혈관계 질환의 위험인자 등 다른 요인과는 통계학적으로 유의한 상관성을 검정할 수 없었다(p>0.05).

임상적인 소견 중 감각기능 저하, 심부건반사의 저하, 자각증상의 빈도는 말초신경병증이 있는 경우에서 통계학적으로 의미 있게 높았고 근약증의 빈도는 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 3). 말초신경병증이 진단된 환자 48명 중 한가지 이상의 임상적 소견이 나타난 빈도는 45명으로 임상적 소견의 민감도는 93.8%이었고, 말초신경병증이 없는 환자 15명 중 임상적 소견이 모두 정상이었던 예는 7명으로 특이도는 46.7%이었다. 말초동맥병증이 진단된 경우에는 맥박 감소의

Table 1. Correlation of Polyneuropathy and Macroangiopathy

		Polyneuropathy		Total
		Yes	No	
Macroangiopathy	Yes	26	9	35
	No	22	6	28
Total		48	15	63

p-value in Pearson's chi-square = 0.69

Table 2. Significance of Demographic and Risk Factors

	Polyneuropathy	Macroangiopathy
Age	>0.05	=0.01 (r=0.41)
Sex (male)	=0.00 (r=0.35)	>0.05
Duration of DM	>0.05	>0.05
HbA1c	>0.05	>0.05
Hypertension	>0.05	>0.05
Stroke	>0.05	>0.05
Hyperlipidemia	>0.05	>0.05
Cardiac disease	>0.05	>0.05
Retinopathy	<0.01 (r=0.36)	>0.05
Nephropathy	>0.05	>0.05

Table 3. Diagnostic Validity of Clinical Parameter in Polyneuropathy

Clinical parameter	Polyneuropathy		Significance (p-Value)
	Yes (%)	No (%)	
Weakness	29.2	6.7	>0.05
Sensory deficit	22.9	-	0.04 (r=0.25)
DTR1 decrease	85.4	33.3	<0.01 (r=0.50)
Sensory symptom	68.8	33.3	0.01 (r=0.30)
Sensitivity / Specificity	93.8	46.7	

1. DTR: Deep tendon reflex

Table 4. Diagnostic Validity of Clinical Parameter in Macroangiopathy

Clinical parameter	Macroangiopathy		Significance (p-Value)
	Yes (%)	No (%)	
Claudication	11.4	3.6	>0.05
Pulse decrease	62.9	14.3	<0.01 (r=0.49)
Delayed capillary refill	17.1	3.6	0.08 (6/7)
Dependent rubor	14.3	-	0.03 (5/5)
Sensitivity / Specificity	62.9	85.7	

빈도가 통계학적으로 의미 있게 높았고 파행의 빈도는 유의하게 높지 않았다(Table 4). 족지 모세혈관의 재관류시간 연장이 관찰된 예는 7명이었고 이 중 6명이 말초동맥병증으로 진단되었다. 의존성 발적을 보인 예는 5명으로 모두 말초동맥병증으로 진단되었다. 말초동맥병증으로 진단된 환자 35명 중 임상적 소견이 한가지 이상 발견된 예는 22명이었고 말초동맥병증이 없는 28명 중 임상 증상이나 징후가 없었던 예는 24명으로 민감도는 62.9%, 특이도는 85.7%이었다.

고 찰

당뇨병에 의하여 유발된 고혈당은 polyol 경로를 활성화시키어 myoinositol과 Na-K-ATPase의 활성도를 저하시키므로 신경전도 속도의 감소 및 축삭손상까지 초래한다.¹⁻³ 이러한 신경조직의 병태생리학적 변화가 혈관의 기능을 조절하는 교감신경에 영향을 미치면 혈관의 기능장애도 발생하게 된다.⁴ 한편, 당뇨병은 혈관의 기능을 저하시켜 조직의 허혈을 유발하기도 하는데, 미세혈관의 내피세포 증식, 기저막 비후, 확산 거리 증가, 신경외피 동정맥루, 동맥의 내측 평활근의 변성과 석회화 등 혈관의 형태적인 변화와 함께 혈소판 활성화, 혈액 점성 증가, 적혈구의 변형능 감소와 같은 혈액 순환 장애를 초래한다.^{5,6,10-12} 이러한 변화가 신경 내 혈관에서도 진행되므로 신경조직의 손상을 유발하거나 악화시킨다. 그러므로 당뇨병에 의한 병태생리학적 변화는 미세 신경조직과 미세혈관 수준에서 독립적으로 진행되거나 상호 영향을 미친다고 생각할 수 있으나 어느 것이 선행하는지는 정확히 밝혀지지 않았다.

말초신경병증과 말초동맥병증은 미세 신경 및 혈관의 손상이 점차 진행되어 발생하며 신경기능의 심각한 장애와 조직의 허혈 및 괴사를 초래하게 된다. 그러나 두 질환간의 상호 연관성 및 전후관계를 증명하기에 어려움이 있다. 임상적인 연구를 통하여 두 질환간의 관계를 조사한다면 당뇨병에 의한 합병증을 예방하고 치료하는 데에 도움이 될 것이다. 본 연구에서는 당뇨병에 의한 말초신경병증 및 말초동맥질환의 상관관계를 조사하였다. 63명의 대상환자 중 두 질환이 동반된 예는 41.3%이었고 말초신경병증만 진단된 예가 34.9%, 말초동맥질환만 진단된 예가 14.3%로, 말초신경병증이 선행되는 듯하지만 두 질환간의 상관관계는 통계학적으로 의미가 없었다(p=0.69). 이러한 결과로, 두 질환은 미세한 수준에서의 병태생리학적 변화가 상호 영향을 주면서 진행된 결과로 생각되지만 임상적으로 발현된 이후에는 서로 독립적으로 진행되는 것으로 평가된다. 그러나, 본 연구에서는 말초신경병증을 통상적인 방법의 전기신경생리검사 소견을 근거로 정의하였기 때문에 소신경병증에 대한 충분한 평가를 시행하지 못하였다. 말초동맥병증의 평가도 족지 근위부까지만 가능하여 족지 원위부의 혈액순환장애에 평가가 포함되지 않았다. 이러한 연구의 제한점들을 고려한다고 하여도 소신경병증을 제외한 말초신경병증과 족지 근위부 이상의 혈액순환장애와의 상관관계는 미약할 것으로 생각할 수 있다.

당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병의 유병 기간에 따라 그 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있으나,¹³ 본 연구에서는 당뇨병의 유병 기간이 말초신경병증 48명의 환자

에서는 10.9±7.1년이었고 말초신경병증이 발견되지 않은 15명의 환자에서는 7.0±6.8년으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.11). 동맥병증의 빈도는 연령이 증가하거나 고지혈증, 심장질환 환자에서 높은 경향을 보인다고 알려져 있으나, 12 본 연구에서는 연령이 증가할수록 통계학적으로 유의하게 증가하였으나 다른 심혈관계 위험인자들과는 의미 있는 상관성을 보이지 않았다. 이는 통계량이 충분하지 않았기 때문으로 생각되어 추후 더 많은 수의 환자를 대상으로 조사한다면 그 결과가 달라질 것으로 생각한다.

당뇨병성 신경병증은 감각저하, 이상감각, 저림, 근약증, 심부건반사 저하 등의 임상적 증상과 징후를 발현시킨다.⁷ 당뇨병 환자에서 이러한 임상 소견이 발생한 경우 말초신경병증의 평가를 위해 전기진단이 시행된다. 본 연구에서 근약증은 말초신경병증의 유무와 통계학적으로 유의한 관련성을 보이지 않았으나 감각기능과 심부건반사의 이상은 말초신경병증과 의미 있는 상관관계를 나타내었다. 이러한 임상 소견 중 한 가지 이상의 문제가 있을 경우 말초신경병증에 대한 민감도는 93.8%이었고 특이도는 46.7%로 임상적 소견이 발견되지 않은 경우에도 전기신경생리학적 검사를 시행하여야 할 것이다.

말초혈관병증을 의심 할 수 있는 임상적 소견으로 파행, 의존성 발적, 모세혈관 충만 시간 연장, 맥박 감소 등이 알려져 있다. 임상적으로 이러한 소견이 관찰되는 경우 시행 가능한 검사로는 임피던스 혈량측정법, 이중 초음파검사, 조직내 산소량측정, 레이저 도플러 미세혈관 측정법 등의 비침습적인 방법과 혈관조영술과 같은 침습적인 방법이 이용되고 있다.^{3,12,14} 본 연구에서는 임피던스 혈량측정법을 이용하여 말초동맥질환을 평가하였다. 이는 임피던스 혈량측정법이 타부서의 도움 없이 독립적으로 활용 가능한 비침습적인 검사이면서 진단적 타당도가 높은 것으로 입증되었기 때문이다. 파행을 호소한 환자는 총 5명으로 통계량이 부족하여 말초동맥병증과의 연관성을 검증할 수는 없었으나 이 중 4명이 말초혈관병증으로 진단되어 그 연관성을 고려할 수 있었다. 모세혈관 충만 시간이 연장되거나 의존성 발적이 있는 경우도 각각 7명, 5명으로 통계학적인 의미를 부여하기에는 어려움이 있다고 생각된다. 맥박이 감소된 경우는 26명으로 통계분석에 충분하여 말초동맥병증과 뚜렷한 상관관계를 검증할 수 있었다. 그러나 종합적인 임상적인 소견의 민감도 및 특이도는 각각 62.9%, 85.7%로 말초동맥병증에 대한 평가로는 부족하다고 생각된다.

당뇨병이 발생하면 병태생리학적 변화가 미세 신경 조직과 혈관에서 시작되어 망막병과 신장병증과 함께 말초신경병증과 말초동맥병증을 유발하게 되며 이차적으로 여러 기관의 기능장애를 초래한다. 이러한 합병증들을 조기에 진단하고 예방하기 위해서는 여러 분야에서의 평가가 상호보완적으로 이루어져야 할 것이다. 신

경혈관계의 합병증을 평가하기 위해서는 임상적인 평가와 함께 전기진단 및 혈액순환에 대한 정량적인 검사가 병행되어야 할 것이다.

결론

본 연구에서 말초신경병증과 말초동맥병증의 유무는 통계학적인 상관관계를 보이지 않아 두 질환은 당뇨병의 병태생리학적 과정에 의하여 독립적으로 발생 가능할 것으로 생각한다. 임상적 소견은 말초신경병증과 말초동맥질환을 정확히 진단하고 평가하기에는 한계가 있기 때문에 객관적인 진단방법이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Low PA: Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10: 121-128
2. Williamson JR, Chang K, Allison W, Kilo C: Endoneurial blood flow changes in diabetic rats. *Diabet Med* 1993; 10: 499-515
3. Tesfaye S, Malik R, Ward JD: Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 847-854
4. Watkins PJ, Edmonds ME: Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 1983; 25: 73-77
5. Teunissen LL, Notermans NC, Wokke JH: Relationship between ischemia and neuropathy. *Eur Neurol* 2000; 44: 1-7
6. Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ: Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 612-629
7. Dyck PJ: Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32
8. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ: Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-880
9. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ 3rd.: The rochester diabetic neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164-1170
10. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF: Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 1990; 39: 909-913
11. Steel M, Nolan C, Nankervis A, Kiers L, Kilpatrick C, Li-

- chtenstein M, et al: Forearm arterial vascular responsiveness in insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21: 127-136
12. McMillan DE: Fundamentals of clinical cardiology: diabetic angiopathy-its lessons in vascular physiology. *American Heart Journal* 1978; 96: 401-406
13. Valensi P, Giroux C, Seebboth-Ghalayini B, Attali JR: Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 27-34
14. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, Mcnitt PM, Meyer MD, Vinik AI: Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 715-721