

# 당뇨병성 다발성말초신경병증에서 피신경 자극 활성화정지기 연구

한림대학교 의과대학 신경과학교실

김우경

- Abstract -

## Assessment of Cutaneous Silent Period in Diabetic Polyneuropathy

Woo-Kyung Kim, M.D.

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

**Objectives:** A single cutaneous electrical stimulus inhibits tonically firing motor neurons resulting in a silent period (cutaneous silent period, CSP) in electromyographic activity. Most investigators agree the afferent impulses that generate the CSP are carried by A-delta fibers. To assess dysfunction in these smaller, slower-conducting fibers in diabetic polyneuropathy, the CSP was evaluated.

**Methods:** Thirty-six patients with diabetes and 13 healthy normal subjects were studied. CSP was recorded over the abductor pollicis brevis muscle on stimulating the fifth finger. Nerve conduction studies and sympathetic skin response (SSR) measurements for comparison were performed.

**Results:** In diabetic patients with polyneuropathy, the onset of the CSP was  $92.1 \pm 14.4$  ms and the endpoint was  $130.1 \pm 17.6$  ms. In diabetic patients without polyneuropathy, the onset was  $88.0 \pm 9.6$  ms and the endpoint was  $125.9 \pm 15.0$  ms. The latencies of the CSP were not significantly different in diabetic patients with or without polyneuropathy compared with healthy controls. The SSR was performed in 32 diabetic patients. In six of the 32 patients, the SSR was absent. Though the onset of the CSP seemed prolonged in the patient without SSR ( $101.2 \pm 3.6$  ms), the latencies were not different statistically. In the remaining 26 patient with SSR, the latencies of the CSP did not differ significantly from healthy controls.

**Conclusion:** The latencies of the CSP in diabetic patients were not clearly related to nerve conduction findings and SSR. Although CSP testing may complement routine nerve conduction studies as a test of small fiber function abnormalities this seemed relatively insensitive to mild degree of peripheral nerve dysfunction.

**Key Words:** Cutaneous silent period, Sympathetic skin reflex, Diabetic polyneuropathy

## 서 론

피신경(cutaneous nerve)에 순간적인 전기자극을 가하면 수의적으로 수축하고 있던 근육에서 반사적으로 잠시 수축이 멈추는 것을 근전도를 통하여 관찰할 수

있는데 이러한 활성화정지를 피신경 자극 활성화정지기(Cutaneous silent period, 이하 CSP)라고 하며 피신경 자극에 의하여 상지에서 관찰할 수 있다.<sup>1</sup> 손가락에 분포하는 피신경 자극으로 유발된 손 근육에서 관찰되는 CSP의 잠복기(onset latency)는 약 70 ms 정도이며 약 50 ms간 지속되는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup> 이 반사의 정확한 경로는 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러

Address reprint requests to Woo-Kyung Kim, M.D.

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine

#445 Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

TEL: 82-2-2225-2731, FAX: 82-2-487-6330, E-mail: wkkim@hallym.or.kr

나 많은 연구자들이 CSP의 구심성 신호는 A-delta섬유에 의하여 전달된다는 가설을 받아들이고 있으며,<sup>3,4</sup> 이 반응의 잠복기는 억제성 척수반사의 한 종류라고 믿고 있다.<sup>5,6</sup>

말초신경병의 전기생리학적 진단을 위하여 가장 널리 쓰이는 신경전도검사는 직경이 굵은 유수신경섬유의 전도를 반영하므로 직경이 가는 유수신경섬유 또는 무수신경섬유가 주로 침범된 말초신경병을 진단하는 데는 제한점이 있다. 당뇨병성 다발성말초신경병은 흔히 접하게 되는 말초신경병으로 자율신경과 같은 무수신경섬유 또는 직경이 가는 유수신경섬유가 주로 침범된 경우에는 통상적인 신경전도검사로 이상 소견을 발견하지 못할 가능성이 많다. 이를 보완하기 위한 검사 중 교감신경피부반응검사(Sympathetic skin reflex)는 대부분의 검사실에서 간편하게 시행될 수 있어서 특히 자율신경을 침범한 말초신경병의 진단에 유용하게 쓰이고 있다.<sup>7</sup>

CSP의 구심성 경로가 A-delta섬유라는 점에 착안하여 저자는 당뇨병환자를 대상으로 말초신경, 특히 신경전도검사 적용만으로는 확인할 수 없는 말초신경의 이상소견을 규명하는 방법으로서 CSP가 이용될 수 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였으며 신경전도검사와 교감신경피부반응검사를 함께 실시하여 그 유용성을 비교 분석하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구대상

당뇨병환자(남자 16명, 여자 20명)를 대상으로 신경

전도검사, 교감신경피부반응검사 그리고 CSP검사를 실시하였다. 정상대조군은 병력 및 진찰 소견상 신경학적 이상 소견이 관찰되지 않고 신경전도검사상 정상 소견을 보인 건강한 성인 13명(남자 6명, 여자 7명)으로 하였다.

### 2. 연구방법

검사기기는 Excel (Cadwell, WA)근전도기를 이용하였고 신경전도검사와 교감신경피부반응검사는 통상적인 방법으로 시행하였다. 당뇨병성 다발성말초신경병증의 진단을 위한 신경전도검사는 한쪽 팔, 다리에서 실시하여 정중, 척골, 비골, 후경골, 비복신경 중 두 군데 이상의 신경에서 비정상반응을 보일 때 다발성말초신경병이 있다고 하였다.<sup>8</sup>

CSP는 다섯 번째 손가락에 고리전극을 이용하여 전기자극을 가하여 얻었으며 기록은 표면전극으로 단무지 외전근에서 기록하였다. 대상환자에게 단무지외전근을 자발적으로 수축하도록 지시한 다음 부착된 표면전극을 통한 근전도 파형을 모니터상 확인하여 일정한 수준의 근육 수축을 유지하도록 하였으며 준비단계로서 차츰 자극 강도를 올려가면서 대상환자가 통증을 느낄 만큼의 강도를 미리 정한 다음 이와 같은 강도로 10초 이상의 간격을 두고 무작위로 4회 자극하여 파형을 기록하였다(Fig. 1). 자극 지속시간은 0.1 ms, 신호의 주파수 대역폭은 10~2,000 Hz였고 음전극이 근위부를 향하게 하였다. CSP의 잠복기(onset latency)는 표면근전도상의 운동단위활동전위(motor unit action potential)가 완전히 없어지는 시점으로 정하였고 종료기(endpoint)는 운동단위활동전위가 다시 나타나는 시점으로 정하였다.

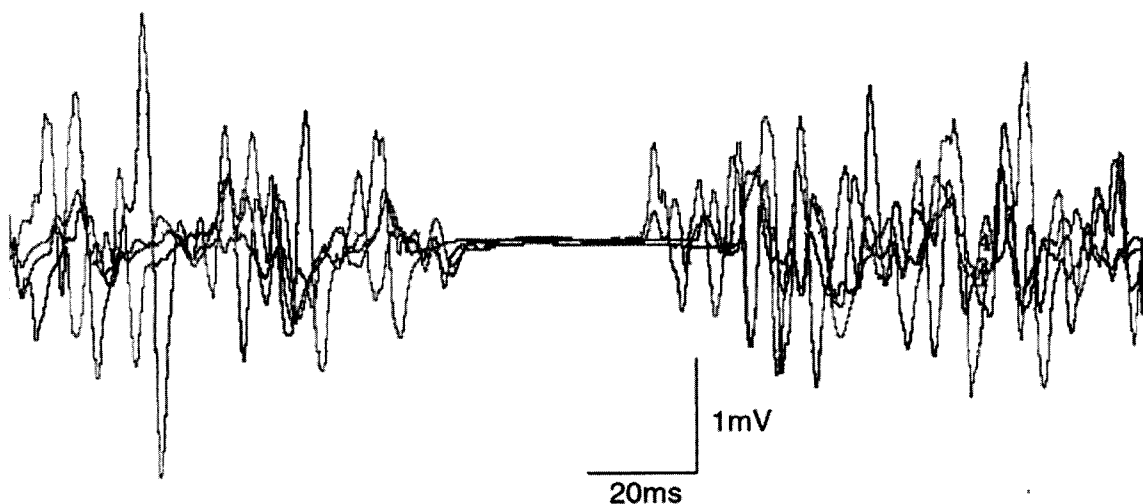


Fig. 1. Cutaneous silent period in thenar muscle of a normal subject with stimulation of the fifth finger. Four traces are superimposed

통계 분석은 SPSS 10.0를 이용하였으며  $p < 0.05$ 이하 일 경우 통계적 의의가 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

정상대조군에서 다섯 번째 손가락의 척골피신경자극으로 단무지외전근에서 검출한 CSP의 잠복기는 84.3 ms였으며 지속기간은 35.1 ms였다. 정상대조군과 당뇨병환자간의 CSP 잠복기 차이는 없었으며 당뇨병환자를 다발성말초신경병이 있는 군과 없는 군으로 나누어 정상대조군과 비교했을 때 이 세 군간의 CSP는 차이가 없었다(Table 1). 교감신경피부반응검사는 32명의 당뇨병환자에서 실시하였다. 당뇨병성 다발성말초신경병이 없는 군에서 실시한 16예 모두에서 교감신경피부반응이 검출되었으나 말초신경병이 있는 군에서는 16예 중 10예에서만 반응이 검출되었다. 교감신경피부반응검사를 실시한 32예의 대상 환자를 교감신경피부반응이 있는 군과 없는 군으로 나누어 이 두 군간의 CSP의 잠복기, 종료기, 그리고 지속기간을 비교한 결과 교감신경피부반응이 없는 군에서 CSP의 잠복기가 지연된 경향을 보였으나 통계적 의의는 없었다(Table 2).

척골신경 감각신경전도검사와 정중신경 운동신경전도검사의 측정치와 CSP간의 상관관계를 살펴보면 신경전도속도는 CSP의 잠복기, 종료기와 통계적으로 의미 있게 연관되지만 지속기간은 관련이 없었고 진폭은 위치에 따라 일관성이 없는 상이한 결과를 보였다(Table 3).

## 고 찰

CSP는 억제성 척수반사의 일종으로 임상적으로 흔히 이용되고 있지는 않지만 여러 다양한 신경계 질환에서 보조적인 전기생리학적 검사로 이용될 가능성이 있다.<sup>9,11</sup> 이 반사의 구심성 경로는 A-delta섬유로 여겨지고 있는데 이 섬유는 약 1~6  $\mu\text{m}$  직경을 가지며 직경이 굵고 수초가 두꺼운 섬유보다 활성화되기 어렵고 약 15~20 m/sec의 속도로 통각을 전달한다고 알려져 있다.<sup>3,4</sup> 활성정지기(silent period)가 유발되는 신경생리적 기전은 척수 운동신경원의 시냅스 이후 억제(postsynaptic inhibition of spinal motoneurons), 척수 운동신경원으로 전달되는 피질척수로에 영향을 미치는 중간신경원의 시냅스 이전 또는 이후의 억제(pre-, postsynaptic inhibition of spinal interneurons that

**Table 1.** Demographic Features and Summary of the Mean Values of Silent Period Latency, Onset, and Duration among Groups

	Diabetics without PN <sup>1</sup> (n=17)	Diabetics with PN (n=19)	Normal controls (n=13)
Age, Yr	47.0 ± 11.1	54.0 ± 10.5	58.4 ± 8.6
Sex (M:F)	9:8	7:12	6:7
Height, cm	161.4 ± 8.7	159.2 ± 8.5	163.0 ± 9.2
CSP <sup>2</sup> , onset (msec)	88.0 ± 9.6	92.1 ± 14.4	84.3 ± 10.9
CSP, endpoint (msec)	125.9 ± 15.0	130.1 ± 17.6	122.4 ± 9.7
CSP, duration (msec)	37.9 ± 15.3	37.5 ± 16.8	35.1 ± 9.7

1. PN polyneuropathy
2. CSP cutaneous silent period

**Table 2.** Silent Period between Diabetic Patient with Presence or Absence of Sympathetic Skin Reflex

SSR <sup>1</sup>	Diabetic Patients (No. of cases)		CSP <sup>2</sup> (msec)		
	without PN <sup>3</sup>	with PN	Onset	Endpoint	Duration
Present	16	10	88.6 ± 12.5	128.1 ± 14.6	39.5 ± 16.1
Absent		6	101.2 ± 3.6	135.9 ± 18.4	34.8 ± 20.0

1. SSR sympathetic skin reflex
2. CSP cutaneous silent period
3. PN polyneuropathy

**Table 3.** Comparison between Nerve Conduction Study and Cutaneous Silent Period (CSP)

Nerve conduction			CSP		
			onset	endpoint	duration
Afferent: Ulnar	NCV <sup>1</sup>	finger-wrist	*	*	ns <sup>4</sup>
		wrist-elbow	*	*	ns
	SNAP <sup>2</sup>	finger-wrist	*	ns	ns
		wrist-elbow	*	*	ns
Efferent: Median	NCV	forearm	*	*	ns
	CMAP <sup>3</sup>	wrist	ns	*	ns

\* significant at the 0.05 level

1. NCV nerve conduction velocity
2. SNAP sensory nerve action potential
3. CMAP compound muscle action potential
4. ns not significant

relay corticospinal impulses to the spinal moto-neurons), 직접적인 피질척수로의 시냅스 이전의 억제(presynaptic inhibition of the direct corticospinal tract)나 위와 같은 기전이 복합적으로 작용할 가능성으로 제안되고 있으나 아직 자세히 알려져 있지 않다.<sup>12,13</sup>

말초신경질환에서 CSP는 A-delta섬유를 통하여 척수로 들어가는 구심성 경로, 척수, 그리고 척수로부터의 원심성 경로가 보존되어 있는지 알아보는 방법으로 통상적인 신경전도검사나 유발전위검사 이외의 보조적인 검사 수단으로 이용될 수 있고 신경전도검사로 잘 확인되지 않는 직경이 가는 신경의 전도 장애를 측정하는 방법으로도 이용될 수도 있다.<sup>6,14</sup> 또 포착에 의하여 발생하는 말초신경병에서도 신경 섬유의 침범 정도를 평가하기 위하여 시행될 수 있는데 수근관증후군을 대상으로 한 연구에서 증상이 심한 환자에서는 CSP가 유발되지 않았고 증상이 경도 또는 중등도인 경우에는 정상대조군에 비하여 CSP 지속기간은 증가되어 있으나 잠복기는 변화가 없음을 보여 주었다.<sup>15</sup> 이들은 잠복기의 변화없이 활성화정지기의 지속기간이 길어진 것을 척수에서 기인한 것으로 보고 수근관증후군에서 정중신경 압박에 의한 직경이 가는 섬유의 변화는 나중에 발생할 것으로 추정하였다. CSP는 전기생리학적으로 신경전도 검사상의 변화와 연관이 적을 것으로 생각되는 직경이 가는 유수신경이나 무수신경섬유를 침범하는 다발성말초신경병에서의 임상적 유용성이 더 기대된다고 하겠지만 현재까지의 연구결과를 보면 CSP는 증상이 심한 경우 소실되기도 하지만 자극 방법에 따라 결과가 일관되지 않고 그 민감도도 낮은 것으로 보인다.<sup>16,17</sup>

교감신경피부반응검사는 자율신경의 기능을 평가하는데 유용하다고 알려져 있는데 말초신경병이 있더라도 교감신경피부반응이 검출된다면 무수신경섬유는 보존되고 유수신경인 A-alpha나 A-delta섬유의 기능은 감소되었다는 보고가 있어서<sup>18</sup> 교감신경피부반응과 CSP의 경로는 다른 것으로 생각된다.

당뇨병으로 인한 말초신경병증의 양상 중에서 다발성 말초신경병증이 약 50%로 가장 많고 자율신경병증으로 나타나는 경우는 약 7%로 알려져 있다.<sup>8</sup> 당뇨병성 말초신경병증에서 CSP에 대한 연구는 아직 알려진 바가 없다. 본 연구에서 당뇨병환자에서 시행한 CSP는 정상대조군과 차이가 없었고 직경이 굵은 유수신경섬유의 기능을 반영하는 신경전도검사, 무수신경섬유의 기능을 반영하는 교감신경피부반응검사와 관련이 없었다. 당뇨병성 말초신경병에서의 상대적으로 직경이 가는 신경섬유의 침범을 반영하는 검사로서의 CSP의 민감도가 낮아서 일 수도 있겠지만 연구 대상인 당뇨병성 말초신경병이 특정한 신경을 선택적으로 침범하지 않으므로 직경이 가는 유수신경의 침범 여부를 보기 위한 CSP의 검사 대상으로 적절하지 않아서 나타난 결과일 가능성도 있다. CSP의 잠복기는 감각신경에 의한 구심성 신경전도, 척수에서의 조절, 활성화정지기가 나타나기까지 근육 수축을 유발하는 운동신경전도로 구성된다. 따라서 신경전도속도가 느리면 잠복기, 종료기는 지연되지만 CSP의 지속기간은 척수에서의 조절에 더 많은 영향을 받을 것이므로 본 연구에서와 같이 신경전도속도와 무관할 것으로 생각된다. 진폭도 역시 일정한 상관관계를 관찰할 수 없었다.

## 결 론

본 연구에서는 36명의 당뇨병환자에서 CSP, 신경전도검사, 교감신경피부반응검사를 분석하였다. CSP의 잠복기, 지속시간은 정상대조군에 비하여 차이가 없었으며, 신경전도검사 및 교감신경피부반응검사와 관련이 없어 다발성말초신경병에 대한 CSP의 전기진단학적 민감도는 낮다는 결론을 얻었다.

## 참 고 문 헌

- Floeter MK: Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003; 28: 391-401
- Leis AA: Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 444-449
- Shefner JM, Logigian EL: Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1993; 16: 278-282
- Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M: Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 109-115
- Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S: Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 344-352
- Leis AA, Kofler M, Ross MA: The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1345-1348
- Kim EK, Cho HK, Lee JK: Sympathetic skin response and nerve conduction studies in diabetic neuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 1990; 8: 280-288
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes MS, 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
- Pullman SL, Ford B, Elibol B, Uncini A, Su PC, Fahn S: Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996; 46: 503-508
- Fuhr P, Zeffiro T, Hallett M: Cutaneous reflexes in Parkinson's disease. *Muscle Nerve* 1992; 15: 733-739
- Nakashima K, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Steel R, Marsden CD: An exteroceptive reflex in the sternocleidomastoid muscle produced by electrical stimulation of the supraorbital nerve in normal subjects and patients with spasmodic torticollis. *Neurology* 1989; 39: 1354-1358
- Leis AA: Cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1243-1245
- Logigian EL, Plotkin GM, Shefner JM: The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999; 22: 467-472
- Valls-Sole J, Graus F, Font J, Pou A, Tolosa ES: Normal proprioceptive trigeminal afferents in patients with Sjogren's syndrome and sensory neuronopathy. *Ann Neurol* 1990; 28: 786-790
- Aurora SK, Ahmad BK, Aurora TK: Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1213-1215
- Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casa C, Parisi L, Piazza G: Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol* 2002; 17: 31-34
- Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, et al.: Physiologic characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002; 26: 622-629
- Shanani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J: Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psy* 1984; 47: 536-54