

당뇨병성 신경병증에서의 원위부(제 1족지) 교감신경 기능의 평가

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 근육병 재활연구소

박기덕 · 이상철 · 박윤길 · 문재호 · 임상희

– Abstract –

Sympathetic Skin Response at Big toe in Diabetic polyneuropathy

Ki Deok Park, M.D., Sang Chul Lee, M.D., Yoon Ghil Park, M.D., Ph.D.,
Jae Ho Moon, M.D., Sang Hee Lim M.D.

*Department of Rehabilitation Medicine, Rehabilitation Institute of Muscular Disease,
Yonsei University College of Medicine*

Objectives: The aim of this study was to determine whether the sympathetic skin response (SSR) recorded from the big toe is more effective than standard SSR recorded from the sole for the detection of sudomotor fiber dysfunction in diabetic neuropathy.

Methods: We recorded big toe SSR (SSRBT) and plantar SSR (SSRP) in 23 diabetic patients and 30 age-matched normal controls. For SSRP, surface electrodes were attached to the sole (G1) and dorsum of foot (G2) and for SSRBT, surface electrodes were attached to the toe-tip (distal phalanx, G1) and to the dorsum of the proximal phalanx of the big toe (G2). Peak to peak SSR amplitudes were measured and the response with largest amplitudes were selected. A deep inspiration was used as stimulus.

Results: With regard to controls, SSRP amplitude was not reduced. In contrast, SSRBT amplitude was reduced in patient group ($p < 0.0001$). In 5 patients, SSRBT was not recordable while SSRP still persisted.

Conclusion: Our results suggest that SSRBT is more effective test than SSRP in detecting distal sudomotor failure in patients with diabetic neuropathy.

Key Words: Sympathetic skin response, Diabetic neuropathy

서 론

당뇨병성 신경병증은 당뇨병의 합병증으로 1798년 Rollo가 처음 보고한 이래 당뇨병 환자의 5%에서 60%까지 다양한 빈도로 발생하는 것으로 보고되고 있으며, Pirat²의 전향적 연구에 따르면 당뇨병의 유병기간이 길수록 당뇨병성 신경병증의 발생빈도는 증가하여 당뇨병 발병이후 25년 후에는 50%의 환자에서 발생된다고 하였다. Bruyn과 Garland³는 자각 증상 없이 신경전도 검사만의 이상으로 보이는 경우도 포함하면 거의 100%의 당뇨병 환자에서 당뇨병성 신경병증이 발생한

다고 하였다. 또한 신경병증이 발생하면 동통, 이상 감각, 근력약화, 근위축 등의 증상과 기립성 저혈압, 방광 이상, 위장 무력증 등과 같은 자율신경 증상이 나타나 환자의 기능적 장애를 일으키며, 이러한 신경증은 현재 알려진 방법으로는 잘 치료가 되지 않는 경향이 있다고 알려져 있다.

당뇨병성 신경병증에 있어서 교감신경 기능의 평가는 말초부위로 가는 신경섬유의 기능 이상이 당뇨병성 족부의 궤양과 Charcot 관절의 발생에 중요한 것으로 생각되어 최근 많은 관심을 받아 왔다.⁴ 근육에 대한 척수 수준의 교감신경 조절은 근육내의 교감신경 활동과 연

Address reprint requests to **Yoon Ghil Park, M.D., Ph.D.**

Department of Rehabilitation Medicine & Rehabilitation Institute of Muscular Disease, Yonsei University college of Medicine,
#146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-270, Korea

Tel : 82-2-2019-3493, Fax : 82-2-2019-7585, E-mail : drtlc@yumc.yonsei.ac.kr

관된 근육내의 모세혈관의 확장과 피부의 교감신경의 활동과 피부혈류와 한선(sweat gland)의 기능 조절로 나눌 수 있다.⁵ 한선의 활동도의 변화를 반영하는 교감신경 피부반응(Sympathetic Skin Response, SSR)의 측정은 기술적으로 쉽고 간단하여⁶ 최근 많은 연구가 진행되고 있으며 특히 당뇨병성 신경병증 환자를 대상으로 활발히 연구가 진행되었다. 국내에서도 1995년 김진호 등⁷에 의해 당뇨병성 신경병증에서의 교감신경기능 평가를 위해 SSR검사를 시행한 연구결과가 발표된 바 있으며, Watahiki 등⁸과 Tzeng 등⁹은 당뇨병 환자군에서 대조군에 비해 SSR의 진폭이 감소되어 있고 잠시는 정상으로 보였다고 밝히고 있다. 그리고 이러한 현상의 원인을 자율신경의 신경절후 섬유를 구성하고 있

는 비수초성 C 섬유는 자극을 받으면 전혀 반응을 하지 않거나 혹은 반응을 보이는 경우는 정상적인 전도속도를 보일 것이기 때문에 설명하고 있다.^{8,9} 하지만 지금까지의 연구는 모두 수장(palm) 또는 족저부(sole)에서의 SSR검사를 통하여 얻은 결과이었고 이는 매우 심한 당뇨병성 신경병증을 가진 환자에서만 유의한 결과를 얻을 수 있어 검사의 민감도가 다소 떨어지는 것으로 밝혀진 바 있다.^{4,10-12}

당뇨병성 신경병증은 길이에 의존적인 신경섬유의 손실을 특징적으로 보이므로¹³ Idiaquez 등¹⁴은 교감신경기능을 평가하는데 있어서 보다 원위부인 제 1족지에서 교감신경 SSR 검사를 시행할 경우 족저부에서 시행할 때보다 검사의 민감도를 높일 수 있음을 발표하였으나

Table 1. Subjects' Characteristics

	Diabetics	Controls
Number(male/female)	20(10/10)	30(14/16)
Age(years)	60.2±6.7	56.2±7.6
Diabetes duration(years)	8.7±3.8	-
HbA1C(g/dL)	5.2±1.9	-
Sugar level(mg/dL, AC)	321.3±121.2	-
Sugar control method(insulin/medication)	6/14	-
Sural nerve amplitude(μV)	5.8±3.2	20.4±4.1
Superficial Peroneal nerve amplitude(μV)	5.5±2.8	14.3±3.1
Common Peroneal nerve CV(m/s) ¹	41.0±5.0	46.6±3.9

Values are mean ± S.D.

1.CV: Conduction velocity

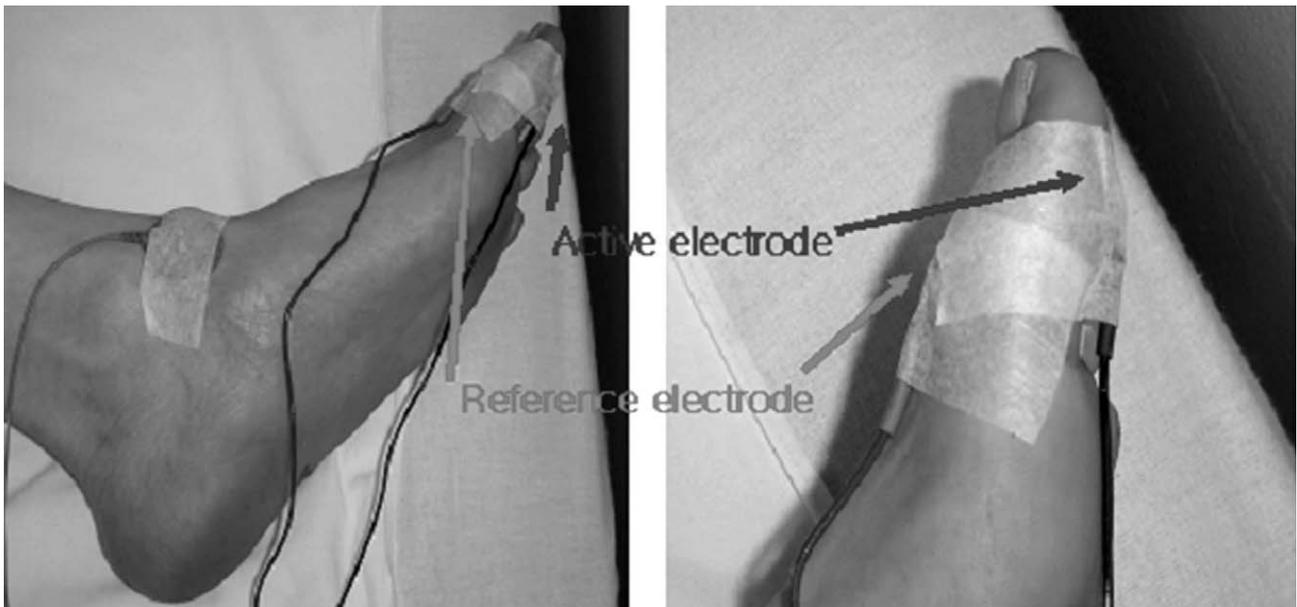


Fig. 1. Electrode positions for big toe SSR recording.

Active disc electrode (G1) is attached to the toe tip (distal phalanx) and reference disc electrode (G2) is attached to the dorsum of the proximal phalanx.

국내에서는 아직 이에 대한 연구가 이루어진 바가 없어 본 연구를 진행하였다.

외하였으며 족저부나 제 1족지 부위의 피부 각질화가 심한 환자 역시 연구대상에서 제외하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 2004년 11월부터 2005년 7월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원에 내원하여 재활의학과 근전도 검사실에 의뢰된 환자 중 당뇨병성 신경병증으로 진단된 20명의 환자와 연령과 성별 분포가 비슷한 당뇨병이 없는 건강한 30명의 정상 대조군을 연구대상으로 하였다. 당뇨병 환자군에 대하여는 유병기간, 공복 시 혈당치, HbA1C, 치료방법의 종류, 자율 신경계 증상의 유무 및 합병증의 유무를 함께 조사하였다 (Table 1). 한선의 활동도를 평가하는데 영향을 미칠 수 있는 의학적 또는 신경학적 이상소견을 보이거나, 이러한 약물을 복용하고 있는 환자는 연구대상에서 제

2. 연구방법

SSR 검사는 Idiaquez 등¹⁴의 방법에 따라 원판전극을 이용하여 족저부에서의 검사 시 활성전극(G1)을 발바닥에 기준전극(G2)을 발등에 부착하였고, 제 1족지에서의 검사 시 활성전극을 제 1족지 원위부에 기준전극을 제 1족지의 발등 쪽 근위부에 부착하였다(Fig. 1).

검사실 환경은 기온 28 ℃를 유지하고 약한 불빛이 있는 어둡고 조용한 상태에서 피검자가 편안한 자세로 누워서 검사 받도록 하여 환경으로 인한 교감신경의 자극을 최소화 하였다. 통상적인 전기적 자극 방법의 경우 원심성 감각신경 섬유를 활성화할 수 있기 때문에 본 연구에서는 교감신경 피부반응을 유발하는 자극원으로 심호흡을 이용하였으며¹⁵, 검사시행에 앞서 피검자에게 시범을 보여 방법을 충분히 습득하였다고 판단되었을 때 검사를 진행하였다. 2채널을 이용하여 족저부

Table 2. Values(Amplitude) of SSRP and SSRBT in Diabetics and Healthy Subjects

	Diabetics	Controls
SSRP(μV) ¹	909.0±292.2	1126.0±449.0
SSRBT(μV) ²	233.5±186.8*	1020.3±335.3

*P<0.0001

Values are mean ± S.D.

1.SSRP: Sympathetic skin response at plantar foot

2.SSRBT: Sympathetic skin response at big toe

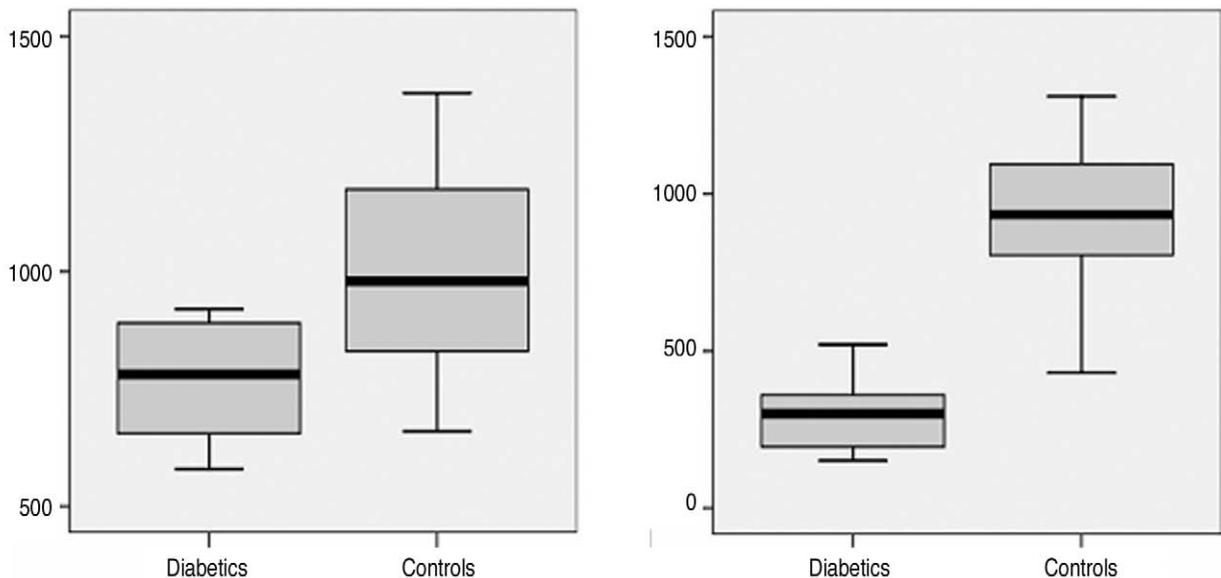


Fig. 2. Values(Amplitude) of SSRP and SSRBT in Diabetics and Healthy Subjects.

The boxes indicate the lower and upper quartiles and the horizontal line within the box represents the median value. The “whiskers” are the line that extends from the box to the highest and lowest values, excluding the outliers.

와 제 1족지에서의 반응을 동시에 기록하였고, 총 5회의 자극을 주었으며 습성화를 방지하기 위하여 자극 간에 최소한 1분간의 간격을 두었으며 자극 간의 간격은 일정치 않게 진행하였다. 전기진단 검사기기는 Synergy® (Medelec Ltd., England)를 이용하였고 주파수 여파범위, 기록 소인 속도는 각각 0.5 Hz~20 KHz, 10 sec/division으로 하였다. 피부온도는 최소 32 °C 이상 유지되는 상태로 검사를 진행하였으며 이렇게 얻어진 SSR 진폭의 최고, 최저값 차이(peak to peak SSR amplitude)를 측정치로 하였다. 무반응은 5회의 자극을 하여도 반응이 유발되지 않는 경우로 하였다. SSR의 최소잠시나 정점잠시의 측정은 심호흡을 자극원으로 하기 때문에 정확한 측정이 불가능할 뿐 아니라 신뢰할 만한 검사치가 아니라고 판단되어 본 연구에서는 측정하지 않았다.^{9,16} 체성 신경에 대한 통상적인 신경전도 검사를 같이 시행하여 이들과의 관계를 알아보았다.

모든 자료는 SAS® version 10.0 (SAS Ins., USA) 통계 패키지를 이용하였고 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. 환자군과 대조군 사이에서 족저부 및 제 1족지에서의 교감신경 피부반응 진폭값이 차이가 있는지 알아보기 위해 unpaired T-test를 시행하였으며 유의수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

환자군은 20명, 대조군은 30명이었으며 각 군의 평균 연령은 각각 60.2세, 56.2세로 두 그룹간의 연령의 차이는 통계학적으로 의미 없었다. 성별 분포 역시 환자군의 경우 남자 10명, 여자 10명, 대조군에서는 남자 14명, 여자 16명으로 차이가 없었다. 환자군의 유병기간은 평균 8.7년으로 1년 이상 10년 이하인 경우가 11명, 10년 이상 20년 이하인 경우가 9명이었으며 공복시 혈당치는 평균 321.3 ± 121.2 mg/dL로서 최고 480 mg/dL에서 최하 125 mg/dL이었다. HbA1C는 평균 5.2 g/dL이었고 경구약물로 치료한 예가 14례, 인슐린 주사요법으로 치료한 예가 6례 이었다(Table 1).

족저부에서의 SSR 검사 결과 환자군에서 측정된 진폭의 평균값은 대조군에서의 평균값과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나($909.0 \pm 292.2 \mu V$ vs $1126.0 \pm 449.0 \mu V$, $p=0.0627$), 제 1족지에서의 측정값은 환자군에서의 평균값이 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의미하게 감소한 소견을 보였다($233.5 \pm 186.8 \mu V$ vs $1020.3 \pm 335.3 \mu V$, $p<0.0001$) (Table 2, Fig 2). 족저부에서의 측정 시 환자군의 80%(20명의 환자군중 16명)에서 SSR 진폭이 대조군의 평균값보다 감소된 소견을 보인 반면 제 1족지에서의 측정 시에

는 환자군 전원에서 감소한 소견을 보였다. 6례의 환자에서는 족저부에서의 측정 시 반응이 유발되었으나 제 1족지에서의 측정 시에는 반응이 유발되지 않았다.

고 찰

당뇨병 환자에서는 일어날 때 현기증을 느끼거나 발기부전, 위장 운동장애 및 설사 등의 소화기 증상, 배뇨장애, 발한장애 등의 여러 가지 자율신경 기능장애 증상이 자주 나타난다. 이 증상들은 단독으로 나타날 수도 있지만 감각운동성 다발신경병증과 같이 나타나는 경우가 많기 때문에 감각운동성 다발신경병증의 한 유형으로서 작은 무수섬유인 자율신경을 침범해서 나타나는 것으로 생각하고 있다.¹⁷

자율신경은 작은 유수신경섬유와 무수신경으로 구성되어 있기 때문에 통상적인 전기진단검사로는 측정이 불가능하다. 자율신경 기능검사는 이들 신경에 의해서 지배되는 심혈관 기능, 위장관 기능, 방광 기능 등을 관찰하는 간접적인 방법과 발한에 관련된 직접적인 검사 방법이 있다. 자율신경병증에서 나타나는 발한의 변화를 관찰하는 방법에는 SSR, Thermoregulatory sweat testing, Sudomotor axon reflex testing 등이 있다. 이중 SSR은 전기진단검사 장비로 쉽게 검사할 수 있다는 장점이 있으며 다른 검사들에 비해 임상 적용에 있어서 비용대 효율성이 높은 장점을 가지고 있다.¹⁵

교감신경 피부반응의 전달경로는 구심성(afferent), 중앙연결성(central coupling), 원심성의 3 단계로 나눌 수 있고 주로 원심성 단계가 신경절전 및 신경절후 신경원의 성질에 의해 결정되고 그 중에서 신경절전 섬유는 그 길이가 짧아 주로 신경절후 섬유에 이상이 생길 경우가 주된 병변부위인 것으로 생각되며 주로 느린 전도속도를 가지는 비수초성 C 섬유로 이루어져 있다고 한다.⁹ Watahiki 등⁸과 Tzeng 등⁹은 이러한 비수초성 C 섬유의 all or none 현상으로 SSR 검사에 있어서 잠시보다는 진폭이 유용한 진단 척도임을 밝힌 바 있다.

Niakan 등⁴은 당뇨병 환자 중 중증의 말초신경염이 동반된 환자에서 83%가 SSR 검사 시 반응을 보이지 않음을 보고한 바 있고, Shahani 등¹²은 75%에서 반응이 없음을 보고한 바 있다. 저자들은 본 연구에서 족저부에서는 SSR 반응이 나타나는 반면 제 1족지에서 SSR 반응이 나타나지 않는 6례의 환자를 경험하였으며 이는 당뇨병성 신경병증은 길이에 의존적인 신경섬유의 손실을 그 특징으로 한다는 이론과 일치되는 결과라 할 수 있겠다.¹³ Shimada 등¹⁸은 QSART(quantitative sudomotor axon reflex test)를 통해서 당뇨병성 신

경병증 환자에 있어서 Sudomotor fiber의 기능 이상 역시 길이 의존적 손상의 특징을 보인다고 밝힌 바 있다.

본 연구를 통해 족저부에서의 SSR 검사 시 당뇨병 환자군에서의 진폭값이 정상대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않은 반면 제 1족지에서 검사 시에는 통계학적으로 유의미하게 감소한 결과를 얻을 수 있었다. 이는 당뇨병성 신경병증 환자에 있어서 한 선의 활동도 이상을 평가시 통상적인 검사부위인 수장이나 족저부 검사에서 나타나지 않았던 차이가 SSRBT 검사를 시행할 경우 차이를 보일 수 있음을 의미한다. SSR 검사가 QSART나 pilocarpine iontophoresis technique 등 보다 특이도가 다소 떨어지는 검사이기는 하지만 본 연구에서와 같이 제 1족지 같은 보다 원위부에서 측정함으로써 이러한 단점을 보완할 수 있겠다.

Bril 등¹⁵은 SSR 검사에서의 무반응은 당뇨병성 신경병증의 유병 기간과 관련이 있음을 밝힌 바 있으며 전기 자극을 통하여 얻은 SSR 결과는 구심성 감각 신경 이상소견이 함께 반영될 수 있음을 제안한 바 있다. 즉, 교감 신경의 이상소견이 없이 단지 감각 신경에만 신경병증이 이환되었을 경우에도 SSR 검사시 이상소견을 보일 수 있다고 하겠다. 따라서 본 연구에서는 구심성 감각 신경섬유의 자극을 배제하기 위하여 전기 자극 대신 심호흡을 자극원으로 하여 SSR 검사를 진행하였다.

본 연구에서의 환자군은 대부분 경미한 증상을 보이는 당뇨병성 신경병증 환자이었으나 추후 좀 더 많은 수의 환자군을 대상으로 하여 자율신경 기능장애의 경증도에 따라 세분화하고 각각의 그룹에서의 SSRP (sympathetic skin response at plantar foot)와 SSRBT(sympathetic skin response at big toe) 결과를 비교한다면 좀 더 명확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 또한 Thermoregulatory sweat test 같은 직접적인 발한검사를 병행하여 SSRP, SSRBT 결과와 비교한다면 좀 더 신빙성 높은 결과를 얻을 수 있겠다.

SSR 검사의 유용성 및 진단기준에 대한 논란은 아직도 지속되고 있는 상태로 좀 더 많은 수의 당뇨병 환자군과 정상 대조군에서 시행하여 적절한 자극위치, 자극방법, 전기진단학적 척도를 알아내고 이를 기준으로 하여 전기진단학적 진단 기준의 확립이 필요하다고 하겠다.

결 론

당뇨병성 신경병증 환자에서 SSRP 검사의 경우 정상과 차이를 보이지 않았지만 보다 원위부인 SSRBT 검사에서 차이를 확인할 수 있었다. 이는 SSRBT 검사

가 통상적인 SSRP 검사보다 당뇨병성 신경병증 환자의 교감신경 기능 이상유무의 진단을 위해 유용할 것으로 판단된다.

향후 당뇨병성 신경병증의 경증도에 따라 환자군을 세분화하고 좀 더 많은 수의 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하다고 보인다.

참고문헌

1. 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
2. Pirat J: Diabetes mellitus and its degenerative complications; A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care* 1978; 1: 168-252.
3. Bruyn GW, Garland H: Neuropathies of endocrine origin. In Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*, Vol 8, Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1970, pp29.
4. Niakan E, Harati Y: Sympathetic skin response in: diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11: 261-264.
5. Ewing DJ, Chamel IW, Clarke BF: Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1976; 1: 601-603.
6. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Brit Med J* 1982; 285: 916-918.
7. 김진호, 한태륜, 이시욱: 당뇨병성 신경병증에서의 교감신경 기능의 평가. *대한재활의학회지* 1995; 19: 296-302.
8. Watahiki Y, Baba M, Matsunaga M, Takebe K, Ounma T: Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Electromyogr clin Neurophysiol* 1989; 29: 155-159.
9. Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL: The latency of sympathetic skin response. *Eur Neurol* 1993; 33: 65-68.
10. Martin CN, Reid W: Sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 489-490.
11. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR: Quantitative measures of sympathetic skin responses in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 902-908.
12. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS: RR interval variation and the Sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47: 659-664.
13. Said G, Salma G, Selva J: Progressive centripetal degeneration of axons in small fiber diabetic neuropathy. *Brain* 1983; 106: 791-807.

14. Idiaquez J, Fadic R, Necochea C: Distal site testing of sympathetic skin response in diabetic polyneuropathy. *Clin Auton Res* 2004; 14: 401-404.
15. Brill V, Nyunt M, Ngo M: Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1427-1430.
16. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montegna P: Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical application. *Clin Auton Res* 2003; 13: 256-270.
17. Hilsted J, Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. In: Low PA, editors, *Clinical autonomic disorders*, Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; pp: 487-507.
18. Shimada H, Kihara M, Kosaka S, Ikeda H, Kawabata K, Tsudata T et al.: Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy—the value of length dependent pattern in QSART. *Auton Neurosci* 2001; 92: 72-75.