ISSN 2287-6170
Journal of Pain and Autonomic Disorders

REVIEW
Vol. 1, No. 1, November 2012

자율신경 이상을 동반하는 말초신경병

건국대학교 의학전문대학원 신경과

오 지 영

Peripheral Neuropathies with Autonomic Dysfunction

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Autonomic nerve fibers are often affected in the peripheral neuropathies selectively or predominantly. Autonomic features involving the cardiovascular, gastrointestinal, sudomotor, urogenital systems not only bring the patients into the troubles but rarely cause to death. Diabetes mellitus is the most common cause of autonomic neuropathy. Amyloidosis, infections, drugs, and toxins are another cause of peripheral autonomic neuropathy. There has been convincing evidence of autoimmune autonomic neuropathies, as well. Though there is no effective treatment yet, the recognition and symptomatic management is important to the physician and the patient.

(J Pain Auton Disord 2012;1:19-23)

KEYWORDS Autonomic neuropathy, Peripheral neuropathy, Diabetes, Amyloidosis

서 론

일반적으로 말초신경병은 유수신경과 무수신경이 모두 침범되는 경우가 많아서 자율신경병이 동반되는 경우가 종종 있다. 이 중 감각, 운동 증상보다 자율신경기능 이상이 초기에 혹은 더 현저하게 나타나는 경우는 진단에 실마리를 제공해 주기도 한다. 그러나 다른 말초신경병의 증상이 없이 자율신경병만 보이는 경우에는 이를 검사하고 감별진단하기가 쉽지 않다(Table 1).

본고에서는 자율신경병을 흔히 동반하거나 현저하게 보이는 말초신경병을 원인에 따라 고찰하고자 한다.

당뇨자율신경병

말초자율신경병의 가장 흔한 원인은 당뇨병이다. 다발신경병과 마찬가지로 당뇨병의 유병 기간이 길수록 그 발생 빈도도 증가하는 것으로 알려져 있다.

모든 장기의 이상 증상이 나타날 수 있으며, 이 중 가장 임상적인 중요성을 가지며 연구가 활발한 것은 심혈관계 자율신경병이다. 심혈관계 자율신경병이 점차 진행되면 운동시 요구되는 심박출량을 충족시키지 못해 호흡곤란, 흉통 등이 동반되며, 증상이 없는 경우에라도 심장근육의 허혈성 변화가 나타날 수 있다. 따라서 심혈관계 자율신경병이 의심되는

Received: September 2, 2012 / Revised: September 9, 2012 / Accepted: September 12, 2012

Address for correspondence: Jeeyoung Oh, MD, PhD
Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, 120-1 Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Tel: +82-2-2030-7564, Fax: +82-2-2030-5169, E-mail: serein@kuh.ac.kr

Table 1. Peripheral neuropathies accompanying autonomic dysfunction

Diabetic neuropathy
Amyloid neuropathy
Guillain-Barre syndrome
Immune-mediated and paraneoplastic neuropathies
Autoimmune autonomic ganglionopathy
Paraneoplastic neuropathies
Sjogren's syndrome
Hereditary neuropathies
Hereditary sensory and autonomic neuropathies
Fabry's disease
Tangier disease
Multiple endocrine neoplasia, type 2b
Toxic neuropathies
Acrylamide
Vincristine, Cisplatinum, Taxol, Doxorubicin, Boltezomib
Amiodarone

Modified from: Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Neurol Clin 2007;25:278.

당뇨 환자들에게 운동을 처방할 때는 운동부하검사나 자율신경기능검사를 실시하여 자율신경병의 유무를 먼저 확인하는 것이 권고된다.[1] 점차 진행하게 되면 기립못견딤증이나 기립성 저혈압이 나타나게 되는데, 일반적으로는 심혈관계 자율신경병이 진행된 상태에서 나타나므로 당뇨 진단 후 초기 5년 이내에 현저한 기립성 저혈압을 보인다면, 다른 원인을 먼저 감별할 필요가 있다. 심혈관자율신경병의 발생을 억제하기 위해서는 1형 당뇨에서는 엄격한 혈당 조절이, 2형 당뇨에서는 심혈관계질환의 위험인자를 교정해야 한다.[2]

심장의 자율신경손상이 심해지면 마취 위험도가 높아지고 임신중 합병증, 무통성 심근경색, 심근병증 및 급사의 위험도 증가하는 것으로 알려져 있다. 실제 심혈관자율신경병을 동반한 당뇨 환자들의 사망률은 그렇지 않은 경우에 비해 약 2배 정도 높은 것으로 보고된다.[3]

비뇨생식계 자율신경병도 환자들의 삶의 질저하에 중요한 원인이 되는데, 당뇨 환자의 반 수 정도가 배뇨장애를 겪고 있는 것으로 추측된다. 초기에는 방광에 분포한 감각신경의 손상으로 요의가 감소하다가 배뇨근이 약화되면서 방광내 잔뇨량이 증가하고 이로 인해 방광이 팽창하여 범람요실금(overflow incontinence)이 뒤따른다. 남성의 경우 발기부전이 자율신경계 이상의 첫 증상으로 나타나기도 한다. 남성 당뇨 환자의 많게는 75%에서 보고될 정도로 흔하며, 해면체 근육의 이완장애와 내피세포 의존성 산화질소로 매개되는 혈관이완 장애가 주 요인이지만 스트레스나 우울증과 같은 심리적인 원인에 의해서도 발생할 수 있다. 혈관내피세포의 기능장애로 인한 발기부전은 심혈관계 질환 위험도와 연관이 있기 때문에 임상적으로 관심을 가질 필요가 있다.[4]

Table 2. Diagnostic criteria for diabetes and prediabetes

Diagnosis	Fasting plasma glucose	2-hour OGTT	HbA1C
Normal	< 100 mg/dL	< 140 mg/dL	< 5.7%
Prediabetes	100-125 mg/dL	140-199 mg/dL	5.7-6.4%
Diabetes	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL	≥ 6.5%

이 외에도 수양성 설사와 변비, 위마비 등과 같은 위장관 이상 증상, 땀분비 이상 등 자율신경이 분포하는 어느 장기에도 기능장애를 초래할 수 있다. 피부 미세 혈류 역시 자율신경의 지배를 받기 때문에 이의 손상에 의해 피부의 이양성 변화와 말초신경병이 유발되며 이는 당뇨발의 원인이 된다. 한편, 부신과 간으로의 교감신경 지배가 감소되면 저혈당(40 mg/dL 이하)에서 나타나는 빈맥, 혈압변화와 같은 역조절반응(counter-regulatory response)이 감소되어 혈당저하를 인지하지 못하는 경우를 초래할 수 있다.[1]

한편, 내당능장애(impaired glucose tolerance)에서도 말초신경병이 초래되는데, 가는 직경의 심경섬유가 우선적으로 침범되기 때문에 작열감을 동반하는 신경전도검사는 정상인 말초신경병이나 자율신경병이 올 수 있다. 여러 증상 중 발한장애가 가장 많이 나타나며 길이의존성의 손상 양상을 보인다.[5] 최근 연구에 의하면 내당능장애에 동반된 말초신경병은 엄격한 혈당 조절에 의해 호전되는 양상을 보인다고 한다.[6] 따라서 원인을 알 수 없는 통증이나 자율신경병을 동반하는 말초신경병이 의심될 때는 반드시 경구당부하검사를 시행하도록 해야 한다(Table 2).

면역매개성 자율신경병

1. 자가면역성 자율신경절병증(autoimmune autonomic ganglionopathy)

체성 신경섬유는 보존되면서 자율신경만 선택적으로 손상

되는 급성 혹은 아급성의 광범위한 자율신경병을 특징으로 한다. 교감신경장애에 의한 기립성 저혈압, 무한증과 함께 부교감신경장애에 의한 안구건조, 구강건조, 긴장성 동공산대, 변비 등 다양한 증상이 나타난다. 약 50%의 환자에서 ganglionic nicotinic acetylcholine receptor (nAchR)에 대한 항체가 발견됨이 밝혀져 이상 면역반응이 중요한 기전으로 생각되고 있다[7]. 임상적으로도 상기도 감염이나 장염이 선행하거나 백신접종 후 발생하는 경우가 많아 이를 뒷받침한다.

감각이나 운동신경병 없이 자율신경기능이상이 있는 경우에 독성 혹은 부종양성 원인이 배제된다면 의심해 볼 수 있다. nAchR 항체검사가 진단에 도움이 될 수 있는데, 항체가가 높은 경우 부교감신경이상 증상이 더 현저하고 항체가가 낮은 경우는 만성으로 진행하는 전반적 자율신경기능 장애가 주로 나타난다고 한다. 그러나 항체가 발견되지 않았다고 해서 진단을 배제할 수는 없으며, 국내에서 진단이 되지 않기 때문에 임상적 유용성은 아직 제한적이다.

혈장반출술이나 면역글로불린 정맥주사가 효과가 있다는 보고가 있으며, 대부분의 환자들이 특별한 치료없이도 호전되지만 완전히 회복되는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있다.[8]

2. 길랑-바레 증후군

길랑-바레 증후군에 자율신경계 이상 증상이 동반된다는 것은 잘 알려진 사실이다. 빈맥, 발한, 저혈압 등 자율신경계 기능 이상은 간과하기 쉬운 임상 증상이지만 많게는 65%의 환자에게서 나타나는 것으로 보고된다. 자율신경기능 이상은 질병이 진행하면서 탈신경으로 인한 과민반응(denervation hypersensitivity)으로 나타나는 것으로 간주되는데 주로 교감신경 과흥분에 따른 혈압상승, 과도한 발한, 빈맥 등이다.[1] 위장관운동장애, 변비, 변실금, 동공이상도 동반될 수 있다. 인공호흡기의 사용이 보편화되면서 호흡근 마비가 아닌 감염이나 자율신경 실조가 더 중요한 사망 원인으로 대두될 만큼 임상적으로 주의해야 할 증상이다. 특징적으로 길랑-바레 증후군에 동반되는 자율신경 이상은 체성신경병이 회복되면서 함께 호전되는 양상을 보인다.

3. 부종양성 자율신경병(paraneoplastic autonomic neuropathy)

잘 알려진 부종양성 자율신경병은 소세포폐암과 관련된 Lambert-Eaton 근무력증후군이다. 접합전 voltage-gated calcium channel (VGCC)에 대한 자가항체에 의해 발생하며 근 위약, 심부건반사 감소, 자율신경 이상을 주 증상으로 한다. 자율신경이상 증상은 주로 콜린성으로 구강 건조, 발기 부전, 변비, 시야흐림, 땀분비감소 등이다.

악성 종양과 관련된 부종양성 신경병은 주로 감각운동신경병이나 감각신경세포병증으로 나타나지만 급성이나 아급성 자율신경병으로도 나타난다. 위장관운동장애가 단독으로 나타나는 경우에서 전반적인 자율신경계 기능 이상을 보이는 경우까지 증상은 다양하다. 어떤 형태든 부종양성 자율신경병이 있는 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.[9]

부종양성 자가항체 중 가장 많이 보고된 것은 anti-Hu항체이며, 이 외에도 CRMP-5-IgG (소세포폐암, 흉선종), antiganglionic AchR 항체가 자율신경병과 연관이 있다.

4. 결체조직질환에 동반되는 자율신경병

류마티스 관절염, 전신홍반성루푸스, 전신경화증에서 자율신경병이 보고되고 있으며 쇼그렌 증후군은 자율신경이상을 보이는 대표적인 자가면역질환이다. 쇼그렌증후군과 연관된 신경계 이상 증상은 감각신경원세포를 침범하는 비대칭성의 감각신경병이 가장 잘 알려져 있지만, 자율신경이상 증상이 더 현저하게 나타나기도 한다.[10] 부검 소견에서 교감신경절세포와 후근신경절세포의 소실이 발견된다.

아밀로이드 신경병

아밀로이드증은 아밀로이드가 비정상적으로 세포밖에 침착되는 경우를 총칭한다. 아밀로이드는 beta-주름 판 모양을 보이는 원섬유 단백질로 Congo red 염색 후 편광현미경에서 특징적인 청사과빛으로 보인다. 새로운 명명법은 아밀로이드 침착에 의해 생성되는 단백질의 형태에 따라 구분하는데 전신성 아밀로이드증은 이전에 원발성 아밀로이드증으로 분류되던 Ig derived형(AL), 류마티스관절염이나 전신홍반루푸스

등 만성염증성질환과 연관되어 나타나는 reactive형(AA), 투석 연관형, 그리고 유전형으로 분류된다. 이중 자율신경병은 면역글로불린형과 유전형에서 나타난다.[1]

면역글로불린형은 아밀로이드증에서 가장 흔한 형태로 형질세포질환으로 인해 단클론성 면역글로불린 경쇄가 아밀로이드의 형태로 침착하는 질환이다. 초기에는 사지 말단 부위의 감각 소실과 온도감각 저하로 나타나며 광범위한 무한증과 보상성 다한증이 흔하다. 주로 50, 60대에 발병하며 피로와 체중감소를 호소하며 혀가 큰 것이 진단에 실마리를 제공할 수 있다. 진단은 피하 지방이나 직장 조직검사로 아밀로이드 침착을 발견하는 것이다. 아밀로이드가 심장이나 신장에 축적되면서 발생하는 신증과 심부정맥이 중요한 사망 원인으로 심장초음파로 심장 침범 여부를 확인하는 것이 예후를 판단하는데 중요하다. 전체적인 예후는 불량해서 진단 후 생존 기간은 13-35개월이며 3년 생존율은 38-59%에 그친다.

가족성 아밀로이드 신경병 중에서는 transthyretin (TTR)과 연관된 아밀로이드증이 가장 흔하고 또 심한 형태로 자율신경병도 이 경우에서 주로 보고된다. 포르투갈, 스웨덴, 일본 등 일부 국가에서 100개 이상의 TTR 유전자 변이가 보고되어 국지적인 양상을 띠지만 환자들은 전세계적으로 분포되어 있다. 자율신경계 침범 증상이 현저해서 기립성 저혈압, 무한증, 요저류, 위장관 운동 장애 등을 보이며 통증을 수반하는 감각운동신경병이나 손목굴 증후군 등을 동반한다[11]. 일반적으로 자율신경이상 증상이 체성신경병이 발생하기 이전에 나타나며 부교감신경과 교감신경이 모두 침범된다. 질환이 진행할수록 자율신경이상도 악화되며 발병 후 5-15년 내에 사망하게 된다. 비정상 TTR이 간에서 합성되므로 간이식이 유일한 치료로 생각되나 Val30Met 유전자변이를 제외한 경우에는 간이식 후에도 자율신경병이나 말초신경병의 진행을 억제하지는 못하는 것으로 알려져 있다.[12]

독성 자율신경병

항암제 중 cisplatinum, vinca alkaloid, paclitaxel 등 감각운동신경병을 흔히 유발하는 약제들이 자율신경병도 초래하는 것으로 보고된다. 이들은 누적된 축적용량에 비례하여 말초신경병을 유발하는데, 감각 증상이나 운동증상이 심하고 현저하기 때문에 자율신경 이상 증상은 간과되기 쉽다. 주로 기립성 저혈압, 장폐쇄가 흔히 나타나는 증상이다. 최근에는 다발성골수종에 주로 투여되는 bortezomib에 의한 자율신경병과 말초신경병이 보고되고 있다(Table 3).[13]

항부정맥제인 amiodarone은 감각운동신경병이나 근병증을 유발하는 것으로 알려져 있지만 기립성 저혈압도 유발하며, 약물을 중단하면 호전된다. 흔하지는 않지만 중금속에 의해서도 자율신경병이 초래되는데, 탈륨중독에서 혈압상승, 빈맥이 보고되었고, 비소중독에서는 다한증이나 무한증을 수은중독에서는 다한증, 빈맥, 혈압상승이 동반된다. 이들 중금속들은 말초신경병을 일으키는 것으로도 유명하다. 살충제로 쓰이는 유기인산제재들은 아세틸콜린에스터라제 억제제로 급성 콜린성 증상을 유발한다. 대개 섭취 한 시간 이내에 설사, 구토, 무기력, 기억장애와 행동 변화를 보이며, 생존자들에게서는 원위부 축삭성 말초신경병이 유발된다.

Table 3. Drugs, chemicals, poisons and toxins causing autonomic dysfunction

Decreasing sympathetic activity
Clonidine
Methyldopa
Reserpine
barbiturates
Alpha-adrenoreceptor blokade (phenoxybenzamine)
beta-adrenoreceptor blockade (propranolol)
Increasing sympathetic activity
Amphetamines
Sympathetic uptake blockers (Imipramine)
Monoamine oxidase inhiibtors
Beta adrenorecptor stimulants (isoprenaline)
Decreasing parasympathetic activity
Antidepressants (imipramine)
Tranquilizer (phenothiaxines)
Anticholinergics (atropine, benztropine)
Increasing parasympathetic activity
Cholinomimetics (bethanechol, pilocarpine)
Anticholinesterases
Miscellaneous
Alcohol, thiamine deficiency
Vincristine, Cisplatin, Taxol
Thallium, Arsenic, Mercury
Ciguatera toxicity

자율신경 이상 증상을 유발할 수 있는 약제와 독소들은 표 3에 정리하였다.

맺음말

자율신경병은 다양한 말초신경병에 동반되어 나타나거나 선행할 수 있지만, 감각이나 운동신경 이상 증상에 초점을 맞추면서 흔히 환자나 의사 모두에게 소홀이 여겨지기 쉽다. 그러나 자율신경계 이상은 환자의 삶의 질을 저하시키고 심한 경우에는 심혈관계 이상으로 사망을 초래할 수도 있다. 아직 자율신경병을 확진할 수 있는 진단도구가 보편화된 것은 아니지만 환자의 증상에 관심을 가지고 자율신경병의 존재를 의심하는 것이 가장 중요한 진단의 첫 단계라 할 수 있다. 이런 노력을 통해 말초신경에 동반된 자율신경병에 대해 보다 많은 정보를 얻고 치료의 실마리를 풀어갈 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JER ed. *Primer on the autonomic nervous system.* 3rd ed. Amsterdam: Elsvier, 2012;477-494.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653.
3. Pop-usui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578-1584.
4. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003;23:365-372.
5. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2007; 25:277-301.
6. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Sys* 2012;17 Suppl 2:15-21.
7. Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci* 2009;146:13-17.
8. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune- ediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;Aug 20 [Epub ahead of print]
9. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-anging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:504-510.
10. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010;16:287-297.
11. Plante-ordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-1097.
12. Obayashi K, Ando Y. Focus on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2012;19 Suppl 1:28-29.
13. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-nduced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593-1599.