

자율신경 검사의 유용성: 증례 기반 학습

박기홍 · 박기종^{a,b}

경상대학교병원 신경과, 창원경상대학교병원 신경과^a, 경상대학교 의과대학 건강과학연구원 신경과학교실^b

Usefulness of Autonomic Function Test: Case Based Learning

Kee Hong Park, MD, Ki-Jong Park MD^{a,b}

Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju; ^aDepartment of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon; ^bDepartment of Neurology, and Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea

ABSTRACT

Autonomic function test has become widely available in many clinics. Understanding the meaning of the tests is essential to interpret the results and to manage patients with autonomic disorders. Autonomic function test can be used to make a diagnosis of generalized autonomic failure, benign autonomic disorder, or limited autonomic neuropathy. It also can be useful to evaluate the course of autonomic disorders and response to the therapy. These indications will be reviewed with the case studies.

(J Pain Auton Disord 2017;6:21-25)

KEYWORDS

Autonomic nervous system diseases, Pure autonomic failure, Syncope

서 론

자율신경계는 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA), 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 혈관성 질환, 다발경화증 등의 중추신경계 질환 및 길랑-바레 증후군, 아밀로이드증, 당뇨병 말초신경병증 등의 다양한 신경계 질환들에 의해 침범된다.¹ 이를 평가하기 위해 자율신경 검사가 필요하며, 다양한 적응증에 검사를 시행한다(Table 1).² 국내에서는 자율신경 검사의 지침을 2013년 제시하였으며, 이를 통해 검사자뿐만 아니라 검사 기관끼리의 통일성과 결과에 대한 신뢰성을 높이고자 하였다(Table 2).³ 본 저자들은 상기 지침을 토대로 자율신경 검사를 시행한 증례들을 고찰하

Table 1. Indications for autonomic function test²

1. Diagnosis of generalized autonomic failure
2. Diagnosis of limited autonomic neuropathy
3. Diagnosis of distal small fiber neuropathy
4. Diagnosis of orthostatic intolerance
5. Detection of neurocardiogenic syncope
6. Evaluation of the course of the autonomic disorders
7. Evaluation of the response to therapy
8. Evaluation of autonomic involvement in the peripheral neuropathy
9. Detection of sympathetic dysfunction in sympathetically maintained pain

Received: October 18, 2017 / Revised: December 8, 2017 / Accepted: December 12, 2017

Address for correspondence: Ki-Jong Park, MD

Department of Neurology, Gyeongsang National University College of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-214-3810, Fax: +82-55-214-3255, E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

Table 2. Tests of autonomic function³

1. Quantitative sudomotor axon reflex test
• Evaluating cholinergic sympathetic function
2. Heart rate difference to deep breathing
• Evaluating cardiovascular function
3. Valsalva maneuver
• Evaluating adrenergic sympathetic and vagal function
4. Head-up tilt test
• Evaluating adrenergic sympathetic and baroreflex function

여 자율신경 검사의 유용성에 대해 논의하고자 한다.

본 론

1. 범자율신경부전 (generalized autonomic failure)의 진단

1) 증례 1

72세 남자가 수년 전부터 발생한 기립어지럼으로 방문하였다. 2년 전부터 세 차례의 실신 병력이 있었으며, 한 달 전 마지막 실신 발생 시에는 수축기 혈압이 60 mmHg대로 낮게 측정되어 이후 경구 프레드니솔론, 미도드린을 복용하고 있었다. 이와 함께 5년 전부터 무긴장방광(atonic bladder)으로 비뇨기과에서 투약 받고 있었으며, 만성 변비와 소화불량 등의 위장관 장애도 호소하고 있었다. 신경학적 검진에서는 국소적 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 운동완만, 경축, 가면얼굴 등과 같은 파킨슨증을 시사하는 소견도 관찰되지 않았다. 자율신경 검사를 시행한 결과는 다음과 같았다: (1) 정량적 땀분비축삭반사 검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART): 모든 부위에서 땀분비량 감소; (2) 심호흡심박동반응(heart rate response to deep breathing, HRdb): 0.7로 감소 (정상치: 9 초과); (3) 발살바수기에서 후기 2상과 4상이 모두 관찰되지 않고, 혈압회복시간이 25초로 증가되어 있음(Fig. 1-A); (4) 기립경사 검사(head-up tilt test, HUT)에서 기립저혈압이 관찰됨(Fig. 1-B). 노르에피네프린 수치가 양와위와 기립 시에 각각 58 pg/mL (정상치: 110-410 pg/mL), 46 pg/mL (정상치: 125-700 pg/mL)로 저하되었으며, 위 내용 배출시간이 346.29분으로(정상치: 110분 이하) 증가되어 있었다. 뇌 자기공명영상은 정상이었다.

2) 증례 2

64세 남자가 수년 전부터 지속되는 기립어지럼으로 방

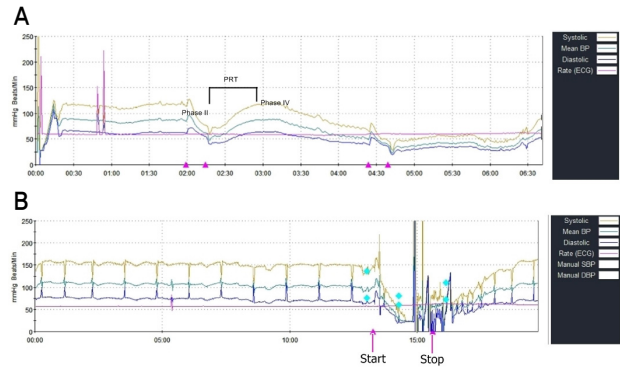


Figure 1. Autonomic function test of patient 1. (A) Valsalva maneuver show absent late phase II and phase IV. Pressure recovery time is prolonged to 25 seconds. (B) Orthostatic hypotension is reproduced by head tilt table test. PRT, pressure recovery time; BP, blood pressure; ECG, electrocardiography; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

문하였다. 자율신경 검사에서 기립저혈압이 관찰되었으나 기타 자율신경부전은 뚜렷하지 않아 기존 복용하던 전립선비대증약에 의한 것으로 판단하였다. 그러나 약물 끊은 후에도 증상이 지속되어 3년 후 다시 방문하였으며, 신경학적 검진에서 보행 시 우측 팔의 흔들림이 감소되었고, 가면얼굴(masked face)이 관찰되었다. 또한 저긴장방광으로 인해 최근 자가도뇨를 시행하고 있었다. 자율신경 검사 시행 결과는 다음과 같았다: (1) QSART: 아래팔, 다리 근위부, 다리 원위부에서 땀분비량 감소; (2) HRdb: 6.2로 감소 (정상치: 7 초과); (3) 발살바수기에서 후기 2상과 4상이 모두 관찰되지 않고, 혈압 회복시간이 30초로 증가되어 있음; (4) HUT에서 기립저혈압이 관찰됨(양와위: 176/90 mmHg; 기립 후 5분: 70/50 mmHg). 뇌 자기공명영상에서는 특이 소견이 없었으나 fluorodeoxyglucose positron emission tomography에서 양측 소뇌 반구의 대사감소가 나타났다.

3) 고찰

두 증례 모두 자율신경 검사를 통해 범자율신경부전을 확인할 수 있었으며 이를 유발할 수 있는 동반 질환은 없었다. 차이점은 증례 1은 순수하게 자율신경부전만 있었으나 증례 2는 이상운동증후가 관찰되었고 뇌 기능영상에서 이상이 나타났다는 점이다. 이러한 일차 자율신경 질환에서 감별해야 할 질환은 크게 순수자율신경실조(pure autonomic failure, PAF), MSA, PD가 있다. 감별점으로 PAF는 신경절전(preganglionic) 및 신경절후(postganglionic) 자율신경부전이 모두 있으면서 추체외로 징후나 소뇌기능 부전은 동반되지

않지만, MSA는 주로 신경절전 자율신경부전만 나타나면서 추체외로 징후나 소뇌기능부전이 동반된다. PD는 신경절전 및 신경절후 자율신경부전이 모두 나타나지만 앞선 두 질환에 비해 약하게 나타나면서 추체외로 징후가 뚜렷하게 나타난다. 중요한 점은 MSA나 PD도 초기에는 PAF와 같이 자율신경부전만 나타나다가 추후에 다른 징후가 동반될 수 있다는 것이다. Singer 등에 의하면 PAF로 판단되었던 환자들 중 3년 이상 경과 관찰을 한 79명을 분석한 결과 PAF로 지속된 경우는 41명이었고, MSA가 22명, PD나 루이소체치매로 진단된 환자가 11명이었다.⁴ 따라서 PAF로 추정되는 환자도 정기적인 검진을 통해 실조증이나 파킨슨 징후가 나타나지 않는지 확인을 해야 한다. PAF는 MSA에 비해 기능부전 악화가 느리고 예후가 더 좋은 경향을 보이기 때문에 이를 감별하는 것은 장기적인 환자 관리에도 영향을 줄 수 있다.⁵ 최종적으로 증례 1은 PAF로, 증례 2는 MSA로 진단되었다.

2. 국소자율신경부전의 진단 및 치료에 대한 반응 평가

1) 증례 3

38세 남자가 2개월 전부터 전신에 땀이 나지 않아 방문하였다. 과거력에서 특이 질환은 없었고, 최근 감염의 병력도 없었으며, 복용 중인 약도 없었다. 신체 검진 및 신경학적 검진에서도 특이 소견이 없었다. 쇼그렌 증후군 등 자가면역 질환 감별을 위해 Ro 항체, La 항체 및 rheumatoid factor, FANA, anti-dsDNA 등의 검사를 시행하였으나 모두 음성이었다. 자율신경 검사 시행 결과 HRdb, 발살바수기 및 HUT는 정상이었으나 QSART에서 모든 부위의 땀분비량이 감소되어 있었다. 그리고 온도조절발한 검사에서도 사지를 포함한 전신에서 땀분비가 관찰되지 않았다. 후천성 특발성 무한증(acquired idiopathic anhidrosis)으로 진단한 후 고용량 스테로이드를 정주하였고, 이후 증상이 회복되면서 QSART에서도 땀분비량이 증가하였다. 그러나 스테로이드 중단 4개월 후 증상은 다시 악화되었고, QSART에서도 땀분비량의 감소가 다시 나타났다.

2) 고찰

이번 증례에서는 자율신경 검사를 통해 다른 자율신경부전은 없이 땀분비기능만 저하되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 또한 치료 전후로 증상의 호전 및 재발에 따른 땀분비기능을 자율신경 검사를 통해 객관적으로 평가할 수 있었다. 무한증 환자를 평가할 때 우선 증상을 유발할 수

있는 약물 복용력을 확인해야 하고, MSA, 당뇨, 아밀로이드증과 같은 신경학적 질환 외에 쇼그렌 증후군, 파브리병 등과 같은 질환들을 감별한 후에 뚜렷한 원인이 없는 경우 후천성 특발성 무한증으로 진단할 수 있다.⁶ 다른 자율신경이나 체성신경부전은 없으며 병리기전에 따라 특발성 순수땀분비부전(idiopathic pure sudomotor failure), 땀샘기능저하(sweat gland dysfunction), 땀분비신경병증(sudomotor neuropathy)으로 나뉘며 치료는 스테로이드를 사용한다.⁷

3. 말초신경병증의 자율신경병증 병발 평가

1) 증례 4

당뇨와 만성 신부전으로 치료 중이던 49세 남자가 손발 저림과 기립어지럼으로 의뢰되었다. 손발저림은 stocking-glove 양상으로 분포되어 있었고, 건반사는 모두 저하되었으며, 신경전도 검사에서 다발성 감각운동신경병증을 확인할 수 있었다. 자율신경 검사 시행 결과는 다음과 같았다: (1) QSART: 다리 근위부, 다리 원위부, 발등에서 땀분비량 감소(Fig. 2-A); (2) HRdb: 1.7로 감소(정상치: 10 초과) (Fig. 2-B); (3) 발살바수기에서 후기 2상과 4상이 모두 관찰되지 않고, 혈압 회복시간이 20초로 증가되어 있음 (Fig. 2-C); (4) HUT에서 기립저혈압이 관찰됨(앙와위: 140/90 mmHg; 기립 후 5분: 66/50 mmHg) (Fig. 2-D). 따라서 신경인성 기립저혈압이 동반되어 기립 어지럼증을 호소하는 것으로 판단하였다.

2) 고찰

당뇨에서 자율신경병증은 보고에 따라 다르나 2.5-50%에서 동반되는 것으로 알려져 있고, 예측인자들로는 혈당 관리, 말초신경병증, 신장병증, 망막병증, 혈압, 비만, 흡연, 콜레스테롤이 있으며, 특히 자율신경병증이 있을 경우 전반적인 사망률이 올라가게 된다.⁸ 따라서 제2형 당뇨병의 경우 진단 당시부터, 제1형 당뇨병의 경우 진단 5년 후에는 자율신경병증에 대한 검사를 시행할 것을 권고하고 있다.⁹ 당뇨성 자율신경병증의 경우 초기에 심장미주신경기능부터 감소하기 때문에 HRdb나 발살바비와 같은 검사 중 한 가지에서 이상이 있으면 possible, 두 가지 이상에서 이상이 있으면 definite, 여기에 기립저혈압까지 동반되면 advanced 자율신경병증으로 분류하고 있다.⁹

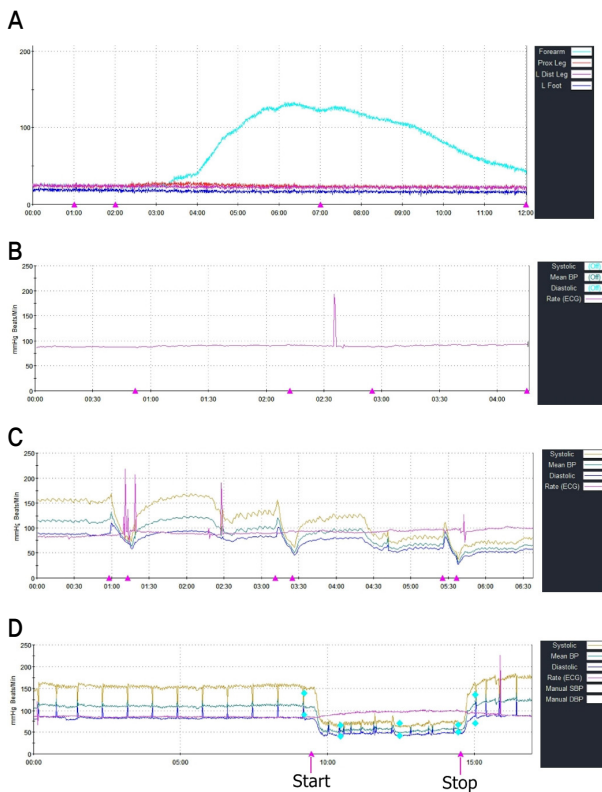


Figure 2. Autonomic function test of patient 4. (A) Sweat volume was decreased at proximal leg, distal leg, and foot. (B) Heart rate response to deep breathing was reduced to 1.7 (reference range: >10). (C) Valsalva maneuver show absent late phase II and phase IV. Pressure recovery time is prolonged to 20 seconds. (D) Orthostatic hypotension is reproduced by head tilt table test. BP, blood pressure; ECG, electrocardiography; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

4. 소섬유신경병의 진단

1) 증례 5

67세 여자가 양측 발의 화끈거리면서 차가운 느낌이 지속되어 방문하였다. 건반사를 포함한 신경학적 검사는 모두 정상이었으며 발등동맥의 맥박도 정상이었다. 신경전도 검사는 정상이었으나 QSART에서 다리 원위부와 발 근위부에서 땀분비량이 감소해 있었다.

2) 고찰

소섬유신경병은 상기 증례와 같이 화끈거림 등의 다양한 감각증상을 호소하게 되나 신경전도 검사에서는 이상이 나타나지 않기 때문에 진단에 어려움이 있다.¹⁰ 따라서

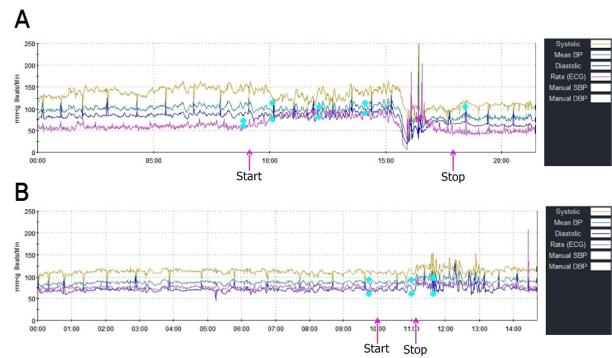


Figure 3. Head-up tilt table tests. (A) Patient 6: Syncope is reproduced at 8 minutes of tilting with decreased blood pressure and heart rate. (B) Patient 7: There is loss of consciousness at 1 minute of tilting, but blood pressure and heart rate remains to the baseline. BP, blood pressure; ECG, electrocardiography; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

합당한 증상이나 징후만 있어도 possible로, 증상 및 징후와 함께 신경전도 검사가 정상인 경우 probable로 분류하고 있으며, 피부생검이나 정량적 감각 검사(quantitative sensory testing, QST)에서 이상이 있으면 definite으로 분류하고 있다.⁹ 그러나 피부생검의 경우 대부분의 병원에서 시행하기 어려우며, QST는 검사자 간, 검사 간의 변이가 크고 말초 신경병증과 중추신경계에 의한 감각이상을 구분할 수 없다는 단점이 있다. QSART는 검사자 간이나 검사 간의 변이가 크지 않고 소섬유신경인 신경절후 땀분비신경의 기능을 평가하기 때문에 소섬유신경병을 진단하는 유용한 도구이다.^{11,12} 피부생검의 소섬유신경병증의 진단에 유용한 검사들로는 QST, QSART 및 미세신경 검사(microneurography), stimulated skin wrinkling with water test 등이 있다.¹³

5. 실신의 진단

1) 증례 6

20세 남자가 반복되는 의식소실로 방문하였다. 첫 번째는 손가락 상처를 입은 후, 두 번째는 채혈 도중 발생하였으며, 마지막은 환자의 모친이 손가락 봉합을 받는 장면을 보던 중 발생하였다. 평소에는 특이 증상이 없었고, 동반 질환은 없었으며, 신경학적 검진에서도 특이 소견이 관찰되지 않았다. HUT에서 8분 경과 시 혈압과 맥박이 감소하면서 실신이 유발되었으나(Fig. 3-A), 기타 자율신경 검사는 모두 정상이었다.

2) 증례 7

24세 여자가 3일 전부터 반복되는 의식소실로 방문하였다. 뚜렷한 유발인자는 없었으며 기간은 모두 1분 이내였다. 3년 전부터 우울증을 앓고 있었으며, 6개월 전부터는 부친의 병간호를 지속하고 있었다. 신경학적 검진은 정상이었고, 뇌 자기공명영상, 뇌파, 심초음파 및 24시간 심전도 검사 모두 정상이었다. HUT를 시행하자 1분만에 갑자기 눈을 감고 고개를 푹 숙이며 흔들어도 반응이 없는 소견을 보였으나 혈압과 맥박은 모두 정상으로 유지되고 있었다(Fig. 3-B).

3) 고찰

두 증례 모두 반복적인 실신으로 내원하였으나 증례 6은 뚜렷한 유발요인에 의해 발생하였고, HUT에서 혈압과 맥박이 감소하는 전형적인 미주신경성 실신이 재현되면서 객관적으로 이를 확인할 수 있었다. 그러나 증례 7은 혈압과 맥박의 변동 없이 검사 시작 직후에 증상이 발생하여 가성실신(pseudosyncope)으로 감별할 수 있었다. 이와 같이 HUT를 통해 가성실신을 감별할 수 있다.¹⁴

결론

증례들에서 살펴본 바와 같이 다양한 질환에서 자율신경 검사가 유용하게 사용될 수 있다. 각 질환에서 자율신경부전이 어떠한 양상으로 나타나는지 파악하고 이를 자율신경 검사를 통해 확인한다면 진단 및 치료 평가에 많은 도움을 받을 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.
2. Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol* 2003;23:407-421.
3. Park KJ, Lee H, Kim HA, Kang SY, Kim BJ, Nam TS, et al. Guidelines for autonomic function test. *J Pain Aut Disord* 2013;2:55-65.
4. Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suares MD, et al. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology* 2017;88:1129-1136.
5. Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, Watanabe H, Ito H, Kobayashi R, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:947-952.
6. Chia KY, Tey HL. Approach to hypohidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:799-804.
7. Tay LK, Chong WS. Acquired idiopathic anhidrosis: a diagnosis often missed. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:499-506.
8. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-397.
9. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2293.
10. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012;25:542-549.
11. Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48:883-888.
12. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34:57-61.
13. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: getting bigger! *Muscle Nerve* 2016;53:671-682.
14. Novak P. Cerebral blood flow, heart rate, and blood pressure patterns during the tilt test in common orthostatic syndromes. *Neurosci J* 2016;2016:6127340.