

## <sup>123</sup>I-MIBG 심근스캔에서 섭취율 감소를 보인 만성 자율신경부전

나승희 · 이익성<sup>a</sup> · 이태경<sup>a</sup>

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 신경과, 순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 신경과<sup>a</sup>

### Chronic Autonomic Failure with Reduced Cardiac Uptake on <sup>123</sup>I-Methyliodobenzylguanidine Scintigraphy

Seunghee Na, MD, Eek-Sung Lee, MD, PhD<sup>a</sup>, Tae-Kyeong Lee, MD, PhD<sup>a</sup>

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon; <sup>a</sup>Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

#### ABSTRACT

Chronic autonomic failure by involvement of peripheral autonomic pathway often occurs as a complication of diseases such as diabetes, amyloidosis, inflammatory neuropathy, and etc. Contrasting those conditions where autonomic dysfunction as a consequence of peripheral neuropathy, pure autonomic failure (PAF) is a rare neurodegenerative disorder involving primarily peripheral autonomic pathway. We experienced a patient with severe autonomic failure who showed sympathetic denervation in <sup>123</sup>I-Methyliodobenzylguanidine scintigraphy. We discuss the clinical features and differential diagnosis of PAF with review of literatures.

(J Pain Auton Disord 2017;6:41-45)

#### KEYWORDS

Pure autonomic failure, Orthostatic hypotension, Myocardial scintigraphy

만성자율신경부전(chronic autonomic failure)은 당뇨병이나 아밀로이드병증, 염증성 말초신경병, 다발골수종(multiple myeloma), 기타 약제, 독성물질과 같은 말초신경을 침범하는 질환에서 발생하는 경우와 자율신경계를 주로 침범하는 신경퇴행 질환(neurodegenerative disease)에 의해 나타나는 경우로 나눌 수 있다. 후자의 경우는 일차 만성 자율신경부전(primary chronic autonomic failure)이라고 하며, 중추와 말초 자율신경계를 침범하는 신경퇴행 질환에 의해 발생하는 것으로 여겨진다. 크게 세 가지 임상병리학적 상태

로 나눌 수 있는데, 진행되는 중추신경계 퇴행 증상과 현저한 자율신경부전을 동반하는 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA), 파킨슨병(Parkinson's disease)에 연관되어 나타나는 자율신경부전 그리고 중추신경계의 이상 증상이나 증후의 동반 없이 기립저혈압을 주로 보이는 순수자율신경부전(pure autonomic failure, PAF)으로 나누어진다.<sup>1</sup> 이 중 PAF는 신경절후자율신경(postganglionic autonomic nerve)의 소실이 주된 소견으로, 루이소체치매(dementia with lewy body), MSA, 파킨슨병과 함께 시누클레인병(synucleinopa-

Received: November 16, 2017 / Revised: December 12, 2017 / Accepted: December 15, 2017

Address for correspondence: Tae-Kyeong Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea

Tel: +82-32-621-5056, Fax: +82-32-322-7416, E-mail: xorudoc@schmc.ac.kr

\* This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

thy)에 속하는 하나의 질환으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 저자들은 서서히 발생하여 다른 신경학적 이상 소견 없이 진행되는 기립저혈압을 주소로 내원한 환자에서 자율신경기능 검사에서 심한 자율신경부전이 확인되고, <sup>123</sup>I-Methyliodobenzylguanidine (MIBG) 심근스캔에서 심장 교감신경지배가 감소된 소견을 보여 이를 관련 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

69세 여자가 1년 전에 발생하여 점차 악화되는 기립어지럼을 주소로 내원하였다. 당뇨, 고혈압 등의 기저 질환이 없었으며 가족력이나 음주력 또한 없었다. 기립어지럼은 약 1년 전부터 발생하였다고 하며, 오전에 기상 후 일어나던 중 짧은 의식 소실을 동반한 실신이 동반된 적도 있었다. 증상은 기립 시 반복되면서 때때로 식사량이 적거나 설사 시에 악화되는 양상이었는데, 내원 전 장염이 발생하여 설사, 탈수가 있으면서 어지럼이 더 악화되었다. 심할 때에는 누웠다 앉을 때에도 증상이 나타났고, 장염으로 타원 입원 치료 중에는 검사를 위해 이동하다가 실신하기도 하였다. 실신 시에는 혈압이 낮아지고, 누운 자세를 취한 후 수분 내에 회복되었다. 장염은 회복되었으나 이러한 기립어지럼은 호전되지 않아 이를 주소로 본원 외래를 경유하여 입원하였다.

환자는 기립어지럼 외 눈부심, 입마름, 땀분비 이상이나 변비 등은 호소하지 않았으며, 배뇨장애 및 잔뇨감도 없었고 이따금 야간뇨만 있다고 하였다. 기립 시 심한 어지럼 때문에 보행이 어려워 대부분의 시간을 침상에 누워 있거나 기대어 앉아 있었다. 내원 시 누워서 측정한 활력징후는 혈압 154/82 mmHg, 맥박 72/min이었다. 신경학적 진찰에서는 특별한 이상 소견이 없었다. 양안의 동공 크기는 같고, 빛반사는 정상적이었다. 정상 심부건반사를 보였고 추체외로 증상이나 운동 실조도 없었다.

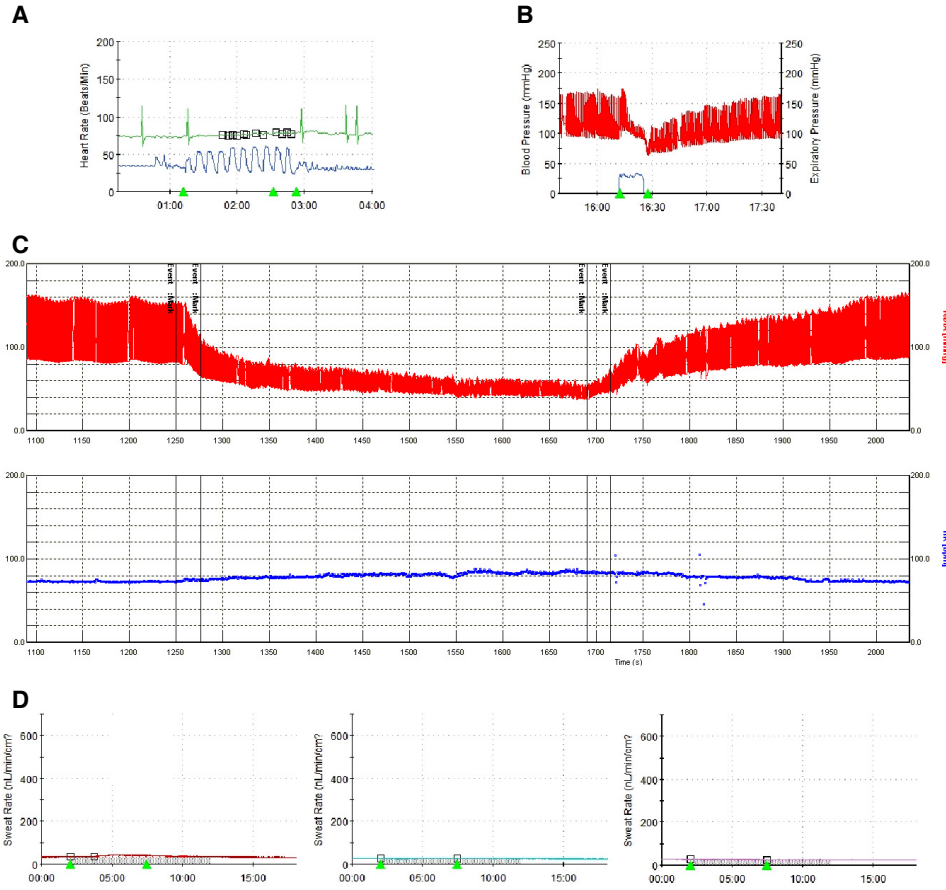
자율신경 임상 증상 척도인 composite autonomic symptom score 31은 총 31점을 기록하였고, Korean version of orthostatic grading scale은 8점이었다. 심호흡 시의 심박동변이 (E:I ratio)는 1.02로, 1.06 이상이 정상 범위임을 고려하였을 때 미주신경반사(vagal reflex)의 이상이 있음을 시사하는 소견이었다(Fig. 1). Finometer<sup>®</sup> (Finapres Medical systems, Amsterdam, The Netherlands)를 이용한 발살바수기(Valsalva maneuver)에서 발살바비(Valsalva ratio)는 1.1로 정상 범위(>1.06)에 포함되었으나 후기 제2상과 제4상 혈압 회복이 관찰되지 않았고,

기저 혈압 회복시간(pressure recovery time)이 51.5초로 지연되어 있었다. 기립경사 검사(tilt table test)에서 누운 상태의 혈압이 154/82 mmHg, 심박수는 분당 72회로 확인되었으나 기립 직후 102/63 mmHg, 1분 후 79/54 mmHg, 5분 후 60/43 mmHg로 기립저혈압이 지속되었고, 심박수는 각각 분당 74회, 분당 78회, 분당 84회로 뚜렷한 상승 없이 환자가 기립불내증(orthostatic intolerance)을 호소하여 검사를 중단하였다. Q-sweat<sup>®</sup> (WR Medical Electronics Co, Stillwater, MN, USA)을 이용한 정량적 땀분비축삭반응 검사(quantitative sudomotor axon reflex test)에서는 전완과 하지 근원위부 세 부위에서 모두 정상 범위의 절반 이하로 땀분비가 감소한 소견이 확인되었다. 혈중 노르에피네프린은 누워서, 기립 후 측정하였을 때 각각 48.13 pg/mL, 57.30 pg/mL로 확인되었다. 이는 기준치보다 낮을 뿐만 아니라(100-410 pg/mL) 기립 후 뚜렷한 상승도 없었다.

자율신경병증을 야기할 수 있는 전신 질환을 감별하기 위해 시행한 혈액 검사 및 결합조직병 관련 자가항체 검사, 종양표지자 검사 등에서 모두 특이 소견은 없었다. 뇌 자기공명영상에서 특이 소견 없었고, <sup>18</sup>F-FP CIT PET CT에서 도파민뉴런의 감소 소견은 보이지 않았다. 심장 <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy 검사에서는 heart-to-mediastinum (H/M) 비율이 1.42로 측정되어 심장의 교감신경지배가 감소되어 있음을 확인하였다(Fig. 2). 이를 종합하여 PAF으로 진단하였고, 증상 조절을 위해 droxidopa를 처방하였으며, 추후 MSA나 루이 소체 치매 증상 발생 가능성에 유의하며 외래 추적 중이다.

## 고 찰

기타 약물이나 당뇨병과 같은 전신 질환에 기인하지 않은 일차 자율신경부전(primary autonomic failure)에는 PAF, 자율신경부전이 동반된 파킨슨병, MSA 등이 있다.<sup>3</sup> 부검 증례에서 교감신경절과 교감신경축삭돌기 원위부, 흑색질(substantia nigra)과 청반핵(locus ceruleus)에서 루이소체(Lewy bodies)가 관찰되어,<sup>4</sup> PAF를 시누클레인병(synucleinopathy)의 한 질환으로 간주하게 되었다. PAF에서는 파킨슨 증상이나 기타 중추신경 이상이 보이지 않는 것이 진단의 전제이고 시누클레인병 중에서는 비교적 좋은 예후를 갖는 편이지만,<sup>3,5</sup> 일부 환자에서는 수년 혹은 약 20년 이상 시간이 지난 후에야 추체외로 증상이 나타나 MSA로 진단되기도 한다.<sup>6</sup> 만성적으로 진행되는 자율신경부전 증상을 공통적으로 보이지만, PAF는 비교적 그 진행 속도가 느리고 예후가 좋은 편에 속하여 파킨슨병과 MSA를 감별해내는 것이



**Figure 1.** Autonomic function tests. (A) Abnormal E:I ratio of heart rate difference during deep breathing maneuver. (1.02, normal range: >1.06) (B) Loss of overshoot on phase IV and prolonged pressure recovery time (51.5 sec). (C) On Head-up tilt test, neurogenic orthostatic hypotension was observed. (D) During quantitative sudomotor axon reflex test, total sweat volume were decreased over the forearm, distal leg, and foot.



**Figure 2.** <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. The heart-to-mediastinum ratio was calculated as 1.48.

중요하다. MSA-autonomic (MSA-A)과 같이 자율신경 증상이 특히 두드러지는 MSA는 PAF와 구별해내기 어려울 수 있으나, 세 질환은 신경병리학적 특징과 원인, 주로 나타나는 자율신경 증상, 혈중 노르에피네프린 농도 및 MIBG 심근스캔 결과 등에서 차이를 보인다(Table 1).<sup>7</sup>

조직의 교감신경계 지배를 시각화하기 위해 6-[<sup>18</sup>F]fluorodopamine thoracic PET을 이용한 연구에서 PAF, 자율신경 부전을 동반한 파킨슨병, MSA 환자 및 정상군에게서 심근의 방사능을 측정된 결과, PAF와 파킨슨병 환자에게서 매우 저하된 섭취율을 보였으나 MSA와 정상군에서는 모두 잘 보존되어 있음이 확인되었다.<sup>8</sup>

<sup>123</sup>I-MIBG 심근스캔의 초기 섭취영상과 지연 섭취영상을 이용하여 각각의 H/M ratio를 구할 수 있으며, 일반적으로 지연 H/M ratio를 사용한다. 이를 이용한 연구에서도 같은

**Table 1.** Comparison of multiple system atrophy, pure autonomic failure and Parkinson's disease (modified from Garland et al.<sup>7</sup>)

Characteristic	MSA	PAF	PD
Site of autonomic impairment	Mainly preganglionic, central	Mainly postganglionic; peripheral	Mainly postganglionic; peripheral
Prognosis	Poor; median survival 5-9 years	Good; slow disease progression with survival >10-20 years	Intermediate prognosis between MSA and PAF; variable progression
Parkinsonism or cerebellar symptoms	Common	Rare	Always present
Neuropathological marker	Glial cytoplasmic inclusion sin oligodendroglia and neurons	Lewy bodies in neurons	Lewy bodies in neurons
Orthostatic hypotension	Common	Common	Less common than in MSA or PAF
Sleep apnea and respiratory disturbances	Common	Uncommon	Common
Urinary tract disturbances	Early in disease	Late in disease	Later than extrapyramidal symptoms
Supine plasma norepinephrine	Normal	Very low	Normal
Orthostatic rise in norepinephrine	Subnormal	Subnormal	Normal
Postsynaptic adrenoceptor sensitivity	Mildly increased	Increased	Mildly increased
Cardiac sympathetic innervation	Intact	Decreased	Decreased

MSA, multiple system atrophy; PAF, pure autonomic failure; PD, Parkinson's disease.

맥락의 결과가 나타났는데, PAF, 파킨슨병, 루이소체 치매에서는 정상군과 MSA, 피질기저핵변성, 진행성 핵상마비 환자에게 비해 심근의 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취율이 감소되어 초기 및 지연 H/M ratio 모두가 유의하게 낮아져 있었다.<sup>9,10</sup> 또한 PAF, 파킨슨병, 루이소체 치매에서는 초기 H/M ratio에 비해 지연 H/M ratio가 더 낮게 측정되었다. 이는 초기 섭취영상이 교감신경절전신경의 통합성(integrity)과 분포를 시사하는 데 비해 지연 섭취영상이 교감신경말단의 노르에피네프린 유실(washout)과 기능적 상태를 시사한다는 점을 고려하였을 때, 심근의 교감신경지배가 소실되어 있을 뿐만 아니라 교감신경말단에서 노르에피네프린이 잘 보존되지 않고, 쉽게 유리되어 소실되는(spillover) 것을 시사한다.<sup>10</sup> 이를 종합하였을 때, PAF의 감별 진단에서 신경학적 진찰을 통해 중추신경계 침범 여부를 확인할 수 있는 파킨슨병과 달리, MSA와 PAF를 구별하는 데 있어 심근의 교감신경지배를 측정할 수 있는 <sup>123</sup>I-MIBG 심근스캔 등을 이용하는 것이 효과적일 수 있다.

본 증례의 환자는 기저 질환이나 특이 병력 없이 서서히 진행되는 기립저혈압을 주소로 내원하여, 이 외의 자율신경증상을 호소하지 않았으나 자율신경 검사에서 교감노르아드레날린성, 교감콜린성, 부교감콜린성 기능장애가 모두 확인되었다. 신경학적 검사에서 중추신경계 침범을 시사

하는 소견은 관찰되지 않았다. 혈액 검사에서 양와위 노르에피네프린 및 기립 후 측정된 노르에피네프린이 모두 감소되어 있을 뿐만 아니라 <sup>123</sup>I-MIBG 심근스캔에서 심장의 <sup>123</sup>I-MIBG 섭취율이 뚜렷하게 감소되어 있어, 환자는 MSA-A나 전구단계의 파킨슨병보다 PAF의 가능성이 높음을 뒷받침하고 있다. 비록 현재 신경학적 검사에서 추체외로 증상 및 소뇌실조 증상 등이 동반되지 않았으나, 질환 특성을 고려하였을 때 시간이 경과하며 추가적으로 증상이 발생할 가능성을 배제할 수 없어 이는 정기적인 추적을 통해 확인해야 될 것이다. 만성적으로 진행되는 기립저혈압 환자에게서 가능한 감별 질환을 고려하여 자세한 자율신경기능 평가와 적절한 보조 검사를 시행하는 것이 치료 목표를 수립하고 예후를 예측하는 데 중요하다.

## REFERENCE

1. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002;137:753-763.
2. Kaufmann H, Goldstein DS. Pure autonomic failure: a restricted Lewy body synucleinopathy or early Parkinson disease? *Neurology* 2010;74:536-537.
3. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and

- the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470
4. Hague K, Lento P, Morgello S, Caro S, Kaufmann H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol* 1997;94:192-196.
  5. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Wu T. Survival in synucleinopathies: a prospective cohort study. *Neurology* 2015;85:1554-1561.
  6. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:1093-1095.
  7. Garland EM, Hooper WB, Robertson D. Pure autonomic failure. *Handb Clin Neurol* 2013;117:243-257.
  8. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO 3rd, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696-702.
  9. 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.
  10. Kashihara K, Ohno M, Kawada S, Okumura Y. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of <sup>123</sup>I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2006;47:1099-1101.