

소섬유신경병증

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이효은 · 신하영

Small Fiber Neuropathy

Hyo Eun Lee, MD, Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Small fiber neuropathy is a clinical condition which affects small caliber peripheral nerves i.e. A δ and C fibers. Main clinical characteristics of small fiber neuropathy are neuropathic pain and autonomic symptoms. Diagnosis of small fiber neuropathy is challenging due to absence of a gold standard diagnostic test, so the diagnosis is based on typical small fiber neuropathy related symptoms, normal nerve conduction studies, reduced intraepidermal nerve fiber density at the ankle, and/or abnormal quantitative sensory testing. Although small fiber neuropathy may be associated with various systemic diseases, this neuropathy remains idiopathic in a large portion of patients. Recently, gain of function Nav1.7 mutation has been found in about 30% of patients with idiopathic small fiber neuropathy. Because there are several treatable disorders associated with small fiber neuropathy, the correct and early diagnosis of small fiber neuropathy and the effort to find the underlying disorders are important.

(J Pain Auton Disord 2013;2:89-94)

KEYWORDS

Small fiber neuropathy, Neuropathic pain, Skin biopsy, Intraepidermal nerve fiber

서론

소섬유신경병증(small fiber neuropathy)은 직경이 작은 신경섬유들이 선택적으로 손상되는 말초신경병증의 아형으로 신경병성통증과 자율신경기능 이상이 특징적이다.¹ 소섬유신경병증은 간단한 신경학적 검사나 신경전도검사에서 이상소견이 나타나지 않는 경우가 많아 진단에 어려움이 있고 종종 병이 없는 상태로 과소평가되기도 한다. 하지만 통증으로 인해 삶의 질이 떨어지며 몇몇 질환의 경우 원인질환에 대한 치료가 소섬유신경병증의 진행을 막을 수 있다

는 점에서 소섬유신경병증에 대한 이해와 정확한 진단을 위한 의료진의 노력이 필요하다.

소섬유신경병증이란?

말초신경섬유는 직경과 수초의 유무에 따라 분류된다(Table 1). A섬유(A fiber)는 수초에 싸여져 있으며 직경의 굵기에 따라 A- α , A- β , A- γ , A- δ 로 나누어진다. C섬유(C fiber)는 가장 작고 전도 속도가 느리며 수초에 싸여져 있지 않다. 이 중 A δ 섬유와 C섬유를 소섬유신경(small fiber nerve)로 구분하

Received: November 5, 2013 / Revised: November 30, 2013 / Accepted: November 30, 2013

Address for correspondence: Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: hayshin@yuhs.ac

Table 1. Classification and function of sensory peripheral nerve fiber types

Fiber type	Myelination	Fiber diameter	Conduction velocity (m/s)	Function
A α and β	+	5-20	30-70	Light touch, pressure, vibration
A γ	+	3-6	15-30	Spindle afferents
A δ	+	2-5	12-30	Pain, temperature (cold), pinprick
B	+	1-3	3-15	Multiple autonomic function
C	-	0.3-1.1	0.5-2	Pain, temperature (warm)

며, 각각 A- δ 섬유는 통각(pain), 온도(temperature)의 구심신경 기능을 담당하고 C섬유는 통각, 온도, 내장신경(visceral nerve)의 구심신경기능과 자율신경의 신경절이후(postganglionic) 원심신경을 담당한다.¹

현재 A δ 섬유와 C섬유의 손상이 의심되는 임상증상이나 징후, 정상 신경전도검사, 피부생검을 통한 intraepidermal nerve fiber (IENF)의 밀도 측정, 정량적감각각신경검사(Quantitative sensory nerve test; QST) 등을 종합하여 소섬유신경병증을 진단하고 있지만 아직 명확한 진단기준은 없는 실정이다.²

임상양상

소섬유신경병증의 가장 특징적인 임상양상은 신경병성 통증과 자율신경 이상 증상이다. 소섬유신경병증 환자들이 가장 흔하게 호소하는 증상은 양발 또는 발끝의 통증이다. 통증은 지속적이거나 밤이나 휴식 시에 악화되기도 하며 작열감(burning), 찌르는 듯함(stabbing), 전기 오듯이 저림(electric shock-like), 따끔따끔함(prickling, lancinating), 쑤시는 듯함(aching) 등 다양하게 표현된다.¹ 통각과민, 무해자극통증(allodynia) 등의 양성감각증상이 흔하지만 온도감각저하(thermal hypoesthesia), 통각저하(hypalgesia) 등의 음성감각증상도 나타난다.¹ 감각증상에 대한 용어와 정의에 대해서는 표 2에 기술하였다. 대부분에서는 원위부에서 시작하는 length-dependent 양상을 보이지만 국소적 또는 광범위하거나 비대칭적으로 나타나기도 한다.³

신경학적 검사의 경우 자세하게 시행하지 않을 경우 이상을 찾지 못하는 경우가 흔하다. 하지만 자세한 신경학적 검사를 통하여 침범된 부위의 온도감각(temperature)과 통각(pain)의 저하를 찾을 수 있으며 땀분비 이상, 성기능장애, 구강건조증(xerostomia), 기립성 저혈압 등의 자율신경계 이

Table 2. Definition of negative and positive symptoms and signs

Definition	
Negative symptoms and signs	
Hypoalgesia	Reduced sensation to painful stimuli
Hypoesthesia	Reduced sensation to non-painful stimuli
Positive symptoms and signs	
Hyperalgesia	Pain from normally painful stimuli
Hyperesthesia	Exaggerated sensation to non-painful stimuli
Paraesthesia	Non-painful ongoing sensation
Dysesthesia	Any abnormal sensation
Allodynia	Abnormal perception of pain from normally non-painful stimuli

상도 발견할 수 있다.¹ 고유감각(proprioception)과 진동감각(vibration)은 큰섬유신경의 손상을 동반하기 전까지는 정상 소견을 보인다.¹ 심부건반사(deep tendon reflexes) 역시 정상이며 근육위축이나 위약은 보이지 않는 것이 일반적이다.

원인

소섬유신경병증은 다양한 전신질환과 연관되어 있어 면밀한 병력청취와 신체검사가 필요하다. 한 연구에 따르면 소섬유신경병증의 원인으로 당뇨와 내당능장애(impaired glucose tolerance; IGT)가 전체환자의 35%로 가장 흔했으며 7%의 환자에서 쇼그렌증후군이, 5%의 환자에서 갑상선저하증이 발견되었고 40%는 특발성(idiopathic)이었다.⁴ 소섬유신경병증과 연관된 다양한 원인에 대해 표 3에 기술하였다.

당뇨와 내당능장애(impaired glucose tolerance)는 순수소섬유신경병증(pure small fiber neuropathy)의 가장 흔한 원인이며 큰섬유신경병증도 동반되는 경우가 흔하다. 이전 연구에서 특발성 소섬유신경병증 환자를 2년간 추적한 결과 그

Table 3. Conditions associated with small fiber neuropathy

Metabolic	Diabetes	Immune-mediated	Anti-sulfadite antibodies
	Impaired glucose tolerance		Anti-trisulfated heparin disaccharide antibodies
Drugs and toxics	Rapid glycaemia control in diabetes		Monoclonal gammopathy of undetermined origin
	Hyperlipidemia		Guillain-Barre' syndrome
	Hypothyroidism		Celiac disease
	Vitamin B12 deficiency		Sjögren's syndrome
	Antiretroviral agents		Vasculitis
	Statins		Sarcoidosis
	Metronidazole		Systemic lupus erythematoses
	Bortezomib		Rheumatoid arthritis
	Nitrofurantoin		Systemic amyloidosis
	Flecainide		Paraneoplastic neuropathies
Infections	Linezolid	Hereditary	Inflammatory bowel diseases
	Alcohol abuse		
	Industrial, environmental, and marine toxins		
	HIV		Fabry's disease
	Hepatitis C		Tangier's disease
	Epstein-Barr virus		Familial amyloidosis
	Leprosy		Familial burning feet syndrome
Idiopathic	Diphtheria		Hereditary sensory autonomic neuropathies
	Chagas' disease		Charcot-Marie-Tooth type 2B
	Botulism		Generalized anhidrosis
	Idiopathic small fiber neuropathy		Hemochromatosis
	Erythromelalgia		Sodium channel mutations (SCN9A)
	Burning mouth syndrome		
	Faecal urgency and rectal hypersensitivity		
	Complex regional pain syndrome I		
	Ross' syndrome		

중 약 25% 환자들의 경우 소섬유신경병증의 원인이 밝혀졌으며 이들 중 대부분이 당뇨병이나 내당능장애였다.⁴ 이전의 많은 연구들에서 당대사 이상과 소섬유신경병증의 연관 관계를 제시하였으며 당뇨병만 있는 환자에 비해 대사증후군(고지혈증, 고혈압, 비만, 당뇨)이 동반된 환자에서 소섬유신경병증의 위험도가 두 배 이상 높았다는 보고도 있다.⁵ 또한, 당뇨병 환자들에서 급격한 당 조절 이후 급성 소섬유신경병증이 발생하는 경우도 있다.⁶

당뇨병 이외에 알코올성 신경병증(alcoholic neuropathy), 사 람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus; HIV), 염 증성 신경병증(inflammatory neuropathies), 복강증후군(celiac syndrome), C형 간염(hepatitis C), 하지 불안증후군(restless legs Syndrome), 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome type I), 파라단백혈증(paraproteinemia), 신경독성 약물(neurotoxic drug), 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus), 쇼그 렌증후군(Sjogren's syndrome), 갑상선기능이상(abnormal thyroid function), 아밀로이드증(amyloidosis), 부종양증후군(paraneoplastic

syndromes), 파브리병(Fabry's disease), 탄지에르병(Tangier's disease), 1형, 4형, 5형 유전감각자율신경병증(hereditary sensory and autonomic neuropathy, type I, IV and V) 등 다양한 질환들이 소섬유신경병증이 발생과 연관되어 있다.⁷

진단

1. 선별검사와 통증의 정량화

최근 신경병통증(neuropathic pain)과 비신경병통증(non-neuropathic pain)을 감별하기 위한 선별검사들이 많이 개발 되었다. 현재 사용되고 있는 검사로는 신경병성 통증 설문지 (neuropathic pain questionnaire, NPQ), Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS), Douleur neuropathique 4 questions (DN4), painDETECT, ID-Pain가 있다.⁸ 이러한 선별검사를 사용하였을 때 이미 신경병통증으로 진단된 환자들의 10-20%에서만 확인이 되어 합의에 도달한 선

Item	0: Never	1: Sometimes	2: Often	3: Always
Changed sweating pattern				
Diarrhea				
Constipation				
Micturation problems				
Dry eyes				
Dry mouth				
Dizziness on standing				
Palpitations				
Hot flashes				
Sensitive skin				
Burning feet				
Sheet intolerance				
Restless legs				
Total Score				

Figure 1. Small nerve fiber symptom inventory questionnaire (SFN-SIQ).

별검사는 아직 없는 실정이다.⁸

소섬유신경병증에 대한 척도검사는 Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory Questionnaire (SFN-SIQ)가 유일하다.^{3,9} 이 질문지는 13항목으로 구성되어 있으며 증상의 정도를 0, 전혀 없음(never); 1, 가끔(sometimes); 2, 종종(often); 3, 항상(always)으로 나누었다(Fig. 1). 소섬유신경병의 주된 증상이 신경병통증이므로 신경병통증을 위한 척도검사로 소섬유신경병의 통증을 평가하고 있다. 신경병통증을 정량화하기 위한 검사로는 신경병통증척도(neuropathic pain scale, NPS), pain quality assessment scale (PQAS), 신경병통증증상목록(neuropathic pain symptom inventory, NPSI)이 있다.¹⁰ 최근에는 한국어 신경병통증설문지(korean neuropathic pain questionnaire, KNPQ)가 개발되었다.¹¹

2. 정량적 감각신경검사(quantitative sensory test, QST)

정량적 감각신경검사는 온도감각(cold, warm), 통증(cold-pain, warm-pain)의 역치를 정량화하는 검사로 소섬유신경의 기능을 평가하기 위해 가장 흔히 사용된다.¹ 하지만 정량적 감각신경검사에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 염증성 근관절통(inflammatory arthrom-

yalgias), 섬유근육통(fibromyalgia)과 같은 비신경병통증에서도 이상소견이 발견되기 때문에 신경병통증과 비신경병통증을 감별 진단할 수가 없다.¹⁰ 둘째, 환자의 의식수준이나 인지능력이 결과에 영향을 미친다.⁷ 셋째, 환자의 판단에 의존하므로 감각소실의 진위여부를 판단할 수가 없다.⁷ 그러므로 EFNS나 NeuPSIG 권고사항에서는 정량적 감각검사는 임상에서 감각요소를 문서화 하는데 사용할 수 있고 이질통(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia)의 치료 효과나 각 통증요소 별 치료효과를 판단하는 데 유용하지만 타당성의 입증을 위해 앞으로 더 많은 전향적 연구가 필요할 것이라 보고하고 있다.^{8,10}

3. 피부생검(Skin biopsy)

Anti-PGP 9.5 항체를 이용한 면역조직화학적 염색이 가능해지면서 피부생검으로 표피신경섬유 밀도(density)를 정량화하는 것이 소섬유신경병증의 진단에 널리 사용되어 있고 있다. 2010년 EFNS와 PNS에서 소섬유신경병증을 진단하기 위해 피부생검을 할 것을 권고하였고 피부생검에 대한 표준안을 발표하였다.² 표준안은 다음과 같다. 외측복사뼈 상방 10 cm에서 3 mm 펀치생검(punch biopsy)을 시행하며 적어도 50 µm 굵기의 조직을 3개 이상 얻어 선형 표피신경섬

유의 밀도를 정량화한다. 조직은 2% PLP나 Zamboni's 용액으로 고정하고 토끼의 다중클론 성 anti-PGP 9.5 항체를 사용한 면역조직화학 법, 명시야 현미기술(bright-field microscopy), 면역형광염색법(immunofluorescence)을 시행한다. 밀도를 측정할 때는 반드시 표피진피경계(dermal-epidermal junction)를 지나는 단일 표피신경섬유만 포함시켜야 하며 분지(secondary branch)섬유는 제외해야 한다.

피부생검을 이용한 소섬유신경병증 진단의 민감도(78-92%)와 정확도(65-90%)로 높다.⁷ 정상 신경전도검사를 보이는 발의 통증을 호소하는 환자에서 표피신경섬유밀도를 정량화함으로써 소섬유신경병을 입증할 수 있었다. 여러 연구에서 피부생검 결과와 다른 소섬유신경기능검사와의 연관성을 증명하였고 QST보다 더 높은 민감도를 보였다.¹⁰

4. 각막 공초점 현미경(corneal confocal microscopy)

레이저 생체 각막 공초점 현미경(in vivo laser corneal confocal microscopy; IVCCM)은 각막 신경섬유 밀도(corneal nerve fiber density; CNFD), 각막 신경 섬유 길이(corneal nerve fiber length; CNFL)등을 확인할 수 있는 비침습적인 검사로 소섬유신경병증의 진단에 이용되고 있다.¹² 각막신경섬유밀도와 길이의 감소는 말초신경병의 중증도와 연관성이 있음이 보고되었다.¹² 하지만 장비와 숙련된 검사자가 필요하다는 제한점이 있으며 일부 안과학자들은 아미오다론 유발성 각막병증(amiodarone-induced keratopathy)이나 레이저광학 각막절제술(postphotorefractive keratectomy)에서도 관찰될 수 있는 비특이적 소견이라는 의견도 있다.¹²

5. 기타

레이저 유발전위(laser-evoked potentials; LEPs)는 A δ 섬유 C섬유의 경로를 가장 쉽고 신빙성 있게 평가할 수 있는 신경생리학적 검사이다.¹⁰ 최근 많은 연구가 진행되었고 그 결과 레이저 유발전위검사는 신경병 환자에서 A δ 섬유 경로의 기능을 평가하는 데 도움이 된다고 보고하고 있다.¹⁰ 그 외에도 소섬유신경의 기능을 평가하기 위해 미소신경전도법(microneurography), 피부잠복기간(cutaneous silent period; CSP),

CHEPs(contact heat evoked potential stimulators) 등 여러 가지 신경생리학적 검사가 시도되고 있으나 아직 많은 연구가 필요하다.¹

치료

병인을 치료하는 것이 소섬유신경병증의 가장 효과적인 치료이다. 하지만 앞에서 언급한 바와 같이 병인을 진단하지 못해 원발성 소섬유신경병증으로 진단되는 경우가 많다. 아직까지 소신경병증의 분자학적이거나 이온통로의 변화에 대한 이해가 충분하지 않아 소신경병증에 초점을 맞춘 치료적 접근은 미흡하다. 각각의 약들에 대한 치료반응을 구분하려는 많은 시도가 있지만 통증의 양상이나 종류에 따른 선택적 치료는 아직까지 밝혀진 바가 없다.¹³

일반적으로 신경병증 통증에 사용되는 약물에는 항우울제(antidepressants), 항전간제(anticonvulsants), 글루타메이트 길항제(glutamate antagonists), 마약성 진통제(narcotic analgesics), 아편유사제(opioids)가 있다. 캡사이신(capsaicin), 보툴리눔톡신(botulinum toxin type A)이나 리도카인(lidocain)과 같은 국소제제를 사용하기도 한다. 초기부터 서로 다른 기전을 가진 약들을 병합요법 할 수도 있다. 하지만 신경병증 통증은 그 기전이 다양하고 심리적인 부분도 함께 작용하기 때문에 치료가 쉽지 않다.

결론

소섬유신경병증은 다양한 전신질환에서 동반되어 나타나거나 선행할 수 있지만 일반적인 말초신경검사에서 이상이 나타나지 않아 소홀히 다루어지기 쉽다. 그러나 소섬유신경병의 주된 증상인 통증은 환자의 삶의 질을 저하시키고 자율신경계 이상은 심혈관계 이상으로 사망을 초래할 수도 있다.¹⁴ 최근 소섬유신경병증의 유병률이 높아지면서 중요성이 대두되고 피부생검과 같은 새로운 진단기술들이 개발되면서 소섬유신경병증에 대한 연구가 많아지고 있다. 아직까지 진단기준조차 확립되지 않았지만 소섬유신경병증에 대해 관심을 가지고 의심해 보는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18: 591-597.
2. Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:79-92.
3. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2012;25:542-549.
4. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-1925.
5. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:252-255.
6. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010;67: 534-541.
7. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:193-200.
8. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.
9. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: Quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013 May 28. doi: 10.1002/mus.23910. [in press]
10. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018.
11. Yun DJ, Oh J, Kim BJ, Lim JG, Bae JS, Jeong D, et al. Development of Korean Neuropathic Pain Questionnaire for Neuropathic Pain Screening and Grading: A Pilot Study. *J Korean Neurol Assoc* 2012;30:15-25.
12. Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localization and diagnostic testing. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2012;18:13-38.
13. McArthur JC. Painful small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2012;18:106-125.
14. Oh J. Peripheral Neuropathies with Autonomic Dysfunction. *Journal of Pain and Autonomic Disorders* 2012;1:19-23.