

Initial assessment in peripheral neuropathies



Seung Min Kim, MD

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

Peripheral neuropathies are disorder of the peripheral nervous system, which includes the peripheral motor, sensory, and autonomic neurons as well as the glia that surround them. These disorders can be genetic, toxic, immunologic, or metabolic. Some or all populations of peripheral nerves can be affected. A systematic approach based on the history, physical examination, and neurophysiology is essential to evaluate and treat patients with neuropathy effectively. A shotgun approach in which every conceivable cause of neuropathy is investigated all at once is expensive, may be misleading, and is therefore not in the patient's best interests. Sural nerve biopsies can aid in the evaluation of neuropathies when they are used to answer specific questions about the neuropathy but should not be utilized as a component of a nonspecific fishing expedition.

Key Words: Peripheral neuropathies, Diagnostic approach

서 론

말초신경병 환자의 평가에 있어 체계화된 접근은 필수적이다. 특히 초기 단계의 평가는 시간을 절약하고 지름길로 도달하게 하는 데에 있어 더욱 중요하다. 독성 물질, 후천적 혹은 유전적 요인 및 다양한 원인들이 말초신경병증을 유발한다. 모든 환자들에 있어서 이러한 다양한 원인을 찾기 위하여 shotgun 방식으로 접근하는 것은 낭비적인 요소가 많고, 실제 진단율을 더 높일 수 있는 것도 아니다. 그러므로 세심한 병력 청취와 신경학적 진찰을 통하여 말초신경병이 존재함을 밝히고, 적절한 전기생리검사를 이용하여 기능 이상을 구체화한 다음 적절한 실험실적 검사를 적용하여 확진하는 것이 이상적이다.

말초신경계 질환에 이환된 것으로 추정되는 환자를 대하는 신경과 의사는 일반적으로 세 가지 측면에 도전을 받게 된다. 첫째로 가장 두드러지는 명제는 과연 환자가 호소하는 증상이나 진찰 소견이 말초신경계 침범에 의한 것이 확실한지 여부를 가늠하는 것이다. 대뇌, 척수, 척수전각세포, 신경근접합부 혹은 근육 질환에 의하여 유사한 증상이 유발되는

것이 아닌지 감별하는 것이 중요하다. 둘째로는 말초신경병의 원인이나 형태를 적절하게 파악하게 해주는 완벽한 감별 진단 리스트를 작성하는 것이다. 셋째로, 중요한 도전 과제는 적절한 치료법을 적용하여 질병의 진행을 늦추어서, 환자의 삶의 질을 개선시키는 데에 있다. 실제 완벽한 치료 방법이 없더라도 대증적 치료로 환자에게 도움이 되는 방법을 찾는 것은 의사의 본분이지만 말초신경계 질환의 많은 수가 치료가 어려운 측면이 있다.

말초신경계 질환은 광범위한 평가를 거친 후에도 진단이 불명확한 경우가 흔하여 진단되지 않는 경우가 25%에 달한다는 보고도 있으나,¹ 실제 임상에서 이 수치는 너무 저평가된 것으로 여겨져 이보다 더 많은 경우가 원인 불명의 말초신경병으로 간주되는 경우가 흔하다고 생각한다. 이러한 불분명 말초신경병증의 많은 부분을 소섬유신경병(small fiber neuropathy)이 차지할 것으로 추정하고 있다. 최근까지만 해도 이들 소섬유신경병증을 앓고 있는 환자가 과연 진정한 말초신경병의 범주에 속하는지 규정하는 데에도 어려움이 있어 왔음이 사실이다. 우리나라에서도 아주 많은 환자들, 특히 나이 드신 분들이 아무 이유 없이 손발 말단부가 시리고 차갑다는 증상으로 병원을 찾고 있다. 이런 부류의 환자가 모두 소섬유신경병증은 아니겠지만, 진정한 하나의 질환으로 확정할 수 있을지 여부에 대하여 많은 고민과 연구가 필요하다고 여겨진다. 일반적으로 굵은 직경의 말초신경 기능을 평가하는

Seung Min Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 82-2-2228-1604 Fax: 82-2-393-0705
E-mail: kimsmin@yuhs.ac

신경전도검사서 정상이며, 신경학적 진찰에서도 특별한 이상 징후가 관찰되지 않는 경우 많은 환자들을 기능적 혹은 정신과적 질환으로 간주하는 경향이 흔하다. 피부조직검사를 통하여 진피 내의 무수신경섬유(intraepidermal nerve fibers)를 관찰하는 방법으로 소섬유신경병증을 진단하기가 수월해졌다고는 하지만 어디까지나 우리나라 현실에서는 연구적인 목적이 더 강하여 임상적으로 진단적 검사 방법으로 보편화하기에는 요원한 현실이다.^{2,5}

말초신경병을 대하는 임상가를 간혹 당황하게 만드는 또 다른 요소에는 환자가 호소하는 증상이 이미 확립된 말초신경병의 일정한 형태에 잘 맞아 떨어지지 않는 경우가 종종 있다는 점이다. 전형적으로 다발성 신경병증(polyneuropathy)은 어떤 질환이 말초신경계를 광범위하게 침범하여 대칭적으로 기능 장애를 유발하는 형태를 의미하며, 단신경병증(mononeuropathy) 혹은 다발성 단신경병증(multiple mononeuropathy)은 하나 혹은 여러 개의 개별 말초신경을 침범하는 경우로 정의하고 있다(Table 1). 다발성 단신경병증과 다발 신경병증을 구분하는 것이 감별 진단의 중요한 단계를 구성한다. 예를 들어 한쪽 팔의 정중신경병증과 반대쪽 다리의 비골신경을 침범하는 아주 명확한 형태를 보이는 다발성 단신경병증은 구별하는 것은 어렵지 않다. 그러나 괴사성 혈관염이나 유육종증에서 많은 시간을 거치면서 여러 신경의 침범이 겹치면서 다발성 단신경병증을 나타내는 경우에는 다발 신경병증과의 감별이 어려운 경우도 있어 주의를 요한다.

이러한 경우 섬세한 병력 청취와 신경학적 진찰이 오류를 피하는 데에 있어 가장 중요하다. 양측 족하수를 보이는 환자에서 하지 근육들의 자세한 진찰을 통하여 한쪽 다리에서는 비골신경 지배 근육의 근력 약화를, 다른 쪽 다리에서는 비골신경 지배 근육뿐만 아니라 정골신경 지배 근육의 근력 저하를 찾아낸다면 비대칭성을 규명할 수 있다. 신경학적 진찰로 어떤 특정한 차이를 알 수 없는 경우에는 전기진단검사를 통하여 비대칭성을 인지할 수도 있는데, 이러한 때에는 좌우를 동시에 검사하여야 한다.

말초신경계를 구성하는 지지 요소들과 신경세포체, 축삭, 슈반세포 간의 생물학적 연관성을 충분히 고려하지 않고 이들 구성 요소의 어느 하나의 문제로만 말초신경병의 병인을 국한시키려 하는 전통적인 접근법도 임상가로 하여금 오류를 범하게 할 수 있는 여지가 있다. 일반적으로 축삭형 신경병증은 주로 원위부 근력약화와 근위축을 나타내며, 탈수초성 신경병증은 근위부 및 원위부 근육을 동시에 침범하는 것으로 알려져 왔다. 가장 흔한 유전성 말초신경 질환인 Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)에서 축삭형이건 탈수초성이건 양군 모두에서 슬관절 이하로 하지 근육이 가늘어지는 위축을 보이고, 근력 저하나 감각 이상이 말단부에 현저하며, 말단부 신경 기능 장애로 유발되는 첨요족(pes cavus)이나 망치 발가락(hammer toe)을 보이기 때문에 임상적으로 축삭형과 탈수초성을 구분하기가 쉽지 않다. PMP 22 myelin protein 결핍을 보이는 CMT 환자의 nerve xenograft 연구에 의하면

Table 1. Anatomic Distribution of Neuropathies and Differential Diagnosis

MONONEUROPATHY
Entrapment neuropathies
Trauma
Every cause listed under multiple mononeuropathies (below) may start with single nerve involvement
MULTIPLE MONONEUROPATHIES
Hereditary liability to pressure palsies
Vasculitic neuropathy
Diabetic mononeuropathies and lumbosacral radiculoplexus neuropathy
Sarcoid
Leprosy
Multifocal motor neuropathy
AIDS
Tangier disease
Focal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (may affect one or more nerves of a limb)

Table 1. Anatomic Distribution of Neuropathies and Differential Diagnosis

SYMMETRIC POLYNEUROPATHIES
<i>Inflammatory/Immune-Mediated Neuropathies</i>
Guillain-Barre' syndrome
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
Vasculitic neuropathy
Sarcoid neuropathy
Neuropathies associated with connective tissue disease
<i>Toxic Neuropathies</i>
Drugs, metals, alcohol
<i>Inherited Neuropathies</i>
Hereditary motor sensory neuropathies
Giant axonal neuropathy
Hereditary sensory and autonomic neuropathies
Peroxisomal disorders (adrenomyeloneuropathy Refsum disease)
Porphyric neuropathies
Lipoprotein disorders (Tangier disease, abetalipoproteinemia)
Lysosomal enzyme deficiency (Fabry disease)
<i>Vitamin Deficiencies</i>
Cobalamin, vitamin E, thiamine
Neuropathies Associated with Cancer
Remote effects of cancer
Direct tumor infiltration
<i>Paraproteinemia-Related Neuropathies</i>
<i>Diabetic Polyneuropathy</i>
<i>Neuropathies Associated with Organ Systemic Failure</i>
Kidney, Lung, Liver
Critical illness polyneuropathy
Neuropathies Associated with organ transplantation
<i>Neuropathies Associated with Infection</i>
HIV
Lyme disease
Leprosy

Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders, Medell JR. 2002, 5

병리학적으로 축삭 세포골격(axonal cytoskeleton)에도 현저한 영향을 미치는 것이 밝혀졌고, 이러한 영향으로 축삭형에서도 원위부에 심각한 이상이 발생한다고 이해되고 있다. 따라서 축삭형과 탈수초성으로 단순하게 이분하는 것이 임상적으로 얼마나 도움이 되는지도 살펴보아야 한다.⁶

실제 임상에서 말초신경병을 진단하고 추적하는 데에 있어 직면하는 어려운 문제로는 환자가 동시에 앓고 있는 다양

한 의학적 문제들로 인해 말초신경병의 해석이 어려움을 겪는 경우이다. 예를 들면 당뇨병, 갑상선 질환, 신부전증, 암, 이전의 항암제 투여 등이 병력을 왜곡 시키고, 전기진단검사 결과 해석에서도 혼돈을 유발하여 말초신경병 자체의 진단에 어려움을 초래하고 진단에 있어 시간을 낭비하게 할 수도 있다.

The 10 P's

환자의 말초신경병 소견을 특징화하여 임상적으로 말초신경병 접근을 쉽게 해 주는 Mayo clinic의 Peter J Dyck이 제안한 "P"로 시작하는 10가지 영어 단어의 조합을 소개하고자 한다.⁷

1. Pattern

병력과 진찰을 통하여 말초신경계 병변의 위치가 어디에 있는지 파악하는 것이다. 위에서도 언급하였지만 하나의 신경침범(단 신경병증), 단 뿌리신경병증(monoradiculopathy), 한 개의 신경절 침범(monoganglionopathy), 신경총(plexus), 다발성 단신경병증 혹은 다발 신경병증의 감별하는 것이다.⁸ 이러한 일반적인 형태에 부가적으로 다발성 말초신경 및 신경뿌리병증, 원위부 다발신경병증(distal polyneuropathy), 체간부 신경뿌리병증(truncal radiculopathies), 근위부 비대칭성 신경병증(proximal asymmetric neuropathies), 뇌신병증(cranial neuropathies) 등 다양한 아형이 존재함을 이해하여야 한다.

또한 질병의 시간적 변화 양상(temporal pattern)이 급성 발병인지, 아급성인지, 또는 만성인지 구분하여야 한다. 경과(course)도 단발성(monophasic), 재발성(recurrent), 진행성(progressive)을 보는 것은 진단적 가치를 지닌다.

임상 특성 분석 상 삼차신경 분지의 급성 발병의 통증, 이상 감각, 피부 발진은 안면부 대상포진 진단에 쉽게 도달하게 해 준다. 다발성 단신경병증은 1) 당뇨병이나 혈관염의 말초신경 혈관 침범에 의한 경우,^{9,10} 2) 나병이나 유육종증과 같이 염증성 병인에 의해 말초신경이 다초점성으로 침범되는 경우, 3) 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy),¹¹ 4) 다초점성 만성 염증성 탈수초성 다발성 말초신경 및 신경뿌리병증(multifocal chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), 5) 여러 부위에서 말초신경이 동시에 압박을 받는 경우, 6) 압박 마비 용이성 유전성 말초신경병증(hereditary neuropathy with liability to pressure palsy), 7) 신경계 종양 침범으로 대체로 나뉘어진다.

천천히 진행되는 불분명한 발병을 보이면서, 서서히 수 년 간 진행되는 대칭적인 말초신경병증은 대부분 유전성 말초신경병증이 원인일 것이다.

2. Population (functional or size class)

주어진 말초신경병증에서 어떤 신경(축삭)이 침범하였는지 분석하는 것은 감별 진단에 도움이 된다. 예를 들면 운동신경원의 선택적 침범은 회백질척수염, 운동뉴런질환, 다양한 종류의 진행성 근육 위축증(progressive muscular atrophy) 등을 추정하게 한다. 작은 직경 섬유의 구심성 감각신경 침범은 다양한 원인의 유전성-자율신경병증, 유전분증, Fabry 병, Tangier disease를 고려한다. 아주 선택적으로 굵은 신경만 침범한 경우는 spinocerebellar degeneration의 일환일 수 있다.^{12,13}

3. Part of neuron

신경의 어떠한 부위가 주된 기능 이상을 나타내는 데에 기여하는지 구분하여 보는 것이다. 예를 들면 운동신경원 질환의 일환인 근위축성축삭경화증에서는 신경원이 세포체부터 말단부 가지까지 모두 퇴행성 변화를 보이는 반면 CMT에서는 신경 세포체나 근위부 축삭에 반하여 원위부 축삭의 변성이 두드러지는 양상을 보인다. 원발성 감각신경원 질환에 있어 어떤 질환은 원위부로 향해 있는 축삭만, 어떤 질환에서는 양 방향의 축삭이 모두 침범되는 경우도 있을 것이나¹⁴ 이러한 입증은 부검을 통해서만 가능하기 때문에 임상적 의의는 크지 않다. 슈반세포는 선택적으로 화학전 반응(예: 납, 디프테리아 독신, lysocleithin) 또는 염증성 탈수초 현상으로 침범된다.

4. Physiology

대부분의 말초신경병에서 신경전도검사 및 침근전도검사와 같은 전기생리학적검사를 통하여 많은 정보를 얻을 수 있다.¹⁵ 신경전달속도의 이상이 유전성 말초신경병증에서는 증상이나 결손을 나타내기 이전부터 관찰되기도 한다. 국소적 압박이나 포착을 규명하는 데에도 신경전도검사가 유용하며, 염증성 탈수초 병변이 심한 위치를 파악하거나 허혈성 병변에서 어느 부위의 신경이 침범 되었는지 찾아 내는 데에도 도움이 된다.

5. Pathology

어떤 병리적 변화가 주류를 이루는지 파악하는 것도 도움이 된다.^{13,16} 신경세포, 축삭 등 세포 성분을 주로 침범하는 병변인지(parechymatous), 혈관, 결합조직 혹은 신경내막 액

(endoneurial fluid)를 주로 침범하는 간질성(interstitial) 병변 인지 추정하여 보는 것이다. 그리하여 염증성-탈수초성, 괴사성 혈관염, 감염(나병), 허혈성 손상, 유전분 침착 등을 감별해 보는 것이다.

6. Prickling

이러한 증상은 유전성인 경우 17%에서 발현되나 후천성 질환에서는 60% 이상에서 증상을 나타낸다고 한다.¹⁷ 찌르는 듯한 증상은 환자 자신이 자발적으로 표현하여야 하며 의도된 질문에 대한 응답으로 평가하지는 말아야 한다. 증상은 지속적으로 나타나야 하며, 일시적인 신경 압박의 일환으로 표현되는 것은 배제하여야 한다. 만성 후천성 말초신경병증에서도 시간이 경과할수록 이러한 증상은 소멸되거나 감소할 수 있다. 간헐적 신경병증을 보이는 유전성 말초신경병인 급성 간헐성 포피리아 신경병증에서는 이러한 구분이 적용되지 않는다.

7. Phenomena

선행하는 혹은 동행하는 부수적인 현상들을 분석하는 것이 도움이 된다. 켈랑바레중후군에서 선행하는 상기도염 여부를 파악하거나, *Borrelia burgdorferi* 감염, HIV 감염 여부를 확인하는 것은 진단에 도움이 된다. 또한 당뇨병, 말단비대증, 요독증, 간 기능 이상, 다양한 독성 물질에의 노출이나 중금속 노출, 약물(L-tryptophan, cisplatin, vinka alkaloid), 물리적 손상(전기 감작, 압박, 견인, 둔상, 방사선 조사 등) 여부를 파악하는 것도 중요하다.

8. Pedigree

말초신경병증의 진단에 있어 가족력을 분석하는 것은 매우 중요하다. 미확진된 말초신경병증의 가장 흔한 원인이 유전성이기 때문이다.¹⁷ 세심한 가족력 청취와 함께 발모양 이상, 다른 발 이상, 발 감각 이상, 가족 중에 조기부터 지팡이 사용하는 경우 여부 등 자세하게 평가함이 중요하다.

9. Plasma

다양한 혈청학적 검사를 포함한 검사실 소견이 감별 진단에 도움이 된다. 유전분증, 임파종, 골수종, 불분명 의미의 단클론감마혈증의 진단에 있어 단클론감마혈증의 존재 유무를 검사하는 것은 매우 중요하다. Metachromatic leukodystrophy 같은 질환에서는 arylsulfatase 같은 효소를 측정함이 진단에

이를 수 있다.

10. Pharmacology

여러 약물학적 치료에 대한 반응도 중요한 진단적 가치를 지닌다. 스테로이드, 혈장교환술,IVIg 투여에 좋은 반응을 보인다면 면역 염증성 질환으로 간주할 수 있다.

맺음말

진료실을 방문하는 말초신경병 추정 환자들을 짧은 시간에 감별 진단하기란 어렵다. 물론 일부 환자들에서는 바로 진단에 이를 정도로 명확한 질병 경과를 보이는 경우도 있으나, 충분한 진료 시간의 여유가 없어 자세한 병력이나 진찰을 시행하기 어려운 진료 현실에서 대부분의 경우 정확한 진단에 도달한다는 것은 무리이다.

그러므로 우선 환자가 말초신경병이 확실한지 파악하고, 말초신경병이 있다면 그 형태, 즉 단신경병증, 다발성 단신경병증, 다발 신경병증으로 구분하고, 위에 기술한 10 P's를 적용하여 감별을 구상한 다음 검사실 검사를 통하여 확진 하는 것이 시간을 절약하는 방법으로 생각한다.

References

1. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-226.
2. Holland NR, Stocks A, Hauer P, et al. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.
3. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59.
4. Mendell JR, Periquet I, Kissel JT, et al. Distal painful axonal idiopathic neuropathy: criteria for diagnosis and distinction from other sensory neuropathies. *Neurology* 1998;50:A343-344.
5. Periquet M, Novak V, Collins M, et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999;53:1641-1647.
6. Sahenk Z, Chen L, Mendell JR. The effects of PMP22 duplications and deletions on the axonal cytoskeleton. *Ann Neurol* 1999;45:16-24.
7. Dyck PJ, Dyck P James B, Chalk CH. The 10 P's: A mnemonic helpful in characterizations and differential diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurology* 1992;42:14-18.

8. Thomas PK. Clinical features and differential diagnosis. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1984;1169-1190.
9. Kissl JT, Slivka AP, Warmolts JR, Mendell JR. The clinical spectrum of necrotizing angiopathy of the peripheral nervous system. *Ann Neurol* 1985;18:251-257.
10. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, Stevens JC, Windebank AJ, Low PA. Nonsystemic vasculitis neuropathy. *Brain* 1987;110:843-854.
11. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982;32:958-964.
12. Dyck PJ, Lambert EH, Nichols PC. Quantitative measurement of sensation related to compound action potential and number and sizes of myelinated and unmyelinated fibers of sural nerves in health, Friedreich's ataxia, hereditary sensory neuropathy, and tabes dorsalis. In: Cobb WA, ed. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol 9. Hagerstown, MD: Harper and Row 1971:83-118.
13. Lambert EH, Dyck PJ. Compound action potentials of sural nerve in vitro in peripheral neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1984:1039-1044.
14. Spencer PS, Schaumburg PS, eds. *Experimental and clinical neurotoxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.
15. Kimura J. Nerve conduction and electromyography. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1984:919-966.
16. Dyck PJ. Invited review: limitations in predicting pathologic abnormality of nerves from the EMG examination. *Muscle Nerve* 1990;13:371-376.
17. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-226.