



오 지 영

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Peripheral neuropathies with autonomic dysfunction

Jeeyoung Oh, MD, PhD

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

Autonomic nerve fibers are selectively or predominantly affected in various peripheral neuropathies. Autonomic dysfunctions involving 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 causes of peripheral autonomic neuropathy. There has been convincing evidence of autoimmune autonomic neuropathies, as well. Early recognition of the symptoms or sign and proper management are important to keep the patient's quality of life and survival.

Key Words: Autonomic neuropathy, Peripheral neuropathy, Diabetes, Amyloidosis

서 론

자율신경병증은 중추신경계 퇴행성 질환이나 여러 원인에 의한 말초신경병증에 모두 동반될 수 있다. 신경학적 진찰과 영상검사, 신경생리검사를 통해 중추신경계 질환에 의한 자율신경병증을 배제하는 것은 어렵지 않다. 그러나 대부분의 말초신경병증은 유수신경과 무수신경을 모두 침범하는 경향이 있어 원인을 찾아가는 감별 과정이 쉽지는 않다. 여기에는 소신경섬유를 주로 침범하는 질환에 대한 지식을 토대로 의심해 찾아가는 과정이 필요하다 (표 1). 본고에서는 자율신경병증을 흔히 동반하거나 현재까지 보이는 말초신경병증을 원인에 따라 고찰하고자 한다.

본 론

1. 당뇨병성 자율신경병증

말초자율신경병증의 가장 흔한 원인은 당뇨병이다. 자

율신경기능검사에 기초한 엄격한 진단 기준을 사용한 연구에서 자율신경병증의 유병율은 1형당뇨 환자의 16.8%, 2형당뇨환자의 34.3%로 보고되지만¹ 실제로는 이보다 더 흔한 것으로 간주된다. 당뇨병 유병 기간과는 직접적인 상관관계가 없는 것으로 알려진다.

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, Cisplatin, Taxol, Doxorubicin, Boltezomib,
Amiodarone

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

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, 120-1

Neungdong-no, Gwangjin-gu, Seoul, 05030 Korea

Tel: +82-2-2030-7564 Fax: +82-2-2030-5169

E-mail: serein@kuh.ac.kr

모든 장기의 이상 증상이 나타날 수 있으며, 이 중 가장 임상적으로 중요한 것은 심혈관계 자율신경병증이다. 심혈관계 자율신경병증은 안정시 빈맥이나 운동시 요구되는 심박출량을 충족시키지 못해 호흡곤란, 흉통으로 나타나며, 무증상의 심근허혈로 나타날 수 있다. 자율신경기능검사에서 심호흡에 따른 심박변이도 감소가 가장 초기에 예민한 지표로 나타나며 사망률과도 상관관계를 보인다.² 심혈관계 자율신경병증이 의심되는 당뇨 환자들에게 운동을 처방할 때는 운동부하검사나 자율신경기능검사를 실시하여 자율신경병증의 유무를 먼저 확인하는 것이 권고된다.³ 점차 진행하면 기립저혈압이 나타나는데, 일반적으로 교감신경손상에 증상은 심혈관계 자율신경병증이 어느 정도 진행된 시기에 나타나므로 당뇨 초기에 현저한 기립저혈압을 보인다면, 다른 원인을 먼저 감별할 필요가 있다. 심장자율신경병증 환자는 수술 전후 혈류나 혈압변화에 적절하게 반응하지 못해 마취 위험도가 높아지고 임신중 합병증, 무통성 심근경색, 심근병증 혹은 급사 위험이 증가한다. 심혈관자율신경병증을 동반한 당뇨 환자의 사망률은 그렇지 않은 경우에 비해 약 2배 정도 높은 것으로 보고된다.⁴ 최근 메타분석에서 2형 당뇨병환자들에게 엄격한 운동요법을 실시해 심장자율신경병증 발생이 줄어들거나 호전된다는 결과를 보여, 자율신경병증의 치료 계획에 정기적인 운동을 포함해야 한다.⁵

비노생식계 자율신경병증도 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. 남성에서는 발기부전이 자율신경계 이상의 첫 증상으로 나타나기도 하는데 환자의 75%에서 보고될 정도로 흔하며, 해면체 근육의 이완 장애와 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.⁶

이 외에도 수양성 설사와 변비, 위마비 등과 같은 위장관 이상 증상, 땀분비 이상 등 자율신경이 분포하는 모든 장기에도 기능장애를 초래할 수 있다. 피부 미세 혈류 역시 자율신경의 지배를 받기 때문에 이의 손상에 의해 피부

의 이양성 변화가 나타나며 이는 당뇨병의 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 못하기 때문에 위험할 수 있다(hypoglycemic unawareness).¹

한편, 내당능장애(impaired glucose tolerance) 시기에도 말초신경병증이 초래되는데, 가는 직경의 신경섬유가 우선적으로 침범되기 때문에 작열감을 동반하는 자율신경병증이 올 수 있다. 여러 증상 중 발한장애가 가장 많이 나타나며 길이의존성의 손상 양상을 보인다.⁷ 내당능장애에 동반된 말초신경병증은 엄격한 혈당 조절과 운동에 의해 호전될 수 있으므로⁸ 원인을 알 수 없는 통증이나 자율신경병증을 동반한 말초신경병증 환자에게는 반드시 경구당부하검사를 시행해야 한다.

2. 면역매개 자율신경병증

1) 자가면역자율신경절병증

자가면역자율신경절병증(autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG)는 체신경섬유는 보존되면서 자율신경만 선택적으로 손상되는 급성 혹은 아급성의 광범위한 자율신경병증을 특징으로 한다. 기립저혈압, 무한증, 안구건조, 구강건조, 긴장성 동공산대, 변비 등 다양한 증상이 나타난다. 약 50%의 환자에서 ganglionic nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)에 대한 항체가 발견되는데 이들의 30%에서는 부종양항체도 동반되므로 잠재한 악성 종양을 찾아야 한다. 대부분은 바이러스감염이나 백신접종 후에 발생하는 사례들이 많아 이상 면역반응이 중요한 기전으로 생각된다.⁹

nAChR 항체가 발견되지 않았다고 해서 진단을 배제할 수는 없으며, 국내에서 검사가 아직 불가능한 단점이 있다. 항체양성인 환자에게는 혈장반출술, 면역글로불린정맥주사, 스테로이드, 리툭시맙 치료로 대부분 호전되며, 항체음성이더라도 이런 면역치료에 증상이 호전되는 양상을 보인다.¹

2) 길랑-바레 증후군

길랑-바레 증후군에 자율신경계 이상 증상이 동반된다는 것은 잘 알려진 사실이다. 많게는 65%의 환자에서 나타나며 탈신경에 따른 과민반응(denervation hypersensitivity)으로 나타나는 것으로 간주된다. 주로 교감신

경 과흥분에 따른 혈압상승, 과다발한, 빈맥 등이 나타나며¹ 위장관운동장애, 변비, 변실금, 동공이상도 동반된다. 인공호흡기 사용이 보편화되면서 호흡근 마비가 아닌 감염이나 자율신경병증이 더 중요한 사망 원인으로 대두되는 만큼 주의해야 할 증상이다. 특징적으로 길랑-바레 증후군에 동반되는 자율신경이상은 체신경병증이 회복되면서 함께 호전되는 양상을 보인다.

3) 부종양자율신경병증

부종양자율신경병증(paraneoplastic autonomic neuropathy)은 소세포폐암과 관련된 Lambert-Eaton 근무력증후군에서 볼 수 있다. Voltage-gated calcium channel (VGCC)에 대한 자가항체에 의해 발생하며 자율신경이상 증상은 주로 콜린성으로 구강건조, 발기부전, 변비, 시야흐림, 땀분비감소 등으로 나타난다.

악성 종양과 관련된 부종양신경병증은 주로 감각운동신경병증이나 감각신경세포병증으로 나타나지만 급성 혹은 아급성 자율신경병증으로도 나타난다. 위장관운동장애가 단독으로 나타나는 경우에서 전반적인 자율신경계 기능 이상을 보이는 경우까지 증상은 다양하지만, 어떤 형태든 부종양 자율신경병증이 있는 경우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.¹⁰

부종양자가항체 중 가장 많이 보고된 것은 anti-Hu항체이며, 이 외에도 CRMP-5-IgG(소세포폐암, 흉선종), anti-ganglionic AchR 항체가 자율신경병증과 연관되어 있다.

4) 결체조직질환에 동반되는 자율신경병증

쇼그렌증후군은 자율신경 이상을 보이는 대표적인 자가면역질환이며, 이외 류마티스관절염, 전신홍반성루푸스, 전신경화증에서도 보고된다. 쇼그렌증후군과 연관된 신경계 이상증상은 감각신경원세포를 침범하는 비대칭성의 감각신경병증과 감각실조가 가장 잘 알려져 있지만, 자율신경증상이 더 현저하게 나타나기도 한다¹¹. 부검에서 교감신경절세포와 후근신경절세포의 소실이 발견된다.

3. 아밀로이드신경병증

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 따

라 구분하는데 전신아밀로이드증은 이전에 원발성 아밀로이드증으로 분류되던 Ig derived형(AL), 류마티스관절염이나 전신홍반성루푸스 등 만성염증질환과 연관되어 나타나는 reactive형(AA), 투석연관형, 그리고 유전형으로 분류된다. 이중 자율신경병증은 면역글로불린형과 유전형에서 나타난다.

면역글로불린형은 아밀로이드증에서 가장 흔한 형태로 형질세포질환으로 인해 단클론성 면역글로불린경쇄가 아밀로이드 형태로 침착하는 질환이다. 초기에는 사지 말단 부위의 감각소실과 온도감각 저하로 나타나며 광범위한 무한증과 보상성 다한증이 흔하다. 주로 5,60 대에 발병하며 피로와 체중감소를 호소하며 허가 큰 것이 진단에 실마리를 제공할 수 있다. 진단은 피하 지방이나 직장 조직검사로 아밀로이드 침착을 발견하는 것이다. 아밀로이드가 심장이나 신장에 축적되면서 발생하는 심부정맥과 신증이 중요한 사망 원인이므로 심장초음파로 심장 침범여부를 확인하는 것이 중요하다.¹ 전체적인 예후는 불량해서 진단 후 생존 기간은 13-35개월이며 3년 생존률은 38-59%에 그친다.

가족아밀로이드신경병 중에서는 transthyretin (TTR)과 연관된 아밀로이드증이 가장 흔하고 또 심한 형태로 자율신경병증도 이 경우에서 주로 보고된다. 포르투갈, 스웨덴, 일본 등 일부 국가에서 100 개 이상의 TTR 유전자 변이가 보고되어 국지적인 양상을 띠지만 환자들은 전세계적으로 분포되어 있다. 자율신경계 침범증상으로 기립저혈압, 무한증, 요저류, 위장관 운동장애 등을 보이며 통증을 수반하는 감각운동신경병증이나 손목굴증후군을 동반한다.¹² 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 자율신경병증이나 말초신경병증의 진행을 억제하지는 못하는 것으로 알려져 있다. 최근 아밀로이드를 안정화시키는 Tafamidis와 Diflunisal로 진행을 최대한 억제할 수 있으며 유전자치료가 임상연구 중이다.¹³

4. 기타

1) 독성 자율신경병증

항암제 중 cisplatin, vinca alkaloid, paclitaxel, bortezomib 등이 자율신경병증도 초래하는 것으로 보고된다. 이들은 누적된 축적용량에 비례하여 말초신경병증을

Table 2. Drugs, chemicals, poisons and toxins causing autonomic dysfunction

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

유발하는데, 감각 증상이나 운동증상이 심하고 현저하기 때문에 자율신경 이상증상은 간과되기 쉽다. 주로 기립저혈압, 장폐쇄가 흔히 나타나는 증상이다¹⁴.

항부정맥제인 amiodarone은 감각운동신경병증이나 근병증을 유발하는 것으로 알려져 있지만 기립저혈압도 유발하며, 약물을 중단하면 호전된다. 흔하지는 않지만 중금속에 의해서도 자율신경병증이 초래되는데, 탈륨중독에서 혈압상승, 빈맥이, 비소중독에서는 다한증이나 무한증, 수은중독에서는 다한증, 빈맥, 혈압상승이 보고된다. 이들 중금속은 말초신경병증을 일으키는 것으로도 유명하다. 살충제로 쓰이는 유기인산제는 아세틸콜린에스테라제를 억제해 급성 콜린성 증상을 유발한다. 대개 섭취한 시간 이내에 설사, 구토, 무기력, 기억장애와 행동 변화를 보이며, 생존자들에게서는 원위부 축삭말초신경병증이 유발된다. 자율신경 이상 증상을 유발할 수 있는 약제와 독소들은 표 2에 정리하였다.

2) 감염

여러 바이러스질환이 자율신경병증을 유발하는 것으로 보고되는데, 직접적인 감염에 의한 것인지 이차적인 면역반응에 의한 것인지는 아직 명확하지 않다. 대

부분은 증례보고로 발표되었으며 그 연관성이 의심되는 감염원으로는 HIV, herpes virus, enterovirus 71, Varicella zoster virus 등이며, human rabies, leprosy, Lyme disease, botulism에서도 자율신경 이상이 동반된다¹⁵. 최근에는 human papillomavirus 백신접종 후 섬유근통이나 기립저혈압후군을 호소하는 환자들이 보고되면서 백신과 소염유신경병과의 연관관계에 대한 의문이 제기되고 있으나¹⁶ 대규모 연구는 아직 미미한 상황이어서 학술적인 규명이 필요하다.

맺음말

자율신경 이상증상은 여러 말초신경병증에 동반되어 나타나거나 선행할 수 있지만, 감각이나 운동신경 증상에 초점을 맞추면서 흔히 환자나 의사 모두에게 소홀이 여겨지기 쉽다. 그러나 자율신경계 이상은 환자의 삶의 질을 저하시키고 심한 경우에는 사망을 초래할 수도 있다. 아직 자율신경병증을 확진할 수 있는 진단도구가 보편화된 것은 아니지만 환자의 증상에 관심을 가지고 자율신경병증의 존재를 의심하는 것이 진단의 가장 중요한 첫 단계라 할 수 있다.

References

1. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
2. Vinik A, Ebas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;117:279-294.
3. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JER Ed. Primer on the autonomic nervous system. 3rd Ed. Amsterdam: Elsevier, 2012;477-494.
4. Pop-Busui 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.
5. Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2017 in press.
6. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003;23:365-372.
7. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 2007;25:277-301.
8. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17 Suppl 2:15-21.

9. Sandroni P, Low PA. Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci* 2009;146: 13-17.
10. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011;24:504-510.
11. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010;16:287-297.
12. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-1097.
13. Freeman R, Barrero F. Recent advances in familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2015;28:494-499.
14. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593-1599.
15. Artal FJC. Infectious disease causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res* 2017 in press.
16. Martinez-Lavin M. Hypothesis: Human papillomavirus vaccination syndrome - small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1165-1169.