

대한신경과학회

KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

2016년도 추계 전공의 통합교육

일시: 2016. 11. 6. (일)

장소: 서울아산병원 동관 6층 대강당



대한신경과학회
KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

2016년 추계 전공의 통합교육

2016년 11월 6일(일) 서울아산병원 동관 6층 대강당

시간	강의제목	연자
09:00-09:10	Welcome address	김재문 수련이사
Clinical Approach to Patients with Neuromuscular Disease		
09:10-09:45	Pattern approach to neuromuscular disorders	권오현(을지의대)
09:45-10:20	Find a clue-signs in neuromuscular disorders	신진홍(부산의대)
10:20-10:35	Intermission	
Tests in Neuromuscular Disease		
10:35-11:10	Serologic tests for neuromuscular disorders	홍윤호(서울의대)
11:10-11:45	How to design electrophysiological tests	신하영(연세의대)
11:45-12:20	Nerve and muscle pathology	박영은(부산의대)
12:20-13:20	Lunch	
Principles and Real World Treatment of Neuromuscular Disease		
13:20-13:45	Corticosteroid and immunosuppressants	김지영(서남의대)
13:45-14:10	IV immunoglobulin and plasma exchange	안석원(중앙의대)
14:10-14:35	Symptomatic management in neuromuscular diseases	오지영(건국의대)
14:35-14:50	Intermission	
Practical Issue - Ultrasonography		
14:50-15:20	Overview of neuromuscular ultrasonography	안재영(가톨릭의대)
15:20-15:50	The value of US in assessment of compressive neuropathies	석정임(대구가톨릭의대)
15:50-16:20	전문의 고시 안내	최호진 고시간사

Contents

목 차

KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

Clinical Approach to Patients with Neuromuscular Disease

Pattern approach to neuromuscular disorders	권오현(을지대)	 3
Find a clue-signs in neuromuscular disorders	신진홍(부산대)	 20

Tests in Neuromuscular Disease

Serologic tests for neuromuscular disorders	홍윤호(서울대)	 25
How to design electrophysiological tests	신하영(연세대)	 27
Nerve and muscle pathology	박영은(부산대)	 28

Principles and Real World Treatment of Neuromuscular Disease

Corticosteroid and immunosuppressants	김지영(서남대)	 33
IV immunoglobulin and plasma exchange	안석원(중앙대)	 39
Symptomatic management in neuromuscular diseases	오지영(건국대)	 44

Practical Issue - Ultrasonography

Overview of neuromuscular ultrasonography	안재영(가톨릭대)	 51
The value of US in assessment of compressive neuropathies	석정임(대구가톨릭대)	 60

2016년
대한신경과학회 전공의 통합교육

2016년 11월 6일 (일요일)



신경근육질환의 유형에 기반한 접근



권 오 현

을지대학교 의과대학 을지대학교 을지병원 신경과학교실

Pattern Approach to Neuromuscular Disorders

Ohyun Kwon

Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University College of Medicine

The diagnosis of some neuromuscular diseases can be frustrating, time consuming and costly. Regardless of neuropathic or myopathic processes, integrated bedside assessment with detailed history taking and careful physical/neurological examination, with attention to the pattern of involvement, the types of nerve fibers most affected, and other aspects of the physical examination, narrows the differential diagnosis and helps to focus the laboratory evaluation.

Key Words: Pattern recognition, Neuromuscular disorders, Neuropathy, Myopathy

신경계질환의 평가는 현재 병력(history of present illness), 과거 병력(past medical history), 가족력(family history)과 사회력(social history), 전신 계통 검토(systemic review), 그리고 신경학적 검사를 포함한 신체 검사(physical examination)로 구성된다. 신경과 의사는 여기서 얻은 증상(complaints, symptoms)과 징후(findings, signs)의 정보를 통합하고, 의학적인 추론(reasoning)을 통해 핵심 문제를 도출하여, 다양한 수준의 국소화 진단(localization diagnosis)을 거쳐 병인론적 진단(etiological diagnosis)에 이른다.

말초신경계는 뇌(brain)와 척수(spinal cord)의 중추신경계 바깥에 있는 신경(nerve)과 신경절(ganglion)로 구성되어 있으며, 눈과 귀를 포함한 전신의 감각기관, 근육(muscle), 혈관, 분비샘(gland)들을 중추신경계에 연결한다. 말초신경계와 운동신경계의 지배조직인 횡문근을 침범하는 질환을 통칭하여 신경근육질환(neuromuscular disorders)라 정의한다. 일부에서는 협의로 운동신경, 신경근육이음부(neuromuscular

junction), 그리고 근육을 침범하는 질환으로 규정하기도 한다. 자율신경계질환을 별도로 기능적으로는 운동기능(motor function), 감각기능(sensory function), 그리고 자율신경기능(autonomic nervous function)계로 분류할 수 있으며, 신경근육질환은 이 세 기능 중 단일 기능이나 복수의 기능에 다양한 조합의 기능부전(dysfunction)을 주된 임상 소견으로 한다.

신경근육질환의 말초신경계의 기능적 위계(hierarchy)에 따라 크게 구분하며,

1. Spinal muscular atrophy and other disorders of motor neurons
2. Disorders of motor nerve roots
3. Disorders of peripheral nerve
4. Disorders of neuromuscular transmission
5. Disorders of muscle

로 나누며, 각 질환 별 비교하여 구분되는 기본적인 특징은 Table 1과 같다. 신경원성 질환(neurogenic disorders)은 일반적으로 병리적 과정이 있어나는 해부학적 위치에 따라, 예를 들어, 앞뿔세포병이 말초신경병과는 구분하여 분류되고, 근육병은 이와는 달리 선천성 혹은 후천성으로 분류되고, 특별히 잘 알려진 다발근육염(polymyositis) 등은 별도로 분류한다. 이런 분류의 차이는 신경원성 질환은 앞뿔세포, 신경

Ohyun Kwon, M.D.

Professor

Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University College of Medicine

68 Hangeulbisuk-ro, Nowon-gu, Seoul, 01830, Korea

Tel: +82-2-970-8312 Fax: +82-2-974-7785

E-mail: koh1407@eulji.ac.kr

Table 1. Classification of neuromuscular disorders

Sites	Motor neuron	Root	Peripheral nerve	Neuromuscular junction	Muscle
Example	Motor neuron disease, e.g., amyotrophic lateral sclerosis	Radiculopathy	Peripheral neuropathy	Neuromuscular junction disorders, e.g., myasthenia gravis	Myopathy, e.g., Duchenne muscular dystrophy, polymyositis
Distribution	Widespread	Segmental	Distal part	Proximal and oculobulbar area	Proximal part
Sensory involvement	Absent	Present	Present	Absent	Absent
Tendon reflex	Exaggerated, or weak or absent	Weak or absent	Weak or absent	Normal	Relatively preserved
Others	Fasciculation	Radiating pain	Glove and stocking type	Fatigability, fluctuation of weakness	
Laboratory and electrodiagnostic findings	-EMG: neurogenic changes		-NCS: abnormal findings -EMG: neurogenic changes -Nerve biopsy	-RNST (Jolly test): decremental responses -Anti-AchR antibody	-EMG: myogenic changes -serum muscle enzymes: increased -Muscle biopsy

뿌리, 수초를 포함한 말초신경, 운동종말판 등이 다른 병리적 과정으로 주로 침범되는 반면에 근육은 보다 균일한 조직인 점에 기인한다.(Table 2)^{1, 2} 최신의 유전자검사나 면역학 등 분자생물학적 방법으로 신경근육질환은 더욱 세분화되고, 유전자적 진단이나 특정 자가면역항체 검출, 혹은 특정 대사장애를 확인하는 수준의 진단에 이르지 못하면, 마치 온전하게 진단적 과정을 완료하지 않은 것으로 느껴질 정도이다. 그러나, 실제 임상 진료 현장에서는 환자의 문제를 적절히 분류하고, 경우에 따라, 비교적 간단한 혈액검사나 신경근전도검사 등의 신경생리학적 평가로 정확한 진단을 내리고 그에 따라 관리하는 것이 임상 신경과의사의 핵심 역할이다. 최신의 유전자적 진단 과정을 거쳐야 하는 환자는 매우 드물다. 근육디스트로피 등 유전자 진단이 필요한 환자라도, 임상적 진단이 뒷받침되지 않으면, 그 다음의 병리조직검사나 유전자검사가 그에 맞춰 진행되지 못한다. 매우 광범위한 주제이지만, 간략하게나마 신경근육질환의 임상적 접근에 대해 토의하고자 한다.

신경인성 질환(Neurogenic Disorders)

신경질환을 평가하는데 있어 운동기능 감각기능, 자율신경계기능 중 침범한 기능 영역, 신경병증성 통증의 유무, 병리과정의 신체 분포, 발생이나 경과의 시간적 유형을 살펴 보는 것이 신경해부학적 국소화 진단(localization diagnosis)과 신경원병(neuronopathy), 수초병(myelinopathy), 그리고 축삭병(axonopathy)로 대별되는 병리적 과정의 유추(nerve fiber loss; axonal degeneration; axonal atrophy; demyelination

Table 2. Classification of neuromuscular disorders^{1, 2}

1. Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Other Disorders of Motor Neurons

Spinal muscular atrophies

- Type 1 (Werdnig-Hoffmann disease)
- Type 2 (intermediate SMA)
- Type 3 (Kugelberg-Welander disease)
- Type 4 (proximal SMA of adult onset)
- Other types of SMA
 - distal SMA
 - scapuloperoneal SMA
 - bulbospinal atrophy (Kennedy SMA)
 - Vialetto-Van Laere syndrome
 - arthrogryposis syndromes
 - Fazio-Londe syndrome
 - restricted forms of SMA (monomelic SMA)

Motor neuron disease

- Sporadic amyotrophic lateral sclerosis
- Familial amyotrophic lateral sclerosis

Viral disorders

- Poliomyelitis and post-polio syndrome
- Herpes zoster myelitis
- HIV infection

Creutzfeldt-Jakob disease

Motor neuron disorders with hyperactivity

- Stiff man syndrome
- Myoclonic encephalomyelitis
- Myokymia
- Isaac's syndrome
- Tetanus

2. Disorders of Motor Nerve Roots

Physical compression of nerve roots

- Disc prolapse
- Bony compression
- Tumour
- Trauma

Radiation

Infective and post-infective

Immunologically mediated radiculopathies

Neoplastic infiltration

3. Disorders of Peripheral Nerves

Genetically determined polyneuropathies

Charcot-Marie-Tooth (CMT) syndromes (also classified by specific mutations)

CMT 1 (hypertrophic demyelinating)

CMT 2 (neuronal)

CMT 3 (infantile onset: Dejerine-Sottas)

other CMT syndromes (including familial liability to pressure palsies)

Hereditary sensory and autonomic neuropathies

Hereditary neuropathies with known biochemical abnormalities

Familial amyloid polyneuropathies

Porphyria

Metachromatic leukodystrophy

Refsum's disease

Lipoprotein deficiencies

Others

Miscellaneous hereditary polyneuropathies

Familial liability to pressure palsies (see CMT syndromes)

Giant axonal neuropathy

Friedreich's ataxia

Acquired polyneuropathies

Guillain-Barre syndrome and related disorders

Acute demyelinating or axonal polyneuropathy

Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy

Miller-Fisher syndrome

Polyneuropathy with paraproteinaemia or dysproteinaemia

Multiple myeloma

Benign monoclonal gammopathy

Macroglobulinaemia and cryoglobulinaemia

Polyneuropathy with malignant disease

Paraneoplastic neuropathies

Infiltrative polyneuropathy

Polyneuropathy with connective tissue disease

Polyneuropathy with infection

Leprosy

Herpes zoster

HIV

Metabolic polyneuropathies

Nutritional neuropathy

Alcoholic neuropathy

Diabetic neuropathy

Uraemic neuropathy

Hepatic neuropathy

Others

Polyneuropathy with other systemic diseases

Critical care neuropathy

Sarcoidosis

Toxic polyneuropathy

Diphtheria

Heavy metal poisoning

Organic solvent toxicity

Drug toxicity

Polyneuropathies of unknown cause

Mononeuropathies

Physical injury

Trauma

Compression

Radiation

Ischaemic and vasculitic

Haemorrhage

Tumours arising in nerves

4. Disorders of Neuromuscular Transmission

Myasthenia gravis

Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Congenital myasthenic syndromes

Botulism and other toxins

Envenomation

5. Disorders of Muscle

Genetically determined myopathies

X-linked muscular dystrophies

Dystrophinopathies

Duchenne muscular dystrophy

Becker muscular dystrophy

McLeod syndrome

Scapulo-peroneal myopathy

Centronuclear myopathy

Emery-Dreifuss syndrome

Autosomal muscular dystrophies

Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy

Scapulo-peroneal muscular dystrophy

Limb-girdle muscular dystrophy syndromes

Distal muscular dystrophy (Welander disease)

Oculo-pharyngeal muscular dystrophy

Myotonic disorders

Myotonic dystrophy

Congenital myotonic disorders

Childhood myopathies

Central core disease

Nemaline myopathy

Myotubular myopathy

Myopathy with tubular aggregates

Congenital myopathies

Others

Acquired myopathies

Myopathies due to toxins or drugs

Drug-induced myopathies

Steroid myopathy

Alcoholic myopathy

Inflammatory myopathies

Polymyositis

Dermatomyositis

Inclusion body myositis

Paraneoplastic dermatomyositis

Others, e.g. sarcoidosis, granulomatous myositis

Metabolic myopathies

Acquired endocrine myopathies

Dysthyroid myopathies

Osteomalacic myopathy

Cushing's syndrome

Hereditary metabolic myopathies

Glycogen storage diseases

Periodic paralysis

Mitochondrial and lipid storage diseases

Malignant hyperthermia

Rhabdomyolysis syndromes and myoglobinuria

and remyelination and axonal degeneration; segmental demyelination; fiber regeneration; nodo-paranodopathy)를 가 능하게 한다.^{3,4} (Table 3, 4) 증상은 또한 양성 이나 음성 증 상 으로 구분할 수 있다. 양성 증상은 부적절한 자발 신경 활동에

Table 3. Categorization of neuropathy by clinical anatomic criteria⁵

1. Cranial mononeuropathy
2. Multiple cranial mononeuropathies
3. Cranial polyneuropathy
4. Monoradiculopathy
5. Multiple monoradiculopathy
6. Polyradiculopathy
7. Monoganglionopathy
8. Polyganglionopathy
9. Brachial plexopathy
10. Lumbosacral plexopathy
11. Mononeuropathy
12. Multiple mononeuropathy
13. Motor neuron degeneration
14. Motor and sensory neuron degeneration
15. Motor neuropathy
16. Sensory neuropathy
17. Autonomic neuropathy
18. Polyradiculoneuropathy
19. Polyneuropathy
20. Sensorimotor polyneuropathy
21. Other

Table 4. Recommended evaluation of chronic, length-dependent peripheral neuropathy¹⁸

• Complete blood cell count
• Renal function
• Liver function tests
• Erythrocyte sedimentation rate (extractable nuclear antigen if dry eyes/mouth and sensory neuropathy are present)
• Fasting glucose ^a (11%) or hemoglobin A1c ^a (26%)
• Thyroid stimulating hormone
• Monoclonal protein ^a (serum protein immunofixation electrophoresis) (10%)
• Vitamin B12 (2%) (with methylmalonic acid 9%) ^a
• Infectious (if risk factors or endemic region): Lyme disease, human immunodeficiency virus
• Family history of peripheral neuropathy, pes cavus, hammer toes ^a

^aIndicates highest-yield serologic tests with percentage of cases identified.

의하며, 음성 증상은 신경 활동의 감소를 반영한다. 음성 운동 증상은 위약, 피로, 그리고 근위축이며, 양성 운동 증상은 근육경련(cramps), twitching, myokymia이다. 위약은 50-80%의 신경섬유가 소실될 때까지 인지하지 못할 수 있는 반면에 양성 증상은 질환의 초기 경과에서부터 나타날 수 있다. 음성 감각 증상은 감각저하(hypesthesia)나 운동실조(ataxia)에 의한 보행 이상, 불균형(imbalance) 등이며, 양성 감각 증상은 burning or lacinating pain, buzzing, and tingling/paresthesia,

allodynia, hyperalgesia으로 나타난다. 자율신경계 기능 이상은 early satiety, bloating, constipation, diarrhea, impotence, urinary incontinence, 발한 이상(hyperhidrosis, anhidrosis), 일어설 때 머리명함(lightheadedness) 등이며, vasomotor instability가 있는 경우엔 피부색 변화나 trophic changes를 동반하는 차가운 팔다리를 보고하기도 한다.⁵ 이러한 증상은 환자의 기술에만 의지하지 말고, 일상생활의 기능에 장애를 동반하는지 물어보는 것도 중요하다, 손글씨, 귀금속이나 단추 잠그기, 열쇠로 열기 등에 변화나 어려움은 없는지, 발 걸려 넘어지거나, 변기에서 일어나기 어렵지 않은지 물어볼 수 있다. 다른 동반된 증상으로 의식의 변화나, 복시, 삼킴장애, 발음장애, 신경뿌리성통증(radicular pain), 자율신경계 증상, 배변이나 배뇨의 기능 이상은 없는지 확인하는 것도 중요하다. 사회력으로는 직업(용매, 접착제, 비료, 기름, 윤활제 등에 독성 노출의 가능성), sexual history (HIV, hepatitis C), 마약 사용, 과도한 음주, 식사 습관(엄격한 채식), 그리고 흡연(부종양성 질환) 등을 포함한다. 어릴 적 둔했다거나 체육활동을 잘 수행하지 못했다면, 유전성 원인을 제시한다. 과거력이나 가족력으로는 endocrinopathy (DM, hypothyroidism), 콩팥병, 간질환, 결체조직질환, 암에 대해 확인해야 하며, 수술력으로는 bariatric surgery, 여러 차례의 정형외과적 처치, 신경압박에 대한 여러 차례의 수술 등을 확인한다. 약제 복용력과 신경병의 발생과의 시간적 관계를 확인한다. 화학요법제가 가장 흔한 독성신경병의 원인이나, quinine 등의 항생제나 비처방약제(매일 50-1000 mg을 넘는 vitamin B6) 등도 신경병을 일으킬 수 있다. 계통 문진은 피부 변화, 관절통, 기립어지럼, 위장관계증상(발열, 체중감소, 야간발한) 등을 포함한다.⁵ 이학적 검사로는 기립 활력징후, 혈관염에 의한 변화(purpura, livedo reticularis), hyperpigmentation (POEMS), 구강 궤양(Behçet disease, HIV), 침샘부종, 안구나 구강 건조(sarcoidosis, Sjögren syndrome), 팔다리 탈모(hair follicle denervation), 잇몸의 “lead lines” (납 노출) 등이다. 손톱의 Mee lines는 비소(arsenic)나 thallium 중독을 시사하며, 탈모는 hypothyroidism, SLE, 혹은 thallium 중독을, curly hair는 giant axonal neuropathy, 먼쪽 종아리의 탈모는 symmetric axonal polyneuropathy를 시사할 수 있다. Hammer toes, pes cavus, kyohscoliosis는 유전 다발신경병을 시사한다. 신경의 비후(enlargement)는 탈수 초신경병, 신경섬유종의 신생물, 나병(leprosy)에서 보일 수 있다. 신경을 잘 만질 수 있는 부위는 ulnar groove를 지나는 척골신경, 손목 바로 위의 요골 위를 지나는 요골신경 등이다.

뇌신경의 평가는 anosmia (Refsum disease, vitamin B12 deficiency), 시신경 위축(중추와 말초의 탈수초를 동반하는 유전신경병), anisocoria나 대광반사 장애(부교감신경계 자율신경기능부전), 안구 운동 장애(botulism, Miller Fisher syndrome), 안면 위약(GBS), 삼차신경감각소실(Sjögren syndrome) 등을 확인한다. 대부분의 신경병은 먼쪽의 위약을 일으키므로, 발의 내재근이 먼저 침범되어, 갈퀴모양발(clawed feet), hammer toes 형태를 보일 수 있고, 새끼발가락의 굽힘과 폼, 그리고 엄지발가락의 폼 위약 초기에 나타난다. 손에서는 2번째 손가락과 5번째 손가락의 벌림근육의 위약이 종종 처음으로 나타난다. Manual muscle testing에서 이상이 없는 경우라도, 보행 이상으로 경미한 위약을 확인할 수 있는데, 특히, toe walking, heel walking, tandem walking, 쪼그려 앉고 일어나기, 한발로 뿔뿔이를 통해 더 민감하게 확인할 수 있다. 감각 기능은 질환의 유형과 말초신경 해부 구조에 따라 검사를 하며, 대섬유("large-fiber")의 감각 기능은 진동, 관절위치, 그리고 가벼운 촉각이고, 소섬유("small-fiber")의 감각 기능은 pinprick과 온도 감각으로 평가한다. 가벼운 촉각은 낮은 역치의 mechanoreceptor의 기능을 평가하며, 소섬유 및 대섬유 모두에 의해 전달된다. Monofilament probe로 light touch를 평가하며, stroking도 낮은 역치의 감각 인지를 평가한다. Pinprick으로 날카로운 통증과 둔한 통증을 잘 구별하지 못한다면 낮은 역치의 mechanoreceptor에 비해 nociceptive fiber의 소실을 지지한다. 진동감각은 128-Hz의 tuning fork로 검사하며, 젊은 성인은 엄지 발가락에서 15초 이상 진동을 감지할 수 있어야 한다. 이 시간은 연령의 10세 증가마다 1초 정도 감소할 수 있다. 그러나 엄지발가락에서 10초 이상 진동감각을 감지하지 못한다면 어느 연령이나 비정상이다. 다른 방법으로 처음에 약한 진동을 가해 느낄 수 있다면 정상으로 고려할 수도 있다. 관절 위치 감각은 진동감각 검사보다 민감하지 못하고 다소 진행된 경우에만 손상될 수 있다.

다발신경병의 대다수를 차지하는 만성 길이의존성(length-dependent) 신경병의 일차적인 검사실 검사는 Table 4와 같다.

신경병에 대한 적절한 임상 평가를 위해 전문가들의 다양한 조언이나 충고들이 있다. 근본적으로는 유사하다 할 수 있으나, 본인의 개인적 취향으로 Barohn과 Amato의 조언을 기반으로 소개하고자 한다.⁴

병력과 이학적 검사에서 얻어야 할 중요한 정보를 다음과 같은 6개의 핵심 질문으로

What Systems are Involved?

What is the Distribution of Weakness?

What is the Nature of the Sensory Involvement?

Is There Evidence of Upper Motor Neuron Involvement?

What is the Temporal Evolution?

Is There Evidence for a Hereditary Neuropathy?

으로 요약할 수 있다.⁴

What Systems are Involved?

환자의 증상과 징후가 운동기능, 감각기능, 자율신경계기능, 혹은 두 개 이상의 조합 중 어느 영역에 속하는 것인지 아는 것이 중요하다. 발병 당시 운동기능이상만 있거나, 자율신경계기능부전이 뚜렷한 경우, 몇 가지 신경질환을 고려할 수 있다. (Table 5, 6)

What is the Distribution of Weakness?

위약이 (1) 먼쪽 팔다리(distal extremities)만 침범하는지 먼쪽과 몸쪽(proximal)을 모두 침범하는지, (2) 국소적이고 비대칭적인지 아니면 대칭적인지 살펴보아야 한다. 몸쪽과 먼쪽 팔다리를 대칭적으로 침범하는 양상은 길랑바레증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)과 만성염증탈수초다발신경

Table 5. Neuropathic disorders that may have only motor symptoms at presentation

Motor neuron disease
Multifocal motor neuropathy
GBS ^a
CIDP ^a
Lead intoxication ^a
Acute porphyria ^a
Hereditary motor sensory neuropathy ^a (CMT disease)
Hereditary motor neuropathy

^aUsually has sensory signs on examination.

Table 6. Peripheral neuropathies with autonomic nervous system involvement

Hereditary sensory autonomic neuropathy
Diabetes mellitus
Amyloidosis (familial and acquired)
GBS
Vincristine induced
Porphyria
HIV-related autonomic neuropathy
Idiopathic pandysautonomia

뿌리신경병(chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP)의 후천성 염증탈수초다발신경병의 특징이다. 근위축가쪽근음증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 bulbar, cervical and lumbosacral segment의 어디에서든 발현하여 전신으로 진행할 수 있으며, 비대칭적인 유형도 가능하다. 척수근육위축병(Spinal muscular atrophy, SMA)은 많은 근육병처럼 팔다리이음부(limb girdle)를 주로 침범하고, 유전운동신경병(hereditary motor neuropathy, HMN)의 경우 대칭적인 먼쪽 팔다리 위약을 보인다. 국소적이거나 비대칭적인 침범 유형을 보이는 경우는 ALS를 포함해서, 다양한 원인의 신경뿌리병(radiculopathy), 신경열기병(plexopathy), 다발성단일신경병(multiple mononeuropathy), 포착단일신경병(entrapment mononeuropathies)에서 가능하다. 대칭적이고 먼쪽의 감각과 운동 기능 이상을 동반할 경우, 일반적으로 축삭병일 가능성이 높고 치료에 대한 반응도 불량한 것이 일반적이다. 그러나, 예외적으로, 다초점운동신경병(multifocal motor neuropathy, MMN)과 multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM)은 비대칭적으로 먼쪽 팔다리를 침범하는데, 이들 질환은 면역억제치료에 반응하기에 유념해야 한다. Myelin-associated glycoprotein (MAG)을 표적으로 하는 IgMκ 단클론항체와 동반하는 DADS-M (distal acquired demyelinating symmetric with monoclonal gammopathy) neuropathy 환자는 몸쪽의 위약은 거의 없이 먼쪽으로 대칭적 감각 저하와 위약을 주된 임상 소견으로 한다.

What is the Nature of the Sensory Involvement?

감각 증상은 감각 소실(numbsness), 이상감각(altered sensation, tingling), 혹은 통증으로 나타날 수 있으며, 이들 증상은 감각 신경계의 침범을 시사하는 소견이나 각각은 비특이적이라 특정 신경병을 진단하는데 도움되지 않는다. 그러나 심한 통증의 환자의 주 증상 중에 하나일 때는 몇몇 진단을 우선적으로 고려할 수 있다.(Table 7) 고유감각(proprioception)의 소실, 보행의 불안정 정도는 감각 신경을 침범하는 다양한 신경병에서 나타날 수 있으나, 균형장애(disequilibrium)나 팔다리의 운동실조가 심한 경우는 감별할 진단을 국한할 수 있다. 진동 감각을 포함해서 고유감각 소실이 심하고, 이 증상이 뚜렷하게 비대칭적이며, 근력이 정상일 경우, 감각신경세포병(sensory neuronopathy, gangliopathy)를 바로 고려해야 한다. 모든 감각신경세포가 손상을 받기에 촉각이나 통각에도 역시 기능 저하가 있다. 부종양증후군이나 쇼

Table 7. Peripheral neuropathies often associated with pain

Cryptogenic sensory or sensorimotor neuropathy
Diabetes mellitus, e.g. distal polyneuropathy, lumbosacral radiculoplexopathy (diabetic amyotrophy)
Vasculitis
GBS
Amyloidosis
Toxic (arsenic, thallium)
HIV-related distal symmetric polyneuropathy
Fabry disease

그랜증후군에 병발하는 경우가 대표적이나, 특발감각신경세포병(idiopathic sensory neuronopathy)이나 cisplatinum과 그 유사체들의 독성, Vitamin B6 독성, HIV에 연관된 감각신경세포병 등도 있다.

감각 기능의 이상을 “large-fiber”나 “small-fiber”에 속한 기능에 따라 임상 소견을 구분하도록 강조하기도 하나,³ CSPN이나 당뇨병다발신경병과 같이 감각신경을 흔히 하는 경우, 가벼운 촉각(light touch), pin, 그리고 진동 감각이 함께 떨어지고, 더 진행된 경우엔 관절위치 고유감각이 침범되는 것이 일반적이다.

Is There Evidence of Upper Motor Neuron Involvement

앞에서 언급하였다시피, 감각 소실은 없이 아래운동신경세포(lower motor neuron, LMN) 징후와 함께 위운동신경세포(upper motor neuron, UMN) 징후가 함께 있다면, 이는 ALS의 전형적인 특징이다. LMN의 징후는 전혀 없이 UMN 징후 소견만 있는 경우는 primary lateral sclerosis (PLS), 혹은 hereditary spastic paraparesis (HSP)의 발현 양상이다. 주의할 점으로 가족력이 없다는 이유로 HSP를 배제할 수는 없으며, 이런 HSP를 apparently sporadic HSP라 한다.

먼쪽의 감각 증상과 함께 UMN의 소견이 함께 있다면 vitamin B12 결핍이 가장 흔한 원인이다. 다른 것으로 copper deficiency, HIV 감염, 심한 간질환, adenomyeloneuropathy 등이 있다.

What is the Temporal Evolution?

발생이나 경과의 시간적 양상에 따라 원인 질환을 추정할 수 있다. 발생이 급성(4주 이내), 아급성(4주에서 8주 사이), 만성(8주 초과)인지, 경과가 단상성(monophasic), 진행성(progressive), 재발성(relapsing)인지 파악한다. CIDP나 porphyria는 재발의 경과를 가질 수 있으며, 선행하는 혹은 동반한 감염, 질환력, vitamin B6 등의 보충제를 포함한 약물

사용, 음주, 그리고 식이 습관에 대해 묻고 파악하는 것이 중요하다.

Is There Evidence for a Hereditary Neuropathy?

유전성 신경병은 오랜 기간에 걸쳐 매우 느리게 서서히 진행되는 먼쪽 위약을 특징으로 한다. 감각 증상은 거의 없는 경우가 많다. 이럴 경우, 가족력에 특별히 관심을 가져야 하며, 가까운 친척에서 발치짐(foot drop)이 있는 경우를 문의해야 한다. 이학적 검사에서는 감각 증상은 없지만, 발가락에 진동 감각이 떨어진 경우가 많고, 발이나 발가락의 이상(high or flat arches, hammer toes) 그리고 척추의 측만증(scoliosis)는 없는지 관심을 기울여야 한다. 필요한 경우 환자의 가족을 신경학적 검사나 전기생리학적 검사로 평가한다.

위와 같은 질문을 거치면, 운동기능과 감각기능의 침범, 그리고 신체 분포 등으로 여러 가지의 유형으로 나눌 수 있다.(Table 8, 9) 각 유형은 처음보단 제한된 감별 진단을 제시할 수 있다. 그리고 나서, 질환의 경과, 다른 질환의 동반, 가족력, 그리고 검사에서 얻는 정보에 근거하여 최종 진단에 이를 수 있다.(Figure 1)

근육인성 질환(Myogenic disorders)

근육질환은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있는 바, 급성 혹은 일시적인 경우에서부터 일생에 걸쳐 심각한 장애를 유발하는 근육디스트로피 등 원인이 매우 다양하다(Table 2). 모든 원인의 근육질환의 유병률은 1,000명 당 한 명 수준으로 추산한다. 진단적인 측면에서 보았을 때, 근육질환이 의심되는 환자에서 임상사의 첫째 목표는 환자의 증상이 근육 이상에 의한 것인지 아니면 근육질환과 유사한 전신적 혹은 정신 심리적 질환 등 다른 계통의 질환인지 국소화 진단(localization)을 하며(Table 10), 둘째 근육의 일차적인 이상에 의한 증상 및 징후, 즉 근육질환으로 평가한 다음에는 그 원인을 찾아 최종 진단에 이르고 그에 따른 적절한 치료 및 관리를 제공하는데 있다. 본 원고의 중요한 참고자료로서, 근육질환의 임상적 접근에 대해서 미국신경과학회 발간의 Continuum의 Jackson과 Barohn의 2006년도 및 2013년 원고를 추천한다.⁶⁻⁸

가족력, 사회력을 포함하는 병력(clinical history), 호소하는 증상이나 이학적 검사에서 확인되는 소견 개개에 대한 올바른 해석 및 추론이 적절한 진단 및 치료의 가장 중요한 첫째 단계이다. 근육질환의 증상으로 위약(weakness), 피로(fatigue),

Table 8. Ten patterns of neuropathic disorders

Pattern 1: Symmetric proximal and distal weakness with sensory loss Consider: Inflammatory demyelinating polyneuropathy (GBS and CIDP)
Pattern 2: Symmetric distal sensory loss with or without distal weakness Consider: Cryptogenic sensory polyneuropathy (CSPN) Metabolic disorders Drugs, toxins Hereditary (CMT, amyloidosis, and others)
Pattern 3: Asymmetric distal weakness with sensory loss <i>Multiple nerves</i> , consider: Vasculitis HNPP MADSAM neuropathy Infectious (leprosy, Lyme, sarcoid, HIV) <i>Single nerves/regions</i> , consider: Compressive mononeuropathy and radiculopathy
Pattern 4: Asymmetric proximal and distal weakness with sensory loss Consider: Polyradiculopathy or plexopathy due to diabetes mellitus, meningeal carcinomatosis or lymphomatosis, sarcoidosis, amyloidosis, Lyme, idiopathic, hereditary (HNPP, familial)
Pattern 5: Asymmetric distal weakness without sensory loss <i>With upper motor neuron findings</i> , consider: Motor neuron disease/ALS/PLS <i>Without upper motor neuron findings</i> , consider: PMA Brachial amyotrophic diplegia Leg amyotrophic diplegia Multifocal motor neuropathy Multifocal acquired motor axonopathy (MAMA) Juvenile monomelic amyotrophy
Pattern 6: Symmetric sensory loss and distal areflexia with upper motor neuron findings Consider: B12 deficiency and other causes of combined system degeneration with peripheral neuropathy Copper deficiency (including zinc toxicity) Inherited disorders (adrenomyeloneuropathy, metachromatic leukodystrophy, Friedreich ataxia) Copper deficiency (including zinc toxicity)
Pattern 7: Symmetric weakness without sensory loss^a <i>Proximal and distal weakness</i> , consider: SMA <i>Distal weakness</i> , consider: Hereditary motor neuropathy
Pattern 8: Focal midline proximal symmetric weakness^a Consider: Neck extensor weakness: ALS Bulbar weakness: ALS, PLS
Pattern 9: Asymmetric proprioceptive sensory loss without weakness Consider: Sensory neuronopathy (ganglionopathy) Chronic immune sensory Polyradiculopathy (CISP)
Pattern 10: Autonomic symptoms and signs Consider: Neuropathies associated with autonomic dysfunction (see Table 6)

^aOverlaps with myopathies and neuromuscular junction disorders.

Table 9. Clinical patterns of neuropathic disorders^a

	Weakness				Sensory Sxs	Severe Prop Loss	UMN Signs	Autonomic Sxs/Signs	Diagnosis
	Prox	Distal	Asym	Sym					
Pattern 1: symmetric proximal and distal weakness with sensory loss	+	+		+	+				GBS/CIDP
Pattern 2: distal sensory loss with/without weakness		+		+	+				CSPN, metabolic, drugs, hereditary
Pattern 3: distal weakness with sensory loss		+	+		+				Multiple: vasculitis, HNPP, MADSAM, infection Single: mononeuropathy, radiculopathy
Pattern 4: asymmetric proximal and distal weakness with sensory loss	+	+	+		+				Polyradiculopathy, plexopathy
Pattern 5: asymmetric distal weakness without sensory loss		+	+				±		LMN and UMN – ALS Pure UMN - PLS Pure LMN - MMN, PMA, BAD, LAD, MAMA
Pattern 6: symmetric sensory loss and upper motor neuron signs		+		+	+	+	+		B12 deficiency, copper deficiency, Friedreich ataxia, adrenomyeloneuropathy
Pattern 7 ^a : symmetric weakness without sensory loss	±	+		+					Proximal and distal SMA Distal SMA Hereditary motor neuropathy
Pattern 8 ^a : focal midline proximal symmetric weakness	+ Neck + Bulbar			+			+		ALS
Pattern 9: asymmetric proprioceptive loss without weakness			+		+	+			Sensory neuronopathy (ganglionopathy)
Pattern 10: autonomic dysfunction								+	HSAN, diabetes, GBS, amyloid, porphyria, Fabry

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; Asym, asymmetric; BAD, brachial amyotrophic diplegia; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CSPN, cryptogenic sensory polyneuropathy; GBS, Guillain-Barré syndrome; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsy; HSAN, hereditary sensory and autonomic neuropathy; LAD, leg amyotrophic diplegia; MADSAM, multifocal acquired demyelinating sensory and motor; MAMA, multifocal acquired motor axonopathy; MMN, multifocal motor neuropathy; PMA, progressive muscular atrophy; Prop, proprioceptive; SMA, spinal muscular atrophy; Sxs, symptoms; Sym, symmetric; UMN, upper motor neuron.

^a Overlap patterns with myopathy/neuromuscular junction disorders.

운동불내성(exercise intolerance), 근육위축(muscle atrophy)의 음성 증상과 근육통(myalgias), 연축(cramps), 구축(contracture), 근육긴장(myotonia), 미오글로불린뇨증(myoglobulinuria), 근육경직(muscle stiffness)의 양성 증상이 있다.

1. 현 병력

위약은 가장 기본적인 증상으로 침범된 근육군에 따라 해당하는 증상 및 기능적 장애를 일으킨다.

근육 위약의 분포 양상을 이해(pattern recognition)하는 것은 근육질환의 원인적 평가에 대단히 중요하다. 병력에서는 근육 위약에 따른 기능적 장애는 없는지 확인한다.(Table 11)

피로는 근육위약에 비해 비특이적인 증상으로, 환자의 심폐기능, 전체적인 건강이나 정서적인 상태를 반영하는 것일 수 있다. 전신적인 위약감과 피로감 호소가 신경학적 검사에서의 객관적인 위약을 동반하지 않는다면, 근육질환에 의하지 않는 것이 일반적이다. 그러나, 운동 후에 발생하는 비정상적인 피로는 대사성 혹은 미토콘드리아 근육질환에 의해 발생할 수 있다.

근육통은 관절통이나 섬유근통처럼 정형외과적, 혹은 류마티스성 질환에 의한 통증과의 감별해야 한다. 전체적으로 광범위한 부위에서 지속되는 근육 통증은 근육 질환 외에 다른 원인에 의한 경우가 많다.⁹ 기질적인 원인 없이 기능적인 위약을 호소하는 환자들은 전반적인 근육통을 호소하는 경우나

	INHERITED		ACQUIRED "MINI"		
	Motor or sensorimotor	Metabolic Sensory > Motor	Immune Variable	Neoplastic	Infectious
"What"	PNSS uncommon		PNSS very common		
"Where"	Distal, symmetric		Not distal, symmetric		
"When"	Insidious/gradual onset, slow progression		Definite date of onset, more rapid progression		
"What Setting"	Family history, foot deformities, foot ulcers	Risk factors, diseases or exposures	Symptoms of vasculitis or systemic illness	Symptoms of cancer? Paraproteinemia?	Symptoms / risks for infection?
Differential diagnosis	CMT/HMSN HNPP	Diabetic Uremic Alcohol B12 deficiency B1 deficiency Hypothyroid Medications	Non-vasculitic: GBS CIDP MMN Sarcoid Sjögren's Vasculitic: PAN Wegner's Churg-Strauss SLE RA	Paraneoplastic Paraproteinemic (monoclonal gammopathies)	Hepatitis B & C Lyme HIV West Nile Syphilis Diphtheria Leprosy

A suggested construct for the approach to neuropathy, using the "what, where, when, and what setting" approach to characterizing the neuropathy and placing the neuropathy into a presumed etiologic category. PNSS, positive neuropathic sensory symptoms; CMT, Charcot-Marie-Tooth; HMSN, hereditary motor and sensory neuropathies; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsy; GBS, Guillain-Barre' syndrome; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; MMN, multifocal motor neuropathy; PAN, polyarteritis nodosa; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis. Modified and reprinted with permission from Mauermann ML, Burns TM. The evaluation of acquired neuropathies. Semin Neurol 2008;28:133-151.6

Figure 1. Pearls for classification of peripheral neuropathies^{21, 22}

우울증, 불안장애, 공황장애 등의 빈도가 높았으며, 상당한 기능적 장애 및 그에 따른 실직(unemployment)이 동반되기도 한다.¹⁰ 휴식 시 팔다리이음부의 통증은 염증성 근육병을, 그리고 운동에 의해 유발되는 통증은 대사성 근육병을 고려해야 한다. 운동을 시작한지 30분 이내에 통증이 비교적 짧은 기간 동안 발생하였다가 운동을 지속하면서 통증이 해소되는 양상은 탄수화물대사의 장애에 전형적이다. 이보다 더 늦게 운동으로 인한 근육통이 발생한다면 지방산산화(fatty acid oxidation) 장애를 염두에 두어야 한다.^{6, 11}

연축에 의한 통증이 발생할 수 있는데, 일반적으로 수 초에

서 수 분간 지속되며, 특별한 신경근육질환이 없는 정상인에서 발생하는 경우도 흔하며, 탈수, 저나트륨혈증, 뇨혈증, 점액부종(myxedema), 그리고 신경병증이나 운동신경세포질 환에 의하기도 한다. 근육 구축(muscle contracture)은 보기에 연축과 비슷하기도 하나 이는 해당효소(glycolytic enzyme) 장애 환자에서 운동으로 인해 유발된다. 연축에 비해 지속 기간이 길며, 근전도검사서 전기적 활동이 전혀 없는 것이 특징이다.

근육긴장으로 환자는 악수 등 손을 쥐었다가 펴기가 힘들다든지, 눈을 꼭 감았다가 뜰 때 힘들다고 호소할 수 있다. 일

Table 10. Differential diagnoses of myopathy

Neuropathic problems	
<i>Idiopathic inflammatory myopathies</i>	Polymyositis, dermatomyositis, sporadic inclusion body myositis
<i>Muscular dystrophies</i>	Duchenne, Becker's, oculopharyngeal, limb-girdle, facioscapulohumeral
<i>Denervating conditions</i>	
<i>Neuromuscular junction disorders</i>	Myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome
Neoplasm	Paraneoplastic syndromes, Eaton-Lambert syndrome, carcinomatosis
Drug-related conditions	Alcohol, amiodarone, clofibrate, cocaine, colchicine, enalapril, fenofibrate, gemfibrozil, glucocorticoids, heroin, hydroxychloroquine, ketoconazole, levodopa, lovastatin and other statins, nicotinic acid, D-penicillamine, phenytoin, valproic acid, zidovudine (AZT)
Infections	
<i>Viral</i>	Adenovirus, coxsackievirus, cytomegalovirus, echovirus, Epstein-Barr, HIV, influenza, rubella
<i>Bacterial</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium welchii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Spirochetal</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme spirochete)
<i>Fungal</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Parasitic</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Helminthic</i>	<i>Trichinella</i>
Electrolyte disorders	
<i>High or low serum levels of sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium</i>	
Nutritional/metabolic	
<i>Uremia</i>	
<i>Hepatic failure</i>	
<i>Vitamin E or D deficiency</i>	
<i>Endocrine disorders</i>	Thyroid disorders, hyperparathyroidism, adrenal disorders, hypopituitarism, aldosteronism, carcinoid, osteomalacia
<i>Inborn errors of metabolism</i>	
Disorders of glycogen metabolism or glycolysis	Myophosphorylase deficiency (McArdle's disease), brancher enzyme deficiency, phosphorylase b kinase deficiency, phosphofructokinase deficiency, phosphoglycerate kinase deficiency, phosphoglycerate mutase deficiency, aldolase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency, acid maltase deficiency
Disorders of lipid metabolism	Carnitine deficiency (may also be secondary), carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, carnitine palmitoyltransferase II deficiency, very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, mitochondrial myopathy, deficiencies in complexes I-IV, succinate dehydrogenase deficiency, cytochrome b deficiency
Disorder of purine metabolism	Myoadenylate deaminase deficiency
<i>Congenital myopathies</i>	Central core disease, nemaline myopathy, centronuclear (myotubular) myopathy
<i>Miscellaneous causes</i>	Sarcopenia of aging, sarcoidosis, atherosclerotic emboli, Behçet's disease, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, psychosomatic

Table 11. Functional assessment of muscle weakness

Location	Signs or symptoms of weakness
Facial	Inability to bury eyelashes, horizontal smile, inability to whistle
Ocular	Double vision, ptosis, dysconjugate eye movements
Bulbar	Nasal speech, weak cry, nasal regurgitation of liquids, poor suck, difficulty swallowing, recurrent aspiration pneumonia, cough during meals
Neck	Poor head control
Trunk	Scoliosis, lumbar lordosis, protuberant abdomen, difficulty sitting up
Shoulder girdle	Difficulty lifting objects overhead, scapular winging
Forearm/hand	Inability to make a tight fist, finger or wrist drop, inability to prevent escape from hand grip
Pelvic girdle	Difficulty climbing stairs, waddling gait, Gower's sign
Leg/foot	Foot drop, inability to walk on heels or toes
Respiratory	Use of accessory muscles

반적으로 반복되는 활동으로 근육긴장은 차츰 사라진다. 이와 달리, 선천이상근육긴장증(paramyotonia congenital)에서는 운동이 반복될수록 근육긴장이 증가하는 “paradoxical myotonia”를 보인다. 저온에 노출되면 근육긴장 그리고 이상근육긴장(paramyotonia)모두 증상이 악화된다.

Table 12. Diagnosis of myopathy based on age of onset

Myopathies presenting at birth

Congenital myotonic dystrophy
Centronuclear (myotubular) myopathy
Congenital fiber-type disproportion
Central core disease
Nemaline (rod) myopathy
Congenital muscular dystrophy
Lipid storage diseases (carnitine deficiency)
Glycogen storage diseases (acid maltase and phosphorylase deficiencies)

Myopathies presenting in childhood

Muscular dystrophies
Duchenne
Becker
Emery-Dreifuss
Faciocapulohumeral
Limb-girdle
Congenital
Inflammatory myopathies
Dermatomyositis
Polymyositis (rarely)
Congenital myopathies
Nemaline
Centronuclear
Central core
Lipid storage diseases (carnitine deficiency)
Glycogen storage diseases (acid maltase deficiency)
Mitochondrial myopathies
Endocrine-metabolic disorders
Hypokalemia
Hypocalcemia
Hypercalcemia

Myopathies presenting in adulthood

Muscular dystrophies
Limb-girdle
Faciocapulohumeral
Becker
Emery-Dreifuss
Inflammatory myopathies
Polymyositis
Dermatomyositis
Inclusion body myositis
Viral (human immunodeficiency virus)
Metabolic myopathies
Acid maltase deficiency
Lipid storage diseases
Debrancher deficiency
Phosphorylase b kinase deficiency

Mitochondrial myopathies
Endocrine myopathies
Thyroid
Parathyroid
Adrenal
Pituitary disorders
Toxic myopathies
Alcohol
Corticosteroids
Local injections of narcotics
Colchicine
Chloroquine
Statins
Myotonic dystrophy
Distal myopathies
Nemaline myopathy
Centronuclear myopathy

Myopathies presenting at the elderly

Idiopathic inflammatory myopathies
Sporadic inclusion body myositis
Polymyositis
dermatomyositis
Late onset muscular dystrophies
Faciocapulohumeral dystrophy
Oculopharyngeal dystrophy
Late onset limb girdle dystrophy
Late onset mitochondrial myopathy
Axial myopathies
Thoracolumbar kyphosis (bent spine syndrome; camptocormia; cormoptosis)
Dropped head syndrome

황문근용해(rhabdomyolysis)로 인해 근육 손상이 발생하면 미오글로불린뇨증이 발생하는 데, 환자는 운동 도중이나 이후에 소변 색깔이 붉거나 콜라 색처럼 질게 나오는 것을 경험한다. 정상인에서도 평소에 하지 않았던 과격한 운동을 한 이후에 발생할 수 있으나 반복적인 미오글로불린뇨증은 대사성 근육질환을 시사한다.

2. 질환의 시간적 경과(temporal course)

발병 연령(age of onset)은 정확한 진단을 위해 결정적인 정보이다. 대표적으로 Duchenne근육디스트로피는 일반적으로 3세 이전에 그리고 얼굴어깨상완근육디스트로피(facio-scapulohumeral muscular dystrophy)이나 팔다리이음부근육디스트로피는 청소년기나 그 이후에, 발현한다. 염증성 근육병에서 피부근염은 소아와 성인에서, 그러나 다발근염은 소아에선 드물고 성인에서는 어느 연령에서나 발병할 수 있다. 봉입체근염은 대부분 노령층에서 발생한다.(Table 12)

대부분의 근육질환에서 위약은 일정한 수준으로 지속되거나 위약 정도가 일정하지 않고 일시적이거나 호전과 악화가 반

Table 13. Drug induced muscle disorders^{19, 20}

Disorder	Inducing drug
Myalgia	Suxamethonium, danazol, clofibrate, salbutamol, lithium, captopril, colchicine, procainamide, metolazone, cytotoxics, zidovudine, isoetherine, zimeldine, labetalol, pindolol, cimetidine, penicillamine, gold, enalapril, rifampicin, tryptophan, nifedipine
Myotonia	Diaz cholesterol, β -blockers, β -agonists (fenoterol, ritodrine), clofibrate, diuretics (frusemide, ethacrynic acid, mersalyl, acetazolamide)
Necrotizing myopathy	Alcohol, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin, clofibrate, E-aminocaproic acid, cyclosporin, zidovudine, cocaine, emetine
Mitochondrial myopathy	Zidovudine, other HIV-related antiretrovirals
Inflammatory myopathy	D-penicillamine, tryptophan, cimetidine, phenytoin, lamotrigine, interferon- α , hydroxyurea, imatinib
Autophagic myopathy	Chloroquine, vincristine, colchicine, amiodarone, perhexiline
Hypokalemic myopathy	Diuretics, laxatives, amphotericin, toluene abuse, licorice, corticosteroids, alcohol abuse
Critical illness myopathy	Corticosteroids, nondepolarizing neuromuscular blocking agents
Type 2 atrophy	Corticosteroids
Localized myopathy	Intramuscular antibiotics, narcotics

복된다면, 신경근육이음부질환(neuromuscular junction disorder), 대사성 근육질환, 혹은 통로병증(channelopathies)를 고려할 수 있다. 운동과의 연관성이 높다면 대사성 근육병이 고려되어야 한다. 주기성마비나 일부 해당효소장애에 의한 대사성 근육병에서는 삽화적 위약을 보이기도 한다. 이러한 삽화적 위약이 있을 경우, 유발 요인을 확인하는 것이 중요하다. 주기마비는 전형적으로 운동이나 고탄수화물 식사를 하고 휴식 중에 발생한다. 감초나 이뇨제 등 약물 복용력도 반드시 확인한다. 운동 이후에 위약, 근육통, 미오글로불린뇨증이 발생할 경우 해당경로(glycolytic pathway)의 장애를 시사한다. 위약이 발열과 함께 있다면 carnitine palmityl transferase deficiency의 가능성을 고려한다. 고착한 일정한 위약을 보이는 근육질환에서도 시간적 진행 양상이 질환군에 따라 다양한데, 피부근염이나 다발근염과 같은 염증성 근육병이나 감염성 근육병은 급성이나 아급성으로, 대부분의 근육디스트로피, 퇴행성 근육병, 그리고 내분비장애에 의한 근육병은 만성적 서서히 진행되는 경과를 보인다. 그밖에 선천성 근육병은 수십 년에 걸쳐 거의 변화하지 않는 위약 수준을 보인다.

3. 과거 병력 및 가족력

약물 등의 화학물질에 의해 다양한 근육 관련 증상이 발생할 수 있으므로 복용 약물을 반드시 확인한다.(Table 13)¹²

많은 근육질환이 유전되기에 꼼꼼하게 가족력을 파악하는 것이 매우 중요하다. 가족력에 관한 질문은 '가족 중에 근육병을 앓은 분이 있습니까?'하는 광범위한 질문보다는 지팡이나 휠체어를 이룬 나이에 사용하는지 여부, 골격계 기형, 기능적 장애 등의 구체적인 질문을 하는 편이 보다 많은 정보를 얻을 수 있다. 근육질환에 이환된 가족이나 친척이 있을 경

Table 14. Diagnosis of myopathy based on pattern of inheritance

<i>X-linked</i>
Duchenne muscular dystrophy
Becker muscular dystrophy
Emery-Dreifuss muscular dystrophy
<i>Autosomal dominant</i>
Facioscapulohumeral dystrophy
Limb-girdle muscular dystrophy
Oculopharyngeal muscular dystrophy
Myotonic dystrophy
Periodic paralysis
Paramyotonia congenital
Thomsen disease
Central core myopathy
<i>Autosomal recessive</i>
Limb-girdle muscular dystrophy
Metabolic myopathies
Becker Myotonia
<i>Maternal transmission</i>
Mitochondrial myopathies

우, 유전 형태가 상염색체 우성 혹은 열성, 혹은 반성 유전을 하는지 파악해야 한다. (Table 14)^{6, 13}

4. 근육 외 전신 기관의 침범 여부

심장질환 및 호흡 부전과 잘 동반되는 근육질환은 Table 15에 제시되어 있다. 근긴장디스트로피는 백내장, 이마탈모, 여성형 유방, 그리고 정신지체와 잘 동반되며, 간비대는 acid maltase, debranching enzyme의 부족에서 동반된다. 피부 발진은 피부근염을 진단하는데 결정적이며, 선천성 근육병 환자가 이형증(dysmorphism)을 보일 수 있다. Emery-Dreifuss

근육디스트로피, 팔다리이음부근육디스트로피 1B (lamino-pathy), Bethlem근육병은 질환 초기에 관절구축, 특히 팔꿈치의 구축이 발생한다. 전신성 침범의 소견은 아밀로이드증, 사르코이드증, 내분비질환, 결체혈관질환(collagen-vascular disease), 감염질환, 그리고 미토콘드리아병증에서 빈번히 확인할 수 있다.

5. 이학적 소견

뚜렷한 근력저하 이전에 건반사가 감소되는 경우가 많은 신경병증과 달리 근육병증에서는 분명한 위약이 발생하기 전

에는 건반사가 상대적으로 유지된다. 근육병증임에도 불구하고 건반사 감소가 뚜렷하거나 감각 이상이 동반되면 신경병증의 동반을 고려해야 하며, 약물유발성 신경근육병증(drug induced neuromyopathy), 결체조직질환, 봉입체근염, 종양 탈립증후군(paraneoplastic syndrome), 미토콘드리아근육병증에서 이러한 침범 조합이 나타날 수 있다.¹²

근육병증이 의심되는 환자에서 가장 중요한 검사는 근력 평가를 비롯한 근육 평가이다. 근위축에 따른 다양한 근골격계 변화가 있는데, 엄지맞섬근(opponens pollicis)의 위축으로 엄지손가락이 다른 손가락들과 같은 방향을 보게 되는 “simian hand”, 벌레근(lumbricalis) 등 내재손근육(intrinsic hand muscle)이 위축되고 전완부의 손가락 굽힘근이나 펴근은 상대적으로 유지되어 나타나는 “claw hand”, 척추옆근(paraspinalis)의 위축으로 발생하는 허리척추앞굽음(lumbar lordosis), 가슴척추뒤굽음(thoracic kyphosis), 옆굽음(scoliosis), 앞쪽 종아리근육의 위축으로 정강뼈(tibia)의 앞 모서리가 날카롭게 보이는 “saber’s edge” 등이 있으며, 발내재근육의 상대적 위축에 의한 “high arch feet”, “hammer toe”, 아킬레스건의 단축도 있다. 허리척추과다앞굽음(lumbar hyperlordosis)는 엉덩이펴근의 위약에 따른 보상 기전으로 나

Table 15. Diagnosis of myopathy based on other system involvement

Cardiac disease
<i>Arrhythmias</i>
Kearns-Sayre syndrome
Anderson’s syndrome
Polymyositis
Muscular dystrophies
Myotonic
Limb-girdle 1B, 2C-2F, 2G
Emery-Dreifuss
<i>Congestive heart failure</i>
Muscular dystrophies
Duchenne
Becker
Emery-Dreifuss
Myotonic
Limb-girdle 1B, 2C-2F, 2G
Nemaline myopathy
Acid maltase deficiency
Carnitine deficiency
Polymyositis
Respiratory insufficiency
Muscular dystrophies
Duchenne
Becker
Emery-Dreifuss
Limb-girdle
Myotonic
Congenital
Metabolic myopathies
Acid maltase deficiency
Carnitine deficiency
Mitochondrial myopathies
Congenital myopathies
Nemaline
Centronuclear
Polymyositis

Table 16. Myopathies characterized by predominantly distal weakness

Distal myopathies
Late adult-onset distal myopathy type 1 (Welander)
Late adult-onset distal myopathy type 2 (Markesbery/Udd)
Early adult-onset distal myopathy type 1 (Nonaka)
Early adult-onset distal myopathy type 2 (Miyoshi)
Early adult-onset distal myopathy type 3 (Laing)
Desmin myopathy
Childhood-onset distal myopathy
Myotonic dystrophy
Facioscapulohumeral dystrophy*
Scapuloperoneal myopathy*
Oculopharyngeal dystrophy
Emery-Dreifuss humeroperoneal dystrophy
Inflammatory myopathies
Inclusion body myositis
Metabolic myopathies
Debrancher deficiency*
Acid-maltase deficiency*
Congenital myopathies
Nemaline myopathy*
Central core myopathy*
Centronuclear myopathy

*Scapuloperoneal pattern can occur.

타나는 자세일 수 있다. 일부 근육병에서는 종아리근육의 가성비후(pseudohypertrophy)가 보이는데 Duchenne, Becker 근육디스트로피, caveolin-3 및 calpain의 돌연변이에 의한 근육디스트로피, acid maltase부족의 소아형에서 보인다. 근력 감소의 분포 양상은 질환의 감별진단에 결정적인 역할을 한다. 이에 대한 구체적인 언급은 다음 장에 별도로 한다. 신경학적 검사에서 소아나 통증을 호소하며 최대한의 근력을 주지 않는 환자처럼 신경학적 검사의 협조가 부족할 경우, 개별적인 근력의 측정보다는 각 해당 근육군의 기능에 해당하는 일상생활 능력을 확인하는 것이 보다 효율적일 수 있다.(Table 11) 근긴장증이 있을 경우, 반사망치로 엄지두덩이나 설악자 사이에 놓인 혀를 치면 국소적인 근긴장을 유발할 수 있다.

보행에서도 근육의 위약에 따라 특징적인 양상이 나타날 수 있는데 엉덩이벌림근(hip abductor)의 위약에 의한 오리 걸음(waddling gait), 무릎굽힘근의 위약으로 인해 다리로 받히고 설 때 무릎의 과도한 신전에 의한 꺾힌무릎(genu recurvatum), 발목위굽힘근의 위약에 의한 발쳐짐(foot drop) 등이 대표적이다.

6. 근력 위약의 유형 파악 (Table 17)

각 근육질환마다 주로 침범되는 근육의 분포 양상이 일반적으로 일정하다. 이런 침범 양상을 파악하면 감별질환군을 보다 좁혀 진단적 접근을 할 수 있다.

Table 17. A and B. Ten patterns of myopathic disorders

A.

Pattern 1: Proximal Limb-Girdle Weakness

Most hereditary and acquired myopathies

Pattern 2: Distal Weakness

Distal myopathies

- Late-adult-onset distal myopathy type 1 (Welander)
- Late-adult-onset distal myopathy type 2 (Markesbery/Udd)
- Early-adult-onset distal myopathy type 1 (Nonaka)
- Early-adult-onset distal myopathy type 2 (Miyoshi)
- Early-adult-onset distal myopathy type 3 (Laing)

Centronuclear myopathy

Debrancher deficiency

Hereditary inclusion body myopathy

Inclusion body myositis

Myofibrillar myopathy

Myotonic dystrophy

Pattern 3: Proximal Arm/Distal Leg (Scapuloperoneal) Weakness

Acid maltase deficiency

Central core myopathy

Emery-Dreifuss humeroperoneal dystrophy

Facioscapulohumeral dystrophy

Limb-girdle dystrophy 2A (calpain), 2C-F (sarcoglycans), 2I (FKRP)

Nemaline myopathy

Scapuloperoneal dystrophy

Central core myopathy

Emery-Dreifuss

Pattern 4: Distal Arm/Proximal Leg Weakness

Inclusion body myositis, asymmetric

Myotonic dystrophy type 1, symmetric

Pattern 5: Ptosis With or Without Ophthalmoparesis

Ptosis Without Ophthalmoparesis

Congenital myopathies

Nemaline myopathy

Central core myopathy

Desmin (myofibrillary) myopathy

Myotonic dystrophy

Ptosis With Ophthalmoparesis

Centronuclear myopathy

Mitochondrial myopathy

Multicore disease

Oculopharyngeal muscular dystrophy

Oculopharyngodistal myopathy

Neuromuscular junction disease (myasthenia gravis,

Lambert-Eaton myasthenic syndrome, botulism)

Pattern 6: Prominent Neck Extensor Weakness

Isolated neck extensor myopathy

Dermatomyositis

Polymyositis

Inclusion body myositis

Carnitine deficiency

Facioscapulohumeral dystrophy

Myotonic dystrophy

Congenital myopathy

Hyperparathyroidism

Dermatomyositis

Pattern 7: Bulbar Weakness

Oculopharyngeal muscular dystrophy

LGMD type 1A (myotilinopathy)

Neuromuscular junction disease (myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome)

ALS and other motor neuron disorders

Pattern 8: Episodic Pain, Weakness, and Myoglobinuria

Related to Exercise

"Couch potato" syndrome

Glycogenoses (eg, McArdle disease)

Lipid disorders (carnitine palmitoyltransferase deficiency)

Not Related to Exercise

Central non-neuromuscular causes

Neuroleptic malignant syndrome

Status epilepticus

Drugs/toxins

Malignant hyperthermia

Polymyositis/dermatomyositis (rarely)
Viral/bacterial infections

Pattern 9: Episodic Weakness Delayed or Unrelated to Exercise

Periodic paralysis
Ca⁺⁺ channelopathies (hypokalemic)
Na⁺⁺ channelopathies (hyperkalemic)
Andersen-Tawil syndrome
Secondary periodic paralysis (thyrotoxicosis)
Other: Neuromuscular junction diseases

Pattern 10: Stiffness and Decreased Ability to Relax

Improves With Exercise
Myotonia: Na or Cl channelopathy
Worsens With Exercise/Cold Sensitivity
Paramyotonia: Na channelopathy
Brody disease
With Fixed Weakness
Myotonic dystrophy (DM 1)
Proximal myotonic myopathy (DM 2)
Becker disease (AR Clchannelopathy)
Other
Malignant hyperthermia
Neuromyotonia
Rippling muscle
Stiff-person syndrome

1) 몸쪽 팔다리에음부의 위약

양측에 대칭적으로 팔다리에음부의 위약이 오는 것은 가장 흔한 양상이다. 팔다리 먼쪽 근육도 침범하지만 몸쪽 근육에 비해 그 정도가 경미하다. 목 근육의 침범도 함께 있는 경우가 많다. 이런 패턴은 대부분의 유전성 혹은 후천적 근육병에서 확인할 수 있는 것으로 감별진단적 측면에서 비특이적이라 할 수 있다.

2) 먼쪽 팔다리의 위약

팔과 다리의 먼쪽 근육을 침범하는 일련의 근육병들이 있다(Table 16). 이러한 패턴은 병력이나 신경학적 검사를 통해 신경병증과 감별이 필요하다.

3) 몸쪽 팔 근육과 먼쪽 다리근육의 위약

어깨뼈 주위 근육과 종아리의 앞쪽 근육이 주로 침범되는 형태로 어깨뼈종아리형 분포(scapuloperoneal distribution)이라고 불린다.(Table 16) 위약은 비대칭적일 수 있으며 어깨뼈날개(scapular winging)이 잘 관찰된다. 이러한 패턴에 안

B.

Pattern	Weakness						Diagnosis
	Proximal	Distal	Asymmetric	Symmetric	Episodic	Trigger	
Pattern 1 ^a Limb-girdle	+			+			Most myopathies, hereditary and acquired (overlap with SMA) ^a
Pattern 2 ^a Distal		+		+			Distal myopathies (overlap with neuropathies) ^a
Pattern 3 Proximal arm/distal leg "scapuloperoneal"	+	+	+	+			FSHMD, Emery-Dreifuss, acid maltase, congenital, scapuloperoneal
Pattern 4 Distal arm/proximal leg	+	+	+				Inclusion body myositis, myotonic dystrophy
Pattern 5 Ptosis/ophthalmoplegia	+		+	+			Oculopharyngeal dystrophy, MG, myotonic dystrophy, mitochondrial
Pattern 6 ^a Neck extensor	+			+			Isolated neck extensor myopathy, myasthenia gravis, (overlap with ALS) ^a
Pattern 7 ^a Bulbar (tongue, pharyngeal)	+			+			MG, LEMS, oculopharyngeal dystrophy (overlap with ALS) ^a
Pattern 8 Episodic weakness/pain/rhabdomyolysis + trigger	+			+	+	+	McArdle, carnitine palmitoyltransferase, drugs, toxins
Pattern 9 Episodic weakness delayed or unrelated to exercise	+			+	+	+/-	Primary periodic paralysis; channelopathies: Na, Ca; secondary periodic paralysis
Pattern 10 Stiffness/inability to relax					+	+/-	Myotonic dystrophy, channelopathies, rippling muscle (other: stiff-person, neuromyotonia)

^aOverlap patterns with neuropathy/motor neuron disease.

면 위약까지 있으면 얼굴어깨상완근육디스트로피를 강력히 시사한다. 그밖에 어깨종아리근육디스트로피, Emery-Dreifuss 근육디스트로피, 팔다리이음부근육디스트로피 1B, 2A, 2C-2F, 선천성 근육병, 그리고 acid maltase 결핍에서도 이러한 분포가 동반된다.

4) 먼쪽 팔근육과 몸쪽 다리근육의 위약

손목과 손가락의 굴곡근과 사두근(quadriceps)의 무릎 펴기를 침범한다. 다른 부위의 근육을 다양하게 침범할 수 있으며 종종 양측에 비대칭적이다. 이러한 양상은 봉입체근염에 질병특이적이라 할 수 있다. 드물게 긴장성디스트로피도 이러한 양상을 보일 수 있으나 봉입체근염과 달리 일반적으로 대칭적이다.

5) 눈근육마비(ophthalmoplegia)를 동반하거나 하지 않는 안검하수

눈 주위 근육을 침범한 근육질환에 의한 안검하수나 눈근육마비의 경우 복시가 없이 진행되는 경우가 많다. 얼굴 근육의 위약이 함께 있는 경우가 드물지 않다. 중년 이후 안검하수, 눈근육마비와 함께 인두 부 근육(pharyngeal muscle) 침범이 있으며 눈인두근육디스트로피를 의심해야 한다. 안검하수와 눈근육마비가 함께 있으며 인두부 근육의 침범이 뚜렷하지 않다면 미토콘드리아근육병을, 눈근육마비 없이 안검하수와 얼굴근육의 위약이 있다면 긴장성디스트로피의 기능성

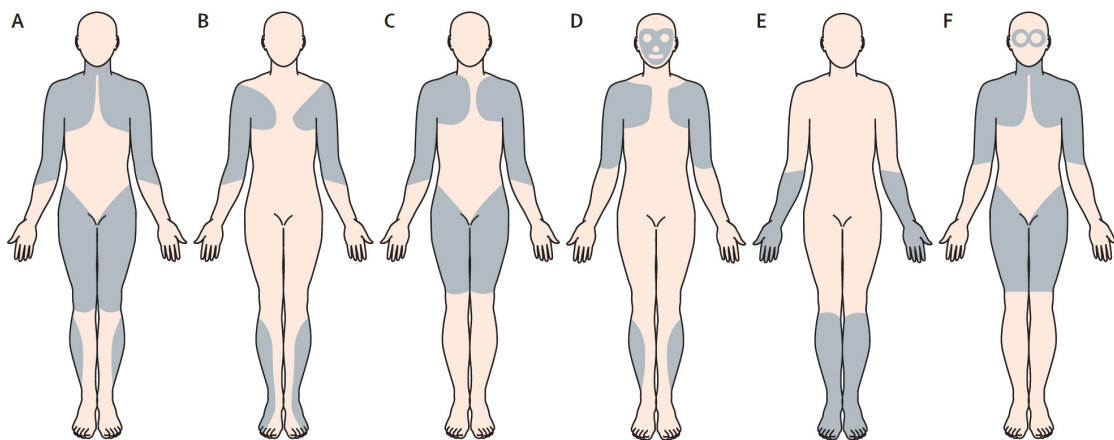
이 높다. 그러나 안검하수 외에 다른 부위에 근육질환의 징후가 없다면, 근육성 안검하수(myogenic ptosis)뿐만 아니라 신경성, 혹은 기계성 안검하수(neurogenic or mechanical ptosis)의 다양한 원인을 고려해야 한다.^{14, 15}

6) 목 펴근의 위약

목 펴근의 심한 위약은 “dropped head syndrome”이라 불리는데 질환에 따라 다양한 정도의 팔다리 근육의 위약이 동반된다. 목 펴근만 침범한 경우 독립목펴근육병(isolated neck extensor myopathy)라고 한다. 근위축성척삭경화증과 중증 근무력증도 특징적으로 목 펴근의 위약을 가져올 수 있다.

이와 같은 침범된 부위의 분포가 특정 근육디스트로피를 의심하는데 도움이 된다.(Figure 2)^{16, 17} 신경병의 유형에 따른 분류처럼 근육병도 위에 언급한 위약의 분포 뿐만 아니라, 미오글로블린뇨증, 일시적 위약, 근육의 tone 등을 고려한 유형 분류가 가능하여 이에 따른 감별진단을 좁힐 수 있다.(Table 17)

과거 병력, 가족력 등을 포함한 꼼꼼함 병력 청취, 그리고 근육질환과 관련 있는 증상 및 징후를 체계적으로 점검하지 않고 그냥 근전도검사나 근육생검을 실시하고 이에 따라 진단을 얻으려고 기대하는 것은 비현실적인 발상이다. 또한 각종 검사에서 나온 소견을 단순히 받아들이는 것보다는 임상적 소견에 부합되게 해석하는 자세가 필요하다.



(A) Duchenne and Becker muscular dystrophy. (B) Emery-Dreifuss muscular dystrophy. (C) Limb girdle muscular dystrophy. (D) Facioscapulohumeral muscular dystrophy. (E) Distal muscular dystrophy. (F) Oculopharyngeal muscular dystrophy. Shading represents affected areas.

Figure 2. Patterns of distribution of weakness in muscular dystrophies^{16, 17}

References

1. Swash M, Schwartz MS. Classification of Neuromuscular Diseases. In, *Neuromuscular Diseases: A Practical Approach to Diagnosis and Management*, 3rd ed, London: Springer London, 1997;85-87.
2. Swash M, Schwartz M. Classification of Neuromuscular Disorders. In, *Neuromuscular Diseases: A Practical Approach to Diagnosis and Management*, 1st ed, London: Springer London, 1988;81-82.
3. Dyck PJ, Dyck PJ, Grant IA, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996;47:10-17.
4. Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin* 2013;31:343-361.
5. Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localization and diagnostic testing. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2012;18:13-38.
6. Jackson C. A clinical approach to the patient with suspected myopathy. *Continuum* 2006;12:13-31.
7. Jackson CE, Barohn RJ. A pattern recognition approach to myopathy. *Continuum (Minneap Minn)* 2013;19:1674-1697.
8. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin* 2014;32:569-593, vii.
9. Wortmann RL, Vladutiu GD. The clinical laboratory evaluation of the patient with noninflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:310-316.
10. Stone J, Warlow C, Sharpe M. The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain* 2010;133:1537-1551.
11. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, Kahler SG. Metabolic Myopathies. In, *Inherited Metabolic Diseases*, Springer Berlin Heidelberg, 2010;161-176.
12. Mastaglia FL, Laing NG. Investigation of muscle disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:256-274.
13. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;359:687-695.
14. Edmonson BC, Wulc AE. Ptosis evaluation and management. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:921-946.
15. Finsterer J. Ptosis: causes, presentation, and management. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:193-204.
16. Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ* 1998;317:991-995.
17. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013;381:845-860.
18. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc* 2015;90:940-951.
19. Mammen AL. Toxic myopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2013;19:1634-1649.
20. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Neurol Clin* 2014;32:647-670, viii.
21. Mauermann ML, Burns TM. Pearls and Oysters: evaluation of peripheral neuropathies. *Neurology* 2009;72:e28-e31.
22. Mauermann ML, Burns TM. The evaluation of chronic axonal polyneuropathies. *Semin Neurol* 2008;28:133-151.

실마리 찾기 – 신경근육질환의 징후



신 진 홍

양산부산대학교병원 신경과

Find a clue – signs in neuromuscular disorders

Shin, Jin-Hong

Pusan National University Yangsan Hospital

Diagnostic flow in the neuromuscular disorders begins with the meticulous examination of the patient based on history taking. It is crucial in setting up the initial direction of evaluation as well as the final genotype-phenotype correlation. Assessments of shape and function, from face to toes, are familiar to the neurologists, while some signs may be subtle to notice without special attentions. Some signs, like hatchet face with grip myotonia, are so characteristic that are almost diagnostic. Facial asymmetry may help identify carriers of muscular dystrophy without obvious limb weakness. Axial weakness may herald respiratory weakness before the patients complain. Neurophysiology, pathology and genetic testing add a great deal of information. However, the physical examination still lies critical in the final clinical correlation as well as in the follow-up of the patients.

Key Words: Neuromuscular manifestations, Physical examination, Muscle weakness

골격근의 위약 및 위축은 말초신경-근육질환의 가장 기본적인 증상이다. 근육질환은 근위부 위약, 말초신경질환은 원위부 위약으로 구분하는 것은 원위형 근육병 또는 운동신경원질환의 근위부 위축 등을 고려하지 않은 일반화이므로 적용에 있어 주의가 필요하다. 심부건반사 또한 원인과 무관하게 근위축이 진행되면 저하되므로 근육병과 신경병을 감별하는 기준이 되지 못한다. 감각 이상이 단독으로 또는 위약과 함께 있을 경우에는 말초신경병을 시사한다.

형태학적 및 기능적 진찰은 신경과 의사에게 있어 익숙한 부분이나, 일부 징후들은 주의를 기울이지 않으면 놓칠 수 있다. 신체 각 부분에서 진찰할 수 있는 주요 임상 소견들을 아래에 나열하였다.

얼굴

얼굴은 사람을 대할 때 가장 먼저 보는 부분이며, 가장 직관적인 진찰이 가능한 부분이기도 하다. 근긴장성 근디스트로피 환자는 대칭적인 눈꺼풀 처짐이 있고, 턱근육이 약하여 입을 벌리고 있는 경우가 많다. 눈 운동에 장애가 있는 경우가 있으나 매우 천천히 진행하므로 복시를 일으키지는 않는다. 측두근의 약화로 인해 얼굴은 가름해 지며, 동반되는 전두부 탈모로 인해 얼굴이 더욱 길어 보이게 된다. 이러한 손도끼 얼굴(hatchet face)은 매우 특징적이어서, 근긴장 소견과 함께 근긴장성 근디스트로피의 진단에 가장 유용한 소견이다. 한편 세대를 내려갈수록 증상이 심해지는 경향이 있어 부모 중 환자는 외형상 알아보기는 힘들 수도 있다.¹

선천성 근육병의 경우에도 얼굴이 가름하고 턱이 약하여 입을 열고 다니는 경우가 많다.² 높은 입천장(high-arched palate; Fig. 1)은 여러 선천성 근육병 및 선천성 근무력 증후군에서 볼 수 있는 유용한 소견이다. 안면근의 근력 약화가 동반되는 경우는 다소 무표정하게 보이며, 눈 세계 감기나 입 모양 움직임을 통해 위약을 확인할 수 있다. 비대칭 안면 위약은 안면건갑윗팔 근디스트로피(facioscapulohumeral dys-



Figure 1. High-arched palate.

trophy; FSHD; Fig. 2)를 시사하며, 얼굴의 움직임을 진찰하지 않으면 놓칠 수도 있다. 사립체 근육병, 근무력증, 선천성 근육병 등의 경우에서 대칭적 또는 비대칭적인 안검하수가 흔히 발견되며, 안구운동 장애를 동반하기도 하나 복시가 없는 경우 진찰을 통해 확인할 필요가 있다. 폼페병에서는 비대칭 안검하수가 자주 보고된다.

두센 근디스트로피(Duchenne muscular dystrophy; DMD), 당원축적병, 아밀로이드증 등에서 큰혀증(macroglossia)을 보일 수 있다. 혀위축은 거리 의존성의 말초신경병에는 흔치 않은 소견이나, 척수근위축이나 근위축성 측삭경화증과 같은 운동신경원질환, 또는 뇌신경병의 경우에도 동반될 수 있다.

피부 병변

눈 주변의 연보라발진(heliotrope rash)은 피부근염의 가장 특징적인 소견이며 눈주위 부종을 동반하기도 한다. Gottron 구진은 손등쪽 손가락 관절에 생기는 보라색 병변이다. 손가락 끝 측면에 보이는 과각질성 병변은 기계공 손(mechanic's hand)이라고 부르며, anti-synthase 중후군을 시사하는 소견이다. 점상출혈 또는 홍반이 손톱주름, 눈꺼풀, 잇몸 등에 발생할 수 있다. 피하 석회증(calcosinosis)은 소아피부근염에 잘 관찰된다. 피부근염 환자는 햇빛에 노출되는 부분에 홍반이 발생하곤 하는데, 목 주변 등쪽으로 생긴 것을 숄 징후(shawl sign), 목 앞쪽 윗 가슴팍에 생긴 것을 V 징후라고 한다.^{3,5}

소신경병에 해당하는 파브리병(Fabry disease)는 말단이상



Figure 2. Facial asymmetry in FSHD.

감각(acroparesthesia)과 함께 자율신경이상을 동반하여 땀 분비 저하를 만든다. 특징적인 혈관자화종은 손바닥 또는 입술, 등과 배를 포함한 신체 여러 부분에서 관찰된다. 파브리병 환자들은 얼굴 선이 굵은 경향이 있으며, 각막에 회오리 모양(cornea verticillata)이 보일 수 있다.⁶

걸음걸이

걸을 때 짚는 발의 골반이 밖으로 밀리는 뒤뚱 걸음(waddling gait)은 근위부 위약이 뚜렷한 근육병 환자에게서 볼 수 있으며, 일어설 때 무릎을 짚어 올라와 허리를 펴는 Gower 징후가 동반되기도 한다. 한편 발목힘이 약한 환자들은 내딛는 발을 높게 들고 짚는 쪽 고관절에 힘을 신는 발차짐 걸음(steppage gait)을 보이게 된다. 봉입체근염(inclusion body myositis)에서는 대퇴사두근의 위약이 가장 심하여 보행시에 갑자기 무릎이 굽혀져 넘어지는 좌굴요절(buckling)을 보일 수 있다.^{7,8}

Gower 징후는 DMD의 아이들에서 잘 알려진 현상이며, 근위부 위약 환자에서 공통적으로 관찰된다.⁹ Gower 징후는 협조가 원활하지 않은 환자에서 근위약을 시사하는 중요한 소견이며, 청소년이나 어른에서는 손을 짚지 않고 쪼그려 앉고 일어설 수 있는 정도를 시험해 보는 것이 편리하다. 근위부 위약이 중력을 저항하지 못할 정도로 심한 환자의 경우에도

잘 적응한 경우에는 평지에서 원활히 걸을 수 있지만, 쪼그려 앉기는 매우 어렵다.

사지 골격근

근육영양이 널리 이용되면서 근위축의 세부양상 자료가 축적되고 있다. DMD, 베커 근 디스트로피(Becker muscular dystrophy; BMD)나 팔다리이음 근 디스트로피(limb-girdle muscular dystrophy; LGMD) 등에서는 팔다리의 근위부 근육에서부터 위약과 위축이 진행하는데, 의외로 엉덩허리근은 잘 보존되어 있다.

근긴장성 근디스트로피에서는 손의 위약이 먼저 발생하여, 단추를 잠그거나 병을 따는 동작에 불편을 겪는 경우가 많다. 미요시 근육병은 종아리, GNE 근육병은 정강이부터 위약 및 위축이 진행되는 것이 전형적이나 근위부 위약으로부터 시작하는 경우도 있음을 유의하여야 한다. 봉입체근염은 대퇴사두근과 전완부 굴근의 위약 및 위축이 특징적인 증상이나, 비슷한 근병리를 보이는 GNE 근육병은 대퇴사두근이 보존되는 것이 특징이다.¹⁰⁻¹³

FSHD는 얼굴에서부터 상지, 몸통, 하지로 진행하는데, 상지에서는 상완 이두근과 삼두근, 승모근이 심하게 위축된 반면, 삼각근과 전완부는 비교적 침범되지 않아 상지 외곽선이 울퉁불퉁해지며, 이를 뽀빠이 팔(Popeye's arm) 또는 poly-hill 징후라고 부른다(Fig. 3).^{14,15} FSHD는 심한 비대칭적인 근위축으로 잘 알려져 있으며, 심한 척추 측만을 동반하기도 한다. 한편 FSHD 외에도 현성 두센 보인자나 BMD, McArdle병에서 비대칭적인 근위축을 일으킬 수 있다.

DMD/BMD에서 종아리가 굵고 딱딱해지는 현상을 가성비대라 부른다. 대퇴의 근위축이 한참 진행된 뒤에도 종아리 가성비대는 없어지지 않으며, 아킬레스건 구축의 원인이 된다. 한편 비슷한 현상이 척수근위축(spinal muscular atrophy; SMA) 또는 FSHD에서도 발생할 수 있음을 유의해야 한다. 대표적인 원위형 근육병인 미요시 근병증의 초기에도 근위약 진행 전에 종아리의 비대가 보일 수 있으며, 일부 LGMD에서도 종아리 가성비대가 보고되고 있다. 엄지발가락의 배굴장애는 MYH7 변이에 의한 원위형 근육병에서 볼 수 있다.

체간

목과 체간부위 위약은 많은 근육병에서 동반되나 자주 무시되는 증상이다. 정상인에서 목 굽힘은 체중을 지탱할 수 있

을 정도의 근력을 가진다. 목 굽힘 약화는 염증성 근육병의 대표적인 증상이며, 일부 선천성 근육병에서도 동반된다.

날개 어깨뼈(winged scapula)는 FSHD에서 비대칭적으로 발생하는 것이 특징적이며, 다양한 LGMD에서 동반될 수 있지만 특히 calpain병증(LGMD2A)에서 흔히 볼 수 있다. 앞쪽 겨드랑이 주름(axillary fold)은 대흉근의 위축에 의해 발생하며, FSHD에서 비대칭적으로 관찰된다(Fig. 3).

척추 근육의 위약이 오는 경우에는 측만 또는 전만이 생기는데, 정도가 경하고 옷으로 가려져 있는 경우에는 알아보기 힘든 경우가 있으므로, 만져서 확인해 보아야 한다. 요추부 전만 또는 복벽근 약화에 의해 배가 나오는 경우는 단순 복부 비만과 구별할 필요가 있다. 측성 근위약이 심한 경우에는 누웠다가 바로 일어나지 못하며, 몸을 돌려 손으로 땅을 짚어 일어나게 된다. 사지 근위약에 비해 측성 근위약이 심한 경우 폼페병을 고려해야 한다.

상복부근이 보존된 상태에서 하복부 위약이 있는 경우 누워서 상체를 일으키면 배꼽이 위로 끌려 올라가는 것을 Beevor 징후라고 부른다. 척수 손상 환자에서 처음 기술된 증상이나, 근위축성 측삭경화증이나 FSHD에서도 관찰된다.

근긴장 이상

꼭 쥐기 근긴장증(grip myotonia)과 타진 근긴장증(percussion myotonia)는 특징적인 얼굴 모양과 함께 근긴장성 근디스트로피의 진단에 가장 유용한 소견이다. 근긴장성 근디스트로피 환자들은 자신의 근긴장증을 대수롭게 여기지 않는 경우가 많으므로 진찰을 통해 확인해야 한다.

근위축 없이 근긴장증만 있는 경우, 반복 꼭 쥐기를 통해 근긴장이 완화되면(warm-up), 염소통로 이상에 의한 선천성 근긴장증(myotonia congenita), 온도 저하에 의해 유발 또는 악화되면 선천이상근긴장증(paramyotonia congenita)를 시사한다. 중심핵근육병(centronuclear myopathy), 폼페병, EMG 병 등에서는 근전도에서 근긴장파가 보일 수도 있으나 임상적 근긴장이상은 보이지 않아 가성근긴장(pseudomyotonia)으로 간주한다.

호흡곤란·삼킴장애

진행된 근육 디스트로피에서는 호흡곤란이 동반되는 경우가 많은데, 폼페병과 같은 일부 근육병에서는 사지 위약의 정도에 비해 유난히 심하게 호흡곤란이 동반되기도 한다. 환자



Figure 3. Poly-hill sign (upper panel) and winged scapula (lower panel) in FSHD

는 똑바로 눕는 것이 불편하여 상체를 세운 상태로 쉬는 기립성 호흡(orthopnea)을 선호하게 된다. 대화 중에 호흡 보조근을 사용하여 짧게 들이쉬게 되며, 진행하면 안정 시에도 그러한 모습을 볼 수 있다. 또한 긴 문장을 한숨에 말할 수 없어 대화 중 짧게 숨을 들이쉬게 되는데 이 때 그렇거림(stridor)가 들린다.

삼킴 장애가 있는 경우 자주 사래 들림을 호소하게 되는데, 오랜 기간에 걸쳐 천천히 삼킴장애가 진행되는 경우에는 환자가 스스로 턱당김(chin-tuck) 자세를 터득하기도 한다.

관절 구축

관절구축은 근위약과 별도로 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 큰 요소이며, 재활 또는 수술적 방법으로 예방하거나 호전시킬 수 있으므로 잘 관찰할 필요가 있다. 가장 흔히 발생하는 곳은 발목 관절이며 DMD에서 종아리 가성비대와 연계되어 또는 발목 처짐이 있는 신경-근육질환에서 발생한다. 오랫동안 진행되는 말초신경질환은 족저궁이 깊이 패인 흰발(pes cavus)를 만들게 되며, 망치발가락(hammer toe)을 동반하게 된다. 한편 일부 원위형 근육병에서 위축이 진행하면서 발 변형이 동반되기도 하나 말초신경병의 경우와 같은 전형적인 흰발보다는 경한 모습을 보인다.

신생아에서 손가락 관절 구축은 다양한 선천성 신경근육질

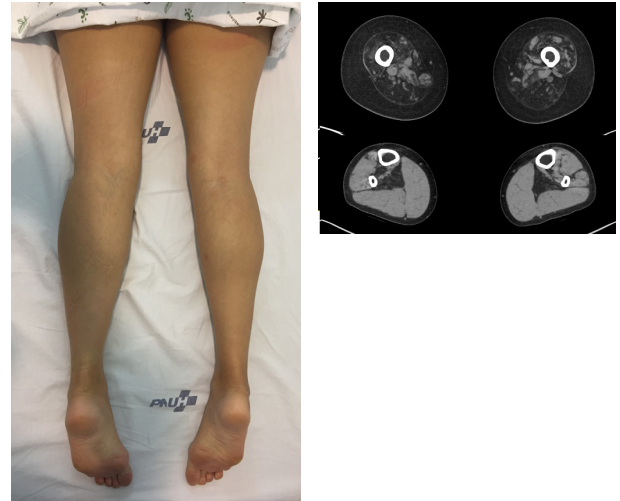


Figure 4. Calf pseudohypertrophy in spinal muscular atrophy (left), and muscle CT (right upper, thighs; right lower, lower legs) of the same patient.

환에서 관찰되며, 중증근무력증 임신부의 아이에서 태아 아세틸콜린 수용체 불활성 증후군(fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome)에서도 볼 수 있다.¹⁶ 여러 손가락 관절에서 군날개(pterygium)가 있는 경우는 Escobar 증후군이라고 부르는데 아세틸콜린 수용체 유전자의 결함에 의해 발생한다.

콜라겐 변이에 의한 심한 형태인 Ullrich 선천성 근디스트로피 또는 경한 형태인 Bethlem 근육병은 원위부 관절의 과신전과 함께 근위부 관절의 구축을 동반한다.¹⁷ 이 경우 척추 변형을 동반할 수 있으며, 기운목(torticollis)이 동반되기도 한다. 강직척추증후군(rigid spine syndrome)은 전형적으로 SEPNI 변이와 연관되어 있으며, 이외 다양한 선천성 근육병에서 동반된다.¹⁸

맺음말

신경전도 및 근전도 검사는 말초신경질환과 근육질환을 구별하고 분포 및 양상을 파악하는 중요한 도구이며, 근육질환의 경우 근생검이, 일부 말초신경질환에서는 신경생검이 결정적인 정보를 제공하기도 한다. 최근 수 년간 차세대유전자 분석이 도입되면서 신경-근육질환의 유전자 검사는 비약적으로 발전하였으며 유전성 질환의 세부진단에 있어 핵심 도구로 자리잡고 있다. 하지만, 모든 종류의 질환 변이를 포괄하여 검사할 수는 없으며, 개별 변이의 병인성이 불확실한 경우도 많다. 정확한 진찰을 통한 임상 양상의 파악은 여전히 진

단의 가장 중요한 과정으로, 초기 방향의 설정으로부터 최종 진단의 확인은 물론 추적 진료에까지 큰 영향을 미친다.

References

1. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2016.
2. Jungbluth H, Voermans NC. Congenital myopathies: not only a paediatric topic. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):642-50.
3. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):595-628.
4. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J*. 2009;15(2):1.
5. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):143-58.
6. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Jul;18(7):33.
7. Malik A, Hayat G, Kalia JS, Guzman MA. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management. *Front Neurol*. 2016;7:64.
8. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol*. 2016 ;127(3):1764-73.
9. Brandsema JF, Darras BT. Dystrophinopathies. *Semin Neurol*. 2015;35(4):369-84.
10. Park YE, Kim HS, Choi ES, Shin JH, Kim SY, Son EH, Lee CH, Kim DS. Limb-girdle phenotype is frequent in patients with myopathy associated with GNE mutations. *J Neurol Sci*. 2012;321(1-2):77-81.
11. Aoki M. Dysferlinopathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2016.
12. Dimachkie MM, Barohn RJ. Distal myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):817-42.
13. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014;32(3):569-93.
14. Wang LH, Tawil R. Facioscapulohumeral Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(7):66.
15. Pradhan S. Poly-Hill sign in facioscapulohumeral dystrophy. *Muscle Nerve*. 2002 May;25(5):754-5.
16. Hacohen Y, Jacobson LW, Byrne S, Norwood F, Lall A, Robb S. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome: A myopathy due to maternal antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014;2(1):e57.
17. Bushby KM, Collins J, Hicks D. Collagen type VI myopathies. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:185-99.
18. Eymard B, Ferreiro A, Ben Yaou R, Stojkovic T. Muscle diseases with prominent joint contractures: Main entities and diagnostic strategy. *Rev Neurol*. 2013;169(8-9):546-63.

신경근육질환 자가항체 검사



홍 윤 호

서울대학교 의과대학 신경과학 교실, 서울특별시립 보라매병원 신경과

Serologic tests for neuromuscular disorders

Yoon-Ho Hong, MD, PhD.

Associate Professor, Neurology, Seoul National University (SNU) College of Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center

질병특이적 자가항체가 발견된 자가면역 신경근육질환들에는 중증근무력증(myasthenic gravis, MG)과 Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS) 등 신경근접합부 질환(Gilhus & Verschuuren 2015), 만성염증성탈수초다발신경병증(Latov 2014)과 길랑바레증후군(Yuki & Hartung 2012), 자율신경병증(Koike et al. 2013) 등 말초신경질환, 다발성근염과 피부근염 등 염증성근육병증(Simon et al. 2016) 등이 있다 (Table). 각 질환의 역학, 병인과 기전, 진단 및 치료에 대한 자세한 내용은 최근에 발표된 종설들을 참고하기 바라며 (참고문헌), 본 강의는 자가면역 신경근육질환의 진단 및 치료 과정을 중심으로 해당 자가항체들의 임상적 의의를 살펴보고자 한다.

References

1. Gilhus, N.E. & Verschuuren, J.J., 2015. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*, 14(10), pp.1023-1036. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3).
2. Koike, H., Watanabe, H. & Sobue, G., 2013. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(1), pp.98-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906617> [Accessed October 10, 2016].
3. Latov, N., 2014. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nature reviews, Neurology*, 10(8), pp.435-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980070>.
4. Simon, J.P. et al., 2016. Autoimmune myopathies: Where do we stand? *Frontiers in Immunology*, 7(JUN), pp.1-7.
5. Yuki, N. & Hartung, H., 2012. Guillain-Barré Syndrome. *NEJM*.

Yoon-Ho Hong, MD, PhD.

Neurology, Seoul National University (SNU) College of Medicine
SMG-SNU Boramae Medical Center, 20 Boramaero-5-Gil,
Dongjak-Gu, Seoul, 156-707

Tel: +82-2-870-2474 Fax: +82-2-831-2826

E-mail: nrhong@gmail.com, yhh@snu.ac.kr

Table. Auto-antibodies in neuromuscular disorders.

Auto-antibodies	Disease	Note
Neuromuscular junction disorders		
Anti-AchR	MG	Sensitivity -50% in ocular MG, 70-80% in generalized MG
Anti-MuSK	MG	Variable sensitivity (0-70%) in anti-AchR-Ab negative generalized MG, but rarely detected in ocular MG, IgG subclass (IgG4), often young female, bulbar dominant phenotype, facial muscles/tongue atrophy, intolerance to ACEI
Anti-LRP4	MG	7-33% of double seronegative MG (Anti-AchR and anti-MuSK), clinical characteristics similar to anti-AchR rather than anti-MUSK MG, IgG1 (and G2) subclass
Anti-agrin	MG	Pathogenicity not established
Anti-titin/RyR/Kv1.1?	MG	Common in thymomatous MG and late-onset MG
Anti-VGCC (P/Q type)	LEMS	Associated with malignancy in -50% of patients (most commonly associated with small cell lung cancer)
Anti-VGKC	Neuromyotonia, Morvan's syndrome	Mostly autoimmune, but some cases with tumor (thymus and lung), peripheral nerve hyperexcitability, limbic encephalitis
Peripheral neuropathies		
Anti-gangliosides	GBS	GM1/GD1a in AMAN/AMSAN, GQ1b/GT1a in MFS/Bickerstaff's brainstem encephalitis/Pharyngeal-cervical-brachial variant of GBS
Anti-GM1	Multifocal motor neuropathy	IgM
Anti-MAG	Anti-MAG peripheral neuropathy	-50% in polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy, paresthesia and sensory ataxia followed by a varying degree of sensorimotor deficits
Anti-contactin 1	CIDP	-3% In CIDP, IgG4, subacute sensory ataxia, poor response to IVIG
Anti-NF155	CIDP	3-7% in CIDP, IgG4, younger age of onset, associated with ataxia, CNS demyelination, disabling tremor, poor response to IVIG
Anti-AchR (ganglionic)	Autonomic neuropathy	idiopathic autoimmune autonomic ganglionopathy
Myopathies		
Anti-tRNA synthetase	Dermatomyositis or overlap myositis	Anti-tRNA synthetase syndrome (myositis, interstitial lung disease, arthritis, Raynaud phenomenon, mechanic's hands), anti-Jo1 (histidyl-tRNA synthetase)
Anti-HMGCR, anti-SRP	Autoimmune necrotizing myopathy	-60% in autoimmune necrotizing myopathy, statin exposure in -50% of anti-HMGCR positive patients

신경근육질환에서 전기진단검사의 적용



신 하 영

연세대학교 의과대학 신경과학교실

How to design electrophysiological tests

Ha Young Shin, MD

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

The electrodiagnostic studies, consisting of nerve conduction studies and needle electrodiagnosis, provide valuable information to neuromuscular function for evaluating patients with suspected neuromuscular disorders. The electrodiagnostic studies play an important role in localization of neuromuscular disorders. In addition, these studies help to define the underlying pathologic processes, such as demyelination or axonal loss. The techniques of electrodiagnostic studies are standardized. However, potential technical problems during the studies may interfere with accurate and reliable information acquisition and the data interpretation. The electrodiagnostic studies must be performed with careful attention to technique and be interpreted in a clinical context. This session will review the basic concept and technical aspects of the nerve conduction studies and needle electromyography. In addition, how to design electrodiagnostic tests will be discussed.

Key Words: Nerve conduction study, Electromyography, Electrodiagnostic tests

Ha Young Shin

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1600 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: hayshin@yuhs.ac

근육과 말초신경의 조직 소견



박 영 은

부산대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Histopathology of skeletal muscle and peripheral nerve

Young-Eun Park MD, PhD

Department of Neurology Pusan National University School of Medicine

Biopsy of skeletal muscle and peripheral nerve is not a complex procedure. However, full assessment of clinical manifestation and laboratory findings should be preceded before we decide whether biopsy is needed. Biopsies performed in an appropriate situation can be helpful for making some specific diagnoses of myopathy or peripheral neuropathy. Inspection and interpretation of various pathological changes is required for clinical decisions. Thus, clinicians should be well acquainted with a variety of pathological findings of skeletal muscles and peripheral nerves.

Key Words: Skeletal muscle, Peripheral nerve, Biopsy, Pathology

다양한 선천성 또는 후천성의 근육병증과 말초신경병증의 진단에서 조직 소견을 보는 일은 매우 중요하다. 그러나 조직 소견을 평가하기 이전에 충분한 병력 청취, 자세한 신경학적 진찰이 반드시 선행되어야 하며, 이를 뒷받침 할 만한 검사실 소견과 혈액 검사 또는 영상의학적 평가도 필요하다. 이러한 절차를 거쳐 근육 또는 말초신경의 조직 소견이 필요하다고 판단하게 되면 생검을 하기에 적절한 근육 또는 말초신경을 선택해야 한다. 생검 대상을 잘못 선택하는 경우 조직 소견을 통해 필요한 정보를 전혀 얻을 수 없게 되므로 주의해야 한다.

말초신경병증의 경우 신경학적 진찰이나 검사실 소견을 통해 원인을 충분히 알 수 있는 경우에는 조직검사는 일반적으로 시행하지 않는다. 말초신경의 생검이 필요한 경우는 크게 두 가지인데, (1) 혈관염이 의심되는 경우와 (2) 말초신경병증에서 그 원인을 알기 어려운 경우이다. 혈관염에서 말초신경을 침범하는 경우는 매우 흔하며, 비복신경 생검의 진단적 가치는 매우 높은 것으로 알려져 있다. 또한, 말초신경병증의

원인을 알기 어려운 경우 조직소견이 진단을 위한 중요한 정보를 제공할 수도 있다. 그러나, 이러한 경우아래도 치료의 결정과 같은 중요한 임상적 가치가 있을 때에만 신중하게 고려해야 한다. 한편, 근육 생검은 병력 청취, 신경학적 진찰 소견이 근육병증을 시사하고 근전도검사서 근육성 변화를 보이는 경우 대개 다음 단계로 근육 생검을 결정할 수 있다. 근육병증이 의심될 때 근육 조직 소견을 관찰하는 것은 진단에 도움이 되는 많은 정보를 제공할 수 있기 때문이다. 그러나, 근육 조직에서 관찰할 수 있는 많은 부분이 비특이적 변화이며 생검은 명백하게 침습적 검사에 해당하므로 이를 통해 얻을 수 있는 정보가 충분히 가치가 있을 것으로 판단되는 경우에 그리고 적절한 임상적 판단을 근거로 할 때에만 시행해야 한다는 것은 매우 중요한 사실이다.

근육과 말초신경의 생검 과정은 어렵지 않다. 피부 절개를 통해 작은 크기의 조직을 얻는 것으로 충분하기도 하나 가능한 충분한 양을 획득하는 것이 더 좋다. 기본적으로 조직 염색은 헤마톡실린-에오신 염색, 변형 고모라-트리크롬 염색, NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase) 염색, SDH (succinic dehydrogenase) 염색, cytochrome oxidase (COX) 염색과 ATPase (adenosine triphosphatase) 염색을 포함하며, 이 외에 필요에 따라 Oil red O 염

Young-Eun Park, MD, PhD

Department of Neurology, Pusan National University Hospital

Gudeok-ro 179 Seo-gu, 49241 Busan

Tel: +82-51-240-7819 Fax: +82-51-245-2783

E-mail: yepark407@gmail.com

색, congo red 염색, PAS (periodic acid-Schiff) 염색, acid phosphatase 염색과 alkaline phosphatase 염색을 추가로 시행할 수 있다. 면역조직화학 염색법을 시행하면 염증성 질환에서 염증세포의 유형을 분석하는데 도움이 되며, 골격근 세포 내 단백질의 존재 유무를 확인할 수 있어서 근육디스트로피 진단의 중요한 수단이 될 수 있다. 전자현미경으로 관찰을 하면 광학현미경 관찰에 비해 10^5 배 이상의 고배율로 미세구조를 확인할 수 있는데 근원섬유(myofibril)의 구조와 말초신경의 수초(myelin), 핵, 미토콘드리아와 같은 세포소기관 등을 관찰하는데 용이하다.

1. 근육 조직 소견

1. 정상 근육 조직 소견

골격근은 근외막(epimysium)에 싸여 있으며, 내부에 근주막(perimysium)에 의해 근육세포다발(fascicle)로 분리되고 각각의 근육세포다발은 다수의 근육세포와 이를 둘러싸고 있는 근내막(endomysium) 그리고 내막 사이 조직으로 채워져 있다. 정상 성인에서 근육세포의 크기는 직경이 40 - 80 μm 정도이며, 횡단면에서 다각형으로 보이고 서로 밀집되어 뾰뾰하게 채워져 있다. 핵은 하나의 근육세포 내에 다수로 존재하는데 정상적으로는 세포의 가장자리에 근세포막 바로 아래에 위치한다. 근원섬유의 구조는 NADH-TR 염색에서 간접적으로 관찰할 수 있는데, 고배율에서 보면 그물망처럼 나타난다. 잘 염색된 조직에서는 혈관과 유수신경섬유(myelinated nerve fiber)를 관찰할 수도 있다. 정상 근육에서는 1형(slow-twitch, oxidative metabolism)과 2형(fast-twitch, glycolytic metabolism) 근육세포의 비율이 근육에 따라 비교적 일정하게 유지되며 ATPase 염색을 했을 때 바둑판 모양(checkerboard) 또는 모자이크 형태의 배열을 보인다. 전자현미경에서 근원섬유는 연속된 근절(sarcomere)로 이루어져 있는데, 각각의 근절은 Z-disk를 중심으로 I 밴드와 A 밴드가 교차로 배열되는 구조이며, 핵은 가장자리에 진하게 보이는 이질염색질(heterochromatin)과 가운데에 진정염색질(euchromatin)이 구별되게 나타난다. 이 외에도 근세포막, 핵, 핵막과 미토콘드리아와 같은 세포 소기관들을 관찰할 수 있다.

2. 근육 조직의 병리학적 변화; 비특이적 변화

근육병증에서는 정상 소견의 변화가 나타나는데 이들 대부분은 다양한 근육 질환에서 공통적으로 나타날 수 있으며 따

라서 특정 질환을 진단하기에는 부적합하다. 그러나, 이러한 소견들은 근력 저하가 신경병증에서 기인하는지 근육병증에 의한 것인지 감별하는데 도움이 될 수 있다.

1) 근육세포의 크기와 모양 변화

근육병증에서 근육세포는 다각형이 아닌 둥근 모양을 보이게 되며, 크기가 작은 세포(atrophic fibers)와 매우 큰 근육세포(hypertrophic fibers)들을 동시에 관찰할 수 있는데 이 경우 근육세포 크기의 다양성이 증가되었다고 한다. 위축이 심한 근육세포는 세포질이 거의 소실되고 다수의 핵이 뭉쳐져 있는 모습을 보이기도 하며 이것을 핵 응축(nuclear clumps)이라고 부른다. 신경병증에 의해서도 근육세포의 크기 변화가 나타날 수 있는데, 보통 신경병증에 의한 위축 근육세포는 각섬유(angulated fiber)의 형태로 나타난다. 한편, 근육세포의 위축이 근육세포다발의 가장자리에 위치한 세포에서만 뚜렷하게 관찰되는 경우를 perifascicular atrophy라고 하며, 이는 다른 경우와 달리 피부근염(dermatomyositis)을 진단할 수 있는 징후적 가치를 지닌다.

2) 근육세포의 괴사와 재생

괴사된 근육세포(necrotic fibers)는 모든 염색에서 세포질이 열게(pale staining) 나타나며, 때로 세포질의 염색이 거의 소실된 유령세포(ghost fibers)로 보이기도 한다. 괴사 세포는 흔히 탐식작용(phagocytosis)을 동반한다. 재생 세포(regenerating fibers)는 RNA의 합성되는 양이 많아져 헤마톡실린-에오신 염색에서 푸른 자색(bluish purple)을 띠게 되므로 호염기성 세포(basophilic fibers)라고 부르기도 한다. 재생 세포에서 핵은 세포의 가장자리가 아니라 내측에 위치하는 경우를 자주 볼 수 있으며, 핵이 매우 커지고 내부에 핵인(nucleoli)이 관찰되는 경우도 있다.

3) 근육세포 유형의 변화

근육세포 유형의 변화는 ATPase 염색을 통해서 관찰할 수 있다. 1형과 2형 근육세포가 일정 비율을 벗어나 특정 유형이 수적으로 우세해지는 경우가 있는데 1형 근육세포의 우세(type 1 fiber predominance)는 선천성 근육병증(congenital myopathies)을 포함한 다양한 근육병증에서 흔히 관찰되며, 2형 근육세포 우세(type 2 fiber predominance)는 주로 신경병증에 의한 변화에서 나타난다. 또한, 1형과 2형 섬유가 바둑판 모양으로 배열되지 않고 특정 유형의 근육세포가 밀집되어 있는 형태를 근육세포 유형의 집단화(fiber type group-

ing) 라고 하는데, 이는 신경병증에 의한 변화이며 특히 ALS (amyotrophic lateral sclerosis)와 SMA (spinal muscular atrophy)와 같은 운동신경세포질환에서 자주 관찰할 수 있다. 이 때 집단화된 근육세포가 동시에 위축되기도 하는데 이를 군집위축(grouped atrophy)이라고 한다.

4) 핵의 변화

핵은 정상적으로 근육세포의 가장자리에 위치하는데 세포 내측에 위치한 경우를 내측핵(internal nuclei)이라고 한다. 정상 근육세포에서도 1% 미만의 내측핵을 관찰할 수 있으나 근육병증 또는 신경병증에 의한 근육 조직 변화에서 내측핵의 빈도가 매우 증가할 수 있다. 선천성 근육병증 중 중심핵 근육병(centronuclear myopathy)은 대다수의 근육세포 핵이 세포의 정중앙에 위치해 있는 것(central nuclei)이 특징이다.

5) 섬유화와 지방조직의 대체

정상 근육조직에서 섬유조직은 근육세포 사이에 매우 소량으로 존재하며, 근주막 주변과 근 외막에 다양한 정도로 분포되어 있다. 근육병증에서는 대개 근내막 사이에 섬유조직의 침윤이 두드러지게 관찰되며 이 때 지방조직의 침윤과 지방 조직에 의한 근육세포의 대체가 함께 동반된다.

3. 근육 조직의 병리학적 변화; 특징적 변화

근육 조직에서 나타나는 특징적 변화들은 일부 특정 질환을 진단하는데 필요충분조건이 되기도 하며, 다른 질환들과 감별하는데 도움이 되는 소견들이다.

1) 염증세포의 침윤

다양한 근육병증에서 염증세포 침윤을 관찰할 수 있으나 염증성 근육병증에서 주로 볼 수 있다. 염증성 근육병증에서 근내막에서 염증세포를 관찰할 수 있으며, 다발성근염에서 염증세포가 근육세포 내부로 침투하는 경우도 있다. 피부근염에서는 특히 혈관 주위 염증세포 침윤이 특징적이다. 간혹 듀센근디스트로피나 얼굴어깨위팔근디스트로피, 팔다리이음근디스트로피 2B형에서 염증세포 침윤이 나타나는데 이 경우 염증성 근육병증으로 오인하기도 한다.

2) 근원섬유의 구조적 변화

정상적으로 근원섬유와 근원섬유사이조직(intermyofibrillar network)은 규칙적으로 배열된 균일한 조직이다. 이러한 배열이 흐트러지게 되면 마치 '벌레가 갉아먹은' 모양으로 보

인다 하여 'moth-eaten appearance'라고 하는데 이러한 소견은 염증성 근육병증을 포함한 다양한 종류의 근육병증에서 나타날 수 있다.

3) 중심코어(central cores)

중심코어는 산화효소염색에서 가장 잘 드러나는데 근육세포의 중심부에 산화효소활성도가 소실되어 염색이 되지 않는 형태로 나타난다. 중심코어병(central core disease)에서 이러한 소견이 대다수의 근육세포에서 관찰된다. 가끔 중심코어보다 작은 크기의 코어가 하나의 근육세포에서 다수로 나타나기도 하는데 이를 minicore라고 부른다. 한편, 중심코어와 유사한 형태를 띠는 표적섬유(target fiber) 또는 표적모양섬유(targetoid fiber)는 산화효소가 결핍된 코어 영역의 가장자리에 진하게 염색되는 중간영역이 존재하는 것이 구별되는 점이다. 표적섬유는 신경원성 변화의 일환으로 나타난다.

4) 네말린 소체(nemaline body)

네말린 소체는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 붉은 색으로 염색되는 구조이며, 가는 실 모양과 같다고 하여 붙여진 이름이다. 위치와 형태가 다양하지만 주로 근육세포의 가장자리에 군집되어 있다. 전자현미경에서는 Z-disk와 동일한 전자밀도를 가지는 결정체로 관찰된다. 선천성 근육병증 중 네말린 근육병증에서 이러한 네말린 소체가 가장 특징적으로 나타난다.

5) 테두리 공포(rimmed vacuole)

헤마톡실린-에오신 또는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 공포의 가장자리가 붉은색의 과립상으로 나타나는 것이 특징이며 자가탐식공포(autophagic vacuole)로 생각한다. 대표적으로 봉입체근염(inclusion body myositis)에서 관찰되며, 유전적으로는 테두리공포를 가진 원위근육병증(distal myopathy with rimmed vacuoles, DMRV)이 이와 관련된 대표적 질환이다. 이외에도 눈인두근육디스트로피와 팔다리이음근디스트로피 1A형에서도 관찰될 수 있다.

6) 사립체의 변화

비정상 사립체는 변형 고모리-트리크롬 염색에서 호염기성 과립상을 보이며, 산화효소염색에서 특히 진하게 염색된다. 다양한 근육병증에서 관찰할 수 있지만 PEO (progressive external ophthalmoplegia)와 MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), MEERF

(myoclonic epilepsy with ragged red fibers)와 같은 사립체 근육병에서 대표적이다. 변형 고모리-트리크롬 염색에서 비정상적으로 증식 및 확대된 사립체를 가지는 근육세포를 'ragged red fiber'라고 부르며 이 세포는 COX 염색에서 반응이 소실된다. 전자현미경에서 ragged red fiber를 관찰하면 사립체 내에 parking lot 모양의 결정체를 포함하고 있는 것을 볼 수 있다.

7) 글리코겐 축적

글리코겐증(glycogenosis)에서 나타나며 폼페병에서PAS 염색을 통해 가장 잘 관찰할 수 있다. 반면, 근육인산분해효소(myophosphorylas)의 결핍에 기인하는 제 5형 글리코겐증 즉 McArdle's disease에서는 인산화효소염색의 결핍이 나타난다.

8) 지방 축적

카르니틴 결핍과 같은 지방대사질환에서 관찰되며, Oil red O 염색을 하면 붉게 염색되는 것을 관찰할 수 있다.

4. 근육 조직의 병리학적 변화; 면역조직화학염색의 변화

근육 조직의 분석에서 면역조직화학염색은 대상 단백질의 유무와 위치를 파악하기 위한 목적으로 사용된다. 면역조직화학염색은 조직염색과 조직화학염색에 보완적으로 이루어지는 방법이므로 반드시 임상적 특징과 다른 염색에서 관찰되는 형태학적 변화를 기반으로 하여 해석해야 한다. 최근 분자유전학적 발전에 의해 많은 유전성 근육질환에서 원인이 되는 단백질의 규명이 이루어지고 있으며, 특히 상염색체 또는 성염색체 열성유전에 의한 질환의 경우 진단에 많은 도움이 되고 있다. 대표적으로 두센근디스트로피는 디스트로핀 단백질의 결핍에 의한 성염색체 열성질환으로 면역조직화학염색을 통해 단백질 소실을 확인함으로써 진단할 수 있다. 이 외에도 다양한 근육세포 단백질에 대한 항체를 사용하여 면역조직화학염색을 할 수 있다.

5. 근육 조직의 병리학적 변화; 미세구조 변화

전자현미경을 통해 근육조직을 관찰하면 광학현미경에서 보기 어려운 미세한 변화를 볼 수 있으며, 네말린 소체나 비정상 사립체 또는 봉입체와 같은 구조를 좀 더 명확히 관찰할 수 있고 미세구조에서만 관찰할 수 있는 구조를 확인할 수 있다. 그러나, 전자현미경으로는 아주 작은 크기의 샘플만 관찰할 수 있으므로 이것이 전체 근육조직을 대변하기 어려울 수

있고 대개의 경우 비특이적 변화에 지나지 않는 경우가 많다. 전자현미경을 통해 관찰할 수 있는 미세구조 변화는 I-band 또는 A-band의 소실, Z-disk의 변화, 네말린 소체, 코어, 핵 모양의 변화, 염색질의 변화, 사립체 변화 등이 있다.

2. 말초신경 조직 소견

1. 정상 말초신경 조직 소견

말초신경은 근육과 마찬가지로 세 종류의 막으로 둘러싸여져서 구분된다. 신경외막(epineurium)은 전체 말초신경조직을 둘러싸고 있으며, 비복신경의 경우 신경외막 내에 5-15 개의 신경다발을 포함하고 있다. 각각의 신경다발은 신경다발막(perineurium)으로 둘러싸여 있으며, 신경내막(endoneurium)은 하나의 신경섬유와 슈반세포를 둘러싸고 있다. 신경외막 내부 결체조직에서 소동맥과 정맥을 관찰할 수 있는데 혈관염에서는 이들 주위에 염증세포들이 침윤되므로 진단에 도움이 된다. 일반적으로 유수신경섬유(myelinated nerve fiber)는 직경이 2 -17 μm 정도이며 광학현미경을 통해 관찰할 수 있다. 반면, 무수신경섬유(unmyelinated nerve fiber)는 0.5 - 3 μm 정도의 직경이며 전자현미경을 통해서만 관찰할 수 있다. 보통 광학현미경 관찰을 위해서 동결절편 또는 파라핀절편을 만들게 되는데, 이 때에는 직경이 큰 유수신경섬유만 관찰할 수 있다. Semithin 절편을 이용하면 다양한 직경의 유수신경섬유와 각각의 수초를 잘 관찰할 수 있다.

2. 말초신경의 병리학적 변화

1) 혈관 내벽/주위 염증세포 침윤

가장 대표적인 것이 혈관염이다. 말초신경조직에서 혈관 내벽의 염증세포침윤과 섬유소모양괴사(fibrinoid necrosis)를 관찰한다면 혈관염성 신경병증(vasculitic neuropathy)을 쉽게 진단할 수 있다. 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa)과 Churg-Strauss 증후군과 같은 전신 혈관염에서 말초신경 침범은 매우 흔하다. 혈관염의 초기에 보이는 경한 반응에서는 혈관 벽내 염증세포 침윤 없이 혈관 주위에서만 염증세포가 관찰될 수도 있다. 혈관염에서는 동반되어 축삭 변성이 함께 관찰되는데 염증성 신경병증에서는 오히려 부분적인 탈수초화가 관찰되며 신경내막에서 염증이 동반되므로 구별된다.

2) 아밀로이드(amyloid) 침착

말초신경조직에서 아밀로이드 침착을 관찰한다면 아밀로

이드 신경병증을 진단할 수 있다. 아밀로이드는 파라핀 절편에서 Congo-red 염색을 하여 편광현미경으로 관찰하는 것이 가장 좋다.

3) 양파망울형성(onion bulb formation)

말초신경조직의 횡단면에서 동심원층(concentric layers)의 형태로 나타나는데 대개 탈수초화된 섬유를 둘러싸고 있는 슈반세포의 돌기(process)로 구성된다. 주로 semithin 절편이나 전자현미경을 통해서 관찰할 수 있다. 양파망울형성은 탈수초화와 수초재생이 반복되면서 발생하며 1형 Charcot-Marie-Tooth 병과 선천 수초저형성 신경병증(congenital hypomyelinating neuropathy)에서 흔히 관찰되고 일부 만성염증성탈수초신경병증에서도 관찰할 수 있다.

3) 분절 탈수초화(segmental demyelination)

분절 탈수초화는 semithin 절편이나 동결절편의 종단면에서 관찰할 수 있으나 갈래 섬유(teased nerve fiber)에서 가장 잘 관찰할 수 있다. 이 때 양파망울형성이나 수초의 팽대 즉, tomacula를 볼 수 있다. Semithin 절편에서는 축삭의 직경에 비해 수초가 얇아져 있는 모습을 관찰할 수 있다. 염증세포 침윤과 함께 관찰되면 염증성 탈수초신경병증의 중요한 진단 근거가 된다. 신경내막에 염증세포 침윤이 함께 관찰되면 진단할 수 있으나 GBS와 같은 급성 신경병증에서는 염증세포를 관찰하기 어려운 경우가 많다.

4) 축삭 변성(axonal degeneration)

동결 절편에서 myelin-digestion chamber를 관찰하거나 갈래 섬유에서 myelin ovoid를 관찰하면 진단할 수 있다. 거대 축삭(giant axon) 소견이 있으면 간접적으로 축삭 변성을 시사하며 독성 신경병증과 같은 축삭 신경병증에서 흔히 나타나는 소견이다.

이와 같이 근육과 말초신경의 조직에서 관찰할 수 있는 다양한 소견들을 인지하고 있으면 임상 양상과 검사실 소견만으로 판단이 어려운 경우 생검을 통해 진단을 위한 많은 유용한 정보를 얻을 수 있다. 그러나, 이를 통해 얻은 정보를 효율적으로 활용하여 정확한 진단을 위해 도움이 되려면 생검의 결정에 앞서 반드시 임상적 판단이 선행되어야 한다는 사실은 아무리 강조해도 지나치지 않을 것이다.

References

1. Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle Biopsy: a Practical Approach*, 4th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013; 28-163.
2. Sunwoo IN. Clinical application of muscle biopsy. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:67-87.
3. Sewry CA, Goebel HH. General Pathology of Muscle Diseases. In: Goebel HH, Sewry CA, Weller RO. *Muscle Disease: Pathology and Genetics*, 2nd ed, Oxford: Wiley Blackwell, 2013;19-38.
4. Oh SJ. *Color Atlas of Nerve Biopsy Pathology*. 1st ed, Boca Raton: CRC Press LLC, 2002.

면역매개성 근신경계질환의 치료에서 코르티코스테로이드와 면역억제제



김 지 영

서남의대 명지병원 신경과

Corticosteroid and immunosuppressants in treatment of immune-mediated neuromuscular diseases

Jee Young Kim

Department of Neurology, Seonam University College of Medicine, Myongji hospital

Immune-mediated neuromuscular disorders including chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, myasthenia gravis, or inflammatory myopathy are difficult to treat since they have diverse immunopathological mechanisms and a wide clinical spectrum. Corticosteroids have been widely used as a mainstay treatment for a long period of time. And various immunosuppressants inhibiting proliferation or activation of immune cells by different mechanisms are used as a monotherapy or a steroid-sparing agent. Recently specific monoclonal antibodies targeting different immune cells have been introduced. Since not all treatments have demonstrated their efficacy by large-scale, randomized controlled trials, and these immunosuppressants are associated by various adverse effects, so careful and regular monitoring is necessary.

Key Words: Corticosteroids, Immunosuppressant, Autoimmune, Neuromuscular disorders

서 론

중증근무력증(MG), 길랭-바레증후군(GBS), 만성염증탈수초다발신경병증(CIDP), 다초점운동신경병증(MMN) 등의 면역매개성 근신경계질환의 치료에 있어 가장 기본이 되는 것은 스테로이드와 여러 면역억제제를 이용한 면역치료이다. 그러나 이러한 질환의 유병률이 높지 않아 각 면역치료의 효과에 대한 무작위 대조연구가 부족하며, 각 환자마다 그 임상 경과나 중증도, 치료에 대한 반응도가 다르기 때문에 면역치료에 대한 일관성 있는 가이드라인이 부족한 현실이다. 대부분의 면역억제제에 대한 효과를 후향적 연구 또는 환자-대조군 연구 및 증례보고의 결과에 의존하기 때문에 치료를 언제,

어떻게 시작하는 것이 좋은지, 언제 중단해야 할지 결정하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. 따라서 스테로이드나 면역억제제를 이용한 면역치료를 결정하기 전에 고려해야 할 사항들은 다음과 같다.

1. 임상경과, 혈청학적, 전기생리학적 검사 등을 통한 환자의 질환에 대한 정확한 진단을 내려야 한다.
2. 진단이 내려진 다음, 질환의 중증도 및 경과를 고려하여 면역치료를 시행할 경우 얻을 수 있는 이득과 발생할 수 있는 위험성들에 대해 숙고해야 한다.
3. 면역치료를 하기로 결정하였다면, 환자의 동반질환, 연령, 투약력 등을 고려하여 적절한 약제를 선택한다.

면역치료를 언제 시작하고 중단할 것인가

진단이 내려지면 치료를 시작하게 되는데, 이때 중요한 것은 환자의 상태를 숙고해야 한다는 것이다. 1) 현재 질환의 중증도, 2) 예상되는 질환의 경과 및 예후, 3) 환자 및 보호자의 경제적 상태, 4) 환자 및 보호자의 치료에 대한 의지 및 요구,

Jee Young Kim, MD

Assistant professor

Department of Neurology, Seonam University College of Medicine,
Myongji Hospital 55, Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu,
Goyang-si, Gyeonggi-do, Korea

Tel: 81-31-810-6130 Fax: 81-31-969-0500

E-mail: nrkij55@gmail.com

5) 환자의 활동성 및 생활방식 등을 고려하여 환자 개개인에 맞는 치료를 선택해야 한다. 환자 및 보호자에게 면역치료의 목적과 이득, 발생할 수 있는 부작용 및 합병증, 예측되는 부작용에 대해 정기적인 모니터링이 필요하다는 것과 이에 대해 환자가 순응해야 하는 것에 대해 충분한 의견교환 및 동의가 필요하다.

면역치료의 궁극적인 목표는 가능한 빨리 환자의 증상을 호전 또는 관해에 도달하도록 해야 한다는 것이다. 이를 위해서는 비정상적인 면역반응을 가능한 빨리 중단시켜야 치료효과를 높일 수 있는데, 일반적인 면역억제제의 경우 약제의 효과가 충분히 나타날 때까지는 최소한 3개월 이상의 시간이 걸리므로 병의 급성기에 또는 재발 초기에는 스테로이드, 면역글로블린, 또는 혈장교환술 등의 빠른 효과를 얻을 수 있는 방법을 선택하게 된다.

일반적으로는 빠른 관해에 도달하기 위해 고용량으로 시작하며, 환자가 만족할 만한 상태에 도달되면 감량을 고려하게 되는데 그 일정은 약제와 환자의 증상에 따라 조정해야 한다. 스테로이드의 경우 2-6주 간격으로 단계적으로 감량하며, 다른 면역억제제들은 감량을 한 후에도 그 효과가 늦게 나타날 수 있어 관찰기간을 좀 더 길게 잡아야 한다.¹ 각 약제에 대한 설명을 참고하기 바란다.

환자의 증상이 회복되고 환자의 일상생활 유지에 장애가 초래되지 않을 정도의 경미한 신경학적 결손만 남아 있을 때, 환자 및 보호자들은 더 오래 또는 더 높은 용량의 치료를 요구할 수도 있다. 이럴 때, 이들을 안심시키고 지나친 면역치료는 오히려 해로울 수 있음을 교육시켜야 한다.¹ 그러나 만일 충분한 용량까지 투약을 했어도 효과가 불충분하다면 지체하지 말고 중단하도록 한다.

급성기 또는 재발 초기 치료

1. Corticosteroid (CS)

CS는 수십년 동안 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 있어 중심이 되어왔다. 염증반응과 선천적 및 후천적 면역반응을 억제하여 면역시스템에 광범위한 효과를 미친다. 분자단계에서, CS는 특이수용체와 결합하여 복합체를 형성하여 세포핵으로 이동하여 DNA 내에 있는 선택적 조절부위에 결합한다.² 이로써 염증 및 면역반응에 관여하는 여러 유전자들의 발현을 억제 또는 촉진한다.² 세포단계에서, CS는 염증부위로 백혈구의 이동을 억제하며, 백혈구, 내피세포, 섬유아세포의 기능을 방해한다.² 또한 염증반응에 관여하는 체액성 인자

의 생성과 효과를 억제하는 역할을 하는 등 다양한 기전으로 면역반응을 억제한다.² 스테로이드는 병의 경과, 침범된 기관에 따라, 침범 정도에 따라 다르게 투여하는데, 매일 고용량의 스테로이드 경구치료는 주요기관을 침범한 중증의 질환에 주로 사용하며, 격일로 투여하는 방법은 질환의 진행이 빠르지 않은 질환에 사용하고, 정맥으로 펄스치료(pulse therapy)를 하는 경우는 빠르게 진행하는, 예후가 좋지 않을 것으로 예상되는, 면역매개성 질환의 초기치료로 사용된다.

일반적으로는 빠른 관해에 도달하기 위해 고용량으로 시작하게 되는데, MG의 경우 일부 환자에서(25-75%) 고용량 스테로이드치료를 시작한 후 첫 수일 이내에 일시적으로 증상이 악화될 수 있다는 것을 미리 환자 및 보호자에게 설명하고 이에 대한 주의를 요한다.³ 일반적으로 고용량 프레드니솔론(PD)을 0.75-1 mg/kg/day 또는 60-80 mg/day 용량으로 아침 1회로 초기 2-6주간 유지하는 방법이 선호되는데, 아침에 고용량을 투약하게 되면 우리 몸에서 자연적으로 생성되는 스테로이드의 아침 농도가 더 높아져 투여한 PD의 대사를 경쟁적으로 저하시키고, 활동성의, 결합되지 않은 PD의 제거율을 낮춰 더 큰 효과를 얻을 수 있다.^{1,4} 더불어 아침에 PD를 투약하게 되면 저녁에 ACTH의 분비를 덜 억제하여 그 다음날 아침에 내인성 코티솔의 분비가 정상적으로 이루어질 수 있다.^{1,4} 고용량 PD에 효과가 있는 경우, 환자가 만족할 만한 상태에 이르면 감량을 하게 되는데, 환자의 증상에 따라 감량일정을 조정하며 보통은 2-6주 간격으로 1주일에 5-10 mg 감량하여 천천히 단계적으로 감량한다. 환자의 상태가 안정적으로 유지되도록 하기 위해 10-25 mg 격일투여요법이 유지요법으로 필요할 수 있다.^{1,5} 만일 PD에 만족스러운 반응이 나타나지 않는 경우에는, 다음 면역억제제를 투약하면서 PD는 빨리 감량해나가도록 한다. 하루 1회 격일로 투약하는 방법은 부작용을 최소한으로 줄일 수는 있지만, 스테로이드에 대한 효과가 뒤늦게 나타나거나 만족스럽지 못할 수 있으므로, 고용량을 매일 투약하는 방법을 선행하지 않고 처음부터 격일로 투약하지는 않는다.¹ 정맥으로 펄스치료를 하는 경우는 효능을 높이고 효과가 나타나는 시점을 앞당길 수 있는 장점이 있다.¹ 보통 500-1000 mg을 정맥주사(IV)로 매일 3-5일간 주사하며, 이후 일주일에 500-1000 mg 용량을 2주간격으로 주사한 후 서서히 감량하거나 보통은 경구 CS로 변경하여 감량한다.¹ 이러한 펄스치료는 보통 CIDP, 이상단백 신경병증(paraproteinemic neuropathy), 혈관염성 신경병증(vasculitic neuropathy)의 초기 치료로 선호된다. 그러나 GBS나 MMN의 치료로는 권고되지 않는다.⁵

장기적으로 CS를 투여할 경우 발생할 수 있는 많은 부작용들을 충분히 숙지하고 있어야 한다. 그 부작용은 대표적으로 다음과 같다. 1) 비정상적인 지방분포, 2) 지질분해성 작용으로 고지혈증 유발, 3) 내당증, 4) 소아환자에서 성장지연, 5) 불규칙한 생리, 6) 부종 및 고혈압, 7) 골다공증 (특히 폐경여성에서), 8) 위장관계 장애, 9) 피부병변, 10) 후방 피막하백내장, 11) 중추신경계 증상 (불면증, 흥분성, 생리적 진전 악화), 12) 몸쪽 근육의 위약 등이다.¹⁻⁵

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

IVIg는 효과적인 측면에서도, 장기간 투여에도 비교적 안전하여 안정성 측면에서도 면역매개성 근신경계질환의 치료에 새로운 길을 열었다. 일부 질환에서는 스테로이드나 혈장교환술과 동등한 효과를 보였으며, MMN와 같은 질환에서는 유일하게 효과적인 치료법으로 인정되고 있다. 대조임상시험에서 GBS나 CIDP, 신경근접합부질환(neuromuscular junction disorder), 염증성 근육병증(inflammatory myopathy), 강직증후군(stiff-person syndrome) 등에서도 그 효과가 입증되었다.⁶

IVIg의 작용기전은 명확하지 않으나, 다음과 같은 여러 작용기전을 갖는 것으로 간주되고 있다. 1) 다양한 개별특이적(idiotypic)/항개별특이적(anti-idiotypic) 효과가 있어 병적인 자가항체들을 중화시키고 그 자가항체들이 자가항원과 결합하는 것을 방해한다.⁸⁻¹⁰ 2) 보체에 결합하여 보체의 기능을 억제하며, 막용해성 공격복합체(membranolytic attack complex) 형성을 방해한다.⁸⁻¹⁰ 3) 면역글로불린 분자가 대식세포(macrophage)의 Fc γ 수용체의 Fc 영역에 결합하여 염증 및 면역반응을 매개하는 신호반응이 촉진되는데, 이때 억제성과 활성화 Fc γ 수용체의 표현되는 정도에 따라 최종 면역반응이 결정된다.⁸⁻¹⁰ Fc γ RI와 Fc γ RIII의 표현이 증가하면 포식작용을 촉진시키는 반면에 Fc γ RII의 표현이 증가하면 포식기능과 항체매개성-세포독성이 억제된다.⁸⁻¹⁰ 4) 사이토카인(cytokine)과 부착분자(adhesion molecule)의 활성화는 거의 모든 면역매개성 근신경계 질환을 일으키는데 매우 중요한 역할을 하는데, IVIg는 생체내 및 생체의 연구에서 용량에 비례하여 사이토카인과 부착분자들이 조직에 표현되는 것을 억제하거나 혈중농도를 감소시키는 것으로 밝혀졌다.⁸⁻¹⁰

위와 같은 다양한 기전을 통해 IVIg는 면역학적 기전으로 유발되는 다양한 질환들을 치료하는데 효과를 보이고 있다. 이뿐 아니라 투여방법도 비교적 간단하며 장기간 투여에도 치명적인 부작용이 발생할 위험성이 적다는 측면이 또 하나

의 큰 장점이다. 치료용량은 오랫동안 2g/kg 용량을 5일로 나눠서 400 mg/kg/day로 5일 연속 투여하는 방법이 선호되었는데, 최근에는 신장 및 심혈관 기능이 정상인 젊은 환자들에게서는 1g/kg/day로 2일간 투약하는 방법도 이용되고 있다.¹ 부작용은 비교적 경미하며, 10% 미만의 환자에서 부작용이 나타나는 것으로 보고되었다.¹⁰ 중등도 미만의 NSAIDs에 반응하는 정도의 두통이 흔하며, 오한, 근육통, 가슴 불편감이 주사한지 1시간 이내에 발생할 수 있는데, 이럴 경우 30분정도 투여를 중지하고 더 천천히 재주사하면 된다.¹⁰ 특히 심혈관계 기능이 저하된 환자나 울혈성 심부전 환자에서는 빠른 속도로 주사하는 것을 피해야 한다. 그 외 투약 후 피로감, 발열 또는 오심이 24시간 지속될 수 있다.¹⁰ 심각한 부작용으로는 뇌졸중, 폐색전증, 또는 심근경색 등의 혈전색전증 사건의 증가, 무균성 뇌막염, 피부반응, 심한 아나필락틱 반응 (IgA 부족이나 결핍이 있는 경우), 급성 신장세뇨관괴사(acute renal tubular necrosis) 등이 유발될 수 있으므로 이에 대한 주의를 요한다.¹⁰

유지치료를 위한 면역억제제

면역억제제의 장기간 투약은 악성질환이나 기회감염의 위험성을 수반하기 때문에, 이러한 위험성을 줄이려면 가능한 효과를 나타내는 가장 적은 용량으로 치료하는 것이 바람직하다. 대부분 이러한 면역억제제들은 단독으로 투여되거나 스테로이드의 용량을 줄이는(steroid-sparing effect) 약제로 투여된다. 대표적인 약제들은 다음과 같다. 1) DNA와 RNA 합성을 억제하는 azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MyM), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CP), 2) T세포의 활성을 억제하는 cyclosporine A (CyA), tacrolimus (FK506), 3) 단일클론항체인 rituximab (RTM), alemtuzumab 등으로 분류할 수 있다.¹¹

1. Azathioprine (AZA)

퓨린의 길항제로 세포주기의 휴지기(G1)와 DNA를 합성하는 S기간을 억제하여 활발하게 증식하는 T세포와 B세포의 증식이 억제된다.^{5,11} 비교적 안전하고 저렴하여 여러 자가면역질환에 널리 사용되고 있다. 처음에는 50mg/day로 시작을 하며, 부작용이 없다면 일주일에 50mg씩 증량하여 2-3mg/kg/day로 유지하며, 대체로 환자의 체중에 따라 150-200mg/day로 투약한다. 특이약물반응(idiosyncratic reaction)으로 약 15-20%의 환자에서 투약개시일로부터 2주이

내에 독감 유사 증상이 나타날 수 있다.¹ 그 외의 부작용으로는 간독성 및 백혈구감소증이 발생할 수 있으며, 초기에 중단할 경우 호전될 수 있으므로 정기적으로 전체혈구계산(CBC), 간기능검사, 아밀라제 수치를 검사하여 확인하도록 한다. Thiopurine methyl transferase (TPMT) 결핍이 있는 환자의 경우 AZA를 완전히 대사할 수 없어 적정용량일지라도 위험한 정도의 백혈구감소증이 유발될 수 있으므로, 개시 전에 TPMT의 농도를 측정하도록 한다.¹² 투약 후 6-12주 전에는 AZA의 임상효과가 나타나지 않으며, 충분한 효과가 나타나려면 6개월 이상의 기간이 필요하므로, 이 기간 내에 치료효과가 없다고 성급하게 중단하지 않도록 한다. 최대 효과는 투약시작 후 6-24개월이 지나야 도달한다.¹³

2. Mycophenolate mofetil (MMF)

선택적으로 퓨린 합성을 억제하여 T세포와 B세포의 증식을 억제한다.¹⁵ 다른 면역억제제에 비해 장기간 투약에도 부작용이 적고 내약성이 좋은 것으로 간주되는데, 신경계질환에서는 MG에서 장기간 투여시 효과가 있는 것으로 보고되었다.¹⁴ 그러나 그 외 면역매개성 근신경계질환에서 그 효능에 대한 연구가 부족하고 확실하지 않아 3차약제로 고려해 볼 수 있겠다. 투여용량은 1000 mg을 하루 2회 투약하며, 1일 3000 mg까지 증량할 수 있는데, 고가여서 경제적인 측면에서 제약이 있다. 주된 부작용으로는 고혈당증, 고지혈증, 위장관계 증상, 전해질불균형 등이 생길 수 있어, 정기적으로 CBC와 일반화학검사를 시행하여 확인하도록 한다.¹ 드물게 적혈구 무형성증, 진행성 다초점 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), 악성질환이 부작용으로 보고된 바 있다.^{15,16}

3. Methotrexate (MTX)

염산의 억제제로서 비교적 안전하여 류마티스관절염 및 다른 자가면역질환에서 널리 사용되고 있으며, 염증성 근육병증에서 스테로이드 용량을 줄이는 약제로 가장 흔하게 사용되는 면역억제제이다.^{1,17} 몇몇 용량 및 투여방법이 사용되고 있으나, 가장 흔하게는 첫 3주동안 일주일에 한번씩 7.5 mg으로 시작하는데, 처음 7.5 mg은 12시간 간격으로 3번으로 나눠 투약하며, 일주일에 2.5 mg씩 천천히 증량하여 1주일에 1회 총 20-25 mg을 복용하게 한다.¹ 장기간 MTX를 투약할 때는 엽산을 매일 1 mg씩 보충해준다.¹⁷ 폐섬유증을 일으킬 수 있어 일부 간질성 폐질환(interstitial lung disease)을 동반한 염증성 근육병증 환자에서 사용이 제한된다.¹⁷ 그 외

부작용으로는 구내염, 위장관계 증상, 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 신독성, 간독성, 악성질환이 발생할 수 있다.^{1,17} AZA보다 효과가 빠르게 나타나므로 좀 더 빠른 치료효과를 얻어야 할 때 MTX를 고려해 볼 수 있다.¹ MTX 정맥주사 이후 24시간 후에 leucovorin rescue를 투약하면 MTX의 부작용을 줄일 수 있다.¹

4. Cyclophosphamide (CP)

CP는 DNA의 구아닌에 알킬기를 붙이는 알킬화 항암제로 가장 강한 면역억제제 중의 하나이다.¹¹ 질환의 중증도와 투약방법에 따라 정맥주사나 경구로 투약할 수 있다. 일반적으로 주사제 투여가 선호되며 심한 부작용을 줄이고자 펄스치료가 선호되는데, 한달에 1회 0.5-1mg/m²으로 6개월간 정맥으로 주사한다. 출혈성 방광염을 예방하기 위해서 투여 전에 충분한 수분공급을 해야 하며, 흔하게 발생하는 오심, 구토를 줄이기 위해 진토제를 투여하는 것이 도움이 된다. 부작용으로는 오심, 구토, 탈모증, 출혈성 방광염, 골수억제, 악성질환, 불임 등이 발생할 수 있다.¹ 여성환자의 경우 피임을 권장하고 남성환자의 경우 피임을 권고할 뿐만 아니라 testosterone을 함께 투약하도록 한다.¹ 백혈구수치가 1500-2000이하가 되지 않도록, 림프구는 1000이하가 되지 않도록 정맥주사 후에 7일째, 10일째, 14일째, 21일째 혈액검사를 시행하고 투약을 중지한 후라도 몇 달간은 소변검사를 자주 시행한다.¹

5. Cyclosporine A (CyA)

세포질의 특정 단백질에 결합하여 칼시뉴린 신호전달을 억제하는 CyA 와 FK506은 기전이 유사한데, CyA 는 cyclophilin에 FK506은 FK506-결합단백질에 결합한다.¹¹ T세포의 기능에 중요한 IL-2 및 그 외 단백질의 합성을 담당하는 칼시뉴린 신호전달을 손상시켜 T세포 활성을 억제하는 면역효과를 나타내는데, 다른 면역억제제에 효과가 없거나 내약성이 없는 환자들에서 주로 사용된다.¹ 처음에는 4-6 mg/kg/day를 2회 나누어 투약하며, 이후 3-4 mg/kg/day 이하로 투여하고 투약 1달 후에 혈중 농도가 100-150 ng/mL로 유지되도록 한다.^{1,17} 임상효과는 AZA보다 빠르게 나타나는 것으로 알려져 있다. 약 35% 이상의 환자들에서 부작용으로 투약중지를 고려하게 되는데, 고혈압과 신독성이 가장 중요한 부작용이며, 그 외 다모증, 진전, 잇몸과형성증, 빈혈 등이 발생할 수 있다.¹ 중추신경계에 작용하여 진전, 발작, 환각, 가역성 백질뇌병증(leukoencephalopathy) 등을 유발할 수 있어 주의를 요한다.^{18,19} 신기능을 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 비스테로

이드성 소염제는 병용해서 투약하지 않도록 한다. 정기적인 혈액검사를 통해 혈중 Cr 수치가 치료전의 수치를 기준으로 150% 이상 증가하지 않도록 한다.¹⁷

6. Tacrolimus (FK506)

FK506은 CyA와 유사한 기전을 가지는데, 몇몇 MG환자를 대상으로 한 연구에서 효과가 있는 것으로 발표되었다.^{20,21} 3-5 mg/day 용량으로 투약하며 CyA에 비해 신독성이 덜하지만, 신독성 및 중추신경계 부작용이 가장 중요하며 주의를 요한다.¹ CyA과 마찬가지로, Cytochrome p450 대사과정을 거쳐서 약물 상호작용에 유의를 해야 한다.¹

7. Rituximab (RTM)

RTM은 사람/쥐 키메라 단일클론항체(chimeric monoclonal antibody)로 B세포의 표지자 CD20에 특이적으로 결합하여 말초혈액에서 B세포를 현격하게 감소시킨다. 자가반응성 B세포를 특이적으로 공격하기 때문에 자가면역질환의 치료에 이용되고 있다.^{1,11} 흔히 375 mg/m² 용량으로 1주마다 주사하여 총 4회를 투여하며, 일반적으로 다른 면역억제제에 효과가 없는 경우에 사용된다.¹ 부작용으로는 전신증상, 주사와 관련하여 오심, 두통, 피로감, 발진, 독감유사 증상이 나타날 수 있는데, 이러한 부작용은 paracetamol, 항히스타민제, 스테로이드를 전처치하여 예방할 수 있다.¹ RTM과 같은 단일클론항체를 투여할 경우, JC바이러스 전사(replication)를 억제하는 체액성면역(humoral immunity)의 저하로 PML이 나타날 수 있으므로 주의를 요한다.^{1,11}

8. Alemtuzumab

성숙 림프구의 CD52항원에 결합하는 단일클론항체로 B세포와 T세포를 현저히 감소시켜 면역억제효과를 나타내므로, 심각한 림프구감소로 인한 기회감염의 위험이 증가한다.^{1,22} 치료에 불응하는 일부 CIDP 환자와 IBM 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되었다.^{23,24}

References

1. Bansal VK, Meriggioli MN. Immunotherapy in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL. *Neuromuscular disorders in clinical practice* 2nd ed. New York: Springer, 2014;341-362.
2. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-1208.
3. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand* 2014;130:211-221.
4. Dalakas MC. Pharmacologic concerns of corticosteroids in the treatment of patients with immune-related neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 1990;8:93-118.
5. Kraker J, Zivković SA. Autoimmune neuromuscular disorders. *Curr Neuroparmacol* 2011;9:400-408.
6. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009;40: 890-900.
7. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular disease. *JAMA* 2004;291:2367-2375.
8. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 2002;59: S13-S21.
9. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2016;13:34-46.
10. Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis. *J Clin Neurol* 2011;7:173-183.
11. Slanar O, Chalupná P, Novotný A, Bortlík M, Krska Z, Lukás M. Fatal myelotoxicity after azathioprine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:661-665.
12. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
13. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010;41:593-598.
14. Engelen W, Verpooten GA, Van der Planken M, Helbert MF, Bosmans JL, De Broe ME. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 2003;60:119-124.
15. Neff RT, Hurst FP, Faltá EM, Bohlen EM, Lentine KL, Dharmidharka VR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1474-1478.
16. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:428-435.
17. Palmer BF, Toto RD. Severe neurologic toxicity induced by Cyclosporine A in three renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18:116-121.
18. Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. *N Engl J Med* 1987;317:861-866.
19. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saïda T, et al. Clinical study of FK506 in patients with myas-

- thenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-574.
20. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:254-263.
21. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:359-373.
22. Marsh E, Hirst C, Llewelyn J, Cossburn M, Reilly M, Krishnan A et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2010;257: 913-919.
23. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain*, 2009;132:1536-1544.

신경계 질환들에서 면역글로불린정맥주사와 혈장분리교환술의 임상 적용 및 치료 효과



안 석 원

중앙대학교병원 신경과학교실

Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for the neurological diseases

Suk-Won Ahn, MD, PhD.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used for nearly three decades and is proving to be efficient in a growing number of neurological diseases. IVIg therapy has been firmly established for the treatment of Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and multifocal motor neuropathy (MMN), either as first-line therapy or adjunctive treatment. IVIg is also recommended in patients with worsening myasthenia gravis and is beneficial as a second-line therapy for dermatomyositis. Therapeutic plasmapheresis has been used for intractable neurological diseases that cannot be cured by conventional immune therapy. Currently, the use of therapeutic plasmapheresis has been approved for immune-mediated neurological diseases. This review describes current therapeutic mechanisms in the immunobiology and clinical applications of IVIg and plasmapheresis in neurological diseases.

Key Words: Intravenous immunoglobulin, IVIg, Plasmapheresis, Plasma exchange, Neuroimmunology

1. 서 론

면역글로불린정맥주사(Intravenous immunoglobulin; IVIg)과 혈장교환술(plasmapheresis)은 다양한 면역매개성 신경계 질환의 치료에 이용되고 있다. 특히 IVIg는 길랭바레증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS), 만성염증성탈수초신경병증(chronic inflammatory demyelinating neuropathy, CIDP), 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy, MMN)와 다발성근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 램버트이튼증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS), 중증근무력증(myasthenia gravis, MG) 등의 면역 관련 신경계 질환들에서 비교적 안전한 치료법임이 밝혀져 왔으며, 현

재도 수많은 연구들에서 이의 유효성을 입증되고 있다. 혈장교환술(plasmapheresis)은 IVIg에 비해 접근성이 떨어지고, 부작용의 빈도가 비교적 높지만, 면역 관련 신경계 질환들에서 치료 효과를 보여주고 있다. 저자는 현재까지 알려진 IVIg와 혈장교환술의 작용기전 및 자가면역 신경계질환에서의 임상 적용 등에 관하여 알아보고자 한다.

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

1) 신경계 질환들에서 임상 적용

성인 GBS 환자에서 IVIg는 혈장교환술과 마찬가지로 매우 효과적이다. 이미 이론적으로나 연구 결과에서 혈장교환술은 효과적인 GBS 치료로 잘 정립되어 있는데, IVIg 역시 비슷한 정도의 치료 효과를 보여주는 것으로 알려져 있다. 물론 아직까지 GBS의 치료를 위한 적절한 IVIg의 용량에 대한 권고사항을 만들기에는 연구 자료가 부족하다. 또한, 기존의 연구에서 혈장교환술과 IVIg 치료를 병행하는 것이 각각의 치료를 단독으로 시행하는 것보다 우월하지는 않은 것으로 여

Suk-Won Ahn, MD, PhD.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital,
Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: +82-2-6299-1485 Fax: +82-2-6299-3152
E-mail: icandr@hanmail.net

겨진다. GBS에서 methylprednisolone 를 IVIg에 추가하여 병용하는 것에 대해서는 아직까지 지지하거나 반박할 만한 근거가 불충분하다. 소아 GBS 환자의 경우에는 IVIg의 효과가 지금까지의 데이터로만 보면 명확하지 않고, 소아 GBS 환자에게 IVIg을 사용하는 것은 그 효과에 대해 지지하거나 반박할 만한 근거가 불충분하다. 하지만 대다수의 전문가들은 IVIg의 투여가 성인에게 효과적인 것처럼, 소아 GBS 환자에서도 IVIg의 투여는 합당할 것이라고 생각하고 있다.

CIDP 환자의 임상 악화 및 장기적인 치료를 위해 IVIg의 투여는 매우 효과적인 것으로 알려져 있다. CIDP 치료에서 IVIg의 용량이나 투여 기간 및 빈도는 임상적 평가에 따라 매우 다양하다. CIDP 치료에 있어 다른 치료제(예: 스테로이드, 혈장분리교환술, 면역억제제)와의 비교에 대해서는 아직까지 자료가 부족하다.

MG 환자의 치료에 IVIg는 매우 효과적으로 사용된다. 주로 중증의 MG 환자들을 위해 사용되는데, 이는 기존의 연구에서 중증 MG 환자들을 포함한 연구에 기반하고 있다. 따라서, 경증의 MG 환자에서 IVIg를 적용할 때 안전성과 유효성을 고려하여 신중해야 한다. 또한 아직까지 MG 치료에 있어 IVIg와 혈장교환술의 치료 효과를 비교하기에는 근거가 부족하다.

LEMS 환자 10명을 대상으로 하여 IVIg의 효과를 평가하였을 때 위약과 비교하여 IVIg는 폐활량 및 사지 근력, 삼키는 시간 (drinking time), 항체 역가에 어느 정도의 효과를 보여주고 있어, IVIg는 LEMS의 치료로 고려될 수 있지만, 하지만 확실한 치료 효과를 입증하기 위해서는 향후 대규모 연구가 필요하다.

IVIg는 MMN의 치료에 매우 효과적인 것으로 알려져 있고 스테로이드의 치료 효과가 입증되지 못했기 때문에 일차 치료 요법으로 고려된다. MMN은 지속적인 치료를 필요로 하는 만성 질환으로 아직까지 정확한 치료제의 용량, 치료 간격이나 치료 기간에 대해서는 적절한 자료가 없는 상태이다.

IVIg는 스테로이드 치료에 반응이 없거나 진행되는 성인 피부근염 환자의 치료제로 고려될 수 있다. 하지만 다발근염이나 IBM의 치료에 있어 IVIg의 임상적인 효과가 일관되거나 유의하게 증명되지는 못했다. 다발근염의 경우 치료 효과가 있을 것으로 대부분의 전문가들이 받아 들이고 있으나 일차 치료제로는 스테로이드가 추천된다. 이에 반해 IBM의 IVIg 치료에 대해서는 지지하거나 반박할 근거가 불충분하다.

IgM 과라단백질 관련 말초신경병증에는 IVIg의 뚜렷한 효과가 입증되지는 못했다. 물론, 각 연구의 표본 수가 적어, 항

후 지속적인 연구가 필요하고 어느 정도 효과가 있는 것을 완전히 배제할 수는 없다.

소아마비증후군 환자에서 IVIg 치료가 유효하다는 연구 결과도 있으나, 근력향상에 대한 평가에서는 IVIg가 임상적으로 중요한 차이를 나타내지 못했다. 또 다른 연구에서는 근력과 피로에는 효과가 없으나 소아마비증후군의 통증에 대해서 IVIg가 효과가 있다는 것이 보고되었다. 소아마비증후군 환자에게서 IVIg의 관습적 사용에 대해서는 지지하거나 반박할 만한 근거가 부족하지만, 아직까지 소아마비증후군에서 IVIg를 대체할 만한 치료제는 없다.

그외에, 당뇨병성뿌리얼기신경병증, Miller-Fisher 증후군에서 IVIg의 효과를 평가한 대조 연구는 없다.

2) 신경계 질환에 IVIg의 치료 기전

IVIg는 3,000-60,000 명의 공여자로부터 얻은 혈장을 cold ethanol precipitation 방법으로 정제 생산하는데, 현재 치료 약물로 시판되고 있는 IVIg는 IgG를 95%이상 (IgG₁; 55-70%, IgG₂; 0-6%, IgG₄; 0.7-2.6%), IgA를 2.5%, IgM를 극소량 포함한다. 생산되는 IVIg 제품들이 농도, 안정화 제제, IgA 구성비, IgG 세부구성비, 산도 등에서 완벽하게 동일하지는 않으나, 그 생물학적 작용 기전이 제품마다 크게 다르지 않다. 약동학적으로 살펴보면, 2g/kg IVIg를 정주하면 혈청 중의 IgG가 5배 증가되나, 72시간에는 50%정도 감소되며, 21-28일 후에는 정주 전의 농도와 같아 진다. 제제의 반감기는 18-32일 이므로, 혈청에서 초기 72시간에 50%정도 감소되는 것은 혈

Table 1. Efficacy of intravenous IgG in neurological diseases: evidence from clinical trials

Indication	Level of Evidence
Guillain-Barré syndrome	Class I
CIDP	Class I
Multifocal motor neuropathy	Class I
Myasthenia gravis	Class I
Dermatomyositis	Class I
Stiff-person syndrome	Class I
Polymyositis	Class IV
Neuromyelitis optica	Class IV
Autoimmune encephalitis	Class IV
Reflex sympathetic dystrophy	Class IV
Necrotizing autoimmune myositis	Class IV
Multiple sclerosis	Class I (not effective)
Alzheimer disease	Class I (not effective)
Anti-MAG paraproteinemic neuropathy	Class I (not effective)
Inclusion body myositis	Class I (not effective)
Postpolio syndrome	Class I (not effective)

관외로 재배치 되기 때문이다. 혈청 IgG가 최고치인 정주 후 초기 48시간 동안, 뇌척수액에서는 IgG의 농도가 2배로 증가되며 1주일 후에는 정상으로 돌아온다.

a. 자가항체에 대한 작용(Effect on autoantibodies)

우선, 정주된 IVIG는 anti-idiotypic 항체로서 중화작용을 한다. IVIG의 Fab부위가 면역 질환과 관계있는 자가항체(autoantibodies; anti-acetylcholine receptor, anti-GM1, anti-thyroglobulin 등)에 결합하여 결국 자가항체의 자가항원(autoantigen)과의 결합을 방지하는 작용을 한다. 둘째로 IVIG의 anti-idiotypic 항체가 자가항체 생성에 관여하는 CD20+ B세포에 대하여 억제신호를 주어, 자가 항체의 생성을 억제한다. 셋째로 IVIG는 endocytic vesicle에 있는 protective transport receptor (FcRn) 를 포화 시킴으로써, 전체적으로 병을 일으키는 자가항체가 분해되어 줄어들게 된다.

b. 보체결합 억제와 세포막공격체 형성 방지 작용

(Inhibition of complement binding and prevention of membranolytic attack complex formation)

IVIG 치료는 보체(C3, C4)의 흡수 및 활성을 억제시킴으로써 질환 관련 보체의존성 면역작용이 감소하게 된다. C3의 활성화가 감소되면 C5 convertase assembly의 형성이 줄어들고 결국 MAC의 침착이 억제된다.

c. 대식세포에 대한 조절

(Modulation or blockade of Fc receptors on macrophage)

IVIG는 대식세포에 존재하는 Fc수용체를 포화시키고 Fc수용체의 친화도를 떨어뜨림으로써 대식작용을 억제시킨다. GBS와 CIDP에서 대식세포의 Fc수용체 기능을 막음으로써 항원을 나타낸 표적세포의 대식세포에 의한 포식작용을 억제하여 대식세포에 의한 탈수초화를 방지할 수 있다. d. 사이토카인 등 면역조절물질의 억제(Suppression of pathogenic cytokines and other immunoregulatory molecules)

대개의 자가면역 신경근육질환들에서 사이토카인이나 부착분자(adhesion molecule)의 활성이 증가하는데, IVIG는 dose-dependent하게 IL-1, TNF- α , IL1B, TGF- β , TGF- β mRNA, MHC-I, ICAM-I, LFA-1과 같은 사이토카인이나 부착분자(adhesion molecule)의 활성을 억제한다고 알려져 있다.

e. T세포에 대한 조절

(Modulation of T-cell function and antigen recognition)

IVIG는 T세포의 항원 인식을 간접하는 CD4, CD8, HLA-I, HLA-II, TGF- β 를 포함하고 있어 T 세포 자체의 기능이나 팽창을 억제한다.

f. 슈퍼항원에 대한 작용 (Effect on superantigen)

슈퍼항원은 V β chain을 나타내는 비감작 T세포를 자극하여 사이토카인을 분비시켜 자가면역신경근육질환을 일으키거나 질환의 재발을 유도한다. IVIG에는 이러한 슈퍼항원과 T세포 수용체의 V β_3 , V β_8 , V β_{17} 에 대한 항체를 포함하므로, 슈퍼항원의 자극에 의한 세포독성 T세포의 증가를 억제시킬 수 있다.

g. 항원소개세포와의 상호작용

(Interaction with antigen-presenting cells)

IVIG는 수지상세포(dendritic cell)의 분화와 성숙을 억제하며 사이토카인 분비와 항원소개와 연관된 자극물질들을 또한 억제시킨다. 이러한 기전은 자가면역질환 대부분의 치료에 적용된다.

3. 혈장교환술(혈장분리교환법, plasmapheresis)

치료적 혈장교환술은 정확하게 분류하자면 환자의 혈장 자체를 비선택적으로 제거하고 신선동결혈장과 같은 치환용액으로 보충하는 혈장교환술(therapeutic plasma exchange, TPE)과 환자의 혈장 내에 존재하는 병적인 물질을 여과 또는 흡착에 의해 선택적으로 제거하는 선택적 혈장성분제집술(selective plasmapheresis)로 분류할 수 있다. 혈장교환술이 진행되는 동안 병적 물질을 함유하고 있는 환자의 혈장은 제거되고 제거된 양만큼 치환용액으로 보충된다. 1회 혈장교환량은 대개 환자 혈장량의 1-1.5 배 범위에서 시행하는 데 이에 따른 혈장제거율은 63.2 - 77.7% 정도 된다. 혈장교환술을 시행하면 질병유발 항체 또는 독성물질뿐만 아니라 혈장 내 중요 단백질들도 함께 제거되는 데, 특히 제거되는 혈액응고 인자도 77% 이상 제거되므로 이때는 혈액응고인자를 보충하기 위해 반드시 신선동결혈장을 치환용액으로 사용해야 한다. 혈소판도 약 10% 이상 감소한다. 제거해야 할 물질의 생성 속도와 혈액내외의 분포가 제거 효율에 큰 영향을 준다. 예를 들어 IgM은 혈관내(intravascular)에 75%가 분포하고 생성 속도가 느리므로 제거가 잘 되지만, IgG인 경우에는 혈관내에 45%, 혈관외(extravascular)에 55% 정도로 분포하고 생성 속도가 빠르므로 제거 후 혈관외의 IgG가 재유입되고 재

생성되므로 반동반응(rebound reaction)이 나타나게 된다. 혈장교환술은 환자의 임상상태에 따라 대개 1주에 3-5회 시행한다. 혈장교환술의 임상적 효과는 혈장에서 병적 물질(circulating autoantibodies, immune complexes, cytokines including chemokines & complement, other inflammatory mediators)을 제거하여 나타난다. 하지만 임상적 효과는 오래 지속되지는 않는데, 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 병적 물질이 완전히 제거되지 않으면서 반복적인 항원 자극에 의해 지속적인 병적 물질의 합성이 일어난다. 둘째, 갑작스러운 항체 역가의 감소는 항체 생산을 오히려 증가시킬 수 있다. 셋째, 앞에서 언급했듯이 혈관내 항체가 제거됨으로써 혈관외에 존재하던 항체가 혈관내로 재분배(redistribution)되는 현상이 발생한다. 따라서 반복적인 혈장교환술이 필요하게 된다. 최근 연구에서는 혈장교환술이 항체 제거 뿐 아니라, 면역세포의 증식을 증가시키고, 면역글로불린의 생산을 증대시키며, 억제성 T 세포의 기능을 촉진하고, Th1과 Th2 세포의 균형을 재조정한다고 알려져 있다.

치환용액으로 대부분 5% 알부민 또는 신성동결혈장을 사용하며 필요에 따라 결정질 용액(crystalloid) 또는 헤타스타치(hydroxyethyl starch, HES) 등도 사용된다. 환자의 임상상태와 검사소견에 따라 복합적으로 사용되기도 하며, 이들은 각각 장단점을 가지고 있다. 5% 알부민은 염증매개물질이나 바이러스가 없으나, 가격이 고가이고 혈액 응고 인자 등의 감소를 가져올 수 있다. 신성동결혈장은 혈액응고 인자 등의 혈액내 단백질성분을 모두 포함하고 있으나 고가이고 바이러스 감염이나 알레르기 반응이나 구연산 독성의 위험성이 있다. HES는 가격이 저렴하다는 장점이 있으나 혈장 단백질성분이 없고 저혈압을 야기할 수 있고 체내 대사 속도가 느리다.

4. IVIg와 혈장교환술의 시행과 부작용

면역글로불린은 대개 2 g/kg를 투여하며 5일간 투여하는 것이 일반적이다. 정주속도는 200 ml/hr 또는 0.08 ml/kg/min을 넘지 않아야 한다. 일반적으로 IVIG 치료법의 부작용의 빈도는 10% 정도이다. 정도의 두통이 가장 흔한 부작용이며, 또한, 근육통, 가슴통증 등이 정주 1시간 내에 발생될 수 있고 30분 정도 정주 중단 시 대개 사라지며, 이 경우 정주 속도를 더 느리게 하여야 한다. 정주 후의 피로감, 열, 오심 등의 증세가 올 수 있고 24시간 정도 지속되기도 한다. 이러한 부작용의 원인은 뚜렷하지 않으나 보체 활성화에 따른 반응일 가능성이 높다. 심장질환, 울혈성심부전의 경우에는 정주 속도를 늦춘

다. 간혹 IVIg는 혈액의 점도를 올리는데 특히 hypercholesterolemia, cryoglobulinemia, hypergammaglobulinemia의 경우 점도는 더 올라갈 수 있다. 이 경우에 thromboembolic event의 위험이 증가되어 뇌경색, 심근경색, 폐색전 등이 발생할 수도 있다.

IVIg는 편두통을 유발시킬 수 있으므로 편두통 병력이 있는 경우는 propranolol을 전처치하여 예방하기도 한다. 무균성 수막염은 정주속도나 IVIg제제의 첨가성분 등과는 특별히 연관이 없으며, 강한 진통제에 반응하고 대개는 24-48시간 내에 두통은 가라앉는다. 특별한 진단적인 검사는 필요치 않다.

정주 후 2-5일 후에 다양한 피부 발진이 나타날 수 있으며 30일정도 지속되기도 한다. IgA가 없거나 감소된 환자들에서 Severe anaphylactic reaction 발생하기도 한다. IgA 감소는 비교적 흔하여 유병율은 1:1,000정도이며, IgA 감소 환자 모두에게 발생하는 것으로 아니며 환자 중 29%는 이러한 부작용이 나타나지 않는다. IVIG 가운데 소량 들어있는 IgA가 circulating anti-IgA 항체와 반응하여 macromolecular complex를 형성하여 나타난다.

급성 신세뇨관 괴사(Renal tubular necrosis)가 드물게 신장질환이 있고 탈수 상태, 노인, 당뇨 등을 지닌 환자에서 나타날 수 있다. 혈청 크레아티닌이 정주 후 1-10일 사이에 증가하며 정주를 중단하면 2-60일 후 정상화된다. 이는 IVIg제제 중 포함된 고농도의 sucrose와 관련 있으며 삼투압에 의한 세뇨관 손상의 결과이다. IVIg를 희석 또는 정주속도를 늦추거나 삼투압이 적은 제제를 사용하여 신세뇨관괴사의 위험을 줄이도록 하며 신질환이 있는 경우 IVIg를 사용할 때 creatinine과 BUN을 잘 확인해야 한다. IVIg 투여 후 ESR이 6배까지 상승하기도 하는데 2-3주 지속되기도 하며, 저나트륨혈증이 관찰되기도 한다.

혈장교환술은 효과가 동등한 다른 치료방법이 존재하는 경우, 중심정맥(central venous access), 항응고제요법, 치환용액에 대한 부작용이 있으므로 시술에 신중해야 한다. 항응고제를 주입하기 위해서 사용한 citrate 또는 신성동결혈장이 저칼슘혈증 또는 산-염기 항상성의 변화를 야기할 수 있다. 반복적인 혈장교환술을 시행하면서 알부민을 치환용액을 사용한 경우, 응고인자의 결핍이나 면역글로불린의 감소를 유발하여 출혈과 감염을 일으키기도 하며, 중심정맥으로 인한 합병증으로 색전증, 패혈증, 기흉 등이 발생하기도 한다. 여과기법이 사용된다면 용혈과 저혈압을 유발할 수 있으며, 가능성은 낮지만 신성동결혈장으로 인한 바이러스 감염의 위험성도 존재한다.

5. 결론

IVIg와 혈장교환술은 면역이상에 의한 각종 신경계 질환의 치료에 이용되어 왔고 점차 임상 적용의 범위와 사용량이 증가하고 있다. 수많은 임상 연구 결과들을 바탕으로 IVIg와 혈장교환술의 치료 적응증이 점점 늘어나고 있지만, 아직까지 유용성이 확증되지 못한 신경계 면역 질환들에 대해 다양한 임상 연구가 요구된다. 더불어 유지용량, 투여빈도, 다른 치료법과의 병용요법에 따른 효과, 약물 안전성 등에 대해서도 연구가 활발히 이루어져야 한다.

References

1. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016;13:34-46.
2. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177-193.
3. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *Jama* 2004;291:2367-2375.
4. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003;50:172-175.
5. Goto H, Matsuo H, Nakane S, Izumoto H, Fukudome T, Kambara C, et al. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 2001;5:494-496.
6. Kambara C, Matsuo H, Fukudome T, Goto H, Shibuya N. Miller Fisher syndrome and plasmapheresis. *Ther Apher* 2002;6:450-453.
7. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
8. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
9. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
10. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
11. Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002;9:565-572.
12. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-1281.
13. Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, Fukuda T, Nakao YK. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000;4:287-290.
14. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:235-238.
15. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004;363:192-196.
16. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-1146.
17. Trikha I, Singh S, Goyal V, Shukla G, Bhasin R, Behari M. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. *J Neurol* 2007;254:989-995.
18. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144.
19. Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:406-409.
20. Haas DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988;23:394-396.
21. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-1377.
22. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:549-552.

신경근육질환의 대증치료



오 지 영

건국대학교병원 신경과

Symptomatic Management in Neuromuscular Disorders

Jeeyoung Oh

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center

Neuromuscular disorders eventually result in various type of complications as well as progressive neurological deficits. Among them, neuropathic pain or abnormal sensation and symptoms related with autonomic dysfunction reduce quality of life of the patients and make them more distressed. This chapter will focus on the common and pharmacologically manageable symptoms facing in the course of treatment of neuromuscular disorders, especially of peripheral neuropathies.

Key Words: Neuropathy, Pain, Orthostatic intolerance, Gastrointestinal, Lower urinary tract symptoms

서 론

신경근육질환은 운동, 감각신경계를 침범하는 신경학적 결손 증상 외에도 질병의 진행에 따라 여러 합병증을 초래한다. 발음 혹은 삼킴 장애, 호흡곤란과 같은 신경학적인 증상 외에도 변비, 설사, 배뇨 장애 등 여러 신체 장기 이상 증상이 나타날 수 있다. 환자들에게는 신경계 질환 자체보다 이런 증상들이 더 괴로울 수 있고 또 삶의 질을 떨어뜨리는 중요한 요인이 되기도 한다. 본고에서는 이들 중 흔히 임상에서 만날 수 있고 약물로 어느 정도 조절이 가능한 몇 가지 증상에 초점을 두고 기술하고자 한다.

신경병통증

신경근육질환에서 통증은 체감각신경계 침범에 의한 신경

병통증이 주된 원인이지만, 이차적인 관절 구축 등에 의해서 근골격계통증으로도 나타날 수 있다. 말초신경병에 의한 통증을 유발할 수 있는 질환으로는 소섬유를 주로 침범하는 당뇨병성 말초신경병, 아밀로이드신경병, 파브리병 등이 대표적이지만, 이 외에도 다수의 급성, 아급성, 만성 말초신경병증에서도 통증과 이상감각이 동반될 수 있다. 한편 대표적인 운동신경원 질환인 근위축성측삭경화증에서도 후근신경절의 퇴행성변성에 따라 신경병통증이 유발됨이 보고되었다.^{1, 2} 현재까지 신경병통증의 일차 약제로는 항우울제와 항전간제가 추천된다(Table 1).³

1. 항우울제

삼환계항우울제와 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제가 신경병통증에 효과적이다. 신경병통증 감소효과가 있는 노르에피네프린의 농도를 증가시키고 내인성 μ -, δ -아편양 수용체를 활성화하는 한편, 소디움채널을 차단하고 NMDA 수용체를 억제하는 등 광범위한 작용 기전을 가지고 있다. 이들 효과는 우울증의 동반여부에 상관없이 나타나지만, 통증에 동반된 우울감이 있는 경우 일차적으로 고려해 볼 수 있다.

삼환계항우울제는 당뇨병성, 뇌졸중후통증에서 NNT

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center

120-1 Neungdong-no, Kwangjin-gu Seoul 05030 Korea

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

E-mail: serein@kuh.ac.kr

Table 1. Currently recommended first line drugs for neuropathic pain

Drug	Total daily dose	Major adverse effects	Contraindication
<i>TCA's</i>			
Amitriptyline, Nortriptyline	25-150 mg	Cardiac conduction block, anticholinergic effects, orthostatic hypotension	Recovery phase of myocardial infarction, arrhythmia, concomitant use of MAO-I, porphyria
<i>SNRIs</i>			
Duloxetine	60-120 mg	Nausea, constipation, anxiety,	Concomitant use of MAO-I,
Venlafaxine	150-225 mg	sedation, dry mouth	uncontrolled hypertension
<i>Gabapentinoid</i>			
Gabapentin	300-3,600 mg	Sedation, dizziness, edema	
Pregabalin	75-600 mg	blurred vision, weight gain	

(number needed to treat) 2.5-4.2의 좋은 효과를 보였지만 항콜린성 부작용을 비롯한 기립저혈압, 부정맥발생의 위험이 있기 때문에 고령, 이미 자율신경병이 동반된 환자에는 매우 주의해 투약해야 하며, 최근 심근경색을 앓은 환자에는 금기이다. 이에 비해 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제는 항콜린성 부작용이 거의 없는 약제로 NNT 3.4-12의 효과를 보인다. 간으로 대사되므로 다른 약제들 특히 경구항응고제와의 상호작용에 주의해야 하며, 잘 조절되지 않는 고혈압 환자에게는 피하는 것이 좋다.⁴

2. 항전간제

여러 항전간제 중 칼슘채널의 $\alpha 2\delta$ 리간드인 gabapentin과 pregabalin이 당뇨병성통증, 대상포진후통증, 중추성 통증에 일차약제로 추천된다.⁵ 이들은 다른 약제와 상호작용이 거의 없어 병용약물에 구애되지 않고 처방이 가능하나 대부분 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 저하된 환자에게는 감량해 투약한다. 졸림, 어지럼, 부종이 흔한 부작용이다. 두 약제는 기전이 같지만 역동학적인 면에서 차이가 있는데, pregabalin은 선형역동학을 가져 빠르게 혈중 농도가 증가하므로 빠른 통증완화 효과를 기대할 수 있으며, 같은 용량의 gabapentin에 비해 약 6배의 효능이 있다.

3. 마약성진통제

Morphine, oxycodone, tramadol등이 신경병통증에 시도되었으며 임상 연구에서 NNT 4.0-4.7의 효과를 보였다. 그러나 최근 메타분석에서 fentanyl, oxycodone, hydro-morphine 모두 신경병통증에 효과적이라는 근거가 아직은 불충분한 것으로 발표되었다.⁶⁻⁸ 이 중 Tramadol은 acetaminophen과의 복합제제로 처방되는 경우가 많은데, 이는 tramadol의 효과를 증가시키기 때문이며 다른 마약진통제보

다 처방에 제한이 없는 편이다. 이들은 약물의존성, 변비, 진정 등의 부작용으로 이차 혹은 삼차약제로 추천되며, 다른 일차 약제들의 효과가 나타나기 전 신속한 통증 조절이 필요할 때 투여할 수 있다. 한편 tramadol은 경련 역치를 낮추므로 뇌병변이 있는 환자에게는 주의해야 한다.

기립저혈압

자율신경을 침범하는 말초신경병증에서 발생하지만, 치료 약제(diuretics, amitriptyline, nortriptyline, amlodipine, tamsulosin 등)에 의해서도 유발될 수 있으므로 자세한 병력 청취와 복용 중인 약물 확인이 중요하다. 기립 후 3분 이내에 수축기 혈압 20 mmHg, 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소가 지속되면 진단할 수 있다. 환자들은 가벼운 경우 경미한 어지럼이나 피로감으로 느끼며, 뒷목과 어깨부위의 동통(coat hanger headache), 기립시 호흡곤란, 오심, 전신 쇠약감으로 표현하기도 한다.⁹ 증상이 가벼운 경우 비약물 치료를 우선 시행하고 비약물치료에 실패하거나 증상이 심한 경우 약물치료를 병행한다(Table 2).

1. 비약물 치료

혈장량을 늘리기 위해서 내과적으로 문제가 되지 않는다면 충분한 수분을 섭취하도록 한다. 적어도 하루 2-3리터의 물을 마시도록 하며, 염분 섭취량도 하루 6-9 g으로 늘리도록 교육한다. 한번에 500 mL 정도의 물을 마시면 빨리 혈압을 올릴 수 있는데, 저장용액이 삼투압 차이를 유발해 위장내 교감신경을 흥분시키기 때문으로 이해된다. 수축기 혈압을 약 40 mmHg까지도 상승시킬 수 있으며, 이 효과는 물을 마신 뒤 5-10분 후 나타나 약 1시간 후에는 소실되므로, 아침 기상 직후에 효과적이다.¹⁰

Table 2. Treatment of orthostatic hypotension*Nonpharmacological treatment*

Reduce or discontinue drugs that potentially induce clinical manifestation of OH
 Avoid hot environments, carbohydrate-rich meals, alcohol
 Avoid prolonged recumbence during daytime
 Take in at least 8 g of NaCl daily
 Provide water repletion, 2–2.5 l/day
 Move to head-up position slowly
 Sit on the edge of the bed for some minutes after recumbence
 Use abdominal binders or compression stockings
 Regular practice of isotonic exercises and swimming
 Activate calf muscle whilst supine
 Activate physical counter maneuvers (leg crossing with tension of the thigh, buttock and calf muscle – party position – bending over forward, squatting)
 Provide rapid cool water ingestion
 Sleep with elevated bed head (20–30 cm)

Pharmacological treatment

Fludrocortisone acetate 0.1–0.2 mg/day
 Erythropoietin 25–75 U per kilogram three times a week
 Desmopressin acetate nasal spray (10–40 µg/day) or per os (100–800 µg/day)
 Midodrine 2.5–10 mg t.i.d.
 Yohimbine 5.4 mg/day
 Pseudoephedrine 30 mg t.i.d.
 Pyridostigmine 60 mg/day
 Ergotamine/cafeine 1 mg/100 mg/day
 Octreotide subcutaneous 25–50 mcg/day, half an hour before a meal
 Droxidopa 600 mg t.i.d.

일상 생활 중에 복대나 팬티형 압박스타킹을 착용하는 것이 도움이 되며, 수면 중 상체를 올리면 항이노호르몬 분비가 증가해 증상 완화에 도움을 줄 수 있다.¹¹

2. 약물치료**1) Midodrine**

기립저혈압에 처음 FDA 승인을 받은 약제이다. 대사물인 desglymidodrine은 선택적인 α_1 -교감신경 효현제로 기립시와 앙와시 모두 혈관수축을 일으킨다. 작용 시간이 짧아 기상 후 2.5 mg을 4시간 간격으로 투약하며, 앙와위고혈압(supine hypertension)을 피하기 위해 취침 4-5시간 전에는 투약하지 않는다. 증상에 따라 1회 용량을 10-15 mg까지 증량할 수 있다.¹²

2) Fludrocortisone

합성 광물코르티코이드(mineralocorticoid)로 혈관내 용적과 신장의 소듐재흡수를 증가시킨다. 0.05 mg으로 시작해서 하루 0.2 mg까지 증량할 수 있다. 저칼륨혈증, 두통, 말초

부종, 심부전을 유발할 수 있으므로 주의해야 하며, 이미 앙와위고혈압이 있는 환자에게는 부적합하다.

3) Pyridostigmine

이론적으로는 acetylcholinesterase를 억제하여 교감신경절 전달을 촉진함으로써 기립 혈압을 상승시킬 수 있으나, 실제 혈압 상승폭은 크지 않아 단독 투여로 증상이 완전히 호전되기를 기대하기는 어렵다. 누워있을 때는 서있을 때 보다 신경절사이의 전달이 적어 앙와위고혈압 발생 위험은 낮다는 장점이 있다.

4) Droxidopa (L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine)

Dopa-decarboxylase에 의해 노르에피네프린으로 전환되어 말초혈관을 수축시킴으로써 혈압을 상승시킨다. 2014년 FDA 승인을 얻은 약제로 하루 3회 100 mg씩 투약하여 하루 최대 1,800 mg까지 증량할 수 있으나, 앙와위고혈압 발생 위험이 높으므로 주의해야 한다.¹³ 최근 메타분석에서 안전하며 단기치료에 효과적임이 확인되었으나 장기 사용에 대한 자료는 아직 부족하다.¹⁴

5) 기타

합성 somatostatin 유사체인 octreotide는 내장혈관을 수축시키고 정맥저류를 감소시켜서 혈압을 올릴 수 있다. 이 외에도 교감신경 효현제인 pseudoephedrine, ergotamine을 투약해 볼 수 있으나 부작용에 주의해야 한다.

소화기장애

만성 혹은 난치성 변비와 설사와 같은 소화기장애는 간과되기 쉽지만, 환자의 삶의 질에 큰 영향을 미칠 뿐 아니라 영양상태와 직결되기 때문에 본래의 신경근육질환의 진행에도 영향을 끼치게 된다.

1. 위마비(gastroparesis)

우선 충분한 물을 마시고 식사는 소량을 자주하는 편이 좋다. 지방분이 많거나 섬유소입자가 큰 곡물류 섭취는 제한하도록 한다.¹⁵

위장운동촉진제(prokinetics)로는 이전부터 사용되던 metoclopramide나 domperidone이 있는데 각각 tardive dyskinesia와 QT연장과 같은 부작용이 있으므로 신중히 사용해야 한다. Motilin 수용체 효현제인 erythromycin을 투약하기도 하나 항생제라는 제한점과 장기 투약시에는 내성으로 인해 효과가 감소한다(tachyphylaxis). 약물치료에 실패한 경우 내시경을 통해 pyloric 보톡스를 주사하거나 전기자극기를 삽입하는 방법도 있다.

2. 변비

자율신경손상으로 인해 myenteric plexus가 손상되면 장운동이 감소해 변비가 발생하고 심한 경우 overflow incontinence가 발생할 수 있다. 또 장운동 정체에 의해 소장에서 세균이 과다증식(small intestinal bacterial overgrowth; SIBO)하면 설사가 유발된다. 이렇게 반복되는 변비와 설사는 당뇨병내장신경병의 특징으로 통증이 없는 수양성 설사가 밤중에 발생하는 특징을 보인다. 당뇨병 환자의 약 60%에서 변비가 발생하는 것으로 알려지며, 심한 경우 거대결장(megacolon)이나 가성장폐색이 발생하기도 한다.¹⁶

1) 비약물 요법

물을 충분히 마시고 운동량을 늘리는 등 생활습관을 교정하고 섬유소 섭취를 늘려야 하나 잘 용해되지 않는 곡물의 거

(bran)는 증상을 더 악화시킬 수 있으므로 피하도록 한다. 변비를 유발하는 약물들을 복용하고 있는지 확인하고 가능하다면 약을 교체 혹은 중단한다. 신경과에서 처방하는 약물로 항콜린제, 아편양진통제, 항우울제, 칼슘채널길항제, 항경련제 등이 있으며 알루미늄이 포함된 제산제나 철분제도 변비를 유발할 수 있다.

2) 완화제

부피형성완화제(Psyllium, methylcellulose, calcium polycarbophil), 삼투성완화제(magnesium hydroxide, polyethylene glycol, lactulose), 자극성완화제(senna, bisacodyl)가 있으며, 이 중 부피형성완화제를 일차적으로 사용해 볼 수 있다. 복부팽만과 같은 불편감이 있을 수 있으므로 충분한 물과 함께 복용하도록 해야 하며, 1-2주 간격으로 서서히 증량한다. 물을 충분히 마시지 않고 복용하면 오히려 장폐색을 일으킬 수 있으므로 주의해야 한다. 장내 변정체가 심한 경우에 부피형성완화제만 투약하면 복부 불편감이 더 심해지기 때문에 삼투성완화제를 함께 투약하는 것이 좋다.

삼투성완화제는 심한 서행성 변비, 약물에 의한 변비에 더 효과가 좋다. 마그네슘은 저렴하나 신기능장애 환자에게는 투약하면 안되며, lactulose는 가스형성으로 인한 복부팽만감이나 단맛으로 인한 순응도 저하가 있을 수 있으나 신기능장애 환자, 임신부에게도 투약 가능하다. 두 약제 병용에도 효과가 없는 경우 자극성완화제를 투약할 수 있으나, 장기 사용에 대한 안전성 자료가 불충분하여 단기 치료로 추천된다.

6개월 이상 장기 치료가 필요한 경우 안전성이 입증된 polyethylene glycol이 추천되며, 장내로 수분을 이동시켜 배변횟수를 증가시키고 변의 성상을 부드럽게 함으로써 복통도 감소시키지만 아직 보험적용이 되지 않는 단점이 있다.¹⁷

3) 5-HT4 효현제

세로토닌은 자율신경과 내장신경말단에서 아세틸콜린 유리를 촉진하여 내장 운동과 분비를 항진시키는 한편, 장점막의 구심신경에 작용하여 연동반사(peristaltic reflex)를 개시하는 작용을 한다. Tegaserod는 세로토닌 효현제로는 처음으로 여성 과민대장증후군에 승인을 받았지만 심혈관독성으로 인해 철수되었다가 FDA 사전 심사를 거친 환자군에만 처방이 가능하다.¹⁸

우리나라에서 사용 가능한 약제는 prucalopride (Resolor[®])로 고도의 선택적이고 조직특이성을 가진 약제이다. 완화제 치료에 실패한 여성 환자들을 대상으로 한 세 개의 연구에서

모두 치료효과를 보였다.¹⁹ 하루 2 mg 내지 4 mg을 투약할 수 있으며 가장 흔한 부작용은 두통, 복통, 설사, 구토이나 cis-apride나 tegaserod와는 달리 심혈관독성은 아직 보고되지 않았다. 최근에는 남성 환자에도 효과가 입증된 연구들이 보고되고 있지만, 아직 여성 환자에만 보험적용 가능하다.

4) Prosecretory agents

프로스타글란딘E 유사체로 lubiprostone (Amitiza[®])가 남녀 특발성만성변비 환자와 성인여성 변비형 과민대장증후군에, linaclotide (Linzess[®])가 남녀 변비형 과민대장증후군에 승인되었으나 아직 우리나라에서 처방이 불가능하다.¹⁶

5) 기타

변비형 과민대장증후군에 프로바이오틱스(*Bifidobacterium infantis*), 침술이 효과가 있다는 보고도 있어서 보조 요법으로 병행해 볼 수 있다.

3. 설사

장운동 정체에 의한 SIBO 외에도 담즙흡수장애, 현미경적 장염(microscopic colitis), 혹은 metformin과 같은 당뇨치료제도 설사를 유발할 수 있으므로 우선 원인을 확인하는 것이 중요하다. 괄약근기능저하에 의한 변실금도 설사로 오인될 수 있다. 탈수와 전해질 불균형을 교정하면서 원인을 제거해야 한다. 약물로는 아래와 같다.

1) Loperamide

일반적으로 가장 많이 사용되는 지사제로 장관의 평활근에 분포된 아편양수용체를 통해 장관의 소장운동을 감소시키고 장내 수분과 항문괄약근압을 증가시키는 효과가 있다. 장기 복용시 안정성과 효과에 대해서는 아직 연구되지 않았으나, 오히려 변비를 유발할 수 있으므로 환자의 증상에 따라 투여를 조절해야 한다.

2) 항생제

Rifaximin은 그람 양성, 음성, 호기성 및 혐기성 세균에 모두 효과적인 경구용 항생제로 SIBO에 의한 설사에 효과적이어서 약 84%의 치료 성공율을 보인 연구도 있다. 비교적 내성율이 적은 것으로 보고되며, 비슷한 목적으로 amoxicillin-clavulanic acid, doxycycline, ciprofloxacin, metronidazole, neomycin을 투약하기도 한다.

3) 5-HT₃ 길항제

장점막에 분포하는 5-HT₃ 수용체를 억제하여 연동운동을 방해하고 감각신경의 탈분극을 억제함으로써 복통이나 복부 불편감을 초래하는 감각신호가 뇌로 전달되는 것을 막는다.²⁰ Ramosetron (Iribow[®])은 우리나라와 일본, 태국에서 남성 설사형 과민대장증후군 환자에 승인된 약제로 이전의 약제와 달리 허혈성대장염 발생은 아직 보고되지 않았다. 최근 여성 환자에도 효과가 있음이 입증되었다.^{21, 22}

4) Somatostatin analogue

Octreotide (Sandostatin[®])는 gastrin, cholecystokinin, vasoactive intestinal peptide의 분비를 억제하면서 장관운동을 감소시키는 효과가 있어서 난치성 설사나 항암제에 의한 설사에 효과적인 것으로 보고되나,²³ 주사제라는 단점이 있으며, 장기 투약에 의한 고혈압이 보고되기도 했다.

배뇨장애

신경계 이상으로 인해 초래되는 여러 비뇨기장애를 neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD)이라고 총칭하며, 이 중 흔한 증상은 빈뇨나 실금과 같은 저장(storage)기능장애와 배뇨곤란이다. 치료의 목적은 환자들이 적절한 배뇨를 함으로써 삶의 질을 개선시킬 뿐 아니라 요로감염을 예방해 신기능을 보존하는 것이라고 할 수 있다(Fig. 1).^{24, 25}

1. 저장장애

1) 항무스카린약물

과민성방광에 가장 흔히 일차적으로 처방되는 약물이나 구갈, 변비, 빈맥, 혼돈과 같은 부수적인 항콜린부작용이 종종 문제가 된다. 최근에는 M3 수용체에 선택적으로 작용하는 약물이 개발되어 중추신경계 부작용을 줄일 수 있다.

2) 베타-3수용체 효현제

Mirabegron (Betamiga[®])은 beta-3수용체 효현제로 특발성 과활동방광에 승인을 받았으나, 아직 신경계질환 환자들에서의 연구는 거의 없다. 빈맥, 혈압상승이 부작용으로 나타날 수 있다.

Figure 1. Recommended treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction²⁴

Level & extent of lesion, history and clinical assessment	Peripheral Nerve Lesion Sacral Cord/cauda equina lesion		Suprasacral infrapontine lesion Pontine lesion	Suprapontine cerebral lesion
	Stable or progressive neurological disease			
Specialised assessment	- Urodynamic testing (usually videourodynamics) - Urinary tract imaging			
Diagnosis	Stress UI due to Sphincteric Incompetence	Incontinence associated with poor bladder emptying due to detrusor underactivity/sphincter overactivity	UI due to detrusor overactivity	
			With DSD	No DSD
Conservative treatment *	- Timed voiding - External appliance	- IC - α-1 antagonist - Straining	- IC + AM - IDC + AM - BoNT-A detrusor[‡] + IC	- Behavioural - IC + AM - Triggered voiding - IDC+ AM - BoNT-A detrusor[‡] + IC
Surgical treatment	- Artificial sphincter - Bladder neck sling - Autologous sling - Bulking agents - Bladder neck closure - (Midurethral tape)**	- Intraurethral stent - TUI spincter - BoNT-A to sphincter[‡]	- SDAF + IC - SDAF + SARS - Enterocystoplasty (autoaugmentation) - Intraurethral stent - TUI spincter - BoNT-A to sphincter[‡]	- Enterocystoplasty (autoaugmentation)

* At any stage of the care pathway, management may need to include continence products
**If urethral hypermobility is the cause of SUI; the long-term risks of tapes in the neurogenic population are undefined
[‡]Intravesical BoNT-A injections undertaken according to national licensing. Sphincteric injections are not currently licensed

Stoma/diversion may be an option in selected cases

AM, antimuscarinics; BoNT-A, botulinum neurotoxin-A; DSD, detrusor sphincter dyssynergia; IC, intermittent catheterization; IDC, indwelling catheter; PVR, postvoid residual; SARS, sacral anterior-root stimulator; SDAF, sacral deafferentation; TUI, transurethral incision.

3) 기타

Desmopressin은 arginine vasopressin의 합성유사체로 야간빈뇨에 효과적이다. 그러나 부종을 동반한 65세 이상 고령자에게 투약할 때는 주의해야 한다. 배뇨근과다활동 환자에게 배뇨근에 보톡스를 주사하는 방법도 효과적이다.²⁶

2. 배뇨곤란

1) 비약물치료

잔뇨량이 많은 경우 간헐적 도뇨가 도움이 되는데 잔뇨량과 환자의 상태에 따라 횟수를 조절한다. 손놀림이 원활하지 않거나 앉아서 중심을 잡지 못하는 경우, 하지 강직이 심한 경우, 시력이 좋지 않은 경우에는 자가 도뇨가 어려워 간병인의 도움이 필요하다. 치골 위를 가볍게 두드리거나 허벅지를 긁음으로써 배뇨반사를 유발하기도 하나, 말초신경손상이 있는 환자에서는 효과가 없을 수 있다. 복부를 누르는 Credes수기는 배뇨근압력을 증가시켜 요관으로 역류할 수 있어 권장되지 않는다. 심한 경우에는 환자의 삶의 질을 향상시키고 신기능장애를 예방하기 위해 방광참냉(cystostomy)을 시행하

는 것이 권장된다.

2) 약물치료

알파수용체 효현제(tamsulosin)는 요도 저항을 감소시켜 배뇨에 도움을 줄 수 있다. 배뇨근무반사(detrusor areflexia)나 잔뇨량이 많을 때는 bethanecol이 효과적이다.

결론

근본적인 치료가 어렵거나 불가능한 신경근육질환 환자일수록 여러 합병증에 대한 대증 치료가 중요하다. 환자들의 불편한 증상을 완화시켜 일상생활을 보다 만족스럽게 지낼 수 있게 하고 삶의 질을 향상시켜주는 것도 신경과 의사의 몫이라고 할 수 있다.

References

1. Isak B, Tankisi H, Johnsen B, Pughdahl K, Torvin MA, Finnerup NB, et al. Involvement of distal sensory nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2016.

2. Isak B, Tankisi H, Johnsen B, Pugdahl K, Finnerup NB, Fuglsang-Frederiksen A. Laser and somatosensory evoked potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016;127:3322-3328.
3. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:15-28.
4. Snyder MJ, Gibbs LM, Lindsay TJ. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *Am Fam Physician* 2016;94:227-234.
5. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015;29:146-156.
6. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011605.
7. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692.
8. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011604.
9. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *J Clin Neurol* 2015;11:220-226.
10. Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:1263-1276.
11. Mills PB, Fung CK, Travlos A, Krassioukov A. Nonpharmacologic management of orthostatic hypotension: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:366-375 e366.
12. Singer W, Joyner MJ, Sandroni P, Benarroch EE, Fealey RD, Mandrekar J, et al. Midodrine efficacy in orthostatic hypotension. *J Gen Intern Med* 2014;29:1440-1441.
13. Keating GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs* 2015;75:197-206.
14. Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar O, Gadelkarim M, Salah R, Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2016;26:171-180.
15. Kempler P, Varkonyi T, Korei AE, Horvath VJ. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes: the unattended borderline between diabetology and gastroenterology. *Diabetologia* 2016;59:401-403.
16. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013;4:51-63.
17. Shin JE, Jung HK, Lee TH, Jo Y, Lee H, Song KH, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:383-411.
18. Tomblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016;59:409-413.
19. Thomas RH, Luthin DR. Current and emerging treatments for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: focus on prosecretory agents. *Pharmacotherapy* 2015;35:613-630.
20. Fukudo S, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Matsueda K. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:953-959 e954.
21. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, et al. Ramosetron Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea and Improves Quality of Life in Women. *Gastroenterology* 2016;150:358-366 e358.
22. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, Ida M, Hayashi K, Akiho H, et al. Effect of ramosetron in female patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a phase III long-term study. *J Gastroenterol* 2016;51:874-882.
23. Peeters M, Van den Brande J, Francque S. Diarrhea and the rationale to use Sandostatin. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:25-36.
24. Drake MJ, Apostolidis A, Cocci A, Emmanuel A, Gajewski JB, Harrison SC, et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: Clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn* 2016;35:657-665.
25. Tudor KI, Sakakibara R, Panicker JN. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: evaluation and management. *J Neurol* 2016.
26. Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)* 2016;8:88.

신경근육 초음파



안 재 영

가톨릭대학교 성빈센트병원 신경과

Neuromuscular Ultrasound

Jae Young An

Department of Neurology, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea

Ultrasound is a useful tool for examining the peripheral nervous system. It is painless, noninvasive, portable, and inexpensive. Owing to technological development, ultrasound examination increases its diagnostic sensitivity and specificity for neuromuscular diseases. In conjunction with electrophysiological studies, ultrasound is highly effective in the evaluation of entrapment neuropathies, and may be helpful in diagnosing other neuromuscular disorders and the assessment of treatment response. Ultrasound is operator-dependent and so requires skill, knowledge of anatomy and experience of sonographers for precise understanding and interpretation of the ultrasound. This review briefly describes basics and variable artifact of ultrasound, sonographic findings of normal nerves and muscles including findings of various neuromuscular disorders.

Key Words: Ultrasonography, Neuromuscular diseases

서 론

초음파의 의학적 사용은 1942년 오스트리아 의사 Karl Dussik이 초음파가 금속 내 결함을 감지하는데 이용되는 것을 보고 뇌종양의 위치를 알아내기 위해 이용한 것을 시작으로 이후 다양한 임상 분야에서 발전 되어 왔지만 말초신경 분야에서는 1990년대부터 탐색자 및 컴퓨터 영상처리 기술의 발전으로 해상도가 좋아지면서 근신경계 영상을 위한 중요한 검사로 이용되고 있다. 말초신경 및 근육 질환에서 영상 검사의 역할은 전기 생리학적 검사와 달리 제한적으로, 심부 영상과 대조도 해상도(contrast resolution)가 높은 자기공명영상(MRI) 기기가 있지만 근전도 검사실에서도 가능한 유일한 검사는 초음파 검사로 전기 생리학적 검사와 상호 보완적인 역할을 기대할 수 있다. 초음파 검사는 이동성의 장점 이외에도

검사 비용이 적게 들고, 여러가지 이유로 MRI 검사를 할 수 없는 환자에서도 가능하다. 필요한 경우 바로 반대편과 비교할 수 있으며 실시간 역동적 검사(real-time and dynamic imaging)가 가능하고 말초 신경을 전장에 걸쳐 쉽게 스캔할 수 있다는 이점들이 있다. 이런 다양한 장점으로 말초신경 및 근육질환의 진단, 감별과 예후 평가에서 초음파의 유용성이 검증되고 있다.^{1,2}

본 론

1. 초음파 영상의 이해

소리를 발생시키는 진동체를 음원이라고 하고 여기에서 발생하는 소리 에너지는 일정한 주파수(frequency)를 가진다. 사람이 들을 수 있는 가청 주파수인 20,000 Hz 이상의 높은 주파수를 초음파라고 하는데 진동 형태에 따라 펄스파와 연속파로 나뉜다. 인체에 사용되는 주파수 영역은 1-30 MHz로 이러한 초음파를 음향 저항(acoustic impedance)의 차이가 있는 조직으로 투과시켜 반사되는 신호를 컴퓨터로 증폭, 변환하여 영상으로 나타낸 것을 sonography라고 부른다.

Jae Young An

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93, Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 16247, Korea
Tel: +82-31-249-8173 Fax: +82-31-243-0306
E-mail: neuroajy@gmail.com

1) 초음파 발생과 수신

초음파 장비의 가장 중요한 부분은 탐색자(probe)로 초음파 빔을 방출하고 다시 반사된 빔을 수신하는 역할을 한다. 탐색자에는 전기를 가하면 용적의 변화를 일으켜 그로 인한 진동으로 초음파가 발생되고 반대로 반사된 초음파가 압력을 가하면 전위를 발생하는 압전 효과(piezoelectric effect)의 특성이 있는 진동자 또는 압전소자를 가지고 있어 탐색자를 변환기(transducer)라고도 한다. 반사된 음파는 그레이스케일(gray scale)로 변환한 후 점으로 표시하는데 점의 밝기는 반사된 음파의 강도에 비례한다. 비교적 표재층에 위치하고 있는 말초신경을 검사할 때 12 MHz 이상을 사용하고, 좌골신경과 같은 심부에 위치하고 있는 신경은 5 MHz 정도의 주파수를 가진 탐색자가 필요하다.

2) 초음파와 조직간 상호작용

초음파는 빛과 달리 전파되기 위해서는 매개체가 필요하며, 매개체의 특성에 따라 전달 속도가 달라지고 같은 매질 내에서는 동일한 전달 속도를 가진다. 인체 조직은 주 구성요소가 수분이기 때문에 물에서의 전달 속도인 1,540 m/s와 유사한 값을 가진다. 공기로 채워진 폐에서는 가장 낮은 음속을 보이고, 골 조직에서는 4,080 m/s로 가장 높은 음속을 보인다. 초음파 빔은 인체의 다양한 조직을 통과하는 과정에서 반사, 굴절, 산란, 투과, 감쇄 및 흡수와 같은 여러 상호작용을 나타내는데, 이러한 작용들이 초음파 영상에 영향을 끼치므로 각각의 특성을 이해하는 것이 중요하다.

(1) 반사(reflection), 산란(scattering) 및 투과(transmission)

다른 음향 저항을 가진 두 매질의 경계면에 음파가 입사되면 일부는 통과하여 더 깊은 곳까지 투과되고 일부는 반사된다. 경계면이 평평하면 정반사(specular reflection)가 일어나 입사각과 반사각이 동일하게 되고, 표면이 거칠거나 초음파 파장보다 작은 반사체에 부딪힐 경우 사방으로 흩어지는 산란이 일어난다. 산란체가 작을수록, 주파수가 높을수록 산란이 많이 발생한다. 반사는 음향 저항의 차이가 클수록 많아지게 되는데 검사 시에 피부와 탐색자 사이에 젤을 바르는 이유도 탐색자와 피부 사이의 공기와 음향 저항을 감소시키기 위해서다. 보고자 하는 구조물이 초음파 빔에 직각으로 있는 경우 빔의 입사각과 같은 방향으로 돌아오는 반사가 많게 되어 초음파 영상이 명료하게 나타나지만, 입사각이 직각이 아닌 경우 탐색자와 반대 방향으로 반사되어 영상에 포함되지 않게 된다.

(2) 굴절(refraction), 흡수(absorption) 및 감쇄(attenuation)

초음파가 매질의 경계면에 비스듬히 입사할 때 두 매질의 밀도차이 때문에 음파 진행 방향이 바뀌는 것이 굴절이다. 굴절은 초음파 영상에서 위치화(localization)에 오류를 일으켜 원래 위치가 아닌 다른 곳에 구조물이 있는 것처럼 보이게 하는 허상(artifact)의 주된 원인이다. 음파가 매질을 통과할 때 마찰력에 의해 일부 에너지는 흡수되어 열로 전환된다. 연부 조직에서 흡수 정도는 주파수에 비례하여 고주파를 사용하면 해상도가 좋아지지만 흡수율도 증가되어 심부 조직은 검사하기 어렵게 되는 이유가 된다. 음파는 투과가 될수록 흡수, 반사, 산란 등의 작용으로 에너지를 잃어 진폭과 강도의 감소가 일어나는 것을 감쇄라고 한다.

3) 허상

초음파에서는 다른 영상 검사보다 허상의 종류가 다양해서 그 종류와 원인을 이해하면 초음파 검사의 정확성을 높일 수 있다.

(1) 후방 음향 증강(posterior acoustic enhancement)

초음파는 투과가 될수록 일정 에너지가 감소되므로 설정된 원거리에 맞게 보정을 하도록 되어있다. 하지만 근거리에 낭종과 같은 액체로 이루어진 구조물이 있다면 초음파 빔은 에너지 손실 없이 원거리에 도달된 후 매개 물질 경계면에서 반사가 되어 탐색자에 도착하면 높은 증폭을 일으키게 되어서 초음파 상에 매우 밝게 보이게 되는 현상을 후방 음향 증강이라고 한다. 이러한 소견은 낭종 또는 혈관성 구조물을 시사하며, 색조 도플러(color Doppler) 검사로 두 가지 구조물에 대한 구분이 가능하다.

(2) 후방 음향 음영(posterior acoustic shadowing)과 측방 음영(lateral shadow)

매개 물질 사이 경계면에서 결석이나 석회 침착과 같이 강한 반사체 구조물이 있는 경우 대부분의 초음파가 반사되어 그 구조물 후면에는 초음파가 투과되지 못해 영상이 만들어지지 않게 되면서 생기는 허상을 후방 음향 음영이라고 한다. 구조물이 둥근 표면을 가질 경우 가장자리 부분은 초음파 빔이 굴절되면서 반사가 되지 못해 어둡게 보여지게 되는 허상을 측방 음영이라고 한다.

(3) 이방성(anisotropy)

조직에 따라 나타나는 서로 다른 초음파 반사 성질을 이방

성이라고 한다. 어떤 조직은 모든 방향으로 반사하는 후방산란(backscattering)의 낮은 이방성을 가지고 있고 어떤 조직은 거울처럼 입사각과 같은 각도로 반사하는 높은 이방성을 가지고 있다. 근육, 인대, 건 및 신경 등이 이방성을 나타낼 수 있는 구조물로 인대는 높은 이방성을 보이고 신경은 낮은 이방성을, 근육은 중간 정도의 이방성을 보인다. 인대와 신경의 구분이 어려울 경우 탐색자의 각도를 변화시키면 인대의 높은 이방성으로 에코 음영이 변화되는 것으로 구분할 수 있다.

(4) 다중 반사(reverberation)

음향 저항의 차이가 큰 구조물이 탐색자와 평행한 경우 되돌아오는 음의 진폭이 증가되어 수신되고, 이러한 초음파 빔이 반사체와 탐색자 사이에서 에너지를 잃을 때까지 반복될 때 나타나는 현상으로 심부로 갈수록 신호가 약해져 유성 꼬리처럼 희미해져 보이게 된다. 다중 반사는 금속이나 유리파편 등을 시사한다.

2. 말초신경 초음파

1) 정상 말초신경 초음파

말초신경의 초음파 소견은 특징적인 신경다발을 보이는 관상형 구조물로 해부학적으로 일치하는 소견을 보인다.³ 종단 영상(longitudinal image)에서는 고에코 음영의 띠로 나타나는 신경외막(epineurium) 사이로 선상의 저에코 음영의 신경다발이 보이고, 횡단 영상(axial image)에서는 고에코 음영의 결합조직 안에 타원형의 저에코 음영의 신경다발이 특징적인 벌집모양(honeycomb)으로 보이게 된다. 신경을 둘러싸고 있는 치밀한 신경외막 결합조직은 높은 반사율을 가지고 있어 초음파 영상에서 고에코 음영의 테두리로 나타나기 때문에 주위조직과 신경을 구분하는 경계가 된다. 정상 신경이라고 하더라도 위치에 따라 벌집모양이 관찰되지 않기도 하는데 팔신경얼기(brachial plexus)나 경수 신경근(cervical nerve root)과 같이 근위부에 위치하고 있는 신경은 신경내 결합조직의 양이 적고 신경섬유가 좀더 밀집하게 농축되어 있어 초음파 영상에서 전체적으로 저에코 음영으로 보이거나 신경다발이 잘 관찰되지 않고, 주관절 터널(cubital tunnel)의 척골신경처럼 골섬유 터널 속의 신경에서도 에코 음영이 감소되거나 신경다발 숫자가 감소되어 보인다.^{4,6}

상용화된 초음파 장비로 일부 신경은 어렵지만, 사지의 주요 말초신경들은 대부분 검사가 가능하다.⁷ 상지의 정중신경, 척골신경 그리고 요골신경은 전 구간에서 검사가 가능하고,

하지의 대퇴신경(femoral nerve), 종아리신경(peroneal nerve), 뒤정강신경(posterior tibial nerve)은 대부분 구간에서 검사가 가능하다. 팔신경얼기에서도 척추와 빗장뼈사이 구간과 빗장뼈와 겨드랑이 사이 구간은 검사가 가능하다. 뇌신경 중에서 시각신경, 얼굴신경, 미주신경, 척수터부신경(spinal accessory nerve)의 영상도 가능하다. 작은 신경 가지들은 영상이 어려울 수 있지만 가쪽 및 안쪽 아래팔 피부 신경(antebrachial cutaneous nerve), 장딴지신경(sural nerve), 가쪽 넓다리피부신경(lateral femoral cutaneous nerve) 등은 초음파 영상으로 관찰할 수 있다. 특히 신경 비후가 동반되는 병적인 상황에서는 정상에서 초음파로 잡아낼 수 없는 작은 신경들 까지도 검사가 가능하다.

좌골신경(sciatic nerve)이나 허리엉치신경얼기(lumbosacral plexus)와 같이 심부에 위치하고 있거나, 신경과 비슷한 에코 음영을 가진 지방에 둘러싸여 있는 경우, 골조직 뒤쪽에 신경이 위치하는 경우 후방 음향 음영으로 인해 초음파 검사로 신경을 관찰하기 어렵다.

정확한 검사를 위해서는 말초신경과 다른 조직과 감별이 필요하다. 근육은 독특한 구조적 패턴을 가지고 있어 감별이 용이하다. 전체적으로 저에코 음영을 보이고 그 속에 밝은 고에코 음영을 보이는 섬유 조직이 흩어져 있는 영상으로 나타난다. 건 조직은 간혹 신경과 감별이 어려운 경우가 있지만, 관절의 움직임과 함께 같이 움직이는 것을 관찰하거나, 근위 또는 원위 부위로 탐색자를 이동하면서 근육과 연결되어 있는 것을 확인 또는 탐색자의 각도에 따라 에코 음영이 바뀌는 것으로 신경과 구분할 수 있다. 혈관과의 감별은 비교적 간단하다. 동맥은 초음파 영상에서 맥박이 뛰는 것을 관찰할 수 있고, 정맥은 동맥보다 경미한 압력으로도 쉽게 압박되는 것을 볼 수 있다. 색조 도플러 초음파 영상으로도 혈관을 찾거나 신경과 구분하는데 도움을 받을 수 있다.

2) 초음파 측정

(1) 신경 크기

신경비대는 병적인 말초신경의 가장 중요한 진단적 지표이기 때문에 신경 크기의 측정은 필수이다.⁸ 횡단 영상에서 단면적(cross sectional area, CSA)과 팽윤비(swelling ratio)를 얻을 수 있고, 종단 영상에서는 직경을 측정할 수 있다. 정확한 측정을 위해서는 최소한의 압력으로 신경에 직각으로 탐색자를 위치시켜야 한다. 측정에 따르는 변동성은 여러 번 측정을 반복함으로써 감소시킬 수 있다. 말초신경을 둘러싸고 있는 고에코 음영의 신경외막은 바깥쪽 가장자리 경계가 명

확하지 않는 경우도 있어 신경외막의 안쪽 테두리로 CSA를 측정하는 것이 선호된다.^{9,10} 팽윤비(swelling ratio)는 가장 심한 비대를 보이는 CSA와 반대측 같은 부위나 같은 신경에서 다른 부위의 CSA의 비로 특히 전반적인 신경비대를 보이는 다발성 말초신경병증에서 동반된 포착성 말초신경병증 진단에 도움이 된다. 편평비(flattening ratio)는 신경의 횡단면에서 가장 큰 직경과 가장 작은 직경의 비로 포착성 신경병증에 유용한 또 다른 지표이다. 국소 신경병증에서 가장 유용한 지표는 CSA의 절대값이지만,¹⁰ 기준값이 아직 확립되지 않은 신경에서는 다른 지표들을 진단에 이용한다.

(2) 에코 음영(echogenicity)

정상 말초신경은 벌집 모양의 양상으로 보이지만, 병적인 상황에서는 신경내 부종으로 에코 음영이 감소되고 신경다발의 양상은 잃어버리게 된다. 이런 검사자의 시각에 의존한 에코 음영 비교는 주관적이기 때문에 실수나 편견이 일어날 수 있어 다른 자동화된 방법으로 정량적인 측정을 하는 방법도 시도되고 있다.¹¹

(3) 혈관분포도(vascularity)

혈관분포도는 색조 도플러(color Doppler image) 검사와 출력 도플러(power Doppler image) 검사로 측정한다. 정상적인 말초 신경에서는 도플러 신호가 나오지 않아야 한다. 신호 증폭을 높이면 비특이적인 도플러 신호가 보일 수 있지만 맥박과 동기화된 도플러 신호만이 증가된 혈관분포 상태로 판단할 수 있다. 다양한 말초신경병에서 압박성 또는 염증성 반응으로 나타날 수 있는 혈관 울혈(vascular congestion)로 신경내 혈류가 증가되어 과혈관 분포로 나타날 수 있다. 현재까지는 주관적인 측정이 주 방법이지만 영상 처리 과정으로 통한 정량적인 방법도 연구되고 있다.¹²

(4) 운동성(mobility)

말초신경의 운동성은 주로 손목터널(carpal tunnel)의 정중신경과 팔꿈치의 척골신경에서 평가한다. 손목터널에서 정중신경 운동성은 탐색자를 손목 원위주름에 위치시키고, 환자에게 손가락을 구부리면서 같이 손목을 굴곡 시키면 정중신경이 굽힘근육 건 아래로 이동하는 것을 관찰할 수 있다. 손목터널 증후군에서 정중신경의 운동성이 감소되거나 사라지지만, 이것이 신경비대의 결과인지 손목터널 증후군에 걸리기 쉬운 해부학적 변화에 따른 것인지는 분명하지 않다.

팔꿈치에서 척골신경은 정상인에서도 드물지 않게 팔꿈치

가 굴곡될 때 안쪽 위관절융기(medial epicondyle) 위로 완전히 넘어가는 탈구(dislocation)와 안쪽 위관절융기까지만 이동하는 아탈구(subluxation)를 관찰할 수 있다. 전위된 척골신경의 평균 CSA는 그렇지 않은 경우보다 더 커져 있는데 이것은 반복적인 탈구가 미세 손상으로 인한 신경 부종의 위험성을 시사하는 것이라고 할 수 있다.¹³

3) 말초신경병증

손상된 말초신경의 초음파는 몇 가지 공통된 소견을 가진다. 신경 크기, 에코 음영, 신경외막의 경계, 신경다발의 크기와 혈관분포도에서 변화가 나타나게 된다. 신경 손상 후 말초신경의 초음파 연구는 대부분 포착성 말초신경병증에 관한 연구인데,¹⁴ 신경 압박의 경우에 국소적인 신경비대, 신경다발 양상 소실과 에코 음영이 감소되는 것을 관찰할 수 있다.¹⁵

(1) 외상성 신경병증

외상성 신경병증에서 손상의 종류와 정도를 결정하는 것은 그 양상에 따라 치료가 다르기 때문에 중요하다. 전기생리학적 검사는 특히 손상 직후에는 정확한 위치와 손상의 정도를 알아내기에는 제한된 검사이지만 초음파 검사는 손상된 신경의 부위를 직접 영상화할 수 있다는 점에서 유용하다. 사체에서 시행한 연구에서 89%의 민감도와 95%의 특이도로 신경 절단을 초음파로 진단할 수 있었다.¹⁶ 역동적 초음파 영상(dynamic ultrasound image)은 손상 부위에서 신경이 정확히 보이지 않는 경우에도 주위 관절의 움직임과 함께 손상된 신경의 근위부 및 원위부가 함께 움직이는 것을 관찰함으로써 신경의 절단 유무를 판단하는데 도움이 된다.¹⁷

(2) 면역 매개 신경병증

i. 만성 염증성 탈수초 다발신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

CIDP의 조직학적 소견은 분절말이집 탈수초(segmental demyelination)와 재수초화(remyelination)으로 인한 양파모양(onion bulb formation)의 신경병성과 다양한 정도의 신경내막 부종(endoneurial edema), 세포간질성 부종(interstitial edema)을 보인다.¹⁸ 대부분의 CIDP 환자에서 초음파 검사 상 이상 소견을 보이는데, 다양한 임상 증상에 따라 초음파 소견도 다양하게 나타난다. 가장 흔히 보고된 소견은 말초신경과 경수 신경 근의 CSA 증가이며,¹⁹⁻²¹ 미주 신경의 비대도 보고되어 있다.^{22,23} 신경비대 소견이 흔히 관찰되는 소견이지만, 환자간 그리고 같은 환자에서의 말초신경에서도 심

한 편차를 보이기도 한다. 이러한 한 환자에서 같은 신경 내에서나 다른 신경들 사이에서 나타나는 CSA의 다양성은 CIDP 진단적 의미를 가지기도 한다.²⁴ 신경의 혈관분포 상태는 CIDP에서 증가되어 있는데,²⁵ 말초신경에서 혈류량은 척수내 단백질과 비후된 신경의 수와 연관성이 있어 신경 혈관 분포도 상태로 질병의 활성도를 추정할 수도 있다. 신경비대 정도와 질병 이환 기간과의 관련성에 대한 보고도 있지만,²⁶,²⁷ 초음파 소견과 전기생리학적 소견 또는 기능적 장애와의 연관성은 아직 논란이 있다.^{19, 27} 신경 초음파 이상 소견은 치료와 함께 호전되기도 한다.²⁸

(2) 길랑바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)

아직까지 길랑바레 증후군에 관한 초음파 연구는 부족한 실정이다. 길랑바레 환자의 47-83%에서 말초신경이나 경수 신경근에서 비대가 나타나는 것으로 보고되고 있다.^{26, 29} 6명의 길랑바레 증후군 환자를 대상으로 임상적, 신경생리학적 소견과 초음파 검사를 보고한 Gallardo 등²⁹의 연구에서 상하지의 주요 말초신경의 초음파에서는 검사한 신경의 8.8%에서만 이상 소견이 관찰되지만 대부분의 환자에서 척수 신경근의 CSA가 증가되고 신경외막의 경계가 불분명해지는 소견을 보였다. 이것은 신경 부종을 시사하는 소견으로 두 명의 환자에서 시행된 병리학적 소견과도 일치하여 길랑바레 증후군의 병리기전을 반영하는 소견이라 할 수 있겠다. 추적 연구는 부족한 편으로 임상적, 전기생리학적 소견이 회복된 뒤 초음파 이상 소견이 정상화된 보고가 있으며,³⁰ 발병 수년 후 장애가 남아있는 환자에서 말초신경의 증가된 CSA가 보고되고 있으나, 기능적 장애와 연관성은 없었다.³¹

(3) 감염성 다발성신경병증(infectious polyneuropathies)

나병(leprosy)은 감염성 신경병증의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 초음파 상 신경비대와 신경다발의 소실이 신경 포착이 흔한 부위에서 가장 잘 발견된다.^{32, 33} 이러한 변화는 점차 전체 신경으로 확대된다. 도플러 초음파 검사로 증가된 혈관 분포도를 확인할 수 있는데, 이러한 소견은 빠른 신경 손상과 나쁜 임상 예후를 시사한다.

(4) 축삭 신경병증(axonal neuropathy)

축삭 신경병증에서 초음파 검사의 역할은 아직 확립되지 못한 상태이다. 일반적으로 신경섬유의 감소로 인한 CSA의 감소를 예상할 수 있으나 실제 이런 경우는 근위축 축삭경화증

(amyotrophic lateral sclerosis)에서 CSA가 감소된 경우를 제외하고는 드물다.^{34, 35} 오히려 축삭 신경병증 환자의 20%정도에서 신경비대가 관찰된다.²⁶ 당뇨병성 말초신경병증의 초음파 연구에서 신경비대와 신경다발 양상의 소실이 관찰되었고,³⁶⁻³⁹ 이러한 소견이 전기생리학적 소견과 연관성이 있다는 보고도 있다.³⁷ 포도당의 소르비톨(sorbitol)전환으로 증가된 수분의 양이 CSA의 증가 원인으로 제시되고 있다.³⁶

(5) 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)

CMT는 임상적, 유전적으로 이질적인 질환으로 60개 이상의 다른 유전 변이가 보고되고 있는 질환이다.⁴⁰ 전기 생리학적 검사가 CMT의 분류와 진단에 여전히 중요하지만, 초음파 검사는 말초신경의 형태적 변화를 평가하는데 유용한 검사이다. 탈수초성 CMT의 가장 흔한 형태인 CMT1A의 초음파 검사에서 말초신경, 팔신경얼기, 신경근의 CSA가 정상군에서 보다 커져 있고, 신경 전장에 걸쳐 균등하게 증가되어 있다.¹ CMT1A 환자의 임상적, 전기생리학적 소견과 연관성에 있어서도 CSA와 신경 전도 검사 지표, 질병 활성도와 상관 관계를 보여 초음파 검사로 측정된 신경비대 정도는 전기생리학적, 임상적 중증도를 반영한다고 할 수 있겠다.^{41, 42} 국소적인 수초의 비대를 보이는 유전압박신경마비(hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, HNPP)의 초음파 연구에서는 포착 부위 외에도 다발적인 국소 신경비대 소견을 보이고,⁴³ CMT1A와 달리 형태적인 변화가 항상 전기생리학적 소견과 연관성이 있는 것은 아니었다.⁴⁴

두 번째로 흔한 형태인 CMTX1의 연구에서는 정중 신경의 CSA가 통계적으로 의미 있는 차이를 보여주지는 못했으며, 연구에 따라 정상 대조군에 비해 다양한 결과를 보이기도 했다.^{41, 45} 축삭성 신경병증을 보이는 CMT2에서는 CSA가 감소될 것이란 예상과 달리 CMT2 환자의 정중 신경 CSA가 정상군에 비해 약간 커져 있는 보고가 있다.^{41, 45} 이러한 소견은 CMT2의 일부 아형에서 슈만세포(schwann cell) 증식과 신경 내막 부종, 거짓양과 모양 변성(pseudo onion bulb formation)으로 인한 것으로 추측하고 있다.⁴⁶

심한 근육위축 등으로 인해 복합근활동전위(compound muscle action potential)가 잘 유발되지 않는 CMT의 환자에서 초음파 검사는 비후성 CMT(hypertrophic type CMT) 감별 진단에 유용할 것으로 생각되며, 향후 다양한 CMT의 초음파 연구가 이루어질수록 전기생리학적 검사와 함께 좀 더 표적화된 유전자 검사를 가능하게 할 것으로 생각된다.

3. 근육 초음파

1) 정상 근육 초음파

근육 섬유는 액틴과 미오신으로 구성된 근섬유분절(sarcomere)이 반복되어 이루어진 구조로 평행하게 배열되어 다발(fascicle)을 형성한다. 이렇게 균일한 구조로 되어 있어 초음파 반사가 적게 일어나서 저에코 음영으로 보이게 된다. 근육은 근육속내막(endomysium), 근육다발막(perimysium), 근외막(epimysium), 혈관성 구조물, 건막(aponeurosis), 건(tendon)을 포함하고 있으며, 이 구조물과 근육 섬유의 경계면에서 초음파 반사가 일어나게 된다. 정상 근육의 초음파 횡단 영상에서는 전체적으로 가장 많은 부분을 차지하는 근육 섬유는 저에코 음영을 보이고, 고에코 음영을 보이는 섬유조직이 산재되어 있는 양상이다. 종단 영상에서는 근육 섬유 사이로 고에코 음영 섬유 조직이 선상으로 배열되어 있는 양상으로 관찰된다. 근육마다 섬유조직 구성비가 다르기 때문에 상대적 음영강도가 다르며, 운동으로 인한 근육비대는 근육세포 크기가 증가하기 때문에 저에코 음영으로 관찰된다.

검사할 근육이 위치한 깊이에 따라 심부에 위치한 근육은 낮은 주파수를, 표면에 위치한 근육은 높은 주파수의 탐색자를 사용해야 한다. 근육이 수축하면 근육 직경이 증가하고 음영강도가 약간 감소되므로 충분히 이완된 상태에서 검사해야 한다. 음영강도를 일정하게 유지하고, 압박으로 인한 오류를 피하기 위해 탐색자를 수직으로 놓고, 최소한의 압력으로 유지한 상태에서 검사해야 한다.^{47,48}

근육의 두께와 단면적은 횡단 영상에서 측정하며, 근육의 상대적인 음영강도를 평가하기 위해 다른 조직들을 포함한 단면으로 관찰하는 것이 도움이 된다.⁴⁹ 구별할 수 있는 뼈의 구조물을 단면에 포함하면 반대측이나 추적관찰을 통한 비교에 도움이 된다.

2) 근병증 초음파

근병증에서 일어나는 근육 형태의 변화는 초음파로 검사 가능하다. 근육 구조의 변화는 지방 침착, 근육의 섬유화로 에코 음영이 증가하게 된다.^{50,51} 따라서 근육과 섬유조직과의 차이가 약해지면서 근육은 좀더 균일한 에코 음영을 보이고, 근육의 초음파 반사가 증가함에 따라 심부에 위치한 구조물을 영상화하기 어렵게 되고 그 결과 뼈 구조물과의 경계도 불분명해지게 된다. 근육 초음파 검사로 질환 유무를 알아내는 것은 질환의 종류나 환자의 연령에 따라 다른 민감도를 가진

다. 임상적으로 Duchenne근육디스트로피가 의심되는 환자에서 초음파 검사의 민감도는 100%에 이른다.⁵² 하지만 사립체 근병증에서는 증상이 있는 환자의 25-45%만을 진단할 수 있었다.⁵³ 그리고 3세 이하에서는 낮은 민감도를 보이고 있는데,^{47,52,54} 그 이유는 질병 초기에는 근육내 변화가 아직 미미하기 때문인 것으로 생각된다. 하지만 이 연령에서도 초음파 검사의 특이도는 높기 때문에 근육 질환이 의심되는 환자의 진단 초기 과정에서 선별 검사로써 사용이 가능하다.

일부 연구에서 근육 내 변화로 신경병증과 근병증의 감별점을 보고하였지만 원인에 따른 특징적인 초음파 소견에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 근병증에서 전체적으로 균일하게 에코 음영이 증가되어 있지만, 신경병증의 근육은 근육 내에서도 침범된 부분과 정상적인 부분이 혼재하는 양상이기 때문에 초음파 영상에서도 정상적인 근육의 저에코 음영 배경에 선상의 증가된 에코음영을 보이게 된다.^{55,56} 그리고 초음파 검사로 확인된 근육 분포로 질환의 임상 양상이 근위, 원위 혹은 전신적인지 구분을 할 수도 있다. 이완된 근육의 다양한 역동성 변화를 초음파 검사로 관찰이 가능하다. 근육다발수축(fasciculation)이 표피에 가까이에서 발생할 때는 육안으로도 확인이 가능하지만, 심부에서 발생할 때는 근전도나 초음파 검사가 필요하다. 좀더 넓은 면적의 검사가 가능한 초음파가 근전도 보다 좀더 민감하게 근육다발수축을 발견해낼 수 있다.^{57,58} 고해상도의 탐색자와 높은 프레임율(frame rate)이 가능해짐으로써 세동전위(fibrillation)를 초음파 검사로 관찰이 가능하게 되었지만, 현재로서는 근전도가 더 민감한 검사이다.^{59,60}

(1) 유전성 근육병

초음파 검사는 근육디스트로피 진단에 높은 민감도를 가지고 있으며, 나이와 함께 민감도도 같이 증가하게 된다. Duchenne 근육디스트로피에서 증상이 있는 환자 대부분에서 균일하게 증가된 에코 음영을 관찰할 수 있으며,⁴⁹ 초음파 검사로 횡경막의 두께가 증가된 것을 볼 수 있고,⁶² 심장근육에서도 증가된 에코 음영이 보고되어 이러한 변화는 심장 기능 이상을 미리 예견하는데 도움이 된다.⁶³ Becker 근육디스트로피 소아 환자에서는 질병의 중증도와 에코 음영이 관련성이 있다고 보고되었다.⁴⁷ 증가된 에코 음영 외에도 근육비대를 흔히 장딴지근과 가자미근에서 초음파로 확인이 가능한데, 이러한 종아리비대는 다른 신경근육질환에서도 나타나는 비특이적인 소견이라 할 수 있다.⁶¹ 근긴장성 디스트로피 환자에서는 침범된 근위와 원위 근육, 저작근 등에서 위축과 증

가된 에코 음영을 볼 수 있다.⁶⁴

몇 가지 특징적인 초음파 소견을 보이는 유전 근병증이 있다. Bethlem 근병증과 Ulrich 선천성 근육디스트로피 환자에서 근육 바깥쪽이 주로 침범되어 고에코 음영을 보이고, 내부는 상대적으로 보존되는 양상을 보인다.^{65,66} 유전성 봉입체근병증(hereditary inclusion body myopathies)에서는 대퇴사두근(quadriceps) 중에서 선택적으로 대퇴직근(rectus femoris muscle)이 침범되고 다른 근육은 비교적 보존되는 양상을 관찰할 수 있다.⁶⁷

(2) 염증성 근육병

염증성 근육병은 급성기에 근육 부종을 관찰할 수 있으며, 근육의 크기와 에코 음영이 증가하게 된다. 뿐만 아니라 이환 초기에 도플러 검사로 증가된 혈관 분포도를 확인할 수 있다.⁶⁸ 이러한 근육 부종이나 혈관분포도 증가는 운동 이후 일시적으로 나타날 수도 있다.^{68,69} 초기에 빨리 치료를 시행한 경우 근육 초음파 소견도 정상으로 회복되지만 진행된 경우나 치료에 난치성인 경우 위축이 나타나게 되며 섬유조직과 지방의 침착으로 더욱 증가된 에코 음영을 보이게 된다.^{47,48} 다발성근염(polymyositis)은 피부근염(dermatomyositis)에 비해 하지에서 이상이 잘 나타나고, 봉입체근염에서는 주로 침범되는 손가락 굽힘근(finger flexors), 대퇴사두근에서 흔히 관찰되며, 다른 염증성 근육병에서 보다 더 심한 위축을 보인다.⁷⁰

결 론

초음파는 말초신경 및 근육질환을 진단하는데 유용한 검사이다. 신경전도 및 근전도 검사에서 병태생리학적 정보를 얻지만, 초음파검사는 해부학적 구조에 관한 정보를 얻을 수 있어 전기생리학적 검사를 보완하여 진단의 정확도를 높이고, 치료의 방향을 결정하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 더욱이 초음파 검사는 이동성이 높고 통증이 없으며, 비침습적이고, 저렴한 검사비용으로 더욱 활용도가 높다. 최근 높은 해상도를 갖추으로써 작은 신경 분지까지 검사가 가능하고, 향후 지속적인 기술 발전으로 인해 신경근육 질환의 진단에 더 많은 기여를 할 것으로 생각된다. 하지만 검사의 결과는 검사자의 경험과 숙련도에 따라 좌우되는 경향이 있어, 초음파 검사를 실제 임상에서 유용하게 사용하기 위해서는 신경근육질환의 임상 지식과, 전기생리학적 검사와 더불어 초음파 검사 경험이 필요하다.

References

- Gallardo E, Noto Y, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: structure meets function in the neuromuscular clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1066-1074.
- Walker FO, Cartwright MS, Wiesler ER, Caress J. Ultrasound of nerve and muscle. *Clin Neurophysiol* 2004;115:495-507.
- Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology* 1988;167:179-182.
- Sheppard DG, Iyer RB, Fenstermacher MJ. Brachial plexus: demonstration at US. *Radiology* 1998;208:402-406.
- Simon NG, Cage T, Narvid J, Noss R, Chin C, Kliot M. High-resolution ultrasonography and diffusion tensor tractography map normal nerve fascicles in relation to schwannoma tissue prior to resection. *J Neurosurg* 2014;120:1113-1117.
- Simon NG, Ralph JW, Poncelet AN, Engstrom JW, Chin C, Kliot M. A comparison of ultrasonographic and electrophysiologic 'inching' in ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol* 2015;126:391-398.
- Gruber H, Kovacs P. *Sonographic anatomy of the peripheral nervous system*. Springer;Berlin, Germany, 2003;13-36.
- Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:681-684.
- Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *Muscle Nerve* 2011;43:627-635.
- Roll SC, Case-Smith J, Evans KD. Diagnostic accuracy of ultrasonography vs. electromyography in carpal tunnel syndrome: a systematic review of literature. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1539-1553.
- Boom J, Visser LH. Quantitative assessment of nerve echogenicity: comparison of methods for evaluating nerve echogenicity in ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1446-1453.
- Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Vaziri-Bozorg SM, Jajroudi M, Shakiba M, Mazloumi M, et al. Color and power Doppler US for diagnosing carpal tunnel syndrome and determining its severity: a quantitative image processing method. *Radiology* 2011;261:499-506.
- Ozturk E, Sonmez G, Colak A, Sildiroglu HO, Mutlu H, Senol MG, et al. Sonographic appearances of the normal ulnar nerve in the cubital tunnel. *J Clin Ultrasound* 2008;36:325-329.
- Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Simonetti S, Derchi LE. US of nerve entrapments in osteofibrous tunnels of the upper and lower limbs. *Radiographics* 2000;20 Spec No:S199-213; discussion S213-197.
- Cartwright MS, Walker FO. Neuromuscular ultrasound in common entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 2013;48:696-704.
- Cartwright MS, Chloros GD, Walker FO, Wiesler ER, Campbell WW. Diagnostic ultrasound for nerve transection. *Muscle Nerve* 2007;35:796-799.

17. Cartwright MS, Yoon JS, Lee KH, Deal N, Walker FO. Diagnostic ultrasound for traumatic radial neuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:342-343.
18. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.
19. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2015;25:207-216.
20. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, Nishitani M, Sueda Y, Mimori Y, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004;219:15-21.
21. Zaidman CM, Pestronk A. Nerve size in chronic inflammatory demyelinating neuropathy varies with disease activity and therapy response over time: a retrospective ultrasound study. *Muscle Nerve* 2014;50:733-738.
22. Grimm A, Thomaser AL, Peters N, Fuhr P. Neurological picture. Vagal hypertrophy in immune-mediated neuropathy visualised with high-resolution ultrasound (HR-US). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1277-1278.
23. Jang JH, Cho CS, Yang KS, Seok HY, Kim BJ. Pattern analysis of nerve enlargement using ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1893-1899.
24. Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C, Lucchetta M, Granata G, Erra C, et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve* 2012;45:730-733.
25. Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 2014;125:154-159.
26. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40:960-966.
27. Padua L, Granata G, Sabatelli M, Inghilleri M, Lucchetta M, Luigetti M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 2014;125:160-165.
28. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013;260:3115-3121.
29. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sanchez-Juan P, Gonzalez-Suarez A, Garcia A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barre syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2015;126:810-819.
30. Almeida V, Mariotti P, Veltri S, Erra C, Padua L. Nerve ultrasound follow-up in a child with Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 2012;46:270-275.
31. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings in post Guillain-Barre syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:232-240.
32. Jain S, Visser LH, Praveen TL, Rao PN, Surekha T, Ellanti R, et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e498.
33. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Gandolfo N, Bianchi S, Fiallo P, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. *Skeletal Radiol* 2000;29:142-150.
34. Cartwright MS, Walker FO, Griffin LP, Caress JB. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011;44:346-351.
35. Schreiber S, Abdulla S, Debska-Vielhaber G, Machts J, Dannhardt-Stieger V, Feistner H, et al. Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. *Muscle Nerve* 2015;51:669-675.
36. Riaz S, Bril V, Perkins BA, Abbas S, Chan VW, Ngo M, et al. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy? A cross-sectional study. *Diabetes Care* 2012;35:2575-2579.
37. Watanabe T, Ito H, Sekine A, Katano Y, Nishimura T, Kato Y, et al. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients: the relationship between nerve conduction studies, echo intensity, and cross-sectional area. *J Ultrasound Med* 2010;29:697-708.
38. Liu F, Zhu J, Wei M, Bao Y, Hu B. Preliminary evaluation of the sural nerve using 22-MHz ultrasound: a new approach for evaluation of diabetic cutaneous neuropathy. *PLoS One* 2012;7:e32730.
39. Zheng Y, Wang L, Krupka TM, Wang Z, Lu G, Zhang P, et al. The feasibility of using high frequency ultrasound to assess nerve ending neuropathy in patients with diabetic foot. *Eur J Radiol* 2013;82:512-517.
40. Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:562-571.
41. Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, Kollewé K, Kropf S, Schoenfeld A, et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX, and HNPP. *Muscle Nerve* 2013;47:385-395.
42. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Mizuta I, Higuchi Y, Hashiguchi A, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:378-384.
43. Beekman R, Visser LH. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Clin Ultrasound* 2002;30:433-436.
44. Ginanneschi F, Filippou G, Giannini F, Carluccio MA, Adinolfi A, Frediani B, et al. Sonographic and electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:391-398.
45. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, Mandich P, Caponetto C, Abbruzzese M, et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1553-1556.
46. Vallat JM, Ouvrier RA, Pollard JD, Magdelaine C, Zhu D, Nicholson GA, et al. Histopathological findings in hereditary

- motor and sensory neuropathy of axonal type with onset in early childhood associated with mitofusin 2 mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1097-1102.
47. Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V. Real-time ultrasound imaging of muscles. *Muscle Nerve* 1988;11:56-65.
 48. Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V. Measurement of quadriceps muscle thickness and subcutaneous tissue thickness in normal children by real-time ultrasound imaging. *J Clin Ultrasound* 1988;16:171-176.
 49. Heckmatt JZ, Leeman S, Dubowitz V. Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease. *J Pediatr* 1982;101:656-660.
 50. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: a correlative study of echogenicity and morphology. *J Ultrasound Med* 1993;12:73-77.
 51. Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ, Lammens MM, Verrijp KN, Arts IM, et al. Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:443-446.
 52. Pillen S, Scholten RR, Zwarts MJ, Verrips A. Quantitative skeletal muscle ultrasonography in children with suspected neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2003;27:699-705.
 53. Pillen S, Morava E, Van Keimpema M, Ter Laak HJ, De Vries MC, Rodenburg RJ, et al. Skeletal muscle ultrasonography in children with a dysfunction in the oxidative phosphorylation system. *Neuropediatrics* 2006;37:142-147.
 54. Zuberi SM, Matta N, Nawaz S, Stephenson JB, McWilliam RC, Hollman A. Muscle ultrasound in the assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul Disord* 1999;9:203-207.
 55. Aydinli N, Baslo B, Caliskan M, Ertas M, Ozmen M. Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants. *Brain Dev* 2003;25:22-24.
 56. Schmidt R, Voit T. Ultrasound measurement of quadriceps muscle in the first year of life. Normal values and application to spinal muscular atrophy. *Neuropediatrics* 1993;24:36-42.
 57. Walker FO, Donofrio PD, Harpold GJ, Ferrell WG. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography. *Muscle Nerve* 1990;13:33-39.
 58. Scheel AK, Toepfer M, Kunkel M, Finkenstaedt M, Reimers CD. Ultrasonographic assessment of the prevalence of fasciculations in lesions of the peripheral nervous system. *J Neuroimaging* 1997;7:23-27.
 59. Pillen S, Nienhuis M, van Dijk JP, Arts IM, van Alfen N, Zwarts MJ. Muscles alive: ultrasound detects fibrillations. *Clin Neurophysiol* 2009;120:932-936.
 60. Grimm A, Prell T, Decard BF, Schumacher U, Witte OW, Axer H, et al. Muscle ultrasonography as an additional diagnostic tool for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2015;126:820-827.
 61. Reimers CD, Schlotter B, Eicke BM, Witt TN. Calf enlargement in neuromuscular diseases: a quantitative ultrasound study in 350 patients and review of the literature. *J Neurol Sci* 1996;143:46-56.
 62. De Bruin PF, Ueki J, Bush A, Khan Y, Watson A, Pride NB. Diaphragm thickness and inspiratory strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1997;52:472-475.
 63. Giglio V, Pasceri V, Messano L, Mangiola F, Pasquini L, Dello Russo A, et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:309-316.
 64. Kiliaridis S, Engvall M, Tzakis MG. Ultrasound imaging of the masseter muscle in myotonic dystrophy patients. *J Oral Rehabil* 1995;22:619-625.
 65. Bonnemann CG, Brockmann K, Hanefeld F. Muscle ultrasound in Bethlem myopathy. *Neuropediatrics* 2003;34:335-336.
 66. Mercuri E, Lampe A, Allsop J, Knight R, Pane M, Kinali M, et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15:303-310.
 67. Adler RS, Garofalo G, Paget S, Kagen L. Muscle sonography in six patients with hereditary inclusion body myopathy. *Skeletal Radiol* 2008;37:43-48.
 68. Newman JS, Adler RS, Rubin JM. Power Doppler sonography: use in measuring alterations in muscle blood volume after exercise. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1525-1530.
 69. Adler RS, Garofalo G. Ultrasound in the evaluation of the inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:302-308.
 70. Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN, Muller-Felber W, Pongratz DE. Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci* 1993;116:82-92.

압박신경병증에서 초음파검사의 유용성



석 정 임

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

The value of ultrasound in assessment of compressive neuropathy

Jung Im Seok

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu

Compressive neuropathy is often diagnosed clinically and confirmed with electrodiagnosis. Although sensitive and specific for diagnosing compressive neuropathy, electrodiagnosis also has limitations in that it is uncomfortable and does not directly assess the anatomy of the affected nerve and surrounding structures. Most potential sites of compressive neuropathy are well visualized by ultrasonography with established reference values for nerve cross sectional area. This article reviews sonographic findings and usefulness in the evaluation of compressive neuropathies.

Key Words: Ultrasound, Compressive neuropathy, Carpal tunnel syndrome

서 론

전통적으로 압박신경병증의 진단에서 가장 기본적인면서도 정확한 검사는 전기진단검사이다. 하지만, 전기진단 검사를 통해서만 영상정보를 얻을 수가 없고 검사 중에 발생하는 통증으로 인한 불편감이 있다라는 두 가지 큰 단점이 있다. 자기공명영상검사를 통해 영상정보를 얻을 수 있으나 비용이 많이 들고 검사시간이 길며 검사실로의 이동해야 하는 번거로움이 있다. 이에 반해 초음파 검사는 안전하면서도 통증이 없고 쉽게 기계를 옮겨서 간편하게 검사할 수 있으며 자기공명영상검사에 비해 비용이 적게 드는 검사이다.

저자는 흔하게 접하는 압박신경병증인 손목굴증후군과 자신헤마비에서 초음파의 임상적 유용성에 대해 정리하고, 드물지만 초음파가 진단에 도움이 되는 다른 압박신경병증에 대해 소개하고자 한다.

본 론

다양한 말초신경질환 중에 초음파 검사의 유용성이 가장 잘 연구된 질환은 압박신경병증이다. 압박신경병증이 발생하는 부위는 대부분 초음파검사로 신경을 잘 볼 수 있는 부위이고, 각 부위별 신경단면적에 대한 정상값도 잘 연구되어 있다.¹⁻³ 특히, 손목굴증후군과 자신헤마비에서 초음파의 진단적 유용성이 가장 잘 연구되었고 많은 연구결과가 발표되었다. 압박신경병증에서 보이는 대표적인 초음파 소견은 신경단면적의 증가, 에코 음영 감소, 혈관분포증가이다. 이 중에서 검사가 쉽고 간단한 신경 단면적이 진단기준으로 가장 많이 사용된다.⁴ 혈관분포의 증가와 에코 음영 감소의 진단적 가치에 대한 보고가 있으나 객관적인 수치화가 어렵다는 단점이 있다.^{5,6}

1. 흔한 압박신경병증

1) 손목굴증후군

손목굴증후군의 진단에 가장 민감한 초음파적 소견은 굽힘근지주띠(flexor retinaculum) 근위부에서 정중신경의 단면적인 증가하는 것이다(Fig. 1).⁷ 이와 함께 에코음영 감소, 혈

Jung Im Seok, MD.

Department of Neurology, Daegu Catholic University Hospital
33, Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu, 705-030 Korea
Tel: +82-53-650-3043 Fax: +82-53-654-9786
E-mail: jihelpgod@cu.ac.kr

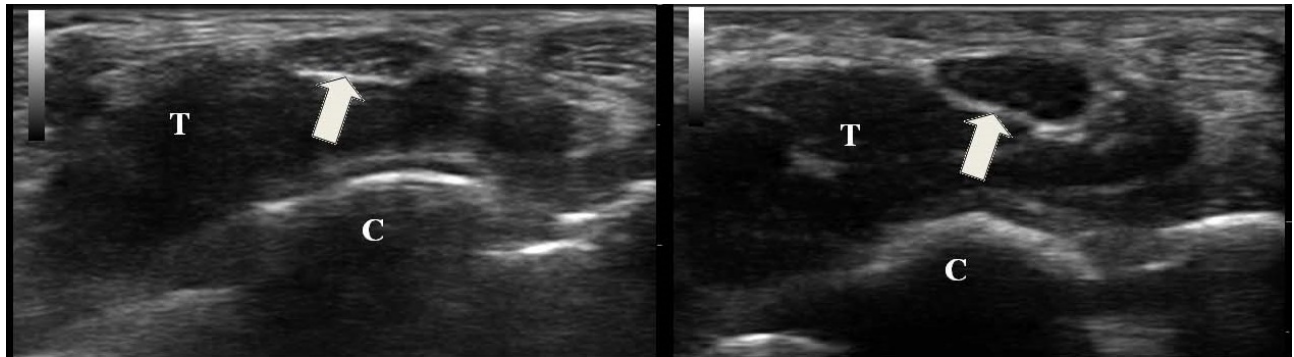


Figure 1. On the left is a cross-sectional view of the median nerve (arrow) at the distal wrist crease in a healthy volunteer. The cross-sectional area of the nerve is 9 mm^2 and there is normal nerve echogenicity. On the right is the same view from an individual with carpal tunnel syndrome. The nerve is 19 mm^2 and very hypoechoic. T=flexor tendons and C=carpal bones.

관분포 증가, 정중신경의 운동성 감소 등이 동반될 수 있다. 손목굴증후군에서 초음파 검사의 진단 민감도와 특이도는 각각 77.6%와 86.8%로 보고되었다.⁸ 전기진단검사와 비교해 보면 정확도가 다소 떨어지지만 전기진단검사 대신에 사용할 수 있을 정도의 유용성을 가진다. 손목굴증후군의 진단 뿐만 아니라 중증도를 판단하는데도 도움이 된다. 단면적의 크기가 임상적 척도 및 전기진단적 중증도와 비례한다는 보고가 있었다.^{9,10} 초음파 검사에 보이는 신경내 혈관분포 증가가 전기진단 검사를 토대로 한 신경손상의 정도를 잘 반영한다는 보고도 있다.¹¹

초음파 검사의 또 다른 유용성은 전기진단검사로는 알 수 없는 원인을 파악할 수 있다는 것이다. 대부분의 손목굴증후군은 특발성으로 손의 반복적인 사용과 관련이 있고, 당뇨병, 갑상선저하증, 비만 같은 전신질환이 있는 경우 더 잘 발생한다.¹² 하지만, 소수에서 공간점유병이나 구조적인 이상이 원인인 경우가 있다.¹³ 소수이기 때문에 모든 환자에서 초음파검사를 할 필요는 없지만, 편측에만 이상이 있거나 급성 발병인 경우에 이러한 구조적인 이상이 있을 가능성이 많기 때문에 선별적으로 시행하면 도움이 된다.¹⁴

손목굴에서 보이는 정상 변이인 갈라진 정중신경(bifid median nerve, BMN)과 정중동맥존속(persistent median artery, PMA)에 대한 관심이 근래에 많아졌고, 초음파검사를 통해 두 가지 모두 쉽게 확인할 수 있다 (Fig. 2). BMN는 손목굴증후군의 위험인자로 알려지기도 하였으나 손목굴증후군에서 더 높은 빈도를 나타내는지에 대해서는 상반된 보고가 있어 아직은 결론을 내리기 어렵다.^{15,16} PMA는 혈전증이나 혈관확장에 의해 손목굴증후군을 유발할 수 있고,^{17,18} 수술 전에 이 혈관의 존재를 알면 혈관손상 같은 합병증을 예방하는데

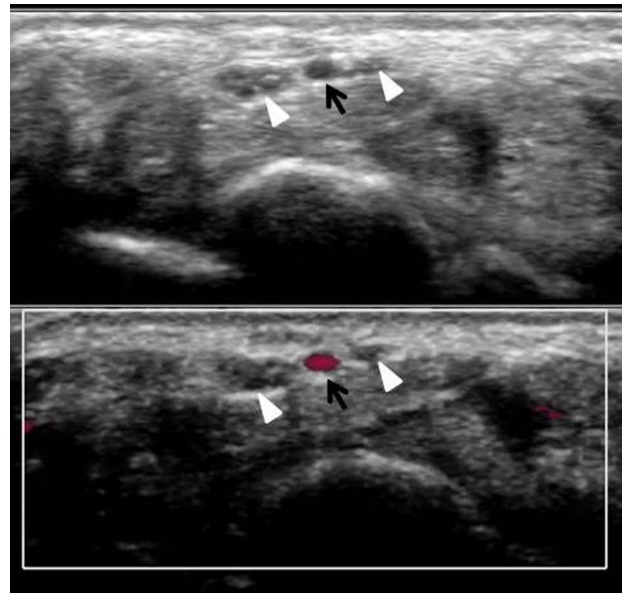


Figure 2. Ultrasound (top) and color doppler (bottom) revealed bifid median nerve (white arrow head) and persistent median artery (black arrow) of the wrist.

도움이 된다. 빈도는 보고에 따라 굉장히 다양하며,¹⁹ 검사자의 나이와 검사기계 등의 영향으로 판단된다.

2) 자신경병증 (ulnar neuropathy at the elbow)

팔꿈치부위에서 발생하는 자신경병증은 손목굴증후군 다음으로 흔한 압박신경병증이다. 자신경병증의 진단에서도 전기진단검사가 가장 기본적인 검사이지만, 손목굴증후군과 비교해 볼 때 전기진단검사의 정확도가 떨어지는 경향이 있다.^{20,21} 전기진단검사를 시행할 때 팔꿈치의 위치가 잘못되면

나 자신헌경이 내측상과(medial epicondyle) 바깥으로 벗어나서(dislocation) 자신헌경의 길이가 측정에 오류가 생기면 위음성이 나타날 수 있다. 손목굴증후군과 마찬가지로 팔꿈치부위에서 자신헌경의 단면적이 증가하는 것이 가장 흔한 초음파 소견이다. 초음파검사의 진단적인 민감도는 80% 이상으로 보고되었다.²² 전기진단검사만 하는 경우와 초음파 검사를 함께 시행한 경우를 비교하니 진단적 민감도가 78%에서 98%로 증가한다는 보고가 있다.²¹ 전기진단검사에서 정상이었으나 초음파에서 이상소견이 보이는 경우도 있고, 전기진단검사에서는 정확한 위치를 알 수 없었으나 초음파검사를 통해 팔꿈치 부위에서 병변을 확인한 경우도 있다.^{23,24}

손목굴증후군과 마찬가지로 자신헌경병증에서도 구조적인 이상이나 공간점유병태가 있는 경우가 드물게 있으며 초음파 검사를 통해 확인할 수 있다.

3) 종아리신경병증 (peroneal neuropathy)

종아리신경병증은 하지에서 가장 흔한 압박신경병증이다. 종아리뼈 머리(fibular head)를 돌아서 내려가는 위치에서 피부 바로 아래에 위치하기 때문에 특히 압박에 취약하다. 발치짐으로 발현해서 온종아리신경병증을 진단받은 환자를 대상으로 초음파를 검사한 결과 단면적의 유의한 증가소견이 보였고, 종아리뼈 머리와 종아리뼈 머리의 근위부에서 주로 확인되었다.²⁵ 해부학적인 이유로 종아리뼈 머리 근처의 정강종아리관절은 신경절(Ganglion)이 가장 잘 발생하는 부위이다. 신경절을 포함한 공간점유병태 확인에도 초음파 검사가 유용하다.²⁶

2. 기타 압박신경병증

압박신경병증이 흔하게 발생하지 않는 다른 말초신경에서는 증례보고 형식으로 초음파 소견과 유용성을 기술하였다. 초음파 소견은 이환된 말초신경의 종류와 상관없이 유사한 소견을 보이며, 신경이상의 유무와 함께 정확한 병변 위치를 파악하는데 도움이 된다.

결론

초음파 검사는 압박신경병증의 진단에서 유용성을 증명하였고, 다발신경병증과 근육병증 등 다양한 신경근육질환에서 영역을 넓히고 있다. 임상양상과 전기진단검사 소견은 초음파검사 부위를 결정하고 결과를 해석하는데 중요하다. 따라서, 환자의 병력과 신경학적 진찰 및 전기진단검사 결과에 대

한 지식이 있는 신경과 의사가 사용한다면 초음파검사를 좀 더 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

Reference

1. Cartwright MS, Shin HW, Passmore LV, Walker FO. Ultrasonographic findings of the normal ulnar nerve in adults. *ArchPhysMedRehabil* 2007;88:394-396.
2. Seok JI, Lee SB, Bae CB. Ultrasonographic Findings of the Normal Nerves in Common Entrapment Site; Cross-Sectional Area Reference Value and Normal Variant 2015;33:8-12.
3. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, Brown ME, Caress JB, Walker FO. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *MuscleNerve* 2008;37:566-571.
4. Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:681-684.
5. Ghasemi-Esfte AR, Khalilzadeh O, Vaziri-Bozorg SM, Jajroudi M, Shakiba M, Mazloumi M, et al. Color and power Doppler US for diagnosing carpal tunnel syndrome and determining its severity: a quantitative image processing method. *Radiology* 2011, 261:499-506.
6. Tagliafico A, Tagliafico G, Martinoli C. Nerve density: a new parameter to evaluate peripheral nerve pathology on ultrasound. Preliminary study. *Ultrasound Med Biol* 2010, 36:1588-1593.
7. Peer S, Kiechl S, Bodner G. Nerve compression syndrome. In *High-resolution sonography of the peripheral nervous system*. Edited by Peer S, Bodner G. Berlin, Germany: Springer; 2003:48-54.
8. Fowler JR, Gaughan JP, Ilyas AM. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2011, 469:1089-1094.
9. Lee CH, Kim TK, Yoon ES, Dhong ES. Correlation of high-resolution ultrasonographic findings with the clinical symptoms and electrodiagnostic data in carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2005, 54:20-23.
10. Padua L, Pazzaglia C, Caliendo P, Granata G, Foschini M, Briani C, et al. Carpal tunnel syndrome: ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment. *Clin Neurophysiol* 2008, 119:2064-2069.
11. Mohammadi A, Ghasemi-Rad M, Mladkova-Suchy N, Ansari S. Correlation between the severity of carpal tunnel syndrome and color Doppler sonography findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012, 198:W181-184.
12. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005, 18:581-585.
13. Kang HJ, Jung SH, Yoon HK, Hahn SB, Kim SJ. Carpal tunnel syndrome caused by space occupying lesions. *Yonsei-MedJ* 2009;50:257-261.
14. Nakamichi K, Tachibana S. Unilateral carpal tunnel syn-

- drome and space-occupying lesions. *J Hand Surg Br* 1993, 18:748-749.
15. Bayrak IK, Bayrak AO, Kale M, Turker H, Diren B. Bifid median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. *JUltrasoundMed* 2008;27:1129-1136.
16. Granata G, Caliendo P, Pazzaglia C, Minciotti I, Russo G, Martinoli C, et al. Prevalence of bifid median nerve at wrist assessed through ultrasound. *NeurolSci* 2011;32:615-618.
17. Khashaba A. Carpal tunnel syndrome from thrombosed persistent median artery. *JEmergMed* 2002;22:55-57.
18. Feldkamp MM, Gentili F, Hudson AR, Guha A. A persistent median artery causing carpal tunnel syndrome in a patient with chronic renal failure: case report. *Neurosurgery* 1995;37:140-143.
19. Walker FO, Cartwright MS, Blocker JN, Arcury TA, Suk JI, Chen H, et al. Prevalence of bifid median nerves and persistent median arteries and their association with carpal tunnel syndrome in a sample of Latino poultry processors and other manual workers. *MuscleNerve* 2013;48:539-544.
20. American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement. *MuscleNerve* 2002, 25:918-922.
21. Beekman R, Van Der Plas JP, Uitdehaag BM, Schellens RL, Visser LH. Clinical, electrodiagnostic, and sonographic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve* 2004, 30:202-208.
22. Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *MuscleNerve* 2011;43:627-635.
23. Yoon JS, Walker FO, Cartwright MS. Ulnar neuropathy with normal electrodiagnosis and abnormal nerve ultrasound. *Arch Phys Med Rehabil* 2010, 91:318-320.
24. Beekman R, Schoemaker MC, Van Der Plas JP, Van Den Berg LH, Franssen H, Wokke JH, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. *Neurology* 2004, 62:767-773.
25. Visser LH, Hens V, Soethout M, De Deugd-Maria V, Pijnenburg J, Brekelmans GJ. Diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head. *MuscleNerve* 2013;48:171-178.
26. Visser LH. High-resolution sonography of the common peroneal nerve: detection of intraneural ganglia. *Neurology* 2006;67:1473-1475.

2016년 대한신경과학회 추계 전공의 통합교육

인쇄일 2016년 11월 3일

발행일 2016년 11월 6일

발행인 이 병 철

발행처 대한신경과학회

주 소 서울특별시 종로구 인사동길 12 대일빌딩 11층 11호

전 화 (02) 737-6530

팩스: (02) 737-6531

이메일 jcn@neuro.or.kr

홈페이지 | <http://www.neuro.or.kr>

인쇄처 |  도서출판 진기획
(주)제이핀앤씨

서울특별시 중구 수표로 6길 26 동성빌딩 4층

전화: (02) 2266-7078 (代) 팩스: (02) 2273-8320

E-mail : jink@chol.com