Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 현암신장연구소

노 현 진

당뇨병 환자에서 말초 혹은 자율신경계의 이상은 흔하게 관찰되는 합병증으로 1, 2형 당뇨병에서의 유병율은 당뇨병의 유병 기간 및 혈당 조절의 정도에 따라 다양하게 보고된다. 당뇨병에 의한 신경병증은 크게 침범하는 신경의 분포에 따라 Table 1과 같이 분류하며 그 중 자율신경계의 이상에 초점을 맞추어 기술하고자 한다. 특히, 투석 치료 중인 환자에서는 약 50%의 환자에서 자율신경계의 이상을 동반하는 것으로 보고되어 있어 당뇨 투석 환자의 진료 비중이 큰 신장 전문의들은 이에 대하여 주지하여야 할 것이다.

자율신경계의 기능

자율신경계는 혈관 및 내부 장기의 smooth muscle, exocrine 및 endocrine glands, 각종 장기의 parenchymal 세포에 분포하여 의식과 무관하게 내부 환경의 항상성을 유지하는 신경계로서 혈류의 분포와 각 조직으로의 관류, 혈압, 체액 분포 및 조성, 에너지 대사, 각 장기의 평활근 및 gland 기능을 관장하고 있다.

당뇨병에 의한 자율신경계의 이상

당뇨병에 의한 자율신경계의 이상은 여러 장기를 침범하고 서서히 진행하기 때문에 임상적으로 쉽게 진단되지 않는 경우가 많다. 증상의 유무에 따라 subclinical, clinical로 구분하며 Table 2와 같이 광범위한 증상으로 표현된다.

심혈관계 자율신경계의 이상은 임상적으로 운동 능력 장애, 기립성 저혈압, 지속적인 빈맥, 고정된 심박수 등으로 나타나며 무증상 심근경색 및 즉사의 원인이 되어 환자의 사망률을 증가시키는 요인으로 보고된 바 있다. 말초부위의 자율신경계 이상은 피부의 변화, 부종, callus 형성, 손발톱의 소실, 발한이상 등으로 표현되며 당뇨병성 족부궤양을 유발하는 요인으로 지적된다. 소화기계통의 자율신경계 이상은 침범하는 위치에 따라 식도 및 위 운동의 장애에 따른 연하곤란, 흉통, 식욕저하, 오심, 구토, 조기 포만감 등으로 나타날 수 있으며 장을 침범할 경우 변비, 설사, incontinence 등으로 표현되기도 한다. 비뇨생식계의 이상으로는 방광기능의 저하, 성기능 장애 등이 흔하게 관찰된다.

Table 1. Classification and Staging of Diabetic Neuropathy

Class I Subclinical Neuropathy
Abnormal electrodiagnostic tests (EDX)
Abnormal quantitative sensory testing (QST)
Abnormal autonomic function tests (AFT)
Class II Clinical Neuropathy
Diffuse neuropathy
Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy
Autonomic neuropathy
Focal neuropathy
Mononeuropathy (upper or lower extremity)
Mononeuropathy multiplex
Plexopathy
Polyradiculopathy (can occur with diffuse neuropathy)
Cranial mononeuropathy

진 단

자율신경계의 이상을 진단하기 위한 검사는 심혈관계 reflex를 이용한 간접검사법이 흔하게 사용되는 방법이나 이는 주로 부교감신경계의 이상을 조기에 발견하는 데에 유리하며 교감신경계의 이상에는 민감도가 떨어진다. 일반적으로 정확하게 자율신경계의 이상 유무를 판단하기 위해서는 자율신경 회로의 서로 다른 부위의 결함을 찾아낼 수 있는 한 가지 이상의 검사 방법에서 비정상 소견을 보여야 하며 모든 결과는 연령이 유사한 대조군과 비교하여 평가하여야 한다. Table 3은 흔히 사용되는 검사법을 열거한 것이고 특별한 기구 없이 쉽게 접근할 수 있는 간략한 검사 방법을 소개한다.

1. 자율신경계 검사 전 주의사항

자율신경계는 환경의 변화나 약물 등 다양한 자극에 의하여 영향을 받으므로 검사 전 준비와 검사실 환경에 유의하여야 한다. 항우울제, 항히스타민제 등의 항콜린성 성분이 있는 약제나 β 차단제와 같은 항아드레날린성 약물, 이뇨제, fludrocortisone과 같이 체액량을 변화시킬 수 있는 약제들은 검사 48시간 전에 중단한다. 알콜, 카페인, 니코틴 성분이 포함된 기호식품은 적어도 3시간 전에, 가능하면 12시간 전에 끊도록 하고 검사 당일 고탄력 스타킹이나 기타 압박성 의류는 착용하지 않도록 한다. 밤사이 금식을 하거나 적어도 3시간 가량 금식을 하도록 권하며 최대한 편안하고 안락한 검사실 분위기를 유지하도록 한다.

Table 2. Diabetic Autonomic Neuropathy의 임상양상

System	Symptoms
Cardiovascular	Postural hypotension
	Postprandial hypotension
	Fixed tachycardia
	Foot complications
	Sudden cardiac death
Gastrointestinal	Esophageal motility disorders
	Gastroparesis
	Constipation, diarrhea, incontinence
Genitourinary	Bladder dysfunction
	Sexual dysfunction
Sudomotor	Distal anhidrosis
	Gustatory sweating
Abnormal pupillary responses	
Neuroendocrine responses to hypoglycemia	Reduced glucagon secretion
	Delayed epinephrine secretion

Table 3. 자율신경계 이상을 진단하기 위한 검사법

Reflex cardiovascular testing
Tests of predominantly parasympathetic integrity
Heart rate variability to deep breathing (ie, supine position with the subject breathing at a fixed rate of 5 breaths per minute during a six minute period)
Expiratory: inspiratory difference and ratio
Maximum/minimum 30:15 ratio
Tests of predominantly sympathetic integrity
Valsalva ratio
Postural systolic blood pressure fall
Heart rate variability to deep breathing
Blood pressure response to sustained handgrip
Direct assessment by scintigraphic imaging (123-I-MIBG, 11-C-hydroxyephedrine)

2. 기립성 반응 및 30:15 비율

기립 자세에서는 정상적으로 exercise reflex와 동, 정맥 혈관의 기계적 압박에 의하여 심장으로의 venous return과 심박출량이 증가되고 혈압이 상승한다. 이러한 변화는 baroreceptor를 자극하여 교감신경계의 outflow를 감소시키고 말초혈관 저항을 감소시켜 혈압을 약 20 mmHg까지 감소시킨다. 심박수는 기립 자세 직후 exercise reflex에 의한 부교감신경계 tone의 약화로 수초 간에 걸쳐 증가하였다가 이후 감소하여 약 20초에 최대로 감소된다. 기립성 반응에 대한 검사 방법은 다음과 같다. 약 20분 이상 안정 후 혈압과 심박수의 기저치를 측정하고 기립 자세로 변경한 후 1-3분 동안 혈압, 심박수, 심전도를 기록한다. 자세 변경 후 30회 맥박 (최장 RR 간격)과 15회 맥박 (최단 RR 간격)의 비율을 산출한다. 정상값은 1.04보다 큰 경우이며 1.0보다 작은 경우 비정상으로 간주한다. 연령대별로는 10-29세 >1.17; 30-49세 >1.09; 50-65세 >1.03이 정상값이다. 그 외에 기립성 저혈압은 체위변경 후 3분 이내에 수축기/이완기 혈압이 20/10 mmHg (30/20 mmHg) 이상 감소하는 경우로 정의하고 기립성 빈맥은 심박수가 25회/분 이상 증가되거나 110회/분 이상의 빈맥이 있으면서 20회/분 이상 증가되거나 140회/분 이상으로 증가되는 경우로 정의한다.

3. 호흡에 따른 심박수 변이

정상적으로 심장의 심박수는 미주신경을 통하여 조절되며 흡기시에는 증가하고 호기시에 감소한다. 검사는 미주신경이 가장 활발하게 작용하는 누운 자세에서 머리를 30도 정도 세우고 시행한다. 환자는 호기, 흡기 각 5초로 유지하며 분당 6회의 깊은 숨을 쉬도록 한다. 각 호흡주기에서 최대, 최소 심박수의 차이를 계산하여 연령대비 정상값과 비교하거나 (10-40세 >18 bpm; 41-50세 >16 bpm; 51-60세 >12 bpm; 61-70세 > 8 bpm) 6번의 각 호흡주기에서 최장 RR 간격과 최단 RR 간격의 비율을 산출하여 평균한 E/I 비율 혹은 일회 호흡에서의 E/I 비율로 비교한다 (일회 호흡의 E/I 비율 정상값은 16-20세 >1.23; 21-25세 >1.20; 26-30세 >1.18; 31-35세 >1.16; 36-40세 >1.14; 41-45세 >1.12; 46-50세 >1.11; 51- 55세 >1.09; 56-60세 >1.08; 61-65세 >1.07; 66-70세 >1.06; 71-75세 >1.06; 76-80세 >1.05).

투석 환자에서의 자율신경계 이상

투석 환자의 약 50% 이상에서 자율신경계의 이상이 동반된다. 가장 흔하게 관찰되는 이상 부위는 자율신경 회로의 baroreceptor/afferent side로서 이러한 변화는 임상적으로 혈액투석 중 저혈압이 발생하였을 때 혈중 catecholamine의 생성을 증가시킴으로써 efferent sympathetic activity를 증가시키고 혈압의 저하를 방지하는 기능을 하지 못하여 반복적인 투석 중 저혈압을 유발하게 된다. 그러나 흥미롭게도 많은 만성신질환 환자에서 baseline 혈장 catecholamine의 농도는 증가되어 있는 것으로 알려져 있다. 이는 renal afferent에 의한 sympathetic tone의 증가 및 분해와 신경말단에서의 재흡수 감소 등에 기인하는 것으로 생각되며 궁극적으로 만성신질환 환자에서의 고혈압 발생에 기여할 것으로 추정되나 정확한 의의는 잘 알려져 있지 않다. 그 외에 소수의 투석 환자에서 α, β adrenergic 수용체의 하향조절에 의하여 만성적인 저혈압이 관찰되며 투석전 수축기 혈압이 110 mmHg 미만인 환자에서는 사망률이 86% 증가됨이 보고된 바 있다.

치 료

증상이 가벼울 때에는 침대의 머리를 30 cm 정도 세우거나 급격한 자세변화를 피하는 것, 양발로 서 있을 때 다리를 교차하여 긴장하는 것, 서 있는 자세를 취하기 전에 양발을 dorsiflex하는 것 등의 체위 조절로 증상을 완화시킬 수 있다. 약물 치료는 주로 mineralocorticoid인 fludrocortisone을 하루 0.1-0.4 mg 투여하고 고염 식이를 하여 혈장용적을 증가시킬 수 있겠으나 고혈압이나 하지 부종을 유발할 수 있어 투석 환자에서는 사용에 제한이 있을 것으로 생각된다. 그 외에 α adrenergic 수용체 agonist인 midodrine이나 β adrenergic 수용체 차단제인 pindolol, fluoxetine, desmopression의 경구 혹은 비강 내 투여 등의 효과가 보고된 바 있다. 이 가운데 midodrine은 혈액투석 환자에서도 투석 중 저혈압을 개선시키는 효과가 있는 것으로 보고되어 현재 임상적으로 이용되고 있다. 그 외에 CNS에서 serotonin reuptake를 억제하는 약물인 sertaline을 이용하여 sympathetic

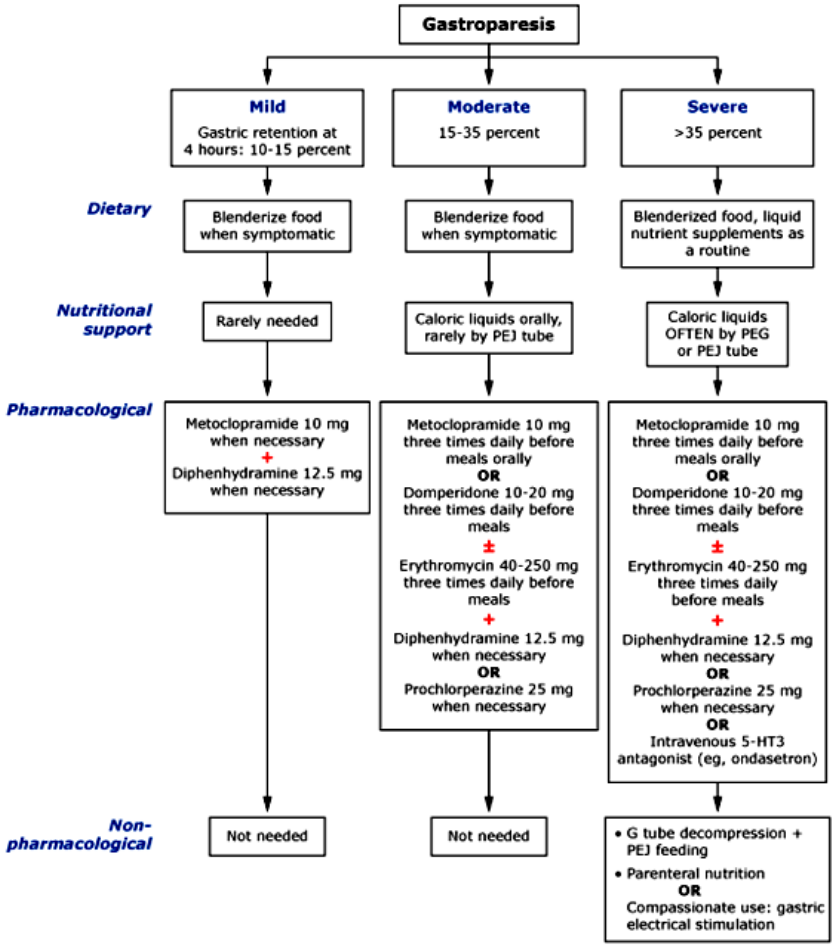

Fig. 1. 위운동장애 환자의 치료 (NEJM 356:820, 2007): guideline from the American Gastroenterological Association

withdrawal을 감소시킴으로써 투석 중 저혈압을 개선하였다는 후향적 보고가 있으나 임상적으로 이용하기에는 아직 자료가 부족한 것으로 생각된다. 또한, somatostatin analogue인 octreotide를 투여하여 기립성 저혈압 증상을 호전시켰다는 보고가 있으나 소화기 장애와 혈당조절의 장애 등으로 사용이 어려운 것으로 알려져 있다. 소화기계 증상에 대한 치료는 대증 치료가 주를 이루며 식이조절과 혈당조절, 약물 요법을 시도해 볼 수 있겠고 드물게 외과적 접근을 시도하기도 한다. Fig. 1은 위운동장애 환자에서의 치료적 접근을 도식화한 것이다. 장운동 항진에 대한 치료 약물로는 loperamide, codein, diphenoxylate 등을 시도할 수 있으나 객관적인 임상 자료는 부족하다. Clonidine은 당뇨병 환자에서 다른 약물에 반응하지 않는 만성 설사가 있을 경우 배변의 횟수와 양을 감소시켰다는 보고가 있으나 구강 건조, 기립성 저혈압, 위운동장애 등의 부작용으로 사용에 제한이 있다.

References

1) Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle and Nerve 919, 1997
2) Ewing DJ et al. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. Nephron 15:424, 1975
3) Vinik AI et al. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 26:1553, 2003
4) Vinik AI et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115:387, 2007
5) Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. Diabetes Reviews 7:342, 1999
6) Low PA et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A ranomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 277:1046, 1997