

만성 폐쇄성 폐질환 환자들의 다발성 말초신경병변에 대한 연구

광주 보훈병원 내과·재활의학과*

백중철, 명재일, 강현석, 김용록, 염형렬, 류형선, 이 승, 김 완, 노진이*

= Abstract =

The Polyneuropathy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Jong Cheul Baek, M.D., Jae Il Myung, M.D., Heon Seok Kang, M.D.,
Yeong Rock Kim, M.D., Houn Roul Youm, M.D., Hyung Seun Ryeu, M.D.,
Soong Lee, M.D., Wan Kim, M.D., Jean Yee Noh, M.D.*

Department of Internal Medicine and Rehabilitation Medicine, Kwangju Veterans Hospital, Kwangju, Korea*

The incidence, type and distribution of polyneuropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were assessed and also analyzed the causative factors. Forty-four patients, mean age 66.1 years (42 male, 2 female), have been investigated with arterial gas analysis, pulmonary function test, clinical and electrodiagnostic studies. None of them had conditions known to affect the peripheral nervous system such as metabolic disorders or drugs. In a selected group of 44 patients, electrophysiological findings of polyneuropathy were found in 22 patients (50%), clinical polyneuropathy were diagnosed in 13 patients (9 patients were diagnosed by electrophysiological studies, 4 patients were normal by electrophysiological studies). These findings indicate that subclinical polyneuropathy (13 patients, 30%) more commonly occurs than clinical polyneuropathy (9 patients, 20%) in associated with COPD. In the patients with polyneuropathy, the lesions were predominant axonal degeneration, the changes were more involved in leg than arm, more frequently affected sensory fibers. We could not find etiologic factor to cause polyneuropathy in COPD patients.

Key words : Chronic obstructive pulmonary disease, Polyneuropathy

서 론

만성 기관지염과 폐기종 환자는 심한 호흡곤란, 만성

*본 논문의 요지는 제 83차 대한결핵 및 호흡기학회 추계 학술대회에서 구연 발표되었음.

피로, 수면장애 등의 증상을 주로 호소하지만 손발 저림, 하지 근육통, 감각저하 등의 다발성 말초신경병변의 증상을 호소하기도 한다¹⁾. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 말초신경병변의 발생은 1968년 Appenzeller 등²⁾이 보고한 이래 많은 보고들이 이루

워졌으나 보고자 마다 서로 다른 발생 빈도를 보고하였다^{3~7)}. 이에 본원에서는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 임상 신경학적 검사와 전기 진단학적 검사를 시행하여 다발성 말초신경병변의 발생빈도와 침범 부위 및 그 원인 인자를 조사하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상 환자로는 만성 폐쇄성 폐질환의 여러 증상을 보이면서 폐기능 검사상 FEV1과 FEV1/FVC이 70% 이하이고 provocation test 상 가역반응을 보이지 않으며, 어떠한 대사성 질환도 지니지 않으면서, 신경에 독성을 야기하는 약물 복용의 과거력이 없는 44명을 대상으로 하였다. 이들은 남자 42명, 여자 2명이었으며 평균 연령은 66.1세이고, 이중 40명이 61세에서 70세 사이의 연령군에 해당하였다(Table 1).

임상 신경학적 검사로는 팔다리 저림을 호소하면서, 다발성 말초신경병변증의 주증상인 심부 건반사 감소, 진동 및 위치 감각 저하, 내적근 위축 등의 3가지 소견 중 2가지를 만족하면 임상적으로 다발성 말초신경병변증이 있다고 정의하였다. 전기신경학적 검사로서 운동신경과 감각신경 전도검사 및 침근전도를 시행하였으며, 이 검사결과로 다발성 말초신경병변증으로 진단된 환자군은 다시 3군으로 세분하여 "compatible" 군은 양측 사지의 원위부에 운동과 감각신경 이상 소견을 보인 경우이고, "probable" 군은 상지와 하지에

감각신경 이상만 있거나 하지에만 감각과 운동신경 이상이 있는 경우이며, "possible" 군은 상지나 하지에만 감각신경 이상이 있는 경우로 구분하였다. 또한 환자군에서 연령 및 흡연량을 조사하고 동맥내 산소 분압과 이산화탄소 분압등의 혈액내 가스 분석과 폐기능 검사에서는 FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25~75%를 구하였다.

통계처리는 student t-test를 이용하여 전기 신경학적으로 진단된 다발성 말초신경병변이 있는 군과 없는 군을 비교하여 임상 신경학적 검사 결과와 상관관계를 알아보았으며, 또한 student t-test를 이용하여 전기 신경학적 진단으로 세분화된 각각 환자군들과 여러 가지 인자 즉 나이, 흡연력, 동맥혈 가스분석, 폐기능 검사 결과와의 상관관계도 조사하였다.

결 과

1. 전기 신경학적 검사

44명의 대상 환자중 전기 신경학적 검사 결과 다발성 말초신경병변으로 진단된 환자 수는 22명으로 50%를 차지하였고, 이중 compatible type은 8명(18%), suggestive type은 7명(16%), suspicious type은 7명(16%)이었으며, 나머지 22명 중 9명

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients

Age	Male	Female
41-50	1	
51-60	2	
61-70	38	2
71-	1	
Total	42	2

Mean Age : 66.1 years

Table 2. Result of Electrodiagnostic Studies

Diagnosis	Number of patients (%)
non-Polyneuropathy	22(50)
Normal	9(20)
Lumbosacral radiculopathy	13(30)
Polyneuropathy	22(50)
compatible	8(18)
suggestive	7(16)
suspicious	7(16)
Total	44

Table 3. Mean Values of Electrodiagnostic Studies in The Patients Group with Polyneuropathy

N : 22

	Nerve	Latency (msec)	Amplitude (mV)	Velocity (m/sec)	F-wave (msec)
Motor	Median	3.17	7.24	54.05	27.82
	Ulnar	2.59	8.57	55.74	27.80
	Comm. peroneal	4.02	3.45	43.15	50.68
	Tibial	3.75	8.36	45.63	49.28
Sensory	Median	3.40	33.00	41.38	
	Ulnar	3.14	26.11	40.62	
	Sup. peroneal	3.18	17.23	44.12	
	Sural	3.71	18.31	38.86	

Comm. peroneal : Common peroneal

Sup. peroneal : Superficial peroneal

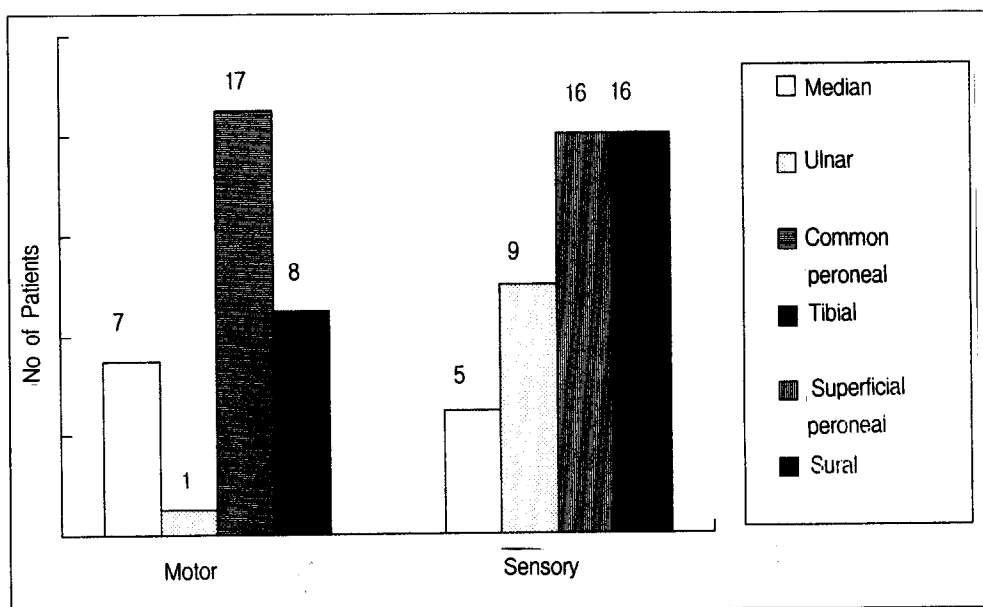


Fig. 1. Nerve involvement of polyneuropathies

(20%)은 정상 소견을 보였고, 13명(30%)은 요천 추부 신경근증을 보였다(Table 2). 다발성 말초신경 병변으로 진단된 22명의 결과를 보면 운동신경 전도 검사에서 총비골신경의 진폭감소와 전도속도 지체를

나타내었고 F파 잠시의 지연을 보였으며, 감각신경 전도검사에서는 천비골신경과 비복신경의 원위잠시 지연, 진폭 감소, 전도속도의 지체를 보였다(Table 3).

다발성 말초신경병변증 소견을 보인 환자들의 신경

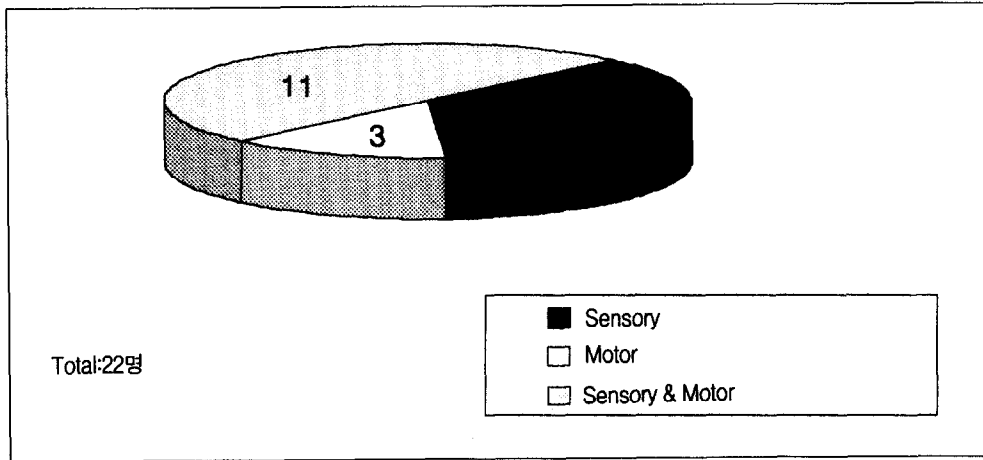


Fig. 2. Distribution of polyneuropathies

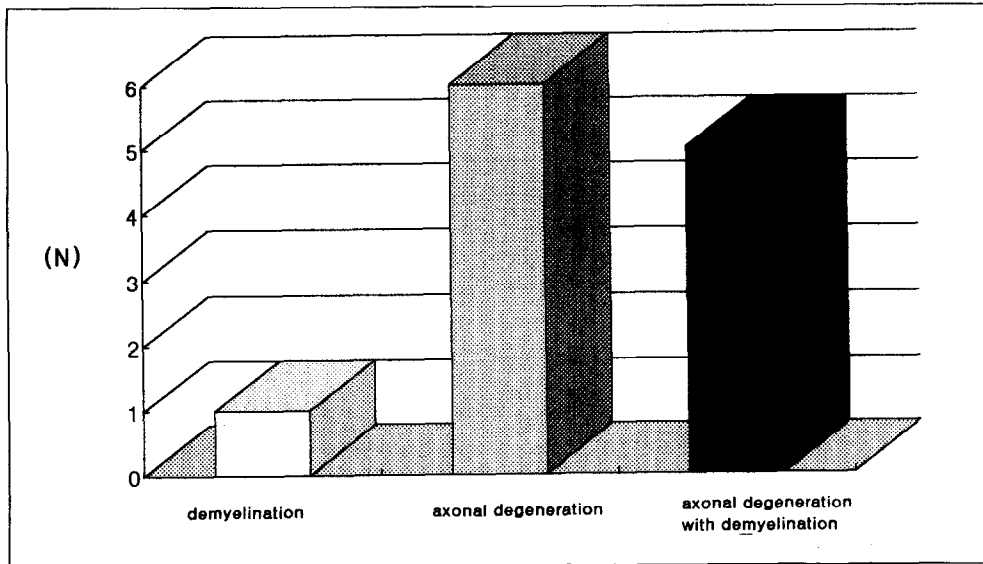


Fig. 3. Type of polyneuropathies

침범 부위를 보면, 운동신경에서는 총비골신경, 감각신경에서는 천비골신경과 비복신경의 이상을 많이 보여 상지 보다는 하지를 많이 침범하였고(Fig. 1), 11명은 감각신경만의 이상을, 8명은 운동신경만의 이상을 나타내었으며 3명은 감각 및 운동신경을 동시에 침범하여 운동신경보다는 감각신경의 이상이 많음을

알 수 있었다(Fig. 2). 또한 이들의 신경손상의 유형을 보면 진폭감소가 저명한 경우가 6례, 현저한 원위 잠시나 전도속도 지연을 보인 경우가 1례, 그리고 진폭감소와 전도속도 모두 이상을 보인 경우가 5례로서, 수초탈락 소견을 반영하는 원위잠시 지연이나 전도속도 지체의 경우보다 축삭변성의 지침인 진폭감소

Table 4. Relationship between Variables and Different Electrodiagnostic Categories

N : 22

EDX	Age (years)	Pack (years)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	FVC (L)	FEV1 (L)	FEV1/FVC (%)	FEF _{25~75%} (L)
non-Polyneu	66.7	30.1	87.3	37.4	2.34	1.14	50	0.53
Normal	67.3	35.6	88.6	36.1	2.44	1.32	55	0.63
LS rad	66.0	24.5	85.9	38.6	2.23	0.96	44	0.43
Polyneu	65.8	28.4	87.9	37.5	2.58	1.29	49	0.67
compatible	63.4	28.1	82.8	37.8	2.25	1.03	43	0.52
suggestive	67.3	27.9	90.5	37.5	2.75	1.40	52	0.73
suspicious	66.6	29.3	90.5	37.1	2.73	1.45	52	0.76
p value	0.26	0.45	0.43	0.47	0.10	0.12	0.48	0.10

EDX : Electrodiagnostic study LS

rad : Lumbosacral radiculopathy

Polyneu : Polyneuropathy

를 보인 경우가 많음을 알 수 있었다(Fig. 3).

원인 인자를 찾고자 전기 신경학적으로 다발성 말초 신경병변이 있는 군과 없는 군 사이에 연령, 흡연력, 동맥혈내 산소 분압 및 이산화탄소 분압, 폐기능 검사 소견으로 FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF 25~75 %를 비교하여 상관 관계를 알아본 결과 통계적으로 유의성을 보인 검사 결과는 없었다(Table 4).

2. 임상 신경학적 검사

임상적으로 팔다리 저림을 호소하면서 심부건 반사 감소, 진동 및 위치감각 저하 그리고 내적근 위축 등 3가지 신경학적 검사중 2가지 이상에서 양성을 보인 경우를 다발성 말초신경병변증 소견이 있는 것으로 정하여, 44명의 대상 환자중 팔다리 저림을 호소한 환자는 18례, 심부 건반사 감소의 경우는 27례, 진동 및 위치감각 저하로 보인 경우는 8례 그리고 내적근 위축의 경우는 19례로 44명중 13명에서 임상적인 다발성 말초신경병증으로 진단되었다. 이들 13명의 전기 신경학적 검사 결과는 9명은 다발성 말초신경병변, 3명은 요추추부 신경근 병변, 1명은 정상 소견을

나타내었다. 전기 신경학적 검사에서 다발성 말초신경병변으로 진단된 22명 중 9명(20%)이 임상 신경학적 검사상 진단되었고, 13명(30%)은 음성을 보인 잠재성 다발성 말초신경병변으로 진단되어 증상을 호소하는 군보다 무증상인 군이 더 많았다(Fig. 4). 전기 신경학적으로 다발성 말초신경병변이 있는 군과 없는 군 사이의 임상 신경학적 검사 소견과의 상관관계를 알아 본 결과 손·발 저림을 호소한 환자군과 내적근 위축을 보인 환자 군에서 통계학적으로 유의성이 있는 결과($p < 0.05$)를 보였고, 심부건 반사 감소와 진동 및 위치 감각 감소는 유의성을 보이지 않았다($p > 0.05$)(Table 5).

고 찰

1985년 이후 Almitrine제 치료를 받은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 말초성 신경병변 발생에 대한 많은 보고^{10~16)}가 있으면서 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 신경병변의 높은 발생빈도에 대한 이전의 보고^{2~5)}에 관심을 갖게되었다. Almitrine은 저산소증시 afferent carotid body nerves를 자극하는 peripher

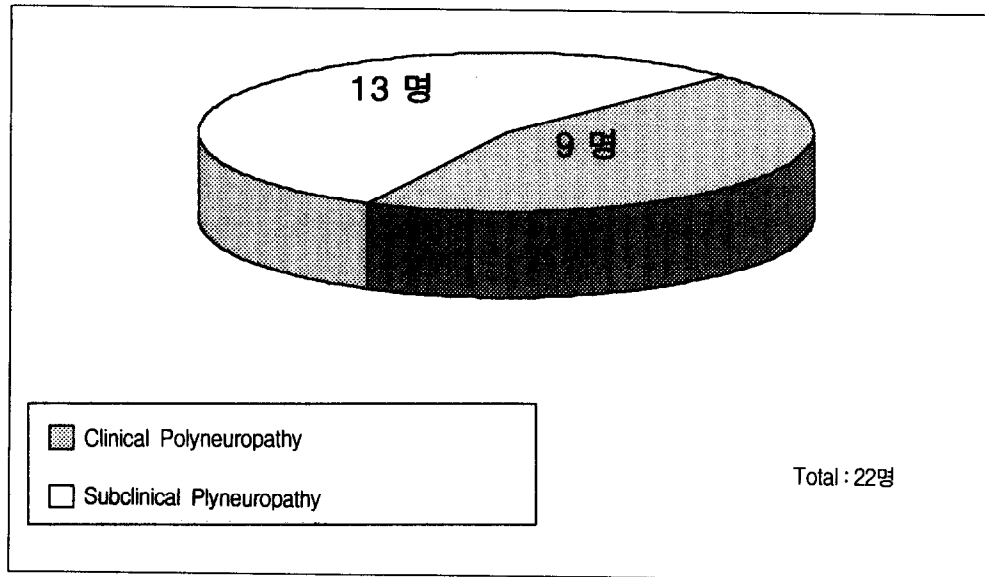


Fig. 4. Distribution of clinical and subclinical polyneuropathies

Table 5. Clinical Neurodiagnostic Studies of Polyneuropathy in COPD Patients

N : 44

	Polyneuropathy(명)	Non-Polyneuropathy(명)	p-value
Symptom*	12	6	0.03*
심부진반사 저하**	15	12	0.18
진동 및 위치 감각 감소	6	2	0.06
내적근 위축	11	3	0.01*

* : Tingling sensation of hand and foot

** : 이두근 반사, 삼두근 반사, 사두근 반사, 족 반사 중 2가지 이상의 심부진 반사의 저하를 보인 환자

× : significant value

al chemoreceptor agonist¹⁷⁾로서 분당 환기량을 증가시키고, 폐포로의 공기 유입을 증가시킨다. 그러나 심각한 부작용으로 말초성 신경병변이 보고되고 있다. Allen 등¹⁵⁾은 신경병변이 없는 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 Almitrine(50mg/day, 9~18개월)을 복용한 5명 중 4명의 신경병변 발생을 보고하였다.

본 연구에서는 이러한 약물 복용력이 없는 44명의 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 전기 진단학적 검사를

통하여 조사한 결과 22명인 50%에서 다발성 말초신경병증의 소견을 나타내었다. 이전의 연구 결과와 비교하면 1968년 Appenzeller 등²⁾이 COPD 환자 8명에서 7명의 다발성 말초신경병변을 보여 87%의 발생빈도 보고하였고, Narayan 과 Ferrati³⁾는 1978년 16명중 14명을 보고하여 90%의 발생빈도를 보고하였다. 그리고 1981년 Faden 등⁴⁾과 1984년 Valli 등⁵⁾은 23명과 19명에서 각각 87%와 95%의 높은 빈도를 보고하였다. 그러나 이러한 초기의

연구 결과들은 대상 환자 수가 20명 내외로 적었으며 체중 감소나 전신 근 위축이 동반된 환자들도 포함되어 영양 결핍에 의한 다발성 말초신경병변이 제외되지 못하였다. 그 후 1985 Moore 등⁶⁾은 43명의 대상 환자 중 58%, 1986년 Paramelle 등⁷⁾은 83명 중 60%을 보고하여 초기의 연구 결과에 비해서 낮은 발생 빈도를 보고하였다. 그러나 1992년 Jarret 등⁸⁾은 89명의 가장 많은 환자 수를 대상으로 하여 15명을 보고하여 18%로 전자에 비해 훨씬 낮은 발생빈도를 보고하였다. 국내에서는 최초로 1994년 노등⁹⁾이 41명을 대상으로 16명을 보고하여 39%의 발생빈도를 보고하였다. 이상의 연구 결과에서 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 말초신경병변의 발생은 18%에서 95%로 다양한 결과를 보이지만 그 발생빈도는 비교적 높은 것으로 사료되었다.

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 임상 신경학적 검사에 의한 다발성 말초신경병변이 나타난 경우와 전기 신경학적으로만 다발성 말초신경병변이 있는 경우를 비교하면, Appenzeller 등²⁾은 전기 신경학적 검사상 진단된 모든 환자에서 증상을 호소하였고, Faden 등⁴⁾은 전기 신경학적 검사상 진단된 20명 중 4명에서, Jarret 등⁷⁾은 11명 중 3명에서 증상을 보고하였으며 노⁹⁾등은 16명의 환자 중 7명을 보고하여 전기 신경학적으로 진단된 다발성 말초신경병변 환자 중 소수에서만 임상 신경학적으로 진단되어, 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 다발성 신경병변은 무증상 군이 많았다. 본 연구에서도 22명의 환자중 9명에서 임상 신경학적으로 진단되어 다른 연구에 비해서는 높은 비율을 차지하지만(41%), 무증상의 다발성 말초신경병변이 많은 것을 알 수 있었다.

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 말초신경병변이 오는 원인 인자에 대해서는 아직도 확실하게 알려진 것이 없으나, Faden 등⁴⁾은 흡연력과 전기 신경학적 검사의 이상 소견이 높은 상관관계를 보여 니코틴 또는 다른 물질이 신경에 독성으로 작용한 것으로 보고하였다. Jarret 등⁸⁾은 연령과 깊은 관계가 있다고 하였으며, Howard¹⁰⁾는 지속적인 저산소증이 말초 신

경병변의 주요 원인으로 생각하였으며, 노등⁹⁾은 폐기능 검사상 FEV1 값이 다발성 말초신경병변 환자군과 유의한 상관관계($p < 0.05$)를 나타내었다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 다발성 말초신경병변 환자군과 연령, 흡연력, 동맥혈 가스 분석, 폐기능 검사상 유의한 상관관계를 구하지 못하여 원인 인자는 찾을 수 없었다($p > 0.05$). 따라서 향후 대단위 검사를 시행하여 정확한 유병율과 원인을 규명하고 조직 병리학적 조사를 실시하여, 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 말초신경병변을 조기발견하며, 이에 대한 예방에 노력하여야 되리라 사료된다.

요 약

연구배경 :

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서의 다발성 말초신경병변은 상지보다는 하지, 운동 신경 보다는 감각 신경을 주로 침범하며, 병리학적으로 주로 수초탈락을 보인다는 것은 많은 연구에서 일치하는 소견을 보이나, 그 발생 빈도는 보고자마다 서로 다른 결과를 보고하였으며, 정확한 원인인자에 대해서는 확실하게 알려져 있지 않다. 저자들은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 임상 신경학적 검사와 전기 신경학적 검사를 시행하여 다발성 말초신경병변의 발생빈도와 침범부위 및 원인 인자를 찾고자 하였다.

방 법 :

만성 폐쇄성 폐질환의 여러 증상을 보이면서 폐기능 검사상 FEV1과 FEV1/FVC이 70% 이하이고 provocation test 상 가역반응을 보이지 않으며 어떠한 대사성 질환도 지니지 않으며, 신경에 독성을 야기하는 약물 복용의 과거력이 없는 44명을 대상으로 하여 임상 소견으로 팔·다리 저림, 신체검사상 심부전 반사감소, 진동 및 위치감각 저하, 내적근 위축을 조사하였고, 전기 신경학적 검사로서 운동신경과 감각신경의 전도검사 및 침근전도를 시행하여 다발성 말초신경병변을 진단하였다. 각 환자는 연령, 흡연력, 동맥혈 가스 분석, 폐기능검사 소견을 조사하였다.

결 과 :

44명의 대상 환자 중 22명이 전기 신경학적 검사상 진단되어 50%의 발생빈도를 보였으며, 임상 신경학적 검사상 20%인 9명이 양성을 보였다. 전기 신경학적 검사상 양성을 보인 22명 중 임상 신경학적 검사상 양성을 보인 군은 9명이었으며, 13명은 음성을 보여 무증상의 잠재성 다발성 말초신경병변이 많았다. 전기 신경학적 검사상 상지보다는 하지, 운동신경보다는 감각신경 이상이 많았으며, 신경 손상 유형은 축삭변성이 수초탈락보다 많았다. 유발 인자에 대한 검사로서 연령, 흡연력, 동맥혈 가스 분석, 폐기능 검사 소견 중 의미 있는 인자는 찾을 수 없었다.

결 론 :

만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 다발성 말초신경병변이 비교적 높은 발생빈도를 보여, 이에대한 조기 발견에 관심을 가져야 하며, 향후 대단위 검사로서 보다 정확한 유병률과 함께 원인과 조직 병리학적인 조사가 더 이루어져야 되리라 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Kinsmann RA, Yaroush RA, Fernandez E, Dirks JF, Schocket M, Fukuhara J : Symptoms and Experiences in Chronic Bronchitis and Emphysema. *Chest* 83 : 755, 1983
2. Appenzeller O, Parks RD, Mackee J : Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med* 44 : 837, 1968
3. Narayan M, Ferranti R : Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe chronic hypoxemia. *Arch Phys Med Rehabil* 59 : 188, 1978
4. Faden A, Mendoza E, Flynn F : Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease, possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 38 : 639, 1981
5. Valli G, Barbieri S, Sergi P, Fayoumi Z, Beradinelli P : Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 47 : 1117, 1984
6. Moore N, Lerebours G, Semant J, Ozenne G, David Ph, Nouvet G : Peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Lancet* ii : 1311, 1985
7. Paramelle B, Villa A, Stoebner P, Muller P, Gavelle D, Lesbros J, Brambilla C : Peripheral neuropathies and chronic hypoxia in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir Dis* 69 : 715, 1986
8. Jarratt JA, Morgan CN, Twomey JA, Abraham R, Sheaff PC, Pilling JB, Payan J, Mitchell JD, Tang O, Arnaud F, Howard P : Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease : a multi-center electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J* 5 : 517, 1992
9. 노진이, 이현숙, 윤 권, 박영옥 : 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 다발성 신경병변에 대한 임상 및 전기진단학적 조사. *대한재활의학학회지* 18 : 828, 1994
10. Chedru F, Nodzenski R, Dunand JF, Amarenco G, Ghnassin R, Ciaudo-Lacroix C, Said G : Peripheral neuropathy during treatment with almitrine. *Br Med J* 290 : 896, 1985
11. Ghertardi R, Louran F, Benvenuti C, Perrier M, Lejonc JL, Schaeffer A, Dogos JD : Peripheral neuropathy in patients treated with almitrine dimesylate. *Lancet* i : 1247, 1985
12. Alani SM, Twomey JA, Peake : Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* ii : 1251, 1985
13. Suggett AJ, Jarret JA, Proctor A, Howard P : Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* ii : 830, 1985
14. Wouters EFM, Greve LH, Steenhuis ES, Gimeno F : Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet*

ii : 336, 1988

15. Allen M, Prowse K. : Peripheral nerve function in patients with chronic bronchitis receiving almitrine or placebo. *Thorax* 44 : 292, 1989
16. Howard P : Hypoxia, almitrine, and peripheral

neuropathy. *Thorax* 44 : 247, 1989

17. Laubie M, Schmitt H. : Longlasting hyperventilation induced by Almitrine : Evidence for a specific effect on carotid and thoracic chemoreceptor. *Eur J Pharmacol* 61 : 125, 1980