

당뇨병성 신경병증 진단법의 유용성(예비보고) - Feldman 등의 2단계 진단법에 대하여 -

아주대학교 내분비내사 내과

신영구 · 오윤정 · 고영윤 · 이성근
이성규 · 정운석 · 이관우 · 김현만

서 론

당뇨병성 신경병증은 당뇨병의 미세혈관 합병증중의 하나로 흔하게 발견되는 질환이다¹⁾. 대부분은 말초 신경병증으로 2차적인 발의 궤양, 감염과 같은 당뇨병성 족부병변을 유발하며^{2,3)} 미국에서는 비이상성 하지 절단의 50-70%를 차지한다고 알려져 있다⁴⁾. 이러한 합병증을 예방, 조절하기 위하여 당뇨병성 신경병증의 조기진단은 필수이다. 그러나 당뇨병성 신경병증의 증상이 다양하고 당뇨병형에 따라 발생률이 달라^{1,5)} 이를 간단하고 명료하게 진단할 방법이 없었다⁶⁾. 이로 인해 당뇨병성 신경병증의 유병률은 보고자마다 다양한 차이를 보이고 있다^{1,5,7,11)}. 현재까지 당뇨병성 신경병증에 관련된 연구는 많으나, 특히 국내연구에서 그 진단방법이 명확하게 기술되어 있지 않은 경우가 많은 것 같다.

1985년 Dyck 등은 진단 및 병기 분류를 위해 당뇨병성 신경병증의 진단법을 소개하였고^{7,9)} 1988년 San Antonio 회의에서 이 질환의 진단 및 병기결정에 대한 일치된 의견이 제시되었으며⁸⁾ 그후로도 표준화된 검사법을 개발 중이다^{6,12,14)}. 그러나 이 질환의 진단법은 너무 복잡하고 전문적이어서 연구목적으로는 적합하지만 실용성이 적은 편이었다. 이후 1994년 Feldman 등이 실용적이며 임상적으로도 간편한 선별과 확진검사의 2단계로 이루어진 진단법을 소개하였다⁴⁾. 선별검사로는 MNSIQ(Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire)와 MNSIC(Michigan Neuropathy Screening Instrument Clinical exam.)를 사용하였고 확진법으로는 MDNS(Michigan Diabetic Neuropathic Score)

와 NCV(Nerve Conduction Velocity)를 사용하였다. 이들의 방법론은 최근 1997년 IDF(국제당뇨병연맹, 헬싱키)에서 중요하게 대두되었으며 세계적으로 관심과 호응도가 증가하는 추세이다. 그러나 이들의 대상군은 당뇨병의 유병기간이 평균 15.3년으로 대상군의 많은 수가 진행된 당뇨병성 신경병증을 나타냈고 이로 인해 MNSIC, MDNS, NCV가 다소 높게 평가되었을 가능성이 있다. 또한 모든 당뇨병 환자에서 NCV를 시행하고 이 검사로 정기적인 추적관찰을 하는 것은 현실적으로 어려운 문제일 것이다.

따라서 저자 등은 보다 간편하게 당뇨병성 신경병증을 진단하고 추적 관찰할 수 있는 기준을 마련하는 것이 필요하다고 생각하여 예비연구로서 Feldman 등의 방법이 한국인 당뇨병 환자에서 선별검사로 유용한지를 알아보았다.

대상 및 방법

1996년 8월 1일부터 1997년 4월 30일까지 아주대학교 병원 내분비내과에 내원한 인슐린비의존형 당뇨병 환자 99명을 대상으로 하였다.

대상 모두에게 MNSIQ, MNSIC, MDNS, NCV를 시행하였다⁴⁾. 간략하게 설명하면 15개 문항으로 이루어진 MNSIQ는 대상에게 추가 설명이 없는 설문지 방법으로 검사자의 결과유도 가능성을 배제하였고 간단한 선별적 검사인 MNSIC를 시행한 후 정량적 감각기능평가, 운동기능평가, 사지의 심부건 반사능 평가의 세 항목으로 이루어진 MDNS를 검사자간의 오차를 줄이기 위하여 한정된 2인이 검사하였다. NCV는 운동신경 6개와 감각신경 6개로 총 12개의 신경에서 재활의학과 근전도실에 의뢰하여 시행하였고 판독은 1인의 재활의학과 전문의가

접 수 : 1997년 8월 26일
통 과 : 1998년 2월 24일

하였으며 Feldman 등의 결과와 비교하기 위해 정중 감각신경, 정중 운동신경, 비골 운동신경, 척골 감각신경, 비복 감각신경과 같은 5개 신경의 결과만을 사용하였다. 신경병의 진단은 Feldman 등에 기초하여(Table 1) 전술한 4가지 진단법중 확진법에 해당하는 MDNS와 NCV의 진단기준을 만족한 경우로 하였으며 단순 회귀분석을 통하여 4가지 진단법간의 상관관계를 구하였고 이때의 NCV 결과는 저자 등이 시행했던 12개 신경의 결과를 사용하였다. NCV를 종속변수로 한 다중 회귀분석을 이용하여 각 진단법 사이의 상호 영향을 배제한 상태에서 비교적 객관적이고 신뢰성이 높은 방법인 NCV와 상관성이 있는 진단법이 무엇인지를 분석하였다. 또한 당뇨병성 신경병증을 발견하기 위한 문진표의 선별검사로서의 유용성을 알아보기 위하여 MNSIQ의 민감도와 특이도를 Feldman 등의 방법대로 15개 문항에 대하여 구하였고 문진문항중 혈관성 질환에 의한 증상을 배제할 수 없는 2문항을 제외한 13개 문항에 대하여 각각의 민감도와 특이도를 구하였다. 이후 특이도가 높은 증상을 진단에 강하게 반영시키기 위하여 문항의 특이도에 따라 5점부터 1점까지 차등점수화 하였다(Table 2). 새로운 문진표의 점수가 5점 이상일 때는 당뇨병성 신경병증으로 하였고 5점 미만일 때를 당뇨병성 신경병증이 아니라고 판정하였으며 새로운 점수체계의 임상적 유용성은 민감도 및 특이도가 모두 60% 이상일 때로 하였다.

Table 1. The Criteria of Neuropathy by Feldman

		Neuropathy	
Screening	MNSIQ	≥ 6/15	
	MNSIC	≥ 3/8	
Confirm	MDNS	≥ 6/46	
	NCV	≥ 2/5	

Table 2. The New Scoring System for 13 of 15 Questions According to specificity

Specificity(%)	100	≥90	≥80	≥70	≥50
New Scoring	5	4	3	2	1

결 과

Feldman 등의 방법대로 시행한 경우 당뇨병성 신경병증이 있는 군과 없는 군이 각각 39명과 60명이었으며 당뇨병의 유병기간 외에는 양군사이에 유의한 차이는

없었다(Table 3). 선별검사법인 MNSIQ와 MNSIC의 민감도는 12.8%였고 특이도는 각각 88.3%, 98.3% 였으며 확진법인 MDNS 및 NCV의 민감도는 100%, 특이도는 각각 68.3% 및 61.6%였다(Table 4). MNSIQ의 문항 중 혈관성 질환의 증상을 배제할 수 없는 2문항을 제외한 13개 문항에 대하여 Feldman 등의 방법은 민감도와 특이도가 각각 10.3%, 95% 였다(Table 5). 각 문항별 특이도는 100%가 3문항, 90% 이상이 6문항, 80% 이상이 0 문항, 70% 이상이 2문항, 50% 이상이 2문항이었다(Table 6). 문항별 특이도에 따른 차등 점수화시 민감도는 46.2%, 특이도는 71.7% 였다(Table 5).

상기의 4가지 진단법 사이의 상관성은 단순 회귀분석상 통계적으로 유의하였다. 그러나 신경 검사를 통하여 얻은 12개의 NCV 성적을 종속변수로 한 다중 회귀분석상 유의한 상관관계를 보이는 방법은 MDNS뿐이었다(Table 7).

Table 3. The Clinical Characteristics of the Subjects

	Without Neuropathy (n=60)		With Neuropathy (n=39)	
Age(years)	51.9	± 11.7	55.3	± 12.6
BMI(kg/m ²)	24.4	± 2.7	23.2	± 3.1
Duration(months)	80.9	± 71.8*	114.7	± 97.4
FBS(mg%)	192.7	± 65.1	195.2	± 66.2
HbA1c(%)	9.0	± 2.0	9.2	± 2.3

The data was expressed as Mean ± SD

*p<0.05 compared with neuropathy group

FBS: fasting blood sugar BMI: body mass index

Table 4. The Results of Diagnostic Methods

(%)	MNSIQ	MNSIC	MDNS	NCV
Sensitivity	12.8	12.8	100.0	100.0
Specificity	88.3	98.3	68.3	61.6

Table 5. The Sensitivity and Specificity of 13 Questionnaire in MNSIQ and New Scoring System

(%)	MNSIQ	New Scoring
Sensitivity	10.3	46.2
Specificity	95.0	71.7

Table 6. The Frequency of Positive Response to 13 Questionnaire between Neuropathy and Non-neuropathy Groups

No	NN(%)	N(%)	No	NN(%)	N(%)
1	0.0	12.8	8	8.3	23.1
2	40.0	28.2	9	6.7	5.1
3	10.0	15.4	10	5.0	7.7
4	26.7	15.4	11	43.3	28.2
5	28.3	28.2	13	0.0	15.4
6	3.3	15.4	14	8.3	12.8
7	0.0	5.1	T	13.0	88.0

NN: Non-neuropathy N: Neuropathy T: total

Table 7. The results of multiple correlation with NCV as dependent variable

	B	β	Sig T
MNSIQ	0.179	0.095	0.29
MDNS	0.391	0.490	0.00
MNSIC	-0.089	-0.017	0.88

고 안

당뇨병성 신경병증의 선별 검사법으로 Feldman 등이 제시한 MNSIQ나 MNSIC로는 당뇨병성 신경병증을 선별할 수 없었다. 이들의 방법으로 신경병증을 진단하였을 때 당뇨병성 신경병증이 있는군과 없는군의 MNSIQ 및 MNSIC의 민감도는 12.8%였다. 이는 Feldman 등의 MNSIQ 41.2%, MNSIC 82.4%에 비하여 상당히 낮은 결과이며 Feldman 등과 저자 등의 대상환자군의 특성의 차이가 원인으로 생각된다. 당뇨병성 신경병증의 위험요인은 환자의 연령, 당뇨병의 유병기간, 혈당조절의 정도, 신장 등이 있다^{1, 5, 8-10, 14, 15}. 저자 등의 대상군은 Feldman 등의 대상군에 비하여 당뇨병의 유병기간이 짧고 혈당조절도 보다 양호하여 그들의 대상군보다 MNSIQ 및 MNSIC의 민감도가 떨어진 것으로 생각되었다. 따라서 Feldman 등의 방법은 새로 진단되는 당뇨병 환자에게는 당뇨병성 신경병증을 선별하기 위한 검사법으로 부적절한 것으로 생각되었다. 이외에도 저자 등은 Feldman 등의 방법론의 몇가지 제한점을 고려 하였다. 첫째, 당뇨병성 신경병증은 어떤 신경을 침범하는가에 따라 다양하고도 특징적인 증상들이 있다⁹. 이러한 증상이 하나밖에 없다고 당뇨병성 신경병증을 배제하기는 어려울 것이다. 저자 등의 결과도 특이도가 100%인 특징적

증상이 3분항이나 되었다. 따라서 저자 등은 특이도가 높은 증상이 단 하나만 있어도 당뇨병성 신경병증으로 분류하기 위하여 문항의 특이도에 따라 차등 점수화를 도입하였다. 이 방법은 민감도가 46.2%로 만족스럽지는 않으나 Feldman 등에 의한 방법의 10.3%보다 약 5배 가까이 증가되었다. 증상의 특이도의 반영이 문진표를 이용한 선별검사시 민감도를 증가시키는 한가지 요인이 될 수 있을 것이다. 둘째, Feldman 등은 문진표에 당뇨병성 신경병증 이외의 증상일 가능성이 있는 증상을 포함하여 그 민감도를 더욱 감소시킨 것으로 생각되었다. 그러나 저자 등은 MNSIQ에서 2개항을 제외한 13개항에 대한 새로운 진단기준을 만들 수 없어 기존의 15개항의 결과와 비교하지는 못하였다. 셋째, 한국인 당뇨병 환자에게 적용시 문진내용에 대한 환자들의 부적절한 이해가 민감도를 감소시킨 것으로 생각되었다. 즉, 외래어로 이루어졌거나 한국인의 어감에 맞지 않는 문진내용을 한국인 당뇨병 환자들이 잘못 이해하여 부적절한 응답을 한 것을 자주 관찰하였다. Feldman 등은 환자들의 어감에 맞는 표현을 사용한 반면, 저자 등은 한국어로 번역한 문진내용을 그대로 사용한 것이 원인으로 생각되었다. 증상이 전기 생리학적 검사 및 정량적 감각기능 검사와 잘 일치한 보고들이^{5, 14, 16-18}) 있는데, 대부분은 McGill pain questionnaire와 같이 증상을 자세히 기술한 방법을 사용하였다. Dyck 등도 당뇨병성 신경병증의 증상을 의학적 용어가 아닌, 환자들의 사용언어를 사용하여 파악할 때 문진에 대한 이해에 오류가 없음을 강조하고 있다⁷.

상기의 4가지 진단요소들중 신경 전도검사와 다른 검사법 사이에는 단순 회귀분석시 MNSIQ를 제외하고는 통계적으로 유의한 상관성이 존재하였다. 그러나 검사법 상호간의 영향을 배제하기 위한 다중 회귀분석시 유의한 상관성을 갖는 방법은 MDNS뿐이었다(Table 7). 또한 결과를 제시하지는 않았지만 MDNS와 MNSIC 사이에도 유의한 상관성이 있었다. MNSIC와 MDNS의 구성요소상 MNSIC 요소의 절반 이상이 MDNS와 같기 때문이다. 따라서 민감도가 현저히 떨어지는 MNSIC가 민감도 및 특이도가 높은 MDNS와 통계적으로 유의한 상관성을 보이므로 선별검사시 MNSIC는 생략해도 좋을 것이다. MNSIQ는 다른 어떤 검사와도 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 즉, Feldman 등이 제시한 문진표는 선별 검사로서 의의가 없었다. 그러므로 당뇨병성 신경

병증의 진단은 새로운 문진표를 통한 선별검사와 MDNS 및 신경 전도검사를 통하여 진단이 가능할 것으로 생각된다. 따라서 특이도가 높은 증상을 중심으로 한국인 당뇨병 환자들이 흔하게 표현하는 증상들을 반영할 수 있는 문진표 개발의 필요성을 제안하며 저자들은 한국인 당뇨병 환자들이 주로 호소하는 증상을 중심으로 새로운 문진표의 개발을 위한 연구를 진행 중이다.

요 약

목 적 : 당뇨병성 신경병증의 증상은 이질환의 진단에 중요하며 진단을 위한 한국인에 맞는 문진표의 개발이 필요하다. 1994년에 문진표가 포함된 2단계의 진단법이 Feldman 등에 의해 제시되었는데 한국인 당뇨병 환자에서 문진표 개발을 위한 예비연구로서 당뇨병성 신경병증의 진단시 이들의 진단법을 적용하여 검토하였다.

방 법 : 1996년 8월 1일부터 1997년 4월 30일까지 아주대학교 내분비대사 내과에 내원한 인슐린 비의존형 당뇨병 환자 99명을 대상으로 하여 Feldman 등의 방법대로 당뇨병성 신경병증을 진단하고 4가지 진단요소의 민감도 및 특이도를 구하였다. 문진표의 경우, 특이도가 높은 증상을 반영시키기 위해 항목을 특이도별로 차등 점수화하여 새로운 점수를 부과한 방식으로 민감도 및 특이도를 구하였으며 임상적 유용성은 민감도와 특이도가 모두 60% 이상일 때로 하였다.

결 과 : Feldman 등의 방법시 MNSIQ와 MNSIC의 민감도가 12.8%, 특이도는 각각 88.3%, 98.3% 였고 MDNS 및 NCV는 민감도가 100%, 특이도는 각각 68.3%, 61.6%였다. MNSIQ에서 15개항중 13개항에 차등 점수체계를 적용시, 민감도가 46.2%, 특이도는 71.7%였다. 다른 2개의 문항은 혈관질환의 증상을 배제할 수 없어 제외하였다. 상기 4가지 진단법상 가장 연관성이 높은 검사법은 MDNS와 NCV였다. MNSIQ는 다른 검사법과 연관성이 없었다. MNSIC는 MDNS 및 NCV와 연관성이 있었으며, MNSIC는 MDNS와 구성 요소가 비슷하지만 민감도는 낮았다.

결 론 : Feldman 등에 의한 진단법중 선별검사 항목인 MNSIQ 및 MNSIC는 당뇨병성 신경병증의 선별검사에 도움이 되지 못하였다. 따라서 특이도가 높은 증상을 중심으로 한국인 당뇨병 환자들이 흔하게 표현하는 증상을 중심으로 새로운 문진표의 개발이 필요하며 MNSIC는 진단과정에서 생략해도 좋을 것이다.

=Abstract=

**Clinical Efficacy of Diagnostic Approach of Diabetic Neuropathy in Korean NIDDM(Preliminary report)
- with Feldman's Approach to Diabetic Neuropathy -**

Young Goo Shin, M.D., Yoon-Jung Oh, M.D.
Young-Yoon Ko, M.D., Seong-Keun Lee, M.D.
Seong-Kyu Lee M.D., Yoon-Sok Jung M.D.
Kawn-Woo Lee M.D., and Hyeon-Man Kim, M.D.

*Department of Endocrinology & Metabolism,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Objectives : It is important to consider the symptoms of diabetic neuropathy in determining a diagnostic approach. To evaluate diabetic neuropathy, an appropriate questionnaire for Korean diabetic patients is required. In 1994, Feldman et al. proposed the two-step diagnostic approach which included a questionnaire. To adapt a diagnostic approach and questionnaire for Korean diabetics, we initially diagnosed diabetic neuropathy by using Feldman's method and by assessing the efficiency of their method for Korean diabetics as a preliminary study.

Methods : We diagnosed diabetic neuropathy with Feldman's method in 99 NIDDM patients who visited Ajou university hospital from October 1, 1996 to April 30, 1997. The sensitivity and specificity of Feldman's 4 diagnostic procedures were evaluated. To include the highly specific symptoms in the diagnostic approach, we applied a different scoring system(from 5 to 1) to the questionnaire according to specificity and then evaluated the sensitivity and specificity with this new system. If the sensitivity and specificity were 60% or more, the new scoring system was regarded as clinically useful.

Results : Using Feldman's method, the sensitivity of MNSIQ and MNSIC was 12.8% and the specificity was 88.3% and 98.3%, respectively. The sensitivity of MDNS and NCV was 100% and the specificity was 68.3% and 61.6%, respectively. The new scoring system consisted of 13 of 15 questions with sensitivity of 46.2% and specificity of 71.7%, omitting 2 questions due to possible relation to vascular symptoms. Among the 4 diagnostic procedures, the strongest correlation existed between MDNS and NCV. None of the procedures had a

significant correlation with MNSIQ. MNSIC, which shares similar characteristics with MDNS, had significant correlation with MDNS and NCV, but its sensitivity was very low.

Conclusion : MNSIQ and MNSIC were not useful as screening instruments in the diagnostic approach to diabetic neuropathy using Feldman's method. Thus, a new questionnaire composed of symptoms common in Korean diabetic patients should be designed, and MNSIC could be omitted from the diagnostic approach.

Key Words : Diabetic neuropathy, Diagnosis

REFERENCES

- 1) 이이형, 윤정환, 임승길, 윤금석, 김원중, 김현만, 이현철, 허갑범: 당뇨병의 병형에 따른 합병증에 관한 연구. *대한당뇨병학회지* 9:197, 1985
- 2) 김현만: 당뇨병성 신경병증의 평가와 치료. 제3회 당뇨병의 오늘과 내일. p115, 연세대학교 의과대학 내분비 연구소, 1997
- 3) 김현만: *Assesment of diabetic neuropathy*. 당뇨병 하계 Workshop 1996. p57, 대한당뇨병학회, 1996
- 4) Feldman EL, Brown MB, Stevens MJ, Canal N, Thomas PK, Greene DA: *A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy*. *Diabetes Care* 17:1281, 1994
- 5) Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DDR, Sonksen PH: *A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the united kingdom hospital clinic population*. *Diabetologia* 36:150, 1993
- 6) Maser RE, Nielsen VK, Bass EB, Manuao Q, Dorman JS, Delsey SF, Becker DJ, Orchard TJ: *Measuring diabetic neuropathy: Assessment and comparison of clinical examination and quantitative sensory testing*. *Diabetes Care* 12:270, 1989
- 7) Dyck PJ: *Detection, characterization, and staging of polyneuropathy assessed in diabetics*. *Muscle & Nerve* 11:21, 1988
- 8) Consensus Panel: *Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy(Consensus statement)*. *Diabetes* 37:1000, 1988
- 9) Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service J: *Clinical and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy*. *Brain* 108:861, 1985
- 10) 고경수, 오태근, 김철희, 박경수, 이문규, 김성연, 조보연, 이흥규, 고창순, 민현기: 한국인 인슐린 비의존형 당뇨병 합병증에 관한연구. *대한당뇨병학회지* 15:257, 1991
- 11) Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä: *Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects*. *Diabetes* 38:1307, 1989
- 12) Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ: *The Rochester diabetic neuropathy study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity*. *Neurology* 42:1164, 1992
- 13) Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, Melton LJ, O'Brien PC, Litchy WJ, Windebank AJ, Smith BE, Low PA, Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR: *The Rochester diabetic neuropathy study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests*. *Neurology* 41:799, 1991
- 14) Franklin GM, Kahn LB, Baster J, Marshall JA, Hamman RF: *Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The San Luis Valley Diabetes Study*. *Am J Epidemiol* 131:633, 1990
- 15) Adler AI, Stensel V, Boyko EJ, Forsberg RC, Ahroni JH, Smith DG: *Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy*. *Diabetes Care* 20:1162, 1997
- 16) Veves A, Manes C, Young MJ, Boulton AJM: *Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy*. *Diabetes Care* 17:1200, 1994
- 17) Masson EA, Hunt L, Gem JM, Boulton AJM: *A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy*. *Pain* 38:25, 1989
- 18) Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC, Swanson CJ: *Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis*. *Neurology* 36:1300, 1986