https://doi.org/10.17340/jkna.2021.2.21

자율신경질환의 척도

조은빈[a,b] 박기종[a,b]

경상대학교 의과대학 신경과학교실 및 건강과학연구원[a], 창원경상대학교병원 신경과[b]

Clinical Assessment Scales in Autonomic Nervous System Disorders

Eun Bin Cho, MD, PhD[a,b], Ki-Jong Park, MD, PhD[a,b]

Department of Neurology, Gyeongsang Institute of Health Science, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea[a]
Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea[b]

The autonomic nervous system plays an important role in maintaining homeostasis mediated by the parasympathetic, sympathetic and enteric systems. Autonomic failure adversely affects body function and may increase morbidity and mortality. Therefore, the scoring systems, such as Ewing's classification and Composite Autonomic Scoring Scale (CASS), were developed to detect and quantify autonomic deficits, primarily focusing on the cardiovascular reflex system. Autonomic disorders manifest with a myriad of symptoms resulting from the dysfunction of the gastrointestinal, genitourinary, secretomotor, pupillomotor systems as well as cardiovascular system. Several self-report questionnaires, such as Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS), Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT), Survey of Autonomic Symptom (SAS), were also used to support to detect various signs and symptoms of autonomic dysfunction in clinical settings. In this review, we introduce clinically useful assessment scales in autonomic nervous system disorders.

J Korean Neurol Assoc 39(2 suppl):60-72, 2021

Key Words: Autonomic nervous system, Symptom assessment, Questionnaire

서 론

자율신경계는 교감, 부교감, 장신경계로 나뉘어 신체 전반에 분포하며, 자율신경 반사를 통해 혈압, 심박수, 체온, 호흡, 위장관, 방광, 성기능을 조절하여 신체 항상성을 유지하고 제어하는 역할을 한다.[1] 말초신경병증 및 다계통위축증과 같은 퇴행뇌질환을 포함하여 다양한 질환에서 자율신경조절장애가 동반될 수 있다.[2,3] 의료진은 자율신경 부조화로 인한 증상 및 징후가 있는지 찾고, 자율신경병증이 의심된다면 검사를 통하여 실제 자율신경기능이상이 동반되었는지를 확인하여야 한다.

Received September 29, 2020 **Revised** October 30, 2020
Accepted October 30, 2020

Address for correspondence: Ki-Jong Park, MD, PhD
Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea
Tel: +82-55-214-2639 Fax: +82-55-214-2638
E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

자율신경기능 평가를 위해 심혈관자율신경계를 가장 흔하게 검사하는데, 이는 특정 자극이나 상황에 대한 혈압과 맥박의 변화를 관찰하는 것으로 높은 민감도로 비교적 쉽게 평가할 수 있기 때문이다.[4,5] 그러나 심혈관계검사 하나만으로는 전반적인 자율신경기능의 이상 유무를 판단하기 어려워, 교감 및 부교감신경기능을 평가하는 여러 가지 검사 결과를 통한 종합적인 판단이 필요하다. 자율신경병증 초기에는 심혈관계의 이상 소견뿐만 아니라 땀 분비 감소가 잘 동반된다.[6,7] 기기를 이용한 자율신경검사 결과를 바탕으로, 자율신경기능이상의 중증도를 종합적으로 판단하는 척도로는 1993년 고안된 Composite Autonomic Severity Score (CASS)가 가장 많이 쓰이고 있다.[8-10] 하지만 위장관, 방광, 성기능, 동공 조절 등 심혈관계 및 땀 분비 외 기능은 검사로 수치화하기 어렵고, 자율신경검사를 위해서는 기기가 필요하기 때문에 외래에서 직접 시행하기 어려운 점이 있다. 이에 따라 자율신경기능의 평가에 다양한 형태의 자율신경증상 설문지를 개발하여 유용하게 사용하고 있다. Autonomic Symptom Profile (ASP), Composite Autonomic

Symptom Scale (COMPASS), Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT), Survey of Autonomic Symptom (SAS), Orthostatic grading scale (OGS) 등이 자율신경이상증상의 종류 및 중증도 평가에 이용된다.[11-14] 본 논문에서는 자율신경기능이상의 진단 및 중증도 평가를 위해 임상에서 활용하고 있는 대표적 척도 및 설문지를 소개하고자 한다 (Tables 1, 2).

본 론

1. 자율신경검사 결과에 따른 척도

1) Ewing's classification of autonomic failure (Appendix 1)

1980년대 초에 Ewing와 Clarke[15]는 당뇨병신경병증에서 자율신경기능이상을 평가하기 위한 5가지 심혈관반사검사를 제안하였다. 발살바법 중 심박수 반응(발살바비), 심호흡시 심박수 변이(E:I ratio), 기립 후 심박수 반응(30:15 ratio)을 통해 부교감신경기능을 평가하고, 기립시 수축기 혈압 저하 정도와 지속적인 손잡이 잡기

Table 1. Autonomic dysfunction severity scale

Composite Autonomic Scoring Scale (CASS)			Score	Ewing's classification	Assessment
Evaluation items	Cardiovagal	Heart rate on deep breathing Valsalva ratio	0-3	Heart rate on deep breathing Valsalva ratio 30:15 ratio to standing	Normal or borderline or abnormal
	Adrenergic	Phase II, IV during Valsalva maneuver Orthostatic hypotension	0-4	Systolic BP fall to standing Diastolic BP increase to sustained handgrip	
	Sudomotor	QSART	0-3	None	
Interpretation		Mild autonomic dysfunction	1-3	Normal: all normal or 1 borderline Early: 1 abnormal cardiovagal or 2 borderline	
		Moderate	4-6	Definite: ≥2 abnormal cardiovagal	
		Severe	7-10	Severe: ≥2 abnormal cardiovagal and ≥1 abnormal or 2 borderline adrenergic	

BP; blood pressure, QSART; quantitative sudomotor axon reflex test.

Table 2. Autonomic dysfunction severity scale: symptom questionnaire

Symptom domain	COMPASS 31		SCOPA-AUT		Survey of autonomic symptom			Autonomic symptom checklist	
	Number of questions	Score	Number of questions	Score	Number of questions	Symptom score	Impact score	Number of questions	Score
Orthostatic intolerance	4	40 (40.0)	3	9 (13.0)	1	1	5 (8.0)	6	36 (23.0)
Gastrointestinal	12	25 (25.0)	7	21 (30.0)	3	3	15 (25.0)	5	36 (23.0)
Secretomotor	4	15 (15.0)	2	6 (9.0)	4	4	20 (33.0)	4	24 (15.0)
Vasomotor	3	5 (5.0)	2	6 (9.0)	2	2	10 (17.0)	-	-
Bladder	3	10 (10.0)	6	18 (26.0)	1	1	5 (8.0)	-	-
Pupillomotor	5	5 (5.0)	1	3 (4.0)	-	-	-	-	-
Sexual dysfunction	-	-	2	6 (9.0)	1 for male	1 for male	5 (8.0) for male	5 for male	30 (19.0) for male
Hypoglycemic unawareness	-	-	-	-	-	-	-	5 DM patients	30 (19.0) DM patients
Total	31	100	23	69	11 female, 12 male	11 female, 12 male	55 female, 60 male	25	156

Values are presented as number (%).
COMPASS 31; Composite Autonomic Symptom Scale 31, SCOPA-AUT; Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, DM; diabetes mellitus.

(hand grip)를 통한 이완기 혈압 상승 정도로 교감신경기능을 평가하였다. 이러한 심혈관 반사를 유발하는 자율신경 경로에는 부교감신경과 교감신경이 함께 작용한다. 심박수 변화에는 심장의 부교감신경계가 주로 관여하나, 발살바비와 같이 교감신경계기능이 심박수 변동에 영향을 주기도 한다.[5] 기립시 혈압의 변화도 교감신경작용에 의한 말초 혈관수축이 주요 기전이나, 이외 체액량 감소 등 다양한 요소가 영향을 미친다.[16]

각각의 자율신경검사 결과는 정상(normal), 경계(borderline), 비정상(abnormal)으로 구분하고, 이 결과의 조합으로 자율신경부전의 정도를 4가지로 분류하였다. 정상(normal), 모든 결과가 정상이거나 하나가 경계; 초기 신경병(early), 심박수 검사 세 가지 중 1가지가 비정상이거나 2개가 경계; 명확한 신경병(definite), 심박수 검사 세 가지 중 2가지 이상 비정상; 중한 신경병(severe), 심박수 검사 세 가지 중 2가지 이상 비정상이면서 혈압검사 두 가지 중 1개 이상 비정상 혹은 2개 모두 경계; 비전형적(atypical), 이외의 검사 결과 조합인 경우이다.[17] 이러한 분류는 당뇨병성 자율신경손상의 초기에는 부교감신경기능이상이 선행하고, 이후 교감신경계 이상이 진행함을 반영한 것이다. 하지만, Ewing의 분류상 초기 단계가 자율신경기능이상 초기 단계를 의미하는 것인지에 대하여는 이견이 있다.[18]

Ewing의 분류는 말초자율신경병증뿐만 아니라 급성 뇌경색, 파킨슨병, 다계통위축증, 치매와 같은 중추자율신경장애에서도 사용되고 있다.[19,20] 이 척도는 비교적 간결한 자율신경검사 결과를 통해 이상 유무를 평가하고 중증도를 체계적으로 나누었지만, 나이에 따른 정상수치의 차이를 반영하지 못하였다.

2) CASS

1993년 Mayo Clinic의 Low에 의해 개발된 척도로, 표준화된 자율신경검사를 통해 아드레날린성 교감신경 및 심장미주신경기능, 교감신경절 후 땀 분비 기능이상 정도를 종합적으로 평가한다.[21] 아드레날린성 교감신경기능은 발살바법 중 phase II와 IV에서 관찰되는 박동 간 혈압(beat-to-beat blood pressure) 변화와 기립경사검사에서 기립저혈압(수축기 혈압 30 mmHg 이상 또는 평균 혈압 20 mmHg 이상 저하) 유무로 평가하며, 심장미주신경기능은 심호흡 및 발살바법 중 심박수 변이로 평가한다. 교감신경절 후 콜린성 기능은 아래팔, 근위부 하지, 원위부 하지, 발에서 시행한 정량적발한축삭반사검사로 평가한다. 상기 검사들은 임상적으로 의미 있는 증상을 비침습적으로 평가하고, 민감도와 특이도, 재현성이 확인되었으며 변동계수 20% 미만으로 이상적이다.[22] 검사 결과는 나이와 성별에 따른 정상수치와 비교한다.[23] 심장미주신경 및 땀 분비 기능이상은 0점(정상)에서 최대 3점, 교감신경기능이상은 0점에서 4점으로 척도화되어, 총 최대 10점으로 매겨진다. CASS 총점 1-3점은 경증(mild), 4-6점은 중등도(moderate), 7-10점은 중증(severe) 자율신경기능이상으로 해석한다. 검사상 중증인 경우, 자율신경기능이상 증상이 없는 환자와 구분을 위한 진단의 민감도는 94%, 특이도는 100%에 이른다.[21]

CASS는 객관적으로 평가한 점수라는 점에서 말초신경병증 및 파킨슨병, 다계통위축증, 치매, 다발경화증 등의 중추신경질환에서 자율신경기능이상의 척도로 광범위하게 사용되고 있다.[8-10] Ewing의 척도와 달리 나이와 성별에 따른 차이를 반영하여 제안되었지만, 임상에서 광범위하게 적용되기 어렵다는 한계도 있다. 첫째, 민감도, 특이도 및 재현성이 확인된 검사 도구를 이용한 정확한 검사가 필요하다. 둘째, 자동으로 점수를 계산해주는 소프트웨어가 없어, 숙련된 검사자가 기준에 따라 수치를 계산하고 점수화해야 한다는 점이다.[24]

2. 자율신경 설문지를 이용한 척도

1) ASP: COMPASS

1999년 Suarez 등[13]은 자율신경기능이상 증상의 분포와 중증도를 평가하기 위해 11개의 영역, 169개의 질문으로 이루어진 자가보고 설문지 ASP를 소개하였다. 그리고 이들 항목에서 가중치를 부여하여 자율신경 증상 점수를 합한 COMPASS를 자율신경기능이상을 평가하는 척도로 제안하였다. COMPASS에는 임상적으로 중요한 질문으로 구성된 9개의 주요 자율신경 증상 영역 및 84개 문항(72개는 증상관련, 12개는 표현지수관련)이 포함되어 있다. 기립못견딤(9문항 40점), 땀 분비 등 분비기능장애(8문항 20점), 남성 성기능장애(8문항 30점), 방광기능장애(3문항 20점), 소화장애, 설사, 변비 등 위장관운동장애(13문항 40점), 시각증상을 포함한 동공운동장애(7문항 5점), 혈관운동장애(11문항 10점), 반사성 실신(5문항 20점), 수면장애(8문항 15점)가 포함되어 있다. 증상의 유무, 중증도, 분포, 빈도, 진행 유무에 기반을 두고 점수를 매기며, 양성반응에 대해 기본 1점이 배정되나 임상적으로 질병구분에 도움이 되는 증상은 2점 혹은 3점으로 차등 배점이 된다. 그리고 각 자율신경증상 영역 간에서도 임상 중요도에 따라 점수배분에 차이가 있다. 점수가 높을수록 자율신경계 장애가 심한 것으로, 가능한 최고 점수는 남성이 200점, 여성은 170점(성기능장애 문항이 없음)이다. COMPASS에 합산되지 않는 항목으로 과소표현(understatement) 혹은 과대표현(overstatement or psychosomatic) 지수를 나타내는 문항이 각각 6개씩 있으며, 증상을 과소 혹은 과대표현하였을 가능

성을 점수화한다. 과대표현 지수가 높으면, 질문에 답할 때 기질적인 원인 외 건강에 대한 염려, 신체기능에 대한 집착 등 감정적인 요인이 영향을 미쳤을 가능성을 고려하여야 한다.

자율신경기능검사를 이용한 CASS와의 비교 연구에서 COMPASS와 CASS는 의미 있는 관계를 보였다. 이후 여러 연구에서 COMPASS 총점 및 주요 증상군의 하위점수(subscore)를 자율신경기능이상 증상의 척도로 사용하였으나, 제한점도 있다.[12] 첫째, 점수를 매기는 방법이 매우 복잡하고 컴퓨터 분석이 필요하여 숙련된 사용자라도 일관되지 않은 점수를 얻을 수 있다. 둘째, 설문지 작성에 30분 이상으로 시간이 많이 소요된다. 셋째, 각 자율신경증상군 내 질문항목들에 대해 내적 일관성(internal consistency)이 평가된 적이 없다. 넷째, 일부 질문은 임상적 의미가 약하거나 불필요함이 확인되었다. 2012년 대한통증자율신경학회에서 ASP를 한국어로 번역하였고 이후 임상에서 사용하기도 하였으나, 내용이 방대하고 채점방식이 복잡하여 자세한 내용은 소개하지 않기로 한다.

2) COMPASS 31

COMPASS의 단점을 보완하기 위하여 고안된 COMPASS 31[12]은 10분 이내의 비교적 짧은 시간 내에 작성 및 분석이 가능한, 자율신경계기능을 전반적으로 평가할 수 있는 설문지이다. 기존 ASP에 포함되었던 질문들의 임상적 의미를 되새겨보면서 탐색적 요인분석(exploratory factor analysis)을 이용하여 내적 일관성이 있으면서 임상에서 의미가 있는 6개의 영역으로 문항을 축소하였다. 기립못견딤(4문항 40점), 혈관운동장애(3문항 5점), 땀 분비 등 내분비기능장애(4문항 15점), 소화장애, 설사, 변비 등 위장관운동장애(12문항 25점), 방광기능장애(3문항 10점), 동공운동장애(5문항 5점)가 포함되며, 총점은 0점에서 100점 사이이다. 남성의 발기장애항목은 자율신경기능이상 외에도 다양한 원인으로 유발될 수 있어 평가에서 제외되었고, 이로서 성별에 따른 점수 차이가 사라졌다. 실신 영역도 기립못견딤 영역과 상당부분 겹치면서 임상적 중요도가 낮아져 제외되었다. 요인분석에서 독립된 영역으로 구별되지 못했던 수면장애 영역도 제외되었다.

당뇨병, 소섬유신경병, 체위빈맥증후군, 파킨슨병, 다발경화증 등 다양한 질환에서 COMPASS 31은 비교적 높은 진단 정확성을 입증하였다.[25-28] 당뇨병에서 심장 자율신경병증의 진단 민감도는 75%로 높은 편이었다.[25,29] 또한 자율신경 증상의 변화와 치료에 대한 반응 추적에도 사용되고 있으며,[30] 한국어로도 번역되어 사용되었으나,[27] 한국어 버전 검증 연구는 아직 없다.

3) SCOPA-AUT (Appendix 2)

파킨슨병 환자의 자율신경기능을 평가하기 위해 2004년 고안된 자가보고형 설문지이다.[14] 위장관(7문항), 배뇨(6), 기립어지럼/실신(3), 땀 분비/체온 조절(4), 동공기능(1), 성기능(남성관련 2, 여성관련 2) 각 영역에 대해 평가하는 25개 문항과 약물 복용력에 관한 1문항으로 이루어져 있다. 지난 1개월간(실신은 6개월간) 있었던 증상에 대해 '전혀 없음(0)', '가끔(1)', '주기적으로(2)', '자주(3)' 중 선택하여 총 69점이며, 점수가 높을수록 자율신경기능부전이 심함을 의미한다. 파킨슨병 질환의 중증도(H&Y 1 or 2, mild; 3, moderate; 4 or 5, severe)는 각 영역별 점수(성기능관련 제외) 및 총 점수와 양의 상관관계가 있었으며, 검사의 재현성 또한 좋았다.[14] 현재 파킨슨병 환자에서 자율신경계관련 증상을 조기 확인하거나 그 변화를 추적하기 위한 용도로 사용되고 있다. 이 외, 다계통위축증, 레비소체병, 말초신경병증, 하지불안증후군, 렘수면행동장애, 기면증 등 다양한 병에서 자율신경기능장애의 척도로도 활용되고 있다.[31-34] 전 세계에서 여러 언어로 번역되어 있으며, 한국어 버전도 검증되었다.[35]

4) SAS

2011년 Zilliox 등[36]은 경한 당뇨병신경병증 환자를 대상으로 자율신경계이상 증상을 비교적 손쉽게 평가할 수 있는 설문지 SAS를 고안하였다. 임상에서 가장 많이 질문하게 되는 항목으로 구성하였으며, 기립못견딤(1문항), 분비기능(4문항), 혈관운동(2문항), 위장관(3문항), 배뇨(1문항), 성기능(1문항, 남자만 해당) 관련 영역으로, 여성은 11개, 남성은 12개 문항이 해당된다. 최근 6개월 이내 증상의 유무(symptom score)를 0 또는 1, 생활에 불편을 초래하는 정도(symptom impact score)를 1(가장 약함)부터 5(가장 강함)로 나누어 평가한다.

총 SAS 점수는 ASP 총점 및 기립못견딤, 분비기능장애, 혈관운동장애 하위점수와 강한 연관성을 보였고, 초기 당뇨병신경병증의 진단적 민감도와 특이도는 ASP보다 더 높았다. 정량적발한축삭반사검사에서 땀 분비 감소와 기립시 심박수의 변화(30:15 ratio) 감소와도 유의한 상관관계를 보여 진단적 유효성을 확인하였다. 하지만 E:I ratio, 발살바비, CASS 총점 및 CASS 하위점수와의 유의한 관련은 없었다. 자율신경검사가 경한 자율신경병증을 확인할 정도로 민감도가 높지 않거나, 증상 점수(SAS)가 자율신경병증의 가능성을 과대평가하였을 수 있다. 질문 영역내 높은 내적 일관성 및 신뢰도가 확인되었으며,[36] 당뇨병성 심장자율신경장애의 조기 진단 설문지로 사용되고 있다.[37] 한국어로 번역되어 사용되었으나,[37] 한국어 검증 연구는 아직 없다.

5) Autonomic Symptom Checklist (ASC)

말기신부전 환자에서 자율신경기능이상 증상의 유무, 분포, 중증도를 추정하기 위해 고안된 자가보고형 설문지이다. 5개 영역에 30개 문항으로 이루어져 있으며, 각각은 7-point Likert scale로 답하게 되어 있다.[38] 기립저혈압(30점), 땀 분비장애(18점), 위장관 증상(30점)의 3개 범주는 모두에게 해당되지만, 성기능장애(24점)는 남성에만, 저혈당 인지불능 증상(24점)은 당뇨병 환자에게만 해당된다. 각 범주의 마지막 질문은 동일하며, 해당 증상들이 얼마나 불편감을 유발하는지에 대한 것(impact score, 6점)이다. 말기신부전 환자에서는 검사에서 자율신경기능이상이 있더라도 증상이 없는 경우가 많아, 자율신경부전의 조기진단으로 ASC를 사용하기는 힘들며, 증상의 진행 및 치료효과를 추적할 때 활용할 수 있다. ASC는 간단하여 답하기 쉽다는 장점이 있지만, 다양한 증상을 고려하지 못한다는 단점으로 최근 많이 쓰이지는 않는다.

6) Orthostatic Hypotension-associated Scale

(1) Symptom Grade of Orthostatic Intolerance (SGOI) (Appendix 3)

기립저혈압의 중증도를 평가하는 척도이며, 증상의 빈도 및 중증도, 기립 후 증상 발생까지 시간, 증상이 일상생활에 미치는 영향, 혈압을 고려하여 I-IV단계로 나뉜다.[39] I단계의 경우 약 복용이 필요치 않을 수 있지만, III-IV단계에서는 적극적인 치료가 필요하다. 세부 내용을 OGS을 통해 정량화하면, 기립저혈압의 임상 경과 및 약에 대한 반응을 감시할 수 있다.

(2) OGS (Appendix 4)

기립저혈압 증상의 중증도를 측정하기 위해 고안된 설문지로 임상에서 많이 하는 질문으로 구성되어 있다. 증상의 빈도, 중증도, 기립 스트레스요인에 의한 증상 유발 정도, 기립 증상이 일상생활에 미치는 영향, 기립 후 증상 발생까지 시간 등 5가지 문항이다. 각 질문에 0-4점으로 답하게 되며 각 문항점수를 합하여 총점(최대 20점)을 계산한다.[11] OGS 점수는 각 CASS subscore, 특히 아드레날린성 CASS 점수와 유의미한 상관관계를 보였다. OGS 9점 이상인 경우, 아드레날린성 CASS 3점 이상을 예측할 수 있는 민감도가 65.6%, 특이도가 69.2%였다.[11] 기립저혈압이 없는 기립못견딤의 경우에는, 상대적으로 증상이 경해, 설문지가 질병의 중증도를 반영하기 어려울 수 있다는 제한점이 있다. 검증된 한국어 번역본이 있다.[40]

(3) Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ)

기립시 증상(orthostatic hypotension symptom assessment, OHSA)과 증상이 일상생활에 미치는 영향(orthostatic hypotension daily activity scale, OHDAS)에 관한 설문지이다.[41] OHSA에는 어지럼, 시력장애, 위약, 피로, 집중도 저하, 머리 혹은 목 불편감에 대한 질문 6가지, OHDAS에는 짧은 시간 서 있기, 오랜 시간 서 있기, 짧은 시간 걷기, 오랜 시간 걷기에 미치는 영향에 대한 4가지 질문이 있으며, 그 정도에 따라 0(없음)에서 10으로 평가한다.

7) Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory Questionnaire (SFN-SIQ) (Appendix 5)

소섬유신경병증은 직경이 작은 신경섬유들(Aδ, C 섬유)이 선택적으로 손상되는 말초신경병으로 신경병성통증, 온도와 통증에 대한 감각저하, 자율신경기능이상이 특징적이다. 2009년 처음 고안된 SFN-SIQ는 소섬유신경병증에서 보일 수 있는 주요 감각 및 자율신경증상 13가지에 대한 질문으로 구성되어 있다: 땀 분비 변화, 설사, 변비, 소변장애(요실금, 배뇨지연 등), 눈 마름, 입 마름, 기립시 어지럼증, 심계 항진, 피부의 열감, 예민한 다리 감각, 화끈거리는 발, 옷깃만 스쳐도 견디기 힘듦(sheet intolerance), 하지불안증상.[42] 각 증상의 빈도를 0(전혀 없음), 1(가끔 있음), 2(종종 있음), 3(항상 있음)으로 표시한다.[42] 소섬유신경병증의 중증도를 나누는 공식적인 기준은 없지만, SFN-SIQ와 같이 간단한 설문지를 이용하여 소섬유신경병증과 관련된 증상의 종류 및 중증도를 확인할 수 있다.[42,43] 소섬유신경병증 선별 도구로서의 유용성 및 삶의 질과의 연관성을 살펴 본 연구가 일부 있으나,[44-46] 향후 SFN-SIQ 유용성에 대한 추가 연구가 필요하다. 한국어로 번역되어 사용되었으나,[46] 한국어 검증 연구는 아직 없다.

고 찰

다양한 자율신경반사계(autonomic reflex system)의 기능을 정의하기 위해서는, 여러 계통에서 자율신경기능을 평가하는 일련의 검사들이 필요하다. 부교감신경계평가검사(심호흡 및 발살바법시 심박수의 변화 등)와 교감신경계평가검사(기립 시나 발살바법시 혈압의 변화 등)가 함께 시행되어야 하며, 한 가지의 검사만으로는 충분한 결론을 얻을 수 없다. 또한 검사로 알아내기 어려운 다양한 증상과 징후를 함께 평가하는 것이 필요하며, 이를 위해 임상적으로 중요한 질문으로 구성된 자가보고형 설문지를 활용한다.

여러 검사 결과로 자율신경기능이상의 중증도를 수치화하기 위해 CASS와 Ewing 검사척도를 사용한다. 평가 방법(cardiovagal,

0-3; adrenergic, 0-4; sudomotor, 0-3 points)에 따라 자율신경검사 측정치의 의미를 해석하고, 병의 진행에 따른 변화나 치료에 대한 반응을 평가하는 척도로 사용하기도 한다. 하지만 CASS는 특수검사장비가 갖추어진 검사실에서만 이용이 가능하다는 단점이 있다. 근전도 기계나 간단한 장비로 측정이 가능한 Ewing 검사척도를 이용하기도 하는데, 여기에는 민감도, 특이도, 신뢰도가 검증되지 않은 검사가 포함되고, 심혈관 자율신경기능 외 말초교감 땀 분비신경기능 평가는 어렵다는 단점이 있다.

1990년대 후반에 자율신경영역의 증상을 광범위하게 평가하는 ASP 설문지 및 COMPASS가 소개되었고, 이는 몇몇 연구자들에 의해 임상에 적용되었다. 하지만 검사 및 결과 활용의 용이성, 임상적 유용성 등에 제한점이 발견되었고, 2012년 31개 문항으로 줄인 COMPASS 31을 제안하게 되었다. 특정 질환에 대한 평가를 용이하게 하기 위하여 조금 더 짧은 문항으로 되어 있는 SCOPA-AUT, SAS, ASC 등의 설문지도 있으며, 중점을 두고 있는 증상에 차이가 있으므로 질환에 맞게 선택하여 쓸 수 있다. SFN-SIQ는 자율신경증상뿐 아니라 소섬유신경병증에 특징적인 감각증상을 포함하고 있어, 소섬유신경병증의 중증도 평가에 사용될 수 있다. 자율신경계 증상 중 기립못견딤은 현저한 삶의 질 저하를 일으키며 다른 동반증상 없이 독립적으로 나타날 수 있다. 신경성기립저혈압(neurogenic orthostatic hypotension)에 대한 설문지와 점수화 시스템(OGS, OHQ)이 별도로 있으며, 점수의 변화로 질병의 경과 및 치료의 반응을 판단한다. 자율신경기능이상의 임상 척도는 자율신경부전 정도를 평가하는 것뿐 아니라, 삶의 질, 병의 진행 및 예후에 미치는 영향을 연구하는 데에도 광범위하게 쓰일 수 있을 것으로 기대된다. 또한 증상 설문지는 자율신경검사기기 없이도 어느 정도 평가가 가능하기 때문에 유용할 것으로 생각하지만 활용에 일부 제한점은 있다. 외국어를 번역하여 설문지로 활용하는 과정에서 한국어 번역의 타당성(validation) 평가가 일부 이루어졌지만, 그렇지 않은 경우 저작권과 연관된 부분을 확인할 필요가 있다. 그리고 자율신경검사 척도는 수가로 반영되지 못하고 있는 실정이다.

Acknowledgements

이 논문은 2005년 대한신경과학회지 별책으로 발간된 '근신경계 질환 임상 척도'에 게재된 종설을 개정 보완한 것이다.

REFERENCES

1. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. In: Levin KH, Chauvel P. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2019;407-418.
2. Low PA. The autonomic neuropathies. In: Reisin RC, Nuwer MR, Hallett M, Medina C. *Supplements to Clinical Neurophysiology*: Amsterdam: Elsevier, 2002;126-130.
3. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:1093-1095.
4. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clinical Neurol* 2013;9:1-8.
5. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardioly* 2008;51:1725-1733.
6. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-665.
7. Beck M, Giess R, Magnus T, Puls I, Reiners K, Toyka KV, et al. Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:68-70.
8. Singer W, Spies JM, McArthur J, Low J, Griffin JW, Nickander KK, et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. *Neurology* 2004;62:612-618.
9. Habek M, Crnošija L, Gabelić T, Barun B, Adamec I, Junaković A, et al. Longitudinal assessment of autonomic nervous system in patients with first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2019;26:1377-1383.
10. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch E, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;62:1804-1809.
11. Schrezenmaier C, Gehrking JA, Hines SM, Low PA, Benrud-Larson LM, Sandroni P. Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. *Mayo Clin Proc* 2005;80:330-334.
12. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1196-1201.
13. Suarez GA, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, O'brien P, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999;52:523-523.
14. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-1312.
15. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:916.
16. Tzur I, Izhakian S, Gorelik O. Orthostatic hypotension in internal medicine wards. *Curr Med Res Opin* 2019;35:947-955.
17. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
18. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653.
19. Xiong L, Tian G, Leung H, Soo YOY, Chen X, Ip VHL, et al. Autonomic dysfunction predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Stroke* 2018;49:215-218.
20. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 2007;78:671-677.
21. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 748-752.
22. Low PA, Pfeifer M. Standardization of clinical tests for practice and clinical trials. In: Low PA. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management.* Boston: Little Brown and Co., 1993;728-745.
23. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20:1561-1568.
24. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp* 2011;(53):e2502.
25. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med* 2017;34:834-838.
26. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2015;22: 1124-1130.
27. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim K, Min J, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS One* 2017;12:e0180744.
28. Sander C, Hildebrandt H, Schlake HP, Eling P, Hanken K. Subjective cognitive fatigue and autonomic abnormalities in multiple sclerosis patients. *Front Neurol* 2017;8:475.
29. d'Amato C, Greco C, Lombardo G, Frattina V, Campo M, Cefalo CM, et al. The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25:44-53.
30. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2020;27:153-162.
31. Erdal Y, Akdogan O, Nalbantoglu M, Kavasoglu G, Emre U. Autonomic dysfunction in restless legs syndrome. *Sleep Breath* 2020; 24:995-999.
32. Martinez ARM, Martins MP, de Rezende TJR, Faber I, Salazar CDVG, Takazaki KAG, et al. Autonomic dysfunction is frequent and disabling in non-paraneoplastic sensory neuronopathies. *J Neurol Sci* 2019;402: 111-117.
33. Barateau L, Chenini S, Evangelista E, Jaussent I, Lopez R, Dauvilliers Y. Clinical autonomic dysfunction in narcolepsy type 1. *Sleep* 2019;42: zsz187.
34. Jecmenica-Lukic MV, Pekmezovic TD, Petrovic IN, Dragasevic NT, Kostić VS. Factors associated with deterioration of health-related quality of life in multiple system atrophy: 1-year follow-up study. *Acta Neurol Belga* 2018;118:589-595.
35. Kim JY, Song IU, Koh SB, Ahn TB, Kim SJ, Cheon SM, et al. Validation of the Korean version of the scale for outcomes in Parkinson's disease-autonomic. *J Mov Disord* 2017;10:29.
36. Zilliox L, Peltier A, Wren P, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011;76:1099-1105.
37. Kim SH, Lee K, Jin HY, Baek HS, Park TS. Relationship between the Korean version survey of the autonomic symptoms score and cardiac autonomic neuropathy parameters in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J* 2014;38:349-355.
38. Cashion AK. Measurement of autonomic function in renal disease and diabetes. [online] [cited 2020 Aug 30]. Available from: URL: https://dc.uthsc.edu/dissertations/38/.
39. Low P. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Low PA, Benarroch EE. *Clinical Autonomic Disorders*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;3-13.
40. Kim HA, Lee H, Park KJ, Lim JG. Autonomic dysfunction in patients with orthostatic dizziness: validation of orthostatic grading scale and comparison of Valsalva maneuver and head-up tilt testing results. *J Neurol Sci* 2013;325:61-66.
41. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Autono Res* 2012;22:79-90.
42. Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142-1148.
43. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function Nav1. 7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26-39.
44. Sun B, Li Y, Liu L, Chen Z, Ling L, Yang F, et al. SFN-SIQ, SFNSL and skin biopsy of 55 cases with small fibre involvement. *Int J Neurosci* 2018;128:442-448.
45. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers GJ, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014;49:329-336.
46. Cho EB, Seok JM, Min JH, Suh BC, Park KJ, Kim BJ. 'Sirim' (cold) pain as a common symptom in Korean patients with clinically suspected small-fiber neuropathy. *J Clin Neurol* 2019;15:480-487.
47. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA. *Clinical Autonomic disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Kluver-Lippincott, 2008.
48. Low PA, Suarez GA, Benarroch EE. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Low PA. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;3-15.

Appendix 1. Ewing's classification of cardiovascular autonomic function[15]

	Normal	Borderline	Abnormal
Heart rate response to Valsalva maneuver (Valsalva ratio)	≥1.21	1.11-1.20	≤1.10
Heart rate variation during deep breathing (E:I ratio)	≥15/min	11-14/min	≤10/min
Immediate heart-rate response to standing (30:15 ratio)	≥1.04	1.01-1.03	≤1.00
Blood pressure response to standing (fall in systolic blood pressure)	≤10 mmHg	11-29 mmHg	≥30 mmHg
Blood pressure response to sustained handgrip (increase in diastolic blood pressure)	≥16 mmHg	11-15 mmHg	≤10 mmHg

Appendix 2. SCOPA-자율신경

이 설문지는 지난 한 달 동안 소변을 보기 어렵거나 땀이 많이 나는 등 신체기능과 관련된 문제들이 어느 정도 있었는지 파악하기 위한 것입니다. 당신의 상황에 해당하는 네모 안에 가위표를 해서 답을 하여 주십시오. 답을 바꾸고 싶다면, '잘못 표시 한' 네모를 검게 칠하고, 알맞은 네모에 가위표를 합니다. 지난 한 달 동안 설문지에 언급된 증상들 때문에 약을 복용하였다면, 약을 복용하는 상태에서의 증상을 표시하여 주십시오. 약물 복용은 설문지 마지막 페이지에서 답하시면 됩니다.

	전혀 없음	가끔	주기적으로	자주
1. 지난 한 달 동안 음식을 삼키기 어렵거나, 음식을 먹다가 목이 메인 적이 있었습니까?				
2. 지난 한 달 동안 침을 질질 흘린 적이 있었습니까?				
3. 지난 한 달 동안 음식물이 목에 걸린 적이 있었습니까?				
4. 지난 한 달 동안 식사 중 배가 너무 쉽게 부른다는 느낌을 받은 적이 있었습니까?				
5. 변비는 대변을 잘 못 보는 증상으로, 일주일에 두 번 이하로 대변을 보는 상태입니다. 지난 한 달 동안 변비 증상을 겪은 적이 있었습니까?				
6. 지난 한 달 동안 안간힘을 써서 대변을 본 적이 있었습니까?				
7. 지난 한 달 동안 자신의 의지와 상관 없이 대변을 지린 적이 있었습니까?				

질문 8번에서 13번은 소변에 대한 질문입니다. 도뇨관(소변줄)을 사용하고 있다면, "도뇨관 사용"이라는 네모 안에 가위표를 하십시오.

	전혀 없음	가끔	주기적으로	자주	도뇨관 사용
8. 지난 한 달 동안 소변 참기가 어려운 적이 있었습니까?					
9. 지난 한 달 동안 자신의 의지와 관계 없이 소변을 지린 적이 있었습니까?					
10. 지난 한 달 동안 소변을 보고 난 후 방광에 소변이 남아 있는 느낌이 든 적이 있었습니까?					
11. 지난 한 달 동안 소변 줄기가 약했던 적이 있었습니까?					
12. 지난 한 달 동안 소변을 본지 두 시간도 안 되어 다시 소변을 보아야 했던 적이 있었습니까?					
13. 지난 한 달 동안 수면 중에 소변을 보아야 했던 적이 있었습니까?					

	전혀 없음	가끔	주기적으로	자주
14. 지난 한 달 동안 일어서다가 어지럼, 시야가 흐려짐, 또는 정신이 혼미해짐 등의 증상이 있었습니까?				
15. 지난 한 달 동안 조금 서 있다가 보면 어지럼을 느낀 적이 있었습니까?				
16. 지난 6개월 동안 기절한 적이 있었습니까?				
17. 지난 한 달 동안 낮에 지나치게 땀을 흘린 적이 있었습니까?				
18. 지난 한 달 동안 밤에 지나치게 땀을 흘린 적이 있었습니까?				
19. 지난 한 달 동안 밝은 빛에 지나치게 눈이 부신 적이 있었습니까?				
20. 지난 한 달 동안 추위를 참기 어려운 적이 얼마나 있었습니까?				
21. 지난 한 달 동안 더위를 참기 어려운 적이 얼마나 있었습니까?				

다음 3가지 질문은 남성들을 위한 것입니다.

22. 지난 한 달 동안 발기가 안되거나 발기 상태를 유지할 수 없었던 적이 있었습니까?
☐ 전혀 없음 ☐ 가끔 ☐ 주기적으로 ☐ 자주 ☐ 해당 없음

23. 지난 한 달 동안 사정이 안되는 일이 얼마나 자주 있었습니까?
☐ 전혀 없음 ☐ 가끔 ☐ 주기적으로 ☐ 자주 ☐ 해당 없음

23a. 지난 한 달 동안 발기 부전으로 약을 복용하였습니까(약의 이름은 무엇입니까)?
☐ 아니오 ☐ 예 _____ 26번으로 가시오.

다음 두 가지 질문은 여성들을 위한 것입니다.

24. 지난 한 달 동안 성행위를 하는 동안 질이 너무 건조하였습니까?
☐ 전혀 없음 ☐ 가끔 ☐ 주기적으로 ☐ 자주 ☐ 해당 없음

25. 지난 한 달 동안 오르가즘에 도달하는 것이 어려웠습니까?
☐ 전혀 없음 ☐ 가끔 ☐ 주기적으로 ☐ 자주 ☐ 해당 없음

다음 질문은 모든 사람들을 위한 것입니다.

아래 질문은 의사의 처방을 받았거나 혹은 처방 없이 사용한 모든 약물 복용에 대한 것입니다. 복용하고 있는 약이 있으면 약물의 이름을 써 주십시오.

26. 지난 한 달 동안 다음 약물을 복용하였습니까?

a. 변비약	☐ 아니오	☐ 예 _____
d. 소변약	☐ 아니오	☐ 예 _____
e. 혈압약	☐ 아니오	☐ 예 _____
f. 다른 증상 (파킨슨병과 무관한 증상)	☐ 아니오	☐ 예 _____

© 본 설문은 영리 및 비영리 연구를 진행하는 모든 이를 위하여 제작된 것으로 저자의 허락 하에 무료로 이용할 수 있습니다. 심리측정 목적으로 자료 공유를 요구받을 수 있습니다 허락 없이 질문의 내용을 변경할 수 없습니다. 다음 문헌 참조할 수 있습니다: Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. 파킨슨 병 수면 증상 측정(Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease). SLEEP 2003;26:1049-1054.
자세한 점은 레이덴의과대학 신경과(Leiden University Medical Center, Department of Neurology)의 J. Marinus 박사에게 연락하십시오(K5Q), P.O. Box 9600, NL-2300 RC Leiden (email: j.marinus@lumc.nl).

Appendix 3. Symptom grade of orthostatic intolerance

	Orthostatic symptoms	Standing time (minutes)	Activities of daily living	Blood pressure
Grade I	Infrequent, inconsistent, or only if orthostatic stress	≥15	Unrestricted	May or may not be abnormal
Grade II	Frequent (≥once weekly), commonly with orthostatic stress	≥5	Some limits	Some changes (OH; 50% reduction in pulse pressure, excessive blood pressure oscillations)
Grade III	On most occasions; regularly unmasked by orthostatic stressors	≥1	Marked limitations	OH present 50% of the time
Grade IV	Symptoms consistently present	<1	Seriously incapacitated; bed-ridden or wheelchair- bound; syncope/presyncope with attempts to stand	OH consistently present

Adapted from Low et al.[48] with permission.
OH; orthostatic hypotension.

Appendix 4. 자가보고형 기립성 증상 등급 척도(orthostatic grading scale, OGS)

기립성 증상: 앉아있다가 일어설 때 혹은 서있거나 걸어 다닐 때 다음의 증상을 느낍니까?		
어지러움	☐ 예	☐ 아니오
무기력 또는 피로감	☐ 예	☐ 아니오
인지력(사고력/집중력) 떨어짐	☐ 예	☐ 아니오
시력혼탁(눈앞이 흐려짐)	☐ 예	☐ 아니오
진전(손, 발 혹은 온 몸이 떨림)	☐ 예	☐ 아니오
현기증	☐ 예	☐ 아니오
얼굴 창백	☐ 예	☐ 아니오
불안	☐ 예	☐ 아니오
빈맥 또는 심계항진(가슴이 두근거림)	☐ 예	☐ 아니오
냉습감(차고 축축한 느낌)	☐ 예	☐ 아니오
오심(속이 메쓰꺼움)	☐ 예	☐ 아니오

1. 기립성 증상의 빈도

☐ 0 일어설 때 기립성 증상이 없거나 거의 없다.
☐ 1 일어설 때 가끔 기립성 증상이 있다.
☐ 2 일어설 때 자주 기립성 증상이 있다.
☐ 3 일어설 때 대개 기립성 증상이 있다.
☐ 4 일어설 때 항상 기립성 증상이 있다.

2. 기립성 증상의 정도

☐ 0 일어설 때 기립성 증상이 없다.
☐ 1 일어설 때 경도의 기립성 증상이 있다.
☐ 2 일어설 때 중등도의 기립성 증상이 있고 가끔 증상 해소를 위해 다시 앉아야 할 때가 있다.
☐ 3 일어설 때 중등도의 기립성 증상이 있고 자주 증상 해소를 위해 다시 앉아야 할 때가 있다.
☐ 4 일어설 때 중증도의 기립성 증상이 있고 다시 앉지 않으면 빈번히 의식을 잃는다.

3. 기립성 증상의 발현 조건

☐ 0 어떤 상황에서도 기립성 증상이 없거나 거의 없다.
☐ 1 장시간의 기립 상태, 식사, 신체 활동(예컨대 걷기), 혹은 열에 노출되었을 때(예컨대 뜨거운 햇빛, 뜨거운 물을 이용한 목욕이나 샤워)와 같이 특정한 조건에서 가끔 기립성 증상이 있다.
☐ 2 장시간의 기립 상태, 식사, 신체 활동(예컨대 걷기), 혹은 열에 노출되었을 때(예컨대 뜨거운 햇빛, 뜨거운 물을 이용한 목욕이나 샤워)와 같이 특정한 조건에서 자주 기립성 증상이 있다.
☐ 3 장시간의 기립 상태, 식사, 신체 활동(예컨대 걷기), 혹은 열에 노출되었을 때(예컨대 뜨거운 햇빛, 뜨거운 물을 이용한 목욕이나 샤워)와 같이 특정한 조건에서 대개 기립성 증상이 있다.
☐ 4 특별한 조건과 상관 없이 일어설 때 항상 기립성 증상이 있다.

4. 일상 활동

☐ 0 기립성 증상이 일상활동(예컨대 업무, 가사일, 탈의, 목욕)에 지장을 주지 않는다.
☐ 1 기립성 증상이 일상활동(예컨대 업무, 가사일, 탈의, 목욕)에 경미한 지장을 준다.
☐ 2 기립성 증상이 일상활동(예컨대 업무, 가사일, 탈의, 목욕)에 상당한 지장을 준다.
☐ 3 기립성 증상이 일상활동(예컨대 업무, 가사일, 탈의, 목욕)에 현저한 지장을 준다.
☐ 4 기립성 증상이 일상활동(예컨대 업무, 가사일, 탈의, 목욕)에 현저한 지장을 준다. 증상 때문에 침대에 누워 있거나 휠체어를 이용한다.

Appendix 4. Continued

5. 서 있을 수 있는 시간

☐ 0 대부분의 경우 기립성 증상 없이 필요한 만큼 서있을 수 있다.
☐ 1 대부분의 경우 기립성 증상이 있어도 15분 이상 서있을 수 있다.
☐ 2 대부분의 경우 기립성 증상 때문에 5분에서 14분 정도만 서있을 수 있다.
☐ 3 대부분의 경우 기립성 증상 때문에 1분에서 4분 정도만 서있을 수 있다.
☐ 4 대부분의 경우 기립성 증상 때문에 서있을 수 있는 시간이 1분이 채 되지 않는다.

Adapted from Kim et al.[40] with permission of Hyun-Ah Kim.

Appendix 5. 소섬유신경병증 증상 설문지(SFN-SIQ)

아래 증상 빈도에 대하여 동그라미로 표시하세요.

	전혀 없음	가끔 있음	종종 있음	항상 있음
땀분비 변화	0	1	2	3
설사	0	1	2	3
변비	0	1	2	3
소변장애(요실금, 배뇨지연 등)	0	1	2	3
안구 건조(눈 마름)	0	1	2	3
입 마름	0	1	2	3
기립 시 어지러움	0	1	2	3
심계항진(가슴두근거림)	0	1	2	3
피부의 열감	0	1	2	3
예민한 다리감각	0	1	2	3
발이 화끈거림	0	1	2	3
옷깃만 스쳐도 견디기 힘듦	0	1	2	3
하지불안 증상(가만히 있으면 다리에 불편하고 이상한 느낌으로 움직이게 됨)	0	1	2	3

Adapted from Cho et al.[46]