

# 현훈 환자 Neuron Specific Enolase의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경파학교실

김원주 · 김선곤 · 유헬현 · 김원찬 · 김용덕 · 최영철 · 이명식

## Serum Neuron Specific Enolase in Vertiginous Patients

Won-Joo Kim, M.D., Sun-Kweon Kim, M.D., Chul-Hyung Lyoo, M.D., Won-Chan Kim, M.D., Yong-Duk Kim, M.D., Young-Chul Choi, M.D., Myung-Sik Lee, M.D.

Department of Neurology, Youngdong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine

**Background :** Vertiginous sense means sensation of rotation. Many patients suffer from vertiginous sense and visit emergency room or clinics. It is important to differentiate the vertigo patients into peripheral type and central type, because central vertigo need urgent treatment. Neuron specific enolase (NSE) is a component of specific brain enzyme and consist of 1.5% of total brain protein and is a useful marker to detect brain injury. We evaluated the significance of NSE in vertiginous patients. **Methods :** We performed this test in acute vertiginous patients whose attack started within 24 hours. Neurological examination, MRI and vestibular function test were performed. By these results, ten peripheral type vertiginous patients and twelve central type patients were selected. **Results :** The mean NSE level of control was  $6.4 \pm 3.4$  ng/ml, peripheral type patients was  $7.6 \pm 2.8$  ng/ml and central type was  $12.0 \pm 3.9$  ng/ml. The central type patients group was significantly higher than other group ( $p < 0.05$ ). **Conclusions :** The Neuron specific enolase (NSE) level is significantly higher in central vertiginous patients group than peripheral group and control. NSE can be helpful method to differentiate central vertigo from peripheral one in acute phase.

J Kor Neurol Ass 16(4):506 ~ 509, 1998

**Key Words :** Neuron specific enolase, Vertigo, Central type, Peripheral type

## 서 론

현훈(vertigo)은 환자가 자기자신이나 주위의 물체가 듯한 환상을 느끼며 신체의 균형을 유지하는데 어려움이 생기는 증상을 의미한다. 현훈을 주소로 신경과 등의 외래와 응급실을 통하여 많은 환자가 내원하고 있으나 주관적인 증상의 호소로 객관적인 신경학적 국소 증상이 동반되지 않을 시에는 진단에 어려움이 따르게 된다. 이러한 현훈은 여러 가지 원인질환과 병리학적인 상태에 의하여 유발되며, 그 원인에 따라 진단과 치료의 방향을 설정하여야 한다. 원인을 나누어 보면 크게 말초성(peripheral)과 중추성(central) 2가지로 분류할 수 있다. 말초성은 전정신경염(vestibular neuropathy), 앙성

발작성 체위성 현훈(benign paroxysmal positional vertigo), 메니에르 증후군(Meniere's syndrome) 등이 있으며 중추성으로는 뇌종양, 뇌혈관 질환에 의한 뇌간이나 소뇌의 출혈 또는 경색증 등이 있다.<sup>1</sup> 발초성과 중추성으로 크게 분류하지만 임상적으로 확진을 하는 방법이 제한적이어서 정확한 진단이 어려울 경우도 많으나 환자의 치료 및 예후에 있어서 상이한 결과를 나타낼 수 있기 때문에 환자의 현훈을 올바르게 분류하는 것이 매우 중요하다.<sup>2,3</sup>

중추성 현훈은 뇌신경에 손상을 생겨 유발되는 증상으로 뇌종양이나 출혈, 뇌경색 등은 지속적인 뇌신경의 손상을 일으키게 되어 병理性적인 진사로써 확진을 할 수는 있으나 일과상 히혈증, 부정맥 등에 의한 현훈은 일과성으로 뇌기능의 저하를 일으켰거나 영상을 보는 검사에는 이상을 판찰하기 힘들다. 이에 더 기능의 손상을 추정할 수 있는 다른 검사의 필요성이 생기게 된다.

뇌 신경세포의 손상을 나타내는 지표로 사용되고 있는 효소들은 여러 가지가 존재한다. 이중에 neuron specific enolase(이하 NSE)라는 효소는 신경세포의 선경 분비세포에 높은 농도로 존재하며 신경세포가 파괴되거나 신경 분비세포에서 분비될 때 특이적으로 혈청의 농도가 증가되는 효소로 신경세포의 손상 정도를 추정할 수 있

Manuscript received December 29, 1997.

Accepted in final form May 11, 1998.

\* Address for correspondence

Won-Joo Kim, M.D.

Department of Neurology,

Youngdong Severance Hospital, 146-92.

Dogok dong, Kangnam-gu, Seoul 135-270, Korea

Tel : +82-2-3497-3320 Fax : +82-2-3462-5904

E-mail : kjoo@ymc.yonsei.ac.kr

\* 이 논문은 1997년도 연세대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

다.<sup>4</sup> 이에 본 연구에서는 NSE를 이용하여 현훈 환자에서의 변화를 측정하고 진단적인 가치의 유용성을 보고자 하였다.

### 연구내용 및 방법

환자군으로는 영동세브란스 병원에 내원하는 금성 현훈증을 호소하는 환자를 대상으로 하였다. 환자들은 일차적으로 과거력 청취, 문진을 통한 주관적인 자각증상을 기록하고 신경학적인 검사로 소뇌기능검사와 안전검사, 보행기능검사 등의 객관적인 증상을 검사하였다. 이와 함께 청력검사와 뇌간 유발전위검사 혹은 뇌 혁자기 공명촬영 등을 통하여서 말초성과 중추성 현훈의 두 가지 환자군으로 간별하여 비교하고자 하였다. 이러한 검사에서도 확실한 병변의 위치를 진단하기 어려운 환자는 연구에서 제외시키기로 하였다. 검사물의 체취는 현훈증세가 생긴지 24시간 이내에 시행하며, 용혈현성이 있어난 검체는 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 제외하였다.<sup>5</sup>

정상군으로는 신경학적인 손상이나 신경계의 질병이 전혀 없는 건강인으로 정하여 정상치로 인정하여 말초성과 중추성 현훈군과의 차이를 비교하고자 하였다.

NSE를 검사하는 방법은 환자의 혈액을 5ml 가량 체취하여 30분간 고정시켜놓은 후에 원심분리기에서 5000rpm으로 10분간 작동시켜 적혈구 등의 세포성분과 혈청을 분리시킨 후에 48시간 내에 검사를 시행할 수 있으면 2-8°C에서 보관하고 그렇지 않을 때에는 -20°C로 보관하였다. NSE를 측정하는 방법으로는 효소면역법(enzyme immunoassay, ELA)을 사용하였다.

검사 시에는 NSE 표준용액(0 ng/ml, 10ng/ml, 25ng/ml, 50ng/ml, 100ng/ml, 200ng/ml)을 각각 6개의 tube에 25 uL씩 넣고, 대조 용액은 2개의 시험관에 25 uL씩 넣는다. 환자의 표본도 25uL를 다른 시험관에 넣는다. 각각의 시험관에는 anti-NSE antibody(rabbit)를 250 uL 색 첨가하며, 아래에 같이 anti-NSE 구슬(bead)을 1개씩 첨가하였다. 이들은 인큐베이터에 넣어 37°C를 유지하며 지속적으로 섞어 준 다음에 15분이 지나면 구슬을 세척하여 제거하였다.

이 과정이 끝난 후에 모든 시험관에 250uL의 anti-IgG conjugate(goat)를 대조시험관을 제외한 9개의 시험관에 넣은 후에 위와 같은 방법으로 다시 15분간 인큐베이터에 있는 후에 세척을 하였다. 10여분이 경과한 후에 10개의 시험관에 기질액(substrate solution)을 250uL 색 첨가를 하고 인큐베이터에서 37°C를 유지하며 15분간 냉장시키며, 그 후에 다시 정지액(stopping solution)인 5% sulphuric acid를 1mL 색 첨가하였다.

효소반응 단계가 지난 후에 1시간 내에 450nm의 분광에서 10개의 시험관의 흡수도를 측정하였다. 이 결과에서 표준용액의 흡수도 결과를 통하여 기준을 잡고 환자 혈청의 표본에서 측정한 흡수도를 산출해 냈다.

### 결 과

대상이 된 현훈 환자군으로는 말초성 현훈 환자가 15명으로 남자가 6명, 여자가 9명이었다. 질환별로는 양성 발작성 체워성 현훈이 4명, 전정신경염이 10명, 메니에르 증후군이 1명이었다. 중추성 현훈 환자는 12명으로 남자가 6명, 여자가 6명이었으며 질환으로는 뇌간 경색이 8명, 소뇌경색이 4명이었다(Table 1).

**Table 1.** The Age, Sampling time and Neuron specific enolase values of each patients group

	Control	Peripheral Vertigo	Central Vertigo	Significance
Age (yr)	58±3	57±6	61±9	NS*
Sampling time(hr)	-	16±6	18±5	NS
NSE level (ng/dl)	6.4±3.4	7.2±2.0	12.4±3.3*	p<0.05

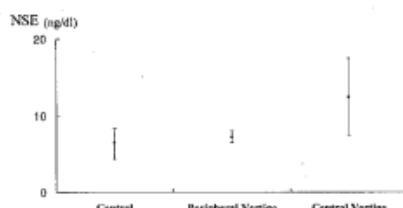
Analyzed by Kruskal-Wallis test

\* : No significance (p≥0.05)

정상군은 전체 10명으로 남자가 6명, 여자가 4명이었다.

이들의 연령은 정상군이 58±3세이었으며 말초성 현훈군이 57±6세, 중추성 현훈 군이 61±9세였으며, 대조군은 60±8세로 각 군간의 차이는 없었다. 혈액을 체취한 시간과 평균치도 현훈 환자군은 16±6시간과 18±5시간으로 여기에서도 통제적 차이는 관찰되지 않았다.

NSE 측정치의 결과로 각각 정상군에서는 평균치가 6.4 ± 3.4 ng/dl, 말초성 현훈 환자군은 7.2±3.4 ng/dl 이었으며 중추성 현훈 환자군은 12.4±3.4 ng/dl로 나타났다. 말초성 환자군은 정상군과 차이를 보이지 않았으나 (p>0.05), 중추성 환자군에서 다른 두 군과 모두 유의한 차이로 혈청내의 NSE 수치가 증가되어 있었다(p<0.05) (Fig. 1).



**Figure 1.** Distribution of Neuron specific enolase level in each patients group

중추성 현훈 환자군에서 뇌간경색 환자와 소뇌경색 환자 군을 비교하여 보면 각각  $9.3 \pm 4.2$  ng/dl 와  $15.8 \pm 5.4$  ng/dl로 소뇌 경색군에서 NSE 측정치가 상승한 것으로 나타났다( $p<0.05$ ).

## 고 찰

현훈증은 외래나 응급실에서 흔하게 접하게 되는 중상 중에 하나이다. 그러나 환자 개개인의 증상 표현의 다양함과 신경학적인 국소소견이 관찰되지 않은 상태에서 진단의 어려움에 직면하는 경우가 많으며 오진의 가능성도 있다. 현훈은 위에서도 언급한 것과 같이 말초성과 중추성으로 크게 분류하게 되는데, 말초성일 경우에는 보조적인 치료로 환자의 절대안정과 항현훈제를 주여하는 방법이 있으며 베니에르 중후군에서는 수술적인 요법을 고려해야 하는 경우도 있으나 중요한 신경학적 후유증을 남기는 예는 드물다. 중추성일 경우에는 이와 반대로 뇌간이나 소뇌에 손상이 되었거나 뇌종양이 있을 때에 나타나므로 원인에 따른 적절한 치료가 시행되거나 않으면 뇌간 마비나 뇌간 탈출증 등의 심각한 결과가 나타날 수가 있다. 이에 현훈에서 간별진단의 중요성이 있다. 지금까지는 전정기관의 기능을 검사하는 방법과 중추 신경계는 뇌자기 공명촬영법, 뇌간 유발전위검사가 사용되었지만 방사선적인 방법은 뇌신경의 자속적인 손상에 의하여 국소적 병변이 생겼을 때만 병변의 관찰이 가능하고 일파성이거나 산재적인 뇌손상을 받았을 때는 정상소견을 보이는 경우가 있어 한계를 보았다.

Enolase는 당 분해 효소의 일종으로 인체에서 인글리세린산을 인초성 포도산으로 변화시키는 반응을 촉매하는 해당 효소로써 5가지의 isoenzyme로 있으며 이중에서 갑마형 성분을 가지고 있는 것을NSE라고 부르고 뇌의 단백질 중에 1.5%를 차지하고 있다. NSE는 1984년에 Pahlman<sup>12</sup> 등에 의하여 분리하는 방법이 체계화되었다. 이 NSE는 신경세포와 신경분비세포에 주로 존재하는 효소로 뇌손상을 검사하는 민감하면서 유용한 지표로 이용되고 있다.<sup>4</sup> 이 효소는 정상인에서는 혈청 내에서 극히 미량으로 검출이 된다. 그러나 예상된 신경세포에서 손상 후에 NSE가 분비되어 혈청의 수치가 증가한다는 사실이 알려진 이후에<sup>13</sup> 뇌조직의 손상을 받은 개<sup>14</sup>와 인체<sup>15-17</sup>에서도 수치가 증가된다는 연구들이 보고되었고 그 이후에는 저산소증<sup>14</sup>, 중침성 간질<sup>18</sup>, Creutzfeldt-Jakob病<sup>19</sup>, 뇌경색<sup>17</sup> 등에서 뇌손상의 유무와 정도에 따른 예후를 알 수 있는 검사로 사용이 되었다. 이외에도 심장 수술 후의 뇌손상의 여부를 측정하거나<sup>20</sup> 예후를 알 수 있는 검사로 사용되고 있다.<sup>18,19</sup> 혈청내 NSE의 상승은 비특이적인 현상으로 질병의 감별보다는 뇌손상의 정도를 측정할 수 있는 검사라고 하겠다. 뇌척수액의 NSE측정도 위와 같은 결과를 보이며 민감도도 높다고 하지만 검사물의 체취가 침습적이어서 어렵고 번복하여 얻을 수 없다는 단점이 있으며 혈청의 NSE증가를 측정한 결과도 민감도가 충분하게 높아 혈청을 사용하는 경우가 많다.<sup>14</sup>

본 연구에서는 정상군과 중추성 신경계의 장애가 없는

말초성 현훈 군에서는 NSE의 수치가 별 차이가 없었으나, 중추성 현훈군에서는 대조군들과 유의한 차이가 나타나도록 증가된 것을 보아 NSE가 뇌손상의 여부를 주장하여 현훈 환자에서 중추신경계의 손상을 빛반침하는 보조적인 검사로 도움이 된다는 것을 알 수 있었다. 또한 표본수가 적었으나 중추성 현훈군에서 다시 뇌간 경색군과 소뇌 경색군을 비교하여 보았을 때에 소뇌 경색군에서 NSE가 더욱 증가된 경과로 보아 손상을 받은 뇌조직의 림위가 넓을수록 수치가 증가함을 보여 주었다.

NSE는 뇌손상 뿐만 아니라 신경분비 세포에도 존재하여 내분비 종양이나 소 세포성 폐암 등 악성종양의 진단과 재발 등의 경과 관찰에 유용하게 적용되는 종양 Marker로도 사용되고 있다.<sup>20,21</sup> 이 검사를 시행할 때에 주의하여야 하는 것은 처음 원심분리 때에 표본 검사체에서 용혈 현상이 일어난 표본은 검사에서 제외시켜야 하는 것이다. 그 이유는 혈액 속에 있는 적혈구, 혈소판 등이 용혈이 되면 NSE 농도가 증가하여 위양성으로 검사 결과에 영향을 미칠 수가 있기 때문이다.<sup>17</sup>

이 효소는 세망내피계(reticuloendothelial system)와 신장에서 제거되며 반감기는 경화하지는 않으나 대략 수시간으로 추정하고 있다. 뇌 손상후의 NSE 수치 변화를 시간에 따라 보면, 뇌에서 뇌경색을 유발시킨 후에 일정한 시간 간격을 두고 측정하였을 때에 뇌경색 후 2시간이 경과하였을 때부터 혈청과 뇌척수액의 NSE가 증가하기 시작하여 18시간 정도에서 최대치를 보인 후에 감소되는 경향을 보인다고 하여 금성기에 측정하는 것이 유용하다고 여겨진다.<sup>20</sup>

## 결 론

본 연구에서 대조군과 말초성, 중추성 현훈환자에서 현훈 발생 24시간 이내의 금성기에 혈청내 NSE를 측정한 결과 대조군과 말초성 현훈 환자군 보다 중추성 현훈 환자에서 혈청내 NSE가 유의하게 증가되었음을 알 수 있었다. 이에 금성기 현훈 환자에서 혈청내 NSE 측정이 말초성과 중추성을 감별 진단하는데 도움이 되는 보조적인 검사가 될 수 있다고 사료된다.

## REFERENCES

1. Brandt TH. Vertigo: its multisensory syndromes. In: Michael S, eds. *Clinical Medicine and Nervous System*. London: Springer-Verlag, 1991:2-15.
2. David AD, Drachman DA, Cecil WH, Hart CW. An approach to the dizzy patient. *Neurology* 1972;22:323-334.
3. 이한운, 박기덕, 최경규, 어제리. 융증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구. 대한신경과학회지 1997;15:165-175.
4. Treiman DM. Neuron-specific enolase and status epilepticus induced neuronal injury. *Epilepsia* 1996;37:595-597.
5. Pahlman S, Esscher T, Bergvall P, Odeberg L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase : radioimmunoassay development. *Tumour Biol*

- 1984;5:127-139.
6. Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Level of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathologic change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:1129-1135.
  7. Steinberg R, Guenian C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF (1984) : Experimental brain ischemia: neuron specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984;43:19-24.
  8. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res*. 1992;577:249-252.
  9. Lafon-Cazal M, Bougault I, Steinberg R, Pin J, Bockaert J. Measurement of gamma enolase release, immune method for selective quantification of neurotoxicity independently from glial lysis. *Brain Res* 1992;593:63-68.
  10. Usui A, Kato K, Murase M, et al. Neural tissue related proteins (NSE, G0 alpha, 28-kDa calbindin-D, S100B and CK-BB) in serum and cerebrospinal fluid after cardiac arrest. *J Neurol Sci* 1984;123:134-139.
  11. Marangos PJ, Schmeichel D, Parma AM, Clark RL, Goodwin FK. Measurement of neuron-specific(NSE) and non-neuronal(NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979;33:319-329.
  12. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum : Markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-918.
  13. Johnsson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:120-126.
  14. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest - prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-756.
  15. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995;45:1134-1137.
  16. Zerr I, Bodemer M, Racker S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995;345: 1609-1610.
  17. Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1031-1036.
  18. Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, DeGiorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexitol activation during electrocorticography. *Neurology* 1994;44: 1167-1169.
  19. Rabinowicz AL, Correale JD, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient Video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996;37:122-125.
  20. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T. Nervous system-specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics* 1983;72:696-700.
  21. Marangos PJ. Neuron-specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 1987;10:269-295.