

대한신장학회 전해질고혈압연구회 진료지침 개발위원회

대한신장학회 진료지침위원회

저나트륨혈증의 진단과 치료 근거기반 진료지침: 주요 쟁점 및 권고안

목차

1. 권고문 요약표	1
2. 배경 및 목적	2
3. 대상 인구 집단과 목표 사용자	2
4. 진료 지침 개발집단	3
5. 환자의 관점과 선호도	3
6. 진료 지침 개발 방법론	4
7. 용어 정의와 표현 일러두기	10
8. 권고문	11
1) 저나트륨혈증의 감별 진단	11
2) 저나트륨혈증의 치료	14
핵심질문 1-1	19
핵심질문 1-2	29
핵심질문 2	37
핵심질문 3	48
핵심질문 4	57
핵심질문 5	70
핵심질문 6	85
핵심질문 7	103
핵심질문 8	109

9. 진료 지침 초안에 대한 독립적 외부검토	126
10. 진료 지침의 갱신계획	126
11. 진료 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성	127
12. 이행상충의 선언과 관리	127
13. 진료 지침 보급계획 및 접근성	127
14. 부록	128
부록 1. 가이드라인 개발위원회 역할과 구성	128
부록 2. 외부 자문위원 역할과 구성	130
부록 3. 외부검토 서식	131
부록 4. 외부검토 결과 및 반영	133
부록 5. 이해상충선언 양식 및 내용	136

주: 이 진료지침은 저나트륨혈증의 진료, 연구, 교육에 실질적인 도움이 될 수 있도록 현재까지 발표된 문헌들을 학회의 전문가들이 모여 검토한 후 근거를 기반으로 하여 의견과 권고를 정리한 것이다. 이에 대해 다른 견해가 있을 수 있으며, 각 환자의 진료에서 최선의 선택은 처한 여러 여건에 따라 차이가 있을 수 있다. 이 진료지침이 임상 진료에 유용하게 이용되기를 바라지만 규제를 의미하지는 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 의료인은 다양한 접근과 치료를 고려할 수 있다. 이 진료지침은 법적 지위 및 구속력을 가지지 않으며, 실제 임상에서 이루어지는 환자의 치료결과에 대한 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되고 본 위원회는 그 책임에 귀속되지 않음을 밝힌다. 이 진료지침은 대한신장학회 전해질고혈압연구회와 진료지침 위원회에서 공동으로 제작하였으며 이들의 허락 없이 수정, 변형, 무단 전제될 수 없다. 이 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 대한신장학회에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 내용 중 문의 사항이 있을 때는 진료지침 개발위원회에 연락을 요한다.

발간의 말

안녕하십니까?

저나트륨혈증의 진단과 치료 근거기반 진료지침서를 발간하게 되어 큰 영광으로 생각합니다.

대한신장학회 진료지침위원회에서 진료지침 개발 주제 발굴 신청을 받는다는 말씀을 듣고, 가벼운 마음으로 지원을 했다가, 덜컥 선정되어 부랴부랴 개발위원을 모집하던 때가 생각납니다. 일전에 유사한 작업에 참여한 경험이 있어, 진료지침 발행의 무게를 견디고 과연 목표 기간 이내에 성과를 낼 수 있을까 걱정도 있었지만, 함께 참여해 주신 개발위원님들과 진료지침위원회 위원님들, 그리고 NECA의 최미영 박사님을 비롯한 여러 선생님의 도움으로 발간을 맞이하게 되었습니다.

진료지침이라는 것은 의사로서 가장 궁극에 이루고 싶은 꿈의 작업 중의 하나라고 생각합니다. 많은 기초연구는 임상 연구의 바탕이 되고, 임상연구의 결과는 진료지침의 근거가 되고, 진료지침은 결국 임상 의사가 환자를 보는 가이드가 되기 때문입니다. 처음 저나트륨혈증을 공부하는 의과대학생부터, 응급실에서 갑자기 저나트륨혈증 환자 발생을 연락받고 어떻게 처치해야 할지 고민하는 전공의, 저나트륨혈증 강의를 하시는 교수님까지, 저나트륨혈증에 대한 가이드가 필요한 모든 분께 방향을 제시하는 것 같아 부담되고, 혹여나 잘못 인도하여 오히려 환자에게 해가 되지는 않을까 걱정도 있었지만, 현재까지의 근거를 분석해서 끌어낸 결론이기 때문에, 감히 현시점에서 최선의 지침이라는 자부심 또한, 가지고 있습니다. 물론, 아직 근거가 부족한 부분이 많아서 근거 수준이 약한 부분도 있습니다. 이는 앞으로 수행할 기초 및 임상연구에서 보충해 나가야 할 부분이기 때문에, 연구를 계획하시는 분들에게도 의미가 있을 것으로 생각합니다.

한국에서 발간된 전해질 분야의 첫 진료지침인 만큼, 여전히 부족한 부분이 있습니다만, 이는 앞으로 축적될 근거가 쌓이는 시점에 지속해서 개선해 가는 출발점으로서 의의가 있을 뿐만 아니라, 그 외 다양한 전해질 질환들의 진료지침 개발로 확산할 수 있는 계기로서의 의의도 가지고 있다고 생각합니다.

그동안 수고해 주신 여러 위원님, 지속적으로 격려와 지원을 아끼지 않으신 양철우 이사장님, 진료지침 이사 오국환 이사님께 다시 한번 감사의 말씀을 드립니다. 방대하고 긴 여정에 지치지 않도록 격려하고 도움을 주신 이연희 간사님과 유경돈 위원님께도 감사의 말씀을 드립니다.

저나트륨혈증 환자는 적어도 대한민국 어디에서나 똑같은 진단과 치료를 받을 수 있다는 바람을 가져보며 발간의 말을 맺고자 합니다.

감사합니다.

전해질고혈압연구회 진료지침 개발위원회 위원장

김세중 올림

추천사

먼저, 저나트륨혈증의 진단과 치료 근거기반 진료지침서를 발간하게 되어 학회를 대표하여 축하드립니다. 전해질은 의학의 기본이지만 아직 제대로 된 진료지침이 없어서 늘 아쉬웠는데 이번에 발간되는 저나트륨혈증에 대한 진료지침은 시기적절하다고 생각되며 이를 통해서 많은 임상의학에게 크게 도움을 드릴 것으로 기대합니다.

이번에 개발된 진료지침의 핵심은 저나트륨혈증의 진단과 치료에 대한 방향설정을 명확히 하였으며 논란이 있는 부분을 전향적 임상적 연구결과에 근거하여 체계적으로 정리한 점입니다. 특히 저나트륨혈증의 치료에서 고장성 식염수 투여 방법과 교정 때 나트륨 하강 치료에 대하여 우리나라 국내 연구진이 선도적으로 시행한 우수한 임상연구결과가 많이 반영된 점이 대한민국 신장학의 발전을 보는 것 같아 흐뭇했습니다.

온전한 하나의 진료지침이 나오기까지 개발위원과 전문가분들의 큰 노력이 있었을 줄 압니다. 특히 개발 실무 위원장으로 수고하여 주신 분당 서울대학교병원 김세중 교수와 18명의 위원과 전문가분들에게 감사드립니다. 하나의 진료지침이 개발되기까지 지난 일 년 자료수집, 기획, 개발, 검토에 이르기까지 세세히 신경 써 주신 위원들과 전문가분들에게 다시 한번 감사드립니다.

대한신장학회는 이번 발간되는 저나트륨혈증 진단과 치료 근거기반 진료지침서를 회원들과 공유하고 외부로 홍보하여 많은 임상의학이 공유할 수 있도록 하겠습니다. 아울러 학회는 신장 질환과 그와 관련된 합병증에 대한 다양한 진료지침을 지속해서 개발하는 데 지원을 아끼지 않도록 하겠습니다.

저는 이번 개발된 저나트륨혈증의 진단과 치료 진료지침이 다른 외국 어느 진료지침에 비교해도 손색이 없다고 생각합니다. 영문판도 제작 중인 것으로 알고 있습니다. 이번 진료지침이 전 세계에서 통용되는 자랑스러운 진료지침이 되기를 기대합니다.

대한신장학회 이사장

양철우

1

권고문 요약표

주제	권고안	권고 등급	근거수준
1. 저나트륨혈증의 감별 진단	1-1. 저나트륨혈증 환자에서 부적절 항이뇨 증후군, 이뇨제 복용 등 원인 감별을 위해 요산 분획 배설의 추가 측정을 권고할 수 있다.	전문가 합의 권고	
	1-2. 저나트륨혈증 환자에서 혈청 copeptin/요 소듐 비를 체액량 감별을 위하여 제한적으로 사용해 볼 수 있으나 그 근거와 자원이 부족하므로 권고를 보류한다.	I	매우 낮음 (very low)
2. 중증 저나트륨혈증의 치료	2. 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$) 환자에서 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여를 권고할 수 있다.	B	낮음(low)
3. 경도의 저나트륨혈증의 관리	3-1. 경도의 저나트륨혈증이 동반된 경우, 그 원인에 대한 평가를 권고한다. 3-2. 경도의 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 증가만을 목적으로 하는 식염수 투여, 염분 보충 등의 치료 권고는 보류한다.	전문가 합의 권고	
4. 체액과다 저나트륨혈증의 치료	4-1. 체액과다 저나트륨혈증이 동반된 심부전 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 투여를 고려해 볼 수 있다.	B	중등도 (moderate)
	4-2. 체액과다 저나트륨혈증이 동반된 간경변증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 투여는 권고하지 않는다.	전문가 합의 권고	
5. 부적절 항이뇨 증후군	5. 중등도 이상의 저나트륨혈증이 있는 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여를 고려할 수 있다.	B	낮음(low)
6. 저나트륨혈증 과 교정의 예방	6. 저나트륨혈증 환자에서 소듐 교정 치료 때 desmopressin 사용은 과 교정에 영향을 주는 위험인자, 고장성 식염수의 투여요법 및 속도, 과 교정시 포도당 수용액 투여여부 등에 따라 개별화하여 적용할 것을 권고한다.	B	매우 낮음 (very low)
7. 저나트륨혈증의 특수 상황(1) 뇌 병변 질환에서 동반된 저나트륨혈증	7. 뇌 병변 질환 환자에 동반된 저장성 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 교정을 위해 고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손 등을 개별화하여 적용할 것을 권고한다.	전문가 합의 권고	
8. 저나트륨혈증의 특수 상황(2) 18세 이하의 소아청소년에서의 저나트륨혈증 예방	8-1. 1개월 이상의 소아청소년(18세 이하)에서 유지 수액 치료로 등장성 수액 투여를 권고한다.	A	높음(high)
	8-2. 1개월 미만의 신생아에서 유지 수액 치료로 등장성 수액의 투여는 고나트륨혈증의 위험이 있으므로, 권고를 보류한다.	I	중등도 (moderate)

2

배경 및 목적

저나트륨혈증은 임상에서 가장 흔한 전해질 장애로, 입원 환자의 15~30%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 중증의 저나트륨혈증은 입원 기간을 연장시키고, 삼투성 뇌부종에 의한 신경학적 예후나 사망률 등과 직접 연관되어 있으며, 무증상의 경도 저나트륨혈증 역시 최근의 연구들에서 일상생활, 신체 및 인지 기능, 골밀도, 낙상, 골절 등과 연관된다고 보고되었다. 또한, 저나트륨혈증의 빠른 교정 치료는 삼투탈수초를 일으켜 신경학적 후유증과 사망을 유발할 수 있다.

2013~14년 미국과 유럽에서 저나트륨혈증에 대해 최초의 진료 지침이 발표되었으나, 임상 근거가 충분하지 않아 여전히 많은 논란이 있다. 또한 발병 원인과 기저질환에 따른 다양한 병태생리학적 기전과 임상 양상의 차이로 인해 진료에 어려움이 있다. 2014년 이후, 최근 국내 연구진들의 노력으로 전향적 임상시험 및 코호트 연구 등 많은 자료가 발표되어, 진료 지침에 반영할 수 있는 임상적 근거가 확보되어 있다. 새로운 근거자료들을 국내의 여건에 맞춰 진료 지침에 반영할 필요성이 커짐에 따라 대한신장학회 전해질고혈압연구회에서는 학회 진료 지침위원회와 함께 저나트륨혈증 진료 지침을 공동 기획, 개발, 검토 및 확산의 전 과정을 국제 표준에 맞춰 제정하고자 하였다.

3

대상 인구 집단과 목표 사용자

본 진료 지침은 국내의 저나트륨혈증 관련 임상, 환자 및 관련 대상자에게 적용되며, 대상 인구집단은 저나트륨혈증으로 의료 기관에 내원하는 모든 환자를 대상으로 한다. 저나트륨혈증의 진단과 치료에 관한 구체적이고 실제적인 내용을 다루고자 하였다. 진료 지침의 개발은 신장학 관련 학회 및 진료 지침 제정 방법론의 대표 전문가들이 참여하여 이루어졌다. 입원과 외래를 포괄하여 국내에서 저나트륨혈증에 관한 진료를 일선에서 담당하고 있는 1, 2, 3차 의료기관 전문의, 전임의, 전공의 및 간호사 등 모든 의료진에게 유용한 임상 정보와 치료 방향을 제공하고자 기획되었다. 또한, 전임의, 전공의, 간호사 및 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다. 진료 지침 개발 과정에서 다양한 전문가와 협의를 통해 근거가 되는 연구 결과와 우리나라 의료 환경에서의 적용이 균형을 잘 이룰 수 있도록 검토하였다. 본 진료 지침을 통해 일차 의료기관에서부터 상급종합병원에 이르는 다양한 의료환경에서 저나트륨혈증을 진단하고 치료하는 의료진들에게 근거에 기반한 정보를 사용자 친화적으로 제공하기 위함을 최종 목표로 하였다.

4

진료 지침 개발집단

대한신장학회에서는 진료 지침 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 대한신장학회 이사회 협의에 따라 진료 지침위원회를 발족하였다. 대한신장학회 산하 전해질고혈압연구회에서는 신장내과 및 소아청소년과, 신경과 전문의로 구성된 개발 실무위원과 검토위원 구성을 계획하였다(부록 1). 개발 실무위원회(위원장 분당 서울대학교병원 김세중 교수)는 학회 진료 지침위원회 위원과 진료 지침개발 방법론 분야의 전문가를 포함하여 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 저나트륨혈증의 진단과 치료에 관련하여 성인과 소아신장학 분야의 숙련된 전문가들과 문헌 검색, 체계적 문헌 고찰 및 진료 지침 개발 방법론 수립 등을 위해 방법론 전문가 1인 및 실무 위원 1인이 포함되었다.

개발위원회의 모든 위원들은 진료 지침 개발 계획 단계에서 실무 적용 효율 극대화를 위해 단계별 개발 방법 및 시범 연구 사례 등에 대해서 본 진료 지침 개발에 참여한 방법론 전문가로부터 워크숍을 통해 여러 차례 교육을 받았다. 또한, 실무위원회 일부 위원들은 진료 지침 개발 과정 중 시행된 대한내과학회 표준 진료 지침 위원회 워크숍(2020년 9월 12일)에 참여하여 추가로 교육을 받았다.

개발 실무 집단에서 진료 지침 개발을 위한 핵심질문을 전체 9문항, 8개 항목으로 구분하였고 문항별 각 1-2인의 담당위원을 선정하여 전체 위원이 참석하는 운영회의를 최소 월 1회씩 개최하여 개발을 진행하였다. 실무위원회 구성원의 토의와 협업을 통해 진료 지침에서 다루게 될 주제를 결정하고, 문헌 검색, 비판적 검토, 메타 분석, 근거 수준 결정 등이 이루어졌다. 각 위원이 작성한 개별 주제에 대한 권고문 초안에 대해 실무위원회에서 검토를 시행하여, 모든 위원들의 동의 하에 최종 권고문과 권고 등급이 결정되었다. 주요 개발 단계별(핵심 질문 선정, 근거검색과 선택, 근거표 작성, 질 평가 및 권고문 초안작성 등) 방법론 전문가의 교육을 통해 개발을 진행하고 최종 검토를 진행하였다.

5

환자의 관점과 선호도

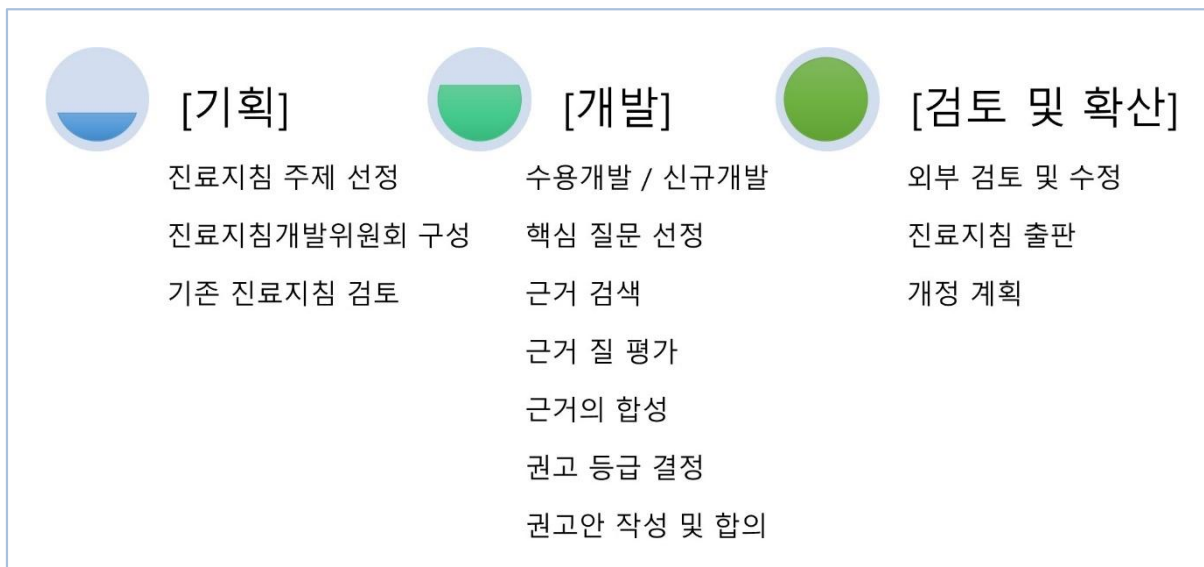
각 권고안에 대한 실무위원회에서 검토를 통해, 실제 의료현장에서 환자에게 적용하는 과정에서 발생할 수 있는 문제점을 논의하여 진료 지침 본문에 환자의 가치와 선호도, 장애 및 촉진 요인에 대해 기술하고 동시에 이를 극복할 수 있는 방안도 함께 제시하여, 우리나라 저나트륨혈증 진료 현장과 기타 자원의 활용 부분에 관해서도 균형을 이루고자 노력하였다.

6

진료 지침 개발 방법론

진료 지침 개발단계는 그림 1과 같이 개발 과정, 검토 및 확산의 3단계로 기획하여 진행하였다.

이 중에서 실제 권고문 개발과 관련된 주요 과정을 1) 핵심질문 선정, 2) 근거 검색, 3) 근거 평가 및 종합, 4) 권고 등급 및 근거 수준 결정, 5) 권고문 작성, 6) 합의안 도출로 구분하고 상세 기술하였다.



[그림 1] 저나트륨혈증 근거기반 진료 지침 개발 진행과정 요약

1) 기존 진료 지침 검토

저나트륨혈증을 다룬 국내외 진료 지침을 검토하기 위해 검색 연도는 최근 10년(2011년 1월-2020년 12월)의 기간으로 정하여 아래와 같은 검색식으로 체계적 가이드라인을 검색하였다.

〈표 1〉 기존 진료 지침 검토를 위한 검색식

DB	no	검색식	건수
PubMed	#1	"hyponatremia*" [All Fields]	14183
	#2	#1 AND ((guideline*[TI] OR recommendation*[TI] OR Consensus[TI]) OR (Guideline [PT] OR "Practice Guideline"[PT]))	122
	#3	Filters: from 2011/1/1 - 2020/12/31	71
GIN		Hyponatremia	0

원문 검토까지 거쳐서 핵심질문을 포함하고 있다고 선택된 진료 지침의 질 평가는 AGREE-II 도구를 이용해서 2인이 평가하였다. 평가자 간 변이를 줄이기 위하여 대한의학회에서 개발한 K-AGREE 평가 서식을 활용하였다. AGREE 질 평가 시, 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는 데 근거가 된 내용을 코멘트란에 기재하였으며, 평가자들의 평가 결과를 공유하며, 필요 시 오류나 실수에 의한 잘못된 평가 결과를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다(예: 평가자 간 4점 이상 점수 차이가 나는 경우). 평가 결과는 영역별 점수와 수식을 활용하여 도출하였다. 평가 결과 영역별 점수 중 ‘개발의 엄격성’이 50점 이상인 진료 지침 3편을 권고 및 근거정리 대상 진료 지침으로 정하였다.

2) 핵심질문 선정

핵심질문은 기존의 미국과 유럽 진료 지침 검토 및 세부 주제와 임상적 문제들을 선별하여 각 항목에 대한 근거를 검토하고, 개발위원회 토의를 거쳐 최종 8개 세부 주제로 9개의 핵심질문을 선정하였다. 국내외 진료 지침에서 충분한 근거를 바탕으로 하지 못하고 clinical practical recommendation 중심의 기술도 상당히 있었기 때문에 이를 보완하고자, 근거가 발표되었거나 최근의 이슈들을 바탕으로 핵심 질문을 정하였다. 핵심질문 선정 및 권고문 검토에 여러 임상 전문가와 방법론 전문가가 참여하여 많은 의견을 제시하였다. 또한, 학술대회를 통해 진료 지침 과정을 알리고 학회 구성원의 의견을 수렴하였다. 핵심 질문은 Population, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) 요소를 고려하여 구체화하였고, 권고문 도출의 기반이 되는 핵심질문을 PICO 형식으로 제시하였다. 이를 바탕으로 문장형 핵심질문을 작성하고, 개발 가능성을 검토한 후 최종적으로 확정하였다.

3) 권고비교표 작성 및 수용성/적용성 평가

선택된 진료 지침을 검토해서 핵심질문별로 권고비교표를 작성하고 국내 수용성과 적용성을 평가하였고, 논의 내용은 권고문의 근거 검토 결과에 반영, 제시하였다.

4) 개발 방법 결정

이 진료 지침은 대부분 기존의 국내외 진료 지침을 수용개작(adaptation)을 주된 방법으로 하고 최신 연구 결과를 추가하는 것을 원칙으로 하였고, 기존 진료 지침에서 권고 사항을 찾을 수 없는 경우나 필요에 따라서는 신규 직접(de novo) 방법을 선택적으로 검토하였다. 수용개작 개발 과정 중 우리나라의 의료상황에 맞게 일부 체계적으로 변경하여 적용하였다.

5) 근거의 검색과 선정

문헌검색은 실무위원회에서 선정한 각 핵심 질문의 키워드(keyword)를 중심으로, 주요 국내외 문헌검색 데이터베이스(database) 즉, Ovid-MedLine, Ovid-Embase, Cochrane library, KMBASE 등을 검색하고, 직접 수기 검색으로 검색 결과를 보완하였다. 검색 연도는 수용개작을 위한 근거 진료 지침이 출판된 해의 1년 전(2012년)부터 2021년 5월까지의 기간으로 정하였다. 검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 유사한 핵심 질문을 연계하여 검색의 민감도를 높이는 전략으로 방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 구성하고 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하여 최종 권고안이 국내 상황을 반영할 수 있도록 하였다. 최종 검색된 문헌의 선별과정은 임상적 전문지식이 필요하므로 개발 실무위원회에서 실시하였다. 핵심질문에 따라 문헌 선별기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 개별 문헌당 2인이 독립적으로 검토하여 객관성을 높였다. 1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하고, 2차 선정은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제 사유를 기재하였다. 두 차례의 선정과정 모두 검토자 사이에 이견이 있으면 합의 과정을 거쳐 확정하였다.

6) 근거표 작성

기존의 진료 지침에서 본 지침의 각 핵심질문과 관련된 권고사항의 근거문헌을 추출해서 사전에 합의된 근거표 양식에 정리하였다. 그리고 문헌검색 또는 수기 검색을 통해 찾은 최신 문헌을 추가하여 최종적으로 근거표를 완성하였다. 근거표에 포함된 모든 문헌들은 각 연구설계에 맞는 비뚤림 위험 평가를 시행하고 Risk of bias 그래프를 작성하여 핵심질문별로 권고문의 부록에 포함하였다.

7) 근거의 질(비뚤림 위험) 평가

개발위원회의 모든 위원들은 본 진료 지침 개발에 참여한 방법론 전문가로부터 워크숍(2021년 4월 19일)을 통해 질 평가에 대한 교육을 받았다. 2011년 한국보건의료연구원의 “NECA 체계적 문헌 고찰 매뉴얼”에 기반, 기존 진료 지침의 근거표에서 비뚤림 위험이 평가된 근거 문헌은 기준에 맞는지 검토하여 가능한 비뚤림 위험 평가 결과는 수용하였고, 도구의 차이가 있거나 평가가 안 된 경우에는 본 지침에서 선택한 도구를 이용하여 평가하였다. 추가 검색된 근거의 질 평가는 연구 형태에 따라 평가 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의를 통해 결정하였다.

☐ 무작위배정 비교임상시험연구 질 평가 도구: Cochrane의 Risk of Bias

코크란 그룹의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어진다. 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, ‘낮음’이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 각 문항은 적절한 순서 생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과 보고 유무와 다른 비뚤림 항목에 대해 평가하였다.

☐ 비무작위 연구 질 평가 도구: RoBANS 2.0

국내에서 개발된 Risk of Bias for Nonrandomized studies (RoBANS)가 대표적이다. 2009년 건강보험심사평가원의 “임상연구문헌의 질 평가 도구 개발 연구”를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구동향을 반영하여 개정되었다. 비무작위 연구에서 5가지 비뚤림을 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정, 불완전한 결과 자료, 결과 평가 눈가림, 선택적 결과 보고의 6가지 영역으로 평가한다.

☐ 체계적 문헌 고찰 질 평가도구: AMSTAR 1.0

일부 핵심질문의 경우에는 기존 체계적 문헌고찰이 이미 발표되어 이를 활용하는 것이 효과적일 것으로 판단되었다. 체계적 문헌고찰 질 평가 도구인 AMSTAR^[1]는 총 11개 항목을 평가하도록 이루어진 체크리스트 방식으로, 해당하는 근거 문헌에서는 이를 이용하여 비뚤림 위험 평가를 추가로 실시하였다.

☐ 진단검사 연구 질 평가도구: QUADAS-2

Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)^[2]는 진단법 평가연구로, 환자 선택, 중재검사, 참고표준검사, 연구 진행과 시점의 4개 영역으로 평가하는 도구이다.

8) 근거의 합성

☐ 자료추출

기존 진료 지침 근거표로부터 선택된 문헌들과 추가 검색된 문헌들을 연구 설계 별로 분류하고 이용 가능한 연구 내용을 추출하였다. 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행(Forest plot, table 등으로 보고된 자릿값은 검토 후 수용)하고, 두 중재 방법의 비교일 경우는 비교 가능성을 평가할 만한 자료추출 형식을 고려하였다.

□ 자료 분석 및 합성

기존 진료 지침의 근거와 추가 검색한 문헌을 포함하여 최종 근거표를 완성한 후 추출한 자료에 대한 양적 합성이 가능한 경우 메타분석 시행, 합성이 가능하지 않은 경우 질적 서술하였다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 subgroup analysis를 시행했다. 출판 비뮌림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill method를 적용하여 탐색하기로 하였다. 메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager 5.4를 이용하였다.

9) 근거수준과 권고등급 정리

GRADE는 The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group에 의해 개발된 등급화 방법^[3-11]으로, 이를 사용하여 근거수준을 평가하였다. 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 ‘높음/중등도/낮음/매우 낮음’ 중 하나로 결정한다. 근거수준의 각 의미는 [표 2]와 같다.

〈표 2〉 GRADE 근거수준의 의미

등급	정의
높음 (high)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있고, 추후 연구로 확신 정도가 바뀔 가능성은 매우 낮다.
중등도 (moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있고, 추후 연구로 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 것이며 추정치가 바뀔 수도 있다.
낮음 (low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 추후 연구는 확신 정도에 중요한 영향을 미칠 가능성이 매우 크며, 추정치가 바뀔 가능성이 높다.
매우 낮음 (very low)	효과에 대한 어떤 추정도 불확실하다.

GRADE에서 근거수준은 연구설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교 임상시험의 경우 ‘높음(High)’, 관찰연구인 경우 ‘낮음(Low)’, 환자군 연구인 경우 ‘매우 낮음(Very low)’으로 배정한다. 그 다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상향을 고려한다. 무작위배정비교 임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뮌림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판 비뮌림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다. 관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계이거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 올릴 수 있다.

권고등급은 강한 권고(strong recommendation), 조건부권고(conditional recommendation), 권고하지 않음(against recommendation), 권고보류(inconclusive) 4단계로 구분하였다[표 3]. 권고결정 고려 요소로는 근거수준, 이득(benefit)과 위해(harm), 임상 적용 가능성(자원(resource) 및 비용(cost)), 가치(value)와 선호도(preference) 등을 고려하였다.

기존의 연구가 빈약하여 수용 개작 및 신규 직접 개발이 불가능한 핵심 질문에 관해서는 전문가 합의 권고(expert consensus)로 표현하였다.

〈표 3〉 GRADE 권고등급과 의미

권고등급			정의
근거기 반권고	A	강하게 권고함 (Strong for recommend)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상상황에서 강하게 권고한다.
	B	조건부 권고함 (Conditional recommend)	해당 치료의 사용은 임상상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제언한다.
	C	시행을 권고하지 않음 (Against recommend)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상적 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행을 권고하지 않는다.
	I	권고 보류 (Inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실, 또는 변이가 커서 중재 시행여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상주의의 판단을 따르도록 한다.
전문가 합의 권고 (Expert consensus)			임상적 근거문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

10) 권고문 도출

각 핵심질문의 실무위원들이 장애 요인 및 촉진 요인, 극복방안 등의 권고 실행 가능성 검토 및 제언 등을 검토하였고, 이 결과에 대해 실무위원들의 논의를 통해 권고문 초안을 작성하였다. 권고문 초안을 작성한 후에는 관련 분야 전문가에게 사전 이메일을 통한 서면 검토 및 유선 회의를 거쳐 권고문을 수정하였고, 수정된 권고문은 관련분야 전문가들로 구성된 검토위원회를 포함하여 세부 분과(다학제) 모두가 동시 또는 개별 참여하는 여러 차례의 전체위원회의 비공식적 합의 과정 즉, 전체회의를 통해 전원이 합의하는 방식으로 진행하였다. 이 과정은 투표 등의 공식적 합의 방법을 사용하지는 않았으나 심도 있는 논의를 통해 권고문의 내용과 권고등급을 조정 하였다. 이후에도 검토위원들의 검토와 수정의견을 반영하여 운영위원회의 최종 승인을 거친 후 이를 바탕으로 실무위원회에서 최종 권고등급을 기술하여 확정하였다. 최종 8개 주제와 12개 권고안이 개발되었다.

7

용어 정의와 표현 일러두기

의학용어는 의학용어집 제6판(대한의사협회 의학용어위원회, 2020)을 참고하여 최대한 우리말 용어를 사용하였으나 관행적으로 사용하여 익숙한 용어는 한자어, 영어를 그대로 사용하였다.

전해질의 표기는 IUPAC(The International Union of Pure and Applied Chemistry) 명명법과 2014년 대한화학회에서 정한 기준대로 나트륨 대신 소듐으로 표기하였다. ~혈증을 쓸 때는 영어 표기에 맞추어 ~나트륨혈증으로 표기하였다.

〈표 4〉 진료 지침에서 사용한 주요 용어 및 약자

지침용어 또는 의학용어 6판	영어	약자
저나트륨혈증	hyponatremia	
고나트륨혈증	hypernatremia	
정상나트륨혈증	normonatremia	
분획 배설	fractional excretion	FE-
저장성	hypotonic	
등장성	isotonic	
고장성	hypertonic	
체액부족	hypovolemic	
정상체액	euvolemic	
체액과다	hypervolemic	
오스몰랄농도	osmolality	
바소프레신 수용체 길항제	vasopressin receptor antagonist	vaptan
부적절 항이뇨 증후군	syndrome of inappropriate antidiuresis	SIAD
생리식염수	normal saline	NS
고장성 식염수	hypertonic saline	
포도당	dextrose, glucose	
수용액	solution	
고리작용 이뇨제	loop diuretic	
싸이아자이드	thiazide	
요산 분획 배설	fractional uric acid excretion	FEUA
소듐 분획 배설	fractional sodium excretion	FENa
삼투 탈수초 증후군	osmotic demyelination syndrome	ODS
뇌성 염분 손실	cerebral salt wasting	CSW
간경변증	liver cirrhosis	LC
결정질 용액	crystalloid solution	
다낭콩팥병	polycystic kidney disease	

1) 저나트륨혈증의 감별 진단

저나트륨혈증은 혈청 소듐 농도가 135 mmol/L 미만인 것으로 정의한다^[12]. 진단과 치료를 위해 저나트륨혈증을 분류하는 것이 중요하며, 그 기준은 아래 [표 5]와 같다^[12-14].

〈표 5〉 저나트륨혈증의 분류

분류		유럽 ^[12]	미국 ^[13]
혈청 소듐 농도			
경도	130-134 mmol/L	mild	mild
중등도	125-129 mmol/L	moderate	moderate
중증*	< 125 mmol/L	profound	severe
증상의 중증도			
무증상-경증	두드러지지 않는 경한 증상 (less pronounced)	mild	mild
중등증	구토가 동반되지 않은 구역감 (nausea without vomiting), 혼돈 (confusion), 두통, 졸음 (drowsiness), 전신쇠약감, 근육통	moderately severe	moderate
중증*	구토, 혼미 (stupor), 발작 (seizure), 혼수(Glasgow Coma Scale ≤ 8)	severe	severe
발생 시간			
급성	< 48시간	기준 동일	
만성	≥ 48시간		
혈장 오스몰랄농도			
저장성	< 275 mOsm/kg	명칭 동일	
등장성	275-295 mOsm/kg		
고장성	> 295 mOsm/kg		
체액량에 따른 임상적 평가			
체액부족, 정상체액, 체액과다		명칭 동일	

* 농도에 따른 분류와 증상에 따른 분류가 모두 '중증'이라는 용어를 사용한다. 혼동을 피하고자 새로운 용어 대체를 고려하였으나, 대체할 만한 새로운 우리말 표현을 찾기 쉽지 않았다. 여러 연구에 따르면 혈청 소듐 농도가 125 mmol/L 미만으로 감소했을 경우 증상 발생이 더 흔한 것으로 알려져 있으므로^[14], '중증' 표현을 혼용하되, 괄호 안에 어떤 분류를 의미하는지 추가하여 기술하였다.

구체적인 진단적 접근을 다음과 같이 단계별로 진행할 수 있다(그림 2)^[12].

1단계로, 비저장성 저나트륨혈증을 감별하기 위해 혈장 오스몰랄농도를 확인한다^[12,14]. 혈장 오스몰랄농도가 감소해 있다면, 다음 단계의 감별진단으로 넘어갈 수 있다. 오스몰랄농도가 정상 범위에 있으면서 저나트륨혈증이

발생하는 경우는 주로 고혈당에 의해 발생한다. 혈당이 증가해 있다면, 다음 교정 공식에 따라 소듐 수치를 재확인하기 바란다.

$$\text{Corrected Na level (Hillier, 1999)} = \text{Na} + 0.024 \times (\text{serum glucose [mg/dL]} - 100)^{[15]}$$

고혈당 이외에도 고단백혈증, 고지질혈증, 만니톨, 방사선 조영제 등도 저나트륨혈증에서 혈장 오스몰랄농도가 감소하지 않는 원인일 수 있기 때문에 확인이 필요하다^[12-14].

2단계로 저장성 저나트륨혈증이 확인되면, 저나트륨혈증으로 인한 임상 증상을 평가한다^[12].

- 중등증: 구토가 동반되지 않은 구역감(nausea), 두통, 졸음(drowsiness), 전신쇠약감, 근육통
- 중증: 구토, 혼미(stupor), 발작(seizure), 혼수(Glasgow Coma Scale ≤ 8)

증상이 있는 저나트륨혈증은 증상 개선을 위한 급성기 치료를 먼저 시작한다^[12]. 급성기 치료가 시작되었거나 저나트륨혈증의 증상이 없다면, 다음 단계로 진행한다.

3단계는 요 오스몰랄농도를 측정하여, 수분 섭취 과다를 감별하는 것이다. 요 오스몰랄농도가 100 mOsm/kg 이하로 감소하면, 수분섭취 과다 혹은, 저장성 식품이나 음료 섭취(예. 맥주, 막걸리, 유동식)의 과다 섭취를 감별한다^[12-14].

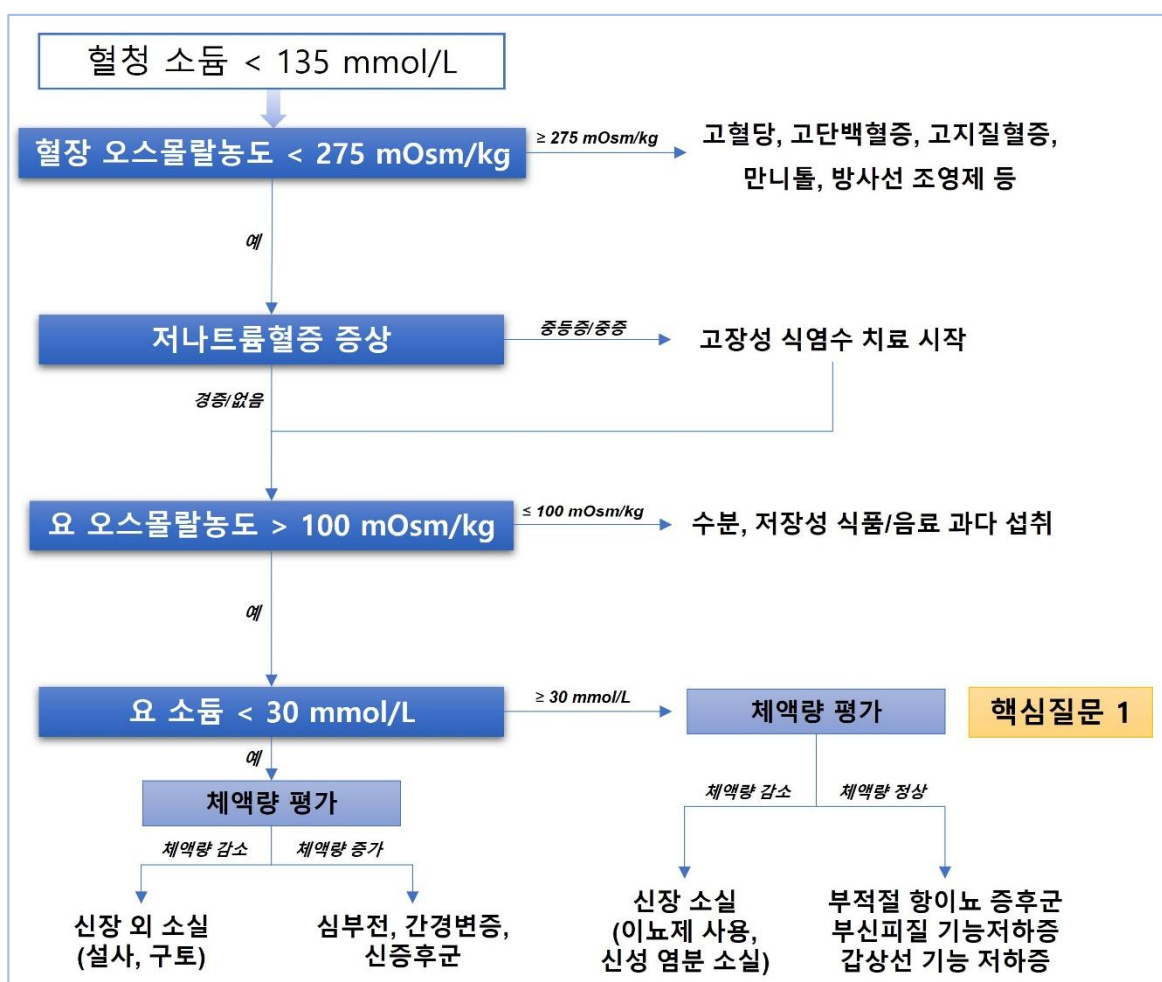
4단계는 요 소듐을 확인한다. 신장의 소듐 배설이 과다한 원인을 감별하기 위해서이다. 요 소듐 수치가 30 mmol/L 이상이면, 체액량 상태에 따라 원인을 감별한다^[12,14]. 체액량이 감소하면, 이뇨제 사용, 신장 소듐 소실을 감별한다. 체액량이 정상이라면 부신피질 기능저하증, 갑상선 기능 저하증, 부적절 항이뇨증후군(Syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD) 등을 감별하고, 부적절 항이뇨 증후군을 일으킬 수 있는 질환이나 약물을 확인한다.

요 소듐 수치가 30 mmol/L 미만이면, 역시 체액량에 따라 원인을 감별한다. 체액량이 감소한 경우, 설사, 구토 등을 감별하고, 체액량이 증가한 경우, 심부전, 간경변증, 신증후군 등을 감별한다.

체액량은 병력 및 신체 검진을 통해 평가할 수 있다. 체액량 감소의 증상은 대개 비 특이적인데, 갈증, 피로, 위약감, 근육의 경련, 기립성 어지러움 등이 나타날 수 있다. 신체 검진에서는 피부 긴장도 감소, 경정맥압 저하, 기립성 저혈압 혹은 빈맥 등을 확인할 수 있다. 보다 많은 체액이 손실되었다면, 혈관내 체액량 감소로 인한 장기의 관류장애를 시사하는 소견(의식저하, 핏뇨, 말초 청색증 등) 혹은 보상적 기전에 의한 증상(빈맥, 빈호흡, 발한 등)이 쇼크의 증상으로 나타날 수 있다. 또한 검사실 소견에서 요 오스몰랄농도 증가, 요 소듐 감소, 체액량 감소로 인한 알칼리증, 상대적으로 혈색소의 증가 및 알부민 농도의 증가 등도 보일 수 있다. 반면 체액량 증가의 지표로는 운동 시 호흡곤란, 좌위호흡(orthopnea), 말초 부종이 유용하다. 각 원인 질환을 감별하면 해당 질환에 따라 치료를 진행할 수 있다^[12,14].

부적절 항이뇨 증후군의 진단기준은 표 6에 정리되어 있다^[12,13]. 추가적으로 저나트륨혈증 환자에서 부적절 항이뇨 증후군, 이뇨제 복용 등 원인 감별을 위해 요산 분획 배설 (fractional uric acid excretion [FEUA])의

추가 측정을 고려할 수 있다^[14]. 이는 **핵심질문 1-1**에서 자세히 다루고자 한다. 또한, 혈청 copeptin/요 소듐 비도 체액량 감별을 위하여 고려할 수 있으나, 임상에서 적용은 아직 제한점이 있다(핵심질문 1-2).



〈표 6〉 부적절 항이뇨 증후군(SIAD) 진단기준^[12,13]

필수 진단기준
저장성 저나트륨혈증(혈청 오스몰랄농도 < 275 mOsm/kg)
요 오스몰랄농도 > 100 mOsm/kg
임상적으로 정상 혈량
정상적인 염분 및 수분섭취 상황에서 요 소듐 농도의 상승(요 소듐 > 30 mmol/L)
다른 원인의 정상체액 저나트륨혈증 배제 : 중증 감상선기능 저하, 부신피질 기능 저하증
정상 신장기능 및 이뇨제 사용 배제(특히, 싸이아자이드 이뇨제)
보조 진단기준
혈청 요산(uric acid) < 4 mg/dL
혈청 요소(urea) < 21.6 mg/dL
생리식염수(0.9% saline) 투여에도 혈청 소듐 농도가 교정되지 않음.
수분 제한으로 혈청 소듐 농도 교정
소듐 분획 배설(Fractional sodium excretion > 0.5%)
요소 분획 배설(Fractional urea excretion > 55%)
요산 분획 배설(Fractional uric acid excretion > 12%)

2) 저나트륨혈증의 치료

저나트륨혈증 치료를 위해 가장 먼저 평가하여야 할 것은 앞서 언급한 대로 저나트륨혈증의 임상 증상과 기간이다^[12]. 치료에 대해서는 다음과 같이 단계적으로 접근해 볼 수 있다(그림 3).

(1) 증상이 있는 급성/만성 저나트륨혈증

중등증 이상의 증상이 있는 저나트륨혈증은 뇌압이 증가한 것으로 판단하고, 이를 교정하기 위해 고장성 식염수(3% saline)를 권고하며, 투여 방법으로 급속, 간헐적 투여를 추천할 수 있겠다^[12,13]. 미국 및 유럽 진료 지침 및 최근 국내에서 수행된 무작위 배정 임상 시험에 사용된 고장성 식염수의 투여 방법은 아래와 같다(표 7)^[12-14,16]. 고장성 식염수 투여 방법(급속, 간헐적 vs 완속, 지속적)에 따른 효율성 및 안정성에 대한 비교는 **핵심질문 2**에서 다루고자 한다.

중증 증상을 보이는 경우 신속한 고장성 식염수를 투여하여 혈청 소듐을 4-6 mmol/L 상승시켜 뇌 부종(cerebral edema)을 완화시킨 다음 저나트륨혈증 원인에 따라 치료해야 한다^[12]. 중등증인 경우는 고장성 식염수를 사용할 수 있으며, 고장성 식염수 투여 없이 원인에 따른 치료를 우선으로 선택할 수 있다^[12]. 첫 고장성 식염수 투여 후 1시간째 혈청 소듐 수치를 추적한다. 이후 6시간마다 혈청 소듐 수치를 추적하여 고장성 식염수의 투여 간격 혹은 투여 속도를 조절한다^[12]. 증상이 호전되거나, 소듐 수치가 5-9 mmol/L 이상 증가하면 소듐 교정 속도에 대해 재평가해야 한다^[12,13]. 증상이 호전되지 않거나 소듐 수치가 목표에 도달하지 않으면,

고장성 식염수의 주입을 반복할 수 있다^[12,13]. 체액과다 저나트륨혈증 환자에서는 고장성 식염수와 고리작용 이뇨제를 함께 투여하는 것을 추천한다^[14].

(2) 증상이 없는 급성 저나트륨혈증

중등증 이상의 증상이 없다는 것은 임상적으로 중요한 뇌 부종이 아직 시작되지 않았음을 의미하여 즉각적인 고장성 식염수 주입보다 원인에 대한 감별이 우선적이며, 불필요한 수액 및 약제를 중단해야 한다^[12]. 혈청 소듐이 10 mmol/L 이상 감소한 경우 추가적인 감소를 막기 위해 중등증 증상의 환자와 동일한 용량의 고장성 식염수를 투여할 수 있다^[12].

(3) 증상이 없는 만성 저나트륨혈증

증상이 없는 만성 저나트륨혈증은 즉각적인 교정이 필요하지 않지만 정상나트륨혈증에 비하여 국소 신경학적인 장애, 사망률의 증가를 초래 할 수 있다^[17]. 경도의 저나트륨혈증 환자조차도 정상과 비교하면 높은 사망률을 보인다. **핵심질문 3**에서 다루듯이, 경도의 저나트륨혈증에서 소듐 교정만을 목적으로 한 치료의 효과는 입증되지 않았으나 저나트륨혈증 자체의 예후가 불량하므로 그 원인 질환에 대한 적극적인 평가 즉, 갑상선 기능저하증, 부신피질 기능저하증, 부적절 항이뇨 증후군 등을 조사하고 복용 중인 약제도 검토해야 한다^[12].

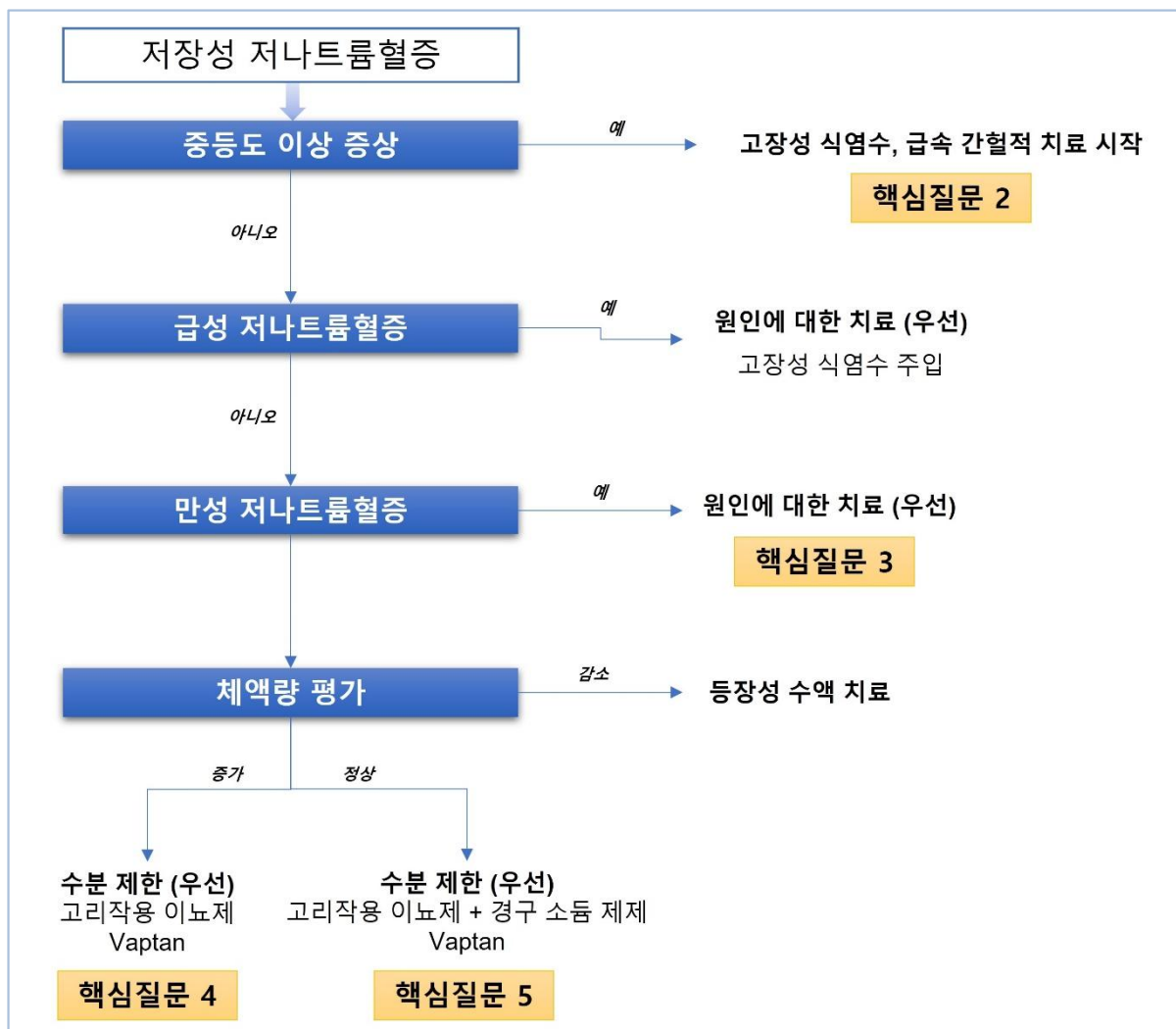
- 체액과다 저나트륨혈증은 심부전, 간경변증 환자에서 주로 볼 수 있으며, 소듐과 수분 제한이(대개 하루 800-1000mL 미만) 초기 치료이며, 이외에 유리 수분 배설 증가를 위해 고리작용 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor antagonist, vaptan) 치료를 고려할 수 있다^[12-14]. 심부전, 간경변증 환자에서 각각 vaptan 사용 가능성에 대해 핵심질문 4에서 다루고자 한다. vaptan을 시작하는 경우 과 교정(overcorrection)을 예방하기 위해 수분 섭취를 제한하지 않아야 한다^[13].
- 부적절 항이뇨 증후군 역시 수분 제한이 초기 치료이며^[12-14], 경구 소듐 제제와 고리작용 이뇨제의 복합 사용^[12,14] 혹은 바소프레신 수용체 길항제(핵심질문 5)^[13,14]를 이차 치료제로 사용할 수 있다. 요소(urea) 0.25-0.50 g/kg/day, demeclocycline 600-1200mg/day^[12-14]의 사용도 고려할 수 있으나, 국내에는 도입되지 않았다.
- 체액부족 저나트륨혈증에서는 등장성 수액(생리식염수 [normal saline, 0.9%], 평형 결정질 용액[balanced crystalloid]) 투여를 통해 세포외액량을 회복시켜 바소프레신의 분비를 줄일 수 있다^[12-14].

(4) 과 교정 및 소듐 하강 치료

교정 소듐 수치 목표는 첫 24시간 이내에 5-9 mmol/L 증가, 48시간 이내 10-17 mmol/L 증가, 혹은 혈청 소듐 130 mmol/L이다^[12]. 소듐 수치가 하루 10 mmol/L 이상 교정되지 않는 것이 원칙이며^[12,13], 삼투 탈수초 증후군(osmotic demyelination syndrome, ODS) 위험도가 높은 환자는(혈청 소듐 105 mmol/L 이하, 저칼륨혈증, 알코올 남용, 영양실조, 진행된 간 질환) 하루 8 mmol/L 이내 교정을 추천한다^[13]. 저나트륨혈증이 과 교정되는 경우, 즉 첫 24시간 이내에 혈청 소듐의 12 mmol/L 초과 상승, 48시간 이내에 혈청 소듐의 18 mmol/L 초과 상승 시 삼투 탈수초 증후군이 발생할 위험이 높다^[12-14]. 삼투 탈수초 증후군은 특별한 치료가 없으며, 예후가 불량하기 때문에, 저나트륨혈증 교정 시 매우 주의가 필요하다^[12]. 과 교정범위에

도달하였다면, 주입하는 소듐 수액은 모두 중단하고, dextrose 수용액 혹은 desmopressin 투입을 근간으로 한 소듐 하강 치료(relowering therapy)를 해야 한다^[12-14] (표 7). 소듐 하강 치료의 일환으로 desmopressin의 적절한 사용 방법과 시점에 대해 **핵심질문 6**에서 다루고자 한다. 또한 저나트륨혈증이 교정되는 동안 이뇨가 (diuresis) 유발될 수 있고, 이것이 과 교정의 가장 큰 원인이므로 치료기간 동안 소변량 확인이 필요하다.

이외에 본 진료 지침에서 저나트륨혈증의 특수상황으로서 뇌 병변 질환 환자의 저나트륨혈증 치료(**핵심질문 7**), 18세 이하의 소아청소년에서 저나트륨혈증을 예방하기 위한 유지 수액의 선택(**핵심질문 8**)에 대해 소개 하고자 한다.



[그림 3] 저나트륨혈증 치료의 단계적 접근

〈표 7〉 고장성 식염수 투여 방법 및 과 교정 시 소듐 하강 치료

	미국[13]	유럽[12]	국내 연구[16]	국내 연구[16]
고장성 식염수 초기 용량				
중증	급속, 간헐적 교정 Bolus: 100 mL over 10 min x3 as needed	급속, 간헐적 교정 Bolus: 150 mL over 20 min x2-3 as needed	급속, 간헐적 교정 Bolus: 2 mL/kg over 20 min x2 as needed	완속, 지속적 교정 Continuous infusion: 1 mL/kg/hr
중등증	완속, 지속적 교정 Continuous infusion: 0.5-2 mL/kg/hr	급속, 간헐적 교정 Bolus: 150 mL over 20 min once	급속, 간헐적 교정 Bolus: 2 mL/kg over 20 min once	완속, 지속적 교정 Continuous infusion: 0.5 mL/kg/hr
과 교정시 소듐 하강 치료				
	5DW 3mL/kg/hr ± desmopressin 2-4µg IV	5DW 10mL/kg over 1hr ± desmopressin 2 µg IV		

참고문헌

- [1] Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct;62(10):1013-20. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.10.009.
- [2] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011 Oct 18;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64:1283-93.
- [4] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383-94.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011;64:395-400.
- [6] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-6.
- [7] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011;64:407-15.

- [8] Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277–82.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1294–302.
- [10] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303–10.
- [11] Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1311–6.
- [12] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 2:i1–i39.
- [13] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1–42.
- [14] Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1340–1349.
- [15] Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00055-8.
- [16] Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:81–92. [Epub]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5519.
- [17] Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857–865. [Epub]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027.

핵심질문 1-1

저나트륨혈증 환자에서 (P) 요산 분획 배설을 추가로 측정하는 것은 (I) 요 소듐 또는 소듐 분획 배설로만 평가하는 경우와 비교하여 (C) 부적절 항이뇨 증후군을 감별하는데 더 효과적인가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

저나트륨혈증 환자에서 부적절 항이뇨 증후군, 이뇨제 복용 등 원인 감별을 위해 요산 분획 배설의 추가 측정을 권고할 수 있다.

➡ 근거 요약

1. 부적절 항이뇨 증후군에서 이뇨제를 복용한 환자들에 비해 요산 분획 배설이 통계적으로 유의하게 높았다.
2. 이뇨제를 복용한 환자들을 사이아자이드와 고리작용 이뇨제로 구분했을 때, 부적절 항이뇨 증후군과 사이아자이드 유발 저나트륨혈증에서 요산 분획 배설은 유의한 차이가 없다는 보고가 있다.

권고등급 : 전문가 합의 권고(expert consensus)

□ 근거 검토 결과

요산 분획 배설은 부적절 항이뇨 증후군의 보조 진단기준 중 하나로, 이뇨제를 사용한 환자에서 체액량 감별과 부적절 항이뇨 증후군의 진단에서 요산 분획 배설이 요 소듐, 소듐 분획 배설, 요소 분획 배설, 혈청 요산 중 가장 높은 성능을 보였다(area under the curve 0.96; 0.92–1.12)^[1]. 2013년 American Journal of Medicine에서 출간한 Expert Panel Recommendations(이하 미국 진료 지침으로 명칭 통일)에서는 이뇨제를 복용하는 저나트륨혈증 환자에서 요산 분획 배설의 측정이 체액부족을 감별하는데 유용할 수 있다고 권고하였다^[2]. 2014년 European Society of Endocrinology, European Society of Intensive Care Medicine, European Renal Association European Dialysis and Transplant Association이 참여하여 발표한 진료 지침(이하 유럽 진료 지침으로 명칭 통일)에서는 이뇨제를 복용한 저나트륨혈증 환자에서 요산 분획 배설을 이용하여 threshold > 12%를 기준으로 부적절 항이뇨 증후군과 비- 부적절 항이뇨 증후군을 0.86의 민감도, 1.0의 특이도로 감별할 수 있었다고 기술하였다^[3]. 기존의 진료 지침을 고찰하였을 때, 무작위 임상 시험을 포함한 높은 근거수준의 문헌은 없었으며, 2014년 이후로 2개의 관찰 연구만이 발표되었다. 한 관찰 연구에 따르면, 요산 분획 배설 값은 부적절 항이뇨 증후군에서 이뇨제 복용을 포함한 다른 원인의 저나트륨혈증에 비해 통계적으로 뚜렷하게 높았다($p < 0.001$)^[4]. 5건의 연구에서 부적절 항이뇨 증후군과 이뇨제를 복용한 저나트륨혈증 환자 간 요산 분획 배설과 소듐 분획 배설 값을 메타 분석을 통해 근거 합성을 시도하였다. 이 중 사이아자이드 이뇨제를 복용한 환자만을 대상으로 한 연구가 1편, 나머지 4편에서는 사이아자이드 이뇨제와 고리작용 이뇨제를 구분하지 않고 합쳐진 환자들을 대상으로 분석하였다. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 이뇨제를 복용한 저나트륨혈증 환자들보다 요산 분획 배설이 통계적으로 유의하게 높았고

[1,4-7], 두 관찰 연구에서 cut-off는 각각 10%(특이도 100%)와 12%(특이도 96%)로 제시하였다^[4,5]. 소듐 분획 배설 값은 두 군간 차이가 없었다. 요산의 수송 원리가 이뇨제와 상호 작용하지 않는 근위세관(proximal tubule)에 국한되어 있기 때문에, 이러한 환자에서 요산 분획 배설이 진단적 대안이 될 수 있음을 보여주었다. 다만, 이뇨제를 복용한 환자들을 사이아자이드와 고리작용 이뇨제로 구분했을 때, 부적절 항이뇨 증후군과 사이아자이드 유발 저나트륨혈증에서 요산 분획 배설은 유의한 차이가 없다는 보고가 있으므로^[5], 추가적인 연구와 근거 확보가 필요할 것이다.

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

저나트륨혈증은 입원 환자의 15~30%에서 발생하는 가장 흔한 전해질 장애이다^[8,9]. 세포외액 용적에 따라 정상체액, 체액과다, 체액부족 저나트륨혈증으로 구분할 수 있는데, 그 중 정상체액 저나트륨혈증이 가장 많은 경우를 차지하고^[10], 정상체액 저나트륨혈증의 병태생리학적 이상은 주로 부적절 항이뇨 증후군에 기인한다고 알려져 있다^[11]. 먼저 병력 청취와 신체 진찰, 검사소견을 통해 저나트륨혈증의 원인을 규명한 후 치료방침을 정하게 되나, 체액량을 정확하게 평가할 수 없는 임상적 한계 상황이 흔하다. 신체 검사는 체액 결핍 진단의 민감도와 특이도가 다소 부족하며^[12], 소변 및 혈청 전해질 검사는 체액결핍 여부와 그 원인을 감별하는데 비교적 민감한 방법으로 알려져 있다^[13]. 그러나 동반된 여러 임상 상황과 약제 특히, 이뇨제를 복용하고 있는 저나트륨혈증 환자에서는 요 소듐과 소듐 분획 배설의 진단적 유용성이 제한적이다. 이런 환자들에서 요산 분획 배설을 추가로 측정하는 것은 이득이 될 수 있다.

2) 환자의 가치와 선호도

검사 시행의 여부는 통상 의료진의 의학적 판단에 기반하는 것이므로, 본 권고안에 대해 환자의 가치와 선호도를 논하는 것은 큰 의미가 없다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

실제 의료현장에서 본 권고를 수용할 때 장애 요인은 없을 것으로 판단한다. 다만, 소변 요산 농도에 대한 24시간 응급검사가 가능한 병원이 제한적이므로, 임상 현장에서 실제로 얼마나 검사가 빠르게 이루어질 수 있을지가 관건이겠다.

4) 자원

FEUA 검사는 현재 국내에서 의료보험 적용을 받으며, 대부분의 종합병원에서 시행할 수 있다.

▣ 기타 고려사항

- 1) 소변 요산 농도의 검사가 제한적일 경우 부적절 항이뇨 증후군의 진단을 위해 요 대신 혈청 요산 농도 값을 참고할 수도 있을 것이다^[14].
- 2) 요산 분획 배설의 상승은 부적절 항이뇨 증후군 외에도 뇌성 염분 손실에서도 관찰되며, 혈청 소듐 교정에 대한 요산 분획 배설의 반응이 두 증후군의 주된 감별점이다(부적절 항이뇨 증후군에서는 요산 분획 배설이 정상화, 뇌성 염분 손실에서는 소듐 교정 후에도 지속적으로 높음)^[15]. 따라서 요산 분획 배설을 부적절 항이뇨 증후군만을 진단하기 위한 특이 검사 도구라고 보기에는 제한적일 수 있겠다.

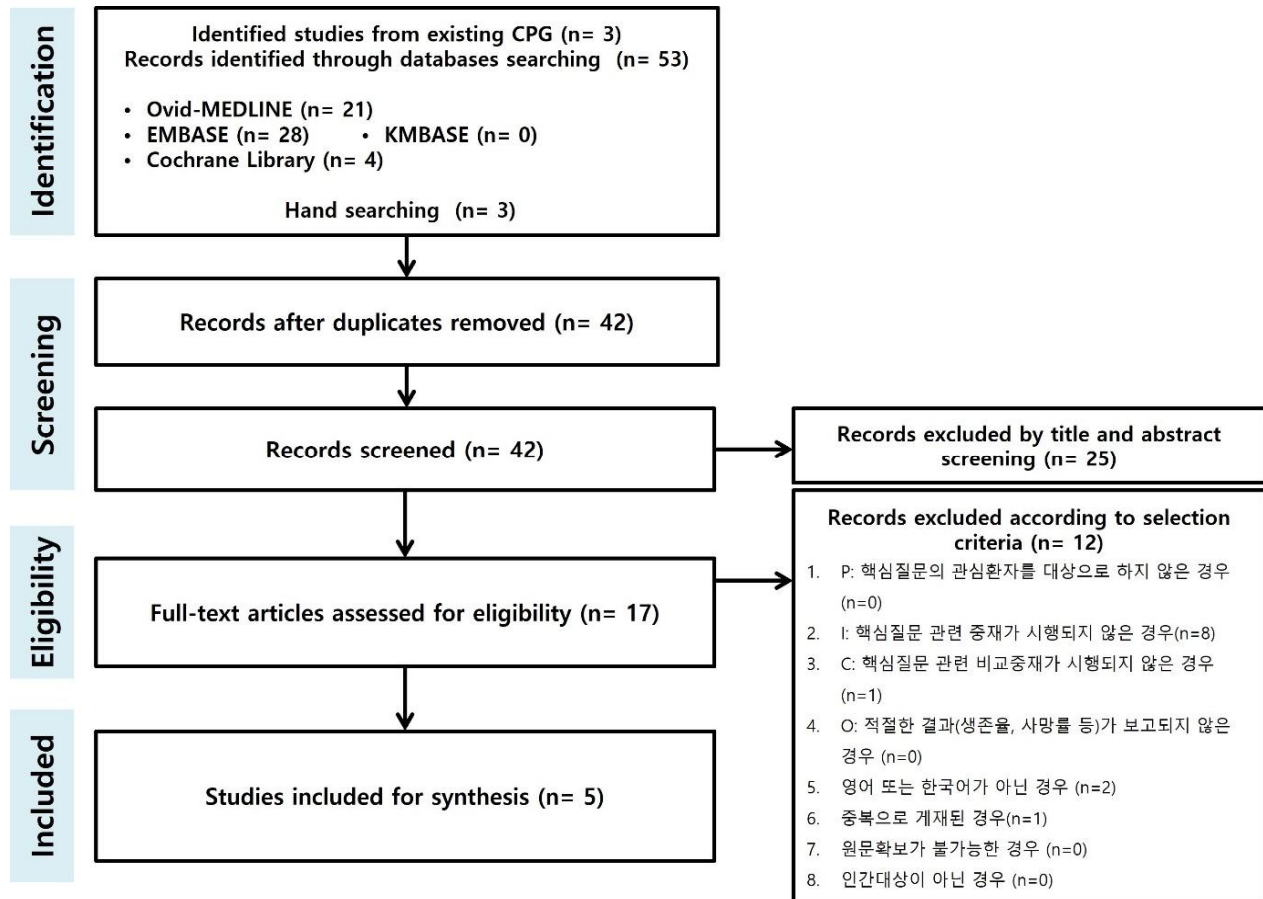
참고문헌

- [1] Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):2991-7.
- [2] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 2013;126:S1-42.
- [3] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29 Suppl 2:i1-i39.
- [4] Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Copeptin levels and commonly used laboratory parameters in hospitalised patients with severe hypernatraemia – the "Co-MED study". Crit Care 2018;22:33.
- [5] Bassi V, Fattoruso O. The Role of Fractional Excretion of Uric Acid in the Differential Diagnosis of Hypotonic Hyponatraemia in Patients with Diuretic Therapy. Cureus 2020;12:e7762.
- [6] Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. Am J Med 1995;99:348-55.
- [7] Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. Int Urol Nephrol 2001;32:475-93.
- [8] Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Stork S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. Am J Med 2010;123:652-7.
- [9] Bae EH. Management of Chronic Asymptomatic Hyponatremia. Korean J Med 2011;80:15-9.
- [10] Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med 1985;102:164-8.

- [11] Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986;29:1237-47.
- [12] McGee S, Abernethy WB, 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *Jama* 1999;281:1022-9.
- [13] Gheun-Ho K. Diagnosis and treatment of sodium balance disorders. *Korean J Med* 2009;77:444-7.
- [14] Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jul;3(4):1175-84. doi: 10.2215/CJN.04431007.
- [15] Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining Fractional Urate Excretion Rates in Hyponatremic Conditions and Improved Methods to Distinguish Cerebral/Renal Salt Wasting From the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Nov 30;5:319.



1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
I-1	3	((fraction* adj3 excretion*) AND (uric acid OR urate OR urea)).mp	960
KQ1	19	2 and 3	21

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
I-1	3	((fraction* NEAR/3 excretion*) AND ('uric acid' OR urate OR urea)):ab,ti,kw	1320
KQ1	19	#2 and #3	51
KQ1(conference abstract 제외)	28	#19 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	28

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
I-1	3	((fraction* NEAR/3 excretion*) AND ("uric acid" OR urate OR urea))	139
KQ1	19	#2 and #3 (Trials)	4

검색일: 2021.5.26. / KMBASE

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
I-1	2	((([ALL=uric acid] OR [ALL=urate]) OR [ALL=urea]) AND [ALL=fraction excretion])	16
KQ1	3	1 AND 2	0

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Musch (1995)	Cohort (prospective)	55	diuretic group (n=9), polydipsic group (n=3), saline responders group (n=8), saline nonresponders group (n=15)	normonatremic controls (n=20)	FEUA (20±7) were significantly higher in saline nonresponders compared to controls.
2	Musch (2001)	Cohort (prospective)	110	salt depletion (n=17), true SIADH (n=33), salt-depleted SIADH (n=6)	normonatremic controls (n=54)	FEUA were significantly higher in SIAD compared to controls.
3	Fenske (2008)	Cohort (prospective)	86	salt depletion (n=27), extracellular volume expansion (n=21), diuretics (n=7)	SIAD group (n=31)	In patients on diuretics, FEUA performed best (diagnose SIAD) compared with all other markers tested (area under the curve [AUC] 0.96; 0.92–1.12), resulting in a positive predictive value of 100% if a cutoff value of 12% was used.
4	Nigro (2018)	Cohort (prospective)	298	diuretic-induced (n=72), hypovolemic (n=59) hypervolemic hyponatremia (n=33), primary polydipsia (n=24), cortisol deficiency (n=4)	SIAD (n=106)	FEUA was higher in patients with SIAD compared to other hyponatremia etiologies (both p<0.0001). FEUA values >12% had a specificity of 96% and 77% to detect patients with SIAD. These results remained similar after excluding patients taking diuretics.
5	Bassi (2020)	Cohort (retrospective)	89	non-SIAD diuretic-induced hyponatremia group (n=47)	SIAD group (n=42)	FEUA discriminated better than serum UA between SIAD and diuretic-induced hyponatremia patients (AUC 0.96, p<0.001 vs. 0.88, p<0.001) while it was a poor marker to discriminate between SIAD and thiazide-induced hyponatremia (0.65, NS vs. 0.67, NS).

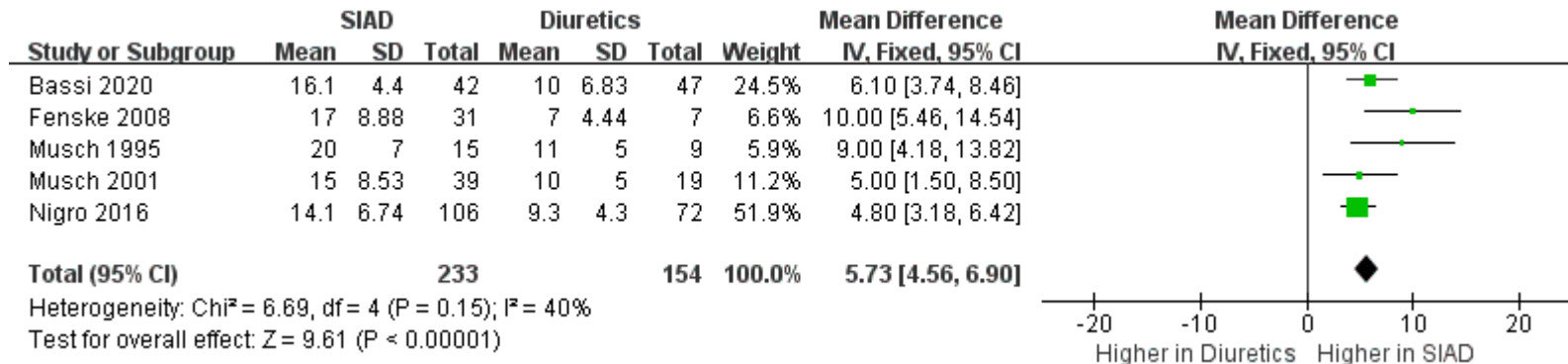
4. 질 평가(QUADAS-2 for diagnostic accuracy studies)

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bassi 2020	+	+	+	+	+	+	+
Fenske 2008	+	+	+	+	+	+	+
Musch 1995	?	+	+	?	+	+	?
Musch 2001	+	+	+	+	+	+	?
Nigro 2018	+	+	+	+	+	+	+

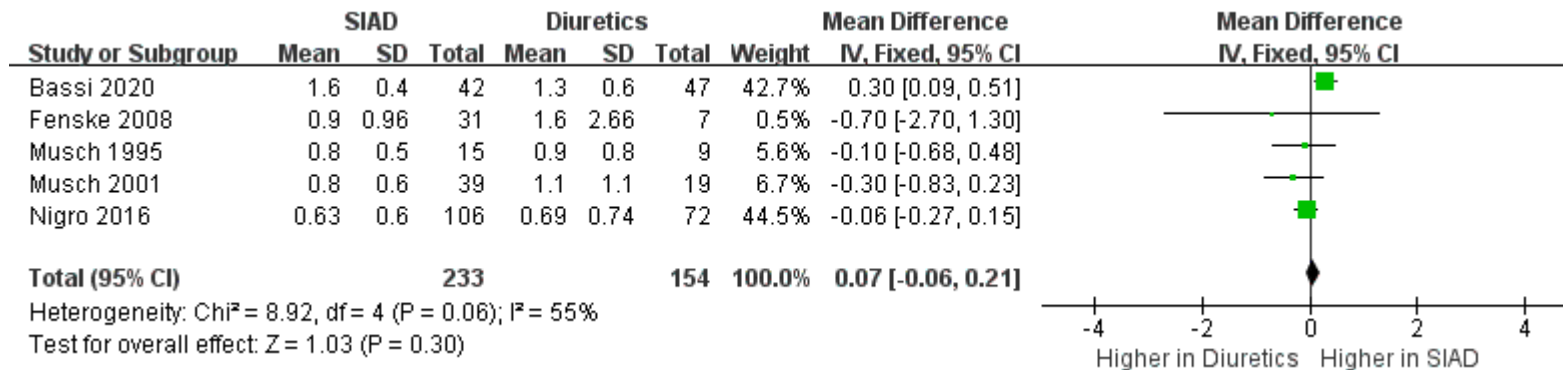
 **High**
 **Unclear**
 **Low**

5. Forest plots

5.1 FEUA in SIAD vs. Diuretics for hyponatremia



5.2 FENa in SIAD vs. Diuretics for hyponatremia



6. 근거 요약표 (GRADE table)

FEUA in SIAD compared to FEUA in diuretics for hyponatremia

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FEUA in SIAD	FEUA in diuretics	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
FEUA												
5	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	233	154	–	MD 5.73 higher (4.56 higher to 6.9 higher)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
FENa												
5	observational studies	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	233	154	–	MD 0.07 higher (0.06 lower to 0.21 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval; MD: mean difference

a. Significant heterogeneity within studies

b. Confidence interval crossed MID (minimally important difference)

핵심질문 1-2

저나트륨혈증 환자에서 (P) 혈청 copeptin/요 소듐 비는 (I) 혈청 copeptin에 비하여 (C) 체액량을 더 잘 감별할 수 있는가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

저나트륨혈증 환자에서 혈청 copeptin/요 소듐 비를 체액량 감별을 위하여 제한적으로 사용해 볼 수 있으나 그 근거와 자원이 부족하므로 권고를 보류한다.

➡ 근거 요약

1. 혈청 copeptin의 범위는 여러 다른 질환들에서 겹치는 부분이 많으며 비 삼투성 자극에 의해서도 값의 변동이 있을 수 있다.
2. 혈청 copeptin/요 소듐 비는 1차성 AVP 분비 장애보다 2차성 AVP 분비 장애에서 더 높았다.

권고등급 : 권고 보류(I: inconclusive)

근거수준 : 매우 낮음(very low)

▣ 근거 검토 결과

저나트륨혈증을 일으킬 수 있는 질환은 다양하므로 그 원인을 찾는 과정은 복잡하며 많은 시간을 필요로 한다. 기존의 평가 방식들은 민감도와 특이도가 다소 떨어지기 때문에 진단의 정확도를 높일 수 있는 새로운 바이오마커를 찾고자 하는 노력이 이루어지고 있다. Arginine vasopressin (AVP)은 저나트륨혈증의 진단과 치료 반응 예측에 모두 사용될 수 있으나 체외 불안정성으로 인하여 임상에서의 사용이 쉽지 않다. Copeptin은 AVP를 대체할 수 있는 바이오마커로서 AVP에 비하여 안정적이고, 측정이 쉬우며 시간을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 2013년 미국 진료 지침에서는 혈청 copeptin/요 소듐 비가 체액부족 저나트륨혈증과 부적절 항이뇨 증후군의 감별에 도움이 된다고 밝혔고^[1], 2014년 유럽 진료 지침에서는 copeptin이 저나트륨혈증 환자의 체액량 감별에 도움이 될 수 있다고 기술하였다^[2]. 두 진료 지침 모두 공통된 1편의 관찰 연구를 근거로 하여 기술하였다^[3]. 저나트륨혈증 환자의 체액량 감별을 위한 혈청 copeptin의 유용성에 관한 무작위 대조군 연구와 메타 연구는 없었으며 본 진료 지침에서는 2015년 이후 발간된 1편의 관찰 연구를 추가하여 고찰하였다^[4].

Copeptin의 범위는 저나트륨혈증의 원인이 되는 다른 질환들에서 겹치는 부분이 많고 비삼투성 자극에 의해서도 값의 변동이 있을 수 있어 요 소듐을 보정한 비가 효과적일 수 있다. 2009년 발표된 관찰 연구에서는 환자의 체액량 상태를 1) 이뇨제 사용 등에 의한 신장을 통한 소듐 소실(renal loss)에 따른 체액량 감소 혹은 정상 체액량 상태, 2) 신장 외 소듐 소실에 따른 체액량 감소 상태, 3) 일차성 다음증과 같은 정상 체액량 상태, 4) 부적절 항이뇨 증후군과 같은 정상 체액량 상태, 5) 체액량 과다 상태로 나누었고^[3], 2021년 출간된 관찰

연구에서는 1) 이노제 사용 등에 의한 신장을 통한 소듐 소실에 따른 체액량 감소 상태, 2) 신장 외 소듐 소실에 따른 체액량 감소 상태, 3) 부신 기능 저하증에 동반된 정상 체액량 상태, 4) 부적절 항이뇨 증후군과 같은 정상 체액량 상태, 5) 체액량 과다 상태로 나누었다^[4]. 두 편의 관찰 연구에서 공통적으로 혈청 copeptin/요 소듐 비는 혈청 copeptin에 비하여 저나트륨혈증 환자의 체액량 상태를 더 잘 감별하였다. 특히, 혈청 copeptin/요 소듐 비는 부적절 항이뇨 증후군과 같은 일차성 AVP 분비 장애보다 신장 외 소듐 소실에 따른 체액량 감소 상태나 체액량 과다 상태와 같은 이차성 AVP 분비 장애에서 더 높았다.

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

혈청 copeptin/요 소듐 비 측정의 이점에 대해서 현재까지는 소수의 관찰 연구만 보고되고 있지만 저나트륨혈증의 원인 질환을 감별하는 데 도움을 주어 궁극적으로 저나트륨혈증을 적절히 교정할 수 있다면 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다. 또한 최근 관찰 연구에서는 저나트륨혈증 환자의 고장성 생리식염수 치료 반응 예측을 위한 혈청 copeptin의 유용성에 대해서도 보고하였다^[4]. 환자가 혈청과 요 검사를 해야 하는 번거로움이 있지만 환자의 체액량 감별과 적절한 치료를 통해 얻을 수 있는 이득이 더 클 것으로 생각된다.

2) 환자의 가치와 선호도

환자 선호도 조사는 따로 없지만, 혈청 copeptin/요 소듐 비를 이용하여 좀 더 정확하게 환자의 체액량을 감별하여 저나트륨혈증의 원인을 밝힐 수 있다면 선호도가 있을 것으로 생각된다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

요 소듐의 경우 대부분의 2, 3차 병원에서 검사가 가능하나 copeptin의 경우 국내에서는 임상 연구용으로만 사용이 가능한 상태이다. Copeptin은 저나트륨혈증의 원인 감별 이외에도 심근 경색과 심부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 하부 호흡기계 감염, 패혈증, 뇌경색, 뇌출혈, 요붕증 등 여러 질환의 진단 및 예후의 바이오마커로 연구되고 있다^[5]. Copeptin에 대한 대규모 후속 연구들이 진행된다면 국내에서도 상업적으로 사용이 가능할 것이다.

4) 자원

현재 copeptin은 국내에서 상업적으로는 이용할 수 없는 상태이다. 국내에서 혈청 copeptin을 측정하기 위해서는 thermo kryptor(검사 장비)가 필요하며 검사 비용은 건당 약 45,000원이다. 학문적으로는 이득이 예상되나 비용-효과 측면에서 임상 적용은 아직 쉽지 않을 것으로 생각된다.

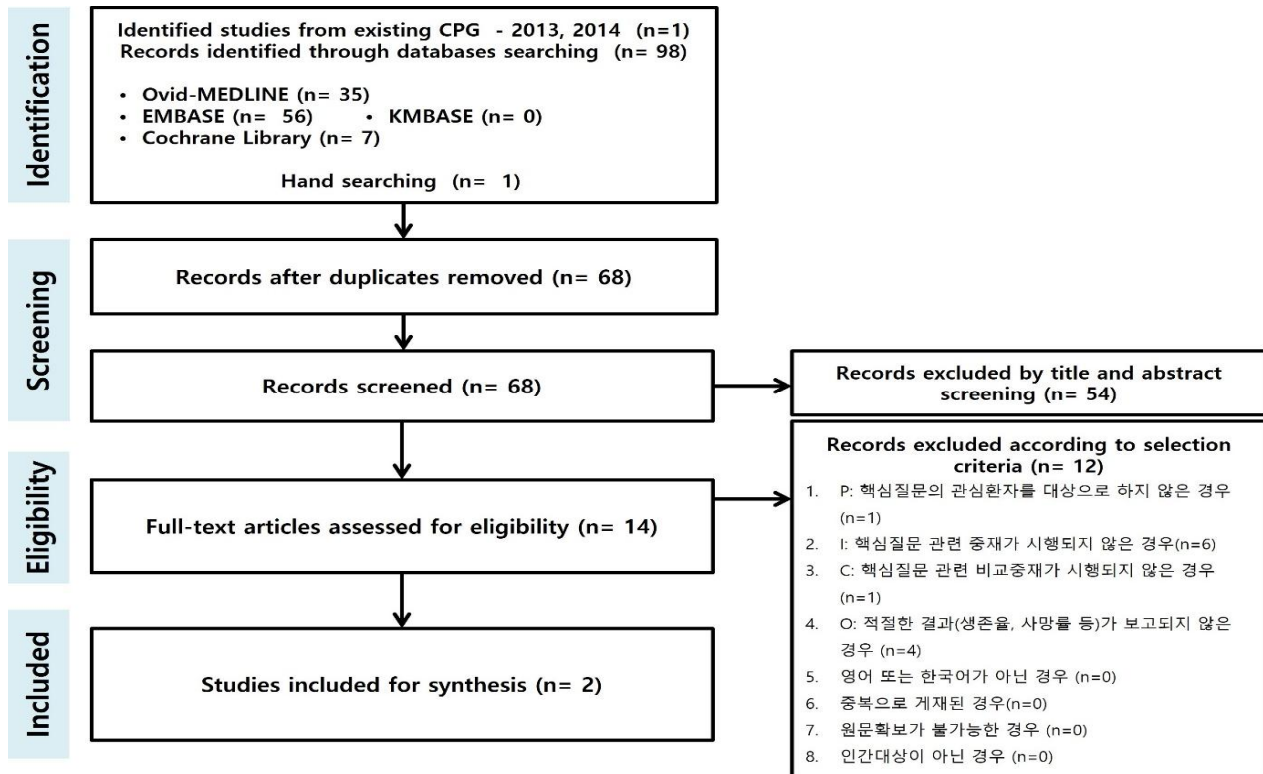
참고문헌

- [1] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med* 126:S1-42, 2013
- [2] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 29 Suppl 2:i1-i39, 2014
- [3] Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 94:123-129, 2009
- [4] Go S, Kim S, Son HE, et al. Association between copeptin levels and treatment responses to hypertonic saline infusion in patients with symptomatic hyponatremia: A prospective cohort study. *Kidney Res Clin Pract*, 2021
- [5] Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 10:7, 2012



부록

1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
I-2	4	(Copeptin OR (C-terminal adj4 vasopressin*) OR (C-terminal adj4 provasopressin) OR pro-vasopressin OR pre-pro-vasopressin OR neurohypophysis hormone).mp.	1034
KQ2	20	2 and 4	35

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
I-2	4	((('C-terminal' NEAR/4 vasopressin) OR ('C-terminal' NEAR/4 provasopressin)):ab,ti,kw OR ('copeptin' OR 'pro-vasopressin' OR 'pre-pro-vasopressin' OR 'neurohypophysis hormone'):ab,ti,kw	2083
KQ2	20	#2 and #4	80
KQ2	29	#20 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	56

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
I-2	4	(Copeptin OR (C-terminal NEAR/4 vasopressin*) OR (C-terminal NEAR/4 provasopressin) OR pro-vasopressin OR pre-pro-vasopressin OR neurohypophysis hormone)	212
KQ2	20	#2 and #4 (Trials)	7

검색일: 2021.5. 26. / KMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
	4	((([ALL=Copeptin] OR [ALL=C-terminal vasopressin]) OR [ALL=C-terminal provasopressin]) OR [ALL=pre-pro-vasopressin]) OR [ALL=neurohypophysis hormone])	7
KQ2	5	1 AND 4	0

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Fenske (2009)	Cohort (prospective)	106	Copeptin/UNa (n=106)	Copeptin (n=106)	Copeptin measurement reliably identifies patients with primary polydipsia but has limited utility in the differential diagnosis of other hyponatremic disorders. In contrast, the copeptin to U-Na ratio is superior to the reference standard in discriminating volume-depleted from normovolemic hyponatremic disorders.
2	Suryeong (2021)	Cohort (prospective)	100	Copeptin/UNa (n=100)	Copeptin (n=100)	Although there were no differences in the copeptin levels among the five groups, the copeptin-to-UNa ratio differed significantly according to the cause of hyponatremia (p=0.001).

4. 질 평가(RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Participants comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Fenske W 2009	+	+	-	+	-	+	?	+
Suryeong G 2021	+	+	-	+	-	+	?	+



Low risk of bias



Unclear risk of bias



High risk of bias

5. 근거 요약표 (Grade table)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Copeptin / urine sodium in the differential diagnosis of hyponatremia									
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	Copeptin measurement reliably identifies patients with primary polydipsia but has limited utility in the differential diagnosis of other hyponatremic disorders. In contrast, the copeptin to U-Na ratio is superior to the reference standard in discriminating secondary AVP release from primary AVP release.	⊕○○○ Very low	CRITICAL

핵심질문 2

증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$) 환자에서 (P) 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여는 (I), 완속, 지속적 투여에 비해 (C) 증상 개선, 소듐 교정 정도, 목표교정률, 과 교정, 삼투 탈수초 증후군 (osmotic demyelination syndrome, ODS), 사망률에 차이가 있는가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$) 환자에서 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여를 권고할 수 있다.

➡ 근거 요약

1. 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자 치료에서 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여는 완속 지속적 투여에 비해 12시간 이내 증상 개선에 효과적일 수 있다.
2. 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자 치료에서 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여는 완속 지속적 투여에 비해 1시간 이내 소듐 상승 및 목표교정률 도달에 효과적이다.
3. 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자 치료에서 고장성 생리식염수의 급속, 간헐적 투여는 완속 지속적 투여에 비해 소듐 하강 요법의 빈도를 줄일 수 있다.
4. 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자 치료에서 고장성 식염수의 급속, 간헐적 투여는 완속 지속적 투여에 비해 과 교정, 삼투 탈수초 증후군, 사망률에는 차이가 없다.

권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)

근거수준 : 낮음(low)

▣ 근거 검토 결과

증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자에서 고장성 식염수 주입은 치료의 근간으로 알려져 있다. 저나트륨혈증 치료에서 과 교정 되는 경우 삼투 탈수초 증후군이 발생하고 저 교정(under correction) 되는 경우 뇌부종을 피할 수 없기 때문에 적절한 교정이 중요하다. 2013년 미국, 2014년 유럽에서 발표한 진료 지침에서 고장성 식염수의 소량, 고정된 일시 투여(bolus)를 권고하였으나(권고 등급: 미국-전문가 의견; 유럽-1D) 높은 수준의 무작위 배정 임상시험을 근거로 하지 못하였다^[1-3]. 본 진료 지침에서는 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자에서 고장성 식염수 주입 시 급속 간헐적 투여가 완속 지속적 투여에 비하여 증상 개선, 소듐 교정 정도, 합병증, 예후에 이득이 있는지 고찰하기 위하여, 2014년 진료 지침 이후 출판된 1편의 전향적 코호트 연구(치료 후 24시간 추적)와 1편의 무작위 배정 임상시험(치료 후 48시간 추적)을 살펴보았다. 전향적 코호트 연구에서는 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자에서 고장성 식염수의 급속 간헐적 투여 받은 군이, 완속 지속적 투여군에 비하여 6시간, 12시간째 소듐 상승의 정도가 유의하게 높았고, 6시간, 12시간째 Glasgow Coma Scale(GCS)를 유의하게 개선했으나 24시간째 GCS 개선에는 양군에 차이는

없었다^[4].

무작위 배정 임상시험에서 기저 소듐 수치 대비 1시간째 소듐 상승 정도와 1시간 이내 목표 교정률의 빈도는 급속 간헐적 투여 받은 군에서 유의하게 높았고, 12시간째 소듐 상승 정도는 급속 간헐적 투여 군에서 오히려 낮았다. 소듐 하강 요법은 첫 24시간 이내에 혈청 소듐 10 mmol/L 이상 상승, 48시간 이내에 혈청 소듐 18 mmol/L 이상 상승 시 무전해질 수액을 투입하는 것으로 정의할 때 급속 간헐적 투여 받은 군에서 유의하게 적었다^[3].

목표 교정률은 첫 24시간 이내에 5-9 mmol/L, 48시간 이내에 10-17 mmol/L 로 정의하였을 때, 두 연구 모두 목표 교정률 빈도 및 24시간째 소듐 상승 정도는 양군에서 차이가 없었다^[3,4]. 과 교정을 첫 24시간 이내에 혈청 소듐의 12 mmol/L 초과 상승, 48시간 이내에 혈청 소듐의 18 mmol/L 초과 상승으로 정의할 때, 두 연구에서 과 교정에는 양군의 차이가 없었다^[3,4]. 두 연구에서 삼투 탈수초 증후군은 발생하지 않았으며, 사망은 무작위 배정 임상시험에서 5명, 전향적 연구에서 4명 발생하였으나 양군에서 유의한 차이는 없었다^[3,4]. 현재까지 증상이 있는 중증 저나트륨혈증 환자에서 고장성 식염수 주입법에 대한 무작위 배정 임상시험이 한국에서 시행된 한 편만 보고되어, 추가적인 임상시험 근거 확보가 필요할 것이다.

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자에서 고장성 식염수를 급속 간헐적으로 투여하는 것은 완속 지속적인 투여와 비교할 때 간단하며 초기 1시간 이내 소듐 상승 및 12시간내 증상 개선에 이득이 있으며 과 교정, 삼투 탈수초 증후군, 사망의 위험은 증가하지 않은 것으로 판단된다. 오히려, 소듐 하강 요법의 빈도를 감소 시킴으로써 안전성에 관한 유리한 점이 있다. 또한 고장성 식염수 투여에 따른 체액량 과잉과 수액 주입에 따른 정맥염에도 양군에서 차이가 없어 추가적인 위험도 증가하지 않는다^[3].

2) 환자의 가치와 선호도

환자의 입장에서 고장성 식염수의 급속 간헐적 투여와 완속 지속적 투여 중 특정 방식에 대한 선호도를 보이지 않으며, 증상이 있는 중증 저장성 저나트륨혈증 환자에서 급속 간헐적 투여와 완속 지속적 투여의 선택은 통상 의료진의 의학적 판단에 기반하는 것이다. 다만 저나트륨혈증의 초기 증상 개선에 급속 간헐적 투여가 더 효과적일 수 있다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

고장성 식염수를 급속 간헐적으로 투여하는 방법은 완속 지속적인 투여와 비교할 때 아직 국내 의료진이(의사, 간호사) 치료법에 익숙하지 않아 교육이 필요하고 주입 펌프(infusion pump) 장비가 필요하다. 단, 고장성 식염수 수액 주입 요법은 복잡한 공식을 이용하지 않아도 되기 때문에 간편하며, 간호사 입장에서 고장성

식염수 주입 시간이 짧기 때문에 주의 깊은 관찰 시간이 짧아지는 장점이 있겠다. 중증 저나트륨혈증 환자를 치료하는 국내 2, 3차 병원에서 대부분 주입 펌프 장비는 갖추고 있다.

4) 자원

무작위 대조군 연구에서 적절한 소듐 농도로의 상승을 위해 양군 모두 필요한 고장성 식염수의 용량은 비슷하였고 오히려 전향적 연구에서는 급속 간헐적 교정 군에서 고장성 식염수가 더 적게 필요했다. 또한 저나트륨혈증 치료 중에 과 교정이 되지 않기 위해 소듐 하강 치료가 필요할 수 있고, 이를 위해서는 무전해질 수액 주입과 desmopressin 주입 치료가 필요하다. 무작위 대조군 연구에서 급속 간헐적 투여군이 소듐 하강 치료를 적게 받는 바 비용 및 이에 따르는 의료진의 인력 소모를 절감할 수 있어 추가 비용을 줄일 수 있다는 장점이 있겠다^[3].

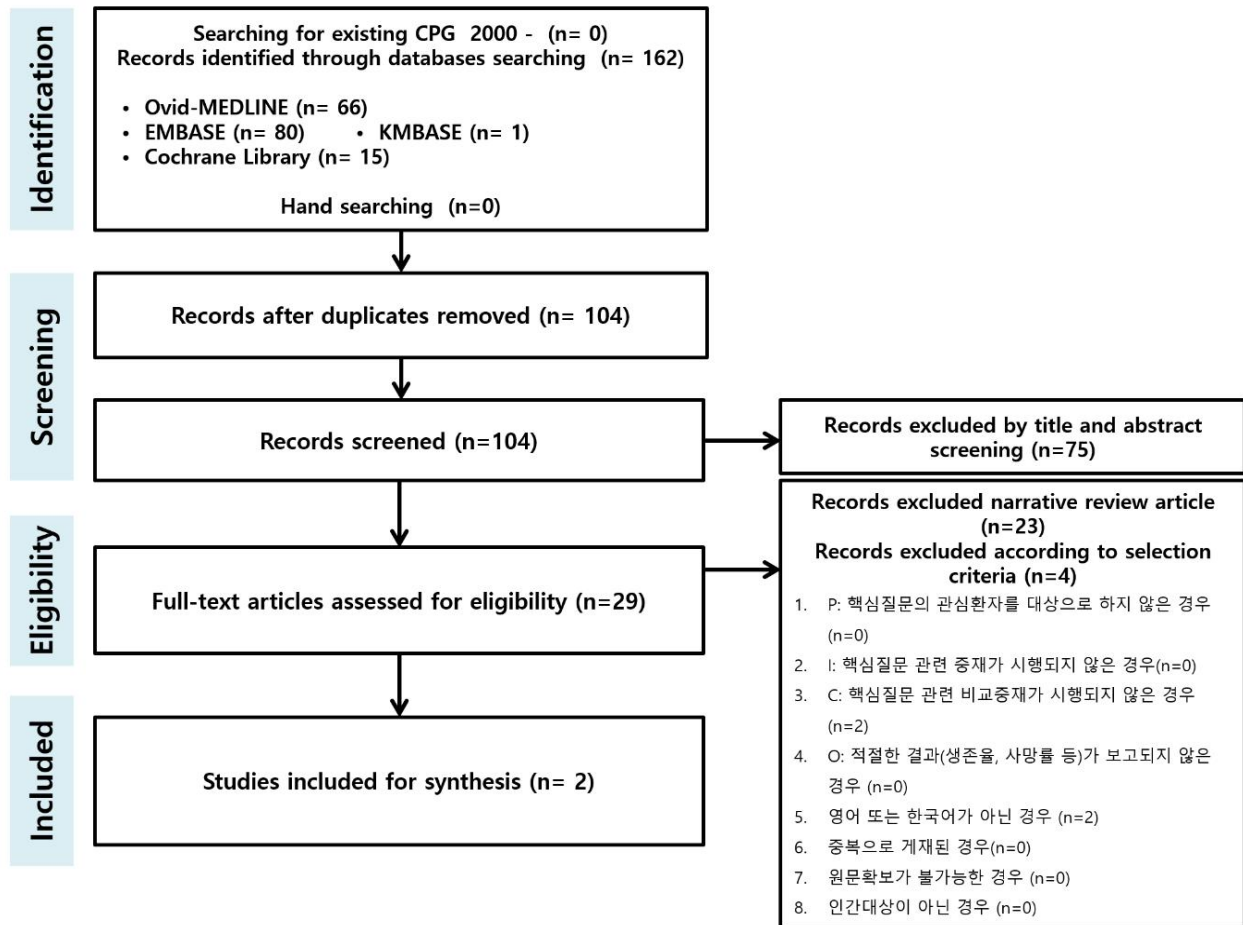
참고문헌

- [1] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47. [Epub]. DOI: 10.1530/EJE-13-1020.
- [2] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1-42. [Epub]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
- [3] Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:81-92. [Epub]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5519.
- [4] Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3595-3602. [Epub]. DOI: 10.1210/jc.2019-00044.



부록

1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid-MedLine

연번	검색어	검색 결과
1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
3	(Hypoosmolar OR Hypotonic OR symptomatic).mp	173023
4	((Hypertonic* OR rapid intermittent OR slow continuous) adj3 (Solution OR Saline OR infusion* OR intravenous OR injection OR bolus)).mp.	10831
5	2 AND 3 AND 4	66

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

연번	검색어	검색 결과
1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
3	(Hypoosmolar OR Hypotonic OR symptomatic):ab,ti,kw	303458
4	((Hypertonic* OR 'rapid intermittent' OR 'slow continuous') NEAR/3 (Solution OR Saline OR infusion* OR intravenous OR injection OR bolus)):ab,ti,kw	11125
5	2 AND 3 AND 4	146
6	#5 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	80

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
P-3	5	(Hypoosmolar OR Hypotonic OR symptomatic):ab,ti,kw	32285
I-3	6	((Hypertonic* OR "rapid intermittent" OR "slow continuous") NEAR/3 (Solution OR Saline OR infusion* OR intravenous OR injection OR bolus))	1911
KQ3	21	#2 and #5 and #6 (Trials)	15

검색일: 2021.5.26. / KMBASE

구분	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
	6	((([ALL=Hypoosmolar] OR [ALL=Hypotonic]) OR [ALL=symptomatic]) OR [ALL=rapid intermittent]) OR [ALL=slow continuous])	4477
KQ3	7	1 AND 6	1

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Baek (2021)	Randomized controlled trial	178	Rapid intermittent bolus (RIB) (87) Moderate: 2mL/kg Severe: 4mL/kg	Slow Continuous infusion (SCI) (91) Moderate: 0.5mL/kg/hr Severe: 1mL/kg/hr	Overcorrection occurred in 15 of 87 (17.2%) and 22 of 91 (24.2%) patients in the RIB and SCI groups, respectively (absolute risk difference, -6.9% [95% CI, -18.8% to 4.9%]; $P = .26$). The RIB group showed lower incidence of relowering treatment than the SCI group (36 of 87 [41.4%] vs 52 of 91 [57.1%] patients, respectively; absolute risk difference, -15.8% [95% CI, -30.3% to -1.3%]). Groups did not differ in terms of efficacy in increasing sNa concentrations nor improving symptoms, but RIB, when compared with SCI, showed better efficacy in achieving target correction rate within 1 hour (intention-to-treat analysis: 28 of 87 (32.2%) vs 16 of 91 (17.6%) patients, respectively; absolute risk difference, 14.6% [95% CI, 2%-27.2%]; $P = .02$; per-protocol analysis: 21 of 72 (29.2%) vs 12 of 73 (16.4%) patients, respectively; absolute risk difference, 12.7% [95% CI, -0.8% to 26.2%]; $P = .07$). The statistical significance of the intention-to-treat and per-protocol analyses were similar for all outcomes except for achieving the target correction rate within 1 hour.
2	Garrahy (2019)	Cohort (prospective, historical control)	50	Rapid intermittent bolus (RIB) (22) : 100 mL, repeated up to two more times	Slow Continuous infusion (SCI) (28) : 20 mL/hr	Three percent saline bolus caused more rapid elevation of pNa at 6 hours [median (range) 6 (2 to 11) vs 3 (1 to 4) mmol/L, $P < 0.0001$], with a concomitant improvement in Glasgow Coma Scale (GCS) [median (range) 3 (1 to 6) vs 1 (-2 to 2), $P < 0.0001$] at 6 hours. Median pNa concentration was similar at 24 hours in the two treatment groups. The administration of a third saline bolus was associated with greater need for dextrose/dDAVP to prevent overcorrection (OR 24; $P = 0.006$). There were no cases of osmotic demyelination in either group.

4. 질 평가(ROB for RCT / RoBANS 2.0 for non-RCT)

ROB for RCT

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baek 2021	+	-	?	+	+	+	+

RoBANS for non RCT

	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Garrahy 2019	+	+	?	+	?	?	?	?

 High risk of bias
  Unclear risk of bias
  Low risk of bias

5. 근거 요약표 (Grade table)

Rapid Intermittent Bolus compared to Slow Continuous Infusion for symptomatic severe hyponatremia (sNa $\leq$ 125 mmol/L)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Increased delta Sodium									
At 1HR: (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	At 1 hour, delta serum sodium was significantly higher in the RIB group than in the SCI group (3.84 mmol/L vs 1.97 mmol/L, P=0.010)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
At 6 HR: (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	No significant differences between the groups were observed in the delta serum sodium at 6 hours.	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
At 6 HR: (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^b	none	At 6 hour, delta serum sodium was significantly higher in the RIB group than in the SCI group (6 mmol/L vs 3 mmol/L, P<0.0001)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
At 12 HR: (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	At 12 hours, delta serum sodium was significantly higher in the SCI group than in the RIB group (6.79 mmol/L vs 8.41 mmol/L, P=0.029)	⊕⊕○○ Low	NOT IMPORTANT
At 12 HR: (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^b	none	At 12 hour, delta serum sodium was significantly higher in the RIB group than in the SCI group (8 mmol/L vs 5 mmol/L, P=0.0001)	⊕○○○ Very low	NOT IMPORTANT
At 24 HR: (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	At 24 hours, delta serum sodium was significantly higher in the SCI group than in the RIB group (7.76 mmol/L vs 9.38 mmol/L, P=0.023)	⊕⊕○○ Low	NOT IMPORTANT

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
At 24 HR: (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^b	none	No significant differences between the groups were observed in the delta sodium at 24 hours.	⊕○○○ Very low	NOT IMPORTANT
Changing GCS									
At 6 HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^b	none	The more rapid elevation in GCS at 6 hours occurred in RIB group compared to SCI groups (3 vs 1, P <0.0001).	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
At 24 HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	No significant differences between the groups were observed in the GCS at 24 hours.	⊕⊕○○ Low	NOT IMPORTANT
At 24 HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	Serious ^c	serious ^b	none	The improvement in GCS was similar in the two groups at 24 hours.	⊕○○○ Very low	NOT IMPORTANT
Target Correction rate									
Within 1 HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	The proportion of patients achieving target correction rate within 1 hour was higher in RIB group (32.2% [28/87] vs 17.6% [16/91]; absolute risk difference, 14.6% [95% CI 2% to 27.2%], p=0.02)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Within 24 HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	No significant differences between the groups were observed in the incidence of target correction rate in 24 hours.	⊕⊕○○ Low	NOT IMPORTANT
Within 24 HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	No significant differences between the groups were observed in the incidence of target correction rate within 24 hours.	⊕○○○ Very low	NOT IMPORTANT
Overcorrection within 48HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	Overcorrection occurred in 17.2% (15/87) in RIB group and 24.2% (22/91) in SCI group (absolute risk difference, -6.9% [95% CI -18.8% to 4.9%], p=0.26)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Overcorrection within 24HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	No significant differences between the groups were observed in the overcorrection rate within 28 hours.	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Relowering Treatment within 48HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	The RIB group showed a lower incidence of re-lowering treatment than the SCI group (41.4% [36/87] vs 57.1% [52/91]; absolute risk difference, -15.8% [95% CI -30.3% to -1.3%], p=0.04)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Relowering Treatment within 24HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	No significant differences between the groups were observed in the incidence of relowering treatment in 24 hours.	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Osmotic demyelination Syndrome within 48HR (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{d,f}	none	There were no events of ODS in both groups.	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Osmotic demyelination Syndrome within 24HR (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	serious ^c	very serious ^{d,f}	none	There were no events of ODS in both groups.	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Mortality during admission within (RCT)									
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	very serious ^{d,f}	none	No significant differences between the groups were observed in the incidence of mortality rate during admission.	⊕⊕○○ Low	NOT IMPORTANT
Mortality during admission (non RCT)									
1	observational studies	not serious	not serious	Serious ^c	very serious ^{d,f}	none	No significant differences between the groups were observed in the mortality rate.	⊕○○○ Very low	NOT IMPORTANT

CI: confidence interval; OR: odds ratio

a. Assignment order not concealed

b. Total number of subjects < 400 patients

c. RIB in prospective cohort vs SCI in historical control

핵심질문 3

경도의 ($\text{Na } 130\text{--}134 \text{ mmol/L}$) 저장성 저나트륨혈증 환자에서 (P) 혈중 소듐 교정 치료는 (I) 치료하지 하지 않은 군에 비하여 (C) 생존율 및 합병증 발생 등 예후 개선에 효과적인가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

1. 경도의 저나트륨혈증이 동반된 경우, 그 원인에 대한 평가를 권고한다.
2. 경도의 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 증가만을 목적으로 하는 식염수 투여, 염분 보충 등의 치료 권고는 보류한다.

➡ 근거 요약

1. 경도의 저나트륨혈증 환자는 정상나트륨혈증 환자와 비교하여 명백히 높은 사망률을 보인다.
2. 경도의 저나트륨혈증 환자에서 혈중 소듐 농도의 교정 치료에 대한 근거는 미약하다.

권고등급 : 전문가 합의 권고(expert consensus)

□ 근거 검토 결과

경도의 저장성 저나트륨혈증은 특별한 증상을 동반하지 않은 채 우연히 발견되는 경우가 많아 임상에서 무시코 지나치는 경우가 다수 존재한다. 더불어 경도의 저나트륨혈증을 교정하기 위한 수액 치료 및 약물치료가 환자들의 예후를 호전시킨다는 무작위 배정 임상시험 등의 근거는 미약한 실정이다. 2014년 유럽 진료 지침에 따르면 경도의 저나트륨혈증에서 단순히 혈중 소듐 농도의 증가만을 위한 과도한 치료는 권고하지 않고 있다 (권고등급 2C). 그러나, 몇 개의 관찰 연구들에서 경도의 저나트륨혈증이 단기간 및 장기간 사망 위험도를 증가시킨다는 보고를 한 바 있다. 입원환자를 대상으로 한 관찰 연구에서 혈중 소듐 농도 $130\text{--}134 \text{ mmol/L}$ 을 경도의 저나트륨혈증으로 정의하였을 경우, 정상나트륨혈증 환자군에 비하여 원내 사망 위험도가 유의하게 증가하였다^[1]. 입원 중인 암 환자들을 대상으로 한 연구에서도 경도의 저나트륨혈증 환자군이 정상 나트륨혈증 환자군에 비하여 90일 사망 위험도가 약 2배 높은 것으로 나타났다^[2]. 만성 신장 질환($\text{eGFR } 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 미만) 환자를 대상으로 혈중 소듐 농도 $130\text{--}135.9 \text{ mmol/L}$ 을 경도의 저나트륨혈증으로 정의한 또 다른 연구에서도 정상나트륨혈증에 비하여 평균 관찰 기간 5.5년 동안 유의하게 사망 위험도를 증가시키는 것으로 보고하였다^[3]. 이들 연구를 대상으로 경도의 저나트륨혈증과 단기(90일 이내 및 원내 사망률) 및 장기 사망률(5년) 위험도 사이의 상관관계에 대한 메타 분석을 시행한 결과, 경도의 저나트륨혈증이 정상나트륨혈증과 비교하여 단기 사망 위험도(Odds ratio[OR] 2.09, 95% confidence interval[CI] 1.90–2.30, $p < 0.001$) 및 장기 사망 위험도(OR 1.46, 95% CI 1.44–1.48, $p < 0.001$)를 명백히 증가시키는 것으로 확인하였다.

경도의 저나트륨혈증 환자에서 혈중 소듐 농도의 교정 치료에 대해서는, 소듐 수치가 호전된 경우 예후 개선을 보고한 국내 연구가 있었으나^[4], 후향적 연구이고 경도의 저나트륨혈증 환자만 따로 구분하지 않았으며,

고장성 식염수 치료 등이 다뤄지지 않은 이유로 진료 지침위원회의 합의 하에 근거에 포함하지 않았다. 결론적으로 본 권고문에서는, 경도의 저나트륨혈증에서 혈중 소듐 농도 증가만을 목표로 하는 치료는 그 근거가 부족하므로 권고를 보류하지만, 경도의 저나트륨혈증 또한 정상나트륨혈증에 비하여 명백히 사망 위험도를 증가시키므로, 그 원인 질환에 대한 평가와 치료를 적극적으로 시행할 것을 권고한다.

▣ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

경도의 저나트륨혈증 환자를 대상으로 혈중 소듐 교정을 수행한 무작위 대조 연구는 보고된 바 없어, 이들 환자군에 대한 고장성 식염수 치료 등의 이득과 위해를 명확히 제시할 수는 없다. 그러나 앞서 언급한 개별 관찰연구들과 본 진료 지침에서 시행한 메타 분석 결과에서 확인할 수 있듯, 경도라 할지라도 저나트륨혈증이 동반된 경우, 환자의 임상적 예후가 불량하다는 점은 명확하다. 따라서, 본 진료 지침에서는 경도의 저나트륨혈증 환자에서 저나트륨혈증 자체의 치료보다, 그 원인 질환의 평가와 치료가 중요하다고 판단하였다.

2) 환자의 가치와 선호도

수액 요법은 일반적으로 의학적 필요에 따라 의료진의 판단에 근거하여 처방되므로, 환자의 가치와 선호도는 일반적인 고려사항에 해당하지 않는다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복 방안

실제 임상에서 증상이 없는 경도의 저나트륨혈증 환자들이 특별한 추가 검사 없이 간과되고 있는 경우가 많다. 경도의 저나트륨혈증의 불량한 예후 극복을 위하여 적극적인 원인 질환 감별을 권고하므로, 실제 임상에서 경도의 저나트륨혈증에 대한 인지율을 높이도록 권장한다.

4) 자원

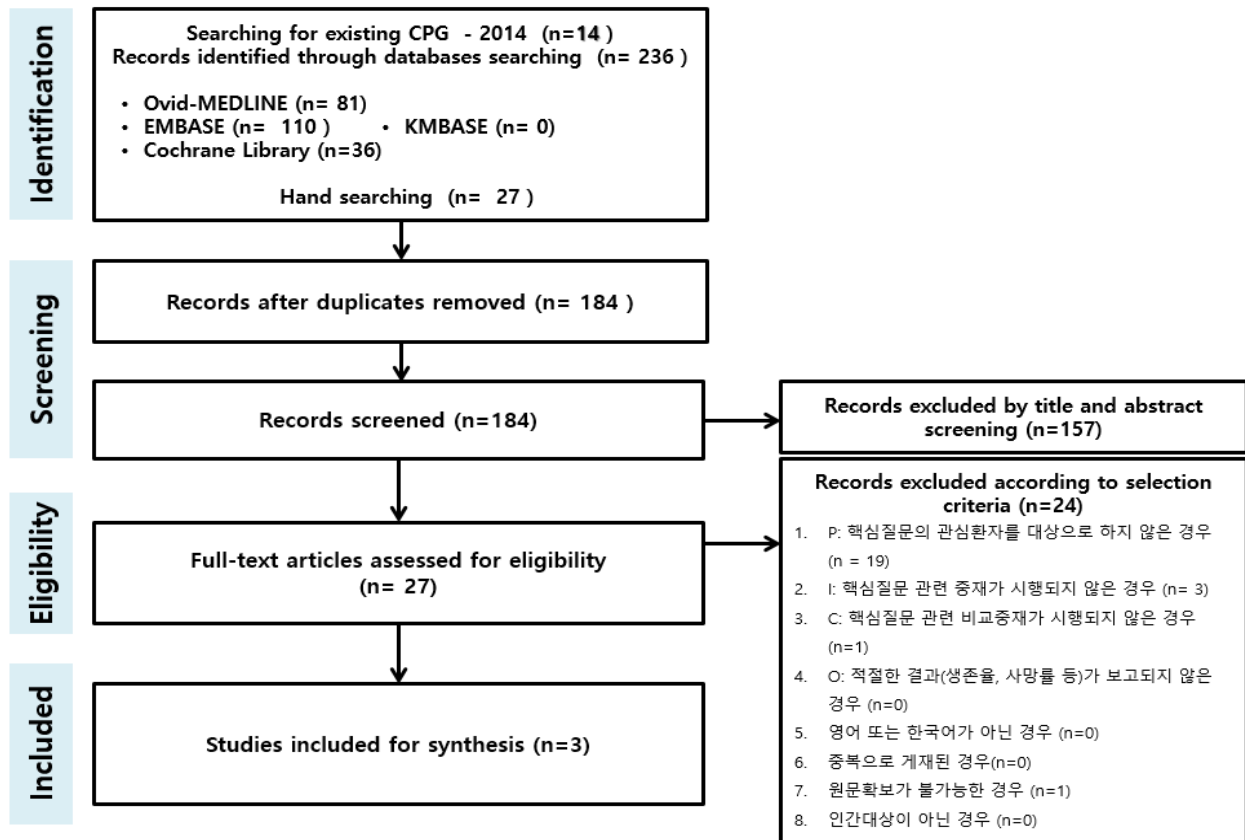
해당 없음.

참고문헌

- [1] Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122(9):857-65.
- [2] Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):222-8.
- [3] Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation.* 2012;125(5):677-84.
- [4] Choi JS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim SW. Prognostic impact of hyponatremia occurring at various time points during hospitalization on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(23):e7023.



1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P-4	7	(Hypotonic OR mild OR Asymptomatic).mp	457635
I-4	8	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) adj2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus)).tw.	58286
KQ4	22	2 and 7 and 8	81

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P-4	7	(Hypotonic OR mild OR Asymptomatic):ab,ti,kw	801868
I-4	8	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus)):ab,ti,kw	83790
KQ4	22	#2 and #7 and #8	189
KQ4	31	#22 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	110

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P-4	7	(Hypotonic OR mild OR Asymptomatic):ab,ti,kw	74184
I-4	8	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus))	11815
KQ4	22	#2 and #7 and #8 (Trials)	36

검색일: 2021.5.26. / KMBASE

	연번	검색어	검색 결과
KQ4	10	1 AND 8 AND 9	0
	11	[ALL=adolescent] OR [ALL=child] OR [ALL=children] OR [ALL=infant] OR [ALL=school] OR [ALL=preschool]	54836
	12	(((((ALL=Saline) OR ALL=hypertonic)) OR ALL=crystalloid) OR ALL=isotonic) OR ALL=sodium) OR ALL=natrium) OR ALL=NaCL)	15083
	13	(((((ALL=treatment) OR ALL=correction)) OR ALL=infusion) OR ALL=solution) OR ALL=intravenous) OR ALL=bolus)	149043

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Sushrut (2009)	Cohort (prospective)	92,846	Mild hyponatremia (n=10,469)	normonatremic controls (n=82,377)	The increased risk of death was evident even in those with mild hyponatremia (130–134 mmol/L; odds ratio 1.37, 95% CI, 1.23–1.52).
2	Doshi (2012)	Cohort (prospective)	2,996	Mild hyponatremia (n=1,235)	normonatremic controls (n=1,761)	283 (8.4%) deaths occurred during 90 days, and in the multivariate model, the respective HRs for 90-day mortality for mild, moderate, and severe hyponatremia were 2.04 (95% CI, 1.42–2.91; $p<0.01$); 4.74 (95% CI, 3.21–7.01; $p<0.01$), and 3.46 (95% CI, 1.05–11.44; $p=0.04$).
3	Kovesdy (2012)	Cohort (prospective)	639,475	Mild hyponatremia (n=83,126)	normonatremic controls (n=556,349)	Patients with serum sodium levels of 130, 130 to 135.9, 145.1 to 150, and 150 mmol/L compared with 136 to 145 mmol/L had multivariable-adjusted mortality hazard ratios (95% confidence interval) of 1.93 (1.83–2.03), 1.28 (1.26–1.30), 1.33 (1.28–1.38), and 1.56 (1.33–1.83) ($p<0.001$ for all).

4. 질 평가(RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Participants comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Doshi 2012	+	+	+	+	⊖	+	+	+
Kovesdy 2012	+	+	+	+	⊖	+	+	+
Sushrut 2009	+	+	+	+	⊖	+	+	+



Low risk of bias



Unclear risk of bias



High risk of bias

5. Forest plots

5.1. Short-term mortality: 90-day mortality + in-hospital mortality



5.2. Long-term mortality: All-cause mortality (mean FU dur 5.5yr) + 5-year mortality



6. 근거 요약표 (Grade table)

Mild hyponatremia versus normonatremia for mortality

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	long term	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Long-term mortality												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	35860/ 93595 (38.3%)	192948/ 638726 (30.2%)	OR 1.46 (1.44 to 1.48)	85 more per 1,000 (from 82 more to 88 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Short-term mortality												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	624/ 11704 (5.3%)	2068/ 84138 (2.5%)	OR 2.09 (1.90 to 2.30)	25 more per 1,000 (from 21 more to 30 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: confidence interval; OR: odds ratio

핵심질문 4

체액과다 저나트륨혈증 환자에서 (P) 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 (I) 고리작용 이뇨제와 비교하여 (C) 생존율, 신장기능, 소듐 호전에 효과적인가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

1. 체액과다 저나트륨혈증이 동반된 심부전 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 투여를 고려해 볼 수 있다.

권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)

근거수준 : 중등도(moderate)

2. 체액과다 저나트륨혈증이 동반된 간경변증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 투여는 권고하지 않는다.

권고등급 : 전문가 합의 권고(expert consensus)

➡ 근거 요약

1. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에서 바소프레신 수용체 길항제와 고리작용 이뇨제를 직접 비교한 연구가 적어, 고리작용 이뇨제를 사용하는 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 효과를 평가하였다.
2. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 혈중 소듐 교정에 효과가 있다.
3. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 신기능을 악화시키지 않는다.
4. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 생존율을 개선하지 않는다.
5. 체액과다 저나트륨혈증 간경변증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 간 손상을 매개할 가능성이 있다.

□ 근거 검토 결과

임상에서 체액과다 저나트륨혈증은 간경변증이나 심부전과 동반하여 나타날 수 있다. 체액과다 저나트륨혈증 환자에서 음성수분균형(negative water balance)을 유도하여 수분 과잉 상태를 교정하면 희석성 저나트륨혈증이 호전될 가능성이 있다. 항이뇨호르몬 수용체에 선택적으로 작용하는 약제인 바소프레신 수용체 길항제는 소변으로 소듐 배설은 증가시키지 않고 수분만을 배출하여 부적절 항이뇨 증후군, 심부전, 간경변증과 같이 바소프레신 수치가 높은 질환에서 발생한 저나트륨혈증 치료에 가능성을 보인 바 있다. 그러나, 바소프레신 수용체 길항제가 간손상을 매개한다는 우려 때문에 2013년 미국 FDA에서는 간경변증 환자에게서 바소프레신 수용체 길항제의 사용을 제한하였다. 2014년 유럽 진료 지침에서는 체액과다 저나트륨혈증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제는 사용하지 않기를 권고하였다(권고등급 IC). 따라서, 해당 진료 지침에서는 간경변증에서의 바소프레신 수용체 길항제 사용은 추가 근거 합성을 시도하지 않고 기존 진료 지침의 권고를 수용하였으며, 간경변증 환자를 대상으로 한 연구는 제외하고 심부전 환자들만을 포함하여 분석, 고찰하였다.

2014년 해당 진료 지침에 포함된 11편의 무작위 배정 임상시험, 1편의 관찰연구 및 2편의 체계적 고찰의

근거를 종합한 결과 저나트륨혈증에서 바소프레신 수용체 길항제는 임상적으로 뚜렷한 이득을 가져오지 못하였다. 그러나 포함된 연구의 질이 상이하였고, 무작위 배정 임상시험의 경우 대부분의 연구에서 질환별로 환자를 구별하지 않고 정상체액과 체액과다 저나트륨혈증 환자를 한 집단으로 모두 포함하였으며, 간경변증 환자만을 대상으로 한 연구가 2편, 심부전환자 만이 포함된 연구는 3편으로 체액과다 저나트륨혈증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 이득이 고리작용 이뇨제를 상회하는지 결론을 내기 어려웠다. 또한 해당 진료 지침에 포함된 두 편의 체계적 고찰에서 바소프레신 수용체 길항제는 위약군 대비 소동 교정의 이득을 보였으나 생존율에는 차이를 보이지 않았고, 체액량 과다 환자에서 이뇨제와 비교한 연구가 포함되지 않아 추가적인 연구가 요구되었다. 2015년 이후 저나트륨혈증이 있는 심부전 환자에서 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제를 추가로 사용하여 임상적 이득을 가져올 수 있는지에 대한 다양한 연구가 시도되었다. 바소프레신 수용체 길항제와 고리작용 이뇨제 단독만을 head-to-head로 비교한 연구는 Jujo(2016) 등의 연구가 유일하였고^[1], 대부분의 연구는 고리작용 이뇨제를 사용하는 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 효과를 평가하였다. 최근에는 기저 만성 콩팥병이 있는 환자만을 대상으로 하여 심부전이 동반되었을 때의 바소프레신 수용체 길항제를 추가할 경우 그 효과를 살펴보는 연구가 시도되고 있었다^[2,3].

따라서, 본 진료 지침에서는 심부전을 동반한 체액과다 저나트륨혈증 환자가 그 근본치료인 고리작용 이뇨제를 사용하면서 바소프레신 수용체 길항제를 추가로 사용하였을 때, 고리작용 이뇨제 단독 사용에 비해 생존율, 소동 교정 및 신장 기능에 추가적인 이득이 있는지 고찰하기 위하여, 2014년 진료 지침 이후 출판된 5편의 체계적 문헌고찰과 9편의 무작위 배정 임상시험^[1-9], 관찰연구 등을 리뷰하였다. 9편의 무작위 배정 임상시험은 모두 저나트륨혈증을 동반한 심부전 환자들을 대상으로 진행되었고 바소프레신 수용체 길항제는 tolvaptan 경구 제제로 하루 7.5-30 mg을 투약하였으며 고리작용 이뇨제의 경우 furosemide로 주사 및 경구약 모두를 허용하였다. 근거 합성 결과, furosemide에 tolvaptan의 추가 사용은 생존율에는 큰 차이를 보이지 않았다^[1,4-7] (그림 5.1, 5.2). 1주 이내에 혈청 크레아티닌이 0.3mg/dL 이상 상승한 것을 신기능 저하로 정의하였을 때 tolvaptan의 추가 사용은 furosemide 단독 사용보다 신기능에서 큰 차이가 없었다^[1,4,6,8] (그림 5.3). 해당 연구들은 이차 결과 변수로 혈액 소동 교정을 보기도 했는데, furosemide 단독 사용에 비해 tolvaptan의 추가 사용은 24시간 내 혈액 소동 교정을 유의하게 높였다^[2,6,8] (그림 5.4).

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

바소프레신 수용체 길항제 중 tolvaptan은 2011년 9월에 심부전, 간경변증, 부적절 항이뇨 증후군과 같은 체액과다 또는 정상체액 저나트륨혈증의 치료제로서 미국 FDA 허가가 승인되었던 바 있으나, 2013년 간경변증 환자들의 저나트륨혈증의 labeling이 최종 삭제되었는데, 이는 상염색체우성 다낭콩팥병 환자들을 대상으로 tolvaptan의 유효성과 안전성을 알아보는 TEMPO 3:4 임상시험에서 악인성 간 손상이 의심되는 환자가

발생했기 때문이다^[10]. 다만, TEMPO 연구는 상염색체우성 다낭콩팥병 환자를 대상으로 진행된 것으로, 대상 환자군의 특성이 저나트륨혈증과는 다르며 tolvaptan 투여 용량도 저나트륨혈증에 비해 더 높았고(최대 120 mg), 사용 기간 또한 길었던 것이 약인성 간 손상의 원인일 수 있겠다. 현재 간경변증 환자에서 미국 FDA의 tolvaptan 사용 제한에 용량 기준을 두지는 않고 있으며, 반면 일본에서는 간경변증 환자의 복수 조절을 위해 이뇨제(spironolactone/furosemide)에 저용량 tolvaptan(7.5-15 mg/day)의 추가 사용이 2013년에 허가된 바 있다. 2020년 일본소화기병학회 간경변증 진료 지침에서는 일본에서 시행된 연구들을 근거로 3.75-7.5 mg/day의 저용량 tolvaptan을 복수가 동반된 환자에 한해서 권고하고 있다^[11]. 2017년 대한간학회 간경변증 진료가이드라인에서는 난치성 복수의 약물치료에서 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제를 병합하여 사용하였을 때, 복수 조절이 더 효과적이지는 않았으며, 사망률이 증가된 연구를 근거로 바소프레신 수용체 길항제 병합 치료를 권하지는 않았다^[12,13].

2) 환자의 가치와 선호도

체액과다 저나트륨혈증 환자들은 고리작용 이뇨제를 사용하여 소듐과 함께 수분을 빼내어 체액 상태를 교정하지만, 이뇨제 단독으로 저나트륨혈증을 효과적으로 교정하지 못하며, 고용량의 이뇨제 사용은 신기능 저하를 유발하기도 한다. 따라서 이러한 환자들에게 선택적으로 물의 배설을 유발하는 바소프레신 수용체 길항제는 체액량을 줄임과 동시에 혈중 소듐을 교정하는 데에 효과적일 수 있다. 근거 합성 결과는 저나트륨혈증이 있는 심부전 환자들에게 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 소듐 교정에 효과가 있었으며, 고리작용 이뇨제 단독에 비해 신기능 악화에서도 뚜렷한 차이가 없었다. 간경변증 환자에서 체액과다에 의한 저나트륨혈증이 동반된 경우 수분 섭취 제한과 알부민 사용 등을 치료에 사용해 볼 수 있겠으나^[12], 복수가 동반되지 않은 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용이 임상적인 이득이 있는지는 근거가 부족하다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복 방안

바소프레신 수용체 길항제의 경우 고가의 약제로 보험을 받지 못할 경우 장기적으로 사용하기에 어려움이 있다. 현재까지 일부 저나트륨혈증 환자와 다낭콩팥병 환자에게 보험 혜택을 주고 있으나 간독성 등의 안전성 문제로 1달 이상의 처방이 불가능하여 매달 환자를 내원하게 하여 약을 처방해야 하는 번거로움이 있다. 실제 임상에서 장기적으로 약을 사용하기 위해서는 보험 급여가 확대되고 급여 처방일수도 연장되어야 할 것이다. 또한, 바소프레신 수용체 길항제의 사용이 기본적인 심부전 치료제들과 병합되었을 때에 증상 개선이나 사망률 줄이는 효과가 있을지 확인하는 연구도 필요할 것으로 생각된다.

4) 자원

국내에는 tolvaptan 경구 약이 사용 중이며 15 mg, 30 mg 두 가지 제형이 있다. 용량은 다르나 두 약제 모두 약가는 만원 정도로 책정되어 있다(15 mg: 10,056원, 30 mg: 10,080원). 보험 기준은 심부전, 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 임상적으로 유의한 체액과다 또는 정상체액 저나트륨혈증의 치료로써, 기존 치료(수분

제한, 고장성 식염수, 또는 이뇨제 투여 등)를 할 수 없거나 반응하지 않는 혈청 소듐 농도가 125 mmol/L 미만일 경우이며 30일까지만 인정해 준다.

참고문헌

- [1] Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016;3(3):177–88. doi: 10.1002/ehf2.12088.
- [2] Tominaga N, Kida K, Inomata T, Sato N, Izumi T, Akashi YJ, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b–5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *Am J Nephrol.* 2017;46(5):417–26. doi: 10.1159/000481995.
- [3] Tanaka T, Minatoguchi S, Yamada Y, Kanamori H, Kawasaki M, Nishigaki K, et al. Addition of Tolvaptan Compared With Increased Dose of Furosemide in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease Under Furosemide Treatment. *Circulation reports.* 2018;1(1):35–41. doi: 10.1253/circrep.CR-18-0002.
- [4] Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical Effectiveness of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *J Card Fail.* 2016;22(6):423–32. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.007.
- [5] Shanmugam E, Doss CR, George M, Jena A, Rajaram M, Ramaraj B, et al. Effect of tolvaptan on acute heart failure with hyponatremia—a randomized, double blind, controlled clinical trial. *Indian Heart J.* 2016;68 Suppl 1:S15–21. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.006.
- [6] Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399–406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
- [7] Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1409–19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
- [8] Kimura K, Momose T, Hasegawa T, Morita T, Misawa T, Motoki H, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2016;67(5):399–405. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.020.
- [9] Kin H, Matsumura K, Yamamoto Y, Fujii K, Otagaki M, Takahashi H, et al. Renoprotective effect of tolvaptan in patients with new-onset acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1764–70.

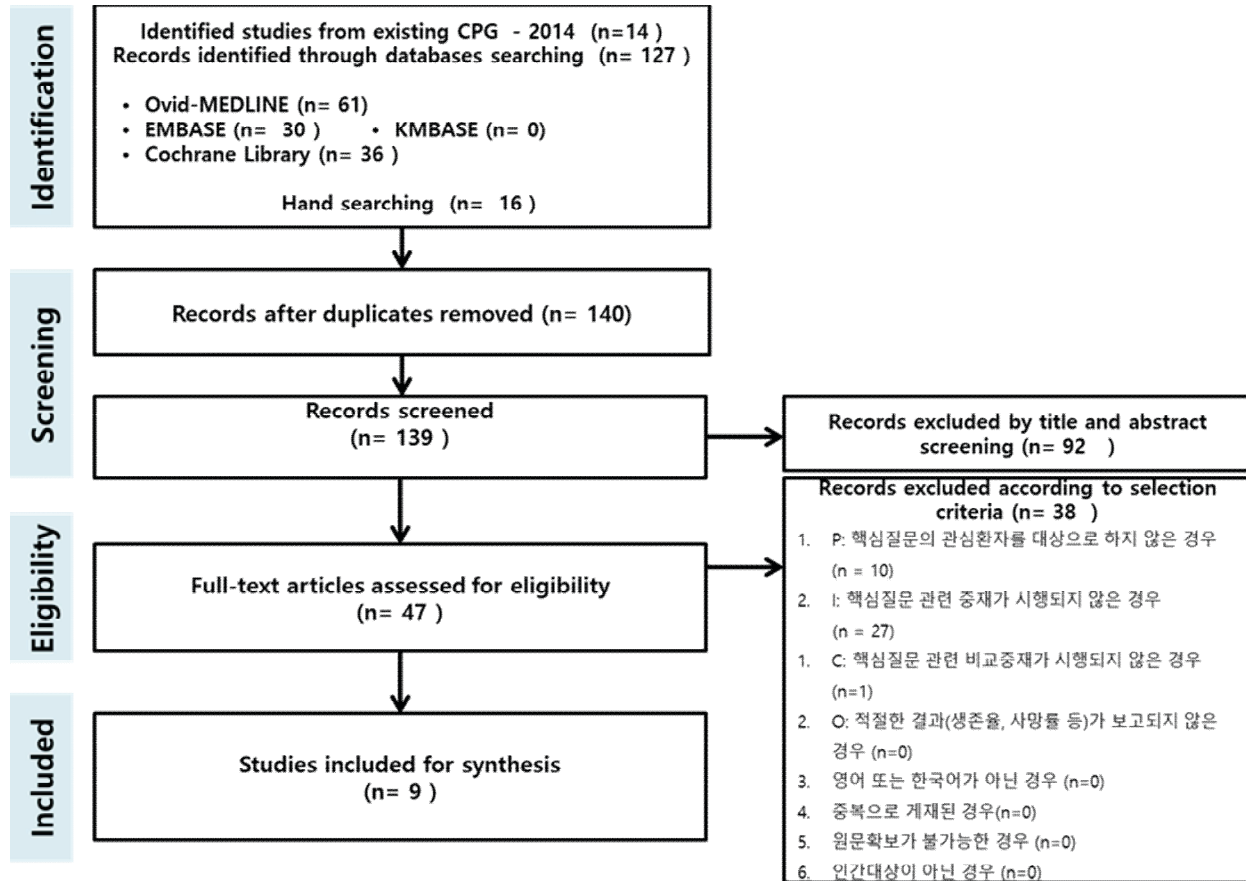
doi: 10.1002/ehf2.12738.

- [10] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407–18.
- [11] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619.
- [12] Korean Association for the Study of the L. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clinical and molecular hepatology.* 2018;24(3):230–77.
- [13] Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut.* 2012;61(1):108–16.



부록

1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
P-6	11	(Hypervolemic* OR hypervolume* OR extracellular fluid volume).mp	2596
I-6	12	exp Receptors, Vasopressin/ OR Furosemide/ OR Bumetanide/ OR Torsemide/ OR Ethacrynic Acid/ OR Ticrynafen/ OR Muzolimine/ OR Arginine Vasopressin/ OR Tolvaptan/ OR (vaptan* OR furosemide OR bumetanide OR piretanide OR torsemide OR azosemide OR ethacrynic acid OR ticrynafen OR tripamide OR phenoxybenzoic acid OR muzolimine OR indacrinone OR etozolin OR ozolinone OR cicletanine OR tienilic acid OR tizolemid OR Vasopressin Receptor* OR 5-fluoro-2-methyl-N* OR benzodiazepin-10* OR argipressin OR beta-mercapto-beta OR beta-cyclopentamethylenepropionic acid* OR beta mercapto-beta OR beta-cyclopentamethylenepropionic acid* OR satavaptan OR lixivaptan OR conivaptan OR tolvaptan OR relcovaptan).mp	37798
KQ6	24	2 and 11 and 12	61

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
P-6	11	(Hypervolemic* OR hypervolume* OR extracellular fluid volume):ab,ti,kw	5245
I-6	12	'vasopressin receptor'/exp OR furosemide/de OR bumetanide/de OR torsemide/de OR 'etacrynic acid'/de OR 'tienilic acid'/de OR muzolimine/de OR argipressin/de OR tolvaptan/de OR 'phenoxybenzoic acid'/de OR indacrinone/de OR (vaptan* OR furosemide OR bumetanide OR piretanide OR torsemide OR azosemide OR 'ethacrynic acid' OR ticrynafen OR tripamide OR 'phenoxybenzoic acid' OR muzolimine OR indacrinone OR etozolin OR ozolinone OR cicletanine OR 'tienilic acid' OR tizolemid OR 'Vasopressin Receptor' OR '5-fluoro-2-methyl-N' OR 'benzodiazepin-10' OR argipressin OR 'beta-mercapto-beta' OR 'beta-cyclopentamethylenepropionic acid' OR 'beta mercapto-beta' OR 'beta-cyclopentamethylenepropionic acid' OR satavaptan OR lixivaptan OR conivaptan OR tolvaptan OR relcovaptan):ab,ti,kw	92304
KQ6	24	#2 and #11 and #12	51
KQ6	33	#24 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	30

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
P-6	11	(Hypervolemic* OR hypervolume* OR extracellular fluid volume)	845
I-6	12	[mh "Receptors, Vasopressin"] OR [mh Furosemide] OR [mh Bumetanide] OR [mh Torsemide] OR [mh "Ethacrynic Acid"] OR [mh Ticrynafen] OR [mh Muzolimine] OR [mh "Arginine Vasopressin"] OR [mh Tolvaptan] OR (vaptan* OR furosemide OR bumetanide OR piretanide OR trsemide OR azosemide OR "ethacrynic acid" OR ticrynafen OR tripamide OR "phenoxybenzoic acid" OR muzolimine OR indacrinone OR etozolin OR ozolinone OR cicletanine OR "tienilic acid" OR tizolemid OR "Vasopressin Receptor*" OR "5-fluoro-2-methyl-N" OR "benzodiazepin-10" OR argipressin OR "beta-mercapto-beta" OR "beta mercapto-beta" OR "beta-cyclopentamethylenepropionic acid" OR satavaptan OR lixivaptan OR conivaptan OR tolvaptan OR relcovaptan)	4529
KQ6	24	#2 and #11 and #12 (Trials)	36

검색일: 2021.5.26. / KMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
	15	(([ALL=Hypervolemic] OR [ALL=hypervolume]) OR [ALL=extracellular fluid volume])	37
KQ6	16	1 AND 15	0

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Jujo (2016)	RCT	60	tolvaptan (n=30)	furosemide (n=30)	Tolvaptan is associated with better preservation of renal function (no change in serum Cr vs. 20% elevation of serum Cr, worsening renal function: 33% vs. 6.7%, $p<0.01$) compared with furosemide in acute heart failure.
2	Tominaga (2017)	RCT	73	tolvaptan + furosemide (n=36)	furosemide (n=37)	Tolvaptan added to furosemide resulted in a greater sodium elevation at day 1 (2.19 vs. 0.18, $p<0.001$).
3	Tanaka (2018)	RCT	18	tolvaptan + furosemide (n=10)	furosemide (n=8)	Adding tolvaptan has no effect to elevate plasma sodium compared with furosemide.
4	Matsue (2016)	RCT	217	tolvaptan + furosemide (n=108)	furosemide (n=109)	Adding tolvaptan in furosemide did not show any difference in renal function.
5	Shanmugam (2016)	RCT	51	tolvaptan (n=25)	placebo (n=26)	Tolvaptan is effective in reversing hyponatremia (the number of patients whose sodium elevate more than 5 mEq is more in tolvaptan than placebo, $p=0.001$) in acute heart failure.
6	Felker (2017)	RCT	257	tolvaptan + furosemide (n=129)	furosemide (n=128)	The addition of tolvaptan to furosemide elevates serum sodium (3.2 vs. 0.2 at 24h; 3.3 vs. -0.2 at 48h; 2.8 vs. -0.4 at 72h, $p<0.001$) and increases worsening renal function at 72 hours (39 vs. 27, $p=0.037$) in acute heart failure.
7	Konstam (2017)	RCT	250	tolvaptan + furosemide (n=122)	furosemide (n=128)	Tolvaptan add-on group did not show any difference in mortality at day 30 (6 vs. 6, $p=0.972$) and renal function (eGFR: 44.9 vs. 44.2, $p=0.66$).
8	Kimura (2016)	RCT	52	tolvaptan + furosemide (n=26)	furosemide (n=26)	Tolvaptan reduces the incidence of worsening renal function (26.9% vs. 57.7%) and elevates serum sodium (140 vs. 142 at day 2, $p=0.004$, 139 vs. 142 at day 3, $p=0.001$, 139 vs. 141 at day 5, $p=0.037$) compared with increased furosemide in acute decompensated heart failure.
9	Hiromi (2020)	RCT	122	tolvaptan + furosemide (n=47)	furosemide (n=75)	Tolvaptan add-on therapy presented a lower incidence of worsening renal function (8.5% vs. 24%, $p=0.03$) in patients with new-onset acute heart failure.

4. 질 평가(ROB for RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Felker 2017	?	+	+	+	+	+	+
Hirami 2020	+	?	+	+	+	+	+
Juho 2016	?	+	-	-	+	+	+
Kimura 2016	?	+	-	?	+	+	+
Konstam 2017	?	+	+	+	+	+	+
Matsue 2016	?	-	-	-	+	+	+
Shanmugam 2016	?	?	+	+	+	+	+
Tanaka 2018	-	-	-	?	+	+	+
Tominaga 2017	+	+	+	+	+	?	+



Low risk of bias



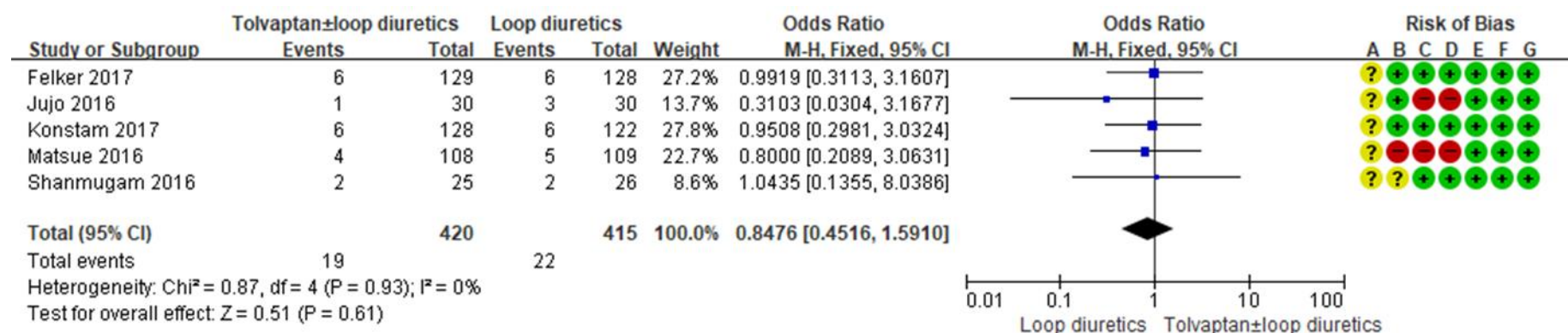
Unclear risk of bias



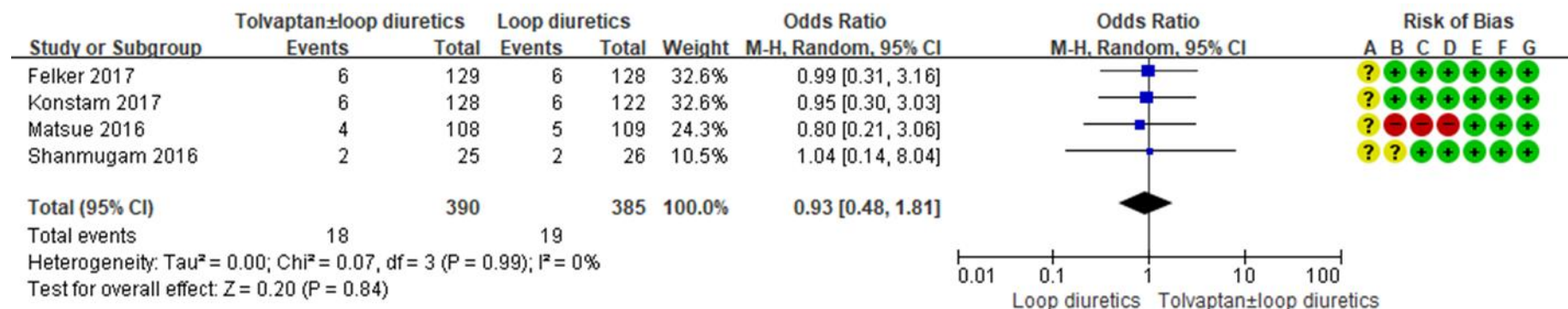
High risk of bias

5. Forest plots

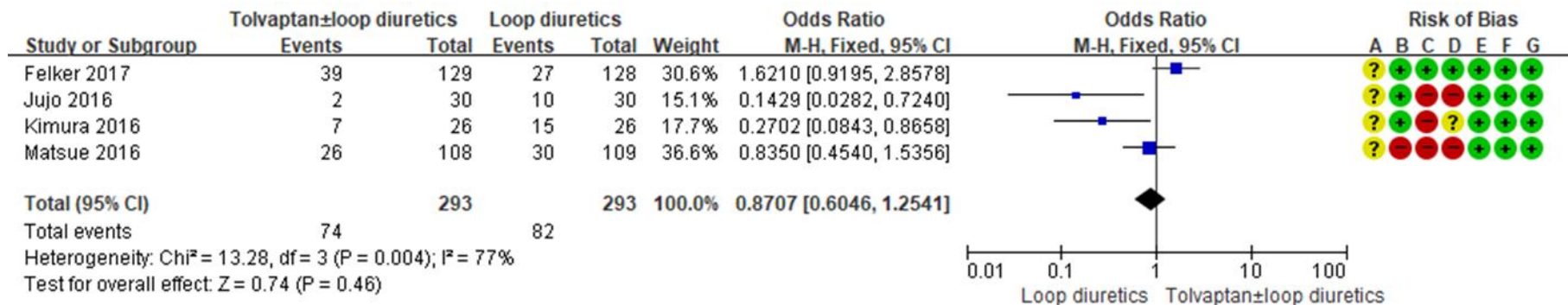
5.1 All-cause mortality: overall studies



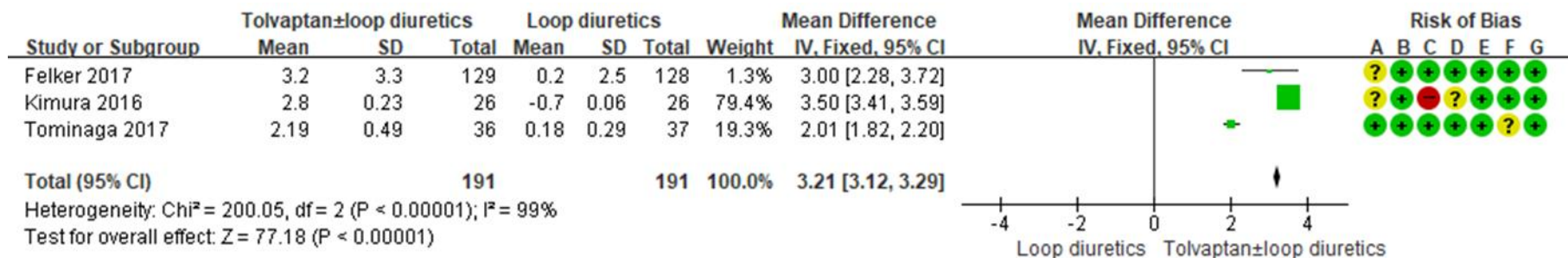
5.2 All-cause mortality: VRA add on studies only



5.3 Studies for worsening renal function



5.4 Serum sodium correction over 24 hours



6. 근거 요약표 (Grade table)

VRA compared to Loop diuretics treatment in the Hypervolemic hyponatremia for the patients with heart failure

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Loop diuretics treatment in the Hypervolemic hyponatremia	Risk with VRA				
Mortality: overall studies	53 per 1,000	45 per 1,000 (25 to 83)	RR 0.85 (0.47 to 1.56)	835 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{1,a}	
Worsening Renal Function	280 per 1,000	252 per 1,000 (193 to 330)	RR 0.90 (0.69 to 1.18)	586 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Mortality: VRA add-on studies	49 per 1,000	46 per 1,000 (24 to 86)	OR 0.93 (0.48 to 1.81)	775 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Sodium correction		MD 3.21 higher (3.12 higher to 3.29 higher)	–	382 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; MD: mean difference; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

a. wide range of CI

핵심질문 5

중등도 이상의 저나트륨혈증이 있는 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 (P) 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 (I) 수분 제한 혹은 고리작용 이뇨제와 비교하여 (C) 합병증 발생, 생존율 등 예후 개선 효과가 있는가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

중등도 이상의 저나트륨혈증이 있는 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여를 고려할 수 있다.

➡ 근거 요약

1. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제와 고리작용 이뇨제를 직접 비교한 연구는 없어, 바소프레신 수용체 길항제의 투여와 수분 제한 혹은 위약과 효과를 비교하였다.
2. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 소듐 정상화에 효과가 있다.
3. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 소듐의 과 교정 발생에 차이가 없다.
4. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 생존율을 개선시키지 않는다.

권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)

근거수준 : 낮음(low)

□ 근거 검토 결과

부적절 항이뇨 증후군은 항이뇨 호르몬의 지속적인 증가로 수분 저류가 일어나는 상태를 말하며 저오스몰랄 농도(저장성) 저나트륨혈증, 정상 혈량 상태 및 소변 오스몰랄농도의 증가를 그 특징으로 한다. 따라서 부적절 항이뇨 증후군은 항이뇨 호르몬의 증가로 인해 수분 저류가 일어나 수분을 제한하는 것이 표준 치료로 알려져 있으나^[1], 수분을 제한하는 치료가 효과적으로 소듐을 교정하는지, 또한 이것이 소듐의 과 교정이나 삼투탈수초 증후군, 사망과 같은 합병증에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 증거가 불명확하다. 이에 비해 항이뇨 호르몬 수용체에 선별적으로 작용하는 약제인 바소프레신 수용체 길항제의 경우 소듐의 배설 증가 없이 수분을 배설하여 효과적으로 소듐을 교정하는 것으로 보고되어 있다^[2]. 그러나 2014년 유럽 진료 지침에서는 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 중등도 이상의 저나트륨혈증 시 바소프레신 수용체 길항제를 사용하지 않기를 권고하고 있다. 그 이유로는 바소프레신 수용체 길항제 투여 시 안정성이 아직 확인되지 않았고 특히 중증 저나트륨혈증 환자에게 투여 시 저나트륨혈증이 과 교정될 위험이 있다는 점 등이 제시되었다. 또한 다낭콩팥병 환자에서 tolvaptan을 고용량 투여할 때 간독성이 증가한다는 보고도 그 이유로 들고 있다^[3].

그동안의 메타 분석에서는 체액과다와 정상체액 저나트륨혈증을 구분하여 예후를 본 연구가 드물었으며 주로

혈청 소듐의 정상화 및 과 교정 여부에 초점을 맞추어 왔다^[4,5]. 저나트륨혈증이 악화되면, 식이 저하, 위약감 등의 증상 발생으로 입원이나 삶의 질 저하로 이어지는 경우가 많다. 또한 반복적으로 저나트륨혈증이 발생하는 환자에서 장기적인 예후가 악화된다는 보고가 있다^[6,7].

본 진료 지침에서는 정상체액 저나트륨혈증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여가 수분 제한 혹은 고리작용 이뇨제와 비교하여 생존율이나 소듐 교정 및 합병증 발생에 이득이 있을지를 평가하고자 하였다. 그러나 기존의 진료 지침 및 고찰된 근거 문헌에서는 대부분 바소프레신 수용체 길항제 투여의 대조군으로 위약 혹은 수분제한을 대상으로 하였고, 고리작용 이뇨제와 비교, 분석한 연구는 없었다. 따라서 핵심질문 5번에서는 바소프레신 수용체 길항제의 투여와 수분 제한 또는 위약과 비교한 12편의 무작위 배정 임상시험을 리뷰하였다^[8-19]. 이 중 정상체액 저나트륨혈증 환자만을 대상으로 한 연구가 3편, 나머지 9편에서는 체액과다 및 정상체액 저나트륨혈증이 혼합된 환자들을 대상으로 하였다. 그 결과 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 정상체액 저나트륨혈증 환자에서 사망을 의미 있게 감소시키지는 않았지만, 효과적으로 혈장 소듐을 정상화 하는 것으로 나타났다. 바소프레신 수용체 길항제의 투여가 혈장 소듐 농도의 과 교정 위험을 의미 있게 증가 시키지 않았으나 이에 관한 연구는 충분하지 않으며, 간독성 등에 대한 보고 또한 충분하지 않다. 이상의 결과를 정리하면, 바소프레신 수용체 길항제는 정상체액 저나트륨혈증 환자에서 사망 및 과 교정의 위험 증가 없이 효과적으로 저나트륨혈증을 교정하였다.

위 권고에 대한 권고등급을 낮춘 이유는 고찰된 연구들 중 대상 환자가 부적절 항이뇨 증후군으로 명확하게 표기된 연구가 드물었기 때문이다. 고찰된 연구들은 정상 혹은 고혈량 상태를 보이는 저오스몰랄농도(저장성) 저나트륨혈증이 있는 환자를 대상으로 하였다. 그러나 부적절 항이뇨 증후군이 정상체액 저나트륨혈증 환자의 대부분을 차지한다고 알려져 있으며 진단기준이 명확하지 않은 점을 고려하면^[20], 고찰된 연구의 대상 환자가 부적절 항이뇨 증후군이 아니라고 보기는 어렵다고 판단하여, 진료 지침위원회의 합의 하에 근거 수준과 권고 등급을 낮추어 권고하기로 하였다.

■ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

Tolvaptan은 다낭콩팥병 환자를 대상으로 tolvaptan의 유효성 및 안정성을 조사한 연구에서 약제로 인한 간손상이 발생한 환자가 보고되며^[21] 미국 FDA에서 간경변증 등의 간 질환이 있는 환자에서 바소프레신 수용체 길항제를 사용하지 않도록 권고하고 있다. 또한 바소프레신 수용체 길항제 투여 시 혈청 소듐이 교정 되는 속도가 빠르거나 고나트륨혈증이 나타나는 과 교정이 일어나는지에 대한 염려가 있는데, 본 지침의 문헌 고찰 상 바소프레신 수용체 길항제를 사용한 군에서 위약과 비교하여 과 교정이 의미 있게 증가하지 않았다. 그러나 여기에 대해서는 좀 더 대규모 연구가 필요하겠다.

2) 환자의 가치와 선호도

부적절 항이뇨 증후군 환자 중 중증 저나트륨혈증이 나타나는 경우 전신 쇠약감, 구토, 식욕 부진, 의식 저하 등의 증상이 나타나며 반복적으로 입원하게 되고 삶의 질이 저하된다. 또한 의식 저하 등의 심한 증상이 나타나는 경우 낙상 및 이로 인한 골절, 흡인성 폐렴 등 다른 질병으로 이환될 가능성이 있다^[22]. 따라서 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 혈청 소듐을 적절하게 유지하는 것은 매우 중요하다. 현재까지 일반적인 치료로 알려진 수분 제한은 환자 순응도가 떨어지기 때문에 혈청 소듐을 일정하게 유지하기 어렵다. 선택적으로 물의 배설을 유발하는 바소프레신 수용체 길항제는 환자에게 수분 제한을 엄격하게 요구하지 않고도 일정하게 혈청 소듐 농도를 유지할 수 있어 삶의 질의 개선 및 반복적인 입원을 줄일 수 있을 것이다. 그러나 본 지침에서 정리된 내용으로는 바소프레신 수용체 길항제의 사용으로 환자의 사망률을 개선하지는 못하였다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

바소프레신 수용체 길항제는 비교적 고가의 약제로 의료 보험이 인정되지 않을 경우 장기적으로 사용하기에 어려움이 있다. 부적절 항이뇨 증후군에서 의료 보험이 인정되는 경우는 진단 코드를 입력한 뒤 30일까지이며 30일 이후 다시 저나트륨혈증이 발생하면 추가로 30일을 인정하고 있어 장기간 약제를 유지해야 할 때 고가의 비용이 발생할 수 있다. 실제 임상에서 장기적으로 약을 사용하기 위해서는 급여 처방일수가 연장되어야 할 것이다. 또한, 바소프레신 수용체 길항제의 사용이 장기적인 사망률에 미치는 영향이나 입원 기간, 재입원율, 이환율 등을 줄여 전체적인 의료 비용을 줄이는 효과가 있을지 확인하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4) 자원

국내에는 tolvaptan 경구 약이 사용 중이며 15 mg, 30 mg 두 가지 제형이 있다. 용량은 다르나 두 약제 모두 약가는 만원 정도로 책정되어 있다. 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 저나트륨혈증의 치료로, 기존 치료(수분 제한, 고장성 식염수, 또는 이뇨제 투여 등)를 할 수 없거나 반응하지 않는 혈청 소듐 농도가 125 mmol/L 미만일 경우에 의료 보험이 인정되며 급여 일수는 30일까지이다.

참고문헌

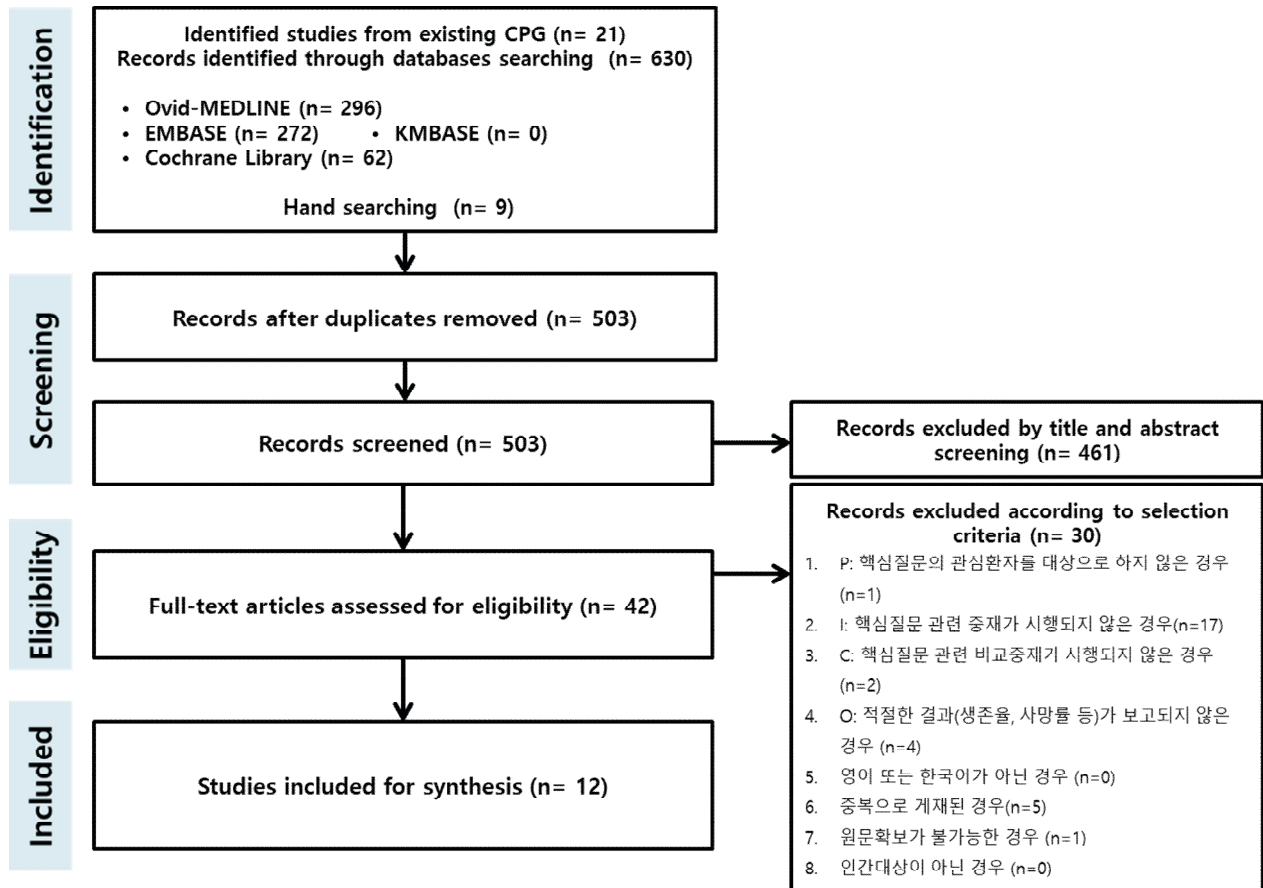
- [1] Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007 May 17;356(20):2064-72.
- [2] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21(4):705-12.
- [3] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn

- EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39.
- [4] Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, Petrakova L, O'Reilly K. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Jun;86(6):761-771.
- [5] Nagler EV, Haller MC, Van Biesen W, Vanholder R, Craig JC, Webster AC. Interventions for chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 28;6(6):CD010965.
- [6] Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009 Sep;122(9):857-65.
- [7] Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, Zdorovyyak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, Agmon Y, Beyar R, Markiewicz W, Aronson D. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 10;166(7):781-6
- [8] Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017 May;28(5):1340-1349.
- [9] Vicente E, Arlene B, Olivier D, Ron T, Jared J, Eiji H, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 2012;367:2407-2418.
- [10] Annane D, Decaux G, Smith N; Conivaptan Study Group. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci*. 2009 Jan;337(1):28-36.
- [11] Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, Smith N. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2145-52.
- [12] Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, Orlandi C; Tolvaptan Investigators. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):1064-7.
- [13] Abraham WT, Decaux G, Josiassen RC, Yagil Y, Kopyt N, Thacker HP, Mannelli M, Bichet DG, Orlandi C; HARMONY Study Group. Oral lixivaptan effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1215-22.

- [14] Koren MJ, Hamad A, Klasen S, Abeyratne A, McNutt BE, Kalra S. Efficacy and safety of 30-minute infusions of conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Health Syst Pharm*. 2011 May 1;68(9):818-27.
- [15] Abraham WT, Hensen J, Gross PA, Bichet DG, Josiassen RC, Chafekar DS, Orlandi C; LIBRA Study Group. Lixivaptan safely and effectively corrects serum sodium concentrations in hospitalized patients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1223-30.
- [16] Chen S, Zhao JJ, Tong NW, Guo XH, Qiu MC, Yang GY, Liu ZM, Ma JH, Zhang ZW, Gu F. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;54(12):1362-7.
- [17] Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer*. 2014 Mar 1;120(5):744-51.
- [18] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2099-112.
- [19] Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1154-60.
- [20] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):182-91.
- [21] Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvoalaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):159-68.
- [22] Peri A. Morbidity and Mortality of Hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019;52:36-48.



1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
P-7,9	13	exp Inappropriate ADH Syndrome/ OR (Inappropriate ADH OR SIADH OR (syndrome adj2 ADH) OR (inappropriate adj2 ADH) OR (antidiuretic adj2 hormone) OR schwartz bar?t?er syndrome OR (inappropriate adj2 vasopressin adj2 secretion*) OR (appropriate vasopressin secretion*)).mp	8515
I-7	14	exp Antidiuretic Hormone Receptor Antagonists/ OR (vasopressin receptor antagonist* OR V2 antagnoist* OR vaptan* OR conivaptan OR mozavaptan OR lixivaptan OR satavaptan OR tolvaptan OR loop diuretic* OR furosemide OR torsemide OR bumetanide OR ethacrynic acid).mp	24684
I-9	18	exp Deamino Arginine Vasopressin/ OR (desmopressin OR (Deamino adj3 Vasopressin) OR (deamine adj3 Vasopressin) OR arginine vasopressin OR (dextro* adj2 arginine*) OR (dextro adj3 vasopressin)).mp.	19773
KQ7	24	2 and 13 and 14	296

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
P-7,9	13	'inappropriate vasopressin secretion'/exp OR ('Inappropriate ADH' OR SIADH OR (syndrome NEAR/2 ADH) OR (inappropriate NEAR/2 ADH) OR (antidiuretic NEAR/2 hormone) OR (schwartz bar?t?er syndrome) OR (inappropriate NEAR/2 vasopressin NEAR/2 secretion) OR (appropriate vasopressin secretion)):ab,ti,kw	10831
I-7	14	'vasopressin receptor antagonist'/exp OR ('vasopressin receptor antagonist*' OR 'V2 antagnoist*' OR vaptan* OR conivaptan OR mozavaptan OR lixivaptan OR satavaptan OR tolvaptan OR loop diuretic* OR furosemide OR torsemide OR bumetanide OR 'ethacrynic acid*'):ab,ti,kw	31495
KQ7	25	#2 and #13 and #14	424
KQ7	34	#25 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	272

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
P-7,9	13	[mh "Inappropriate ADH Syndrome"] OR ("Inappropriate ADH" OR SIADH OR (syndrome NEAR/2 ADH) OR (inappropriate NEAR/2 ADH) OR (antidiuretic NEAR/2 hormone) OR "schwartz bar?t?er syndrome" OR (inappropriate NEAR/2 vasopressin NEAR/2 secretion*) OR "appropriate vasopressin secretion")	445
I-7	14	[mh "Antidiuretic Hormone Receptor Antagonists"] OR ("vasopressin receptor antagonist*" OR "V2 antagonoist*" OR vaptan* OR conivaptan OR mozavaptan OR lixivaptan OR satavaptan OR tolvaptan OR loop diuretic* OR furosemide OR torsemide OR bumetanide OR "ethacrynic acid")	3958
KQ7	25	#2 and #13 and #14 (Trials)	62

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
I-1	2	((([ALL=uric acid] OR [ALL=urate]) OR [ALL=urea]) AND [ALL=fraction excretion])	16
KQ7	18	1 AND 17	0
	19	((([ALL=subarachnoid hemorrhage] OR [ALL=brain hemorrhage]) OR [ALL=cerebral hemorrhage]) OR [ALL=stroke]) OR [ALL=brain injury])	10723

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Wong (2003)	RCT	44	Lixivaptan 25 mg bid (n=12), 125 mg bid (n=11), 250 mg bid (n=10)	placebo (n=11)	Lixivaptan appears effective and safe in appropriate doses in correcting abnormal renal water handling and hyponatremia in conditions associated with water retention.
2	Schrier (2006)	RCT	448	Tolvaptan 15 mg/day (n=225)	placebo (n=223)	In patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia, tolvaptan was effective in increasing serum sodium concentrations at day 4 and day 30.
3	Soupart (2006)	RCT	35	Satavaptan 25 mg/day (n=14), 50 mg/day (n=12)	placebo (n=9)	Satavaptan adequately corrects mild or moderate hyponatremia in patients with SIADH and has a good safety profile.
4	Ghali (2006)	RCT	74	Conivaptan 40 mg/day (n=24), 80 mg/day (n=27)	placebo (n=23)	Oral conivaptan (40 and 80 mg/d) was well tolerated and efficacious in correcting serum $[Na^+]$ in hyponatremia.
5	Gheorghiadu (2006)	RCT	23	Tolvaptan 15~60 mg/day (n=15)	placebo plus fluid restriction (n=8)	Tolvaptan appears to be more effective than fluid restriction at correcting hyponatremia in hospitalized subjects, without an increase in adverse events.
6	Verbalis (2008)	RCT	56	Conivaptan 40 mg/day (n=18), 80 mg/day (n=17)	placebo (n=21)	In hospitalized patients with euvolemic hyponatraemia, i.v. conivaptan significantly increased serum $[Na^+]$ promptly and was well tolerated.
7	Annane (2009)	RCT	83	Conivaptan 40 mg/day (n=27), 80 mg/day (n=26)	placebo (n=30)	Oral conivaptan was effective in increasing serum $[Na^+]$ in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia and had a favorable safety profile
8	Koren (2011)	RCT	49	conivaptan 20 mg once or twice daily (n=40)	placebo (n=9)	Conivaptan hydrochloride 20 mg, administered once or twice daily via 30-minute i.v. infusion, significantly increased serum sodium concentrations over 48 hours in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia when compared with placebo.
9	Abraham ^a (2012)	RCT	206	Lixivaptan 25–100 mg/day (n=154)	placebo (n=52)	Lixivaptan can be safely initiated in the outpatient setting and effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvolemic hyponatremia.
10	Abraham ^b (2012)	RCT	106	Lixivaptan 25–100 mg/day (n=54)	placebo (n=52)	Lixivaptan safely and effectively corrects serum sodium concentrations in hospitalized patients with euvolemic hyponatremia.
11	Chen (2014)	RCT	37	Tolvaptan 15–60 mg/day (n=19)	placebo (n=18)	Tolvaptan demonstrated superiority to placebo in the treatment of Chinese SIADH patients with hyponatremia by elevating serum sodium concentration with acceptable safety profile.
12	Salahudeen (2014)	RCT	30	Tolvaptan 15–60 mg/day (n=17)	placebo (n=13)	Tolvaptan was effective for correcting hyponatremia in patients with cancer.

4. 질 평가(ROB for RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abraham 2012	?	+	+	+	+	+	●
Abraham 2012_2	?	+	+	+	+	+	+
Annane 2009	?	?	+	+	+	+	?
Chen 2014	?	+	+	+	?	+	●
Ghali 2006	?	?	+	+	+	+	?
Gheorghade 2006	?	?	●	+	?	●	●
Koren 2011	?	+	+	+	?	+	+
Salahudeen 2014	+	+	+	+	?	●	●
Schrier 2006	+	+	+	+	?	?	●
Soupart 2006	?	+	●	+	+	+	●
verbalis 2008	?	+	+	+	?	+	+
Wong 2003	+	?	+	+	●	●	?



Low risk of bias



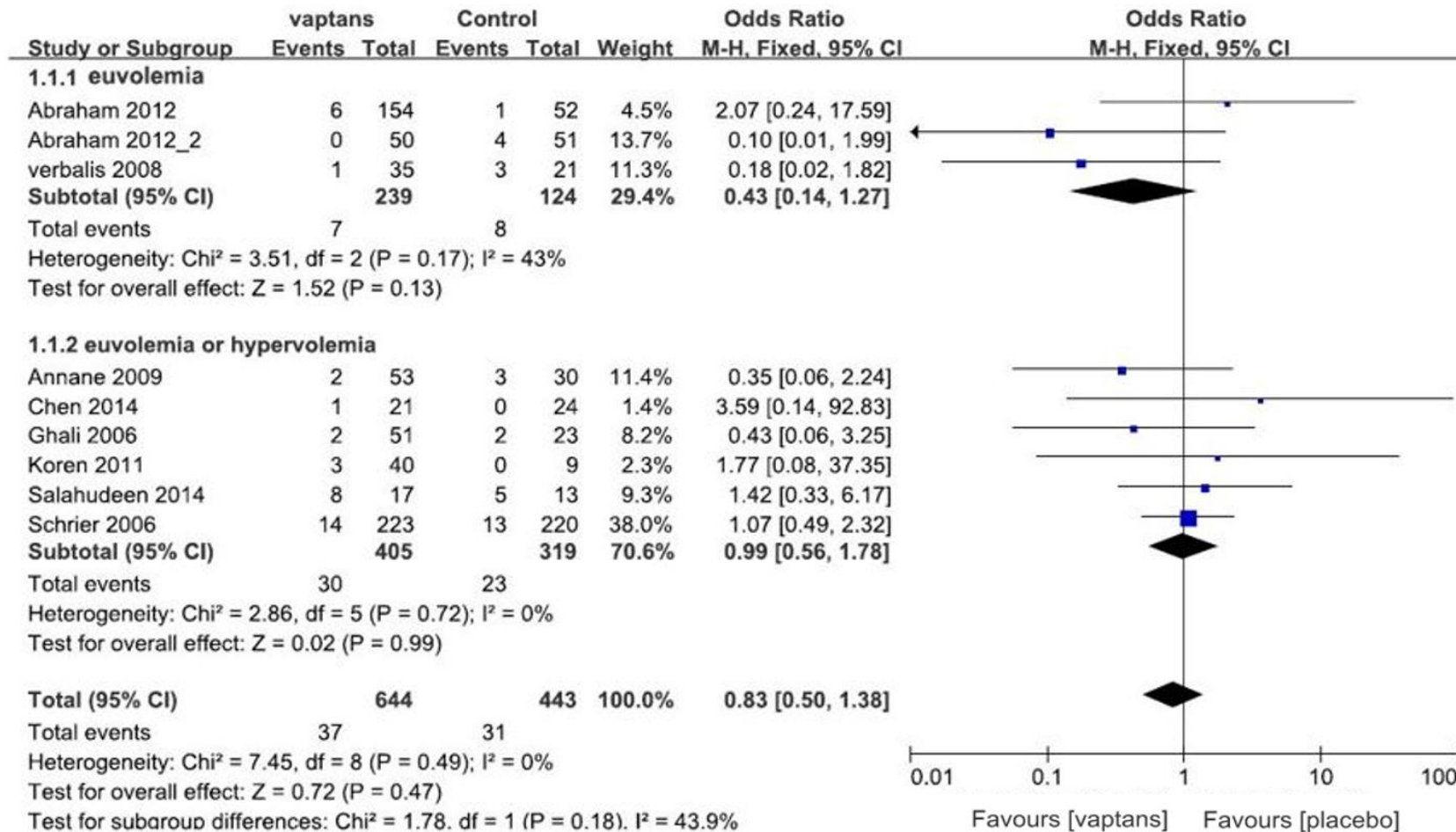
Unclear risk of bias



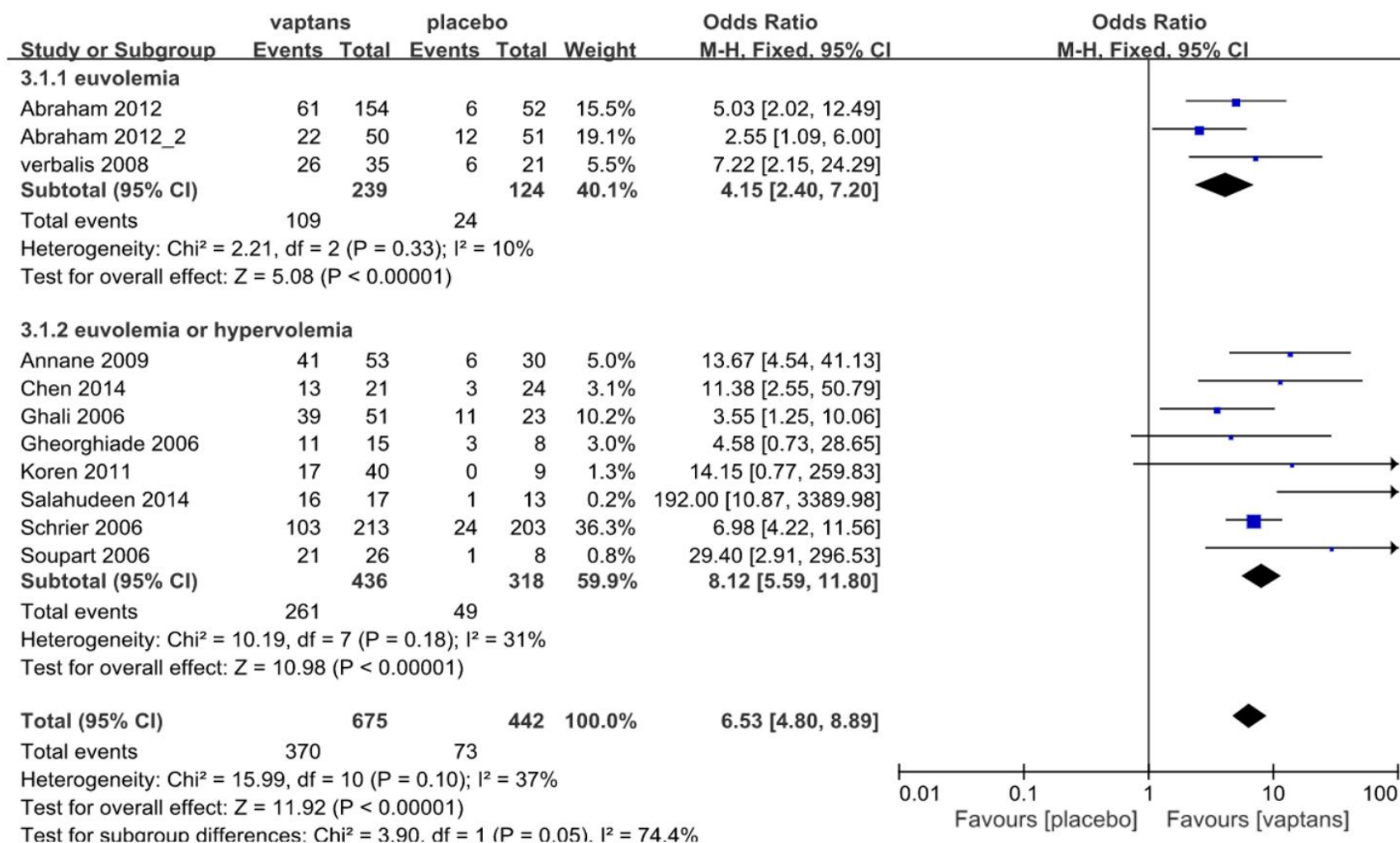
High risk of bias

5. Forest plots

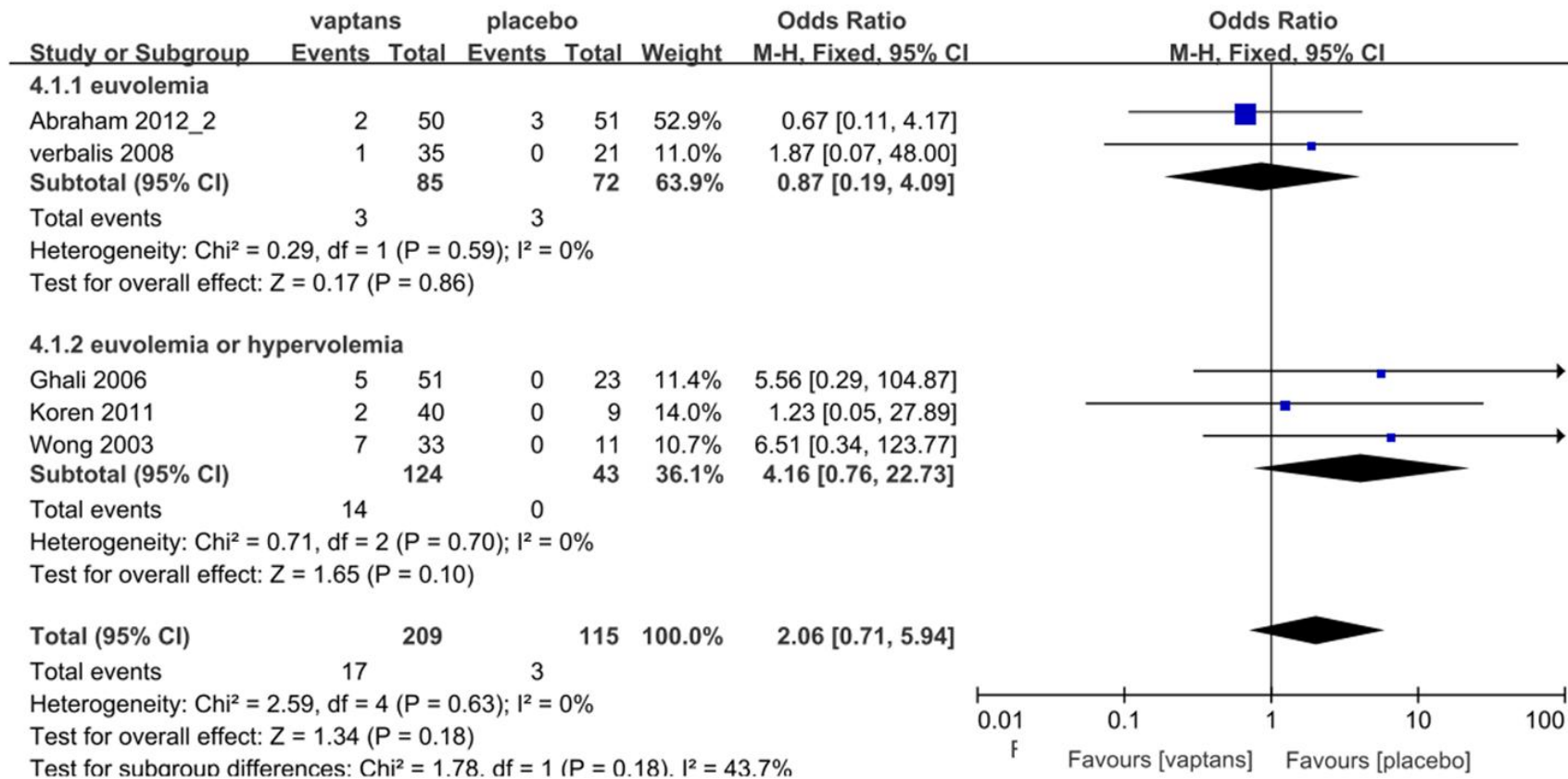
5.1 All-cause mortality



5.2 Normalization of serum sodium



5.3 Overcorrection of serum sodium



6. 근거 요약표 (Grade table)

6-1. All-cause mortality

Vaptans compared to placebo for all-cause mortality

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with vaptans				
All-cause mortality	70 per 1,000	59 per 1,000 (36 to 94)	OR 0.83 (0.50 to 1.38)	1087 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
All-cause mortality-euvolemia	65 per 1,000	29 per 1,000 (10 to 81)	OR 0.43 (0.14 to 1.27)	363 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
All-cause mortality-euvolemia or hypervolemia	72 per 1,000	71 per 1,000 (42 to 122)	OR 0.99 (0.56 to 1.78)	724 (6 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Explanations

a. wide confidential interval

b. low incidence, wide confidential interval

6-2. Normalization of serum sodium

Vaptans compared to placebo for normalization of serum sodium

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with vaptans				
serum sodium normalization	165 per 1,000	564 per 1,000 (487 to 638)	OR 6.53 (4.80 to 8.89)	1117 (11 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
serum sodium normalization – euvoemia	194 per 1,000	499 per 1,000 (365 to 633)	OR 4.15 (2.40 to 7.20)	363 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
serum sodium normalization – euvoemia or hypervolemia	154 per 1,000	597 per 1,000 (505 to 682)	OR 8.12 (5.59 to 11.80)	754 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

6-3. overcorrection

Vaptans compared to placebo for overcorrection of serum sodium

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with vaptans				
overcorrection	26 per 1,000	52 per 1,000 (19 to 137)	OR 2.06 (0.71 to 5.94)	324 (5 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
overcorrection – euvoemia	42 per 1,000	36 per 1,000 (8 to 151)	OR 0.87 (0.19 to 4.09)	157 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	
overcorrection – euvoemia or hypervolemia	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	OR 4.16 (0.76 to 22.73)	167 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	

Explanations

a. attrition bias and reporting bias (Wong 2003)

b. wide confidential interval

핵심질문 6

저장성 저나트륨혈증 환자에서 (P) 혈청 소듐 교정 치료 시 과 교정을 예방하기 위한 desmopressin 치료는 (I) 치료하지 않은 군과 비교하여 (C) 과 교정 예방, 합병증 (삼투 탈수초 증후군), 예후 (생존율) 측면에서 더 효과적인가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

저나트륨혈증 환자에서 혈청 소듐 교정 치료 시 desmopressin 사용은 과 교정에 영향을 주는 위험인자, 고장성 식염수의 투여요법 및 속도, 과 교정 시 포도당 수용액 투여 여부 등에 따라 개별화하여 적용할 것을 권고한다.

➡ 근거 요약

1. 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응요법은 투약하지 않는 것에 비해 과 교정 예방 효과를 보인 근거가 없다.
2. 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응 혹은 구제요법은 투약하지 않는 것에 비해 삼투 탈수초 증후군 발생이 증가한 보고가 있으나, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다.
3. 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응 혹은 구제요법은 투약하지 않는 것에 비해 생존율을 개선시킬 가능성이 있으나, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다.

권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)

근거수준 : 매우 낮음(very low)

▣ 근거 검토 결과

저장성 저나트륨혈증 환자의 교정 치료 중에 발생하는 과 교정은 삼투 탈수초 증후군등의 부작용과 관련이 있다. Desmopressin은 항이노호르몬으로 집합관에서 V2 receptor에 결합하여 aquaporin channels의 발현을 증가시켜 집합관을 통과하는 소변의 수분 재흡수를 증가시킨다. 저나트륨혈증에서 혈청 소듐이 빠르게 교정되는 것을 방지하거나, 이미 빠르게 교정된 경우 desmopressin을 투약하여 수분 재흡수를 통하여 안정적인 소듐 교정속도를 보인 다수의 연구가 있다. 2014년 유럽 진료 지침에서는 빠른 교정속도를 방지하기 위하여 IV desmopressin 2 µg을 8시간 이상의 간격으로 주는 방법을 소개하였다 (권고등급 1D). 또한 소변량과 수액 평형을 고려하여 무전해질 수액 (포도당 수용액)을 10 mL/kg 용량을 한시간동안 주입하는 방법도 소개하였다 (권고등급 1D). 하지만, 해당 용법에 대한 전향적 임상시험 등은 보고된 바가 없었다. 해당 진료 지침에서 인용한 2편의 후향적 관찰연구에서 혈청 소듐이 과 교정된 경우 desmopressin과 무전해질 수액으로 24시간 내에는 12mmol/L 미만, 48시간 내에는 18mmol/L 미만으로 교정을 목표로 하였다^[1]. 이 중 1편의 후향적 연구에서는 고장성 식염수와 desmopressin을 함께 주입하는 사전 (proactive) 요법이 안정적으로 소듐 농도를 증가시켰고, 소듐 농도는 24시간 및 48시간 목표 내에서 유지되었다^[2]. 그러나 기존 진료 지침에

포함된 연구의 질이 다양하였고, 연구 대상자들의 저나트륨혈증 분류 기준이 달랐으며, desmopressin을 사용하지 않은 환자를 대조군으로 한 비교 연구도 없었다. 2015년 이후 저나트륨혈증의 desmopressin 사용에 대한 체계적 문헌 고찰에서 80명의 환자를 대상으로 desmopressin 사용을 3가지 전략에 따라 분류하였다^[3]. 초기 혈청 소듐 농도에 기초하여 desmopressin을 조기에 투여하는 사전요법, 혈청 소듐 농도 또는 소변 배출량의 변화에 따라 desmopressin을 투여하는 경우 반응 (reactive) 요법, desmopressin을 혈청 소듐 교정 목표를 초과한 후 투여하거나 삼투탈수초화가 임박한 것으로 보일 때 투약하는 구제 (rescue) 요법이다. 그러나 연구 설계 및 표본 크기의 제한으로 저나트륨혈증에서 desmopressin 투여에 대한 최적 전략에 대한 결론을 내리지 못하였다.

본 진료 지침에서는 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 투여가 투여하지 않은 군과 비교하여 혈청 소듐의 과 교정 예방 및 합병증 (삼투 탈수초 증후군), 예후 (생존율)에 추가적인 이득 여부의 고찰을 위하여 1개의 체계적 문헌고찰과 3편의 관찰연구를 리뷰하였다^[1,3-5]. 사전요법 혹은 반응요법을 사용한 군과 그렇지 않은 군을 비교하였을 때 desmopressin의 투여는 과 교정을 유의하게 예방하지 못하였다. 사전, 반응 혹은 구제요법으로 desmopressin을 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 삼투 탈수초 증후군의 발생빈도를 비교하였을 때 desmopressin을 사용한 군에서 발생률이 증가하였으나 삼투 탈수초 증후군의 발생 건수가 1-2건에 불과하였으며 선택 편향 (selection bias)이 작용했을 가능성이 있다. 사전, 반응 혹은 구제요법을 모두 포함한 desmopressin 사용 군과 사용하지 않은 군의 생존 퇴원율을 비교하였을 때 desmopressin 사용 군에서 유의하게 높았다. 하지만 연구 설계, 표본 크기는 저나트륨혈증에서 desmopressin 투여에 대한 최적 전략에 대한 결론을 내리기 위해서는, 더 크고 전향적인 연구가 필요하다.

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

과 교정, 삼투 탈수초 증후군, 그리고 사망에 대한 이득을 분석하였다. 과 교정은 모든 저나트륨혈증 환자에서 발생할 위험이 동등하지 않고, 과 교정 위험군이 있는 것으로 보고되고 있다^[6-10]. 삼투 탈수초 증후군이나 사망 자료는 발생 빈도가 극히 낮아, 이러한 이득을 평가하기 위해서는 대규모 임상시험이 불가피하다. 삼투 탈수초 증후군은 증상의 경중에 따라 진단율이 높지 않고 후향적 연구는 선택편향의 가능성이 있어 많은 제한점이 있다. 따라서, 현시점에서 확보된 근거를 바탕으로 desmopressin의 일반적인 사용을 권고하기에 증거가 부족한 상황으로 판단하였다. 하지만, 일부 과 교정의 위험이 있는 군에서 desmopressin의 사용을 제한할 근거 역시 없으므로, 이에 관해서는 판단을 보류하였다.

2) 환자의 가치와 선호도

과 교정의 고위험군은 알코올중독, 영양실조, 진행된 간 질환, 저칼륨혈증, 혈중 소듐 농도 105 mmol/L 이하와 같이 보고되고 있다^[6-10]. 이러한 군에서 과 교정뿐만 아니라, 삼투 탈수초 증후군 및 사망 등 환자의

예후와 관련한 문제 발생 가능성이 크기 때문에 이에 대한 대비를 하여야 한다. 다만, 과 교정에 영향을 주는 환자의 위험인자, 고장성 식염수의 투여요법 및 속도^[11-13], 포도당 수용액 요법 등 다양한 방법이 있기 때문에 이를 환자에 개별화하여 적용할 것을 권고하고자 한다. 여러가지 과 교정 예방 혹은 교정 요법 중에서 desmopressin 사용도 함께 고려할 수 있다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

저나트륨혈증의 치료에서 발생하는 과 교정 위험에 대한 인식은 보편적이지만, 이에 대한 근거 수준은 매우 빈약하다. 이를 예방하거나 발생 후의 치료에 대한 근거를 확보하기 위해서는 보다 많은 전향적 임상시험이 필요하다.

4) 자원

해당 내용 없음.

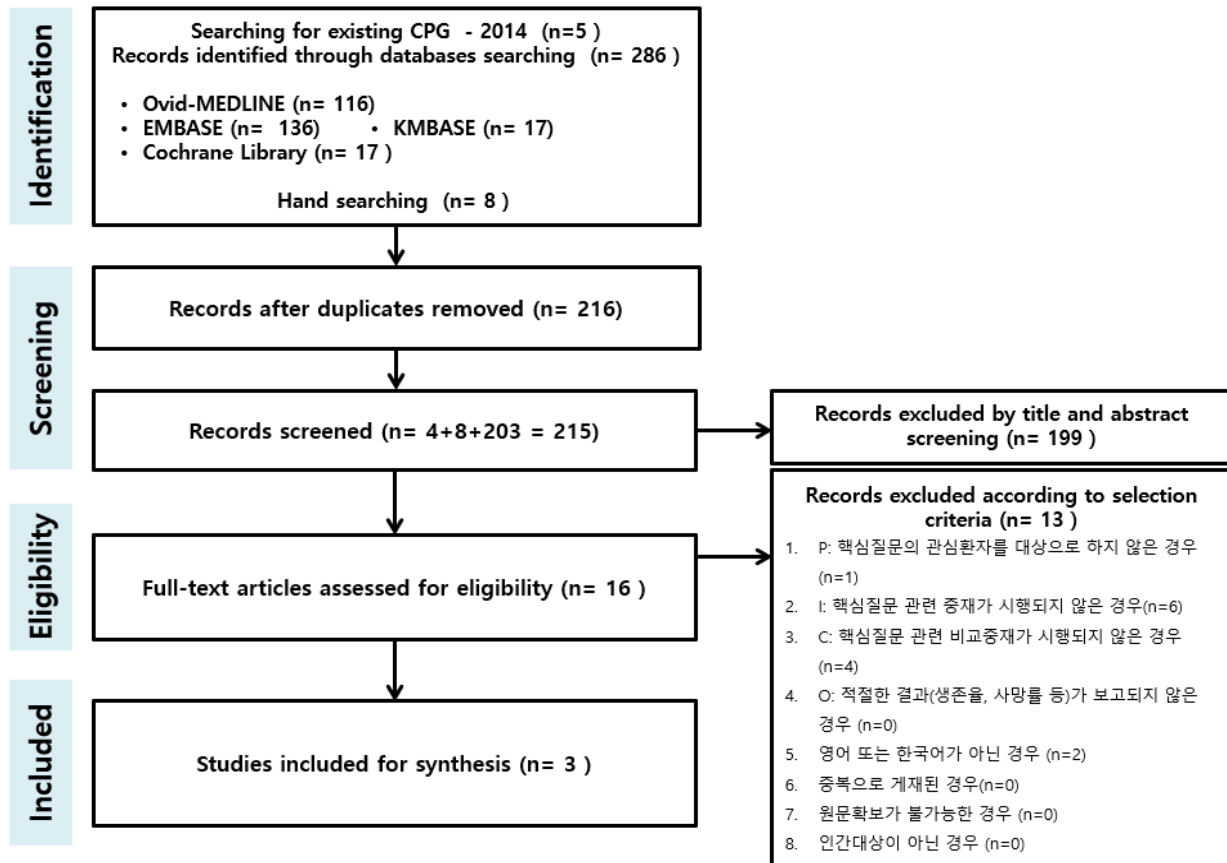
참고문헌

- [1] Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R: DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 3:331-6, 2008
- [2] Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L: Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. Am J Kidney Dis 61:571-8, 2013
- [3] MacMillan TE, Tang T, Cavalcanti RB: Desmopressin to Prevent Rapid Sodium Correction in Severe Hyponatremia: A Systematic Review. Am J Med 128:1362 e15-24, 2015
- [4] MacMillan TE, Cavalcanti RB: Outcomes in Severe Hyponatremia Treated With and Without Desmopressin. Am J Med 131:317 e1-317 e10, 2018
- [5] Ward FL, Tobe SW, Naimark DMJ: The Role of Desmopressin in the Management of Severe, Hypovolemic Hyponatremia: A Single-Center, Comparative Analysis. Can J Kidney Health Dis 5:2054358118761051, 2018
- [6] Berl T, Rastegar A: A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. Am J Kidney Dis 55:742-8, 2010
- [7] Bhat S, Koulaouzidis A, Haris M, Tan C: Central pontine myelinolysis. Ann Hepatol 5:291-2, 2006
- [8] Dellabarca C, Servilla KS, Hart B, Murata GH, Tzamaloukas AH: Osmotic myelinolysis following chronic hyponatremia corrected at an overall rate consistent with current recommendations. Int Urol Nephrol 37:171-3, 2005

- [9] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1-42.
- [10] Adroque HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 23:1140-8, 2012
- [11] Sjoblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R: Fatal hyponatraemic brain oedema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med* 23:348-50, 1997
- [12] Verbalis JG: Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* 168:862-70, 2010
- [13] Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB, Kim S: Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 181:81-92, 2021



1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
P-9	17	exp Inappropriate ADH Syndrome/ OR (Inappropriate ADH OR SIADH OR (syndrome adj2 ADH) OR (inappropriate adj2 ADH) OR (antidiuretic adj2 hormone) OR schwartz bar?t?er syndrome OR (inappropriate adj2 vasopressin adj2 secretion*) OR appropriate vasopressin secretion* OR (Na adj3 overcorrection) OR (Sodium adj3 overcorrection) OR (Natrium adj3 overcorrection*)).mp	8528
I-9	18	exp Deamino Arginine Vasopressin/ OR (desmopressin OR (Deamino adj3 Vasopressin) OR (deamine adj3 Vasopressin) OR arginine vasopressin OR (dextro* adj2 arginine*) OR (dextro adj3 vasopressin)).mp.	19773
KQ9	26	2 and 17 and 18	116

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
P-9	17	'inappropriate vasopressin secretion'/exp OR ('Inappropriate ADH ' OR SIADH OR (syndrome NEAR/2 ADH) OR (inappropriate NEAR/2 ADH) OR (antidiuretic NEAR/2 hormone) OR 'schwartz bar?t?er syndrome' OR (inappropriate NEAR/2 vasopressin NEAR/2 secretion*) OR 'appropriate vasopressin secretion*' OR (Na NEAR/3 overcorrection) OR (Sodium NEAR/3 overcorrection) OR (Natrium NEAR/3 overcorrection*)):ab,ti,kw	10787
I-9	18	'argipressin[1 deamino]'/exp OR (desmopressin OR (Deamino NEAR/3 Vasopressin) OR (deamine NEAR/3 Vasopressin) OR 'arginine vasopressin' OR (dextro* NEAR/2 arginine*) OR (dextro NEAR/3 vasopressin)):ab,ti,kw	17662
KQ9	27	#2 and #17 and #18	191
KQ9	36	#27 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	136

검색일: 2021.5. 25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
P-9	17	[mh "Inappropriate ADH Syndrome"] OR ("Inappropriate ADH" OR SIADH OR (syndrome NEAR/2 ADH) OR (inappropriate NEAR/2 ADH) OR (antidiuretic NEAR/2 hormone) OR "schwartz bar?t?er syndrome" OR (inappropriate NEAR/2 vasopressin NEAR/2 secretion*) OR "appropriate vasopressin secretion" OR (Na NEAR/3 overcorrection) OR (Sodium NEAR/3 overcorrection) OR (Natrium NEAR/3 overcorrection*))	445
I-9	18	[mh "Deamino Arginine Vasopressin"] OR (desmopressin OR (Deamino NEAR/3 Vasopressin) OR (deamine NEAR/3 Vasopressin) OR arginine vasopressin OR (dextro* NEAR/2 arginine*) OR(dextro NEAR/3 vasopressin))	1556
KQ9	27	#2 and #17 and #18 (Trials)	17

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	(((((ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
I-1	2	((([ALL=uric acid] OR [ALL=urate]) OR [ALL=urea]) AND [ALL=fraction excretion])	16
	9	(((((ALL=Saline] OR [ALL=hypertonic]) OR [ALL=crystalloid]) OR [ALL=isotonic]) OR [ALL=sodium]) OR [ALL=natrium]) OR [ALL=NaCL])	15083
KQ4	10	1 AND 8 AND 9	0
	11	[ALL=adolescent] OR [ALL=child] OR [ALL=children] OR [ALL=infant] OR [ALL=school] OR [ALL=preschool]	54836
	12	(((((ALL=Saline] OR [ALL=hypertonic]) OR [ALL=crystalloid]) OR [ALL=isotonic]) OR [ALL=sodium]) OR [ALL=natrium]) OR [ALL=NaCL])	15083
	13	(((((ALL=treatment] OR [ALL=correction]) OR [ALL=infusion]) OR [ALL=solution]) OR [ALL=intravenous]) OR [ALL=bolus])	149043
KQ9	21	((([ALL=Inappropriate ADH] OR [ALL=inappropriate vasopressin]) OR [ALL=Sodium overcorrection]) OR [ALL=Natrium overcorrection])	17

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	MacMillan (2018)	Cohort (retrospective)	1450	3 ways to use DDAVP (254): rescue, reactive, proactive	No DDAVP (1196)	We identified 1,450 admissions with severe hyponatremia; DDAVP was administered in 254 (17.5%). Although DDAVP reduced the rate of change of plasma sodium, fewer patients in the DDAVP group achieved safe correction (174 of 251 [69.3%] vs 970 of 1164 [83.3%]); this result was driven largely by overcorrection occurring before DDAVP administration in the rescue group. Among patients receiving DDAVP, most received it according to a reactive strategy, whereby DDAVP was given after a change in plasma sodium within correction limits (174 of 254 [68.5%]). Suspected osmotic demyelination syndrome was identified in 4 of 1450 admissions (0.28%). There was lower mortality in the DDAVP group (3.9% vs 9.4%), although this is likely affected by confounding. Length of stay in hospital was longer in those who received DDAVP according to a proactive strategy.
2	Perianayagam (2008)	Cohort (retrospective)	20	DDAVP use in anticipation of overcorrection (14)	DDAVP use in rescue of overcorrection (6)	Six patients (group 1) were given desmopressin acetate after the 24-h limit of 12 mmol/L had already been reached or exceeded; correction was prevented from exceeding the 48-h limit of 18 mmol/L in five of the six. Fourteen patients (group 2) were given desmopressin acetate in anticipation of overcorrection after the plasma sodium concentration had increased by 1 to 12 mmol/L. In all 14 patients who were treated with desmopressin acetate as a preventive measure, correction was prevented from exceeding either the 24- or 48-h limits. After desmopressin acetate was

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
						administered, the plasma sodium concentration of 14 of the 20 patients fell by 2 to 9 mmol/L. In all six group 1 patients and in five of the group 2 patients, the plasma sodium concentration was actively lowered again by the concurrent administration of desmopressin acetate and 5% dextrose in water; no serious adverse consequences from this maneuver were observed.
3	Ward (2018)	Cohort (retrospective)	28	3 ways to use DDAVP (254): rescue, reactive, prophylactic	No DDAVP (12)	Twenty-eight patients were identified, with baseline mean [Na]s of 112.7 ± 6.6 mmol/L versus 117 ± 4.3 mmol/L ($p=0.06$) in those receiving ($n=16$) and not receiving DDAVP ($n=12$), respectively. The DDAVP group had a more rapid [Na]s correction on the first day compared with those not receiving DDAVP, 7.7 ± 3.8 mmol/L/d versus 5.1 ± 2.0 mmol/L/d ($p=0.04$). On the second day, there was a similar rate of [Na]s correction between groups: 1.3 ± 4.3 mmol/L/d versus 2.6 ± 3.2 mmol/L/d ($p=0.39$), respectively. Overall, there was no difference in [Na]s correction after 48 hours between those who received DDAVP and those who did not: 121.7 ± 7.5 mmol/L versus 124.8 ± 5.7 mmol/L ($p=0.24$). Patients who had experienced an overcorrection were successfully treated with DDAVP ($n=5$), so that no patient had an ongoing overcorrection by 48 hours.

DDAVP, desmopressin

4. 질 평가(RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Comparison possibility of participants	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of intervention (exposure)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
MacMillan 2018	+	+	+	+	?	?	+	+
Perianayagam 2008	+	+	?	+	?	?	+	+
Ward 2018	+	+	+	+	?	?	+	+



Low risk of bias



Unclear risk of bias

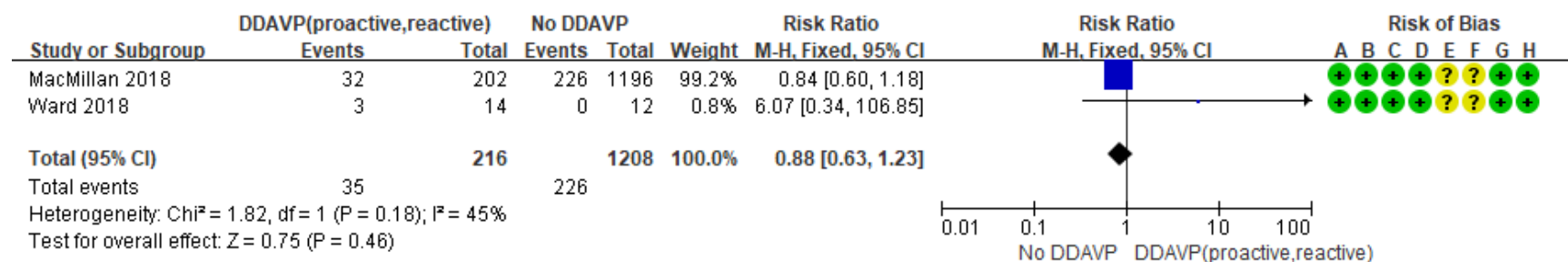


High risk of bias

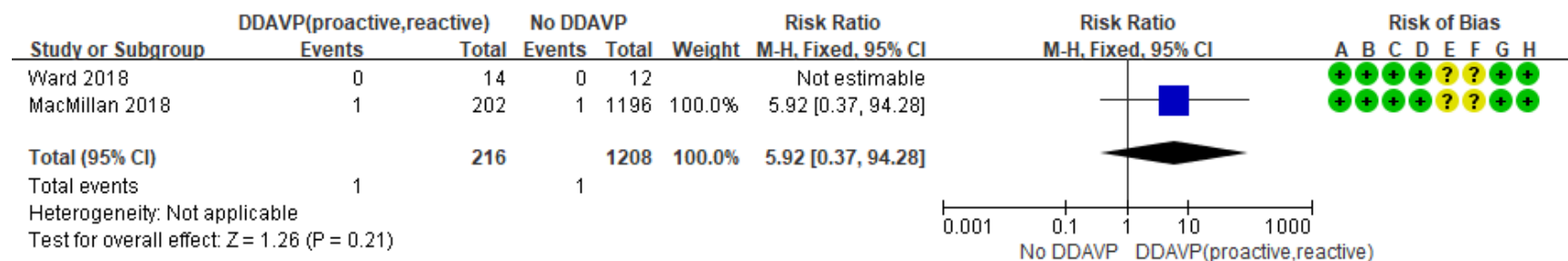
5. Forest plots

5.1. DDAVP (proactive, reactive) vs No DDAVP

5.1.1 Overcorrection



5.1.2 Osmotic demyelination syndrome



5.2 DDAVP (proactive, reactive) vs DDAVP (rescue)

5.2.1 Osmotic demyelination syndrome

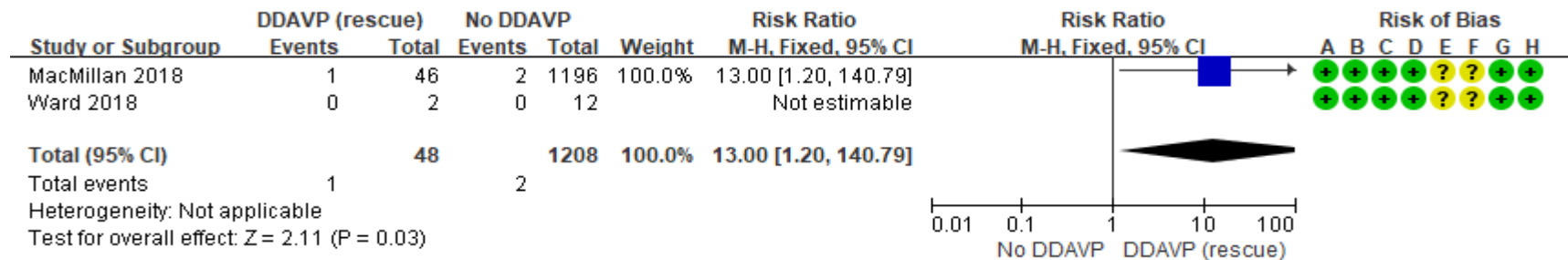


5.2.2 Survival to discharge



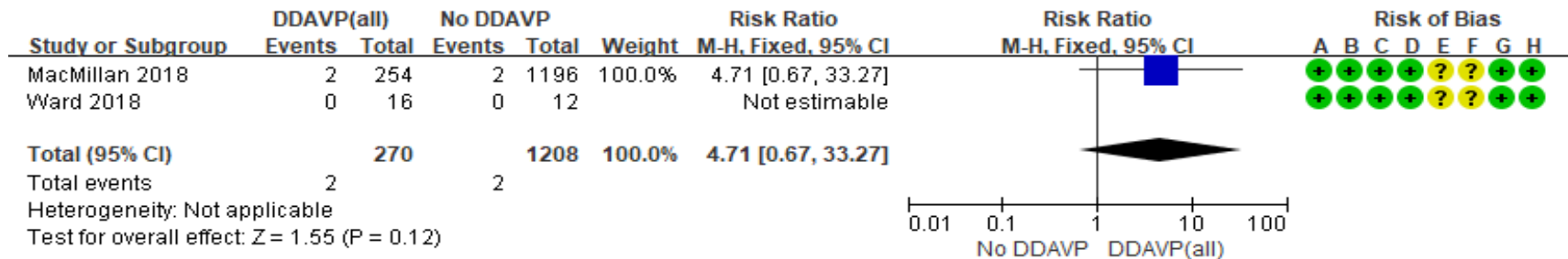
5.3 DDAVP (rescue) vs No DDAVP

5.3.1 Osmotic demyelination syndrome

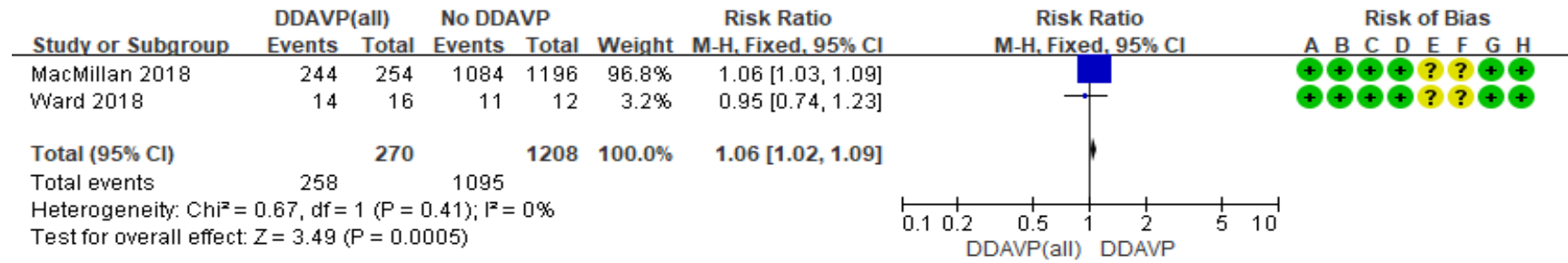


5.4 DDAVP (all) vs No DDAVP

5.4.1 Osmotic demyelination syndrome



5.4.2 Survival to discharge



DDAVP, desmopressin

6. 근거 요약표 (Grade table)

6-1. DDAVP (proactive, reactive) vs No DDAVP

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DDAVP (proactive, reactive)	No DDAVP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overcorrection												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	35/216 (16.2%)	0.0%	RR 0.88 (0.63 to 1.23)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊖○○○ Very low	IMPORTANT
osmotic demyelination syndrome												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1/216 (0.5%)	0.0%	RR 5.92 (0.37 to 94.28)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊖○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

6-2. DDAVP (proactive, reactive) vs DDAVP (rescue)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DDAVP (proactive, reactive)	DDAVP (rescue)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
osmotic demyelination syndrome												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1/216 (0.5%)	1/48 (2.1%)	RR 0.23 (0.01 to 3.57)	16 fewer per 1,000 (from 21 fewer to 54 more)	⊖○○○ Very low	CRITICAL
survival												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	206/216 (95.4%)	51/52 (98.1%)	RR 0.98 (0.92 to 1.03)	20 fewer per 1,000 (from 78 fewer to 29 more)	⊖○○○ Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval; RR: risk ratio

6-3. DDAVP (rescue) vs No DDAVP

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DDAVP (rescue)	No DDAVP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
osmotic demyelination syndrome												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1/48 (2.1%)	0.0%	RR 13.00 (1.20 to 140.79)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; RR: risk ratio

6-4. DDAVP (all) vs No DDAVP

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DDAVP (all)	No DDAVP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
osmotic demyelination syndrome												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	2/270 (0.7%)	0.0%	RR 4.71 (0.67 to 33.27)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊖○○○ Very low	CRITICAL
Survival to discharge												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	258/270 (95.6%)	1095/1208 (90.6%)	RR 1.06 (1.02 to 1.09)	54 more per 1,000 (from 18 more to 82 more)	⊖○○○ Very low	IMPORTANT

DDAVP: desmopressin, CI: confidence interval; RR: risk ratio

핵심질문 7

뇌 병변 질환 환자에 동반된 저장성 저나트륨혈증에서 (P) 소듐 교정을 위한 생리식염수의 투여는 (I) 위약 치료에 비하여 (C) 치료 효과 (저나트륨혈증의 교정), 합병증 (저나트륨혈증의 악화 등)에 차이가 있는가? (O)

➡ 권고(Recommendation)

뇌 병변 질환 환자에 동반된 저장성 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 교정을 위해 고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손 등을 개별화하여 적용할 것을 권고한다.

➡ 근거 요약

1. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨혈증의 원인은 부적절 항이뇨 증후군, 뇌성 염분 손실, 부신피질 기능 저하증 등으로 다양하다.
2. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨혈증을 결정질 용액 투여로 효과적으로 교정할 수 있다는 직접적인 증거는 부족하다.

권고등급 : 전문가 합의 권고(expert consensus)

▣ 근거 검토 결과

외상성 두개내 출혈을 포함한 두부외상(traumatic brain injury), 지주막하 출혈, 뇌종양, 뇌수술, 뇌경색, 뇌수막염 등 다양한 뇌병변 질환을 동반한 환자에서 저나트륨혈증은 매우 흔한 빈도로 발생한다. 두부외상 환자에서 저나트륨혈증 발생의 빈도는 27-51%로 보고되고 있으며^[1,2], 뇌경색 환자의 40-45%^[3], 지주막하 출혈의 14-63%^[3,4], 뇌종양 환자의 15-20%에서 저나트륨혈증의 동반이 보고되었다^[5]. 뇌병변 질환에서 저나트륨혈증의 주요한 원인으로 부적절 항이뇨 증후군, 뇌성 염분 손실, 코티솔(cortisol) 호르몬 분비 부족 등 다양한 요인이 관련되어 있다. 연구에 따르면 뇌병변 질환 환자에서 발생한 저나트륨혈증의 원인으로 가장 많은 원인은 부적절 항이뇨 증후군으로, 대략 62%를 차지하며, 체액량 부족이나 뇌성 염분 손실이 30% 가량을 차지하는 것으로 알려져 있다^[5].

뇌병변 환자에서 동반된 저나트륨혈증은 환자의 예후 악화와 밀접하게 관련되어 있으며 저나트륨혈증의 원인에 따른 치료가 권고된다^[6]. 다만 실제 임상진료에서 체액량 상태에 따라 원인을 정확하게 구분하는 것이 쉽지 않으며, 원인 감별을 위한 진단적 검사와 평가에 수 시간 내지 수일의 시간이 필요한 경우도 흔하다. 이에 진료 지침위원회는 다양한 뇌병변 질환 환자에서 발생한 저장성 저나트륨혈증에 대한 적절한 치료지침을 제시하고자 하였다.

진료 지침위원회는 핵심질문에 대하여 2021년 5월 25일과 5월 26일 Ovid MedLine, EMBASE, Cochrane Library, KMBASE를 검색하고, 추가적인 문헌검색을 통해 모두 72편의 연구논문을 찾았다. 중복을 제외한 66편의 문헌을 선별하여 13편의 원문을 검토했으며, 최종적으로 본 핵심질문에 합당한 문헌을 찾을 수 없었다.

따라서 기존 진료 지침의 내용과 관련된 연구의 결과를 종합하여 전문가 합의 권고를 내리게 되었다. 2013년 미국 진료 지침에서는 뇌병변 동반 환자에서 동반된 저나트륨혈증의 경우 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 고장성 식염수, 플루드로코티손과 같은 치료를 고려할 수 있다고 제시하였다^[6]. 부적절 항이뇨 증후군의 일반적인 치료는 중증도에 따라, 수분 제한 혹은 고장성 식염수의 투여를 고려할 수 있다. 그 밖에 다양한 뇌병변 환자에서 흔하게 체액량 저하가 동반될 수 있는데^[7], 특히, 뇌성 염분 손실에 동반된 체액량 결핍이 저나트륨혈증의 원인일 수 있다. 체액량 저하가 악화되면 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증의 발생이 증가할 수 있어서^[8,9], 뇌병변 질환에 동반된 저나트륨혈증의 경우 수분 제한으로 인한 체액 저하가 발생하지 않도록 주의가 필요하다^[10].

저나트륨혈증과 관련된 신경학적인 증상을 동반한 저장성 저나트륨혈증은, 고장성 식염수 투여를 통한 교정을 우선적으로 시도할 수 있으며, 일반적인 혈청 소동 교정 원칙에 따라 과 교정을 주의해야 한다. 뇌병변 질환에 동반된 무증상 저장성 저나트륨혈증 환자에서 체액량 결핍이 명확하게 배제가 되지 않는다면, 체액량 회복을 위해 용이하고 과교정 위험이 낮은 등장성 결정질 수액을 우선적으로 사용할 수 있다. 등장성 결정질 용액 투여에도 호전되지 않는다면, 감별진단을 위한 평가와 검사를 시행함과 동시에 고장성 식염수 혹은 추가적인 식염의 공급과 같은 염분 보충 치료를 고려할 수 있다. 특히, 뇌성 염분 손실의 경우 플루드로코티손과 같은 염류코르티코이드를 사용하여 저나트륨혈증을 교정할 수 있다. Hasan 등은 뇌성 염분 손실이 흔하게 동반되는 지주막하출혈 환자 91명을 대상으로 신장의 염분 배설과 혈장량 감소 예방을 위한 플루드로코티손 치료의 효과를 무작위 배정 임상시험 연구를 통해 증명하였으며^[11], Misra 등은 뇌성 염분 손실로 인한 저나트륨혈증이 동반된 결핵성 뇌수막염 환자 38명을 대상으로 무작위 배정 임상시험 연구를 진행하여 생리식염수에 플루드로코티손 추가 치료 시 생리식염수 단독 처치에 비하여 조기에 저나트륨혈증을 교정할 수 있음을 보고하였다^[12].

▣ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

뇌병변을 동반한 환자에서 체액량 저하는 뇌경색 등 합병증의 위험을 증가시킨다는 수 편의 관찰연구가 보고되었다^[8,9]. 뇌병변이 동반된 저나트륨혈증 환자에서 생리식염수 치료의 효과를 대조 치료법과 비교한 연구는 부족하며, 저나트륨혈증의 악화 방지와 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증 예방을 위해 고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손 치료 등을 고려한다면 저나트륨혈증의 악화와 같은 위해보다 이득이 클 것으로 판단한다.

2) 환자의 가치와 선호도

환자의 중증도가 높아 가치와 선호도에 대한 다양한 가변성이 있을 수 있으나 관련 자료가 충분하지 않고, 판단하기 어렵다. 이에 임상적 상황을 고려하여 의학적인 판단에 따라 치료하는 것이 우선시된다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

본 권고를 의료현장에 적용하는 경우 발생할 수 있는 예측 가능한 장애 요인은 없다.

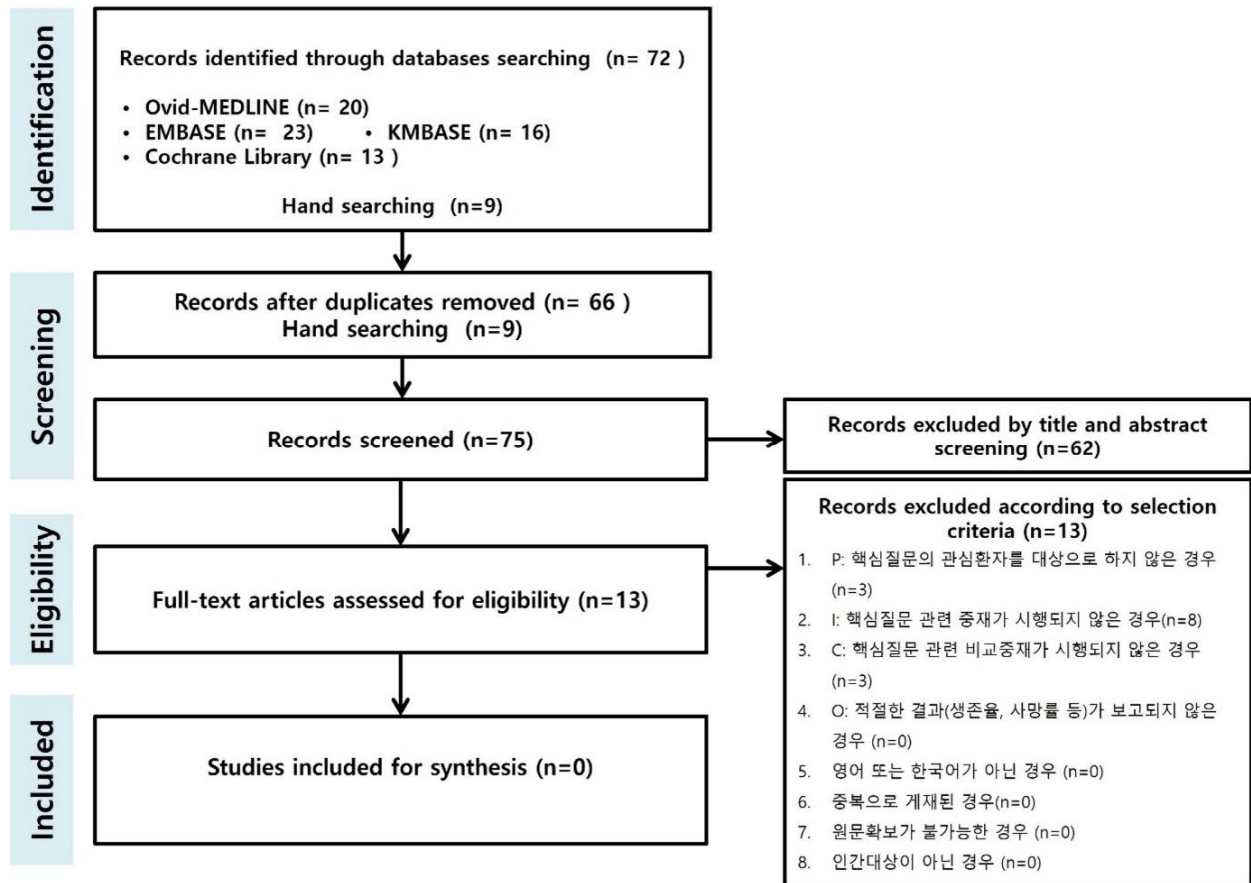
4) 자원

고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손을 포함한 치료는 현재 대부분의 국내 의료 환경에서 제한 없이 사용할 수 있다.



부록

1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.5.25. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	exp Hyponatremia/ OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*).mp	13581
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	4236
P-8	15	exp Intracranial Hemorrhages/ OR Stroke/ OR (subarachnoid hemorrhage OR brain hemorrhage OR cerebral hemorrhage OR stroke OR brain injury).mp	388586
I-8	16	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) adj2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus) OR loop diuretic* OR Sodium Chloride OR Dietary OR Demeclocycline OR Chloride Symporter Inhibitor*).tw.	61290
KQ8	25	2 and 15 and 16	20

검색일: 2021.5.25. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35682
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18533
P-8	15	'brain hemorrhage'/exp OR 'cerebrovascular accident'/exp OR ('subarachnoid hemorrhage' OR 'brain hemorrhage' OR 'cerebral hemorrhage' OR stroke OR 'brain injury'):ab,ti,kw	711221
I-8	16	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus) OR 'loop diuretic*' OR Sodium Chloride OR Dietary OR Demeclocycline OR 'Chloride Symporter Inhibitor*'):ab,ti,kw	379988
KQ8	26	#2 and #15 and #16	34
KQ8	35	#26 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	23

검색일: 2021.5.25. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	1	[mh Hyponatremia] OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	1692
	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1401
P-8	15	[mh "Intracranial Hemorrhages"] OR [mh Stroke] OR ("subarachnoid hemorrhage" OR "brain hemorrhage" OR "cerebral hemorrhage" OR stroke OR "brain injury")	79588
I-8	16	((Saline OR hypertonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus) OR "loop diuretic*" OR "Sodium Chloride" OR Dietary OR Demeclocycline OR Chloride Symporter Inhibitor*)	73006
KQ8	26	#2 and #15 and #16 (Trials)	13

검색일: 2021.5.26. / KMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	971
KQ8	20	1 AND 20	16

참고문헌

- [1] Yumoto T, Sato K, Ugawa T, Ichiba S, Ujike Y. Prevalence, risk factors, and short-term consequences of traumatic brain injury-associated hyponatremia. *Acta Med Okayama* 2015;69:213–218.
- [2] Lohani S, Devkota UP. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation. *World Neurosurg* 2011;76:355–360.
- [3] Barkas F, Liamis G, Milionis H. Hyponatremia in Acute Stroke: To Treat or Not to Treat? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:104421.
- [4] Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES, Jr. Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2016;85:305–314.
- [5] Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009;85:171–175.
- [6] Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1–42.
- [7] Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1994;34:269–274; discussion 274.
- [8] Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Effect of fluid intake and antihypertensive treatment on cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1511–1515.
- [9] Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985;17:137–140.
- [10] Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009;65:925–935; discussion 935–926.
- [11] Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1156–1161.
- [12] Misra UKK, J. Kumar, M. Salt Wasting in Patients With Tuberculous Meningitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1383–1391.

핵심질문 8

입원한 18세 이하의 소아 청소년 환자에서 (P) 유지 수액 치료로 등장성 수액 투여는 (I) 저장성 수액 투여와 비교하여 (C) 고나트륨혈증 발생 위험을 증가시키지 않으면서 저나트륨혈증 발생 예방에 효과적인가 (O)?

➡ 권고(Recommendation)

1. 1개월 이상의 소아청소년(18세 이하)에서 유지 수액 치료로 등장성 수액(Isotonic fluid) 투여를 권고한다.

권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)

근거수준 : 높음(high)

2. 1개월 미만의 신생아에서 유지 수액 치료로 등장성 수액의 투여는 고나트륨혈증의 위험이 있으므로, 권고를 보류한다.

권고등급 : 권고 보류(I: inconclusive)

근거수준 : 중등도(moderate)

➡ 근거 요약

1. 1개월 이상 18세 이하의 소아청소년의 유지 수액 치료에서 등장성 수액 투여는 저장성 수액 투여와 비교하여 저나트륨혈증 발생 예방에 효과적이며, 고나트륨혈증 발생 위험에 차이가 없다.
2. 1개월 미만 신생아의 유지 수액 치료에서 등장성 수액 투여는 저장성 수액 투여와 비교하여 저나트륨혈증 발생 예방에 효과적이나, 고나트륨혈증 발생 위험이 높다.

□ 근거 검토 결과

입원한 18세 이하의 소아 청소년 환자에게 전통적으로 Holliday-Segar 공식을 기반으로 한 저장성 용액(Hypotonic solution)을 유지 수액 치료(maintenance fluid therapy)로 사용해 왔다. 그러나 입원 중 저장성 수액 투여와 관련된 저나트륨혈증과 그와 동반된 신경학적 합병증, 사망 사례가 지속적으로 보고되었고 소아에서는 두개골에 비해 뇌가 상대적으로 크기 때문에 심한 증상을 보이는 저나트륨혈증이 발생할 가능성이 높아 유지 수액 조성에 대한 논란이 있었다. 2018년 미국 소아과학회에서는 17편의 무작위 배정 임상시험과 7편의 체계적 고찰의 근거를 종합하여 1개월 이상의 소아 청소년 환자들에게 유지 수액으로 등장성 용액(Isotonic solution)을 권고하였다(권고등급 1A)^[1]. 그리고 2020년 개정된 영국 국립보건임상연구원(NICE)의 진료 지침에서는 생후 8일 이상의 만삭 신생아를 포함한 소아청소년 환자의 유지 수액으로 등장성 용액을 권고하고 있으나 최근까지 시행된 무작위 배정 임상시험 연구에서는 이에 대해 일치하지 않는 결과를 보인다^[2]. 본 진료 지침에서는 신생아를 포함한 18세 이하의 소아청소년 환자의 유지 수액 치료에 있어서 등장성 용액이 저장성 용액보다 저나트륨혈증 발생을 줄이고 고나트륨혈증 발생 위험을 증가시키지 않는지를 고찰하기 위해, 18개의 무작위 배정 임상시험(1개월 이상 소아 대상 16편, 신생아 2편)^[3-20]과 3개의 비 무작위 연구(1개월 이상 소아)^[21-23]에 대해 메타분석을 시행하였다. 18편의 무작위 배정 임상시험은 등장성 용액으로 생리식염수 또는 Ringer's lactate solution을, 저장성 용액으로는 0.2%~0.45% 식염수를 투여하였고 대부분의 연구에서

유지 용액에 5% 포도당을 추가하였다. 16편의 1개월 이상 소아 대상 무작위 배정 임상시험에는 수술을 받기 위해 입원하거나 중환자실 입원한 환자, 폐렴 또는 신경계 감염으로 입원한 환자 등 총 3,231명의 환자가 포함되었다. 이 중 1,608명의 환자에서 등장성 용액을 유지 수액 치료로 사용하였고 1,623명의 환자에서 저장성 용액을 사용하였다. 그림 6.1A에서와 같이 등장성 용액을 유지 치료로 사용한 환자에서의 저나트륨혈증의 발생은 저장성 용액을 유지 치료로 사용한 군에 비해 의미 있게 낮았다($p < 0.001$, Odds ratio[OR] 0.32, 95% confidence interval[CI] 0.24–0.43). 고나트륨혈증은 일부 연구에서 등장성 용액을 사용한 환자에서 증가하는 경향을 보였지만^[3,4,9,10,12,17] 메타분석에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 [그림 6.1.B, $p = 0.09$, OR 1.67, 95% CI 0.92–3.04]. 3편의 비 무작위 연구에서는 등장성 용액을 유지 수액 치료로 사용한 경우 저나트륨혈증의 발생이 낮은 경향이 있었으나 통계적으로 의미 있지 않았으며 [그림 6.2.A, $p = 0.05$, OR 0.54, 95% CI 0.28–1.02], 고나트륨혈증 발생 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다 [그림 6.2.B, $p = 0.58$, OR 1.25, 95% CI 0.73–2.13].

2편의 1개월 미만 신생아를 대상으로 한 무작위 배정 임상시험 연구에는 34주 이상의 신생아 및 만삭 분만아 등 총 144명이 포함되었고 이 중 73명은 포도당 생리식염수 용액을, 71명은 0.15~0.2% 포도당 식염수 용액을 투여받았다. 신생아를 대상으로 한 연구에서는 등장성 수액을 유지 치료로 사용했을 때 저장성 수액을 사용했을 때에 비해, 저나트륨혈증의 발생이 의미 있게 낮았지만 [그림 6.3.A, $p < 0.001$, OR 0.11, 95% CI 0.03–0.35], 고나트륨혈증의 발생이 의미 있게 높았다 [그림 6.3.B, $p < 0.001$, OR 8.24, 95% CI 1.84–36.91]^[19,20].

□ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

지금까지의 근거를 바탕으로 판단할 때 1개월 이상, 18세 이하의 소아 청소년의 유지 수액 치료로 등장성 수액을 사용하는 것은 위해보다 이득이 커서 사용이 권고된다. 그러나 1개월 미만의 신생아에서는 등장성 수액으로 치료했을 때 저장성 수액으로 치료했을 때에 비해 고나트륨혈증이 유의미하게 높았다. 신생아기에는 수분이나 전해질의 체내분포나 이들의 생리적 소실량이 영유아기와 차이가 있고 신경, 내분비계의 기능이 미숙하고 신장의 배설 기능에도 한도가 있어 체액 균형 이상이 초래되는 경우가 많다^[24]. 따라서 1개월 미만의 신생아에서는 해당 치료의 이득이 위해보다 크다고 판단할 근거가 부족하다.

2) 환자의 가치와 선호도

유지 수액의 선택은 통상 의료진의 의학적 판단에 기반하는 것이므로 환자의 선호도의 차이가 없고 1개월 이상의 환자에서 저나트륨혈증의 발생은 줄이고 고나트륨혈증에는 특별한 영향을 주지 않아 선호도가 낮을 이유가 없다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복 방안

본 권고안을 수용할 때 장애 요인은 없을 것으로 판단된다. 촉진 요인으로 가능성 있는 방안은 소아 청소년을 진료하는 의료진들에게 적극적인 홍보를 통해 본 권고대로 유지 수액 치료를 실제 의료현장에서 시행할 것을 장려하는 것이다.

4) 자원

수액 치료는 현재 국내에서 의료보험 적용을 받으며, 추가적으로 요구되는 자원은 없을 것으로 판단된다.

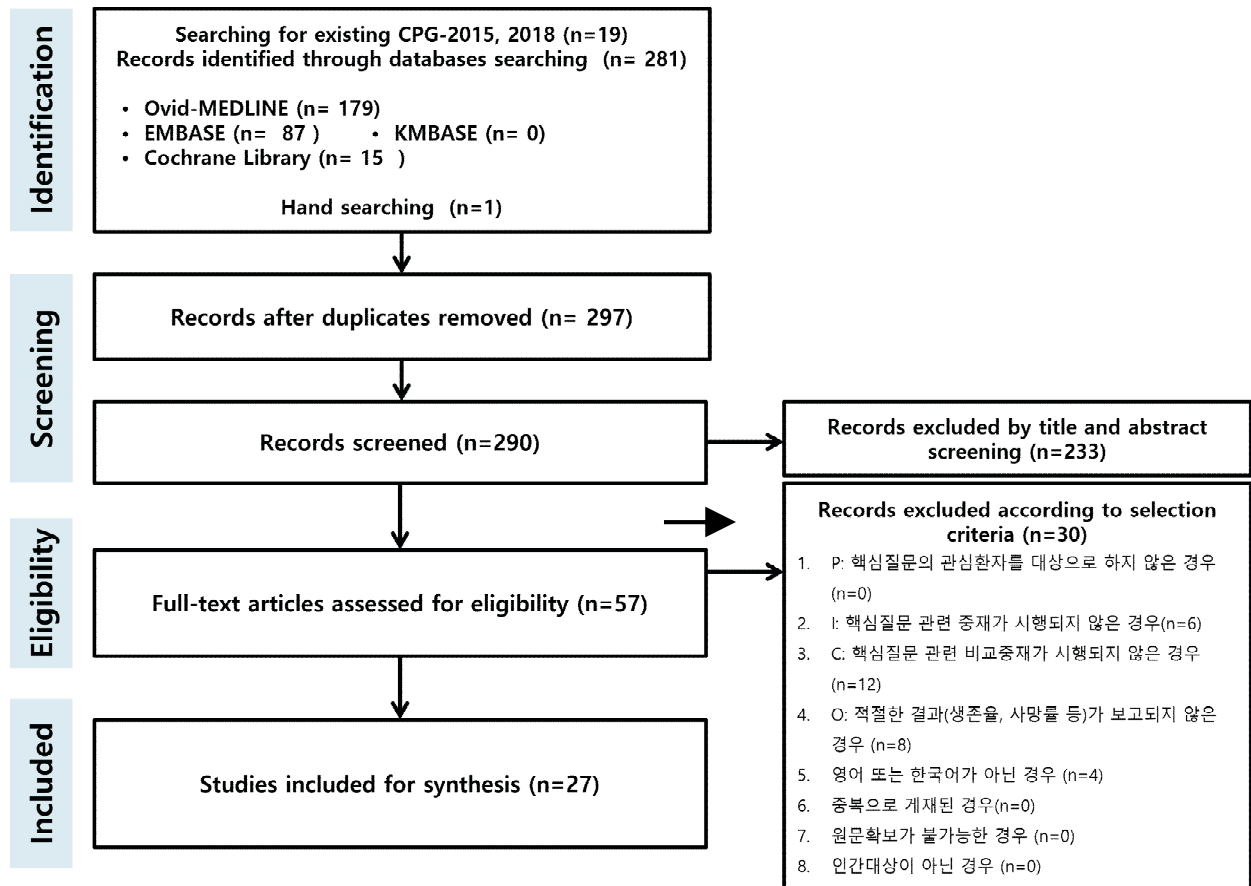
참고문헌

- [1] Feld, L.G., et al., Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics, 2018. 142(6).
- [2] Neilson, J., et al., Intravenous fluids in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ, 2015. 351: p. h6388.
- [3] Friedman, J.N., et al., Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids: A randomized clinical trial. JAMA Pediatrics, 2015. 169(5): p. 445-451.
- [4] McNab, S., et al., 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): A randomised controlled double-blind trial. The Lancet, 2015. 385(9974): p. 1190-1197.
- [5] Ramanathan, S., et al., Isotonic versus Hypotonic Parenteral Maintenance Fluids in Very Severe Pneumonia. Indian Journal of Pediatrics, 2016. 83(1): p. 27-32.
- [6] Rey, C., et al., Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. Acta Paediatr, 2011. 100(8): p. 1138-43.
- [7] Shamim, A., K. Afzal, and S. Manazir Ali, Safety and efficacy of isotonic (0.9%) vs. hypotonic (0.18%) saline as maintenance intravenous fluids in children: A randomized controlled trial. Indian Pediatrics, 2014. 51(12): p. 969-974.
- [8] Pemde, H.K., et al., Isotonic Intravenous Maintenance Fluid Reduces Hospital Acquired Hyponatremia in Young Children with Central Nervous System Infections. Indian Journal of Pediatrics, 2015. 82(1): p. 13-18.
- [9] Almeida, H.I., et al., The effect of NaCl 0.9% and NaCl 0.45% on sodium, chloride, and acid-base balance in a PICU population. J Pediatr (Rio J), 2015. 91(5): p. 499-505.
- [10] Balasubramanian, K., et al., Isotonic versus hypotonic fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia - a double-blind, randomized, controlled trial. Acta Paediatr, 2012. 101(3): p. 236-41.

- [11] Coulthard, M.G., et al., A randomised controlled trial of Hartmann's solution versus half normal saline in postoperative paediatric spinal instrumentation and craniotomy patients. *Arch Dis Child*, 2012. 97(6): p. 491–6.
- [12] Choong, K., et al., Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2011. 128(5): p. 857–66.
- [13] Kannan, L., et al., Intravenous fluid regimen and hyponatraemia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(11): p. 2303–9.
- [14] Montanana, P.A., et al., The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med*, 2008. 9(6): p. 589–97.
- [15] Neville, K.A., et al., Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*, 2010. 156(2): p. 313–9 e1–2.
- [16] Torres, S.F., et al., Hypotonic and isotonic intravenous maintenance fluids in hospitalised paediatric patients: A randomised controlled trial. *BMJ Paediatrics Open*, 2019. 3(1).
- [17] Bagri, N.K., et al., Isotonic v ersus Hypotonic Intravenous Maintenance Fluids in Children: A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Pediatrics*, 2019. 86(11): p. 1011–1016.
- [18] Kumar, M., K. Mitra, and R. Jain, Isotonic versus hypotonic saline as maintenance intravenous fluid therapy in children under 5 years of age admitted to general paediatric wards: a randomised controlled trial. *Paediatrics and International Child Health*, 2020. 40(1): p. 44–49.
- [19] Dathan, K. and M. Sundaram, Comparison of isotonic versus hypotonic intravenous fluid for maintenance fluid therapy in neonates more than or equal to 34 weeks of gestational age—a randomized clinical trial. *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 2021.
- [20] Lehtiranta, S., et al., Risk of Electrolyte Disorders in Acutely Ill Children Receiving Commercially Available Plasmalike Isotonic Fluids: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 2021. 175(1): p. 28–35.
- [21] Chromek, M., et al., Hyponatraemia despite isotonic maintenance fluid therapy: A time series intervention study. *Archives of Disease in Childhood*, 2021. 106(5): p. 491–495.
- [22] Velasco, P., et al., Hospital-acquired hyponatremia: Does the type of fluid therapy affect children admitted to intensive care? *Revista Chilena de Pediatría*, 2018. 89(1): p. 42–49.
- [23] Tuzun, F., et al., Comparison of isotonic and hypotonic intravenous fluids in term newborns: is it time to quit hypotonic fluids. *Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, 2020.
- [24] Rutledge, A., et al., Fluid Balance in the Critically Ill Child Section: "How Bad Is Fluid in Neonates?". *Front Pediatr*, 2021. 9: p. 651458.



1. PRISMA flowchart



2. 검색식

검색일: 2021.6.30. / Ovid MEDLINE

	연번	검색어	검색 결과
P	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	1888
P-5	9	limit 2 to children	184
I-5	10	((Saline OR hypotonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) adj2 (treat* OR correction* OR maintenance OR intravenous OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus)).tw.	67437
KQ5	23	2 and 9 and 10	179

검색일: 2021.7.5. / EMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	Hyponatremia/exp OR (hyponatremia* OR hyponatraemia* OR hyponatriaemia* OR hyposodiumemia* OR hyponatriemia*):ab,ti,kw	35918
	2	#1 AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)	18769
P-5	9	#2 AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [infant]/lim OR [newborn]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim)	2919
I-5	10	((Saline OR hypotonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR maintenance OR intravenous OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus)):ab,ti,kw	83697
KQ5	23	#2 and #9 and #10	149
KQ5	32	#23 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	87

검색일: 2021.6.30. / Cochrane Library (CENTRAL)

	연번	검색어	검색 결과
P	2	limit 1 to yr="2012 -Current"	858
P-5	9	#2 AND ([mh child] OR [mh Adolescent] OR child* OR baby OR adolescent* OR newborn OR pediatric* OR toddLer OR neonate OR school OR student*)	407253
I-5	10	((Saline OR hypotonic OR crystalloid OR isotonic OR sodium OR natrium OR NaCL) NEAR/2 (treat* OR correction* OR maintenance OR intravenous OR infusion OR solution OR intravenous OR bolus))	11835
KQ5	23	#2 and #9 and #10 (Trials)	15

검색일: 2021.6.30. / KMBASE

	연번	검색어	검색 결과
P	1	((([ALL=hyponatraemia] OR [ALL=hyponatriaemia]) OR [ALL=hyposodiumemia]) OR [ALL=alcohol drink]) OR [ALL=hyponatriemia])	384
KQ4	11	((([([ALL=adolescent] OR [ALL=child]) OR [ALL=children]) OR [ALL=infant]) OR [ALL=school]) OR [ALL=preschool])	18263
	12	((([([ALL=Saline] OR [ALL= hypotonic]) OR [ALL=crystalloid]) OR [ALL=isotonic]) OR [ALL=sodium]) OR [ALL=natrium]) OR [ALL=NaCL])	4264
	13	((([([ALL=treatment] OR [ALL=correction] OR [ALL= maintenance] OR [ALL=intravenous]) OR [ALL=infusion]) OR [ALL=solution]) OR [ALL=intravenous]) OR [ALL=bolus])	58299
KQ5	14	1 AND 11 AND 12 AND 13	0

3. 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Friedman (2015)	RCT	110	54	56	Mean serum sodium levels at 24 hours did not differ between the groups (140.5 [2.7] vs 139.6 [2.7] mEq/L, respectively; 95% CI of the difference, -0.22-2.02mEq/L; p=0.14). Two patients in the hypotonic group developed hyponatremia, 1 in each group developed hypernatremia.
2	McNab (2015)	RCT	641	319	322	Fewer patients given Na140 than those given Na77 developed hyponatremia (12 patients [4%] vs 35 [11%]; odds ratio [OR] 0.31, 95% CI 0.16-0.61; p=0.001). no patients developed symptomatic hyponatremia. The occurrence of hypernatremia was similar in the two groups: 14 (4%) participants developed hypernatremia in the Na140 group, compared with 18 (6%) in the Na77 group (OR 0.80, 95% CI 0.39-1.65; p=0.55).
3	Ramanathan (2016)	RCT	119	59	60	Nine (15 %) children in the isotonic group and 29 (48 %) in the hypotonic group developed hyponatremia during the study period, (p<0.001) with a relative risk being 3.16 (95% CI 1.64-6.09). No child in either group developed hypernatremia.
4	Rey (2011)	RCT	125	63	62	Adjusted for age, weight and hyponatremia incidence at admission, patients receiving hypotonic fluids increased the risk of hyponatremia by 5.8-fold (CI: 2.4-14.0) during the study period (p<0.001).
5	Shamin (2014)	RCT	60	30	30	At 24 hours, hyponatremia was noted in 7 (24%) patients in the isotonic and 16 (55%) in hypotonic group (p=0.031). Hypernatremia was noted at 48 hours in 3 IF (p=0.27).
6	Pemde (2015)	RCT	82	28	54	The risk of developing hyponatremia was nearly 6½ (95 % confidence interval (CI) 1.6-26) to 8.5 (95 % CI 2.16-33.39) times more in patients who received hypotonic saline compared to those who received isotonic saline. Only one

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
						patient who received isotonic saline developed hypernatremia (serum sodium=153 mmol/L) during the study period of 24h.
7	Almeida (2015)	RCT	233	130	103	NaCl 0.9% (n=130): serum Na increased by 2.91 (± 3.9) mmol/L at 24 h ($p < 0.01$); 2% patients had Na higher than 150 mmol/L. NaCl 0.45% (n=103): serum Na did not display statistically significant changes. Fifteen percent of the patients had Na < 135 mmol/L at 24 h.
8	Balasubramanian (2012)	RCT	84	42	42	Proportion of neonates developing hyponatremia after 8 h was higher in hypotonic fluid group as compared to isotonic fluid group (48.8% vs. 10.5%, $p < 0.001$). However, a larger proportion in isotonic fluid group developed hypernatremia (39.5% vs. 12.2%, $p < 0.001$).
9	Coulthard (2012)	RCT	79	39	40	In the 0.45% saline group, seven patients (18%) became hyponatremic (Na < 135 mmol/L) at 16–18 h postoperatively; in the Hartmann's group no patient became hyponatremic ($p = 0.01$). No child in either fluid group became hypernatremic.
10	Choong (2011)	RCT	258	128	130	Hypotonic fluid significantly increased the risk of hyponatremia, compared with isotonic fluid (40.8% vs 22.7%; relative risk: 1.82 [95% confidence interval: 1.21–2.74]; $p = 0.004$). Isotonic fluid did not increase the risk of hypernatremia (relative risk: 1.30 [95% confidence interval: 0.30–5.59]; $p = 0.722$).
11	Kannan (2010)	RCT	114	58	56	We observed that 14.3% (8/56) of the children administered 0.18% saline in 5% dextrose at the standard maintenance rate developed hyponatremia compared with 1.72% of the children in 0.9% saline in 5% dextrose at the standard maintenance rate. There was no significant difference in the incidence of hypernatremia ($p = 0.59$)

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
12	Mantanana (2008)	RCT	122	59	63	At 24 hours, the percentage of hyponatremia in the hypotonic group was 20.6% as opposed to 5.1% in the isotonic group ($p=0.02$).
13	Neville (2010)	RCT	62	31	31	There was no difference in the incidence of hyponatremia at 24 hours comparing the groups ($p=0.64$). Plasma sodium concentration rose by ≥ 5 mmol/L in 7/62 in the NS groups (3/31), but none of the N/2 groups ($p=0.05$).
14	Torres (2019)	RCT	294	143	151	At 24 hours, 12.4% ($n=18$) of the isotonic group had developed hyponatremia compared with 46.1% ($n=71$) of the hypotonic group ($p<0.001$). No patient developed hypernatremia (serum sodium concentrations >150 mEq/L) or other adverse outcomes.
15	Bagri (2019)	RCT	150	75	75	Incidence of hyponatremia at 24 h of hospitalization was comparable between normal saline and half saline group, 3(4%) vs. 6(8%) cases, respectively; p value 0.494. A total of 4 children in the study population developed hypernatremia at 24 h, one in half saline group with a value of 150.1 mEq/L and 3 in normal saline group with highest value of 161 mEq/L.
16	Kumar (2020)	RCT	168	84	84	The incidence of hyponatremia at 24 h in children receiving half normal saline was higher than in those receiving normal saline, the difference was not statistically significant (14.3 vs 6%; RR 2.6; 95% CI 0.9–7.8; $p=0.07$). There was no significant difference in the incidence of hypernatremia between two groups (RR 0.7; 95% CI 0.16–3.3).
17	Dathan (2021)	RCT	60	31	29	Three patients in the hypotonic group developed hyponatremia and none in isotonic group at 24 h (RR=0.13; 95% CI=0.007–2.485; $p=0.106$). Fourteen neonates developed hypernatremia in the isotonic group and one in hypotonic group at 24 h (RR=13.09; 95% CI=1.83–93.4; $p<0.001$).

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
18	Lehtiranta (2021)	RCT	614	308	306	The occurrence of mild hyponatremia did not differ between children receiving isotonic fluid therapy (7 of 308 patients, 2.3%) and children receiving moderately hypotonic fluid therapy (11 of 306 patients, 3.6%) (difference, -1.3%; 95% CI, -4.3 to 1.5; p=0.33). Hyponatremia developed in 4 patients (1.3%) receiving isotonic fluid therapy and in none of those receiving moderately hypotonic fluid therapy (95% CI of the difference, 0.05%–3.3%; p=0.04).
19	Chromek (2021)	Retrospective consecutive time series intervention study	1453	807	646	Overall, the change from hypotonic to isotonic intravenous maintenance fluid therapy was associated with a decreased prevalence of hyponatremia from 29% to 22% (adjusted OR 0.65 (0.51–0.82)) without a significantly increased odds or hypernatremia (from 3.4% to 4.3%, adjusted OR 1.2 (0.71–2.1)). Hyponatremia <130mmol/L decreased from 6.2% to 2.6%, and hyponatremia 125mmol/L decreased from 2.0% to 0.5%.
20	Tuzun (2020)	Cohort (retrospective)	108	51	57	The hypotonic fluid group showed a greater ΔpNa compared to the isotonic group (0.48 ± 0.28 vs. 0.27 ± 0.21 meq/L/h, p=0.001). The risk of experiencing unsafe plasma Na decrease in the hypotonic fluid group ($\Delta pNa > 0.5$ meq/L/h) was higher than the isotonic fluid group (OR: 8.46; 95% CI: 2.3–30.06).
21	Velasco (2018)	Cohort (retrospective)	111	43	68	Among the patients who received hypotonic solutions, 28 (41.2%) developed hyponatremia, which was moderate (Na <130 mEq/Kg) in 11 cases, compared with 8 children (18.6%) who received isotonic solutions, with only one case of moderate hyponatremia (p=0.027). No cases of hypernatremia were recorded.

4. 질 평가

4-1. ROB for RCT

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Almeida 2015	+	?	+	+	+	+
Bagri 2019	+	+	+	+	+	+
Balasubramanian K 2012	+	+	+	+	+	+
Choong 2011	+	+	+	+	+	+
Coulthard 2012	+	+	+	+	+	+
Danathan 2020	+	+	+	+	+	+
Friedman 2015	+	+	+	+	+	+
Kannan 2010	+	+	+	+	+	+
Kumar 2020	+	+	+	+	+	+
Lehtiranta S 2021	+	+	+	+	+	+
McNab 2015	+	+	+	+	+	+
Montanana 2008	+	?	+	+	+	+
Neville 2010	+	+	+	+	+	+
Pemde 2015	+	+	+	+	+	+
Ramanathan 2016	+	+	+	+	+	+
Rey 2011	+	?	?	+	+	+
Shamin 2014	+	+	+	+	+	?
Torres 2019	+	+	+	+	+	?



Low risk of bias



Unclear risk of bias



High risk of bias

4-2. RoBANS 2.0 for non-RCT

	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Chrome 2021	+	-	+	+	+	+	+	+
Tuzun 2020	+	+	+	+	-	+	+	+
Velasco 2018	+	+	?	+	-	+	+	+

■ Low risk of bias
 ■ Unclear risk of bias
 ■ High risk of bias

4-3. AMSTAR for systematic review

저자/출판 연도	Wang 2014	MacNab 2014	Foster BA 2014	Padua 2015	Yang G 2015	Choong K 2006
사전에 체계적문헌연구의 계획이 수립되어 있는가	아니오	예	예	예	예	예
문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가	예	예	예	예	예	예
포괄적인 문헌검색을 하였는가	예	예	예	예	예	예
포함기준에 출판상태가 사용되었는가	아니오	예	예	아니오	아니오	예
포함 및 배제된 연구목록이 제시되었는가	예	예	예	예	예	예
포함된 연구의 특성이 제시되었는가	예	예	예	예	예	예
포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가	예	예	예	예	아니오	예
포함된 연구의 질은 결론을 도출하는데 적절히 사용되었는가	예	예	예	예	아니오	예
개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가	예	예	예	예	예	예
출판 비뚤림의 가능성을 평가하였는가	아니오	아니오	예	아니오	아니오	아니오
이해상충이 기술되었는가	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오	아니오
총계	7	9	10	8	6	9

5. 근거 요약표 (Grade table)

5-1. Children (≥ 1 month)- RCT

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Isotonic	Hypotonic	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Risk of hypernatremia												
16	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	60/1607 (3.7%)	36/1623 (2.2%)	OR 1.67 (0.92 to 3.04)	14 more per 1,000 (from 2 fewer to 42 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Risk of hyponatremia												
16	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	117/1608 (7.3%)	301/1623 (18.5%)	OR 0.32 (0.24 to 0.43)	118 fewer per 1,000 (from 134 fewer to 96 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL

5-2. Children (non-RCT)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Isotonic	Hypotonic	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hyponatremia (<135mmol/L)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	183/850 (21.5%)	218/714 (30.5%)	OR 0.54 (0.28 to 1.02)	114 fewer per 1,000 (from 196 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
Moderate hyponatremia (<130mmol/L)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	22/850 (2.6%)	51/714 (7.1%)	RR 0.38 (0.22 to 0.62)	44 fewer per 1,000 (from 56 fewer to 27 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
Hypernatremia												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	35/850 (4.1%)	23/714 (3.2%)	OR 1.25 (0.73 to 2.13)	8 more per 1,000 (from 8 fewer to 34 more)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

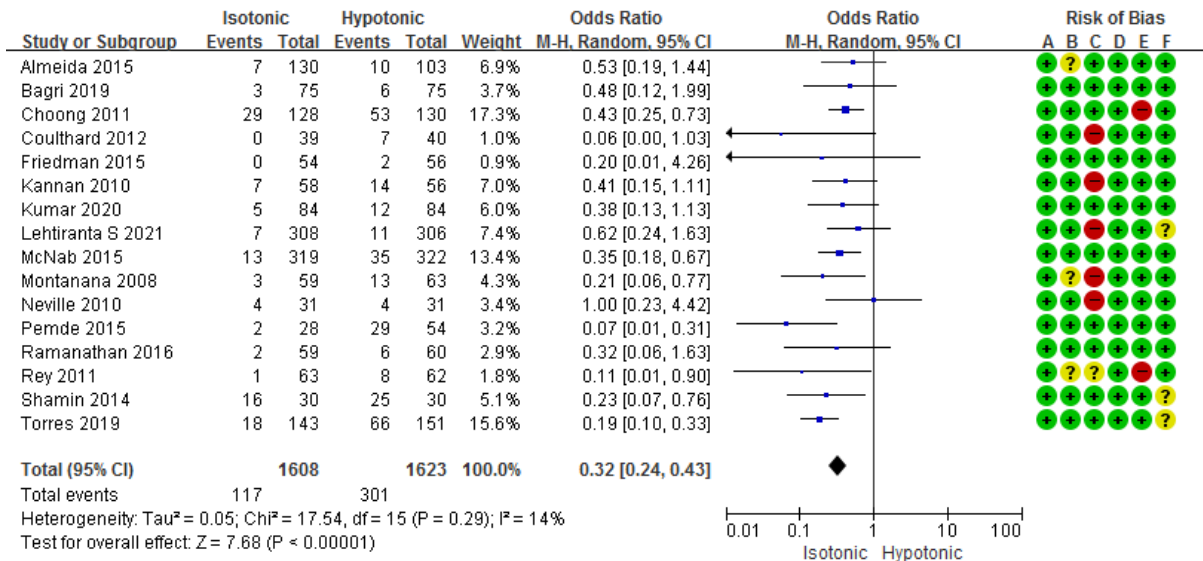
5-3. Neonate (RCT)

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Isotonic	Hypotonic	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Risk of hyponatremia												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	3/73 (4.1%)	21/71 (29.6%)	OR 0.11 (0.03 to 0.35)	252 fewer per 1,000 (from 283 fewer to 168 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
risk of hypernatremia												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	28/73 (38.4%)	5/71 (7.0%)	OR 8.24 (1.84 to 36.91)	314 more per 1,000 (from 52 more to 666 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL

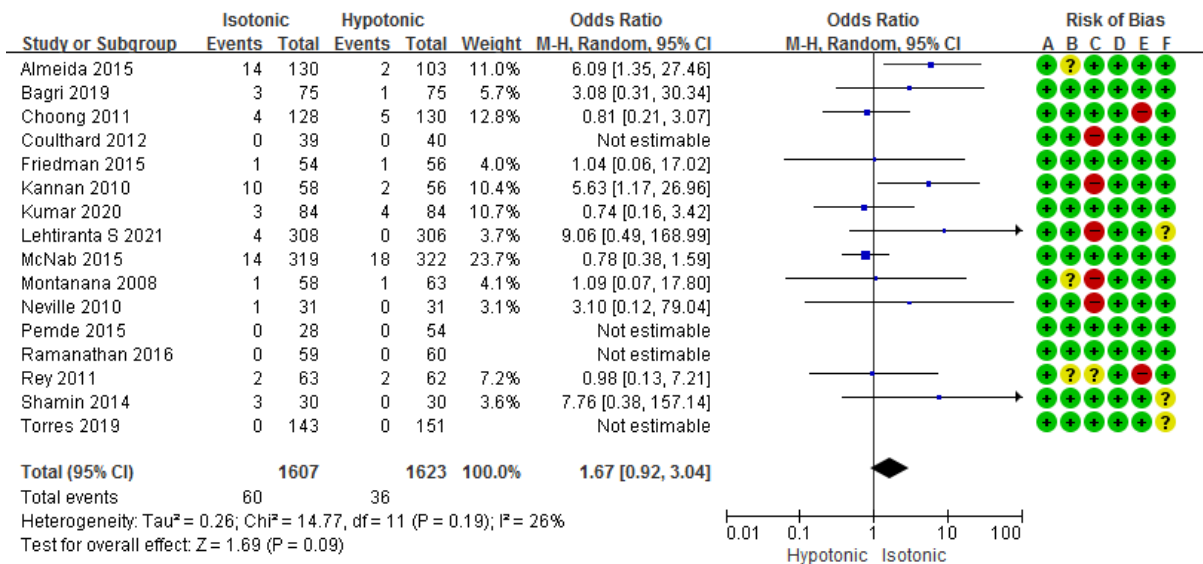
6. Forest plots

6-1. RCTs for children

A. Development of hyponatremia during maintenance fluid therapy

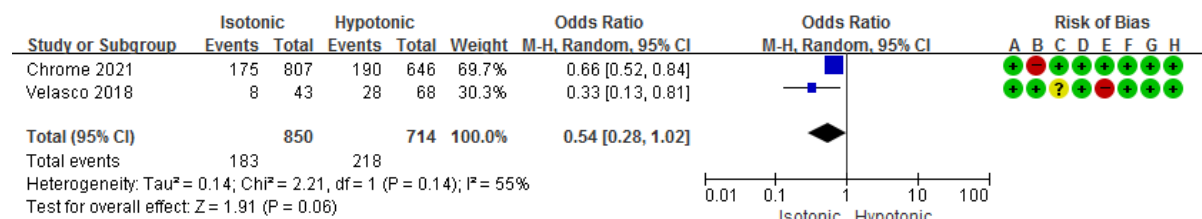


B. Development of hypernatremia during maintenance fluid therapy

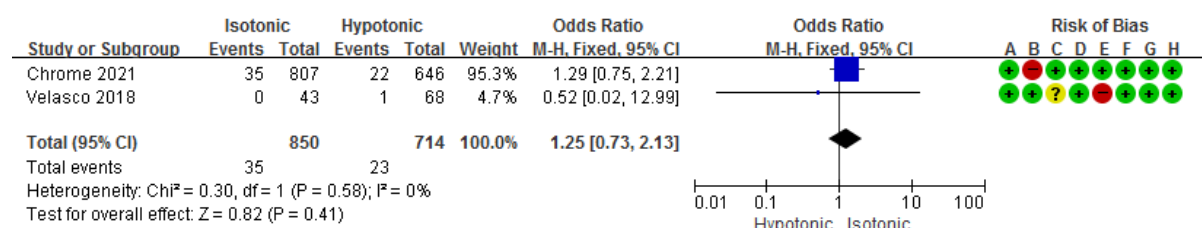


6-2. Non-RCTs for children

A. Development of hyponatremia during maintenance fluid therapy

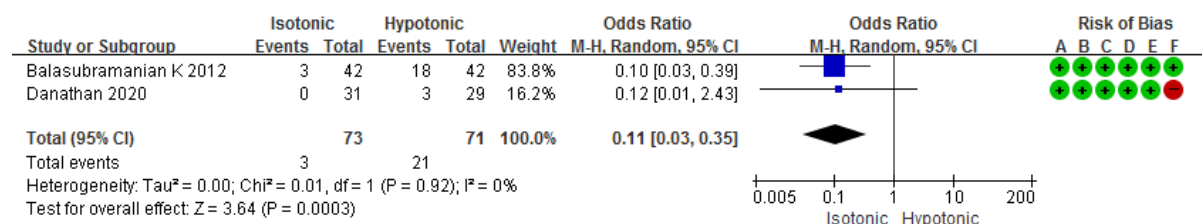


B. Development of hypernatremia during maintenance fluid therapy

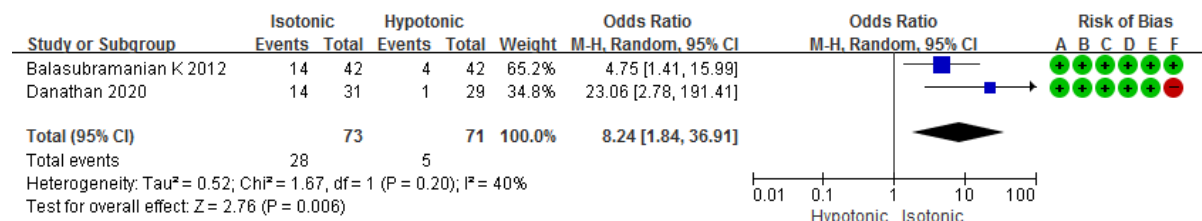


6-3. RCT for neonate

A. Development of hyponatremia during maintenance fluid therapy



B. Development of hypernatremia during maintenance fluid therapy



9

진료 지침 초안에 대한 독립적 외부검토

개발된 진료 지침의 출판 전 자문 및 외부검토 의견을 수렴하기 위해, 개발위원회와는 별도로 대한신장학회, 대한소아신장학회, 대한심부전학회, 대한내분비학회, 대한간학회, 대한신경과학회 등 유관학회로부터 추천을 받은 진료 지침의 최종 사용자로 예상되는 임상 전문가들과 방법론 전문가로 구성된 외부 자문위원들에게 독립적인 검토를 의뢰하였다. 자문위원들은 도출된 권고문에 대한 합의가 이루어지는 단계에서 자문하는 형태로 외부에서 협력하였고, 이를 위해 핵심질문별 권고문의 동의 정도를 조사하는 전문가 설문 조사를 실시하였다. 조사대상은 자문위원(방법론 전문가 1인 포함)으로 하였으며 설문평가표를 활용, 권고문에 대한 동의 정도를 1점(매우 동의하지 않음)에서 5점(매우 동의함)의 범주 내에서 응답하도록 하였다. 설문은 핵심질문, 권고문 초안, 권고등급, 근거수준을 한눈에 볼 수 있도록 설문지를 구성하여 동의 정도를 표시할 수 있도록 하였다. 진료 지침 개발 필요성 및 개발의 적절성, 진료 지침 개발의 방법론적 엄격성, 권고안 결정의 합리성, 전반적인 진료 지침에 대한 동의 정도 및 활용성, 개별 권고문에 대한 수정의견 등의 항목으로 구성하였다. 또한 별도로 개발과정을 단계별 정리한 문서 및 프로토콜을 제공하여 동의 정도를 판단하는데 참고할 수 있도록 하였다. 초안 파일을 자문위원 및 각 학회에 미리 보내 의견을 구하였고, 운영위원과 자문위원, 유관학회 추천 인사 및 관심 있는 전문가들과 방법론 전문가들이 모여 이해관계자 참여 반영, 외부검토, 실행방안에 대한 의견수렴으로 피드백(feedback)을 얻어 수정의견을 진료 지침 내용에 반영하였다. 의견 수렴 및 재검토 후 최종 확정된 진료 지침이 출판되었다.

10

진료 지침의 갱신계획

이번에 다루지 못한 핵심 질문들은 추후 근거가 발표되면, 지속적으로 개정해 나가고자 한다. 근거기반 진료 지침의 핵심질문 개발은 환자나 소비자, 임상 현장의 전문가 의견을 받아들여 개발될 예정이다. 의료 소비자 또는 현장의 임상 의사들로부터 개발이 필요한 핵심질문에 대한 의견을 먼저 구한 후, 이를 바탕으로 개정하는 것이 필요하며, 보험 급여와 같은 국가 정책 등에서 저나트륨혈증의 치료 근거기반 진료 지침을 참고자료로 사용하는 정책적 사용을 예상할 수도 있다. 수용개작 방식으로 만들어진 진료 지침은 주로 국외에서 진행된 연구를 기반으로 하기 때문에 국내 상황에 맞는 핵심질문에 대한 적절한 권고안을 개발하기 위해서는 국내 데이터의 축적이 필수적이다. 개발된 권고문은 최신 근거의 업데이트를 고려하여 3-5년마다 주기적으로 새로운 근거를 검토하여 진료 가이드라인 갱신을 고려하기로 하였다.

11

진료 지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

본 저나트륨혈증 진료 지침은 대한신장학회 지원에 의하여 이루어진 것이며, 제약회사의 재정 후원을 받지 않았다. 재정지원은 진료 지침의 내용이나 진료 지침 개발과정에 직접적인 또는 잠재적인 영향을 주지 않았다.

12

이해상충의 선언과 관리

개발위원회의 모든 구성원들은 재정적, 비 재정적 이해 상충 관계유무를 확인하기 위해 진료 지침 개발에 참여하기 전에 이해상충 공개서를 수집하였고, 각 위원들의 이해관계 상충보고 및 평가관리는 부록 5와 같다. 진료 지침 출판 시점에도 이해상충 선언을 다시 확인하여 변동이 없음을 확인하였다.

13

진료 지침 보급계획 및 접근성

이 진료 지침은 편의성과 접근성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료 시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 진료 지침과 함께 대한신장학회, 대한신장학회 산하 각 연구회 등 유관학회의 홈페이지에 국문으로 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 다운로드 받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이 진료 지침을 국내 및 국외 전문가가 쉽게 접근 및 활용할 수 있게 대한신장학회 학술지(Korean Research and Clinical Practice)에 영문으로 투고할 예정이다.

14

부록



부록 1. 가이드라인 개발위원회 역할과 구성

1) 운영위원회

✓ 역할

- 가이드라인 개발 총괄 관리
- 개발전략 수립 및 핵심질문 선정
- 가이드라인 개발과정에서의 쟁점안건 논의, 검토, 승인
- 권고안의 1차 검토 및 수정안의 검토
- 최종 가이드라인의 승인 및 출판
- 이해당사자의 참여 및 편집 독립성에 대한 검토 및 감독
- 방법론전문가 : 가이드라인 개발지원, 체계적 문헌검색 전략, 체계적 문헌고찰, 메타분석

구분	성명	소속	학회
위원장	김세중	분당서울대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
간사	이연희	의정부울지대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	김양균	강동경희대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	류지영	한림대학교 동탄성심병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백선하	한림대학교 동탄성심병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백진혁	계명대학교 동산병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	오세원	고려대학교 안암병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	이정환	서울특별시 보라매병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	지종현	연세대학교 강남세브란스병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	서진순	가톨릭대학교 부천성모병원	대한소아신장학회
위원	양은미	전남대학교병원	대한소아신장학회
위원	박영호	분당서울대학교병원	대한신경과학회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
위원	김효진	부산대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
방법론자문	최미영	한국보건 의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교(통계)	방법론실무

2) 실무위원회

✓ 역할

- 가이드라인의 세부목적, 범위, 대상집단의 결정
- 방법론 전문가와 의사 소통
- 체계적 문헌고찰 수행, 근거검색과 요약, 권고안과 권고등급 도출
- 가이드라인 초안 집필
- 가이드라인 보급 및 확산전략 수립
- 가이드라인 개정계획 수립

구분	성명	소속	학회
위원장	김세중	분당서울대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
간사	이연희	의정부을지대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	김양균	강동경희대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	류지영	한림대학교 동탄성심병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백선하	한림대학교 동탄성심병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백진혁	계명대학교 동산병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	오세원	고려대학교 안암병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	이정환	서울특별시 보라매병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	지종현	연세대학교 강남세브란스병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	서진순	가톨릭대학교 부천성모병원	대한소아신장학회
위원	양은미	전남대학교병원	대한소아신장학회
위원	박영호	분당서울대학교병원	대한신경과학회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
위원	김효진	부산대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
방법론자문	최미영	한국보건 의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교(통계)	방법론실무

3) 검토위원회

✓ 역할

- 권고안과 근거수준 검토(peer review)
- 특수 고려사항에 대한 자문: 가이드라인 개발 방법론, 메타분석, 경제성 평가

구분	성명	소속	학회
위원장	김세중	분당서울대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
간사	이연희	의정부을지대학교병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백선하	한림대학교 동탄성심병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	백진혁	계명대학교 동산병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회 진료지침위원회
방법론자문	최미영	한국보건 의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교	방법론실무



부록 2. 외부 자문위원 역할과 구성

구분	성명	소속	학회
위원	정성진	가톨릭대학교 여의도성모병원	대한신장학회 전해질고혈압연구회
위원	조현재	서울대학교병원	대한심부전학회
위원	이주희	충북대학교병원	대한심부전학회
위원	김미경	인제대학교 해운대백병원	대한내분비학회 진료지침위원회
위원	구철룡	연세대학교 세브란스병원	대한내분비학회 진료지침위원회
위원	안창호	분당서울대학교병원	대한내분비학회 진료지침위원회
위원	김지훈	고려대학교 구로병원	대한간학회
위원	박유진	한림대학교 강남성심병원	대한소아신장학회 진료지침위원회
위원	고성범	고려대학교 구로병원	대한신경과학회
위원	김수현	중앙대학교 광명병원	대한내과학회 표준진료지침위원회



부록 3. 외부검토 서식

가. 가이드라인 개발에 대한 전반적인 평가

1. 가이드라인 개발 필요성 및 개발계획의 적절성

1) 가이드라인 개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발계획(집단구성 등)의 적절성에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견 (기술)

2. 가이드라인 개발의 방법론적 엄격성

1) 근거검색과 합성방법 및 결론 도출에의 일관성

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견 (기술)

3. 권고안 결정의 합리성

1) 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

4. 전반적인 진료 가이드라인에 대한 동의 정도 및 활용성

1) 전반적인 진료 가이드라인 개발방법과 활용성에 대한 동의 정도

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견 (기술)

나. 개별 권고문에 대한 수정 의견

분야(영역)	권고번호	검토의견

평가일 : 년 월 일
 소속 :
 성명 : (서명)



부록 4. 외부검토 결과 및 반영

분야(영역)	검토의견	수정내용
권고문 전체	저나트륨혈증은 의료기관에 내원하는 환자에게 흔하게 발생하며 치료와 연관되어 발생할 수 있는 합병증 등으로 이에 대한 지침이 국내에서 꼭 필요한 상황이었습니다. 이러한 저나트륨혈증에 대한 임상진료지침은 매우 중요하며 내과학회에서는 본 지침의 개발에 적극적인 성원과 감사를 드립니다. 이 지침의 권고안과 근거가 잘 연결되어 있으며, 권고 고려사항에 이득과 위해, 환자의 가치와 선호도, 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안과 자원에 대하여 상세히 기술하고 있어 지침의 활용도를 높이고 있습니다. 근거중심방법으로 개발하였고 실행한 방법에 대한 상세한 기술이 있으며, 외부 전문가의 검토를 수행하고 이에 대해 어떠한 반응을 하였는지도 서술되어 있습니다. 또한 지침의 요약본 등이 제작되면 실용성이 더 높을 것으로 보여, 이에 대해 고려하여 보시면 좋을 것 같습니다.	해당 없음.
권고문 전체	저나트륨혈증 진료지침이 근거가 많지 않고 개발이 매우 쉽지 않았을 것으로 생각되나, 많은 문헌들을 참고하여 잘 정리해 주신 것 같습니다. 진료지침의 권고안과 근거가 잘 연결되어 있으며, 권고 고려사항에 이득과 위해, 환자의 가치와 선호도, 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안과 자원에 대하여 상세히 기술하고 있어 지침의 활용도를 높이고 있습니다. 근거중심방법으로 개발하였고 실행된 방법에 대한 상세한 기술이 있으며, 외부 전문가의 검토를 수행하고 이에 대해 어떠한 반응을 하였는지도 서술되어 있습니다. 다만, 진료지침 배포 및 보급에 대한 계획은 기술된 반면, 적용성 측면에서 진료지침 시행 정도를 평가하고 향후 개정에서 반영하기 위한 구체적인 내용도 기술하였다면 좋았으리라 판단됩니다.	해당 없음.
권고문 전체	근거표에 결과 문장 이외에 실제 수치 및 P-value 입력이 필요할지요? 핵심질문마다 다르게 되어 있어 양식을 통일하면 좋을 것 같습니다. 약어 혹은 영문 설명이 된 경우 이후에는 반복 설명은 피하도록 합시다(권고문 요약표 이하).	권고문 전체에 대해 서술 형식을 통일하였습니다.
권고문 전체	가이드라인에서 간경화 또는 간경화증으로 혼용되고 있습니다. 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인에서 공식적으로 사용되고 있는 간경변증으로 용어 통일 부탁드립니다.	간경변증으로 용어를 통일하여 수정하였습니다.
권고문 전체	본 진료지침에서 핵심질문 8번을 제외한 나머지는 성인을 대상으로 한 것이고 소아 연령은 특수한 상황으로 고려한다는 내용이 7.권고문 부분에 추가되어야 할 필요가 있습니다. 또한, 핵심질문 1번부터 7번까지 핵심 질문에 대상 연령을 명확하게 하시거나 근거 검토 결과 또는 근거표 부분에 근거	저나트륨혈증의 특수상황으로써 18세 이하의 소아청소년에서 저나트륨혈증을 다룬다는 내용을 7.권고문 서론 끝에 기술하였습니다. 또한 핵심질문 8번 권고문 및 본문에 '18세 이하'의 대상 연령을 명확하게 추가 표기

분야(영역)	검토의견	수정내용
	논문의 대상 연령에 대한 설명을 추가하는 방법 등을 고려해 주시기 바랍니다.	하였습니다.
권고문 서론 1) 저나트륨혈증의 감별 진단	단계별 진단적 접근 중 요 오스몰랄농도 100 mOsm/kg은 어디에 속하는지요? ('미만/초과/이하/이상'의 명확한 구분이 필요)	요 오스몰랄농도가 100 mOsm/kg 이하이면 수분 섭취 과다를 감별하는 것으로 교과서 참고 및 개발위원회에서 합의하여 기준을 정하였습니다.
1) 저나트륨혈증의 감별 진단	체액량이 정상이라면 부신피질 기능저하증, 부적절 항이뇨 증후군 (Syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD) 등을 감별하고, 부적절항이뇨증후군을 일으킬 수 있는 질환이나 약물을 확인한다. → 상기 문장에서 체액량 정상 유무를 평가하는 구체적인 방법을 추가하면 도움이 될 것 같습니다.	독자들의 이해를 높이기 위해 체액량 평가 방법을 따로 서술하였으며, 체액량 평가 방법에 증상/신체검진/검사실 소견으로 나누어 정리 하였습니다.
	과거 스테로이드 투약 병력이 있고 현재는 중단한 상태라면 외인성 스테로이드에 의한 부신피질 기능저하증 가능성이 있으므로 감별해야 한다. 특히 피부질환, 자가면역 질환 등을 가진 병력이 있다면 스테로이드를 장기 투약했을 가능성이 있으므로 부신피질 기능저하증 동반 가능성을 고려해야 한다.	의견에 따라 해당 내용을 본문에 반영하였습니다.
2) 저나트륨혈증의 치료	부적절 항이뇨 증후군- 현재 우리나라에서 시판되는 경구 요소 (urea)가 있는지요?	국제 학술지에 출판될 것이므로 요소/demeclocycline을 함께 기술하였고, 국내에는 도입되지 않았음을 명기하였습니다.
권고문 핵심질문 1-1	개인적인 의견을 드리자면, FEUA의 일회 측정만으로는 SIAD와 비SIAD간 구분이 아니라 SIAD와 cerebral salt-wasting syndrome (CSW) 대 비SIAD/CSW간 구분을 할 수는 있고, SIAD와 CSW간 구분을 위해서는 저나트륨혈증 교정이 된 후 FEUA를 재측정했을 때 FEUA가 감소하면 SIAD, FEUA가 여전히 높으면 CSW인 것으로 구분할 수 있다고 알고 있습니다.	의견에 따라 해당 내용을 참고문헌과 함께 본문에 반영하였습니다.
핵심질문 1-2	전체 원고에서 desmopressin 혹은 AVP 용어 정리가 필요 하겠습니다.	Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin)은 arginine vasopressin과 구조적으로 유사한 합성 폴리펩타이드로써 항이뇨호르몬과 구조적으로 유사하지만 바소프레신과는 달리 작용시간이 길고 항이뇨 효과가 좀 더 강하며 심혈관계 수축 작용은 거의 없습니다. 그러므로 AVP(바소프레신)과 desmopressin은 용어 표현을 통일하지 않고 그대로 유지하였습니다.
핵심질문 3 권고문	권고 3-1. 저나트륨혈증 교정이 예후를 호전시킨다는 근거는 미약하다는 문구와 권고 3-2. '임상적 예후가 불량하므로'라는 문구가 서로 뭔가 어울리지 못하는 느낌이 듭니다. 2번 권고 문장에서 '임상적 예후는 불량하므로'라는 문구는 제외하면	권고 내용은 경증 저나트륨혈증의 교정 치료를 다룬 RCT 근거의 부족을 반영한 것입니다. 다수의 관찰 연구에서 경증 저나트륨혈증 상태가 명백히 사망률 증가와 관계가 있으므로,

분야(영역)	검토의견	수정내용
	어떨까 합니다. 또한, 원인질환에 대한 평가 및 치료를 하여 저나트륨혈증이 개선이 되어도 예후에는 영향이 없는지 궁금합니다.	저나트륨혈증에 대한 원인 평가가 필요하겠다는 의미로 이해해주시면 감사하겠습니다. '임상적 예후는 불량'이라는 표현은 '명백히 높은 사망률을 보인다'로 변경하여 근거 요약에 기술하였습니다. 검토에 감사드립니다.
핵심질문 4	학회 별로 한글 용어의 차이가 있습니다. 뜻은 동일하다고 생각합니다. 심부전학회에서는 '체액과다'를 '용적과부하'로, 'Vaptan'을 '바소프레신 V2 수용체 길항제'로 한글 용어로 사용하고 있습니다. 권고의 수준과 자료의 등급에 대한 표현도 차이가 있지만, 뜻은 대동소이 하다고 생각합니다. 내용 관련해서 심부전학회의 핵심 권고사항은 "다른 치료에 불응하는 저나트륨혈증을 동반한 용적 과부하 상태의 심부전 환자에서 바소프레신 V2 수용체 길항제 사용을 고려할 수 있다 (Class IIb, Level of Evidence B)"로 기술하고 있습니다. 저나트륨혈증과 관련하여 국내자료가 근거 수준이 다소 낮을 수 있으나, 외국 가이드라인의 단순 번역이 되지 않도록 국내에서 수집된 data와 논문을 최대한 본문에 기술하면 좋겠습니다.	저나트륨혈증에서는 용적과부하(volume overload)보다는 체액과다(hypervolemic)의 표현이 더 객관적일 것으로 개발위원회에서 합의하였습니다. 또한 vaptan에 대해서는 심부전학회 진료지침과 동일하게 '바소프레신 수용체 길항제'의 한글 용어를 병행하여 사용하고 있습니다. 국외, 국내자료를 가리지 않고 근거 문헌을 수집하였습니다. 검토에 감사드립니다.
핵심질문 4	'삼투 탈수초'에 영문 표기를 함께 해주는 것이 이해가 쉽겠습니다. 권고문 내에는 표기되어 있습니다. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에서 vaptan의 추가를 고려해 볼 수 있다는 권고에 동의합니다.	삼투 탈수초에 영문 표기를 추가하였습니다.
핵심질문 5	핵심질문이 vaptan (I) vs 수분제한 또는 고리작용 이뇨제 (C)와 비교로 작성되어 있으나 실제 분석 및 본문에서는 수분 제한 또는 placebo로 고리작용 이뇨제와 관련된 내용은 없습니다. 고리작용 이뇨제를 (C)에서 삭제하거나, 고리작용 이뇨제와 비교된 논문은 없었다 등의 언급이 필요할 것 같습니다.	고리작용 이뇨제를 사용한 환자를 대상으로 시행된 연구는 거의 없어 이에 대한 근거의 검토는 이루어지지 않은 상태입니다. 기존의 진료 지침 및 고찰된 근거 문헌에서는 대부분 바소프레신 수용체 길항제 투여의 대조군으로 위약 혹은 수분제한을 대상으로 하였고, 고리 작용 이뇨제와 비교, 분석한 연구는 없었다는 내용을 본문에 추가하였습니다.
핵심질문 8	권고 8-2에 따르면, 1개월 미만의 신생아에서는 유지 수액 치료로 저장성 수액을 투여하는 것이 더 안전하다는 뜻인지 구분이 필요하겠습니다.	NICE guideline(2020 개정)에서는 유지 수액으로 신생아에서도 등장성 수액을 권고하고 있습니다. 또한 근거합성의 결과 신생아에서 등장성 수액 투여는 저장성 용액 투여에 비해 저나트륨혈증의 발생은 낮고, 고나트륨혈증의 발생 위험은 높아서 어느 쪽이 더 안전하다고 할 수 없습니다. 이에 대해서는 아직 근거가 불충분하여 권고를 보류한다고 정리하였습니다.



부록 5. 이해상충선언 양식 및 내용

이해상충 공개 서약서

(Conflict of Interest Disclosure)

연구과제명	
역할	☐ 연구책임자 ☐ 집필 위원

본인은 상기 진료 지침 제정과 관련하여 특정 기관 혹은 개발하고 있는 진료지침에서 권고하는 치료약제를 판매하는 제약회사로부터 연구결과에 영향을 미칠 수 있는 재정 지원에 대하여 다음과 같이 확인하여 보고합니다.

예	아니오		비고(예인 경우)
☐	☐	지원기관으로부터 제한없이 사용할 수 있도록 연구 비용이나 교육 보조금, 연구기기, 자문 또는 사례금 형태로 1,000만 원 상당의 비용을 제공받았습니다.	
☐	☐	지원기관의 지분이익이나 스톡옵션처럼 가격을 평가하기 어려운 이권을 제공받았습니다.	
☐	☐	기타 1,000만원 상당 또는 5%가 넘는 지분이익이나 이권을 제공 받았습니다.	
☐	☐	지난 2년 동안 특정 기관 혹은 제약회사의 공식/비공식적인 직함을 가지고 있습니다(예: 사장, 자문, 고문 등).	

지난 2년 동안 본인이 확인한 모든 내용은 정확히 기술되었으며 만약 연구 진행 중에 재정적인 이해관계가 변동되는 이해상충(COI)이 생기는 경우 이를 인지한 날로부터 30일 이내에 대한신장학회에 보고하겠습니다.

제출일자 : 2022 년 월 일

제출자 : (인)

저나트륨혈증 진료 지침 변경 대비표

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
제목	저나트륨혈증의 진단과 치료 근거 기반 진료지침	저나트륨혈증의 진단과 치료 근거 기반 진료지침: 주요 쟁점 및 권고안	영문판 제목 수정에 따라 국문판 제목에 부제를 추가함.
핵심질문 1-1. 근거 요약	없음.	2. 이노제를 복용한 환자들을 싸이아자이드와 고리작용 이노제로 구분했을 때, 부적절 항이노 증후군과 싸이아자이드 유발 저나트륨혈증에서 요산 분획 배설은 유의한 차이가 없다는 보고가 있다.	근거 문헌 내의 주목할 만한 결과를 추가로 기술함.
핵심질문 1-1. 근거 검토 결과 1번째 문단	없음.	요산 분획 배설은 부적절 항이노 증후군의 보조 진단기준 중 하나로, 이노제를 사용한 환자에서 체액량 감별과 부적절 항이노 증후군의 진단에서 요산 분획 배설이 요 소동, 소동 분획 배설, 요소 분획 배설, 혈청 요산 중 가장 높은 성능을 보였다(area under the curve 0.96; 0.92-1.12).	요산 분획 배설을 왜 핵심질문의 주제로 선정했는지 독자들의 이해를 돕기 위해 추가함.
핵심질문 1-1. 근거 검토 결과 2번째 문단	없음.	이 중 싸이아자이드 이노제를 복용한 환자만을 대상으로 한 연구가 1편, 나머지 4편에서는 싸이아자이드 이노제와 고리작용 이노제를 구분하지 않고 합쳐진 환자들을 대상으로 분석하였다. 다만, 이노제를 복용한 환자들을 싸이아자이드와 고리작용 이노제로 구분했을 때, 부적절 항이노 증후군과 싸이아자이드 유발 저나트륨혈증에서 요산 분획 배설은 유의한 차이가 없다는 보고가 있으므로 [5], 추가적인 연구와 근거 확보가 필요할 것이다.	근거 문헌들에서 이노제의 종류를 추가로 명시함. 근거 문헌 내의 주목할 만한 결과를 추가로 기술함.
핵심질문 1-1. 기타 고려 사항	없음.	2) 요산 분획 배설의 상승은 부적절 항이노 증후군 외에도 뇌성 염분 손실에서도 관찰되며, 혈청 소동 교정에 대한 요산 분획 배설의 반응이 두 증후군의 주된 감별점이다(부적절 항이노 증후군에서는 요산 분획 배설이 정상화, 뇌성 염분 손실에서는 소동 교정 후에도 지속적으로 높음)[15]. 따라서 요산 분획 배설을 부적절 항이노 증후군만을 진단하기 위한 특이 검사 도구라고 보기에는 제한적일 수 있겠다.	요산 분획 배설의 제한점을 추가로 기술함.

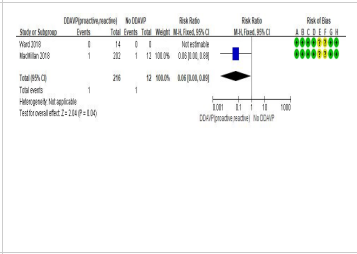
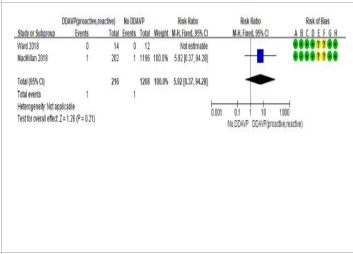
저나트륨혈증 진료 지침 변경 대비표

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
핵심질문 3. 권고문 및 근거 요약	– 권고문 - 경도의 저나트륨혈증 교정이 예후를 호전시킨다는 근거는 미약하므로, 경도의 저나트륨혈증 교정만을 목적으로 한 치료는 권고하지 않는다. - 경도의 저나트륨혈증이 동반된 경우, 임상적 예후가 불량하므로, 그 원인 질환에 대한 평가를 권고한다. – 근거 요약 - 경도의 저장성 저나트륨혈증 환자에서 저나트륨혈증 교정 치료가 임상적 예후를 호전시킨다는 근거는 미약하다. - 경도의 저나트륨혈증 환자는 정상나트륨혈증 환자와 비교하여 명백히 높은 사망률을 보인다.	– 권고문 - 경도의 저나트륨혈증이 동반된 경우, 그 원인에 대한 평가를 권고한다. - 경도의 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 증가만을 목적으로 하는 식염수 투여, 염분 보충 등의 치료 권고는 보류한다. – 근거 요약 - 경도의 저나트륨혈증 환자는 정상나트륨혈증 환자와 비교하여 명백히 높은 사망률을 보인다. - 경도의 저나트륨혈증 환자에서 혈중 소듐 농도의 교정 치료에 대한 근거는 미약하다.	권고문에는 권고하는 내용을 핵심적으로만 표현하고, 근거가 미약한 것 혹은 임상적인 예후가 불량하다는 표현은 근거 요약에서 언급함. “교정 치료”를 더 구체적으로 명시함.
핵심질문 3. 근거 검토 결과 2번째 문단	없음.	경도의 저나트륨혈증 환자에서 혈중 소듐 농도의 교정 치료에 대해서는, 소듐 수치가 호전된 경우 예후 개선을 보고한 국내 연구가 있었으나 ^[4] , 후향적 연구이고 경도의 저나트륨혈증 환자만 따로 구분하지 않았으며, 고장성 식염수 치료 등이 다루이지 않은 이유로 진료 지침위원회의 합의 하에 근거에 포함하지 않았다.	혈중 소듐 교정 치료의 근거 부족에 대해 추가 기술함.
핵심질문 4. 근거 요약	- 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 생존율을 개선하지 않는다. - 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 저나트륨 교정에 효과가 있다. - 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의	- 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에서 바소프레신 수용체 길항제와 고리작용 이뇨제를 직접 비교한 연구가 적어, 고리작용 이뇨제를 사용하는 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 효과를 평가하였다. - 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 혈중 소듐 교정에 효과가 있다. - 체액과다 저나트륨혈증 심부전	- 핵심질문과 권고문의 내용이 다를 경우 즉, PICO에 대한 Head to Head study가 부족하거나 없기 때문에 (PICO와 권고 내용이 다를 수밖에 없음) 독자들의 이해를 높이기 위해 이를 근거 요약에 설명함. - 근거 요약의 순서를 변경함. “신기능 보호”라는 표현을 “신기능 악화에 차이가 없다”로 변경함. vaptan 사용은 free water excretion이 증가되면서 신장 기능 악화에 대한 우려가

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
	추가 사용은 신기능 보호에 차이가 없다. 4. 체액과다 저나트륨혈증 간경화증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가투여는 간 손상을 매개할 가능성이 있어 권고하지 않는다.	환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 신기능을 악화시키지 않는다. 4. 체액과다 저나트륨혈증 심부전 환자에게 고리작용 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용은 생존율을 개선하지 않는다. 5. 체액과다 저나트륨혈증 간경변증 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 간 손상을 매개할 가능성이 있다.	있지만 위험이 실제로 커지지 않는다는 의미임.
핵심질문 4. 권고 고려사항 1) 이득과 위해	없음.	다만, TEMPO 연구는 상염색체 우성 다낭콩팥병 환자를 대상으로 진행된 것으로, 대상 환자군의 특성이 저나트륨혈증과는 다르며 tolvaptan 투여 용량도 저나트륨혈증에 비해 더 높았고(최대 120 mg), 사용 기간 또한 길었던 것이 약인성 간 손상의 원인일 수 있겠다. 현재 간경변증 환자에서 미국 FDA의 tolvaptan 사용 제한에 용량 기준을 두지는 않고 있으며, 반면 일본에서는 간경변증 환자의 복수 조절을 위해 이뇨제(spironolactone/furosemide)에 저용량 tolvaptan (7.5-15 mg/day)의 추가 사용이 2013년에 허가된 바 있다. 2015년 일본소화기병학회 간경변증 진료 지침에서는 일본에서 시행된 연구들을 근거로 3.75-7.5 mg/day의 저용량 tolvaptan을 복수가 동반된 환자에 한해서 권고하고 있다^[11]. 2017년 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인에서는 난치성 복수의 약물치료에서 이뇨제에 바소프레신 수용체 길항제를 병합하여 사용하였을 때, 복수 조절이 더 효과적이지는 않았으며, 사망률이 증가된 연구를 근거로 바소프레신 수용체 길항제 병합 치료를 권하지는 않았다^[12,13].	일본에서는 간경변증 환자의 복수 조절을 위해 이뇨제에 tolvaptan을 병합 사용 가능하여 이에 대한 언급을 추가함.

저나트륨혈증 진료 지침 변경 대비표

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
핵심질문 4. 권고 고려사항 2) 환자의 가치와 선호도	없음.	간경변증 환자에서 체액과다에 의한 저나트륨혈증이 동반된 경우 수분 섭취 제한과 알부민 사용 등을 치료에 사용해 볼 수 있겠으나 ¹²⁾ , 복수가 동반되지 않은 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 추가 사용이 임상적인 이득이 있는지는 근거가 부족하다.	
핵심질문 5. 근거 요약	- 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 생존율을 개선시키지 않는다. - 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 나트륨 정상화에 효과가 있다. - 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 나트륨 과 교정을 일으키지 않는다.	- 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제와 고리작용 이뇨제를 직접 비교한 연구는 없어, 바소프레신 수용체 길항제의 투여와 수분 제한 혹은 위약과 효과를 비교하였다. - 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 소듐 정상화에 효과가 있다. - 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 혈청 소듐의 과 교정 발생에 차이가 없다. - 부적절 항이뇨 증후군 환자에서 바소프레신 수용체 길항제의 투여는 수분 제한 혹은 위약과 비교하여 생존율을 개선시키지 않는다.	- 핵심질문과 권고문의 내용이 다를 경우 즉, PICO에 대한 Head to Head study가 부족하거나 없기 때문에 (PICO와 권고 내용이 다를 수밖에 없음) 독자들의 이해를 높이기 위해 이를 근거 요약에 설명함. - 요약문 순서를 변경함.
핵심질문 6. 근거 요약	- 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin을 사전, 반응 요법으로 투약하는 것은 투약하지 않는 것과 비교하여 과 교정의 예방에 차이가 없다. - 저장성 저나트륨혈증 환자의 교정 치료 중에 발생한 과 교정에 대해 desmopressin을 구제 요법으로 투약하는 것이 삼투 탈수초 증후군을 감소시킨다는 증거는 없으며, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다. - 저장성 저나트륨혈증 환자에서	- 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응 요법은 투약하지 않는 것에 비해 과 교정 예방 효과를 보인 근거가 없다. - 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응 혹은 구제요법은 투약하지 않는 것에 비해 삼투 탈수초 증후군 발생이 증가한 보고가 있으나, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다. - 저장성 저나트륨혈증 환자에서 desmopressin의 사전, 반응	- 내용에 혼선을 줄 가능성이 있어 기술 구조를 통일함. - Meta analysis에서 사전/반응 요법에서도 ODS를 줄일 수 있다는 분석결과는 없으므로 사전/반응/구제 요법을 한 번에 기술함.

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
	과 고정 여부를 위한 desmopressin 투약은 생존율을 개선시킬 가능성이 있으나, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다.	혹은 구제요법은 투약하지 않는 것에 비해 생존율을 개선시킬 가능성이 있으나, 근거 수준이 낮아 명확한 결론을 내릴 수 없다.	
핵심질문 6. 근거 수준	낮음(low)	매우 낮음(very low)	Non-RCT이고 권고등급을 올릴 한 효과크기/교란변수/양-반응 관계가 있지 않음.
핵심질문 6. 근거 검토 결과 2번째 문단	“구제요법으로 desmopressin을 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 삼투 탈수초 증후군의 발생빈도를 비교하였을 때 desmopressin을 사용한 군에서 발생률이 증가”	“사전, 반응 혹은 구제요법으로 desmopressin을 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 삼투 탈수초 증후군의 발생빈도를 비교하였을 때 desmopressin을 사용한 군에서 발생률이 증가”로 변경함.	Meta analysis에서 사전/반응 요법에서도 ODS를 줄일 수 있다는 분석결과는 없으므로 사전/반응/구제 요법을 한 번에 기술함.
핵심질문 6. 5. Forest plots 5.1.2. ODS			1) No DDAVP 군의 total N수 오류 수정함. 2) 결과 해석의 이해도를 높이기 위해 RR 그래프에서 DDAVP 사용군을 왼쪽에서 오른쪽으로 변경함.
핵심질문 7. 권고문 및 근거 요약	- 권고문 뇌 병변 질환 환자에 동반된 저장성 저나트륨혈증에서 나트륨 교정을 위한 생리식염수의 투여는 위약 치료에 비하여 저나트륨혈증의 교정과 합병증 예방에 도움이 될 수 있다. - 근거 요약 1. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨 혈증을 생리식염수와 같은 결정질 용액 투여로 효과적으로 교정할 수 있다는 직접적인 증거는 부족하여 이의 치료에 대하여는 전문가 합의로 권고를 결정한다. 2. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨 혈증의 경우 뇌성 염분 손실로 인한 체액량 감소가 저나트륨 혈증의 원인일 수 있다. 3. 뇌 병변 환자에서 체액량 결핍은 뇌경색 등의 신경학적 합병증의 발생 가능성을 높인다. 4. 뇌 병변 환자에서 생리식염수를	- 권고문 뇌 병변 질환 환자에 동반된 저장성 저나트륨혈증에서 혈청 소듐 교정을 위해 고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손 등을 개별화하여 적용할 것을 권고한다. - 근거 요약 1. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨 혈증의 원인은 부적절 항이뇨 증후군, 뇌성 염분 손실, 부신 피질 기능 저하증 등으로 다양하다. 2. 뇌 병변 환자에서 동반된 저나트륨 혈증을 결정질 용액 투여로 효과적으로 교정할 수 있다는 직접적인 증거는 부족하다.	3% saline vs. normal saline vs. 위약 치료를 비교한다면, 뇌 병변에서 3% saline을 추천하는 의견이 있었는데, 핵심질문은 3% saline에 대한 언급이 없어, 마치 뇌 병변 질환에 normal saline이 일차 치료 수액인 것 같은 어감을 주고 있음. 근거 검토 결과에서 보듯이 SIAD가 62% 정도로 많은 원인을 차지하고 있는데, SIAD의 치료 수액으로 normal saline은 권고되지 않는 일반적인 원칙과도 맞지 않다는 결론으로 해당 권고문 및 근거 검토 결과를 수정함.

저나트륨혈증 진료 지침 변경 대비표

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
	포함한 등장성 결정질 용액으로 체액량 결핍 보충 시 위약군 대비 저나트륨혈증의 빈도를 낮추며 뇌경색 등 신경학적 합병증 발생을 낮출 수 있다.		
핵심질문 7. 근거 검토 결과 4번째 문단	뇌성 염분 손실에 동반된 체액량 결핍은 저나트륨혈증의 원인으로 작용할 수 있다. 부적절항이노 증후군의 일반적인 치료 지침에는 수분 제한이 우선적으로 고려가 되는데, 다양한 뇌병변 환자에서 흔하게 체액량 저하가 동반되어 있고^[7], 뇌병변 환자에서 수분 제한을 시행하는 경우 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증의 발생이 증가한다^[8,9]. 따라서 이러한 뇌병변 질환에 동반된 저나트륨혈증의 경우 수분 제한이나 이로 인한 체액량 저하를 피할 것이 권고된다^[10]. 2013년 미국 진료 지침에서는 뇌병변 동반 환자에서 동반된 저나트륨혈증의 경우 생리 식염수, 식염의 경구 공급, 고장성 식염수, 플루드로코티손과 같은 치료를 고려할 수 있다고 제시하였다^[6]. 생리식염수를 포함한 등장성 결정질 용액은 체액량 회복의 일차 치료로 선호가 되며 사용이 용이하고 저나트륨혈증을 과 교정할 위험이 낮아 뇌병변 질환 환자에서 동반된 무증상 저나트륨혈증에서 우선적으로 사용해 볼 수 있다. 3% 식염수와 같은 고장성 수액을 이용한 치료는 과 교정의 위험성이 있으며, 일반적으로 뇌병변 환자에서 과 교정 시 신경학적 합병증의 발생 가능성이 높아질 수 있다. 따라서 뇌병변 환자에서 발생한 무증상 저장성 저나트륨혈증은 체액량 결핍이 명확하게 배제가 되지 않는다면 생리식염수를 포함한 등장성 결정질 용액을 일차적으로 사용하여 교정을 시작할 수 있다.	2013년 미국 진료 지침에서는 뇌병변 동반 환자에서 동반된 저나트륨혈증의 경우 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 고장성 식염수, 플루드로코티손과 같은 치료를 고려할 수 있다고 제시하였다^[6]. 부적절 항이노 증후군의 일반적인 치료는 중증도에 따라, 수분 제한 혹은 고장성 식염수의 투여를 고려할 수 있다. 그 밖에 다양한 뇌병변 환자에서 흔하게 체액량 저하가 동반될 수 있는데^[7], 특히, 뇌성 염분 손실에 동반된 체액량 결핍이 저나트륨혈증의 원인일 수 있다. 체액량 저하가 악화되면 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증의 발생이 증가할 수 있어서^[8,9], 뇌병변 질환에 동반된 저나트륨혈증의 경우 수분 제한으로 인한 체액 저하가 발생하지 않도록 주의가 필요하다^[10].	

[페이지명] 항목명	변경 전	변경 후	변경 사유
핵심질문 7. 권고 고려사항 1) 이득과 위해	뇌병변을 동반한 환자에서 체액량 저하는 뇌경색 등 합병증의 위험을 증가시킨다는 수 편의 관찰연구가 보고되었다 ^[8,9] . 또한 이러한 환자에서 생리식염수 투여 시 대조군에 비해 저나트륨혈증의 빈도가 낮았다. 뇌병변이 동반된 저나트륨혈증 환자에서 생리식염수 치료의 효과를 대조 치료법과 비교한 연구는 부족하지만 저나트륨혈증의 악화 방지와 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증 예방을 위해 생리식염수를 우선적으로 공급하는 것은 저나트륨혈증의 악화와 같은 위해보다 이득이 클 것으로 판단한다.	뇌병변을 동반한 환자에서 체액량 저하는 뇌경색 등 합병증의 위험을 증가시킨다는 수 편의 관찰연구가 보고되었다 ^[8,9] . 뇌병변이 동반된 저나트륨혈증 환자에서 생리식염수 치료의 효과를 대조 치료법과 비교한 연구는 부족하며, 저나트륨혈증의 악화 방지와 뇌경색 및 기타 신경학적 합병증 예방을 위해 고장성 또는 등장성 식염수, 식염의 경구 공급, 플루드로코티손 치료 등을 고려한다면 저나트륨혈증의 악화와 같은 위해보다 이득이 클 것으로 판단한다.	

대한신장학회 전해질고혈압연구회 진료지침 개발위원회
대한신장학회 진료지침위원회

저나트륨혈증의 진단과 치료 근거기반 진료지침: 주요 쟁점 및 권고안