

부적절항이뇨증후군

한양대학교 의과대학 내과학교실

김 근 호

Syndrome of Inappropriate Antidiuresis

Gheun-Ho Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine

저나트륨혈증은 흔하면서 심각할 수 있는 임상적 상황이고, 그 중 입원 환자에서 가장 흔한 경우가 정상체액 저나트륨혈증이다¹⁾. 정상체액 저나트륨혈증의 가장 흔한 원인이 항이뇨호르몬부적절분비증후군 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)이라 알려졌지만²⁾, 모든 SIADH 환자에서 혈장 바소프레신 농도가 증가하지는 않기 때문에 부적절항이뇨증후군 (syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)이란 용어가 더 적합할 것이다^{3, 4)}. 특히, 바소프레신-2 수용체의 기능항진 돌연변이에 의해 발생하는 신성 부적절항이뇨증후군 (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD)의 존재가 알려졌으므로⁵⁾ 혈장 바소프레신 농도를 확인하기 어려운 대부분의 임상 상황에서 SIADH 대신 SIAD라고 표현하는 것이 정확하다.

신성 부적절항이뇨증후군 (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD)

2005년 Feldman 등은 SIADH 진단에 부합하지만, 혈장 바소프레신은 검출되지 않는 2명의 남자 영아에서 바소프레신-2 수용체의 기능항진 돌연변이를 보고하였다⁵⁾. 바소프레신-2 수용체 유전자의 DNA sequencing 결과 두 환아는 모두 같은 위치에서 R137C과 R137L 돌연변이를 각각 갖고 있었다. 이 유전자 부위는 신성 요붕증이 보고된 위치(R137H)이기도 하다⁶⁾. 그에 앞서 Tanaka 등은 3대에 걸쳐 요 희석능 장애가 발생한 가족성 저나트륨혈증을 보고하였으나 바소프레신-2 수용체 혹은 aquaporin-2 유전자에서 돌연변이를 찾지는 못했다⁷⁾. 그러나 aquaporin-2를 포함하여 바소프레신-2 수용체 이후 신호전달 과정 중 바소프레신-2 수용체 외에 다른 분자의 기능항진 돌연변이 가능성이 있을 수 있다⁸⁾.

또한 신성 부적절항이뇨증후군은 남자 영아에 국한하지 않고 성인 혹은 여자에서 발생할 수 있다. 어느 74세 남자 환자가 최초 SIADH로 진단되어 바소프레신-2 수용체 길항제의 임상연구에 포함되었다가 치료에 잘 반응하지 않아서 유전자 분석 결과 R137C 돌연변이를 찾아내었다⁹⁾. 이 가계로부터 동일한 돌연변이를 가진 hemizygous 남자 2명과 heterozygous 여자 4명이 추가로 확인되었다⁹⁾. 따라서 바소프레신-2 수용체의 기능항진 돌연변이를 지닌 채 오랫동안 별 증상 없이 지낼 수 있으므로, 특발성 SIADH로 진단하는 노인 환자에서도 신성 부적절항이뇨증후군 가능성을 고려해야 할 것이다.

부적절항이뇨증후군 (syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)의 원인

부적절항이뇨증후군의 원인에는 폐 소세포암과 같은 바소프레신 분비 종양과 바소프레신 분비 이상을 초래할 수 있는 시상하부/뇌하수체 질환이 있다. 그밖에 악성종양, 폐질환 및 중추신경계질환에서 부적절한 바소프레신 분비 혹은 시상하부의 삼투자극 역치변화(reset osmostat)가 초래되어 부적절항이뇨증후군이 발생하기도 한다¹⁰⁾.

여러 약물들 또한 부적절항이뇨증후군의 주요 원인이다. 그 기전을 바소프레신 분비 증가, 신장에서 바소프레신에 대한 작용

강화, reset osmostat 등으로 구분할 수 있으나¹¹⁾, 분명하지 않다. 예를 들어, 항암제이면서 루푸스신염에서 경정맥 주사로 흔히 사용되는 cyclophosphamide의 경우 주로 신장에서 바소프레신에 대한 작용을 강화시키지만 바소프레신 분비를 자극하는 효과도 있다고 한다. 그러나 중추성 요붕증 환자에서도 cyclophosphamide 투여에 의해 수분저류가 발생된 예가 있기 때문에 그 대사물질이 신세관에 직접 작용하는 효과가 있을 것으로 생각한다¹²⁾. 최근 저자 등이 보고한 바에 따르면, 림프종과 루푸스신염 환자에서 저용량 경정맥 충격 cyclophosphamide 요법 후 저나트륨혈증이 드물지 않게 발생하므로 전처치로 사용하는 수액은 half-saline보다 생리식염수가 바람직하다¹³⁾.

저나트륨혈증을 유발하는 약물 중 비교적 흔한 것이 hydrochlorothiazide와 같은 티아지드 이뇨제이다. 티아지드 이뇨제에 의한 저나트륨혈증 발생기전은 단순하지 않은데, 요 중 나트륨 소실에 의한 체액량 결핍을 우선 일차요인으로 생각할 수 있으나 실제 임상상은 부적절항이뇨증후군에 가깝다¹⁴⁾. 또한 hydrochlorothiazide가 집합관에 직접 작용하여 수분흡수를 증가시키는 효과가 있고¹⁵⁾, 이를 aquaporin-2 발현이 매개할 가능성이 있다¹⁶⁾.

부적절항이뇨증후군의 병태생리

부적절항이뇨증후군에서 저나트륨혈증은 신장에서 수분 배설이 감소하여 초래된 체내 수분의 일차적 증가와 체액량 증가에 따른 이차적 나트륨 소실로 설명된다¹⁷⁾. 정상 성인에서 바소프레신을 외부에서 투여하여 유도한 SIADH 모델에서는 수분섭취를 제한하지 않는 동안 체중이 증가하지¹⁸⁾, 여러 임상연구에서는 SIADH 환자에서 체액 증가를 확인할 수 없었고¹⁹⁾, 실제로 임상에서 만나는 대부분의 SIADH 환자들은 오히려 여윈 경우가 많은 듯하다. 또한 혈 중 칼륨, 칼슘 혹은 알부민 농도는 나트륨 농도만큼 비례해서 감소하지 않는다. 따라서 부적절항이뇨증후군의 저나트륨혈증은 단순히 수분과잉에 의해 희석된 결과가 아니라 나트륨 등 용질 소실의 역할이 더 클 것으로 생각한다. SIADH 동물모델에서도 만성 저나트륨혈증 발생에 수분저류보다 이차적인 나트륨 소실이 더 크게 기여할 것이라 시사하였다^{20, 21)}.

Verbalis는 부적절항이뇨증후군 환자에서 발생하는 체액량 조절기전을 세포용적 조절기전에서 유추하여 다음과 같이 설명하였다¹⁹⁾. 초기에 부적절한 항이뇨 반응에 의해 수분이 저류되면 그 수분은 세포외액 및 세포내액 팽창을 유발한다. 이에 따른 보상 반응으로 세포내액과 세포외액에서 모두 유효 용질을 감소시키는 “volume-regulatory decrease”가 초래된다. 세포내액의 반응에는 stretch-activated channel과 osmolyte 합성 및 섭취 감소가 관여하고, 세포외액의 반응에는 pressure natriuresis와 나트륨배설촉진인자들이 작용할 것이다. 이러한 과정이 완성되어 새로운 항정상태에 이르면, 세포외액과 세포내액 양은 정상화 되지만 용질의 농도는 낮은 채로 남게 된다. 또한 일부 환자들은 완전한 항정상태에 이르지 못하고 체액량이 다소 과잉한 채로 유지될 수 있으므로, 어느 적응 단계에 속하는가에 따라 저나트륨혈증의 주요인이 수분저류에 있는지 혹은 용질 결핍에 있는지 가늠하게 될 것이다.

뇌성 염분소실(cerebral salt wasting, CSW) 혹은 신성 염분소실(renal salt wasting, RSW)

부적절항이뇨증후군과 유사한 임상상으로 감별해야 할 것이 뇌성 염분소실 (cerebral salt wasting, CSW)이다. 이는 중추 신경계 손상 환자에서 세포외액 결핍을 동반한 저나트륨혈증인 경우로 알려졌지만²²⁾, 최근에는 뇌질환 없이도 발생한다고 보고되어²³⁾ 신성 염분소실 (renal salt wasting, RSW)로 부르는 것이 정확하다는 주장이 있다²⁴⁾. 또한, 체액량을 정확하게 평가할 수 없는 임상적 한계 상황에서 부적절항이뇨증후군과 뇌성 염분소실을 감별하기 어렵고, 부적절항이뇨증후군에서도 나트륨 결핍이 발생하며, 보고된 뇌성 염분소실 중 체액결핍을 자세히 기술한 예는 별로 없기에 그 실제 여부에 대한 의구심도 있다²⁵⁾. 특히 혈청 요산 농도는 부적절항이뇨증후군과 뇌성 염분소실에서 모두 낮은 것이 특징이다²⁶⁾. 요 중 요산 배설이 증가하는 이유를 부적절항이뇨증후군에서는 체액팽창, 뇌성 염분소실에서는 근위세관의 나트륨 재흡수 장애에 의한 것으로 각각 설명한다.

REFERENCES

- 1) Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology

- and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102:164–168, 1985
- 2) Wong LL, Verbalis JG: Vasopressin V2 receptor antagonists. *Cardiovasc Res* 51:391–402, 2001
 - 3) Robertson GL: Syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 321:538–539, 1989
 - 4) Kovacs L, Robertson G: Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:859–875, 1992
 - 5) Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda–Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 352:1884–1890, 2005
 - 6) Rosenthal W, Antaramian A, Gilbert S, Birnbaumer M: Nephrogenic diabetes insipidus: a V2 vasopressin receptor unable to stimulate adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 268:13030–13033, 1993
 - 7) Tanaka Y, Sugita K, Saito T, Muroya K, Ishikawa SE, Awazu M, Ogata T: Impaired urinary water excretion in a three–generation family. *Pediatr Nephrol* 16:820–822, 2001
 - 8) Gitelman SE, Feldman BJ, Rosenthal SM: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: a novel disorder in water balance in pediatric patients. *Am J Med* 119(7 Suppl 1):S54–S58, 2006
 - 9) Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol* 18:606–612, 2007
 - 10) Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064–2072, 2007
 - 11) Liamis G, Milionis H, Elisaf M: A review of drug–induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 52:144–153, 2008
 - 12) Campbell DM, Atkinson A, Gillis D, Sochetti EB: Cyclophosphamide and water retention: mechanism revisited. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:673–675, 2000
 - 13) Lee YC, Park JS, Lee CH, Bae SC, Kim IS, Kang CM, Kim GH: Hyponatraemia induced by low–dose intravenous pulse cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 25:1520–1524, 2010
 - 14) Spital A: Diuretic–induced hyponatremia. *Am J Nephrol* 19:447–452, 1999
 - 15) César KR, Magaldi AJ: Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol* 277:F756–F760, 1999
 - 16) Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS: Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium–induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin–2, Na–Cl co–transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 15:2836–2843, 2004
 - 17) Robertson GL: Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 119(7 Suppl 1):S36–S42, 2006
 - 18) Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O: Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 32:868–878, 1953
 - 19) Verbalis JG: Whole–body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 119(7 Suppl 1):S21–S29, 2006
 - 20) Smith MJ Jr, Cowley AW Jr, Guyton AC, Manning RD Jr: Acute and chronic effects of vasopressin on blood pressure, electrolytes, and fluid volumes. *Am J Physiol* 237:F232–F240, 1979
 - 21) Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Physiol* 267:R1617–R1625, 1994
 - 22) Diringer MN, Zazulia AR: Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *Neurologist* 12:117–126, 2006
 - 23) Maesaka JK, Miyawaki N, Palaia T, Fishbane S, Durham JH: Renal salt wasting without cerebral disease: diagnostic value of urate determinations in hyponatremia. *Kidney Int* 71:822–826, 2007
 - 24) Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E: Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 76:934–938, 2009
 - 25) Sterns RH, Silver SM: Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 19:194–196, 2008
 - 26) Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S: Cerebral salt–wasting syndrome: does it exist? *Nephron* 82:100–109, 1999