

# 저나트륨 혈증

전남대학교 의과대학 내과학교실

김수완 · 염충호 · 나명윤 · 김남호 · 최기철

## 서 론

저나트륨 혈증은 총 체 나트륨 양에 대한 총 체액량이 상대적으로 증가함으로써 혈청 나트륨 농도가 135 mEq/L 이하인 경우를 말하며, 임상적으로 비교적 흔하고 입원환자의 약 2.5-4%를 점유한다. 대부분의 환자에서 혈중 나트륨 농도는 120-130 mEq/L로 경한 저나트륨 혈증을 나타내며, 증상도 보이지 않는다. 하지만 혈청 농도가 120 mEq/L 이하인 심한 저나트륨 혈증은 영구적인 신경손상 및 사망에 이르게 된다. 임상에서 흔하게 볼 수 있고 중요한 분야임에도 불구하고 그 병태생리 및 치료에 일치된 견해가 없고 논란이 되고 있다. 특히 치료에 있어서 너무 빠른 교정은 중심 뇌교 수초용해가 초래되며, 너무 느린 교정은 많은 신경학적 손상을 가져오게 된다. 또한 비록 심하지 않는 저나트륨 혈증이라도 대부분 만성질환과 연관이 있으며, 특히 질환 진단의 지표가 된다. 증상이 심하지 않은 부신피질 기능부전, 뇌하수체 기능부전, 갑상선 기능 저하증이나 체액 감소 증상이 아직 심하지 않은 이뇨제 남용 환자의 진단의 시발점이 되기도 한다. 또한 저나트륨 혈증은 vincristine이나 cyclophosphamide와 같은 약제의 합병증으로 나타나기도 하며, 폐암의 조기 증상으로 발견되기도 한다. 따라서 증상이 없는 경한 저나트륨 혈증이라도 임상적으로 중요하며 반드시 진단적 접근이 이루어져야 한다.

## 저나트륨 혈증의 원인 질환

### 1. 원인 기전

요 회석 기전의 장애에 의해 대부분의 저나트륨 혈증이 발생한다. 요 회석기전의 장애는 다음과 같은 경우로 나눌 수 있다.

- ① 신성 요인: 사구체 여과율 감소, 또는 근위 세뇨

관에서 여과액 및 나트륨 재흡수 증가 등에 의해 요 회석에 관여하는 분절에 도달하는 여과액 감소

- ② 신원의 수분 불투과성 분절 즉, 헨레씨 고리의 비후 상행각(TALH) 또는 원위곡세뇨관 등의  $Na^+ - Cl^-$  상호 수송의 장애

- ③ 삼투압 감소에도 불구하고 지속적으로 분비되는 항이뇨 호르몬, 즉 대부분이 비삼투성 자극에 의해 분비되며, 가장 흔한 형태이다.

### 2. 원인 질환

비 저장성 저나트륨 혈증인 가성 저나트륨 혈증(교정되지 않는 중증 당뇨병 환자에서 고지혈증, 다발성 골수종같은 paraproteinemia시 혈장 감마글로불린의 이상증가), 전위성(고장성; 고혈당 및 고장성 만니톨이 가장 중요) 저나트륨 혈증 및 등장성 저나트륨 혈증(방광이나 전립선 질환시 경요도적 절제시에 사용하는 glycine 등이 함유된 세척액을 다량 사용시)이 아닌 진성 저삼투압성(저장성) 저나트륨 혈증이 진단되면 다음 단계로 환자의 순환혈량 상태가 감소했는지, 정상인지 또는 증가했는지를 판단하여야 한다(Table 1).

#### 1) 혈량 감소성 저나트륨 혈증: 총 체 나트륨량 감소를 동반한 저나트륨 혈증

혈액량 감소를 동반한 저나트륨 혈증 환자들은 총 나트륨 결핍과 수분 결핍을 동시에 가지고 있으면서, 나트륨 결핍이 수분 결핍보다 많은 경우이며, 입원환자 중 저나트륨 혈증 환자의 약 20%를 점유한다. 이는 위장관 또는 신장을 통해 다량의 수분 및 용질 배설이 일어난 후에 물 또는 저장성 수분을 섭취하는 경우이다. 기전은 용적 감소에 따른 비삼투성 자극에 의해 저장성 상태에서도 지속적으로 항이뇨 호르몬을 분비하기 때문이다. 대동맥궁이나 경동맥동에 있는 압 수용기와 좌심방에 위치한 압 수용기는 용적 감소에 반응하여 항이뇨 호르몬을 분비한다. 이런 경우 요 나트륨 농도를 측정하는 것이 도움이 된다.

Table 1. Causes of Hyponatremia

Hypovolemia (decreased total body sodium)	Euvolemia (near normal total body sodium)	Hypervolemia (increased total body sodium)
<b>Extrarenal sodium losses</b>	Diuretics	<b>Extrarenal disorders</b>
Vomiting (stead state)	Hypothyroidism	CHF
Diarrhea	Glucocorticoid deficiency	Hepatic cirrhosis
Fluid sequestration in "third spaces"	Drugs	<b>Renal disorders</b>
Peritonitis	Pain/emotional stress	Nephrotic syndrome
Pancreatitis	Respiratory failure	ARF
Rhabdomyolysis	Positive pressure breathing	CRF
Burns	SIADH	
	Primary polydipsia	
<b>Renal sodium losses</b>		
Diuretics		
Osmotic diuresis (glucose, urea, mannitol)		
Mineralocorticoid deficiency		
Salt-losing nephritis		

**(1) 위장관 및 제 3공간으로의 손실**

위장관에서 설사 또는 구토에 의한 나트륨 손실시에는 체액감소에 대해 신장에서 염화 나트륨을 재흡수하므로 요 나트륨 농도는 극히 낮다. 제 3공간으로의 체액이동은 복막염 및 췌장염시에 복강내로 이동하거나 장마비 또는 화상환자에서 소장내로 체액이동이 일어난다. 이런 경우 요 나트륨 농도는 대개 10 mEq/L 미만이며 소변은 고삼투압성을 띤다. 심한 구토에 동반된 대사성 알칼리증이 있는 경우 중탄산뇨가 발생한다. 중탄산이온은 재흡수 되지 않는 음이온으로 이의 배설을 위해서는 반드시 양이온이 함께 배설되어야 하며, 이런 경우 심한 체액결핍에도 불구하고 요 나트륨 농도는 20 mEq/L를 초과한다. 그러나, 소변중의 염소 농도는 10 mEq/L 미만이다. 만일 만성 신부전 환자처럼 신부전 장애가 매우 심한 경우에는 신장에서 염분 보존의 장애를 초래하므로 최대 요 농축이 일어나지 않는다.

**(2) 이뇨제**

이뇨제의 사용은 체액감소를 동반한 저나트륨 혈증의 가장 흔한 원인 중 하나이며, 요 나트륨 농도가 높다. 저나트륨 혈증은 대부분 thiazide 이뇨제 사용시 나타난다. 고리 이뇨제 또는 thiazide 이뇨제 사용에 따른 저나트륨 혈증의 발생빈도가 다른 이유는 각각의 이뇨제의 작용점이 다르기 때문이다. 고리 이뇨제는 헨레세 고리 비후 상행각(TALH)의 염화 나트륨

재흡수를 억제하여 수질 간질을 고장성으로 유지하는데 장애를 일으키며, 체액량 감소에 의해 항이뇨 호르몬의 분비가 촉진된다 하더라도 수질 고장성의 장애로 인해 항이뇨 호르몬에 대한 반응은 감소한다. 그러나 thiazide계 이뇨제는 요 농축 과정보다는 원위 곡 세뇨관에서 요 회석 과정의 장애를 초래한다. 저체중 여자 또는 고령의 환자들이 thiazide계 이뇨제 사용에 의한 저나트륨 혈증의 발생 가능성이 높으며, 이뇨제 사용 후 14일 이내에 대개 발생하지만 약 1/3에서는 치료시작 후 5일 이내에 발생한다.

**(3) 염분 손실성 신병증**

염분을 지속적으로 손실하는 상태는 사구체 여과율이 15 mL/min 이하인 중증 만성 신부전 환자에서 종종 나타나며, 저나트륨 혈증 및 체액량 감소를 특징으로 한다. 이런 경우는 수질성 낭종성 질환, 다낭성 신질환, 진통제 신병증, 만성 신우신염, 그리고 폐쇄성 요로병증 등에서 볼 수 있다. 근위세뇨관 제 2형 신세뇨관성 산증 환자들은 중등도의 신부전에도 불구하고 신장에서 나트륨 및 칼륨의 손실을 보인다. 이런 환자들은 중탄산뇨와 동반되어 소변으로 나트륨 배설이 이루어진다.

**(4) 염류코르티코이드 결핍**

저나트륨 혈증과 동반되어 세포외액의 감소, 요 나트륨 농도가 20 mEq/L 이상인 경우, 혈청 칼륨, 요소, 크레아티닌 등의 증가가 나타나는 경우 염류 콜르

티코이드의 결핍을 나타낸다. 호르몬 자체의 부족 보다는 세포외액의 감소에 의해 비삼투성 항이뇨 호르몬이 분비되어 저나트륨 혈증이 발생한다.

### (5) 삼투성 이뇨

체내의 삼투압 형성에 관여하며 재흡수 되지 않는 용질들은 신장에서 나트륨 배설을 일으켜 체액량 감소를 초래한다. 소변을 통한 당의 배설이 많은 심한 당뇨병 환자나 요로 폐쇄가 호전된 후에 요소 이뇨를 보이는 환자, 또는 만니톨 이뇨를 보이는 환자들은 모두 소변으로 나트륨 및 수분 손실을 보이며, 결국 체액량 감소 및 저나트륨 혈증을 일으킨다. 요 나트륨 농도는 전형적으로 20 mEq/L 이상이다. 당뇨병 환자에서는 케톤뇨에서 케톤에 의해 나트륨 손실이 심해진다. 당뇨병성 케톤산증, 기아, 그리고 알콜성 케톤산증 등에서 보이는  $\beta$ -hydroxybutyrate, acetoacetate 같은 케톤체들은 소변으로 전해질 손실을 일으키며 신장에서 나트륨 배설을 촉진한다.

### (6) 뇌 염분 낭비(cerebral salt wasting)

지주막하 출혈이 있는 환자에서 중추성 염분 낭비 증후군이 드물게 발생한다. 신장에서 염분을 재흡수하지 못하는 것이 주요 장애이며 결국 체액량 감소를 일으켜 항이뇨 호르몬 분비를 촉진한다. 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 한 연구에 의하면 뇌의 호르몬 생성 신경세포에서 brain natriuretic peptide(BNP)가 분비되어 요량 증가 및 나트륨 배설을 일으키는 것으로 제시되었다.

## 2) 혈량 과다성 저나트륨 혈증 : 총 체 나트륨량 증가를 동반하는 저나트륨 혈증

혈량 증가를 일으키는 경우 총 나트륨량 및 총 체 수분은 증가하지만 수분의 증가가 나트륨 증가 보다 많아서 저나트륨 혈증을 일으키며, 병원 입원중인 저나트륨 혈증 환자의 약 20%를 차지한다. 이런 경우는 울혈성 심부전, 간경화, 신중후군 및 신부전 등에서 볼 수 있다. 이런 경우 모두에서 수분배설의 장애와 동반된다.

### (1) 울혈성 심부전

울혈성 심부전 환자에서는 수분 배설의 장애가 동반된다. 울혈성 심부전 환자에서 부종이 있더라도 전신 평균 동맥압이 저하되어 있으면서 심박출량이 감소되어 있으므로 혈량은 결핍되어 있다. 결과적으로 유효 순환 혈량의 감소가 대동맥 및 경동맥에 존재하는 압수용기에 감지되어 항이뇨 호르몬 분비를 자극

하게 된다. 게다가 상대적인 혈량 감소로 인해 레닌-안지오텐신 계가 자극되며, norepinephrine 분비를 증가시켜, 결과적으로 사구체 여과율의 감소를 초래한다. 사구체 여과율의 감소에 의해 근위 세뇨관에서의 재흡수는 증가되고 원위 곡 세뇨관에 도달하는 수분의 양은 감소한다. 또한 낮은 심박출량 및 높은 안지오텐신 II 등은 갈증을 강력히 유발한다. 결국 신경호르몬에 의해 원위 곡 세뇨관에 도달하는 수분양이 감소하고 항이뇨 호르몬 분비는 증가되어 염화 나트륨 및 수분의 배설이 감소하여 저나트륨 혈증이 발생한다. 신경호르몬 계의 자극 정도와 심 구혈율(ejection fraction) 또는 심 기능 등급으로 측정하는 좌심실 기능부전의 정도 사이에는 상관관계가 있다.

심부전이 있는 환자에서는 이뇨제 사용 여부와 관계없이 항이뇨 호르몬은 상승되어 있다. 심부전이 임상적으로 호전되면 항이뇨 호르몬은 감소한다. 최근의 보고들에 의하면 실험적으로 유발한 울혈성 심부전이 있는 쥐에서 신장의 집합관 세포의 AQP-2 발현이 현저히 상향 조절되어 과량의 유리수분이 흡수됨이 밝혀졌다. 집합관 세포내에서 AQP-2의 내강막으로 세포내 targeting이 있는 것으로 밝혀짐으로써, AQP-2의 단기조절이 과도하게 활성화되었다는 것이 밝혀졌다. 이러한 효과는 대부분 순환 혈액내에 항이뇨 호르몬이 많이 분비되어 일어나는 것으로 보인다.

울혈성 심부전 환자에서 비삼투성 기전 역시 관계하는 것으로 제시되었다. 항이뇨 호르몬 분비에 대한 비삼투성 자극의 근거는 이런 환자들에서 교감신경계의 활성도가 증가되어 있기 때문이다. 후부하의 감소로 심장기능이 호전되면 혈장 항이뇨 호르몬도 감소하며 결국 수분 배설 역시 호전된다. 저나트륨 혈증의 정도는 심장질환의 심한 정도 및 환자의 생존율과 상관관계가 있다. 혈장 나트륨이 정상인 환자에 비해 137 mEq/L 이하로 감소되어 있는 경우 생존율은 상당히 감소한다. 실제로 혈청 나트륨이 125 mEq/L인 경우 매우 심한 심부전 상태를 의미한다. 이런 환자에 비스테로이드성 항염제를 사용하면 심부전 및 신부전이 악화될 가능성이 높다.

### (2) 간부전

간경화 및 간기능 부전이 있는 환자는 심부전이 있는 환자와 병태 생리학적으로 유사하다. 간경변의 특징은 말초 및 내장 혈관 확장이며 신성 나트륨 보존을 일으킨다. 이들은 모두 세포 외액이 증가되어 있으며

(부종, 복수 등), 내장 정맥이 확장되어 혈량이 증가되어 있다. 울혈성 심부전 환자와는 다르게 간경화 환자에서는 소화관 및 피부에 다발성의 동정맥류가 형성되어 있으므로 심박출량은 증가되어 있다. 진행된 만성 간질환 환자에서는 동맥혈관 확장이 저며지며, 혈관확장물질인 산화 질소가 이 과정에 증추적 역할을 한다. 산화 질소 생성을 억제하면 혈관 수축제에 대한 동맥 반응성의 저하 및 수분 배설 이상이 교정된다.

내장 동맥 혈관 확장 및 동정맥류의 형성은 평균 동맥압을 감소시키고 유효 심박출량을 감소시킨다. 유효 동맥 혈량 감소는 경동맥 및 신장의 압 수용기에 대한 자극을 감소시켜서 항이뇨 호르몬 분비 증가, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 활성화 및 norepinephrine 분비 등을 일으킨다. 결국 과역동적인 순환이 이루어지며 나트륨 및 수분 저류를 일으킨다. 간경변증이 점점 심해지는 환자는 간질환의 악화에 따라 혈장 레닌, norepinephrine, 항이뇨 호르몬 그리고 endothelin의 점차적인 증가를 가져온다. 여기에 동반되어 평균 동맥압 및 혈청 나트륨 농도 역시 점차적으로 감소한다. 저나트륨 혈증은 중증 간경변 환자의 불량한 장기간 예후의 강력한 지표다.

### (3) 신증후군

신기능이 정상인 신증후군 환자는 저알부민 혈증 및 혈장 교질삼투압 감소로 인한 Starling의 힘 변화로 인해 혈관내 용적이 감소되어 있다. 따라서 비삼투성 항이뇨 호르몬 분비를 일으켜서 수분 배설 장애를 야기한다. 위에 언급한 수분저류성 질환들에서는 AQP-2 발현이 증가되었는데 반해, puromycin 및 adriamycin에 의해 유발된 신증후군 쥐에서는 신 집합관의 AQP-2 및 AQP-3의 발현이 하향 조절되어 있다. AQP-2 및 AQP-3의 하향 조절과 함께 요 농축력의 감소는 세포외액량의 증가에 대한 적절한 반응으로 보인다.

### (4) 중증 신부전

급성 또는 만성 중증 신부전이 있는 환자에서는 기능을 하는 신원의 수가 감소한 상태에서 정상적인 염분 균형을 유지하기 위해 나트륨의 여과 배설 분획이 현저히 증가한다. 그러나 신장에서 나트륨을 배설하는 능력에 비해 더 많은 나트륨을 섭취하는 경우에는 부종이 발생하게 된다. 신부전이 있는 경우 신장의 수분 조절 폭이 좁은 이유는 아마도 매일 여과되는 여과액의 용량이 작기 때문이다. 사구체 여과율이 5

mL/min인 경우, 하루에 단지 7.2 L의 여과액 만이 생성되고 이중 아마도 30%, 즉 2.2 L 만이 신원의 요회석 분절에 도달한다. 따라서, 항이뇨 호르몬 분비가 완전히 억제된다면 최대 하루 2.2 L의 유리수분이 배설될 수 있다. 만일 수분섭취가 이보다 많을 경우, 양성 수분평형을 이루게 되어 저나트륨 혈증이 발생하게 된다.

### 3) 정상 혈량성 저나트륨 혈증: 총 체 나트륨 양이 정상이면서 저나트륨 혈증이 발생한 경우

순환혈량이 정상이면서 저나트륨 혈증이 발생하는 경우는 입원환자에서 발생한 저나트륨 혈증 환자의 약 1/3을 점유하여 가장 흔히 볼 수 있는 나트륨 평형 이상이다. 이런 환자들은 신체 검사상 총 체 나트륨 양이 증가한 소견은 없다. 체액량이 약간 증가할 수 있지만 부종은 발생하지 않는다.

#### (1) 당류코르티코이드 결핍

원발성 및 이차성 부신 기능부전이 있는 환자에서 당류코르티코이드 결핍에 의해 수분 배설의 장애를 가져온다. 뇌하수체 전엽부전 및 ACTH 부전에 의해 항이뇨 호르몬이 증가되어 수분배설의 장애를 초래한다. 이는 생리적 용량의 당류코르티코이드에 의해 교정될 수 있다. 또한 항이뇨 호르몬 분비와 관련이 없는 인자들, 즉 신장의 혈류역학 장애 및 신원의 요회석 분절에 도달하는 여과액의 감소 등이 관련 있는 것으로 알려졌다.

#### (2) 갑상선 기능 저하증

갑상선 기능 저하증 및 점액수종에서도 저나트륨 혈증이 발생한다. 심한 갑상선 기능 저하증에서는 심박출량 및 사구체 여과율이 감소되어 있다. 심박출량의 감소는 비삼투성 자극에 의해 항이뇨 호르몬 분비를 자극하고 사구체 여과율의 감소는 원위 곡 세뇨관에 도달하는 여과액을 감소시켜 유리수분 배설을 감소시킨다. 그러나 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다. 항이뇨 호르몬과 관련이 없다는 것을 밝히기 위해 연구자들은 치료받지 않은 점액수종 환자에 수분부하를 하여 항이뇨 호르몬 분비 억제가 정상적으로 발생하는 것을 알아냈다. 그러나, 다른 보고에서는 진행된 갑상선 기능 저하증 환자에서 기저상태 및 수분부하 상태에서 항이뇨 호르몬이 증가되어 있음을 밝혀냈다. 항이뇨 호르몬 의존성 또는 비의존성 기전이 함께 작용할 수 있지만, 저나트륨 혈증은 갑상선 호르몬제 투여에 의해 신속하게 교정된다.

**(3) 정신병**

급성 정신병이 있는 환자는 저나트륨 혈증을 일으키는 경향이 있다. 정신병에 사용하는 약물들이 흔히 저나트륨 혈증과 관계되지만, 정신병 자체만으로도 약물과 관계없이 저나트륨 혈증을 유발할 수 있다. 병태생리적 기전은 갈증이 증가하고, 낮은 삼투압에서도 항이노 호르몬이 분비되는 삼투조절기능의 경한 장애 및 항이노 호르몬에 대한 신장의 반응이 항진된 때문으로 보인다.

**(4) 술후 저나트륨 혈증**

입원 중에 발생하는 저나트륨 혈증의 환자들의 대부분은 증상이 없고, 체액량이 정상이며, 측정 가능한 양의 항이노 호르몬이 분비되는 환자들이다. 수술 후 저나트륨 혈증은 수술 후에 저장성 식염수 또는 5% 포도당액 등 전해질이 없는 수분을 과량 주입하면서, 동시에 항이노 호르몬의 작용으로 유리수분의 배설이 억제될 때 발생한다. 수술 후 저나트륨 혈증은 마취유도 후 24시간 이내에 거의 등장성인 식염수를 주입하였을 때에도 발생할 수 있다. 이런 경우 대부분은 항이노 호르몬의 영향으로 신장에서 전해질이 없는 유리수분을 과량 재흡수 하기 때문이다. 젊은 여성들의 일부에서 저나트륨 혈증은 뇌부종을 초래하여 경련 및 저산소혈증을 유발하여 비극적인 신경학적 손상을 일으키는 경우도 있다. 이는 아마도 주로 가임연령의 여성에서, 특히 산부인과적 수술 후에 잘 발생한다.

**(5) 약 물**

약물 유발성 저나트륨 혈증은 desmopressin (DDAVP : deamino-D-arginine-AVP) 같은 항이노

호르몬 유사물질, 항이노 호르몬 유리 촉진제, 또는 항이노 호르몬의 작용을 강화하는 약물들에 의해 유발된다. 다른 경우에는 그 기전이 잘 알려져 있지 않다.

**(6) 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군(syndrome of inappropriate ADH secretion; SIADH)**

입원환자에서 발생하는 저나트륨 혈증의 가장 흔한 원인이 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군임에도 불구하고 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군(SIADH)은 다른 원인 질환을 모두 배제한 다음에 진단할 수 있다(Table 2). 이는 항이노 호르몬의 삼투조절 기능의 장애를 특징으로 한다. 체액의 저장성에 비해 혈장 항이노 호르몬은 비정상적으로 분비되어 요농축을 일으킨다.

몇가지 원인들은 특별한 주의를 요한다(Table 3). 출혈, 중앙, 감염 그리고 외상 같은 중추신경계의 이상들은 항이노 호르몬을 과량 분비하여 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군을 일으킨다. 폐의 미세포암, 십이지장의 악성종양, 그리고 췌장 및 후각신경 신경아세포종 등은 이소성으로 종양 자체에서 항이노 호르몬을 분비한다. 이런 조직들의 세포는 시험관내에서도 삼투성 자극에 의해 항이노 호르몬을 분비할 수 있는 능력이 있다. 또 다른 원인으로 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염이 대두되었으며, 이는 입원환자의 35%를 차지한다. 이 환자들에서는 Pneumocystis carinii pneumonia(PCP), 중추신경계 감염 및 악성종양의 발생 등에 의해 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군이 발생한다.

항이노 호르몬 부적합 분비 증후군 환자에 대한 연

**Table 2. Criteria for the Diagnosis of SIADH**

---

**ESSENTIAL**

- Decreased effective osmolality of the extracellular fluid(P<sub>osm</sub> <275 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O)
- Inappropriate urinary concentration(U<sub>osm</sub> >100 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O with normal renal function) at some level of hyposmolality
- Clinical euvolesmia, as defined by the absence of signs of hypovolemia(orthostasis, tachycardia, decreased skin turgor, dry mucous membranes) or hypervolemia(subcutaneous edema, ascites)
- Elevated urinary sodium excretion while on a normal salt and water intake
- Absence of other potential causes of euvolemic hyposmolality : hypothyroidism, hypocortisolism(Addison's disease or pituitary ACTH insufficiency), renal failure and diuretic use

**SUPPLEMENTAL**

- Abnormal water load test(inability to excrete at least 90% of a 20mL/kg water load in 4 hours and/or failure to dilute U<sub>osm</sub> to <100 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O)
- Plasma AVP level inappropriately elevated relative to plasma osmolality
- No significant correction of plasma[Na<sup>+</sup>] with volume expansion but improvement after fluid restriction

---

**Table 3. Common Etiologies of SIADH**

**Tumors**

- Pulmonary/mediastinal(bronchogenic carcinoma; mesothelioma; thymoma)
- Nonchest(duodenal carcinoma; pancreatic carcinoma; ureteral/prostate carcinoma; uterine carcinoma; nasopharyngeal carcinoma; leukemia)

**Central nervous system disorders**

- Mass lesions(tumors; brain abscess; subdural hematoma)
- Inflammatory diseases(encephalitis; meningitis; systemic lupus; acute intermittent porphyria)
- Degenerative/demyelinative diseases(Guillain-Barre; spinal cord lesions)
- Miscellaneous(subarachnoid hemorrhage; head trauma; acute psychosis; delirium tremens; pituitary stalk section)

**Drug induced**

- Stimulated AVP release(nicotine; phenothiazine; tricyclics)
- Direct renal effects and/or potentiation of AVP antidiuretic effects(desmopressin[DDAVP]; oxytocin; prostaglandin synthesis inhibitors)
- Mixed or uncertain actions(chlorpropamide; clofibrate; carbamazepine and oxcarbamazepine; cyclophosphamide; vincristine; lisinopril; clozapine)

**Pulmonary diseases**

- Infections(tuberculosis; acute bacterial and viral pneumonia; aspergillosis; empyema)
- Mechanical/ventilatory(acute respiratory failure; COPD; positive pressure ventilation)

**Others**

- Acquired immunodeficiency syndrome and AIDS-related complex
- Senile atrophy
- Idiopathic

**Table 4. Major Steps in the Evaluation of Hyponatremia**

**Plasma osmolality**

- A. Low : true hyponatremia
- B. Normal or elevated : pseudo hyponatremia or renal failure

**Urine osmolality**

- A. Less than 100 mOsm/kg : primary polydipsia or reset osmostat
- B. Greater than 100 mOsm : other causes of true hyponatremia in which water excretion is impaired

**Urine sodium concentration**

- A. Less than 25 mEq/L : effective circulating volume depletion(including heart failure and hepatic cirrhosis), by dilution in primary polydipsia if the urine output is very high
- B. Greater than 40 mEq/L : SIADH, renal failure, reset osmostat, diuretics(when still acting), adrenal insufficiency, some patients with vomiting(in whom there is obligatory NaHCO<sub>3</sub> loss in the urine), osmotic diuretics

구에서 항이뇨 호르몬 분비의 여러가지 형태가 밝혀졌다. 약 1/3은 삼투 조절 역치의 하향조절(reset osmostat)에 의해 혈청 나트륨 농도에 따라 항이뇨 호르몬 분비가 적절하게 변화하지만 혈청 삼투압이 더 낮은 역치에서 분비되기 시작한다. 결과적으로, 이 역치보다 더 높은 유리 수분을 섭취하였을 경우 이를 배출하게 되고, 혈청 나트륨 농도는 새로운 더 낮은 농도, 즉 125-135 mEq/L를 형성한다. 이들 환자들에게서는 저나트륨 혈증의 교정은 불필요하며 또한 비효

과적이다. 나머지 환자들에서는 항이뇨 호르몬 분비의 특별한 유형을 보이지 않았으며, 혈청 나트륨 농도와 상관관계도 없었다. 이런 환자들은 용질이 없는 소변을 배설하지 못하며, 따라서, 섭취된 수분이 저류되고, 결국 중등도의 비부종성 체액 팽창을 일으켜, 희석성 저나트륨 혈증을 유발한다. 그러나, 체액팽창 및 저나트륨 혈증의 정도는 항이뇨 호르몬 이탈 현상에 의해 제한 받게 된다. 고전적 동물 실험에서 수분과 항이뇨 호르몬을 동시에 주입하였을 때 소변량은 증

가하였으며 소변 삼투압은 감소하였다. 최근 항이뇨에 대한 이탈은 AQP-2의 선택적인 현저한 발현 감소와 관련이 있으며, 기저측막 AQP-3와 AQP-4의 발현은 감소하지 않았음이 밝혀졌다. 그러나 이 실험에서 AQP-2의 내강막으로의 세포내 trafficking은 정상이었다. AQP-2 발현의 하향조절은 체액팽창의 유지와 관련이 있고, 혈장 또는 간질의 삼투압 변화와는 관련이 없는 것으로 보인다. 혈장 항이뇨 호르몬은 측정해보면 정상범위(10 pg/mL 까지)일 수 있지만, 저삼투압 상태의 혈장 항이뇨 호르몬은 항상 비정상이다.

### 저나트륨 혈증의 증상

저나트륨 혈증과 관련된 증상 및 저나트륨 혈증의 발생 속도는 치료계획을 세우는데 매우 중요하다. 혈청 나트륨 농도가 125 mEq/L 이상인 경우 대부분 증상이 없다. 혈청 나트륨 농도가 125-130 mEq/L인 경우 가장 저명한 임상증상은 오심, 구토 등의 소화기계 증상이 주로 나타난다. 신경정신 증상은 혈청 나트륨 농도가 125 mEq/L 미만으로 감소한 경우 주로 나타나며, 이는 저장성 상태에서 뇌부종이 발생하기 때문이다. 이런 증상들은 두통, 기면상태, 가역성 운동실조, 정신병, 발작, 그리고 혼수상태 등이 나타날 수 있다. 드물게는 삼투압 감소에 의해 심한 뇌부종이 초래되어 뇌압상승, 천막 탈출, 호흡 부전, 그리고 심한 경우 사망에 이르게 된다. 저나트륨 혈증이 급격히 발생하는 경우 뇌부종이 잘 발생하며, 수술 후 상태에서 저장성 수액을 주입하며 이노제를 사용하는 경우 전형적으로 볼 수 있다. 입원한 저나트륨 혈증 환자의 사망률은 10-50%로 이런 불량한 예후에 저장성과 기타 기저 원인과 분리가 어렵다. 저나트륨 혈증 환자에서 신경학적 증상은 신속하고 즉각적인 주의를 요하며, 즉시 치료하여야 한다.

저나트륨 혈증 환자의 치료는 환자의 증상이나 저나트륨 혈증 발생 속도에 따라 달라진다. 48시간 이내에 급격히 발생한 급성 저나트륨 혈증은 신속히 교정하지 않으면 뇌부종에 의해 영구적인 신경학적 후유증을 일으킬 가능성이 높은 반면에, 만성 저나트륨 혈증 환자에서는 저나트륨 혈증이 너무 빠르게 교정되는 경우 수초용해 현상을 일으킬 위험성이 높다.

### 1. 저장성에 대한 뇌의 적응

세포외액의 삼투압 감소는 수분을 세포내로 이동시켜 세포내 용적을 팽창시키고 결국 조직의 부종을 일으킨다. 두개골내의 한정된 공간에서 뇌세포 부종에 의해 뇌압이 상승되고, 위에서 언급한 신경학적 증후군을 일으킨다. 저나트륨 혈증의 대부분의 환자들은 뇌부종 발생 초기부터 이의 발생을 예방하기 위한 신체의 방어 기전들이 작동된다.

저나트륨 혈증 발생의 초기(1-3시간 이내)에는 뇌세포외액이 뇌척수액으로 이동하므로 뇌 세포외액 용적의 감소가 일어나며, 뇌척수액은 체순환으로 단락되어 돌아간다. 이런 과정은 매우 신속히 일어나며, 저나트륨 혈증 발생 30분 이내에 세포외액의 용질들( $\text{Na}^+$  및  $\text{Cl}^-$ )은 손실이 명백해진다. 저나트륨 혈증이 3시간 이상 지속되면 뇌는 세포성 전해질 및 유기용질을 손실함으로써 수분의 획득 없이 뇌의 삼투압을 낮춘다. 이런 방어기전은 저나트륨 혈증 발생 1-3시간 이내에 뇌의  $\text{K}^+$  함량이 감소함으로 알 수 있다.  $\text{KCl}$  손실은 24시간 이내에 완성된다. 그 후에도 저나트륨 혈증이 계속되면, 다른 유기용질들, 즉 phosphocreatine, myoinositol, 및 glutamine, glutamate, taurine 같은 아미노산 등이 손실된다. 이러한 유기 삼투성 용질(osmolytes)의 손실은 만성 저나트륨 혈증에서 뇌세포 용적 조절 기전 작동시 총 뇌세포 용질 감소의 약 1/3을 차지하며, 저나트륨 혈증시 뇌세포에서 이러한 유기 삼투성 용질들의 손실로 인해 저나트륨 혈증시 뇌세포 용적 조절기전은 일반적으로 48시간내에 완성된다. 이런 용질들의 손실로 인해 뇌세포 용적은 현저히 줄어든다. 72시간에서 96시간 이상동안 천천히 발생하는 저나트륨 혈증은 너무 신속히 교정할 경우 수초용해 현상의 위험성이 증가한다.

### 2. 저나트륨 혈증 환자에서 수초용해

심한 만성 저나트륨 혈증이 발생한 후 이를 교정하는 도중에 종종 치명적인 뇌손상을 보인다. 이와 같은 뇌교 수초용해(pontine myelinolysis) 또는 외내교 수초용해(extrapontine myelinolysis)는 만성 저나트륨 혈증에서 때로는 급성에서 부적절하게 과도한 교정으로 발생한다. 뇌교 또는 외내교 수초용해 증후군은 3-5주 이내에 사망율이 높으며, 근래에 와서는 생존율이 높아지고 있으나 신경장애풀 후유증으로 남기는 경우

가 많다. 진단은 컴퓨터 단층 촬영이나 자기공명영상으로 가능하며, 자기공명영상에 뇌간이나 뇌백질 부위를 보는데 유리하기 때문에 수초용해진단에 유용한 것으로 되어있다. 병변 초기에는 자기공명영상에서도 정상인 경우가 많아 대개 2-4주에 병변이 나타나므로 검사시행 시기에 신중을 기해야 할 것으로 보인다.

수초용해의 발생기전은 아직 정확히 밝혀져 있지 않다. 만성적인 저 삼투압 혈증에 적용되어있는 뇌세포는 같은 정도의 혈청 나트륨 상승 후에 정상 나트륨농도의 뇌세포에 비해 더욱 심한 뇌세포 탈수 현상을 보인다. 이는 저나트륨 혈증에 적용되어있는 동안 손실된 유기 삼투질의 재배치가 급격한 나트륨 교정 동안에 신속히 일어나지 못한 결과로 발생한다. 하지만 어떻게 이러한 뇌신경의 탈수가 수초용해를 일으키는지는 밝혀져 있지 않다. 혈청 나트륨 농도가 급격히 상승한 경우 뇌세포에서 수분이 밖으로 이동하게되고 뇌용적은 감소하게된다. 축삭에서 이러한 삼투압에 의한 세포용적 감소가 발생하면 주위 수초의 절단을 가져오게 된다. 수초용해에 특히 민감한 부위들은 신경원, 수초섬유 및 회돌기교세포가 서로 혼합되어있는 부위라는 사실은 이러한 병변의 조직학적 배치를 설명해준다. 또 다른 기전으로 저나트륨 혈증 뒤에 고장성 나트륨을 주입시 발생하는 혈뇌장벽의 삼투압성열림이다. 이러한 삼투압성열림은 저나트륨 혈증 교정후 90분-3시간 사이에 발생하며 이후에 회돌기 교세포-수삭 복합체에서 해부학적 변화가 발생한다. 따라서 혈뇌장벽의 삼투압성열림 후에 발생하는 수초독성인자의 유입이 수초변성 기전에 관여하는 것으로 보인다. 만성 저나트륨 혈증 쥐 실험에서 고장성 식염수 주입에 의한 교정은 뇌세포에서  $\text{Na}^+$ 과  $\text{Cl}^-$ 의 과교정을 초래하였다. 조직내 이온과 유기 삼투질 비의 증가가 또한 뇌손상에 중요한 작용을 하는 것으로 보인다. 마지막으로 저나트륨 혈증 동안에 보이는 항산화제(glutathione, taurine)의 삼투성 결핍이 삼투성 탈수초화 증후군에 관여한다.

수초용해에 노출된 환자들은 일반적으로 전형적인 이상성 경과를 취한다. 조기 교정기에는 저나트륨 혈증과 관련된 증상의 개선을 보인다. 하지만 약 3일 정도(0.5-7일) 경과 후 점차 신경증상의 악화가 나타난다. 전형적인 임상조건은 ① 운동장애가 서서히 진행되어 사지마비에 이르고, 호흡마비가 동반되기도 한다. ② 가성구마비 등 중추신경이상성이 올 수 있고, ③

행동이상, 의식저하, 나태감, 혼수상태 등 정신상태에 이상이 오지만 경련은 흔하지 않다. 임상증상은 저나트륨 혈증 교정 후 약 7일째까지 점차로 악화되며, 일부환자에서는 2주에서 1년 후에 점차적인 개선을 보이는 경우도 있다. 하지만 많은 경우에서 심한 신경장애를 남긴다.

### 3. 수초용해의 위험인자

#### 1) 교정속도와 정도

적절한 교정의 속도 및 그 정도에 있어서는 지난 십수년간 논란이 되어왔다. 하지만 심한 저나트륨 혈증의 지속으로 인한 치명적 손상을 피하면서 교정과정에서 발생하는 인위적인 신경손상을 막는 교정 속도 및 그 정도에 일치된 견해가 없다. 몇몇 연구자들은 신경 증상을 보이는 저나트륨 혈증 환자에서 혈청 나트륨 목표를 130 mEq/L로 잡고 교정을 하되 48시간에 25 mEq/L 이상은 교정하지 말라고 권장하며, 또다른 보고자들은 교정속도를 0.5 mEq/L/h, 12 mEq/L/24h, 18 mEq/L/48h를 권장하고 있다. 하지만 실험 데이터를 통해서 확실히 밝혀진 내용은 뇌 탈수질의 주된 위험인자는 교정속도가 아니라 일일 교정 양( $\Delta\text{SNa}$ )이라는 사실이다. 실제로 심한 만성 저나트륨 혈증(<120 mEq/L) 쥐 실험에서 뇌병변은  $\Delta\text{SNa}$ 가 25 mEq/L/24h 이상인 경우, 48시간 이상에 걸쳐서 교정하는 경우 일일교정이 각각 20 mEq/L/24h 이상인 경우에서 발생하였다. 이 기준 이하의 일일 혈중 나트륨 변동은 뇌에 내성을 보여주어, 쥐에서 뇌손상의 빈도는 약 6%로 비교적 낮은 빈도를 보였다. 첫 뇌병변은 일일 교정이  $\Delta\text{SNa}$  14-16 mEq/L/24h로 교정시 발생하였다.

두번째 중요한 문제는 교정 속도에 관한 문제이다. Soupart 등의 연구에 의하면 일일 교정 양이 상한선을 넘지 않는다면 심한 신경학적 증상을 보이는 경우에 있어서 처음 교정속도가  $\Delta\text{SNa}$  10 mEq/L/h 까지도 안전하며 효과적이라고 보고하였다. 따라서 증상을 보이는 심한 저나트륨 혈증 환자에서 치료 시작단계에서는 신경손상의 두려움 없이 빠른 속도로 교정이 가능하다. 하지만 일일 교정 상한선(20 mEq/L/24h)을 초과한다면 추가적인 신경손상을 초래하게 된다. 최근에 발표된 논문을 요약하여 보면 만성 또는 기간을 알 수 없는 저나트륨 혈증을 일일  $\Delta\text{SNa}$  10-15 mEq/L/24h 이상으로 교정하는 것은 바람직하지

못하다.  $\Delta\text{SNa}$  9-24 mEq/L/24h의 속도로 교정한 경우에서 합병된 신경손상에 대한 몇몇 보고가 있다. 이들 중 일부에서는 교정당시에 저칼륨 혈증을 보여 주었으며, 이것이 신경손상에 악영향을 주었을 것으로 보인다.

주요 신경합병증을 보이는 환자에서 처음 교정 속도 1-2 mEq/L/h는 3%(0.514 mEq/mL)를 1-2 mL/kg B.W./hr의 속도로 주입함으로써 얻을 수 있다. 이러한 처치는 환자 증상의 개선, 환자가 증상이 없었던 경우 혈청 나트륨이 >120 mEq/L에 도달하거나 총 증가된 양이 15 mEq/L/24hr인 경우 중단한다.

혈청 나트륨 교정의 동력학외에도 뇌교 또는 뇌뇌교 수초용해의 위험 인자로는 알코올 중독, 영양결핍, 간질환을 포함한 만성질환 및 화상 등이 잘 알려져 있다(Table 5).

## 2) 저칼륨혈증

수초용해가 일어났던 74명의 환자들에 대한 후향적 연구에서 이들 환자의 89%에서 교정 초기에 저칼륨 혈증이 있었다. 이들 중 20명에서 주기적인 혈청 나트륨 및 칼륨의 측정이 되어있었다. 이들의 첫 24시간 혈청 나트륨 교정 속도는 평균 20(범위 9-38) mEq/L/24hr였으며, 20명 중 6명에서는 <15 mEq/L/24hr 이하이었다. 따라서 적은 혈청 나트륨 상승(<15 mEq/L/24hr)에도 발생한 뇌손상 환자의 대부분에서 저칼륨혈증의 존재가 수초용해의 유발인자이었다.

왜 저칼륨혈증이 탈수초의 유발인자로 작용하는지는 아직 밝혀져 있지 않다. 저나트륨혈증에 대한 뇌적응과정에서 뇌세포의 칼륨양이 감소한다. 이와는 반대로 칼륨 결핍식이에 의해 심한 만성 칼륨결핍 및 저칼륨혈증이 유발되었을 때 골격근과는 달리 뇌칼륨양을 유지하는 보호기전이 작용하여 뇌칼륨양의 감소는 일어나지 않는다. 이러한 보호기전에도 불구하고 저칼륨혈증의 동시 존재는 저나트륨 혈증의 교정 동안에 발생하는 뇌세포의 칼륨의 재배치능력에 어느 정도

장애를 줄 것으로 사료된다. 따라서 저나트륨 혈증의 교정에 앞서, 동시에 저칼륨혈증의 교정이 필요하다.

## 3) 저산소혈증

저산소증은 급성 저나트륨 혈증과 관련되어 뇌의 저삼투압에 대한 적응능력을 방해하여 악화인자로 작용한다. 또한 저산소증은 뇌의 탈수에 대한 예민도를 증가시키고 만성 저나트륨 혈증 동안 혈청 나트륨 증가에 대한 뇌의 내성역치를 낮춘다.

## 저나트륨 혈증의 치료

저나트륨 혈증 치료시 첫째 중추 신경계 증상 유무, 둘째 저나트륨 혈증 발생 시기(급성 또는 만성), 셋째 저나트륨 혈증의 정도, 마지막으로 체액용적 상태 등을 고려하여야 한다. 증상을 동반한 저나트륨 혈증 환자가 임상적으로 혈량이 정상이거나 증가되어 있으면서 농축뇨(요 삼투압  $\geq 200$  mOsm/kg.H<sub>2</sub>O)를 배설하는 경우 고장성 식염수를 주입하여야 하며, 대개 furosemide를 함께 사용하는 데 이는 교정을 위해 주입한 용액에 의해 증가된 세포외액의 배출을 촉진한다. 그러나 신경학적 증상이 없어지거나 다른 증상의 호전을 보인 경우, 또는 혈청 나트륨 농도가 125 mEq/L에서 130 mEq/L 정도로 교정되면 고장성 식염수에 의한 급격한 교정은 중단하여야 한다. 증상을 동반하였더라도 희석된 소변(요 삼투압 <200 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O)을 배출하며 증상이 덜 심각한 경우는 수분 제한 후 관찰하여도 좋다. 그러나 중증 증상(경련 또는 혼수)은 고장성 식염수 주입을 요한다. 보충에 필요한 나트륨량을 다음과 같은 고식적인 방법[나트륨 요구량=총 체액×(원하는 혈청 나트륨 농도-현재 혈청 나트륨 농도)]에 의해 계산하는 경우 사용하는 용액의 나트륨 농도에 따라 계산이 복잡하므로 Adrogue 및 Madias는 Table 6과 같은 계산에 의한 교정을 권장한다. 다음은 저나트륨 혈증 치료시 Adrogue

Table 5. Hyponatremic Patients at Risk for Neurologic Complications

Acute cerebral edema	Osmotic demyelination syndrome
Postoperative menstruant females	Alcoholics
Elderly women taking thiazides	Malnourished patients
Children	Hypokalemic patients
Psychiatric polydipsic patients	Burn victims
Hypoxemic patients	Elderly women on thiazide diuretics

및 Madias가 권장한 공식에 의해서 치료한 증례들을 소개한다.

### 1. 술후 저나트륨 혈증

32세 여자, 충수돌기 절제술 2일 후 3회의 대발작, 수술 후 1일째 5% dextrose 5 L 주입하며, 상당한 양의 물을 마심. 임상적으로 정상 혈량, 체중 46 kg, 의식은 혼미, 통증자극에는 반응하나 명령에는 반응 안함.

검사 결과: 혈청 나트륨 112 mEq/L, 혈청 칼륨 4.1 mEq/L, 혈청 삼투압 228 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O, 요 삼투압 510 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O.

진단: 수술 후 수분 과부하 및 수분 저류에 의한 저장성 저나트륨 혈증.

총 체액량=23 L(0.5×46), Table 6의 계산에 의하면 3% NaCl 1 L 주입시 혈청 나트륨 16.7 mEq/L 상승[(513-112)÷(23+1)=16.7].

환자의 상태가 중증이므로 첫 3시간 동안 혈청 나트륨 농도를 3 mEq/L 상승시키기 위해서 0.18 L(3÷16.7)의 3% NaCl 주입 또는 시간당 60mL 주입이 필요, 매 2-3시간 간격으로 혈청 나트륨 농도를 측정.

3시간 후 혈청 나트륨 농도 115 mEq/L, 더 이상 발작은 발생 안하지만 자극에 대한 반응은 여전히 감

소. 따라서, 다음 6시간 동안 혈청 나트륨 농도를 3 mEq/L 상승시키기 위해 3% NaCl 주입 속도를 시간당 30 mL로 조정함.

9시간 후 혈청 나트륨 농도는 119 mEq/L로 교정되고, 더 이상 발작은 없으며, 간단한 명령에 반응을 보일 정도로 상태가 호전되어 고장성 식염수 주입은 중단하고, 환자의 상태와 혈청 나트륨 농도에 대해 주의 깊게 추적검사 함.

### 2. 혈량이 정상인 저나트륨 혈증

폐의 미세포암이 있는 58세 남자, 심한 의식 혼란 및 기면, 임상적으로 정상 혈량, 체중 60 kg, 혈청 나트륨 농도 108 mEq/L, 혈청 칼륨 농도 3.9 mEq/L, 혈청 삼투압 220 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O, 혈청 BUN 5 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.5 mg/dL, 요 삼투압 600 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O.

진단: 압에 의한 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 총 체액량=36 L(0.6×60), Table 6의 계산에 의하면 3% NaCl 1 L 주입시 혈청 나트륨 10.9 mEq/L 상승[(513-108)÷(36+1)=10.9].

초기 치료 목표는 첫 12시간 동안 혈청 나트륨 농도를 5 mEq/L 상승시키기 위해서 0.46 L(5÷10.9)의 3% NaCl 주입 또는 시간당 38 mL 주입이 필요.

Table 6. Formulas for Use in Managing Hyponatremia and Characteristics of Infusates

Formula	Clinical use	
1. Changes in serum Na <sup>+</sup> = $\frac{\text{infusate Na}^+ - \text{serum Na}^+}{\text{total body water} + 1}$	Estimate the effect of 1 liter of any infusate on serum Na <sup>+</sup>	
2. Changes in serum Na <sup>+</sup> = $\frac{(\text{infusate Na}^+ + \text{infusate K}^+) - \text{serum Na}^+}{\text{total body water} + 1}$	Estimate the effect of 1 liter of any infusate containing Na <sup>+</sup> and K <sup>+</sup> on serum Na <sup>+</sup>	
Infusate	Infusate Na <sup>+</sup>	Extracellular fluid distribution
5% sodium chloride	855	100
3% sodium chloride	513	100
0.9% sodium chloride	154	100
Ringer's lactate solution	130	97
0.45% sodium chloride	77	73
0.2% sodium chloride in 5% dextrose	34	55
5% dextrose	0	40

The estimated total body water(in liter) is calculated as a fraction of body water. The fraction is 0.6 in children; 0.6 and 0.5 in nonelderly men and women, respectively; and 0.5 and 0.45 in elderly men and women, respectively

12시간 후 혈청 나트륨 농도 114 mEq/L, 의식상태 호전. 따라서, 고장성 식염수 주입은 중단하고 수분제한 및 환자 상태에 대해 주의 깊게 관찰. 다음 12시간 동안 혈청 나트륨 농도를 2 mEq/L 상승시킴.

24시간 후 혈청 나트륨 농도는 115 mEq/L, 의식이 명확해져 저나트륨 혈증에 대한 장기적인 치료 시작.

### 3. 혈량 감소를 동반한 저나트륨 혈증

68세 여자, 점차적으로 진행되는 의식장애 및 기절, 고혈압 치료를 위해 저염식 및 일일 hydrochlorothiazide 25 mg 복용한 병력, 최근 3일간 설사, 체중 60 kg, 혈압 96/56 mmHg, 맥박 110회/분, 편평한 경정맥, 피부 긴장도 감소.

검사 결과: 혈청 나트륨 농도 106 mEq/L, 혈청 칼륨 농도 2.2 mEq/L, 혈청 중탄산 나트륨 26 mEq/L, 혈청 BUN 46 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.4 mg/dL, 혈청 삼투압 232 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O, 요 삼투압 650 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O.

진단: thiazide 치료, 설사에 의한 소화관의 나트륨 및 칼륨 손실 등에 의한 저장성 저나트륨 혈증.

총 체액량=27 L(0.45×60), Table 8의 계산에 의하면 30 mEq/L의 염화칼륨을 포함한 생리 식염수 1 L 주입시 혈청 나트륨 2.8 mEq/L 상승( $[(154+30)-106] \div (27+1)=2.8$ ).

환자가 혈류역학적으로 불안정하므로 첫 2시간 동안 시간당 1L씩 주입. 2시간 후 혈압 128/72 mmHg, 의식상태 호전, 혈청 나트륨 농도 112 mEq/L, 혈청 칼륨 농도 3.0 mEq/L.

환자의 세포외액량이 정상으로 회복되면 AVP 분비에 대한 비삼투성 자극이 없어지므로 급격하게 저장성 소변을 배출하여 저나트륨 혈증의 교정이 너무 빨라진다. 따라서 0.45% NaCl+KCl 30 mEq/L로 바꾸어 시간당 100 mL로 주입. 이 용액 1L 주입시 혈청 나트륨 농도의 변화는 미미하므로( $[(77+30)-112] \div (27+1)=-0.2$ ), 소변중의 나트륨 및 칼륨 농도가 주입하는 용액에 비해 낮으므로 저나트륨 혈증은 서서히 교정된다.

12시간 후 환자 상태는 서서히 호전되며, 혈청 나트륨 농도 114 mEq/L, 혈청 칼륨 농도 3.2 mEq/L로 교정됨. 다음 12시간 동안 더 느리게 교정하기 위해 5% 포도당액+KCl 30 mEq/L를 소변량에 맞춰 주입하며 장기적인 저나트륨 혈증 교정을 위한 치료 시작.

### 1) 급성 증상성 저나트륨 혈증

48시간 이내에 급격히 발생하며, 발작 또는 다른 신경학적 증상을 동반하는 급성 저나트륨 혈증은 거의 대부분이 저장성 수액을 주입 받은 입원환자에서 발생한다. 이런 환자에서 삼투성 탈수초 현상의 위험성보다 급성 뇌부종 발생의 위험성이 훨씬 높으므로 즉각 신속히 치료하여야 한다. 혈청 나트륨 농도는 신경학적 증상이 없어질 때까지 1-2 mEq/L/h의 속도로 교정하여야 하며, 혈청 나트륨을 완전히 정상으로 교정할 필요는 없다. 이때 투여할 수액의 삼투압이 요삼투압 보다 반드시 높아야 한다. 교정을 위해서는 고장성 식염수(3% NaCl)를 1-2 mL/h/kg으로 주입한다. Furosemide 같은 고리 이뇨제를 투여하여 유리수분의 배설을 촉진시키고 혈청 나트륨 농도의 정상화를 더 촉진할 수 있다. 만일 환자가 발작, 기면상태 또는 혼수상태 같은 심한 신경학적 증상을 호소하면 3% NaCl을 더 빠른 속도(4-6 mL/h/kg, 체중)로 주입할 수도 있다. 고장성 식염수를 주입할 때에는 혈청 전해질을 주의 깊게 추적 검사하여야 한다.

### 2) 만성 증상성 저나트륨 혈증

저나트륨 혈증의 발생이 48시간 이상 서서히 발생하였거나, 발생기간을 알 수 없는 경우 치료는 신중히 결정하여야 한다. 삼투성 탈수초는 교정 속도에 의해 발생하는지 또는 총 교정 정도에 의해 발생하는지는 확실하지 않다. 빠른 시간에 신속히 교정하는 경우 주어진 시간에 더 많은 양의 나트륨을 교정하게 되므로 임상적으로 두가지 경우를 구분하기는 쉽지 않다. 따라서 증상이 있는 저나트륨 혈증 환자의 치료에 있어 이 두가지 경우를 모두 염두에 두어야 한다. Berl 등이 권장한 성공적인 치료를 위한 기본지침은 다음과 같다.

① 심한 만성 저나트륨 혈증일지라도 뇌의 수분은 단지 약 10% 정도만 증가하므로, 혈청 나트륨을 신속히 10% 정도 상승시키거나 약 10 mEq/L 상승시킨다.

② 초기 교정 후에는 1.0-1.5 mEq/L/h 이상의 교정속도를 넘지 않는다.

③ 24시간 이내에 혈청 나트륨을 15 mEq/L 이상 상승시키지 않는다.

그러나 최근 많은 연구자들은 증상이 있는 만성 저나트륨 혈증 환자나 기간이 미정인 증상이 있는 저나트륨 혈증 환자의 치료시, 증상이 경미하면 교정속도는 시간당 0.5 mEq/L을 넘지 말아야 하나, 중증 증

상 환자는 급성 저나트륨 혈증 환자의 치료와 같이 초기 교정 속도를 시간당 1-2 mEq/L(3% NaCl로 1-2 mL/kg/hr)로 수시간 신속한 교정이 필요하며, 이때 총 교정 정도는 10 mEq/L 미만이며, 보통 3-7 mEq/L 정도 교정하면 증중 증상이 사라진다. 초기 교정 후에는 보다 완만한 교정이 요구되며 대개 시간당 교정 속도는 0.5 mEq/L 미만이어야 한다. 이때 무엇보다도 가장 중요한 사항은 총 교정 정도이다. 즉 첫 24 시간의 교정 정도가 10 mEq/L를 넘어서는 안되며, 첫 48시간 동안 18 mEq/L를 초과하지 말 것을 권장한다. 그러나 항상 수액의 주입속도 및 수액에 들어있는 전해질의 농도와 소변양 및 소변 중에 배설되는 전해질의 농도를 함께 고려하는 것이 중요하다. 일단 원하는 혈청 나트륨 농도에 이르게 되면 수분을 제한하여야 한다.

### 3) 만성 무증상성 저나트륨 혈증

증상이 없는 만성 저나트륨 혈증에 대한 접근방법은 다르다. 먼저 기저질환이 있는지 알아보아야 하며, 갑상선 기능저하증, 부신 기능부전, 그리고 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 등을 원인질환으로 고려하여야 한다. 환자가 복용하고 있는 약물도 자세히 살펴보고 필요하면 용량 등을 조절하여야 한다. 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 환자에서 원인을 알 수 없거나 치료할 수 없는 경우, 혈청 긴장성이 급격히 변할 경우 뇌수분 손실 및 탈수초 현상을 초래할 위험성이 많으므로 보존적 요법만 시행하여야 한다.

#### (1) 수분제한

증상이 없는 만성 저나트륨 혈증 환자 및 만성 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 환자에서 수분 제한은 치료의 대들보이다. 이 방법은 쉽게 시행할 수 있고 환자가 잘 협조해 준다면 대개 성공한다. 혈청 나트륨 농도를 일정하게 유지하기 위한 수분제한의 정도는 다음과 같이 계산하여야 한다. 환자의 최대 소변양(Vmax)은 일일 삼투용질 부하(daily osmolar load [OL]) 및 최소 요 삼투압(Uosm)min에 의해 결정된다.

$$\text{최대 요량}(V_{\max}) = \frac{\text{일일 삼투용질 부하(OL)}}{\text{최소 요 삼투압}([U_{\text{osm}}]_{\min})}$$

최소 요 삼투압은 요회석능 장애의 심한 정도를 기능적으로 나타내는 것이다. 정상적인 복미 식단에서는 일일 삼투용질 부하(OL)는 약 10 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O(체중이 70 kg인 경우 700 mOsm)이다. 건강한 사람에

서 순환혈액 중에 항이뇨 호르몬이 없는 경우 최소 요 삼투압은 50 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O이다. 따라서, 하루 최대 소변양은 14 L까지 증가할 수 있다. 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 환자에서 요 삼투압이 500 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O 이하로 낮아지지 않는다고 가정하면, 700 mOsm/day의 같은 일일 삼투용질 부하에서는 하루에 단지 1.4 L의 소변이 배설된다. 따라서, 이 환자가 하루 1.4 L 이상의 수분을 섭취하면, 혈청 나트륨 농도는 낮아질 것이다. 만일 소변 회석능의 장애가 심하여 하루 1 L 이하의 수분을 섭취하여야 한다면, 환자의 혈청 나트륨 농도가 130 mEq/L 이하이면, 다른 치료방법으로 용질 배설을 증가시키거나 항이뇨 호르몬을 억제하는 약물을 투여하는 방법 등을 고려하여야 한다. 일반적으로 만성 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 환자에서 일일 수분 섭취는 800 mL 미만이어야 한다.

#### (2) 용질 배설을 증가시키기 위한 방법

만일 환자가 수분제한에 반응하지 않을 경우 용질 및 유리수분의 배설을 촉진하기 위해 용질의 섭취를 증가시킬 수 있다. 이는 소변의 용질 제거율을 증가시키기 위해 식사 중에 섭취하는 경구용 식염 및 단백 섭취를 증가시키는 것으로, 이 치료의 목표는 요 삼투압보다 더 높은 삼투압을 갖는 용액 및 식사를 섭취하는 것이다. 저나트륨 혈증의 치료에는 고리 이뇨제 및 많은 나트륨을 섭취(추가로 2-3 g의 NaCl)하는 것이 효과적이다. 이런 경우 이뇨제는 furosemide 40 mg을 1회 투여하면 충분하다. 마찬가지로 용질 부하를 증가시켜 요소를 투여하면 삼투성 이뇨를 일으켜 소변양을 증가시킨다. 이런 방법으로 저나트륨 혈증을 악화시키지 않고 요 농축의 변화도 없이 더 자유롭게 물을 섭취할 수 있다. 요소의 용량은 대개 하루 30-60 g이다. 주요 제한점은 위장관 부작용 및 맛이 안 좋다는 것이다. 요소 투여 전후의 전해질, 수분제거율을 측정하면 용질 부하의 효과를 알 수 있다.

#### (3) 약물을 통한 항이뇨 호르몬 억제

수분제한에 잘 협조하지 못하는 환자는 약물을 투여할 수 있다. 리튬은 항이뇨 호르몬의 효과를 억제하기 위해 최초로 사용되었던 약물이며 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군의 치료에 이용될 수 있다. 그러나 신경독성을 일으키고, 신쇠성을 예측할 수 없기 때문에 지금은 demeclocycline을 주로 사용한다. Demeclocycline은 신장의 집합관에서 cAMP의 합성 및 작

용을 억제한다. 치료 효과는 대개 투여 후 3-6일만에 나타나며 소변 삼투압의 감소로 알 수 있다. 자유롭게 물을 섭취하면서도 혈청 나트륨을 원하는 정도로 유지할 수 있는 최소한의 용량을 투여하여야 하며 대개 하루 600-1,200 mg 투여한다. 이 약물은 식사후 1-2 시간 후에 투여하고, 칼슘, 알루미늄, 및 마그네슘 등을 함유한 제산제와 함께 투여하여서는 안된다. 당뇨병 때문에 환자가 잘 협조하지 않을 수 있다. 피부 광과민성이 발생할 수 있으며, 소아환자에서는 치아 또는 뼈의 이상을 초래할 수 있다. 신독성 역시 발생할 수 있는데, 주로 이전부터 간기능 이상이 있던 환자에서 약물대사의 장애를 초래하여 발생한다. 마지막으로 집합관에서 항이뇨 호르몬의 작용을 길항하는 약물이 개발되고 있다. OPC-31260은 경구용으로 투여할 수 있는 고식적인 비펩티드  $V_2$  수용체 길항제이다. 저나트륨 혈증의 여러 동물 모델에서 OPC-31260의 투여로 괄목할만한 효과를 얻었으며, 최근 항이뇨 호르몬 부적합 분비 증후군 환자, 울혈성 심부전 및 간경변에 의한 저나트륨 혈증 환자에서 나트륨 및 칼륨 배설을 일으키지 않고 선택적 수분이뇨만을 일으켜서 성공적으로 사용되었다. 매우 효과적으로 작용할 것으로 기대되는 이러한 수분이뇨제(aquaretics)는 현재 임상 시험중이다.

#### 4) 저혈량성 저나트륨 혈증

혈량 감소를 동반한 저나트륨 혈증에서는 혈청 나트륨 및 수분이 함께 부족한 상태이므로 뇌세포에서 삼투성 이동이 거의 없다. 따라서 저나트륨 혈증에 의한 신경학적 증상은 매우 드물다. 0.9% NaCl을 투여하여 세포외액을 보충하면 비삼투성 자극에 의한 항이뇨 호르몬 분비를 교정할 수 있다.

#### 5) 혈량 과다성 저나트륨 혈증

혈량 증가를 동반한 저나트륨 혈증의 치료는 기저 질환인 만성 간질환, 심부전 등을 치료하여야 하므로 저나트륨 혈증 발생의 병태생리를 교정하기가 더 어렵다. 울혈성 심부전 환자에서는 나트륨 제한 뿐만 아니라 수분섭취 제한이 필수적이다. 치료에 반응이 없는 환자는 안지오텐신 전환효소 억제제 및 이뇨제를 함께 사용할 수 있다. 고리 이뇨제는 집합관에서 항이뇨 호르몬의 작용을 감소시켜 수분 재흡수를 감소시킨다. Demeclocycline 또한 수분 제거율을 증가시켜 저나트륨 혈증이 있는 만성 울혈성 심부전 환자에 사용된다. Thiazides는 요회석능 장애를 일으켜 저나트

륨 혈증이 심해질 수 있으므로 사용되어서는 안된다. 간경화가 있는 환자에서는 수분 및 식염 섭취제한이 치료에서 가장 중요하다. 일단 음성 나트륨 평형이 이루어지면 고리 이뇨제는 수분제거율을 증가시킨다. 심부전 및 간경화 환자에서  $V_2$  수용체 길항제인 OPC-31260와 같은 수분이뇨제(aquaretics)의 효과가 활발히 연구 중에 있다. 간경화가 있으면서 복수, 수분저류가 있는 환자에서 OPC-31260은 수분이뇨를 일으키는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 그러나 아직 임상적으로 널리 이용되지는 않고 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) Androgue HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1581-1589, 2000
- 2) Kumar S, Berl T: Sodium. *Lancet* 352:220-228, 1998
- 3) Lauriat SM, Berl T: The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 8:1599-1607, 1997
- 4) Soupart A, Decaux G: Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 46:149-169, 1996
- 5) Gross P, Reimann D, Meidel J, Doke C, Prospert F, Decaux G, Verbalis J, Schrier RW: The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 53 (Suppl 64):S6-S11, 1998
- 6) Oster JR, Singer I: Hyponatremia, hypoosmolality, and hypotonicity. *Arch Intern Med* 159:333-336, 1999
- 7) Laurenco R, Karp BI: Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57-62, 1997
- 8) Verbalis JG: Hyponatremia: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:636-652, 1993
- 9) Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 102:67-77, 1997
- 10) McManus ML, Church KB, Strange K: Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 333:1260-1266, 1995
- 11) Oh Ms, Kim HJ, Carroll HJ: Recommendation of treatment of symptomatic hyponatremia. *Nephron* 70:143-150, 1995