대한내과학회지: 제 77 권 부록 5 호 2009

전교통 동맥류 결찰술 후 발생한 무갈증을 동반한 중추성 요붕증 1예

원광대학교 의과대학 [1]내과학교실, [2]생리학교실

박종빈[1] · 진애령[1] · 유태양[1] · 노혜정[1] · 이문영[2] · 박병현[1] · 조정구[1]

A case of adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of an anterior communicating artery aneurysm

Jong Bin Park, M.D.[1], Ae Ryung Jin, M.D.[1], Tae Yang Yu, M.D.[1], Hye Jung Noh, M.D.[1], Moon Young Lee, M.D.[2], Byoung Hyun Park, M.D.[1], and Chung Gu Cho, M.D.[1]

Departments of [1]Internal Medicine and [2]Physiology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Central diabetes insipidus and adipsic disorders are often accompanied by abnormalities such as hypothalamic lesion. The development of hypothalamic diabetes insipidus with adipsia after clipping of an anterior communicating artery aneurysm has rarely been reported. Recently, we experienced a 52-year-old woman who presented with adipsia, polyuria, and hypernatremia after clipping of a ruptured aneurysm in the anterior communicating artery. She was diagnosed with hypothalamic diabetes insipidus and adipsic disorder and treated with intranasal desmopressin and regular water intake. This is the 11th case of adipsic diabetes insipidus associated with an anterior communicating artery aneurysm in the world, and the first reported case in Korea. (Korean J Med 77:S1217-S1221, 2009)

Key Words: Thirst; Diabetes insipidus; Anterior communicating artery aneurysm; Hypernatremia; Desmopressin

서 론

뇌 병변과 이에 대한 신경외과적 수술을 시행받은 환자에서 혈청 나트륨치의 변동은 종종 나타나는 검사 소견으로 뇌성 염분소실증후군과 항이뇨호르몬부적절분비증후군으로 인한 저나트륨혈증이 가장 흔한 이상소견이다[1]. 반면 수술 후 발생한 중추성 요붕증은 드물게 보고되고 있으며 이는 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬의 분비능에 이상에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다[2,3]. 중추성 요붕증은 전형적인 증상인 구갈과 다음증을 동반하게 되는데 삼투 수용체에 이상이 생긴 경우 중추성 요붕증과 함께 무갈증이 동반되어 발생하는 경우가 매우 드물게 보고되었으며 이 경우 전형적인 증상이 없기 때문에 진단이 늦어질 수 있다[4]. 저자들은 최근 거미막하 출혈로 내원하여 전교통 동맥류 결찰술을 시행받은 환자에서 무갈증을 동반한 중추성 요붕증이 발생한 예를 경험하여 이를 문헌의 고찰과 함께 보고하고자 한다.

• Received: 2009. 2. 11
• Accepted: 2009. 7. 14
• Correspondence to Hye Jung Noh, M.D., Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, 344-2 Shinyong-dong, Iksan-si, Jeollabuk-do 570-749, Korea E-mail: arra612@hanmail.net

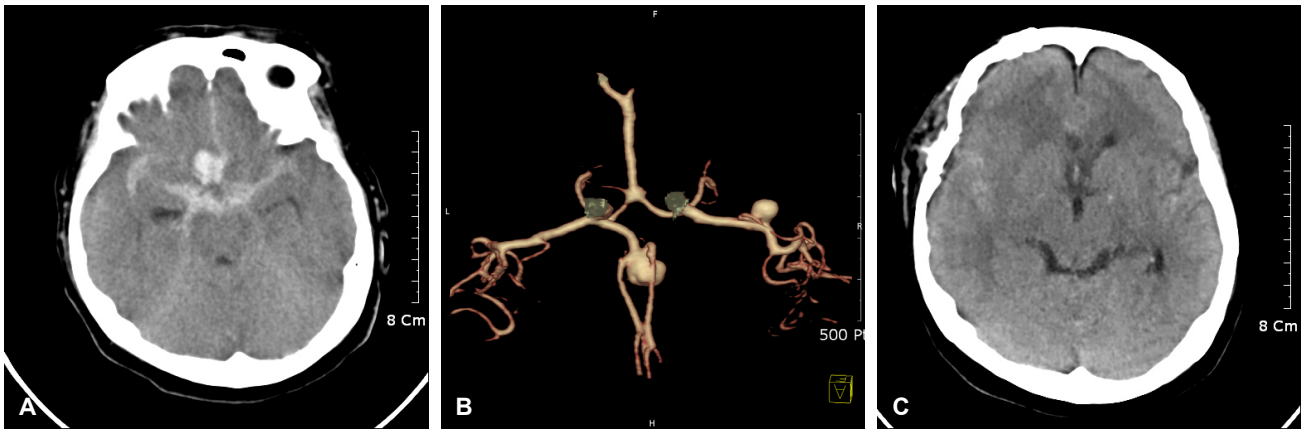


Figure 1. (A) Acute diffuse subarachnoid hemorrhage with localized hematoma in the anterior interhemispheric fissure, suggesting anterior communicating artery aneurysm rupture. (B) Ruptured anterior communicating artery aneurysm with anterosuperior direction and unruptured right middle cerebral artery bifurcation aneurysm. (C) Eight days after clipping the aneurysm, small residual high density subarachnoid hemorrhages in the anterior interhemispheric fissure, with possible postoperative brain parenchymal injury in right basal ganglia and frontal lobe, were observed.

증 례

환 자: 52세, 여자

주 소: 고나트륨혈증과 다뇨

현병력: 환자는 갑자기 발생한 두통과 의식저하를 주소로 내원하여 전교통 동맥류 파열에 의한 거미막밑 출혈과 우측 중뇌동맥 분지 부위의 동맥류로 진단받고 동맥류 결찰술을 시행받고 보존적 치료 중 고나트륨혈증과 다뇨가 발생하여 이에 대한 검사 및 치료를 위해 내분비 내과로 전과되었다.

사회력과 가족력: 특이소견 없음.

과거력: 환자는 약 1년 전 고혈압을 진단받고 투약 중이었으며 그 외 특이병력은 없었다.

진찰 소견: 거미막밑출혈로 응급실 내원 시 환자는 급성병색을 띄었으며 이학적 검사에서 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수는 90회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5℃로 안정적이었고, 글라스고우 혼수척도는 13점이었다. 국소적인 신경학적 이상은 보이지 않았으며 흉부와 복부 및 피부긴장도는 정상이었다. 환자는 뇌내동맥류와 거미막밑출혈에 대한 수술적 치료를 시행하였으며 수술 시 전교통 동맥에서 9×9 mm 크기의 동맥류를 확인할 수 있었고, 동맥류 경부를 박리하였을 때 시상하부 분지의 존재를 확인할 수 있었다. 환자는 수술적 치료와 약물 치료 중 의식정도는 점차 호전을 보였으나 명료하지는 못하였으며 활력 징후는 안정적이었다. 환자는 수술 2일째부터 다뇨증(150~200 mL/hr)을 보였으며, 하루에 경구로 섭취하는 수분의 양은 약 600~1,000 mL로 다뇨증에 비해 적은 양의 경구섭취를 보였고, 갈증을 느끼지 못하였다. 내분비 내과로 전과 당시 환자의 의식은 명료하지 못하였으며 단기 기억상실을 보였으나 지시에 따른 반응을 보였고, 피부긴장도 감소 등의 탈수 증세를 보였고, 활력징후는 비교적 안정적이었다.

검사 소견: 거미막밑출혈로 응급실 내원 시 말초혈액 검사에서 혈색소 13.0 g/dL, 백혈구 수 13,560/mm^3, 중성구 7,940/mm^3, 혈소판 수 199,000/mm^3로 경한 호중구 증다증과 백혈구 증다증을 보였으며, 혈액화학 검사에서 혈청요소 10.9 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 아스파르테이트아미노전이효소 20 U/L, 알라닌아미노전이효소 21 U/L, 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 혈청 삼투질농도 295 mOsm/kg로 경도의 저칼륨혈증 외 특이사항은 보이지 않았다.

거미막밑출혈을 진단받을 당시 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 전교통 동맥류 파열 및 이로 인한 대뇌반구간열과 실비안열 부위의 거미막밑 출혈과 우측 중뇌동맥 분지 부위의 동맥류를 확인할 수 있었으며 수술 8일 후 추적관찰한 뇌 전산화단층촬영에서 이전에 비해 거미막밑출혈량은 감소하였고, 우측 전두엽 부위에 소량의 경막하 체액집적를 확인할 수 있었다(그림 1). 수술 후 추적관찰한 혈액 검사에서 혈청 나트륨농도는 135.1~150 mEq/L으로 정상 범위을 유지하였고, 혈청 삼투질농도는 268~292 mOsm/kg로 약간 감소하거나 정상 범위 내에서 조절되었으나 수술 14일 후 혈청 나트륨은 153 mEq/L, 혈청 삼투질농도는 302 mOsm/kg으로 증가

Table 1. Changes in serum sodium, and serum and urine osmolarity within a hospital day.

	HD1	HD5	HD10	HD15	HD19	HD23	HD30	HD33	HD33	HD33	HD34	HD36	HD39	HD43
Serum sodium (135~150 mEq/L)	142	136	143.5	153	157	161	158	160.1	154	152	152	151	135.9	147
Serum osmolarity (280~295 mOsm/kg)	295	274	291	302	309	312	315	312	298	292	300	289	270	287
Urine Osmolarity (500~800 mOsm/kg)		501					171	412	542	642	77	590	770	92
		DDAVP challenge test ↑							⇑ Water deprivation test					

DDAVP, 1-deamino-8-D-arginine vasopressin; HD, hospital day.



Figure 2. Eighteen days after clipping of the aneurysm, there were no acute brain lesions or pituitary abnormalities.

되었고, 이후 지속적인 고나트륨혈증(152~161 mEq/L)과 혈청 고삼투질농도(296~325 mOsm/kg) 및 요 저삼투질농도(73~412 mOsm/kg)를 보였다(표 1).

수술의 합병증으로 발생할 수 있는 뇌하수체 기능 저하증에 대한 평가를 위해 시행한 호르몬 검사에서 부신피질자극호르몬 44.62 pg/mL, 코티솔 13.66 ug/dL, 갑상샘자극호르몬 1.734 uIU/mL, 유리티록신 0.91 ng/dL, 프로락틴 18.42 ng/mL, 황체형성호르몬 23.66 mIU/mL, 난포자극호르몬 52.33 mIL/mL, 성장호르몬 0.79 mg/mL, 인슐린유사성장인자 113.0 ng/mL, 레닌 1.3 ng/mL/hr, 알도스테론 9.1 ng/dL으로 정상 소견을 보였으나, 항이뇨호르몬은 0.54 pg/mL으로 감소되어 있었고, 75 g 경구 당부하 검사는 정상이었다. 뇌 자기공명영상 검사에서 뇌하수체 부위에 이상은 보이지 않았다(그림 2).

치료 및 경과: 환자는 탈수 증세를 보이고 혈청 나트륨농도와 삼투질농도가 상승하였음에도 불구하고 갈증을 느끼지 못하였으며 경구를 통한 수분섭취의 양은 제한적이었다(600~800 mL/day). 환자의 수분 총 섭취/배설량의 균형을 맞추기 위해 하루 2~3 L 가량의 수액이 정주되었으나 고나트륨혈증과 혈청 고삼투질농도는 지속되었다. 수술 27일 후 내분비내과로 전과되어 5% 포도당 용액의 정주와 경구 수분섭취를 증량하였으나 다뇨 및 고나트륨혈증, 혈청 고삼투질농도는 지속되었다. 다음, 갈증 등의 전형적인 요붕증의 증상을 보이지 않았으나 고나트륨혈증과 혈청 고삼투질농도 및 요 저삼투질농도를 보여 중추성 요붕증이 의심되었으며, 요붕증의 진단 및 원인을 감별하기 위하여 수분제한 검사를 시행하려 하였으나 고나트륨혈증과 탈수가 심하여 수분제한 검사를 시행하지 못하였고, 바소프레신 부하 검사와 함께 수분 공급을 위해 경구 수분 투여 및 5% 포도당 용액을 정주를 시행하였으며, 그 결과 혈청 나트륨은 160.1 mEq/L에서 152 mEq/L로 감소, 혈청 삼투질농도는 312 mOsm/kg에서 292 mOsm/kg로 정상화되었으며 요 삼투질농도는 412 mOsm/kg에서 642 mOsm/kg로 증가하였다. 바소프레신 부하 검사에 이어, 수분제한 검사를 시행하기 위해 수액의 정주 및 수분 경구섭취를 중단한 결과 혈청 나트륨농도는 152 mEq/L, 혈청 삼투질농도는 300 mOsm/kg로 증가, 요 삼투질농도는 77 mOsm/kg로 감소하여 중추성 요붕증을 확진할 수 있었다(표 1). 이러한 근거로 환자는 고혈청삼투질농도에도 불구하고 갈증을 느끼지 못하고 경구 수분 섭취가 감소되어 무갈증이 동반됨을 확진할 수 있었다. 이후 환자는 데스모프레신의 비강 분무(2회/day)와 하루 2 L 정도의 경구 수분 섭취 후 혈액 및 요 검사 소견의 호전을 보였으나 의식정도와 기억력 감소는 호전을 보이지 않았다.

고 찰

혈청 삼투질농도와 나트륨농도는 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬과 갈증 중추의 상호작용 의해 좁은 범위 내에서 조절된다[2]. 삼투수용체는 전방 시상하부 부위와 세 번 뇌실의 전벽 부위에 존재하는 organum vasculosum lamina terminalis (OVLT)에 위치하며 혈청 나트륨농도나 삼투질농도가 상승시 갈증을 유발하여 수분을 섭취함으로서 정상 나트륨과 삼투질농도를 유지하게 된다. 이와 더불어 항이뇨호르몬은 시상하부의 시상과 뇌실곁핵에 위치하는 macrocellular neuron에서 합성되어 뇌하수체 후엽에서 분비되며 집합뇨세관에 작용하여 수분의 재흡수와 농축뇨의 배출을 통해 정상 나트륨농도를 유지하게 된다[3].

중추성 요붕증은 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬의 결핍으로 인하여 요가 농축되지 못한 상태로 다량 배설되어 다뇨, 다음, 구갈, 야뇨 등의 증상을 유발하며 고나트륨혈증, 혈청 고삼투질농도, 요 저삼투질농도를 특징으로 하는 질환이다. 본 증례에서도 수술 1일 후 다음과 구갈 및 다음증은 보이지 않았으나 다뇨증이 발생하였으며 생화학 검사에서 고나트륨혈증, 혈청 고삼투질농도, 요 저삼투질농도와 낮은 항이뇨호르몬 수치를 보여 중추성 요붕증을 의심할 수 있었다. 환자는 요붕증이 의심되는 상황에서 구갈, 다음의 증상이 없었음에도 수술 후 초반에 정상 혈청 나트륨치와 삼투질농도가 유지된 것은 섭취/배설량의 균형을 맞추기 위해 하루 2~3 L의 수액이 정주되었기 때문일 것으로 추정해 볼 수 있으나 의식상태가 호전되고 음식물의 경구 섭취가 가능해지면서 정주 수액양이 감소하고 이로 인해 요붕증의 전형적인 검사 소견인 고나트륨혈증, 혈청 고삼투질농도, 요 저삼투질농도가 나타났을 것이다.

갈증중추인 삼투수용체와 뇌하수체 후엽의 항이뇨호르몬의 분비를 담당하는 부위는 해부학적으로 서로 가까이 위치하며 앞뇌동맥나 전교통 동맥에서 혈액을 공급 받게 되는데 이러한 부위에 손상이 있을 경우 항이뇨호르몬 분비 장애와 갈증감소증이 동반되어 나타날 수 있다[5]. 본 증례의 경우 환자가 요붕증에도 불구하고 치료 초기에 구갈, 다음의 증상이 나타나지 않은 것은 비교적 충분한 수액이 공급되었기 때문으로 추정해 볼 수도 있으나 이후 탈수 및 혈량 저하 상태에서도 갈증을 느끼지 못한 것은 전교통 동맥류 결찰술 후 중추성 요붕증과 더불어 갈증 감소증이 발생되었을 것으로 추정해 볼 수 있었다. 무갈증이 의심되고 탈수와 고나트륨혈증이 동반된 상태에서 수분제한 검사나 고장성 수액 부하 검사는 고나트륨혈증을 더욱 악화시킬 수 있어 5% 포도당 수액을 정주하며 바소프레신 부하 검사를 시행하였으며 그 결과 기준치에 비해 혈청 나트륨치와 삼투질농도가 감소하고, 요 삼투질농도가 증가하였고, 이후 시행한 수분 제한 검사에서 혈청 삼투질농도의 증가와 요 삼투질농도의 감소를 확인함으로써 중추성 요붕증을 진단한 수 있었다(표 1). 중추성 요붕증 환자의 대부분은 정상적인 갈증 중추 기능에 의해 소변으로 배출된 다량의 수분 보충을 위해 다량의 수분을 섭취하게 된다[6]. 그러나 본 증례에서와 같이 중추성 요붕증과 무갈증이 동반된 경우 나트륨 항상성의 불균형, 탈수, 신기능부전, 횡문근 융해증 및 발작을 일으켜 생명을 위협할 수 있음을 고려하여야 한다. 중추성 요붕증과 동반된 무갈증 환자의 가능한 원인으로는 septo-optic dysplasia를 포함하는 선천성 장애, 종자 세포종, 전교통 동맥류 파열과 결찰술, 두개인두종, 송과체종, 랑게르한스세포 조직구증, 신경유육종증, 두부 손상, 거대세포바이러스에 의한 뇌염, 비기능성 뇌하수체 선종, 프로락틴분비종양, 톨루엔에 노출된 경우가 보고되어 있다. 무갈증과 동반된 중추성 요붕중의 경우 뇌하수체 기능저하증과 미각의 소실, 체온 조절 기능의 소실을 포함하는 시상하부 기능의 이상과 시각이상, 편마비, 단기 기억 상실 및 인지기능장애 등의 신경학적 이상과 나트륨항상성 불균형에 기인하는 발작, 횡문근 융해증, 급성 신부전등이 이환되어 발생할 수 있다. 본 환자에서와 같이 전교통 동맥류 파열과 이에 대한 결찰술 이후 중추성 요붕증과 갈증감소증이 발생한 경우는 지금까지 약 10개의 증례가 있었으며, 이 경우 다른원인에 의한 무갈증을 동반한 중추성요붕증에 비해 평균발병은 38.2±3.2세로 비교적 높은 연령에서 발병하는 경향을 보였고, 뇌하수체 기능저하증은 적게 나타났다[7]. 본 증례에서도 뇌하수체 기능의 이상은 보이지 않았으며, 신경학적 이상으로 단기 기억력 소실과 인지 기능의 장애를 동반하였다.

Thompson 등의 무갈증 분류에 의하면 본 증례는 C형에 해당되며, 전교통 동맥류의 수술 후 발생하는 경우 본 증례와 같이 단기 기억 소실과 인지장애를 동반할 수 있기 때문에 주변 도움 없이는 환자 자신이 수분 섭취를 조절하는데 어려움이 있게 된다[8].

무갈증을 진단하는데 있어 정립된 기준은 없으나 Thompson 등은 고장성의 용액을 투여하여 항이뇨호르몬 수치와 갈증정도를 visual analog scale을 이용하여 측정하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다고[9] 하였으나 실제 임상에서 흔히 사용되는 검사법은 아니며, Vokes 등은 혈청 삼투질농도

가 305 mOsm/kg 이상이거나 혈청 나트륨농도가 150 mEq/L 이상일 때 갈증을 느끼지 못하는 경우 삼투수용체 기능부전에 기인한 갈증 감소증을 실질적으로 진단할 수 있다고 제안하였다[10]. 본 증례의 경우 고나트륨혈증으로 인하여 고장성 용액의 투여와 이에 따른 갈증 정도는 측정하지 못하였지만, 고나트륨혈증과 혈청 고삼투질농도에도 불구하고 환자는 갈증을 지각하지 못하여 삼투수용체 기능부전에 의한 갈증 감소증으로 진단할 수 있었다.

무갈증과 중추성 요붕증이 동반된 경우 약물 치료로는 데스모프레신을 사용하여 항이뇨호르몬의 부족을 보충하고, 수액 투여량을 확인하여 정상 나트륨농도를 유지할 수 있도록 수액투여량과 데스모프레신의 용량을 조절하는 것이 필요하다. 정상 나트륨농도를 보일 때의 체중을 확인하고 매일 체중을 측정하여 감소 시 부족한 만큼의 수액을 투여하도록 한다. 활동량이 증가하거나 체온이 증가할 때는 수액투여량을 늘리도록 하며 주기적으로 혈청 나트륨 농도와 삼투질농도를 확인하는 것이 필요하다. 또한 단기 기억 소실을 가진 환자에서 행동 수정 훈련이 도움이 될 수 있다[7,8,11]. 본 증례에서는 하루 2회 데스모프레신의 비강 분무를 시행하였고, 하루 1.5~2 L의 섭취량을 유지하며, 비교적 일정한 체중을 유지하도록 함으로써 고나트륨혈증과 고삼투질농도의 호전을 보였다.

요 약

뇌 병변 및 신경외과적 수술 후 발생하는 중추성 요붕증은 드물며, 갈증 중추인 삼투수용체에 병변이 동반될 경우 전형적인 요붕증의 증상이 구갈, 다음 증상의 발현이 없어 진단이 부적절해지거나 늦어질 수 있다. 저자들은 전교통 동맥류 결찰술을 시행받은 환자에서 무갈증이 동반된 중추성 요붕증 환자를 경험하여 두 가지 질환이 동시에 발생할 수 있음을 염두에 두고 빠른 진단 및 데스모프레신과 적절한 수분공급 등의 치료에 특별한 주의가 필요함을 강조하고자 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 갈증; 요붕증; 전교통동맥류; 고나트륨혈증; 데스모프레신

REFERENCES

1) Cardoso AP, Dragosavac D, Araújo S, Falcão AL, Terzi RG, Castro M, Marcondes FG, Melo TG, Oliveira RA, Cintra EA. *Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in post-operative neurosurgery. Arq Neuropsiquiatr 65:745-751, 2007*
2) Ball SG, Vaidja B, Baylis PH. *Hypothalamic adipsic syndrome: diagnosis and management. Clin Endocrinol 47:405-409, 1997*
3) Robertson GL. *Abnormalities of thirst regulation. Kidney Int 25:460-469, 1984*
4) McIver B, Connacher A, Whittle I, Baylis P, Thompson C. *Adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of anterior communicating artery aneurysm. BMJ 303:1465-1467, 1991*
5) Nguyen BN, Yablon SA, Chen CY. *Hypodipsic hypernatremia and diabetes insipidus following anterior communicating artery aneurysm clipping: diagnostic and therapeutic challenges in the amnestic rehabilitation patient. Brain Inj 15:975-980, 2001*
6) Baylis PH. *Disorders of antidiuretic hormone secretion. Med Interne 11:444-447, 1984*
7) Mavrakis AN, Tritos NA. *Diabetes insipidus with deficient thirst. Am J Kidney Dis 51:851-859, 2008*
8) McKenna K, Thompson C. *Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. Clin Endocrinol 49:139-152, 1998*
9) Thompson CJ, Bland J, Burd J, Baylis PH. *The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy man. Clin Sci 71:651-656, 1986*
10) Vokes TJ, Robertson GL. *Disorders of antidiuretic hormone. Endocrinol Metab Clin North Am 17:281-299, 1988*
11) Johnston S, Burgess J, McMillan T, Greenwood R. *Management of adipsia by a behavioural modification technique. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:272-274, 1991*