

만성 무증상 저나트륨혈증의 관리

전남대학교 의과대학 내과학교실

배 은 희

Management of Chronic Asymptomatic Hyponatremia

Eun Hui Bae

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Hyponatremia is a common clinical problem in hospitalized patients and nursing home residents. It may also occur in healthy athletes after endurance exercise. The majority of patients with hyponatremia are asymptomatic and do not require immediate correction of the hyponatremia. While mild hyponatremia has traditionally been considered benign, symptomatic hyponatremia is a medical emergency requiring rapid correction to prevent the worsening of brain edema. However, it has been suggested that mild hyponatremia may be associated with gait disturbance, attention deficits, and an increased risk of falls, which may result in fracture, and its presence predicts a poor prognosis. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is among the most frequent causes of chronic hyponatremia. Hyponatremia must be corrected slowly (<10~12 mmol/L within the first 24 h, and <18 mmol/L within the first 48 h) to avoid osmotic myelinolysis. Fluid restriction and demeclocycline are the treatments for chronic hyponatremia used most widely. However, fluid restriction is of limited use because of poor long-term compliance and demeclocycline lacks broad availability. In controlled clinical trials vaptans (a vasopressin receptor antagonist) was efficacious in mild to moderate SIADH with an acceptable safety profile. However, its long-term use is currently impractical and more data are needed. (Korean J Med 2011;80:15-19)

Key Words: Chronic hyponatremia; Vasopressin receptor antagonist; SIADH

서 론

세포외액에서 나트륨에 비해 수분이 증가한 것으로 정의 되는 저나트륨혈증은 입원 환자에서 가장 흔한 전해질 장애 이다. 경도의 저나트륨혈증(혈청 나트륨 <135 mmol/L)은 입원 환자들의 15~22%에서 외래 환자들의 약 7%에서 발생하며, 중등도의 저나트륨혈증(혈청 나트륨 <130 mmol/L)은 입원 환자의 1~7%에서 발생한다. 중등도의 저나트륨혈증은 환자의 예후와 직접 연관되어 있어 잘 치료되는 반면, 경도의 저나 트륨혈증은 뚜렷한 증상이 없어 인지되지 못하는 경우가 있 다. 그러나 최근의 연구들은 경도의 저나트륨혈증이 인지

장애, 보행장애를 발생시켜 낙상의 위험을 증가시키며, 골다 공증이 있는 환자에게서 골절의 위험이 증가하므로 궁극적 으로 사망률과 관계가 있다고 보고하고 있다[1,2]. 비록 경도 의 나트륨의 감소가 환자의 사망률을 증가시키더라도 그 원 인이 저나트륨혈증을 유발시킨 기저 질환의 중증도인지 아 니면 저나트륨 그 자체의 효과인지는 아직 밝혀지지 않았다. 따라서 실제 증상이 없는 저나트륨혈증이 정말로 존재하는 지와 경증의 저나트륨혈증을 적극적으로 치료해야 하는지에 대한 의문이 발생한다[3]. 아직까지 이러한 의문점은 임상에 서 중요하지 않게 간주되는데, 만성 경증의 저나트륨혈증에 대한 치료들은 효과가 미약할 뿐만 아니라 짐스럽고 귀찮기

때문이다. 그러나 경도의 저나트륨혈증이라도 기저 질환의 표지자가 될 수 있고, 병적 상태의 가능성이 있기 때문에 이를 인식하는 것이 중요하다.

저나트륨혈증의 증상

저나트륨혈증과 관련된 증상 및 저나트륨혈증의 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, 천막탈출, 호흡부전, 그리고 심한 경우 사망에 이르게 된다[4]. 저나트륨혈증이 급격히 발생하는 경우 뇌부종이 잘 발생하며, 수술 후 상태에서 저장성 수액을 주입하며 이뇨제를 사용하는 경우 전형적으로 볼 수 있다. 입원한 저나트륨혈증 환자의 사망률은 10~50%로 이런 불량한 예후에 저장성과 기타 기저 원인과 분리가 어렵다. 저나트륨혈증 환자에서 신경학적 증상은 신속하고 즉각적인 주의를 요하며, 즉시 치료하여야 한다.

저나트륨혈증의 치료

1. 급성 증상성 저나트륨혈증

치료의 결정에 있어서 가장 중요한 인자는 저나트륨혈증의 중등도, 기간, 증상의 유무이다. 48시간 이내에 발생한 증상이 있는 중증 저나트륨혈증에서는 임상경험상 빠른 치료가 타당하다. 이런 환자에서 삼투성 탈수초 현상의 위험성보다 급성 뇌부종 발생의 위험성이 훨씬 높으므로 즉각 신속히 치료하여야 한다. 고장성 식염수가 증상이 있는 저나트륨혈증 치료에 가장 효과적이나, 지속적인 치료에는 적절하지 않다. 고리 이뇨제는 고장성 식염수와 함께 정주로 투약하였을 경우 수분의 신장 배설을 증가시킬 수 있으며 특히 심혈관계 질환이 있거나 혈관내 용적 과부하가 예상되는 경우에 효과적이다. 고장성 식염수와 고리 이뇨제 동시 사용의 효과는 증명이 되었는데, 아마도 나트륨이 적게 포함된 대량의

소변을 배출함으로써 저나트륨혈증을 교정할 것으로 판단된다. 그러나 이런 치료 역시 장기적으로 시행할 수는 없으며 증상이 있는 급성기 환자의 치료에만 제한적으로 사용하여야 한다. 급성 저나트륨혈증 치료의 중요한 근본은 만성 저나트륨혈증의 위험성과 빠른 교정에 따른 위험성 사이의 균형을 유지하는 것이다. 24시간 동안 serum Na⁺ of > 10 mmol/L의 나트륨 교정과 48시간 동안 serum Na⁺ of > 18 mmol/L의 나트륨 교정 속도는 종종 영원한 신경학적 장애를 유발하는 삼투성 탈수초화의 위험성을 수없이 지니고 있다. 사실 치료로 사용되는 수액이 혈중 나트륨의 농도에 미치는 영향은 예측하기 어려워 증상이 있는 저나트륨혈증 환자의 치료에 초기 수액치료를 계산하는 수많은 공식이 제시되는 실정이다. Verbalis 등[5]이 제시한 간단하고 이해하기 쉬운 법칙이 임상가들에게서 널리 사용되는데, 시간당 1 mmol/L의 나트륨을 교정하기 위해서 환자의 몸무게와 동일한 수의 mL 단위의 수액을 1시간당 공급하는 것이다. 예를 들면, 70 kg 몸무게의 남성은 시간당 1 mmol/L의 교정을 위해서는 대략 1시간에 70 mL/h의 3% NaCl을 주입한다. 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[6]. 고장성 식염수를 주입할 때에는 혈청 전해질을 주의 깊게 추적검사하여야 한다.

2. 만성 무증상성 저나트륨혈증

수분제한: 증상이 없는 만성 저나트륨혈증에 대한 접근방법은 다르다. 먼저 기저 질환이 있는지 알아보아야 하며, 갑상선 기능저하증, 부신 기능부전, 그리고 항이노 호르몬 부적합 분비 증후군(SIADH) 등을 원인 질환으로 고려하여야 한다. 환자가 복용하고 있는 약물도 자세히 살펴보고 필요하면 용량 등을 조절하여야 한다. 무증상의 만성 저나트륨혈증 환자는 심각한 신경학적 후유증에 대한 위험이 낮지만, 급속하게 교정했을 때에는 삼투성 탈수초증의 발생 위험이 있다. 그러므로 치료는 저나트륨혈증을 매우 점진적으로 교정하는 것에 목표를 두어야 한다. 만성 저나트륨혈증을 일으키는 기저 질환을 교정하는 게 최선이나 이런 치료는 빈번히 이루어지지 못하는 게 실정이다. 고전적 치료로는 수액 제한(0.5~1.0 L/day)이 치료의 기본이며 비교적 효과적이며 안전한 치료라 하겠다[7]. 최대도 허용되는 수액의 양은 경구로 섭취되는 삼투성 용질의 양에 의하여 결정이 되므로 충분한 단백질과 나트륨의 섭취가 권장된다. 그러나 수액 제한 단독

치료만으로는 저나트륨혈증의 교정이 매우 더디며 지속적으로 교정된 상태를 유지하는 것은 어렵다. 더욱이 혈중 항이노 호르몬의 농도가 높음을 의미하는 소변의 삼투 농도가 높다는 것은 수액 제한 단독 치료가 성공하지 못할 것임을 시사한다.

경구용 식염 및 이노제: 만일 환자가 수분제한에 반응하지 않을 경우 용질 및 유리수분의 배설을 촉진하기 위해 용질의 섭취를 증가시킬 수 있다. 이는 소변의 용질 제거율을 증가시키기 위해 식사중에 섭취하는 경구용 식염 및 단백 섭취를 증가시키는 것으로, 이 치료의 목표는 요 삼투압보다 더 높은 삼투압을 갖는 용액 및 식사를 섭취하는 것이다. 저나트륨혈증의 치료에는 고리 이노제 및 많은 나트륨을 섭취(추가로 2~3 g의 NaCl)하는 것이 효과적이다. 이런 경우 이노제는 furosemide 40 mg을 1회 투여하면 충분하다. 만일 처음 8시간 동안의 이노효과가 하루 총 소변 양의 60% 미만일 경우 이노제 용량을 2배로 증량하여야 한다.

Demeclocycline: 만성 저나트륨혈증의 치료에 수많은 약제가 개발되었고, 이들은 주로 항이노 호르몬의 신장에서 작용을 억제하거나 신성 요붕증을 유발하는 기전으로 작용을 한다. Tetracycline 유도체인 demeclocycline은 만성 저나트륨혈증의 치료에 선호되었던 약제로 신성 요붕증을 유발시켜서 항이노 호르몬의 농도가 높음에도 불구하고 소변의 농도를 낮추는 역할을 한다. 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[8]. 이 약물은 식사 후 1~2시간 후에 투여하고, 갈슘, 알루미늄 및 마그네슘 등을 함유한 제산제와 함께 투여하여서는 안된다. 다뇨증 때문에 환자가 잘 협조하지 않을 수 있다. 피부 광과민성이 발생할 수 있으며, 소아 환자에서는 치아 또는 뼈의 이상을 초래할 수 있다. 신독성 역시 발생할 수 있는데, 주로 이전부터 간기능 이상이 있던 환자에서 약물대사의 장애를 초래하여 발생한다[9].

Lithium carbonate: 집합관의 주명세포에서 항이노 호르몬과 연관된 adenylate cyclase를 억제하여 65%의 환자에서 신성 요붕증을 발생시킨다[10]. Lithium은 신독성이 있고 혈중 Lithium 농도는 매우 다양하므로 주의 깊은 관찰을 요한다. 신장으로의 배설 역시 명확하지 못하여 현재는 사용되지 않는다.

Urea: 이는 소변의 나트륨 배설을 줄이며 지속적인 삼투성 이노작용을 유발한다. 30~60 g/day의 Urea 농도는 수액제한 치료 없이도 혈중 BUN 상승 없는 혈중 나트륨 농도를 올린다. Urea 치료는 장기적으로 부작용 없이 시행 가능하며 동물 실험에서도 이러한 치료가 뇌 탈수초화를 감소시키는 효과가 입증되었다[11]. 그러나 urea의 사용은 역겨운 냄새로 인하여 사용이 널리 받아들여지지 못하였고 고농도에서 요독증의 발생과 사용 편리한 형태로의 이용되지 못한다는 점이 단점이다.

V2 수용체 길항제(vaptans): 현재의 약리학적인 치료 접근법은 이용성, 효과, 안정성 및 보편성에서 모두 만족할만한 성과는 없는 상태이다. 이러한 현 치료의 제한점에 근거하여 경구 선택적 V2 수용체 길항제가 새로운 치료제로 기대를 모으고 있다. 최근 몇 년 동안 이런 새로운 제제에 대한 연구가 진행되었다. 이런 연구에서는 보면 vaptan을 사용하는데 환자의 체액량 상태(고체액성, 정상체액성, 저체액성)를 평가하는 것이 중요하다. 만약 저체액성 상태 환자에게 vaptan을 투약할 경우에 체액량 감소를 더욱 조장하여 순환계의 허탈을 유발할 수가 있기 때문이다. Tolvaptan의 효과는 SALT-1 and SALT-2 연구에서 증명이 되었다[12]. 30일간의 tolvaptan 임상연구는 심부전과 간경화에 의한 저나트륨혈증과 일부는 SIADH로(참가자의 40%) 진단된 지원자를 포함하였다. 교정 나트륨 농도의 예상치를 초과한 환자는 223명 중 4명이었고, 삼투성 탈수초화 부작용은 보고되지 않았다. 가장 흔한 부작용은 갈증과 입마름 증상이었다. 이 연구는 매우 엄격한 혈중 나트륨 측정을 지시하여서 실제 임상에서 매일 이 제제가 얼마나 안정성 있게 변하는지를 보여주었다. 가장 최근에 SALT-1과 SALT-2 연구의 연장으로 SALTWATER 연구가 진행되었다[13]. 총 111명이 경구 tolvaptan을 복용하였고, 평균 701일간 추적관찰하였다. 환자는 세 군(심부전 29.7%, 간경변증 18%, SIADH/others 52.3%)으로 분류되어 진행되었는데 평균 나트륨 농도는 SIADH 환자에서 131 mmol/L에서 >135 mmol/L로 상승하였고, 연구 기간 동안에 이 농도가 유지가 되었다. 가장 흔한 부작용은 빈뇨증, 구갈, 피로, 입마름, 다음, 다뇨였고, 3명의 SIADH 환자는 심각한 부작용을 경험하였다(2명은 탈수증, 1명은 경련). 결론적으로 tolvaptan의 지속적인 치료는 비교적 안정성 있게 혈중 나트륨의 농도를 올렸다[13]. 최근 conivaptan 연구에서는 비록 대상 환자군의 수가 제한적이지만 등장 및 고체액성 SIADH

Table 1. Vassopressin 2 receptor antagonists

	Dose	vasopressin receptor	administration	urine output	urine osmolality	24 hr urinary sodium excretion
Conivaptan (Vaprisol, Astellas Pharma)	20~40 mg daily	V _{1A} and V ₂	intravenous	increased	decreased	no change
Tolvaptan (Otsuka)	15~60 mg daily	V ₂	oral	increased	decreased	no change
Lixivaptan (Cardiokine)	100~200 mg	V ₂	oral	increased	decreased	hypovolemic:no change hypervolemic:increased
Satavaptan (Sanofi-Aventis)	12.5~50 mg	V ₂	oral	increased	decreased	no change

환자에서 conivaptan이 수분 배설을 증가시켜서 저나트륨혈증의 교정에 효과가 있다고 하였다[14]. EVEREST trial에서는 4,188명의 심부전 환자를 tolvaptan으로 치료하였을 때 임상경과의 차이를 분석하였다. 비록 대조군에 비하여 치료군에서 사망률의 차이는 없었지만 그외에 재원기간의 감소, 환자의 인지력 향상, 신경학적 및 기능적 상태 호전, 삶의 질 향상, 저나트륨혈증의 예방 등은 치료군에서 효과를 보였다 [15]. 이들 연구를 종합할 때 vaptan은 SIADH 환자의 혈중 나트륨 농도를 올리고 장기간 사용 시에 나트륨 농도를 유지시켜준다. 표 1은 SIADH에서 사용할 수 있는 vasopressin 수용체 길항제를 정리한 것이다. Tolvaptan, satavaptan, Lixivaptan이 경구용 제제로, conivaptan이 주사용 제제로 나와 있다. 현재 미국에서 tolvaptan과 conivaptan이 SIADH 환자 치료에 사용되어지고 있다. 그러나 FDA에서 승인된 유일한 약제인 tolvaptan는 병원 안에서만 시작을 할 수가 있고 이는 만성적 경증 저나트륨혈증의 환자에게 실용적으로 사용할 수가 없게 된다. 그리고 아직 많은 효과가 입증된 결과가 없는 상태에서 만성 질환의 치료에 많은 비용을 지불할지에 대한 의문도 발생한다. 일부 연구에서는 경증 저나트륨혈증을 교정하면 환자의 인지능력의 향상과 보행장애의 개선효과가 있음이 보고되고 있긴 하나, 이런 치료가 환자의 낙상이나 골절 그리고 사망률을 감소시킨다는 데이터는 없는 실정이다 [16]. 따라서 이런 치료가 삶의 질의 향상 및 이환율 감소 및 궁극적으로 사망률의 감소를 보이는지를 증명하기 위해서는 새로운 종료점을 통한 많은 연구가 필요한 실정이다. 또한, vaptans은 HMG-CoA reductase inhibitors나 칼슘통로 길항제와 같은 CYP3A4-매개성 대사를 하는 다른 약제와의 상호작용이 비교적 강하게 발생하므로 주의해야 하며[17], 특히 집중 감시가 이루어지지 못하는 상황에서의 만성 질환의 치료 시에는 더욱 주의해야 한다.

앞서 소개된 연구들에서 지속적으로 주장하는 개념은 저나트륨혈증이 종종 무시되는 경향이며 진단이 잘 되지 않고 충분히 관리되지 못하고 있다는 점이다. 이러한 상황에서 vaptan이 맹목적으로 널리 사용될 경우에 약제의 부작용을 증가시킬 수 있는 위험성이 있을 것이다. 예를 들어서 체액량 감소를 동반한 저나트륨혈증이나 심한 저나트륨혈증에 사용된다든지, 삼투성 탈수초화 반응이 잘 발생할 것으로 예상되는 환자에게 사용을 하는 경우가 그러하다. 따라서 이러한 새로운 약제의 효과를 충분히 얻기 위해서는 저나트륨혈증에 대하여 임상가들에게 교육을 증가시키는 노력이 필요할 것이며 tolvaptan 사용 후의 생존율 분석이 잘 이루어져야 한다. 현재 tolvaptan의 고비용이 저나트륨혈증의 치료에 새로운 약제의 빠른 확산에 장애물이 되고 있다.

결 론

경도의 저나트륨혈증은 뚜렷한 증상이 없어 인지되지 못하는 경우가 많으나, 최근 보고들은 인지장애, 보행장애, 낙상 등과 관련되어 궁극적으로 사망률을 증가시키므로 치료의 중요성을 강조하고 있다. 증상이 있는 급성 저나트륨혈증은 즉각적인 치료를 요하는 반면 증상이 없거나 경미한 만성 저나트륨혈증 교정의 제일 중요한 부분은 <10~12 mmol/L/day의 속도로 천천히 교정하는 것이다. SIADH가 만성 저나트륨혈증의 가장 흔한 원인이 되고, 치료는 기저 질환에 따라 다르나 종종 수분제한이 효과적이다. 하지만 이것을 장기적으로 사용하는 것에는 효과가 불분명하여 demeclocycline과 urea를 사용할 수 있으나 이 약제들 또한 효과나 안정성면에서 취약한 부분이 있다. 여러 연구에서 vasopressin 길항제인 vaptan이 효과적이고, 안정적인 결과를 입증하여 향후 만성 저나트륨혈증 치료에 많은 변화가 예상된다. 비록 vaptan이

아직까지는 탈수초화 반응과는 무관하였지만 빠른 교정을 피하기 위해서 적은 농도의 약물로 시작할 것을 권장한다. 그러나 현재까지는 고비용의 tolvaptan을 사용하여 만성 저나트륨혈증을 치료하는 것이 삶의 질의 향상 및 이환율 감소 및 궁극적으로 사망률의 감소를 보이는지에 대한 결과는 불명확한 상태로 이를 증명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

중심 단어: 만성저나트륨 혈증; 바소프레신

REFERENCES

1. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
2. Renneboog B, Decaux G. Determination of threshold for attention and gait deficits encountered in chronic hyponatremia [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:37A.
3. Schrier RW. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol* 2010;6:185.
4. Lien YH, Shapiro JL. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007;120:653-658.
5. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-S21.
6. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003;326:25-30.
7. Ellison DH, Berl T. Clinical practice: the syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-2072.
8. Cox M, Guzzo J, Morrison G, Singer I. Demeclocycline and therapy of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1977;86:113-114.
9. Curtis NJ, van Heyningen C, Turner JJ. Irreversible nephrotoxicity from demeclocycline in the treatment of hyponatremia. *Age Ageing* 2002;31:151-152.
10. White MG, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 1975;292:390-392.
11. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J* 1981;283:1081-1083.
12. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
13. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-712.
14. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007;27:447-457.
15. Konstam MA, Gheorghiadu M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
16. Greenberg A, Leichner RW. Treatment of chronic hyponatremia: now we know how, but do we know when or if? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:552-555.
17. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-1632.