

요 봉 증

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 보 완

Diabetes Insipidus

Bo-Wan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine,
Taegu, Korea

시상하부의 시상상핵(supraoptic nuclei) 및 실방핵(paraventricular nuclei)의 확대세포성 뉴론(magnocellular neuron)에서 합성된 arginine vasopressin(이하 AVP)은 항이뇨 호르몬으로 신장에서의 수분 배설을 조절하여 체내 수분 대사의 중추적 역할을 담당한다¹⁾. AVP는 신장의 원위 세뇨관과 집합관 세포의 수분 투과성을 증가시키며 내측 수질부위의 집합관(late collecting duct)에서 요소에 대한 투과도를 증가시킨다. AVP의 분비는 혈장 삼투질 농도의 변화 및 순환혈액량에 의해 조절된다. 혈장 삼투질 농도의 상승과 혈중 AVP 농도는 직접 연관되어 삼투질 농도가 1%만 증가하여도 시상하부의 삼투수용기 세포(osmoreceptor cell)에서 예민하게 감지하여 AVP 분비를 증가시킨다. 한편 혈압 또는 순환혈액량이 5-15% 감소할 경우 좌심실 및 경동맥동(carotid sinus)에 있는 용적수용기 또는 압력수용기에서 감지된 정보가 미주신경 및 경동맥동 신경을 통해 AVP 분비를 촉진한다.

AVP의 양적 부족이나 저항성 등으로 체내 수분대사의 장애가 초래되는 요붕증은 대개는 용이하게 진단되고 적절하게 관리할 수 있는 질병이기는 하다. 그러나 기저 질환에 따라 또는 수분 대사의 불균형 정도에 따라서 심한 고장성 탈수 및 고 Na혈증을 초래할 수 있으므로²⁾ 병인, 병태생리, 감별진단 및 치료에 대한 정확한 이해가 필요하다.

정의 및 분류

요붕증은 혈장 삼투질 농도에 비해 부적절하게 희석된 요를 비정상적으로 많이 배설하는 증후군이다. 임의로 수분을 섭취하는 일상의 하루동안 요량이 체중 kg당 50ml 이상이고 요비중은 1.01 미만이며 요 삼투질 농도는 300mOsm/kg 미만이다. 용질 배설량은 정상이다. 요붕증을 초래하는 기저 질병은 매우 다양하며 그 병인적 기전에 따라 네가지로 구분한다^{1, 3)}. 중추성, 시상하부성 또는 신경성(central, hypothalamic 또는 neurogenic) 요붕증은 AVP의 분비 결핍에 의해서, 신성(nephrogenic) 요붕증은 AVP의 항이뇨 작용에 대한 신세뇨관의 저항성에 의해서 발생한다. 성인에서 급작스럽게 발증한 요붕증은 대개 중추성이지만 신독성을 유발할 수 있는 약물에 의한 요붕증은-특히 만성 신세뇨관 기능장애가 있는 환자에서 급격하게 발증할 수도 있다. 그리고 원발성 변갈증(primary polydipsia)은 과도한 수분의 섭취에 의해 초래되며 구갈성(dipsogenic)과 심인성(psychogenic)으로 나눈다. 임신중에 일과성으로 나타나는 임신성 요붕증은 그 기전이 또다르다.

병 인

1. 중추성 요붕증

뇌하수체 후엽으로부터 AVP 분비가 저하되는 병인은 후천성, 선천성 및 원인 불명으로 구분된다. 후

천성 요붕증의 거의 대부분은 뇌하수체 후엽의 신경분비성 뉴론을 직접 파괴하는 기질적 병변에 의해 AVP 분비 결핍이 초래된다. 우선 뇌하수체경(stalk)의 절단성 병변에 의해 요붕증이 발생하려면 시상하부의 누두(infundibulum) 수준 또는 그 상부에서 절단된 후 신경세포가 역행적으로 퇴화되어 시상하부 시상상핵의 80% 이상이 소실되어야 한다^{4, 5)}. 따라서 중앙이나 기타 병변이 터키안 내부에 국한된 경우 요붕증이 초래되는 예는 거의 없다. 표 1에서 처럼 원발성 또는 전이성 중앙, 외상, 육아종, 혈관질환, 또는 감염 등 여러 가지 병변에 의해 일어날 수 있다. 중추성 요붕증의 또다른 형태로 당뇨병, 시신경위축, 농아 등이 동반되는 소위 DIDMOAD (Wolfram)증후군을 들 수 있으며 이는 유전적 성향을 보인다⁶⁾. 최근에는 한가족내 남자 3 형제에서 선천적으로 뇌하수체 기능부전증과 요붕증이 동반된 예도 보고되었다⁷⁾. 또다른 원인으로 임파구성 뇌하수체염(lymphocytic hypophysitis)환자에서 요붕증이 병발하여⁸⁾ 자가면역질환이 원인이 될 수 있다고 한다. 주로 자가면역질환의 병력이 있는 여성에서 특히 분만주기에 뇌하수체 기능장애 소견을 보일 때 의심해 볼 수 있겠으며 1962년이래 약 100여 예가 보고되고 있다.

상염색체 우성 유전되는 선천성 중추성 요붕증에서는 출생후 AVP 분비 뉴론이 선택적으로 퇴화되는데 이는 AVP 합성과정의 전구물질 단백질인 AVP-neurophysin II(AVP-NP II) 유전자의 변이에 기인한다고 한다⁹⁻¹²⁾. 전구물질 단백을 구성하는 하나 이상의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환되거나 결여되며 가장 흔한 종류는 signal peptide의 분해 부위에 인접한 아미노산이 바뀌는 경우라고 한다¹²⁾. 그러나 AVP-NP II 유전자의 대립인자(allele) 하나만의 다양한 변이가 어떠한 기전으로 AVP생성 뉴론을 일관되게 심하게 파괴할 수 있는지는 규명하여야 할 과제이다. 이들은 대개 사춘기 초기를 지나면서 증상이 심해지게 된다.

원인 불명의 중추성 요붕증 환자에서 AVP의 결핍 원인은 밝혀지지 않은 채 병리학적으로 시상하부 시상상핵내 신경분비세포의 심한 결손과 하수체신경부(pars nervosa)의 위축 등 고도의 선택적인 병변이 관찰되었다¹³⁾. 이들 중에는 가족적 성향을 보이는 예도 드물지 않다고 한다¹⁴⁾. 뇌하수체 후엽에는 직접적

손상이 없으나 삼투수용기가 선택적으로 손상되어 AVP 분비장애가 올 수도 있다고 한다¹⁵⁾. 이는 삼투질 농도에 의한 AVP 분비조절의 장애가 갈증에 의한 삼투질 농도조절의 장애와 연관되어 있을 것임을 시사하고 있다.

2. 신성 요붕증

신장의 요 농축기능에 직접 관여하는 부위인 신 집합관 또는 수질에 일차적인 이상이 초래되어 AVP의 항이뇨 효과가 저하 또는 소실되는 'AVP 저항성'에 기인한다. 병인은 선천성, 후천성 및 원인 불명으로 구분된다. 선천성으로 두가지 유전형이 있다. 가장 흔한 유형인 X-연관 열성 유전하는 경우는 신장의 AVP 수용체(V2) 유전자의 변이에 기인하며¹⁶⁾ 수용체 단백질의 아미노산 이상은 서로 일치하지 않고 이질적이어서¹⁷⁾ AVP에 대한 저항성의 정도가 다양하게 나타난다. 상염색체 열성 유전하는 경우는 신집합관 세포의 수분 통로의 구성 단백질인 aquaporin II 유전자의 변이에 의한다고 한다¹⁸⁾. 변성된 Aquaporin II가 합성되면 이들 단백질은 세포막으로 이동하지 못하고 세포질내 체류되므로 수분 통로의 기능은 상실된다는 것이다¹⁹⁾. 동형접합체(homozygosity)환자는 AVP의 항이뇨 작용에 대해 저항성을 심하게 보이지만 이형접합체(heterozygosity)환자는 AVP에 대한 저항성이 없다.

후천성 신성 요붕증은 선천성에 비해 보다 더 흔히 볼 수 있으나 중증도는 선천성에 비해 심하지 않다. 후천성 신성 요붕증의 여러 가지 원인(표 1)중에서 가장 흔한 것은 lithium이다. Lithium 복용자의 약 70%에서 요농축력의 장애가 나타나고, 20-40%에서 다뇨 증상이 생기며 요붕증으로 진행되는 예는 12%에 달한다고 한다²⁰⁾. Lithium에 의한 신기능 장애의 기전은 AVP가 네프론의 원위세뇨관 및 집합관의 수용체와 결합한 후 세포내 신호전달과정에서 cAMP 생성 및 작용을 저해하기 때문이라고 한다^{21, 22)}. 이론적으로 adenylate cyclase를 억제하여 cAMP 생성을 억제한다는 가설과 마그네슘 대사에 변화를 일으켜 신세뇨관 상피세포의 G-단백에 길항할 것이라는 가설이 있다. 뿐만 아니라 lithium은 신수질에서 요소질소를 지속적으로 고갈시킬 수 있고 갈증을 감소시켜 수분 대사에 불균형을 초래하는 요인이 되기도 한다. 이

표 1. 요붕증의 원인

Vasopressin deficiency (neurogenic diabetes insipidus)
Acquired
Trauma (accidental, surgical)
Neoplasm
Primary (craniopharyngioma, dysgerminoma, meningioma, adenoma)
Metastatic (lung, breast)
Hematologic (lymphoma, granulocytic leukemia)
Granuloma (sarcoid, histiocytosis, xanthoma, disseminatum)
Infectious (meningitis, encephalitis)
DIDMOAD (Wolfram) syndrome
Vascular (Sheehan's syndrome, aneurysm, aortocoronary bypass)
Idiopathic
Familial (autosomal dominant)
Excessive water intake (primary polydipsia)
Acquired
Dipsogenic (downward resetting of the thirst osmostat)
Psychogenic
Familial(?)
Vasopressin insensitivity (nephrogenic diabetes insipidus)
Acquired
Infectious (pyelonephritis)
Postobstructive (prostatic, ureteral)
Vascular (sickle cell disease, trait)
Infiltrative (amyloid)
Cystic (polycystic disease)
Metabolic (hypokalemia, hypercalcemia)
Granuloma (sarcoid)
Toxic (lithium, demeclocycline, methoxyflurane)
Solute overload (glucosuria, postobstructive)
Familial (X-linked recessive)

외의 약물이나 또는 고칼슘혈증 및 고칼륨혈증의 전해질 이상에 의한 신성 요붕증도 역시 AVP가 수용체와 결합한 후 세포내로의 생화학적 신호전달 과정의 장애를 초래하기 때문이라고 알려져 있다.

원인 불명의 신성 요붕증은 AVP의 항이뇨효과를 중재하는데 필수적으로 관여하는 어떤 단백 유전자의 밝혀지지 않은 열성 변이 때문일 것으로 추정하고 있다³⁾. 그러나 발생 연령층이 대부분 장년 층이어서 신 집합관에 독성을 나타내는 약제나 화학물질에 의해 초래될 가능성도 있다³⁾.

3. 원발성 번갈증

과다한 수분 섭취로 AVP 분비를 감소시키는 원발성 번갈증의 원인은 구갈성(dipsogenic)²³⁾과 심인성

(psychogenic)²⁴⁾으로 구분된다. 갈증증추의 삼투질 농도조절에 이상이 생겨 과다하게 물을 마시는 구갈성 요붕증은 대뇌에 다발성 병소를 초래하는 종양, 결핵, 외상 등의 질병이나 뇌작용 약물 등 원인이 알려진 경우도 있으나 약 75%는 기저 병변이 확인되지 않고 있다²³⁾. 심인성 번갈증 환자의 10-40%는 물을 많이 마시는 이유가 갈증 때문이 아니라 다음이 건강에 유익하다는 비합리적인 믿음이 동기가 되며 정신분열증 등 정신질환에서 볼 수 있는 인식장애(cognitive defect)가 원인이라고 한다²⁴⁾

4. 임신성 요붕증

임신 중에는 AVP의 대사 청정량이 4-6배 증가함에 따라 AVP가 감소한다²⁵⁾. 이는 태반에서 합성되어

간에서 처리되는 효소인 vasopressinase가 임신 중에 약 1,000배 증가하며 AVP를 분해하여 비활성화시키기 때문이다. 뿐만 아니라 임신 중에는 AVP 분비능이 장애를 받을 가능성도 있다. 이러한 변화는 출산후 2-3주 지나면 AVP 대사 및 요량이 정상화됨에 따라 대개 회복된다. 한편 자간전증, 자간증 또는 다산모의 경우 신성 요붕증이 발생할 수도 있다고 한다²⁶⁾.

병태생리

1. 중추성 요붕증

AVP의 결핍은 체내 수분의 균형(water balance)에 이상을 초래한다. 혈장 삼투질 농도의 변화에 따라 적절한 양의 AVP가 분비되지 않으면 먼저 요 삼투질 농도가 저하되며 요량이 증가한다. 이로 인해 야기된 정도의 고장성 탈수(hypertonic dehydration)는 뇌하수체 후엽의 잔여 신경분비성 세포에서 AVP 분비를 증가시키도록 자극하고 이러한 되먹이 기전을 통해 요 농도와 요량을 거의 정상 수준으로 회복시키게 된다. 그러나 뇌하수체 후엽의 손상이 좀 더 심할 경우 고장성 탈수를 극복할 만큼 AVP의 보상성 분비 증가가 충분하지 못하여 결국 체액의 삼투압이 증가한다. 혈장 삼투질 농도 및 Na 농도가 기저치에서 1-2% 정도 증가한 시점이 되면 증가된 삼투압이 갈증을 유도하여 물을 마심으로써 배설된 요량과 균형을 이루어 더 이상의 탈수가 방지된다. 갈증 유발로 수분을 보충하는 이런 방어 기전은 보다 심한 탈수에 의한 강력한 되먹이 자극에 의해 잔여 뇌하수체 후엽에서 보상적으로 더 많은 AVP를 분비하지 않아도 되게끔 보호하는 셈이다. 이러한 병태 생리에 따라 중추성 요붕증이 임상적으로 발현되는데 이 시점의 뇌하수체 후엽은 아직 AVP를 분비하여 요를 농축할 여력이 남아 있는 '부분적 결핍 상태 (partial deficiency)'로서 정상 분비능의 10-20% 수준을 유지한다. 즉 수분제한검사로 극도의 탈수상태를 유도하면 뇌하수체 후엽에서 AVP를 더 분비하여 요를 농축시키는 것을 관찰할 수 있다. 그러나 뇌하수체 후엽의 병변이 더 심해져 극도의 고장성 탈수상태가 되어도 요를 더 농축할 만큼 AVP 분비가 증가하지 않는다면 이는 '중증 결핍 상태'로 분비능이 정상의 단지 몇 % 수준정도라 할 수

있다.

중추성 요붕증에서 중증 탈수가 발생하는 경우는 드물지만 소실된 수분을 보상적으로 섭취하지 못하는 상황에서는 심각한 탈수가 빠르게 진행될 수 있다. 오심, 구토, 의식장애 또는 물을 구할 수 없는 상황에서는 생명을 위협받을 수도 있다. 탈수 및 고Na혈증에 의한 뇌손상이 주로 고령자나 소아환자에서 보고되고 있으나²⁷⁾ 건강한 청장년에서도 극도의 다뇨 및 고Na혈증으로 인한 뇌손상이 보고되기도 한다²⁸⁾.

중추성 요붕증에서 요량은 많더라도 요배설의 하루 중 주간변동(diurnal variation)은 정상 양상을 보여 야간의 요량은 주간의 1/2 정도이다. 이는 용질 배설량의 변동 양상이 정상적으로 유지되기 때문이며 야간에는 갈증의 정도가 적어 수분 섭취를 적게 하므로 고장성 탈수가 낮에 비해 다소 심해져서 요농축이 증가하기 때문이다. 따라서 이른 아침 공복시 일회 요로서 요붕증의 선별 검사에 이용하는 것은 피하여야 한다.

이러한 수분 균형의 이상뿐 아니라 AVP 결핍에 의한 이차적인 영향으로 신장의 최대 요 농축능력이 저하된다. 이는 다뇨의 정도와 비례한다. 네프론의 집합관에서 무용질 수분(solute free water)를 재흡수하는데 필요한 수질의 농도구배(medullary concentration gradient)가 소실되기 때문으로 여기고 있다.

중추성 요붕증에서 결핍된 AVP의 분비능은 기저 질환이 치유되어도 회복되기 어렵다. 그러나 일시적 장애에 기인한 경우는 물론 회복될 수 있으며, 만성 중추성 요붕증 환자에서 AVP 분비능은 여전히 결핍된 상태임에도 증세는 자연적으로 호전된 경우가 보고되기도 한다.

2. 신성 요붕증

AVP의 항이뇨효과에 대한 신장의 저항성이 수분의 균형에 미치는 영향은 중추성 요붕증과 유사하여 요 농축도가 감소하고 요량이 증가하며 고장성 탈수가 초래된다. AVP에 대한 신장의 저항성이 심하지 않을 경우에는 보상적으로 증가 분비된 AVP가 요 농도 및 요량을 정상 수준 정도로 회복시킬 수 있을 것이다. 그러나 저항성이 이보다 더 심해지면 저항성을 극복하기 위하여 보상적으로 충분한 양의 AVP가 증가 분비되는 것이 아니라 고장성 탈수에 의한 갈증 유도도 수분을 섭취함으로써 고장성 탈수에서 벗어나게 된다.

결국 수분제한으로 고장성 탈수가 더 심해지면 AVP 분비가 더욱 증가하여 신장에서 요를 더 농축할 수 있는 여력이 있는 시점에서 '부분적 신성 요붕증'이 발현되는 것이다. AVP에 대한 항이뇨 작용에 극도로 저항성이 심하다면 혈장 AVP 농도가 정상의 100배까지 증가하더라도 요를 농축시키지 못하고 요량도 감소하지 않을 것이다. 신성 요붕증에서 요배설의 하루 중 주간변동(diurnal variation)은 중추성 요붕증과 마찬가지로 정상 양상을 보이며 고장성 탈수가 초래될 수 있는 위험 역시 중추성 요붕증과 크게 다를 바가 없다.

AVP의 항이뇨작용에 대한 저항성은 이러한 수분 균형의 이상을 초래하는 영향 외에 별도의 병태 생리를 초래하지는 않는다. '부분적 신성 요붕증' 환자의 요 농축능력은 다른 당뇨병후군의 질병과 비교하여 별다른 차이가 없다.

3. 원발성 변갈증

심인성 변갈증에서 과다한 수분 섭취는 혈장 삼투질 농도 및 Na 농도를 다소 낮추며 AVP 분비를 억제하게 된다. AVP 분비가 억제되면 수분성 이뇨(water diuresis)가 뒤따라 수분중독에 걸릴 위험은 없어지게 되지만 물을 마시고자 하는 심리적 충동을 제어할 수는 없다. 결국 많은 양의 물을 마시고 많은 양의 소변을 배설하는 순환이 이어지며 최대 요 농축능이 둔화된다. AVP 분비능 및 항이뇨 효과는 정상이거나 증가한다.

구갈성 요붕증에서도 이와 유사한 병태 생리가 나타나지만 수분 섭취가 많은 이유가 갈증을 초래하는 삼투성 역치가 감소된 때문이라는 점이 심인성 변갈증과 다르다. 최대 요 농축능이 둔화되어 있으나 AVP의 분비능 및 항이뇨 효과는 정상이다. 다른 종류의 요붕증과 마찬가지로 수분의 섭취와 배뇨에 있어서 주간변동이 있다. 인플루엔자와 같은 급성 감염성 질환이 동반될 경우에 AVP의 과다 분비로 인해 심한 수분중독을 보일 수 있다.

4. 임신성 요붕증

임신 중에는 AVP의 대사가 항진되어 중추성 요붕증과 유사한 수분평형의 변화가 발생한다. 그러나 임신성 요붕증은 첫째, 기저 혈장 삼투압과 혈중 Na 농

도의 낮은 설정치 부근에서 변화가 일어나며 둘째, AVP 투여가 DDAVP에 비해 수분의 평형을 정상화 시키는데 덜 효과적이며 셋째, 분만후 요붕증의 증상과 징후가 없어지는 것이 중추성 요붕증과 다른 점들이다. 기저 혈장 AVP를 올리면 치료가 되지만 그 반응은 임신하지 않은 상태에 비해 떨어진다

감 별 진 단

병인이 다른 네가지 유형의 요붕증을 감별하기 위해서는 다음과 같은 단계적 접근이 권장되고 있다.

1 단계 : 혈장 삼투질 농도 및 혈장 Na 농도 측정

1) 일차적으로 임의로 수분을 섭취하는 일상에서

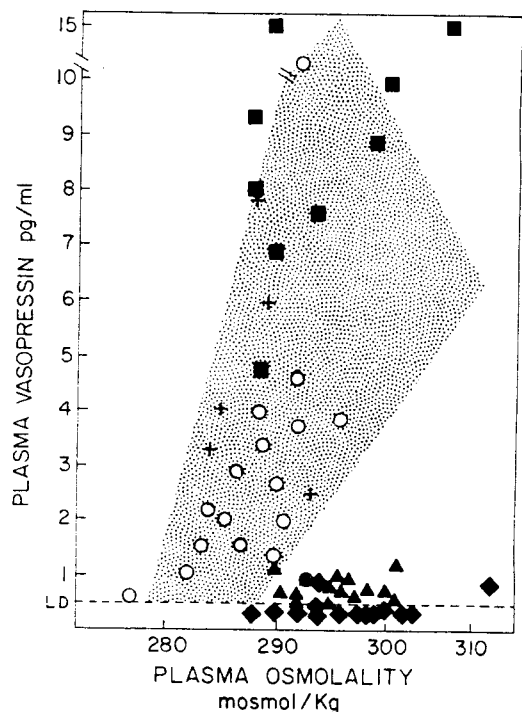


그림 1. 요붕증의 원인별 혈장 AVP와 혈장 삼투질 농도의 관계
표준 탈수검사의 마지막 단계에서 측정된 것으로 빗금친 부분은 정상범위에 해당되며 심한 중추성 요붕증(◆)이나 일과성 중추성 요붕증(▲)은 혈장 AVP가 거의 대부분 정상 이하에 속해 있다. 반면 구갈성 요붕증(○)이나 신성 요붕증(■)의 경우에는 혈장 AVP가 증가된다. (+)는 정상 대조군을 의미한다.

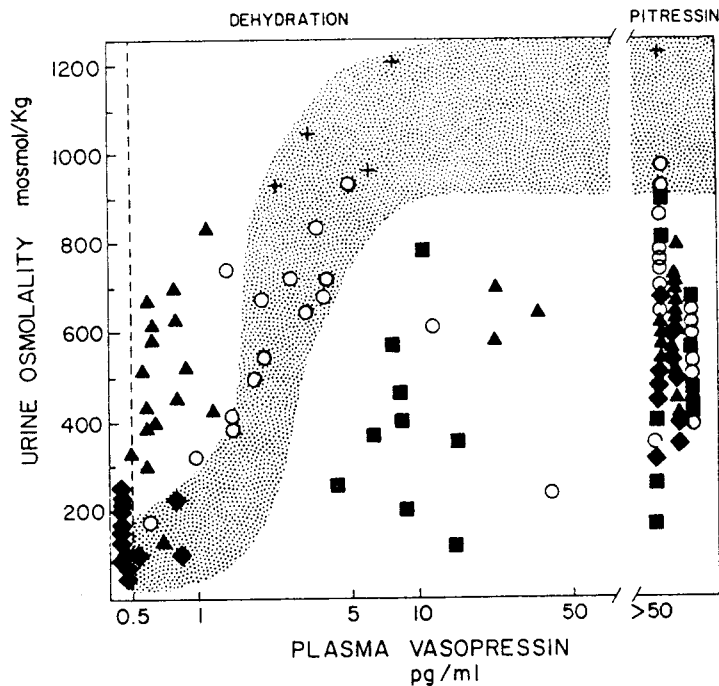


그림. 2. 요붕증의 원인별 혈장 AVP와 요 삼투질 농도의 관계
표준 탈수검사의 마지막 단계에서 측정된 것으로 빗금친 부분은 정상 범위에 해당되며 심한 중추성 요붕증(◆)이나 일과성 중추성 요붕증(▲)은 정상 혹은 정상 이상의 요 삼투질 농도를 보인다. 신성 요붕증(■)의 경우에는 거의 대부분 요 삼투질 농도가 감소된 상태이며 구갈성 요붕증(○)의 경우 정상범위에 위치하나 혈장 AVP가 최대 이상의 농도에서는 농축능이 둔화되므로 요 삼투질 농도는 정상 이하를 보인다. (+)는 정상 대조군을 의미한다.

혈장 삼투질 농도와 혈장 Na 농도를 측정한다. 삼투질 농도가 295mOsm/kg를, Na 농도가 143mEq/L을 넘어서면 원발성 번갈증을 배제하고 중추성 요붕증과 신성 요붕증을 감별하기 위하여 치료적 DDAVP 투여검사를 실시한다.

2) 만약 삼투질 농도가 295mOsm/kg, Na 농도가 143mEq/L 미만이라면 제 2 단계로 수분제한 탈수검사를 실시한다.

2 단계 : 수분제한 탈수검사

1) 수분제한 탈수검사를 실시하여 혈장 삼투질 농도가 295mOsm/kg로, 혈장 Na 농도가 143mEq/L로 상승하기 전까지 요가 농축되지 않는다면 원발성 번갈증은 배제하고 치료적 DDAVP 투여검사를 실시한다.

2) 수분제한 탈수검사동안 요가 농축되면 혈장 AVP 농도 및 삼투질 농도를 측정하고(그림 1) 3 단

계로 고장성 생리식염수 주입검사를 실시한다.

3 단계 : 고장성 생리식염수 주입검사

1) 혈장 AVP 농도가 혈장 삼투질 농도 및 Na 농도에 비해 상대적으로 낮다면 중추성 요붕증으로 진단한다.

2) 혈장 AVP 농도와 혈장 삼투질 농도 및 혈장 Na 농도와 관계가 정상이면 중추성 요붕증은 배제할 수 있다. 원발성 번갈증과 신성 요붕증의 감별은 수분제한 탈수검사동안 측정된 요 삼투질 농도와 혈장 AVP 농도의 관계(그림 2)를 검토함으로써 감별이 가능하며 치료적 DDAVP 투여검사도 도움이 될 수 있다.

4 단계 : 치료적 DDAVP 투여검사

매 12 시간마다 DDAVP의 표준 치료량 2-4μg을

2일간 피하주사하며 요량, 요 삼투질 농도, 혈장 삼투질 농도 및 Na 농도를 측정한다.

1) 다뇨 및 번갈증이 소실되고 저 Na혈증이 생기지 않는다면 중추성 요붕증으로 진단한다.

2) 요량이 감소하고 요 삼투질 농도는 증가하나 번갈증이 지속되고 혈장 Na 및 삼투질 농도가 저하되면 원발성 번갈증일 가능성이 많으므로 DDAVP 투여를 중단하고 AVP 분비량과 그 작용에 대한 추가 검사가 필요하다.

3) 요량과 요 삼투질 농도가 변하지 않으면 신성 요붕증으로 진단한다.

내분비학적 검사 이외 방사선학적 감별법도 소개되고 있다^{29, 30)}. 자기공명 영상의 T1 상에서 뇌하수체 후엽 부위에 광점(bright spot)이 나타나나 시상하부성 요붕증에서는 이 광점이 나타나지 않는다. 그러나 신성 요붕증과 원발성 번갈증의 감별에는 도움이 되지 않을 뿐 아니라 정상 성인의 20%에서 광점이 나타나지 않기 때문에 위음성 및 위양성률이 높다. 따라서 자기공명 영상이 시상하부 요붕증의 진단에 주요 수단이 될 수는 없다.

치 료

1. 중추성 요붕증

치료제로 가장 권장되는 것은 AVP 제제인 DDAVP의 비강 분무요법이라고 하겠다. 8-12 시간 간격으로 5-20 μ g 투여하게 된다. 영유아, 수술 후의 환자, 비강으로 주입이 어려운 환자에는 주사제를 사용하기도 하며 유럽에서는 경구용 제제가 개발되어 있으나 미국에서는 아직 승인이 되지 않고 있다. AVP 제제로서 Pitressin tannate in oil은 2-3일 간격으로 5-10 USP 단위를 근육주사하며 약효의 지속시간은 수시간 이내이고 부작용으로 항체 생성에 따른 호르몬 저항성이 일어날 수도 있으며 평생 주사의 부담이 있다. 반면 Diapid (lypressin)과 DDAVP (desmopressin)는 비강분무가 가능하여 간편하게 사용할 수 있으나 수시간 동안만 효과가 있으므로 최소한 4시간 내지 6시간마다 주입해야 한다.

또한 부분적인 AVP 결핍이 있는 일부의 환자에서 chlorpropamide, clofibrate, carbamazepine과 같은 경구용 약제를 사용할 수 있다. 이 중 가장 안전하며

지속적인 효과를 보이는 것이 chlorpropamide이다. 하루에 250-500mg을 투여할 수 있으며 과거에 치료한 적이 없는 환자에서 사용하면 24시간 내지 48시간 이내에 효과가 나타나지만 과거에 AVP 혹은 DDAVP를 사용한 경우에는 효과가 늦게 나타난다. 작용기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 AVP의 분비를 증가시키지 않고 AVP에 대한 신세뇨관의 감수성을 증가시킴으로써 효과를 나타내는 것으로 보인다. 부작용은 대체로 적으며 30%에서 chlorpropamide를 사용할 때 얼굴의 홍조가 생길 수 있고 심각한 저혈당의 발생은 극히 드물지만 심한 육체적 활동이나 식이 제한을 할 경우에 생길 수 있다. 소아의 경우 저혈당을 인지하기 어렵고 임신부의 경우 기형발생의 가능성이 있으므로 사용하지 않는 것이 좋다.

2. 신성 요붕증

Chlorpropamide, DDAVP, clofibrate, carbamazepine은 신성 요붕증의 치료에 사용되지 않으나 부분적 저항성의 신성 요붕증의 경우에는 DDAVP 200-400 μ g을 8시간 간격으로 투여하면 효과를 볼 수 있다. 저염식과 병행하여 chlorothiazide, amiloride 또는 indomethacin을 투여할 경우 다뇨를 50-70%까지 감소시킬 수 있다.

3. 원발성 번갈증

과다한 수분 섭취를 줄일 수 있는 효과적인 약물은 아직 없다. DDAVP가 요배설량을 줄여 다뇨를 호전시킬 수는 있으나 수분 섭취를 줄이지 않는다면 수분 중독을 초래할 위험이 있다. Chlorothiazide 역시 수분중독의 위험이 있어 사용이 곤란하고 chlorpropamide는 효과가 없다. 대부분의 환자가 야간에는 수분 섭취를 줄이므로 취침 전에 소량의 DDAVP 또는 Diapid를 투여하면 야간 요를 줄일 수 있다.

4. 임신성 요붕증

DDAVP가 임신성 요붕증에 안심하고 사용할 수 있는 유일한 제제로서 용량은 시상하부성 요붕증에 준하거나 다소 증량할 필요가 있다. 출산후 1-2주 지나 요붕증이 호전되면 투여 중지한다. DDAVP는 모유로 배설되나 그 양이 워낙 적고 소화관에서 거의 흡수되지 않으므로 신생아의 수분대사에 영향을 미치지 않는

는다. DDAVP는 이 효소에 의해 분해되지 않으므로 진단 및 치료에 이용 가능하며 기왕의 요붕증 환자가 임신할 경우 증상이 심해지면서 호르몬 보충 요구량이 늘어나게 된다^{31, 32)}.

REFERENCES

- 1) Robertson GL: *Posterior pituitary*. In: Felig P, Baxter JD, Broadus A, Frohman LA eds, *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed, p385, McGraw Hill, 1995
- 2) Buonocore CM, Robinson AG: *The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 22:411, 1993
- 3) Robertson GL: *Diabetes insipidus*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 24:549, 1995
- 4) Maccubbin DA, Van Buren JM: *A quantitative evaluation of hypothalamic degeneration and its relation to diabetes insipidus following interruption of the human hypophyseal stalk*. *Brain* 46:443, 1963
- 5) Timmons RL, Dugger GS: *Water and salt metabolism following pituitary stalk section*. *Neurology* 19:790, 1969
- 6) Cremers CWRJ, Wijdeveld PGAB, Pinckers AJLG: *Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome)*. *Acta Paediatr Scand* 264:3, 1977
- 7) Yagi H, Nagashima K, Miyake H, Tamai S, Onigata K, Yutani S, Kuroume T: *Familial congenital hypopituitarism with central diabetes insipidus*. *J Clin Endocrinol Metab* 78:884, 1994
- 8) Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S: *Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings*. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2302, 1995
- 9) Repaske DR, Phillips III JA, Kirby LT, Tze WJ, D'Ercole AJ, Battey J: *Molecular analysis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus*. *J Clin Endocrinol Metab* 70:752, 1990
- 10) Bahnsen U, Oosting P, Swaab DF, Nahke P, Richter D, Schmale H: *A missense mutation in the vasopressin-neurophysin precursor gene cosegregates with human autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus*. *EMBO J* 11:19, 1992
- 11) Ito M, Mori Y, Oiso Y, Saito H: *A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus*. *J Clin Invest* 87:725, 1991
- 12) Yuasa H, Ito M, Nagasaki H: *Glu-47, which forms a salt bridge between neurophysin-II and arginine vasopressin, is deleted in patients with familial central diabetes insipidus*. *J Clin Endocrinol Metab* 77:600, 1993
- 13) Braverman LE, Mancini JP, McGoldrick DM: *Hereditary idiopathic diabetes insipidus: a case report with autopsy finding*. *Ann Intern Med* 63:503, 1965
- 14) Green JR, Buchan GC, Alvord EC Jr, Swanson AG: *Hereditary and idiopathic types of diabetes insipidus*. *Brain* 90:707, 1967
- 15) Kovacs L, Robertson GL: *Disorders of water balance-hyponatremia and hypernatremia*. *Br Clin Endocrinol Metab* 6:107, 1992
- 16) Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A: *Mutations in the vasopressin V2 receptor gene in families with nephrogenic diabetes insipidus and functional expression of Q-2 mutant*. *Cell Mol Biol* 40:429, 1994
- 17) Wildin RS, Antush MJ, Bennett RL: *Heterogenous AVP2 gene mutations in congenital nephrogenic diabetes insipidus*. *Am J Hum Genet* 55:266, 1994
- 18) van Lieburg AF, Verdijk MAJ, Knoers VVAM: *Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene*. *Am J Hum Genet* 55:648, 1994
- 19) Deen PMT, Croes H, van Aubel RAMH: *Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing*. *J Clin Invest* 95:2291, 1995
- 20) Botton R, Gaviria M, Batle DC: *Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy*. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987
- 21) Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T: *Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats*. *Am J Physiol* 261:F505, 1991
- 22) Anger MS, Shanley P, Mansour J, Berl T: *Effects of lithium on cAMP generation in cultured rat medullary collecting tubule cells*. *Kidney Int* 73:1211, 1990
- 23) Robertson GL: *Dipsogenic diabetes insipidus: A newly recognized syndrome caused by a selec-*

- tive defect in the osmoregulation of thirst. *Trans Assoc Am Physicians* C:241, 1987
- 24) Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL: *Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. N Engl J Med* 318:397, 1988
 - 25) Durr JA: *Diabetes insipidus in pregnancy. Am J Kidney Dis* 9:276, 1987
 - 26) Blevins LS Jr, Wand GS: *Diabetes insipidus. Crit Care Med* 20:69, 1992
 - 27) Snyder NA, Arieff AI: *Neurological manifestations of hypernatremia. In: Griggs RA, Arieff AI eds. Metabolic brain dysfunction in systemic disorders. Boston: Little, Brown, 1992:87*
 - 28) Vin-Christian K, Arieff AI: *Diabetes insipidus, massive polyuria, and hypernatremia leading to permanent brain damage. Am J Med* 94:341, 1993
 - 29) Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W: *MR imaging of brain in patients with diabetes insipidus. Am J Neuroradiol* 12:533, 1991
 - 30) Moses A, Clayton R, Hochhauser L: *Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. Am J Neuroradiol* 13:1273, 1992
 - 31) Krege J, Katz VL, Bowes WA: *Transient diabetes insipidus of pregnancy. Obstet Gynecol Surv* 44:789, 1989
 - 32) Durr JA: *Diabetes insipidus in pregnancy. Am J Kidney Dis* 9:276, 1987
-