

갑상선암 환자에서 RAIT 후 발생한 저나트륨혈증 4례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

권오찬, 이훈희, 오경환, 김태용

Hyponatremia after Radioactive Iodine Treatment in Thyroid Cancer Patients

Oh Chan Kwon, Hoon Hee Lee, Kyung Hwan Oh and Tae Yong Kim

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Radioactive iodine treatment (RAIT) after surgery reduces local recurrence and cancer related death. Cases of hyponatremia after preparation for RAIT have rarely been reported. We report 4 cases of hyponatremia which developed after RAIT. The cause of hyponatremia seemed to be related with over ingestion of free water which is recommended during RAIT. These cases highlighted the importance of weight adjusted water ingestion during RAIT.

Key Words: Thyroid neoplasms, Iodine radioisotopes, Hyponatremia, Water intoxication

서론

갑상선암의 발생률은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료(radioactive iodine treatment, RAIT)를 받는 환자들도 증가하고 있다.¹⁾ 기존 연구 결과들에 따르면 RAIT는 국소 재발률을 줄이며, 고위험군에서 갑상선암과 연관된 사망률을 줄이는 것으로 알려져 있다.²⁾ 하지만 RAIT를 하는 경우 몇 가지 부작용이 따르게 된다. 이는 치료 시 발생하는 부작용과 치료 전처치와 관련된 부작용으로 나눌 수 있다. RAIT 시 발생할 수 있는 부작용은 부종, 오심, 구토, 그리고 이하선염 등 용량 의존성 부작용들이 대표적이다.³⁾ RAIT 전처치와 관련된 부작용은 저요오드 식이, 갑상선호르몬 복용 중단과 관련이 있다. RAIT 전, 환자들은 대개 방사성요오드 섭취 증가를 위해 2-4 주 전부터 저요오드 식이를 시작한다.²⁾ 저요오드 식이

를 함에 따라 저염식을 같이하게 되는 경우가 많으며, 이와 더불어 갑상선호르몬 중단으로 인한 심한 갑상선 기능저하 상태가 유도되는데 이는 정도의 저나트륨혈증을 유발할 수 있다. 이 기간에 중증의 저나트륨혈증이 발생한 증례가 드물지만 보고된 바 있다.⁴⁻⁶⁾ RAIT 후 발생한 저나트륨혈증과 관련된 이전 증례들을 보면, 갑상선호르몬 중단 후 저나트륨혈증이 있는 상태에서 방사성요오드 투여 후 중증 저나트륨혈증이 발생했던 증례들이었다.⁴⁻⁶⁾ 이번 증례보고에서는 저요오드 식이 후 RAIT 위해 입원한 당시에는 정상 혈청 나트륨 농도를 보였으나, RAIT 후 중증의 저나트륨혈증이 발생한 4개의 증례를 보고하고자 한다.

Received December 16, 2015 / Revised February 23, 2016 / Accepted March 7, 2016

Correspondence: Tae Yong Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-6962, Fax: 82-2-3010-3249, E-mail: tykim@amc.seoul.kr

Copyright © 2016, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Patient characteristics

Patient	Age/ sex	Plasma sodium before RAIT (mEq/L)	TSH (microU/mL)	Thiazide	Serum osmolarity (mosm/kg)	Urine osmolarity (mosm/kg)	Urine sodium (mmol/L)	RAIT preparation method
1	58/F	140	>77	Yes	Not checked	Not checked	Not checked	Hormone withdrawal
2	59/F	142	>77	No	244	227	90	Hormone withdrawal
3	71/F	143	>77	Yes	268	360	101	Thyrogen
4	56/F	139	>77	No	Not checked	Not checked	Not checked	Hormone withdrawal

증 례

증례 환자들에게 적용된 RAIT 프로토콜

증례에 포함된 4명의 환자(Table 1) 모두 입원 후 오후 5-6시경 방사성요오드를 물 200 mL와 함께 복용하고, 2시간 경과 후에 저녁 식사를 한다. 식사 외에 수분 섭취를 생수로 매일 3 L, 3일간 하도록 한다.

Patient 1

58세 여자환자로 기저질환으로 고혈압 있어 hydrochlorothiazide 12.5 mg을 복용 중이던 환자이다. 내원 4개월 전 갑상선유두암으로 갑상선전절제술 및 중앙경부 림프절절제술을 시행하였다. 이후 갑상선호르몬을 복용하다가 RAIT 14일 전부터 갑상선호르몬 복용을 중단하였다. RAIT 위해 입원했을 당시(hospital day [HD], 1) thyroid stimulating hormone (TSH) >77 mU/L (정상범위, 0.4-5.0), 유리T4 0.16 ng/dL (정상범위, 0.8-1.9), T3 85.3 ng/dL (정상범위, 98-180), 혈청 나트륨 140 mmol/L (정상범위, 135-145)였다. HD 1에 I-131 150 mCi를 투여하였다. HD 3에 어지러움증, 오심 호소하여 시행한 혈액검사에서 혈청 나트륨 121 mmol/L 확인되었다. 환자는 당시 과체액 상태였고, 저나트륨혈증의 원인에 대한 감별 위해 시행한 검사에서 혈청 삼투질농도 259 mosm/kg (정상범위, 289-302), 소변 삼투질농도 504 mosm/kg, 소변 나트륨 106 mEq/L였다. 갑상선호르몬 복용 시작하였고, 수분 섭취 제한, hydrochlorothiazide 복용 중단하였다. 혈청 나트륨은 평균적으로 시간당 0.37 mmol/L씩 상승하였고, HD 5에 혈청 나트륨 137 mmol/L로 교정되었고, 증상 호전되어 퇴원하였다.

Patient 2

59세 여자환자로 내원 4개월 전 갑상선유두암으로 갑상선전절제술 시행하였다. 이후 갑상선호르몬 복용하였고, 내원 2주 전부터 복용 중단하였다. RAIT 위해

입원하였고, 입원 당시(HD 1) TSH >77 mU/L, 유리 T4 0.04 ng/dL, T3 109 ng/dL, 혈청 나트륨 142 mmol/L였다. HD 1에, I-131 150 mCi 투여하였고, HD 3에 의식저하를 보여 뇌전산화단층촬영, 혈액검사 시행하였다. 뇌전산화단층촬영에서는 미만성 피질 부종 소견 보였으나 급성 병변은 없었고, 혈액검사에서는 혈청 삼투질농도 244 mosm/kg, 혈청 나트륨 118 mmol/L였다. 소변 삼투질농도 227 mosm/kg, 소변 나트륨 90 mEq/L였다. 체액 상태는 정상이었고, adrenocorticotropic hormone (ACTH) 자극검사는 정상 자극 반응을 보였다. 갑상선호르몬 투약하고 수분 섭취 제한 및 3% saline 주입하였으며, 혈청 나트륨은 평균적으로 시간당 0.36 mmol/L씩 상승하였고 HD 5에 혈청 나트륨 136 mmol/L로 교정되어 퇴원하였다.

Patient 3

71세 여자환자로 고혈압에 대해 chlorthalidone 12.5 mg 복용 중이던 환자이다. 내원 1개월 전 갑상선유두암으로 갑상선전절제술 및 중앙경부 림프절절제술 시행하였다. 이후 갑상선호르몬 복용하였고 내원 2일 전과 1일 전 Thyrogen (Genzyme) 투여하였다. RAIT 위해 입원하였고, 입원 당시(HD 1) TSH >77 mU/L, 유리 T4 1.2 ng/dL, T3 111 ng/dL, 혈청 나트륨 143 mmol/L였다. 입원 시 chlorthalidone은 중단하였다. HD 1에 I-131 80 mCi 투여 후 물 3 L 가량 섭취하였고 밤부터 오심, 구토가 발생하였다. HD 2 새벽에 전신 긴장간대 발작 발생하였다. 뇌자기공명영상에서 급성 병변은 없었고, 뇌파검사에서는 sharp wave가 관찰되어 전해질 불균형에 의한 소견이 의심되었다. 혈액검사에서 혈청 나트륨 118 mmol/L였다. 당시 과체액 상태였으며, 혈청 삼투질농도 268 mosm/kg, 소변 삼투질농도 360 mosm/kg, 소변 나트륨 101 mmol/L였다. 수분 섭취 제한 및 3% 생리식염수 주입하며 교정하였고, 나트륨 교정되면서 의식 회복되었고 오심, 구토 호전되었다. 혈청 나트륨은 평균적으로 시간당 0.19 mmol/L씩 상승하

였고 HD 7 혈청 나트륨 140 mmol/L로 호전되어 퇴원하였다.

Patient 4

56세 여자환자로 갑상선유두암으로 내원 2개월 전 갑상선전절제술 및 중앙경부 림프절절제술, 우측 되돌이후두신경 절제술 시행하였다. 이후 갑상선호르몬 복용하였고, 내원 15일 전 복용 중단하였다. RAIT 위해 입원하였고, 입원 당시 TSH > 77 mU/L, 유리T4 0.05 ng/dL, T3 47.4 ng/dL, 혈청 나트륨 139 mmol/L였다. 입원 당일 I-131 80 mCi 투여하였고, 입원 2일째 오심, 구토 있었으나 항구토제 갖고 퇴원하였다. 귀가 후 오심, 구토 악화되고 의식저하 동반되어 다시 응급실 내원하였다. 응급실에서 시행한 혈액검사서 혈청 나트륨 113 mmol/L 나왔다. 3% 생리식염수 주입, 수분 섭취 제한 및 갑상선호르몬 보충하였고, 혈청 나트륨은 평균적으로 시간당 0.47 mmol/L씩 상승하였다. 재입원 4일째 혈청 나트륨 140 mmol/L로 교정되었고 증상 호전되어 재입원 7일째 퇴원하였다.

고 찰

RAIT 전처치 과정에서 저나트륨혈증이 발생할 수 있다는 것은 이전에 몇몇 증례가 보고된 바 있다.^{4,7)} 이번 4개의 증례가 이전과 다른 점은 RAIT 전처치 과정에서는 정상 혈청 나트륨 수치를 보였으나, RAIT 후 저나트륨혈증이 발생했다는 점이다. 또한 이전 보고들에서 환자들은 RAIT 전처치과정에서 모두 갑상선호르몬을 중단하여 갑상선기능저하 상태를 유도한 상태였으나, 앞서 살펴본 증례 중 patient 3은 갑상선호르몬 복용을 유지한 채 Thyrogen을 투약하여 갑상선기능은 정상이나 TSH만 증가한 상태였다는 점도 주목할 사항이다.

Lee 등⁸⁾은 RAIT 후 저나트륨혈증 발생의 위험인자에 대해 보고하였고, 60세 이상, 여성, thiazide의 사용, RAIT 당시에 저나트륨혈증 있는 경우를 RAIT 후 중증 저나트륨혈증 유발의 위험인자라고 제시하였다. 앞서 살펴본 증례에서 환자들은 4명 모두 여성이었으며, 60세 이상의 고령은 1명(patient 3), thiazide 투약 증인 환자는 2명(patients 1, 3)이었다.

갑상선기능저하 상태에서 저나트륨혈증의 발생 기전은 수분 배설의 결함 소변 희석의 실패 등으로 설명할 수 있다. 고령의 환자에서는 고령에 따른 생리적 변화로 항이노호르몬 분비가 과도해지기도 하는데, 이런

점이 고령의 갑상선기능저하 환자에서 저나트륨혈증 발생에 기여하기도 한다.^{9,10)} 정상 혹은 과도한 수분 섭취를 했을 때, 소변 삼투압농도를 혈장 삼투압농도보다 더 희석할 수 없다면 이로 인해 저나트륨혈증이 생기게 된다.¹¹⁾ 이처럼 소변 희석에 실패하는 것은 항이노호르몬 분비를 최대한으로 억제하지 못할 경우에 발생한다.¹¹⁾ Skowsky 등¹²⁾은 갑상선기능이 저하된 환자에서 급성으로 수분 부하를 주게 되면 항이노호르몬 분비 억제가 잘 되지 않는다고 보고한 바 있다. 젊은 환자에 비해 고령의 환자는 항이노호르몬 분비가 더 많기 때문에 갑상선기능저하 시 저나트륨혈증 발생의 위험이 더 크다.^{9,10)} 상기 환자들에서 항이노호르몬 수치를 측정하지는 않았지만, patient 2에서 소변 삼투압농도가 많이 낮지 않으며 소변 나트륨 배설이 증가해 있었고, patient 3에서 소변 삼투압농도, 소변 나트륨 배설이 증가해 있었다. 이는 RAIT 후 수분 섭취를 하는 중 항이노호르몬 분비 억제 및 소변 희석이 제대로 이뤄지지 않았다는 것을 시사한다.

RAIT 후 발생 가능한 급성합병증으로 오심, 구토, 침샘부종, 구내염 등이 있다.³⁾ 기존 보고들에 따르면 방사성요오드 투여 후 2시간에서 2일까지 50-75%의 환자들에서 오심을 호소하였다.³⁾ 구내염과 이하선염은 RAIT 후 발생할 수 있는 흔한 합병증이며 이로 인한 경구섭취 감소는 저나트륨혈증을 악화시킬 수 있다. 오심 호소에 대해 항구토제 투약을 자주 하게 되는데, 약물을 통한 적극적인 증상 조절은 기저 저나트륨혈증의 발견을 늦추기도 한다.

일반적으로 남아 있는 방사성요오드를 빨리 소변을 통해 배설시키기 위해 RAIT 후 경구 수분 섭취를 권장한다.³⁾ 본원에서는 RAIT 프로토콜 상 오후에 입원하여 당일 방사성요오드를 투여하게 되고, 밤사이 생수 3 L를 섭취하도록 하며, 입원 2일째, 입원 3일째에도 생수 3 L를 섭취하도록 권유했었다. 앞서 살펴본 4명의 환자 모두 당시 본원의 RAIT 프로토콜에 따라 입원 당일, 입원 2일째, 입원 3일째 생수를 3 L씩 섭취하였다. 4명의 환자 모두 과도한 경구 수분 섭취가 저나트륨혈증 발생에 기여한 것으로 보인다. RAIT 후 저나트륨혈증이 발생하는 정확한 기전은 명확하지 않으나, 소변 희석이 충분치 못한 상황에서 과도한 수분 섭취가 전해질 불균형 유발에 기여했을 수 있다.

이 사례 이후 본원 RAIT 프로토콜은 체중에 따라 60 kg 초과 시 하루 2 L, 46-60 kg 시 하루 1.5 L, 46 kg 미만 시 하루 1 L 미만으로 생수와 전해질 음료를 1:1 비율로 섭취하도록 변경되었고, 현재까지 추가 발생

사례는 없었다.

방사성요오드 치료 직후 과도한 수분 섭취는 중증의 저나트륨혈증을 유발할 수 있으므로, 체중에 따른 적정 수준의 수분 섭취가 중요하다고 하겠다. 또한 노인에서 thiazide 복용 시에는 가능하다면 RAIT 전 저요오드 식이 기간이라도 thiazide를 중단하거나 덜 엄격한 저요오드 식이 시행, 그리고 salt를 제거하기보다는 non-ionized salt를 사용하는 것을 고려하는 것이 좋겠다.

중심 단어: 갑상선암, 방사성요오드 치료, 저나트륨혈증, 수분중독.

References

- 1) Davies L, Welch HG. *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002.* JAMA 2006;295(18):2164-7.
- 2) Reiners C, Dietlein M, Luster M. *Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22(6):989-1007.
- 3) Lee SL. *Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma.* J Natl Compr Canc Netw 2010;8(11):1277-86; quiz 87.
- 4) Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Hays JH, Clyde PW. *Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma.* Thyroid 2008;18(7):787-92.
- 5) Krishnamurthy VR, McDougall IR. *Severe hyponatremia: a danger of low-iodine diet.* Thyroid 2007;17(9):889-92.
- 6) Al Nozha OM, Vautour L, How J. *Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases.* Endocr Pract 2011;17(5):e113-7.
- 7) Baajafer FS, Hammami MM, Mohamed GE. *Prevalence and severity of hyponatremia and hypercreatininemia in short-term uncomplicated hypothyroidism.* J Endocrinol Invest 1999;22(1):35-9.
- 8) Lee JE, Kim SK, Han KH, Cho MO, Yun GY, Kim KH, et al. *Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy.* PLoS One 2014;9(8):e106840.
- 9) Luckey AE, Parsa CJ. *Fluid and electrolytes in the aged.* Arch Surg 2003;138(10):1055-60.
- 10) Hirshberg B, Ben-Yehuda A. *The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly.* Am J Med 1997;103(4):270-3.
- 11) Berl T, Schrier RW. *Disorders of water metabolism.* In: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders.* 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.1-44.
- 12) Skowsky WR, Kikuchi TA. *The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema.* Am J Med 1978;64(4):613-21.