

항결핵제에 반응하지 않았던 결핵성 수막염과 동반한 항이노호르몬부적절분비증후군 1예

포천중문 의과대학교 내과학교실, 신경외과학교실¹

오주희 · 윤상필 · 이소영 · 이여경 · 정영선¹ · 김수경 · 홍성관 · 박석원 · 조용욱

A Case of Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome Complicated with Tuberculous Meningitis Refractory to Antituberculosis Drugs

Ju Hee Oh, Sang Pil Yun, So Young Lee, Yeo Kyung Lee, Young Sun Jung¹,
Soo Kyung Kim, Sung Kwan Hong, Seok Won Park, Yong Wook Cho

Departments of Internal Medicine and Neurosurgery¹, College of Medicine, Pochon CHA University

ABSTRACT

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone is the most common cause of hyponatremia in hospitalized patients. It is defined as retention of water, loss of sodium and inappropriately concentrated urine in euvolemic patients with normal renal and adrenal function. A 26-year old male was admitted due to weight loss and fever that he had experienced for the previous 1 month. The chest X-ray and CT scan of lung showed about 2.5×1.2 cm lymph node enlargement at the left hilum and multiple lymph node enlargements. Thoracoscopic biopsy revealed tuberculosis. During treatment with antituberculosis drugs, the serum sodium was 125 mEq/L, the serum osmolality was 263 mOsm/kg, the urine osmolality was 577 mOsm/kg, and the urine sodium concentration was 177 mEq/L. He was treated by fluid restriction and hypertonic saline infusion, but he did not improve. Brain CT scan showed tuberculous meningitis with hydrocephalus. He fully recovered after undergoing ventriculoperitoneal shunt. We report here on a case of inappropriate antidiuretic hormone syndrome complicated by tuberculous meningitis that was refractory to antituberculosis drugs. (J Kor Endocrine Soc 22:210~214, 2007)

Key Words: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, Tuberculous meningitis, Hyponatremia

서 론

항이노호르몬부적절분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, 이하 SIADH)은 입원환자에서 흔히 볼 수 있는 저나트륨혈증의 중요한 원인으로[1], 1957년 Schwartz 등에 의해 기관지원성 폐암에서 처음으로 보고되었다[2]. SIADH는 생리적인 삼투성 및 비삼투성 자극이 없음에도 불구하고 항이노호르몬이 부적절하게 증가되어 있으

며 부종이 없이 저나트륨혈증이 동반된 경우로 정의한다[3]. SIADH를 일으키는 주요 원인은 폐 질환, 악성 종양, 중추 신경계 질환 및 각종 약물이 알려져 있으며, 유발 기전으로 병변 부위에서 항이노호르몬 생성, 뇌하수체자극으로 인한 항이노호르몬의 과잉 분비, 저산소증 및 뇌압 상승 등이 제시된 바 있다[4,5].

결핵성 수막염은 중추신경계에 발생하는 결핵 중 가장 흔한 형태이며, 가장 심각한 신경학적 손상과 사망률을 나타낸다[6,7]. 이 경우 약 60%까지 SIADH가 동반되며 이환된 환자는 입원 시 저나트륨혈증과 저삼투압혈증을 나타낸다고 한다[8].

저자들은 결핵성 림프절염을 진단받고 항결핵제를 복용

접수일자: 2006년 12월 26일

통과일자: 2007년 1월 19일

책임저자: 김수경, 포천중문 의과대학교 내과학교실

하던 중 저나트륨혈증이 병발한 환자에서 지속적인 수분제한 및 고장성 식염수 주입에도 불구하고 저나트륨혈증이 호전되지 않다가, 결핵성 뇌막염에 의한 수두증으로 인한 SIADH를 확진하고 뇌실-복강 단락술을 시행한 후 증상이 호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 서O두, 남자, 26세

주 소: 1개월간의 7 kg 체중감소, 발열

현병력: 약 1개월 전부터 시작된 7 kg의 체중감소와 발열을 주소로 개인병원에서 감기약 복용하였으나, 마른 기침과 전신쇠약감이 심해져 본원 감염내과를 방문하였다. Gemifloxacin

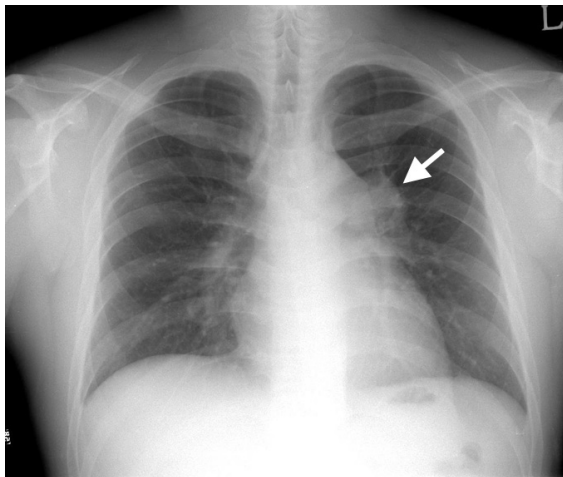


Fig. 1. Chest x-ray shows ovoid opacity at left suprahilar portion (white arrow).

320 mg, mefenamic acid 1,500 mg으로 치료하였으나 증상의 호전이 없었고, 흉부 X선 사진에서 왼쪽 상부 폐문 종괴가 관찰되어(Fig. 1), 정밀검사를 위해 입원하였다. 입원 후 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 동일 부위의 림프절 종대가 발견되어 기관지내시경으로 조직 생검을 시행하였으나, 만성염증 소견이외에는 특이소견을 발견할 수 없었다. 이후 흉강경으로 종격동과 대동맥주위 림프절에서 생검을 시행하여 결핵성 림프절염에 합당한 소견을 얻어 항결핵제로 치료하던 중, 입원 10일째 다시 고열과 함께 심한 두통 및 전신쇠약감 호소하고 전해질 검사에서 저나트륨혈증을 보여 내분비내과로 협진 의뢰되었다.

과거력: 특이 사항 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 내원 시 신장 182 cm, 95 kg, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 102회/분, 호흡 22회/분, 체온 39℃이었다. 급성 병색을 보였으며, 의식은 정상이었고, 탈수 소견은 없었다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었으며, 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 장음은 정상이었고 복부팽만 및 압통은 없었다. 경부 임파선 종대의 소견 및 양측 하지 부종 소견도 없었다. 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사서 혈액색소 15.1 g/dL, 백혈구 8,900/mm³ (호중구 69.8%, 림프구 19.8%, 단핵구 10.1%), 혈소판 309,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사에서 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 37/47 IU/L, 혈액요소질소 8.0 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 칼슘/인 8.0/3.6 mg/dL, 요산 4.6 mg/dL, 총 빌리루빈 0.58 mg/dL, 공복혈당은 97 mg/dL이었다. 적혈구 침강속도 85 mm/hr, C-반응 단백질 12.4 mg/dL로 증가되어 있었고, HBs Ag/Anti-HBs Ab

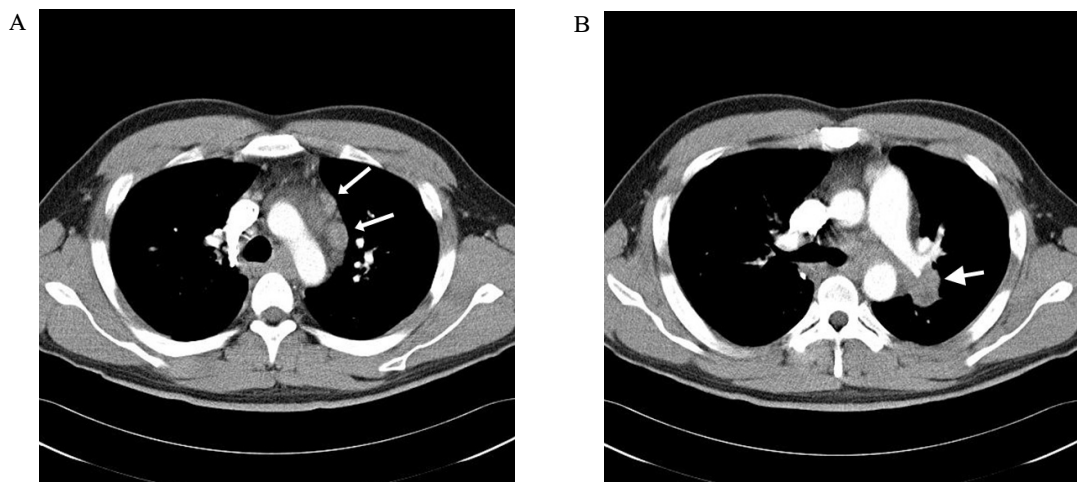


Fig. 2. Chest CT shows multiple lymph node enlargement at anterior mediastinum and paraaortic portion (Fig. 2A, white arrows), left main bronchus was compressed by lymph node enlargement at left hilum and left lower paratracheal portion extrinsically (Fig. 2B, white arrow).

(-/+), anti-HCV Ab (-), HIV Ab (-), 거대세포바이러스, 대상포진바이러스 및 엡스타인바 바이러스의 감염 증거는 없었다. 혈청 전해질검사는 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 클로라이드 99 mEq/L로 입원당시에는 나트륨 수치는 정상치의 하한을 유지하였다. 소변 검사에서 특이소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 X선 사진에서 왼쪽 상부 폐문 부위 종괴가 관찰되었고(Fig. 1), 흉부 컴퓨터단층촬영에서 왼쪽 폐문과 왼쪽 허부 기관주위 림프절 비대가 관찰되며 전종격동과 대동맥주위에 다수의 림프절 비대가 관찰되었다(Fig. 2).

병리조직학적 소견: 비디오 흉강경으로 종격동 림프절 생검을 시행하였고, 이의 조직학적 소견은 치즈성 괴사를 동반한 만성 결절성 염증 소견으로 결핵의 조직 소견과 일치하였다.

치료 및 임상경과: 환자는 입원 6일째부터 항결핵제를 투

여받기 시작하였고, 혈청 나트륨은 133 mEq/L였다. 입원 10일째 혈청 나트륨이 125 mEq/L까지 감소하고, 혈청 삼투질 농도 263 mOsm/kg, 소변 삼투질농도 577 mOsm/kg, 소변 나트륨은 177 mEq/L로 측정되어 수분제한을 시작하였다. 이때 시행한 내분비 검사는 T₃ 103 ng/dL (정상: 60~181 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.36 μ U/mL (정상: 0.35~5.5 μ U/mL), 유리 T₄ 0.96 ng/dL (정상: 0.89~1.76 ng/dL), 기저 혈청 코르티솔 오전 8시 31.26 μ g/dL, 오후 4시 18.96 μ g/dL, 혈장 ACTH 오전 8시 69.4 pg/mL, 오후 4시 15.5 pg/mL이었으며, 아침 8시 혈청 기저 알도스테론 및 레닌은 정상이었다. 지속적인 수분제한에도 불구하고, 입원 22일째는 혈청 나트륨 120 mEq/L까지 감소되어 고장성 식염수를 주입하기 시작하였고, 두통과 저나트륨혈증의 다른 원인을 배제하기 위해 뇌 컴퓨터단층촬영을 권유하였으나 환자의 거부로 실시하지 못하였다. 입원 30일째, 갑자기 의식저하와 지남력장애가 발생되어 응급으로 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영에서 결핵성 뇌막염을 동반한 교통성 수두증 소견을 보였다(Fig. 3). 뇌척수액 검사상 백혈구 107/mm³ (호중구 5%, 림프구 90%, 단핵구 4%), 단백 305 mg/dL, 포도당 32 mg/dL이었고 세균배양검사는 음성이었다. 혈청 항이노호르몬 농도는 0.51 pg/mL (정상범위: 0~4.7 pg/mL)이었으며, 수분부하검사는 시행하지 못하였다. 뇌실-복강 단락술(ventriculoperitoneal shunt)을 시행 받은 후 증상이 호전되고 혈청 나트륨 농도가 정상화 되어, 항결핵제를 지속적으로 복용하기로 한 후 퇴원하였다(Fig. 4).

고 찰

1967년 발표된 Schwartz의 논문에 의한 SIADH의 임상 기준은 첫째, 세포외액의 유효 삼투질농도의 감소(혈장 삼투질농도 < 275 mOsm/kg), 둘째, 부적절한 소변 농축 농도(소변 삼투질농도 > 100 mOsm/kg), 셋째, 임상적으로 저혈



Fig. 3. Non-contrast brain CT scan shows communicating hydrocephalus. This CT axial image demonstrates dilatation of the lateral ventricles.

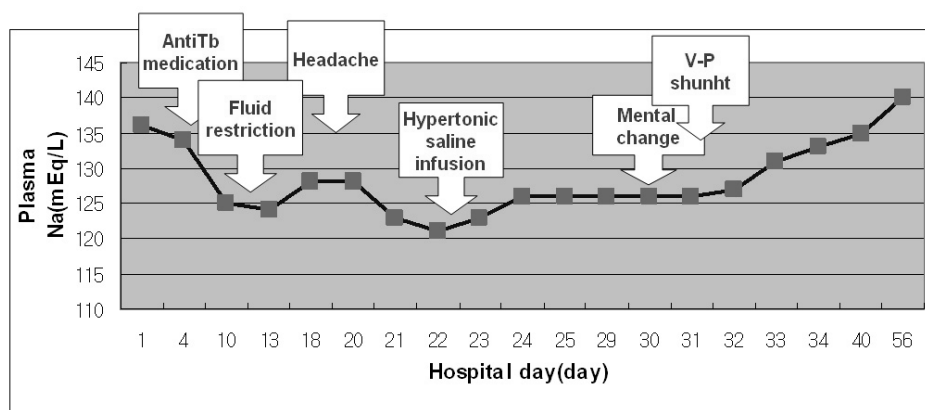


Fig. 4. Plasma sodium concentration according to hospital days. Sodium concentration recovered after the ventriculoperitoneal (V-P) shunt operation.

량증이나 과혈량증의 징후가 없이 정상 혈량을 나타내며, 넷째, 정상적인 염분과 수분식사에서 소변 나트륨 배설의 증가, 다섯째, 정상 혈량 상태에서 저삼투압증을 유발할 수 있는 신장질환, 부신과 갑상선 등의 내분비 질환과 약제의 사용 등 다른 원인이 없는 경우이다[9]. SIADH의 원인으로 제시되고 있는 악성종양, 폐 질환, 중추신경계 질환 및 각종 약물 중, 중추신경계 질환의 경우 여러 가지 질환이 SIADH와 관련되어 있으나 그것들을 엮어주는 공통분모는 아직 발견하지 못하였다. 한 가지 가설로 제시되고 있는 것은 시상하부 삼투압수용체로부터 바소프레신 신경이 흥분성 자극을 받는데, 광범위한 중추신경질환이 비특이적으로 이 경로에 자극을 주든지, 혹은 이 경로를 혼란시켜 억제범위를 낮추어 항이노호르몬 과분비를 이끌어 낸다는 것이다[10]. 또 다른 원인인 폐 질환의 경우 폐결핵에 이환된 폐조직이 항이노호르몬을 합성하고[11], 활동성 결핵에 의해 삼투압조절중추가 낮게 조정되는 것[12]으로 SIADH 발생을 설명하고 있다.

결핵성 수막염은 표재 감염 병소가 파열되어 거미막 밑 공간으로 침투하여 생기며, 환자의 나이, 병의 이환기간, 뇌척수액의 배양, 항산균 염색 및 특징적인 뇌척수액 백혈구 세포 분획으로 추정할 수 있으나, 나타나는 증상이 전형적이지 않아 진단이 쉽지 않으며 또한 치료기간도 예측하기 어렵다[13~15]. 동반된 SIADH도 대부분의 환자에서 결핵이 효과적으로 치료될 때 호전되는 양상을 보이나 치료기간과 반드시 비례하여 호전되지는 않는다[8]. 결핵성 수막염에서 동반되는 저나트륨혈증은 SIADH 이외에도 신세뇨관 결손과 동반된 뇌성 염분소실증후군[16]과 혈청 삼방성나트륨 이노캡타이드의 농도 증가[17]가 원인이 될 수 있어 치료 시 감별이 필요하다. 각각의 저나트륨혈증의 원인에 따라 치료가 다른데, 저혈량증 저나트륨혈증일 때는 나트륨과 수액보충을 먼저 생각해 볼 수 있고, SIADH라 생각되면 수분제한 및 demeclocycline 등을 적용해 볼 수 있다. 또한 뇌성 염분소실증후군이라면 염류코르티코이드 보충으로 효과를 볼 수 있다[18].

1938년 Winkler와 Crankshaw가 처음으로 중증 폐결핵 환자에서 항이노호르몬의 과분비로 인한 저나트륨혈증을 보고한 이래, 1951년 Rapoport 등이 3명의 결핵성 뇌막염을 가진 소아에서 SIADH를 보고하였다[16]. 국내에서는 결핵의 높은 유병률에도 불구하고 적은 예의 증례 보고만이 이루어졌는데 1978년 Park 등[19]이 보고한 결핵성 뇌막염과 동반된 SIADH는 수분제한과 항결핵제 치료만으로 저나트륨혈증이 회복되었다. 또한 1989년 Song 등[20]은 결핵성 뇌막염에서 SIADH가 뇌신경마비군에서 비마비군보다 빈도가 높음을 보고하였고, 이는 병이 진행되면서 시상하부가 직접 침범되거나 기저뇌막의 유착, 뇌수종 등으로 인해 간접적으로 시상하부에 영향을 미칠 수 있는 기제가 증대된 결과로 추측하였다.

저자들이 경험한 예는 결핵성 림프절염으로 항결핵제 치료를 지속하던 중 저나트륨혈증(나트륨 125 mEq/L)이 발생하였고, 혈청 삼투질농도 263 mOsm/kg, 소변 삼투질농도 577 mOsm/kg, 소변 나트륨 177 mEq/L이고 다른 저나트륨혈증의 원인이 없어 SIADH에 합당한 소견을 보였다. 체중 감소나 다뇨 등 저혈량 저나트륨혈증을 나타내는 소견은 없었기에 뇌성 염분소실증후군과 감별할 수 있었다. 이 환자의 경우 입원 초기에는 혈청 나트륨 농도가 정상의 하한치이고 전신쇠약감 등의 증상이 발열에 의한 비특이적 증상으로 생각되었으나, 점차적으로 저나트륨혈증이 진행되어 생리식염수 주입을 해오던 중, 갑자기 125 mEq/L의 저나트륨혈증을 보였다. 두통과 동반된 전해질 불균형이 뇌 질환의 가능성을 시사하였으나 환자가 비협조적 태도를 보여 뇌 컴퓨터단층촬영을 시행하지 못하였고, 수분제한 및 고장성 식염수 주입에도 저나트륨혈증은 회복되지 않았다. 입원 30일째 심한 두통과 의식저하가 발생되어 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영에서 결핵성 수막염에 의한 수두증 발생에 합당한 소견을 보여 뇌실-복강 단락술을 시행한 후 두통 및 저나트륨혈증은 회복되었다. 이처럼 결핵에 병발된 SIADH 치료 시 일차적 원인에 대한 치료 후에도 호전되지 않는다면 적극적으로 이차적인 원인에 대한 검사가 필요하다.

요 약

저자들은 결핵성 림프절염을 진단받은 환자에서 항결핵제로 치료하던 중 결핵성 수막염과 함께 항이노호르몬부적절분비증후군이 동반되어 내과적 치료에 반응하지 않고, 뇌실-복강 단락술을 시행하여 증세가 호전된 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Anderson RJ: Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 29:1237-1247, 1986
2. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23:529-542, 1957
3. Gary LR: Disorders of the neurohypophysis. In: Kasper DL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. pp2102, New York, McGraw-Hill, 2004
4. Ishikawa S, Kuratomi Y, Saito T: A case of oat cell carcinoma of the lung associated with ectopic production of ADH, neurophysin and ACTH. *Endocrinol Jpn* 27:257-263, 1980

5. Kelestimur H, Leach RM, Ward JP, Forsling ML: Vasopressin and oxytocin release during prolonged environmental hypoxia in the rat. *Thorax* 52:84-88, 1997
6. Girgis NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, Mateczun AJ: Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg* 58:28-34, 1998
7. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, Mert A, Saltoglu N, Dokmetas I, Felek S, Sunbul M, Irmak H, Aydin K, Kokoglu OF, Ucmak H, Altindis M, Loeb M: Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 6:64-70, 2002
8. Singh BS, Patwari AK, Deb M: Serum sodium and osmolar changes in tuberculous meningitis. *Indian Pediatr* 31:1345-1350, 1994
9. Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790-806, 1967
10. Renaud LP: Hypothalamic magnocellular neurosecretory neurons: intrinsic membrane properties and synaptic connections. *Prog Brain Res* 100:133-137, 1994
11. Vorherr H, Massry SG, Fallet R, Kaplan L, Kleeman CR: Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. *Ann Intern Med* 72:383-387, 1970
12. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS: Normal diluting capacity in hyponatremic patients: reset osmostat or a variant of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 84:538-542, 1976
13. Leonard JM, Des Prez RM: Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 4:769-787, 1990
14. Fong GC, Cheung RT, Ho SL, Lau CS: Brainstem tuberculoma mimicking glioma. *Neurology* 53:1894-1895, 1999
15. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M: Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 22:982-988, 1996
16. Rapoport S, West CD, Brodsky WA: Salt losing conditions; the renal defect in tuberculous meningitis. *J Lab Clin Med* 37:550-561, 1951
17. Narotam PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, van Dellen JR, Bhoola KD: Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 34:982-988, 1994
18. Sakarcan A, Bocchini J Jr.: The role of fludrocortisone in a child with cerebral salt wasting. *Pediatr Nephrol* 12:769-771, 1998
19. Park CJ, Paik NJ, Lee OJ, Park SH, Byun HW: A case of SIADH with pulmonary tuberculosis and tuberculous meningitis. *Tuber Respir Dis* 25:22-25, 1978
20. Song HK, Kim JH, Chung KC, Kim MH: Cranial nerve palsies in adult tuberculosis meningitis. *J Clin Neurol* 7:237-243, 1989