

성인에서의 특발성 중추성 요붕증의 장기간 임상경과 관찰

서울대학교 의과대학 내과학교실

김희정 · 강미연 · 김경원 · 정현승 · 김해성 · 김상완 · 김성연

Retrospective Observation of Long-Term Clinical Courses of Idiopathic Central Diabetes Insipidus in Adults

Hee Joung Kim, Mi Yeon Kang, Kyung Won Kim, Hyun Seung Jeong,
Hae Sung Kim, Sang Wan Kim, Seong Yeon Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

ABSTRACT

Background: Idiopathic central diabetes insipidus (CDI) can be diagnosed when it occurs in the absence of a genetic or secondary cause known to be responsible for diabetes insipidus (DI). Some studies have reported that idiopathic CDI in adults shows a more benign clinical course than in children and young patients. However, the clinical characteristics and progress of this disorder have not been fully described. Therefore, we investigated the clinical courses of adult patients over the age of sixteen years with idiopathic central DI.

Methods: We reviewed the medical records of all patients who had documented cases of idiopathic CDI from 1989 to 2005, and studied clinical features, hormone data, and imaging studies at diagnosis and during at least 1-year of follow-up.

Results: There were 9 male (30.0%) and 21 female (70.0%) patients with a mean age of 39.3 years at diagnosis and a mean follow-up duration of 6.9 years. At diagnosis, deficits in anterior pituitary hormones were documented in 6 patients (20%), hyperprolactinemia in 4, and hypogonadism in 2. Two patients had an anterior pituitary hormone deficiency that was newly detected at a mean 3.4 years after the onset of DI. On initial MRI, the posterior pituitary was not hyperintense in 7 of the 30 patients (23.3%), but pituitary stalk thickening was observed in 15 (50.0%). After a mean follow-up of 6.9 years (range: 1 to 18), follow-up pituitary MRI showed improvement or no changes in patients with initial MRI findings of a pituitary abnormality, and no development of new lesions in 7 patients with a normal pituitary finding on initial MRI.

Conclusion: Two of the 30 patients with idiopathic CDI developed an anterior pituitary hormone deficiency during follow-up, but no subject showed any aggravation on follow-up MRI. No patient showed a newly developed pituitary abnormality on follow-up MRI after a negative finding on the initial MRI (J Kor Endocrinol Soc 21:482~489, 2006)

Key Words: Anterior pituitary hormone, Clinical course, Idiopathic diabetes insipidus, MRI, Pituitary

서 론

중추성 요붕증은 뇌하수체 후엽에서 분비되는 항이뇨호르몬의 결핍으로 인하여 요가 농축되지 못한 상태로 다량 배설되어 다뇨, 다음, 구갈, 야뇨 등을 보이는 질환이다. 원

접수일자: 2006년 6월 22일
통과일자: 2006년 10월 30일
책임저자: 김성연, 서울대학교 의과대학 내과학교실

인 질환은 특발성과 이차성으로 분류하며[1], 이차성의 원인으로는 배아종[2,3]이나 두개인두종[4], 랑게르한스세포 조직구증[4,5], 자가면역이나[6] 혈관질환[7], 수술이나 사고에 의한 외상[8] 등 다양하다. 특발성 중추성 요붕증은 유전성이나 이차성 원인이 증명되지 않은 경우를 칭하며, 그 빈도는 약 30~50% 정도라고 보고되고 있다[2,9]. 소아나 청소년기에 발생한 특발성 중추성 요붕증의 경과 관찰 중 두개강 내 종양, 특히 배아종의 빈도가 높는데 배아종은 비교적 빨리 진행하므로 요붕증 발생 후 1~2.5년 내에 주로 진단된다[3]. 따라서 소아나 청소년의 경우에는 진단 당시 뇌척수액 검사를 시행하고[3,10], 정상이면 첫 1~2년은 3~6개월마다 자기공명영상을 추적하고 5년 이후로는 2~5년마다 시행하도록 권하였다[5,11]. 이에 반하여 성인 특발성 중추성 요붕증 환자의 경과에 대한 보고는 거의 없는 실정인데, Imura 등의 보고에 의하면 17예 중 13예가 여성으로 여성이 더 흔하고, 경과 도중 두개강 내 종양의 발생은 없었으며 뇌하수체 전엽 호르몬의 결핍도 없는 양호한 경과를 보았다[6]. 국내에서도 본 교실의 Jeon 등[12]이 12명의 성인 특발성 중추성 요붕증 환자를 대상으로 비슷한 결과를 보고한 바 있다. 그러나 Imura 등과 Jeon 등의 보고는 대상 환자 수가 적고 경과 관찰 시기가 짧은 문제점이 있다[6,12].

이에 저자들은 뚜렷한 다른 원인을 찾지 못한 특발성 중추성 요붕증 환자의 자연 경과를 살펴보기 위해 이전 연구보다 관찰시기를 연장하고 환자를 더 추가하여 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년부터 2005년 12월까지 다음, 다뇨를 주소로 본원에 내원한 16세 이상의 환자 중 중추성 요붕증으로 진단받은 29명과 1989년부터 1999년 10월까지 Jeon 등[12]의 보고에 포함된 12명의 환자를 합하여 총 41명의 환자를 대상으로 임상기록을 후향적으로 검토하였다. 이들은 뇌하수체 자기공명영상(sellar MRI)에서 정상소견 또는 뇌하수체 줄기의 비후만 동반되거나 혹은 뇌하수체 후엽에서 고강도 명점신호(hyperintense bright spot signal)의 소실만을 보였다.

총 41명의 환자 중에서 처음 진단 시점의 나이가 16세 미만인 3명, 뇌척수액에서 베타-인용모성선자극호르몬(β -human chorionic gonadotropin)이 상승된 2명, 위와 폐에서 랑게르한스세포 조직구증을 진단받고 뇌하수체줄기의 비후를 보인 2명, 요붕증 진단 후 경과가 추적기간이 1년 미만이었던 환자 4명을 제외하여 최종 환자는 총 30명(이전 환자 11명 + 추가환자 19명)이 포함되었다. 이들은 모두 중추성 요붕증을 진단 받은 후 외래에 1회 이상 방문하였거나 뇌하수체 자기공명영상(혹은 컴퓨터단층촬영)을 1회 이상 추적 시행되었으며 추적 기간이 적어도 1년 이상 된 환자들이었다.

그 외 뇌하수체 전엽 호르몬과 자가항체(류마티스인자, 형광항핵인자[fluorescent antinuclear antibody, FANA], 갑상선항체), 혈청이나 뇌척수액의 종양표지자(알파태아단백, 암종배아항원, 베타-인용모성선자극호르몬)를 조사하였다. 이전의 연구에서는 이들 검사와 복합뇌하수체 자극검사를 모두 시행하였으나, 그 이후의 환자들에서는 임상적으로 필요한 경우에만 시행하였다.

추적 기간은 진단 시점을 기준으로 환자가 마지막 외래 방문한 날짜로 계산하였으며, 임상 증상이나 호르몬의 변화 여부, 뇌하수체 자기공명검사(혹은 컴퓨터단층촬영)의 변화 여부를 관찰하였다.

결 과

1. 대상 환자와 추적 기간

대상 환자는 모두 30명으로 남자 9명(30.0%), 여자 21명(70.0%)이었다. 진단 당시 연령은 중간 연령이 38세(범위 16~76세)였고, 구성을 보면 30~39세가 9명(30.0%)으로 가장 많았다(Fig. 1). 임상 증상은 요붕증에 합당한 다뇨, 다음이 모든 예에서 나타났으며 대부분 야뇨 증상을 보였고, 그 외에도 일부에서는 두통과 전신쇠약감, 체중증가, 체중감소의 증상을 호소하였다. 추적 기간은 6.9 ± 5.2 년(1~18년)이었고 두통이나 시력 변화 등의 새로운 증상은 나타나지 않았다.

2. 수분제한검사 및 자가항체, 종양표지자 측정결과

수분제한검사는 총 29예에서 시행되었고, 완전형이 19예

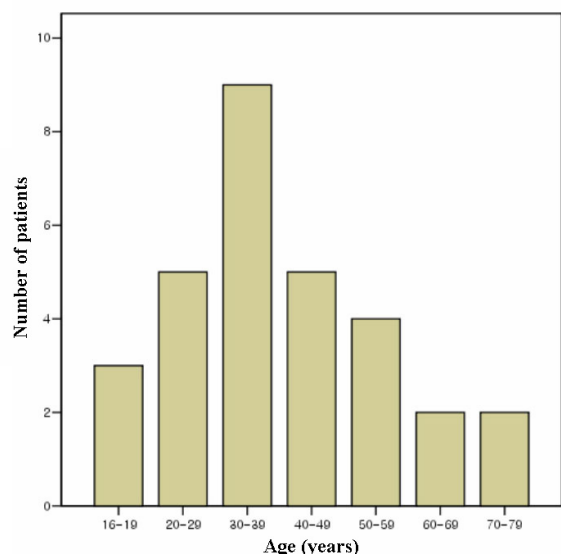


Fig. 1. Age distribution of patients with idiopathic central diabetes insipidus. Our study showed the peak in the age-group 30-39.

(63.3%) 부분형이 10예 (33.3%)였다. 1예에서는 내원하였을 때 분명한 요붕증의 증상과 함께 고나트륨혈증을 보였으며 desmopressin (DDAVP) 사용으로 증상의 호전을 보였기 때문에 수분제한검사를 시행하지 않았다. 또한 이 환자에서 뇌하수체 자기공명검사에서 뇌하수체 후엽에서 고강도 명점 신호의 소실이 관찰되었다.

종양표지자 검사는 각각 척수에서 13명(43.3%), 혈청에서 17명(56.7%) 시행되었으나 모든 예에서 음성이었으며, 척수액 세포병리 검사에서 악성세포는 관찰되지 않았다. 혈

청 자가항체 검사는 11명에서 시행되었고, 이 중 2예에서 항핵항체 양성, 1예에서 항미크로솜항체(anti-microsomal antibody) 양성 소견을 보였다.

3. 동반질환

진단 당시 3예에서 고혈압, 2예에서 당뇨병, 2예에서 천식, 1예에서 빈혈이 동반되었고, 추적 기간 동안 당뇨병이 3예에서 그리고 기관지확장증, 진행성 위암, 그레이브스병, 경막하출혈, 급성 뇌경색이 각각 1예에서 새로 발생하였다. 이 중 그

Table 1. Clinical courses of central diabetes insipidus in 7 patients with endocrine hormone abnormality

	Age/ Sex	Follow-up duration (yr)	Water deprivation test	Stalk thickness		Loss of hyperintense signal	Anterior Pituitary Hormone	
				At presentation	During follow-up		At presentation	During follow-up
1	20/M	5.4	Complete	-	No changed	-	GHD, GnTHD	Persistent
2	44/F	2.8	Complete	-	No changed	-	GHD, GnTHD	Persistent
3	27/M	1	Complete	+	Decreased	+	HyperPRL	Normalized
4	54/M	13	Complete	+	Decreased	-	HyperPRL	Normalized
5	76/M	15.7	Complete	+	No changed	-	HyperPRL	Persistent
6	42/F	2	Complete	+	Decreased	+	HyperPRL	Normalized (on bromocriptine) GHD, GnTHD
7	38/F	4.8	Partial	-	No changed	+	Normal	GnTHD

PRL, prolactin; GHD, growth hormone deficiency; GnTHD, gonadotropin deficiency

Table 2. Changes of brain MRI and anterior pituitary hormones in patients with pituitary stalk thickening at presentation

	Age/ Sex	Follow-up duration (yr)	Stalk thickness		Loss of hyperintense signal	Anterior pituitary hormone	
			At presentation	During follow-up		At presentation	During follow-up
1	76/M	15.7	+	No changed	-	HyperPRL	Persistent
2	16/M	3.0	+	No changed	+		
3	49/F	16.5	+	No changed	-		
4	16/F	12.5	+	No changed	+		
5	68/F	6.8	+	No changed	-	HyperPRL	Normalized PRL
6	54/M	13.0	+	Decreased	-	HyperPRL	Normalized PRL
7	27/M	1.0	+	Decreased	+		
8	31/F	2.3	+	Decreased	+		
9	42/F	2.0	+	Decreased	+	HyperPRL	Normalized PRL (on bromocriptine) GHD, GnTHD
10	60/F	9.3	+	Normalized	-		
11	32/F	9.0	+	Normalized	+		
12	20/F	3.0	+	Normalized	+		
13	56/F	2.4	+	Normalized	+		
14	30/F	1.7	+	Increased	-		

→ Normalized

PRL, prolactin; GHD, growth hormone deficiency; GnTHD, gonadotropin deficiency.

레이브스병은 처음 진단 당시 갑상선기능과 항체가 모두 정상이었다가 추적기간 동안 임신을 하였고 출산 직후 발생하였다.

4. 내분비학적 검사

진단 당시 기저 호르몬은 24명(80.0%)이 정상이었고, 프롤락틴이 상승된 경우가 4예(13.3%), 성선기능저하증이 2예(6.7%)에서 관찰되었다. 성선기능저하증 환자 2명에서 인슐린내성검사에 의해 성장호르몬의 결핍이 증명되었다. 성선기능저하증을 가진 여성은 추적 중 여성호르몬 치료를 받았으나, 다른 1예의 젊은 남자에서는 특별한 증상이 없어 남성호르몬은 사용하지 않았다. 프롤락틴 상승을 보인 환자들은 추적 중 2명이 정상화되었고, 1명은 브로모크립틴 사용으로 정상화되었으며, 1명은 프로락틴의 지속 상승을 보였다. 지속 상승을 보인 환자는 처음 프롤락틴 수치가 62.9 ng/mL였고, 마지막 추적한 값도 69.6 ng/mL로 거의 변화가 없었다. 브로모크립틴을 사용하여 프롤락틴이 정상화된 환자는 무월경이 지속되어 복합뇌하수체자극검사를 시행하였고, 성선자극호르몬과 성장호르몬 결핍이 추가로 진단되었다. 이 외에도 경과 관찰 중 이전에 호르몬 이상이 없던 환자 1명에서 성선자극호르몬유리호르몬에 의한 자극검사에 반응하지 않는 성선자극호르몬 결핍에 의한 성선기능저하증이 새로 나타났다. 인슐린내성검사는 시행하지 않았다. 이로써 추적 중 총 2예에서 뇌하수체 호르몬의 새로운 결핍이 관찰되었

다(Table 1).

5. 뇌하수체 영상검사

뇌하수체 자기공명검사는 정상 소견이 8예(26.6%)였고, 14예(46.7%)에서 뇌하수체 줄기의 비후가 동반되었고 고강도 명점신호 소실은 16예(53.3%), 둘 다 나타난 경우는 8예(26.7%)였다(Table 2, 3). 기타 pineal cyst 2예, Rathke's cleft cyst 2예가 관찰되었다. 진단 당시 뇌하수체 줄기 비후를 보였던 환자 14예의 평균 추적 기간은 7.0 ± 5.5 년으로 추적기간 중 두개강 내 종양 및 새로운 병변의 발생은 없었으며, 이들 중 5예에서 줄기 비후는 변화가 없었고, 4예에서 감소를, 4예에서 정상화되었다. 그러나 줄기 비후의 감소에 따른 요붕증 증상의 호전은 관찰되지 않았다. 나머지 1예에서는 추적 시 두께가 증가되었다가 그 후 다시 정상화되었다(Table 2). 진단 당시 고프롤락틴혈증을 보인 4예의 환자들은 모두가 비후를 보인 경우에 해당되었으며, 이중 1예는 경과관찰 중 뇌하수체 줄기의 비후는 정상화되었으나, 성장호르몬과 성선자극호르몬 결핍이 새로이 나타났다. 진단 당시 뇌하수체줄기의 비후를 보이지 않았던 환자 16예의 평균 추적기간은 6.9 ± 5.1 년으로 추적기간 경과 중 1예에서 뇌하수체 줄기의 두께가 증가하였고 이후 두께가 다시 정상화되었으며, 나머지 15예는 뇌하수체 줄기에 변화가 없었다(Table 3). 또한 이들 모두에서 추적 기간 중 두개강 내 종

Table 3. Changes of brain MRI and anterior pituitary hormones in patients with normal pituitary stalk thickness at presentation

	Age/ Sex	Follow-up duration (yr)	Stalk Thickness		Loss of hyperintense signal	Anterior pituitary hormone	
			At presentation	During follow-up		At presentation	During follow-up
1	36/M	2	-	-	-		
2	43/M	2.7	-	-	-		
3	20/M	5.4	-	-	-		
4	47/M	16	-	-	-		
5	27/F	1.7	-	Increased → Normalized	+		
6	35/F	2	-	-	-	GHD, GnTHD	Persistent
7	44/F	2.8	-	-	-	GHD, GnTHD	Persistent
8	17/F	3.9	-	-	+		
9	58/F	4.6	-	-	+		
10	38/F	4.8	-	-	+	Normal	GnTHD
11	38/F	6	-	-	+		
12	31/F	6.6	-	-	-		
13	71/F	9.8	-	-	+		
14	56/F	10.4	-	-	+		
15	28/F	13.7	-	-	+		
16	31/F	18	-	-	-		

GHD, growth hormone deficiency; GnTHD, gonadotropin deficiency.

Table 4. Clinical courses of central diabetes insipidus in 2 patients who had discontinued DDAVP medication

	Age/ Sex	Follow-up duration (yr)	Water deprivation Test	Stalk Thickness		Loss of hyperintense signal	Anterior Pituitary Hormone	
				At presentation	During follow-up		At presentation	During follow-up
1	58/F	4.6	Complete	-	No changed	+	Normal	Normal
2	38/F	6	Partial	-	No changed	+	Normal	Normal

양 및 새로운 병변의 발생은 없었다. 이들에서 뇌하수체 전엽 호르몬의 이상은 3예(18.7%)에서 보였으며 2예는 진단 시부터 성장호르몬과 성선자극호르몬의 결핍이 나타나 경과 중 지속되었으나 다른 호르몬의 이상 소견은 보이지 않았고, 1예는 진단 당시에는 정상이었으나 추적관찰에서 성선자극 호르몬의 결핍이 나타났다(Table 3). 앞에서 언급하였던 추적 기간 중 뇌하수체 줄기의 두께가 증가하는 영상의 악화 소견이 관찰되었던 2예(Table 2, 3)에서는 영상 소견이 악화 되었을 때 두통이나 시력 변화는 없었고, 뇌척수액 검사와 혈청 종양표지자 및 복합뇌하수체자극검사에서 이상소견은 없었으며 추적 기간에 어떠한 호르몬의 결핍도 나타나지 않았다. 추적 기간 중 뇌하수체 호르몬 이상을 보인 7예(진단 당시 6예 + 새로 발견 1예)에서도 평균 6.4 ± 2.2 년 추적 동안에 영상 검사의 악화 소견은 없었다(Table 1).

전체적으로 종합하면 추적 기간 동안에 모든 환자에서 기존 병변의 악화는 없었으며, 뇌하수체 부위의 종양이나 새로운 병변의 발생은 없었다.

6. 약물 치료

치료는 DDAVP를 사용하였으며, 과거 일부 환자들에서는 클로로프로파마이드를 사용하였다. 약물 사용 후 다뇨, 다갈 등은 호전되었고 경구용 DDAVP 22예(73.3%), 흡입용이 6예(20.0%)로 총 28예(93.3%)에서 지속적으로 사용하였으며 2예(6.7%)에서는 약물을 사용하지 않고 요붕증의 증상이 견딜만하여 관찰 중이었다. DDAVP를 사용하지 않는 2예는 처음 뇌하수체 자기공명영상에서 고강도 명점 신호 소실만을 보였고, 경과 관찰 중 영상의 변화는 없었으며 다른 뇌하수체 호르몬의 이상도 동반되지 않았다(Table 4).

고 찰

연구자들은 진단 후 1년 이상이 지난 16세 이상의 특발성 중추성 요붕증 환자 30명을 추적 관찰한 결과 요붕증의 증상은 대부분 지속되었으나 뇌하수체 영상검사상에서 병변의 악화는 없었고 뇌하수체 전엽 호르몬의 변화도 거의 나타나지 않았으며, 또한 두개강 내 종양이나 새로운 병변이 관찰되지 않는 양호한 경과를 확인하였다. 그리고 전체 30예 중 21예(70%)가 여성으로 여성의 빈도가 높게 나온 것은

Imura 등[6]의 보고에서와 일치하였다.

중추성 요붕증은 다양한 원인에 의해 발병 가능하고, 초기에 특발성으로 진단되었어도 추적 관찰 중 이차성 원인이 발견될 수 있다. 이 중 랑게르한스세포 조직구증이나 유육종증은 평균 30세 미만의 환자에서 5~5.7년 후에 진단된 보고가 있고[13], 종양 경우에는 요붕증 진단 후 길게는 15~20년 뒤까지도 보고된 예가 있다[14]. 따라서 본 연구의 결과만으로 성인의 특발성 요붕증에서의 양호한 경과를 단정짓기에는 한계가 있다. 특히 본 연구의 환자들 중 30세 미만이면서 5년 미만으로 추적된 환자 5명은 다른 환자들보다 더욱 충분한 기간의 관찰이 요구된다.

이전의 Jeon 등의 연구에서는 뇌척수액과 혈청 종양표지자 검사, 자가항체를 모두 다 검사하였는데[12], 양호한 경과가 보고되면서 그 후의 환자들에서는 혈액종양 표지자는 측정하였으나 뇌척수액 검사나 자가항체는 거의 시행하지 않았다. 이번 연구에서도 양호한 추적 결과를 고려하였을 때 침습적인 뇌척수액 검사는 소아나 청소년기와는 달리 성인에서 이차적인 원인을 발견하기 위해 반드시 시행해야 하는 검사는 아닌 것으로 판단된다.

그리고 이전의 Jeon 등의 보고에서는 자가항체 양성인 한 예에서도 발견되지 않았으나[12], 본 연구에서는 자가항체가 3예에서 양성되었고 이들 모두 여성이었다. Imura 등[6]도 17명의 환자에서 3명에서 항핵항체 양성, 2명에서 류마티스 인자 양성을 보고한 바 있다. 그 외에 본 연구에서 동반 질환으로 그레이브스병 1예가 발생하였는데, 이것 역시 Imura 등[6]에서도 요붕증 발생 30년 전에 그레이브스병이 발생한 1예가 있었다. 이런 자가항체 양성과 자가면역질환의 동반은 특발성 요붕증 원인으로 자가면역기전의 가능성을 시사하며, 실제 Imura 등[6]은 2예에서 조직검사를 통해 림프구성 뇌하수체염(lymphocytic infundibuloneurohypophysitis)을 증명하였다. 자가면역 기전을 뒷받침하기 위해 아르기닌바소프레신(arginine vasopressin, AVP)분비 신경원에 대한 자가항체를 측정하여 양성인 소견을 보고하기도 하였으나, 본 연구에서는 시행하지 않았다[15]. 그러나 자가면역항체 양성인 소수에서 관찰되었는데, 자가항체의 종류를 어디까지 포함시키고 그 의미를 해석, 적용해야 하는지는 한계가 있다. 또한 정상 인구에서의 항핵항체와 항미크로솜항체의 양성률을 고려할 때 본 연구 결과에서 자가면역항체 양성의 임상적 의

미는 크지 않을 것으로 생각된다.

소아나 청소년기의 요붕증은 진단 0.6년이 지난 후 절반 이상에서 성장호르몬의 부족이 보고되었고, 어린 나이의 환자에서 진단이 늦어지고 치료를 받지 못하면 성장장애가 동반될 수 있다[3,16]. Jeon 등[12]의 연구에서도 2예의 성장호르몬 부족과 4예의 고프롤락틴혈증이 동반되었으나, 이들 호르몬 이상 환자에서 추적 경과 중 배아종을 포함한 특별한 이차적인 질환은 발생하지 않았다[12]. 본 연구에서 소수 이기는 하나 경과 관찰 중 2예에서 뇌하수체 호르몬의 새로운 결핍이 발견되었으므로, 임상적으로 의심이 될 때는 복합 뇌하수체자극검사를 추적 중에 시행해 보는 것이 의미 있을 것이다. 그러나 호르몬 이상이 발견된 환자들에서 두통이나 시력악화 등은 없었고 자기공명영상의 악화도 없었으며 이 중 3예는 오히려 뇌하수체 줄기의 두께가 감소하였다(Table 1). 결국 소아에서는 뇌하수체 전엽 호르몬의 결핍이 추가적인 검사를 필요로 하는 적응증이 되지만, 성인에서는 증상을 유발하지 않고 영상의 악화도 동반되지 않아 그 임상적인 의미는 비교적 적어 보인다[4]. 그러나 랑게르한스세포 조직구증의 경우 뇌하수체 전엽 호르몬이 결핍된 경우가 흔하지 않고 의심할만한 증상이나 징후가 없으므로, 상대적으로 진단기간이 오래 걸리는 특징이 있다. 또한 호르몬 결핍이 동반되는 경우 대부분 성장호르몬이 결핍되는데, 본 연구의 대상 환자들에서도 두통이나 시력 악화의 증상이 없고 성장호르몬의 결핍만을 보이고 있는 예가 있어 랑게르한스세포 조직구증의 가능성을 완전히 배제하기는 힘들다[11]. 본 연구에서는 Jeon 등[12]의 보고에서와 달리 모든 환자에서 인슐린내성검사를 시행하지 않아 이들에게서 성장호르몬의 결핍을 배제하기 어려웠으며, 특히 성장호르몬의 결핍 외에도 성선 자극호르몬의 결핍이 동반되어 있는 4예의 경우(Table 1), 시상하부-뇌하수체 축의 구조적 병변의 가능성이 높으므로 향후 지속적인 관찰이 필요하다[14].

중추성 요붕증의 영상 소견은 자기공명영상에서 뇌하수체 줄기의 비후와 뇌하수체 후엽의 고강도 명점신호의 소실이 알려져 있다[3,11]. 뇌하수체줄기나 누두의 비후는 다양한 원인에 의해 나타날 수 있으나[2,3,6,11], 최근진단에서 자기공명영상의 비후가 커져 침습적인 검사의 필요성이 줄어들고 있다[17]. 소아에서는 자기공명영상에서 뇌하수체줄기가 두꺼워진 경우 내분비학적으로나 방사선학적, 또는 임상적으로 악화가 있을 때 조기 진단과 치료를 위해 수술을 권하는 보고도 있다[18]. 본 연구에서 뇌하수체줄기의 비후가 동반되는 경우에 자기공명영상의 악화는 없었고, 4예에서는 비후가 정상화되었고 1예에서만 일시적으로 뇌하수체 줄기의 비후가 커지는 변화를 보였으나, 그 후의 영상에서는 정상화되었다(Table 2). 또한 진단 당시 뇌하수체 줄기의 비후를 동반하지 않은 경우 추적 기간 중 자기공명영상에서 악화는 없었고, 1예에서만 뇌하수체 줄기의 비후가 나타났

으나 그 후의 영상에서는 정상화되었다. 영상의 악화를 보인 이들 2예에서 악화 당시 두통이나 시력 변화는 없었고 뇌척수액 검사와 혈청 종양표지자 및 복합뇌하수체 자극검사에서 이상소견은 없었으며 추적 기간에 어떠한 호르몬의 결핍도 나타나지 않았다. 이를 통해 성인에서는 뇌하수체 줄기의 비후가 있을 때 적극적인 침습검사나 수술보다는 영상의 추적관찰이 더 의미가 있으며, 또한 영상의 악화가 동반되어도 다른 호르몬이나 뇌척수액검사, 임상상을 종합하여 환자의 치료를 결정하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

소아에서의 영상의 추적관찰 시기에 대해서는 첫 1~2년은 3~6개월마다 영상을 추적하도록 권하나, 보통 3년이 지났다면 악성의 가능성은 떨어지고 5년 이후는 2~5년마다 영상검사로 추적관찰을 권하고 있다[3,11]. 이에 비해 평균 6.9년을 관찰한 본 연구의 결과로는 1년 이상 추적된 특발성 중추성 요붕증이 있는 성인 환자들에게, 소아에서 추천되는 것과 같이 영상 검사를 자주 시행하는 것은 고려가 필요하며, 초기에 6개월 또는 1년 정도로 간격을 연장시키는 것을 생각해 볼 수 있다.

현재까지 중추성 요붕증의 치료는 DDAVP이며, 이를 사용하여 다뇨에 대한 증상의 조절은 용이하였다[19]. 추적 중 이용되는 뇌하수체 자기공명영상에서 뇌하수체 줄기의 두께가 감소하거나 정상화 되는 소견을 보였어도 DDAVP의 사용을 끊는 것과는 관련이 없었다. 본 연구에서 고강도 명점 신호 소실만을 보인 2예의 환자에서 약물을 중단할 수 있었다(Table 3). 이것은 비록 환자수가 작고 수분제한검사로 확인하지 못한 한계가 있으나 추적 뇌하수체 영상에서 고강도 명점신호 소실의 호전은 없었지만 요붕증이 자연적으로 좋아질 수 있음을 시사하였다.

이상의 결과로 1년 이상 추적 관찰을 한 성인의 특발성 중추성 요붕증에서 평균 6.9 ± 5.2 년 동안 자기공명영상의 악화는 없었고, 다른 이차적인 원인에 의한 뇌하수체 질환의 증거는 보이지 않는 양성 경과를 관찰하였다. 추적 중 새로운 호르몬의 결핍이 동반된 경우가 있어 증례에 따라서 추적 중 복합뇌하수체자극검사의 시행이 필요하지만, 소아에서처럼 척추천자가 반드시 시행되어야 하는 것은 아니었다. 그리고 성인에서의 뇌하수체 영상학적 검사는 초기에 소아나 청소년기의 3~6개월 간격보다는 6개월 또는 1년 정도의 간격으로 연장시켜도 무방할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 후향적인 조사에 의해 이루어진 점과 환자 수가 작은 점, 추적기간이 5년 이내로 짧은 30세 미만의 5명의 환자들 이 포함된 한계를 가지고 있다.

요 약

연구배경: 특발성 중추성 요붕증은 유전성이나 이차성의 특별한 원인이 발견되지 않는 경우로서 최근 소아나 청소년

기에 발생한 특발 중추성 요붕증과는 달리 성인의 특발성 요붕증은 비교적 양호한 경과를 밟는다는 보고들이 있다. 이에 저자들은 16세 이상의 성인들을 대상으로 특발성 중추성 요붕증으로 진단된 환자에서 임상 경과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1989년부터 2005년 12월까지 다음, 다뇨를 주소로 내과에 내원한 만 16세 이상의 환자 중 수분제한 검사를 시행하여 중추성 요붕증을 진단받고, 뇌하수체 자기 공명영상을 시행하여 뇌하수체경의 비후나 고강도 명점신호 소실 외에는 뚜렷한 병변을 보이지 않는 환자를 대상으로 하였다. 이들은 적어도 1년 이상 추적관찰이 이루어진 환자들로서 이들의 뇌하수체 호르몬과 뇌하수체 영상소견, 임상 증상을 의무기록을 이용하여 후향적으로 검토하였다.

결과: 대상환자는 모두 30명으로 남자 9명(30.0%), 여자 21명(70.0%)이었다. 진단 당시 평균 연령은 39.3 ± 3.0 세였고, 추적 기간은 평균 6.9 ± 5.2 년이었다. 수분제한검사는 완전성이 19예(63.3%)였고 부분성이 10예(33.3%)였다. 자가항체 검사는 2예에서 형광항핵항체 양성 소견, 1예에서 항미크로솜항체 양성을 보였다. 기저 호르몬은 24명(80.0%)이 정상이었고, 프롤락틴이 상승된 경우가 4예(13.3%), 성선 기능저하증이 2예(6.7%)였으며 추적 검사상 새로운 호르몬의 변화가 발견된 경우가 2예였다. 뇌하수체 자기공명검사는 정상소견이 7예(23.3%), 뇌하수체 줄기 비후가 15예(50.0%), 고강도 명점신호 소실이 16예(53.3%)였고, 둘 다 나타난 경우는 8예(26.7%)였다. 추적기간 평균 6.9 ± 5.2 년 동안 영상검사상에서 기존 병변의 악화는 없었으며, 뇌하수체 종양 및 새로운 병변의 발생은 없었다. 또한 대부분의 환자에서 DDAVP를 지속적으로 사용하였고 요붕증 증상의 악화는 없었다.

결론: 성인 특발성 중추성 요붕증 환자 30예를 대상으로 1년 이상 추적 관찰을 시행하였을 때 2예에서 뇌하수체 호르몬의 새로운 결핍이 발생하였으나, 영상 소견의 악화와 새로운 두개강 내 종양의 증거가 없는 비교적 양호한 경과를 관찰하였다.

참 고 문 헌

- Kim BW: Idiopathic central diabetes insipidus in adult. J Kor Soc Endocrinol 16:185-189, 2001
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Arico M: Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med 343:998-1007, 2000
- Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, Conte FA: Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 82:1362-1367, 1997
- Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G, Genovese E, Severi F: Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 74:795-800, 1992
- Maghnie M, Bossi G, Klersy C, Cosi G, Genovese E, Arico M: Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long-term follow-up of childhood langerhans cell histiocytosis. J Clin Endocrinol Metab 83:3089-3094, 1998
- Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamabe H: Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N Engl J Med 329:683-689, 1993
- Maghnie M, Altobelli M, Di Iorgi N, Genovese E, Meloni G, Manca-Bitti ML, Cohen A, Bernasconi S: Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system. J Clin Endocrinol Metab 89:1891-1896, 2004
- Blumberg DL, Sklar CA, Wisoff J, David R: Abnormalities of water metabolism in children and adolescents following craniotomy for a brain tumor. Childs Nerv Syst 10:505-508, 1994
- Wang LC, Cohen ME, Duffner PK: Etiologies of central diabetes insipidus in children. Pediatr Neurol 11:273-277, 1994
- Pomarede R, Czernichow P, Finidori J, Pfister A, Roger M, Kalifa C, Zucker JM, Pierre-Kahn A, Rappaport R: Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients. J Pediatr 101:374-378, 1982
- Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P: Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 84:1954-1960, 1999
- Jeon HJ, Park SH, Kwon SH, Lee SH, Park KS, Kim SY, Lee HK: Clinical course of idiopathic central diabetes insipidus in adults. J Kor Soc Endocrinol

- 16:190-198, 2001
13. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C, Perrino S, Altucci P, Bizzarro A, Bellastella A, Lombardi G, Colao A: Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1629-1636, 2003
14. Charmandari E, Brook CG: 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet* 353:2212-2213, 1999
15. Scherbaum WA, Bottazzo GF: Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 1:897-901, 1983
16. Nijenhuis M, van den Akker EL, Zalm R, Franken AA, Abbes AP, Engel H, de Wied D, Burbach JP: Familial neurohypophysial diabetes insipidus in a large Dutch kindred: effect of the onset of diabetes on growth in children and cell biological defects of the mutant vasopressin prohormone. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3410-3420, 2001
17. Maghnie M: Diabetes insipidus. *Horm Res* 59(suppl 1):42-54, 2003
18. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M: Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:631-645, 2005
19. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL: Central diabetes insipidus. 22 years' experience. *Am J Dis Child* 140:551-554, 1986