

## 선천성 부분 신성 요붕증 1례

충남대학교 의과대학 소아과학교실

모은하 · 남인혜 · 정민자 · 유재홍

### A Case of Congenital Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus

Eun Ha Mo, M.D., In Hye Nam, M.D., Min Ja Chung and Jae Hong Yu, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine,  
Chungnam National University, Daejeon, Korea*

The most common form of genetic nephrogenic diabetes insipidus(NDI), a rare inherited disorder, is congenital and is transmitted in an X-linked recessive mode. It is refractory to the antidiuretic effect of normal to moderately increased levels of plasma arginine vasopressin(AVP) but, in some cases, may respond to high levels of the hormone or its analogue, deamino-D-arginine vasopressin(DDAVP). X-linked congenital NDI has now been linked to over 128 different mutations in diverse coding regions of the AVP receptor 2(AVPR2) gene. The functional effects of these mutations vary from complete loss of responsiveness to a simple shift to the right in the dose response curve. We report a case of congenital partial NDI, with transversion of A to G at codon 280 of the AVPR2 gene, resulting in a subsequent change of amino acid from tyrosine to cysteine, and that has been effective with hydrochlorothiazide and high dose of DDAVP. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:902-905**)

**Key Words :** Arginine vasopressin receptor 2 gene, Mutation, Congenital partial nephrogenic diabetes insipidus

### 서 론

선천성 신성 요붕증은 Forssman에 의해 처음 기술되었고<sup>1)</sup>, 대부분 성염색체 열성 유전 양식을 취하여 보인자인 어머니로부터 아들에게 유전되는 질환으로 발생 빈도는 매우 드물어 외국 통계에서는 백만명당 4명 정도이며<sup>2)</sup>, 국내에서의 보고된 증례는 없는 실정이다. 발생 기전은 항이노호르몬인 arginine vasopressin에 대한 V2 수용체(AVPR2) 유전자의 변이에 의해

신세뇨관에 대한 작용 시에 저항성이 발생하기 때문에 혈중 항이노호르몬 농도는 오히려 정상인 보다 높으나 AVP를 투여하더라도 요 농축 능력이 호전되지 않는다<sup>3)</sup>. 이 질환의 치료로 수분 제한과 이뇨제 및 프 로스타글란딘 합성 억제제가 사용되고 있으나 본 증례에서는 수분 제한과 이뇨제 치료에 반응을 보이지 않았고 항이노호르몬(deamino-D-arginine vasopressin, DDAVP)을 추가하여 병합 요법을 시행한 후 증상의 호전을 보였다. 저자들은 유전자 분석을 통하여 변이 부위가 확인된 선천성 부분 신성 요붕증 환자 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

\* 본 논문의 요지는 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

접수 : 2001년 12월 14일, 승인 : 2002년 3월 4일

책임저자 : 유재홍, 충남대학교병원 소아과

Tel & Fax : 042)220-7252

E-mail : jhongyu@cuvic.cnu.ac.kr

### 증 레

환 아 : 박○○, 12개월, 남아

**주 소 :** 식욕부진, 다음, 다뇨 및 성장부진

**현병력 :** 12개월 남아가 식욕부진, 다음, 다뇨 및 성장부진을 주소로 내원 하였다. 신생아기부터 다음, 다뇨가 발생하고 분유보다는 물을 더 좋아하며 체중 증가 및 신체 발육의 지연이 관찰되었다. 내원 당시 환아는 분유와 다른 음료수는 1회에 100 mL 이상 먹으려 하지 않았으나, 보리물은 1회에 250 mL 이상도 매우 열심히 마시며, 물을 주지 않을 경우 몹시 보채는 행동을 보였다. 1일 수분 섭취량은 2,000 mL 내외, 소변량은 2,000-2,700 mL 정도였다.

**과거력 :** 제태기간 40주, 출생체중 2.6 kg, 만삭으로 정상 질식 분만되었고, 임신 중 약물 복용력이나 주산기 병력 혹은 방사선에 노출된 병력은 없었다. 예방접종은 정상적으로 시행하였다.

**가족력 :** 가족력상 외할머니와 어머니가 다음과 다뇨 증상을 가지고 있었으나 진단을 받은 적은 없었다.

**진찰 소견 :** 내원 당시 체중 7.2 kg(<3 백분위수), 신장 70 cm(<3 백분위수), 두위 44 cm(3-10 백분위수), 흉위 39 cm(<3 백분위수)이었다. 환아의 의식은 명료하였고 영양불량과 성장부진의 소견을 보였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며 피부 긴장도는 정상이었고, 비정상적인 피부 발진이나 색소 침착은 없었으며, 점액 부종도 없었다. 결막은 창백하지 않았고 공막은 착색되어 있지 않았으며, 인후두부 발적이나 편도 비대는 없었다. 경부는 부드러웠으며 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉곽은 대칭적으로 팽창을 보였고 흉부 함몰은 보이지 않았다. 폐음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상적으로 들렸고 압통과 반발통은 없었으며 간과 비장은 촉진되지 않았다. 사지에서 기형 또는 우묵 부종이나 운동제한은 없었고, 신경학적 검사상 이상 소견은 보이지 않았다.

**검사 소견 :** 일반혈액 및 생화학검사는 정상이었고, 전해질 검사에서 Na 149 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 112 mmol/L, 요비중 1.005, 혈중 삼투압 303 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, 요삼투압 81 mOsm/kg H<sub>2</sub>O이었다. 소변 검사에서 당뇨, 단백뇨, 칼슘뇨 및 혈뇨는 없었으며, 신장에 대한 DMSA 스캔, 초음파 및 뇌 MRI는 정상 소견을 보였다. 5시간 수분제한 후 혈청 삼투압은 증가하였으나 요삼투압의 변화는 없었고, 항이노호르몬을 투여한 후에 혈청 항이노호르몬치는 41.99에서 80 pg/mL(0-7.6)로 증가하였으나 혈청 삼투압 및

요삼투압의 변화는 없었다.

**유전자 검사(AVPR2 유전자의 증폭과 해독) :** 환아와 건강 지원자의 전혈에서 genomic DNA를 추출한 후 Ficoll 추출법으로 genomic DNA를 분리하였다. AVPR2 유전자의 전사되는 부위를 중심으로 PCR에 필요한 4개의 primer(경북대학교 의과대학 내과학교실 제공, Fig. 1)를 사용하여 AVPR2 수용체에 대한 active gene에서 hot spot을 중심으로 중합 효소 연쇄반응으로 증폭한 다음 염기분석(PCR direct sequencing)을 시행하여 돌연변이를 검색한 결과 280번째 코돈에서 염기가 TAT -> TGT로 치환되어 tyrosine이 cysteine으로 변경된 돌연변이를 발견하였다(Fig. 2).

**치료 및 경과 :** 유전자 변이에 의한 선천성 신성 요붕증으로 진단하고 초기 치료로 수분 제한과 이노제(hydrochlorothiazide, 2 mg/kg/day)를 투여하여 호전이 없었으나, 항이노호르몬(DDAVP)을 비강 내로 투여(10 µg/회, 2회/일)하는 병합요법을 시행한 후 소변 양의 감소와 체중 및 식욕의 증가를 보였으며, 최

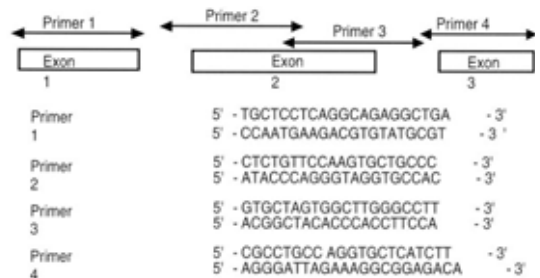


Fig. 1. Exon position of individual primer set.

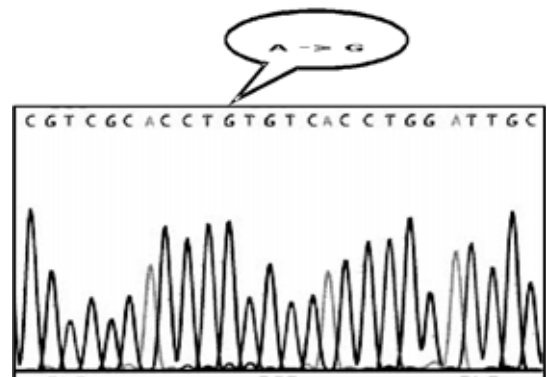


Fig. 2. DNA sequence with transversion of A to G at codon 280 of the AVPR2 gene in patient.

근 외래 내원시 전신 소견이 호전되었으며 체중은 7.9 kg으로 증가하였고, 혈청 전해질은 정상으로 유지되며, 혈중 및 소변의 삼투압의 변화는 거의 없었다.

## 고 찰

AVP 농도가 정상이거나 오히려 상승되어 있는 경우에도 항이뇨 반응의 중증 또는 부분적인 결핍에 의해서 요붕증이 유발될 수 있으며, 이런 경우의 대부분은 신성 요붕증이다. 신성 요붕증은 유전적 또는 후천적인 원인에 의해 발생하는데 유전적인 경우는 AVPR2 유전자의 결함에 의해 성염색체 열성으로, aquaporin-2(AQP2) 유전자의 결함에 의해 상염색체 우성 또는 열성 양식으로 유전되며, 후천적인 경우는 약물(리튬, 리팜피신, 시스플라틴), 대사성(고칼슘혈증, 저칼륨혈증), 요관 폐쇄 또는 역류 등에 의해 발생된다<sup>4)</sup>.

유전적인 신성 요붕증의 가장 흔한 형태는 선천성으로 성염색체열성의 유전 양식을 취하며, 생후 1-2년 동안 고장성 탈수증이 반복된다<sup>5)</sup>. 이런 경우는 혈중 AVP 농도가 정상이거나 상승되어 있음에도 불구하고 AVP의 항이뇨 효과에 저항성을 보이지만, 드문 경우에 고농도의 AVP나 DDAVP에 반응을 보인다<sup>6)</sup>. 인간의 AVPR2 유전자는 X 염색체 장완의 말단부에 위치하고(Xq28), 약 2 kb의 크기로 3개의 엑손과 2개의 인트론으로 구성되어 있는데<sup>7)</sup>, 성염색체와 관련된 선천성 신성 요붕증은 AVPR2 유전자의 여러 코돈에서 발생하는 돌연변이 부위들과 관련이 있으며<sup>8)</sup>, 이런 돌연변이의 기능적인 영향은 부분적인 수용체 기능의 감소에서부터 완전 소실까지 다양하게 나타난다. Rosenthal 등<sup>9)</sup>이 환자와 가족들을 대상으로 AVPR2 변이를 처음 확인한 이후 선천성 신성 요붕증 환자들을 대상으로 AVPR2 유전자의 변이에 대한 보고들이 증가하기 시작하였으며 현재까지 알려진 유전자 변이의 종류는 표현형에 따라 분류하면 염기치환 86개, 미소결실 35개, 대결실 7개로 최근까지 128개의 돌연변이가 알려져 AVPR2 유전자는 다양한 위치에서 변이가 쉽게 일어나는 것으로 보인다<sup>10)</sup>. 여러 가지 돌연변이형들이 AVP의 항이뇨 효과에 대한 중증 또는 부분적인 저항성을 유발하는 기전에 대하여는 잘 알려져 있지 않지만 세포 표면으로의 유도에서부터 AVP와의 결합 장애 또는 G-단백과의 결합에 이르기까지 다양

한 것으로 보인다. 그러나 최근까지도 우리나라에서는 선천성 신성 요붕증 환자의 보고 및 유전자 변이에 대한 연구가 없는 실정으로 외국의 보고들을 분석한 결과 본 증례에서 발견된 유전자 변이는 280번째 코돈에서 한 개의 염기가 adenine에서 guanine으로 치환되어 아미노산이 tyrosine에서 cysteine으로 변경된 돌연변이로서 외국에서 보고된 선천성 신성 요붕증의 표현형을 나타내는 AVPR2 유전자의 돌연변이형과 일치하였다<sup>11)</sup>.

선천성 신성 요붕증에서 드물게는 상염색체 우성 또는 열성 유전을 하는 경우도 있으며, 이런 경우는 병리기전이 AVPR2 유전자의 변이가 아니라 신세뇨관의 water channel을 구성하고 있는 AQP2 유전자의 다양한 돌연변이에 의해 일어나며<sup>5, 12)</sup>, 완전 결핍은 아니지만 AVP의 항이뇨 효과에 대해 중증의 저항성을 보인다<sup>13)</sup>. 그러나 AQP2 유전자 변이에 의한 선천성 신성 요붕증의 발생 빈도는 AVPR2 변이에 의한 것보다 매우 드물다.

선천성 신성 요붕증의 임상 소견으로는 다뇨로 인한 탈수 증상, 불쾌감, 탈수열, 체중감소 활력징후의 변화, 심한 경우 의식의 변화와 사망에 이를 수 있으나 수분 공급만 충분히 해 주면 일상 생활에는 지장이 없다. 출생 후 수개월 동안 진단이 지연되고, 탈수 상태가 지속될 경우 지능의 저하가 오며, 물만 많이 먹고 영양 섭취가 모자라서 발육장애를 동반할 수 있다<sup>3, 4)</sup>. 본 증례는 수분 보충이 비교적 잘 되었던 것으로 보이며, 체중 감소와 발육 부진이 관찰되었으나 의식 변화 등 중증의 임상 증상은 없었다.

선천성 신성 요붕증에 대한 치료는 저염식이, hydrochlorothiazide, indomethacin 등을 단독 또는 병합해서 사용하는 것이 일반적이나 부분 신성 요붕증에서 고용량의 DDAVP 투여에 반응을 보인다는 보고가 있었다<sup>6)</sup>. 본 증례에서는 이뇨제(hydrochlorothiazide) 단독 사용으로 효과가 적어 권장 용량보다 고용량의 항이뇨 호르몬(DDAVP)을 병합하여 투여한 결과 요량이 감소하고 체중이 증가하여 선천성 부분 신성 요붕증으로 진단하고 퇴원 후 외래에서도 병합 요법을 계속 시행 중이다. 그러나 본 증례에서 발견된 유전자 변이는 이미 보고된 부분 신성 요붕증의 변이와는 다른 부위에서 발생한 것이다<sup>6, 11)</sup>.

Bihcet 등<sup>14)</sup>이 제대혈의 DNA를 분석하여 선천성 신성 요붕증을 진단하고 출생 후 충분한 수분공급과

저염식 및 이뇨제 하여 탈수조건 없이 신체적, 정신적 발육이 정상적으로 이루어진 예를 보고한 바 있으므로 선천성 신성 요붕증 환자의 가족 및 친척들에서 남자아이가 출생할 경우 AVPR2 유전자의 돌연변이 여부를 검사하여 조기 진단 및 치료를 시행하면 탈수 상태의 지속으로 인한 지능 저하나 발육 장애 등을 예방할 수 있을 것이다.

**요 약**

선천성 신성 요붕증은 일반적으로 성염색체 열성 유전 양식을 취하여 보인자인 어머니로부터 아들에게 유전되고, 발생 빈도는 드문 것으로 알려져 있으며, 항이뇨호르몬의 혈장 농도가 정상이거나 상승되어 있으면서도 신세뇨관이 항이뇨호르몬에 대한 저항성 때문에 요농축능 장애가 발생하여 다음과 다뇨를 특징으로 하는 질환으로 이뇨제와 프로스타글란딘 합성억제제의 사용이 치료의 근간을 이루어 왔다. 본 증례에서 발견된 AVPR2 수용체 유전자의 돌연변이 부위는 선천성 신성 요붕증의 표현형을 보이는 것으로 외국에서는 보고된 바 있으나 국내에서는 최초로 확인된 것이며, 고용량의 항이뇨 호르몬과 이뇨제 치료에 반응을 보였다.

**참 고 문 헌**

- 1) Forssman H. The recognition of nephrogenic diabetes insipidus. A very small page from the history of medicine. *Acta Med Scand* 1975;197:1-6.
- 2) Bichet DG, Hendy GN, Lonergan M, Arthus MF, Ligier S, Pausova Z, et al. X-linked nephrogenic diabetes insipidus: from the ship Hopwell to restriction fragment length polymorphism studies. *Am J Hum Genet* 1992;51:1089-102.
- 3) Zimmerman D. Diabetes insipidus in pediatrics. In: Meikle AW, editor. *Hormone replacement therapy*. Totowa: Humana Press, 1999:3-38.
- 4) Robertson GL. Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. In: Klibanski A, editor. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001;30:671-94.

- 5) Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney* 1996;49:1706-11.
- 6) Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, Innamorati G, Birnbaumer M. Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes. *Mol Endocrinol* 1997;11:1806-13.
- 7) Seibold A, Brabet P, Rosenthal W, Birnbaumer M. Structure and chromosomal localization of the human antidiuretic hormone receptor gene. *Am J Hum Genet* 1992;51:1078-83.
- 8) Birnbaumer M, Gilbert S, Rosenthal W. An extracellular congenital nephrogenic diabetes insipidus mutation of the vasopressin receptor reduces cell surface expression, affinity for ligand, and coupling to the Gs/adenyl cyclase system. *Mol Endocrinol* 1994;8:886-94.
- 9) Rosenthal W, Seibold A, Antaramian A, Lonergan, M, Arthus MF, Hendy GN, et al. Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992;359:233-5.
- 10) Mutations in arginine vasopressin receptor 2 gene. Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in University of Wales College of Medicine, 1997-2001. Available from: URL://http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/131475.html.
- 11) Friedman E, Bale AE, Carson E, Boson WL, Nordenskjold M, Ritzen M, et al. Nephrogenic diabetes insipidus: an X chromosome-linked dominant inheritance pattern with a vasopressin type 2 receptor gene that is structurally normal. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:8457-61.
- 12) Knepper M. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: Regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997;272:3-12.
- 13) van Lieburg AF, Verdijk MA, Knoers VV, van Essen AJ, Proesmans W, Mallmann R, et al. Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water channel gene. *Am J Hum Genet* 1994;55:648-52.
- 14) Bichet DG, Birnbaumer M, Lonergan M, Arthus MF, Rosenthal W, Goodyer P, et al. Nature and recurrence of AVPR2 mutations in X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Hum Genet* 1994;55:278-86.