

결핵성 뇌수막염에 동반된 뇌성 염분소실증후군(Cerebral salt wasting syndrome) 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실

이재영, 이은실, 이재형, 임은주, 김형수, 장지선, 김현규, 김두만, 박용범, 이재영, 모은경

A Case of Cerebral Salt Wasting Syndrome Associated with Tuberculous Meningitis

Ja Young Lee, MD., Eun Sil Lee, MD., Jae Hyong Lee, MD., Eun Ju Lim, MD., Hyung Su Kim, MD., Ji Seon Jang, MD., Hyeon Kyu Kim, M.D., Doo-Man Kim, M.D., Yong Bum Park, M.D., Jae Young Lee, MD., Eun Kyung Mo, M.D.

Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

Hyponatremia which is due to excessive sodium loss in the urine and decrease in extracellular fluid volume following an acute or chronic central nervous system injury, has been conjunctively described as cerebral salt wasting syndrome (CSWS). This syndrome is often confused with dilutional hyponatremia due to inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Accurate diagnosis and management are mandatory for improvement of the course of the disease.

This report describes a case of a 31-year-old male patient with CSWS associated with tuberculous meningitis. The patient exhibited hyponatremia, polyuria, excessive natriuresis, volume depletion, and hypotension. He was diagnosed to manifest CSWS and was treated by administration of fluids, salt, and fludrocortisone. After the respective treatments, symptoms of polyuria and hypotension were gradually resolved and hyponatremia was corrected.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 306-310)

Key words : Cerebral salt wasting syndrome, Tuberculous meningitis, Hyponatremia

서 론

뇌성 염분소실증후군(cerebral salt wasting syndrome, 이하 CSWS)은 뇌경막출혈, 지주막하출혈, 결핵성 뇌수막염, 뇌하수체 종양, 수술, 외상 등에 의한 중추신경계의 손상이 발생한 환자에서 나타나는 것으로 알려져 있으며 저나트륨혈증, 저혈량증, 신장을 통한 나트륨과 수분의 배설을 특징으로 한다¹⁻³. CSWS는 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion(SIADH)에 비하여 드문 질환으로 국내에서는 결핵성 뇌수막염에 의한 CSWS 증례는 1예 보고된 바 있으며⁴, 검사실 소견에서는 두 질환이 유사하나 치료는 상이하므로 감별진단이 중요하다. CSWS의 치료로 충분한 수분과 염분의 보충이 필수적이므로 CSWS를 SIADH로 오진하게 되면 오히려 수분을

제한하여 저혈량성 속이 발생하게 되어 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 따라서, 중추신경계질환이 있는 환자에서 저나트륨혈증이 동반되는 경우에는 소변량, 요중 염분소실, 혈액량 등을 확인함으로써 SIADH와 CSWS를 감별하는 것이 중요하다¹⁻³. 저자들은 결핵성 뇌수막염에 동반되어 발생한 CSWS 1예를 경험하였기에 이를 보고한다.

증 례

환 자 : 전○○, 31세, 남자

주 소 : 두통과 발열

현병력: 평소 건강히 지내오던 환자로 내원 2주전부터 두통과 함께 발열, 오한이 발생하였고, 기침과 가래가 동반되었으나 특별한 치료없이 지내오던 중 증상 지속되어 본원 외래를 통해 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

진찰소견: 입원당시 체온은 37.4°C, 맥박은 114회/분, 호흡수는 20회/분 혈압은 100/70 mmHg이었다. 입원당시 환자는 의식은 명료하였고, 피부는 건조하며 입술과 구강점막은 탈수된 소견을 보이고 있었고 경부

Address for correspondence : **Yong Bum Park M.D.**
Departments of Internal Medicine Kangdong Sacred Heart Hospital 445 Kildong Kangdong-Gu, Seoul
Phone : 02-2225-2754 Fax : 02-478-6925
E-mail : bfpark@medimail.co.kr
Received : May. 2. 2005
Accepted : Aug. 10. 2005

강직소견은 보이지 않았다. 흉부 청진시 좌측 폐하부에 호흡음 및 성음진탕이 감소되어 있었다. 심음은 정상이었으며, 그 외 간이나 비장의 비대는 관찰되지 않았다.

검사소견: 입원당시 혈액 검사결과는 백혈구수 8,180/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 헤마토크리트 34.7%, 혈소판수 203,000/mm³이었다. 혈청 전해질 농도는 나트륨 124 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L, 염소 93 mEq/L로 저나트륨혈증을 보이고 있었다. 간기능검사, 신장기능검사 등은 정상이었다. 객담검사에서 항산균 도말검사는 2+였고 뇌척수액 검사에서 색상은 무색으로 압력 160 mmH₂O, 단백질 410 mg/dL, 포도당 38 mg/dL, 적혈구수 6240/mm³, 백혈구수 80/mm³ (호중구30%, 림프구70%)로 결핵성 뇌막염에 합당한 소견을 보였으나 뇌척수액에서 항산균 도말검사는 음성이었다.

방사선학 검사: 입원당시 흉부 단순방사선촬영(Figure 1)에서는 양측 상폐야에 경화를 보였고 소량의 좌측 흉수와 전폐야에 걸쳐 다수의 소결절들이 산재되어 있어 폐결핵과 함께 속립성 폐결핵이 의심되었다. 뇌

자기공명영상(Figure 2)에서 양측 대뇌반구간(interehemispheric fissure)과 기저수조(basal cistern)의 수막에 조영증가가 관찰되었고 양측 대뇌에 다발성의 작은 결절성 조영증강 등이 있어 결핵성 뇌막염에 부합되는 소견이 관찰되었다.

치료 및 임상경과: 환자는 입원당시 속립성 폐결핵이 의심되어 항결핵약물(isoniazid+rifampicin+ethambutol + pyrazinamide) 치료를 시작하였다. 입원 10시간이 지난 후 의식이 기면 상태로 저하되어 중환자실로 이송하였고, 이때 수축기 혈압이 70 mmHg로 측정되면서 중심정맥압은 0 cmH₂O미만으로 감소되어 있었다. 의식 변화시, 혈청 나트륨 133 mEq/L, 혈중 삼투압 농도 246 mOsm/kg, 소변 나트륨 150 mEq/L, 요삼투압 농도 300 mOsm/kg였다. 뇌척수액검사와 뇌자기공명영상 결과 속립성 폐결핵에 동반된 결핵성 뇌수막염에 부합되어 입원 2일째부터 스테로이드를 투여하였다. 입원 2일째부터 1일 소변량 5000 mL이상의 다뇨가 지속되었고 입원 7일째에는 최대 57000 mL에 이르렀다. 생리식염수를 소변 나오는 양에 따라 환자에게 정주 하였으나 수축기 혈압은 도파민 정주 상태



Figure 1. Chest PA shows multiple nodules in whole lung field and consolidation of both upper lobes with left pleural effusion.



Figure 2. Brain MRI shows multiple small nodular enhancement(black arrow) in cerebral hemisphere and irregular meningeal enhancement(white arrow) in basal cistern.

에서 90~110 mmHg로 유지되다 때로 60 mmHg까지 저하되었고, 충분한 전해질과 수액공급으로도 중심정맥압은 -2~0 cmH₂O로 유지되었다. 입원 3일째 시행한 호르몬 검사에서 renin 0.3 ng/mL/hr (참고치: 0.84-1.36), aldosterone 26.0 pg/mL (참고치: 50-194), ACTH 1.1 pg/mL (참고치: 0-80), ADH 3.0 pg/mL (참고치: 0-4.7), atrial natriuretic peptide(ANP) 31.6 pg/mL (참고치: <43.0), brain natriuretic peptide(BNP) 291 pg/mL (참고치: <100)이었고 갑상선기능검사와 부신기능검사는 정상이었다. 초기에는 결핵성 뇌수막염에 동반된 SIADH의 가능성도 고려되었으나 과도한 요증 염분소실, 다뇨, 저혈량증, 혈청 BNP의 상승 등을 고려하여 CSWS로 진단하여 입원 3일째부터 fludrocortisone을 투여하였다. 이후 소변량은 심한 변화를 보이면서 점진적으로 감소되었고 입원 43일째부터 1일 소변량 3000 mL이하로 유지되었다

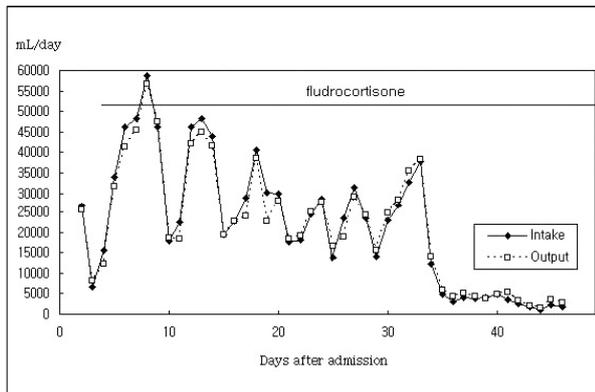


Figure 3. Changes in fluid intake and urine output.

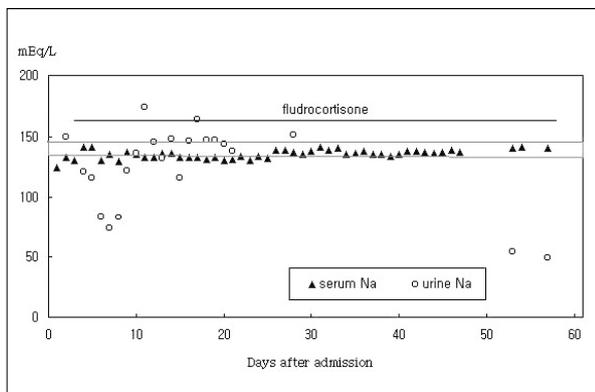


Figure 4. Changes in serum and urine sodium levels. Gray box area indicates reference range of normal serum sodium level(135~145 mEq/L)

(Figure 3). 혈청 나트륨농도는 점차 상승하여 입원 25일째부터 정상범위에 가깝게 회복되었다(Figure 4). Fludrocortisone을 입원 3일째 0.1 mg부터 시작하여 입원 19일째 0.8 mg까지 증량하여 투여하던 중 입원 26일째 환자의 눈동자가 위쪽으로 고정되면서 전신 근육의 강직을 동반한 일시적인 의식소실이 있었다. 신경과 자문결과, fludrocortisone의 신경학적 부작용으로 의심되어 입원 26일째부터 감량하기 시작하여 입원 59일째 중단하였다. 이후 의식의 변화, 경련, 혈압저하, 고칼륨혈증은 관찰되지 않았다. 입원 28일째 추적 검사한 혈장 BNP농도는 66 pg/mL로 감소되어 있었으며 입원 39일째 시행한 뇌척수액검사에서 압력 140 mmH₂O, 백혈구수 25/mm³, 단백질 213 mg/dL, 포도당 42 mg/dL로 이전 검사에 비해 호전을 보였다. 입원시 의뢰되었던 객담과 뇌척수액의 결핵균 배양검사에서 결핵균이 동정되었다. 현재 환자는 항결핵제를 7개월째 복용하면서 흉부 단순방사선촬영에서 호전을 보이고 있고, 객담 항산균 도말검사, 배양검사는 음전되었으며 외래 추적관찰 중이다.

고찰

1950년에 Peter 등이 중추신경계 질환이 있는 환자들에서 소변을 통한 염분소실, 저나트륨혈증이 동반되면서 수액 및 염분보충에 반응하는 세 명의 환자를 보고하면서 이를 뇌질환과 관련된 염분소실증후군(a salt wasting syndrome associated with cerebral disease)이라고 보고하였다⁵. 이들은 뇌질환에 의해 신장이 염분을 보존하는 능력을 상실하여 염분소실 및 세포외액의 감소를 일으킨다고 가정하였다. 이후 1957년에 Schwartz 등에 의해서 SIADH가 발표되었고 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)의 존재가 규명됨으로써 급성 뇌병변에 따른 저나트륨혈증은 SIADH에 의한 것으로 여겨져 수분과 염류를 제한하는 치료가 주가 되어왔다⁶. 그러나 최근 두개강 내 병변이 있는 환자에서 저나트륨혈증이 신장에서의 수분 재흡수가 아닌 염분소실로 발생하여 저혈량증을 동반하는 환자들의 증례보고가 계속되면서 CSWS

의 존재가 다시 부각되었다⁷⁻⁹. 국내에서는 소수의 증례가 보고된 바 있지만 결핵성 뇌수막염에 의한 CSWS 보고는 1예 밖에 없는 실정이다^{4,10-12}.

CSWS의 발생기전은 아직 명확하게 정의되지 않았지만, 두개강내 병변에 따르는 natriuretic peptides의 분비와 신경학적 기전이 중요한 인자로 생각되고 있다. Natriuretic peptide는 ANP, BNP, C-type natriuretic peptide(CNP)의 세 종류가 있는데, ANP는 대부분 심방에서 생산되고 BNP는 대부분 심실에서 생산되며, 심방이나 심실의 긴장도에 의해 주로 자극된다^{12,13}. 소변을 통한 염분소실의 효과는 신수질집합관에 직접적으로 작용하거나 사구체여과율의 증가, renin-angiotensin-aldosterone축의 억제 등을 통하여 나타난다¹. CNP는 ANP와 BNP와 대조적으로 소변을 통한 염분소실작용이 없고 주로 혈관확장작용을 한다¹².

Berendes 등은 CSWS가 동반된 지주막하출혈 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 혈중 natriuretic peptide들을 모두 측정된 결과 BNP가 상승된 반면 ANP나 CNP는 정상범위로 나타나는 것을 보고하였는데¹⁴, 본 환자에서도 ANP는 농도가 상승하지 않았지만 BNP 농도는 상승되어 있어 혈중 BNP의 상승이 renin-angiotensin-aldosterone축을 억제시켜 본 환자의 CSWS의 발생에 관련되었을 것으로 사료된다.

중추신경계의 손상과 동반된 저나트륨혈증이 발생하였을 때 CSWS와 SIADH의 감별이 중요하다. 저나트륨혈증을 포함한 검사실 소견에서 두 질환이 유사하므로 두 질환을 감별에는 체액량의 상태를 살피는 것이 가장 중요하다. 세포외액량의 감소와 함께 염분소실이 동반되어 있으면 SIADH보다는 CSWS에 합당한 소견이라 할 수 있다¹. 임상증상이 분명하지 않을 때, 분획 수분과 염분 배설률, 요중 염분 농도, 소변량을 측정하는 것은 두 질환의 감별에 도움이 된다¹⁻³.

CSWS의 치료로 수분공급과 염분 보충이 필수적이다. 등장성 생리 식염수나 고장성 생리식염수를 정주하고 저나트륨혈증의 정도와 경구 섭취 능력에 따라 경구로 소금을 먹이기도 한다. 생리식염수 주입 후

저나트륨혈증이 악화되었다면 CSWS보다 SIADH일 가능성이 높다¹².

CSWS의 발생에는 renin-angiotensin-aldosterone축의 억제가 연관되어 있어 염류코르티코이드가 CSWS에서 발생한 저나트륨혈증을 개선시킬 수 있다. 이것은 또한 세뇨관에서 염분의 재흡수를 증가시키는 역할을 하면서 효과를 나타내기도 한다¹⁻³. 본 증례의 환자도 저나트륨혈증, 심한 다뇨, 탈수, 저혈량성 속 등의 증상을 보여 CSWS으로 판단되어 식염수의 주입과 fludrocortisone으로 치료하였다. Fludrocortisone은 기존의 보고에서 1일 0.4 mg까지 투여된 바 있는데¹⁵, 본 환자의 경우 1일 0.4 mg까지 증량한 후에도 1일 25000~45000 mL의 심한 다뇨가 지속되어 fludrocortisone의 부작용을 관찰하면서 1일 0.8 mg까지 증량을 시도하였고, 이 시기에 신경학적 부작용이 의심되어 감량하기 시작하여 입원 59일째 중단하였다. 환자의 소변량은 심한 변동을 보이다가 43일째부터 1일 3000 mL이하로 감소되었는데 같은 기간 동안 결핵성 뇌수막염의 증상, 뇌척수액 검사소견 등이 호전된 점을 고려하면 다뇨의 호전이 결핵성 뇌수막염 자체의 호전에 따른 것으로 생각할 수 있고, 이 과정에서 fludrocortisone의 투여가 부분적으로 도움을 주었을 것이라고 사료한다.

결론적으로 결핵성 뇌수막염을 비롯한 중추신경계 손상이 있는 환자에서 저나트륨혈증이 동반되는 경우에는 소변량, 소변의 염분소실, 체액량 등의 평가가 중요하며, CSWS로 진단된 후에는 기저질환의 치료와 함께 식염수와 염류코르티코이드를 투여함으로써 저나트륨혈증과 저혈량증을 교정할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 결핵성 뇌수막염을 가진 31세 남자환자에서 심한 다뇨와 저나트륨혈증, 저혈압, 요중 염분소실이 동반되어 있어 CSWS로 진단하고 항결핵제 투여와 식염수, 염류코르티코이드의 투여 후 임상적 호전을 보인 증례 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med* 2002;13:9-14.
2. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996;38:152-60.
3. Yamaki T, Tano-oka A, Takahashi A, Imaizumi T, Suetake K, Hashi K. Cerebral salt wasting syndrome distinct from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Acta Neurochir* 1992;115:156-62.
4. Rho SH, Choi JY, Nam TM, Kim HK, Lee SJ, Jeong IK, et al. A case of cerebral salt wasting syndrome associated with tuberculous meningitis. *J Korean Soc Endocrinol* 2002;17:698-704.
5. Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950;63:57-64.
6. Schwartz WB, Bennet W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone *Am J Med* 1957;23:529-42.
7. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Neurosurg* 1981;55:938-41.
8. Diringer M, Ladenson PW, Borel C, Hart GK, Kirsch JR, Hanley DF. Sodium and water regulation in a patient with cerebral salt wasting. *Arch Neurol* 1989;46:928-30.
9. Zafonte RD, Mann NR. Cerebral salt wasting syndrome in brain injury patients: a potential cause of hyponatremia. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:540-2.
10. Ko KG, Eun JP, Kim YS, Lee SH, Shin DG, Kwon CY. Cerebral salt wasting syndrome associated with pseudomonas meningitis occurred after removal of pituitary adenoma: a case report. *J Korean Neurosurg Soc* 1999;28:726.
11. Kim SH, Jang HO, Kim DW, Jo HS, Moon JS, Jang GY, et al. Cerebral salt wasting syndrome associated with meningitis in a child. *J Korean Child Neurol Soc* 2002;10:333-7.
12. Lee SJ, Huh EJ, Byeon JH. Two cases of cerebral salt wasting syndrome developing after cranial vault remodeling in craniostosis children. *J Korean Med Sci* 2004;19:627-30.
13. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
14. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.
15. Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, Okada K, Kuzuya T. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 1987;106:187-91.