

초기에 특발성 중추성 요붕증으로 진단된 환자에서 임상, 내분비학 및 방사선학적 경과

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 서울특별시립 보라매병원*

정승준 · 이성용* · 신충호 · 양세원

Clinical, endocrinological and radiological courses in patients who was initially diagnosed as idiopathic central diabetes insipidus

Seung Joon Chung, M.D., Seong Yong Lee, M.D.*, Choong Ho Shin, M.D. and Sei Won Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Pediatrics*, Seoul Metropolitan Boramae Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Idiopathic central diabetes insipidus (CDI) is defined in CDI patients without definite etiology. Some patients initially diagnosed as idiopathic CDI progressed to organic causes. We reviewed clinical, endocrinological, and radiological courses of 20 patients who was initially diagnosed as idiopathic CDI, to assess the predicting factors for progression to brain tumors.

Methods: We reviewed the medical data and followed up their clinical courses in 20 CDI patients who had no definite organic etiology, such as malformation, tumor, at the time of diagnosis.

Results: Our study included 15 males and 5 females. Mean age of CDI diagnosis was 7.8 ± 3.6 (2.1-14.7) years. Mean follow-up duration was 8.6 ± 5.1 (1.5-18) years. Six (30%) patients were diagnosed as brain tumor during follow-up. Ten (50%) of 20 patients had growth hormone deficiency. Multiple pituitary hormone deficiencies were found more frequently in brain tumor patients than idiopathic patients (60% vs 7%, $P=0.037$). Pituitary stalk thickening (PST) and loss of posterior pituitary signal were observed in 9 patients (47%), respectively. The newly development of PST was observed in patients diagnosed as brain tumor.

Conclusion: About 30% of idiopathic CDI patients progress to organic disease such as germ cell tumor or histiocytosis. If there are multiple anterior pituitary hormone deficiency or newly development of PST, more close and careful follow-up is needed. (*Korean J Pediatr* 2007;50:1110-1115)

Key Words: Central diabetes insipidus, Growth hormone deficiency, Cerebral tumor, Germinoma, Langerhans cell histiocytosis

서 론

중추성 요붕증은 다음과 다뇨의 증상을 보이는 병으로서 항이노호르몬의 합성 및 분비저하로 발생하며, 생식세포종, 두개인두종, 랑게르한스 조직구증, 염증성 질환, 자가 면역 질환, 혈관성 질환, 외상 등이 원인이 된다¹⁻⁴. 그러나 중추성 요붕증 환자의 30-50%는 그 원인을 밝힐 수 없는 경우가 있으며 이를 특발성 중추성 요붕증이라고 한다^{1, 2}. 중추성 요붕증은 단독으로 발현되

도 하지만 일부에서는 뇌하수체전엽호르몬결핍증을 동반하는 경우가 있다⁵⁻⁸.

항이노호르몬은 시상하부에서 합성되어, 뇌하수체 후엽에 저장되었다가 분비되며 정상인에게서 뇌하수체 후엽은 뇌 자기공명영상의 T1 영상에서 강한 신호를 보이게 된다. 이런 신호의 소실은 중추성 요붕증의 소견 중에 가장 흔하게 관찰된다⁵⁻¹⁰. 그리고 뇌하수체 줄기나 누두부(infundibulum)의 비후도 관찰되는데 이는 특이하지는 않지만 어떤 침윤성 질병을 시사하는 소견일 수 있다⁵⁻¹⁰. 최근 방사선학적 검사의 발달과 항이노호르몬 분비세포에 대한 자가 면역 기전이 밝혀지면서 과거에 특발성 중추성 요붕증으로 진단된 환자의 일부에서 기질적 원인들이 발견되고 있으며 이에 따라 전체적으로 과거에 비하여 특발성 중추성 요붕증의 비율은 감소하고 있다^{1, 2}. 따라서 중추성 요붕증

접수 : 2007년 9월 14일, 승인 : 2007년 10월 21일
책임저자 : 신충호, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Choong Ho Shin, M.D.
Tel : 02)2072-3357 Fax : 02)743-3455
E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

은 진단초기에는 특별한 원인이 발견되지 않지만 시간이 지남에 따라서 두개강내에 어떤 진행성인 질환으로 발전할 가능성이 있다. 특발성 중추성 요붕증도 어떤 숨겨진 원인질환이 밝혀지기 전에 있는 진단일 수 있기 때문에 세심한 추적관찰이 중요하다.

진단초기에 특발성 중추성 요붕증으로 진단된 환자에서 추적관찰 중 임상적, 내분비학적, 방사선학적 경과와 기질성 질환으로의 진행여부 및 진행여부에 관여하는 인자들에 관하여 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1984년 1월부터 2006년 12월까지 서울대학교병원에서 수술 등의 치료 전에 중추성 요붕증으로 진단 받았던 환자 48명 중, 진단 시 기질적 원인의 증거가 없었던 20명의 환자들을 대상으로 하였다. 이중 2명은 초기 또는 추적 뇌 자기공명영상을 시행하지는 않았으나, 가족성 특발성 요붕증으로 대상에 포함시켰다. 다음과 다뇨를 주소로 내원하여 처음 시행한 뇌 자기공명영상이나 전산화단층촬영에서 종괴가 발견된 경우는 연구대상에서 제외시켰고, 뇌하수체 줄기 비후 또는 뇌하수체 후엽 신호의 소실이 있는 경우는 대상에 포함시켰다. 그러나 선천성 중추신경계 기형, 요붕증 진단 시 종양이 있었던 경우는 본 연구에서 제외시켰다.

중추성 요붕증의 진단은 다음과 다뇨의 증상이 있으면서 혈액 삼투질 농도에 비하여 소변 삼투질 농도 또는 요비중이 부적절하게 낮으면서, 경구 또는 비강 desmopressin acetate (DDAVP) 투여 후 상기 소견이 정상화되면 중추성 요붕증으로 진단하였으며, 증상과 검사 결과가 애매한 경우는 수분제한 검사를 시행하였다.

추적 중 시상하부 또는 안장위(suprasellar) 부위에 종괴가 발견되거나, 뇌하수체 줄기 비후와 함께 인간 용모 생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 또는 알파태아단백(α -fetoprotein, AFP) 증가, 종양 전이 소견 등이 있으면 조직 생검 또는 수술을 시행하였다.

2. 방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 진단 당시의 증상, 신체검사 소견, 방사선 검사, 소변과 혈액검사 소견을 조사하였다. 모든 환자에게서 진단 당시 두통, 시력저하, 구토, 야뇨증, 발달 지연 등이 있었는지를 조사하였다.

키는 Harpenden 신장기를 이용하여 0.1 cm까지 측정하였으며, 키 표준편차점수는 환자의 키 측정값에서 같은 연령 및 성별의 키 평균값을 뺀 값을 키 표준편차로 나누어 계산하였다. 성숙속도는 Marshall-Tanner 방법으로 구분하였다.

모든 환자는 3-12개월 간격으로 신장, 체중, 호르몬, 전해질,

뇌 자기공명영상을 주기적으로 시행하였다. 추적관찰 도중 성장속도가 4 cm/년 미만이면 성장호르몬 자극검사를 시행하였다¹¹⁾. 인슐린 정맥주사, L-dopa(10 mg/kg), clonidine(0.15 mg/m²) 경구 투여 중 2가지 검사를 하여 최대 성장호르몬 반응치가 10 ng/mL 미만이면 성장호르몬결핍증으로 진단하였다¹¹⁾. 성선기능저하증은 남아에서는 14세 이상, 여아에서는 11세 이상이면서도 2차 성징을 보이지 않는 경우에 성선자극호르몬분비호르몬 자극검사를 시행하여 반응여부를 보고 판단하였다¹¹⁾. T₄ 또는 유리 T₄ 농도가 정상보다 감소되어 있으면서, 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 농도가 정상 또는 감소되어 있을 경우 뇌하수체 또는 시상하부성 갑상샘기능저하증으로 진단하였다¹¹⁾. 갑상샘자극호르몬분비호르몬(thyrotropin releasing hormone, TRH) 자극검사는 TRH를 정맥 투여한 후 TSH가 30분 내에 기저치에 비하여 4 μ U/mL 미만으로 증가하거나, 최고치를 보인 후 60분이 지나도 최고치의 50% 미만 농도로 감소하지 않으면 뇌하수체 또는 시상하부성 갑상샘기능저하증으로 진단하였다¹¹⁾. 부신피질자극호르몬(corticotropin, ACTH) 결핍은 인슐린 유발성 저혈당에 대하여 코르티솔 최고농도가 기저치에 비해 10 μ g/mL 이하로 증가하면서 최고농도가 22 μ g/mL 미만인 경우로 하였다¹¹⁾. 모든 호르몬의 혈중 농도 측정은 방사선면역검사법으로 시행하였다.

방사선학적 검사는 진단 당시 조영 증강 뇌 전산화단층촬영 또는 뇌 자기공명영상을 시행하였다. 추적관찰은 정기적으로 뇌 자기공명영상을 시행하였다.

모든 통계치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 SPSS(ver. 12.0) 프로그램을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있는 것으로 판단을 하였다. 두 군사이의 평균 비교는 비모수적 방법으로 Mann-Whitney U-검정을 사용하였다. 비연속변수에 대한 자료 분석은 Pearson's chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하였다.

결 과

1. 임상 경과

대상 환자는 남자 15명, 여자 5명이었고, 진단 시 평균 연령은 7.8 \pm 3.6(2.1-14.7)세이었다(Table 1). 다음, 다뇨의 증상 시작부터 중추성 요붕증 진단까지의 기간은 평균 1.0 \pm 1.4(0.1-6)년이었다. 환자들의 평균 추적관찰 기간은 8.6 \pm 5.1(1.5-18)년이었다.

중추성 요붕증으로 진단 시 야뇨증이 11명(55%), 두통이 4명(20%), 반복적 구토가 2명(10%), 다식이 2명(10%), 전신쇠약감, 의식변화, 어지럼증이 각각 1명에서 있었다. 신장 표준편차 점수는 중추성 요붕증 진단 시에 평균 -0.43 \pm 0.83(-1.58-1.42)이었다. 가족력과 두부 외상은 각각 2명씩에서 관찰되었다.

추적관찰 도중에 뇌종양으로 진단 받은 환자는 6명(30%)이었

Table 1. Course of Central Diabetes Insipidus in 20 Patients

Du_Sx (yr)	CDI		Hormone deficiency		Tumor		GH treatment	ST (I/FU)	SL (I/FU)	
	Age* (yr)	Ht SDS	Age* (yr)	Types	Age* (yr)	Etiology				
1	0.2	2.1	-0.51					+/+	+/+	
2	2	3.6	-1.13					-/ND	+/ND	
3	0.3	5.0	-0.13					-/-	-/+	
4	1	6.5	-1.02					-/-	+/+	
5	0.1	6.6	1.42					+/-	-/+	
6	1	7.4	-0.37					+/-	+/+	
7	6	7.8	-0.67					ND/ND	ND/ND	
8	1	11.9	-0.63					- [†] /-	-/+	
9	2	10.8	-1.14	10.8	GH [†]		+	+/-	+/+	
10	0.6	3.7	-1.58	8.2	GH [†] TSH [†]		+	+/-	+/+	
11	0.3	5.3	1.13	7.3	GH [†]			+/+	+/+	
12	0.1	6.2	0.56	11.2	GH [†]		+	-/-	-/+	
13	0.4	8.8	0.48	9.9	GH [†]		+	+/-	-/+	
14	0.4	14.7	-0.03	15.4	GH [†]		+	+/-	-/-	
15	0.8	5.5	-0.79	6.1	GH TSH ACTH LH/FSH [§]	6.1	LCH	- [†] /+	-/-	
16	0.1	6.8	-0.50	6.8	GH TSH [†] ACTH [†] LH/FSH [†]	12.8	GCT	Pre-Tm	-/+	-/-
17	0.6	13.0	-1.25	14.0	GH	14.6	GCT	Pre-Tm	-/+	-/+
18	0.7	11.0	-1.28		GH [§] TSH ACTH [§] LH/FSH [§]	14.0	GCT		+/+	-/-
19	0.1	14.0	0.14			14.8	GCT		-/-	+/+
20	3	6.0	-1.23		Follow-up loss	9.0	GCT		-/-	+/+

Abbreviations : Du_Sx, duration of polyuria/polydipsia; CDI, central diabetes insipidus; GH, growth hormone; ST, pituitary stalk thickening on brain image; SL, posterior pituitary signal loss; I/FU, initial image/follow-up image; ND, not done; TSH, thyroid stimulating hormone; ACTH, corticotropin; LH/FSH, gonadotropin, LCH, Langerhans cell histiocytosis; GCT, germ cell tumor; Pre-Tm, growth hormone treatment before tumor detection

*Age at diagnosis, [†]computerized tomography image, [‡]detected by follow-up study, [§]development time was unknown

고, 이중 5명이 생식세포종, 1명이 랑게르한스 조직구종이었다. 생식세포종 5명 중 1명만 hCG가 373 mIU/mL로 종양 진단 시 증가되어 있었다. 항암 치료가 종료된 5명 중 1명은 사망하였으나, 원인은 알 수 없었다. 1명은 진단 후 타 병원으로 이송되어 자세한 경과를 알 수가 없었다. 중추성 요붕증 진단 후 뇌종양으로 진단 받기까지의 기간은 평균 2.6±2.1(0.6-6)년이었다. 지금까지의 추적관찰 중, 뇌종양으로 진단 받지 않은 환자들의 평균 추적관찰 기간은 8.6±4.5(2.5-18)년 이었다.

2. 호르몬 이상

단독 성장호르몬결핍증 또는 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증은 총 10명에서 관찰되었다(Table 1). 가장 흔한 호르몬 이상은 성장호르몬결핍증으로 모두 10명(50%)에서 관찰되었으며, 갑상샘자극호르몬결핍증은 4명(20%)에서 관찰되었다. 부신피질자극호르몬결핍증과 성선자극호르몬결핍증은 항암치료 전에 각각 2명(10%), 1명(5%)에서 관찰되었으며, 각각 추가로 1명(5%), 2명(10%)은 발생 시기를 정확히 알 수 없었다.

요붕증 진단 시부터 성장호르몬결핍증이 있었던 4명[9, 15-17] 중에서, 3명에서 종양이 발견되었다. 15번 환자는 요붕증 진단 시 이미 TSH, ACTH 결핍이 있었으며, 6개월 후 시행한 자기공명영상에서 뇌하수체 줄기에 8 mm 크기의 결절이 새로 관찰되어

시행한 조직검사에서 조직구종식증이 발견되어 항암치료를 받았다. 16번 환자는 6.8세에 요붕증과 성장호르몬결핍증 진단을 받은 후 만 8.5세부터 10개월 간 성장호르몬 치료를 받았으며, 이후 만 12.8세에 TSH, ACTH 및 gonadotropin 결핍과 함께 안장위 종괴가 관찰되어 시행한 조직 검사에서 생식세포종이 발견되었다. 17번 환자는 14.1세부터 성장호르몬을 6개월 사용하는 중에 추적 자기공명영상에서 뇌하수체 줄기 비후와 뇌막 파종 소견이 새로 생겨 시행한 생검에서 생식세포종이 발견되었다. 그러나 9번 환자는 단독 성장호르몬결핍증으로 3개월 간 성장호르몬 치료를 받았으며, 16.8세까지 종양의 증거는 없었다.

5명[10-14]에서 요붕증 진단 후 추적 도중에 평균 2.6(0.7-5)년 사이에 성장호르몬결핍증이 발생하였다. 이중 4명에서 성장호르몬을 사용하였으며, 평균 7.4(3-10)년 동안의 추적 중에 뇌종양이 발생한 환자는 없었다. 18번 환자에서 성장호르몬결핍증이 종양 치료 전 또는 후에 발생하였는지는 불명확하였다. 전반적으로 성장호르몬결핍증은 뇌종양보다 더 높은 빈도로 먼저 발생하는 경향을 보였다(Fig. 1). 성장호르몬 치료를 받은 7명중에서 2명에서 뇌종양이 관찰되었다.

4명의 모든 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증 환자에서 TSH 결핍이 관찰되었다. 성선자극호르몬결핍증은 3명에서 관찰되었는데, 16번 환자는 항암치료 전부터 결핍증이 있었으나, 15번과 18

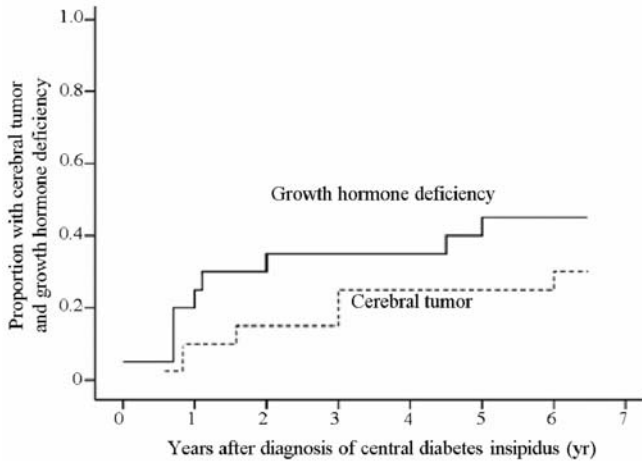


Fig. 1. Cumulative probability of the development of growth hormone deficiency and brain tumor during follow-up in 20 patients initially diagnosed as idiopathic central diabetes insipidus.

Table 2. MRI Changes in the Pituitary Stalk Thickening during Follow-up of 18 Children with Central Diabetes Insipidus

Pituitary stalk thickening	Idiopathic CDI (N=12)	Cerebral tumor (N=6)	P-value
Unchanged	2/12	1/6	1.000
Disappeared	6/12	0/6	0.107
Newly developed	0/12	3/6	0.025*

Abbreviation : CDI, central diabetes insipidus
*by Fisher's exact test

번 환자는 기저질환에 의한 것인지 항암/방사선 치료에 의한 것인지는 알 수가 없었다. 또한 부신피질자극호르몬결핍증은 3명에서 관찰되었는데, 15번, 16번 환자는 항암치료 전부터 결핍증이 있었으나, 18번 환자는 기저질환에 의한 것인지 항암/방사선 치료에 의한 것인지는 알 수가 없었다.

3. 방사선학적 결과

중추성 요붕증 진단 시 뇌 방사선 검사는 총 19명(자기공명영상, 17명; 전산화단층촬영, 2명)에서 시행하였으며, 총 20명 중에서 18명은 추적 뇌 방사선 검사를 1회 이상 실시하였다(Table 2).

요붕증 진단 시 시행한 뇌 방사선 검사를 통하여 13명(65%)에서 이상소견을 관찰할 수 있었다. 뇌하수체 줄기 비후는 단독 4명, 뇌하수체 후엽 신호 소실과 동반된 경우가 5명이었다. 이중 6명에서 평균 3.2±2.9(0.3-6.7)년 경에 자연 소실되었으며, 2명은 변화가 없었고, 1명[15]은 추적관찰 중 랑게르한스 조직구증으로 진단받았다. 뇌하수체 후엽 신호 소실은 단독 4명, 뇌하수체 줄기 비후와 동반된 경우가 5명이었다. 뇌하수체 후엽 신호가 다시 회복된 경우는 없었다. 단독 소실만 보였던 4명 중 2명

Table 3. Comparisons of Clinical, Endocrinological, and Radiological Characteristics

	Idiopathic CDI (N=14)	Cerebral tumor (N=6)	P-value
Age at diagnosis of CDI (yr)	7.2±3.5	9.4±3.7	0.274
Follow-up duration (yr)	8.6±4.5	8.5±6.9	0.644
Growth hormone deficiency	6/14	4/5	0.303
Multiple anterior pituitary hormone deficiency	1/14	3/5	0.037*
Initial abnormal image	10/13	3/6	0.637
Follow-up abnormal image	11/12	6/6	0.331
Newly development of pituitary stalk thickening	0/12	3/6	0.025*

Abbreviation : CDI, central diabetes insipidus
*by Fisher's exact test

[19, 20]이 각각 추적 2.5년, 0.6년 후에 생식세포종으로 진단되었다. 뇌하수체 줄기 비후나 후엽 신호 소실이 없던 6명은 추적 중 3명에서 후엽 신호 소실이 나타났다. 나머지 3명 중, 2명[15, 16]에서 뇌하수체 줄기 비후가 새로 생겼으며, 1명[17]은 뇌하수체 줄기 비후와 후엽 신호 소실이 같이 나타났으며, 이 3명은 모두 생식세포종으로 진단되었다.

4. 종양군과 비종양군의 비교

특발성 요붕증 환자와 종양이 발생한 환자군에서, 중추성 요붕증 진단 연령, 초기 방사선 이상 소견, 추적 방사선 이상 소견, 성장호르몬결핍증 발생 빈도는 차이가 없었다(Table 3). 그러나 뇌종양이 발생한 환자군에서 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증의 빈도가 유의하게 높았으며(P=0.037), 추적 자기공명영상에서 뇌하수체 줄기 비후가 새롭게 나타나는 경향을 보였다(P=0.025).

고 찰

요붕증 진단 초기에 두개강내 기질적인 병변을 찾지 못하여 특발성 중추성 요붕증으로 진단 받은 환자에서 일부는 뇌종양 환자로 확진되는 경우가 많다. 이번 연구에서 20명의 환자 중 6명(30%)의 환자가 추적관찰 도중 결국 뇌종양으로 진단되었는데, 다른 연구들에서도 비슷한 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다^{5, 8)}. 결국 뇌종양의 가능성이 높은 환자를 올바르게 추적 관찰하는 것이 필요하다.

요붕증의 주요 증상은 다음과 다뇨가 가장 흔하며, 이외 심한 탈수, 야뇨증, 발열, 체중감소, 발달 및 성장 지연이 생길 수 있다. 이외 뇌종양이 원인 질환인 경우 뇌압증가로 초래되는 증상이 있을 수 있다. 본 연구의 대상 환자에서 다음 및 다뇨가 모든 환자에서 있었으며, 11명의 환자에서 야뇨증이 동반되었고, 다음으로 두통, 구토 등이 있었다. 본 연구에서 요붕증 진단 시 두통 및 구토 빈도가 추적관찰 중 종양으로 진단 받았던 환자나,

특발성으로 추적관찰 하였던 환자군 간에 차이가 없었다. 본 연구가 특발성 중추성 요붕증으로 진단되었던 환자들만 대상으로 해서 나온 결과 일 수도 있으나, 뇌종양을 포함한 모든 중추성 요붕증 환자를 대상으로 조사한 연구에서도 두통 또는 시야 장애 등이 뇌종양을 시사하는 특이적인 증상은 아니었다⁶⁾. 중추성 요붕증에서 야뇨증은 30-40%에서 관찰되는데^{6, 12)}, 본 연구에서는 55%로 이보다는 약간 높게 나왔다.

특발성 중추성 요붕증 환자의 50%에서 성장호르몬결핍증이 발생하였는데, 이중 40%는 진단 시부터, 나머지 60%는 추적 중 발생하였으며, 일반적으로 뇌종양 발견 이전에 결핍이 선행되었다. 성장호르몬결핍증은 특발성 요붕증 환자의 70% 정도에서 동반되는 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷⁾. 그러나 본 연구에서 보듯이 성장호르몬결핍증 또는 성장장애 유무가 뇌종양을 특별히 시사하는 소견은 아니다⁵⁻⁷⁾. 성장호르몬을 사용한 7명 중에서 2명(29%), 사용하지 않은 13명 중 4명(31%)에서 뇌종양이 관찰되었다. 아직까지 특발성 중추성 요붕증 환자에서의 성장호르몬 사용의 정당성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 일부 연구에서는 생식샘자극호르몬결핍증이 뇌종양 특히 생식세포종을 시사하는 소견이라고 하였다⁸⁾. 본 연구에서도 증례 수가 적어서 통계적으로 확인할 수는 없었지만, 특발성 중추성 요붕증 환자에서는 관찰되지 않고 뇌종양 환자에서만 관찰되어, 요붕증 환자에서 발생한다면 뇌종양에 대한 철저한 조사가 필요할 것으로 생각된다. 그러나 실제 임상적으로 만 10-12세 이전에는 생식샘자극호르몬결핍증을 진단 할 수가 없어 어린 나이에서 이용할 수 없다는 단점이 있다. 이번 연구에서 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍이 있는 환자 4명 중 3명이 뇌종양군에 속하여, 단독 성장호르몬결핍증과는 달리 뇌종양을 시사하는 소견이라 할 수 있으며, 대개는 랭게르한스 조직구증이나 생식세포종에서 흔히 관찰된다⁸⁻¹⁰⁾. 본 연구에서는 모든 환자에서 복합 뇌하수체 기능검사를 시행하지 않았으나, 실제 특발성 중추성 요붕증 환자에서는 ACTH 결핍의 빈도가 매우 낮으며^{5, 6, 10)}, 임상적으로 결핍이 의심되는 뇌하수체전엽호르몬에 대해서는 자극검사를 거의 다 시행하였기 때문에 호르몬 결핍을 놓쳤을 가능성은 매우 낮다.

뇌하수체 후엽 신호 소실은 요붕증 진단 시 9명(47%)에서 관찰되었다. 이후 뇌종양으로 판정되지 않은 특발성 중추성 요붕증 환자 13명 중에서 평균 6.8년 지나서 추가로 5명에서 새롭게 발생하여, 결국 12명(92%)에서 신호가 소실되었다. 신호가 다시 생겨나는 경우는 없었다. 일반적으로 중추성 요붕증에서 뇌하수체 후엽 신호 소실은 90-100%에서 나타나며^{5, 6)}, 일부 뇌하수체 후엽 신호가 계속 유지되고 있는 경우는 가족성 중추성 요붕증에서 흔하고, 특발성 중추성 요붕증 환자에서도 후엽 신호가 유지되는 경우도 있다¹³⁻¹⁵⁾. 따라서 뇌하수체 후엽 신호 소실만으로는 뇌종양의 가능성을 예측할 수는 없다.

뇌하수체 줄기 비후는 요붕증 진단 시 9명(47%)에서 관찰되었다. 요붕증 진단 시에 뇌하수체 줄기 비후가 관찰되었던 뇌종양이 없는 특발성 중추성 요붕증 환자 8명 중 6명(75%)에서는

평균 3.2년 지나서 비후가 사라졌다. 일반적으로 특발성 중추성 요붕증 환자의 30-50%에서 뇌하수체 줄기 비후가 사라지는데²⁾, 이런 환자들은 대부분 자가면역성 림프구성 누두부-뇌하수체염(infundibulohypophysitis) 또는 자가면역성 신경하수체염(neurohypophysitis)의 가능성이 높으며^{2, 16)}, 전자에서는 성장호르몬결핍증이 동반되는 경우가 많다²⁾. 본 연구에서도 4명(67%)에서 성장호르몬결핍증이 관찰되었다. 비후가 뇌종양을 전적으로 시사하는 소견은 아니지만, 추적 중 새로 발생하는 비후는 뇌종양의 가능성이 높아^{5, 6)}, 본 연구에서도 새로 비후가 생긴 3명 모두 뇌종양이 발견되었다.

본 연구에서는 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증의 동반 또는 새로운 뇌하수체 줄기 비후 발생은 뇌종양 발생의 가능성을 강하게 시사하였다. 일반적으로 자가면역성 기전에 의한 중추성 요붕증 이외에도 생식세포종, 조직구증 환자에서도 자가항체가 발견되므로, 실제 임상에서 자가항체 측정을 통하여 종양을 제외하기는 어렵다¹⁷⁾. 또한 중추성 요붕증 진단 시에 생식세포종의 조기 진단을 위한 뇌척수액 hCG와 AFP 측정에 대한 유용성은 잘 모른다^{5, 9)}. 한 시점의 방사선학적 소견만으로도 뇌종양 발생 가능성을 예측할 수가 없어, 결국 지속적인 내분비적, 방사선학적 추적관찰이 필요하다. 본 연구에서는 중추성 요붕증 진단 후 뇌종양으로 진단 받기까지 평균 2.5(0.6-6)년 정도 소요되었으며, 다른 연구 결과들과도 일치한다¹⁰⁾. 뇌 자기공명영상은 요붕증 진단 후 3년까지는 6개월 간격으로 시행하고, 이후 5년까지는 1년 간격으로, 그 이후에는 2-5년 간격으로 시행하는 것이 바람직할 것 같다. 그러나 새로 뇌하수체 줄기 비후가 생기거나, 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증이 생기면 3-6개월 간격으로 뇌 자기공명영상을 시행하는 것이 필요하다. 호르몬 검사는 연령, 임상 양상, 성장 속도, 사춘기 등을 고려하여 시행하고, 성장호르몬 치료를 하는 경우에는 뇌종양 발생에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다.

결론적으로 특발성 중추성 요붕증은 어떤 두개강내의 진행성 질환의 초기증상으로 인하여 생기는 병일 수 있어 장기간의 정기적 뇌 자기공명영상 검사가 필요하며, 특히 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증이 동반되거나, 뇌하수체 줄기 비후가 새롭게 발생하는 경우에는 더욱 세심한 뇌종양에 대한 추적관찰이 필요하다.

요 약

목적 : 특별한 원인 없이 발생하는 특발성 중추성 요붕증 중 일부는 후에 뇌종양이 발견된다. 이에 저자들은 요붕증 진단 시 특발성 중추성 요붕증으로 진단 받은 20명의 환자들에서 임상적, 방사선학적, 그리고 내분비학적 경과를 추적 관찰하여 기질성 원인으로의 진행 유무를 예측할 수 있는 지표가 있는지 연구하였다.

방법 : 1984년 1월부터 2006년 12월까지 서울대학교병원에서 중추성 요붕증으로 진단 받았던 환자들 중 뇌 자기공명영상에서

뚜렷한 기질적 원인의 증거가 없었던 20명의 환자들에서 후향적으로 임상소견과 검사소견을 검토하였다. 중추성 요붕증 진단 시 뇌종양, 선천성 중추신경계 기형이 있는 경우는 제외시켰다.

결 과 : 남아 15명, 여아 5명이었고, 진단 시 평균 연령은 7.8 ± 3.6(2.1-14.7)세로, 야뇨증이 11명, 두통이 4명, 구토가 2명에서 있었다. 평균 추적관찰 기간은 8.6 ± 5.1(1.5-18)년 이었다. 추적관찰 도중 뇌종양으로 진단 받은 환자는 6명(30%)이었다(생식세포종 5명, 랑게르한스 조직구종 1명; 추적기간 2.6 ± 2.1년). 성장호르몬결핍증은 10명(50%)에서 관찰되었다. 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍은 뇌종양 환자군에서 비뇌종양 환자군에서보다 더 높은 빈도로 관찰되었다(60% vs. 7%, $P=0.037$). 진단 시 뇌하수체 줄기 비후는 9명(47%), 뇌하수체 후엽 신호 소실은 9명(47%)에서 관찰되었으며, 추적 중 새롭게 뇌하수체 줄기 비후가 생긴 3명의 환자 모두에서 뇌종양이 발생하였다.

결 론 : 특발성 중추성 요붕증 환자의 일부는 추적관찰 중 뇌종양을 발견할 수 있는데, 특히 복합 뇌하수체전엽호르몬결핍증이 동반되거나, 뇌하수체 줄기 비후가 새롭게 발생하는 경우에는 더욱 세심한 뇌종양에 대한 추적관찰이 필요하다.

References

- 1) Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:42-54.
- 2) Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:359-75.
- 3) Saborio P, Tipton GA, Chan JC. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2000;21:122-9.
- 4) Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr Neurol* 1994;11:273-7.
- 5) Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.
- 6) De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes insipidus. *Eur J Pediatr* 2007; 166:43-9.
- 7) Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:172-5.
- 8) Charmandari E, Brook CG. 20 years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. *Lancet* 1999;353:2212-3.
- 9) Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1362-7.
- 10) Czernichow P, Garel C, Leger J. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *Horm Res* 2000;53 Suppl 3:61-4.
- 11) Yoo JH, Ahn SY, Shin CH, Yang SW. Factors affecting the increments of body mass index in adult survivors of childhood brain tumors. *Korean J Pediatr* 2004;47:970-7.
- 12) Lee JB, Kim DH. Clinical study of diabetes insipidus. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:882-90.
- 13) Garel C, Leger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2007;67:194-202.
- 14) Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G, et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:795-800.
- 15) Maghnie M, Genovese E, Bernasconi S, Binda S, Arico M. Persistent high MR signal of the posterior pituitary gland in central diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1997;18: 1749-52.
- 16) Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;329:683-9.
- 17) Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A, et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:470-8.