

소아 뇌종양 수술 후 수분대사 및 전해질 장애

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원

유하연 · 채현욱 · 김호성 · 김덕희

Water and Electrolyte Disturbances in Children after Surgery for Brain Tumors

Ha Yeon Yoo, M.D., Hyun Wook Chae, M.D., Ho-Seong Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose : One of the most challenging problems associated with brain tumor surgery is the occurrence of water and electrolyte disturbances (WEDs) due to antidiuretic hormone (ADH) imbalance. This study was performed to investigate the incidence, risk factors and natural history of WEDs occurring after brain tumor surgery.

Methods : We analyzed the clinical course and laboratory records of children who showed WEDs after brain tumor operation at Severance Children's Hospital between February 2004 and February 2009.

Results : Fifty-two of 53 (20.0%) patients with WEDs (total, 265 cases) were diagnosed with diabetes insipidus (DI), and 1 patient was diagnosed with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Eighteen patients had preoperative DI, which developed into a permanent condition. In another group of 34 patients, 7 had transient DI, while the remaining 27 patients, including 6 children with hyponatremia, showed progression to permanent DI. Among 30 patients with craniopharyngioma, 7 developed preoperative DI; 2, transient DI; and 15, postoperative permanent DI. Among 24 patients with germinoma, 8 showed preoperative DI; 1, transient DI; and 4, postoperative permanent DI. In addition, among 17 patients with pituitary adenoma, 3 developed transient DI and 3 others developed postoperative permanent DI. The incidence of WEDs was high (50.5%) in patients with the above-mentioned tumors, especially among those with suprasellar or hypothalamic lesions.

Conclusion : Careful postoperative monitoring for WEDs is necessary for patients who have been preoperatively diagnosed with DI or suprasellar or hypothalamic lesions. Further, we recommend that postsurgical reassessment for DI should be performed in patients showing symptoms of DI. (*J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:124-131)

Key Words : Diabetes insipidus, Child, Brain neoplasms

서 론

소아에서 뇌종양 수술 이후 동반되는 수분대사 및 전해질 장애(water and electrolyte disturbances, WEDs)는 약 15.4-45.6%에 이르며, 이러한 WEDs는 주로 뇌하수체, 시상하부주

위의 병소에 있는 종양과 관련되어 발생한다¹⁻³⁾. 이는 항이노 호르몬(antidiuretic hormone, ADH) 혹은 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)이 합성, 분비되는 경로의 손상과 밀접한 관계가 있다. 항이노호르몬은 시상상핵(supraoptic nuclei)과 방실핵(paraventricular nuclei)의 큰세포그물 뉴론(magnocellular neuron)에서 합성되어 뇌하수체경(pituitary stalk)을 타고 뇌하수체 후엽에 저장되었다가 분비되는데 이 경로에 손상을 주는 대뇌 병변이나, 혈관손상, 뇌부종 등은 중추성 요붕증(central diabetes insipidus, CDI) 혹은 항이노호르몬부 적절분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)을 일으킨다⁴⁾.

뇌종양 수술 후 나타나는 WEDs는 중추성 요붕증과 저나 트륨혈증으로 나타나는 SIADH와 대뇌염분허비증후군(cere-

Received : 25 September, 2009, Revised : 29 October, 2009
 Accepted : 19 November, 2009
 Address for correspondence : Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.,
 Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine,
 Severance Children's Hospital, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul,
 120-752, Korea
 Tel : +82,2-2258-2050, Fax : +82,2-393-9118
 E-mail : dhkim3@yuhs.ac.kr
 This study was presented at the 59th fall meeting The Korean Pediatric Society, 2009

bral salt wasting syndrome, CSWS)으로 구분되며 전해질 불균형 때문에 급성 경련, 의식 장애, 장기적인 합병증 등을 가져올 수 있어 고위험군을 선별하여 집중적으로 감시하는 것이 필요하다.

국내에서 뇌종양과 방사선 조사 후 동반되는 소아의 저신장, 범하수체기능 저하증, 비만에 대한 연구는 많이 보고되었으나 수술 후 발생하는 수분대사장애에 대한 보고는 거의 없는 실정이다⁵⁾. 따라서 본 연구는 단일 기관에서 최근 5년 동안 시행되었던 소아 뇌종양 수술과 관련 증추성 요붕증 및 SIADH, CSWS의 발생 빈도와 임상 양상을 고찰하고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 2월부터 2009년 2월까지 세브란스 어린이병원 소아신경외과에서 뇌종양으로 수술받은 1세에서 19세에 이르는 소아 청소년 환자를 대상으로 하였다.

각 환자의 입원기록을 후향적으로 조사하여 종양의 위치와 병리조직, 수술방법, 종양크기, 마취 및 투약기록과 수술 전후의 수분 섭취 및 배설량, 혈액과 소변의 전해질 및 삼투압 농도, 요비중 등을 분석하였다. 수술과 관련하여 2주 이내에 발생한 혈청 나트륨의 불균형이 있을 시 이에 대한 경과와 종양의 병리학적 분류를 기록하였다. 외래기록을 통해 최근의 임상경과와 검사조건 및 약물 사용의 지속 여부를 확인하였다. 증추성 요붕증의 진단은 혈중 나트륨 농도가 145 mmol/L 이상이고 혈중 삼투압이 증가하고 요비중이 1.005 미만이거나 요중 삼투압 농도가 300 mOsm/L 미만이며 시간당 2 mL/kg 이상의 다뇨를 보이면서 바소프레신(vasopressin, Han lim pharm. Korea) 혹은 경구용 desmopressin (desmopressin acetate, minirin, Ferring pharm. Korea)을 사용했을 때 다뇨증의 호전을 보이는 경우로 정의했다⁶⁾. 요붕증 환자의 혈중 나트륨이 155 mmol/L 이상일 때는 증추 고나트륨혈증이라 하였다. 요붕증을 진단할 때 고혈당, 신부전, 부신부전, 심부전의 증거가 없는 환자만을 포함하였으며 임상조건 및 혈액 소변의 검사만으로 진단을 내리고 혈중 항이노호르몬 검사 및 수분제한 검사는 시행하지 않았다.

또한, 항이노호르몬 치료 지속 여부에 따라 증추성 요붕증을 일과성 요붕증, 영구적 요붕증, 삼중반응(triphasic pattern)으로 나누어 분류하였다. 일과성 요붕증이나 삼중반응의 첫 단계는 수술 후 24-48시간 이내에 다뇨 소견을 보이다가 5-7일 이내에 증세가 스스로 호전될 때, 삼중반응의 두 번째 단계는 뇌하수체 후엽 세포의 파괴로 수술 2-14일 후 호르몬이 과다 방출되어 SIADH의 증상이 나타날 때, 영구적 요붕증 및 삼

중반응 마지막 단계는 80-90% 이상의 신경세포 손상으로 항이노호르몬 결핍이 나타나는 시기로 하였다⁴⁾.

SIADH의 진단은 혈중 나트륨 농도가 135 mmol/L 이하, 혈중 저삼투압 농도, 혈장량의 증가, 시간당 0.5 mL/kg 이하의 뱀뇨, 요중 고삼투압 농도 소견을 보이는 환자로 정의하였고 수액이나 신부전 등의 원인이 있는 경우는 제외하였다⁶⁾.

CSWS의 진단은 혈중 나트륨농도가 130 mmol/L 이하이고, 혈중 저삼투압 농도, 혈장량의 감소, 탈수, 시간당 3 cc/kg 이상의 다뇨, 고나트륨뇨 소견을 보이는 경우로 하였다⁷⁾.

통계학적 분석은 SPSS for Window (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 사용하여 연속변수의 분석은 Student's *t*-test, 비연속변수의 분석은 Chi-square test를 사용하였으며 $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판정했다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

5년 동안 뇌종양으로 개두술을 시행한 267명의 환자 중 뇌종양으로 진단받은 환자는 265명으로 2명은 Rathke 열낭종이었다. 265례의 종양을 2007년 WHO에서 권고한 뇌종양 분류에 의해 나누어 보면 원발성 종양 261례, 전이성 종양 4례가

Table 1. Number of Brain Tumor Cases Evaluated to Determine the Occurrence of Water and Electrolyte Disturbances

Tumors	No. of cases (%)
Tumors of neuroepithelial tissue	150 (56.6)
Astrocytic tumors	60
Neuronal and mixed neuronal-glioma tumors	32
Embryonal tumor	32
Ependymal tumors	15
Tumors of the pineal region	4
Oligodendroglial tumors	3
Choroid plexus tumors	3
Oligoastrocytic tumors	1
Other neuroepithelial tumors	0
Tumors of the sellar region	47 (17.7)
Craniopharyngioma	30
Pituitary adenoma	17
Germ cell tumors	41 (15.4)
Germinoma	24
Nongerminomatous germ cell tumors	17
Tumors of the meninges	20 (7.5)
Metastatic tumors	4 (1.5)
Tumors of cranial and paraspinal nerves	1 (<0.1)
Lymphomas and hematopoietic neoplasms	2 (<0.1)
Total	265 (100.0)

Categorized by WHO 2007 Classification of tumors of the central nervous system

있었고 단일 종양 중 가장 많은 것은 성상세포종(astrocytoma)으로 60례(22.6%)였다. 그 외 종자세포종(germ cell tumor) 41례(15.4%), 두개인두종(craniopharyngeoma) 30례(11.3%), 수모세포종(medulloblastoma) 25례(9.4%), 뇌하수체 샘종(pituitary adenoma) 17례(6.4%)의 빈도를 보였다(Table 1). 남, 여 성비는 1.23:1로 남아에서 많았다. 발병 연령의 평균값은 10.9세±5.6세(2개월-19세 1개월), 평균 추적 관찰기간은 28.2±17.7개월이었다(Table 2).

2. 수술 전후 발생한 수분대사 및 전해질 장애

대상 환자 중 수술 전후로 수분대사 및 전해질 장애를 보인 환자는 모두 53례(20.0%)로 중추성 요붕증이 52례, SIADH가 1례 있었다. 중추성 요붕증 환자 52례에서 수술 전 요붕증 소견을 보였던 환자는 18례(6.8%)였고 이들은 모두 수술 후 영구적 요붕증으로 진행하였다(Table 3). 수술 후 요붕증 소견을 보인 환자는 34례(12.8%)로 일시적으로 저나트륨혈증을 보인 환자는 6명이었으며 3명은 CSWS, 3명은 삼중반응의 경과로 SIADH를 나타냈다. 또한 수술 후 SIADH 소견을 보이고 정상으로 회복된 환자 1례가 있었다.

3. 종양의 조직학적 특성에 따른 수분대사 및 전해질 장애

수술 전 발생한 요붕증 환자 18례 중 배아종(germinoma)의 요붕증 발생률이 33.3%로 가장 높았다(Table 3). 두개인두종은 수술 전 7례(23.3%)에서 요붕증 소견을 보였으며 그 외 비전형 기형/황문근양 종양(atypical teratoid/rhabdoid tumor, ATRT), 수모세포종, 성상세포종 등이 수술 전 요붕증 소견을 보였다. 나머지 34명의 요붕증 환자는 수술 후에 증상이 나타났으며 이중 7례는 일시적인 요붕증 소견을 보였고 27례는 영구적 요붕증으로 나타났다. 두개인두종은 모두 30례가 있었는데 이중 17례에서 수술 후 요붕증 소견을 보였으며 2례는 일시적 경과를 보이고 호전되었고 15례는 영구적 요붕증으로 진행하였다. 15례의 영구적 요붕증 환자 중 3례에서 요붕증과 SIADH가 연이어 나타나는 삼중반응의 경과가 있었다. 배아종은 모두 24례가 있었는데 이중 5례에서 수술 후 요붕증을 보였고 1례에서 수술 후 SIADH를 나타냈다. 수술 후 요붕증이 발생한 5례 중 1례는 일시적 경과를 보이고 호전되었으며 나머지 4례는 영구적 요붕증으로 진행하였으며 삼중반응의 경과를 보인 배아종은 없었다. 뇌하수체 샘종은 모두 17례가

Table 2. Clinical Characteristics of 265 Children with Brain Tumors

	No. of cases (%)	Mean Age (years)	Sex (M/F)	Mean Tumor size (cm)	Mean FU (month)
Tumors of neuroepithelial tissue	150 (56.6)	10.2±5.6	73/77	4.1±2.0	28.7±16.4
Tumors of the sellar region	47 (17.7)	12.4±5.4	27/20	4.1±3.8	26.0±16.5
Germ cell tumors	41 (15.5)	11.9±4.6	26/15	3.7±3.3	27.4±17.4
Tumors of the meninges	20 (7.5)	10.6±6.2	14/6	4.2±1.9	30.4±17.1
Metastatic tumors	4 (1.5)	6.8±2.1	3/1	2.6±1.3	30.1±10.4
Tumors of cranial and paraspinal nerves	1 (0.1)	19.0±0	1/0	5.7	11.6
Lymphomas and hematopoietic neoplasms	2 (0.1)	6.8±6.1	2/0	2.0±2.3	44.7±11.5
Total	265 (100)	10.9±5.6	146/119	4.0±2.6	28.2±17.7

Abbreviation : FU, follow up duration after tumor surgery

Table 3. Water and Electrolyte Disturbance Profile in Children with Brain Tumors

	Preoperative DI * (%)	Postoperative			WEDs (%)
		TDI	SIADH	PDI (%)	
Astrocytoma (n=60)	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	2 (3.3)
Germ cell tumor (n=41)					
Germinoma (n=24)	8 (33.3)	1	1	4 (16.6)	14 (58.3)
NGCT (n=17)	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
Craniopharyngioma (n=30)	7 (23.3)	2	0	15 [†] (50)	24 (80.0)
Medulloblastoma (n=25)	1 (4.0)	1	0	0	2 (8.0)
Pituitary adenoma (n=17)	0	3	0	3 (17.6)	6 (35.3)
Etc. (n=92)	1 (1.0)	0	0	3 [‡] (3.2)	4 (4.3)
Total (n=265)	18 (6.8)	7	1	27 (10.1)	53 (20.0)

*The all of preoperative DI patients developed permanent DI after surgery

[†]There are 3 cases of craniopharyngioma which combined with cerebral salt wasting syndrome followed by permanent DI after surgery

[‡]glioblastoma, oligodendroglioma, neuroblastoma

Abbreviations : DI, diabetes insipidus; Etc., et cetera; NGCT, nongerminomatous germ cell tumor; SIADH, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; TDI, transient diabetes insipidus; PDI, permanent diabetes insipidus; WEDs, water and electrolyte disturbances

있었고 이중 6례에서 수술 후 요붕증 소견을 보였으며 3례는 일시적인 경과를 보이고 호전되었고 나머지 3례는 영구적 요붕증으로 진행하였다. 기타 희돌기교종(oligodendroglioma) 1례, 교모세포종(glioblastoma) 1례, 신경모세포종(neuroblastoma) 1례에서 수술 후 요붕증 소견을 보였고 모두 영구적 요붕증으로 진행하였다. CSWS를 보인 종양은 3례로 모두 두개 인두중에 해당했고 수술 후 12시간 내에 저나트륨혈증, 다뇨, 탈수 등을 동반한 증상을 보이다가 결국 영구적 요붕증으로 진행하였다.

4. 종양의 수술방법과 위치에 따른 수분대사 및 전해질 장애

수술 전 수분대사 및 전해질 장애를 나타낸 환자 18명을 제외한 247명을 수술 방법에 따라 분류하여 보면 178례에서 전적출(gross total removal)을 시행하였고 28례에서 수분대사

및 전해질 장애가 나타났으며 전적출 중 7례의 경접형동 접근법(trans-sphenoidal approach, TSA) 환자 중 6례에서 수분대사 및 전해질 장애가 나타났다. 또한 28례의 아전적출(subtotal removal) 중 7례, 34례의 정위 조직검사(sterotatic biopsy) 중 5례에서 수분대사 및 전해질 장애가 나타났다.

뇌종양의 최대직경의 평균값은 4.0 ± 2.6 cm로 직경의 범위는 0.3-28.0 cm였고 수분대사 및 전해질 장애와 종양 크기와 상관관계는 없었다($P=0.419$).

종양을 위치상으로 분류했을 때 천막상 종양이 203례(76.6%), 천막하 종양이 62례(23.3%)였고 천막상 종양 중에서도 시상하부, 뇌하수체에 있었던 종양은 모두 85례(32.1%)였다. 시상하부와 뇌하수체 등 안상에 있었던 종양의 수분대사 및 전해질장애 발생률은 50.5%(43/85례)로 다른 부위의 종양에 비해 상대적으로 높았다(Table 4, $P<0.005$).

Table 4. Incidences of Water and Electrolyte Disturbances with Respect to Tumor Location (265 patients)

	No. of patients	TDI	SIADH	PDI	WEDs (%)
Supratentorial, hemisphere (n=103)					5 (4.9)
Pilocytic astrocytoma	14	0	0	1	1
Glioblastoma	5	0	0	1	1
Mestastasis	4	0	0	1	1
Oliogodendroglioma	3	0	0	1	1
Others	77	0	0	1	1
Suprasellar (n=85)					43 (50.5)
Craniopharyngioma	30	2	0	22	24
Germ cell tumor					
Germinoma	19	1	0	12	13
NGCT	7	0	0	0	0
Pituitary adenoma	17	3	0	3	6
Others	12	0	0	0	0
Pineal gland tumor (n=15)					2 (13.3)
Germ cell tumor					
Germinoma	5	0	1	1	2
NGCT	7	0	0	0	0
Others	3	0	0	0	0
Infratentorial (n=62)					3 (4.8)
Medulloblastoma	25	1	0	1	2
Others	37	0	0	1	1
Total	265	7	1	45	53 (20.0)

Abbreviations : NGCT, nongerminomatous germ cell tumor; PDI, permanent diabetes insipidus including preoperative DI; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; TDI, transient diabetes insipidus; WEDs, water and electrolyte disturbances

Table 5. Plasma Sodium (mmol/L) Levels in Symptomatic Subjects

	Normal 135<Na<145	SIADH /CSWS Na≤135/Na≤130	Mild DI 145≤Na<155	Severe DI Na≥155	Total
Preoperative	247	0/0	16	2	265
Within 2days	235	0/1	15	14	265
Within 3-7days	241	3/1	16	4	265
After 7days	250	1/1	4	9	265

Abbreviations : DI, diabetes insipidus; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; Na, plasma sodium; CSWS, cerebral salt wasting syndrome

5. 수분대사 및 전해질 장애 발생시기 및 임상 경과

수분대사 및 전해질 장애 환아들의 혈중 나트륨은 114-179 mmol/L에 이르는 범위를 보였고 수술 후 경과를 관찰했을 때 혈중 나트륨이 155 mmol/L 이상의 중증 고나트륨혈증을 보인 환아는 모두 26명 이었다. 수분대사 및 전해질 장애 환아의 수술 후 경과시간에 따른 혈중 나트륨을 살펴보면 수술 후 2일 이내 고나트륨혈증의 빈도수가 29례로 가장 많고 SIADH와 CSWS에서 보이는 저나트륨혈증은 수술 3-7일에 가장 많았다(Table 5).

수술 전 요붕증이 있었던 18례 중 14례(77.7%)는 수술을 시행하고 24시간 이내에 다시 전형적인 요붕증 소견을 보였고, 수술 후 요붕증이 발생한 34례 중 10례(29.4%)는 증상을 12시간 이내에, 26례(76.4%)는 증상을 24시간 이내에, 30례(88.2%)는 증상을 48시간 이내에 보였다.

52명 요붕증 환아의 평균 외래 추적기간은 22.8±15.1개월이었으며 이 중 4명이 사망하였고 2명은 추적할 수 없었다. 남은 46명 환아 중에서 7명은 일주일 내에 요붕증 치료를 중단할 수 있어 일시적 요붕증이라 할 수 있었고, 영구적 요붕증 환아 중 33명이 2가지 이상의 뇌하수체 호르몬을 투약하며 외래에서 경과 관찰하고 있었다. 추적 관찰 중 요붕증 증상이 호전되어 투약을 중단한 경우는 4례로 평균 투약기간은 13.5±11.5개월이었다.

고 찰

소아에서 뇌종양은 수술 자체의 어려움과 종양 주변 조직의 손상과 관련된 후유증 때문에 근치적 제거가 불가능한 경우 방사선 치료를 병행하고 있다. 뇌종양 수술 후에 동반되는 저신장, 갑상선 기능 저하증, 비만 등의 내분비 합병증은 약 43%에 이르며⁸⁾, 특히 방사선 치료를 추가로 시행하거나 뇌하수체, 시상하부 주변에 있는 종양을 제거하는 수술 일 경우에는 내분비 합병증이 더 많이 보고되고 있다⁹⁻¹¹⁾. 뇌종양 수술이나 방사선 치료 후 발생하는 저신장, 뇌하수체 기능 저하 등에 대한 연구는 있었으나, 수술 후 소아에서 발생하는 수분대사 및 전해질 장애 특히 요붕증에 관한 보고는 거의 없는 실정이었다^{5, 8, 9, 12-14)}.

따라서 저자들은 이번 연구를 통해 뇌종양 수술 후 발생하는 수분대사 및 전해질 장애의 빈도와 양상을 파악하여 고위험군에 대한 적절한 평가와 감시를 하고자 했다.

265명의 수술 환아 중 수분대사 및 전해질 장애를 보인 환아는 모두 53명이었고 발생률은 20.0%였다. 중추성 요붕증은 52명으로 수분대사 및 전해질 장애의 98.1%를 차지하는 주된

합병증이었는데 이 중 18례가 수술 전 요붕증 소견을 보였으며 수술 후 동반된 요붕증은 34례로 대부분 48시간 내에 증상을 나타냈다.

소아 뇌종양 중 안상(suprasellar)에서 발생하는 종양은 약 20%에 달하며 내분비학적 이상이 빈번히 동반된다고 알려져 있다¹⁵⁾. 본 연구에서 안상에 위치하는 두개인두종, 배아종, 뇌하수체 샘종은 전체 종양의 32.1% (85/265례)에 달했고 수분대사 및 전해질 장애 53례 중 43례를 차지했다. 1985년부터 6년간 본원 뇌종양 환아를 대상으로 한 연구를 참고하면 본 연구의 천막상 종양이 천막하 종양보다 매우 높은 것을 알 수 있는데 이는 연구 대상에 청소년기를 포함했기 때문이다¹⁶⁾.

중추성 요붕증은 소아에게 매우 드문 질환이지만 시상하부나 뇌하수체 주변에서 발생하는 후천성 뇌신경 질환 특히 두개내 종양에 의해 발생한다고 알려져 있다^{1, 17)}. 이는 종양을 수술적 조작할 때 주변 혈관 손상되거나 병변 자체나 주변 부위 부종에 의해 삼투압에 대한 항이노호르몬 분비가 원활하게 일어나지 못하기 때문이다. 요붕증 능력 저하의 정도와 기간은 병소의 위치와 연관이 많아 시상상핵 및 방실핵을 침범하거나 정중용기(median eminence)를 지나는 뇌하수체경이 신경세포에 가깝게 절단될수록 요붕증이 잘 발생한다고 되어 있으며 뉴런이 80-90% 이상 파괴될 때는 영구적 요붕증으로 진행된다⁴⁾.

개두술 이후 동반되는 저나트륨혈증은 경미한 경과를 보이지만 일부에서는 치명적인 합병증을 일으키며 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)을 분비하는 종양은 약 61%에서 수술 후 저나트륨혈증을 보인다¹⁸⁾. 시상하부, 뇌하수체 주변의 종양은 경첩형동 접근법을 통해 제거하면 약 1.8-35%에서 저나트륨혈증이 동반되며 이는 성별, 종양의 크기, 조직학 소견에 따라 빈도에 차이가 있다¹⁹⁾. 이러한 저나트륨혈증은 대부분 SIADH나 삼중반응의 두 번째 단계 혹은 CSWS로 구분하여 설명할 수 있다. 소아 뇌종양 수술 후 동반되는 저나트륨혈증에서 CSWS의 빈도수는 약 11.3/1,000례 정도이며 이번 연구에서는 3/265례(1.1%)로 나타났지만, 아직 소아에서 정확한 빈도를 보고한 연구는 없다^{7, 20)}.

수분대사 및 전해질 장애의 출현이 반드시 시상하부 뇌하수체 주변부의 수술에만 국한되는 것은 아니다. 드물긴 하지만 시상하부와 뇌하수체 외 다른 부위 종양 수술 후에도 수분대사 및 전해질 장애는 나타날 수 있으며 두개인두종, 종자세포종, 뇌하수체 샘종 외에도 시상하부에 있는 성상세포종에서 수술 후 요붕증과 SIADH가 무려 90%나 보고되었다는 연구도 있다^{10, 21)}. 또한, 안상에 위치한 종양이라도 수막종(meningioma)의 경우에는 요붕증 발병이 적다는 것은 흥미로운 사실이다²⁰⁾.

두개인두종은 소아에서 0.5-2례/100,000명/년의 발생률을 보이는 소아에서 세 번째로 흔하게 보고되는 뇌종양으로 약 6-9%에 이른다²²⁻²⁴. 발생학적으로 라트케 낭(rathke's pouch)의 잔여 상피 조직에서 유래하는 양성 종양이나 시상하부, 뇌하수체, 시신경 교차, 내경동맥, 뇌실에 근접한 안상주변(parasellar)에서 발생하고 누두경(infundibular stalk)과 시상하부 등의 구조물을 압박하여 특징적인 내분비 증상을 유발한다. 뇌신경과 주요 혈관들이 종양의 표면을 가리고 있어 완전한 적출이 어려우며 발견 당시 호르몬 이상이 80-90%에서 동반되어 있다²⁵. 이 중 뇌하수체 전엽 호르몬의 불균형이 가장 흔하다고 알려졌으며 수술 전 뇌하수체 후엽의 불균형은 적지만 수술 후 약 70%에서 항이노 호르몬 결핍이 나타나게 되며 근치적 수술에서 더 잘 발생한다. 중추성 요붕증은 수술 전 약 9-38%에서 수술 후 76-94%까지 증가하여 나타난다^{24, 26-29}. 본 연구에서 두개인두종의 요붕증은 수술 전 7례(23.3%)에서 수술 후 24례(80.0%)로 증가하였으며 이중 2례는 일시적 요붕증 소견을 보였다. 두개인두종은 종양의 크기가 클수록 요붕증과 함께 목마름에 대한 지각 능력도 함께 저하된다³⁰.

종자세포종은 동양인과 남아에서 흔하게 나타나고 원발성 두개내 종양으로 발생하는 경우 안상과 송과체에 주로 발생한다. 소아 뇌종양의 4-15%를 차지하며 한국은 약 11.2% 정도로 높은 빈도를 보인다¹⁶. 종자세포종은 시상하부 전방, 송과체 등의 정중부에서 흔히 발생하며 약 86%에서 요붕증을 동반한다³¹⁻³³. 이 중에서도 배아종은 남아와 청소년기에 가장 많이 나타나며 두개내 원발성 종자세포종의 65%를 차지한다고 알려졌다. 시상하부, 뇌하수체 등 안상에 위치하는 배아종은 진단 당시 거의 모든 환아가 요붕증을 동반한다¹⁵. 이는 신경하수체 침범이 빈번하기 때문이다. 본 연구에서 보고된 종자세포종은 총 41례(15.4%)로 26례가 안상에 위치하였으며 배아종은 19례 있었다. 안상의 종자세포종 중 요붕증을 보인 13례는 모두 배아종이었다.

본 연구에서 수술 전 요붕증을 동반한 배아종이 33.3%에 불과했지만, 이는 진단이 의무기록을 검토하는 작업을 통해 후향적으로 이루어졌기 때문이라 여겨지며 수술 전 충분한 병력 청취가 시행되었다면 수술 전 요붕증을 보이는 환아가 더 많았을 것이다.

뇌하수체 종양은 소아 뇌종양의 2.1%를 차지하는 종양으로 뇌하수체 샘종의 수술을 시행한 경우 요붕증이나 저나트륨혈증이 약 50%에서 동반된다¹¹. 이러한 수분대사 및 전해질 장애의 발현은 수술 방법에 따라 차이가 있는데 뇌하수체 종양에서 개두술을 시행한 경우 약 75%에서 특히 TSA의 경우에는 10-44%에서 요붕증이 동반된다^{4, 11, 34}. 그러나 영구적으로 요붕증 증세가 오는 경우는 0.5-15%로 알려졌다³⁵. 종양의

크기와 요붕증 발현의 상관관계는 여러 가지 상반된 보고들이 있지만 본 연구에서 종양의 크기와 수분대사장애 발생의 관련은 없는 것으로 나타났다³⁶.

본 연구의 한계로는 수분 제한 검사를 시행하지 못하고 임상적인 기록을 통해 요붕증을 진단했던 점, 임상 증상이 경미한 요붕증 환아를 구분하는 것이 불가능했다는 점, 재원일이 비교적 짧았던 환아에게서 수술 1주일 후의 전해질 변화를 조사하지 못하여 일시적 요붕증에 대한 판단이 곤란했던 점 등이 있다.

결론적으로 뇌종양 수술 전 이미 요붕증이 나타난 환아는 수술 후에도 영구적 요붕증을 보일 가능성이 크며 시상하부, 뇌하수체 상부를 침범하는 종양을 진단받은 환아는 수술 후 수분대사 및 전해질 장애의 빈도가 증가하므로 철저한 전해질과 소변량의 감시를 통하여 전해질 불균형 때문에 발생하는 합병증을 막아야 한다. 또한, 앞으로 CSWS의 발병 기전에 관한 연구와 역학적 조사가 이루어져야 할 것이다.

요 약

목적: 항이노 호르몬은 뇌종양 수술 후 전해질 불균형을 가져오는 중요한 원인 중 하나로 항이노 호르몬과 관련된 수분대사 및 전해질 장애의 빈도, 경과 및 위험인자를 분석하였다.

방법: 2004년 2월에서 2009년 2월까지 세브란스 어린이 병원에서 뇌종양 수술을 시행한 소아의 기록을 후향적으로 조사하였으며 수분대사 및 전해질 장애와 관련된 검사 결과와 기록을 참고하였다.

결과: 총 265명 환아 중 중추성 요붕증을 보인 52명과 항이노호르몬 부적절비증후군 1명을 포함하여 53명(20.0%)이 수술 전, 후 수분대사 및 전해질 장애를 보였다. 수술 전부터 요붕증 소견을 보인 환아는 18명(6.8%)이었으며 수술 후에는 모두 영구적 요붕증으로 진행하였다. 수술 후 요붕증이 발생한 환아는 모두 34명이었는데 이 중 7명은 일시적 요붕증 소견을 보이고 나머지 27명은 영구적 요붕증으로 진행하였다. 27명 중 저나트륨혈증의 경과를 동반한 환아는 6명이었다. 30례의 두개인두종에는 수술 전 요붕증을 보인 7례와 수술 후 일시적 요붕증이 나타난 2례, 수술 후 영구적인 요붕증 경과를 나타낸 15례가 있었다. 24례의 배아종에는 수술 전 요붕증을 보인 8례와 수술 후 일시적 요붕증이 나타난 1례, 수술 후 영구적인 요붕증 경과를 나타낸 4례가 있었다. 17례의 뇌하수체 샘종에는 수술 전 요붕증을 보인 환아는 없었고 수술 후에 일시적 요붕증 나타난 3례, 수술 후 영구적인 요붕증이 나타난 3례가 있었다. 수분대사 및 전해질 장애는 안상과 시

상하부에 위치한 위 종양들에서 높은 빈도로 발생했다 (50.5%).

결론: 수술 전 이미 요붕증이 있거나 안상과 시상하부에 있는 종양은 수술 전, 후 수분대사 및 전해질 장애에 대한 집중 관찰이 필요하며 요붕증 소견을 보였던 환아들은 수술 후 일시적 요붕증에 대한 재평가가 필요하다.

References

- 1) 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* 1994;10:505-8.
- 2) Hiranrat P, Katavetin P, Supornsilchai V, Wacharasindhu S, Srivuthana S. Water and sodium disorders in children undergoing surgical treatment of brain tumors. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 2:S152-9.
- 3) Segura Matute S, Balaguer Gargallo M, Cambra Lasaosa FJ, Zambudio Sert S, Martin Rodrigo JM, Palomeque Rico A. Fluid and electrolyte disorders following surgery for brain tumors. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:225-30.
- 4) Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:213-34.
- 5) Song SM, Park EJ, Kim JS, Koo HH, Lee MH, Shin HJ, et al. Central diabetes insipidus in children related to craniotomy for a brain tumor. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:1702-10.
- 6) Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wu CT, Wang HS. Combined central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2009;40:84-7.
- 7) Jimenez R, Casado-Flores J, Nieto M, Garcia-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol* 2006;35:261-3.
- 8) Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97:663-73.
- 9) Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 2005;8:203-11.
- 10) Daaboul J, Steinbok P. Abnormalities of water metabolism after surgery for optic/chiasmatic astrocytomas in children. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:181-5.
- 11) Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:431-9.
- 12) Gurney JG, Ness KK, Stovall M, Wolden S, Punyko JA, Neglia JP, et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4731-9.
- 13) Matarazzo P, Genitori L, Lala R, Andreo M, Grossetti R, de Sanctis C. Endocrine function and water metabolism in children and adolescents with surgically treated intra/parasellar tumors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1487-95.
- 14) Meacham LR, Ghim TT, Crocker IR, O'Brien MS, Petronio J, Davis P, et al. Systematic approach for detection of endocrine disorders in children treated for brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:86-91.
- 15) Aida T, Abe H, Fujieda K, Matsuura N. Endocrine functions in children with suprasellar germinoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1993;33:152-7.
- 16) Cho KT, Wang KC, Kim SK, Shin SH, Chi JG, Cho BK. Pediatric brain tumors: statistics of SNUH, Korea (1959-2000). *Childs Nerv Syst* 2002;18:30-7.
- 17) 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.
- 18) Sane T, Rantakari K, Poranen A, Tahtela R, Valimaki M, Pelkonen R. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1395-8.
- 19) Sata A, Hizuka N, Kawamata T, Hori T, Takano K. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors. *Neuroendocrinology* 2006;83:117-22.
- 20) Dusick JR, Fatemi N, Mattozo C, McArthur D, Cohan P, Wang C, et al. Pituitary function after endonasal surgery for nonadenomatous parasellar tumors: Rathke's cleft cysts, craniopharyngiomas, and meningiomas. *Surg Neurol* 2008;70:482-90.
- 21) Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, Croce CG, Gasco V, Ruda R, et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol* 2006;155:559-66.
- 22) Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst* 2001;17:503-11.
- 23) Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1998;89:547-51.
- 24) Kalina MA, Skala-Zamorowska E, Kalina-Faska B, Malecka-Tendera E, Mander M. Practical approach to childhood craniopharyngioma: a role of an endocrinologist and a general paediatrician. *Childs Nerv Syst* 2009;25:1053-60.
- 25) Ohmori K, Collins J, Fukushima T. Craniopharyngiomas in children. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:265-78.
- 26) Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G, Cappa M, Di Rocco C. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Childs Nerv Syst* 2005;21:747-57.
- 27) Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:397-409.
- 28) Sosa IJ, Krieger MD, McComb JG. Craniopharyngiomas of childhood: the CHLA experience. *Childs Nerv Syst* 2005;21:

- 785-9.
- 29) Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005;21:640-8.
 - 30) Ball SG. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. *Ann Clin Biochem* 2007;44:417-31.
 - 31) Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:541-4.
 - 32) Janmohamed S, Grossman AB, Metcalfe K, Lowe DG, Wood DF, Chew SL, et al. Suprasellar germ cell tumours: specific problems and the evolution of optimal management with a combined chemoradiotherapy regimen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:487-500.
 - 33) Ono N, Kohga H, Zama A, Inoue HK, Tamura M. A comparison of children with suprasellar germ cell tumors and craniopharyngiomas: final height, weight, endocrine, and visual sequelae after treatment. *Surg Neurol* 1996;46:370-7.
 - 34) Wise-Faberowski L, Soriano SG, Ferrari L, McManus ML, Wolfsdorf JI, Majzoub J, et al. Perioperative management of diabetes insipidus in children [corrected]. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:14-9.
 - 35) Paek SH, Oh CW, Chung YS, Yang HJ, Han DH, Cho BK, et al. The Clinical Behavior and Outcome of Operative Treatment of Craniopharyngiomas: Analysis of 102 Cases [Journal Article]. *J Korean Neurosurg Soc* 1997;26:989-94.
 - 36) Smith D, Finucane F, Phillips J, Baylis PH, Finucane J, Tormey W, et al. Abnormal regulation of thirst and vasopressin secretion following surgery for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:273-9.