대한두경부종양학술지
제 3권 제 1 호 1987

후두암에 동반된 SIADH

영남대학교 의과대학 이비인후과학교실

윤석근 · 최병흔 · 박헌웅

=ABSTRACT=

Syndrome of Inappropriate ADH Secretion Associated with Laryngeal Carcinoma, Cured by Total Laryngectomy

Seok Keun Yoon, M.D., Byung Heun Choi, M.D., Hun Woong Park, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu

The syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) is a clinical disorder in which there is continual release of antidiuretic hormone (ADH) unrelated to plasma osmolality. It may occur usually in association with malignant tumors below the clavicle and other pulmonary disorders which are capable of synthesizing, storing and releasing ADH into the circulation but rarely with the head and neck tumors yet.

We experienced a patient with unexplained hyponatremia associated with laryngeal carcinoma. The clinical and laboratory diagnostic studies suggested that patient's sodium deficiency was secondary to the SIADH. Subsequent resection of the neoplasm, total laryngectomy led to resolution of hyponatremia, suggesting that a tumor associated humoral factor, such as vasopressin or vasopressin like substance, was responsible for the electrolyte disturbance.

서 론

SIADH (the syndrome of inappropriate ADH secretion)란 어떤 원인으로 인하여 혈청 삼투질농도와 관계없이 계속적으로 antidiuretic hormone (ADH, vasopressin)이 분비됨으로서 발생되는 질환을 의미한다[1)2)].

이 질환을 가진 환자들은 부적절하게 분비되는 ADH에 의해 희석된 소변의 배설이 불가능하게 되므로 섭취한 수분이 체내에 저장되고 그러므로써 ECF (extracellular fluid)의 확장과 dilutional hyponatremia가 발생하게 된다[1)2)3)].

SIADH는 많은 종류의 임상질환들과 연관되어 발생할 수 있는데 그 중 특히 폐의 oat-cell carcinoma를 포함한 여러가지의 악성종양과의 연관관계는 잘 알려져 있는 사실이나, 아직 후두암에서의 SIADH의 발생은 보고된 예가 없다.

저자들은 최근 74세된 후두 편평상피세포암 환자에서 임상증상 및 임상검사소견으로써 동반된

SIADH를 진단하였으며 후두전적출술 이후 SIADH의 완전한 치유를 경험한 1례를 여기 문헌고찰과 아울러 증례보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 장○쇠, 74세, 남자.

초 진 : 1984년 11월 10일.

1차 입원 : 1984년 11월 18일.

2차 입원 : 1985년 3원 13일.

주 소 : 약 10달간의 애성.

과거력 : 약 50년이상 하루 1갑 반 정도의 흡연과 과다한 음주의 습성이 있으며 10년 전에 폐결핵을 앓았다가 치유된 적이 있다.

현병력 : 약 10달간의 지속적인 애성을 주소로 내원하여 후두암의 추정진단하에 1차 입원하여 1984년 11월 19일 전신마취하에 현수후두 직달 현미경검사 및 조직 생검을 시행받고 이틀 뒤 퇴원하였으며 조직 생검 결과 편평상피세포암으로 밝혀졌으며 2차입원 및 수술을 권유하였으나 환자가 거부하여 시행치 못하였다.

1985년 3월 12일, 1달전부터 호흡곤란이 심해져 재 내원하여 수술을 위하여 2차 입원하게 되었다.

이학적 검사소견 : 1차입원 당시의 후두 소견은 우측 진성대 전방 2/3를 침범한 종양조직이 보였으나 2차 입원시엔 우측 진성대와 ventricle 전체, 가성대와 후두갑개 후두면의 일부와 anteror commissure와 좌측 진성대의 전방 1/3까지 종양이 침범된 소견이었다.

경부에 촉지되는 종물은 없었다.

임상 검사소견 : 1차 입원 당시엔 기본 검사에 모두 정상소견이었다. 2차입원시에 실시한 기본 검사에서 serum sodium이 119mEq/ℓ로서 특별한 이유가 나타나지 않는 hyponatremia의 소견을 보였다. 재검사에서도 117mEq/ℓ였으며, urine osmolality가 412mosm/ℓ로 serum osmolality 239mo ℓ/ℓ 보다 높은 농축된 소견을 보였다. urine의 sodium은 119mEq/ℓ였으며 serum potassium은 4.5mEq/ℓ, chloride는 96mEq/ℓ였고 Ccr은 134mℓ/min 였다. BUN, serum creatinine, albumin은 모두 정상범위였고 다른 검사소견은 모두 정상이었다. 체중의 증가도 없었다.

치료 및 경과 : 2차 입원시에 나타난 hyponatremia는 점차 심해져 입원 3일째에는 115mEq/ℓ 로 떨어졌으며 환자는 경미한 nausea를 호소하였고 그 다음날은 더욱 심해진 nausea와 함께 약간 불안정해졌으며 이때부터 수분섭취 제한을 시켰으나 입원 5일째 되는 날은 갑자기 의식이 혼미해지고 공간, 시간, 사람에 대한 orientation이 소실되고 blurred vision을 호소하였는데 이러한 상태는 saline solution을 정맥주사한 후 곧 사라졌으며 이후도 계속 수분 섭취는 제한시켰다. 수분제한 3일째부터 serum sodium 농도가 점차 높아지기 시작하여 124mEq/ℓ에서 129mEq/ℓ의 정도로 유지되었다.

입원 14일째에 후두 전적출술을 시행하였는데 술 후 2일째엔 serum sodium이 133mEq/ℓ, 4일째에는 140mEq/ℓ로 악성 종양의 수술적 제거 이후 SIADH의 완전한 회복을 보였다.

고 안

1938년 Wrinkler와 Crankshow에 의해 폐암과 저나트륨혈증이 연관된 1례가 처음으로 발표된 뒤[4] 20년이 지나 1957년 Schwartz등이 폐의 bronchogenic carcinoma에서 renal sodium loss, hyponatremia, hypovolemia, 부적절하게 높은 뇨의 삼투질농도를 보이는 2례를 발표하면서 이것의 원인이, 그 생성장소는 불명확하지만 vasopressin 생성의 어떤 장애 때문인 것으로 생각하였고[5] 이 후 이와 비슷한 9례를 더 발표하였다[6]. 그 이후 많은 학자들에 의해 만성 질환이나 다른 여러 임상질환 등에서 동반된 SIADH에 대하여 활발한 보고 및 연구가 진행되었다[7~11].

SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion)란 혈청 삼투질농도에 무관하게 계속적으로 ADH가 분비됨으로써 나타나는 질환으로서 많은 량의 ADH에 의하여 희석된 소변을 보지 못하고 섭취된 수분은 체내에 저장되며 결과적으로 ECF volume이 증가되며 그로 인하여 dilutional hypo-

natremia를 초래하게 되는 증후군이다[1~3)12)].

Antidiuretic hormone (ADH, vasopressin)은 여섯 개의 amino acid로 구성된 하나의 side chain을 가진 nonapeptide이다(Fig. 1).

ADH는 hypothalamus의 supraoptic nucleus와 paraventricular nucleus의 ganglion cell 내에서 형성되어 neurohypophysis에 위치한 nerve terminal에 secretory granule로서 저장되어 있다가 여러가지 자극에 의하여 exocytosis의 형태로 혈류로 분비되어 체내에 수분을 저장시키고 신장에 있는 collecting tubule의 세포에 작용하여 소변을 농축시킨다(Fig. 2). 즉 체액의 농도 및 용량을 적절히 유지시키는 작용을 한다[1~2)].

SIADH는 많은 종류의 임상 질환과 연관되어 발생할 수 있는데(Table 1), 그 중 가장 잘 알려진 경우로는 폐의 oatcell carcinoma로서 약 50%~80%에서 SIADH를 나타낸다[1~3)12~13)].

SIADH의 발생기전을 살펴보면 악성종양의 경우 종양세포자체가 ADH를 생성, 저장, 분비시킨다고 하며[1)12)] Amatruda 등은 종양이 vagus nerve를 자극 혹은 침범함으로 하여 ADH의 생성이 증가되어 SIADH가 생기기도 하나[3)12)32)] 역시 종양세포에서의 호르몬 생성이 그 주된 원인이라고 주장하면서 폐암 환자의 종양조직의 bioassay에서 arginine vasopressin과 비슷한 물질이 존재함을 증명하였다[3)12)14)].

악성종양 아닌 폐의 질환에서의 경우에도 역시 ADH를 생성하는 능력이 있다고 하며 CNS의 질환 등의 경우엔 hypothalamic-neurohypophyseal system을 자극함으로서 SIADH를 유발한다고 한다[1)12)].

그 외에도 육체적 혹은 정서적 피로, 동통, hypothyroidism, positive pressure breathing의 경우에 ADH의 분비가 증가된다고 하며 최근에는 여러가지 약제가 수분 저장 및 SIADH를 유발할 수 있음이 증명됐다[1)].

임상 증상으로서는 체중증가, 허약감, 무력감, 의식의 혼미가 올 수 있으며 심하면 경련이나 혼수상태로 될 수도 있다.

임상 검사소견으로는 BUN, serum creatinine, serum albumin 치가 정상보다 낮으며 혈청sodium 농도가 보통 130mEq/ℓ 이하이며 plasma osmolality는 275mosm/kg이하이다[1)2)12)]. 소변은 항상 혈

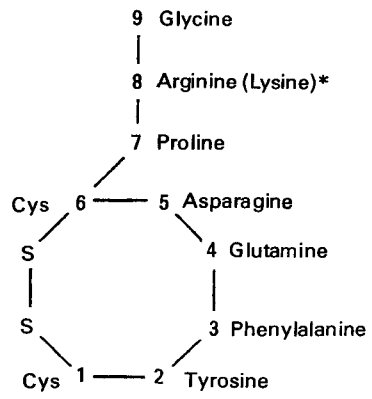

Fig. 1. Chemical structure of vasopressin.

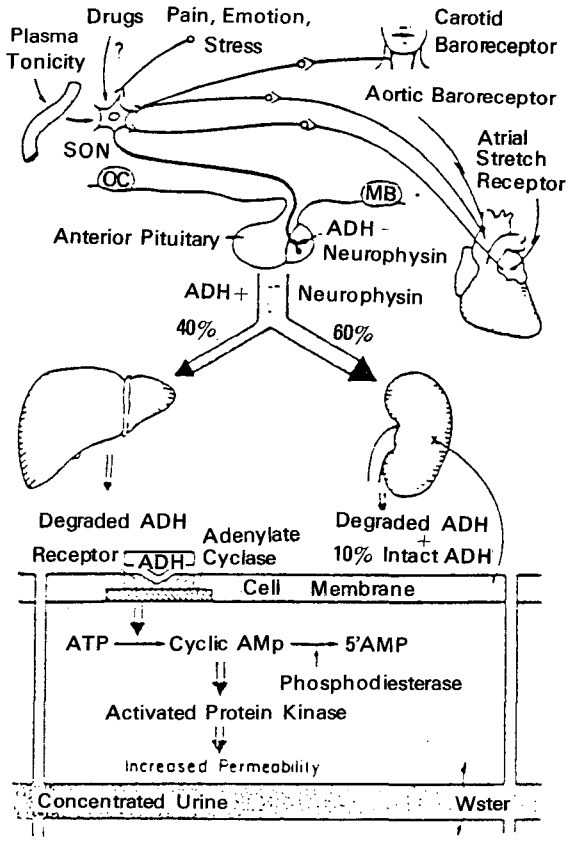

Fig. 2. Control of ADH release and cellular action of ADH.

Table 1. Causes of SIADH

1. Malignancy		5) Thymoma	
1) Oat-cell carcinoma of lung	1~3) 12~14)	6) Carcinoma of ureter	
Bronchogenic carcinoma	12) 15~19)	7) Ewing's sarcoma	
2) Carcinoma of pancereas	20)	8) Carcinoma of bladder	
3) Lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma, Hodgkin's disease		9) Mesothelioma	
		10) Prostatic carcinoma	21)
4) Carcinoma of duodenum		11) Olfactory neuroblastoma	22)
2. Nonmalignant pulmonary disease			
1) Tuberculosis	23)	5) Asthma	
2) Lung abscess		6) Pneumothorax	
3) Pneumonia	24)	7) Cystic fibrosis	
4) Aspergillosis	25)		
3. Central nervous system disorders			
1) Skull fracture		11) Acute intermittent porphyria	10)
2) Subdural hematoma		12) Brain abscess	
3) Subarachnoid hemorrhage	26)	13) Cavernous sinus thrombosis	
4) Cerebral vascular thrombosis		14) Neonatal hypoxia	
5) Cerebral atrophy		15) Hydrocephalus	
6) Acute encephalitis		16) Shy-Drager syndrome	
7) Tuberculous menigitis		17) Rocky Mountain spotted fever	28)
8) Purulent meningitis		18) Delirium tremens	
9) Guillain-Barré syndrome	27)	19) Multiple sclerosis	
10) Lupus erythematosis	2) 7) 9) 25)		
4. Drugs			
1) Chlorpropamide		7) Narcotics	
2) Vincristine		8) Barbiturates	
3) Cyclophosphamide		9) Thiazide diuretics	
4) Carbamazepine		10) Tricyclic antidepressants	
5) Oxytocin		11) Melphalan	29)
6) General anesthesia			
5. Miscellaneous			
1) Physical or emotional stress		4) Positive pressure respiration	
2) Pain		5) Old age	31)
3) Hypothyroidism	30)		

청보다 고농도이며 소변 sodium 농도는 보통 20 meq/ℓ 이상이다[1)2)12)].

SIADH의 진단에 있어서는 상기한 증상 및 검사 소견, 특히 고농도의 소변을 배설하면서 hyponatremia인 경우엔 꼭 SIADH를 의심해 보아야 한다. 그러나 나트륨 결핍, 심 부전증, 신 부전증, 복수를 동반한 간 질환에 의한 hyponatremia를 꼭 rule out해 주어야 하며 SIADH를 일으킬 수 있는 질환이 있는지 약을 복용한 적이 있는지 잘 살펴보아야 한다. 또 water-loading test로 진단을 할 수도 있는데 체중 1kg당 20ml의 수분을 15~20분 간 섬취시킨 후 다음 5시간동안의 소변을 모아보아서

검사하는 것으로서 정상에서는 섭취량의 80% 이상이 배설되며 소변의 농도도 100mosm/kg이하이나 SIADH의 경우 40%이하의 량만 배설되며 소변의 농도도 낮아지지 않는다[1]. 또한 plasma와 소변에서 bioassay나 radioimmunoassay의 방법으로 ADH를 측정하여 진단할 수도 있다[1~2)33~34)].

치료로서는 경증에서 중등도의 경우엔 하루 수분섭취를 800~1000ml로 제한함으로서 치료될 수 있는데 이렇게 하면 혈중 sodium 농도와 삼투질 농도가 점차 증가하게 된다. 좀 더 심한 경우엔 5% saline 용액을 여러시간에 걸쳐 200~300ml 정맥주사 해보면 충분할 수도 있으나 심 부전증이 유발될 가능성이 있는 경우엔 동시에 많은 량의 furosemide를 투여할 수 있다. 그러나 SIADH의 가장 근본적인 치료는 원인을 제거해 주는 것이 되겠다. 즉 원인되는 약제는 복용을 중단해 주며 동반된 악성종양의 경우엔 수술적 제거나 방사선치료, 함암 화학요법으로 치료를 해주면 SIADH 가 없어지며[1)35)], CNS질환과 동반된 경우엔 SIADH는 일시적이므로 곧 회복이 가능하다[1)]. 그리고 최근에는 demeclocyline[36)], lithium[37)], urea[38)]등의 약제투여로 좋은 효과를 보았다는 보고들도 있다.

결 론

SIADH를 동반하는 여러 임상질환, 그중 특히 몇 가지 악성종양들이 많이 알려져 있으나 아직 후두 악성종양에서의 SIADH는 보고된 바가없었다.

저자들은 최근 후두의 편평상피세포암으로 밝혀진 74세의 남자 환자에서 원인모르게 hyponatremia가 오고 아주 농축된 소변을 보는 SIADH의 증상을 경험하고 이를 수분 섭취제한으로 어느정도 교정한 후 후두 전적출술로 원인되는 악성종양의 수술적 제거이후 완전히 치유하였기에 여기 문헌고찰과 아울러 증례보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Isselbacher KJ, et al: *Harrison's principles of internal medicine. 9th Ed, 1691~1694, Tokyo, McGraw-Hill Kogakusha Ltd, 1980*
2) Brenner BM and Rector FC: *The kidney. 3rd Ed, 385-432, Philadelphia, Ardmore medical books, 1986*
3) Wilson JD and Foster DW: *Textbook of endocrinology, 7th Ed, 1327-1344, Philadephia, WB Saunders company, 1985*
4) Winkler AW and Crankshaw OF: *Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. J Clin Invest 17: 1-6, 1938*
5) Schwartz WB, et al: *Syndrome of renal sodium loss and hypernatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 23: 529-542, 1957*
6) Schwartz WB, Tassel D and Bartter FC: *Further observation on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 262: 743-748, 1960*
7) Goldberg M and Handler JS: *Hyponatremia and renal wasting of sodium in patients with malfunction of central nervous system. N Engl J Med 263: 1037-1043, 1960*
8) Cater NW, Rector FC Jr and Seldin DW: *Hyponatremia in cerebral disease resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 264: 67-72, 1961*
9) Epstein FH, et al: *Cerebral hyponatremia, N Engl J Med 265: 513-518, 1961*
10) Hellman ES, Tschudy DP and Bartter FC: *Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria: transient inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 32: 734-746, 1962*
11) Grumer HA, et al: *Idiopathic, episodic inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 32: 954-963, 1962*
12) Amatruda TT, et al: *Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Demonstration of antidiuretic-hormone-like activity in tumor extract. N Engl J Med 269: 544-549, 1963*
13) Bentley PJ and Cobb FR : *Neurohypophyseal hormone-like activity of oat cell carcinoma: Actions on the toad bladder. J Clin Endocrinol Metabol 27: 1746-1748, 1967*
14) Bower BW and Mason DM: *Measurement of*

antidiuretic activity(ADA) in plasma and tumor in carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis. Clin Res 12 : 121A, 1964

15) Rees JR, Rosalki SB and Mac Lean ADW: *Hyponatremic and impaired renal tubular function with carcinoma of bronchus. Lancet 2 : 1005-1009, 1960*

16) Turner P and Williams R : *Unexplained steatorrhea in syndrome of hyponatremia and carcinoma of bronchus. Brit Med J 1 : 287-290, 1962*

17) Lindsay DC and Barnes RN : *Hyponatremia probably due to inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with bronchogenic carcinoma. South Med J 55 : 337-340, 1962*

18) Bower BF, Mason DM and Forsham PH : *Bronchogenic carcinoma with inappropriate antidiuretic aetivity in plasma and tumor. N Engl J Med 271 : 934-938, 1064*

19) George JM, Carpen CC and Philips AS : *Byosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma :Patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. J Clin Invest 51 : 141-148, 1972*

20) Marks IJ, et al : *Inappropriate vasopressin secretion and carcinoma of the pancreas. Am J Med 45 : 967-974, 1968*

21) Sellwood RA, et al ; *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone by carcinoma of prostate. Br J Surg 59 : 933-935, 1969*

22) Srigley JR, et al : *Hyponatremia secondary to olfactory neuroblastoma. Arch Otolaryngol 109 : 559-562, 1983*

23) Vorherr H, et al : *Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patients with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. Ann Int Med 72 : 838-847, 1970*

24) Pollard RB : *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated witk adenovirus pneumonia. Chest 68 : 589-591, 1975*

25) Utz JP, et al : *Pulmonary aspergillosis with cavitation, Iodine therapy associated with an unusual eletrolyte disturbance. N Engl J Med 260 : 264-267, 1959*

26) Joynt RM, Afifi A and Harbisor J : *Hyponatremia in subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 13 : 633-638, 1965*

27) Cooper WC, Green IJ and Wang J : *Cerebral* salt-wasting associated with the Guillain-*Barre syndrome. Arch Int Med 116 : 113-119, 1965*

28) Kaplowitz LG and Robertson GL : *Hyponatremia in Rocky mountain spotted fever: Role of antidiuretic hormone. Ann Int Med 98 : 334-335, 1983*

29) Greenbaum-Lefkoe B, et al : *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : a complication of high-dose intravenous melphalan. Cancer 55 : 44-46, 1985*

30) Chinitz A and Turner FL : *The association of primary hypothyroidism and inappropriate secretion of the antidiuretic hormone. Arch Int Med 116 : 871-874, 1965*

31) Goldstein CS, Braunstein S and Goldfarb S: *Idiopathic syndrome of inappropriata antidiuretic hormone secretion possibly related to advanced age. Ann Int Med 99 : 185-188, 1983*

32) Bartter FC and Schwartz WB : *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 42 : 790-806, 1967*

33) Hirata Y, et al : *Two cases of multiple hormone producing small cell carcinoma of lung. Cancer 38 : 2575-2582, 1976*

34) Szatalowicz VL, et al : *Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. N Engl J Med 305 : 263-266, 1981*

35) Hainsworth JD, Workman R and Greco FA: *Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small lung cancer. Cancer 51 : 161-165, 1983*

36) Forrest JN Jr, et al : *Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of ADH. N Engl J Med 298 : 173-177, 1978*

37) White MG and Fetner CD : *Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of ADH with lithium carbonate. N Engl J Med 292 : 390-392, 1975*

38) Decaux G, et al : *Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of ADH by urea Am J Med 69 : 99-106, 1980*