

종 설(Review)

바소프레신 제2수용체 길항제의 임상 적용

한양대학교 의과대학 내과학교실

오일환 · 김근호

Clinical Application of V2 Receptor Antagonists

Il Hwan Oh and Gheun-Ho Kim

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Hyponatremia results from a relative excess of total body water compared with the sodium content. Except for primary polydipsia, vasopressin activation plays a major role in pathogenesis of water retention. Consequently, the increase of solute-free water clearance by inactivating vasopressin action would be a more reasonable therapeutic approach than the addition of sodium. The V2 vasopressin receptor is mainly localized to the collecting ducts in the kidney and causes water reabsorption via water channels. Selective V2 receptor antagonists or vaptans were recently introduced to clinical practices and may be useful for correcting dilutional hyponatremia. Clinical trials have shown that vaptans are effective in increasing the serum sodium concentration in patients with syndrome of inappropriate anti-diuresis and congestive heart failure and that they might be safe as long as patients are allowed free accesses to water. However, the indications for using vaptans need to be more refined, and the question of their long-term cost-effectiveness should be answered. In addition, the potential roles of vaptans in ameliorating the growth of cysts in polycystic kidney disease, saving diuretics in edematous disorders, and retarding the progression of chronic kidney disease are being explored. (Korean J Med 2013;85:686-694)

Keywords: Complication; Critically-ill; Prevention; ICU

체내 수분 평형은 섭취와 배설이 균형을 이루어 유지되는 데, 만약 요 배설(희석)능을 초과할 정도로 수분 섭취가 지나 치든지 혹은 섭취한 수분만큼 충분히 요 배설(희석)이 이루어지지 않으면 비정상적 수분 축적이 발생한다. 수분 축적은 오스몰 농도의 감소를 초래하는데, 세포외액에서 가장 많은 용질이 나트륨이므로 그 농도가 감소하는 저나트륨혈증으로 발현한다. 따라서 저나트륨혈증을 치료하기 위해서는 비정상적인 수분 축적을 교정하는 접근 방법이 병태생리에 부합

한다고 할 것이다. 이제까지 저나트륨혈증을 교정하는 여러 방법들이 사용되어 왔으나 효과와 부작용 등, 병태생리학적 으로 적합하지 못한 부분들이 있었다. 이에 비하여 최근 임상 에 도입되어 처방되고 있는 바소프레신 제2수용체 길항제 (V2 receptor antagonists, vaptans)는 선택적으로 수분을 배설시키는 장점을 가지고 있다. 이 글에서는 바소프레신2수용체 길항제의 임상 적용에 대해 최신 지견을 요약하고자 한다.

Correspondence to Gheun-Ho Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seungdong-gu, Seoul 133-791, Korea
Tel: +82-2-2290-8318, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: kimgh@hanyang.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

저나트륨혈증 병인에서 바소프레신의 역할

나트륨 농도는 나트륨의 양(content)과 총체수분(total body water)의 비로 구할 수 있으므로[1] 나트륨량이 감소하거나 총 체수분이 증가할 때 나트륨 농도가 감소한다. 실제 이러한 결과를 초래하는 저나트륨혈증의 병인을 나트륨(체액) 결핍에 의해 이차적으로 수분이 축적되는 경우와 나트륨 결핍을 동반하지 않고 일차적으로 수분이 축적되는 경우로 대별할 수 있다(Table 1). 일차성 수분 축적은 일차성 다음증처럼 수분 섭취가 지나치거나 부적절 항이뇨 증후군(syndrome of inappropriate anti-diuresis)과 같이 요 희석능 장애가 있을 때 발생한다. 이차성 수분 축적의 원인은 구토, 이뇨제 복용 등 절대적 체액결핍과 울혈성심부전, 간경화, 신증후군 등 유효순환체액량 결핍의 경우로 구분할 수 있다. 후자는 이차적으로 나트륨 축적에 따른 부종을 동반하는 특징이 있다.

이러한 저나트륨혈증의 주요 원인 가운데 일차성 다음증을 제외한 나머지 경우에 모두 바소프레신 활성화가 중요하

게 작용한다. 부적절항이뇨증후군에서는 체액의 오스몰 농도가 감소했음에도 불구하고 바소프레신 분비가 부적절하게 증가하여 저나트륨혈증이 초래된 것이지만 울혈성 심부전, 간경화 및 신증후군에서 저나트륨혈증을 초래한 바소프레신 분비의 항진은 유효순환체액량 감소에 따른 적절한 생리학적 반응이라고 할 수 있다. 어느 경우든 항진된 바소프레신 작용을 신장의 바소프레신 제2수용체 수준에서 차단한다면 수분 배설을 촉진시켜 저나트륨혈증을 호전시킬 수 있을 것이다.

바소프레신은 시상하부에서 생성된 후 뇌하수체 후엽에 저장되었다가 오스몰 농도 상승 혹은 체액결핍에 의해 그 분비가 자극되어 체내 곳곳에 분포한 바소프레신 수용체와 결합함으로써 작용을 발휘한다(Table 2). 이제까지 알려진 바소프레신 수용체는 세 가지가 있는데, 신장에서 수분 재흡수에 작용하는 바소프레신 수용체가 V2 수용체이고, V1 혹은 V1a 수용체는 주로 혈관수축, V3 혹은 V1b 수용체는 뇌하수체에서 ACTH 분비에 작용한다고 알려졌다[2]. 바소프레신 제2수용체는 집합관과 비후상행각 기저외측막에 분포하여 각각 AQP2 수분통로와 NKCC2 나트륨운반체를 활성화시킴으로써 요 농축에 기여한다[3].

Table 1. Pathogenesis of hyponatremia

Causes	Prototypes
Primary water retention	
Excessive water intake	Primary polydipsia
Impaired urinary dilution	SIAD
Secondary water retention (primary sodium deficit)	
Absolute hypovolemia	Sodium loss
Effective arterial blood volume deficiency	CHF, LC, NS
SIAD, Syndrome of inappropriate anti-diuresis; CHF, congestive heart failure; LC, liver cirrhosis; NS, nephrotic syndrome.	

바소프레신 제2수용체길항제 및 그 작용

표 1에 제시된 저나트륨혈증의 주요 원인 네 가지 가운데 과도한 수분 섭취와 나트륨 소실의 경우는 각각 수분 섭취 제한과 나트륨 보충을 통해 비교적 쉽게 교정할 수 있다. 이에 비해 부적절 항이뇨증후군과 부종 질환에서는 기저 요인

Table 2. Vasopressin receptor location and functions

Receptor	Localization	Functions
V1a	Vascular smooth muscle	Vasoconstriction, myocardial hypertrophy
	Platelets	Platelet aggregation
	Hepatocytes	Glycogenolysis, urea synthesis
	Myometrium	Uterine contraction
V1b (or V3)	Anterior pituitary	ACTH release
V2	Kidney tubule	Urinary concentration
	Vascular endothelium	vWF and factor VIII release
	Vascular smooth muscle	Vasodilation

ACTH, adrenocorticotropin hormone; vWF, von Willebrand factor.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney Int (Reference 2) 2006.

Table 3. Conventional treatment for hypotonic euvolemic or hypervolemic hyponatremia

Therapy	Application	Limitations
Isotonic saline solution	Hypovolemic hyponatremia	Ineffective in dilutional hyponatremia
Hypertonic saline	Hyponatremia with serious signs and symptoms	Possible overly rapid correction
Fluid restriction	Dilutional hyponatremia	Modest efficacy, but poor compliance
Loop diuretics	Dilutional hyponatremia, especially hypervolemic hyponatremia	Electrolyte imbalance
Demeclocycline	Dilutional hyponatremia	Slow onset of action, nephrotoxicity
Urea	Euvolemic hyponatremia	Unpleasant taste, limited experience
Increased solute intake	Hyponatremia secondary to decreased solute intake	Unpleasant taste, limited experience

Adapted from Reference 9, Am J Kidney Dis 62:366, Leich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A, Role of vaptans in the management of hyponatremia, © 2013, with permission from Elsevier.

에 곧바로 접근하기 어려우므로 저나트륨혈증을 교정하기 위한 다양한 방법들이 시도되었다(Table 3). 수분 섭취 제한이 손쉽게 적용할 수 있는 첫째 수단이지만 그 효과가 크지 않고 환자들이 따르기 어렵다[4]. 한편 고장(hypertonic) 식염수를 주입하면 혈청 나트륨 농도를 효과적으로 상승시킬 수 있다. 그러나 저나트륨혈증이 너무 갑작스럽게 교정되면 삼투탈수증후군(osmotic demyelination syndrome)과 같은 합병증이 발생할 우려가 있고[5,6] 장기간 주입하면 세포용적 위축에 따른 세포대사의 악영향을 염려해야 할 것이다[7]. 따라서 나트륨 농도 계산식에서 분자에 해당하는 나트륨을 더하여 나트륨 농도를 개선시키는 방식보다 분모인 수분을 줄여서 저나트륨혈증을 교정하는 방법이 병태생리에 더 부합하고 부작용이 적어서 적절한 방법이 될 수 있다.

이러한 접근방법으로서 바소프레신 제2수용체 길항제를 사용하여 신장에서 수분 재흡수를 차단하는 치료 기전을 생각해 볼 수 있다. 사구체에서 여과된 수분은 근위세관과 헨레고리관 하행각을 따라 재흡수된 후, 헨레고리관 비후상행각과 원위곡세관에서는 수분 이동이 없다가 마지막 집합관 부위에 이르러 바소프레신 작용으로 재흡수되면서 최종 요를 배설시킨다. 혈중 바소프레신이 집합관 주세포의 기저외 측막에 분포한 바소프레신 제2수용체와 결합하면 $G\alpha$ 단백을 자극하여 cAMP 생성을 증가시키고 이로부터 protein kinase A가 활성화되어 세포 안에 머물러 있던 AQP2 수분통로를 내강막으로 이동시킨다[8]. 그 결과 집합관의 수분 투과성이 증가하는데 바소프레신 제2수용체 길항제는 이러한 일련의 과정을 차단하는 효과가 있다(Fig. 1) [9]. 또한 바소프레신의 장기 자극은 AQP2 수분통로 단백 합성을 증가시키므로, 바소프레신 제2수용체 길항제 투여에 의해 AQP2 수

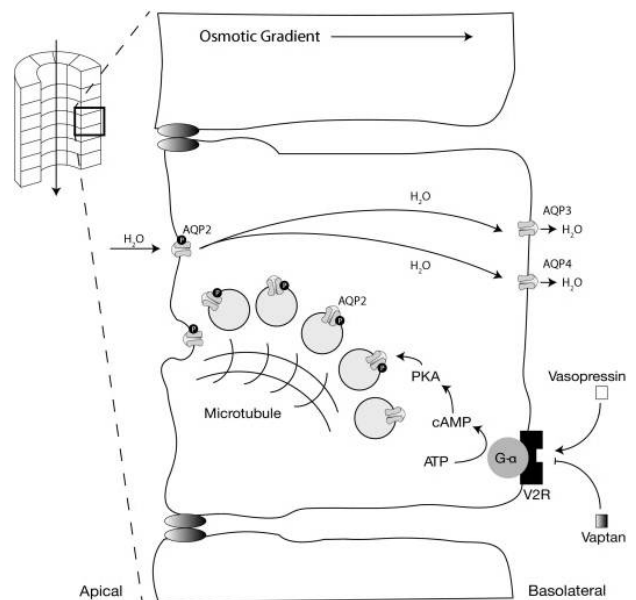


Figure 1. Arginine vasopressin-induced change in water permeability in the collecting duct. V2R, vasopressin 2 receptor; cAMP, cyclic 3',5'-adenosine monophosphate; PKA, protein kinase A; AQP-2, aquaporin 2; AQP-3, aquaporin 3; AQP-4, aquaporin 4. Adapted from Reference 9, Am J Kidney Dis, 62:368, Leich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A, Role of vaptans in the management of hyponatremia, © 2013, with permission from Elsevier.

분통로 단백 합성을 억제시켜 집합관에서 수분 재흡수를 억제하는 효과를 발휘하게 될 것이다[10].

1981년에 최초로 보고된 펩티드 바소프레신 수용체 길항제는 반감기가 짧고 생체 이용률이 낮아서 주사 투여만 가능했는데, 동물실험 결과 오히려 바소프레신 효과를 증진시키는 작용제 역할을 하였다[11]. 이후 개발된 비펩티드(non-peptide) 바소프레신 수용체 길항제는 생체 이용률이 높고 반

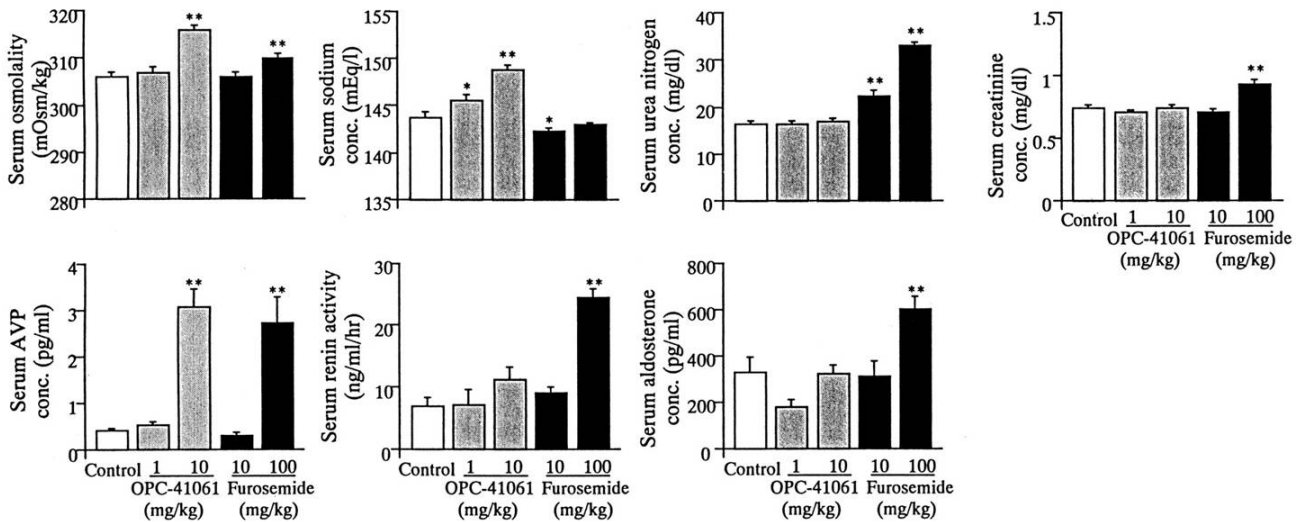


Figure 2. Effects of the oral administration of OPC-41061 or furosemide alone on serum parameters in conscious male rats. Values are expressed as the means $\pm$ SE of six animals per group. Differences between each OPC-41061 or furosemide group and the control group were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the two-tailed Dunnett's multiple-comparison test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, versus the control. Adapted with permission from Reference 15 Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. Effects of the V2-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. J Pharmacol Exp Ther 2000;292:288-294.

Table 4. The characteristics of nonpeptide vasopressin receptor antagonists

Compound	Receptor (s)	Route	Manufacturer
Conivaptan	V1a and V2R	IV ^a or Oral	Astellas
Lixivaptan	V2R	Oral	CardioKine
Tolvaptan	V2R	Oral ^a	Otsuka
Stavaptan	V2R	Oral	Sanofi-Aventis

VR, vasopressin receptor.

^aFDA approval.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney Int (Reference 2) 2006.

감기가 길어서 경구 투여가 가능해졌다[12]. 정상인에게 mozavaptan (OPC-31260)을 투여하면 요량이 용량-의존적으로 증가하는데 그에 반비례하여 요 삼투질 농도가 감소하므로 이뇨효과는 수분 청소율(solute-free water clearance) 증가로 설명된다. 또한 요량 변화와 관계없이 요 중 나트륨 배설은 거의 일정해서 수분배설촉진제(aquaretic)로서 특징을 나타내었다[13]. 이는 종래의 이뇨제가 나트륨 재흡수를 차단하여 그 효과를 발휘하는 나트륨배설촉진제(natriuretic)로서 작용하는 것과 대비된다. 즉, 바소프레신 제2수용체 길항제는 수분이뇨를 유발하고 종래의 이뇨제(나트륨배설촉진제)는 삼투이뇨를 유도하므로 요량을 증가시키는 기전이 서로 다르다.

이러한 차이는 혈액학 변화와 신기능 부작용에 서로 다른 영향을 미칠 수 있다. 이뇨제에 따른 나트륨 소실이 유효순환체액량 결핍을 초래하면 심박동수 증가, 혈압 저하, 부정맥, 사구체여과율 저하(콩팥전질소혈증) 등이 발생할 수 있으나, 전임상연구 결과 수분배설촉진제인 바소프레신 제2수용체 길항제는 이러한 부작용을 피할 수 있었다[14]. 실험쥐에서 tolvaptan과 furosemide의 효과를 비교했을 때 혈청 나트륨 농도 증가 효과가 tolvaptan에서 더 우수하였고 고용량 투여에서도 furosemide와 달리 혈중요소질소 및 혈청 크레아티닌 상승이 없었다. 두 가지 약물에서 모두 혈청 바소프레신 농도가 상승했으나 tolvaptan의 경우 고용량 furosemide에서 나타난 레닌활성도 및 알도스테론 농도 증가 소견을 동반하

지 않았다(Fig. 2) [15]. 울혈성 심부전 환자에서 비교한 자료에서도 tolvaptan과 furosemide가 유사한 이뇨 효과를 나타내었으나 furosemide 투여군에서 요 중 나트륨 및 칼륨 배설이 증가하고 신장혈류가 감소한 반면, tolvaptan 투여군에서는 위약대조군에 비해 차이가 없었다[16].

현재 상용화되어 전 세계적으로 사용할 수 있는 비펩티드 바소프레신 수용체 길항제에는 conivaptan, lixivaptan, tolvaptan, satavaptan 등 네 가지가 있다(Table 4). 최근 국내에는 tolvaptan이 도입되었고 같은 제약회사에서 tolvaptan에 앞서 개발한 mozavaptan은 현재 일본에서만 발매되고 있다[17]. Conivaptan은 경구 및 주사제제가 있으나 주사제제만 처음으로 미국 FDA 승인을 받았고 V1a와 V2 수용체에 모두 작용하는 특징이 있다. V2 수용체에 선택적으로 작용하는 경구 제제 중 tolvaptan이 유일하게 미국 FDA 승인을 2009년에 받았다.

바소프레신 제2수용체 길항제의 임상시험 성적

Tolvaptan

Tolvaptan (OPC-41061)은 과거에 소개된 mozavaptan (OPC-31260)에 비해 사람의 V2 수용체 선택성을 더욱 강화시킨 약제이다[18]. 부적절항이뇨증후군과 같은 정상체액량(euvolemic) 저나트륨혈증 및 울혈성심부전 혹은 간경화와 같은 과체액량(hypervolemic) 저나트륨혈증 환자에서 활발한 임상 연구가 진행되었다.

그 중 울혈성심부전 환자를 대상으로 시행된 대표적인 연구가 EVEREST 임상시험이다[19,20]. 보존적 치료와 병행하여 tolvaptan의 효과를 위약대조군과 비교했을 때 초기에 체중 증가가 개선되고 저나트륨혈증이 호전되는 효과가 우수하였다[19]. 또한 호흡곤란, 부종 등 심부전 증상과 정맥팽창, 수포음 등 진찰 소견이 초기에 대조군에 비해 tolvaptan 투여군에서 유의하게 호전되었다[20]. 그러나 2년에 걸쳐 장기 추적하였을 때 사망률과 입원 기간에 있어서 유의한 차이를 나타내지 못하였다[19]. 한편, EVEREST 연구 대상자 중 혈청 나트륨 농도 130 mmol/L 미만의 저나트륨혈증 환자들을 사후 분석한 결과에서는 심혈관계 사망 또는 입원이 tolvaptan 투여군에서 유의하게 낮았다[21]. 입원 초기에 급성 심부전이 개선되는 이유를 tolvaptan 투여 후 폐모세혈관폐기압(pulmonary capillary wedge pressure)과 우심방압이 감소

하는 혈액학적 변화로 설명할 수 있다[22].

SALT와 SALTWATER 임상시험은 tolvaptan이 FDA 승인을 얻도록 결정적 근거를 제공하였다. SALT 연구에서는 정상체액량 혹은 과체액량 저나트륨혈증 환자에서 tolvaptan을 30일간 투여하면서 4일 및 30일째 혈청 나트륨 농도를 조사하였다[23]. 미국과 미국 이외의 지역으로 구분하여 SALT-1 및 SALT-2 연구가 나란히 진행되었고 대조군과 치료군에 각각 100여 명씩 포함되었다. 최초 용량 1일 15 mg으로 시작하여 반응에 따라 30 mg 혹은 60 mg까지 증량하였다. 그 결과 4일째뿐 아니라 투여 기간 1개월 내내 대조군에 비해 tolvaptan 치료군에서 혈청 나트륨 농도가 유의하게 개선되었다. Tolvaptan 투여 후 대개 5 내지 10일 사이에 저나트륨혈증이 교정되었고 그 이후 혈청 나트륨 농도가 잘 유지되다가 투여를 종료하면 서서히 대조군 수준으로 떨어졌다. Tolvaptan 투여 후 첫 3일에 걸쳐 혈청 나트륨 농도 상승속도가 빨랐으나 그 속도가 12 mmol/L를 초과한 예는 전체 223명 중 4명에 불과했고 그 중 임상문제로 발현한 예는 없었다. 부적절항이뇨증후군 환자를 따로 떼어 분석한 결과에서도 유사한 소견이었다[24].

SALTWATER 연구는 SALT 연구의 연장으로서 장기간 안정성과 유효성을 검증하고자 시행되었다[25]. SALT 연구에 참여하였던 대조군 55명과 치료군 56명에게 모두 tolvaptan을 복용시키면서 약 2년간 추적관찰하였다. 과거 tolvaptan 복용 여부에 관계없이 모두 tolvaptan에 의한 효과를 나타내었고, 대개 2주 내에 혈청 나트륨 농도가 정상화되었다. 그러나 간경화 환자에서는 울혈성심부전 및 부적절항이뇨증후군 환자에 비해 저나트륨혈증 개선 효과가 조금 미흡하였다. 장기간 추적 중 10% 가까운 환자에서 빈뇨와 구갈 부작용을 호소하였으나 심각한 부작용은 보고되지 않았다[25].

최근 tolvaptan의 저나트륨혈증 치료제로서 역할 외에 상염색체우성다낭성 질환에서 효과가 알려졌다. 이는 다낭성에서 낭종의 성장이 cAMP 자극에 기인하므로 이를 억제하면 낭종의 성장을 줄이고 나아가서 신부전의 진행을 지연시킬 수 있으리라는 실험연구에서 비롯되었다[26-28]. 고용량(평균 95 mg/day)의 tolvaptan을 상염색체우성다낭성 질환 환자에서 3년간 복용시킨 결과 위약군에 비해 전체 신장용적의 증가와 신기능 감소 속도를 둔화시키는 효과가 있었다[29]. 그러나 치료군에서 구갈, 빈뇨, 다뇨 등 요 증상 외에 간기능 이상 소견으로 중도 탈락률이 높은 문제가 발견되어

결국 FDA에서 간손상의 위험을 경고하기에 이르렀다[30].

Conivaptan

정상체액량 또는 과체액량 저나트륨혈증 환자를 대상으로 conivaptan (YM087) 효과에 대한 여러 임상연구가 수행되었다. 경구 conivaptan 40 혹은 80 mg을 매일 5일간 투여하였을 때 혈청 나트륨 농도가 효과적으로 개선되었고[31,32], 주사제 conivaptan을 40 혹은 80 mg/day 속도로 4일에 걸쳐 정맥주입하였을 때 역시 대조군에 비해 저나트륨혈증 교정 효과가 우수하였다[33,34]. 다만 주사 투여의 경우 일부 환자에서 주사부위에 부작용이 관찰되었다.

V2 수용체뿐 아니라 V1a 수용체를 차단하는 conivaptan의 독특한 약리작용은 울혈성심부전 환자에서 치료 효과를 더 기대하도록 한다[35]. 그러나 실제로 심부전 환자에서 선택성 V2 수용체 길항제에 비해 더 뚜렷한 치료 효과가 있는지 아직 분명하지 않다. 급성 심부전 환자를 대상으로 시행한 예비연구에서 경정맥 conivaptan 투여로 요량을 증가시켰다는 보고가 있다[36]. 한편, 간경화 환자에서 V1a 수용체가 차단되면 내장혈관 확장에 따른 문맥압 상승과 함께 정맥류 출혈의 가능성이 염려된다[37].

Lixivaptan

Lixivaptan (VPA-985)은 초기에 주로 간경화 환자들을 대상으로 연구가 시행되어 저나트륨혈증 개선 효과를 보고하였다[38,39]. 울혈성심부전 환자에서도 다양한 용량이 시도되어 유의한 요량 증가가 관찰되었다[40]. 부적절하이뇨증후군과 같은 정상체액량 저나트륨혈증 환자에서도 lixivaptan을 1일 25 내지 100 mg 경구 투여하고 7일째[41] 및 30일째[42] 혈청 나트륨 농도가 유의하게 상승하였다.

Satavaptan

Satavaptan (SR121463B) 역시 부적절하이뇨증후군 환자에서 저나트륨혈증개선 효과를 보고하였다[43]. 하루에 25 혹은 50 mg을 5일 내지 12개월간 경구 투여하였을 때 정상체액량 저나트륨혈증을 단기 혹은 장기적으로 교정시킬 수 있는 가능성을 제시하였다. 이후 보고된 연구들은 주로 간경화 환자들을 대상으로 시행되었다. 경구 satavaptan을 1일 5 내지 25 mg 용량으로 14일간 투여하였을 때 저나트륨혈증과 함께 복수가 호전되었다[44]. 간경화 환자에서 저나트륨혈증

여부와 무관하게 복수의 재발을 줄이고[45] 이뇨제 효과를 증진시킨다[46] 보고된 바 있으나 최근 시행된 대규모 장기 기간 대조연구에서 복수조절의 효과를 증명하는 데 실패하였다[47].

바소프레신 제2수용체 길항제의 적응증

이상의 임상시험 성적들을 종합할 때, 바소프레신 제2수용체 길항제의 가장 분명한 적응증은 부적절하이뇨증후군으로 대표되는 정상체액량 저나트륨혈증이다. 그러나 약물과 같은 기저 요인을 찾아 제거하면서 수분 제한을 먼저 시도하는 노력이 필요하다. 만약 고염고단백식이와 함께 소량의 루프이뇨제에도 반응하지 않는다면 바소프레신 제2수용체 길항제 투여가 유용하다.

과체액량 저나트륨혈증 중에서 바소프레신 제2수용체 길항제 효과가 가장 기대되는 경우가 울혈성심부전이다. 고식적 방법인 이뇨제, 레닌-안지오텐신계 차단제 등에 반응 없다면 바소프레신 제2수용체 길항제를 추가하여 저나트륨혈증 개선과 함께 심부전 증상의 호전을 기대할 수 있다.

한편, 과거에 기대를 모았던 복수 동반 간경화 환자의 경우는 장기 효과가 분명하지 못할 뿐 아니라 간기능 이상 부작용을 염려해야 하므로 처방이 곤란하다. 만약 환자의 체액량이 부족해 보이는 저나트륨혈증 환자라면 반드시 등장 식염수 주입을 우선 시도한다. 증상을 동반한 급성 저나트륨혈증에서도 바소프레신 제2수용체 길항제는 권고되지 않는다. 대신 고장 식염수 주입과 같이 혈청 나트륨 증가 속도를 예측할 수 있는 고식적 방법을 사용한다.

요컨대 증상이 심하지 않은 만성 저나트륨혈증 환자에서 고식적인 치료 방법으로 혈청 나트륨 농도가 교정되지 않을 때 바소프레신 제2수용체 길항제를 처방한다. Tolvaptan의 경우 최초 15 mg을 아침에 투여하여 8시간 지나서 혈청 나트륨 농도가 적절한 속도가 상승하는지 추적하고 그 반응에 따라 다음날 투여 용량을 결정한다. 환자의 구갈에 따라 수분섭취가 부족하지 않도록 주의할 필요가 있다.

향후 전망

저나트륨혈증은 질환 자체가 아니라 다양한 원인에 의한 증후군으로서 결과적인 현상이라고 할 수 있다. 따라서 바소

프레신 제2수용체 길항제가 저나트륨혈증을 교정하는 데 있어서 병태생리학적으로 유용하지만 과연 근본적인 치료 수단으로써 환자의 사망률 개선까지 기대할 수 있는지는 의문스럽다. 이에 따라 우리나라 건강보험 급여와 FDA에서는 저나트륨혈증 치료를 위한 tolvaptan 사용을 30일 이내로 제한하였다. 여기에는 비싼 가격의 바소프레신 제2수용체 길항제 비용 부담이 고려되었을 것이다. 한편, SALT와 EVEREST 연구 결과를 분석한 약물경제성 평가에서는 tolvaptan의 입원 기간 단축 효과가 더 유리하였다고 주장한다[48,49]. 또한 증상이 뚜렷하지 않더라도 만성 저나트륨혈증을 교정하지 않으면 보행장애에 따른 낙상과 골절이 증가할 위험이 있다[50,51]. 따라서 과연 어떠한 원인의 얼마나 심한 저나트륨혈증을 고가의 바소프레신 제2수용체 길항제로서 얼마 동안 어느 정도까지 개선시키는 것이 바람직한지 해답이 필요하다.

최초 바소프레신 제2수용체 길항제가 수분을 선택적으로 배설시키는 역할에 초점 맞추어졌지만 신장 내 V2 수용체 분포와 바소프레신 작용을 고려할 때 나트륨 배설에 미치는 효과도 상상할 수 있다[52]. 즉, 비후상행각의 V2 수용체를 차단시키고 집합관의 상피나트륨통로(ENaC) 발현 억제에 따른 요 나트륨 배설 증가를 기대할 수 있다[10]. 이러한 작용은 울혈성심부전 환자에서 기존 이뇨제 효과를 상승시키는 데 기여할 것이다. 최근 루프이뇨제에 반응하지 않는 신증후군 환자에서도 그 유용성이 보고되었으므로[53] 향후 불응성 부종 치료제로서 적용해 볼 만하다.

상염색체우성다낭신 질환에서 tolvaptan 효과가 기대되고 있으나 아직 판단하기 어렵다. 고용량 장기간 투여에 따른 부작용 여부와 경제적 부담이 또한 해결해야 할 과제이다. 한편, 아직 실험적 수준에 머물러 있으나 만성 콩팥병 진행에 있어서 바소프레신의 역할이 최근 주목받고 있으므로[54,55], 바소프레신 수용체 길항제의 저나트륨혈증 치료 외에 다양한 신장 질환 치료수단으로서의 역할을 기대해 본다.

이해충돌 사항

본 논문의 교신저자는 한국오즈카제약의 자문과 심포지엄 강사로 참여한 바 있음.

중심 단어: 저나트륨혈증; 부적절항이뇨증후군; 심부전; 바소프레신 제2수용체; 수분

REFERENCES

1. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958;37:1236-1256.
2. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124-2130.
3. Kim GH, Ecelbarger CA, Mitchell C, Packer RK, Wade JB, Knepper MA. Vasopressin increases Na-K-2Cl cotransporter expression in thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 2):F96-103.
4. Furst H, Hallows KR, Post J, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci* 2000;319:240-244.
5. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535-1542.
6. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-1530.
7. Ablij HC, Innemee G, Tamsma JT, Meinders AE. Intravenous fluid therapy taken into theoretical and practical consideration: physiology revisited. *Neth J Med* 2001;58:111-122.
8. Nielsen S, Frøkier J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205-244.
9. Leichner RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A. Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013;62:364-376.
10. Miranda CA, Lee JW, Chou CL, Knepper MA. Tolvaptan as a tool in renal physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F359-366.
11. Manning M, Lammek B, Kolodziejczyk AM, Seto J, Sawyer WH. Synthetic antagonists of in vivo antidiuretic and vasopressor responses to arginine-vasopressin. *J Med Chem* 1981;24:701-706.
12. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol* 2002;29:1-9.
13. Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, et al. Potent aquaretic agent: a novel nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OPC-31260) in men. *J Clin Invest* 1993;92:2653-2659.
14. Ambrosy A, Goldsmith SR, Gheorghiade M. Tolvaptan for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:961-976.
15. Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. Effects of the V(2)-receptor antagonist OPC-41061 and the loop diuretic furosemide alone and in combination in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:288-294.

16. Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F273-278.
17. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992;105:787-791.
18. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:860-867.
19. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
20. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-1343.
21. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013;19:390-397.
22. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1540-1545.
23. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
24. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-732.
25. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-712.
26. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-1326.
27. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE. Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846-851.
28. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:102-108.
29. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418.
30. Food and Drug Administration. Samsca (tolvaptan): drug warning-potential risk of liver injury [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration, c2013 [cited 2013 Jan 31]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm336669.htm>.
31. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2145-2152.
32. Annane D, Decaux G, Smith N; Conivaptan Study Group. Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2009;337:28-36.
33. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N; Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007;27:447-457.
34. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatremia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:159-168.
35. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005;95(9A):8B-13B.
36. Goldsmith SR, Elkayam U, Haught WH, Barve A, He W. Efficacy and safety of the vasopressin V1A/V2-receptor antagonist conivaptan in acute decompensated heart failure: a dose-ranging pilot study. *J Card Fail* 2008;14:641-647.
37. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1321-1332.
38. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-191.
39. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
40. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1615-1621.

41. Abraham WT, Decaux G, Josiassen RC, et al. Oral lixivaptan effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvoletic hyponatremia. *Kidney Int* 2012;82: 1215-1222.
42. Abraham WT, Hensen J, Gross PA, et al. Lixivaptan safely and effectively corrects serum sodium concentrations in hospitalized patients with euvoletic hyponatremia. *Kidney Int* 2012;82:1223-1230.
43. Soupart A, Gross P, Legros JJ, et al. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154-1160.
44. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48: 204-213.
45. Wong F, Gines P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283-290.
46. Ginès P, Wong F, Watson H, et al. Clinical trial: short-term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatraemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834-845.
47. Wong F, Watson H, Gerbes A, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108-116.
48. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. *Hosp Pract (1995)* 2012;40:7-14.
49. Chiong JR, Kim S, Lin J, Christian R, Dasta JF. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated length-of-stay reduction among heart failure patients with hyponatremia in the US, based on the EVEREST trial. *J Med Econ* 2012;15: 276-284.
50. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:275-280.
51. Ayus JC, Negri AL, Kalantar-Zadeh K, Moritz ML. Is chronic hyponatremia a novel risk factor for hip fracture in the elderly? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3725-3731.
52. Perucca J, Bichet DG, Bardoux P, Bouby N, Bankir L. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1721-1731.
53. Shimizu M, Ishikawa S, Yachi Y, et al. Tolvaptan therapy for massive edema in a patient with nephrotic syndrome. *PediatrNephrol* 2013 Nov 19 [Epub]. DOI:10.1007/s00467-013-2687-1.
54. Bolignano D, Zoccali C. Vasopressin beyond water: implications for renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:499-504.
55. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:223-239.