

아급성 갑상선염 후 발병된 그레이브스병 1예

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

서혜미 · 범종욱 · 김수희 · 유소연 · 김지영 · 고관표 · 이상아

A Case of Graves' Disease Occurring after Subacute Thyroiditis

Hye Mi Seo, Jong Wook Beom, Su Hee Kim, So Yeon You, Ji Young Kim, Gwan Pyo Koh, and Sang Ah Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Graves' disease following subacute thyroiditis is uncommon. Some patients in these cases showed positive for thyroid antibody only transiently in the resolving phase. However, Graves' disease can rarely be caused by the presence of antibodies after subacute thyroiditis, although the pathophysiology of this is unclear. A 40-year-old woman presented with anterior neck pain and swallowing difficulty. Thyroid function testing showed reduced thyroid-stimulating hormone (TSH) and elevated free thyroxine levels. A thyroid scan revealed decreased uptake in the bilateral thyroid gland. The patient was initially diagnosed with subacute thyroiditis and treated with steroids. Five months later, thyroid function testing showed recurrent hyperthyroidism with positive conversion of TSH receptor antibody, indicating Graves' disease. Since then, she needed the long-term methimazole treatment. In summary, we herein report a case of Graves' disease occurring after subacute thyroiditis. (Korean J Med 2015;89:225-228)

Keywords: Thyroiditis, Subacute; Graves disease; Immunoglobulins, Thyroid-stimulating

서 론

아급성 갑상선염은 갑상선의 동통과 압통을 특징으로 하는 일과성 염증성 질환으로 대개 초기에는 바이러스 감염에 의해 갑상선이 파괴됨으로써 갑상선중독증이 나타난다. 경과 는 수주에서 수개월 동안 지속될 수 있고, 갑상선중독증 상태에서 정상으로 돌아가는 경우가 대부분이며, 일부에서는 4주에서 8주 정도 갑상선기능저하증 시기를 거쳐 회복된다[1]. 그리고 일부 환자에서는 드물게 영구적인 갑상선기능저하증

으로 진행된다고 알려져 있다[2]. 또한 아급성 갑상선염은 갑상선자극호르몬수용체에 대한 자가항체(thyroid-stimulating hormone-receptor antibody)가 나타나지 않고, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate) 증가, 갑상선 스캔에서 방사성 핵종의 섭취가 감소하므로 그레이브스병과 감별할 수 있다.

아급성 갑상선염 이후 그레이브스병이 발병하는 것은 매우 드문 일이다. 아급성 갑상선염이 발생하더라도 대부분 짧은 기간 동안 갑상선기능항진증을 보이므로 치료 없이도 호전되는 경우가 많고, 일부 환자들만이 치료를 필요로 한다[3].

Received: 2014. 5. 15

Revised: 2014. 12. 29

Accepted: 2015. 4. 6

Correspondence to Sang Ah Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea

Tel: +82-64-754-8107, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: salee@jejunu.ac.kr

Copyright © 2015 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.

이에 저자들은 아급성 갑상선염이 발병한 후 호전되었다가 수개월 후 그레이브스병으로 진단되어 2년 동안 치료 후 관해된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 40세 여자

주 소: 양측 전경부 통증

현병력: 이전에 건강하던 환자로, 내원 2주 전에 감기증상이 있었고, 1주 전부터는 양측 전경부 통증과 인후통으로 외래 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

신체 검사 소견: 키는 157 cm, 몸무게는 56 kg이었고, 외래 내원 당시 급성 병색으로 혈압은 134/84 mmHg, 맥박수 108 회/분, 체온 36.4°C였다. 양측 전경부에 압통을 동반한 갑상선 종창이 확인되었고, 결절성 병변은 만져지지 않았다.

검사실 소견: 혈액검사에서 혈색소 13.4 g/dL, 백혈구 8,400/mm³, 혈소판 218,000/mm³, 적혈구 침강속도 68 mm (0-20), AST/ALT 14/28 IU/L (8-38/4-44)였다. 혈청 갑상선기능 검사에서 갑상선자극호르몬 0.01 µIU/mL (0.27-4.20), 유리 T4 3.5 ng/dL (0.93-1.70), T3 2.65 ng/mL (0.80-2.00), 갑상선과산화효소항체 404.3 IU/mL (0-34), 항갑상선글로불린항체 12.45 IU/mL (0-115), 갑상선자극호르몬수용체항체 0.998 IU/L (0-1.75)이었다 (Table 1).

영상 소견: 내원 당시 촬영한 99mTc-갑상선 스캔에서 갑상선 부위는 전혀 보이지 않았고, 방사성핵종의 섭취가 2.4% (3-6)로 감소하는 소견을 보였다(Fig. 1).

치료 및 임상 경과: 상기 소견들을 종합해볼 때 아급성 갑상선염으로 진단할 수 있었고, 프레드니솔론 10 mg 1일 2회 투여 시작하여 감량하는 것으로 계획하였다.

이후 환자는 외래 방문을 자의로 중지하였고, 2달 후 다시 내원하였다. 환자는 외부 병원에서 프레드니솔론을 15 mg 1일 2회 계속 복용하고 있었으며, 전경부 통증 및 심계항진도 없었다. 혈액검사에서 갑상선자극호르몬 0.01 µIU/mL, 유리 T4 1.15 ng/dL, T3 0.65 ng/mL, 갑상선자극호르몬수용체항체 0.982 IU/L로 갑상선 기능이 회복되고 있다고 판단하여 프레드니솔론을 1주마다 감량 계획하여 중단하였다.

6주 후 다시 내원하였고, 갑상선자극호르몬 0.16 µIU/mL, 유리 T4 1.05 ng/dL, T3 1.01 ng/mL로 통증이 없는 경미한 갑상선 기능 항진 소견을 보여 투약 없이 경과 관찰하였다. 그러나 6주 후 시행한 갑상선 기능검사에서 갑상선자극호르몬 0.01 µIU/mL, 유리 T4 2.0 ng/dL, T3 1.61 ng/mL, 갑상선자극호르몬수용체항체 2.91 IU/L로 그레이브스병에 합당한 소견을 보이고 있었다. 추가적인 감별진단을 위해 영상의학 검사를 시행하고자 하였으나 환자의 거부로 시행하지 못하였다.

임상적으로 증상이 없고, 갑상선자극호르몬수용체항체 양성 소견을 미루어 보아 재발보다는 그레이브스병에 합당하다고 판단하여 항갑상선 약제인 메티마졸 5 mg 1일 1회 사용하였다. 아급성 갑상선염 이후 발생하는 그레이브스병은 짧은 기간 내에 경미하게 나타나다가 소실되는 경우가 많으므로 용량을 적게 사용하였다. 그러나 2개월 후(7개월째, Table 1) 유리 T4가 2.70 ng/dL, 갑상선자극호르몬수용체항체 수치가 4.93 IU/L으로 상승하여 악화되는 양상을 보였고 맥박수도 118회/분으로 증가되어 치료에 대한 반응이 불충분하다고 판단하였다. 그래서 메티마졸을 7.5 mg 1일 2회로 증량하였고,

Table 1. Changes in thyroid function and antibody titer during the disease course

	TSH	Free T4	T3	TSH-r-Ab
Onset	0.01	3.50	2.65	0.998
2 mon	0.01	1.15	0.65	0.982
3.5 mon	0.16	1.05	1.01	-
5 mon ^a	0.01	2.00	1.61	2.91
7 mon	0.01	2.70	1.90	4.93
9 mon	3.97	0.57	0.79	5.65
2 yr	2.48	1.31	1.09	0.07

TSH, thyroid-stimulating hormone; Free T4, free thyroxine; T3, triiodothyronine; TSH-r-Ab, thyroid-stimulating hormone receptor antibody.

^aStart antithyroid drug (methimazole).

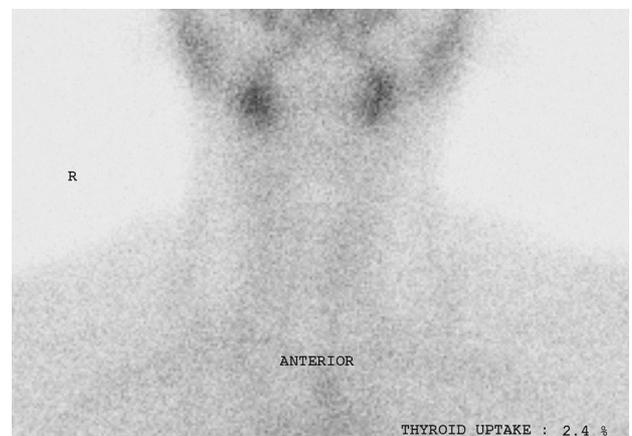


Figure 1. A Tc-99m pertechnetate thyroid scan revealed 2.4% uptake in the thyroid gland.

2개월 간격으로 시행한 갑상선 기능은 호전되었다. 이후 9개월째 갑상선 기능이 호전되어 메티마졸 5 mg 1일 2회로 감량하였고, 11개월째 7.5 mg 1일 1회로 감량하였다. 13개월째, 유리 T4가 1.46 ng/dL 정도로 정상 수준을 유지하였기에 5 mg 1일 1회로 감량하여 22개월째까지 약물을 유지하였다. 이후 갑상선자극호르몬수용체항체 수치가 음성으로 감소하면서 유리 T4도 점차 낮아지는 소견을 보여, 메티마졸 2.5 mg 1일 1회 투여를 28개월째까지 유지하고 약물을 중단하였다. 이후 현 시점까지 재발 없이 정상적으로 유지되고 있다.

고 찰

아급성 갑상선염은 발병률이 전체 갑상선 질환 중 2% 미만으로 알려져 있다[3] 국내 발병률은 대규모 연구가 없었기 때문에 명확하지 않지만 갑상선중독증으로 진단된 환자 중 2.8% 정도가 아급성 갑상선염이라고 한다[4]. 이는 실제 아급성 갑상선염의 발병률이 적을 가능성을 시사하지만, 대부분의 경과가 자연 회복되기 때문에 병원에 올 필요가 없어서 더욱 저평가되었을 수도 있다. 이처럼 아급성 갑상선염의 경과와는 전정부 통증과 갑상선중독증을 특징으로 하지만, 대부분 저절로 회복되는 질환이고 일부의 환자들은 갑상선기능저하증으로 진행했다가 회복되며, 더 적은 수의 환자들에서만 영구적인 갑상선기능저하증으로 진행한다[2]. 또한 조기 재발률이 10-22%, 1년 후 재발률도 4% 정도 된다[4]. 하지만 본 환자의 경우처럼 아급성 갑상선염 이후 그레이브스병이 발병하는 경우는 더욱 드물다[5]. 1998년 Iitaka 등[3]이 고찰한 바에 따르면, 10년간 아급성 갑상선염으로 진단된 환자가 갑상선질환으로 내원한 경우는 1.89% (1,697명)에 불과하였고, 이들 중 갑상선자극호르몬수용체항체 양성인 나타나는 경우가 2.24% (38명)였다. 이 논문에서 아급성 갑상선염 진단 당시에는 항체가 없었다가 회복 3개월 후에 그레이브스병으로 진행된 경우를 2a 아형으로 분류하였고, 아급성 갑상선 환자 중 0.3%라고 발표하였다. 이 환자들의 특징은 대부분 중년 여성이고, 적혈구침강속도와 항체 역가가 높으며, 갑상선자극호르몬수용체항체가 유지되는 기간은 4개월-6년으로 다양하였고, 항갑상선제 치료 기간은 평균 23.8개월이었다. 본 논문에서 서술한 환자도 2a 아형에 속하며, 아급성 갑상선염 발생 3개월 즈음에 갑상선자극호르몬수용체항체가 발현되었고, 갑상선 기능항진을 보여 2년여 정도 치료가 필요했던 경우였다. 또 다른 논문에서는 24년 동안 아급성 갑상선염이 918명(3.6%)에서 발생하였고, 이 중 그레이브스병으로 진행된 경

우는 0.76%였다[5]. 이들은 모두 아급성 갑상선염 발생 8개월 이내 항체가 나타났고, 대부분은 짧은 기간 동안 치료로 호전되었지만 방사성 동위원소 치료가 필요한 정도의 환자도 있어 아급성 갑상선염 이후 발생한 그레이브스병은 매우 다양한 치료 경과를 보임을 보고하였다. 따라서 아급성 갑상선염 이후에 발생하는 그레이브스병은 아주 드물며, 매우 다양한 치료 경과를 가진다고 할 수 있겠다.

이렇게 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 한 환자에서 발생하는 이유는 아직 잘 모른다. 두 질환은 기전이 아주 다른데, 아급성 갑상선염은 염증이 주 기전이고 그레이브스병은 자가면역이 주 기전이다. 이처럼 기전이 전혀 다른 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 한 환자에게 발생한 경우가 드물게 보고되면서 이는 두 질환 사이에 어떤 공통점이 있을 수 있는 가능성을 시사하였다. 아직까지는 그 공통점이 무엇인지 알지 못하며, 다만 아급성 갑상선염으로 인해 방출된 갑상선 자가항원에 대해 T림프구가 감작되어 그레이브스병이 발생할 것으로 생각하고 있다[6]. 즉, 항체가 나타나는 기전은 갑상선의 파괴로 누출된 항원에 대해 일부 환자에서 면역 반응이 일어나는 이차적으로 발생한 일시적인 변화로 보고 있다[2]. 일부 연구에서는 이 항체의 대부분이 생기더라도 경미한 갑상선기능항진증을 보이다가 수개월 내에 치료 없이도 소실되는 것으로 보고하여 이를 뒷받침하고 있다[7]. 하지만 극히 적은 수의 환자에서만 아급성 갑상선염 이후 그레이브스병으로 진행된다는 것은 어떤 유전적 소인의 차이에서 기인할 가능성을 배제할 수 없고, 동시에 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 나타난 경우도 보고된 바 있어서 두 질환이 가지는 공통기전이 있음을 보여준다고 하겠다[8]. 한 논문에서 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 모두 있었던 환자들에서 인체조직적합항원(human leukocyte antigen)-B35 등과 강한 관련성을 보고하였고, 그레이브스병인 경우는 DRB1과 DQB1과의 관련성이 있어, 어떤 소인의 유무에 따라 아급성 갑상선염 이후 다양한 경과가 나타나는 것으로 설명하였다[9,10]. 특히 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 동시에 발생했던 환자에서는 이 2가지가 모두 검출된 바, 두 질환이 한 환자에서 발생하는 데는 유전적 소인이 매우 중요할 수 있음을 시사하고 있다[8]. 따라서 아급성 갑상선염 이후 그레이브스병이 발생하는 것은 갑상선염으로 항원이 노출되는 경우에 개인마다 감작에 대한 민감도가 다른데, 특히 어떤 특정 유전적 소인이 있는 경우는 일반적으로 회복이 되지 않고 그레이브스병이라는 드문 경과를 보인다고 할 수 있겠다. 본 환자의 경우 인체조직적합항원 검사를 시행하지 못했지만, 갑상선 질

환에 대한 가족력이 없음에도 불구하고 그레이브스병으로 진단하여 우리가 알지 못하는 다른 기전들도 존재할 수 있는 가능성이 있음을 보여주고 있고, 이 부분에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 증례는 아급성 갑상선염 이후 그레이브스병이 발생한 드문 경우이다. 아급성 갑상선염 이후 이전에 없었던 자가항체가 양성이고 갑상선 호르몬 수치가 회복되다가 다시 지속적으로 상승하는 경우, 그레이브스병이 발생했을 수 있음을 보여주는 좋은 예라 할 수 있겠다.

요 약

아급성 갑상선염 이후에 발생한 자가면역항체 양성인 그레이브스병은 발생 빈도가 낮고, 짧은 기간 치료만으로 정상으로 돌아오는 경우가 많다고 알려져 있다. 하지만 본 증례에서는 아급성 갑상선염을 치료 후 호전되었다가 갑상선자극호르몬수용체항체 양성인 그레이브스병이 발생하였고, 예외적으로 수년 동안 치료가 필요할 수도 있음을 보여주었다.

중심 단어: 아급성 갑상선염; 그레이브스병; 갑상선자극호르몬수용체항체

REFERENCES

1. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis.

- Med Clin North Am 2012;96:223-233.
2. Volpé R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993;3:253-255.
 3. Iitaka M, Momotani N, Hisaoka T, et al. TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:445-453.
 4. Cho BY. *Clinical thyroidology*. 3rd ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2010.
 5. Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. Graves' disease following subacute thyroiditis. *Tohoku J Exp Med* 2011;225:301-309.
 6. Wall JR, Fang SL, Ingbar SH, Braverman LE. Lymphocyte transformation in response to human thyroid extract in patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:587-590.
 7. Volpé R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1275-1284.
 8. Hoang TD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Simultaneous occurrence of subacute thyroiditis and Graves' disease. *Thyroid* 2011;21:1397-1400.
 9. Park MH, Park YJ, Song EY, et al. Association of HLA-DR and -DQ genes with Graves disease in Koreans. *Hum Immunol* 2005;66:741-747.
 10. Ramos-Lopez E, Fernandez-Balsells M, Kahles H, Seidl C, Ferrer J, Badenhop K. HLA-DQ haplotypes in Spanish and German families with Graves' disease: contribution to DQA1*0501-DQB1*0301 mediated genetic susceptibility from fathers. *Thyroid* 2007;17:1131-1135.