

하시모토 갑상선염 환자에서 포상기태에 의해 발생한 T₃-갑상선중독증 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실

유지연 · 문홍주 · 박철영 · 이성진 · 정인경 · 홍은경 · 오기원
김현규 · 김두만 · 유재명 · 임성희 · 최문기 · 유형준 · 박성우 · 민수기

A Case of Hashimoto's Thyroiditis with Transient T₃-Thyrotoxicosis Induced by Hydatidiform Mole

Ji Youn Yoo, Hong Ju Moon, Cheol Young Park, Seong Jin Lee, In Kyung Jeong,
Eun Gyung Hong, Gi Weon Oh, Hyeon Kyu Kim, Doo Men Kim, Jae Myung Yoo,
Sung Hee Ihm, Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo, Sung Woo Park, Soo Kee Min

Department of Internal Medicine and Pathology, College of Medicine, Hallym University, Chunchon, Korea

ABSTRACT

Human chorionic gonadotropin (HCG) is a member of the glycoproteins family synthesized by the placenta, which consists of 2 noncovalently joined subunits (alpha(α) and beta(β)). The α - and β -subunits have a structural homology with the α - and β -subunits of TSH and LH. The thyrotropic action of HCG results from its structural similarity to TSH, so β -HCG can bind to the TSH receptor in the thyroid gland. A high level of HCG accompanied by an increased thyroid hormone level, can be observed in gestational trophoblastic disease (GTD), such as a hydatidiform mole or a choriocarcinoma, but the clinical symptoms of hyperthyroidism are rarely observed. We experienced a case of Hashimoto's thyroiditis, where the patient was diagnosed with T₃-thyrotoxicosis, which had initially been induced by excess β -HCG due to an H-mole; after evacuation of the H-mole, the condition was diagnosed as hypothyroidism.

It has been speculated that a patient with Hashimoto's thyroiditis could have hyperthyroidism, induced by β -HCG, due to an H-mole (J Kor Soc Endocrinol 20:294~298, 2005).

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, T₃-thyrotoxicosis, Hyperthyroidism, GTD (Gestational trophoblastic disease), H-mole

서 론

자궁의 영양배엽에서 발생하는 포상기태, 융모성 상피암은 수태 후 정상조직이 없는 상태로 영양막 및 태반 융모의 과증식이 이루어지는 질환으로, 갑상선 기능의 이상을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다. 1955년 Tisne 등[1]이 포상

기태 환자에서 갑상선의 기능항진을 처음으로 보고한 이래 여러 차례 보고가 있어 왔으며, 이는 포상기태 및 융모상피암의 영양배엽세포에서 분비되는 β -HCG (human chorionic gonadotropin)가 TSH 수용체에 교차반응하여 갑상선 호르몬 분비를 자극하는 것이 원인으로 밝혀져 있다. 저자들은 기저질환으로 하시모토 갑상선염이 있는 환자에서 포상기태에 의한 T₃-갑상선 중독증으로 진단되었다가, 포상기태 치료 후에 갑상선기능저하증을 보인 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수일자: 2004년 3월 15일

통과일자: 2005년 4월 8일

책임저자: 박철영, 한림대학교 성심병원 내과

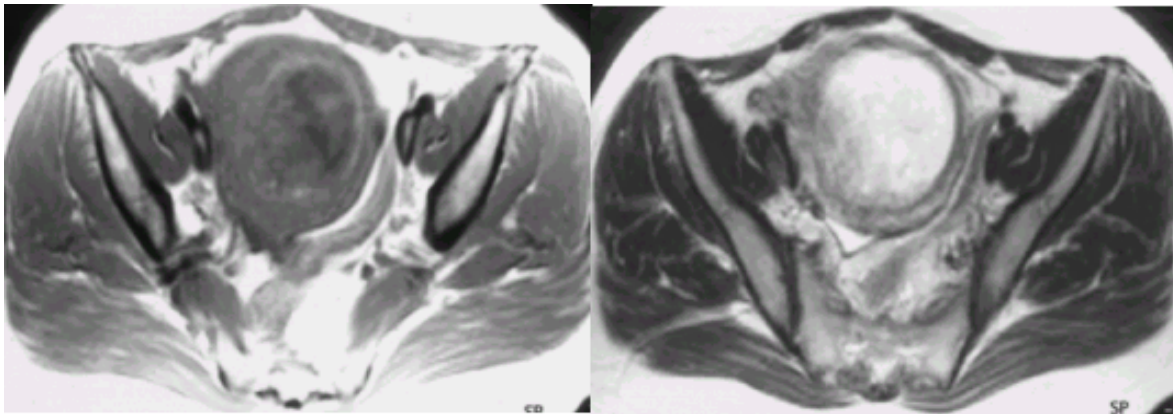


Fig. 1. Pelvis MRI shows uterus enlargement (11×8×12 cm) and tiny cystic mass was filled in uterine cavity. The mass shows T₁ low-T₂ bright signal intensity and mesh-like enhancement.

증 례

환 자: 김 ○ ○, 여자 49세

주 소: 갑상선 종괴 및 질출혈

현병력: 고혈압의 기저질환으로 1년간 항고혈압제를 복용중인 자로 내원 1개월 전부터 발한, 심계항진의 증상과 갑상선 종괴, 질 출혈 증상 있어 내원하였다.

과거력: 1년전 고혈압 진단, 항고혈압제 복용중

가족력: 특이소견 없음

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 140/100 mm Hg, 맥박 100회/분, 체온 36.7℃, 호흡수 20회/분이었고 의식은 명료하였다. 경부에 미만성 종대를 동반하고 우엽이 좌엽에 비해 더 단단한 갑상선 종괴가 촉진되었다. 심잡음은 들리지 않았고, 흉부 청진상 천명음이나 나음은 들리지 않았다. 복부소견에서 하복부에 종물이 촉진되었으나 압통을 동반하지는 않았다.

검사실 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구는 7,600/mm² (호중구 63.3%, 림프구 27%), 혈색소치는 9.5 g/dL, 헤마토크리트는 28.1%, 혈소판은 252,000 /mm²이었다. 혈액 화학검사 결과, 혈청 총단백 6.1 g/dL, 혈청 알부민 3.3 g/dL, AST/ALT/alkaline phosphatase 27/28/141 IU/L, 총빌리루빈치 0.3 mg/dL, BUN/Cr 11.6/0.6 mg/dL, Na/K/Cl 140/3.8/110 mmol/L이었다. 갑상선 기능검사 결과 T₃ 351.05 ng/dL (정상치 80~200 ng/dL), fT₄ 1.55 ng/dL (0.93~1.7 ng/dL), TSH < 0.02 μ IU/mL (0.27~5 μ IU/mL), 항미크로솜 항체 1:1600, 항티로글로블린 항체 및 TSH 수용체 항체는 정상범위의 소견을 보였다. β -hCG > 225,000 mIU/mL (0~5 mIU/mL)이었다.

방사선학적 소견: 갑상선 초음파 결과 국소적으로 불균일한 부분을 가진 전반적으로 갑상선의 양엽과 협부가 미만성 소엽성 종대를 보였다. 도플러 초음파 결과 혈류가 증가되어 있었고, 갑상선 스캔 결과 섭취율의 증가는 관찰되지

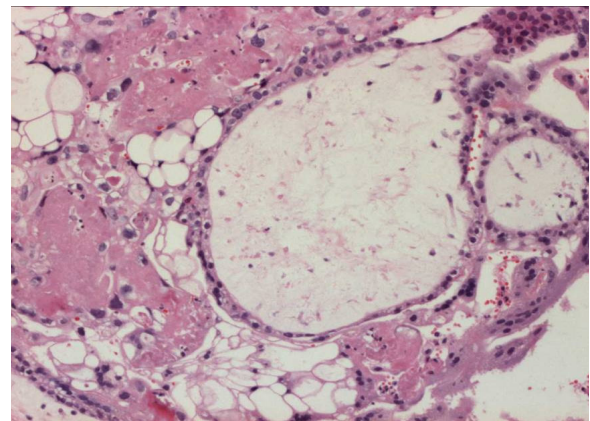


Fig. 2. Microscopic findings of endometrium shows hyperplastic trophoblasts on edematous enlarged villi (H&E, ×40)

않았다. 골반 자기공명영상 결과 자궁이 11×8×12 cm로 증대되어 있었고, 자궁 내부에 작은 낭으로 구성된 종괴가 있었다. 종괴는 T₁ 영상에서는 낮고, T₂ 영상에서는 높은 신호강도를 보였고, 조영증강한 영상에서는 그물형상의 조영증강을 보였다 (Fig. 1).

치료 및 경과: 환자는 포상기태로 진단하여 흡입소파 치료를 시행하였다 (Fig. 2). 흡입소파치료 후 β -hCG의 감소에 따라 갑상선 기능 검사는 곧 정상으로 호전되었으며, 이후 발한 및 심계항진의 증상은 호전되었고, 맥박수는 70회/분으로 감소되는 경과를 보였다. 치료 2개월 후 β -hCG가 정상범위로 호전된 후에 갑상선 호르몬 검사는 갑상선 기능저하증의 양상을 보였다 (Fig. 3). 이후 갑상선의 크기 및 정도의 변화는 없었고, 갑상선 세침 흡인생검 결과 (Fig. 4) 다수의 림프구들이 산란되어 있었으며, 작은 핵과 매끄러운 세포막, 풍부한 세포질을 가진 여포세포들이 소수 관찰되어 하시모토 갑상선염을 시사하는 소견을 보였다. 환자는 수술 후 7개월 무렵부터 현재까지 synthroid 0.1 mg을 복용중이

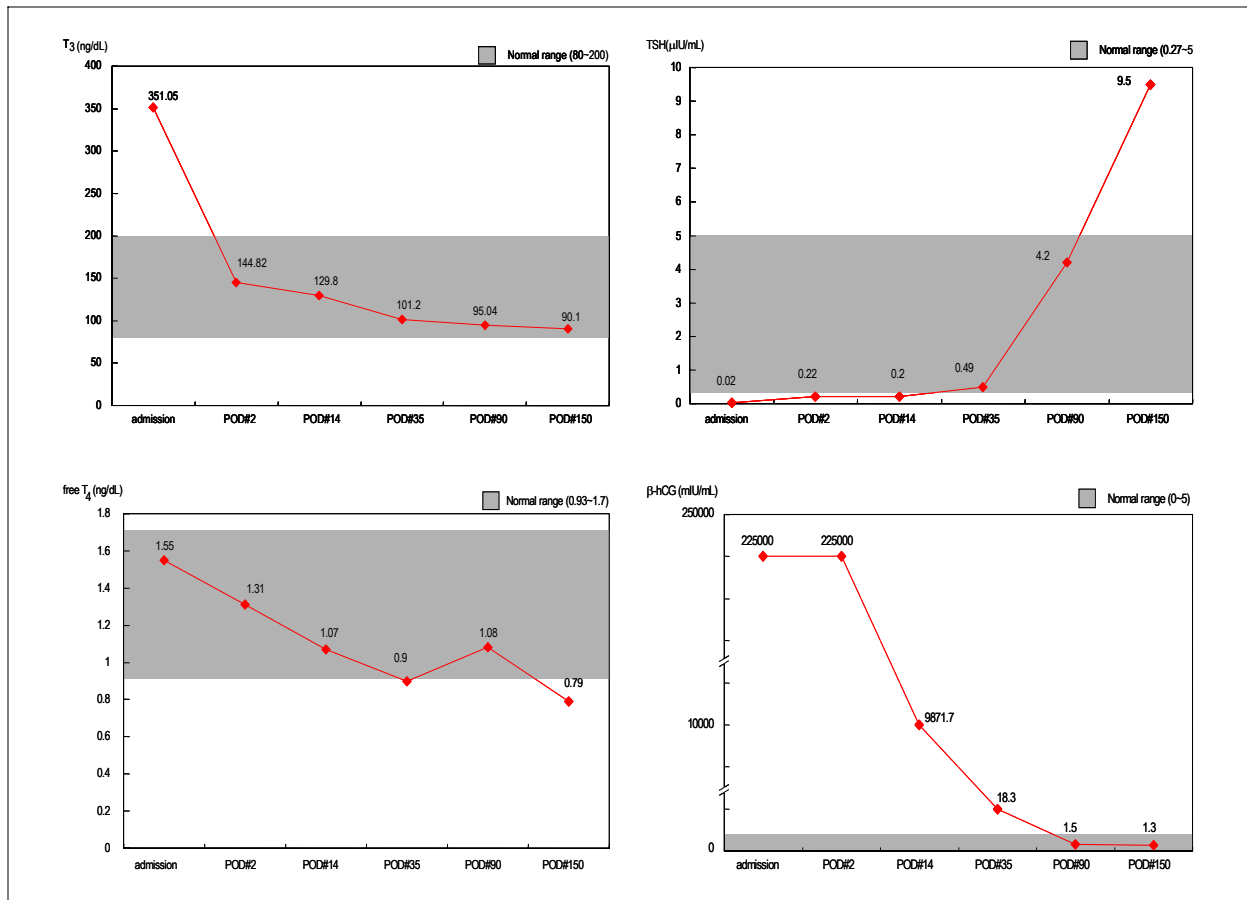


Fig. 3. Time course of serum thyroid hormone, TSH and β-HCG

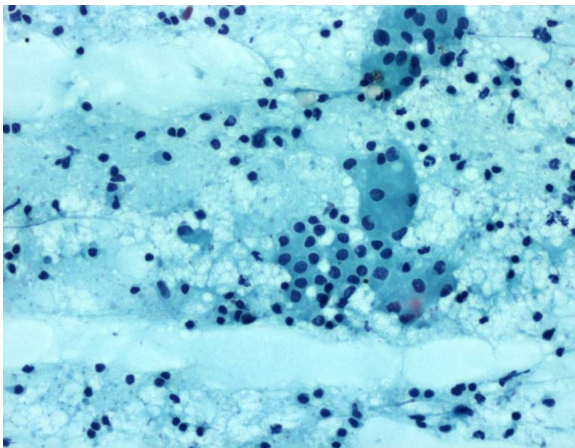


Fig. 4. Thyroid aspiration cytology shows some follicular cells showing small sized nuclei with smooth membrane and abundant cytoplasm. Many lymphocytes are scattered (Pap, ×200)

고, 이후에도 갑상선의 크기 및 정도의 변화는 관찰되지 않고 있다.

고 찰

HCG (human chorionic gonadotropin)은 태반에서 합성되는 당단백질로 2개의 아단위(subunit α and β)로 구성되어 있다. 이중 α-subunit는 뇌하수체 성선자극호르몬(pituitary gonadotropin; LH, FSH)과 갑상선 분비자극 호르몬(TSH)의 α-subunit와 같고, β-subunit도 TSH의 β-subunit와 구조상 유사하다[2]. 또한 최근에 HCG와 TSH뿐 아니라 두 수용체의 구조적 유사성이 밝혀지면서 HCG의 TSH 수용체에 대한 교차반응에 의해 HCG가 갑상선의 호르몬 분비를 자극하는 것으로 밝혀졌다[3]. 병리기전은 HCG가 갑상선 여포세포의 TSH 수용체에 결합하여, adenylate cyclase의 활성을 자극하는 것으로 알려져 있다[4,5].

갑상선에 대한 자극정도는 HCG의 상승정도에 비례하는데, Nisula 등[6]은 용모상피암 환자에서 혈청 β-HCG치가 100 IU/mL 이하에서는 갑상선 호르몬치가 정상 범위에 있으나, 100 IU/mL 이상에서는 분명히 증가하고 임상적 갑상선기능항진이 나타난다고 하였으며, Kenimer 등[7]도 혈청 β-HCG치가 100 IU/mL 이상 지속적으로 존재하여야 임상적인 갑상선기능항진이 나타난다고 보고하였다.

영양막종양 환자의 25~64%에서 갑상선호르몬의 증가를 보인다고 보고되어 있고, 이중 임상적인 갑상선기능항진을 보이는 경우는 약 5% 정도로 보고되었다[3,8]. 영양막종양 환자에서의 갑상선 기능의 변화는 다양하다. 혈청 갑상선호르몬의 가벼운 상승과 더불어 혈청 TSH치의 감소만 있는 경우, 중등도의 갑상선호르몬 증가가 있으나 갑상선중독증의 임상상은 나타나지 않는 경우 또는 혈청 갑상선호르몬이 현저하게 증가하면서 갑상선중독증이 심하게 발현하는 경우 등 다양한 임상소견을 보인다. 대부분의 영양막종양의 환자에서는 혈청 갑상선호르몬의 증가가 있으나 갑상선기능항진의 증상은 나타나지 않는데 이는 HCG에 의해 유발되는 혈청 갑상선호르몬이 증가되어 있는 기간이 비교적 짧기 때문인 것으로 해석되고 있다[9]. 영양막종양에 의한 갑상선기능항진의 증상은 심계항진, 진전, 체중감소, 과민현상 등이 나타날 수 있으나, 그레이브스 병과는 달리 안구 돌출이나 안병증은 거의 발견되지 않는 것으로 보고되고 있다[2, 10]. 치료는 초기에 포상기태 조직을 흡입소파술로 완전히 제거하는 것이며, 대부분의 시술에서는 즉각적인 증상 호전을 보이게 된다. 만약 심한 갑상선기능항진증을 보이는 경우에는 수술 전 심박수를 조절하기 위해서 베타차단제를 사용하며, 필요시 호르몬의 방출 및 말초에서의 T₄에서 T₃로의 전환을 차단하는 sodium iopanoate를 투여하기도 하나, 일반적으로 항갑상선제는 급성기에는 크게 유용하지 않다 [11,12].

하시모토 갑상선염은 갑상선종을 수반한 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인이며, 여자에서 남자보다 15~20배 많이 나타나고, 30~50세에 호발하는 것으로 알려져 있다. 하시모토 갑상선염에서의 갑상선은 미만성, 대칭성으로 커지며 추체엽이 뚜렷하며, 현미경적 소견으로는 전반적인 여포의 상피세포 파괴, 림프구 침윤 및 섬유화가 특징이다. 하시모토 갑상선염은 무증상의 갑상선종으로 우연히 발견되는 경우가 많으며, 대개 갑상선은 아주 서서히 커져서 대칭성, 미만성 갑상선종으로 발견된다. 약 20%의 환자에서는 갑상선기능저하증으로 발현한다. 보통 무증상 갑상선기능저하증 상태에서 수년에 걸쳐서 뚜렷한 갑상선기능저하증으로 진행되는데, 일반적으로 1년에 5% 정도씩 진행된다. 갑상선기능저하증을 보이는 하시모토 갑상선염 환자의 치료는 티록신을 투여하는 것으로, 혈청 T₄ 및 TSH 농도를 정상화시키는 용량을 사용한다[13].

T₃-갑상선 중독증은 갑상선 중독증의 임상소견을 보이면서 혈청 총 T₄, 유리 T₄, T₃-섭취율 (또는 유리 T₄지수)은 정상이고, 혈청 총 T₃, 유리 T₃가 증가하는 경우를 말한다. 갑상선기능항진증 환자의 약 3~6%에서 관찰되는데, 요오드 결핍의 지역에서는 빈도가 높아 12.5%까지 보고되고 있다. 임상소견은 일반 갑상선기능항진증과 차이가 없으나 전반적으로 증상은 경미한 편이다. T₃-갑상선중독증은 그레이브

스병의 발병 초기, 항갑상선제나 방사성요오드 치료 후 재발할 때, 혹은 항갑상선제로 치료중인 일부환자 (T₃ 우세형 갑상선기능항진증)에서 잘 나타난다. 중독성 선종이나 중독성 다결절성 갑상선종과 같이 자율기능성 결절에 의한 갑상선중독증에서 빈도가 높다[14].

본 증례에서는 항미크로솜 항체 양성이고 갑상선 세침흡인생검 결과, 하시모토 갑상선염에 합당한 소견을 보이고 있었으며, 이 환자에서의 진단적 갑상선 기능상태는 알 수 없지만 수술후 갑상선 기능저하 상태에서도 뚜렷한 자각증상이 없었던 것으로 보아, 하시모토 갑상선염에 의한 무증상 갑상선기능저하 상태였을 것으로 추정된다. 또한 영양막종양에 의한 갑상선 중독증 환자의 경우 그레이브스 병에 의한 갑상선 중독증의 경우에 비하여 혈청 T₃:T₄가 낮은 특징을 보이나 본 증례에서는 T₃-갑상선중독증을 보인 것이 특징적이다[15]. 본 환자는 처음 내원당시 포상기태에 의한 T₃-갑상선 중독증으로 진단되었다가 포상기태의 흡입소파치료 후 갑상선기능저하증을 보여 티록신을 투여하며 외래 추적관찰중이다.

요 약

저자들은 내원당시 포상기태에 의한 갑상선기능항진증으로 발현했다가 포상기태 치료 후에 갑상선기능저하증을 보여 혈청학적 검사 및 갑상선 세침흡인검사를 시행한 결과 하시모토 갑상선염으로 밝혀진 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Tisne L, Barzellato J, Stevenson C: *Study of thyroid function during pregnancy and the postpartum period with radioactive iodine*. Bol Soc Chil Obstet Gynecol 20:246. Cited form 23, 1955
2. 김한수, 이현철, 김현만, 김경래, 김주향, 허갑범, 박기현, 김세광. 포상기태와 용모상피암 환자의 갑상선 기능. 대한내분비학회지 3:45-52, 1988
3. Yoshimura M, Hershman JM: *Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin*. Thyroid 5:425-434, 1995
4. Azukizawa M, Kurtzman G, Pekary AE, Hershman JM: *Comparison of the binding characteristic of bovine thyrotropin and human chorionic gonadotropin to thyroid plasma membranes*. Endocrinology 101:1990, 1977
5. Carayon P, Lefort G, Nisula B: *Interaction of human chorionic gonadotropin and human luteinizing horm-*

- one with human thyroid membranes. *Endocrinology* 106:1907, 1980
6. Nisula BC, Taliadouros GS: Thyroid function in gestational trophoblastic disease: evidence that the thyrotropic activity of chorionic gonadotropin mediates the thyrotoxicosis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 138:77-85, 1980
7. Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP: The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 40:482, 1975
8. Hershman JM: Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 249-265, 2004
9. 조보연: 임상갑상선학. 고려의학, 1st ed. p208, 2001
10. Fantz CR, Dadago-Jack S, Landerson JH and Gronowski AM: *Thyroid Function during Pregnancy*. *Clinical Chemistry* 45(12):2250-2258, 1999
11. Hershman JM: *Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumor*. *Thyroid* 9:653-657, 1999
12. 이재학, 박종근, 권순효, 목지오, 윤지성, 김여주, 박형규, 김철희, 김상진, 이해혁, 남계현, 권계현, 고은석, 변동원, 서교일, 유명희: 포상기태에 의해 발생한 심한 갑상선중독증 1예. *대한내분비학회지* 18:420-425, 2003
13. 조보연: 임상갑상선학. p.262-270 고려의학, 1st ed. 2001
14. 조보연: 임상갑상선학. p.175 고려의학, 1st ed. 2001
15. Hershman JM: *Trophoblastic tumor*. In: *Braverman LE ed. The thyroid*. 9th ed. p.519-23, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004