

# 중독성 선종으로 방사성요오드 치료 후 발생한 그레이브스병 1예

원자력병원 내과

윤석영, 신기철, 조애리, 김민주

## Radioactive Iodine-Induced Graves' Disease in a Patient with Toxic Adenoma

Seokyoung Yoon, Kichul Shin, Eirie Cho and Min Joo Kim

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

We report a rare case of radioactive iodine (RAI)-induced Graves' disease in a patient with toxic adenoma. A 42-year-old woman presented with neck masses. A hot nodule was detected on a thyroid scan, which suggested toxic adenoma. She was treated with RAI. Three months after the treatment, she complained of thyrotoxic symptoms such as weight loss, palpitation, diarrhea, and menstrual irregularity. A new thyroid scan showed diffuse increased uptake, while the toxic adenoma previously detected was now a cold nodule. Moreover, an increased level of antibodies against the thyroid-stimulating hormone receptor was detected. These findings indicated Graves' disease. Hence she was treated with anti-thyroid drug. This case serves as a reminder for physicians to consider RAI-induced Graves' disease if thyrotoxicosis is noted after RAI treatment.

**Key Words:** Graves' disease, Radioisotopes, Thyroid nodule, Thyrotoxicosis

### 서론

갑상선중독증은 혈액과 말초조직에 갑상선호르몬이 과다하여 나타나는 모든 증상을 일컫는데, 여러 가지 원인이 있을 수 있다. 우리나라에서 갑상선중독증의 가장 흔한 원인은 그레이브스병(82.7%)이고, 그 다음은 무통성 갑상선염(13.3%)과 아급성 갑상선염(3.5%)이며, 중독성 선종이 원인인 경우는 0.5%에 불과하다.<sup>1)</sup> 중독성 선종의 빈도는 요오드 섭취량과 밀접한 관련이 있는데, 요오드 섭취가 적은 유럽이나 남미 지역에서는 중독성 선종이 갑상선중독증의 20-30%를 차지하는 반면, 요오드 섭취량이 충분한 미국이나 영국에서는

2-4%에 불과하다.<sup>2)</sup> 우리나라 또한 요오드 섭취량이 충분한 지역으로 중독성 선종이 차지하는 비율이 낮다.

중독성 선종을 진단하기 위해서는 갑상선스캔 검사를 시행해야 하며, 스캔에서 중독성 선종은 열결절로 나타난다. 그러나 우리나라에서는 갑상선중독증인 경우에 갑상선스캔을 시행하는 비율은 61%에 불과하기 때문에<sup>3)</sup> 중독성 선종을 간과하기 쉽다. 중독성 선종은 방사성요오드나 수술로 치료해야 하고, 항갑상선제는 효과가 없다.

방사성요오드 치료는 중독성 선종뿐만 아니라 그레이브스병에도 효과적인 치료이다. 드물게 중독성 선종에 대하여 방사성요오드 치료 후 그레이브스병이 나타나는 경우가 외국에서 보고된 바 있으나<sup>4-7)</sup> 아직 국

Received April 1, 2014 / Revised August 13, 2014 / Accepted September 1, 2014

Correspondence: Min Joo Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: 82-2-970-1215, Fax: 82-2-970-2410, E-mail: chorong24@gmail.com

Copyright © 2015, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

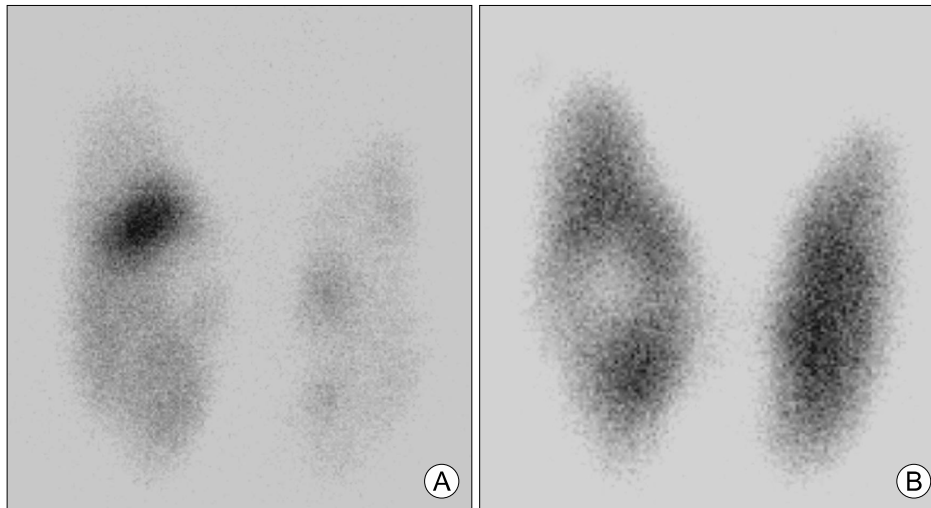
© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

내에는 보고된 바가 없다. 저자들은 최근 중독성 선종에 대해 방사성요오드 치료 이후에 발생한 그레이브스 병을 경험하였기에 보고하는 바이다.

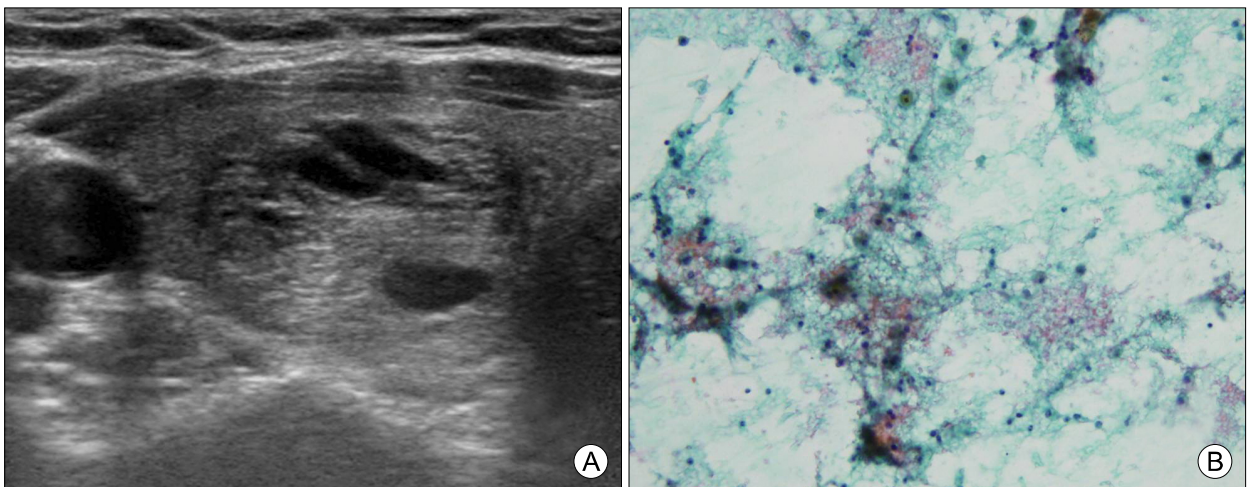
## 증 례

42세 여자가 한 달 전부터 만져진 양측 갑상선결절로 내원하였다. 환자는 10년 전 첫 아이를 출산한 이후 갑상선기능에 이상이 있어 잠시 약물을 복용한 적이 있었고, 몇 년 전 공황장애로 신경정신과 약물을 복용한 적이 있었다. 가족력상 아버지가 갑상선암으로 치료받았고, 어머니가 갑상선기능 이상으로 약물을 복용 중이었다. 이학적 소견상 신장 160 cm, 체중 50 kg, 혈

압 120/80 mmHg, 맥박 90회/분이었으며, 갑상선 촉진상 오른쪽에 2 cm, 왼쪽에 1 cm의 종괴가 만져졌다. 안구돌출 등의 그레이브스 안병증 소견은 없었다. 흉부 및 복부, 신경학적 검사상 특이 소견은 없었다. 검사실 소견상 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 0.007  $\mu$ IU/mL (정상범위, 0.27-4.20), 유리티록신(free thyroxine, fT4) 2.78 ng/dL (정상범위, 0.93-1.71), 삼요오드티로닌(triiodothyronine, T3) 2.06 ng/dL (정상범위, 0.85-2.02), 제2세대 측정법을 이용한 갑상선수용체항체(TSH receptor antibody) 1.78 IU/L (정상범위, <1.72)이었다. 갑상선스캔(Fig. 1A)에서는 오른쪽 갑상선에서 열결절 소견 보이고, 갑상선 초음파(Fig. 2A)에서는 오른쪽에 2.9 cm, 왼쪽에 1.3 cm의 결절이 발견되



**Fig. 1.** Change in the Tc-99m thyroid scan. (A) Before radioactive iodine therapy, a hot nodule was noted in the right upper part of the thyroid. (B) After radioactive iodine therapy, diffuse uptake in both thyroid lobes was observed, except in the region in which toxic adenoma was previously noted.



**Fig. 2.** Ultrasonography imaging and fine-needle aspiration cytology of the thyroid nodule. (A) Ultrasonography showed a 2.9 cm cystic heterogeneous nodule. (B) Fine-needle aspiration cytology of the thyroid nodule showed cystic goiter (magnification  $\times 200$ ).

었다. 갑상선결절의 에코는 불균일하였고 일부에서 낭성 변화를 보였다. 오른쪽 갑상선결절에 대하여 세포흡인검사를 시행하였고, 결과는 양성(cystic goiter)이었다(Fig. 2B). 이상의 소견을 종합하여 갑상선 중독성 선종으로 진단하고, 5주 후에 방사성요오드 치료(10 mCi)를 시행하였다. 치료 3주 후 유리티록신 1.34 ng/dL로 호전되었으나 환자는 가슴이 두근거리고 답답한 증상을 호소하였다. 치료 7주 후에 시행한 검사에서 유리티록신은 1.42 ng/dL로 유지되었다(Fig. 3). 치료 12주 후 환자는 가슴이 두근거리고 답답한 증상뿐만 아니라 심한 피로감과 체중감소, 설사, 땀은 변, 생리 불순을 호소하였다. 안구돌출 등의 그레이브스 안병증 소견은 없었다. 혈액 검사 결과 갑상선자극호르몬 0.05  $\mu$ IU/mL, 유리티록신 >7.77 ng/dL, 삼요오드티로닌 3.76 ng/dL로 갑상선중독증의 재발 소견을 보였다. 그러나 이전과 달리 갑상선수용체항체가 18.70 IU/L로 높고, 갑상선스캔(Fig. 1B)에서 이전의 오른쪽 중독성 선종 부위는 냉결절로 나타났으나 다른 부위에서는 미만성 섭취 증가 소견을 보여 그레이브스병으로 진단하였다. 메티마졸(methimazole)을 하루 30 mg 복용하기 시작하였고, 약물 복용 8주 후 환자의 증상은 호전되고 유리티록신 0.903 ng/dL로 감소하였다. 이에 메티마졸 용량을 감량하여 복용하면서 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

중독성 선종과 그레이브스병은 발생 기전과 자연 경

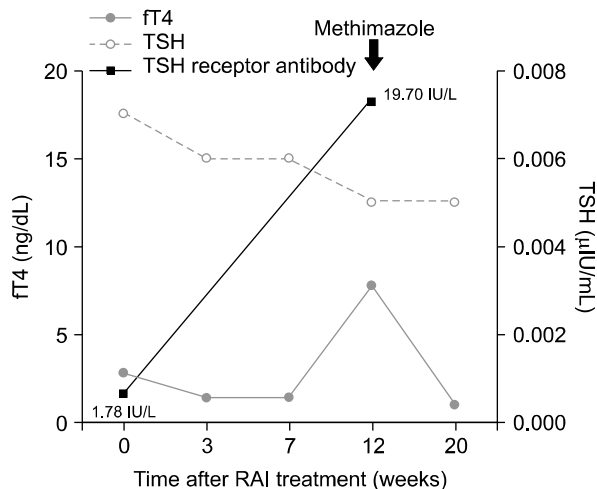


Fig. 3. Change in thyroid function after radioactive iodine (RAI) treatment. fT4: free thyroxine, T3: triiodothyronine, TSH: thyroid stimulating hormone.

과를 고려할 때 전혀 다른 질병이다. 중독성 선종은 갑상선결절의 자율성 때문에 생기는 반면, 그레이브스병은 자가면역질환으로 갑상선수용체항체가 갑상선 세포를 자극하기 때문에 발생한다.<sup>2)</sup> 본 증례에서는 한 환자에서 중독성 선종과 그레이브스병이 순차적으로 발생하였다. 그레이브스병과 중독성 결절이 함께 동반되는 Marine-Lenhart 증후군을 의심해 볼 수도 있으나<sup>8)</sup> 본 증례의 갑상선스캔에서 단일 열결절이 명확하였기 때문에 Marine-Lenhart 증후군이라기보다는 방사성요오드 치료에 의한 그레이브스병으로 판단된다. 방사성요오드 치료에 의한 그레이브스병에 대한 국내 보고는 아직 없으나 외국에서는 중독성 선종<sup>4,7)</sup> 또는 비중독성 결절성 갑상선종으로<sup>9,10)</sup> 방사성요오드 치료를 받은 후 그레이브스병이 발생한 증례가 여러 차례 보고된 바 있다. 유럽에서 중독성 선종 또는 비중독성 결절성 갑상선종으로 방사성요오드 치료를 받았던 환자들을 후향적으로 관찰한 연구들에서 그레이브스병은 1-9%에서 발생하였다.<sup>11-15)</sup> 대부분 방사성요오드 치료 후 3-6개월에 주로 발병하였고, 늦게는 1년 후에 발병한 경우도 있었다. 본 증례에서도 방사성요오드 치료 3개월 후에 그레이브스병이 발생하였다. 중독성 선종이나 중독성 다결절성 갑상선종에서 방사성요오드 치료를 한 경우 주로 갑상선기능이 정상화되었다가 그레이브스병이 발생하나, 드물게 갑상선기능이 정상화된 적이 없이 계속 갑상선중독증 상태인 경우도 있다.<sup>4,11)</sup> 본 증례에서도 방사성요오드 치료 후 유리티록신은 정상화되었으나 갑상선자극호르몬은 정상화되지 않은 채 그레이브스병이 발생하였다.

방사성요오드 치료 후 갑상선 세포가 파괴되면서 갑상선 항원 물질들이 쏟아져 나오고 이에 대한 면역 반응으로 갑상선수용체항체가 만들어졌다고 추정된다.<sup>16,17)</sup> 수술이나 감염과 같은 다른 원인에 의해서 갑상선 세포가 파괴되는 경우에도 갑상선수용체항체와 그레이브스병이 유발될 수 있음이 이를 뒷받침한다.<sup>2)</sup> 방사성요오드 치료 후 3-6개월에 갑상선수용체항체가 증가하였다가 이후에 점차 감소하며, 갑상선수용체항체가 증가하더라도 일부에서는 그레이브스병이 발생하지 않고 갑상선기능은 정상으로 유지되기도 한다.<sup>12)</sup>

환자의 유전적인 소인이나 자가면역적인 소인도 관여한다.<sup>18)</sup> 방사성요오드 치료 전 갑상선과산화효소 항체(thyroid peroxidase antibody)를 가지고 있는 환자에서 방사성요오드 치료에 의한 그레이브스병이 보다 많이 발생하였다.<sup>4,12,13,15,19,20)</sup> 치료 전 갑상선과산화효소 항체가 양성인 경우 그레이브스병이 10-22%에서 발생

하였고, 이러한 환자들은 갑상선과산화효소 항체가 없는 환자들에 비해 그레이브스병이 10배나 많이 발생한 것이다.<sup>12,15)</sup> 본 증례의 경우 방사성요오드 치료 전 갑상선과산화효소 항체 검사를 시행하지는 못하였지만 이전에 출산 후 갑상선질환을 앓은 병력과 갑상선질환의 가족력으로 미루어 보아 자가면역성 갑상선질환의 소인을 가지고 있었을 가능성이 높다. 또한 본 증례에서는 방사성요오드 치료 전에 갑상선수용체항체가 약간 높았기 때문에 그레이브스병의 소인을 가지고 있다가 방사성요오드 치료로 발현되었다고 생각할 수도 있다.

파종 갑상선 자율성(disseminated thyroid autonomy)도 방사성요오드 유발 그레이브스병의 위험인자로 생각된다. 중독성 선종 중에서는 단일 중독성 선종보다는 중독성 다결절성 갑상선종(toxic multinodular goiter)에서 보다 많이 발생하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>13,19)</sup>

방사성요오드 치료 후 갑상선중독증이 나타나는 경우, 방사선 갑상선염으로 인하여 발생한 일시적인 갑상선중독증인 경우가 많지만, 드물게 본 증례와 같이 방사성요오드 치료에 의한 그레이브스병이 발생할 수 있다. 따라서 방사성요오드 치료 후 3-6개월 뒤에 갑상선중독증이 발생한다면 그레이브스병을 배제하기 위해 갑상선스캔과 갑상선수용체항체 검사를 시행해 볼 필요가 있다. 특히, 치료 전 갑상선과산화효소 항체가 높은 환자나 자가면역질환의 소인이 있는 환자는 방사성요오드 치료에 의한 그레이브스병의 가능성을 염두에 두고 주의 깊게 관찰해야 하겠다.

**중심 단어:** 갑상선항진증, 그레이브스병, 방사성요오드, 중독성 선종.

## References

- 1) Cho BY. *Clinical thyroidology*. 3rd ed. Seoul, Korea: Korea Medical Book Publisher; 2010.
- 2) Braverman LE, Cooper DS. *Werner & Ingbar's the thyroid, a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- 3) Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, Chung WY, et al. *The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus - report of the Korean Thyroid Association*. J Korean Thyroid Assoc 2013;6(1):1-11.
- 4) Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendinelli G, Pinchera A. *Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goitre*. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40(6):803-6.
- 5) van Leussen JJ, Edelbroek MA, Talsma MA, de Heide LJ. *Graves' disease induced by Na(131)I therapy for toxic multinodular goitre*. Neth J Med 2000;57(5):194-7.
- 6) Regalbuto C, Salamone S, Scollo C, Vigneri R, Pezzino V. *Appearance of anti TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma*. J Endocrinol Invest 1999;22(2):147-50.
- 7) Orsolon P, Lupi A, De Antoni Migliorati G, Vianello Dri A. *Appearance of Graves'-like disease following regression of autonomously functioning thyroid nodules. Two case reports*. Minerva Endocrinol 1998;23(2):53-6.
- 8) Nishikawa M, Yoshimura M, Yoshikawa N, Toyoda N, Yonemoto T, Ogawa Y, et al. *Coexistence of an autonomously functioning thyroid nodule in a patient with Graves' disease: an unusual presentation of Marine-Lenhart syndrome*. Endocr J 1997;44(4):571-4.
- 9) Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP, Hegedus L. *Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment of non-toxic goiter*. J Endocrinol Invest 1999;22(6):481-5.
- 10) Huysmans AK, Hermus RM, Edelbroek MA, Tjabbes T, Oostdijk, Ross HA, et al. *Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters*. Thyroid 1997;7(4):535-9.
- 11) Nygaard B, Faber J, Vejle A, Hegedus L, Hansen JM. *Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy*. Thyroid 1999;9(5):477-81.
- 12) Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, Scient AV, Hansen JE. *Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter*. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(9):2926-30.
- 13) Meller J, Siefker U, Hamann A, Hufner M. *Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114(5):235-9.
- 14) Custro N, Ganci A, Scafidi V. *Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity*. J Endocrinol Invest 2003;26(2):106-10.
- 15) Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, Faust M, Stutzer H, Eschner W, et al. *Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease*. Thyroid 2006;16(3):281-8.
- 16) Bech K. *Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins*. Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 1983;254:3-38.
- 17) Feldt-Rasmussen U, Bech K, Date J, Petersen PH, Johansen K. *A prospective study of the differential changes in serum thyroglobulin and its autoantibodies during propylthiouracil or radioiodine therapy of patients with Graves' disease*. Acta Endocrinol (Copenh) 1982;99(3):379-85.
- 18) Kay TW, Heyma P, Harrison LC, Martin FI. *Graves disease induced by radioactive iodine*. Ann Intern Med 1987;107(6):857-8.
- 19) Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, Paschke R. *Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment*. Horm Metab Res 2002;34(1):36-9.
- 20) Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schue-

michen C. *Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor*

*antibody assay. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(10):1428-34.