

수술적 치료를 시행한 통증성 하시모토갑상선염 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실 화순전남대병원 내과

김희경 · 신흥준 · 강호철

A Case of Painful Hashimoto's Thyroiditis Successfully Treated with Total Thyroidectomy

Hee-Kyung Kim, Hong-Joon Shin, Ho-Cheol Kang

Department of Internal Medicine, Chonnam University Hwasun Hospital

ABSTRACT

Painful Hashimoto's thyroiditis (HT) is a subtype of HT characterized by thyroid pain with overt elevation in inflammatory markers and thyroid autoantibodies. The differential diagnosis of painful HT with subacute granulomatous thyroiditis is often difficult because initial clinical findings are very similar. Findings that favor the diagnosis of painful HT include preceding history of chronic goiter or autoimmune thyroid diseases, a high titer of thyroid autoantibodies, and repeated painful attacks even with chronic glucocorticoid therapy. Surgery is often needed to relieve the thyroid pain.

We report a case of painful HT who received only temporary relief from steroid therapy and required total thyroidectomy for relapsing thyroid pain. The clinical responses to steroid and surgical therapy are described, with a literature review emphasizing the differential diagnosis with subacute granulomatous thyroiditis. To our knowledge, this is the first case report of painful HT treated with total thyroidectomy in the Korean literature. (J Korean Endocr Soc 23:438~443, 2008)

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, subacute thyroiditis, thyroidectomy

서 론

하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)은 가장 흔한 자가면역갑상선 질환으로 갑상선 자가항체와 갑상선 내에 림프구성 침윤 및 배중심(germinal center) 형성이 특징적이며 무통성 갑상선종 혹은 갑상선저하증이 흔한 임상적 발현 양상으로, 통증을 호소하는 경우는 매우 드물다[1,2]. 갑상선종과 함께 경부 통증을 호소하는 환자에서는 아급성육아종 갑상선염, 급성화농갑상선염, 갑상선낭종의 출혈성 변성 혹은 빠르게 성장하는 악성종양을 고려하는 것이 일반적이다[3]. Doniach 등[4]이 1960년 하시모토갑상선염의 통증성 악화 현상을 보고한 이래 산발적인 보고들[5~13]이 있어왔으나

그 병리기전은 불명확하며 국내에 보고된 증례는 없다.

저자 등은 갑상선종과 함께 자발적인 경부통증 및 심한 압통을 호소하여 아급성육아종갑상선염과 감별진단이 어려웠고 당질코르티코이드 치료에도 통증의 재발이 반복되어 갑상선전절제술을 시행했던 통증성 하시모토갑상선염 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 성 ○ ○, 44세 여자

주 소: 경부종괴 및 경부통증

현병력: 약 2년 전부터 다결절성갑상선종 진단 하에 지역 병원에서 정기적인 관찰을 시행 중 약 2주 전 갑자기 발생한 경부 통증 및 갑상선종의 증가로 전원 되었다. 선행하는 상기도감염력은 없었고 오한, 발열 및 근육통은 호소하지 않

접수일자: 2008년 8월 12일

통과일자: 2008년 9월 28일

책임저자: 강호철, 전남대학교 의과대학 내과학교실

았다.

과거력, 사회력 및 가족력: 19세 때 충수절제술, 25세 때 자궁외 임신으로 수술을 받았으며 음주 및 흡연은 하지 않았고 갑상선 질환의 가족력은 없었다.

진찰소견: 키 167.2 cm, 몸무게 61.8 kg, 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡 18회/분, 체온은 36.5°C이었다. 환자는 급성병색과 함께 경부에 중등도 갑상선종이 보였고 촉진 시 갑상선은 매우 딱딱했으며 다수의 결절들이 양엽에 있었고 심한 압통을 호소하였다(Fig. 1). 청진에서 갑상선 잡음은 없었다. 흉부 청진에서 심음은 빠르거나 역동적이지 않았고 양측 폐부위에서 수포음은 들리지 않았

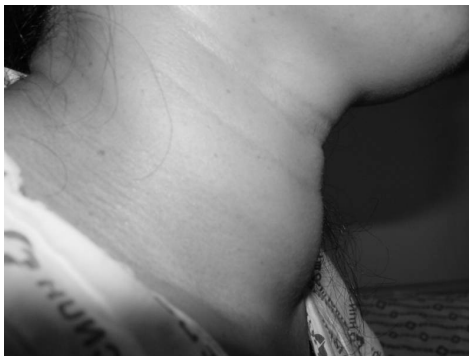


Fig. 1. Moderate diffuse goiter is evident on initial presentation. The thyroid was exquisitely tender and very hard on palpation.

다. 복부 및 사지에 이상소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $5,310/\text{mm}^3$, 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 $139,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학 검사는 혈액요소질소 9.8 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소(AST) 27 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 33 IU/L, 알칼리인산분해효소 49 IU/L, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L였다. 급성기반응물질은 C-반응단백(CRP) 3.1 mg/dL, 적혈구침강속도(ESR) 104 mm/hr로 현저한 증가를 보였다.

내분비검사 소견: 유리 T_4 1.62 ng/dL (0.8~1.71), 갑상선 자극호르몬(TSH) 0.03 $\mu\text{U/mL}$ (0.4~4.8)이었고, 항미크로솜 항체 1:1 600, 항갑상선글로불린항체 1:6400으로 강양성 소견을 보였다.

방사선 소견: 갑상선초음파 소견에서 중등도의 갑상선종과 함께 갑상선 실질 에코발생도의 저하 및 거칠어짐의 소견을 보였고 갑상선 양엽에 산재된 경계가 매우 불분명한 저에코성 결절들이 관찰되었으나 결절 내부에 도플러 신호는 보이지 않았다(Fig. 2A, B). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate 갑상선 스캔 시 반점형 섭취양상을 보이며 전반적으로 섭취가 감소되어 있었다. 경부 전산화단층촬영 검사에서는 갑상선 실질 내에 결절성 병변은 관찰되지 않았으나 조영증강 시 균일한 조영증강 소견을 보이지 않았다(Fig. 2C, D). 갑상선초음파 소견에서 관찰되는 저에코성 결절에서 초음파 유도 미세침

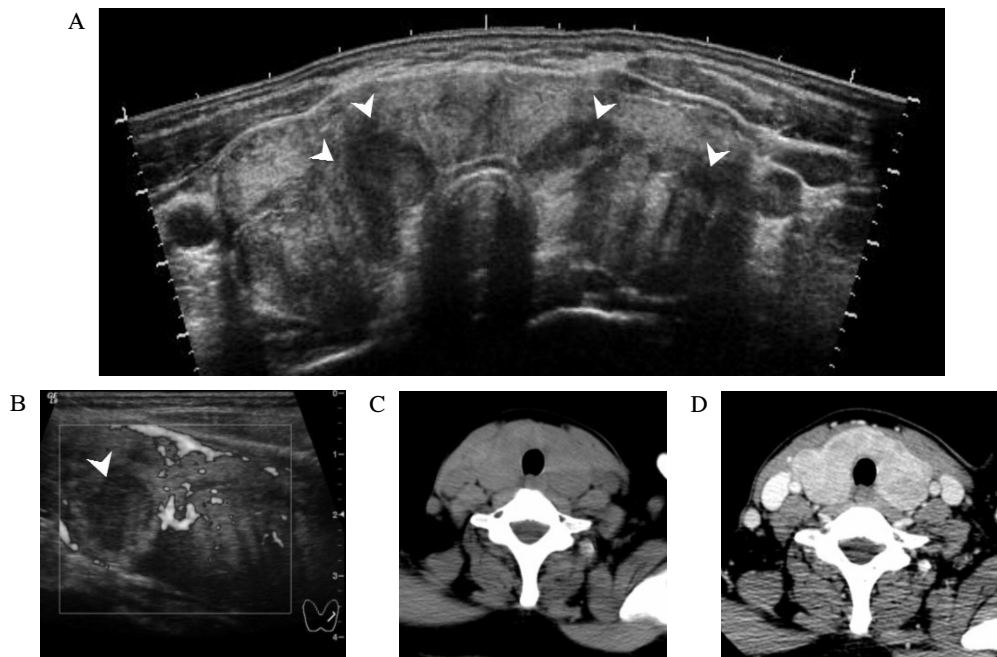


Fig. 2. Findings of thyroid ultrasonography (US) and computed tomography (CT) of the neck. A. Panoramic US shows diffuse goiter with hypoechoic thyroid parenchyma with multiple ill-defined hypoechoic nodules (arrowheads). B. Intranodular vascularity is not visible on power doppler US. C and D. Pre- and post-contrast CT shows uneven enhancement of the thyroid with no discrete nodular lesions.

흡인세포검사를 시행하였다.

세포병리학적 소견: 다수의 림프구 배경하에 산재된 갑상선소포세포들의 군집(cluster)이 관찰되었고 다핵거대세포는 보이지 않았으며 갑상선소포세포들은 호산세포변화(oxyphilic cell change)를 보였다(Fig. 3).

치료 경과: 여러 검사 결과는 하시모토갑상선염에 해당하였으나 심한 경부 통증, TSH 감소 및 급성기반응물질의 현저한 증가로 아급성육아종갑상선염이 동반한 것으로 판단하여 당질코르티코이드를 이용한 항염증치료를 시작하였다. 매일 프레드니솔론 30 mg을 4주간 투여하여 환자의 임상증상 및 검사실 소견은 호전을 보였으나 갑상선종의 감소는 현저하지 않았다. 유지용량의 당질코르티코이드 투여에도 경부통증은 악화 및 호전을 반복하였고 치료 시작 6개월째 TSH의 상승(6 μ U/mL)을 보여 레보티록신 100 μ g/일

을 추가하였으나 갑상선종의 크기는 현저히 감소하지 않았으며 환자의 경부통증은 지속되었다(Fig. 4). 12개월간의 당질코르티코이드 투여로 체중증가가 10 kg 발생하였고 치료 목적을 달성하지 못하여 수술적 절제를 결정하였고 갑상선전절제술을 시행하였다.

조직학적 소견: 갑상선의 무게는 65 g이었고 표면은 결절양이었으며 절단면은 백색 내지 노랑 색조를 띠고 있었다. 조직소견은 현저한 림프구의 침윤으로 갑상선의 정상 소포조직이 파괴된 소견을 보였고 갑상선소포세포의 호산세포변화(oxyphilic change) 및 산재된 배중심이 관찰되었다(Fig. 5). 산재된 섬유 조직에 의해 소엽구조를 형성하고 있었으나 아급성육아종갑상선염의 조직 특성은 보이지 않아 하시모토갑상선염을 확진하였다.

외래 관찰 및 임상경과: 수술 후 환자의 경부통증은 소실

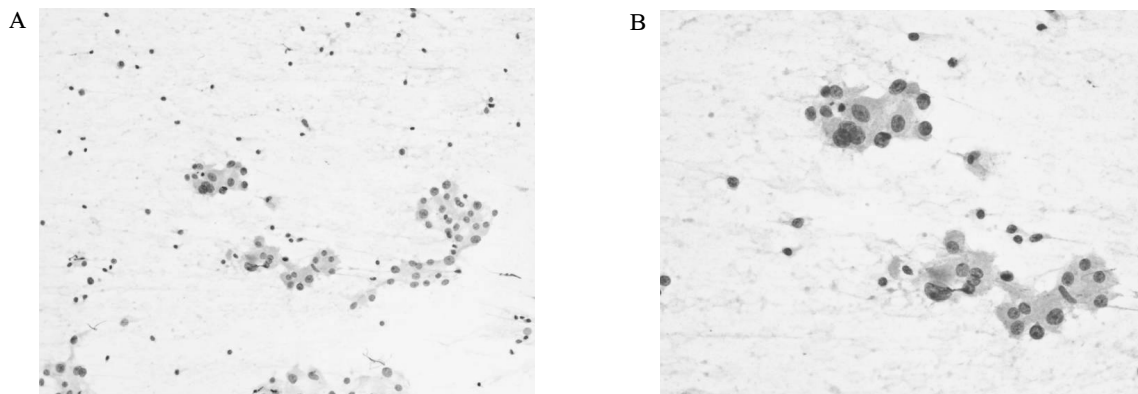


Fig. 3. Results of the cytologic examination. A. The smear is composed of lymphocytes and aggregate of follicular cells (Pap, $\times 100$). B. High power view shows oxyphilic cells with abundant cytoplasm and prominent nucleoli (Pap, $\times 400$).

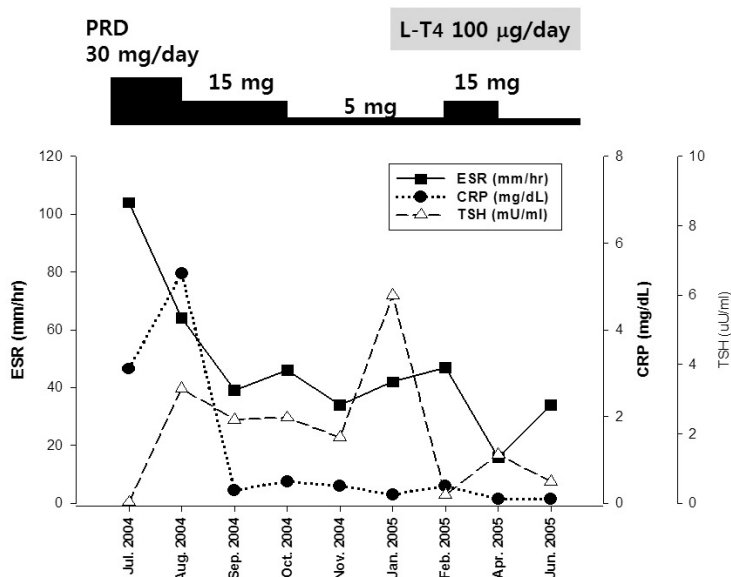


Fig. 4. Serial follow-up of inflammatory markers and serum TSH shows the clinical response of the patient with therapy with glucocorticoids and levothyroxine.

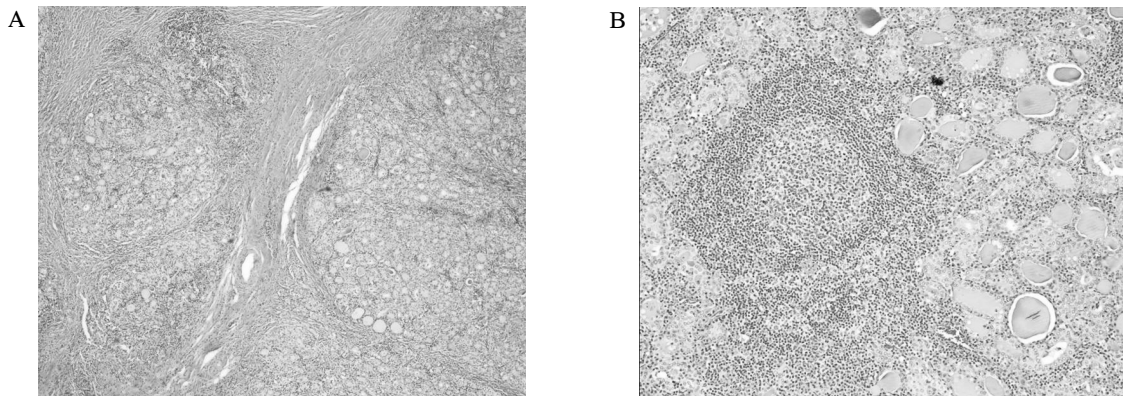


Fig. 5. Histology confirms the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. A. The glandular architecture is destructed with dense lymphocytic infiltration and thick fibrous bundles (H&E stain, $\times 100$). B. A typical germinal center is observed with destruction of normal follicular structure of the thyroid gland (H&E stain, $\times 100$).

되었으며 현재 매일 레보티록신 125 μg 을 복용하며 정상 TSH를 유지하고 있다.

고 찰

하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)의 급성 악화로 인한 갑상선 통증의 발생에 대한 보고는 1960년 Doniach 등[4]에 의한 기술이 처음이다. 하지만 통증성 하시모토갑상선염(painful Hashimoto's thyroiditis)이 다시 주목을 받게 된 것은 1986년 Ishihara 등[5]과 Zimmerman 등[6]에 의한 보고 이후이며 그 이후 산발적인 몇몇 증례들의 분석을 통해 갑상선전절제술이 적절한 치료가 될 수 있음이 제시되었으나 아직까지 그 근본적인 병리기전은 정확히 알려지지 않아 하시모토갑상선염의 한 아형일 것으로 추정되고 있다[7~12].

통증성 하시모토갑상선염은 '하시모토갑상선염의 급성 악화' 혹은 '하시모토갑상선염의 통증성 변종'이란 용어로 문헌에 기술되어 왔으며 갑상선 염증의 급성 악화로 인한 발열, 경부통증, CRP, ESR의 증가를 특징으로 한다[13]. Ishihara 등[5]은 통증성 하시모토갑상선염 환자의 갑상선 조직에서 관찰되는 부종성 염증과 콜라겐섬유의 느슨한 배열이란 병리학적 소견에 근거하여 급격한 갑상선종 발생이 갑상선피막의 팽창을 유발하여 통증을 유발한다고 하였으나 다른 연구자들의 일치된 의견은 없다[6]. 통증성 하시모토갑상선염 환자의 조직학적 소견이 비교적 상세히 기술된 Ohye 등[12]의 연구에 의하면 갑상선조직의 파괴와 심한 섬유화가 비교적 특징적 소견이라 하였고 수술 시 정상 갑상선기능을 유지하고 있던 1예의 환자에서만 경미한 섬유화와 다수의 거대세포가 관찰되었다고 한다. 본 증례에서도 조직학적 소견이 Ohye 등과 일치하였고 아급성육아종갑상선염(subacute granulomatous thyroiditis)에서 관찰되는 거대세포 및 다형핵백혈구 침윤 소견은 보이지 않았다.

통증성 하시모토갑상선염 환자의 갑상선자가항체 소견은

강양성으로 전형적인 하시모토갑상선염과 다르지 않으며 아급성육아종갑상선염과 같이 급성기반응물질인 ESR과 CRP의 증가를 보인다. 본 증례의 경우 당질코르티코이드 투여 전 ESR 및 CRP는 다른 문헌에 보고된 것보다 높았으며 당질코르티코이드 투여 후 급격히 감소하는 경과를 보여주었다. 통증성 하시모토갑상선염 환자에서 레보티록신의 갑상선종 및 갑상선통증에 대한 효과는 거의 없는 것으로 알려져 있는데[11] 본 증례에서도 무증상 갑상선저하증 발생에 일치하여 레보티록신 투여를 시작하였으나 환자의 증상 및 갑상선종의 크기에는 큰 변화를 보이지 않았다. 하시모토갑상선염 환자에서 갑상선호르몬 투여로 갑상선종의 퇴행이 잘 보이지 않는 경우로 갑상선에 림프구 침윤과 섬유화가 심한 경우로 알려져 있는데[14] 통증성 하시모토갑상선염 환자의 조직 소견이 그와 동일한 소견을 보이므로 내과적 치료에 대한 반응이 좋지 않을 것으로 생각된다. 또한 통증성 하시모토갑상선염 환자에서 갑상선종을 초래하고 유지하는 기전으로 TSH에 의존하지 않는 다른 기전의 존재를 시사하며 갑상선의 염증성 림프구 침윤 및 섬유화를 유도하고 악화시키는 다른 자극 혹은 성장인자에 대한 추가적인 연구가 필요하다[15].

대부분의 통증성 하시모토갑상선염 환자에서 내원 시 갑상선 기능은 정상 혹은 무증상갑상선저하증 소견을 보이는데[11,12] 드물게 일부 환자에서는 갑상선호르몬 누출로 인한 무증상갑상선항진증 소견을 보일 수도 있다[9]. 본 증례에서는 내원 시 억제된 TSH 소견을 보였으며 즉시 정상화되었고 6개월 후에는 TSH 상승을 보여 갑상선호르몬제를 시작했다. 일반적으로 갑상선염 환자에서 갑상선종독가-갑상선저하기-정상갑상선기의 3기를 거치며 환자가 어느 시기에 내원하느냐에 따라 갑상선 기능은 다를 수 있으므로 그러한 맥락에서 이해해야 하나, 갑상선종독증으로 내원하게 되는 통증성 하시모토갑상선염 환자가 비교적 드물게 보고되는 것으로 보아 통증성 하시모토갑상선염에서 갑상선세포

의 파괴는 매우 서서히 진행되는 것으로 생각된다.

통증성 하시모토갑상선염 환자에서 통증 및 발열과 같은 염증의 급속악화 소견이 보이기까지 선행하는 갑상선종의 유병기간은 수개월에서 수년으로 비교적 길며 이는 상기도 감염 후 갑자기 발생하는 아급성육아종성갑상선염과의 감별에 있어 중요한 점이다[11,12]. 본 증례의 경우도 2년 전부터 다결절성 갑상선종으로 관찰을 시행하고 있던 병력으로 보아 결절성 하시모토갑상선염을 가지고 있었던 것으로 생각한다. 당질코르티코이드 치료에 대한 반응 및 그 경과도 아급성육아종성갑상선염과 다르므로 감별진단에 도움이 된다. 아급성육아종성갑상선염의 경우 즉각적인 당질코르티코이드에 대한 반응을 보이므로 갑상선종은 단 기간 내에 정상화되며, 대부분 1~2개월 내에 당질코르티코이드를 중단할 수 있는 것이 일반적이다[2]. 하지만 통증성 하시모토갑상선염의 경우 당질코르티코이드 투여에 의해 발열과 경부통증과 같은 증상의 호전을 보이는 경우라도 당질코르티코이드 용량을 감량하면 다시 증상이 악화되고, 당질코르티코이드에 의해 갑상선종의 크기 감소도 현저하지 않은 점이 아급성육아종성갑상선염의 임상경과와 다른 점이다. 본 증례에서도 당질코르티코이드 치료로 급성기반응물질은 감소하였으나 갑상선종의 현저한 개선은 보이지 않았고 경부통증은 간헐적으로 재발하여 당질코르티코이드 용량을 증량했다(Fig. 4).

통증성 하시모토갑상선염 환자에서 시행된 수술 후 절제된 갑상선의 무게는 4.4~53.2 g으로 매우 다양한데[11,12] 본 증례의 경우 65 g으로 매우 증가되어 있었다. 보고된 자료들을 참고하면 갑상선종의 크기와 환자의 임상증상 및 경과에 상관관계가 없어 경부통증이 갑상선피막의 팽창에 의한 것이라기 보다는 다른 기전에 의해 발생함을 시사한다. 통증의 발생기전에 면역세포가 관여하며 염증성 시토카인인 interleukin-1 β , TNF- α 등은 신경세포의 수용체에 결합하여 이온통로의 발현을 조절함으로써 통증에 대한 민감도를 증가시키고 통증의 만성화를 초래하는데[16], 이와 같은 기전이 통증성 하시모토갑상선염 환자에서도 통증을 초래할 수 있을 것으로 추정한다.

통증성 하시모토갑상선염 환자에서 시행된 체계적인 영상진단 소견은 없으나 몇몇 갑상선초음파 소견 보고들에 의하면 미만성 갑상선종대, 거칠고 에코발생도가 낮은 갑상선 실질 소견 등을 들 수 있다[10]. 하지만 이러한 소견들은 전 통적인 하시모토갑상선염 환자에서 보일 수 있는 소견이며 아급성갑상선염의 초기에도 관찰될 수 있어[17] 감별진단에 도움이 되지 못한다. 본 증례의 경우 이와 같은 전형적인 소견에 추가하여 다수의 저에코성 결절성 병변이 양엽에 산재되어 관찰되었고 비교적 하시모토갑상선염에서 특이적으로 보이는 실질 내의 미세결절화(micronodulation) 및 격벽형성(septation)은 관찰되지 않아 치료 초기 아급성육아종성갑상

선염과의 감별진단에 어려움이 있었다[18].

통증성 하시모토갑상선염 환자에서 수술적 치료에 대한 반응은 한두 증례를 제외하고는 경부 통증이 완전히 소실되었다[10~12]. 일부 반응이 없거나 통증이 재발한 경우는 다른 원인 질환(특히 심리적 원인)이 동반된 경우였다[11]. 본 증례의 경우에도 수술 후 통증은 완전히 소실되어 다른 연구자들의 관찰과 일치되는 결과를 보였다. 하지만 역류성식도염, 식도경련, 협심증, 치아나 귀로부터의 연관통 및 히스테리종류감(globus hystericus)과 같이 경부통증을 초래할 수 있는 질환이 다양하고 하시모토갑상선염이 비교적 흔한 질환이므로 갑상선종과 경부통증을 동시에 호소하는 환자에서 갑상선전절제술을 결정할 때는 신중해야 할 것으로 생각한다. 갑상선 압통과 검사를 통해 급성기반응물질을 확인하고 당질코르티코이드와 같은 항염증 치료에 대한 임상적 반응을 수 개월간 관찰하여 그 임상상이 통증성 하시모토갑상선염에 부합하는지 여부를 확인하고 치료적 결정을 내려야 할 것이다.

요 약

통증성 하시모토갑상선염은 매우 드물게 발생하는 하시모토갑상선염의 아형으로 만성적인 경부통증과 급성기반응물질의 상승이 특징이나 임상발현 양상이 아급성육아종갑상선염과 매우 유사하여 감별진단이 어렵다. 선행하는 갑상선종 혹은 자가면역갑상선염의 병력이 있으며 갑상선자가항체가 높은 경우에는 그 가능성을 고려해야 하며 당질코르티코이드 치료에 대한 반응이 완전하지 않으며 임상경과가 만성화되는 경우에는 통증성 하시모토갑상선염을 진단하고 그 치료법으로 갑상선전절제술을 고려해야 한다.

저자 등은 내원 초기 아급성육아종갑상선염과 감별진단이 어려웠던 44세 여자 환자에서 발생한 통증성 하시모토갑상선염을 경험하였기에 당질코르티코이드 치료에 대한 임상경과와 수술적 치료에 대한 반응을 기술하고 아급성육아종갑상선염과의 감별에 중점을 두어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 335:99-107, 1996
2. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis. N Engl J Med 348:2646-2655, 2003
3. Meier DA, Nagle CE: Differential diagnosis of a tender goiter. J Nucl Med 37:1745-1747, 1996
4. Doniach D, Hudson RV, Roitt IM: Human autoimmune thyroiditis: clinical studies. Br Med J

- 1:365-373, 1960
5. Ishihara T, Mori T, Waseda N, Ikekubo K, Akamizu T, Imura H: Pathological characteristics of acute exacerbation of Hashimoto's thyroiditis--serial changes in a patient with repeated episodes. *Endocrinol Jpn* 33:701-712, 1986
6. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, Goellner JR, Gharib H: Hashimoto's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 104:355-357, 1986
7. Ishihara T, Mori T, Waseda N, Ikekubo K, Akamizu T, Imura H: Histological, clinical and laboratory findings of acute exacerbation of Hashimoto's thyroiditis-comparison with those of subacute granulomatous thyroiditis. *Endocrinol Jpn* 34:831-841, 1987
8. Leung AK, Hegde K: Hashimoto's thyroiditis simulating De Quervain's thyroiditis. *J Adolesc Health Care* 9:434-435, 1988
9. Shigemasa C, Ueta Y, Mitani Y, Taniguchi S, Urabe K, Tanaka T, Yoshida A, Mashiba H: Chronic thyroiditis with painful tender thyroid enlargement and transient thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 70:385-390, 1990
10. Gourgiotis L, Al-Zubaidi N, Skarulis MC, Papanicolaou DA, Libutti SK, Alexander HR Jr, Merino MJ, Sarlis NJ: Successful outcome after surgical management in two cases of the "painful variant" of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 8:259-265, 2002
11. Kon YC, DeGroot LJ: Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2667-2672, 2003
12. Ohye H, Fukata S, Kubota S, Sasaki I, Takamura Y, Matsuzuka F, Amino N, Kuma K, Miyauchi A, Kakudo K: Successful treatment for recurrent painful Hashimoto's thyroiditis by total thyroidectomy. *Thyroid* 15:340-345, 2005
13. Kasagi K: Painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 45:351-352, 2006
14. Thomas CG Jr, Rutledge RG: Surgical intervention in chronic (Hashimoto's) thyroiditis. *Ann Surg* 193:769-776, 1981
15. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P: Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev* 28:492-520, 2007
16. Schafers M, Sorkin L: Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett* 437:188-193, 2008
17. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyauchi A: Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 47:725-729, 2008
18. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P: Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 15:813-819, 1996