

그레이브스병 환자에서 발생한 복수 및 심한 복부팽만을 동반한 가역적 폐동맥 고혈압 1예

최병호 · 엄영실 · 김세현 · 최현석 · 정욱진 · 이시훈

가천의과학대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Ascites and Extensive Abdominal Distension Caused by Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Graves' Disease

Byoungcho Choi, Young Sil Eom, Sei Hyun Kim, Hyun Seok Choi, Wook Jin Chung, Sihoon Lee

Department of Internal Medicine, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

Patients with hyperthyroidism can develop left ventricular dysfunction and heart failure, but severe pulmonary hypertension association with hyperthyroidism is rarely seen. Herein, we describe the case of a 27-year-old female who presented with abdominal distension accompanied by pulmonary arterial hypertension and Graves' disease. Her pulmonary arterial hypertension was improved by treating the hyperthyroidism and pulmonary artery hypertension. Additionally, the patient's symptoms of right-side heart failure improved after pulmonary arterial pressure was reduced. Hyperthyroidism should be regarded as a reversible cause of associated pulmonary arterial hypertension. (*Endocrinol Metab* 26:248-252, 2011)

Key Words: Graves' disease, Pulmonary arterial hypertension

서 론

갑상선 호르몬의 증가는 심혈관계에 다양한 영향을 미쳐 심장 수축력의 증가, 빈맥, 심방세동이나 심장조동과 같은 부정맥, 그리고 심부전 등을 유발한다. 그 중 심부전은 갑상선기능항진증에 의해 발생한 동성빈맥 또는 심방세동으로 인해 심장수축력이 저하되어 나타나는 것으로 알려져 있으나 드물게 폐동맥 고혈압의 발생이 원인이 되어 우심실 부전의 증상이 나타나기도 한다[1]. 최근에 갑상선기능항진증이 폐동맥 고혈압을 유발할 수 있음이 보고된 바 있지만[2] 실제로 폐부종 등의 심부전 증상을 유발하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 복수를 동반한 심한 복부 팽만을 주소로 내원한 갑상선기능항진증 환자에서 우심부전 증상을 동반한 폐동맥 고혈압 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김 ○ ○, 27세, 여자

주소: 복부팽만감과 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 18일 전부터 시작한 갑상선의 비대와 발한을 주소로 본원 내분비내과 외래로 내원하였다. 외래에서 시행한 혈액 검사에서 TSH (갑상선 자극 호르몬), 0.04 mIU/mL (정상, 0.17-4.05), free T4 (유리티록신) 5.76 ng/dL (정상, 0.89-1.78), T3 (삼요오트트로닌) 700 ng/dL (정상, 80-200)로 일차성 갑상선기능항진증 소견을 보이고 방사선 요오드 스캔에서 광범위하게 갑상선에서의 섭취율이 증가되어 있어 그레이브스병으로 진단 받고, 메티마졸(methimazole)과 베타 차단제를 처방 받아 복용하였다. 당시 시행한 갑상선 자가항체검사서 항갑상선자극호르몬 수용체 항체가 65.38% (정상, ≤ 15%)로 증가하였으며, 갑상선 미세소체 항체 47.76 unit/mL

Received: 27 July 2010, Accepted: 3 January 2011

Corresponding author: Sihoon Lee

Division of Endocrinology and Metabolism, Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-8207, Fax: +82-32-460-3009, E-mail: shleemd@gachon.ac.kr

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(정상, ≤ 0.3 unit/mL)로 증가되어 있었다. 복용 1주일 후 서서히 진행되는 복부팽만감과 호흡곤란 증상이 발생하여 본원 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이소견은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 급성 병색을 보였으며 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8°C였다. 의식은 명료하였고, 두경부 소견상 공막의 황달 소견은 없었다. 안구돌출은 관찰되지 않았고 경부에서 미만성으로 크기가 증가된 갑상선이 촉진되었으나 압통은 동반하지 않았으며, 만져지는 경부 림프절은 없었다. 흉부 청진에서 양측 폐음에는 특이소견이 없었으며, 심음은 규칙적이었으나 좌측 흉골연에서 수축기 심잡음이 약하게 들리고 있었으며, 경정맥 확대 소견이 관찰되었다. 복부 진찰 시 만져지는 장기비대 소견이나 압통은 없었으나 복부가 팽만된 것을 확인할 수 있었고 복수에 의한 것으로 여겨지는 이동둔탁음이 관찰되었다.

검사실 소견: 응급실에서 시행한 검사에서 백혈구 4840/mm³, 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 204,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서 aspartate aminotransferase 54 IU/L, alanine transferase 57 IU/L, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, 혈중 요소질소 10.2 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, C-반응성 단백 0.15 mg/dL, CK-MB 1.60 ng/mL, Troponin I 0.01 ng/mL, Pro BNP 1650 pg/mL이었다. 간염 표지자 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성이었으며 HIV 및 VDRL은 음성이었다. 복수 천자를 시행하였으며, 복수에서 시행한 혈청 생화학 검사에서 단백질 2.5 g/dL, 알부민 0.5 g/dL이었다. 혈청과 복수 알부민 농도 차는 2.9 g/dL로 복수가 문

맥압 항진증에 의해 발생했음이 강하게 의심되었다. 복수의 AFB stain 및 세포검사는 음성소견을 보였다. 폐동맥 고혈압의 원인으로 류마티스 질환을 배제하기 위해 시행한 항핵항체(antinuclear antibody), Anti ds-DNA Ab, ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 등의 자가항체검사는 모두 음성이었다.

방사선 및 심초음파 검사 소견: 단순 흉부촬영에서 경미한 심비대를 보였으나 현저한 폐부종 소견은 관찰되지 않았다. 복부 및 골반 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 복수 이외에 복부 장기의 특이할 만한 소견은 없었으나, 우측 늑막액이 관찰되었다(Fig. 1). 늑막액에 대한 추가적인 검사로 시행한 조영 증강된 흉부 CT에서 우측에 위치한 중증도의 늑막액 소견 외 양측 폐실질 및 폐동맥에 특이소견은 없었다. 심초음파에서 좌심실 구혈율(ejection fraction)은 75%, 심근의 국소벽 운동장애는 관찰되지 않으며 좌심실 크기는 (LVDd/LVDs 44.1/24.8 mm) 정상이었으나 우심방과 우심실의 압력차가 59.6 mmHg, 수축기 폐동맥 혈압은 74.6 mmHg로 중증의 폐동맥 고혈압을 보였다. 또한 동반된 삼첨판 역류(tricuspid regurgitation grade II/IV, TR의 vena contraction width를 기준으로 하여 4 mm 가량으로 측정됨)와 우심방 및 좌심방 확장(45.1 mm), 우심실 확장(RVD, 29.5 mm) 그리고 그에 따른 늘려진 좌심실(D-shape LV)의 소견을 보이고 있었다(Fig. 2). 삼첨판륜면 수축기 이동거리(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)는 24 mm로 이상이 없었다.

심전도 소견: 동율동으로 특이사항 없었다.

치료 및 경과: 외래에서 환자가 복용하던 메티마졸과 베타 차단제를 지속적으로 사용하였고, 심박동수의 조절을 위해 디곡신을 추가로 사용하였으며 폐동맥 고혈압과 그로 인한 심부전으로 발생한 복수와 늑막액의 치료를 위해 베라프로스트(beraprost), 이노제(furosemide)와 나이트레이트(nitrate)를 추가로 사용하는 고식적 치료를 하였다. 약물 치료 2주 후 추적한 갑상선 기능 검사에서 free T₄ 0.69 ng/dL, T₃ 98.74 ng/dL, TSH 0.08 mIU/mL로 호전 양상 보였고, 이후 시행한 심초음파 검사에서는 우심방과 우심실의 압력차가 34.39 mmHg로 폐동맥 고혈압이 호전되었으며(systolic pulmonary artery hypertension 74.6→49.39 mmHg), 삼첨판 역류(tricuspid regurgitation grade II/IV→I/IV)도 호전된 양상을 보였다. 또한 우심실의 크기가 줄어들며(RVD: 29.5→25.5 mm) 늘려졌던 좌심실의 모양도 거의 정상으로 회복되는 소견이었다(Fig. 3). TAPSE는 치료 후에도 25 mm로 이상이 없었다. 복수의 양이 현저하게 줄어들면서 환자의 호흡곤란도 호전되었다. 환자는 증상 호전 후 퇴원하였고, 이후 메티마졸(methimazole)로 갑상선기능항진증 치료를 지속하면서, 심부전의 재발소견 없이 지속적인 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

갑상선기능항진증은 이전에 심장 질환이 없었던 환자에게도 율혈

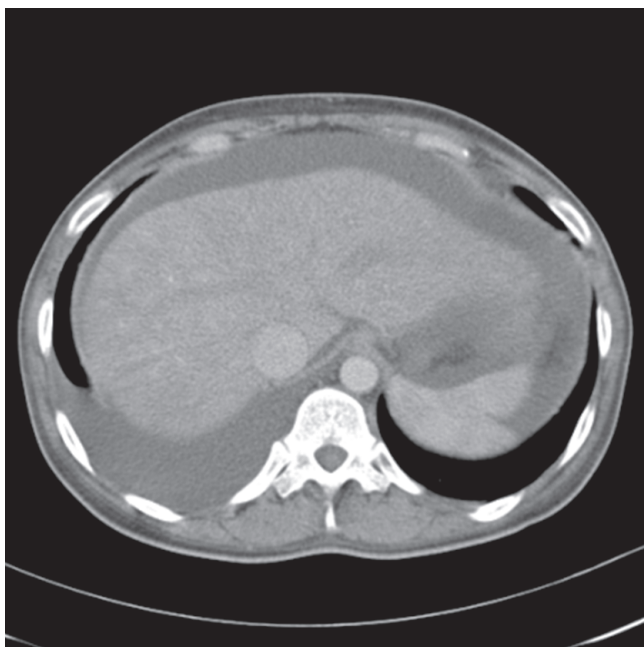


Fig. 1. Abdominopelvic CT showed a large amount of peritoneal ascites and right pleural effusion.

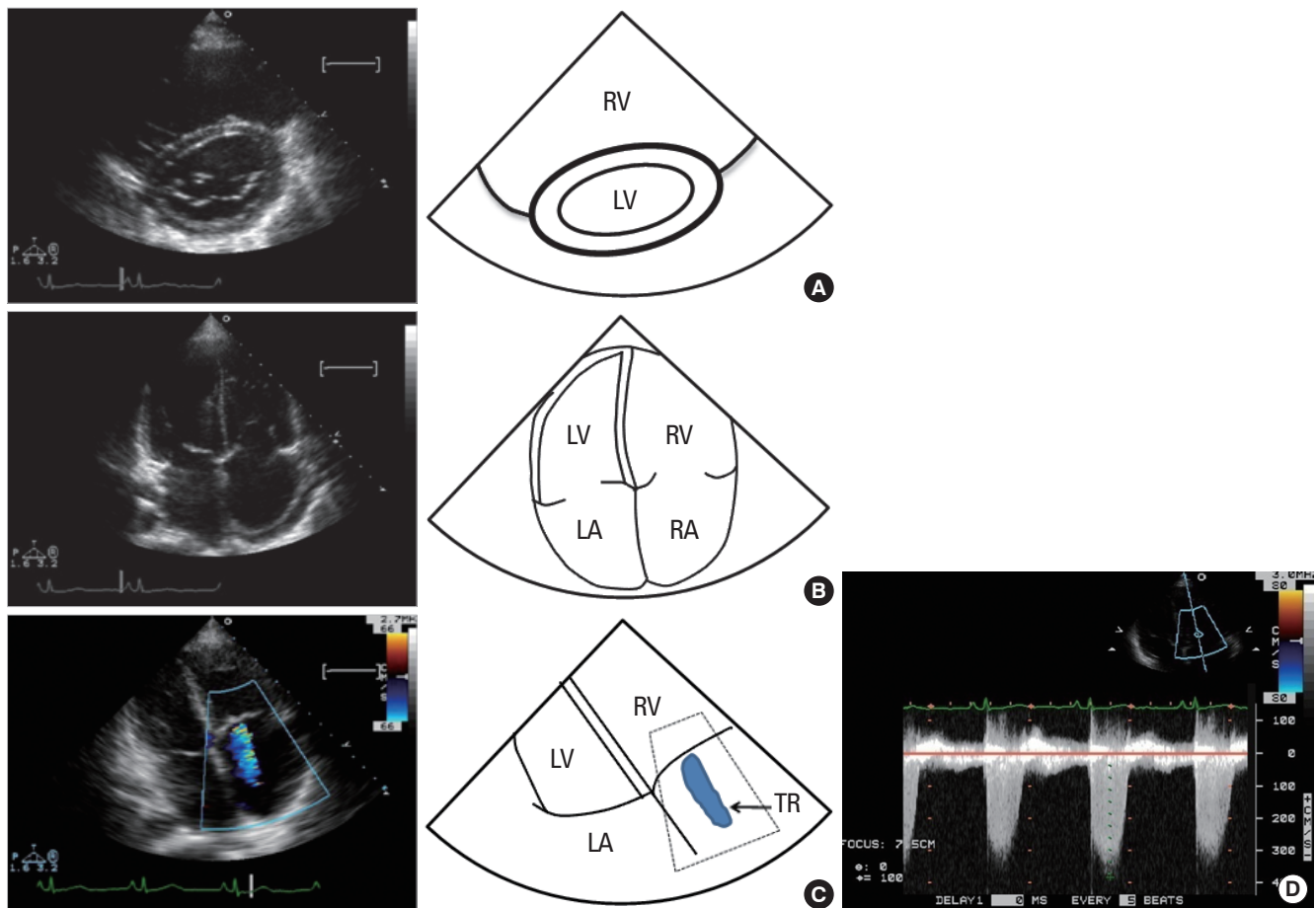


Fig. 2. Echocardiography in 27-year-old woman with Graves' disease and severe pulmonary arterial hypertension. A. Right ventricle (RV) was markedly enlarged. Interventricular septum was flattened and left ventricle (LV) was got out of its shape into a 'D-shape'. B. The apical four-chamber view showed markedly enlarged right ventricle and right atrium. C. Doppler echocardiography showed moderate tricuspid regurgitation. D. A pressure gradient between the right ventricle and right atrium was 59.6 mmHg.

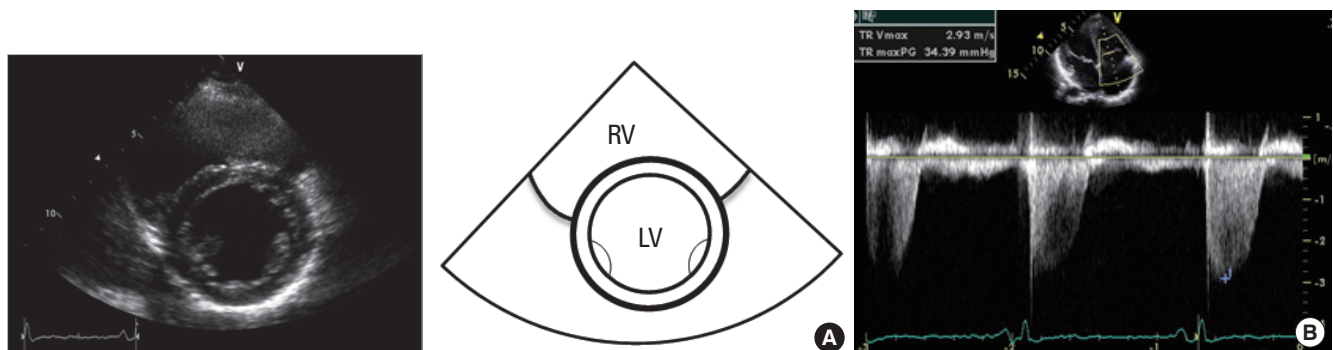


Fig. 3. Follow-up echocardiography after proper treatment of hyperthyroidism and pulmonary arterial hypertension. A. The D-shape of left ventricle (LV) was nearly disappeared. B. Peak systolic pulmonary artery pressure decreased from 74.6 mmHg to 49.39 mmHg. RV, right ventricle.

성 심부전을 일으켜 호흡곤란, 부종, 복수 등의 증상을 유발할 수 있으며, 항진된 갑상선 호르몬이 심박출량을 2배 이상까지도 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다[3]. 심박출량의 증가 및 이로 인한 신장의 나트륨 재흡수와 혈장량의 증가가 심부전을 유발시키는데 기여

하지만, 이전에 심장 질환이 없던 환자에서는 빈맥으로 인한 이완기 장애와 심기능의 감소가 가장 중요한 유발 요인으로 생각된다[4]. Siu 등[5]은 갑상선기능항진증에서 병발한 심부전의 94%에서 심방 세동이 나타나며, 빠른 심방세동과 동성빈맥이 호전되면 심부전 또

한 호전된다고 보고하였다. 갑상선기능항진증에서의 심부전은 대부분 이러한 기전에 의해 좌심실 기능 부전의 형태로 나타나지만, 드물게 본 증례와 같이 우심실 기능 부전 형태로 발생하기도 하는 것으로 알려져 있다[6].

갑상선기능항진증과 동반된 우심부전 증상은 폐동맥 고혈압, 삼첨판의 역류와 우심실의 비대와 동반되어 나타난다[7]. 그 기전은 갑상선 호르몬의 증가로 발생한 폐동맥 고혈압과 그에 따른 우심실 압력의 증가로 생각되며, 치료로 인해 폐동맥압이 낮아지면 우심부전의 증상도 호전을 보인다.

폐동맥 고혈압의 기준은 우심도자술로 측정된 폐동맥 수축기 혈압(pulmonary artery systolic pressure)이 25 mmHg를 초과할 때로 정의하고 있으나 우심도자술은 침습적이어서 실제로 스크리닝 목적으로는 심초음파를 사용한다. 연구자마다 약간의 차이가 있으나 심초음파에서 측정된 폐동맥 수축기 혈압(pulmonary artery systolic pressure)이 30 mmHg 또는 35 mmHg를 넘을 때 폐동맥 고혈압이 있다고 판단한다. 갑상선기능항진증 환자들을 대상으로 심초음파 검사를 시행한 몇몇의 연구들을 종합하여 볼 때, 갑상선기능항진증에서 폐동맥 고혈압의 유병률은 35-65% 정도이다[2,8-10]. 이와 같이 갑상선기능항진증과 연관된 폐동맥 고혈압은 상당히 많은 것으로 생각되며, 세계보건기구에서 정한 폐고혈압 분류에도 연관된 폐동맥 고혈압(associated pulmonary arterial hypertension) 중에 갑상선 질환이 포함되어 있다. 하지만, 본 증례에서와 같이 갑상선기능항진증에서 우심부전 증상을 유발할 정도의 폐동맥 고혈압이 발생한 경우는 아직까지 국내외에서 흔하지 않은 증례이다. 우심부전 증상을 유발시킨 폐동맥 고혈압의 원인으로 저자들은 폐질환 및 폐동맥 색전증, 급성 심근경색, 좌심부전 그리고 심장 판막질환, 후천성 면역결핍 증후군, 자가면역질환 등을 감별하기 위해 흉부 CT, 심초음파, 여러 혈액검사를 시행하였지만 갑상선기능항진증 이외에 다른 원인을 발견할 수는 없었다.

항진된 갑상선 호르몬은 혈관 평활근 세포에 영향을 미쳐 전신성 혈관저항을 감소시키고 대사기능을 항진시켜 심박수, 심박출량 및 혈류량을 증가시킨다[3]. 하지만 전신성 혈관저항이 감소함에도 불구하고 폐혈관 영역에서의 혈관저항은 감소하지 않고, 이로 인해 심박출량과 혈류량의 증가에 따른 폐순환의 압력 증가가 지속되게 되어 폐동맥 고혈압이 발생한다는 연구 결과가 있다[11]. 이 외 폐동맥 고혈압이 발생하는 원인으로 몇 가지의 가설들이 제안되어 있지만 그 어느 것도 확실히 증명된 것은 없는 상태이다. 기존의 증례보고들에서 그레이브스 병에서 나타난 폐동맥 고혈압을 기술하며 그 원인을 가정하였는데, Nakchbandi 등[12]은 내피세포의 손상이나 기능이상과 관련된 갑상선기능항진증의 자가면역 현상이 그 원인일 수 있다고 제안하였지만, 자가 항체가 검출되지 않는 갑상선기능항진증에서도 폐동맥 고혈압이 발생하는 것으로 나타나 자가면역 현상만으로 그 기전을 설명하기에는 부족하다[13]. 이 외에도 프로스타사

이클린(prostacyclin)과 산화질소(nitric oxide) 같은 내재성 폐동맥 확장물질의 대사증가, 심박출량의 증가에 의한 내피세포 손상 그리고 폐혈관 수축을 유발하는 교감신경의 항진 등이 가설로 제안되었으나, 왜 소수의 갑상선 항진증 환자에서만 우심부전 증상이 올 정도로 중증 폐동맥 고혈압이 발생하는지는 의문이다[12,14].

본 증례에서 환자는 16일간의 항 갑상선 제재(methimazole) 복용 및 적절한 폐동맥 고혈압 치료 후 추적 관찰한 심장초음파에서 현저한 폐동맥 고혈압의 호전소견을 보였다. 본 증례와 같이 갑상선기능항진증에서 발현된 폐동맥 고혈압을 기술한 대다수의 증례(보고)들에서 갑상선기능항진증의 치료 후 폐동맥 고혈압이 적절한 치료 후 가역적으로 호전되었음을 보고하고 있다[6,7,12,15,16]. 또한 Merce 등[17]은 39명의 갑상선기능항진증 환자 중 35 mmHg 이상의 폐동맥 고혈압이 16명에게 관찰되었으나 갑상선기능항진증의 호전 후 폐동맥압이 정상 대조군과 비슷한 수준으로 낮아졌음을 보고하였으며, Armigliato 등[9]은 갑상선기능항진증과 폐동맥 고혈압을 동반한 17명의 환자 중 심근경색이 있었던 1명을 제외한 모든 환자에서 갑상선기능항진증의 치료 이후 폐동맥압이 정상화가 되었음을 보고하였다.

이와 같이 갑상선기능항진증에서 드물게 발현될 수 있는 폐동맥 고혈압에 의한 우심부전 증상은 항 갑상선 제재와 적절한 폐동맥 고혈압 치료 후 폐동맥압이 하강하며 대부분 좋은 임상 경과를 보인다. 따라서 호흡곤란과 부종 등을 동반한 갑상선기능항진증 환자에게 폐동맥 고혈압과 우심부전을 염두에 두고 심초음파 검사를 확인 할 필요가 있겠다. 또한, 처음 진단된 폐동맥 고혈압 환자에서 가역적인 원인이지만 간과되기 쉬운 갑상선 질환을 의심하여야겠다고 사료된다.

요 약

저자들은 복수를 주소로 내원한 그레이브스병 환자에서 삼첨판 역류 및 심한 폐동맥 고혈압의 1예를 경험하였다. 흉부 CT와 류마티스 질환을 배제하기 위해 시행한 자가항체검사 등에서 폐동맥 고혈압을 유발할 만한 기타 원인이 발견되지 않아 상환의 폐동맥 고혈압의 원인은 그레이브스병으로 판단되었다. 갑상선기능항진증 호전 후 추적한 심초음파에서 폐동맥 고혈압이 완화되는 것을 확인 할 수 있었고, 복수가 줄어들며 임상경과가 호전되어 현재 심부전의 재발 없이 외래경과 관찰 중이다. 호흡곤란과 부종 등의 심부전 증상이 갑상선기능항진증 환자에게 나타날 때 심초음파를 시행하여 폐동맥 고혈압을 확인 할 필요가 있으며, 갑상선기능항진증에 의해서 발생한 폐동맥 고혈압은 갑상선중독증 치료와 함께 폐동맥 고혈압의 적절한 약물치료 후 가역적으로 호전되는 것을 기대 할 수 있다.

참고문헌

1. Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509, 2001
2. Marvisi M, Brianti M, Marani G, Del Borello R, Bortesi ML, Guariglia A: Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med* 96:215-220, 2002
3. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116:1725-1735, 2007
4. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 26:704-728, 2005
5. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF: Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 93:483-487, 2007
6. Cohen J, Schattner A: Right heart failure and hyperthyroidism: a neglected presentation. *Am J Med* 115:76-77, 2003
7. Ismail HM: Reversible pulmonary hypertension and isolated right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. *J Gen Intern Med* 22:148-150, 2007
8. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R: Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* 17:267-271, 2006
9. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, Zamboni S, Galasso MP, Zonzin P, Cella G: Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology* 57:600-606, 2006
10. Siu CW, Zhang XH, Yung C, Kung AW, Lau CP, Tse HF: Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1736-1742, 2007
11. Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 5:513-520, 2003
12. Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE: Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by (131)I treatment. *Chest* 116:1483-1485, 1999
13. Agraou B, Tricot O, Strecker A, Bresson R, Leroy F, Langlois P, Lauwerier B, Dujardin JJ: Hyperthyroidism associated with pulmonary hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 89:765-768, 1996
14. Silva DR, Gazzana MB, John AB, Siqueira DR, Maia AL, Barreto SS: Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *J Bras Pneumol* 35:179-185, 2009
15. Soroush-Yari A, Burstein S, Hoo GW, Santiago SM: Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. *Respiration* 72:90-94, 2005
16. Lozano HF, Sharma CN: Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 12:299-305, 2004
17. Merce J, Ferras S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simon I, Camprubi M, Bardaji A, Ridao C: Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 118:126-131, 2005