

중증의 그레이브스병에 동반된 중증 근무력증 1예

전북대학교 의학전문대학원 내분비대사 내과학교실

김선희, 박태선, 백홍선, 진흥용

A Case of Severe Thyrotoxicosis Caused by Graves' Disease Presenting with Myasthenic Crisis

Sun Hee Kim, Tae Sun Park, Hong Sun Baek and Heung Yong Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Thyrotoxicosis due to autoimmune thyroid disease occurs in approximately 5% to 10% of patients with myasthenia gravis (MG), whereas the incidence of MG in patients with Graves' disease is much less at approximately 0.2%. Recently, we experienced a 40-year-old male patient diagnosed with thyroid storm with severe respiratory failure and lower extremity weakness. At first, he was diagnosed with Graves' disease and critical illness neuropathy. His thyroid function was improved by anti-thyroid drug, but his neurologic function aggravated at the same time. He accordingly diagnosed with myasthenia gravis. We studied that when we should examine the neurologic function from this case. Our case highlights the importance of investigating muscle weakness or other neurologic problems in the thyrotoxic patient during their management.

Key Words: Graves, Myasthenia gravis, Neuropathy

서 론

중증 근무력증 환자의 대략 5-10%는 자가면역성 갑상선질환에 의해 기능항진증이 발생하는데, 이중 그레이브스 갑상선염에 의한 경우가 약 0.2% 미만을 차지한다.¹⁾ 그레이브스 갑상선염과 중증 근무력증의 동반은 보통 아시아 지역과 50세 미만 여성에서 관찰되었는데,²⁾ McEachern 등³⁾은 이 두 질환의 경과 사이에 시소현상(see-saw relationship)이 있다고 제안했다. 최근, 저자들은 중증 그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증 환자가 중환자실에 입원하여 항갑상선제 치료로 호전되던 중, 기계호흡 이탈의 어려움과 지속적인 하지 위약감, 안검하수 및 삼킴장애가 발생하여 중증 근무

력증으로 뒤늦게 진단된 40세 남자환자를 경험하여, 과연 언제 이러한 환자에서 신경학적 기능을 평가해야 하는지 고찰해 보고자 한다.

증 례

40세 남자가 호흡곤란과 의식저하 소견으로 응급실에 내원하였다. 환자는 과거력상 당뇨, 고혈압, 간염 및 기타 자가면역 질환 등 특이 기왕력이 없었다. 신체 검사상 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 210회/분(심방 세동), 호흡수 24회/분, 체온 38.5°C이었고, 시진 상 목 부위의 갑상선비대 소견이 관찰되었다. 환자의 의식상태는 Glasgow Coma Scale 상 3점으로 deep coma상태였다. 의식 상태의 저하로 다른 신경학적 검사는 시행하지 못

Received January 8, 2014 / Revised 1st March 1, 2014, 2nd March 24, 2014 / Accepted April 1, 2014

Correspondence: Heung Yong Jin, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Gungi-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: 82-63-250-2474, Fax: 82-63-254-1609, E-mail: mdjinhy@jbnu.ac.kr

Copyright © 2014, 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/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Changes of neurologic function by his thyroid function

Neurologic examinations	Admission	Hospital day: 10 day	Hospital day: 5 weeks	Hospital day: 2 months
	At first day (FT4 > 154.8 pmol/L)	At weaning of ventilator (FT4 51.3 pmol/L)	At aggravation of MG (FT4 21.0 pmol/L)	At improvement of MG (FT4 15.1 pmol/L)
Mental status	Stupor	Clear	Clear	Clear
Cranial nerve function	Could not checked	Abnormality of eye movement (1 grade), difficulty of swallowing	Abnormality of eye movement (2 grade), difficulty of swallowing	Improved
Motor nerve	Could not checked	Lower extremity weakness (IV)	Lower extremity weakness (IV)	Improved
Sensory nerve	Could not checked	Intact	Intact	Intact
DTR	Could not checked	Lower extremity weakness (loss of DTR)	Lower extremity weakness (loss of DTR and ankle jerk)	Improved

DTR: deep tendon reflex, FT4: free T4, MG: myasthenia gravis

하였다(Table 1). 흉부사진상 심비대 및 양측 흉수가 있었고, 동맥혈액 검사상 PaO₂ 88.8 mmHg, PaCO₂ 76.2 mmHg, pH 7.1, 산소포화도 91.5% 소견으로, (A-a) DO₂가 20.6 mmHg로 증가되어 있었다. 갑상선관련 검사상 free T4 > 154.8 pmol/L (참고치: 11.5-22.7), TSH < 0.01 μ U/mL (참고치: 0.35-5.50), TSH-receptor antibody 40.0 IU/L (참고치: 0-1.75), anti-thyroglobulin antibody of 54.88 IU/mL (참고치: 0-115), anti-microsomal antibody 600 IU/mL (참고치: 0-34)이었다. 전해질 검사상 Na 139 mmol/L (참고치: 135-150), K 3.8 mmol/L (참고치: 3.5-5.5)이었다. 초음파상 양측 갑상선 비대와 실질의 불균일 에코 및 혈류량 증가 소견이 보였으며, 갑상선스캔 검사상 양 엽에 증가된 uptake가 관찰되었다. 환자는 갑상선 중독증 점수⁴⁾상 125점(45점 이상 시 중증 갑상선 중독증)으로 증가되어 있었고, 중환자실에 입원하여 치료를 받게 되었다. 신경학적 이상 및 폐부종, 흉수에 의한 저환기증과 환기/관류 불균형에 의한 호흡부전 그리고 갑상선 중독증이 초기 환자의 의식 장애를 일으킨 것으로 생각되었다. 이에 기도 삽관 및 기계호흡(assisted control mechanical ventilation)이 이루어지고, 고용량의 propylthiouracil (PTU 1200 mg)과 스테로이드, 베타 차단제 및 루골 용액으로 항갑상선 약물치료를 시작하였다. 환자의 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 수치가 내원 시 34 IU/L와 52 IU/L이었으나, 입원 후 2일째 각각 1250 IU/L과 2269 IU/L로 증가하였으며, total bilirubin 또한 3.2 mg/dL에서 7.3 mg/dL로 증가되었다. 내원 시보다 악화된 환자의 간기능은 갑상선 중독증 및 간출혈에 의한 소견으로 생각되어서 항갑상선 약물치료(PTU)를 지속하였고 그 결과, free T4 수치는 89 pmol/L까지 감

소하였고, AST/ALT 수치는 22/55 IU/L, total bilirubin은 2.0 mg/dL까지 감소하면서 환자의 전반적인 심폐 기능과 의식도 호전을 보였다. 흉부 단순촬영사진에서도 폐 실질의 이상은 관찰되지 않고, 맥박수도 80회/분으로 안정화되었다. 이렇게 갑상선기능의 안정화(입원 10일)와 전신상태의 호전에도 불구하고, 환자는 여전히 기계호흡 이탈에 어려움이 있었고, 삼킴장애와 하지 위약감이 유지되었다. 이에 우리는 신경학적 이상에 대해 재평가를 하였고, 신경전도 검사(NCS), 근전도(EMG)와 acetylcholine receptor antibody (Ach R Ab) 등 관련 혈액 검사를 시행하였다. 신경학적 검사상 의식 상태와 감각은 양호하나, 안구 운동 장애(1단계)와 하지 근력의 약화(IV), 하지 발목 반사의 소실이 관찰되었다(Table 1). Ach R 항체는 4.8 nmol/L (참고치: 0-0.2 nmol/L)로 약간 증가되었지만, neostigmine 검사는 음성 소견이었고, EMG와 NCS상 축삭 타입의 다발성 신경병증 소견이 관찰되었다. 이러한 검사소견과 환자의 상태를 고려할 때, 환자의 신경 기능 이상은 critical illness neuropathy로 사료되었다. 2주 후 기관절개술과 synchronized intermittent mandatory ventilation으로 기계호흡 보조를 하였고, 항갑상선 약물치료를 유지하면서 free T4 수치는 51.3 pmol/L로 감소하였고, 이후 환자는 기계호흡을 멈추고 일반병실로 전동할 수 있었다. 3주 후 free T4 수치는 34.0 pmol/L까지 감소하고 갑상선기능항진증도 호전추세를 보여 환자는 항갑상선 약제를 PTU에서 methimazole로 변경하여 투여하였고, 이전 투여하던 스테로이드는 감량하여 투약을 중지하였다. 입원 5주 후 free T4 수치는 21.0 pmol/L까지 감소하였고 환자의 의식 상태 및 감각도 양호하나, 환자는 지속적으로 오른쪽 안검하수 및 복시증, 삼킴장애, 하

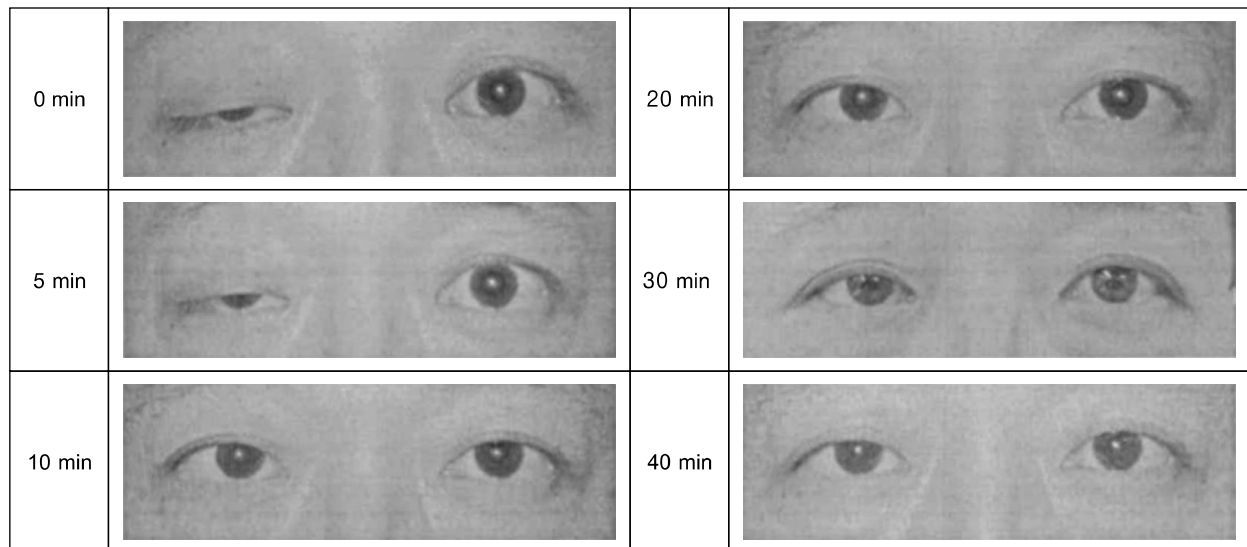


Fig. 1. The neostigmine test. After neostigmine injection, transient increase of acetylcholine at neuromuscular junction, it caused transient improvement of eyeball movement such as ptosis.

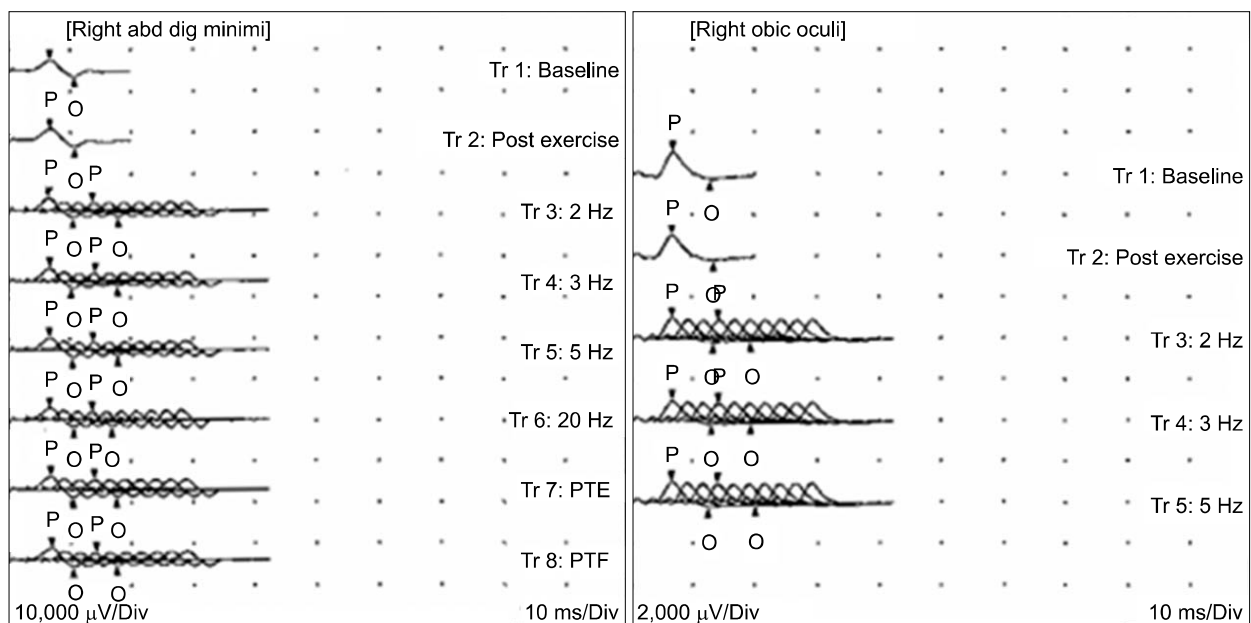


Fig. 2. The repetitive nerve stimulation test. These findings demonstrate a significant decrement in the muscle action potential amplitude of about 30.2% at the abductor digiti minimi muscle and 15.6% at orbicularis oculi muscle (positive test result: more than 15% decrement) at low/high frequency stimulation.

지 위약감을 호소하였고, 특히나 안검하수 증상은 저녁에 악화되는 경과를 보였다(Table 1). 신경학적 검사상 무릎반사는 관찰되지 않았고, 하지의 근육파워도 IV로 상지(V)에 비해 약화되어 있었다. Ach R 항체는 2.3 nmol/L로 여전히 약간 높은 수치를 보였으며, EMG와 NCS상 퇴행성의 운동 신경병증이 관찰되었다. 다시 시행한 neostigmine 검사상(Fig. 1) 양성 소견을 보였고,

ice 검사에서도 양성 소견을 보였으며, repetitive neurostimulation (RNS) 검사(Fig. 2) 또한 신경근 접합부의 전도 이상소견을 보였다. Visual fluoroscopy swallowing study (VFSS)상 구강기의 심한 지연으로 위에 음식물의 잔류량이 유지되었고, 흉부 전산화단층촬영상 비대된 흉선이 관찰되었다. 이러한 결과를 토대로 환자는 비대된 흉선이 있는 중증 근무력증으로 진단되었고, 고용량

의 스테로이드와 pyridostigmine으로 치료한 후, 이전의 신경학적 이상소견들(안구 운동 장애 및 삼킴 장애, 하지 운동 장애)이 호전되었다(Table 1). 퇴원 후 환자는 methimazole (2.5 mg), 유지용량의 steroid (10 mg), pyridostigmine (240 mg), cyclosporine (50 mg)을 투약하면서, 정상 갑상선기능과 신경학적 소견을 유지하면서 경과관찰 중에 있다.

고 찰

중증 근무력증은 자가면역 기전에 의해 보통 자가면역성 갑상선질환과 종종 동반되는 것으로 알려져 있다. 그 중 그레이브스 갑상선염과 하시모토 갑상선염이 보통 중증 근무력증과 잘 동반된다.⁵⁾ 이를테면 TSH와 acetylcholine receptor에 대한 자가항체 간에 관련성이 이 두 질환의 임상 양상에 영향을 주는 것으로 사료된다.⁶⁾ 기존의 중증 근무력증과 그레이브스 갑상선염이 동반된 사례들은 보통 가벼운 임상 양상과 안구 침범, 홍선질환의 낮은 발생, acetylcholine receptor 항체 양성 과 관계되어 있었다.⁷⁾ 그런데 이러한 두 질환이 동반된 경우, 신경병증 발생 시 임상에서 감별하기가 쉽지 않다. 그렇지만 임상상황에 맞추어 적절한 검사를 통해서 두 질환을 감별하여 치료하는 것이 향후 환자의 좋은 임상경과를 가져오는 데 있어 필요하다.

이전에 보고된 문헌들에 따르면, 먼저 임상 양상 면에서 중증 근무력증의 경우 신경병증의 임상 양상이 일증 변화를 보이는 데 비해, 갑상선기능항진증에 의한 근육병증의 경우에는 진전 및 무도병 양상, 전해질 변화에 따른 주기성 마비 형태로 증상이 나타나며, 갑상선기능이 호전될 경우 이러한 증상들이 호전되는 경과를 취하게 된다. 또한, 두 질환이 동시에 발생하는 경우, 각 질환이 병의 경과 도중 서로에게 영향을 주는 현상도 나타난다. 이를테면 갑상선질환의 호전은 중증 근무력증의 악화를 가져오기도 한다. 이러한 현상을 소위 시소현상(sec-saw relationship)이라고 한다.³⁾ 그래서 일부에서는 갑상선이 정상기능으로 회복되는 데 비해, 중증 근무력증은 악화되어 crisis까지 진행된 경우도 있다. 이러한 시소현상이 갑상선기능의 변화 이외에, 항갑상선 약제인 methimazole 치료 이후에 발생한 경우도 있었다.⁶⁾ Baretic 등⁶⁾은 methimazole이 일부 T 림프구 클론에 영향을 주고, 이것이 immune self-tolerances를 유발하여 이러한 현상이 발생할 수 있다고 하였다.

우리 증례는 초기 신경학적 이상소견은 critical illness

neuropathy에 의해 발생된 것으로 생각되었다. 실제 임상에서 critical illness neuropathy와 갑상선기능항진증에 의한 근육병증, 중증 근무력증을 구분하기는 쉽지 않다. 특히 critical illness neuropathy의 경우 임상 양상이 다양하게 나타나며, 환자의 질환이 중환자실에 입원할 정도의 중한 상태에서 호전되면 그 진단이 확진되는 경우가 많아서 특히 그러하다. 우리 환자의 경우, 갑상선기능이 호전되면서 뒤늦게 중증 근무력증이 진단된 경우로, 시소현상에 의해 질환의 진단이 늦어진 사례이기도 하여, 갑상선기능항진증 치료과정에서 과연 언제 신경 기능이상에 대한 평가를 시행해야 하는가 고민하게 한다. 먼저 이 증례에서처럼 갑상선기능이 안정화되는 시점에 신경학적 변화를 유의하여 살펴볼 필요가 있다. 치료 경과 중 신경기능에 영향을 줄 수 있는 약제(스테로이드 등)의 투여 및 용량이 변화되는 시점도 고려해야 한다. 또한, 신경학적 기능의 임상 양상이 변화되는 시점도 고려해야 한다. 이를테면, 안검하수가 오히려 더 심해진다는 증상들이 그러하다. 일반화하기는 이르지만 항갑상선 약제의 변경도 유의할 필요가 있다. 아직까지 어떠한 항갑상선 약제가 중증 근무력증이 동반된 갑상선기능항진증 환자에 적합한지에 대해서는 정립되지는 않았다. 단지 methimazole 사용 후 중증 근무력증이 악화된 한 증례만 보고되었을 뿐이다.⁶⁾ 따라서 추후 이 두 질환이 시소현상과 관련하여 신경병증과 어떠한 관계가 있는지 정확한 기전과 영향을 줄 수 있는 인자들에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 아직까지 어떠한 문헌에서도 중증의 그레이브스병에 동반된 중증 근무력증 환자에서 신경학적 변화를 정확히 알 수 있는 검사 항목과 시기에 대한 가이드라인은 부족한 편이다. 단지 이와 유사하게 몇 가지 케이스들만 보고되었고, 두 질환이 동시에 의심되는 상황에서 유의할 필요가 있다고 제시하고 있다.^{1,8-10)} 그렇지만 이 증례를 토대로 환자 증상의 일증 변동성과 치료 경과의 변화 시점을 토대로 갑상선기능항진증 환자에서 특히 중증 근무력증이 의심되는 경우에는 신경학적 증상에 대해 Ach R 항체검사(ocular type MG의 경우 민감도는 45-60%이나 generalized type MG의 경우 90%의 민감도를 보임)와 EMG, NCS, tensilon 검사(ocular type MG의 경우 86%의 민감도, generalized type MG의 경우 95%의 민감도) 및 neostigmine 검사, RNS 검사(ocular type MG의 경우 48%의 민감도, generalized type MG의 경우 ocular type MG보다 높은 민감도), ice 검사(ocular type MG의 경우 95% 민감도), single fiber EMG (ocular type MG의 경우 95% 민감도, generalized type MG의 경우

100% 민감도¹¹⁾) 등을 시행할 것을 권유해 볼 수 있겠다. 또한, 추후 이에 대한 예측인자를 비롯한 많은 대규모 연구들이 필요할 것으로 보인다.

요 약

갑상선기능항진증과 중증 근무력증은 자가면역 질환으로 심심치 않게 동반되어 보고된다. 그런데 이 두 질환이 동반된 경우, 신경병증이 발생하였을 때 두 질환을 적절히 진단하고 치료하는 것이 쉽지 않다. 이에 저자들은 40세 남성 증례를 통해 과연 언제 신경학적 기능을 평가해야 할지 고민해보았고, 이를 통해 질환의 적절한 진단을 놓치지 말아야겠다.

중심 단어: 그레이브스병, 중증 근무력증, 신경병증.

References

- 1) Tanwani LK, Lohano V, Ewart R, Broadstone VL, Mokshagundam SP. *Myasthenia gravis in conjunction with Graves' disease: a diagnostic challenge. Endocr Pract* 2001;7(4):275-8.
- 2) Potagas C, Dellatolas G, Tavernarakis A, Molari H, Mourtzouhou P, Koutra H, et al. *Myasthenia gravis: changes observed in a 30-years retrospective clinical study of a*

- hospital-based population. J Neurol* 2004;251(1):116-7.
- 3) McEachern D, Parnell JL. *The relationship to hyperthyroidism to myasthenia gravis. J Clin Endocrinol Metab* 1948;8(10):842-50.
- 4) Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. *Thyroid Storm: An Updated Review. J Intensive Care Med* 2013 [Epub ahead of print].
- 5) Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, et al. *Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. Acta Neurol Scand* 1995;91(3):192-5.
- 6) Baretic M, Balic S, Gudelj G. *Myasthenic crisis as a side effect of methimazole therapy: case report. Acta Clin Croat* 2010;49(1):67-71.
- 7) Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, et al. *Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):438-43.
- 8) Tsuda E, Imai T, Matsumura A, Hisahara S, Nonaka M, Shiraishi H, et al. *Thyrotoxic myopathy mimicking myasthenic syndrome associated with thymic hyperplasia. Intern Med* 2008;47(5):445-7.
- 9) Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N, Yeo PP, Wong PK. *Neuromuscular transmission in thyrotoxicosis. J Neurol Sci* 1979;43(1):47-57.
- 10) Nicolle MW. *Pseudo-myasthenia gravis and thymic hyperplasia in Graves' disease. Can J Neurol Sci* 1999;26(3):201-3.
- 11) Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. *Myasthenic crisis. Curr Treat Options Neurol* 2004;6(1):3-15.