

파행성 아급성 갑상선염 후 발병된 그레이브스병 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전언주, 정의달

A Case of Graves' Disease Following Subacute Thyroiditis Presented with Creeping

Eon Ju Jeon and Eui Dal Jung

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea

The occurrence of Graves' disease following subacute thyroiditis (SAT) is rare. The pathophysiology of it is not well known. We report a case of Graves' disease following SAT presented with creeping. A 45-year-old woman presented with neck pain, and thyrotoxic symptoms. Neck pain migrated from left lobe to right lobe of the thyroid. Thyroid scan revealed decreased uptake in the both lobes except the superior portion of the right thyroid gland. Initially, the patient was diagnosed with SAT and treated with steroid therapy. Four months later, thyroid function test showed suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH), elevated free thyroxine (T4) and TSH receptor antibody. Thyroid scan revealed increased uptake compatible with Graves' disease. The autoimmune alteration after SAT may lead to the development of Graves' disease in the susceptible patients. These patients should be monitored for the development of Graves' disease.

Key Words: Creeping thyroiditis, Graves' disease, Subacute thyroiditis

서 론

아급성 갑상선염은 경부 통증과 압통을 나타내며, 대개 바이러스 감염에 의한 갑상선 염증으로 인해 갑상선이 파괴됨으로써 초기에는 갑상선중독증을 나타내며, C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)과 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)가 증가되어 있고, 갑상선스캔에서 방사성핵종의 섭취가 감소되어 갑상선이 보이지 않는 것을 특징으로 하는 질환이다.¹⁻³⁾ 동통은 대부분 양측에서 시작하나 일부에서는 한쪽 엽에서 먼저 시작되어 수일 또는 수주 안에 반대쪽으로 옮겨가는 파행성(creeping) 갑상선염의 양

상으로 나타나기도 한다.³⁾ 그레이브스병은 자가면역질환으로 갑상선중독증과 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 자가항체(TSH-receptor antibody)가 양성을 보이며, 갑상선스캔에서 방사성핵종의 섭취가 증가되므로 갑상선염과 감별할 수 있다. 아급성 갑상선염과 그레이브스병은 병인이 다르므로 결과적으로 관련성이 없을 것으로 보이지만, 일부 보고에서 아급성 갑상선염 후에 그레이브스병이 발생한다고 알려져 있다.⁴⁻⁷⁾ 최근에 저자들은 경부 통증과 갑상선중독증으로 내원한 파행성 아급성 갑상선염 환자에서 수개월 후에도 갑상선호르몬 상승이 지속되어 검사한 결과 그레이브스병으로 진단된 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received September 2, 2013 / Revised 1st November 29, 2013, 2nd December 24, 2013 / Accepted January 3, 2014
Correspondence: Eui Dal Jung, MD, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, 3056-6 Daemyung-4 dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: 82-53-650-4098, Fax: 82-53-651-4009, E-mail: jed15@cu.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.

증 례

45세 여자가 1주일 전부터 발생한 우측 경부 통증을 주소로 내원하였다. 내원 4개월 전부터 5 kg의 체중감소 및 간헐적으로 심계항진이 있었으며, 당시 좌측 갑상선 부위에 통증을 동반하였다. 내원 4개월 전 개인의원 방문하여 시행한 혈액검사에서 유리 T4 2.48 ng/dL (0.8-1.9), T3 226 ng/dL (80-200), 갑상선자극호르몬 <0.005 uIU/mL (0.4-4.7), ESR 52 mm (0-20), 갑상선자극면역글로블린 2.44 uIU/mL (1.5-1.7), 항갑상선글로불린항체 158.90 (1.4-78)로 갑상선중독증과 ESR 상승 소견을 보였다. 동시에 갑상선 초음파에서 갑상선 좌엽에 경계가 불분명한 저에코 영역이 있었고 환자는 이 부위에 압통을 호소하였다(Fig. 1). 개인의원에서 아 급성 갑상선염으로 진단 하에, 진통소염제 투여하며 경과 보던 중 좌측 통증 및 전신 쇠약감 지속되어, 내원 1개월 전부터 스테로이드 투여 시작하였고 환자가 본원 진료 원하여 전원되었다. 발병 당시 감기를 앓은 적은 없었다. 과거력에서 그레이브스병이나 하시모토 갑

상선염의 병력은 없었다. 1남 1녀의 출산력이 있었으며, 산후 갑상선기능이상으로 치료한 병력은 없었다. 환자의 가족력은 특이소견 없었다. 약제 복용력은 없었다. 환자는 급성 병력을 보였으며, 신장 150 cm, 몸무게 55 kg, 체질량지수 24.4 kg/m², 활력징후로는 혈압 137/85 mmHg, 맥박 94회/분, 체온 36.8도였다. 전경부 우측 아래쪽에 압통을 새롭게 호소하였으며, 좌측 통증은 이전과 비교하여 많이 줄어들었다고 하였다. 혈액 검사에서 백혈구 8400/mm³ (4,000-10,000), 혈색소 8.2 g/dL (10.7-14.6), 혈소판 391,000/mm³ (140,000-380,000)였다. 갑상선기능검사서 유리 T4 2.19 ng/dL (0.8-1.9), T3 1.73 ng/mL (0.6-1.7), 갑상선자극호르몬 0.001 uIU/mL (0.4-4.7)로 갑상선중독증 소견을 보였다. ESR은 84 mm (0-20), CRP 28.6 mg/L (0-5)로 증가되어 있었다. 갑상선자극호르몬수용체항체는 1.32 IU/L (0.3-1.22)로 약간 증가된 소견을 보였으며, 항갑상선글로불린항체 6.79 IU/mL (<100)로 음성이었으며, 항갑상선과산화효소 항체는 121.59 IU/mL (<10)로 양성 소견을 보였다. AST 18 IU/L (0-35), ALT 32 IU/L (0-40)로 간기능검사는 정상이었다. 내원 당시 촬영한 갑상선스캔에서 갑

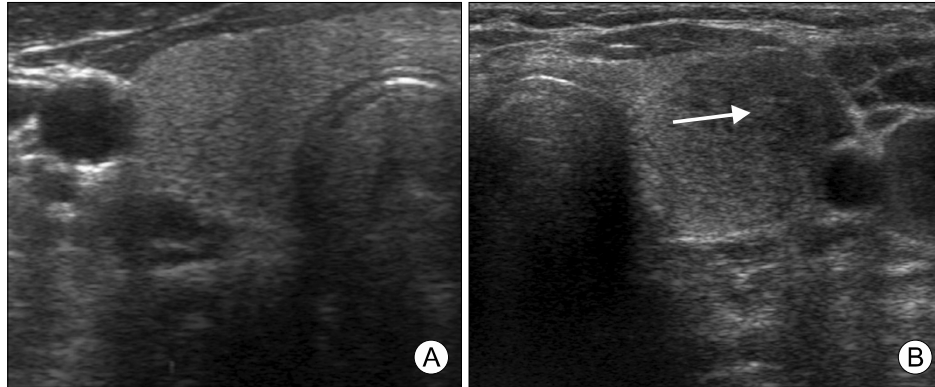


Fig. 1. Thyroid ultrasound in transverse view showed a homogeneous parenchyma of the right lobe (A) and a heterogeneous hypoechoic area of the left lobe (arrow, B) during a local clinic visit.

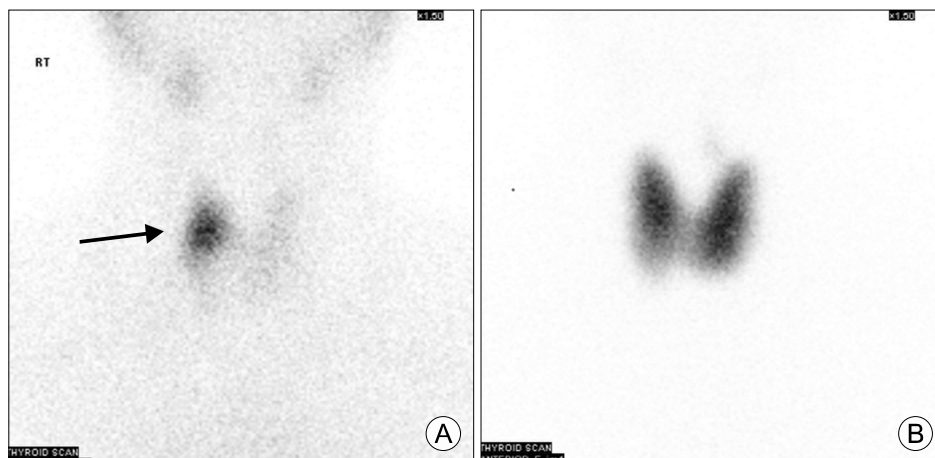


Fig. 2. Thyroid scan with Tc-99m pertechnetate showed decreased tracer activity in thyroid gland except focal uptake of the upper of right lobe (arrow, A) during a first visit to our hospital and increased tracer uptake in thyroid gland after 4 months (B).

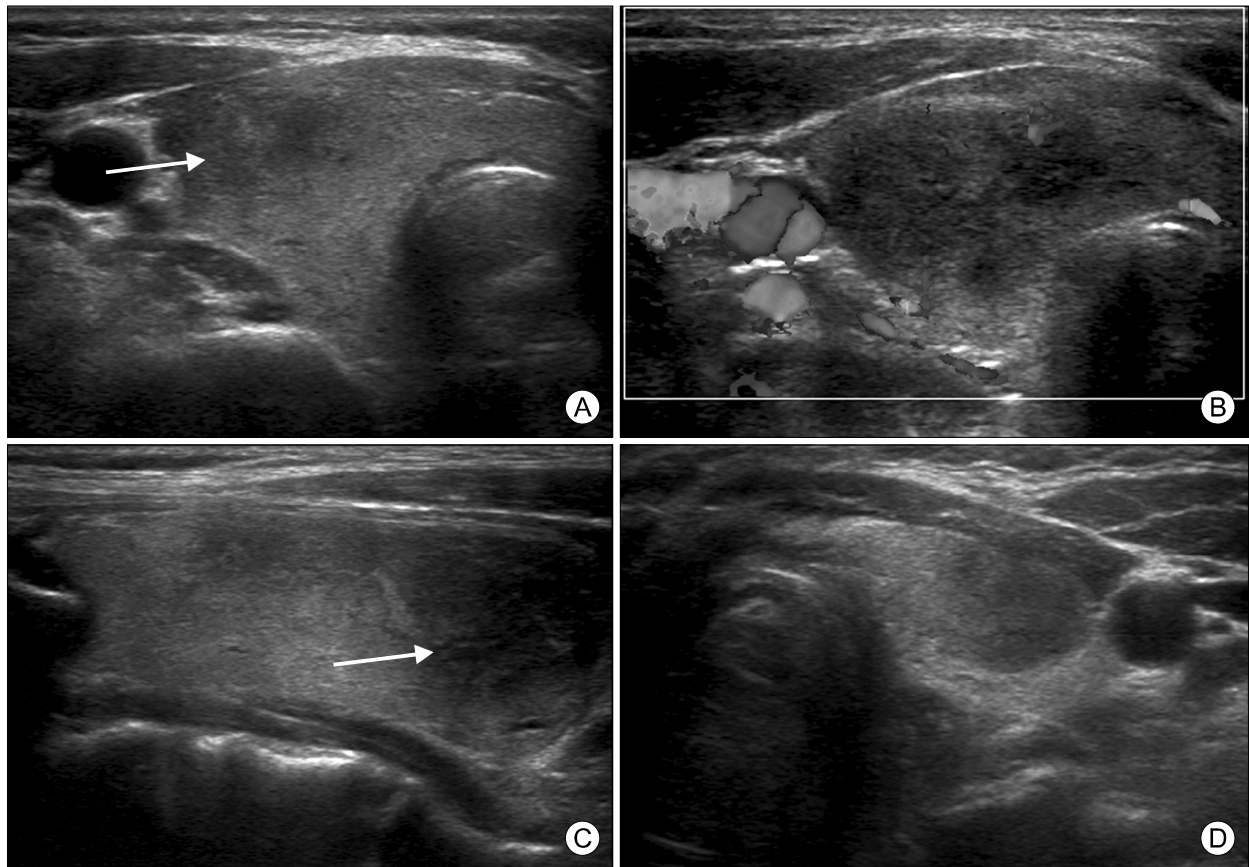


Fig. 3. Thyroid ultrasound showed a heterogeneous parenchyma (A) and less blood flows (B) on the inferior aspects of the right lobe in transverse view and longitudinal view (C). The Left lobe showed homogeneous parenchyma in transverse view (D) during a first visit.

Table 1. Therapy according to progress

Visit	Medication
During a local clinic	Prednisolone 15 mg/day for 2 weeks
During a first visit	Prednisolone 5 mg/day for 2 weeks Prednisolone 30 mg/day for 2 weeks → tapering stop about 2 weeks b-blocker 40 mg/day
After 4 months	Methimazole 30 mg/day b-blocker 40 mg/day

상선 우엽 상부를 제외한 나머지 부위에서 방사성핵종의 섭취가 감소하는 소견을 보였다(Fig. 2A). 갑상선 초음파에 갑상선 우엽 중간에서부터 하부까지 경계가 불분명한 저에코 영역이 있었고 환자는 이 부위에서 압통을 호소하였으며, 갑상선 좌엽의 저에코 영역은 이전 초음파와 비교하여 감소되어 있었다(Fig. 3). 상기 소견을 종합해서 갑상선 좌엽에서 우엽으로 이행한 아급성 갑상선염(creeping thyroiditis)으로 진단하고, 프레드니솔론 30 mg과 베타차단제 40 mg를 투여하였다(Table 1). 스테로이드 투여 후 갑상선 우엽의 통증은

완화되었다. 내원 1개월 후 시행한 유리 T4 1.16 ng/dL, T3 1.67 ng/mL, 갑상선자극호르몬 0.006 uIU/mL로 다소 감소하였으나, 내원 2개월째 시행한 유리 T4 3.37 ng/dL, T3 3.24 ng/mL, 갑상선자극호르몬 0.005 uIU/mL로 다시 증가한 소견 보였다. 내원 4개월째 시행한 유리 T4 5.91 ng/dL, T3 6.89 ng/mL, 갑상선자극호르몬 0.005 uIU/mL로 갑상선호르몬이 지속적으로 상승되었다. 갑상선자극호르몬수용체항체는 처음 내원할 당시 1.32 IU/L에서 내원 4개월째 검사에서 26.95 IU/L로 증가하였고, ESR은 84 mm에서 36 mm로 감소되었다

(Fig. 4). 내원 4개월째 다시 시행한 갑상선스캔은 이전 결과와 비교하여 볼 때 갑상선이 전반적으로 커져 있었으며, 방사성핵종의 섭취는 전체적으로 증가되어 있었다(Fig. 2B). 추적 관찰한 갑상선 초음파검사서 갑상선 비대가 관찰되었고, 처음 내원 당시 우엽 하부에 보였던 저에코 영역은 보이지 않았다(Fig. 5). 갑상선 실질이 전반적으로 거칠고 저에코 소견을 보였으며,

도플러 검사에서 갑상선 실질에 혈류 분포는 증가되어 있었다. 이런 소견들로 보아 아급성 갑상선염 후 그레이브스병이 발생한 것으로 판단하고 항갑상선제 메티마졸 30 mg과 베타차단제 40 mg 투여를 시작하였다(Table 1). 이후 환자는 개인 사정으로 개인의원에서 추적 관찰하기로 하였다.

고 찰

아급성 갑상선염의 전형적 임상 경과로는 갑상선중독기, 갑상선기능저하기, 무증상의 회복기 등을 거쳐 수주에서 수개월 내에 보존적 치료만으로도 완전히 호전된다. 약 10%에서 영구적인 갑상선기능저하증을 초래하거나 드물게 재발을 하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 동반된 경우는 흔하지 않은 것으로 알려져 있다. Nakano 등⁹⁾은 24년 동안 7예를 경험하였다고 보고하였으며, 문헌에서는 26예가 보고되었다.^{2-5,7,9-16)} 대부분의 증례의 경우, 아급성 갑상선염이 발병한 후에 그레이브스병이 발생하였으며, 아급성 갑상선염이 발생한 후 38일에서 18개월 후에 그레이브스병이 발생하였다. 최근 Hoang 등¹⁷⁾은 갑상선 질환의 강한 가족력이 있으면서 인체 백혈구 항원

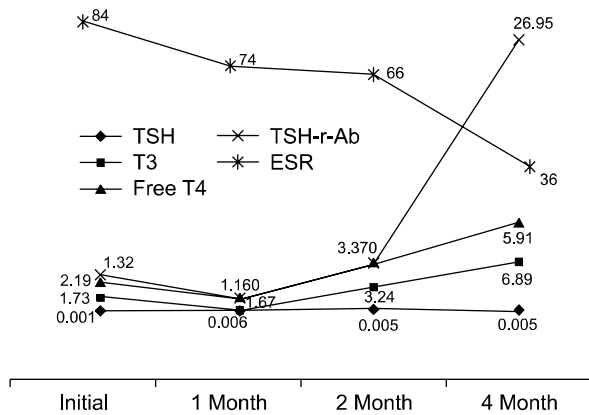


Fig. 4. Changes of thyroid function test. TSH: thyroid-stimulating hormone, TSH-r-Ab: TSH-receptor antibody, ESR: erythrocyte sedimentation rate.

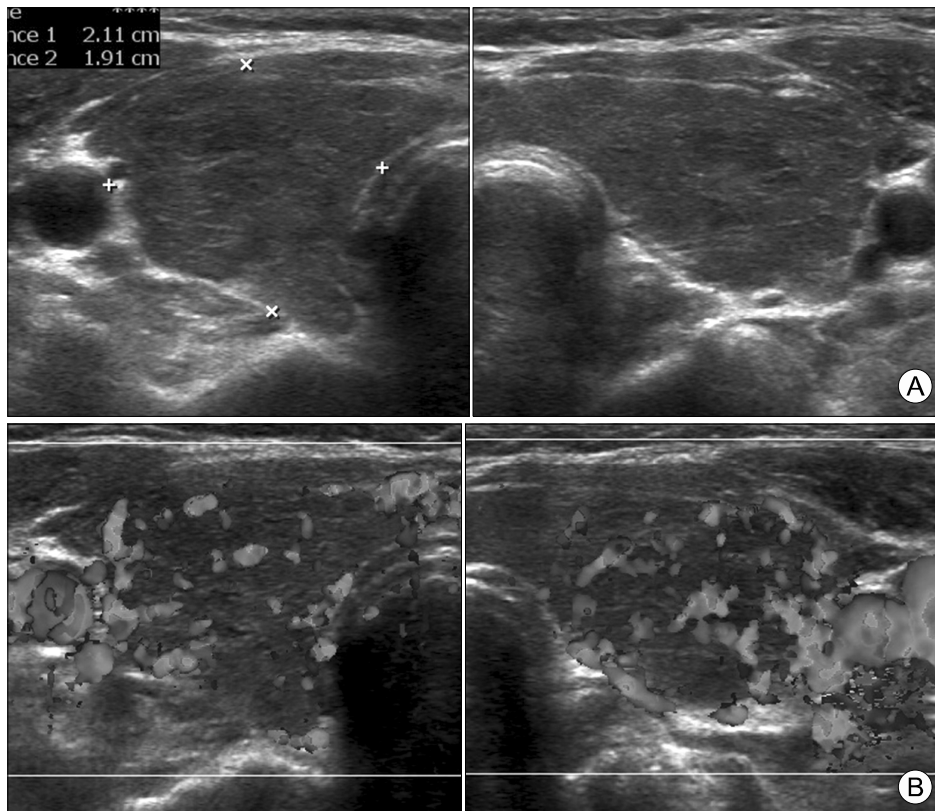


Fig. 5. Thyroid ultrasound in transverse view showed a heterogeneous parenchyma (A) and an increased blood flows (B) of the thyroid gland after 4 months.

(human leukocyte antigen, HLA) 검사에서 양성을 보인 환자에서 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 동시에 발생한 경우도 처음으로 보고하였다. 하지만 Pichler 등¹⁸⁾은 그레이브스병이 발생하여 치료 후 관해가 온 환자에서 오랜 시간이 지난 후에 아급성 갑상선염이 발생하였다고 보고하였다. 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 동반된 경우 두 질환이 서로의 발병에 영향을 주는지에 대해 고려해 보아야 한다. 현재까지는 아급성 갑상선염과 그레이브스병이 우연히 동반되었을 것으로 생각되고 있다. 이에 대한 근거로는 아급성 갑상선염의 원인은 명확하게 밝혀져 있지는 않으나 상기도 감염이 자주 선행되는 것으로 보아 볼거리 바이러스, 인플루엔자바이러스, 아데노바이러스 등 바이러스 감염으로 인한 염증성 질환으로 생각되며,³⁾ 그레이브스병은 자가면역질환으로 두 질환의 병태생리가 다르기 때문이다. 그러나 아급성 갑상선염에서도 갑상선자가 항체가 양성을 보이기도 한다.^{2,6,11)} 이러한 항체들은 질환의 초기에 관찰되고 추적 관찰에서 감소하여 아급성 갑상선염의 발병에 기여한다기보다는 염증성 방출에 의한 이차적인 현상으로 받아들여지고 있다.^{6,19)} 보고된 증례들의 대부분은 아급성 갑상선염이 그레이브스병에 앞서 발생하였기 때문에, 아급성 갑상선염이 갑상선 손상을 유발하고 잠복기의 그레이브스병을 면역적으로 활성화시켰을 가능성을 고려해 볼 수 있다. Iitaka 등¹¹⁾은 갑상선자극호르몬수용체항체를 매개로 한 갑상선기능이상인 아급성 갑상선염을 앓은 일부 환자에서 발생할 수 있음을 보고하였다. 본 증례에서도 아급성 갑상선염이 발생한 후 이어서 그레이브스병이 발생하였으며, 처음 내원 당시 약 양성을 보였던 갑상선자극호르몬수용체항체가 유리 T4가 증가함에 따라 내원 4개월 후 급격한 상승을 보였던 점을 고려하면 아급성 갑상선염이 갑상선자극호르몬수용체항체의 활성화를 통해 잠복기의 그레이브스병을 활성화시켰을 수 있음을 고려해 볼 수 있다. 또한, 본 증례에서 HLA 검사를 시행하지는 못하였지만, HLA-D3, -B35, -B46에서 양성을 보인다는 보고들이 있어 병인으로 유전적 감수성이 연관되어 있을 것으로 생각된다.^{14,16,17)}

일본갑상선학회에서는 압통을 동반한 갑상선비대, CRP나 ESR의 증가, 갑상선중독증 소견을 보인 경우 아급성 갑상선염으로 정의하고 있다.²⁰⁾ 본 증례에서 갑상선 좌엽에서 우엽으로 이행하는 경부 통증과 압통이 동반되고, 급성 염증 반응 지표인 CRP와 ESR이 증가하였으며, 갑상선기능검사에서 갑상선중독증을 보인 점들은 파행성 아급성 갑상선염으로 진단을 내릴 수

있는 소견이다. Jeon 등⁶⁾의 국내 보고에서는 파행성 갑상선염이 비파행성 군보다 자가항체의 출현 빈도가 낮고, 전신 증상이 심하며, 경구 스테로이드 투여한 경우가 많은 등 치료 기간이 긴 양상을 보였다. 본 환자에서도 전신증상이 심했으며, 스테로이드로 치료한 경우로 이는 파행성 갑상선염 군의 특징과 유사하였다. 본 증례의 경우, 아급성 갑상선염 진단 당시 자가항체가 양성이었고 5-6개월 후에 그레이브스병으로 발병하였다. 이는 Cheong 등⁷⁾이 국내에 처음으로 보고한 자가항체가 양성이었던 비파행성 아급성 갑상선염 환자에서 2년 후에 그레이브스병이 발병된 경우보다 발생 시기가 빠르다. 그 환자에서는 아급성 갑상선염 진단 당시 갑상선스캔에서는 갑상선 양엽에서 섭취 감소가 있었고, 그레이브스병 발병 후 프로필티오우라실 300 mg 사용 후 2-3개월에 유리 T4가 정상 범위로 떨어져 항갑상선제에 대한 반응은 일반적인 그레이브스병과 유사하였다. 아급성 갑상선염은 갑상선스캔에서 갑상선 파괴로 인해 갑상선이 방사성핵종을 섭취하지 못해 갑상선이 보이지 않는데, 본 증례의 경우 갑상선스캔에서 갑상선의 다른 부위에는 방사성핵종의 섭취가 없었지만, 갑상선 우엽 상부는 방사성핵종의 섭취가 있어 일반적으로 아급성 갑상선염에서 볼 수 있는 결과와는 다른 소견을 보였다. 이러한 결과는 환자가 임상적으로 발현하지 않은 그레이브스병을 가지고 있었기 때문에 통증과 압통이 있었던 부위에는 갑상선스캔에서 방사성핵종의 섭취가 감소되어 갑상선이 보이지 않았지만 갑상선 우엽 상부의 경우 초음파에서 저에코 소견을 보이지 않았고 갑상선스캔에서 방사성핵종의 섭취가 되었던 것으로 생각된다.

본 증례는 파행성 아급성 갑상선염 후 5-6개월에 그레이브스병이 발병한 드문 경우이다. 아급성 갑상선염 진단 당시 갑상선과 관련된 자가항체가 양성을 보이고 추적검사에서 갑상선호르몬 수치가 지속적으로 상승하는 경우 그레이브스병의 발병 가능성을 고려하여 다시 검사를 진행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 이행성 갑상선염, 그레이브스병, 아급성 갑상선염.

References

- 1) Greene JN. Subacute thyroiditis. *Am J Med* 1971;51(1):97-108.
- 2) Volpe R, Row VV, Ezrin C. Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27(9):1275-84.

- 3) Lazarus JH. *Silent thyroiditis and subacute thyroiditis*. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
- 4) Wartofsky L, Schaaf M. *Graves' disease with thyrotoxicosis following subacute thyroiditis*. *Am J Med* 1987;83(4):761-4.
- 5) Wang X, Renedo MF. *Graves' disease occurring after hyperparathyroidism and subacute thyroiditis*. *Endocr Pract* 2004;10(6):509-11.
- 6) Jeon JS, Kim WB, Park HY, Park YJ, Chung HK, Choi SJ, et al. *The incidence of thyroid autoantibody in subacute thyroiditis and the clinical characteristics of greeping thyroiditis*. *J Korean Soc Endocrinol* 1996;11(4):438-46.
- 7) Cheong HC, Noh HJ, Park BH, Cho CG. *A case of Graves' disease following subacute thyroiditis*. *Korean J Med* 2011;80(5):595-9.
- 8) Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. *Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2100-5.
- 9) Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. *Graves' disease following subacute thyroiditis*. *Tohoku J Exp Med* 2011;225(4):301-9.
- 10) Perloff WH. *Thyrotoxicosis following acute thyroiditis; a report of 5 cases*. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16(4):542-6.
- 11) Iitaka M, Momotani N, Hisaoka T, Noh JY, Ishikawa N, Ishii J, et al. *TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(4):445-53.
- 12) Grunenberger F, Chenard MP, Weber JC, Jaeck D, Schlienger JL. *Relapse of Graves' disease after subacute thyroiditis*. *Thyroid* 1998;8(8):683-5.
- 13) Sheets RF. *The sequential occurrence of acute thyroiditis and thyrotoxicosis*. *J Am Med Assoc* 1955;157(2):139-40.
- 14) Bartalena L, Bogazzi F, Pecori F, Martino E. *Graves' disease occurring after subacute thyroiditis: report of a case and review of the literature*. *Thyroid* 1996;6(4):345-8.
- 15) Bennedbaek FN, Gram J, Hegedus L. *The transition of subacute thyroiditis to Graves' disease as evidenced by diagnostic imaging*. *Thyroid* 1996;6(5):457-9.
- 16) Fukata S, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Kuma K, Sugawara M. *Development of Graves' disease after subacute thyroiditis: two unusual cases*. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126(6):495-6.
- 17) Hoang TD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. *Simultaneous occurrence of subacute thyroiditis and Graves' disease*. *Thyroid* 2011;21(12):1397-400.
- 18) Pichler R, Wolf S, Bogner S, Sulzbacher H, Shamiyeh A, Maschek W. *Subacute thyroiditis with cell destruction and temporary hyperthyroidism in Graves' disease--case report*. *Acta Med Austriaca* 2002;29(4):137-40.
- 19) Werner SC. *Graves' disease following acute (subacute) thyroiditis*. *Arch Intern Med* 1979;139(11):1313-5.
- 20) Cheng H, Yan H, Bai LJ, Wang BG. *Exploration of whole brain networks modulated by acupuncture at analgesia acupoint ST36 using scale-specific wavelet correlation analysis*. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(13):2459-64.