

동시 병발한 그레이브스병과 중증근무력증의 수술적 치험 1예

아주대학교 의과대학 일반외과학교실, 신경과학교실*, 내분비대사내과학교실**, 흉부외과학교실*** 및 병리학 교실****

류기선 · 소의영 · 주인수* · 정윤석** · 류한영*** · 진윤미**** · 김명욱

ABSTRACT

A Case of Graves' Disease associated with Myasthenia Gravis treated by Bilateral Subtotal Thyroidectomy and Total Thymectomy

Ki Sun Ryu, M.D., Euy Young Soh, M.D., In Soo Joo, M.D.*, Yoon Sok Chung, M.D.**,
Han Young Ryu, M.D.***, Yoon Mi Jin, M.D.**** and Myung Wook Kim, M.D.

Department of General Surgery, Neurology, Endocrinology and metabolism**,
Cardiovascular Surgery*** and Pathology****, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Graves' disease occur in association with myasthenia gravis is rare. We report a case of Graves' disease and myasthenia gravis treated by bilateral subtotal thyroidectomy and total thymectomy simultaneously. A 37 year old woman was admitted with anterior neck mass and ptosis. Various examinations were compatible with combined Graves' disease and myasthenia gravis. The bilateral subtotal thyroidectomy and total thymectomy were done simultaneously. The pathologic diagnosis was Graves' disease and thymic hyperplasia. The patients postoperative course was uneventful. The thyroid function of patient became euthyroid and the clinical symptoms related with myasthenia gravis resolved during follow up period. (J Kor Soc Endocrinol 12:473-477, 1997)

Key Words: Graves' disease, Myasthenia gravis, Bilateral subtotal thyroidectomy, Total thymectomy

서 론

그레이브스병과 중증근무력증이 동시에 병발하는 경우는 드물며, 같은 면역학적 병태 기전인 자가 면역 질환에 의한 것으로 알려져 있다. 중증근무력증 환자의 약 5%에서 그레이브스병이 보고되고 그레이브스병 환자의 약 0.2%에서 중증근무력증이 동반되는 것으로 보

고되고 있다[1]. 문헌 고찰 결과 국외에서는 증례 보고 형식과 Review 형식으로 드물게 보고되고 있으나 국내에서는 아직 이에 관한 보고가 거의 없는 실정이다. 이에 저자 등은 최근 그레이브스병과 중증근무력증이 동시에 병발한 환자에서 양측 갑상선 아전절제술과 흉선 전절제술을 동시에 시행하여 치험한 1예를 보고하는 바이다.

Fig. 1. CT findings of neck and chest. (a) The upper shows that both lobes of thyroid(arrow) was enlarged without tumor. (b) The lower shows that homogenous low density lesion(arrow) was noted from surrounding aortic arch with intact fat tissue.

증 례

환 자: 김 ○ 숙, 37세 여자

주 소: 경부 종괴, 안검하수

현병력: 환자는 10개월 전부터 서서히 커지는 경부 종괴와 1개월 전부터 시작된 우측 안검하수를 주소로 1997년 3월 본원에 내원하였다. 내원시 전신 쇠약 및 무력증, 체중 감소(최근 1달간 4kg), 우측 안검하수 및 복시 등이 있었고 전신 쇠약과 안검하수는 휴식 후에는 호전되었다고 한다. 빈맥, 진전, 신경질, 열을 견디지 못함 등은 없었으나 애성이 있었다.

과거력: 환자는 위 주소로 외부 병원에서 9개월간 항갑상선제를 투여받았으며 그의 특이 사항은 없었다.

가족력: 별 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 혈압, 맥박 및 체온은 정상 범주였다. 전경부에 약 5×7cm 크기의 부드럽고 전반적인 비대 를 보이는 미만성 갑상선종이 촉진되었으며 잡음은 들 리지 않았다. 흉부 진찰 소견상 특이 소견은 없었고 신 경학적 진찰 소견상 우측 주시시 복시를 제외하고는 모 두 정상이었다. 양측 성대의 마비는 없었으나 전반적인 충혈이 관찰되었다.

검사 소견: 말초혈액검사상 Hb 12.4g/dL, Hct 37.2 %, 백혈구 6700/mm³, 혈소판 72,000/mm³이었고 혈청 생화학 소견은 공복 혈당 164 mg/dL, BUN 14.3 mg/dL, Cr 0.5mg/dL, Total protein 6.5g/dL, albumin

3.8g/dL, Na 137mMol/L, K 4.5mMol/L, Ca 9.5 mg/dL, inorganic phosphorus 5.3mg/dL, AST 18U/L, ALT 27U/L, Alkalline phosphate 133U/L, 총콜레스테롤 129mg/dL이었다.

내분비학적 검사 소견: 혈청 T₃ 800ng/dL 이상(정상 범주: 60~180ng/dL), 유리 T₄ 5.01ng/dL(정상 범주: 0.8~1.5ng/dL), TSH 0.01 IU/mL 이하(정상 범주: 0.35~5.5 IU/mL), anti-microsomal antibody 4,836 U/mL(정상 범주: 0~100 U/mL), TBII(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin) 92 U/L(정상 범 주: 0~9 U/L)의 소견이었다. 혈청 rheumatoid factor와 anti-nuclear antibody는 정상 범주였다. 반복적 신경 자극 검사(Jolly test)와 혈청 acetylcholine receptor antibody는 0.1ng/dL(정상 범주: <0.2ng/dL)로 정상 범위이었으나 Tensilon 검사는 양성 반응이었다. 근전 도 검사는 정상 소견이었다.

방사선 소견: 경부 및 흉부 X-ray는 정상이었고 경 부 및 흉부 CT 소견상 전반적인 갑상선의 비대 소견을 보였고(Fig. 1-(a)) 대동맥궁의 앞쪽으로 흉선의 전반적 인 비대 소견이 보이나 종양은 보이지 않았다(Fig. 1-(b)). 이 환자의 질환은 그레이브병과 동시에 병발한 중증근무력증(osserman classification I, ocular type)의 진단하에 수술을 시행하였다.

수술전 경과: 그레이브스병에 대한 수술 전 처치로 propranolol, propylthiouracil를 2개월 투여하고 수술 1 주일전부터 Lugol solution을 같이 복용시켰으며, 수술

전 갑상선 기능은 혈청 T₃ 90.6ng/dL, T₄ 8.30g/dL(정상 범주: 4.5~10.9g/dL), TSH <0.03 IU/mL였다. 중증근무력증은 long-acting anticholinesterase인 pyridostigmine 240mg/day을 투여하였으며 증상의 호전을 보이고 있었다. 수술은 먼저 경부 절개를 이용하

여 양측 갑상선 아전절제술을 시행한 후, 정중 흉골 절개를 하여 흉선의 전절제술 및 주위 지방 조직의 완전 제거를 시행하였다(Fig. 2).

병리 조직 소견: 제거된 갑상선은 90gm이었고 양측에 6gm 정도를 남겨 두었다. 수술 후 병리 소견은 그레이브스병에 합당한 소견이었고(Fig. 3-(a)) 제거한 흉선은 48gm이며 7×5cm의 크기로 병리 소견은 여포성 과증식(follicular hyperplasia; Fig. 3-(b))이 관찰되었으며 종양은 없었다.

수술후 경과: 수술 1주일후 검사한 혈청 T₃ 151 ng/dL, T₄ 8.4g/dL, TSH <0.15 IU/mL, 유리 T₄ 1.18 ng/dL로 정상 소견이었다. 환자는 수술후 pyridostigmine을 180mg/day으로 감량 투여하였고, 안검하수 및 복시의 증상이 많이 호전되었으며 수술후 16일째에 별 문제없이 퇴원하였다. 퇴원 4개월 후 환자의 갑상선 기능은 정상이고 pyridostigmine 180mg/day를 투여중이며 복시의 증상은 소실되었고, 안검하수의 증상은 많이 호전되었으나 아직 남아있다.

고 찰

Fig. 2. Gross features of resected thyroid and thymus. The upper thyroid was 3.5×4.5cm in size, 90gm in weight. The lower thymus was 5×7cm in size, 48gm in weight.

저자들은 최근 3년간 142예의 그레이브스병과 34예의 중증근무력증을 경험하였으나 이들이 동시에 병발한 경우는 처음이었다. 이와같이 그레이브스병과 중증근무력증이 동시에 병발한 경우는 드문 것으로 알려져

Fig. 3. Microscopic features of resected thyroid and thymus. (a) The upper thyroid shows distended follicles with pale colloid and scalloping(arrow) (b) The lower thymus shows the follicular hyperplasia with formation of germinal center.

있다[2].

일반적으로 중증근무력증을 동반한 그레이브스병 환자가 동반하지 않은 경우보다 젊은 연령에서 발병하는 것으로 알려져 있다[3]. 남녀 성비는 그레이브스병이 1:5이고 중증근무력증이 2:3으로, 두 질병을 가진 경우는 여러 문헌 등의 보고에서 1:2.6으로 역시 여자에게 호발하는 것으로 알려져 있다.

그레이브스병과 중증근무력증이 동시에 각각 발생이 되는지 또는 원인적으로 관련이 있는지를 규명하는 것은 어려운 일이다. 그것은 각 질병을 유발하는 데 관련된 요인들이 서로 다르기 때문이다. 그러나 두 질병이 동반되어 나타나고 특히 중증근무력증에서 류마치스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창 및 악성 빈혈 등과 동반되는 것으로 보아, 동일한 자가 면역 이상의 병태 기전이 라고 생각되어진다[4].

그레이브스병은 임상적으로 갑상선의 비대, 갑상선 기능항진증 및 안구 돌출 등의 증상과 혈청 T₃, T₄의 증가, 혈청 TSH의 감소, RAI uptake의 증가 및 TSI (thyroid stimulating immunoglobulin)의 증가 및 TBII (thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin)의 증가로 진단한다. 중증근무력증의 진단은 약물 반응 검사, 근전도 및 acetylcholine receptor antibody를 측정하는 것으로 가능하다. 약물 반응 검사는 short-acting anticholinesterase인 edrophonium(Tensilon)을 주사하여 근육의 강도가 30초에서 60초 이내에 호전되는 것으로 그 민감도는 ocular type이 88%, generalized type이 90~100%이다. Ocular type의 중증근무력증의 경우, 반복적 신경 자극 검사(Jolly test)의 민감도는 약 60%인 반면, 단일 섬유 근전도 검사는 90~100%의 민감도를 보인다. 그리고 ocular type의 중증근무력증 환자의 약 76%에서 혈청 acetylcholine receptor antibody의 증가가 관찰된다[5].

그레이브스병에 대한 치료로는 항갑상선제의 투여, 방사선 요오드의 사용 및 수술적 치료가 있다. 이중 항갑상선제의 사용은 오랜 치료 기간, 약물에 대한 부작용 및 높은 재발률의 문제점이 있고, 방사선 요오드 치료는 높은 갑상선 기능 저하증의 발생 및 방사선 피폭 피해 등으로 젊은 연령의 가입기 여성에서는 수술적 치료를 고려해 볼 수 있다. 수술은 일반적으로 양측 갑상

선의 아전절제술을 시행하며, 5gm~10gm의 갑상선 조직을 남기면 80~90%에서 정상 갑상선 기능을 유지할 수 있다.

중증근무력증의 치료로는 anticholinesterase, 면역억제제 등의 약물 치료, 혈장 교환술 그리고 흉선 제거술 등의 수술적 치료가 있다. Anticholinesterase 중 short-acting 제제는 진단적인 목적을 위하여 주로 사용하며 치료 목적으로는 long-acting 제제인 pyridostigmine(mestinon)을 흔히 사용한다. 이 약물들은 부작용으로 cholinergic crisis를 일으킬 수 있으므로 주의해야 한다. 이외에 corticosteroid 제제를 사용하여 약 80%에서 증상을 호전시킬 수 있으나 장기 사용에 따른 부작용과 중지 후의 근무력증의 재발 때문에, anticholinesterase의 부작용을 보이는 경우나 흉선제거술 전 처치로 주로 사용된다. 전신적 중증근무력증을 보이는 경우는 혈장 교환술을 시행하면 90%까지 증상의 호전을 기대할 수 있으나 세균 감염, 출혈 등의 부작용 등을 야기할 수 있다. 최근에는 immunoglobulin 정맥 주사가 중증근무력증의 치료에 시도되고 있다. 수술적 치료는 흉선 및 주위 지방 조직을 완전히 제거해야 한다.

중증근무력증에서 흉선은 그 자체가 자가 항체의 근원인지 알 수는 없지만 다음과 같은 사항이 흉선이 근무력증의 발생 및 경과에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 첫째, 중증근무력증의 약 80%에서 흉선의 이상 소견이 발견되는 데, 이중 약 75%는 여포성 과증식(follicular hyperplasia)이 있고, 드물게 흉선종이나 흉선암을 보이기도 한다[6]. 특히 B형 인과구를 가지고 있는 여포의 과증식으로 acetylcholine receptor에 대한 항체를 과생산하게 되며 이 결과 중증근무력증의 여러 증상이 생기게 된다. 둘째, 일반적으로 흉선의 근육성 세포(thymic myoid cell)가 항체의 형성을 일으키는 주요 항원인 것으로 알려져 있다[7]. 셋째, 흉선 제거술 후에 중증근무력증의 호전, 재발의 지연 및 투여 약물의 감량 등의 효과를 보이고 있다.

흉선의 제거술은 경흉골법(transsternal approach)과 경경부법(transcervical approach)이 있으나 흉선의 완전한 제거와 흉선 주위 지방 조직의 철저한 광청 등이 중증근무력증의 재발에 중요한 요인인 것으로 알려져 있다[8]. Angelos 등[9]은 ocular type의 중증 근무력증

에서, 조기에 흉선 제거술을 시행하는 것이 증상의 완전한 소실이나 재발까지의 기간의 연장이나 사망률의 감소를 초래한다고 보고하고 있다.

중증근무력증 환자에서 흉선 제거술의 주요 위험은 호흡 부전, 종격염 및 cholinergic crisis이다. 수술후 호흡 부전은 흔히 발생하며, 특히 진행된 형태의 중증근무력증에서 주로 일어나고 이외 수술도중 횡격 신경의 손상으로 야기된 횡격막 기능의 저하로 일어난다. 다행히 대부분의 환자는 인공 호흡기와 anticholinesterase의 투여에 잘 반응한다. 종격염은 대부분 staphylococcus aureus에 의한 것으로 적절한 항생제의 투여와 외과적 데브리탕에도 불구하고 높은 사망률과 합병증을 유발한다[10].

본 증례와 같이 그레이브스병과 중증근무력증을 동반한 환자는 매우 드물며 최소의 합병증과 사망률로 수술적 치료가 가능하며 더많은 역학적, 임상적 및 분자 생물학적 연구가 필요하리라 여겨진다.

요 약

저자들은 최근 그레이브스병과 중증근무력증을 동반한 37세 여자 환자에서 양측 갑상선 아전절제술과 흉선 전절제술을 동시에 시행하여 치험한 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N: Neuro-muscular transmission in thyrotoxicosis. *J Neurol Sci* 43:47-57, 1979

2. Sahay BM, Blendis LM, Greene R: *Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. Br Med J* 1:762, 1996

3. Mariko O, Noboru H, Junichi Y, Jaeduk N, Hirotohi M, Kunihiko I: *Myasthenia gravis associated with Graves' disease in Japan. Jpn J Med* 26:2-6, 1987

4. Drachmann DB: *Myasthenia gravis. N Engl J Med* 330:1797-1810, 1994

5. 서대원, 주인수, 이광우: 중증근무력증에서 제반 검사법의 진단적 의의. *대한신경과학회지* 12:694-701, 1994

6. Marjoie ES: *Myasthenia gravis-a clinical and basic science review. JAMA* 250:2516-2521, 1983

7. Reinhard H, Hartmut W: *The thymus in myasthenia gravis. Neurologic Clinics of North America.* 12:331-342, 1994

8. Akira M, Yosuke Y, Hiroshi N, Ichiro F, Satoshi K, Masayoshi K, Yochitaka F, Yasumasa M: *Extended thymectomy for myasthenia gravis patient: a 20-year review. Ann Thorac Surg* 63: 853-859, 1996

9. Angelos EP, Gabriel G, Peter K, James BE, Richard PF, Jason P, Arthur HA: *Effects of thymectomy in myasthenia gravis. Ann Surg* 206:79-88, 1987

10. Peggy G, John JF: *Combined surgical management of myasthenia gravis and Graves' disease. Southern Med J.* 81:783-787, 1988