

# 그레이브스병에서 방사성요오드 치료 후 발생한 갑상샘항진증 악화의 지연된 발현

이지현<sup>1</sup>, 나현진<sup>1</sup>, 박진우<sup>1</sup>, 이철호<sup>1</sup>, 한현정<sup>1</sup>, 김태호<sup>2</sup>, 김세화<sup>2</sup>

<sup>1</sup>명지병원 내과, <sup>2</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 내과학교실

## Delayed presentation of aggravation of thyrotoxicosis after radioactive iodine therapy at Graves disease

Ji-Hyun Lee<sup>1</sup>, Hyun-Jin Na<sup>1</sup>, Jin-Woo Park<sup>1</sup>, Cheol-Ho Lee<sup>1</sup>, Hyun-Jeong Han<sup>1</sup>,  
 Tae-Ho Kim<sup>2</sup>, Se-Hwa Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Goyang; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Catholic Kwandong University College of Medicine, Gangneung, Korea

Radioactive iodine (RAI) therapy is widely used for the treatment of Graves disease. After RAI therapy, 44% become hypothyroid and up to 28% remain hyperthyroid. The development of thyrotoxicosis after RAI therapy is believed to be mediated by 2 different mechanisms: a transient increased release of thyroid hormone due to radiation thyroiditis and the rare development of Graves disease due to the formation of antibodies to the thyroid-associated antigens released from the damaged follicular cells. A 55-year-old woman was hospitalized with severe headache, weight loss, and palpitation. She received a dose of 7 mCi of RAI (I-131) about 6 weeks earlier. Thyroid function test showed 7.98 ng/dL free T4, >8 ng/mL T3, <0.08 μIU/L thyroid stimulating hormone, and high titer thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) (85.8 IU/L). She improved with propylthiouracil, propranolol, and steroid treatment. The TSI, however, was persistently elevated for 11 months.

**Keywords:** Thyrotoxicosis; Graves disease; Radioactive iodine therapy

### 서론

그레이브스병은 갑상샘 자극호르몬 수용체에 대한 자가항체가 갑상샘을 자극함으로써 갑상샘항진증과 미만성 갑상샘종대를 발생시켜 심각한 대사 불균형을 유발하는 자가면역 질환이다[1]. 그레이브스병의 치료에는 항갑상샘제, 방사성요오드 및 수술 등이 있다[2,3]. 이 중 방사성요오드 치료는

갑상샘세포에 축적된 <sup>131</sup>I에서 방출되는 베타선이 갑상샘 조직을 파괴하는 방법이다. 이때 손상된 세포에서 다량의 갑상샘호르몬이 방출되어 일시적으로 갑상샘증독 증상이 나타날 수 있으며, 보통 치료 후 3-10일 경에 나타난다. 드물게 방사성요오드 치료 시 손상 받은 갑상샘 여포세포에서 방출되는 갑상샘과 관련된 항원들에 대한 자가면역 항체생성이 증가하여 그레이브스병이 악화되는 것이 보고되고 있으나, 이에 대한 국내보고는 거의 없는 실정이다. 본 증례에서는 방사성요오드 치료 6주 후 갑상샘자극호르몬 수용체 항체가 급격하게 증가하면서 지연된 갑상샘항진증의 악화가 발생하였기에, 이를 보고하고자 한다.

Received: September 11, 2013, Revised: December 30, 2013, Accepted: January 8, 2014

Corresponding Author: Se Hwa Kim, Department of Internal Medicine, Catholic Kwandong University College of Medicine, 306 Anagi-ro, Gyeongang-gu, Incheon 407-060, Korea  
 Tel: +82-32-553-5384, Fax: +82-32-545-0975  
 E-mail: bonesh@naver.com

### 증례

**환 자:** 여자, 55세

**주 소:** 심한 두통과 체중감소

**현병력:** 환자는 약 6년 전부터 그레이브스병을 진단받고 메티마졸을 복용 중이었고, 최근 7개월 동안 메티마졸 7.5 mg 복용으로 갑상선기능은 정상으로 유지하고 있었다. 메티마졸을 7.5 mg 미만으로 감량한 경우 갑상샘기능이 상승하여 더 이상의 감량이 어렵고, 전체 메티마졸을 복용한 기간이 6년으로 매우 길었기 때문에 방사성요오드 치료를 계획하였다. 방사성요오드 치료 전 3일 동안 메티마졸 복용을 중단한 이후, 내원 6주전 7mCi의 방사성요오드 치료를 시행하였다. 내원 1주전부터 시작된 심한 두통, 오심 및 전신무력감으로 내원하였고, 1개월 동안 10 kg의 체중감소가 있었다. 또한 심계항진, 식욕저하, 수면장애 및 안구 불편감 등을 호소하였다.

**과거력:** 6년 전 고혈압, 4년 전 뇌졸중을 진단받고 약물을 복용 중이었다.

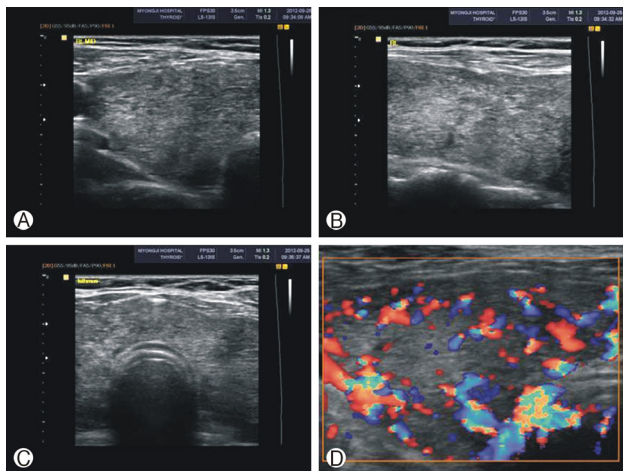
**신체검사 소견:** 내원 당시 의식은 명료하였고, 혈압 130/72 mmHg, 맥박수 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 신장 158 cm, 체중 55.7 kg, 체질량지수 22.4 kg/m<sup>2</sup>였다. 양안이 경도로 돌출되어 있었으나, 방사성요오드 치료 전에 비해 악화된 소견은 없었다. 이전 외래에서도 신체검진상 갑상샘 종의 크기가 미만성으로 큰 상태였으나 내원 당시에는 갑상샘이 매우 커져 있었고, 압통은 없었다. 하지의 무력감을 호소하였으나 신경학적 검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 방사성요오드 치료 직전 갑상샘기능검사에서는 유리 T4 1.58 ng/dL (참고치, 0.88-1.44 ng/dL), 갑상샘

자극호르몬 <0.08 μIU/L (참고치, 0.35-5.50 μIU/L), T3 1.82 ng/mL (참고치, 0.89-1.68 ng/dL), 갑상샘자극면역글로블린 7.4 IU/L (참고치, <1.5 IU/L), 항갑상샘과산화효소항체(anti-TPO antibody) 150 IU/mL (참고치, <30 IU/mL)였다. 방사성요오드 치료 10일 후 시행한 검사에서 유리 T4 1.78 ng/dL, T3 2.21 ng/mL, 갑상샘자극호르몬 <0.08 μIU/L로 정도의 fT4 및 T3 증가소견이 있었으나, 특별한 증상이 없어서 단기 경과관찰을 하였다. 방사성요오드 치료 6주 후 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 4,800/mm<sup>3</sup> (호중구 48.5%), 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 192,000/mm<sup>3</sup>, C-반응단백질 0.22 mg/dL였다. 혈청생화학검사에서는 총빌리루빈 0.4 mg/dL, 아스파르테이트아미노전이효소/알라니아미노전이효소 20/19 (IU/L), 감마글루타밀 트랜스퍼라아제 40 IU/L로 정상 간기능 소견이었고, 혈청 전해질은 Na/K/Cl/ 142/3.9/104 (mmol/L)로 정상 소견이었다. 갑상선기능검사에서 fT4 7.98 ng/dL, T3 >8 ng/mL, 갑상샘자극호르몬 <0.08 μIU/L로 심한 갑상샘증독증 소견을 보였다. 갑상샘자극면역글로블린 85.8 IU/L, 항갑상샘과산화효소항체는 771 IU/mL로 매우 증가한 소견을 보였다.

**방사선학적 소견:** 경부 초음파에서 갑상샘은 미만성으로 커져 있었고, 거친 저에코의 갑상샘실질 소견을 보였으며 (Fig. 1A-C), 도플러 검사상 특징적으로 증가된 갑상샘 혈류 소견을 나타냈다(Fig. 1D).

**치료 및 임상경과:** 환자는 방사성요오드 치료 후 갑상샘자극호르몬 수용체 항체가 급격하게 상승하면서 갑상샘항진증 악화가 지연되어 발생한 것으로 진단하였다. 따라서 고용량에서 T4의 T3 전환을 억제하고 혈청 T3를 더 빨리 감소시키는 장점이 있는 프로필티오우라실(propylthiouracil) 치료를 시작하였다. 프로필티오우라실 450 mg/day, 프로프라놀 30 mg/day, 프레드니솔론 7.5 mg/day를 경구 복용하도록 하였다. 이후 전신무력감, 두통, 오심 등의 임상증상이 약간 호전되는 양상을 보였다. 일주일 후 추적 관찰한 검사에서 T3 4.76 ng/mL, 유리 T4는 5.95 ng/dL, 갑상샘자극호르몬 <0.08 μIU/mL로 입원 당시 검사 결과보다 호전되었고, 프로필티오우라실 300 mg/day로 감량하여 복용하도록 하였다. 환자는 입원 12일째 증상이 많이 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 20일 후 시행한 검사상 T3 4.42 ng/mL, 유리 T4 2.65 ng/dL, 갑상샘자극호르몬 <0.08 μIU/mL로 갑상샘기능은 많이 호전되었다. 갑상샘자극면역글로블린 233.6 IU/L, 항갑상샘과산화효소항체 14,380 IU/mL로 처음 검사결과보다 증가된 소견을 보였다. 이후 메티마졸로 변경하여 용량을 조절하였으며, 6



**Fig. 1.** The thyroid ultrasonography showing a diffusely enlarged thyroid gland with a hypoechoic and heterogeneous appearance. (A) Axial view, (B) longitudinal view, and (C) axial view of isthmus. (D) Color flow Doppler ultrasound showing profoundly increased intrathyroidal vascularity.

개월 후부터는 10 mg으로 유지하면서 정상 갑상샘기능검사 소견을 보였다. 7개월 후 갑상샘자극면역글로불린 276.9 IU/L, 항갑상샘과산화효소항체 15,425 IU/mL로 지속적으로 높은 상태를 보였고, 11개월 후 갑상샘자극면역글로불린 160.1 IU/L로 약간 감소하였으나, 여전히 상승된 소견을 보였다(Fig. 2).

## 고찰

그레이브스병은 자극형 갑상샘자극호르몬 수용체 항체에 의해 발생하는 자가면역 질환으로 치료는 항갑상샘제 약물 치료, 방사성요오드 치료 및 수술요법 등이 있다[2,3]. 이 중 방사성요오드 치료는 <sup>131</sup>I를 사용하며, <sup>131</sup>I에서 방출되는 베타선이 세포에 손상과 염증을 일으켜서 갑상샘을 파괴시킨다. 방사성요오드 치료의 가장 흔한 부작용은 갑상샘저하증이며, 빈도는 투여한 <sup>131</sup>I의 양, 횟수 및 개인 차이에 의해 결정된다. 특히 <sup>131</sup>I투여 1-2년 이내의 갑상샘저하증 빈도는 투여량에 의해 영향을 받는다. 즉, 갑상선 무게 그램당 51-75 μCi의 소량을 투여한 경우 처음 1년 빈도가 6-10%이며, 151-175 μCi의 다량을 투여한 경우 20%이상 증가한다. 이후에는 매년 빈도가 2-3%씩 증가한다[4]. 또한 방사성요오드 치료를 받은 환자의 1/3은 2-3개월 후에 일시적인 갑상샘저하증이 발생한다[5-7]. 이는 방사성요오드 치료로 갑상샘호르몬 수치는 감소되었으나, 이전 갑상샘항진증에 의한 갑상샘자극호르몬 억제에서 thyrotroph cell들이 아직 회복되지 않아서 발생하는 2차성 갑상샘저하증으로 보고되고 있다[8].

방사성요오드 치료 후 발생하는 갑상샘항진증의 기전은 2가지로 추정된다. 첫째, 방사성요오드에 의한 갑상샘염에 의해 갑상샘호르몬 방출이 증가하여 치료 3-10일경에 일시적인 갑상샘중독증의 악화가 발생하며, 갑상샘 부위의 통증과 부종 등의 증상이 동반된다. 이 경우 비스테로이드계 소염제 및 베타차단제 등을 사용할 수 있다. 둘째, 드물게 방사성동위원소 치료로 파괴된 세포에서 방출되는 항원에 대한 항체형성으로 면역유발 갑상샘항진증의 악화가 발생할 수 있다. 자가면역항체의 증가에 의한 갑상샘항진증의 악화가 갑상샘염에 의한 일시적인 갑상샘항진증과의 감별되는 점은 증상의 지연된 발현, 갑상샘 자가면역 항체 값의 지속적인 증가, 갑상샘내 방사성요오드 섭취의 증가 및 드문 발생률이라 하겠다. 이전 연구에서 Schmidt 등[9]은 중독성 선종 및 중독성 다결절성 갑상샘종을 포함한 자율기능성 갑상샘질환을 가진 환자 1,357명에서 방사성요오드 치료 후 19명(1.1%)

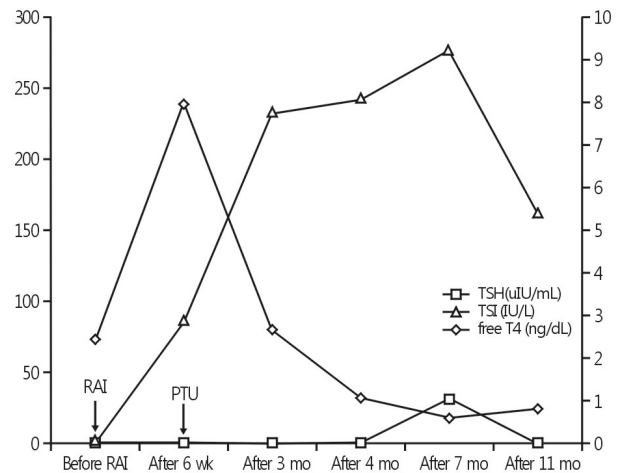


Fig. 2. Changes in TSI, TSH, and free T4. TSI, thyroid stimulating immunoglobulin; TSH, thyroid stimulating hormone; RAI, radioactive iodine; PTU, propylthiouracil.

에서 갑상샘자극호르몬 수용체 항체가 발현되면서 자가면역의 갑상샘항진증이 발생함을 보고하였다. 방사성요오드 치료 전 항갑상샘과산화효소 항체가 양성인 환자에서 10배 정도 자가면역의 갑상샘항진증이 많이 발생함을 보고하였다. 따라서 자가면역질환인 그레이브스병 환자에서 방사성동위원소 치료 후 일시적이고 미미한 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 상승에 따른 갑상샘항진증의 악화가 발생할 수 있으나, 본 증례에서처럼 갑상샘자극호르몬 수용체 항체의 상승이 매우 심하고 수개월 이상 지속되는 경우는 매우 드물며, 이에 대한 문헌고찰은 거의 전무하다. 미국에서 연구된 증례 보고에 의하면 방사성요오드 치료 후 그레이브스병의 악화가 지연되어 발생한 경우는 0.4%였다[10].

저자 등은 6년 동안 그레이브스병으로 항갑상샘제를 복용하던 환자에서 방사성요오드 치료 6주 후 갑상샘자극호르몬 수용체 항체가 급격하게 증가하면서 자가면역원인에 의한 갑상샘항진증의 악화가 지연되어 발생하였고, 항갑상샘제 치료를 하였으나 갑상샘자극호르몬 수용체 항체 상승이 수개월 이상 지속하였기에, 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 따라서 그레이브스병으로 방사성요오드 치료 후 갑상샘항진증 소견을 보이는 경우 갑상샘기능검사와 함께 갑상샘자극호르몬 수용체 항체를 추적 관찰하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS.

- Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989;87:558-61.
2. Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:273-80.
  3. Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993; 34:1638-41.
  4. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (<sup>131</sup>I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:167-71.
  5. Gómez JM, Virgili N, Soler J, Fernández M, Montaña E. Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of Graves' disease. *Thyroidology* 1989;1:149-52.
  6. Gómez N, Gómez JM, Orti A, Gavaldà L, Villabona C, Leyes P, et al. Transient hypothyroidism after iodine-131 therapy for Grave's disease. *J Nucl Med* 1995;36:1539-42.
  7. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:1-5.
  8. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995;99:173-9.
  9. Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, Faust M, Stützer H, Eschner W, et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid* 2006;16: 281-8.
  10. Oo YH, Winer N, Banerji MA. Delayed presentation of thyroid storm after radioiodine therapy [Internet]. New York: State University of New York (SUNY), Downstate Medical Center; 2012 [cited 2013 Dec 30]. [http://www.abstracts2view.com/endo/view.php?nu=ENDO12L\\_SUN-436](http://www.abstracts2view.com/endo/view.php?nu=ENDO12L_SUN-436)