

재발된 중증근무력증에 병발된 그레이브스병 1예

임동현, 권수경, 강상중, 김진구, 최영식, 박요한, 김광수*, 장희경**

고신대학교 의학부 내과학교실, 신경과학교실*, 해부병리과학교실**

A Case of Graves' Disease Associated with Recurrent Myasthenia Gravis

Dong Hyun Lim, Suk Yung Kwon, Sang Jung Kang, Jin Ku Kim,
Young Sik Choi, Yo Han Park, Kwang Soo Kim*, Hee Kyung Chang**

Department of Internal Medicine, *Department of Neurology, **Department of Pathology,
Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Myasthenia gravis is considered as a systemic autoimmune disorder of acetylcholine receptor and often presented with other autoimmune diseases such as autoimmune thyroid disease, systemic lupus erythematosus, and Rheumatoid arthritis. Graves' disease occurs in 3 to 6 percent of patients association with myasthenia gravis. However, Graves' disease associated with recurrent myasthenia gravis is rare.

Recently we experienced a case of Graves' disease associated with recurrent myasthenia gravis. A 25-year-old woman presenting with palpitation, tremor, ptosis, and diplopia visited our hospital. Thirteen years ago, she diagnosed myasthenia gravis and treated for 3 months. Chest CT shows enlarged thymus. We performed thymectomy. Histologic examination showed thymic lymphoid hyperplasia. The thyroid function of patient became euthyroid and the clinical symptom related myasthenia gravis improved after the medication of anticholinesterase and propylthiouracil.

We reported this case with a brief review of literature.

Key Words: Graves' disease, Myasthenia gravis, Thymic hyperplasia.

서론

중증근무력증은 반복되는 운동에 의한 수의근의 근력약화를 특징으로 하는 자가면역질환으로 신경-근 접합부의 아세틸콜린 수용체에 대한 항체에 의해 신경-근 전달장애가 발생하는 질환이다.¹⁾ 중증근무력증은 류마티스성 관절염, 자가면역성 갑상선질환, 전신성 홍반성 낭창, 악성빈혈, 다발성 근염, 궤양성 대장염, 천포창(pemphigus)등의 자가면역성 질환이 동반되는 것으로 알려져 있으며,²⁾ 그레이브스병은 약 3~6% 정도 동반된다고 한다.^{3,4)} 국내에서도 중증근무력증과 동반된 그레이브스병에 관한 보고가 있으나,^{5,6)} 재발한

중증근무력증 환자에서 동반된 그레이브스병에 관한 보고는 드물다.

저자들은 최근 재발된 중증근무력증에 동반된 그레이브스병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○선, 25세 여자

주소 : 안검하수, 복시, 손떨림, 심계항진

현병력 : 환자는 5개월 전부터 좌측 안검하수, 복시 및 시력저하로 개인의원에서 중증근무력증 의진하에 치료 후 상기증상이 회복되었으나, 내원 2개월 전부터 전신피로와 복시가 다시 발생하여 본원 신경과에 내원하

여 흉선비대증을 동반한 중증근무력증으로 진단되었다. 이후 환자는 흉부외과로 전과되어 흉선절제술을 시행하려고 하던 중 심계항진, 손떨림, 열불내성 등의 증상이 발생하여 내분비내과로 전과되었다.

과거력 : 환자는 13년전 중증근무력증으로 3개월정도 치료한 적이 있으며, 그후 회복되어 별다른 투약없이 지냈음. 그외 특이사항은 없음.

가족력 및 사회력 : 특이사항 없음.

진찰소견 : 전과 당시 환자의 신장은 160cm, 체중은 51kg 이었고, 활력증후는 혈압 110/80mmHg, 체온은 37.2°C, 맥박수 82회/min, 호흡수 20회/min 였다. 갑상선은 미만성으로 커져 있었으며, 압통 및 주위조직과의 유착은 없었다. 흉부청진상 호흡음은 깨끗하였으며, 심박동은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰상 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 장음은 정상이었다. 연하곤란이나 구음장애는 관찰되지 않았으며, 사지근력은 정상이었다.

신경학적 검사 : 내원당시 시행한 신경학적 검사상 우안검사이의 거리는 10mm였으나, 좌측 상안검이 내려와 안검사이의 거리가 4mm로 감소하면서 복시가 발생하였다(Fig. 1). Tensilon 검사상 edrophonium 3mg 정맥주사 45초후 4mm였던 좌측 안검사이의 거리가 10mm로 확대되었다. 근전도검사(Jolly test)상 음성반응을 보였으며, 사지의 근력은 좌우 동일하게 특이소견은 보이지 않았다.

검사실 소견 : 내원 당시 말초혈액검사상 혈색소 12.9g/dL, 헤마토크리트 38.4%, 백혈구수 5720/mm³, 혈소판수 246,000/mm³ 였으며 ESR은 20mm/hr였다. 혈청생화학검사상 AST 18 IU/L, ALT 18 IU/L, BUN

9mg/dL, Cr 0.5mg/dL, Na 139mEq/L, K 3.9mEq/L였다. 소변검사 및 심전도검사는 정상이었고, 류마티드 인자는 음성이었다. 갑상선기능검사상 T₃ 468.3ng/dL, TSH 0.01μU/mL, FT₄ 4.59ng/dL 였고, 갑상선 자극호르몬 수용체 항체는 86 U/L, 항갑상선글로블린 항체는 1:100, 항마이크로솜 항체는 1:1600 이상이였다. 공복혈당은 80mg/dL, 식후 2시간 혈당은 102mg/dL였으며, 혈청 cortisol 8a.m./4p.m.이 각각 13.7/3.8μg/dL이었고, ACTH 8a.m./4p.m.은 73.5/54.4pg/ml 이었다.

방사선학적 검사 : 단순 흉부 X선 검사에서 특이소견은 없었으나, 흉부 전산화 단층촬영상 흉선비대가 관찰되었다(Fig. 2). ^{99m}Tc을 이용한 갑상선스캔에서 경한 갑상선 비대 및 동위원소 섭취증가 소견을 보였으며,



Fig. 2. Chest CT showing homogeneously enlarged thymus without calcification.

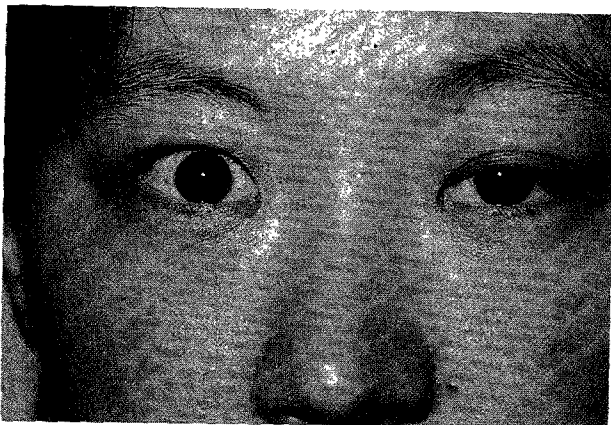


Fig. 1. Ptosis of the left eye.

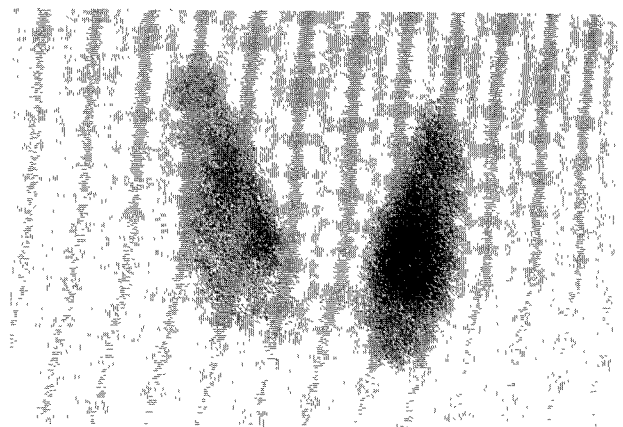


Fig. 3. ^{99m}Tc-pertechnetate thyroid scan shows mildly enlarged thyroid gland with unevenly distributed radioactivity.

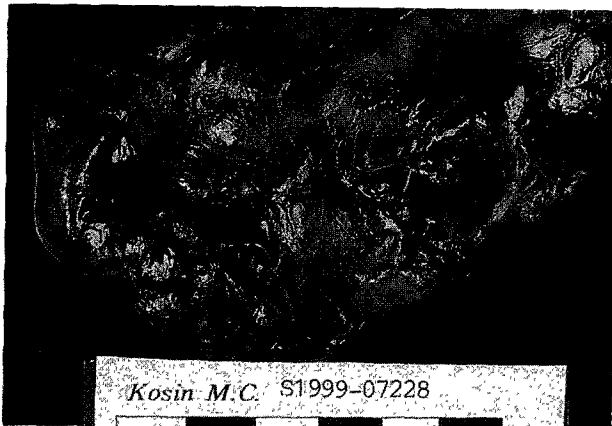


Fig. 4. Resected thymus was 55gm in weight and 10x6.0cm in size.

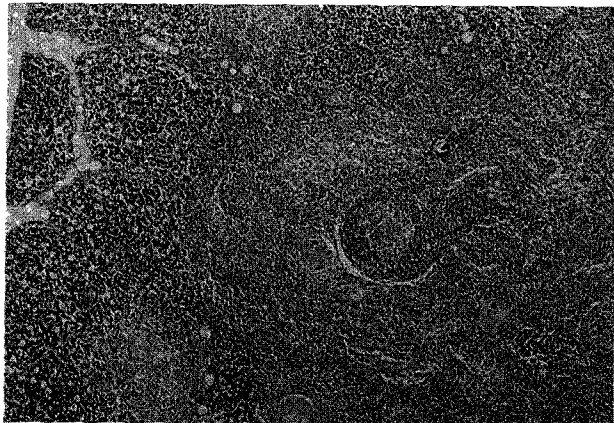


Fig. 5. Thymus shows diffusely proliferating lymphoid follicles with germinal center formation (H&E staining x40).

24시간 방사성요오드섭취율은 86%로 갑상선 기능항진증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3).

수술전 경과 : 그레이브스병에 대한 전처치로 베타차단제와 항갑상선제를 1개월간 투여하였고, 수술 1주일 전부터 Lugol solution을 복용하였다. 술전에 시행한 갑상선기능검사상 T_3 198.7ng/dL, TSH 0.01 μ U/mL, FT_4 1.81ng/dL로 호전되었다. 중증근무력증에 대한 치료는 pyridostigmine 300mg/d와 prednisone 20mg/d를 투여하였다. 수술은 정중 흉골 절개 후 흉선의 전절제술을 시행하였다.

병리조직 소견 : 제거된 흉선은 55g이었으며, 크기는 10 × 6 cm이었고, 엽상의 절단면상을 보였다(Fig. 4). 현미경소견은 배중심이 크고 뚜렷한 여포성 과증식 소

견이 관찰되었으며 종양은 없었다(Fig. 5).

수술후 경과 : 술후 10일에 시행한 갑상선기능검사상 T_3 76.7ng/dL, TSH 0.01 μ U/mL, FT_4 0.71ng/dL 였다. 환자는 propylthiouracil 100mg/d와 pyridostigmine 180mg/d로 감량하여 복용하며 외래 경과 관찰 중이다.

고찰

중증근무력증과 동반된 그레이브스병은 1908년 Rennie⁷⁾에 의해 보고된 이래 드물게 보고되어 왔으며,⁸⁾ 중증근무력증 환자의 약 3-6%에서 그레이브스병이 동반된다.^{3,4)} 이 두 질환은 자가면역성 질환으로 특이 수용체에 대한 항체 즉 갑상선자극호르몬 수용체 항체와 아세틸콜린 수용체 항체에 의해 발생한다.⁹⁾ 중증근무력증을 동반한 그레이브스병 환자는 동반하지 않은 경우보다 젊은 연령에서 더 많이 발병하며,¹⁰⁾ 남녀비는 두 질환이 동반된 경우 1:2.6로 여자에서 더 많이 발생한다.

중증근무력증은 성인중증근무력증과 소아중증근무력증으로 나눌 수 있으며, 소아중증근무력증은 병리기전에 따라 신생아 근무력증, 선천성 근무력증 및 유년성 중증근무력증으로 구분된다. 유년성(juvenile) 중증근무력증은 20세 이전에 발병하고 성인에서와 같이 자가면역성 기전에 의해 발생하며, 임상적으로 자연적 관해, 흉선절제술 및 면역억제제에 반응을 잘하는 특징이 있다.¹¹⁾ 이대희¹²⁾의 유년성 중증근무력증 환자 55례에 대한 임상적 고찰에 따르면 자연적 관해 4례(6%), 약물적 관해는 22례(40%) 였으며, 이들 모두 24개월 이내에 재발하였다고 하였다. 본 증례의 경우는 약 10년 후에 재발하였으며, 재발 후에 그레이브스병이 동반되었다.

중증근무력증의 임상양상에 따른 분류는 Osserman 분류법을 흔히 이용하고 있다. Osserman 분류법은 증상들의 분포와 중증도에 따라 안근만을 침범한 경우를 1형, 중증도의 전신성 근무력증을 2형, 급성 전격성 근무력증을 3형, 후기 중증근무력증을 4형으로 분류한다. 이중 1형은 전체 중증근무력증의 약 20-50%를 차지하며, 대부분 편측 또는 양측 안검하수, 복시 및 시력장애 등을 보이며, 2년이상 안근에만 증상이 국한된 경우에서는 전신성 근무력증으로 진행할 가능성은 드물다고 한다.¹¹⁾ 본 증례의 경우 제 1형의 안근무력증으

로 편측의 안검하수, 복시 및 시력저하를 호소하였다.

그레이브스병에 동반되는 근병증에는 중독성 근병증, 전신성 근육 쇠약감, 안구돌출성 안근마비 및 주기성 마비 등이 있으나, 안구돌출이나 안근의 기능장애가 중증근무력증과 동반되어 나타날 경우 진단에 어려울 뿐 아니라, 두 질환의 동반여부를 의심하여야 한다.¹³⁾ 그레이브스병에서의 근병증과 달리 중증근무력증은 특징적으로 수의근(voluntary muscle) 특히 뇌간(brain stem)의 신경지배를 받고 있는 안근, 저작근, 얼굴근육, 연하근육, 설근등이 약화되며, 반복되거나 지속적인 활동시 근력의 약화가 더욱 심해지나 휴식을 취하면 회복되고, 네오스티그민 등과 같은 항콜린에스테라제를 투여하면 즉시 근력이 회복되는 특징이 있다.¹⁴⁾

1905년 Buzzard¹⁵⁾는 중증근무력증 환자에서 흉선 이상과 근육의 림프구 침윤을 보고하면서, 이 질환이 자가면역기전에 의한 질환일 가능성을 제시하였고, 또한 이 질환이 다른 자가면역성 질환인 그레이브스병, 애디슨병과의 밀접한 관계가 있음을 기술하였다. 중증근무력증에 동반되는 질환으로는 이외에도 자가면역성 갑상선질환, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 악성 빈혈, 쇼그렌 증후군, 다발성 근염, 궤양성 대장염, 천포창 등이 있다.²⁾ 118명의 중증근무력증에 대한 김병준등¹⁶⁾의 연구에서도 중증근무력증 환자의 약 13.5%에서 자가면역성 질환이 동반되었으며, 질환별로는 자가면역성 갑상선질환이 11례(9.3%)로 가장 많았으며, 그외 다발성 근염, 인슐린의존형 당뇨병, 류마치스성 관절염, 악성 빈혈등이 동반되었다. 여러 자가면역질환이 동반될 때는 자가면역성 다선증후군과의 감별이 요구되는데, 본 증례는 혈당, 혈중 cortisol치 및 ACTH가 정상이었으며, 류마토이드 인자는 음성이었다.

중증근무력증의 진단은 short-acting Anticholinesterase를 이용한 Tensilon 검사와 반복적 신경자극 검사인 Jolly 검사 및 근전도, Acetylcholine 수용체 항체(Anti Ach-R Ab) 측정등으로 가능하다.^{17,18)} 검사의 민감성은 Tensilon 검사 91.3%, Jolly 검사 65.2%, Anti Ach-R Ab 75.0%로 Tensilon 검사가 가장 민감한 검사 방법이다.¹³⁾ 본증례는 Jolly 검사와 Anti Ach-R Ab는 음성이었으나 Tensilon 검사에서 양성을 보였다.

중증근무력증의 치료로는 Anticholinesterase, 스테로이드, 면역억제제, 면역조절제등의 약물치료와 혈장

교환술 및 흉선제거술등의 수술적 치료가 있다. 흉선제거술은 전신성 중증근무력증 환자의 통상적인 치료로 시행되며 술후 수개월 내지 수년후 효과가 나타난다. 흉선은 그 자체가 항체의 근원지인지 알 수 없지만 흉선이 근무력증의 발생 및 경과에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 중증근무력증 환자의 약 80%에서 흉선의 이상이 발견되고, 흉선의 근육성세포가 항체 형성을 유도하는 항원으로 알려져 있으며, 흉선제거술 후에 중증근무력증이 호전되거나 재발이 지연되고, 투여하던 약물의 감량 등의 효과가 있다.⁶⁾ 중증근무력증 환자에서 발견되는 흉선 이상의 75%는 여포성 과증식증이고, 그외 흉선종이나 흉선암을 보이기도 한다.¹⁹⁾ 본 증례의 경우 술후 여포성 과증식으로 진단되었으며, 술후 pyridostigmine의 용량을 감량하였다.

본 증례는 악년성 중증근무력증이 재발한 후에 흉선비대가 관찰되어 수술 준비 중 그레이브스병이 동반되어 항갑상선제와 pyridostigmine 전처치하에 흉선절제술 시행후 항갑상선제와 pyridostigmine을 투여하면서 경과 관찰중이다.

요약

최근 저자들은 흉선증식증을 가진 재발한 중증근무력증 환자에서 동반된 그레이브스병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Drachman DB: Myasthenia gravis. NEJM 330 : 1797-1810, 1994
2. Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Nakano Y, Tamaki Y, Monden M : A patient with Graves' disease, Myasthenia gravis, and Polymyositis. Thyroid 7:631-632, 1997
3. Sahay BM, Blendis LM, Greene R : Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. Br Med J 1:762-765, 1965
4. Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N : Neuromuscular transmission in thyrotoxicosis. J Neurol Sci 43:47-57, 1979
5. 박재홍, 김도형, 박강수, 정의태, 김영호, 고경수, 이병두 : 중증근무력증과 동반된 그레이브스병 1예. 대한내과학회지 50:263-268, 1996
6. 류기선, 소의영, 주인수, 정윤석, 류한영, 진윤미, 김명옥 : 동시 병발한 그레이브스병과 중증근무력증의 수술

- 적 치험 1예. 대한내분비학회지 12:473-477, 1997
7. Rennie GE : Exophthalmic goiter combined with myasthenia gravis. Rev Neurol Psychiat 6:229-233, 1908
8. Kiessling WR, Pflughaupt KW, Ricker K, Haubitz I, Mertens HG : Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. Neurology 31:771-774, 1981
9. Engel AG : Myasthenia gravis and myasthenia syndromes. Ann Neurol 16:519-526, 1984.
10. Mariko O, Noboru H, Junichi Y, Jaeduk N, Hirotoshi M, Kunihiro I : Myasthenia gravis associated with Graves' disease in Japan. Jpn J Med 26:2-6, 1987
11. 이대희 : 임상신경학 각론, 제1판, 서울, 고려의학, 1998, 313-355
12. 이준수, 차병호, 고창준 : 한국 소아중증근무력증 환자 55례의 임상적 고찰 및 재발요인 분석에 대한 연구. 대한 소아신경학회지 2:129-143, 1994
13. Raef H, Ladinsky M, Arem R : Concomitant euthyroid Graves' ophthalmopathy and isolated ocular myasthenia gravis. Postgrad Med J 66:849-852, 1990
14. Raymond D, Adams MA, Maurice V : Principles of Neurology, 5th ed, New York, McGraw Hill Inc, 1993, 1234-1239
15. Buzzard EF : The clinical history and postmortem examination of 5 cases of myasthenia gravis. Brain 28:438-443, 1905
16. 김병준, 이남수, 이광우, 이상복, 명호진 : 중증근무력증의 자가면역성 질환 병발에 대한 임상적 연구. 대한신경과학회지 9:432-437, 1991
17. 서대원, 주인수, 이광우 : 중증근무력증에서 제반 검사법의 진단적 의의. 대한신경과학회지 12:694-701, 1994
18. 조광호 : 중증근무력증 진단에서의 제반 검사법. 원광의과학 12:15-28, 1996
19. Marjoie ES : Myasthenia gravis - a clinical and basic science review. JAMA 250:2516-2521, 1983