

고암모늄혈증이 동반된 점액수종 혼수 1례

대전 선병원 내과학교실

고재이 · 남수민 · 박찬우

A Case of Myxedema Coma Combined with Hyperammonemia

Jae I Ko, M.D., Soo Min Nam, M.D., Chan Woo Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Sun General Hospital,
Daejeon, Korea*

Abstract

Myxedema coma is a rare syndrome that represents the extreme expression of hypothyroidism. Myxedema coma and hepatic encephalopathy coma share some clinical features: coma, ascites, anemia and elevated liver functions. Not only hepatic encephalopathy but also myxedema coma has hyperammonemia. In patients with an elevated ammonia level, altered mental status, and liver disease, who do not respond to appropriate therapy for hepatic encephalopathy, myxedema coma should be considered and evaluated. When myxedema coma is diagnosed by signs and symptoms, the rapid administration of medication is needed. But thyroid hormone replacement therapy can cause cardiovascular emergency, and must be used with caution. We report a case of myxedema coma combined with hyperammonemia that was misdiagnosed hepatic encephalopathy and unresponsive to conventional therapy. Thyroid hormone replacement resulted in gain of consciousness and normalization of hyperammonemia. But we experienced side effect, especially ventricular tachycardia.

Key Words : Hepatic encephalopathy, Hyperammonemia, Myxedema coma

서 론

점액수종 혼수란 중증 갑상선기능저하증 환자에서 감염, 급성 심근경색, 추위에의 노출, 안정제나 진통제 복용 등과 같은 유발 인자에 의해 저체온증(Hypothermia), 혼수 및 creatine phosphokinase (CPK)치의 상승이 현저하게 나타나는 임상상태를 말한다. 또한 유발 인자에 의해 중추신경계 및 심혈관계의 심한 기능장애가 나타날 수 있다[1,2].

점액수종 혼수는 주로 일차성 갑상선기능저하증 환자에서 발생하는데 노인층 환자에서 발생율이 높고, 남성보다 여성에서 약 4배 더 호발 하는 것으로 알려져 있으며 조기 발견과 적절한 치료에도 불구하고 치사율이 40~60%에 이른다[2,3]. 점액수종 혼수는 임상 의사들에게 비교적 잘 알려진 질환이지만, 발생률이 매우 낮고 초기 증상이 비 특이적이기 때문에 조기진단이 쉽지 않다. 또한 심혈관계와 호흡기계에 대한 집중 치료와 더불어 갑상선호르몬제의 보충이 치료의 근간을 이루고 있으나, 갑상선호르몬의 보충방법에 대해서는 이견이 많은 상태이다[1,4].

점액수종 혼수와 간성혼수는 임상적으로 유사한 특징을 보이는 데, 고암모늄혈증, 혼수, 복수, 빈혈, 간 기능 저하 등이 두 질환 모두에서 관찰된다. 그러나, 점액수종 혼수에서는 의식장애와 더불어 특징적으로 저체온증이 동반되므로, 설명되지 않는 의식장애와 저체온증이 동반된 경우는 점액수종의 가능성을 염두에 두어야 한다[1,2,5].

저자들은 호흡곤란, 의식소실 및 고암모늄혈증을 주소로 내원한 83세 여자 환자에서 점액수종 혼수를 진단하고 치료로 갑상선 호르몬을 투여하던 중 심실 빈맥의 부작용을 경험한 바 있어 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 최○순, 여자, 83세

주 소 : 의식 소실

현병력 : 내원 3일 전 배뇨시 통증, 빈뇨 및 전신

부종이 발생하였으나 치료 없이 지내왔다. 내원 1일 전 추운 날씨에 교회에 다녀온 뒤 전신 부종이 악화되었다. 내원 당일 환자는 추운 방에서 의식이 소실된 상태로 발견되어 본원 응급실로 이송되었다.

과거력 : 내원 5년 전부터 알코올에 의한 만성 간질환으로 치료 받고 있었다. 내원 2년 전에는 갑상선기능저하증으로 진단받고 levothyroxine 치료 하던 중 내원 3개월 전부터 자의로 중단하였다.

가족력 : 특이소견 없음

사회력 : 30년 간 하루 소주 반병 가량의 음주력이 있었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 130/60 mmHg, 맥박 43회/분, 호흡수 12회/min, 체온 35.5℃였다. 의식은 반혼수 상태였으나 비정상적인 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았다. 공막에 황달은 없었다. 얼굴은 부어 있었고, 눈꺼풀 처짐이 관찰 되었다. 경부 검사에서 갑상선 종대나 잡음은 없었다. 흉부 검사에서 호흡음은 거칠었으며, 심잡음은 관찰되지 않았다. 복부 진찰에서 장음은 감소되어 있었고 간, 비장 및 종물은 촉진되지 않았으며, 복수, 거미혈관종, 배꼽 주위의 확장된 정맥, 곤봉모양의 손가락 등은 관찰되지 않았다. 피부는 차고 건조하였으며 양하지를 포함한 전신에 부종이 관찰되었다.

검사실 소견 : 내원 시에 거친 호흡음이 있어 기관 삽관을 하였으며, 산소 4L를 투여한 후 시행한 동맥혈 검사에서 pH 7.49, PCO₂ 26.5 mmHg, PO₂ 88.8 mmHg, HCO₃ 20.6 mmol/L, 산소포화도 97.7%였다.

말초혈액 검사에서 백혈구 7,570/mm³, 혈색소 14.0 g/dL, 헤마토크리트 39.6%, 혈소판 102,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사는 총 단백 7.8 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, AST 59 IU/L, ALT 30 IU/L, NH₃ 232 μmol/L(참고치: 6-74 μmol/L), 총 빌리루빈 1.7 mg/dL, BUN 16.9 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dl, alkaline phosphatase 272 IU/L, LDH 629 IU/L, CK 330 IU/L, CK-MB 4.49 IU/L, 총콜레스테롤 150 mg/dL 이었다. 전해질 검사에서 Na 137 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 108 mEq/L이었으며, PT 13.3 초(INR 1.12), aPTT 31.6초 이었다. 요 검사에서

요비중 1.015, pH 7.0, RBC 5-10/HPF, WBC >100/HPF 이었고, 소변 배양 결과 *Klebsiella pneumoniae*가 검출되었다. 갑상선 기능 검사에서 TSH 17 μ IU/mL(참고치: 0.35-5.0 μ IU/mL), T₃ 0.55 ng/dL(참고치: 0.58-1.68 ng/dL), free T₄ 0.53 ng/dL(참고치: 0.60-1.58 ng/dL), thyroid peroxidase Ab 1,767 IU/mL(참고치: 0-100 IU/mL), anti-thyroglobulin Ab 1,277 IU/mL(참고치: 0-60 IU/mL), TSH receptor Ab 0.1 IU/L(참고치: 0-1.5 IU/L)였다. 혈청 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs Ab 양성, anti-HCV Ab 는 음성이었다. AFP (alpha fetoprotein) 3.9 ng/mL(참고치: 0-10 ng/mL), 혈청 IgG 952 mg/dL(참고치: 800-1700 mg/dL), Liver-Kidney Microsome Ab 음성, 항핵항체(antinuclear Ab) 음성, 평활근 항체(Smooth muscle Ab) 음성, Ceruloplasm 27 mg/dL(참고치 20-60 mg/dL) 이었다. 다른 내분비 기능 검사상 Cortisol 27.41 μ g/dL(참고치: 5.0-25.0 μ g/dL), ACTH 26.2 pg/mL(참고치: 6.0-76.0 pg/mL), Aldosterone 209 pg/mL(참고치 29-161 pg/mL) 이었다.

방사선 소견 : 단순 흉부 X선 사진에서 우 하부 폐문 주위로 음영의 증가 소견이 보였다. 복부 전산화 단층 촬영에서 간의 양적 감소가 관찰되었으며 복부 초음파 상에서도 지방간 소견과 거친 간의 표면이 관찰되었다(Fig. 1). 뇌 자기공명 영상 촬영에서는 특이소견은 없었다.

치료 및 경과 : 환자의 만성 간질환의 병력, 방사선 소견, 고암모늄혈증을 종합하여 간성혼수로 진단한 후 lactulose로 치료 시작하였으나, 치료 시작 3일 후에도 혈중 암모늄 농도의 감소 추세가 보이지 않았고(입원 1일 째 NH₃ 232 μ mol/L, 입원 2일 째 NH₃ 156 μ mol/L, 입원 3일 째 NH₃ 206 μ mol/L) 반혼수 상태가 지속되었다.

입원 3일 째 확인 된 갑상선 혈액 검사상 갑상선 저하증에 합당한 소견과 극도로 커진 혀, 반 혼수상태, 호흡곤란으로 점액수종 혼수로 재진단하였고, 경구용 levothyroxine 50 μ g/일을 경비관을 통하여 투여하였다. 환자는 입원 4일 째부터 의식을 회복하기 시작하였으며 혈중 암모늄 농도도 정상범위로 회복되었으며(NH₃ 65 μ mol/L), 부종 또한 소실되었다. 그러나 입원 3일 째 갑상선 호르몬을 투여 하고 난 후 심실빈맥의 부작용이 있어 200J의 직류심장율동전환을 시행한 뒤 심전도에서 정상화 소견을 보였다(Fig. 2).

입원 3일 째 확인한 갑상선 기능 검사에서 TSH 17 μ IU/mL(참고치: 0.35-5.0 μ IU/mL), T₃ 0.55 ng/dL(참고치: 0.58-1.68 ng/dL), free T₄ 0.53 ng/dL(참고치: 0.60-1.58 ng/dL) 이었으나 갑상선호르몬 투여 후 입원 6일 째에는 TSH 10 μ IU/mL, T₃ 0.6 ng/dL, free T₄ 0.72 ng/dL 이었다.

세균뇨에 대한 치료로는 Ciprofloxacin을 7일간 정주 후 세균뇨는 소실되었다.

이후 환자는 요양병원으로 전원되었으며, 퇴원 시

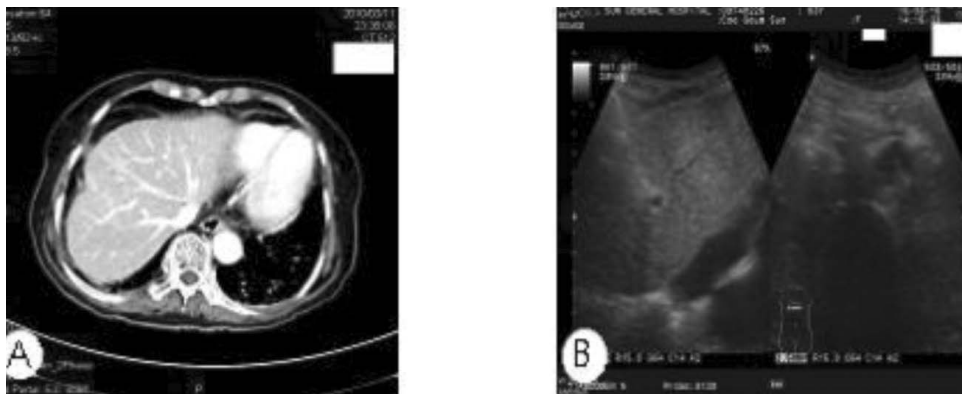


Fig. 1. Abdominal CT showed liver volume is decreased (A) Abdominal-Ultrasonography showed fatty liver and coarse liver echo texture (B).



Fig. 2. Electrocardiographic monitoring at Intensive Care Unit shows Ventricular tachycardia (A) and normal sinus rhythm after 200J direct current cardioversion (B).

경구용 levothyroxine 25 μ g/일을 사용하면서 외래 추적 관찰하였다. 퇴원 후 3개월 뒤 시행한 검사상 TSH 0.321 μ IU/mL, T₃ 0.51 ng/dL, free T₄ 1.01 ng/dL 로 정상소견을 보였다.

고 찰

점액수종 혼수는 치료하지 않은 갑상선기능저하증 환자에서 감염, 심근경색, 추위에 노출, 안정제나 진통제 복용 등의 원인으로 인해 발생하는 합병증이다[1,2,3]. 대부분의 점액수종 혼수 환자에서 저산소증, 호흡곤란을 관찰할 수 있고[2,3], 드물지만 고암모늄혈증을 보이는 예도 있었다[5-8].

현재까지 외국에서 고암모늄혈증이 동반된 점액수종 혼수에 대한 증례가 보고된바 있는 데, 이들 증례에서는 과거 간질환의 병력이 명확하지 않았으나 초기에 간성 혼수로 진단하고 lactulose를 투여하였으나 치료에 반응이 없었으며 갑상선호르몬의 보충으로 환자의 의식이 회복되었음이 보고되었다[5-8]. 점액수종 혼수에서 고암모늄혈증이 동반되

는 기전은 갑상선호르몬이 간세포의 미토콘드리아 분해대사 조절에 관여하는 데, 갑상선기능저하증의 경우 간세포에서 분비되어 암모니아를 요소로 전환하는 간효소가 억제된 결과로 고암모늄혈증이 발생하는 것으로 알려져 있다[5,7].

본 증례의 경우, 만성 간질환의 과거력이 있었으므로 고암모늄혈증과 동반된 의식소실의 원인으로 간성 혼수를 가장 먼저 의심하여 lactulose를 투여하였으나 혈중 암모늄 농도는 감소되지 않았으며, 이후 갑상선호르몬 검사 결과와 이학적 검사를 통해 점액수종 혼수로 진단이 가능하였다. 또한 갑상선호르몬의 보충으로 인해 환자의 의식이 회복되어 점액수종이 환자의 의식상태 변화의 원인임을 재확인할 수 있었다. 따라서 과거 간질환 병력에 대한 정보가 명확하지 않는 환자에서 의식변화가 발생한 경우는 간성 혼수의 가능성과 더불어 점액수종 혼수의 가능성을 고려하여 반드시 갑상선호르몬 검사를 고려해야 할 것으로 생각한다[5-8].

점액수종 혼수의 치료에서 신속한 갑상선호르몬의 보충이 매우 중요하나, 치료에 사용되는 갑상선호르몬의 종류, 보충 경로 그리고 용량에 대한 연구는 비교적 드물다. 현재 T₄ 정맥주사를 이용하여

300-500 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 부하용량 후 50-100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 유지용량을 경구복용이 가능할 때까지 유지하는 방법이 점액수종 혼수의 일반적인 갑상선호르몬 보충 요법으로 사용되고 있다[1,9].

갑상선 치료에 있어서 주의하여야 할 점은 심혈관계에 영향을 미칠 수 있다는 점이다[10]. 몇몇 연구들에서 갑상선기능저하증 가진 환자에서도 torsade de pointes[11]나 재발성 빈맥[12], 다형 심실빈맥(polymorphic ventricular tachycardia)도 [13,14] 동반될 수 있음이 보고된 바 있다.

본 증례에서 환자는 내원 2년 전에 호흡곤란으로 심초음파와 심혈관 조영술을 시행하였으나 특별한 이상이 없었던 자로 점액수종 혼수의 치료로 저용량의 갑상선 호르몬제를 사용하였음에도 불구하고 심실빈맥(ventricle tachycardia)의 부작용이 발생하였다. 이는 갑상선 호르몬의 투여가 심혈관계를 자극하여 발생한 것으로 생각되고 있으나, 아직 이러한 호르몬 부족이나 보충이 부정맥 발생에 미치는 영향과 병인에 대해서는 논란이 많아 앞으로 계속 연구되어야 할 것이다.

점액수종 혼수의 치료에 있어서 환자의 예후 예측인자가 몇몇 연구에 의해 알려졌다. 내원 시의 의식 수준, Acute Physiology Chronic Health (APACHE) II score[15], Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score[16] 등이 그 예후 예측 인자이며, 이들 연구[15,16]에서 공통적으로 다장기 부전의 지표들이 환자 예후와 관련되어 있음을 보고하였다. 이는 조기진단과 갑상선호르몬의 보충 뿐 아니라 갑상선 호르몬 부족으로 인한 다장기 부전에 대한 적극적인 집중치료가 환자의 예후 향상을 위해 매우 중요함을 의미하는 것이다.

점액 수종 혼수의 가장 흔한 유발인자는 추위와 더불어 감염으로 알려져 있고, 폐렴과 요로감염이 가장 흔한 감염의 경로이다. 본 증례의 경우도 추위에 노출된 병력과 방광염에 의해 점액수종 혼수가 유발 되었을 가능성이 크므로 점액수종 혼수 환자의 치료에서 감염에 대한 감시와 적극적인 항생제의 사용이 환자의 예후 향상에 도움이 될 것으로 생각한다[1,2,4].

저자들은 의식소실을 주소로 내원한 환자에서 lactulose 치료로 회복되지 않는 고암모늄혈증의 원인으로 간성 혼수가 아니라 갑상선기능저하증과 관련된 점액수종 혼수로 진단하고 갑상선호르몬의 투여로 성공적으로 치료하였다. 점액수종 혼수는 비교적 드문 질환이나, 고암모늄혈증이 동반된 의식소실 환자에서 일반적인 치료에 호전을 보이지 않는 경우는 점액수종 혼수를 반드시 감별진단에 포함시켜야 할 것으로 생각한다. 또한 갑상선호르몬의 보충시 심혈관계 합병증이 발생할 수 있으므로 이에 대한 혈액동학적 감시를 철저히 해야 할 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 호흡부전과 의식 변화를 주소로 내원한 환자에서 lactulose 치료로 회복되지 않는 고암모늄혈증이 동반된 점액수종 혼수를 경험하였고, 갑상선 호르몬 보충치료로 고암모늄혈증 및 의식의 호전을 보였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Ahn JM, Chun JH, Kwon JW, Park SG, Koh HB, Kim JG. A case of myxedema coma treated with a large oral dose of levothyroxine. *Korean J Med* 2009;**76**(Suppl 1):S127-30.
2. Shim JY, Lee SW, Lee HW, Choi JH, Song YJ, Lee HS, et al. A case of myxedema coma with severe hypoventilation. *J Korean Soc Endocrinol* 2004;**19**(2):203-8.
3. Wall CR. Myxedema coma : Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000;**11**:2485-90.
4. Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma: *Rev Endocr Metab Disord* 2003;**4**(2):137-41.
5. Rimar D, Kruzel-Davila E, Dori G, Baron E, Bitterman H. Hyperammonemic Coma:Barking Up the Wrong Tree. *J Gen Intern Med* 2007;**22**(4):549-52.

6. Thobe N, Pilger P, Jones MP. Primary hypothyroidism masquerading as hepatic encephalopathy: case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2000; **76**(897):424-6.
7. Hitoshi S, Terao Y, Sakuta M. Portal-systemic encephalopathy and hypothalamic hypothyroidism: effect of thyroid hormone on ammonia metabolism. *Intern Med* 1993; **32**(8):655-8.
8. Yamamoto T, Takeuchi K, Okuda C, Nagashima N, Honjo H, Sakurai N. Symptomatic hypothyroidism in decompensated liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2001; **33**(2):172-3.
9. Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT, Dowling JT. Treatment of myxoedema coma with intravenous thyroxine. *Arch Intern Med* 1964; **113**:89-96.
10. Taquchi T, Iwasaki Y, Asaba K, Takao T, Hashimoto K. Myxedema coma and cardiac ischemia in relation to thyroid hormone replacement therapy in a 38-year-old Japanese woman. *Clin Ther* 2007; **29**(12):2710-4.
11. Kumar A, Bhandari AK, Rahimtoola SH. Torsade de pointes and marked QT prologation in association with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1987; **106**:712-3.
12. Hanslik R, Kaspar L, Kroiss A, Slany J. Myxedema as a cause of QT syndrome and recurring ventricular tachycardia. *Z Kardiol* 1987; **76**:58-61.
13. Pechter RA, Osborn LA. Polymorphic ventricular tachycardia secondary to hypothyroidism. *Am J Cardiol* 1986; **57**:882-4.
14. Izumi C, Inoko M, Kitaguchi S, Himura Y, Iga K, Gen H, et al. Polymorphic ventricular tachycardia in a patient with adrenal insufficiency and hypothyroidism. *Jpn Circ J* 1998; **2**:543-5.
15. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF, Luna R, Garcia-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prespective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004; **180**:347-50.
16. Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care* 2008; **12**(1):111.