

관상동맥 연축으로 진단되는 갑상선중독증 환자의 임상적 특징

순천향대학교 의과대학 천안병원 내분비내과¹, 심장내과²

김기원¹, 이세환², 전성완¹, 김여주¹, 김상진¹

Clinical Characteristics of Thyrotoxicosis Presented by Coronary Spasm

Kiwon Kim¹, Se Whan Lee², Sung Wan Chun¹, Yeo Joo Kim¹ and Sang Jin Kim¹

Division of Endocrinology¹, Division of Cardiology², Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Background and Objectives: Cardiovascular symptoms are integral and often the most predominant clinical presentation in patients with thyrotoxicosis. In patients with known or suspected coronary artery disease, myocardial ischemia and angina-like chest pain may be presented due to increase in cardiac output and cardiac contractility as a result of thyrotoxicosis. In addition, coronary spasm may result in angina-like chest pain in thyrotoxicosis patients without any fixed coronary artery stenosis. However, there are few reports about clinical characteristics of thyrotoxicosis associated with coronary artery spasm. **Materials and Methods:** Coronary angiography, thyroid function test, and follow-up clinical data of patients were analyzed retrospectively. **Results:** Twelve patients with coronary artery spasm were included over 4.5 years (male : female, 5 : 7). The mean age of patients was 53.3 years (range, 27 to 68), and female patients were younger than male patients (mean, 56.2 vs. 51.2 years). Only 4 patients (33%) presented typical thyrotoxic symptoms. The causes of thyrotoxicosis were Grave's disease (75%) and painless thyroiditis (25%). On coronary angiography, severe coronary spasm was observed by provocation in 6 patients, and total occlusion of right coronary artery and left circumflex artery with chest pain developed in 2 of 6 patients. After antithyroid treatment, all patients became free of chest pain. **Conclusion:** Severe coronary artery spasm can be associated with thyrotoxicosis. Thyroid function test might be a differential diagnostic test in patients with coronary artery spasm. It should be considered that thyrotoxicosis can be presented by coronary artery spasm without typical symptom of thyrotoxicosis.

Key Words: Thyrotoxicosis, Coronary vasospasm

서론

갑상선중독증 환자에서는 갑상선호르몬의 과잉으로 심수축력과 심박출량, 평균수축기구율(mean systolic ejection rate), 순환혈액량 등이 증가하고 말초 저항은

감소하여 심계항진, 운동 시 호흡곤란 등의 증상이 발현되며 수축기 혈압은 상승하고 확장기 혈압은 감소하여 맥압이 상승하는 도약맥(bounding pulse)을 나타낸다. 그 밖에도 율혈성 심부전, 심실세동, 심실상성빈맥 등의 부정맥 등의 심혈관계 증상들이 흔히 발현될 수 있다. 일부 갑상선중독증 환자에서는 협심증 환자들이

Received November 30, 2012 / Revised January 30, 2013 / Accepted March 6, 2013

Correspondence: Yeo Joo Kim, MD, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea

Tel: 82-41-570-3685, Fax: 82-41-574-5762, E-mail: yeojoo@schmc.ac.kr

Copyright © 2013, 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.

호소하는 흉통이 발생되기도 하는데, 이는 관상동맥질환 또는 그 위험요소를 가지고 있던 환자에서 증가된 갑상선호르몬의 작용에 의해 심수축력과 심박출량이 증가되어 심부하가 증가되고 이에 의해 심근허혈이 발생되기 때문이다.¹⁾ 그러나 Masani 등²⁾이 동맥경화질환에 대한 위험요소를 갖지 않는 환자에서도 갑상선중독증이 치명적인 심근허혈의 원인이 될 수 있음을 제시한 이후 갑상선중독증과 연관되어 발생한 관상동맥 연축에 대한 증례들이 보고되고 있어 갑상선중독증과 관상동맥 연축과의 연관성이 제시되고 있다.¹⁻⁴⁾ 그러나 갑상선중독증에서 관상동맥 연축으로 인한 심근허혈 및 손상은 드물고 아직까지 그 원인도 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 갑상선중독증에 의해 관상동맥

연축이 발생한 환자들의 임상적 특징을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2006년 7월부터 2010년 12월까지 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥조영술 시행 후 관상동맥 연축으로 진단받은 환자에서 갑상선기능검사와 임상적 특징을 후향적으로 조사하여 갑상선중독증이 진단된 12명의 환자를 대상으로 하였다.

모든 환자는 관상동맥조영술 이전에 효소면역측정법 (enzyme immunoassay, EIA)을 사용하여 thyroid stimulating hormone (TSH), 유리 T₄, T₃를 측정하였다. 검사

Table 1. Clinical profiles of patients with coronary artery spasm associated with thyrotoxicosis

No.	Sex/Age	Clinical presentation	Angiographic finding	TFT	Diagnosis	Thyrotoxic symptoms
1	F/27	Exertional chest pain	Pan-arterial, diffuse vasoconstriction	T3: 4.83 ng/mL ft4: >7.77 ng/dL TSH: 0.006 uIU/mL	Painless thyroiditis	None
2	M/58	Resting chest pain	p-mRCA spasm	T3: 4.11 ng/mL ft4: 6.38 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	None
3	M/55	Exertional chest pain	I.C. ergonovine: RCA, diffuse vasoconstriction	T3: 2.87 ng/mL ft4: 4.4 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	Sweating, palpitation, fatigue, weight loss
4	M/38	Resting chest pain	I.C. ergonovine: total occlusion of mid-RCA	T3: 2.28 ng/mL ft4: 3.09 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Painless thyroiditis	None
5	M/62	Exertional chest pain	LCA, diffuse intense vasoconstriction	T3: 3.23 ng/mL ft4: 6.75 ng/dL TSH: 0.01 uIU/mL	Graves' disease	Palpitation, weight loss
6	F/50	Resting chest pain	I.C. ergonovine: RCA, diffuse vasoconstriction	T3: 3.82 ng/mL ft4: 5.90 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	Fatigue, palpitation
7	F/52	Resting chest pain	I.C. ergonovine: RCA, diffuse vasoconstriction	T3: 3.39 ng/mL ft4: 2.21 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	None
8	F/52	Resting chest pain	Pan-arterial, diffuse vasoconstriction	T3: 7.18 ng/mL ft4: 5.88 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	None
9	F/63	Exertional chest pain	Spasm of LCA	T3: 4.02 ng/mL ft4: 3.63 ng/dL TSH: 0.05 uIU/mL	Graves' disease	None
10	F/59	Resting chest pain	Osteal left main spasm	T3: 3.47 ng/mL ft4: 2.94 ng/dL TSH: 0.021 uIU/mL	Painless thyroiditis	None
11	F/56	Resting chest pain	Mid-RCA spasm	T3: 2.03 ng/mL ft4: 2.02 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	None
12	M/68	Resting chest pain syncope	Total occlusion of LCX due to vasospasm and spasm of LAD, RCA	T3: 3.85 ng/mL ft4: 6.86 ng/dL TSH: 0.005 uIU/mL	Graves' disease	Fatigue, sweating, tremor, weight loss

F: female, I.C.: intracoronary, LAD: left anterior descending, LCA: left coronary artery, LCX: left circumflex artery, M: male, p-mRCA: proximal-mid right coronary artery, RCA: right coronary artery, TFT: thyroid function test

결과의 정상치는 TSH는 0.27-4.2 μ IU/mL, 유리 T4와 T3는 각각 0.93-1.7 ng/dL, 0.8-2.0 ng/mL이었고, 갑상선 기능항진증의 진단은 혈청 TSH 농도가 0.27 μ IU/mL 이하이고, 혈청 유리 T4 농도가 1.7 ng/dL 이상이거나 혈청 T3 농도가 2.0 ng/mL 이상인 경우로 하였다. 갑상선 기능항진증이 확인된 환자에서 anti-thyroglobulin Ab(참고치, 0-115 IU/mL), anti-TPO Ab(참고치, 0-34 IU/mL), TSH 수용체 항체(참고치, 0-15%), 갑상선스캔 검사 결과를 확인하였다. 관상동맥조영술이나 에르고노빈의 관상동맥내 주입을 통한 유발 검사를 시행하였고, 관상동맥조영술에서 관상동맥의 협착이 질산염의 관상동맥내 주입으로 호전되거나 유발검사에서 관상동맥의 협착이 유발되는 경우 관상동맥 연축으로 진단하였다.

결 과

연구기간 동안 관상동맥조영술을 시행한 환자는 5275명이었고 그 중 관상동맥 연축으로 진단된 환자는 총 1001명이었다(18.97%; 남 : 여, 527 : 473). 이 중 갑상선중독증으로 진단된 환자는 12명(1.2%)이었다(Table 1).

연령, 성별 분포, 위험인자 및 원인

관상동맥 연축이 확인되고 갑상선중독증이 진단된 12명의 환자 중에서 남자는 5명, 여자는 7명으로 여자가 더 많았다. 전체 환자의 평균 연령은 53.3세(27-68세)였고 남자 환자의 평균 연령은 56.2세(38-68세), 여자 환자의 평균 연령은 51.2세(27-63세)로 여자환자의 나이가 더 적었다. 관상동맥질환의 위험인자 중 흡연을 하고 있는 환자는 6명(50%)이었고, 흡연, 당뇨병, 고혈압, 음주 등 위험인자를 한 가지 이상 가지고 있는 환자는 10명(83%)이었다. 갑상선중독증 원인은 그레이

브스병이 75% (9명), 무통성 갑상선염이 25% (3명)이었다. 환자들의 평균 유리 T4 수치는 4.82 ± 2.15 ng/dL (1.09-7.77 ng/dL)이었다.

내원 시 증상 및 증후

환자들은 모두 흉통을 주소로 내원하였다. 운동 시 흉통은 4명(33.3%), 안정 시 발생한 흉통을 호소한 환자는 8명(66.7%)이었다. 갑상선중독증의 전형적인 증상이 있었던 환자는 4명(33.3%)이었고 다른 환자들은 갑상선중독증의 뚜렷한 증상이 나타나지 않았다. 동반된 전형적인 증상으로는 발한 2명(16.7%), 심계항진 3명(25%), 피로감 3명(25%)이었고, 2명(16.7%)의 환자에서 10 kg의 체중감소가 있었다. 진전이 있었던 환자는 1명(8.3%)이었다. 흉통 발생 시간은 자정에서 오전 사이가 3명(25%), 그 외의 시간이 9명(75%)으로 주로 주간에 증상이 발생하였다.

관상동맥조영술 소견

대상환자 12명 중에서 6명은 유발검사 전 관상동맥조영술에서 미만성 또는 국소적인 혈관 연축 소견이 있었고, 관상동맥내 질산염 투여로 혈관 연축의 호전을 확인하였다(Fig. 1). 유발검사를 시행한 환자 6명에서 미만성 혈관 연축을 관찰할 수 있었고 완전 폐색이 발생한 경우도 2명이 있었다. 관상동맥조영술과 유발 검사에서 혈관 연축의 양상을 종합해 보면 미만성 연축이 10명(83%), 국소적 연축이 2명(17%)이었다. 2개 이상의 혈관에서 연축을 보인 경우는 5명(41.7%)이었다.

치료 후 재발 여부

그레이브스병 환자에서는 항갑상선제를 투여하였고 협심증 치료를 병행하였다. 연구기간 동안 평균 추적 관찰 기간은 35 ± 12.9 개월(6-48개월)이었다. 환자들은

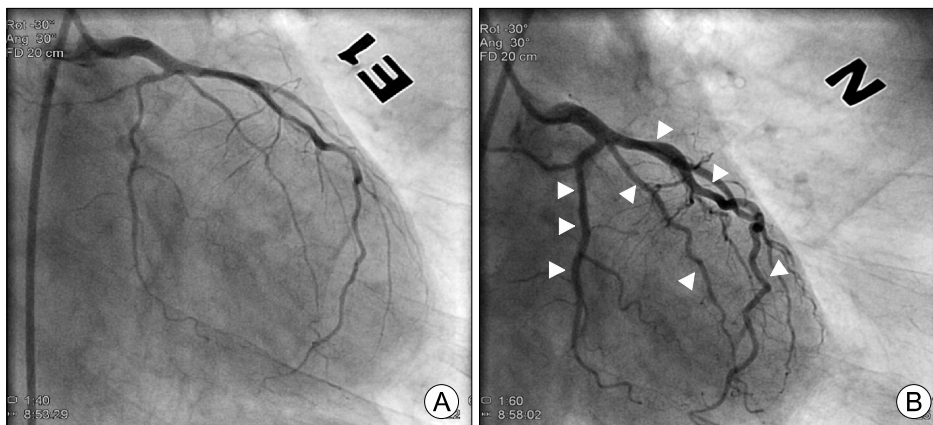


Fig. 1. Angiograms showing the diffuse severe spasm that involved the left coronary artery (A). After an intracoronary nitroglycerin injection, the coronary arteries became fully dilated and they appeared normal (B).

치료 후 정상 갑상선기능을 유지하였고 추적기간 중 흉통이 재발한 경우는 없었다.

고 찰

Masani 등²⁾이 동맥경화질환에 대한 위험요소가 없는 환자에서 갑상선중독증이 치명적인 심근허혈의 원인이 될 수 있음을 제시한 이후 갑상선중독증에서 관상동맥 연속으로 인한 심근 허혈 및 손상이 드물게 보고되고 있으나, 아직까지 이 질환의 정확한 원인이나 특징에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.^{1,2,4)}

갑상선중독증과 연관된 관상동맥 연속 환자의 관상동맥조영술 소견은 미만성 연속 또는 “chilled tree” 모양의 관상동맥을 특징으로 하며 심한 경우 다혈관 경련 또는 관상동맥 완전 협착에 의한 심근경색이 발생할 수 있다.⁵⁾ 본 연구에서 12명의 대상환자 중 10명이 혈관조영술과 유발검사에서 관상동맥의 심한 미만성 연속을 보였고, 이 중 2명은 혈관 연속에 의해 심근경색이 발생하였음을 확인하였다. 연속이 발생한 관상동맥의 총 분절 수는 20분절이었으며, 그 중 미만성 연속이 발생한 경우는 17분절(85%)로 갑상선중독증을 동반하지 않은 환자를 대상으로 한 연구에서 알려진 미만성 연속의 비율(53%)보다 높았다.⁶⁾

1001명의 관상동맥 연속 환자 중에서 내원 전 그레이브스병을 진단받고 항갑상선제를 복용 중인 환자는 2명으로 환자들의 치료기간은 각각 1년, 3년이었고 입원 당시 갑상선기능검사는 정상이었다. 관상동맥 연속 유발검사에서 한 환자는 우관상동맥 중간부에, 다른 환자는 우관상동맥 근위부에 각각 국소적 연속 소견만을 보여 갑상선중독증이 심한 관상동맥 연속을 일으킬 수 있음을 유추할 수 있다.

관상동맥 유발검사에서 관상동맥 연속의 유병률은 연구마다 다양하게 보고되고 있다. Bertrand 등⁷⁾이 흉통을 주소로 내원한 환자에서 시행한 유발검사 결과 유병률을 15%로, 일본의 다기관 연구⁸⁾에서는 40.9%로 보고하였으나 국내의 경우 Yoo 등⁹⁾은 5%, Choi 등⁴⁾은 4.69%로 이보다 낮게 보고하였다. 본 연구에서는 관상동맥조영술을 시행한 환자 5275명 중 1001명(18.97%)이 관상동맥 연속으로 진단되어 이전 국내 연구보다는 높았지만 다른 외국 연구와 비슷하거나 낮은 유병률을 보여주었다. 이러한 유병률의 차이는 칼슘길항제 등과 같이 관상동맥 연속에 영향을 미칠 수 있는 약제의 복용 정도, 검사를 직접 시행하는 심장내과 의사의 유발 검사에 대한 관심도의 차이에 의한 것으로 생각된다.⁸⁾

혈관조영술 소견 이외의 임상양상을 보면 여성에서 더 높은 관상동맥 연속 빈도를 보였고 전형적인 갑상선중독증의 증상이 관찰되지 않은 경우가 많았으며 증상이 있는 경우라도 심하지 않은 것을 확인할 수 있었다. 또한 갑상선기능항진증의 치료 후 정상 갑상선기능을 유지하고 있는 상태에서 흉통이 재발하지 않아 이전에 보고되었던 갑상선중독증과 연관된 관상동맥 연속 환자의 특징과 부합함을 확인할 수 있었다.⁵⁾ 흉통과 일중변동 주기와의 관계를 보면 일반적인 관상동맥 연속은 자정에서 오전에 많이 발생하는 것으로 알려져 있으나 갑상선중독증과 연관되어 발생하는 관상동맥 연속은 주간에도 주로 발생하였음을 알 수 있었다.^{4,10)} 그러나 환자 수가 적어 정확한 양상을 확인하기는 어려웠으며 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상선호르몬은 혈관 평활근 세포의 알파 갑상선호르몬 수용체를 통해 혈관 긴장도를 감소시키고, 갑상선호르몬 과다상태에서 말초 혈관의 이완이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{11,12)} 갑상선호르몬과 혈관의 반응성에 대한 연구에서 갑상선호르몬 과잉 상태가 노르에피네프린에 대한 혈관 수축 반응을 강화시키는 것을 보여주었지만 갑상선중독증에서 관상동맥 연속이 발생하는 기전은 아직 명확하지 않다.¹³⁾

갑상선중독증과 연관된 관상동맥 연속의 예후는 좋은 것으로 알려져 있다. 질산염이나 칼슘길항제에 의해 호전되며, 여러 증례에서 갑상선중독증 치료로 갑상선호르몬 수치가 정상화된 후 보통 흉통이 재발하지 않음을 보여주었다.^{1,4,14)} 치료 후 정상 갑상선기능 상태에서 흉통이 재발한 예는 Patel 등⁵⁾이 보고한 증례가 유일하다. 갑상선호르몬 수치가 정상화된 후 6개월에서 1년간 질산염이나 칼슘길항제를 유지하는 것이 적절하며 치료에 반응이 없다면 방사성 동위원소 치료나 갑상선절제술을 고려하여야 한다.

결 론

갑상선중독증은 심한 관상동맥 연속의 원인이 될 수 있다. 그러므로 관상동맥 연속이 의심되는 환자들에서 갑상선기능검사가 필요하며 갑상선중독증이 전형적인 증상 없이 오직 관상동맥 연속에 의한 흉통만으로 발현할 수 있음을 고려하여야 하겠다.

중심 단어: 갑상선중독증, 관상동맥 연속.

References

- 1) Al Jaber J, Haque S, Noor H, Ibrahim B, Al Suwaidi J. *Thyrotoxicosis and coronary artery spasm: case report and review of the literature. Angiology* 2010;61(8):807-12.
- 2) Masani ND, Northridge DB, Hall RJ. *Severe coronary vasospasm associated with hyperthyroidism causing myocardial infarction. Br Heart J* 1995;74(6):700-1.
- 3) Kim JH. *A case of myocardial ischemia and myocardial injury caused by coronary vasospasm associated with hyperthyroidism. Korean Circ J* 2000;30(3):369-72.
- 4) Choi YH, Chung JH, Bae SW, Lee WH, Jeong EM, Kang MG, et al. *Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism. Coron Artery Dis* 2005;16(3):135-9.
- 5) Patel R, Peterson G, Rohatgi A, Ghayee HK, Keeley EC, Auchus RJ, et al. *Hyperthyroidism-associated coronary vasospasm with myocardial infarction and subsequent euthyroid angina. Thyroid* 2008;18(2):273-6.
- 6) Ihm SH, Seung KB, Chang KY, Jung HO, Kang DH, Chung WS, et al. *Morphologic differences of vessel wall at sites of focal and diffuse coronary vasospasm by intravascular ultrasound (IVUS). Korean Circ J* 2001;31(8):749-56.
- 7) Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. *Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation* 1982;65(7):1299-306.
- 8) Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. *Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. J Cardiol* 2008;51(1):2-17.
- 9) Yoo SY, Shin DH, Jeong JI, Yoon J, Ha DC, Cho SW, et al. *Long-term prognosis and clinical characteristics of patients with variant angina. Korean Circ J* 2008;38(12):651-8.
- 10) Lee SC, Rha SW, Lim DS, Lee EM, Park CG, Kim YH, et al. *Pharmacologically inducible coronary vasospastic changes in patient with ischemic heart diseases with normal angiogram or insignificant coronary lesion and its relationships with risk factors. Korean Circ J* 1996;26(6):1152-62.
- 11) McAllister RM, Grossenburg VD, Delp MD, Laughlin MH. *Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. Am J Physiol* 1998;274(5 Pt 1):E946-53.
- 12) Makino A, Wang H, Scott BT, Yuan JX, Dillmann WH. *Thyroid hormone receptor-alpha and vascular function. Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302(9):C1346-52.
- 13) Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. *Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. Circulation* 2001;104(25):3076-80.
- 14) Chudleigh RA, Davies JS. *Graves' thyrotoxicosis and coronary artery spasm. Postgrad Med J* 2007;83(985):e5.