

# 甲狀腺 機能亢進症에서 Tapazole® 이 <sup>131</sup>I 攝取率에 미치는 影響에 關한 臨床的 考察\*

서울대학교 醫科大學 內科學教室

盧興圭 · 李正相 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

## The Clinical Study on the Effects of Tapazole® upon <sup>131</sup>I Uptake in Hyperthyroidism

Heung Kyu Ro, M.D., Jung Sang Lee, M.D., Chang Soon Koh, M.D.  
and Munho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University  
Seoul, Korea

The differences in the change of the uptake rate of radioactive iodine (<sup>131</sup>I) in the thyroid gland after Tapazole® administration before <sup>131</sup>I treatment were analysed in 137 patients who were diagnosed as diffuse toxic goiter in the Radioisotope Clinic and Laboratory, Seoul National University Hospital since Jan. 1967 to July, 1969.

The uptake rate of the therapeutic dose of <sup>131</sup>I was changed diffusely compared with that of the trace dose in the patients who had no Tapazole® administration before <sup>131</sup>I treatment.

In those patients who had Tapazole® more than 20 mg/day for more than one week before <sup>131</sup>I treatment, the uptake rate was decreased significantly.

When the patients discontinued the administration of Tapazole® 7 days prior to <sup>131</sup>I treatment, the uptake rate was increased in all cases.

### 緒 論

甲狀腺 機能亢進症은 甲狀腺 hormone 의 過剩分泌에 依하여 發生되는 것이며 따라서 이의 治療는 過剩分泌을 抑制하는 것으로서 이루어 질 수 있다.

最近에 使用하는 特殊療法의 하나인 放射性 同位元素 沃素(<sup>131</sup>I) 療法으로 그 治療成績은 거의 90%까지 얻게 되었으나, 1,2,3,4) 아직도 再發, 機能低下症, 失調症 및 其他 治療 副作用<sup>5,6)</sup>이 남아 있고, 더욱 治療期間, 治療 評價 및 經濟的 問題等의 많은 問題點을 가지고 있다.

現在 臨床的으로 使用되고 있는 治療法으로 1) 抗甲

狀腺劑療法, 2) 放射性 同位元素(<sup>131</sup>I)療法, 3) 沃素療法, 4) 外科의 手術療法 等の 네가지로 크게 나누어지며, 各各의 療法은 患者에 따라 年齡, 性別, 臨床 症勢, 重症度 및 合併症의 有無 等に 따라 選擇되어진다.

<sup>131</sup>I 治療法은 1940 年代에 Hertz, Roberts<sup>7)</sup>等이 始作하였고 1960 年代에 와서 우리나라에서도 많이 使用하는 治療法이 되어서 優秀한 結果를 보여주는 報告가 많이 發表되고 있다. 7,8,9,10,11)

그러나 이러한 <sup>131</sup>I 療法도 그 禁忌가 있으며 臨床 症狀에 따라 抗甲狀腺劑와 併用하게 되며, 現實的인 問題로서 <sup>131</sup>I의 供給이 恒常 圓滑한 것이 아니기 때문에 于先 손쉽게 抗甲狀腺劑를 使用하게 되는 경우가 적지 않다.

\* 本 論本의 要旨는 第 21 次 大韓內科學會席上(1969. 11. 1)에서 發表하였음.

이런 경우에 일단 抗甲狀腺劑를 使用하다가  $^{131}\text{I}$  治療를 받는 患者에서의  $^{131}\text{I}$  治療 効果는 抗甲狀腺劑를 미리 使用치 않은 患者에서보다 어느程度 低下될 것으로 期待할 수 있으며<sup>12)</sup> 實際로  $^{131}\text{I}$ 의 甲狀腺內 攝取率을 測定하여 봄으로써 알 수 있다.

이에 著者들은 우리나라에서 現在 많이 使用되고 있는 抗甲狀腺劑인 Tapazole®(methimazole)을 使用하여 그 使用量, 期間 및  $^{131}\text{I}$  治療와의 時期的인 諸要素가 이  $^{131}\text{I}$ 의 甲狀腺 攝取率에 미치는 變化를 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

## 實驗 對象 및 方法

### 1. 實驗對象

1937年 1月부터 1969年 7月 사이에 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科 및 放射性 同位元素 診療室을 찾아온 各種 甲狀腺 疾患 患者中, i) 各種 臨床 症勢, ii) 理學的 所見, iii) 基礎 代謝率, iv) 放射性 同位元素 沃素( $^{131}\text{I}$ )를 使用한 甲狀腺의 2, 24 및 48時間 攝取率, 甲狀腺 Scanning, 血清  $\text{PB}^{131}\text{I}$ , 其他 眼科的 所見 등을 基準으로 하여 毒性 瀰漫性 甲狀腺腫(diffuse toxic goiter)으로 確診된 患者 371名中  $^{131}\text{I}$ 으로 治療한 137名의 患者를 對象으로 하였으며 이들中 86名은  $^{131}\text{I}$  治療前에 Tapazole®을 使用치 않은 患者들이었다.

### 2. 實驗方法

#### i) $^{131}\text{I}$ 甲狀腺 攝取率 測定:

$^{131}\text{I}$  甲狀腺 攝取率 測定은 本 放射性 同位元素 診療室에서 이미 發表한바<sup>7,8,9,11,14)</sup> 있는 方法을 使用하였다. 即 carrier free의  $\text{Na}^{131}\text{I}$ 의 追跡量( $30\sim 50\mu\text{Ci}$ )을 30 ml 정도의 물에 타서 空腹時에 投與하여  $1''\times 1''$  D NaI 結晶을 가진 scintillation detector를 使用하여 25 cm 距離에서 測定하였으며 body background는 大腿部 放射能으로 算出하였다.

投與된 全 放射能은 같은 距離에서 phantom을 使用하여 計算하였고 攝取率 測定은 各各 2時間, 24時間 및 48時間 間隔으로 하였다.

#### ii) Tapazole®의 投與 方法:

Tapazole® (methimazole, 1-methylimidazole-2 thiol)을 各 患者의 體重에 關係없이 症勢를 基準으로 하여 輕, 中 및 重症 別로  $10\sim 20\text{mg/day}$ ,  $20\sim 30\text{mg/day}$ ,  $30\text{mg/day}$  以上씩 一日 分三 服用시켰다.

少量으로서 一定 期間內에 所期의 效果가 적다고 생각되는 患者에서는  $5\text{mg}\sim 10\text{mg}$ 씩을 增量하였다.

投與 期間은 1週以內, 1~2週 및 2週以上の 三가지 群으로 나누고 11名의 患者에서는 Tapazole®의 投與를  $^{131}\text{I}$  治療 7~10日 前에 中止하였고, 나머지 40名에서는  $^{131}\text{I}$

治療前 1~3日까지 繼續하였다.

#### iii) $^{131}\text{I}$ 治療 方法:

$^{131}\text{I}$  治療上 가장 問題가 되는것은 그 治療 對象 및 治療量의 決定으로서 著者들은 다음과같은 方法을 使用하였다.

即, Means<sup>3)</sup> 등의 適應對象者;

- 1) 25歲 以上으로 特히 腺腫이 작은 者.
- 2) 前에 手術을 받았던 者.
- 3) 甚한 心, 肺, 腎의 疾患으로 手術이 不可能한 者. 絕對 禁忌;

- 1) 妊娠
  - 2) 前의 投藥으로 甲狀腺 沃素 攝取率이 낮은 者
  - 3) 惡性 腫瘍일 可能性이 있을때
  - 4) 25歲 未滿인 者
- 禁忌 考慮;

- 1) 腺腫의 異常肥大
- 2) 妊娠일 可能性이 있을때
- 3) 放射能 曝露가 있다고 생각될때

等으로서 著者들은 上記 方法에 準하되, 年齡이 낮더라도 그 臨床 症勢에 따라<sup>15,16)</sup> 또는 其他 問題에 따라서  $^{131}\text{I}$  治療의 對象으로 하였다.

또한 治療量의 決定은, 最近 여러 學者들<sup>3,6,17,18,19,20)</sup>, 依한 方法이 있으나, 그러한 여러가지 方法들은 全部  $^{131}\text{I}$  過量 投與에 依한 副作用이나 오히려 未量 投與에 依한 不完全한 治療 等の 결점을 피하려고 하는데 그 重要性이 있는 것이다.

著者들은 다음과 같은 公式<sup>3,4)</sup>,

$$\text{Dose, mCi} = \frac{\text{甲狀腺 重量(gm)}}{^{131}\text{I 攝取率 (24時間)}} \times 10 \text{ 을 使用}$$

하였고 여기에서 甲狀腺 重量은 Allen의 公式<sup>4,21)</sup>

甲狀腺 重量(gm) = scintigram 面積( $\text{cm}^2$ ) $\times$ 左, 右長徑의 平均(cm) $\times 0.32$ 를 使用하여 算出하였으나 보통 算出된 量의  $\frac{3}{8}\sim\frac{3}{4}$  程度를 投與하였고, 경우에 따라서 適切히 增減하였다.

$^{131}\text{I}$ 의 治療量은 單一回에 投與하고 投與 24時間 後의 攝取率을 測定하였다.

## 實驗 成績

137名의 diffuse toxic goiter 患者들의 性別, 年齡別 分布는 Tab. 1에서 보는 바와 같이 男子 28名, 女子 109名으로 男女比는 약 1:4이었고, 20~49歲가 男, 女 全體로 80% 以上の 비율을 차지하고 있다.

이들의  $^{131}\text{I}$  治療量은 Tab. 2에서 보는 바와 같이 2 mCi로부터 7 mCi까지였었고 全員 單一 投與였었다.

投與 平均量은 Tapazole®을 使用치 않은 경우 5.0 mCi, 使用한 경우 5.3 mCi로서 兩者가 비슷한 정도였다.

Tab. 1. Age and sex distribution of total cases

Age	Non Tapazole		Tapazole treated		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0~9						
10~19	1	2		2	1	4
20~29	6	18	1	5	7	23
30~39	6	26	7	16	13	42
40~49	4	15	2	12	6	27
50~59		5	1	3	1	8
60~69		3		2		5
70~						
Total	17	69	11	40	28	109
		86		51		137

Tapazole®을 使用하거나 하지 않거나 <sup>131</sup>I 攝取率은 變化가 올 수 있으며, 追跡量의 24 時間 攝取率에 對한 治療量의 24 時間 攝取率의 變化를 %로 表示하면 Tab. 3에서 보는 바와 같이 86 名中 39 名(45.6%)에서 增加를 보였고 이中 15 名(17.7%)에서 25% 以上의 增加를, 24 名(27.9%)에서 0~25%의 增加를 보였다.

반대로 減少를 보인 것은 86 名中 47 名(54.4%)이 었

Tab. 2. Dosage of <sup>131</sup>I treatment

<sup>131</sup> I Dosage	Non Tapazole	Tapazole treated
2 mC	3	
3	5	5
4	21	8
5	23	11
6	25	21
7	9	6
8		
Mean	5.0mC	5.3mC
Total	86	51

고 25% 以上의 減少率을 나타낸 것은 26 名(30.0%), 0~25%의 減少를 보인 것은 21 名(24.4%)로서 대체로 均等한 分布를 보이고 있다.

4) Tapazole®을 使用한 患者 51 名에서는 全體적으로 보면 11 名(21.6%)에서 增加를 보이며, 이中 3 名(5.9%)에서 25% 以上의 增加를 보였다.

한편 40 名(78.4%)에서 減少를 보였고 그中 28 名(54.9%)에서 25% 以上의 減少를, 12 名(23.5%)에서 0~25%의 減少를 보였다.

Tab. 3. The comparison of <sup>131</sup>I uptake/24 hours

	Non Tapazole Group (No.)	Tapazole administered before <sup>131</sup> I treatment				Sub-Total (No.)
		Dosage	20 mg >	20~30 mg	30 mg <	
Subtotal	45.6% (39)	Subtotal	5	5	1	21.6% (11)
		Duration	5	5	1	21.6% (11)
25% ↑	17.7% (15)	~1 wk	1	1		5.9% (3)
		1~2 wk				
		2~ wk		1		
0~25%	27.9% (24)	~1 wk	1			15.7% (8)
		1~2 wk	2	1		
		2~ wk	1	2	1	
0~25%	24.4% (21)	~1 wk	1			23.5% (12)
		1~2 wk		3*		
		2~ wk	1	7*		
-25% ↓	30.0% (26)	~1 wk	1	1	2	54.9% (28)
		1~2 wk		7*	2*	
		2~ wk	1	12*	2*	
Subtotal	54.4% (47)		4	30	6	78.4% 40
TOTAL	86			51		

\* 1 주 이상 1 日 20 mg 이상 使用한 患者中 <sup>131</sup>I 攝取율이 低下된 경우.

또 이들의 Tapazole® 사용량과 기간에 대한成績을 보면 Tab. 3에서 볼 수 있듯이 20~30 mg/day 이상의 Tapazole®을 1週以上 사용한 33名(82.5%)에서 全員攝取率이 低下되며, 特히 많은數에서 그攝取率의 低下程度가 25% 以上임을 볼 수 있다.

以上の結果를 分析하여 보면 Fig. 1에서 보는 바와 같이 Tapazole®을 사용한患者群과 使用치 않은患者群에서의 <sup>131</sup>I攝取率은

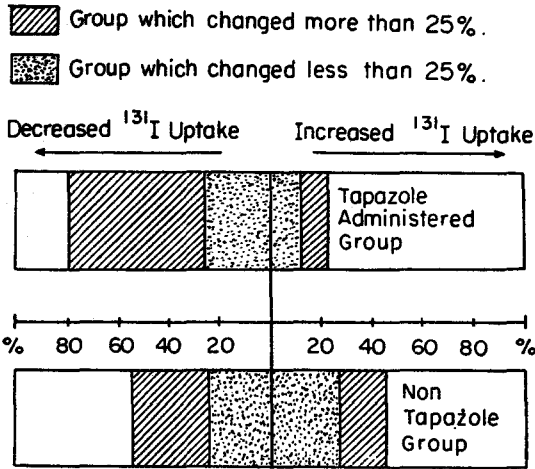


Fig. 1. Comparison of <sup>131</sup>I uptake changes.

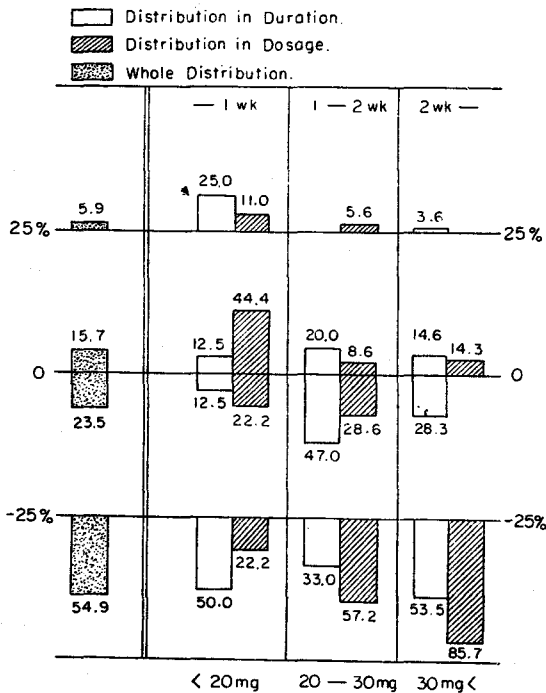


Fig. 2. Comparison of <sup>131</sup>I uptake in Tapazole treated group.

- i) 使用치 않은 group에서는 대체로 均等한 分布로서 어떤 特別한 意義를 찾아 볼 수 없었는데 反하여
- ii) Tapazole®을 사용한 group에서는 거의 80%에 해당하는患者들이 <sup>131</sup>I攝取率의 低下를 가져오며, 特히 25% 以上の 低下를 가져오는 경우가 全例의 50% 以上에 達하는 것을 알 수 있다.

또한 Fig. 2에서, Tapazole®을 사용한 경우의 量 및 期間別 分布를 보면,

- i) 量에 關係없이 期間이 1週 以上일때 長期間일수록 減少하는 경우가 많았고,
- ii) 期間에 關係없이 量이 20 mg/day 以上일때 多量일수록 減少하는 경우가 많았다.

Tapazole®을 投與한 患者에서 <sup>131</sup>I攝取率이 增加한 11名은 全員이 <sup>131</sup>I治療 7~10日 前에 Tapazole®의 使用를 中止했던 患者들이었고 나머지 40名(減少한 患者들)은 <sup>131</sup>I治療前 1~3日까지 使用했던 患者들이었다.

考 按

甲狀腺 機能 亢進症은 甲狀腺 hormone의 過剩 分泌에 依하여 發生되는 것이므로 이의 治療는 hormone의 生成을 中止시키는 方法이거나 또는 甲狀腺 自體를 破壞하는 것으로서 이루어 질 수 있다.<sup>4)</sup> 따라서 propylthiouracil이나 Methimazole같은 抗甲狀腺劑는 甲狀腺內 無機 沃素 ion이 酸化되어 元素 沃素로 되어 monoiodotyrosine (MIT), diiodotyrosine (DIT)으로 轉換되는 段階, MIT→DIT의 段階, DIT의 縮合 過程等を 억제 하므로서 甲狀腺 hormone의 機能을 抑制하게 된다. 또한 放射性 沃素(<sup>131</sup>I)는 甲狀腺에 選擇의 攝取되고 colloid 內에 貯藏되며 <sup>131</sup>I가 放射하는 β線은 平均 0.5 mm(最高 2mm)가량 侵襲하여 周위 組織을 파괴한다. 이에 反하여 γ線은 組織 파괴는 거의 없고 大部分이 組織을 透過하므로써 特히 診斷에 必要한 檢査를 可能하게 하는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>1-3,7-11)</sup>

<sup>131</sup>I의 治療에는 對象의 選定과 治療量의 決定 및 投與方法이 가장 問題가 되는 것으로서 그 理由는 <sup>131</sup>I治療의 副作用이나 合併症 때문인 것이다. 실제로 몇 年前까지만 해도 上記의 理由에서 45才 以上の 年齡에서만 <sup>131</sup>I投與를 할 수 있었고,<sup>22)</sup> 治療量의 決定은 여러 學者들이 報告되고 있으며 이러한 公式에 依해 算出된 量이나 또는 算出量의 3/5~3/4을 投與하였을 때에도 적지 않은 副作用이 나타남이 많이 報告되고 있다.<sup>3,6,7,8,9,23)</sup> 따라서 著者들은 算出值의 3/5~3/4을 投與하거나 또는 比較의 少量을 反覆 投與하는 경우에도 亦是 계산值의 3/5~3/4으로 減量하여 投與하였다.

前述한 <sup>131</sup>I의 禁忌가 되는 患者가 禁忌 條件이 없어

졌을 경우나 症勢가 너무 甚할 경우에는 <sup>131</sup>I 投與 前에 Tapazole®로써 一時的으로 症勢완화를 기대하는 경우가 많은데 著者들의 경우 Tapazole®을 <sup>131</sup>I 治療 前에 使用한 51 名이 이에 속한다고 할 수 있다.

Tapazole®과 같은 抗甲狀腺劑의 甲狀腺抑制 作用에 依하여 甲狀腺 組織內的 攝取가 低下되며, 이러한 效果가 나타나는 것은 보통 每日 30 mg 을 4 分하여 使用하여 빨라야 4~5 日 經過 後에야 그 效果가 나타나기 始作하는 것으로 되어 있으며<sup>3,24)</sup>, 著者들의 경우에서도 20~30 mg/day 以上の Tapazole®을 一週 以上 使用한 경우는 大部分에서 <sup>131</sup>I 攝取率이 低下되었고 <sup>131</sup>I 의 量과 期間이 많을수록 低下 傾向도 甚하였으며 따라서 이런 患者에서 <sup>131</sup>I 治療量은 充分히 그 效果를 發揮할 수 없을 것으로 생각된다. 반대로 Tapazole®을 使用時 甲狀腺 hormone 生成은 減少하므로 二次的으로 뇌하수체의 TSH(thyroid stimulating hormone)의 分泌가 높아져서 일단 Tapazole®의 使用을 中止하면 一時的으로 甲狀腺 機能이 더욱 亢進된다는 點<sup>25,26,27)</sup>을 생각하면 前述한 實驗 成績에서 <sup>131</sup>I 攝取率이 增加한 경우는 當然하다고 하겠다.

### 結 論

Tapazole®이 甲狀腺 <sup>131</sup>I 攝取率에 如何한 影響을 미치는가를 觀察하기 위하여 서울大學校 醫科大學 附屬病院 放射性 同位元素 診療室에서 1967 年 1 月부터 1969 年 7 月 사이에 診療한 甲狀腺 機能亢進症 患者 137 名에서 <sup>131</sup>I 治療 前에 Tapazole®을 使用한 경우와 使用치 않은 경우의 <sup>131</sup>I 甲狀腺 攝取率의 變化를 比較 檢討하여 아래와 같은 結論을 얻었다,

1. Tapazole®을 使用치 않은 患者에서의 <sup>131</sup>I 攝取率 變化는 大體로 均等한 分布를 보였다.
2. Tapazole®을 使用한 患者에서는 <sup>131</sup>I 의 攝取率이 大部分 低下하며 特히 20 mg/day 的 Tapazole®을 1 週 以上 使用한 患者의 大部分에서는 攝取率의 顯著한 減少를 보였다.
3. Tapazole®을 使用하다가 <sup>131</sup>I 治療 1 週 以前에 中止한 患者에서는 攝取率의 增加를 보였다.

### REFERENCES

- 1) Hamilton, J.G. and Lawrence, J.H.: *Recent clinical development in the therapeutic application of radio-phosphorus and radioiodine. J. Clin. Invest.* 21:624, 1942.
- 2) Hertz, S. and Roberts, A.: *Application of radio-*

- active iodine in therapy of Graves' disease. J. Clin. Invest.* 21:31, 1942.
- 3) Means, J.H., De Groot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The Thyroid and Its Disease. 3rd Ed. Mc. Graw-Hill, 1963.*
- 4)李文鎬: 甲狀腺 機能亢進症의 治療. 서울醫大醫學 講座, 1967.
- 5) Segal, R.L., S. Silver, S.B. Yohalem, and S. Feitelberg: *Myxedema following radioactive iodine therapy on hyperthyroidism. Am. J. Med.* 31:354, 1961.
- 6) Quimby, E.M., and V.K. Frantz: *Cancer arising many years after radiation therapy. J.A.M.A.* 181:404, 1962.
- 7)李文鎬 外 9 名: 放射性 同位元素沃素(<sup>131</sup>I)를 使用한 甲狀腺腫의 研究(第一報). 大韓內科學會雜誌 4:3, 311, 1961.
- 8)李文鎬 外 3 名: 放射性 同位元素沃素(<sup>131</sup>I)에 依한 甲狀腺疾患의 臨床的 研究(第二報). 大韓內科學會 雜誌 5:3, 17., 1962.
- 9)李文鎬 外 4 名: 同上(第三報), 서울大學論文集, 16. May, 51. 1965.
- 10)李章圭: 甲狀腺 機能 亢進症의 <sup>131</sup>I 療法. 中央醫學 11, 4, 1966.
- 11)李文鎬 外 6 名: 放射性 同位元素沃素(<sup>131</sup>I)에 依한 甲狀腺疾患의 臨床的 研究(第四報). 大韓核醫學 會雜誌 1:1, 1967.
- 12) Greer, M.A., Meihoff, W.C., and H. Studer: *Treatment of hyperthyroidism with a single dose of propylthiouracil. N.E.J.M.* 271:888, 1965.
- 13) *Symposium on the thyroid gland. J. Clin. Path.* 20:309, 1967.
- 14)李文鎬 外 4 名: BMR 的 臨床的 價値에 關한 考察. 大韓內科學會雜誌 9, 10: 31, 1966.
- 15) Champman, E.M. and Maloof, F.: *The use of radioactive iodine in the dignosis and treatment of hyperthyroidism, 10 years experience. Medicine.* 34:26, 1955.
- 16) Balls, K.F., Chamberlain, R.H., Rose, E., Gorson, R.O. and Blount, H.C. Jr.: *The treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. Radiology.* 64:858, 1955.
- 17) Myant, N.B.: *The treatment of thyrotoxicosis by radioiodine in the therapeutic use of artificial radioisotopes. Ed. by Paul E. Hahn, N. Y., John*

Willey and Sons. 159, 1956.

- 18) Marinelli, L.D. et al: *Am. J. Roent.* 59:260, 1948.
- 19) Duncan, G.G.: *Disease of Metabolism.* W.B. Saunders Co.
- 20) Horst, W.: *Klinische Radiojod Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.* 1959.
- 21) Oddie, T.H., Thomas, I.D., Rundle, F.F., Myhill, J. and Catt, B.: *Diagnostic limits for thyroidal radioiodine uptake rates.* *J. Clin. Endocri. and Metabolism.* 20:386, 1960.
- 22) Stanbury, J.B. and DeGroot, L.J.: *Problem of hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroidism.* *N.E.J.M.* 271:195-6, 1964.
- 23) Quimby, E.H., Feitelberg, S. and Silver, S.: *Radioisotopes in Clinical Practice.* Lea and Febiger. 324, 1959.
- 24) Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics.* MacMillan, 1966.
- 25) DeGroot, L.J.: *Current views on formation of thyroid hormones.* *N.E.J.M.* 272, 243, 297, 355, 1965.
- 26) Wayne, E.J., Koutras, D.A., and Alexander, W.D.: *Clinical aspects of iodine metabolism.* Oxford Blackwell Scientific Publication, 1964.
- 27) Querido, A., and Stanbury, J.B.: *The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism.* *J. Clin. Endocrin.* 10: 1192, 1950.