

미만성 갑상선중독증(그레이브씨병)의 갑상선 아전절제술 후 갑상선 기능의 변화에 대한 연구*

인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실
송은영 · 김성배 · 김상효

= Abstract =

The Changes of Thyroid Function after Subtotal Thyroidectomy in Diffuse Toxic Goiter(Graves' Disease)

Eun-Young Song, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Sang-Hyo Kim, M.D.

Department of Surgery, Inje University Pusan Paik Hospital, Busan, Korea

Objectives : Three classic treatment modalities have been used to treat Graves' disease : antithyroid medication, radioiodine ablation, and subtotal thyroidectomy. Postoperative thyroid functions were studied in patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy to evaluate the superiority of surgical treatment.

Materials and Methods : One hundred forty patients of Graves' disease were analysed retrospectively in follow-up for more than three years following subtotal thyroidectomy. Postoperative serum levels of T₃, T₄, TSH, TSH-R Ab, free T₄, were evaluated to watch hypo- or hyperthyroidism.

Results : In the evaluation of preop- and postoperative thyroid function after three years of subtotal thyroidectomy, T₃ was changed from 464.10 ± 196.16ng/dl to 140.41 ± 76.56ng/dl in mean value, T₄ was changed from 20.76 ± 7.98 μg/dl to 9.54 ± 4.02 μg/dl, TSHT₃ was changed from 0.55 ± 4.42 μu/ml to 4.96 ± 7.20 μu/ml, TSH-R Ab was changed from 41.6 ± 28.27% to 28.7 ± 28.79% and free T₄ was changed from 4.45 ± 2.33ng/dl to 1.44 ± 0.69ng/dl in mean value. Euthyroidism was noted in 118 patients (84.3%), overt hyperthyroidism in 6 patients (4.3%), latent hyperthyroidism in 8 patients (5.7%), overt hypothyroidism in 2 patients (1.4%), and latent hypothyroidism in 6 patients (4.3%). Of surgical complications, permanent hypoparathyroidism was found in one patient, recurrent laryngeal nerve injury in two patients, postoperative bleeding with reoperation in two patients, and death in one patient.

Conclusion : The thyroid function after subtotal thyroidectomy in diffuse toxic goiter is normal level (euthyroidism) in 84.3% and low recurrence rate of hyperthyroidism is showed with rare surgical complication. Therefore, subtotal thyroidectomy in diffuse toxic goiter is more effective and safe than RI or longterm ATD treatment, if the operation is performed by skillful surgeon.

KEY WORDS : Thyroid · Graves' disease · Subtotal thyroidectomy.

서 론

갑상선의 그레이브씨병은 자가면역 질환의 하나로 치료

방법에 있어 고전적으로 세가지 치료방법이 사용되어 오고 있는데 비수술적으로는 항갑상선제 투여와 방사성 요오드 치료법이 있고 외과적으로 갑상선 아전절제술이 있다. 항갑상선제 투여는 수년내지 10년 이상의 장기간 투여에도 재발율이 대단히 높으며 약물의 부작용이 흔하고¹⁾, 방사성 요오드 치료법은 치료 후 장기적 추적에서 대부분이 갑상선 기능저하증에 빠지게되고, 안구돌출증이 진행하고 악화되는 단점

*본 논문은 1998년도 인제대학교 조성 학술 연구비 지원에 의한 것임.
교신저자 : 송은영, 614-735 부산광역시 진구 개금동 633-165
인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학교실
전화 : (051) 890-6352 · 전승 : (051) 898-9427
E-mail : drsongsu@netian.com

이 있어¹⁾²⁾ 확실하고도 신속한 치료방법으로는 외과적 수술이 인정받고 있다³⁾⁴⁾. 최근에는 수술적 술기의 발달로 인해 합병증이 현저히 줄고 수술 후 갑상선기능이 정상으로 회복되는 비율이 높은 점이 장점으로 부각되어 외과적 절제술의 시행이 늘어나고 있다. 저자들은 미만성 갑상선종독증(그레이브씨병)의 갑상선 아전절제술 후에 갑상선 기능변화를 분석하여 수술적 방법의 효과를 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

본 연구는 1983년 7월부터 1997년 7월까지 인제대학교 의과대학 부산백병원 외과학 교실에서 수술 전에 T₃, T₄, TSH, TSH-R-Ab검사와 미만성 갑상선 종대 등의 임상증상으로 그레이브씨병으로 진단되어 내과적 치료를 선행한 후 항갑상선제에 관해되지 않거나, 재발한 경우, 갑상선 종대가 심한 경우, 약물의 부작용이 있는 경우, 장래 임신가능성 등의 이유로 갑상선 아전절제술을 시행한 140예를 대상으로 이들의 연령, 성별, 증상, 치료전후의 검사의 검사소견, 항체의 변화 그리고 기능항진의 재발 및 기능 저하 등을 의무기록을 토대로 3년 이상의 추적검사를 통하여 후향적 연구를 시행하였다. 수술 술식은 공히 잔여조직을 4~5gm 남기는 아전절제술이었으며, 잔여 조직의 크기측정은 절제된 조직 중 일부를 잔여조직 크기만큼 잘라 그 무게를 측정하는 방식으로 시행하였다. 환자들은 수술 전 항갑상선제 치료를 기간은 2개월에서 324개월까지 다양했으며 평균 44개월이었다. 갑상선 혈류량을 감소시킬 목적으로 Lugol 용액을 술 전 하루 3cc씩 7일간 복용 후 수술을 시행하였고 또한, 술 전에 항갑상선제를 사용하여 갑상선 기능이 정상가까이 내려온 후 수술을 시행하였다.

결 과

1. 성별 및 연령별 분포

전체환자는 남자 34예 여자 106예로 남녀비는 1 : 3이었고, 연령분포는 10대가 10명, 20대가 55명, 30대가 36명, 40대가 27명, 50대 이상이 12명으로 20대가 가장 많았다.

2. 유병기간

갑상선 기능항진증의 진단 후 수술을 받기까지의 약물치료 기간은 짧게는 2개월부터 길게는 324개월까지이며, 평균 약물치료 기간은 44개월이었다. 일차적으로 내과에서 진단한 경우는 약물치료 기간이 평균 3년 이상이었고, 본 병원 외과에서 일차적으로 진단된 경우의 약물치료 기간은 평균

3~4개월이었다.

3. 임상증상 및 이학적 소견

초진시 주요 증상은 전 예에서 전정부 갑상선종대를 호소하고, 심계항진 124예(89%), 진전 88예(63%), 체중감소 75예(54%), 피로 67예(48%), 신경과민 65예(46%), 열불내성 62예(44%), 안구돌출 48예(34%) 등이었다

4. 치료에 따른 갑상선 기능의 변화

내원 당시 혈청 T₃ 농도는 464.10±196.16ng/dl이었으나, 수술 후 3년째에는 140.41±76.56ng/dl였으며, 혈청 free T₄ 농도는 내원당시 20.76±7.98 μg/dl였으나, 수술 후 3년째에는 9.54±4.02 μg/dl였으며, 혈청 TSH 농도는 내원당시 0.55±4.42 μu/ml였으나 수술 후 3년째에는

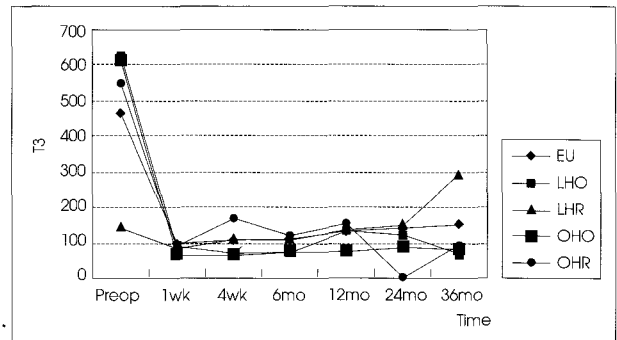


Fig. 1. T3의 변화. EU : euthyroidism, LHO : latent hypothyroidism, LHR : latent hyperthyroidism, OHO : overt hypothyroidism, OHR : overt hyperthyroidism.

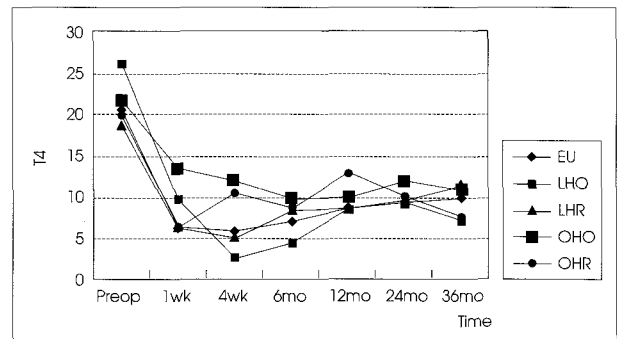


Fig. 2. T4의 변화.

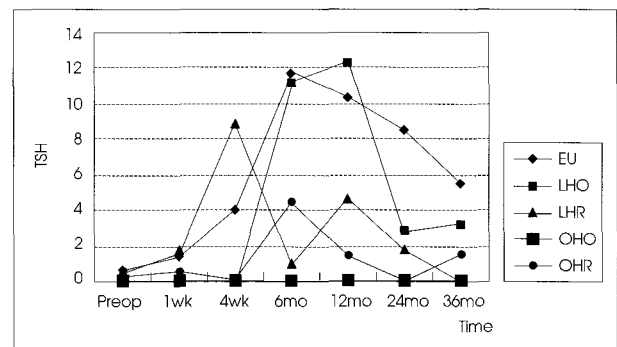


Fig. 3. TSH의 변화.

고찰

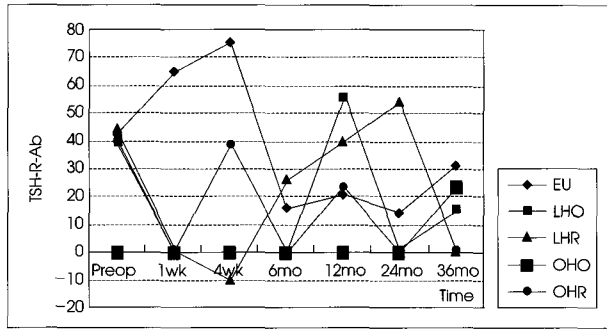


Fig. 4. TSH-R-Ab의 변화.

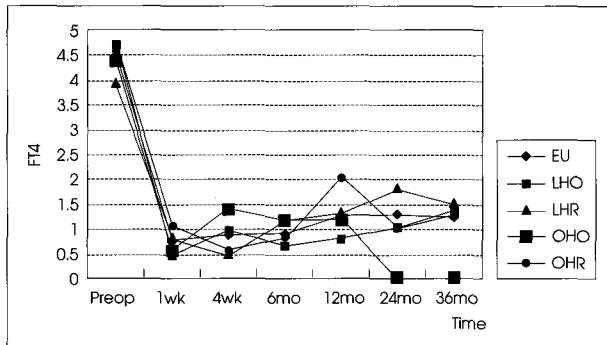


Fig. 5. FT4의 변화.

4.96±7.20 μu/ml였으며, 혈청 TSH-R Ab농도는 내원당시 41.6±28.27%였으나 수술후 3년째에는 28.7±28.79%였으며, 혈청 free T₄ 농도는 4.45±2.33ng/dl이었으나 수술 후 3년째에는 1.44±0.69ng/dl이었다(Fig. 1-5). 타병원 내과에서 이미 갑상선제제를 장기간 복용한 경우는 그 병원의 초기 검사수치를 참고하였다.

5. 수술 후 갑상선 기능의 평가

수술 3~15년(평균추적기간; 4년 8개월)후 갑상선 기능이 정상화된 경우는 118예(84.3%)이며, 현성 갑상선 기능항진증(혈청 갑상선호르몬은 증가되고, TSH는 감소된 경우)이 6예(4.3%), 잠재성 갑상선 기능항진증(혈청 갑상선호르몬은 정상이고, TSH는 감소된 경우)이 8예(5.7%), 현성 갑상선 기능저하증(혈청 갑상선 호르몬은 감소하고 TSH는 증가된 경우)이 2예(1.4%), 잠재성 갑상선 기능저하증(혈청 갑상선 호르몬은 정상이고, TSH는 증가된 경우)이 6예(4.3%)에서 관찰되었다.

6. 수술 후 합병증

수술 후 합병증으로는 1예에서 강축를 보이는 부갑상선 기능저하증이 관찰되었으며 2예에서 회귀후두신경 손상으로 인한 애성이 있었으나 술 중 미세문합술 시행으로 일시적이었고, 수술 후 창상 출혈 2예가 관찰되어 재수술하였으며, 술 전 심장질환이 있었던 환자 1예에서 사망하였으며 수술로 인한 갑상선 위기는 없었다.

그레이브씨병은 갑상선 증독증, 미만성 독성 갑상선증독증으로 불리우는 질환으로 1825년에 Parry에 의하여 이와 유사한 상태가 보고된 바 있고, 1835년 Grave에 의하여 보고된 후 여러가지 증상 중에서도 가장 보편적이고 전형적인 증상을 보고한 Grave의 이름을 따라 그레이브씨병으로 부르고 있다⁵⁾. 갑상선 기능항진증의 상당수에는 면역글로블린으로 생각되는LATS(long-acting thyroid stimulator)가 검출되기 때문에 자가면역현상이 이 질환의 원인으로 추정되나, 이 또한 정확한 원인으로 보기는 아직도 불충분한 연구 상태이다. 최근에 이르러 항마이크로솜 항체, 항갑상선글로블린 항체, TSH수용체 항체 등이 그레이브씨병에서 발견되며 또한 조직적합항원과의 연계에 대한 연구가 진행되면서 점차 자가면역성 질환으로서의 그레이브씨병에 대한 연구가 진행되고 있다.

그레이브씨병은 20세에서 40세 사이 여성들에서 발병빈도가 높은 것으로 알려져 있다⁶⁾. 저자들의 경우에도 90%가 20세에서 40세 사이에 발병하였으며 성별분포도 여자가 3배정도 많은 것으로 나타났다.

진단은 갑상선 기능항진증에서 볼 수 있는 전형적인 증상인 불안정, 흥분, 체중감소, 빈맥 등과 아울러 경부 전면의 미만성 갑상선종, 안구돌출 현상 등이 발견될 때 쉽게 가능하다.

저자들의 경우도 전예에서 전경부 종물이 촉진되었고 심계항진, 체중감소, 신경과민등을 관찰할 수 있었다. 이중 갑상선 안구돌출증은 아마도 별개의 자가면역성 질환으로 생각되고 있으며 갑상선기능항진증보다 먼저 나타날 수도 있고 동시에 나타날 수도 있으며 혹은 갑상선 기능항진증의 관해 후에 상당 기간이 경과한 후 치료전에 있던 안구병증이 악화되어 나타날 수도 있는데 이는 갑상선 기능항진증의 치료에 사용된 항갑상선제, 방사선 요오드, 그리고 갑상선 아전절제술등이 원인이라는 보고도 있다⁷⁾.

확진은 혈청에 의한 갑상선 기능 검사로써 할 수 있는데 저자들의 경우에는 T₃, T₄, TSH, TSH-R-Ab, free T₄를 측정하여 확진에 이용하였다. 이중 TSH-R-Ab의 검출율이 80~95%에 이르는 것은 그레이브씨병의 특징 중 하나로 되어 있으며⁸⁾, 치료 경과중 그 활성도가 감소되며, 치료 종료시 이 항체의 상승은 재발을 예측하는 지표가 될 수 있어 치료에 도움이된다⁹⁾¹⁰⁾. 저자들의 경우 술 전 TSH-R-Ab가 41.6±28.27%에서 술 후 3년뒤에 28.7±28.78%로 감소를 보였다.

그레이브씨병의 치료의 근본 목표는 환자를 신속히 정상 갑상선 상태로 되게 하여 증상을 없애고 치료에 따른 부작용

용이 없이, 가능한 짧은 치료로 정상 갑상선 상태를 유지시키며 그레이브씨병에 수반되는 안병증등에 대하여도 악화되지 않고 호전되게 하는 것이다. 내과적치료의 한 방법인 항갑상선 약제는 갑상선 호르몬의 과분비되는 기전 자체를 막는 것은 아니고 요오드가 갑상선내에서 유기결합을 막거나 요오드화티로신의 중복결합을 막거나 요오드의 농축을 억제하여 호르몬합성이 되지 못하도록 하는 것이다. 따라서 항갑상선 약제로써는 이론적으로 영구적 치유는 기대하기 힘들며 완치율도 50% 전후로 보고되고 있다¹¹⁾. 장시간 사용시 부작용으로 약물 과민반응의 일종인 반점, 발열 또는 치명적인 무과립세포증이 0.5~1%로 드물기는 하나 나타날 수 있으므로¹²⁾ 일단 정상기능으로 환원되면 서서히 투약을 줄이고 약을 중단한 후 다시 악화되면 다시 투약하는 식으로 반복하는 수 밖에 없어 투약방법에 있어 많은 문제를 안고 있으며, 재발율이 매우 높아 갑상선 기능이 정상으로 온후 투약을 중단하였을 경우 70%가 재발하는 것으로 되어 있다. 저자들의 경우에도 술 전 대부분의 환자들이 항갑상선제치료를 받았으나 관해되지 않거나, 재발한 경우, 또는 약물의 부작용이 있는 경우등에서 수술을 시행하였다.

갑상선 기능항진증의 비수술적 또다른 치료법인 방사성 동위원소 투여는 갑상선을 파괴시킴으로써 호르몬 합성능력을 떨어뜨리는 것으로 1950년대에 매우 성행되었던 방법이다. 방사성 요오드는 비교적 사용하기가 간단하고 그 효과도 매우 좋으므로 초창기에는 많이 사용되었으나 서서히 누적현상에 의하여 영구적 갑상선 기능저하가 오는 것이 상당수에서 밝혀져¹³⁾ 최근에는 사용빈도가 감소되고 있다. 이런 현상은 사용량에 비례하는 것으로 되어 있다. 그러나 다른 방법으로 치료하기 어렵고 특히 전신상태가 좋지 않아 수술을 하기가 힘들거나 수술 후 재발된 예 등에 있어서는 선택적으로 시도해 볼 수 있는 방법이다. 저자들의 경우에는 수술 전 치료로 방사성 요오드를 사용한 예는 없었다.

수술적 치료방법으로는 갑상선 아전절제술과 전절제술이 있다. 수술 방법의 선택은 외과 의사의 경험과 몇가지 요소에 의하여 결정되는데 기본적인 술식은 갑상선 잔여 조직을 4~5g 남기는 아전절제술이지만 갑상선암의 공존, 심한 안구돌출증, 재발시 재수술을 원치 않거나 방사능 요오드 치료를 거부할 경우에 전절제술이 효과적이라는 주장도 있다¹⁴⁾. 수술로 상당량의 갑상선 조직을 절제하는 것이기 때문에 수술에 의한 회귀후두신경 손상이나 1%이내이기는 하지만 영구적 부갑상선 기능저하증이 문제가 될 수 있으며, 잔여조직의 크기가 갑상선 기능항진의 재발 및 기능저하와 상관관계가 있는데 술 후 갑상선 기능저하증의 빈도는 3~48%로 보고되며 잔여조직의 크기가 4g이하이면 기능저하의 가능성은 50% 이상이 된다¹⁵⁾. 또한 갑상선 항체 역가와 림프구 침윤이 심한 경우 갑상선 조직의 파괴로 기능저하가 초

래된다. 반대로 잔여조직을 8g 이상 남기는 경우에 15% 정도에서는 그대로 갑상선 기능항진증이 남기도 한다¹⁶⁾. 그러나 수술은 우선 신속한 효과를 볼 수 있다는 이점이 있고¹⁷⁾, 잔여조직을 적절히 남기면 수술 후의 갑상선 기능저하 및 재발의 빈도도 낮으며, 또한 수술 전에 발견되지 않는 종양 특히 암의 발견 가능성도 있고 신속히 정상생활에 복귀할 수 있다는 장점이 있어 우선적인 치료방법이라는 의견도 많이 제시하고 있다¹⁸⁾¹⁹⁾. 수술이 성공적으로 되기 위해서는 수술 전 처치가 절대적으로 필요하며 결코 서두르지 말고 충분한 시간을 갖는 것이 좋다. 수술 전 처치에 필요한 약제는 항갑상선 제제, 옥소화합물, 베타수용체차단제등이 이용되고 있으며 단독으로 또는 복합으로 사용하여 효과를 볼 수 있다. 항갑상선제제를 사용하여 갑상선 기능이 정상으로 된 후에 수술하는 것이 좋고 너무 서두르면 수술 중이나 수술 후에 소위 갑상선 위기가 올 수 있다. Lugol용액은 5방울씩 하루에 2~3회 도합 10~15방울씩 7~10일 정도 사용하여 갑상선의 혈류량을 감소시킴을 주목적으로 한다. 저자들의 경우에도 술 전 처치로 항갑상선제제와 Lugol용액을 복용시켜 술 후 갑상선 위기와 같은 합병증은 관찰되지 않았다.

본 연구는 내과적 치료에 실패한 경우, 즉 항갑상선제에 관해되지 않거나 재발한 경우, 갑상선 종대가 심한 경우, 약물의 부작용이 있는 경우, 장래 임신가능성 등의 이유로 외과적 절제술을 시행하였으며 환자들은 수술 전 일정기간동안 항갑상선 제제를 투여 받았는데, 평균 44개월간 내과적 치료를 시행 받았다. 수술 후 내과적 치료에 반응이 없던 140예중 118예(84.3%)에서 관해를 경험하였는데 이는 황등¹¹⁾이 발표한 논문의 내과적 치료를 지속한 군의 43.25%에서 관해를 경험한 것에 비하면 월등히 좋은 성적이다.

아직 갑상선 안병증의 정확한 원인은 물론 자연경과도 분명하지 않고 적절히 시행된 대비연구도 적어서 확립된 치료법은 없는 실정이다. 통증을 완화시킬 목적으로 국소적 스테로이드 점안액을 사용하기도 하고 전신적인 스테로이드 제제를 투여하기도 하고 면역억제제나 소마토스타틴 유사체를 사용하기도 하지만 만성적인 경과를 밟으면서 상기 치료에 반응이 없는 경우 수술로 교정하기도 한다. 최근에는 외부 방사선 치료로 좋은 효과를 보고하기도 한다²⁰⁾. 저자들의 경우 상기 치료방법들을 적용할 만큼 안구돌출증이 심한 예는 없었다.

갑상선 암이 그레이브씨병에 공존하는 경우가 있는데 Soh와 Park²¹⁾은 545예의 그레이브씨병을 수술하여 이중 17예(3.1%)에서 동반된 갑상선 암을 발견하였다. 저자들의 경우에도 2예에서 갑상선암이 동반된 경우를 발견하였는데 1예는 수술후 조직검사상 0.3cm 크기의 유두상암이, 다른 1예는 여포상암이 발견된 경우이다.

결론

본 연구에서 시행한 미만성 갑상선중독증(그레이브씨병)에 대한 갑상선 아전절제술 후 3년 이상의 추적검사에서 갑상선 기능항진의 재발과 수술적 합병증 발생이 낮은 것과 아울러 갑상선의 정상적 기능을 회복하는 환자의 비율이 84.3%로 관찰되었으며 이는 숙련된 외과 의사 시행한다면 그레이브씨병의 치료에 있어서 갑상선 아전절제술이 다른 치료방법인 방사성 동위원소 치료나 장기간 항갑상선제 투여 치료법보다 훨씬 효과적이고 빠른 치료방법이라 생각된다.

중심 단어 : 갑상선 · 그레이브씨병 · 갑상선 아전절제술.

References

- 1) Bringmann IM, van Leeuwen BL, Hennemann G, Beckett GJ, Toft AD : *Outcome of treatment of hyperthyroidism. J Endocrinol Invest.* 1999 ; 22 (4) : 250-256
- 2) Pauwels EK, Smith JW, Slat A, Bourguignon M, Overbeek F : *Health effects of the therapeutic use of ¹³¹I in hyperthyroidism. J Nucl Med.* 2000 ; 44 (4) : 333-339
- 3) Okamoto T, Iihara M, Obara T : *Management of hyperthyroidism due to Graves' and nodular disease. World J Surg.* 2000 ; 24 (8) : 957-961
- 4) Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Traisk F, Lundell G, Wallin G : *Surgical treatment of hyperthyroidism. Thyroid.* 2001 ; 11 (2) : 187-192
- 5) Kim JP : *Thyroid. Textbook of modern surgery. 2nd edition. Seoul : Ilchokak.* 1995 : 621-642
- 6) Yoko Mori, Naoya Matoba, Shunji Miura, Nobumitsu Sakai, Yukio Taira : *Clinical course and thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies during surgical treatment of Graves' disease. World J Surg.* 1992 ; 16 : 647-653
- 7) Yoshifumi Abe, Haruhiro Sato, Masako Noguchi, et al : *Effect of subtotal thyroidectomy on natural history of ophthalmopathy in Graves' disease. World J Surg.* 1998 ; 22 : 714-717
- 8) Winsa b, Rastad J, Akerstrm G, Johansson H, Westermark K, Karlsson FA : *Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy. Eur J Endocrinol.* 1995 ; 132 (4) : 406-412
- 9) Takahiro Okamoto, Yoshihide Fujimoto, Takao Obara, Yukio Ito, Motohiko Aiba : *Retrospective analysis of prognostic factors affecting the thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. World J Surg.* 1992 ; 16 : 690-696
- 10) Kiminori Sugino, Koichi Ito, Osamu Ozaki, et al : *Postoperative changes in thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin level in patients with Graves' disease : is subtotal thyroidectomy a suitable therapeutic option for patients of childbearing age with Graves' disease? World J Surg.* 1999 ; 23 : 727-731
- 11) Hwang DJ, Lee SD, Nam SJ, Oh YR, Chung JH, Yang JH : *Surgical treatment of Graves' disease. J Korean Surg Soc.* 2000 ; 58 (4) : 494-501
- 12) Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al : *Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infection. QJM.* 1999 ; 92 (8) : 455-461
- 13) Solomon DH : *Treatment of Graves' disease. In The Thyroid, 5th edition, SH Ingbar, LE Braverman, editors, Philadelphia, Lippincott.* 1986 : 987-1014
- 14) Han SH, Ko KS, Rhee BD, et al : *Total thyroidectomy in Graves' disease. J Korean Surg Soc.* 1999 ; 57 (1) : 22-26
- 15) Mellièrè D, Etienne G, Becquemin JP : *Operation for hyperthyroidism : methods and rationale. Am J Surg.* 1988 ; 155 : 395-399
- 16) Cusick EL, Krukowski ZH, Metheson NA : *Outcome of surgery for Graves' disease : re-examined. Br J Surg.* 1987 ; 74 : 780-783
- 17) Okamoto T, Iihara M, Obara T : *Management of hyperthyroidism due to Graves' and nodular diseases. World J Surg.* 2000 ; 24 (8) : 957-961
- 18) Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J : *Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? Eur J Surg.* 1997 ; 163 : 651-657
- 19) Patwardhan NA, Moront M, Roa S, Rossi S, Braverman LE : *Surgery still has a role in Graves hyperthyroidism. Surgery.* 1993 ; 114 : 1108-1113
- 20) Beckendorf V, Maalouf T, George JL, Bey P, Leclere J, Luporsi E : *Place of radiotherapy in the treatment of Graves' orbitopathy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1999 ; 43 (4) : 805-815
- 21) Soh EY, Park CS : *Diagnostic approach to thyroid carcinoma in Graves' disease. YMJ.* 1993 ; 34 : 191-196