

Graves병 갑상선 기능항진증에서 방사성 옥소 치료의 지견

경북대학교의과대학 핵의학교실

이상우, 이재태

Current Opinions on the Radioiodine Treatment of Graves' Hyperthyroidism

Sang Woo Lee, M.D., Jaetae Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Radioactive iodine therapy using I-131 for hyperthyroidism has been used for more than 50 years, and generally considered safe and devoid of major side effects. Appropriate patient selection criteria and clinical judgement concerning patient preparation should be employed for its optimal use. It has not been possible to resolve the trade-off between efficient definite cure of hyperthyroidism and the high incidence of post-therapy hypothyroidism. The dose of the I-131 needed to maintain euthyroid state remains an area of uncertainty and debate. Early side effects are uncommon and readily managable. Other than the need for long-term monitoring and, in most cases, lifelong thyroid hormone treatment for late adverse consequences of this treatment remains only conjectural. We have reviewed general principles and recent advances in radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism, specially regarding to several controversies.

Key Words : radioiodine treatment, Graves' hyperthyroidism.

갑상선기능항진증의 가장 많은 원인은 Graves 병이다, Graves병에 의한 기능항진증의 치료의 목적은 갑상선기능의 정상화에 있으나, 미국을 중심으로 치료가 복잡하고 장기간의 치료기간이 요구되는 갑상선기능의 정상화가 오래 지속되는 관해 상태를 유지하는 것의 불편함과 치료비용을 감안하여 갑상선 기능저하증의 발현을 가능한 한 방지하면서도 갑상선 기능항진증을 빠르게 없애는 것에 목적을 두기도 한다. 갑상선호르몬 보충치료

가 영구적 또는 일시적으로 필요한 갑상선 기능저하증이 발생하여도 치료에는 성공한 것으로 판단하는 것이다. Graves병에 의한 기능항진증의 치료에는 항갑상선약제, 방사성 옥소, 수술의 3가지 치료방법이 일반적으로 이용되고 있으며, 각각의 치료방법은 장단점이 있으므로 어떤 방법이 절대적으로 우수하다고는 할 수 없고, 어느 것도 영구적으로 갑상선 상태를 회복시키고 장기간 정상으로 유지시킬 수 있을 것이라는 확고한 증거도 없다.¹⁾ 실제 환자 진료에서는 환자의 연령, 갑상선 종의 크기 등과 같은 임상적인 고려인자와 주민의 생활 상태 및 방사성 옥소 치료나 수술의 가능 여부등과 같은 진료 환경, 그리고 임상 의사와 환자의 치료방법에 대한 선호도와 전통 등에 따라 선택되어지므로, 어떠한 치료를 시행할 것인가에

Received December. 5, 2003; accepted December. 6, 2003
Corresponding Author: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Samduk 2-Ga 50, Daegu 700-721, Korea
Tel: 82-53-420-5586,
Fax: 82-53-422-0864,
E-mail: jaetae@knu.ac.kr

대한 지역적인 경향도 뚜렷하여 차이가 있다.^{2,4)}

방사성옥소 치료는 1941년 Massachusetts General Hospital에서 처음 임상에 도입된 이래, 그 유효성, 안전성, 경제성 등을 인정받아 현재까지 널리 쓰이고 있다.⁵⁾ 초창기에는 반감기가 12.4 시간인 I-130이 사용되었고, 갑상선기능저하증의 발생을 줄이기 위하여 I-125의 투여도 시도된 바 있으나, 현재는 I-131만이 이용되고 있다. I-131 치료가 처음 도입된 이후 꾸준히 격정되어 왔던 방사선 피폭으로 인한 백혈병이나 갑상선암 등의 발생, 유전적 장애 등은 현재까지 연관이 없는 것으로 보고되고 있으며,⁶⁻¹⁰⁾ 실제 임상적으로 문제가 되는 것은 치료 후 장시간에 걸쳐 발생할 수 있는 갑상선 기능 저하증이다.

I-131는 물리적 반감기가 8.04일(유효 반감기: 3-5일)이며 최대 에너지 0.61 MeV, 평균에너지 0.192 MeV의 베타선과 함께 364 keV의 감마선을 방출하는 방사성핵종의 특성으로 갑상선질환의 진단과 치료에 이용될 수 있다. 경구 투여한 방사성옥소는 갑상선의 NIS (sodium iodide symporter)에 의존되어 능동적으로 갑상선에 섭취되며 갑상선조직에 균등하게 분포한다. 갑상선의 옥소섭취율은 타 장기에 비해 수 천 배에 달하고 베타선의 치료효과 또한 체내에서 섭취부에서 약 0.8 mm 이내의 인접한 부분에 국한되므로 주위장기에는 거의 영향을 미치지 않으면서 표적 장기인 갑상선에 국한하여 최대의 치료효과를 제공할 수 있는 장점이 있다.

그러나 오랜 시간에 걸친 많은 경험이 축적되어 있음에도 불구하고, 환자의 선택이나 투여량의 결정, 항갑상선약제 등의 약제 전처치의 치료효과에 미치는 영향, 안구병증이 동반된 경우의 방사성옥소 치료법의 효과와 같은 부분에서 완전히 일치된 의견은 없다. 이 논문에서는 Graves병에 의한 갑상선 기능항진증에서 방사성 옥소 치료의 전반에 대해 살펴보고 아직 논란의 여지가 있는 사항들에 대한 최근의 의견들을 정리해보고자 노력하였다.

방사성옥소 치료의 적응증

갑상선 기능항진증을 유발하는 가장 흔한 원인인 Graves병과 우리나라에는 드문 중독성 다결절성 갑상선종(toxic multinodular goiter), 그리고 중독성 자율기능성 결절(toxic autonomously functioning nodule)이 방사성 옥소 치료의 주된 적응증이 된다.¹¹⁻¹²⁾ 특히 중독성 다결절성 갑상선종과 중독성 자율기능성 결절의 경우는 항갑상선제보다 방사성 옥소 치료가 일차 치료로 인정되고 있으며,¹²⁾ 일반적으로 Graves병에서 쓰이는 것보다 많은 양의 방사성 옥소를 투여하지만, 과도하게 기능을 하는 열결절 주변의 정상 조직은 이미 억제되어 있으므로 섭취가 적어 치료 후에도 갑상선 기능 저하증이 발생하는 일은 드물다.

Graves병의 치료에서는 앞에서 언급한 바와 같이 치료방법의 선택에서 지역적인 특성이 뚜렷한 차이가 있어,²⁾ 일반적인 성인 Graves병의 초기 치료제로 방사성 옥소를 선택한 비율이 미국에서는 69%로 높으나 유럽은 22%, 일본은 11%에 불과하였다. 반면 항갑상선제를 선택한 비율은 미국이 30.5%, 유럽은 77%, 일본은 88%에 달하였다. 우리나라는 일본과 유사하여 11%에서 방사성옥소 치료를 선택하고 81%는 항갑상선제 치료를, 8%는 수술을 선택한다고 보고 되었다.^{4,13)} 이와 같은 차이는 다양한 지역에서의 역학적인 차이와 병의 중증도, 갑상선종의 크기, 치료비용, 지역의 문화적 배경 및 사회적 특성 등을 고려한 임상 의사와 환자의 선호도 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 그러나 장래에는 우리나라에서도 처음 내원한 환자의 첫 치료에 방사성옥소의 이용이 더욱 많아질 것으로 예측되고 있다.

방사성옥소 치료를 선택할 경우 환자의 연령도 중요한 고려사항이 되고 있다. 소아의 방사성옥소 치료에서 문제가 될 수 있을 것으로 우려되었던 방사선 피폭으로 인한 암의 발생이나 유전적 영향 및 생식기능에의 영향, 후손들의 선천성 기형과 갑상선 손상 등은 치료하지 않은 군과 유의한 차이가 없는 것으로 보고 되었다.⁶⁻¹⁰⁾ 따라서 방사

성 옥소 치료법은 모든 연령의 환자에서 안전하다고 여겨지나, 단지 치료 후 갑상선 기능 저하증의 높은 발생 빈도를 고려할 때 20세 이하의 청소년과 어린이에서는 항갑상선제를 일차 치료 약제로 선택하는 것이 무난하게 받아들여지고 있다. 그러나 초기 치료로 장기간 항갑상선제를 투여하였다가 재발한 경우나, 부분적 갑상선 절제술을 시행하였다가 재발한 경우에는 방사성 옥소 치료가 효과적인 치료법으로 인정되고 있다.¹⁴⁾ 또한 약물에 대한 부작용이 있거나, 수술할 수 없는 경우, 약물복용을 원하지 않거나 불규칙적으로 약물을 복용하는 환자에서도 적절한 치료법이라 할 수 있다.

갑상선종의 크기가 매우 커서 방사성 옥소의 투여 후 압박 증상이 나타날 가능성이 있는 경우나, Graves 병에 갑상선 결절이 동반된 경우에 정확한 조직학적 진단이 어려운 경우는 방사성 옥소 치료보다는 수술을 고려하는 것이 좋다고 한다.¹⁵⁾

임신은 방사성 옥소 치료의 절대적 금기이며 만약 임신 12주가 지나 태아의 갑상선이 형성된 후 부주의하게 치료가 시행되었다면 태아의 선천성 갑상선 기능 저하증을 초래하게 된다.¹⁶⁾ 또한 방사성 옥소는 모유를 통해서도 분비되므로 수유 또한 절대 금기 사항이다. 가임기의 여성인 경우에는 방사성옥소 치료 후 갑상선 기능의 변화를 관찰하며 재치료 여부를 판단하기 위해 최소 6개월 정도의 경과 후에 임신을 하도록 권유하는 것이 바람직하다.¹⁷⁾

일반적으로 방사성 옥소 치료가 가장 적합할 것으로 생각되어지는 적응증은, 중년 이상의 성인에서 중등도 이상의 증상을 가지고 있거나, 항갑

상선제 투여에 반응이 없거나 선행하는 치료로 관해후 재발한 경우, 갑상선 수술 후 재발한 경우, 심질환 등이 합병되어 빠른 시간 내에 확실하게 대사항진을 교정해야 할 경우, 간이나 신장 등의 장애로 수술이 곤란한 경우, 항갑상선제를 계속 복용할 수 없는 부작용이 발생한 경우 등은 방사성옥소 치료가 권유된다.

투여법과 투여량의 결정

방사성옥소의 투여 용량은 성별, 연령, 갑상선종의 크기, 갑상선 기능 항진증의 중증도 등과 함께 치료 결과에 영향을 미치는 가장 확실한 예후 인자로 알려져 있으며,¹⁸⁻²⁰⁾ 일반적으로 갑상선종이 큰 경우, 심한 갑상선 중독증을 갖고 있는 경우, 중독성 결절성 갑상선종인 경우, 고령인 경우, 심질환이 동반된 경우 등에서는 통상의 용량보다 더 많은 용량이 필요하다.

그러나 많은 연구결과에도 불구하고 아직까지 적절한 투여량을 결정하는 방법은 논란이 되고 있다. 기능항진증의 치료에는 갑상선에 5000-15000 rad(50-150 Gy)의 방사능 조사량이 필요하다고 하며, 효과적인 치료를 위하여는 갑상선의 무게, 갑상선의 옥소섭취율, 갑상선내 방사성 옥소의 생물학적 반감기, 항갑상선약제의 섭취 여부를 치료 전에 고려하여야 한다(Table 1).

일반적으로는 갑상선의 크기가 작을수록 갑상선 무게 당 옥소 투여용량을 적게하여야 하고, 갑상선이 크면 I-131에 대한 민감도가 낮으므로 많은 용량을 투여하여야 한다. 또한 기능항진증의 정도가 심할수록 I-131의 갑상선내 교체율이 빨라지므로 용량의 증가가 필요하며, 치료직전에 무

Table 1. 방사성옥소 치료시 성공률에 영향을 미치는 요인

갑상선 조직의 크기(부피)
방사성옥소 섭취율
방사성옥소의 갑상선 제거율
갑상선조직의 방사선 감수성(고령에서 다용량이 필요함)
항갑상선약제 및 무기옥소의 투여 여부

- Mandart & Erbsman 방법
 $G = 0.86 \times S$
- Allen-Goodwin 방법 (1952)
 $G = S \times L \times 0.323$
 * S: 스캔상의 면적 (cm²)
 L: 스캔상 양 옆 높이의 평균 (cm)
 G: 갑상선 중량 (gm)
- Tc-99m Perchnetate Image 방법
 $V = \text{area} \times 0.75 \times b$
 $V = \pi/6 \times a \times b \times c$
- Tc-99m uptake 방법 (nodule에 이용)
 $\text{Vol} = 8.33 \times \text{TcTUs} - 6.67$

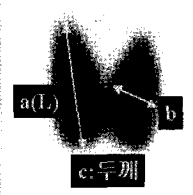


Fig 1. Measurement of thyroid volume using nuclear thyroid scan. Volume measurement by scintigraphy using Tc-99m pertechnetate is introduced in practice, but is not frequently used due to inconvenience and its availability.

기속소를 섭취한 경우에도 옥소섭취율이 낮아지므로 투여용량을 증가시켜야 한다. 갑상선의 무게를 측정하는 방법은 여러 가지가 있으나, 과거부터 많이 사용되어온 방법은 갑상선스캔을 실시하고 면적과 길이 등을 구하여 계산하는 방법이다.¹⁹⁾ 그러나 갑상선스캔을 이용한 방법들은 대부분 Rectilinear scan이 임상에서 이용되던 시절에 제한된 방법으로서 감마카메라 영상을 시행하는 현재의 임상여건에서는 사용하기가 번거롭고, 측정값도 실제 갑상선 중량과는 차이가 있을 수 있어, 촉진으로 대략적인 갑상선의 무게를 평가하는 의사들이 많다. 최근에는 초음파를 이용하여 무게를 정확하게 구하려고 시도되고 있고, 자기공명영상술(MRI)이 가장 정확하다고는 하나 경제적이지 못하다(Fig 1).

방사성옥소의 투여량은 증가하면 증가할수록 갑상선기능저하증의 발생이 증가하므로 치료효과를 극대화 하면서 갑상선기능저하증의 발생을 최소화하는 용량의 선택이 최적의 치료법이라 할 수 있겠다. 그러나 현실적으로 완벽하게 정상 갑상선 기능을 유지하게 하는 치료법은 불가능하므로, 경험적으로 고정 용량을 투여하는 방법(fixed dose method)과, 갑상선 조직의 섭취량(또는 흡수선량)을 결정하고 갑상선의 크기와 24시간 옥소섭취율(RAIU) 등으로 보정하여 계산하는 방법

(calculated dose method)으로 치료법을 구분할 수 있다. 1회의 치료로 갑상선기능항진증을 소멸시키기 위해 30 mCi이내의 최대용량을 1회에 투여하는 방법은 갑상선기능저하증이 많이 발생하므로, 임상적으로 갑상선의 크기와 기능항진증의 정도에 따라 갑상선이 적고 임상증상이 경미하면 5 mCi, 중등도의 갑상선종과 임상증상이 있으면 10 mCi, 갑상선이 매우 크며 증상이 심한 경우 15-30 mCi를 투여하는 경험적인 방법도 많이 사용된다. 또한 3 mCi등의 소량을 6-12 개월마다 반복 투여하는 방법도 제시되고 있으나 증상의 조절에 어려움이 있고 치료 일정이 너무 번거롭다는 단점이 있다.²⁵⁻²⁸⁾

투여량을 갑상선 1g당 I-131섭취량을 기준으로 방사성옥소 투여량을 계산하는 방법은 갑상선 무게, 방사성옥소 섭취율, 갑상선내 I-131의 반감기를 고려하는 아래의 공식에 의하여 투여량을 결정한다. 일반적으로 80-120 uCi/gm 의 I-131을 투여하면 5,000-10,000 rad의 방사선량이 흡수되나, 갑상선기능항진증이 심하거나 방사성옥소섭취율이 낮은 경우(50%이하)에는 160-200 uCi/gm을 투여할 필요가 있고, 항갑상선제를 복용하였거나 옥소치료후 복용할 예정인 환자는 25%정도 투여량을 증량하여야 한다(Table 2).

Table 2. 갑상선의 I-131 섭취량을 중심으로 한 권장 투여 용량

연구자	Gesired	¹³¹ I Dose/g	
	kBq	μCi	
Cooper	2960-4440	80-120	(5-15mCi, 50-100 Gy)
Becker & Hurley			
-보통환자	2040-2960	55-80	50-100Gy
-심한 증상이거나, 심장 질환이 동반된 경우	5920-7400	160-200	
Kaplan et al.			
갑상선 중량			
50g or less	37010-4440	100-120	
50 to 80 g	5550-6480	150-175	
more than 80 g	7400	200	

투여용량(uCi)

$$= \frac{\text{dose of I-131(uCi/g)} \times \text{갑상선의 무게(g)} \times 100}{24\text{시간옥소섭취율(RAIU, \%)}$$

또한 갑상선의 크기와 갑상선섭취율을 측정하고 흡수선량을 40-100 Gy (4,000-10,000 rad)가 되도록 투여량을 계산하는 아래의 Quimby-Marinelli 공식도 소개되었고, 이론상으로 가장 합리적인 방법으로 추측되나 복잡하며 갑상선 중량측정의 오차가 옥소투여량의 결정에 적지 않은 영향을 미친다. 실제 환자별로 차이가 있는 유효반감기의 측정은 쉽지 않아 Seed들은 유효반감기를 5.2일로 사용하였으나, 소량의 추적자만 사용한 경우와 치료용량에서의 유효반감기의 차이가 있을 수 있고, 약 15%의 환자에서는 옥소의 순환이 빨라져 있다.

투여용량(uCi)

$$= \frac{g\text{당예정선량(cGy)} \times \text{중량(g)} \times 100}{24\text{시간RAIU(\%)} \times \text{유효반감기} \times C$$

* C: 조직의 흡수 인자와 생물학적 반감기 24일을 곱한 상수
 유효반감기(Te): 물리적 및 생물학적 반감기를 고려한 반감기 (보통 6일 정도임)

치료방법의 선택에서 논란사항은 두 가지로 요약할 수 있는데, 먼저 계산 용량 투여법이 고정 용량 투여법에 비해 갑상선 기능 저하증을 덜 야기하면서도 더 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있는지와 두 번째로 계산 용량 투여법을 사용할 때 과연 어느 정도의 방사선 섭취량(또는 흡수선량)이 가장 적절할 것인가 하는 점이다.

방사성 옥소 치료 시 임상에서 가장 문제가 되는 점이 갑상선 기능 저하증의 발생이라는 것을 고려하면 이론적으로 계산 용량 투여법이 가장 이상적일 것으로 생각되고¹⁴⁾ 또한 널리 사용되는 방법으로 알려져 있으나,^{4,17)} 고정 용량 투여법을 썼을 때도 그 결과가 크게 다르지 않으며 오히려 용량 계산에 필요한 여러 가지 검사에 소요되는 시간과 비용을 줄일 수 있어 고정 용량 투여법이 유리하다는 의견도 많다.²¹⁻²⁴⁾ Leslie등²⁴⁾은 88명의 환자를 고정 용량(235 MBq, 350 MBq) 투여 2군과 계산 용량(2.96 MBq/g, 4.44 MBq/g) 투여 2군(24시간 옥소 섭취율로 보정)의 총 4군으로 무작위 할당하여 평균 63개월을 추적 조사하였고, 치료 결과에 어떠한 차이도 발견할 수 없었다고 하였다. 갑상선종이 큰 경우는 고정 용량 투여법으로 충분한 치료가 되지 않는다는 보고도 있는데,¹⁸⁾ Jarlov 등은 촉진으로 갑상선종의 크기를 판단하여 185, 370, 555 MBq(5, 10, 15 mCi)로 나누어 투여한 결과 계산 용량 투여법보다 뒤지지 않은 결

과를 얻었다.²²⁾ 한편 Nordyke 등²⁵⁾은 605명의 환자에서 갑상선의 크기나 임상증상을 고려하지 않고 치료한 고정용량 3, 4, 5, 6, 8, 10 mCi 용량의 치료효과를 비교한 결과 치료율은 갑상선의 크기와 역상관계가 있고, 용량이 5 mCi에서부터 치료율이 현저하게 증가하며 확실하게 치료를 위해서는 87%의 치료율을 보이는 10 mCi를 투여하여야 한다고 권유한 바가 있다. 이들은 5 mCi부터 10 mCi사이에는 mCi당 3.4%의 치료율의 증가가 있었다고 보고하였다.

계산 용량 투여법을 사용할 때 어느 정도의 섭취량이 적절할 것인가에 대해서도 많은 연구 결과가 보고된 바가 있는데, 일반적인 사항은 섭취량(또는 흡수선량)이 많을수록 갑상선 기능 항진증을 제거하는 데는 우수하나 반면에 갑상선 기능 저하증의 발생이 많다는 것이다. 그러나 최근에는 투여량의 차이는 갑상선기능저하증의 발생률에는 무관하며, 다만 소량을 사용한 경우에는 갑상선 기능저하증의 발생시기만 늦어진다고 보고되었다. 옥소치료시 흡수선량의 차이가 결과에 미치는 영향을 조사한 연구에서는 60 Gy와 90 Gy 치료로 구분한 두 군에서 I-131투여 후 평균 37.5개월을 추적한 결과, 46%는 정상 갑상선 기능을 회복하였고 47%는 갑상선 기능 저하증이 발생하였으며 7%에서는 갑상선 기능 항진증이 계속 남아있었다.²⁶⁾ 그러나 두 군에서 유의한 치료 성적의 차이는 발생하지 않았다고 보고한 바 있다. 심질환 등이 합병되어 한번의 방사성 옥소 투여로 갑상선 기능 항진증의 완전히 교정이 필요한 경우에는 약 250-300 Gy 정도의 흡수선량이 필요한 것으로 알려지고 있다.^{27,28)} 300 Gy의 흡수선량을 얻도록 방사성 옥소를 투여한 후 추적 조사한 연구에서는,²⁷⁾ 3개월 후 86%에서, 1년 후 100%에서 갑상선 기능 항진증이 소멸되었고 갑상선 기능 저하는 3개월 후 63%, 1년 후 93%에서 발생하였다.

한편, 방사성 옥소 치료나 24시간 옥소 섭취율 검사에 사용되는 방사성 옥소는 캡슐과 액체의 두 가지 형태로 공급되는데, 캡슐의 경우 액체에 비해 섭취율이 낮게 보고 되어 검사의 해석과 치료 시에 주의가 필요하다.²⁹⁾ 갑상선종의 크기 평

가 시에도 초음파나 갑상선 스캔 등의 방법이 사용되는데 이들 간의 결과도 일정하지 않으며,³⁰⁾ 이러한 방법들도 만족할 만한 결과도 얻을 수 없어 일반적으로 임상에서는 축진을 이용한 방법이 많이 사용된다.¹¹⁾

현재까지의 연구 결과로는 투여량 결정에 있어서 어떤 방법을 쓰더라도 모든 환자에게서 장기적인 갑상선 기능 저하의 발생 없이 정상 갑상선 상태로의 회복을 유도할 수는 없으므로, 치료의 목표를 어디에 설정하는가 하는 것이 중요하겠으며, 또한 치료의 실패를 영구적인 갑상선 기능 항진증으로 정의할 것인가 아니면 치료 후 발생한 갑상선 기능 저하로 정의할 것인가에 따라 투여량 결정에 변화가 있을 수 있겠다. 실제 임상에서는 이러한 모든 가능성을 환자에게 충분히 설명한 후 최종적으로 환자의 결정에 따라 치료 목표를 설정하는 것이 바람직하다.¹⁴⁾

방사성 옥소 치료시 전처치 및 치료약제의 영향

갑상선 기능 항진증의 증상이 심하거나 고령인 경우, 또는 심질환을 동반한 경우에 방사성 옥소 치료 전에 베타차단제나 항갑상선제 등을 사용하는 경우가 많다. 항갑상선제는 옥소의 포획이나 유기화를 차단하므로 방사성 옥소 치료의 효과를 떨어뜨릴 가능성이 있다. 실제 갑상선 내에서 방사성 옥소의 분포를 변화시켜 유효반감기를 감소시킨다는 것이 증명되었으며,³¹⁻³²⁾ 임상적인 적용에 논란의 여지는 있지만 대체로 항갑상선제가 방사성 옥소 치료의 효과를 감소시킨다고 받아들여지고 있다.³³⁻³⁵⁾ 그러나 방사성 옥소 치료 전 2일간 항갑상선제를 중단하게 되면, 지속적으로 항갑상선제를 복용한 경우보다 방사성 옥소의 섭취가 높으며 유효반감기가 연장되며,³⁶⁾ 옥소치료 4일전 항갑상선제 methimazole을 중단하고 방사성 옥소 치료를 한 군과 항갑상선제의 전처치 없이 치료한 군을 1년간 추적 관찰한 결과 치료성공률에 아무런 차이가 없다는 보고가 있는 만큼,³⁷⁾ 이 정도 기간동안 항갑상선제를 중단하면 방사성 옥소 치료에 영향이 없는 것으로 생각된다. 한편, 항갑상

선제 중에서도 propylthiouracil은 methimazole (또는 carbimazole) 과는 다르다는 보고도 있었는데, propylthiouracil의 경우 중단 후에도 최소 7일 이상, 길게는 55일까지 방사성 옥소 치료의 효과를 감소시키는 영향이 있는 것으로 보고되었다.^{35,38,39)}

그러므로 일반적으로는 항갑상선제 전처치를 하는 경우, 방사성 옥소 치료 최소 3-5일 전에는 약을 중단하고 치료 2-3일 후 다시 복용할 수 있으며,¹⁷⁾ propylthiouracil의 경우는 최소 2주 이상의 중단이나 더 많은 양의 방사성 옥소가 필요할 것으로 생각된다.⁴⁰⁾ 그러나 이들 연구결과의 차이는 약제의 차이가 아니고 각각의 연구에서 등록된 환자의 특성의 차이와 투여한 방사성옥소 용량의 차이에 기인할 것이라는 지적도 있어 이러한 점에 대하여 추가적인 연구가 필요하다.

그의 치료 효과를 감소시키는 약제로는 옥소가 포함된 복합 비타민제(7일 중단), 소독약제 등의 국소 도포제(2-3주 중단), 정맥주입 조영제(3-4주 중단), 부정맥제인 amiodarone(3-6 개월 이상 중단) 등이 있으며, 약 7-10일 정도의 저옥소 식이(low iodide diet)도 권장되는데 옥소화 소금(iodized salt), 우유 등의 유제품, 달걀, 해조류와 해산물, 초콜릿 등이 옥소가 많이 함유된 식품들로 그 대상이다.¹⁷⁾

치료 효과를 증가시킬 수 있는 약제로는 lithium⁴¹⁾이나 hydrochlorothiazide,⁴²⁾ 그리고 방사성 옥소 치료 2-3일 후 투여하는 비방사성 동위원소 I-127⁴³⁾ 등이 제시되고 있는데, 또 다른 연구에서는 lithium이 치료 효과에 영향을 미치지 않는다고 보고되어,⁴⁴⁾ 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

방사성옥소 투여후 처치

미국 NRC의 권고사항은 1.1 GBq (30mCi)이상의 방사성옥소를 투여받은 환자는 적절한 시설에 입원하도록 하였고, 1997년 개정된 NRC권고에는 유효선량당량(total effective dose equivalent)이 5 mSv (0.5 rem)가 넘지 않으면 환자를 퇴원시킬 수가 있어 갑상선기능항진증의 치료시에는 모두에

서 이 범위를 넘지 않으나, 환자에서 1 mSv (0.1 rem)이 넘을 우려가 있다면, ALARA 개념 하에서 다른 사람에게 피폭을 줄일 수 있는 방안을 기록하여 제공하여야 한다. 일반적인 사항은 다음과 같다.

1. 최소한 첫 2일은 소아나 임신부와는 밀접한 접촉을 하지 않는다.
2. 최소한 첫 2일은 다른 사람과 거리 (두 팔을 벌린 거리 또는 6 feet)를 둔다.
3. 최소한 첫날은 혼자 잔다.
4. 최소한 첫날은 대중교통을 이용하지 않는다.
5. 최소한 첫 2일은 다른 사람과 2시간이상 자동차를 같이 타지 않는다.
6. 최소한 첫 2일은 화장실을 혼자 사용한다. 불가능하다면 변기를 깨끗이 씻는다.
7. 최소한 첫 2일은 변기를 사용한 후 세 번 물을 내린다.
8. 첫 3일은 일회용 식기를 사용하거나 다른 사람의 식기를 분리하여 세척한다.
9. 구강접촉을 삼가고, 3일 간 입에 닿는 물건(칫솔, 잔 등)을 다른 사람과 같이 사용하지 않는다.
10. 첫 3일간은 피부와 직접 닿는 옷은 다른 사람의 옷과 분리하여 세척한다.

방사성옥소 치료와 갑상선 안구병증

Graves병의 가장 흔한 갑상선의 증상인 안구병증은 진단 기준과 지역적 분포에 따라 약 35-70% 정도의 빈도로 보고되며,¹⁴⁾ 안구병증이 있을 경우 급연을 유도하며 동시에 가능한 빠른 시일 내에 정상 갑상선 기능을 유지시켜 주어야 한다.⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Graves병의 치료시 항갑상선제는 안구병증의 경과에 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 받아들여지고 있으며 수술 또한 영향이 없는 것으로 보고되었다.^{48,49)} 그러나 방사성 옥소 치료는 안구병증의 악화를 유발한다는 의견⁵⁰⁾과 영향을 미치지 않는다는 의견⁵¹⁾이 맞서 왔는데, 이들 연구들 중 상당수가 후향적, 비무작위(retrospective, non-randomized) 방식으로 이루어졌고 적절한 대조군이

없었으며 안구병증에 대한 평가방법이 표준화되지 않아 결과를 일반화하기에는 제한점이 있다.⁴⁰⁾

Tallstedt 등⁵²⁾은 35-55세의 114명의 환자를 대상으로 항갑상선제, 수술, 그리고 방사성 옥소 치료를 무작위로 할당하여 24개월 이상 추적한 결과, 안구병증의 발생이나 악화의 비율이 항갑상선제와 수술의 경우는 각각 10%와 16%로 비슷한 반면 방사성 옥소 치료를 한 경우는 33%로 유의하게 높았다고 하였다. 이 연구에서는 치료전 T3 농도가 독립적인 위험인자로 밝혔으나, 옥소치료를 시행한 군은 T4를 보충하기 전 수주간 갑상선기능저하증이 유지되었고 수술이나 약제치료 군은 기능저하증이 발생하지 않았기 때문에 이러한 요인들을 고려해야 한다. 이들의 또 다른 보고는 T4 치료가 필요하였던 갑상선기능저하증이 발생한 환자에서 안구병증의 발생이 증가된다고 한 바 있다.⁵³⁾ Bartalena 등⁵⁴⁾도 방사성 옥소 치료 단독 사용 시 안구병증이 악화되나, 스테로이드를 같이 사용함으로써 안구병증의 악화를 방지할 수 있다고 하였다. 이들은 443명의 환자를 대상으로 방사성 옥소 단독 치료, 방사성 옥소 치료와 함께 3개월간의 스테로이드 사용(prednisone 0.4-0.5 mg/kg/day, 초기용량), 18개월 동안의 항갑상선제 methimazole로 치료한 3군으로 나누어 안구병증의 변화를 추적 관찰하였다. 항갑상선제를 사용한 군에서는 2%의 호전과 3%의 악화가 관찰되었고, 방사성 옥소 치료를 단독으로 사용한 군에서는 15%의 악화가 관찰되었다. 그러나 스테로이드를 같이 사용한 군에서는 67%에서 안구병증의 호전이 관찰되었고 악화는 단 한 명도 발생하지 않아, 안구병증의 동반이 있을 때에도 스테로이드를 함께 사용한다면 방사성 옥소 치료가 성공적일 수 있음을 제시하였다. 또한 흡연은 방사성옥소치료시 안구병증의 악화를 예견할 수 있는 독립적인 위험인자로 보고된 바가 있다.⁵⁵⁾

안구병증의 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않지만, 갑상선과 안구에 공유된 항원을 T 림프구가 감지하여 안구조직에 침윤함으로써 발생하고 이후 활성화된 CD4+ T림프구들이 cytokine을 분비하고 CD8+ T림프구와 자가항체생성 B 세포들

을 활성화시킴으로써 면역반응을 증폭시키게 되며, 이때 생성된 cytokine과 면역글로불린은 안구의 섬유아세포로부터 glycosaminoglycan의 분비를 유발하여 안구 부종과 외안근 부종 등을 일으키고, 염증을 초래하여 더 많은 항원의 방출을 일으켜 자가면역반응을 증폭시키는 것으로 이해되고 있다.⁴⁸⁾ 방사성 옥소 치료 시 안구병증이 악화되는 기전도 다량의 갑상선 세포의 파괴로 인한 혈중 항원 농도의 갑작스러운 증가와 이로 인해 증폭된 자가면역 반응성 때문으로 설명되고 있으며, 이러한 가설을 바탕으로 안구병증이 동반된 경우 그 원인이 되는 항원 자체를 제거하는 것이 효과적일 수 있으며, 따라서 방사성 옥소와 스테로이드를 이용한 갑상선 조직의 완전한 제거(ablation)가 합리적인 치료법으로 제시되었다.⁵⁶⁾

아직 안구병증이 동반된 경우의 치료 시 갑상선의 제거에 반대하는 의견도 있으나,⁵⁷⁾ 항갑상선제 치료 시 발생하는 잦은 재발과 그로 인한 안구병증의 악화, 그리고 자가면역반응으로 이해되는 안구병증의 기전 등을 고려하면, 장기적인 관점에서 갑상선의 제거가 안구병증에 도움이 될 것이라는 주장이 조금씩 설득력을 얻고 있으며, 수술 또는 스테로이드를 겸용하는 방사성 옥소 치료와 그 방법이 된다.⁴⁸⁾

투여 후 경과와 예후 인자

혈중 갑상선 호르몬 농도는 치료 후 2-3주 경부터 T4가 서서히 감소하기 시작하며, 임상증상은 2-4주 경에 호전되기 시작되고 6-8주에는 갑상선종의 위축이 뚜렷해진다. 정상 갑상선 상태로의 회복은 최소 2개월 이상 소요되고 최대 효과는 대체로 3-4개월에 나타난다. 6개월에서 1년에 걸쳐 점차적으로 회복되는 경우도 있으므로 이 기간 전에 성급한 재투여는 피해야 한다. 일반적으로 50-75%의 환자는 6-8주에 갑상선기능이 정상화되고 갑상선종이 위축된다. 전체적으로는 용량을 계산하여 투여하여 치료한 환자의 80-90%는 한번 치료로 회복이 되고, 10-20%의 환자에서 2번째 치료가 필요하며 소수에서는 3번째 치료가 필요하다.

갑상선 기능 저하증의 발생은 피할 수 없는 결과로 인식되고 있으며, 그 발생 빈도는 전술한 바와 같이 치료 용량에 따라 다양하게 나타나고 120 uCi/gm을 투여한 경우 2년째 약 20%에서 발생하고 보통 매년 2-3%씩 빈도가 증가한다고 알려져 있다.^{58,59)} 최근에는 고용량을 투여하는 경우가 많아지고 있어 치료 1년 이내에 90%의 환자에서 갑상선 기능저하증이 발생한다는 보고도 있었다. 방사성옥소 치료 후에 발생하는 일시적인 갑상선 기능 저하는 보통 치료 후 2 개월경에 발생하며 1-4개월간 지속된다. 이러한 경우에는 갑상선 호르몬을 투여하지 말고 경과를 지켜보는 것이 좋겠으며, 만일 갑상선 호르몬을 투여했다면 수개월 후 약을 끊고 재평가를 해 보는 것이 도움이 되겠다.

체중의 증가도 치료 후 많이 관찰될 수 있는 현상인데, 항갑상선제와 방사성 옥소 치료에서 증가 정도의 차이는 없었고, 비만이나 Graves병, 선행되는 체중 감소가 있었을 경우 체중 증가를 예견할 수 있었으며, 갑상선 기능 저하가 발생한 경우는 갑상선 호르몬을 복용하더라도 체중이 증가되었다는 보고가 있다.⁶⁰⁾ 옥소나 옥소화 정맥주입 조영제, 해산물 등에 알러지가 있는 환자의 경우도 통상적인 방사성 옥소 치료에 쓰이는 실제 옥소량은 약 1 μ g에 불과하기 때문에 안전하게 사용할 수 있다.⁶¹⁾

Graves병의 치료 성공률과 연관된 예후 인자로는 투여 용량 이외에 성별, 갑상선종의 크기, 갑상선 기능 항진증의 정도, 진단 당시 혈중 유리 T4의 농도 등이 제시되고 있으며,^{18,19)} Alexander등²⁰⁾은 Graves 병을 가진 261명의 환자를 치료한 결과, 정상보다 4배 이상의 갑상선종이 있는 경우, 20세 미만인 경우, 24시간 옥소 섭취율이 70% 이상인 경우, 치료 전 항갑상선제를 4개월 이상 복용한 경우 등에서는 치료 실패의 가능성이 높고 통상의 용량보다 더 많은 용량이 필요하다고 보고하였다. Allahabadia등¹⁹⁾은 20세 이하의 연령군이 40세 이상에 비하여 치료성공률이 낮았고, 남자, 갑상선종이 크거나 항진증이 심한 경우 성공률이 낮았고, 치료성공률을 증가시키기 위하여 최소 370 MBq(10 mCi)의 용량이 요구된다고 보고하였다.

방사성옥소 치료의 합병증 및 위험도

1. 갑상선기능저하증: 장기적인 갑상선기능저하증은 치료후 1년에 최대 90%까지 발생하고, 그 후 매년 빈도가 2-3%씩 증가하게 된다. 기능저하증의 발생시기는 방사성옥소의 투여량에 많으면 초기에 발생하나, 혈청 antiperoxidase항체가 높은 환자에서 발생빈도가 증가한다.⁶²⁾ 옥소치료 전이나 옥소치료 직후 항갑상선 약제를 투여하면 기능저하증을 줄이고 기능항진증이 지속된다. 특히 methimazole보다는 propylthiouracil에서 더 많이 발생한다고 알려졌으나, 한 보고에서는 치료후 4일에 methimazole투여한 경우 기능저하증의 발생이 더 많았다고 하였다.⁷⁾
2. 갑상선 기능 저하증 외에 갑상선에 나타날 수 있는 부작용인 일시적인 갑상선 중독증의 악화, 투여 후 첫 2주 내에 방사선에 의한 갑상선염에 의해 발생하며 갑상선 부위의 압통이나 부종 등이 동반되기도 한다. 증상에 따라 베타차단제, 비스테로이드계 소염제 등으로 조절이 가능하며, 갑상선 중독성 위기(thyrotoxic crisis)가 일어나는 경우는 매우 드물다. 그러나 비면역성 원인의 다발성 자율성 결절에 의한 갑상선기능항진증의 치료후 발생한 면역성원인의 갑상선기능항진증의 발생도 보고된 바 있다. 독일의 다기관 연구에서는 TSH수용체 항체음성인 2867명의 환자를 방사성옥소치료 한 후, 추적관찰한 결과 0.7%인 19명의 환자에서 TSH수용체 항체가 나타나고 면역성원인의 갑상선기능항진증이 발생하였다고 보고한 바 있다.^{63,64)} 저자들은 중증도의 증상을 가진 Graves병 환자에서 방사성 옥소 치료 후 갑상선중독증이 악화되고 갑상선 옥소섭취율과 갑상선중독증이 악화되는 증례를 경험한 바 있었는데,⁶⁵⁾ 이와 같은 갑상선자극항체의 증가와 악화되는 증상을 호소하는 환자도 있으리라 추측하고 있다.
3. 갑상선종양 및 체내 다른 장기의 종양발생: 일

Table 3. 갑상선기능항진증의 1-131 치료시 장기별 방사선 흡수선량(20g의 갑상선, 갑상선 육소 섭취율55%인 경우로 가정함)

Organ	mGy/MBq	Rad/mCi
Thyroid	790	2,933
Bladder wall	0.290	1.1
Breast	0.091	0.34
Upper colon wall	0.058	0.21
Ovaries	0.041	0.15
Testes	0.026	0.10

반적으로 기능항진증의 방사성옥소치료와 갑상선암의 발생은 별다른 연관성은 없으나, 중독성 다발성결절을 치료한 후 21년간 추적한 보고에서는 갑상선암에 의한 사망률이 높다고 한 바 있다.⁶⁶⁾ 소아에서 갑상선기능항진증의 방사성옥소 치료시 백혈병이나 악성 고형종양의 발생빈도의 증가와는 관련은 없다고 알려지고 있으나, 소아에서는 약물치료를 우선으로 하므로 이러한 결론을 내리기에는 장기간 추적 성적이 없다.

- 4. 유전자 손상 및 기형의 발생: 임신 10주전에 치료한 경우에는 별다른 후유증이 없으나, 10주후 치료된 경우에는 태아에서 기능저하증이 발생할 수 있다.

방사성옥소를 투여한 경우, 유전적 손상은 백혈구 유전체의 이상이 발생된 경우가 보고되었으나, 이들의 임상적 의의는 명확하지 않다. 성기에 대한 방사선노출은 0.2 rad/mCi(0.054 Gy/Bq)정도이며 10 mCi를 투여한 경우 난소에 대한 조사량은 barium 대장촬영이나 IVP와 유사한 1-3 rad가 된다. 비록 선선의 방사선 노출량에 근거한 실험자료는 없으나, 방사성옥소 치료후 최소 4-6개월간 피임을 권한다(Table 3).

결 론

Graves병에 의한 갑상선 기능 항진증의 방사성 옥소 치료는 60년 이상의 경험이 축적되어 있으며, 효과적이고 안전하며 경제적인 치료법으로 인

정받고 있다. 장기적으로 갑상선 기능 저하를 유발할 수 있고 방사성 핵종을 취급해야 된다는 점에서 아직 국내에서는 일차 치료로 사용되는 빈도가 높지 않지만, 적응증을 정확히 이해하고 환자와의 충분한 대화를 통해 합리적인 치료 목표를 설정하고 적절한 전처치를 한다면 만족할 만한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 향후에는 외국의 방사성옥소 치료의 시행빈도가 더욱 증가 할 것으로 예상되는 만큼 핵의학과 의사는 갑상선의 생태병리학적 지식을 습득하고, 임상 의에게 정확한 치료방법에 관한 지침을 해 줄 수 있어야 할 것이다. 또한 내분비 의사와 핵의학 의사간의 유기적인 협조를 통해 치료 방법에 대한 의견의 일치가 이루어, 치료 후 경과 관찰을 위한 규칙적이고도 장기적인 추적 검사 또한 필수적인 사항이 될 것이다.

참고문헌

- 1) Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994;330:1731-8.
- 2) Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, Izumi M. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid 1991;1:129-35.
- 3) Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:1518-24.
- 4) 조보연, 고창순. 한국에서 그레이브스병의 진단과 치

- 료 현황. -설문조사 분석 및 유럽, 미국, 일본과의 비교. 대한내분비학회지 1992;7:216-27.
- 5) Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. *Semin Nucl Med* 1996;26:155-64.
 - 6) Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:976-98.
 - 7) Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine(¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:167-71.
 - 8) Kaplan MM, Meier DA, Dwaorkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:205-22.
 - 9) Hayek A, Chapman EM, Crawford JD. Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1970;283:949-53.
 - 10) Hall P, Boice JD Jr, Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A, Lidberg M, Lundell G, Mattsson A, Tennvall J, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1-4.
 - 11) Bae SK. Radioiodine therapy of thyroid disease. *Korean J Nucl Med* 2001;35:P11-8.
 - 12) Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998;55:543-53.
 - 13) Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-A prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.
 - 14) Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 2002;29:S453-7.
 - 15) Wang CY, Chang TJ, Chang TC, Hsiao YL, Chen MH, Huang SH. Thyroidectomy or radioiodine? The value of ultrasonography and cytology in the assessment of nodular lesions in Graves' hyperthyroidism. *Am Surg* 2001;67:721-6.
 - 16) Stoffer SS, Hamburger JJ. Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976;17:146-9.
 - 17) Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke S, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with iodine-131. *J Nucl Med* 2002;43:856-61.
 - 18) Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism--prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3611-7.
 - 19) Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1038-42.
 - 20) Alexander EK, Larsen PR. High dose ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-7.
 - 21) 이광우, 손현식, 한재호, 유순집, 윤건호, 강무일, 홍관수, 차봉연, 손호영, 강성구. 그레이브스 갑상선기능항진증 환자의 방사성옥소 치료에 있어서 10 mCi 투여군과 일반적 계산용량 투여군의 3년간 추적결과. 대한내분비학회지 1992;7:358-63.
 - 22) Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995;43:325-9.
 - 23) Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, van Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun* 2000;21:1071-8.
 - 24) Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:978-83.
 - 25) Nordyke RA, Gilbert FI Jr. Optimal I-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. *J Nucl Med* 1991;32:411-6.

- 26) Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1489-95.
- 27) Willemsen UF, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt CR, Kirsch CM. Functional results of radioiodine therapy with a 300-Gy absorbed dose in Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 199;20:1051-5.
- 28) Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, Krause TM. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1118-24.
- 29) Rini JN, Vallabhajosula S, Zanzonico P, Hurley JR, Becker DV, Goldsmith SJ. Thyroid uptake of liquid versus capsule ¹³¹I tracers in hyperthyroid patients treated with liquid ¹³¹I. *Thyroid* 1999;9:347-52.
- 30) Wesche MF, Tiel-van Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for ¹³¹I therapy. *Nucl Med Commun* 1998;19:341-6.
- 31) Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism. significance of effective half-life measurements. *J Nucl Med* 1996;37:228-32.
- 32) Moka D, Voth E, Schicha H. Effect of antithyroid medication on the effective half-life and uptake of 131-iodine following radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 1997;36:87-92.
- 33) Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1229-33.
- 34) Reynolds LR, Kotchen TA. Antithyroid drugs and radioactive iodine. Fifteen years' experience with Graves' disease. *Arch Intern Med* 1979;139:651-3.
- 35) Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995;5:243-7.
- 36) Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002;147:1-11.
- 37) Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism. one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3488-93.
- 38) Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1997;47:425-30.
- 39) Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 685-7.
- 40) Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002;147:1-11,
- 41) Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:499-503.
- 42) Tepmongkol S: Enhancement of radioiodine uptake in hyperthyroidism with hydrochlorothiazide. a prospective randomised control study. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1307-10.
- 43) Moka D, Dietlein M, Schicha H. Radioiodine therapy and thyrostatic drugs and iodine. *Eur J Nucl Med* 2002;29:S486-91.
- 44) Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of

- lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid* 2002;12:399-405.
- 45) Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1098-101.
 - 46) Tallstedt L, Lundell G, Taube A. Graves' ophthalmopathy and tobacco smoking. *Acta Endocrinol* 1993;129:147-50.
 - 47) Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:69-75.
 - 48) Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C: Management of Graves' ophthalmopathy. reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000;21:168-99.
 - 49) Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol* 1999;51:503-8.
 - 50) Pinchera A, Bartalena L, Marcocci C. Therapeutic controversies. Radioiodine may be bad for Graves' ophthalmopathy, but.. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:342-5.
 - 51) Gorman CA. Therapeutic controversies. Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:340-2.
 - 52) Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8.
 - 53) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994;130:494-7.
 - 54) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
 - 55) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. Cigarette smoking and treatment outcome in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-5
 - 56) DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997;7:259-64.
 - 57) Weetman AP, Harrison BJ. Ablative or non-ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy? *J Endocrinol Invest* 1998;21:472-5.
 - 58) Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991;34:71-6.
 - 59) Hennemann G, Krenning EP, Sankaranarayanan K. Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 1986;1:1369-72.
 - 60) Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2001;55:233-9.
 - 61) Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986;105:900-5.
 - 62) Kalinyak JE, McDougall IR. Editorial. How should the dose of iodine-131 be determined in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:975-7.
 - 63) Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedus L, Hanssen JM. Relation between thyroid stimulating immunoglobulin and transient thyrotoxicosis in 4 patients treated with I-131 for non-toxic multinodular goiter. *Eur J Endocrinol* 1994;130:7
 - 64) Weiss M, Gorges R, Hirsch F, Bader J, Tatsch K, Hahn K. Immunogenic hyperthyroidism following iodine-131 therapy of non-immunogenic, autonomous thyroid nodules: results of a multicenter

evaluation. Med Klin 1999;94:239-43.

65) 배진호, 정신영, 안병철, 이재태, 이규보. I-131 치료에 의한 Graves병의 악화. 대한핵의학회지 2003;5: 68p.

66) Ron E, Doody MM, Becker DV. Brill AB, Curtis

RE, Goldman MB, Benjamin SH, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL, Boice Jr JD. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998;280:347-55.
