

## 소아 및 청소년 그레이브스병 환자에서의 관해 예측 인자와 관해율

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 보라매병원 소아청소년과\*, 분당서울대학교병원 소아청소년과†

이선희 · 이성웅\* · 정혜림† · 김재현 · 김지현 · 이영아 · 양세원 · 신충호

= Abstract =

### Remission rate and remission predictors of Graves disease in children and adolescents

Sun Hee Lee, M.D., Seong Yong Lee, M.D.\*, Hye Rim Chung, M.D.†, Jae Hyun Kim, M.D., Ji Hyun Kim, M.D.,  
Young Ah Lee, M.D., Sei Won Yang, M.D. and Choong Ho Shin, M.D.

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

Department of Pediatrics\*, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics†, Seoul National University Bundang Hospital, Seong-Nam, Korea

**Purpose :** Medical therapy is the initial treatment for children with Graves disease to avoid complications of other treatments. However, optimal treatment for childhood Graves disease is controversial because most patients require relatively long periods of medical therapy and relapse is common after medication discontinuation. Therefore, this study aimed to search clinical or biochemical characteristics that could be used as remission predictors in Graves disease.

**Methods :** We retrospectively studied children diagnosed with Graves disease, treated with anti-thyroid agents, and observed for at least 3 years. Patients were categorized into remission and non-remission groups, and the groups were compared to determine the variables that were predictive of achieving remission.

**Results :** Sixty-four patients were enrolled, of which 37 (57.8%) achieved remission and 27 (42.2%) could not achieve remission until the last visit. Normalization of thyroid-stimulating hormone-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) after treatment was faster in the remission group than in the non-remission group (remission group, 15.5±12.1 vs. non-remission group, 41.7±35.7 months). Thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation tests were performed in 28 patients. Only 2 (7.7%) of 26 patients who showed normal or hyper-response in TRH stimulation test relapsed. Binary logistic regression analysis identified rapid achievement of TBII normalization after treatment as a significant predictor of remission. Six percent of patients achieved remission within 3 years and 55.8% achieved it within 6 years.

**Conclusion :** Rapid achievement of TBII normalization can be a predictor of remission in childhood Graves disease. The TRH stimulation test can be a predictor of maintenance of remission. (Korean J Pediatr 2009;52:1021-1028)

**Key Words :** Graves disease, Antithyroid agents, Remission, Predictor, Childhood

## 서 론

그레이브스병은 갑상샘기능항진증과 안구돌출, 그리고 피부병변 (dermopathy)을 임상적 특징으로 하는 전신적 자가면역질환으로 그레이브스병으로 인한 갑상샘기능항진증을 치료하는 방법에는 항갑상샘약제인 methimazole이나 propylthiouracil (PTU)을 복용하는 약물 치료와 갑상샘을 수술로 제거하는 갑상샘아전절제술 그리고 갑상샘을 방사성 동위원소로 파괴하는 방사선요오드갑상

샘절제술이 있다<sup>1)</sup>. 이 중에서 비용 면이나 방법의 간편성, 그리고 효율성과 치료 기간 등을 고려했을 때 방사선요오드갑상샘절제술이 가장 좋은 치료 방법으로 생각되지만 이후에 거의 모든 환자에게서 영구적 갑상샘 기능 저하증이 발생하고 백혈병이나 갑상샘 종양, 그리고 유전적 손상 등이 발생할 가능성이 있어<sup>1)</sup> 소아나 청소년 그레이브스병 환자에게는 갑상샘을 보존하는 약물 요법을 주된 치료 방법으로 사용하고 있다. 그러나 항갑상샘 약물 복용 시에 두드러기, 간염, 무과립구증 등의 약물 부작용이 나타날 수 있고<sup>2-4)</sup> 또한 1-2년 이상의 긴 치료 기간이 필요하여 시간이 지날수록 환자의 순응도가 떨어지는 문제점이 있어<sup>5-7)</sup> 소아나 청소년에게 그레이브스병의 적절한 치료 방법에 대해서는 아직 논란이 계속되고 있다.

항갑상샘약제 복용 시 적절한 치료기간은 아직 정립되지 않았

Received : 22 April 2009, Revised : 6 August 2009, Accepted : 5 August 2009

Address for correspondence : Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University  
28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82.2-2072-3357, Fax : +82.2-743-3455

E-mail : chshinpd@snu.ac.kr

으나 적어도 1년 이상의 기간 동안 약물 치료를 지속 할 것을 권유하고 있다<sup>1, 8)</sup>. 그러나 약물 치료를 중단 한 후에도 그레이브스병의 재발률이 30-60%로 높아<sup>9-11)</sup> 어떤 환자에서 약물 치료 후 관해가 잘 오고 재발 없이 관해가 유지될 것인지를 예측할 수 있는 예측 인자를 알아내기 위한 연구들이 있어 왔으나<sup>12-15)</sup> 아직 뚜렷한 예측 인자가 없는 상태이다.

따라서 저자들은 본 연구에서 그레이브스병으로 인한 갑상샘 기능항진증으로 진단된 소아나 청소년에게 약물 치료를 시행하였을 때 치료 전, 치료 중, 치료 종료 시에 관해를 예측할 수 있는 예측인자를 각각 찾아보고 그레이브스병의 관해율과 재발률에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1988년부터 2008년까지 서울대학교 병원 소아청소년과 내분비 분과에서 그레이브스병으로 진단 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 그레이브스병의 진단기준은 체중 감소나 안구돌출, 심계항진, 발한 등의 갑상샘기능항진증의 증상 및 증후가 있거나 미만성 갑상샘종(goiter)이 있으면서 갑상샘 기능 검사 상 total thyroxine (total T<sub>4</sub>) 13.0 µg/dL 이상, free thyroxine (free T<sub>4</sub>) 1.80 ng/dL 이상, triiodothyronine (T<sub>3</sub>) 184 ng/dL 이상이면서 thyrotropin (TSH)의 농도는 0.4 µIU/mL 이하로 감소되어 있고 thyroid-stimulating hormone-binding inhibitory immunoglobulin (TBII)이 15% 이상으로 증가되어 있는 경우로 하였다.

총 219명의 그레이브스 병 환아들 중 본원에 처음 내원 당시 타병원에서 이미 항갑상샘약제를 처방받아 복용하고 있던 환아들은 본 연구에서 제외하였고 본원에서 처음 투약을 시작하여 적어도 3년 이상 외래 추적 관찰이 가능했던 환아 64명을 대상으로 연구를 시행하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 조사 항목

진단 시 임상적인 특징으로는 나이, 성별, 갑상샘 질환에 대한 가족력, 키와 몸무게, 체질량지수, 사춘기 진행 상태, 안구돌출이나 빈맥 등의 징후 그리고 진단 시 갑상샘 크기를 조사하였다. 검사실 소견은 처음 진단 시 혈청 total T<sub>4</sub>, free T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TSH, thyroglobulin antibody (Tg-Ab), microsomal antibody (Mic-Ab), TBII를 조사하였고 추적 관찰 기간 중 시행한 갑상샘 기능 검사결과와 TBII를 조사하였다. 항갑상샘약제 복용을 중단한 시기와 복용 중단 당시 TBII, 재발한 시기, 그리고 Thyrotropin releasing hormone (TRH) 자극 검사를 시행한 경우에는 시행시기와 결과를 조사하였다. 항갑상샘약제의 부작용 발생 유무를 알기 위하여 투약 기간 동안 정기적으로 전체혈구계산(CBC),

간 기능 검사를 시행하였다.

환아들의 진단 시의 체중과 키를 이용하여 체질량지수(body mass index, BMI)를 구하고 나이와 연령에 대해 BMI를 표준화하기 위하여 BMI standard deviation score (BMI SDS)를 구하였고 그 식은 각각 다음과 같다.

$$\text{체질량지수(BMI)} = \frac{\text{체중(kg)}}{\text{키(m)}^2}$$

BMI SDS=(환아의 BMI-나이와 성별에 따른 평균 BMI)/BMI의 표준 편차)

갑상샘 크기는 WHO criteria<sup>16)</sup>를 기준으로 grade Ia, grade Ib, grade II, grade III 나누어 분류 하였다.

#### 2) 관해의 정의

본 연구에서는 항갑상샘약제 복용 후에 정상 갑상샘 기능이 유지되고 TBII도 정상화되어 1년 이상 유지되는 경우 투약을 중단하였으며 항갑상샘약제 복용을 중단한 지 1년 이후까지 정상 갑상샘 기능을 유지하는 경우를 관해로 정의하였다.

#### 3) TRH 자극 검사

항갑상샘약제 투약을 중단하고 정상 갑상샘 기능을 유지하는 경우 투약 중지 6-9개월 이후에 TRH 자극 검사를 시행하였다.

TRH 자극 검사는 TRH 400 µg을 정맥 주사한 후 0, 15, 30, 60, 90분에 TSH를 측정하여 30분 이내에 TSH가 7 µIU/mL 이상의 최고치를 이루며 최고치 이후 1시간 이내에 TSH치가 50% 이상 감소하는 경우를 정상 반응으로 정의하였다.

### 3. 통 계

SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 단일 인자 중 연속 변수에 대해서는 Student's *t*-test와 Mann-Whitney *U* test를 사용하여 그 결과는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였고 비연속 변수에 대해서는 chi-square test를 시행하였다. 다변량 분석에는 binary logistic regression test를 시행하였고 모든 분석에서 *P*<0.05일 때, 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 환아들의 특성

#### 1) 진단 시 특성

총 64명의 환아가 연구에 포함되었으며 이중 남자는 14명, 여자는 50명으로 남녀의 비는 1:3.6이었다. 평균 나이는 11.1±2.8세(3-16세)였고 남자는 평균 11.6세, 여자는 평균 11.0세였다.

진단 시 환아들의 평균 BMI는 17.0±3.0 kg/m<sup>2</sup>, BMI SDS는 -0.7±1.2였으며 사춘기 발현 전에 그레이브스병이 발병한 환아는 20명(31.3%)으로 이중 남자가 4명, 여자가 16명이었고, 사춘기에 발병한 환아는 44명(68.7%)으로 이중 남자가 10명 여자가 34명이었다. 이를 통해 그레이브스병이 사춘기에 발병하는 경우가 더 많음을 알 수 있었다.

최초로 병원을 방문할 때의 주된 호소 증상은 갑상샘종이 47명(73.4%)으로 가장 많았고 체중감소가 8명(12.5%), 안구돌출이 5명(7.8%), 심계항진이 4명(6.2%)이었다. 진찰결과 갑상샘종이 있었던 환아는 62명(96.9%)이었고 심계항진이 있었던 환아는 31명(48.4%), 발한이 있었던 환아는 31명(48.4%), 안구돌출이 관찰된 환아는 26명(43.8%)이었으며 체중 감소가 있었던 환아는 17명(26.6%), 잡음(bruit)이 들리는 환아가 17명(26.6%)이었다.

진단 시 갑상샘종 크기는 갑상샘종이 없었던 환아가 2명(3.1%), grade Ia 2명(3.1%), grade Ib 40명(62.5%), grade II 17명(26.6%), grade III는 3명(4.7%)으로 grade Ib가 가장 많았으며 갑상샘 질환의 가족력이 있는 경우는 17명(26.6%)이었다.

진단 시 갑상샘 기능 검사에서 total T<sub>4</sub> (n=21)의 평균은 23.5±10.0 µg/dL, free T<sub>4</sub> (n=46)는 평균 4.8±1.6 ng/dL, T<sub>3</sub> (n=64)는 평균 443.1±187.4 ng/dL, TBII (n=64)는 평균 49.7±19.0%였고 처음 진단 시 Tg-Ab와 Mic-Ab를 측정환 환아 40명 중 Tg-Ab가 양성이었던 환아는 31명(77.5%)이었고 Mic-Ab가 양성이었던 환아는 34명(85%)이었다.

2) 치료경과

환아들의 평균 외래 추적 관찰 기간은 8.1±3.7년이었다. 모두 methimazole로 치료를 시작하였으며 평균 0.58 mg/kg (0.48-0.60 mg/kg)의 용량으로 투약을 시작하였다.

약물 치료시작 후 갑상샘 기능 검사가 정상이 되는데 걸린 기간은 평균 2.3±1.2개월이었으며 TBII가 정상화 될 때 까지 걸린

기간은 평균 29.9±30.4개월이었다.

연구에 참여된 64명의 환자 중 43명은 methimazole 복용을 중단할 수 있었는데, 이중 16명(37.2%)은 투약 중단 후 1년 이상 재발 하였다.

재발한 환아 중 재발 횟수를 분석해 보았을 때 1번 재발한 환아는 13명(81.2%), 2번 재발한 환아는 2명(12.5%), 3번 재발한 환아는 1명(6.3%)으로 조사되었다. 재발한 환아들은 투약 중단 후 11.5±15.9개월(최소 2.7-최대 65.7개월) 후에 재발하였고 이들 중 12명(75%)은 관해를 획득하기 전인 투약 중단 1년 이내에, 4명(25%)은 투약 중단 1년 이후에 재발하여 관해를 획득한 후 재발하였다. 관해를 획득하기 전에 재발한 12명은 투약 중단 5.3±2.1개월 뒤에 재발하였고 이들 중 6명은 methimazole 복용을 다시 시작하여 관해를 획득하였으며 나머지 6명은 마지막 외래 추적 관찰시 까지 투약을 중단할 수 없어 관해를 획득하지 못하였다(Fig. 1).

2. 관해 여부에 따른 차이

총 64명의 환아 중 관해에 도달한 환아는 37명(57.8%)으로 투약을 중단한 후 재발이 없었던 환아 27명과 투약을 중단할 수 있었으나 관해를 획득하기 전에 재발했던 환아 6명 그리고 관해를 획득한 후 재발한 환아 4명이 포함되었으며 마지막 외래 추적 관찰 때 까지 관해가 오지 않은 환아는 27명(42.2%)으로 여기에는 한 번도 투약을 중단 할 수 없었던 환아 21명과 투약을 중단 할 수는 있었으나 투약 중단 후 1년 이내에, 즉 관해를 획득하

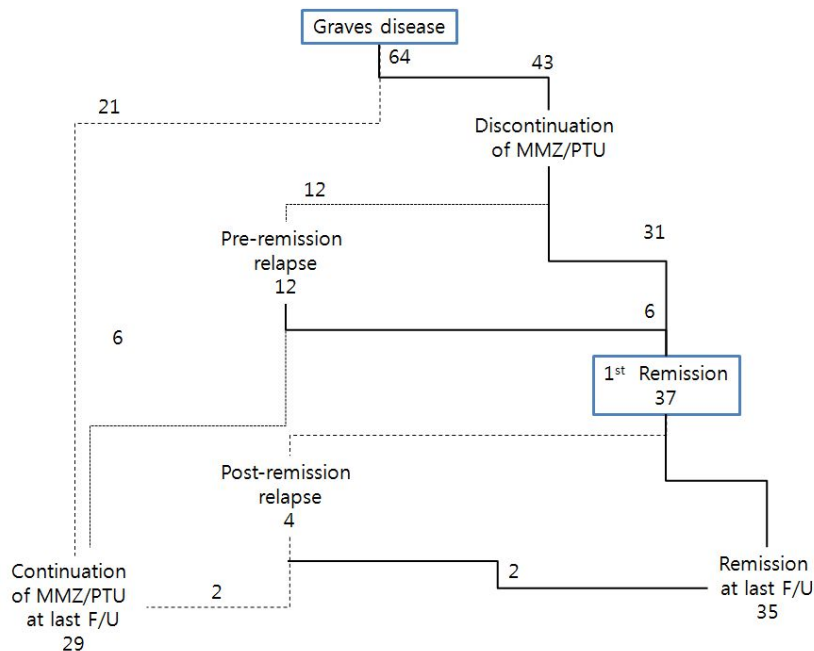


Fig. 1. Outcomes of medical treatment for childhood Graves disease. Abbreviations : MMZ, methimazole; PTU, propylthiouracil; Pre-remission relapse, Graves disease relapsed within 1 year after discontinuation of medication; Post-remission relapse, Graves disease relapsed over 1 year after discontinuation of medication; F/U, follow up.

**Table 1.** Comparison of Initial Clinical Characteristics and Laboratory Results between the Remission and Non-Remission Groups

	Remission (N=37)	Non-remission (N=27)	P value
Age (year)	11.6±2.6	10.6±3.0	0.172
Gender (Male/Female)	6/31	8/19	0.233
Height (cm)	148.4±13.6	145.6±17.9	0.493
Height SDS	0.5±1.1	1.0±1.4	0.095
BMI	17.0±3.0	17.0±3.2	0.955
BMI SDS	-0.8±1.0	-0.6±1.5	0.645
Pubertal state (persons)	29 (78.4%)	15 (55.6%)	0.062
Exophthalmos (persons)	21 (56.8%)	16 (61.5%)	0.797
Initial goiter size			
Ia	2 ( 5.5%)	2 ( 7.4%)	0.200
Ib	20 (55.6%)	19 (73.1%)	
II	12 (33.3%)	4 (15.4%)	
III	2 ( 5.6%)	1 ( 3.8%)	
Family history of thyroid disease	9 (24.3%)	9 (34.6%)	0.328
Initial T <sub>4</sub> (µg/dL)	23.5±11.4	23.5±5.6	0.965
Initial free T <sub>4</sub> (ng/dL)	4.8±1.5	4.9±1.7	0.829
Initial T <sub>3</sub> (ng/dL)	473.6±218.7	400.9±124.6	0.133
Initial TBII (%)	51.7±19.6	46.9±18.1	0.311
Follow up duration (years)	9.7±3.6	6.0±2.6	0.001*

\*P&lt;0.05 by Mann-Whitney U test

Data are expressed as mean±SD

Abbreviations : SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; T<sub>4</sub>, Thyroxine; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; TBII, thyroid-stimulating hormone-binding inhibitory immunoglobulin

기 전에 재발한 6명이 포함되었다. 관해를 획득한 군과 관해를 획득하지 못한 군 간에는 발병 시 나이나 성별의 차이 그리고 안구돌출 여부나 갑상샘종 크기, 갑상샘 질환의 가족력 및 진단 시의 total T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub>, TBII 모두 차이가 없었다(Table 1).

두 군 간에 발병 당시 사춘기 발현 여부를 살펴보았을 때 관해를 획득한 군에서는 사춘기에 발병한 환아가 29명(78.4%), 사춘기 전에 발병한 환아는 8명(21.6%), 관해를 획득하지 못한 군에서는 사춘기에 발병한 환아가 15명(55.6%), 사춘기 전에 발병한 환아는 12명(44.4%)으로, 관해를 획득한 군에서 사춘기에 발병한 환아가 더 많은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P=0.062, Table 1).

약물 치료 후 정상 갑상샘 기능이 되는데 걸리는 기간도 관해군과 비관해군 간에는 차이가 없었다. 그러나 약물 치료 후 TBII가 정상화되기까지 걸리는 기간은 관해를 획득한 군은 평균 15.5±12.1개월, 관해를 획득하지 못한 군은 41.7±35.7개월로 관해를 획득한 군에서 관해를 획득하지 못한 군에 비해 유의하게 짧았다(P=0.009). 그리고 전체 64명의 환아 중 42명이 3개월에서 6개월 간격으로 TBII를 정기적으로 검사하였는데 관해를 획득한 군에서는 전체 19명 중 14명(73.7%), 관해를 획득하지 못한 군에서는 전체 23명 중 10명(43.5%)이 약물 치료 18개월 이내에 TBII가 정상화되어 두 군 간의 치료 18개월 이내에 TBII가 정상화되는 환아 수는 유의한 차이를 보였다(P=0.046, Table 2).

### 3. 로지스틱 회귀 분석

관해를 획득한 군과 관해를 획득하지 못한 군을 대상으로 갑상샘종 크기, 발병 당시 사춘기 여부, 약물 치료 후 3개월 이내에 갑상

**Table 2.** Comparison of Clinical and Laboratory Responses after Medication between the Remission and Non-Remission Groups

	Remission (N=37)	Non-remission (N=27)	P value
Duration to become euthyroid state (month)	2.3±1.2	2.4±1.1	0.761
Duration of TBII normalization after treatment (month)	15.5±12.1	41.7±35.7	0.009*
Euthyroid by 3 month on methimazole	28 (75.7%)	17 (63%)	0.550
TBII normalization within 18 months after medication	14 (73.7%)	10 (43.5%)	0.046 <sup>†</sup>

\*P&lt;0.05 by Mann-Whitney U test

<sup>†</sup>P<0.05 by chi-square test

Abbreviation : TBII, thyroid-stimulating hormone-binding inhibitory immunoglobulin

**Table 3.** Factors Associated with Remission

	Odds ratio (95% CI)	P value
Puberty	0.18 (0.30-1.09)	0.063
Initial goiter size	0.69 (0.05-78.25)	0.981
Euthyroid by 3 months on methimazole	1.07 (0.22-5.15)	0.928
Duration of TBII normalization after treatment	0.95 (0.90-0.99)	0.020*

\*P&lt;0.05 by binary logistic regression test

Abbreviations : BMI, body mass index; BMI SDS, body mass index standard deviation score; TBII, thyroid-stimulating hormone-binding inhibitory immunoglobulin; T<sub>3</sub>, triiodothyronine

샘 기능 정상화 여부 그리고 약물 치료 후 TBII가 정상화되는 기간에 대해 로지스틱 회귀 분석을 한 결과 약물 치료 후 TBII가 정상화 되는데 걸리는 기간이 길수록 OR 0.95, P=0.020으로 관해가 올 가능성이 낮음을 알 수 있었다(Table 3).

4. 관해율

약물 치료 후 3년 이내에 관해가 온 환아는 총 64명 중 4명, 4년 이내에 관해가 온 환아는 총 61명중 10명, 5년에 관해가 온 환아는 총 51명중 15명, 6년에 관해가 온 환아는 총 43명중 24명으로 3년 관해율은 6.3%, 4년 관해율은 16.4%, 5년 관해율은 29.4%, 6년 관해율은 55.8%였다(Table 4).

관해가 온 환아 37명 중 약물 치료 6년 이내에 관해가 온 환아 수는 24명으로 관해가 온 환아의 64.9%가 치료 6년 이내에 관해에 도달하는 것을 알 수 있었고(Fig. 2) 관해가 온 환아들의 관해 도달할 때까지의 평균 기간은 6.1년(2.8-11.4년)이었다.

관해에 도달했던 환아 중에서는 4명(10.8%)만이 관해 후 다시 재발을 하였는데 관해 도달 후 각각 0.8년, 1.5년, 2.0년, 4.4년 후 그레이브스병이 다시 재발하였다.

5. TRH 자극 검사

28명의 환아가 관해가 온 후에 TRH 자극 검사를 시행하였고

이중 정상반응 24명, 과도한 반응을 보이는 경우가 2명, 억제된 반응을 보이는 경우는 2명이었다. 정상 또는 과도한 반응을 보인 환아 중 2명에서만 재발 하였고 나머지 24명(92.3%)은 마지막 외래 추적 관찰 시까지 관해를 유지하였다. TRH 자극 검사에 반응이 없었던 2명 중 1명은 재발하였으나 나머지 1명은 마지막 외래 추적 시까지 관해를 유지하고 있었다.

고찰

소아나 청소년 그레이브스병 환자의 주된 치료 방법은 항갑상샘제를 복용하는 약물 요법이다. 항갑상샘제가 면역 억제 효과를 나타낸다는 보고들<sup>17, 18)</sup>이 있으나 항갑상샘제의 주된 작용은 항진된 갑상샘의 호르몬 합성을 억제하여 정상 갑상샘 기능을 유지하는 것이므로 자연적으로 갑상샘기능항진증 자체의 면역 활성도가 정상화 될 때까지는 약물 치료를 지속하여야 하므로 치료 기간이 길어지게 된다. 또한, 면역 활성도가 정상화되는 기간도 사람마다 달라 언제까지 투약을 지속해야 재발 없이 관해가 올 지를 예측하기가 어렵다<sup>14)</sup>. 그리고 항갑상샘 약물의 부작용 발생 가능성도 있어 최근에는 소아 그레이브스병 환자들에서도 성인에서처럼 방사선요오드갑상샘절제술이나 갑상샘절제술을 시행해야 한다는 의견들이 제시되고 있다<sup>19, 20)</sup>. 본 연구에서는 20년 동안 그레이브스병으로 진단되어 항갑상샘 약물 치료를 받았던 소아 및 청소년 환아를 대상으로 그레이브스병의 관해 예측 인자를 찾아보고 관해율과 재발률 등을 알아보려고 하였다.

Kim 등<sup>13)</sup>이 1996년에 본원에서 본 연구와 비슷한 주제의 연구를 시행한 적이 있으나 당시 연구에 포함되었던 52명의 환아 중 본 연구에도 포함된 환아는 7명뿐이며 Kim 등<sup>13)</sup>의 연구에서 보다 본 연구에서는 더 오랜 기간 관찰하였으므로 이전 연구와는 다른 의미를 둘 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 그레이브스병의 남녀 비는 1:3.6이었고 사춘기에 발병한 환아가 더 많았다. 이것은 그레이브스병이 여아에서 남아보다 4-5배 정도 더 많이 발생하고 연령이 증가 할수록 발생 빈도가 높아진다고 한 기존 연구<sup>21, 22)</sup>와 유사한 결과이다.

진단 당시의 갑상샘 기능 검사 상 T<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub>, total T<sub>4</sub>의 평균과 Tg-Ab, Mic-Ab의 양성률은 관해를 획득한 군과 관해를 획득하지 못한 군 사이에 차이가 없었고 진단 시의 갑상샘 크기와 BMI SDS도 두 군 간에 차이가 없어 처음 진단 시 T<sub>3</sub>가 낮을수록, 그리고 갑상샘 크기가 작을수록, BMI가 높을수록 관해가 올 가능성이 높다고 한 이전 연구들과<sup>23-25)</sup> 차이를 보이지만 관해 예측 인자로 알려진 이러한 요인들도 모든 연구들 간에 일치된 결과를 보이지는 않았다.

발병 연령 및 사춘기와 그레이브스병의 관해에 관한 이전 연구들<sup>21, 23, 25)</sup>에서 국외 연구들<sup>23, 25)</sup>에서는 사춘기 전에 발병한 소아에서는 사춘기 이후에 발병한 소아에 비해 그레이브스병의 증상이 더 심하고 치료기간도 더 길고 부작용도 더 심하다고 하였고 국내 연구<sup>21)</sup>에서도 같은 결과를 보였으나 본 연구에서는 진단 당

Table 4. Remission Rate

Year	New_Rem (n)	Cum_Rem (n)	F/U loss (n)	Total F/U (n)	Remission rate* (%)
3	4	4		64	6.3
4	6	10	3	61	16.4
5	5	15	10	51	29.4
6	9	24	8	43	55.8

Abbreviations : New\_Rem, the number of patients who newly achieved remission; Cum\_Rem, the cumulative number of patients who achieved remission; F/U, follow up  
\*Remission rate=Cum\_Rem/Total Follow up×100

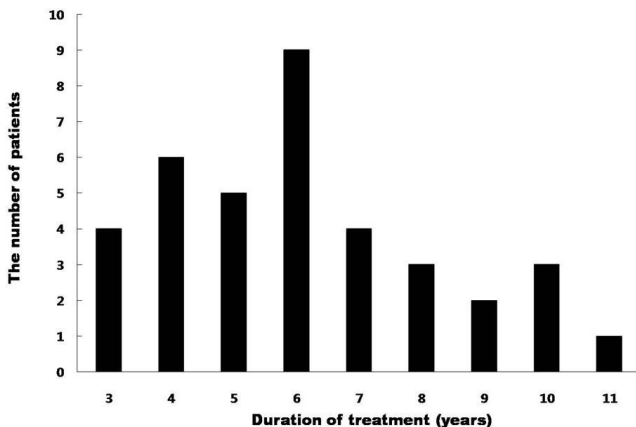


Fig. 2. The number of patients who achieved remission after antithyroid medication.

시 사춘기 여부와 관해 여부는 통계학적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 하지만, 사춘기 전에 발병한 경우 사춘기에 발병한 경우보다 관해가 잘 오지 않는 경향을 보임을 알 수 있었다.

치료 경과를 살펴보면 Nicole 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 약물 치료 후 3개월 이내에 정상 갑상샘 기능을 보인 경우 관해가 올 가능성이 높다고 하였으나 본 연구에서는 관해군과 비관해군에서 갑상샘 기능이 정상화되는 기간에 차이를 보이지 않았다. 이렇게 다른 결과를 보인 원인으로 먼저 생각해 볼 수 있는 것은 치료 약제의 차이로 본 연구에서는 환자들을 methimazole로 치료하였는데 Nicole 등<sup>12)</sup>은 propylthiouracil을 치료약제로 사용하였다. methimazole은 반감기가 6시간으로 propylthiouracil의 반감기보다 길고 작용 지속 시간도 24시간으로 propylthiouracil보다 더 오랫동안 작용하여 관해군에 비해 상대적으로 갑상샘 기능이 빨리 정상화되지 않는 비관해군에서도 갑상샘 기능이 빨리 정상화되어 두 군에서 갑상샘 기능이 정상화되는 기간의 차이가 없었을 가능성이 있다. 또한 치료 전  $T_3$ 가 낮을수록, 정상 갑상샘 기능을 얻는 기간이 짧다는 보고<sup>26)</sup>가 있는데 Nicole 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 관해군에서 비관해군에 비해 처음 진단 당시의  $T_3$ 가 통계적으로 유의하게 낮았으나 본 연구에서는 관해군과 비관해군에서 첫 진단 당시의  $T_3$ 가 차이가 없어 이로 인해 두 군 간에 정상 갑상샘 기능이 되는데 걸리는 기간의 차이가 없었던 것으로 생각된다.

그레이브스병의 진단에 중요한 검사법으로 사용되는 TBII는 그레이브스병의 원인 물질로 생각되는 TSH 수용체 자극 항체뿐만 아니라 TSH 수용체 길항 항체까지 측정하는 방법으로 이러한 TBII가 그레이브스병의 진단뿐만 아니라 그레이브스병의 예후를 예측하는 예측 인자가 될 수 있는지에 대해서 연구들<sup>27-29)</sup>이 시행되었고 어떤 연구<sup>27)</sup>에서는 TBII가 약물 치료 후 재발을 예측하는데 의미가 없다고 하였으나 또 다른 연구들<sup>28, 29)</sup>에서는 재발 예측에 좋은 인자라고 하여 아직까지 TBII의 그레이브스 병 예후 예측 인자로서의 가치에 대해서는 논란이 있는 상태이다.

본 연구에서는 관해군과 비관해군에서 진단 시 TBII는 차이가 없었다. 진단 시의 TBII가 낮을수록 재발 없이 약물을 중단 할 수 있고 관해 유지도 잘 되어 진단 시의 TBII가 관해 예측 지표가 된다는 보고<sup>13, 30)</sup>도 있으나, 다른 보고<sup>31)</sup>에 의하면 본 연구에서처럼 첫 진단 시의 TBII가 재발한 군과 재발하지 않은 군에서 차이가 없었다.

치료 종료 시의 TBII는 관해 예측에 도움이 되는데, 치료 시작 1년 후 투약을 종료하면서 측정한 TBII 수치가 낮으면 관해유지가 잘되며<sup>35)</sup>, 재발한 군에서 재발하지 않은 군보다 치료 종료 시점인 치료 후 18개월에 측정한 TBII의 평균이 더 높고 TBII가 높은 환자 수도 더 많았다고 하였으나<sup>31)</sup>, 본 연구에서는 장기간 투약을 하였고, 그리고 TBII 농도가 낮을 때 투약을 중단하여 그 의미를 판단할 수 없었다. 그러나 Michelangeli 등<sup>34)</sup>은 재발군에서 약물 치료 12개월 뒤에 재발하지 않은 군에 비해 재발한 군에서 TBII가 더 높은 결과를 보여, 치료 중단 시의 TBII뿐 아니라 치료

기간 중 TBII가 정상화 될 때까지의 기간이 관해를 예측하는 인자가 될 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 binary regression test에서 약물 치료 후 TBII가 정상화 되는 기간이 긴 경우에는 관해가 올 가능성이 낮아 치료 중 TBII가 빨리 정상화 되는 것이 관해를 예측 하는데 도움이 될 수 있음을 알 수 있었다.

소아 그레이브스병 환자들이 항갑상샘제로 치료 받는 경우 2년마다 25%의 환자들이 관해에 이른다는 보고<sup>5, 14)</sup>가 있으나 본 연구에서는 3년 관해율이 6.25%, 6년 관해율이 55.81%로 기존 연구들<sup>12, 13)</sup>과 차이를 보였다. 이렇게 차이를 보이는 원인은 치료 방법과 관해 기준의 차이 때문인 것으로 생각된다. Nicole 등<sup>12)</sup>은 2년간 propylthiouracil을 복용한 후 투약을 중단하여 관해여부를 판단하였으나 본 연구에서는 methimazole 복용 후 정상 갑상샘 기능이 유지되면 methimazole을 감량하여 2.5-5 mg으로 적어도 1-2년간 유지 치료를 지속하여 TBII가 정상화되면 약물 치료를 중단하는 치료 방법을 사용하였다. 따라서 본 연구와 Nicole 등<sup>12)</sup>의 치료 방법이 달라 단순하게 관해율의 높고 낮음을 비교할 수는 없을 것으로 생각된다. 또 Kim 등<sup>13)</sup>의 연구에서는 2년 관해율이 5.8%로 이 연구에서의 관해 기준은 TBII가 정상화되고 TRH 자극 검사 상 정상인 경우로 본 연구에서의 관해 기준과 달라 관해를 비교가 어렵다.

그레이브스병의 재발률을 살펴보면 이전 연구들<sup>9-11)</sup>에서는 관해 후 재발률이 30-60%정도였으나 본 연구에서는 재발률이 10.8%로 이전 연구들에 비해 낮은 양상을 보였다. 이렇게 재발률이 차이 나는 원인도 본 연구와 이전 연구들의 그레이브스병 약물 치료 방법과 관해 기준이 다르기 때문으로 생각된다.

성인 연구이기는 하지만 이전 연구<sup>36)</sup>에서는 18개월 이상 약물 치료를 지속한다고 하여도 관해율 증가와 관련이 없어 약물 치료 기간은 18개월 정도로 할 것을 권유하였다. 하지만, 또 다른 연구들<sup>7, 14)</sup>은 약물 치료 기간이 길수록 관해율이 높아진다고 하였다. 본 연구의 경우 약물 치료 기간이 길어질수록 관해율이 증가하여 치료 기간이 길수록 관해율이 높아진다고 한 이전의 연구들<sup>7, 14, 37)</sup>과 비슷한 결과를 보였다.

본 연구에서는 methimazole 중단 6-9개월 후 TRH 자극 검사를 시행하여 TRH 자극 검사가 그레이브스병의 재발여부를 예측할 수 있는지를 알아보았다. 지금까지 TRH 자극 검사의 관해 또는 재발 예측률은 60-70%라고 알려져 있고<sup>8)</sup> 어떤 연구들<sup>33, 39)</sup>에서는 약물 치료 중단 후 TRH 자극 검사에서 억제된 반응을 보인 경우 정상 반응을 보인 군에 비해 재발이 더 많고 재발이 빨리 온다고 하였으나 TRH 자극 검사 결과가 장기간의 치료 결과를 예측하는데 별다른 가치가 없다고 한 연구<sup>38)</sup>도 있어 그 효용성에 대해 아직 논란이 있는 상태이다. 본 연구에서는 TRH 자극 검사에서 정상 또는 과도한 반응을 보인 환자 중 대부분이 마지막 외래 추적 관찰 시까지 관해를 유지하고 있어 TRH 자극 검사가 약물 복용 중단 후 그레이브스병의 재발 없이 관해를 유지 할 수 있는지를 예측하는 좋은 예측 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구에서는 기존에 그레이브스병의 예후 예측 인자로 알

려진 진단 당시 갑상샘 크기가 관해군과 비관해군 사이에 차이를 보이지 않아 관해 예측 인자로서의 의미가 없었는데 진단 당시의 갑상샘 크기뿐만 아니라 치료 중 갑상샘의 크기 변화 그리고 치료 종료 시의 갑상샘 크기에 대해서도 주관적 측정 방법인 촉진 외에 갑상샘 초음파를 시행하여 객관적으로 갑상샘 크기를 측정하여 관해군과 비관해군 간에 차이가 있는지를 비교하여 이러한 갑상샘 크기나 크기 변화가 그레이브스병의 관해 예측 지표가 될 수 있는지를 알아보는 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서는 TBII가 그레이브스병의 관해 예측 인자가 될 가능성이 있음을 알 수 있었는데 그레이브스병의 병인과 더 직접적 관련이 있는 TSH 자극 항체만을 측정하여 두 군 간에 차이가 있는지 비교해 보는 전향적 연구도 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구는 20년간의 임상 관찰을 통하여 그레이브스병 소아환자의 약물 치료 시 TBII가 빨리 정상화 되는지 여부가 그레이브스병의 관해 예측 인자가 될 수 있고 약물 치료를 중단 한 시점에서는 TRH 자극 검사가 소아와 청소년 그레이브스병 환자에서 약물 치료 중단 후 재발 없이 관해가 유지 될 수 있는지를 예측 하는데 도움이 될 것임을 알 수 있었다.

## 요 약

**목적:** 저자들은 그레이브스병으로 인한 갑상샘기능항진증을 가진 소아나 청소년에게 항갑상샘 약물 치료 전, 치료 중, 그리고 치료 종료 시에 관해를 예측할 수 있는 예측인자를 각각 찾아보고 그레이브스병의 관해율을 알아보려고 하였다.

**방법:** 그레이브스병으로 인한 갑상샘기능항진증으로 진단받고 3년 이상 외래 추적 관찰이 가능했던 64명의 환자를 관해를 획득한 군과 관해를 획득하지 못한 군으로 나누어 후향적으로 진단 당시의 갑상선 기능 검사와 TBII, 진단 당시 Tanner stage, 갑상샘 질환 가족력, 발현시의 증상, TBII가 정상화되는 시기와 TRH 자극 검사 시행 여부 등을 조사 분석하였다.

**결과:** 총 64명의 환자 중 관해가 온 환아는 37명(57.8%), 마지막 외래 추적 관찰 때 까지 관해가 오지 않은 환아는 27명(42.2%)이었다. 관해를 획득한 군과 관해를 획득하지 못한 군에서 성별이나, 발병 당시 나이, 안구돌출 여부나 진단 당시 갑상샘 종의 크기, 갑상샘 질환의 가족력, 그리고 진단 당시 갑상샘 기능 검사나 TBII 수치도 차이가 없었다. 약물 치료 후 TBII가 정상화 되기까지 걸리는 기간은 관해를 획득한 군은 평균 15.5±12.1개월, 관해를 획득하지 못한 군은 41.7±35.7개월로 관해를 획득한 군에서 관해를 획득하지 못한 군에 비해 유의하게 짧았다 ( $P<0.05$ ). 관해에 도달 한 후 TRH 자극 검사를 시행한 28명의 환자 중 정상 또는 과도한 반응을 보인 26명 중 24명(92.3%)은 마지막 외래 추적 관찰 시까지 관해를 유지하고 있었고 오직 2명(7.7%)에서만 재발하였다. 로지스틱 회귀 분석을 통해 약물 치료 후 TBII가 빨리 정상화 되는 경우 관해가 올 가능성이 높음을 알 수 있었다. 그리고 본 연구에서의 관해율은 3년에 6.3%, 6년에

55.8%로 나타났다.

**결론:** 치료 중 TBII가 빨리 정상화되는 것은 소아 및 청소년 그레이브스병 환자의 관해여부를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있을 것으로 생각되며 투약 중단 시에는 TRH 자극 검사가 그레이브스병이 재발 없이 관해를 유지할 수 있는지 예측 하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## References

- 1) Fisher DA, Grueters A. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2008:227-53.
- 2) Wing SS, Fantus IG. Adverse immunologic effects of antithyroid drugs. CMAJ 1987;136:121-7.
- 3) Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1727-33.
- 4) Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 1983;98:26-9.
- 5) Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1719-26.
- 6) Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:1019-24.
- 7) Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med 1994;330:1731-8.
- 8) Kim H. Management of childhood hyperthyroidism. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 1999;4:10-3.
- 9) Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Sriplung H. Thyrotoxicosis in children: treatment and outcome. J Med Assoc Thai 2006;89:967-73.
- 10) Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 1997;7:369-75.
- 11) Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. Thyroid 2006;16:295-302.
- 12) Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves disease: a prospective, multicenter study. Pediatrics 2008;121:e481-8.
- 13) Kim SY, Yu JS, Shin CH, Yang SW. The outcome of hyperthyroidism with methimazole therapy in childhood. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 1996;1:60-8.
- 14) Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1241-5.

- 15) Shim K. Predicted factors of remission in Graves disease. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:1-5.
- 16) Perez C, Scrimshaw NS, Munoz JA. Technique of endemic goitre surveys. *Monogr Ser World Health Organ* 1960;44:369-83.
- 17) McGregor AM, Petersen MM, Capiferri R, Evered DC, Smith BR, Hall R. Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;11:437-44.
- 18) Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
- 19) Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:801-3.
- 20) Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:797-800.
- 21) Kim H, Yoon J, Jung M, Suh B, Lee B. Graves disease in prepubertal children compared with pubertal children. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:76-82.
- 22) Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.
- 23) Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997;7:755-60.
- 24) Gorton C, Sadeghi-Nejad A, Senior B. Remission in children with hyperthyroidism treated with propylthiouracil. Long-term results. *Am J Dis Child* 1987;141:1084-6.
- 25) Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3678-82.
- 26) Benker G, Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H, et al. Response to methimazole in Graves disease. The European Multicenter Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:257-63.
- 27) Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves disease. *Eur J Endocrinol* 2002;146:173-7.
- 28) Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves disease. *Horm Metab Res* 2004;36:92-6.
- 29) Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves disease. *Thyroid* 2005;15:1047-54.
- 30) Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M, et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves disease. *Q J Med* 1988;66:175-89.
- 31) Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:89-96.
- 32) Teng CS, Yeung RT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:144-7.
- 33) Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:689-701.
- 34) Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998;8:119-24.
- 35) Wilson R, McKillop JH, Henderson N, Pearson DW, Thomson JA. The ability of the serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) index and HLA status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Graves disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25:151-6.
- 36) Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves disease--prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:127-32.
- 37) Tamai H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsako N, Shinzato R, Suematsu H, et al. Thionamide therapy in Graves disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Intern Med* 1980;92:488-90.
- 38) Martino E, Pinchera A, Capiferri R, Macchia E, Sardano G, Bartalena L, et al. Dissociation of responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and thyroid suppressibility following antithyroid drug therapy of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:543-9.
- 39) Dahlberg PA, Karlsson FA, Jansson R, Wide L. Thyrotropin-releasing hormone testing during antithyroid drug treatment of Graves disease as an indicator of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1100-4.