

毒性瀰漫性甲狀腺腫患者에서 放射性沃素(¹³¹I)投與後 發生하는 永久的甲狀腺機能低下症*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

朴宣陽 · 李正相 · 李弘揆 · 高昌舜 · 李文鎬

=Abstract=

Permanent Hypothyroidism after Radioactive Iodine(¹³¹I) Treatment in Diffuse Toxic Goiter

Seonyang Park, M.D. Jung Sang Lee, M.D., Hong Kyu Lee, M.D.,
Chang-Soon Koh, M.D. and Munho Lee, M.D.

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

Radioactive iodine(RAI), principally ¹³¹I, effectively controls hyperthyroidism in the majority of patients. The subsequent development of hypothyroidism, however, has been of increasing concern since it was first pointed out by Chapman and Maloof in 1955. And the steady increase of late hypothyroidism during the passage of time was known with its relation with dosage of RAI.

The authors have investigated the development of hypothyroidism in 935 patients with diffuse toxic goiter(DTG) who were treated with RAI(¹³¹I) at the Seoul National University Hospital from 1960 to 1977 to reveal its relation with the number of RAI treatments, dosage of RAI, age of patients and exophthalmos with the following results.

1) The incidence of hypothyroidism by year after RAI therapy among 631 patients with DTG who were treated with single RAI regimen was 7.4%(1 year), 11.8%(2 year), 16.2%(3 year), 22.1%(4 year) and 25.5%(5 year), and that among 163 patients given multiple RAI treatments was 8.6%(1 year), 10.4%(2 year), 13.3%(3 year), 29.1%(4 year), and 54.1%(5 year) respectively showing much higher yearly increments from 4 years after RAI treatment in comparison with the former.

2) Among 550 patients in the lower dose group treated with single RAI regimen less than 5.0 mCi (Mean±S.D.: 4.3±0.6mCi), the incidence of hypothyroidism by year after RAI treatment was 6.8%(1 year), 11.4%(2 year), 15.4%(3 year), while among 81 patients in the higher dose group given single RAI treatment not less than 5.5 mCi (Mean±S.D.: 6.3±0.5mCi) it was 12.0%(1 year), 15.4%(2 year) and 20.4%(3 year) respectively. However, the duration till euthyroid state after RAI therapy in the two groups was 5.1±3.6 months and 4.8±2.8 months respectively showing no statistically significant difference ($p>0.1$).

4) The incidence of hypothyroidism after RAI treatment in patients younger than 30 years of age was 4.3%(1 year) and 7.7%(2 year); in patients from 30 years to 49 years of age, 5.8%(1 year) and 11.1%(2 year); and in those older than 50 years, 11.0%(1 year) and 14.4%

* 本論文의 要旨은 1977年 第29次 大韓內科學會 學術大會에서 發表하였으며 本論文은 1977年度 서울大學校 醫科大學附屬病院 臨床研究費로 이루어졌음.

% (2 year). The data revealed rising incidence of hypothyroidism with increase of patients' age.

4) Among 116 patients with exophthalmos the incidence of hypothyroidism by year after RAI treatment was 7.1% (1 year) and 12.1% (2 year) while that among 184 patients without exophthalmos was 7.3% (1 year) and 12.2% (2 year) respectively.

With the above data the authors could conclude that the hypothyroidism in patients with DTG who were treated by RAI developed more frequently than reported by others in Korea till now, and increased with the passage of time, the yearly increments from 4 years after RAI treatment increasing markedly in the multiple case group, and the incidence could be reduced by decreasing the administered RAI dose not increasing the duration till euthyroid state after RAI therapy.

緒 論

甲狀腺機能亢進症에 對한 放射性沃素의 臨床의 利用은 1942年 Hamilton 等¹⁾과 Hertz 等²⁾이 처음으로 報告한 以後 여러 學者들에 依해 研究發展되어 現在는 가장 優秀한 甲狀腺機能亢進症 治療法으로 認定받고 있다³⁾.

그러나 治療後 發生하는 永久的甲狀腺機能低下症은 放射性沃素로 治療받은 甲狀腺機能亢進症患者에서 가장 흔하고 또 問題가 되는 副作用으로, 그 發生頻度는 治療後 1年 以內에는 7~22% 程度지만⁴⁾ 時間이 經過함에 따라 增加하여, 10年 後에는 約 80%까지 發生한다는 報告도 있다⁵⁾. 따라서 最近에는 放射性沃素 投與量을 줄이는 등 그 發生頻도를 減少시키기 爲한 研究가 活發히 進行되고 있다⁶⁻¹⁰⁾.

國內에서는 1960年 처음으로 李¹¹⁾에 依해 甲狀腺疾患에 放射性沃素가 利用된 以來 間間이 甲狀腺機能低下症의 發生 및 그 頻도가 報告된 바 있었으나¹²⁻¹⁵⁾ 治療後 時間經過에 따른 發生頻度 增加에 關한 追跡調查 및 放射性沃素의 投與回數, 投與用量에 따른 發生頻度の 差異 等에 對한 報告는 지금까지 없었던 바, 著者들은 放射性沃素(¹³¹I)로 治療받은 毒性瀰漫性甲狀腺腫患者 794名을 對象으로 甲狀腺機能低下症의 發生狀況을 調査하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

對象 및 研究方法

A. 對 象

本研究는 1960년부터 1977년까지 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科 放射性同位元素診療室에서 臨床所見 및 諸甲狀腺機能檢査 結果 毒性瀰漫性甲狀腺腫으로 診

斷받고 放射性沃素(¹³¹I)治療를 받은 患者들중 治療後 3個月以上 追跡觀察되었던 794名을 對象으로 하였다.

B. 研究方法

對象患者들의 放射性沃素投與量 決定은 元來는 Quimby¹⁶⁾, Myant¹⁷⁾의 方法에 準하고 甲狀腺重量은 Oddie¹⁸⁾의 分類法에 따라 定하는 것을 原則으로 하였으나, 實際 甲狀腺重量의 正確한 測定은 거의 不可能하며 本診療室의 境遇 最近에는 甲狀腺走査도 camera scan을 利用하고 있어 더욱 어렵고, 放射性沃素(¹³¹I)의 生物學的 半減期 또한 正確한 測定이 쉽지 않아 放射性沃素治療後 發生하는 甲狀腺機能低下症의 外國 報告들과 本診療室에서의 經驗後로는 보다 적은 量의 放射性沃素를 投與하였으며, 最近에는 初回投與時 ¹³¹I量을, 一律적으로 約 4 mCi 程度의 少量을 使用하고 可能한 限再投與를 하지 않는 方法이 利用되었다¹⁹⁾.

따라서 本研究에서는 甲狀腺單位重量當 放射性沃素 投與量에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻도를 算出하기가 困難하여 便宜上 投與回數와 絕對的 投與量을 基準으로 對象患者들을 1회의 放射性沃素投與만을 받은 631名の 單回投與群과 2회 以上 投與를 要했던 患者들중 마지막 投與後 3個月 以上 追跡되었던 163名の 多回投與群, 그리고 單回投與群은 다시 5.0 mCi 以下の ¹³¹I을 投與받은 550名の 少量投與群(平均 4.3±0.6 mCi 投與)과 5.5 mCi 以上 投與받은 81名の 多量投與群(平均 6.3±0.5 mCi 投與)으로 分類하여 各群別로 甲狀腺機能低下症의 發生頻도를 調査하였으며, 多回投與群의 追跡期間 및 甲狀腺機能低下症 發現時까지의 期間은 初回投與後부터로 定하였다.

또한 患者의 年齡 및 眼球突出有無에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻도를 比較하기 爲하여 5 mCi 以下の ¹³¹I을 1회만 投與받아 平均 4.3±0.6 mCi를 投與받은 550名(上述한 單回少量投與群)을 30歲 未滿, 30歲에서

49歲까지 및 50歲 以上の 3群으로 分類하고, 이들중 眼球突出度가 測定되었던 300名의 患者들을 Hertel 眼球突出計로 正常 上限線을 15 mm¹⁹로 分類하여, 各年齡群別 및 眼球突出有無에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻度を 調査하였다.

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症의 判定은 ¹³¹I 甲狀腺攝取率, 血清 thyroxine 值, triiodothyronine-resin 攝取率, 基礎代謝率, Achilles 腱反射時間과 放射免疫測定法에 依한 血清 triiodothyronine 值 및 血清甲狀腺刺戟ホルモン值 等の 諸甲狀腺機能檢査成績과 臨床所見이 甲狀腺機能低下症에 附合되고, 甲狀腺ホルモン補充療法으로 症狀이 好轉되며 永久的으로 이를 必要로 했던 患者에서 하였다.

甲狀腺機能低下症 發生頻度の 算出에는 對象患者들이 治療받은 時期가 一定하지 않고 各患者의 追跡觀察期間에 差異가 많기 때문에 生命表方式을 利用한 다음과 같은 公式을 使用하였다.

即, 放射性沃素投與後 m 年째까지 甲狀腺機能低下症이 發生할 頻度を r 이라 하고 放射性沃素投與後 1年 以內에 發生할 頻度を 1-q₁, 1年에서 2年 사이에 發生할 頻度を 1-q₂ 等으로 表示하면

$$r = 1 - q_1 \cdot q_2 \cdot q_3 \cdots q_m \cdots \text{①}$$

한편 放射性沃素投與後 i 年중에 甲狀腺機能低下症이 發生한 患者의 數를 a_i 라 하고 i 年初까지 追跡되고 甲狀腺機能低下症이 생기지 않았던 患者의 數를 n_i, i 年初까지는 追跡되었으나 i 年末까지는 追跡되지 않은 患者의 數를 d_i 라 하면

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients Given ¹³¹I Therapy for Diffuse Toxic Goiter

Age	Male (%)	Female (%)	Total (%)
0~9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10~19	2 (1.3)	12 (1.9)	14 (1.8)
20~29	25 (16.8)	113 (17.5)	138 (17.4)
30~39	68 (45.6)	238 (36.9)	306 (38.5)
40~49	36 (24.2)	168 (26.0)	204 (25.7)
50~59	13 (8.7)	99 (15.3)	112 (14.1)
60~69	5 (3.4)	14 (2.2)	19 (2.4)
70~79	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Total	149(100.0)	645(100.0)	794(100.0)

Table 2. Age and Sex Distribution of Patients with Postradioiodine Hypothyroidism

Age	Male (%)	Female (%)	Total (%)
0~9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10~19	0 (0)	2 (3.2)	2 (2.7)
20~29	0 (0)	7 (11.1)	7 (9.5)
30~39	6 (54.5)	23 (36.5)	29 (39.2)
40~49	3 (27.3)	19 (30.2)	22 (29.7)
50~59	1 (9.1)	9 (14.3)	10 (13.5)
60~69	1 (9.1)	3 (4.8)	4 (5.4)
Total	11(100.0)	63(100.1)	74(100.0)

$$1 - q_i = \frac{a_i}{n_i - \frac{d_i}{2}} \text{가 되고}$$

$$n_{i+1} = n_i - a_i - d_i \text{ 이므로}$$

$$q_i = \frac{n_{i+1} + \frac{d_i}{2}}{n_i - \frac{d_i}{2}} \cdots \text{②}$$

그러므로 ①과 ②에서 放射性沃素投與 一定期間後의 甲狀腺機能低下症 發生頻度を 每年 算出하였다.

成 績

A. 對象患者들의 年齡 및 性別 分布

本研究의 對象이 된 放射性沃素治療를 받은 毒性瀰漫性甲狀腺腫患者 794名中에는 男子가 149名, 女子가 645名으로 女子가 81.2%를 차지하였고, 年齡別로는 30代 및 40代에 各各 38.5% 및 25.7%로 가장 많은 分布를 보였으며 10代 및 20代에도 各各 1.8% 및 17.4%의 患者가 있었다(Table 1).

한편 全對象患者 794名中 甲狀腺機能低下症이 發生한 患者의 數는 男子 11名, 女子 63名으로 모두 74名이었으며 이들의 年齡 및 性別分布는 Table 2와 같다.

B. 甲狀腺機能低下症의 發生頻度

① 單回投與群과 多回投與群의 比較

631名의 放射性沃素單回投與群에서의 ¹³¹I 平均投與量은 4.6±0.6 mCi였으며 甲狀腺機能低下症의 發生頻度は 治療後 1年에 7.4%, 2年에 11.8%, 3年에 16.2%, 4年에 22.1% 및 5년에는 25.5%로 時間이 經過함에 따라 增加하였으며(Table 3), 2回 以上 放射性沃素與投를 要하고 마지막 投與後 3個月 以上 追跡되었던 163

Table 3. Incidence of Hypothyroidism after Single ¹³¹I Treatment*

Year	Male (%)	Female (%)	Total (%)
1	5.0 (45)	8.0 (210)	7.4 (255)
2	11.5 (20)	12.0 (127)	11.8 (147)
3	19.9 (11)	15.7 (88)	16.2 (99)
4	46.6 (7)	20.0 (68)	22.1 (75)
5	—	23.5 (59)	25.5 (66)
No. of Cases	113	518	631

* Numbers in parentheses indicate those followed up till that time.

Table 4. Incidence of Hypothyroidism after Multiple ¹³¹I Treatments*

Year	%
1	8.6 (70)
2	10.4 (52)
3	13.3 (33)
4	29.1 (24)
5	54.1 (23)
No. of Cases	163

* Numbers in parentheses indicate those followed up till that time.

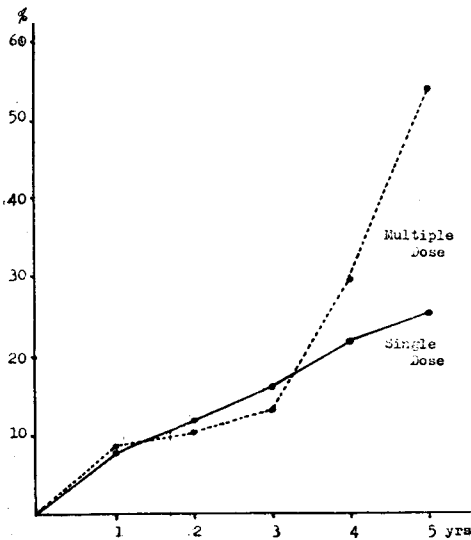


Fig. 1. Incidence of Hypothyroidism after Single and Multiple ¹³¹I Treatments.

Table 5. Incidence of Hypothyroidism after ¹³¹I Treatment with Respect to Dosage*

Year	Lower Dose(%)	Higher Dose(%)	Total(%)
1	6.8 (219)	12.0 (36)	7.4 (255)
2	11.4 (118)	15.4 (29)	11.8 (147)
3	15.4 (78)	20.4 (21)	16.2 (99)
4	23.5 (57)	—	22.1 (75)
5	28.8 (50)	—	25.5 (66)
No. of Cases	550	81	631

* Numbers in parentheses indicate those followed up till that time.

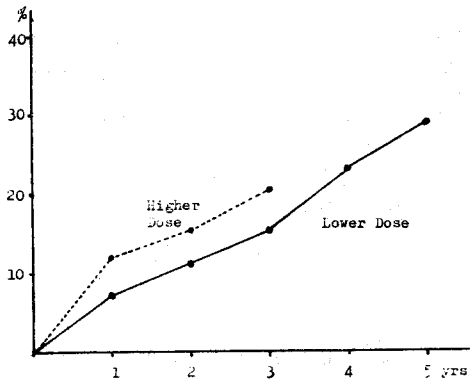


Fig. 2. Incidence of Hypothyroidism after ¹³¹I Treatment with Respect to Dosage.

명의 多回投與群에서는 ¹³¹I 平均投與量이 10.6±3.0 mCi 였으며 甲狀腺機能低下症의 發生頻度는 初回投與後 1년에 8.6%, 2년에 10.4%, 3년에 13.3%, 4년에 29.1% 그리고 5년에는 54.1%로 亦是 時間이 經過함에 따라 增加하였으나(Table 4), 4年 以後의 年增加率은 單回投與群에서 4.7%, 그리고 多回投與群에서 20.4%로 多回投與群에서 훨씬 높았다(Fig. 1).

② 少量投與群과 多量投與群의 比較

放射性沃素單回投與患者 631名中 5.0 mCi 以下의 ¹³¹I 投與를 받은 550名의 少量投與群(平均 4.3±0.6 mCi 投與)에서는 甲狀腺機能低下症의 發生頻度가 投與後 1년에 6.8%, 2년에 11.4%, 그리고 3년에 15.4%인 反面 5.5 mCi 以上의 ¹³¹I 投與를 받은 81名의 多量投與群(平均 6.3±0.5mCi 投與)에서는 投與後 1년에 12.0%, 2년에 15.4% 및 3년에 20.4%로 少量投與群에서보다 多量投與群에서 發生頻度가 높은 것을 觀察할 수 있었다(Table 5, Fig. 2).

Table 6. Incidence of Postradioiodine Hypothyroidism with Respect to Age Distribution*

Age	No. of Cases	Hypothyroid %	
		1 Year	2 Year
Less than 30 yrs	98	4.3 (40)	7.7 (21)
30 yrs~49 yrs	348	5.8 (138)	11.1 (70)
More than 50 yrs	104	11.0 (41)	14.4 (27)

* Numbers in parentheses indicate those followed up till that time.

Table 7. Incidence of Postradioiodine Hypothyroidism with Respect to Exophthalmos*

Year	With Exophthalmos (%)	Without Exophthalmos (%)
1	7.1 (54)	7.3 (94)
2	12.1 (32)	12.2 (47)
No. of Cases	116	184

* Numbers in parentheses indicate those followed up till that time.

그러나 放射性沃素治療後 正常甲狀腺機能狀態로 되는 期間은 少量投與群에서 平均 5.1±3.6個月, 그리고 多量投與群에서 平均 4.8±2.8個月로 兩群間에 統計學的으로 有意한 差異가 없었다(p>0.1).

③ 年齡群別 比較

上述한 바와 같이 5.0 mCi 以下の ¹³¹I 을 1회만 投與하여 平均 4.3±0.6 mCi 의 放射性沃素治療를 받은 單回少量投與群患者 550名을 對象으로 調査한 年齡群別 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 30歲 未滿의 患者에서는 1年에 4.3%, 2年에 7.7%, 30歲에서 49歲까지의 患者에서는 1年에 5.8%, 2年에 11.1%, 그리고 50歲 以上の 患者에서는 1年에 11.0%, 2年에 14.4%로 年齡이 많을수록 增加하는 傾向을 보였다(Table 6).

④ 眼球突出有無에 따른 比較

亦是 上述한 單回少量投與群患者들中 眼球突出度가 測定되었던 300名을 對象으로 調査한 眼球突出有無에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 放射性沃素投與後 1年과 2年에 各各 眼球突出이 있는 患者에서는 7.1% 및 12.1%, 그리고 없는 患者에서는 7.3% 및 12.2%로 兩群間에 差異가 없었다(Table 7).

總括 및 考按

1942年 Hamilton 等¹⁾과 Hertz 等²⁾에 依해 처음으로 報告된 甲狀腺機能亢進症에 對한 放射性沃素療法은 그

後 여러 學者들에 依해 研究發展되어 現在는 安全하고 効果인 方法으로 가장 널리 利用되고 있다³⁾.

放射性沃素投與後 理論的으로 發生할 可能性이 있는 것으로 憂慮되었던 白血病²⁰⁻²³⁾이나 甲狀腺癌²⁴⁻²⁷⁾ 그리고 遺傳子에 대한 影響²⁸⁻³²⁾ 등은 적어도 現在까지는 增加된다는 證據가 없고, 一時的으로 放射性甲狀腺炎이나 唾液腺炎이 發生할 수는 있으나 드물고 또 治療를 要하는 境遇는 거의 없으며³³⁾, 放射性沃素에 依해 破壞된 甲狀腺濾胞에서 갑자기 分泌되는 既存 홀몬에 依한 甲狀腺機能亢進症의 惡化가 間或 生命에 威脅을 줄 程度로 甚한 境遇도 있으나 亦是 흔하지 않다³⁴⁾, 實際로 治療後 가장 問題가 되는 副作用은 時間이 經過함에 따라 增加하는 永久的甲狀腺機能低下症이라 하겠다.

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症은 1951年 Chapman 과 Maloof³⁵⁾에 依해 처음 報告된 以後 여러 學者들에 依해 研究되어 1961年 Beling 과 Einhorn³⁶⁾은 投與後 時間이 經過함에 따라 增加하는 것을 發見하였고 그後 다른 學者들도 이를 確證하였다³⁷⁻³⁹⁾. 即, 그 發生頻도는 放射性沃素投與後 1年 以內에 가장 높아서 7~22% 程度로 報告되고 있고 以後 每年 約 2~5%씩 增加하여⁴⁾ 15年後에는 約 80%까지 發生한다는 報告도 있으나⁵⁾ Table 8에서 보는바와 같이 學者들에 따라 發生頻도에 相當한 差異가 있으며^{5-7, 36-45)}, 大體的으로 10年에서 15年 사이에는 15~80%程度 發生하는 것으로 報告되고 있다^{5, 37-39, 42, 44)}.

國內에서는 1960年 처음으로 李¹¹⁾에 依해 甲狀腺機能亢進症의 治療에 放射性沃素가 利用된 以後 間험히 甲狀腺機能低下症의 發生頻도가 報告된 바 있으나, 1968年 金¹²⁾은 0%, 1969年 李^等¹³⁾은 3% 그리고 1970年 李^等¹⁴⁾은 7% 등으로 外國의 成績에 比하면 越等히 낮았던바, 이는 調査對象患者數가 적고 治療後 追跡調査가 잘 이루어지지 않았으며 放射性沃素投與後 經過한 時間을 統計處理에 反映하지 않은 點 등에 基因하는 것으로 생각되며, 最近 朴^等¹⁵⁾은 治療後 1年에 7.2% 發生하며 年平均 2.9%씩 增加하여 14年後에는 50%에서 發生한다고 報告하였으나 이 亦是 長期間 追跡調査된 患者의 數가 적고 統計方式에 時間要素를 正確히 反映하지 못하여 그 意義가 적다고 하겠다.

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症의 發生機轉에 關하여는 아직 不明한 點은 있으나 一般的으로 放射能에 依한 甲狀腺細胞 染色體 損傷에 基因한 甲狀腺細胞의 生成 減少가 主된 原因으로 생각되고 있으며⁴⁷⁾, 이외에도 血管損傷 및 閉塞에 依한 甲狀腺組織의 虛血과 纖維化^{48, 49)} 및 放射能照射後 放出되는 thyroglobulin 등의 蛋白質에 對한 自家免疫機轉⁵⁰⁾ 등이

Table 8. Incidence of Hypothyroidism in Several Series of ¹³¹I-Treated Patients

Source of Data	No. of Patients	Dosage	Incidence of Hypothyroidism (%)	Follow-up Period (Year)	
Balls et al. ⁴¹⁾ (1956)	180	7.5mCi	18.3	6*	
Beierwaltes et al. ⁴²⁾ (1956)	330	12mCi	15	7*	
Werner et al. ⁴³⁾ (1957)	525	6mCi	14.8	10*	
Cassidy et al. ⁴⁴⁾ (1959)	200	11.9mCi	14.5	7*	
Sheline et al. ⁴⁵⁾ (1959)	431	120uCi/gm	17	12*	
Beling et al. ³⁵⁾ (1961)	791	6,000~10,000rep	26	7	
Dunn et al. ³⁷⁾ (1964)	1,391	160uCi/gm	20	1	
			25	2	
			40	10	
Green et al. ³⁸⁾ (1964)	925	7,000rad	29	10	
Nofal et al. ³⁹⁾ (1966)	848	185uCi/gm	33	0.5	
			41	1	
			45	2	
			67	10	
Smith et al. ⁶⁾ (1967)	276	140uCi/gm	8	1	
		29	5		
	270	70uCi/gm	4	1	
		7	5		
Goolden et al. ⁷⁾ (1969)	156	60~300uCi/gm	5	1	
			7	5	
Skillman et al. ⁴⁶⁾ (1969)	24	6mCi	62	1.5	
		28	9mCi	50	1.5
		18	12mCi	54	1.5
Greig et al. ⁵⁾ (1973)			80	15	
Cevallos et al. ⁴⁷⁾ (1974)	102	3.6mCi	48	6	
		35	7.4mCi	24	6

*Maximum follow-up period

關與할 것이라는 見解도 있다.

이러한 放射性沃素治療後의 甲狀腺機能低下症은 甲狀腺ホルモン補充療法로 容易하게 治療할 수 있어 重大한 副作用이라고는 할 수 없으나 그 症狀이 患者 自身이 알지 못하는 사이에 徐徐히 發現하기 때문에 甚한 甲狀腺機能低下狀態에 이르러서야 비로소 治療를 받게 되는 患者가 많다는 點이 問題가 된다.^{35,36,51,52)}

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症은 時間이 經過함에 따라 繼續적으로 增加해서 結局은 大部分의 患者가 甲狀腺機能低下症에 빠지게 되고, 治療後 經過觀察을 爲한 追跡檢査가 잘 이루어지지 않는 患者가 많으며, 또한 이들의 追跡檢査에 드는 費用이 永久的 甲狀腺機能ホルモン補充療法에 所要되는 費用보다 많은 點 등의 理由로 或者는 처음부터 多量の 放射性沃素를 投與하여 人爲적으로 甲狀腺機能低下症을 만들고 永久的으로 甲狀腺ホルモン補充療法을 받게하는 것이 차라리 낫다고 主張하기도 하나⁵³⁾, 아직까지는 널리 認定받지 못하고 있으며, 治療後 正常甲狀腺機能狀態를 可

能한 限 오래 維持시키는 方向으로 努力하는 것이 一般的인 治療法이다³⁾.

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症은 放射性沃素의 投與回數^{36,43,44,54,55)}, 投與量^{6~10)} 등에 따라 그 發生頻도에 差異가 있으므로 對象患者들을 投與回數, 投與量 등에 따라 分類해서 調査하는 것이 合理的이고 實際 放射性沃素治療를 받는 患者에서 甲狀腺機能低下症이 發生할 可能性을 豫測하는데 도움이 될 것이다.

著者들의 調査에서 631名의 單回投與群에서의 放射性沃素投與後 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 1년에 7.4%였으며 年平均 4.7%씩 增加하여 5年後에는 25.5%였는데 이는 外國 文獻에 報告된 成績과는 비슷하지만 國內에서 지금까지 發表된 것보다는 높으며, 特히 年增加率이 多少 높은 傾向이 있는데, 이는 비록 合理的인 統計處理를 하였더라도 治療經過가 良好한 患者는 甲狀腺機能低下症 등 副作用이 發生한 患者에 비해 追跡觀察이 잘 되지 않았을 것으로 推測할 수 있어

이러한 影響이 多少는 作用하였을 것으로 생각된다.

한편 放射性沃素의 投與回數에 따른 甲狀腺機能低下症 發生頻度의 差異에 關해서는 多回投與群에서 單回投與에서보다 적게 發生한다는 報告가 많으나^{36,43,44,54,55}) 그 反對의 結果를 報告한 學者도 있다.⁴⁰⁾ 著者들의 成績은 多回投與群과 單回投與群間에 治療後 3년까지는 큰 差異가 없다가 4年 以後에는 多回投與群에서 그 發生頻도가 急激히 增加하였는데 이러한 差異는 多回投與群에서 投與된 放射性沃素의 總量이 많았기 때문에 생긴 것으로 생각되며, 따라서 放射性沃素治療에 感受성이 적어서 初回治療로 好轉되지 않는 患者라도 多回에 걸쳐 多量의 放射性沃素가 投與되면 數年後에는 甲狀腺機能低下症의 發生이 急激히 增加할 수 있다는 點에 注意해야 하겠다.

放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症을 減少시키기 爲해 放射性沃素投與量을 줄이는 方法은 1967年 Smith等⁶⁾이 報告한 以來 여러 學者들^{7-10,56)}에 依해 試圖되어 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 減少될 수 있었으나, 甲狀腺機能亢進症의 症狀 好轉에 時間이 오래 걸리고 再治療나 抗甲狀腺劑 等 補助療法을 要하게 되는 境遇가 많다는 點 등이 問題가 되고 있으며^{6,56,57)} 더욱 最近 Glennon等⁸⁾은 少量療法後에도 長期間 經過後에는 多量療法時와 비슷한 甲狀腺機能低下症의 發生頻도를 보인다는 報告를 하고 있어 이에 對해서는 贊反兩論이 있으나 Sterling等⁵⁸⁾ 많은 學者들은 現在까지도 少量投與法을 追求하고 있다.

한편 放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症을 減少시키기 爲해 試圖된 ¹²⁵I은 現在까지는 그 發生頻도가 ¹³¹I과 비슷해서^{59,60)} 아직도 ¹³¹I이 甲狀腺機能亢進症에 對한 主治療法으로 利用되고 있다.

著者들이 少量投與群과 多量投與群으로 分類하여 調査한 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 治療後 1년에 少量 및 多量投與群에서 各各 6.8% 및 12.0%로 多量投與群에서 越等히 높았으나, 年增加率은 各各 4.3% 및 4.2%로 비슷하였다. 이는 Smith等⁶⁾과 Glennon等⁸⁾의 成績과는 同一하나 少量投與群에서 年增加率이 보다 높다는 Cevallos等⁴⁶⁾의 報告와는 一致하지 않는다. Cevallos等은 이러한 差異는 前者들의 少量投與群에서의 放射性沃素投與量이 적은 것에 基因할 것이라고 說明하고 있으나, 著者들의 少量投與群에서 ¹³¹I을 投與한 平均 4.3 mCi로서 平均 3.6 mCi의 ¹³¹I을 投與했던 Cevallos等의 少量投與群에서보다 多量의 放射性沃素를 使用했던 點으로 미루어 放射性沃素投與量의 差異만으로는 說明되기 困難할 것으로 생각된다.

그러나 Cevallos等⁴⁶⁾은 少量投與群에서 治療後 1年

以後에 甲狀腺機能低下症의 年增加率이 큰 理由를 放射性沃素로 感受성이 큰 患者들의 境遇 多量投與後에는 1年 以內에 甲狀腺機能低下症이 發生하지만 少量投與後에는 時間이 經過함에 따라 徐徐히 發現하기 때문일 것이라고 說明하고 있는바, 著者들의 成績과 Cevallos等, Smith等⁶⁾ 및 Glennon等⁸⁾의 報告를 綜合하면, 放射性沃素投與量이 아주 少量일 때에는 그 影響이 輕微해서 治療後 時間이 經過하더라도 甲狀腺機能低下症의 發生이 그다지 增加하지 않지만 投與量이 一定量에 到達하면 放射性沃素에 感受성이 큰 患者들은 처음 1年間은 甲狀腺機能低下症을 일으키지 않더라도 時間이 經過함에 따라 차차 發現하게 되어 年增加率이 커지고, 著者들의 少量投與群에서처럼 投與量이 더 많아지면 이들에게서도 이미 治療後 1年 以內에 甲狀腺機能低下症이 發生하며, 投與量이 그 以上 增加되면 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 放射性沃素에 對한 患者의 感受성보다는 投與되는 放射性沃素量에 依해 左右되는 것이 아닌가 推測된다.

한편 著者들의 調査에서는 少量投與群과 多量投與群에서 治療後 正常甲狀腺機能狀態로 되는 期間이 各各 平均 5.1±3.6個月과 4.8±2.8個月로 統計적으로 有意한 差異가 없어서, 비록 이와 相反되는 報告들이 있기는 하나^{6,56,57)} 著者들은 放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症을 減少시키기 爲한 少量投與法이 勸獎될만 하다고 생각한다.¹⁹⁾

年齡群別 甲狀腺機能低下症의 發生頻도에 關해서는 Beling과 Einhorn³⁶⁾은 年齡이 적을수록 發生頻도가 높다고 報告하였고 Nofal等³⁹⁾은 30대에 가장 높은 것을 觀察한 바 있으나, 著者들의 成績은 高齡群에서 發生頻도가 더 높았는데 이에 對한 說明은 現在로는 不可能하다.

Beling과 Einhorn³⁶⁾ 및 伊藤⁶¹⁾ 등은 眼球突出이 있는 毒性瀰漫性甲狀腺腫患者에서 放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症의 發生頻도가 眼球突出이 없는 患者에서보다 더 높다고 報告하였으나 著者들의 調査에서는 兩群間에 差異가 없었으며 이에 對한 確實한 結論이나 說明에는 追後 繼續의 研究가 必要할 것으로 생각된다.

結 論

著者들은 放射性沃素投與後에 發生하는 甲狀腺機能低下症의 發生狀況을 알아보기 爲하여 1960년부터 1977년까지 서울大學校 醫科大學附屬病院 內科 放射性同位元素診療室에서 ¹³¹I治療를 받은 毒性瀰漫性甲狀腺腫患

者 794名을 對象으로 單回投與群과 多回投與群, 少量投與群과 多量投與群, 그리고 年齡群別 및 眼球突出有無에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻度를 調査하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 631名의 放射性沃素單回投與群에서는 甲狀腺機能低下症의 發生頻도가 治療後 1년에 7.4%, 2년에 11.8%, 3년에 16.2%, 4년에 22.1% 그리고 5년에는 25.5%였으며, 163名의 多回投與群에서는 1년에 8.6%, 2년에 10.4%, 3년에 13.3%, 4년에 29.1% 및 5년에는 54.1%로 兩群에서 모두 時間이 經過함에 따라 增加하였으며 4年以後에는 多量投與群에서 그 發生頻도가 急激히 增加하였다.

2) 5 mCi 以下の ^{131}I 을 1回만 投與받아 平均 4.3 ± 0.6 mCi의 ^{131}I 治療를 받은 550名의 少量投與群에서의 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 治療後 1년에 6.8%, 2년에 11.4%, 3년에 15.4%인 反面, 5.5 mCi 以上の ^{131}I 投與를 받아 平均 6.3 ± 0.5 mCi의 ^{131}I 治療를 받은 多量投與群患者 81名에서는 1년에 12.0%, 2년에 15.4% 그리고 3년에 20.4%로 多量投與群에서 發生頻도가 높은 것을 알 수 있었다.

그러나 放射性沃素治療後 正常甲狀腺機能狀態로 되는 期間은 少量投與群과 多量投與群에서 各各 平均 5.1 ± 3.6 個月 및 4.8 ± 2.8 個月로 兩群間에 統計學的으로 有意한 差異가 없었다($p > 0.1$).

3) 放射性沃素單回少量投與群患者 550名을 對象으로 調査한 年齡群別 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 30歲未滿의 患者에서는 1년에 4.3%, 2년에 7.7%, 30歲에서 49歲까지의 患者에서는 1년에 5.8%, 2년에 11.1% 그리고 50歲 以上の 患者에서는 1년에 11.0%, 2년에 14.4%로 年齡이 많을수록 增加하는 傾向을 보였다.

4) 亦是 放射性沃素單回少量投與群患者 300名을 對象으로 調査한 眼球突出有無에 따른 甲狀腺機能低下症의 發生頻도는 治療後 1년과 2년에 各各 眼球突出이 있는 患者에서는 7.1% 및 12.1%, 그리고 없는 患者에서는 7.3% 및 12.2%로 兩群間에 差異가 없었다.

以上에서 著者들은 毒性瀰漫性甲狀腺腫患者에서 放射性沃素投與後 發生하는 甲狀腺機能低下症은 過去 國內에서 報告된 것 보다 그 發生頻도가 높으며 時間이 經過함에 따라 增加하고, 特히 多回投與群에서는 治療後 4年以後에 年增加率이 急激히 增加하며, 初回治療로 好轉되는 患者에서는 放射性沃素投與量을 줄임으로써 그 發生頻도를 減少시킬 수 있음을 觀察하였다.

REFERENCES

- 1) Hamilton, J.G. and Laurence, J.H.: *Recent clinical developments in the therapeutic application of radiophosphorus and radioiodine. J. Clin. Invest., 21:624, 1942.*
- 2) Hertz, S. and Roberts, A.: *Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. J. Clin. Invest., 21:624, 1942.*
- 3) Irvine, W.J. and Toft, A.D.: *The diagnosis and treatment of thyrotoxicosis. Clin. Endocr., 5:687, 1976.*
- 4) Hagen, G.A.: *Treatment of thyrotoxicosis with ^{131}I and post therapy hypothyroidism. Med. Clin. North Amer., 52:417, 1968.*
- 5) Greig, W.R.: *Radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. Brit. J. Surg., 60:758, 1973.*
- 6) Smith, R.N. and Wilson, G.M.: *Clinical trial of different doses of ^{131}I in treatment of thyrotoxicosis. Brit. Med. J., 1:129, 1967.*
- 7) Goolden, A.W.G. and Fraser, T.R.: *Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine, Brit. Med. J., 3:442, 1969.*
- 8) Glennon, J.A., Gordon, E.S. and Sawin, C.T.: *Hypothyroidism after low-dose ^{131}I treatment of hyperthyroidism. Ann. Intern. Med., 76:721, 1972.*
- 9) Bland, W.H. and Hays, M.T.: *Graves' disease in the male: a review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide ^{131}I . Arch. Intern. Med., 129:33, 1972.*
- 10) Rapoport, B., Caplan, R. and DeGroot, L.J.: *Low-dose sodium iodide ^{131}I therapy in Graves' disease. J.A.M.A., 224:1610, 1973.*
- 11) 李文鎬: *RA- ^{131}I 使用時의 甲狀腺疾患의 診斷과 治療. 最新醫學, 3:2, 1960.*
- 12) 金載麟: *甲狀腺機能亢進症의 臨床 및 實驗의 研究. 가톨릭大學醫學部 論文集, 15:167, 1968.*
- 13) 李圭寶, 姜班, 宋錫鎬, 朴熙明, 黃基錫: *甲狀腺機能亢進症의 臨床의 觀察. 大韓核醫學會雜誌, 3:147, 1969.*
- 14) 이문호, 고창순, 노홍규, 이정상, 구인서, 서환조, 이경자, 이홍규: *放射性同位元素沃素(^{131}I)에 依한*

- 甲狀腺疾患의 臨床的 研究 (第五報). 大韓核醫學會雜誌, 4:99, 1970.
- 15) 朴根祚, 朴宣陽, 朴正植, 李明哲, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺機能低下症의 臨床的 研究. 大韓核醫學會雜誌, 10:47, 1976.
- 16) Quimby, E.H., Feitelberg, S. and Silver, S.: *Radioisotopes in Clinical Practice*. Lea & Febiger, 1959, p. 324.
- 17) Myant, N.B.: *Treatment of thyrotoxicosis by radioiodine*. In Hahn, P.F. ed., *Therapeutic Use of Artificial Radioisotopes*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1956, p. 176.
- 18) Oddie, T.H., Thoinas, I.D., Rundle, F.F., Myhill, J. and Catt, B.: *Diagnostic limits for thyroidal radioiodine uptake rates*. *J. Clin. Endocr. Met.*, 20:389, 1960.
- 19) 李文鎬: 甲狀腺學. 서울, 成政社, 1977 p. 167, 206.
- 20) Werner, S.C. and Quimby, E.H.: *Acute leukemia after radioactive iodine therapy for hyperthyroidism*. *J.A.M.A.*, 165:1558, 1957.
- 21) Pochin, E.E.: *Leukemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis*. *Brit. Med. J.*, 2:1545, 1960.
- 22) Werner, S.C., Gittelsohn, A.M. and Brill, A.B.: *Leukemia following radioiodine therapy of hyperthyroidism*. *J.A.M.A.*, 177:646, 1961.
- 23) Saenger, E.L., Thoma, G.E. and Tomkins, E.A.: *Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism*. *J.A.M.A.*, 205:855, 1968.
- 24) Staffurth, J.S.: *Thyroid cancer after ¹³¹I therapy for thyrotoxicosis*. *Brit. J. Radiol.*, 39:471, 1966.
- 25) Doniach, I., Eadie, D.G.A. and Hopstone, H.: *The development of multiple thyroid adenomata in primary hyperthyroidism in previously irradiated thyroid glands*. *Brit. J. Radiol.*, 53:681, 1966.
- 26) McDougall, I.R., Kennedy, J.S. and Thomson, J.A.: *Thyroid carcinoma following iodine-131 therapy. Report of a case and review of the literature*. *J. Clin. Endocr. Met.*, 33:287, 1971.
- 27) Dobyns, B.M., Sheline, G.E., Workman, J.B., Tomkins, E.A., McConahey, W.M. and Becker, D.V.: *Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Co-operative Thyrotoxicosis Follow-up Study*. *J. Clin. Endo. Met.*, 38:976, 1974.
- 28) Starr, P., Jaffe, H.L. and Oettinger, L.: *Later results of ¹³¹I treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescents: 1967 follow-up*. *J. Nuc. Med.*, 10:586, 1969.
- 29) Hayek, A., Chapman, E.M. and Crawford, J.D.: *Long-term results of treatment of thyrotoxicosis in children and adolescents with radioactive iodine*. *New Eng. J. Med.*, 283:949, 1970.
- 30) Chapman, E.M.: *Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine*. In Bland, W.H., ed., *Nuclear Medicine*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1971, p. 711.
- 31) Sofa, A.M., Schumacher, P. and Rodriguez-Autunez, A.: *Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism*. *New Eng. J. Med.*, 292:167, 1975.
- 32) Means, J.H., DeGroot, L.J. and Stanburg, J.B.: *The Thyroid and its Diseases*. 3rd ed., New York, McGraw Hill, 1963.
- 33) Einhorn, J., Einhorn, N., Fagraeus, A. and Jonsson, J.: In Irvine, W.J., ed., *Thyrotoxicosis*, p. 123, (Proceedings of an international symposium, Edinburgh, May, 1967) Livingstone, Edinburgh.
- 34) Viherkoski, M., Lamberg, B.A., Hernberg, C.A. and Niemi, E.: *Treatment of toxic nodular and diffuse goitre with radioactive iodine*. *Acta Endocr. (Copenh.)*, 64:159, 1970.
- 35) Chapman, E.M. and Molcof, F.: *The use of radioactive iodine in the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ten years' experience*. *Medicine (Baltimore)*, 34:261, 1955.
- 36) Beling, U. and Einhorn, J.: *Incidence of hypothyroidism and recurrences following ¹³¹I treatment of hyperthyroidism*. *Acta Radiol. (Stockh.)*, 56:275, 1961.
- 37) Dunn, J.T. and Chapman, E.M.: *Rising incidence of hypothyroidism after radioactive*

- iodine therapy in thyrotoxicosis. New Eng. J. Med.*, 271:1037, 1964.
- 38) Green, M. and Wilson, G.M.: *Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine I^{131} : with special reference to development of hypothyroidism. Brit. Med. J.*, 1:1005, 1964.
- 39) Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H. and Patno, M.E.: *Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I^{131} . J.A.M.A.*, 197:605, 1966.
- 40) Balls, K.F., Chamberlain, R.H., Rose, E., Gorson, R.O. and Blount, H.C.: *Treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. Radiology*, 64:858, 1955.
- 41) Beierwaltes, W.H. and Johnson, P.C.: *Hyperthyroidism treated with radioiodine: 7-year experience. Arch. Int. Med.*, 97:393, 1956.
- 42) Werner, S.C., Coelho, B. and Quimby, E.H.: *Ten year results of I^{131} therapy of hyperthyroidism. Bull. New York Acad. Med.*, 33:783, 1957.
- 43) Cassidy, C.E. and Astwood, E.B.: *Evaluation of radioactive iodine (I^{131}) as treatment for hyperthyroidism. New Eng. J. Med.*, 261:53, 1959.
- 44) Sheline, G.E. and Miller, E.R.: *Radioiodine therapy of hyperthyroidism. Arch. Int. Med.*, 103:924, 1959.
- 45) Skillman, T.G., Mazzaferrri, E.L. and Gwinup, G.: *Random dosage of I^{131} in the treatment of hyperthyroidism: results of a prospective study. Amer. J. Med. Sci.*, 257:382, 1969.
- 46) Cevallos, J.L., Hagen, G.A., Maloof, F. and Chapman, E.M.: *Low-dosage I^{131} therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters): a five-year follow-up study. New Eng. J. Med.*, 290:141, 1974.
- 47) Greig, W.R.: *Radiation, thyroid cells and I^{131} therapy-hypothesis. J. Clin. Endocr. Met.*, 25:1411, 1965.
- 48) Stanbury, J.B. and DeGroot, L.J.: *Problems of hypothyroidism after I^{131} therapy of hyperthyroidism. New Eng. J. Med.*, 271:195, 1964.
- 49) Vickery, A.L., Jr.: *In Hazard, J.B. and Smith, E.E., eds: The Thyroid, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1964, p. 183.*
- 50) Einhorn, J., Fagraeus, A. and Jonsson, J.: *Thyroid antibodies after I^{131} treatment for hyperthyroidism J. Clin. Endocr. Met.*, 25:1218, 1965.
- 51) Astwood, E.B.: *Treatment of hyperthyroidism. In Clinical Endocrinology, Grune & Stratton, New York, 1960, p. 198.*
- 52) Thorén, A. and Wijnbladh, H.: *Operative treatment of thyrotoxicosis. Acta Endocr.*, 22:224, 1956.
- 53) Wise, P.H., Ahmad, A., Burnet, R.B. and Harding, P.E.: *Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. Lancet*, 2:1231, 1975.
- 54) Seed, L. and Jaffe, Bertha: *Results of treatment of toxic goiter with radioactive iodine. J. Clin. Endocr.*, 13:107, 1953.
- 55) Levinson, L.: *Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. J. Med. Soc. N. J.*, 56:120, 1959.
- 56) Hagen, G.A., Quелlette, R.P. and Chapman, E.M.: *Comparison of high and low dosage levels of I^{131} in the treatment of thyrotoxicosis. New Eng. J. Med.*, 277:559, 1967.
- 57) Hadden, D.R., Montgomery, D.A.D., Shanks, R.G. and Werner, J.A.: *Propranolol and iodine-131 in the management of thyrotoxicosis. Lancet*, 2:852, 1968.
- 58) Sterling, K.: *Radioactive iodine therapy. Med. Clin. North Amer.*, 59:1217, 1975.
- 59) McDougall, I.R., Greig, W.R. and Gillespie, F.C.: *Radioactive iodine (I^{125}) therapy for thyrotoxicosis. New Eng. J. Med.*, 285:1099, 1971.
- 60) Bremner, W.F., McDougall, I.R. and Greig, W.R.: *Results of treating 297 thyrotoxic patients with I^{125} . Lancet*, 2:281, 1973.
- 61) 伊藤國彦: 甲狀腺機能亢進症의 治療. 第16次 大韓核醫學會 學術大會, 서울, 1977.