

방사선 요오드-131의 국소주입에 의한 양성 갑상선 결절의 치료

전남대학교 의과대학 외과학교실, 핵의학과교실*
하일주 · 임동표 · 윤정한 · 제갈영중 · 범희승*

= Abstract =

Percutaneous Intranodular Injection Therapy of Radioactive Iodine-131 in Treatment of Benign Thyroid Nodules : A Preliminary Study

Il-Joo Ha, M.D., Dong-Pyo Lim, M.D., Jung-Han Yoon, M.D.,
Young-Jong Jaegal, M.D., Hee-Seoung Boom, M.D.*

Department of Surgery and Pathology,* Chonnam National University College of Medicine, Kwangju, Korea

Background and Objective : Percutaneous ethanol injection therapy has been used in the treatment of the benign thyroid diseases. Although the reported side-effects of the therapy was mild and transient, some side-effects including local or radiating pain are troublesome to the patients. Radioactive iodine-131 ($Ra-^{131}I$) also has been effectively and safely used for management of the benign thyroid diseases. So we developed the percutaneous intranodular injection therapy of $Ra-^{131}I$ as an alternative of percutaneous ethanol injection therapy.

Materials and Methods : From December 1998 to October 1999, we treated 29 outpatients (25 women and 4 men, mean age : 47 ± 12 years). Inclusion criteria were follows ; age >30 years, cytologically benign, with normal thyroid function, cold nodule on thyroid scintigram, solid or mixed natured nodules in sonographical evaluation. Nodular volume was estimated by sonography according to the ellipsoid formula. $Ra-^{131}I$ (0.1mCi/ml) was administered in a single dose injection. Follow-up studies every 3 months consisted of full history, thyroid function test, and sonography. We determined the therapeutic response is effective if the volume reduction of the nodule occurred above 30%.

Results : After at least 3 months follow-up, 11 patients showed effective response, 12 patients showed minimal or unchanged response and 6 patients showed progression. Although side-effects such as injection pain, febrile reaction, and hormonal changes were absent, an infectious complication in injection site was developed from 1 case.

Conclusion : Although we need a more prolonged follow-up to evaluate the delayed sequelae, we can suggest that percutaneous intranodular injection therapy of $Ra-^{131}I$ may be an attractive non-surgical treatment in selected cases of benign thyroid nodules.

KEY WORDS : Radioactive iodine-131 · $Ra-^{131}I$ · Intranodular injection · Benign thyroid nodule.

서 론

단일 갑상선결절의 경우 악성일 가능성은 단지 5%정도에 불과하고¹⁾²⁾ 양성결절로 판단된 경우 치료가 필요하다고 인

정되는 소견들로써는 종물로 인해 주변 구조물의 압박증상이 나타난 경우, 미용적인 이유, 또는 결절 크기의 증가 등이 다. 양성갑상선 결절의 치료에서 가장 확실한 효과를 가지는 수술은 특히 압박과 관련된 증상을 보이는 경우에 신속한 해결을 할수 있지만 마취의 부담감과 수술반흔의 문제점을 가지고 있다. 수술의 대체요법중 가장 보편적인 방법으로 알려진 levothyroxine투여에 의한 TSH억제요법은 대상 환자중 1/3정도에서 결절감소의 효과를 보인다고 보고

교신저자 : 하일주, 501-190 광주광역시 동구 학 1동 8번지
전남대학교 의과대학 외과학교실
전화 : (062) 220-6456 · 전송 : (062) 227-1635

되고 있지만^{3,4)} 장기간의 약물복용기간이 필요하고 중단시에는 재성장의 위험이 있으며 장기 복용시에는 골다공증의 위험 및 심장기능 부담등이 있으며 환자의 지속적인 인내가 요구된다. 최근들어 임상적 적용이 활발히 이루어지고 있는 경피적 에타놀 주입법도 비교적 유효한 임상결과들이 보고되고 있으나 일정한 효과를 얻기까지 반복주입이 필요하고 주입시 통증과 같은 부작용으로 인해 지속적인 치료를 추구함에 있어 환자들의 협조를 얻기가 어려울 수 있다. 방사성요오드-131 요법은 본래 갑상선의 악성종양은 물론 양성 갑상선 질환에서도 유용하게 적용되어 왔다. 대부분 경구복용법으로 양성질환의 경우 그레이브씨병 등 갑상선기능항진증의 치료에 주로 사용되어오다가 비중독성 다발성 선종에서도 의의있는 치료결과를 보고하고 있다⁵⁾. 그러나 경구복용을 하는 경우 결절 외 정상적인 갑상선조직에의 방사선효과로 인해 치료 후 갑상선 기능저하증등의 장기 후유증이 문제점으로 제기되어 왔다. 이에 저자들은 세침흡인 검사상 양성으로 판단된 결절의 치료에 방사성요오드-131 요법을 도입하되 결절내의 집중을 높이고 결절 외 정상조직에의 영향을 최소화하는 목적으로 경피적으로 결절에 방사성요오드-131를 직접 주입하는 방법을 도입하였으며 이 새로운 치료법의 치료효과를 관찰하여 임상적 적용 가능성을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

대상환자의 기준은 우선 30세 이상이며 단일 결절로서 세침흡인검사상 양성으로 판정되고 정상적인 갑상선 기능을 보이며 갑상선주사상 냉결절, 초음파 검사상 결절내용이 경질성 또는 혼합성이며 장축의 길이가 최소 1.0cm이상인 경우로 하였다.

이러한 기준에 의해 1998년 12월부터 1999년 10월 사

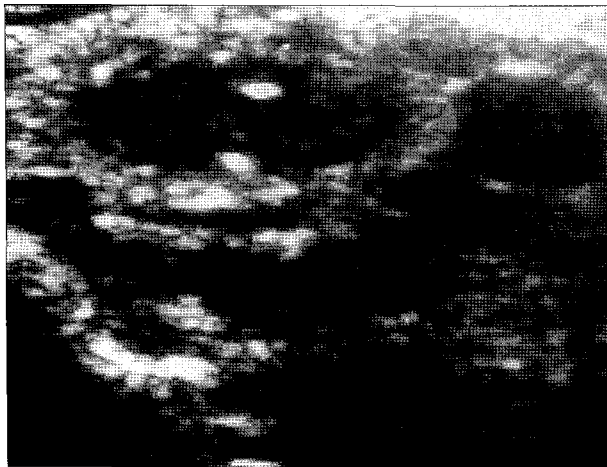


Fig. 1. US-guided intranodular localization targeting ; a well-defined heterogenous hypoechoic mass in right thyroid lobe.

이에 전남대학교 병원 내분비외과에서 치료받은 양성 갑상선 결절 환자들 중 levothyroxine투여에 반응을 보이지 않았던 29명의 환자들을 대상으로 하였고 이중 남자가 5명이었고 여자가 24명이었다. 모든 환자들에게 서면 동의를 받았으며 대상군의 평균연령은 47 ± 12 세였고 최연소는 31세, 최고령은 68세였다. 치료대상 결절의 용량은 최소 0.38ml, 최대 33.72ml로 계산되었다. 저자들은 다음과 같은 순서로 결절내 방사성 요오드-131 주입을 시행하였다. 우선 용량 (volume) = $\pi/6 \times \text{전후거리(cm)} \times \text{넓이(cm)} \times \text{길이(cm)}$ 의 계산법으로 결절의 용량을 결정하였으며 결절내 주입될 방사성요오드-131의 양은 0.1mCi/ml로 하였다. 정확하고 안전한 경피적 결절 내 주입을 위해서 초음파 유도하에 (Fig. 1) 납으로 보호된 주사기를 이용하였다 (Fig. 2). 결절내 주입후 결절내 방사성 요오드-131의 집중도를 확인하기 위하여 갑상선 주사를 시행하였고 (Fig. 3), 그리고 대상환자는 3개월 간격으로 내원케하여 문진을 포함한 신체검사, 갑상선 기능검사, 초음파검사등을 시행하였고 치료효과 판정

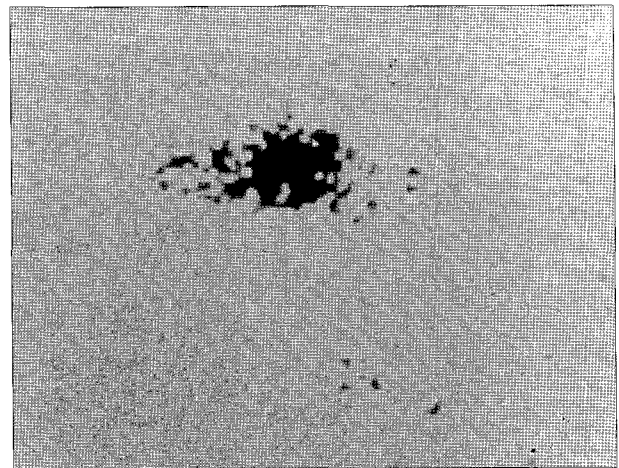


Fig. 2. US-guided intranodular injection of $Ra-^{131}I$ (0.1 mCi/ml) by a 23 gauged syringe with lead glass protection.

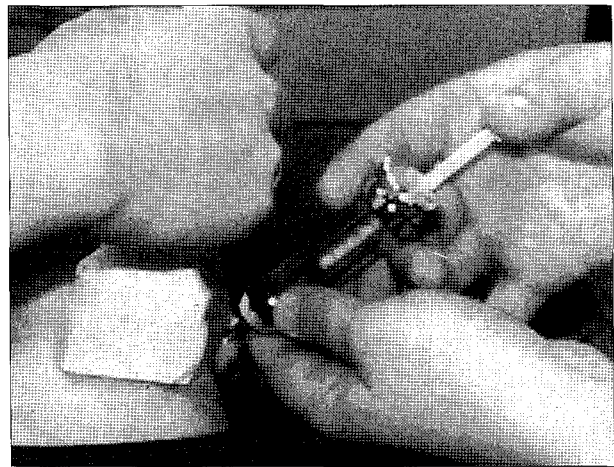


Fig. 3. Thyroid scintigraphy after $Ra-^{131}I$ injection ; a localized intense uptake in right thyroid mass is observed.

Table 1. Response after PIIT* of Ra-131I #

Result	No. of Cases (%)
Good response	11 (38%)
Minimal response	5 (17%)
Stationary state	7 (24%)
Progression	6 (21%)
Total	29(100%)

PIIT* : Percutaneous intranodular injection therapy
Ra-131I : Radioactive iodine-131

은 최소 6개월이후에 시행하였다. 치료효과의 판정은 결절 용량의 감소가 30% 이상 이루어진 경우를 저효(good response), 5%이상 30% 미만으로 이루어진 경우를 약효(minimal response), 5% 미만인 경우는 불변(stationary state)으로 하였으며 크기가 커진 경우를 진행(progression)으로 각각 판정하였고 유효률은 저효의 판정을 받은 환자만을 대상으로 계산하였다.

결 과

대상결절 29에 중 저효는 11례(38%)에서 관찰되었고 최상의 용량감소 정도는 94.2%였다. 그외 약효 5례(17%), 불변 7례(24%), 진행 6례(21%)의 결과를 보였다(Table 1). 그러나 경피주입중 통증, 발열, 과민반응등의 부작용은 전혀 특기되지 않았으며 시술후 어떠한 신경학적 부작용이나 갑상선호르몬 수치의 변화도 관찰되지 않았다. 단 1례에서 결절내 화농성 변화가 발생하여 항생제 투여를 포함한 보존적 치료를 시행하였다.

고 찰

갑상선 양성결절의 경우 치료가 필요하다고 인정되는 소견들로는 종물로 인해 주변 구조물의 압박증상이 나타난 경우, 미용적인 이유, 또는 결절 크기의 증가 등이 인정되어지고 있다. 비록 수술은 양성갑상선 결절의 치료에서 가장 확실한 효과를 가지며 특히 압박과 관련된 증상을 보이는 경우에 신속한 해결을 할수 있지만 재발을 보인 경우에는 회귀후두신경과 부갑상선등에 대한 손상의 위험성이 높아진다⁶⁾. 통상적으로 환자들은 반흔을 남기는 수술적 요법보다는 비수술적 요법을 선호하는 경향을 보이게 된다. 따라서 수술적 치료가 필요하다고 판단되는 경우는 반복된 세포검사상 불확실하거나 부적절한 검체 판정을 받은 경우나 보존적 치료법에 반응치 않는 경우가 해당된다. 갑상선 양성결절에 대한 비수술적 보존요법으로 가장 보편적으로 사용되는 치료법은 역시 levothyroxine을 이용한 TSH 억제 요법이지만 장기간 levothyroxine투여의 치료효과 즉 결절의 성장을 억제하거나 또는 결절의 축소를 일으키는 효과

에 대하여는 아직도 논쟁이 되고 있다⁷⁾. levothyroxine의 투여량은 혈청 TSH치가 정상이하 즉 0.3mIU/L이하가 되도록 개별적으로 조정하여 투여하게 되며⁸⁾ 결절의 크기가 50%이상 줄어드는 치료효과가 30%에서 관찰되었다고 하였지만⁹⁾ 이러한 효과는 대부분 적절한 대조군이 없는 상태에서 이루어졌으며 장기간의 효과에 대한 추적 보고도 미비한 실정이다¹⁰⁾. TSH 억제요법의 단점으로 폐경후 여성의 경우 골손실을 일으키거나 심장기능의 변화를 일으킨다는 점이 지적되고 있으며¹¹⁻¹³⁾ 특히 65세 이하의 여성에서 허혈성 심장질환의 위험도가 증가된다고 보고되고 있다¹⁴⁾. 또 다른 비수술적 요법으로는 최근들어 그 적용영역이 넓어지고 있는 에타놀 경피주입요법을 들수 있는데 Caraccio등⁸⁾은 갑상선주사상 냉결절이고 세침검사상 양성으로 판정된 환자들을 대상으로 에타놀 국소주입으로 치료한 결과 갑상선 호르몬의 병합요법 여부에 관계없이 통계적으로 유의있는 결절크기의 감소를 관찰하였다고 하였다. 에타놀 투여는 매주 시행하며 1회 투여시 최대양은 계산된 결절 부피의 20%를 넘지않도록 조절하여야 하며 평균 주입횟수는 Caraccio⁸⁾의 경우 7.4회(최소 4회, 최대 13회)였다고 하였다. 그리고 치료종료 시기는 초음파 추적상 결절이 조그만 저에코 결절로 되거나 세침흡인검사상 단지 괴사성 세포만이 보이는 경우로 규정하고 있다. 따라서 에타놀 경피주입요법은 수술을 거부하거나 수술 위험도가 높은 경우 또는 미용적인 결과를 중시하는 환자들에게 수술 대체요법으로 효과적이라고 주장하였다. 에타놀 주입요법의 임상적 효과는 Golletti등의¹⁵⁾ 경우 대상군 전체에서 평균 84%의 결절부피의 감소를 보였다고 하였고 Bennedak등은¹⁶⁾ 43%로 보고하였다. 그러나 에타놀 경피주입법의 부작용이 대상군의 9% 빈도로 보고되고 있으며 국소 또는 방사성통증, 일시적인 발성장애, 발열, 기절등이 있다. 따라서 저자들은 에타놀 경피주입법과는 달리 반복적인 시술이 필요없으면서 주사시 통증과 같은 불편감도 없으면서 그 효과가 오래갈수 있는 치료법에 대한 필요성을 느끼게 되었다. 방사성 요오드 요법-131은 갑상선기능항진증의 치료법중의 하나로 잘 정립되어 있으며 이 경우 갑상선 크기의 감소가 필수적으로 동반되어진다¹⁷⁾. 방사성요오드-131에 의한 갑상선세포의 손상은 전적으로 Beta선에 의하며 심한 경우 세포구조의 파괴에서부터 급성 또는 만성적으로 세포의 단종(sterilization) 또는 더 이상의 분열이 일어나지 못하게 함으로서 결국 결절의 크기가 서서히 줄어들게 된다¹⁸⁾. 이러한 임상적 성적에 근거하여 방사성 요오드-131 요법은 큰 크기의 폐색성 비독성 다발성 결절성 선종을 가진 고령층을 대상으로 수술적용이 어려운 경우에 주로 시도되다가¹⁹⁾ 최근 들어서는 비폐색성 비독성 다발성 결절 선종을 가진 젊은 환자들을 대상으로도 시도되는 등²⁰⁾ 그 안정성이 널리

인정받게 되었다. Nygaard등⁵⁾은 비중독성 다발성 선종을 대상으로 100 μ Ci/gm의 용량으로 치료를 시행한 결과, 초음파로 측정한 갑상선부피의 감소는 치료 후 1년째에는 전체감소율이 34%, 2년째에는 55%의 감소를 보였으며 결국 대상환자 69명중 45명에서 치료관찰 2년째에 술전 절절의 평균용량 73ml이 술후 29ml로 감소하였다고 보고하였다.

일반적으로 갑상선종의 예상되는 1년 자연증가크기가 10~20%로 보고²¹⁾ 된다는 점에서 볼 때 상당히 의미있는 치료결과라 할수 있다. 심지어 거대한 다결절성 선종에 의한 압박증상이 심한 경우에도 방사성요오드-131 치료가 압박증상의 완화에도 효과 있음을 보고하였다²²⁾²³⁾. 저자들의 경우 치료전 부피에 비해 30%이상 감소한 예만을 유효한 예로 판정하였는데 이는 그 치료효과가 비교적 장기간에 걸쳐 나타난다는 점에서는 보다 장기적인 추적관찰이 이루어진다면 유효례가 더 증가될수 있을 것으로 기대된다. 사실 이러한 치료의 가장 큰 문제점은 시간이 지날수록 누적되는 갑상선기능저하증의 발현이다. Nygaard등⁵⁾은 방사성 요오드-131 치료후 갑상선기능저하증이 69례중 11례에서 발생하여 결국 치료후 5년내 갑상선기능저하증의 누적가능성을 22%로 보고하는 등, 경구투여에 의한 갑상선 기능저하증의 빈도는 최대 100%¹⁹⁾까지 다양하게 보고되고 있다. 또한 일반적으로 보고되고 있는 방사성요오드-131 치료의 초기 부작용에는 갑상선부위의 동통, 방사성 갑상선염, 압박증상의 악화, 식도염 등이 있으나 대개 경중이거나 일과성으로 알려져 있으며 방사선 유도하의 자기면역 갑상선기능항진증의 발생도 보고되고 있다²⁴⁻²⁶⁾. 방사성요오드-131 치료후 나타나는 갑상선기능저하증은 결국 이러한 치료 후 결절주위 정상조직에서의 요오드 섭취가 떨어짐에 기인한다고 볼 수 있다. 따라서 이러한 문제점을 극복하는 방법으로 저자들은 경구복용이 아니라 국소주입에 의한 치료법을 시도해 보고자 하였다. 그 결과 주입된 방사성요오드-131은 결절내에 집중되었고 주변 정상 갑상선조직에서의 섭취물을 경구복용때에 비해 현저하게 낮출수 있었다. 물론 에타놀 주입과는 달리 국소주입시 통증이나 발열과 같은 부작용도 경험하지 못하였다.

다량의 방사성요오드-131 치료에 따른 암 발생에 대한 정확한 추적보고는 아직 없지만 이러한 암발생은 주입된 방사성요오드-131의 양 뿐만아니라 환자의 연령에 의해서도 좌우된다고 보고되고 있다. 그러나 그 위험도 및 사망률은 극히 낮아 65세이상의 환자의 경우 갑상선의 장기에 발생하는 방사선 유도암의 사망률이 아전갑상선 절제술에 따른 사망률과 비슷하다고 보고되고 있다²⁷⁾. Kay등도 수술후 재발하거나 수술금기증을 가진 거대 비중독성 다발성 선종 환자들을 대상으로 20~100mCi의 용량으로 치료를 시행한 결과 대상환자 14명중 11명에서 의미있는 크기감소를 관찰

하였고 최장 13년간 추적한 결과 1례에서만 갑상선기능저하증이 관찰되었다고 하였다.

저자들의 경우에도 시술을 시행함에 있어 어떠한 급성 문제점도 없었으나 아직 장기간의 추적관찰이 이루어지지 못한 관계로 이른바 방사선과 관련된 지연성 합병증의 발생에 대하여는 어떠한 결론도 내릴수는 없다. 그렇지만 지금까지 보고되어 온 방사성요오드-131 요법의 부작용들을 참고할 경우 특기되는 문제점은 없을 것으로 사료된다.

결 론

양성갑상선 결절에 대한 치료법으로 방사성요오드-131의 경피국소주입법도 에타놀 주입법과 마찬가지로 수술요법의 대체요법으로 이용가능할수 있을 것으로 기대되며 그 안정성과 장기효과에 대하여는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어 : 방사성요오드-131 · Ra-¹³¹I · 결절내투사 · 양성갑상선 결절.

References

- 1) Ridgway EC : Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1992 ; 74 : 231-235
- 2) Singer PA : Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 ; 29 : 577-591
- 3) Mainini E, Martinelli I, Morandi G, Villa S, Stefani I, Mazzi C : Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. *J Endocrinol Invest.* 1995 ; 18 : 796-799
- 4) Papini E, Bacci V, Panunzi C, et al : A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 ; 38 : 507-513
- 5) Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Soe-Jensen P, Hansen JM : Radiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *Br Med J.* 1993 ; 307 : 828-832
- 6) Beahrs OH, Vandertoll DJ : Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 ; 17 : 535-539
- 7) Blum M : Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules? *Ann Intern Med.* 1995 ; 122 : 63-64
- 8) Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, et al : Is percutaneous ethanol injection a useful alternative for the treatment of the cold benign thyroid nodule? five years' experience. *Thyroid.* 1997 ; 7 : 699-704
- 9) Molitch ME, Beck JR, Dreisman M, Gottlieb JE, Paucker SG : The cold thyroid nodule ; An analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev.* 1984 ; 5 : 185-199
- 10) Coopers DS : Thyroxine suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1995 ; 80 : 331-334
- 11) Faber J, Galloe AM : Changes in bone mass during prolonged

- subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment : A meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994 ; 13 : 350-356
- 12) Shapiro LE, Sievert R, Ong L, et al : *Minimal cardiac effects in athyreotic patients chronically treated with thyrotropin (TSH)-suppressive doses of L-thyroxine (T4).* *Thyroid.* 1996 ; 1 : 28
 - 13) Biondi B, Fazio S, Carella C, et al : *Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine.* *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 ; 77 : 334-338
 - 14) Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MCK : *Morbidity in patients with a normal TSH to those with a suppressed TSH.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 ; 37 : 500-503
 - 15) Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al : *Cold thyroid nodules : A new application of percutaneous ethanol injection treatment.* *J Clin Ultrasound.* 1994 ; 22 : 175-178
 - 16) Bennedbak FN, Karstrup S, Hegedus L : *Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases.* *Eur J Endocrinol.* 1997 ; 136 : 240-250
 - 17) Hegedus L, Hansen JM : *Radioactive iodine for thyrotoxicosis.* *Lancet.* 1986 ; 876 : 339-340
 - 18) Vickery AL : *Thyroid alterations due to irradiation.* In : Hazard JB, Smith DE, eds. *The Thyroid.* Baltimore : Williams & Wilkins, 1964 : 183-206
 - 19) Verelst J, Bonnyns M, Glionoer G : *Radioiodine therapy in voluminous multinodular nontoxic goitre.* *Acta Endocrinol.* 1990 ; 122 : 417-421
 - 20) Wesche MF, Tiel-v-Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM : *Reduction in goiter size by ¹³¹I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter.* *Eur J Endocrinol.* 1995 ; 132 : 86-87
 - 21) Berghout A, Wiersings WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL : *Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre.* *Lancet.* 1990 ; 336 : 193-197
 - 22) Huysmans D, Hermus A, Corsdtens F, Barentsz J, Kloppenborg P : *Large, compressive goiters treated with radioiodine.* *Ann Intern Med.* 1994 ; 121 : 757-762
 - 23) Kay TWH, d'Emden MC, Andrews JT, Martin FIR : *Treatment of non-toxic multinodular goiter with radioactive iodine.* *Am J Medicine.* 1988 ; 84 : 19-22
 - 24) Huymans D, Hermus A, Edelbroek, Barentsz, Corstens F, Kloppenborg P : *Radioiodine for nontoxic multinodular goiter.* *Thyroid.* 1997 ; 7 : 235-239
 - 25) Nygaard B, Faber J, Hegedus L : *Acute changes in thyroid volume and function following ¹³¹I therapy of multinodular goitre.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 ; 41 : 715-718
 - 26) Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, Scient AV, Hansen JEM : *Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ¹³¹I treatment in patients with non-Toxic goiter.* *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997 ; 82 : 2926-2930
 - 27) Huysmans D, Buijs W, van de Ven MTJ : *Dosimetry and risk estimates of radio-iodine treatment for large, multinodular goiters.* *J Nucl Med.* 1996 ; 37 : 2072-2079