

소아 Graves병의 임상적 고찰 : 사춘기 이전군과 사춘기군의 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김현미 · 윤주연 · 정민호 · 서병규 · 이병철

Graves' Disease in Prepubertal Children Compared with Pubertal Children

Hyun Mi Kim, M.D., Ju Yun Yoon, M.D., Min Ho Jung, M.D.
Byung Kyu Suh, M.D. and Byung Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : The aim of this study was to determine whether differences exist in the presentation, clinical course, and outcome of Graves' disease between prepubertal children and adolescents.

Methods : A retrospective chart review of 14 prepubertal(PREPUB, 7.2 ± 0.9 yr) and 38 pubertal (PUB, 12.4 ± 1.5 yr) children with Graves' disease between January 1989 and November 1995 at St. Mary's Hospital and Kangnam St. Mary's Hospital was undertaken.

Results : There were no significant differences in T_3 , T_4 , TSH between two the groups at diagnosis. The PUB group had significantly higher titers of antimicrosomal antibody(positive dilution factor $11,727.3 \pm 22,888.4$) than did the PREPUB group($2,111.5 \pm 2,285.0$, $P < 0.001$). The PREPUB group had significantly higher titers of TSH-binding inhibitory immunoglobulin(TBII, 62.5 ± 39.6) than did the PUB group(44.9 ± 10.4 , $P < 0.05$) before treatment started. The duration(months) of medical therapy before thyroid function tests were normalized was longer in the PREPUB group than in the PUB group(T_3 : 6.8 ± 5.0 vs. 5.4 ± 13.2 , T_4 : 2.3 ± 1.9 vs. 2.1 ± 2.2 , TBII: 26.7 ± 24.0 vs. 20.8 ± 12.1), especially that of TSH was significantly longer in the PREPUB group(14.6 ± 11.0 vs. 6.8 ± 7.8 , $P < 0.05$). Total length of medical therapy was significantly longer in the PREPUB group than the PUB group(52.3 ± 19.3 vs. 37.9 ± 16.3 months, $P < 0.01$). During three years of antithyroid drug therapy, in the PREPUB group, the remission rate was lower and the relapse rate was higher than in the PUB group. Total length of treatment correlated negatively with chronological age($P = 0.03$).

Conclusion : Prepubertal children require longer medical therapy to achieve a remission than do pubertal children. But there is an obvious need for more studies because of the small number of patients and the short duration of the follow-up. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:76-82)

Key Words : Graves' disease, Prepubertal, Pubertal children

서 론

Graves병은 TSH 수용체에 대한 자가항체가 생성되어 TSH 대신 지속적으로 갑상선 세포를 자극함으로써 갑상선 기능항진증을 일으키는 자가면역 질환으로 안구병증, 미만성 갑상선 종대, 피부병증 등을 동반한다¹⁻³). 이러한 기관 특이성 자가면역성 병인을 가지는 Graves병은 약 15%에서 가족력을 가지며 가족

중 50%는 갑상선 자가항체가 양성이며 특정 HLA 항원빈도가 높은 유전적 소인을 보인다⁴). 이러한 유전적 소인을 보이는 환아에게 바이러스 감염, 스트레스 등의 환경적 요인이 작용하면 억제 T 세포의 양적 및 질적 감소와 갑상선 특이 보조 T 세포 기능 이상이 오고 갑상선 세포막내 TSH 수용체에 대한 항체가 생성되어 TSH 대신 갑상선 세포의 성장과 기능을 자극하여 갑상선 기능항진증과 갑상선 종대를 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴). 소아 Graves병은 소아에 비해 발생 빈도가 적어 전 갑상선 기능항진증 환자의 약 5%를 차지하며 소아 갑상선 질환의 10-15%에 해당한다. 여아에서 남아보다 4-5배 더 잘 생기며 연령이 증가할수록 발생 빈도도 증가한다^{3,4}). 검사 소견에서는 높은

접수 : 2002년 8월 23일, 승인 : 2002년 9월 16일
책임저자 : 서병규, 가톨릭의대 강남성모병원 소아과
Tel : 02)590-1472 Fax : 02)537-4544
E-mail : subbk@catholic.ac.kr

혈청 T₃, T₄, 유리 T₄와 함께 낮은 TSH를 보이며 대부분에서 TSH 수용체 자극항체가 양성이고 항티로글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody, ATA), 항미소체항체(antimicrosomal antibody, AMA)가 양성으로 나타난다¹⁻³⁾. 치료는 갑상선 호르몬의 과잉생산을 정상화시키는 방법으로 항갑상선제를 투여하는데 성인에서는 항갑상선제로 12개월 내지 24개월 치료할 경우 관해율은 40-70%이며 2년 이상 치료 시의 관해율은 82%에 이른다고 보고하고 있으나⁵⁻¹⁰⁾, 소아에서는 2년 동안 치료 시의 관해율은 25%에 지나지 않으며 4년 동안 치료 시에 50%에 이른다는 보고도 있다¹¹⁾. 특히 Shulman 등¹²⁾과 Lazar 등¹³⁾은 사춘기전 소아에서는 사춘기 이후 소아에 비해 증상도 더 심하고, 치료 기간이 더 길게 필요하며, 부작용도 더 심하다고 보고하고 있으나 발병 연령이 치료 기간, 관해율 및 재발률 등과는 관계가 없다고 하는 보고⁶⁾도 있어 논란의 여지가 있다.

이에 저자들은 소아 Graves병이 사춘기 전에 발병한 경우와 사춘기 이후에 발병한 경우에 있어서 갑상선 기능, 임상양상, 갑상선 항체가, 치료기간, 관해 및 재발률 등이 어떻게 다른지 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 1월 1일부터 1995년 12월 31일까지 7년간 가톨릭대학교 의과대학 성모병원과 강남성모병원 소아과에서 Graves병으로 진단 받고 3년 이상 추적관찰이 가능하였던 환자 52명의 진료 기록을 후향적으로 조사하였다. 대상 환아는 Tanner의 성 성숙도를 기준으로 사춘기전에 발병한 군(사춘기전군)과 사춘기 시작 후 발병한 군(사춘기군)으로 구분하였다.

2. 방 법

1) 진단

진단은 병력, 임상증상 및 이학적 소견(미만성 갑상선 종대, 빈맥, 과도 발한, 체중감소, 성장증가, 안구 돌출), 갑상선 기능검사, 스캔, 갑상선 자가항체검사를 기준으로 하였다.

2) 사춘기 구분

사춘기는 Tanner의 성 성숙도를 기준으로 이차성징이 없는 소아들은 사춘기전군으로 구분하였고, 남아에서 고환의 용적이 4 mL 혹은 고환 장축의 길이가 2.5 cm 이상이거나, 여아에서 유방 발달이 시작되었으면 사춘기가 시작(성 성숙단계 II)되었다고 판명하여 그 이상 2차 성징이 발달한 모든 소아들을 사춘기군으로 분류하였다.

3) 갑상선 기능검사

T₃, T₄, TSH는 방사면역학적 측정법으로 측정하였고 정상 범위는 각각 0.78-1.82 ng/mL, 4.68-12.48 µg/dL, 0.17-4.05 mIU/L이었다. 추적 갑상선 기능검사는 갑상선 기능이 정상화되기까지 2-4주 간격, 그 후에는 2-3개월 간격으로 시행하였다.

4) 갑상선 자가항체 검사

혈청내 항미소체항체(antimicrosomal antibody, AMA)와 항티로글로불린항체(antithyroglobulin antibody, ATA)는 ¹²⁵I-labelled autoantigen을 이용한 macro-hemagglutinin assay로 측정하였고 양성반응은 갑작된 부분과 응집되는 것(최종 혈중 희석이 1:100 이상)으로 정의하였다. TSH 수용체항체(TRAb)는 영국의 R.S.R사의 kit를 이용하여 TSH 결합 억제 면역글로불린(TSH-binding inhibitory immunoglobulin, TBII)을 측정하였으며 결과는 TSH 결합의 억제율로 나타냈고 15% 이상을 양성으로 하였다.

5) 치료 및 치료에 대한 반응

진단 후 치료 약제로 propylthiouracil(PTU)과 methimazole(MZ)을 투여하였는데 PTU는 하루에 5-7 mg/kg를 3회 분복하였고, MZ는 0.5-0.7 mg/kg를 1일 1회 내지 2회 분복 하였다. 갑상선 기능검사가 정상화되면 초기 용량의 1/2-1/3량으로 감량하여 정상 갑상선 기능을 유지할 수 있는 최소한의 유지량을 투여하였다. 외래 추적관찰은 처음에는 2주마다, 갑상선 기능이 정상화되면 첫 1년간은 2-3개월마다, 그 후에는 3-6개월마다 이학적 진찰, 갑상선 기능검사 및 갑상선 자가항체 검사를 시행하여 치료에 대한 반응을 평가하였다. 관해는 갑상선 종대의 소실 등 증상이 없고, 정상 갑상선기능을 보이면서 TRAb가 음성인 경우로 정의하였으며 재발은 갑상선 기능항진 증세와 TRAb가 양성인 경우로 정의하였다.

6) 통계학적 분석

치료 후 증상이 없어지고 갑상선 기능검사가 정상인 될 때까지의 기간을 Student t-test를 이용하여 비교하였으며 P-value가 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 모든 측정값은 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 성별 및 연령 분포와 검사소견

진체 환자 52명 중 남아 4명, 여아 48명으로 남녀간의 성비는 1:12로 주로 여아에서 발생하였으며 사춘기전군은 14명(남아 2명), 사춘기군은 38명(남아 2명)으로 각각 평균 연령은 7.2±0.9세, 12.4±1.5세이었다(Table 1). 치료 전 갑상선 기능검사서 사춘기전군과 사춘기군에서 T₃는 3.98±1.70과 3.82±1.63 ng/mL, T₄는 17.49±5.56과 19.23±6.01 µg/dL, TSH는 0.07±0.11과 0.07±0.24 mIU/L 등으로 서로 유의한 차이가 없었다. AMA 양성률은 치료 전 사춘기전군과 사춘기군에서 85%와 89%이었고, 평균 항체가는 사춘기군이 11,727.3±22,888.4로 사춘기전군의 2,111.5±2,285.0보다 높았다(P<0.01). ATA 양성율은 각각 57.1%와 72.2%였으나 평균 항체가의 차이는 없었으며 TBII의 평균 항체가는 사춘기전군에서 62.5±39.6(양성율 92.9%)으로 사춘기군의 44.9±10.4(양성율 84.2%)보다 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 1).

Table 1. Clinical Data of Prepubertal and Pubertal Children at Presentation of Hyperthyroidism

	PREPUB	PUB	
No. of patients	14	38	
Chronological age	7.2±0.9	12.4±1.5	
Female/Male ratio	6 : 1	18 : 1	
Serum T ₃ (ng/mL)	3.98±1.70	3.82±1.63	N.S
Serum T ₄ (μg/dL)	17.49±5.56	19.23±6.01	N.S
Serum TSH(mIU/L)	0.07±0.11	0.07±0.24	N.S
AMA(Positive rate)	2,111.5±2,285.0(85%)	11,727.3±22,888.4(89%)	P<0.01
ATA(Positive rate)	371.6±648.8(57.1%)	749.7±1253.6(72.2%)	N.S
TBII(Positive rate)	62.5±39.6(92.9%)	44.9±10.4(84.2%)	P<0.05

PREPUB : prepubertal group, PUB : pubertal group

Abbreviations : AMA, antimicrosomal antibody; ATA, antithyroglobulin antibody; TBII, TSH-binding inhibiting immunoglobulin; NS, not significant

Table 2. Clinical Manifestation of 52 Children with Graves' Disease

Symptom & Sign	Case(%)
Goiter	51(98.1)
Emotional instability	49(94.2)
Palpitation	48(92.3)
Hyperactivity	47(90.4)
Fatigue	41(78.8)
Increased appetite	32(61.5)
Perspiration	32(61.5)
Weight loss	29(55.7)
Exophthalmos	22(42.3)
Diarrhea	9(17.3)

Table 3. Duration of Treatment before Thyroid Function Tests were Normalized

	PREPUB	PUB	
Serum T ₃ (ng/mL)	6.8±5.0	5.4±13.2	N.S
Serum T ₄ (μg/dL)	2.3±1.9	2.1±2.2	N.S
Serum TSH(mIU/L)	14.6±11.0	6.8±7.8	P<0.05
TBII	26.7±24.0	20.8±12.1	N.S

PREPUB : prepubertal group, PUB : pubertal group

Abbreviations : TBII, TSH-binding inhibiting immunoglobulin; NS, not significant

Table 4. Duration of Treatment(Total Length of Medical Therapy) in Prepubertal and Pubertal Children with Hyperthyroidism

	PREPUB(n=14)	PUB(n=38)	P
Total months of treatment	52.3±19.3	37.9±16.3	<0.01

PREPUB : prepubertal group, PUB : pubertal group

2. 진단 시의 임상 소견

전체 환아를 대상으로 한 임상 소견으로는 갑상선 종대가 51례(98.1%)로 가장 많았고, 정서불안이 49례(94.2%), 심계항진

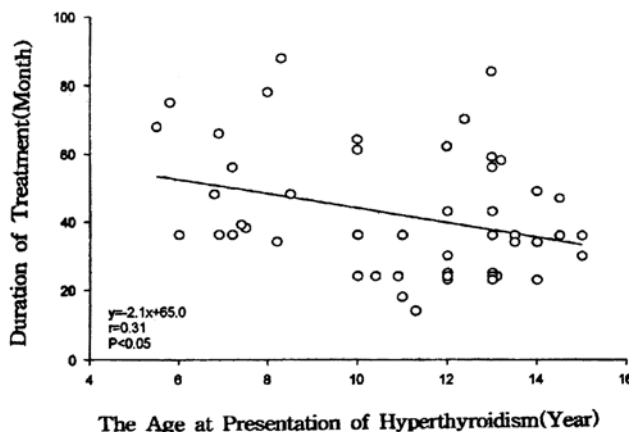


Fig. 1. This figure shows the negative correlation between the age at the presentation of hyperthyroidism and total length of medical therapy.

48례(92.3%), 행동과다 47례(90.4%), 피로함 41례(78.8%), 식욕 증가 32례(61.5%), 발한 32례(61.5%), 체중감소 29례(55.7%), 안구돌출 22례(42.3%) 등의 순으로 흔하게 나타났다(Table 2).

3. 갑상선 기능이 정상화되고 TBII가 음성화되는 치료 기간

치료 후 사춘기전군과 사춘기군에서 T₃, T₄, TSH, TBII가 정상화되는데 소요되는 기간은 T₃는 6.8±5.0과 5.4±13.2개월, T₄는 각각 2.3±1.9와 2.1±2.2개월, TSH는 각각 14.6±11.0과 6.8±7.8개월, TBII는 각각 26.7±24.0과 20.8±12.1개월로 사춘기전군에서 TSH가 정상화되는 기간이 사춘기군보다 더 길었다 (P<0.05). 두 군 모두 T₄, T₃, TSH, TBII 순으로 정상화되었다 (Table 3).

4. 치료 기간

총 치료 기간은 사춘기전군이 53.3±19.3개월로 사춘기군의 37.9±16.3개월보다 유의하게 길었다(P<0.01)(Table 4). Graves 병의 진단 시 연령과 치료 기간 사이에는 역상관관계가 있었다 (P=0.03)(Fig. 1).

Table 5. Remission and Relapse Rate during 3 Years of Antithyroid Drug Therapy

	PREPUB(%)	PUB(%)
Remission	8/14(57.1)	26/38(68.4)
Relapse	6/8(75.1)	17/26(65.3)

PREPUB : prepubertal group, PUB : pubertal group

5. 관해 및 재발률

약물 치료 3년 동안 관해는 사춘기전군에서 8례(57.1%), 사춘기군에서 26례(68.4%)였고 재발률은 각각 6례(75%) 및 17례(65.3%)였다(Table 5).

고 찰

Graves병은 소아기 갑상선 기능항진증을 유발하는 대표적인 질환으로 TSH 수용체에 대한 자가항체인 TRAb가 생성되어 TSH대신에 지속적으로 갑상선 세포를 자극함으로써 갑상선 종대 및 갑상선 기능항진증을 유발하는 자가면역질환이다^{1-3, 5}. 자가항체의 생성기전은 유전성 소인이 있는 환자에게 *Yersinia enterocolitica* 또는 바이러스 감염, 스트레스 등의 환경적 요인이 억제 T 세포의 양적 및 질적 감소와 갑상선 특이보조 T 세포 기능이상을 유발해 갑상선 자가항원에 감작된 자가 T 세포가 증식되어 B 세포를 자극함으로써 발생하는 것으로 알려져 있다^{2, 3, 5}. 환자의 약 60%가 자가면역성 갑상선 질환의 가족력을 가지며, 인종에 따라 다른 HLA 유전자와의 연관성을 가지는데 조 등¹⁰은 한국인에서 HLA-B13, DR5와 DR8이 연관성이 있는 것으로 보고하고 있으며 우리나라 소아에서는 성인과는 달리 HLA-DQW6, DQW4, DR8, B46 및 A2 유전자형에서 발생 빈도가 높다고 한다^{4, 14-16}.

Graves병은 어느 연령에서나 발병할 수 있지만 15세 이하의 소아는 전 질환의 5%를 차지하며 연령이 증가할수록 유병률도 증가한다. 소아에서는 주로 11-15세에 발병하나 사춘기 이전에 발병하는 경우 증상을 발견하기가 어렵고 환아는 말로 증상을 표현할 수가 없으며, 부모에 의해 증상이 무시되어 지거나 의심을 적게 하여 진단이 늦어지는 경우가 많다¹². 저자들의 연구에서도 사춘기 이후의 환아가 전체 52명의 환아 중 38명(73%)으로 대부분을 차지하였다.

소아 Graves병의 증상은 서서히 나타나다가 수주 혹은 수개월 후에 급성 증상이 나타나는데 갑상선 종대, 정서 불안, 행동과다, 심계항진, 안구돌출, 진전, 체중감소 등이 나타난다. 가장 흔한 임상 소견은 갑상선 종대로 약 95%의 환자에서 관찰되며 미만성으로 대칭적으로 커지며 부드럽게 촉진되는 종대를 관찰할 수 있다^{1-3, 5, 13}. 본 연구에서는 사춘기전군과 사춘기군에서 호소하는 주요 임상 증세가 서로 비슷하여 두 군의 증상을 통합 정리한 결과 갑상선 종대가 51례(98.1%)로 가장 흔하게 발견되

었으며, 정서불안이 49례(94.2%), 심계항진 48례(92.3%), 행동과다 47례(90.4%), 피로감 41례(78.8%), 식욕증가 32례(61.5%), 발한 32례(61.5%), 체중감소 29례(55.7%), 안구돌출 22례(42.3%) 등의 순으로 나타났다(Table 2). 특히 안과적 이상소견은 성인에서는 약 25%에서 발견되는데 비해 소아에서는 반수 이상에서 나타난다고 한다^{2, 15}. 본 연구에서도 안구돌출은 42.3%에서 나타나 성인의 25%보다 훨씬 높은 수치를 보였다. 사춘기 이전 Graves병의 주요 증상 중의 하나는 성장의 가속과 골 연령의 증가를 볼 수 있는데 부모의 신장 표준 편차 점수보다 유의하게 큰 것을 관찰할 수 있으며 신장은 역 연령에 비해 몇 개월 정도 앞서 있고 골 성장은 1.5-2.5년 정도 앞서 있다고 한다^{3, 13}. 사춘기 이전 Graves병 환아들이 체중 감소와 설사 중에도 동시에 성장이 가속화되고 있다는 것은 특징적인 소견인데¹³, 이것은 사춘기 이전의 성장이 갑상선 호르몬과 성장 호르몬에 의해 영향을 받지만 사춘기 이후에는 주로 성 호르몬에 의해서 영향을 받기 때문으로 보인다¹³.

Graves병의 검사적 확진은 갑상선 기능검사로 이루어진다. 높은 혈청 T₃, T₄, 유리 T₄와 함께 낮은 TSH를 보이는데 이중 T₄에 비해 T₃의 상승이 현저하며 초기에도 나타나므로 T₃가 특히 진단에 도움이 되며 TSH의 감소는 갑상선 기능항진증이 뇌하수체-갑상선 축 기능이상과 관련이 없음을 나타낸다¹⁵.

Graves병의 원인 물질로 생각되는 TRAb는 Graves병의 80-100%에서 양성으로 나타나며 측정하는 방법으로는 이 항체가 갑상선 기능을 자극할 수 있는지를 측정하는 방법인 갑상선 자극항체(thyroid stimulating antibody, TSAb)를 측정하는 방법과 갑상선 세포막내 TSH 수용체와의 결합능을 알아보는 방법으로 방사성 동위원소로 표지된 TSH가 갑상선 세포막에 결합되는 것을 환자의 IgG가 얼마나 억제하는가를 측정하는 TSH 결합 억제 면역글로불린(TSH-binding inhibitory immunoglobulin, TBII)이 있다^{15, 17-19}. TSAb 측정은 갑상선 조직에 대한 면역글로불린의 직접적인 생물학적 반응을 나타내며 질환의 활동성과 밀접한 관계가 있는 등의 장점이 있는 반면에 검사하는데 비용이 많이 들며 검사방법이 복잡하다. 반면에 TBII 측정방법은 비용이 적게 들고 검사방법이 단순하며 결과를 빨리 알 수 있는 있으나 위음성 및 위양성이 많은 단점이 있다^{15, 17-19}. 항갑상선제 치료 시 TBII나 TSAb는 감소하여 1년 이후에는 현저히 감소 또는 소실하여 TRH 자극 시험 및 T₃ 억제 시험과 함께 관해의 지표나 재발 예측의 지표가 된다^{8, 15, 17-21}.

자가면역 질환인 Graves병 환자들은 한개 이상의 자가항체를 가지며 항티로글로불린항체(ATA)는 40-50%, 항미소체항체(AMA)는 70-90%에서 검출되며 ATA가 양성인 경우에는 AMA도 양성인 경우가 많다^{15, 22}. Shulman 등¹²은 사춘기 이후의 환아에 있어서 ATA가 현저히 높으며 이것은 갑상선 조직에 더 심한 정도의 파괴가 나타나고 있음을 반영하는 것이라고 하였는데 본 연구에서도 ATA 양성률은 사춘기군에서 72.2%로 사춘기전군의 57.1%보다 높았고 평균 항체가는 사춘기군에서

사춘기전군보다 높았으나 통계적 의의는 없었다. 치료 전 AMA 양성률은 사춘기전군에서 85%, 사춘기군에서 89%였고 평균 항체가 사춘기군이 사춘기전군보다 유의하게 높았다($P<0.01$) (Table 1). AMA가 높은 경우 관해율이 높다는 보고도 있다²³.

Graves병의 치료는 갑상선 호르몬의 과도한 생산 및 분비를 직접 감소시키는 약물 치료, 외과적 수술 및 방사선 동위원소 치료로 나눌 수 있다^{2,3}. 약물요법으로는 PTU와 MZ가 흔히 사용되는데 이들의 작용은 갑상선의 peroxidase 작용을 억제하여 호르몬 합성을 저지하며 억제 세포 증가와 연관되어 TSAb 생산을 감소시킨다고 한다. 또한 PTU는 이 작용 외에도 말초조직에서 T₄가 T₃로 전환하는 것을 억제하는 작용도 있어 심한 기능항진에 더 효과적일 수 있으며 이러한 약제들은 이미 저장된 갑상선 호르몬이 완전히 고갈될 때까지 일정 기간(6-12주) 호르몬의 분비가 계속되므로 갑상선 중독증상이 심한 경우에는 갑상선 호르몬 치가 정상화될 때까지 β-교감신경 차단제를 병용할 필요가 있다^{2,6,15}. 저자들의 경우 대부분의 대상 환아가 PTU로 치료를 시작하였고, 약제에 대한 반응이 없거나 재발한 경우에만 MZ를 투여하였기 때문에 두 약제에 대한 치료 효과를 비교할 수는 없었다. 항갑상선제 투여 중 갑상선 기능검사는 주로 T₃, T₄, TSH, TRAb를 측정하게 되는데, 김 등¹⁷은 우리나라 소아에서 갑상선 기능검사 정상화까지의 기간은 T₄는 1-2개월, T₃는 2-3개월, TSH는 3-4개월, TBII는 9-13개월로 보고하고 있으며 본 연구에서도 두 군 모두 T₄, T₃, TSH, TBII 순으로 정상화되었다. 본 연구에서 사춘기전군과 사춘기군에서 T₃는 6.8±5.0과 5.4±13.2개월, T₄는 2.3±1.9와 2.1±2.2개월, TSH는 14.6±11.0과 6.8±7.8개월, TBII는 26.7±24.0과 20.8±12.1개월로 사춘기전군에서 갑상선기능검사가 정상화되는 기간이 더 오래 걸렸으며 특히 TSH가 정상화되는 기간은 사춘기전군이 사춘기군보다 통계학적으로 유의하게 더 길었다($P<0.05$)(Table 3).

항갑상선제의 치료 기간을 결정하는 방법에는 3가지가 있는데 갑상선 기능저하증이 올 정도로 호르몬생산을 억제하여 l-thyroxine을 추가하며 갑상선 호르몬과 TSH가 정상화될 때까지 치료하는 방법과 갑상선 기능검사가 정상화되거나, 갑상선 자극 호르몬 방출호르몬 자극 시험 결과가 정상화되거나, 혈청내 TRAb가 소실된다든지 하는 어떤 지표를 설정해두고 이 지표에 도달할 때까지 치료하는 방법, 그리고 12개월에서 24개월 정도의 기간을 정해놓고 항갑상선제를 투여한 다음 치료를 종결하고 재발여부를 관찰하는 방법 등이 있다^{2,3}. 첫번째 방법은 항갑상선제의 부작용의 발생율이 높은 단점이 있으며 두번째 방법은 관해율이 낮으며 재발률이 높다는 단점이 있다. 세번째 방법의 경우는 12-24개월간 치료후의 관해율은 40-70%이며 치료하는 기간이 길어질수록 관해율이 높으므로 최소한 2년 정도 치료하는 것이 좋다^{2,3,5,6}. Lippe 등¹¹은 소아에서의 관해율은 2년 치료 시 25%, 4년 치료 시 50%가 관해에 이르러 성인보다 치료 기간이 더 요구된다고 보고하고 있으며 무조건 성인 연령에 이를 때까지 치료하는 것이 좋다는 보고도 있다¹⁵. Shulman 등¹²

은 사춘기 이전 환아에서 더 연장된 질병 활동성을 보이는 것은 어린 소아에서 상대적으로 갑상선 파괴가 덜 되었기 때문이라고 보고 있으며 Takaichi 등²⁴은 ATA와 AMA가 음성인 군에서 관해율이 낮고 재발률이 높다고 한다. 또한 확실하지는 않지만 진단되기까지 더 오랜 시간이 지연되는 것과 증상이 더 심해서야 진단되는 것 등과 함께 사춘기 이후 발병하는 환아들과는 환경적, 유전적으로 다른 유발요인도 있을 것이라고 설명하고 있다¹². 본 연구에서도 치료기간은 사춘기전군(53.3±19.3개월)이 사춘기군(37.9±16.3개월)보다 유의하게 길었으며($P<0.01$), Graves병의 진단 시 연령과 치료 기간 사이에는 역상관계가 있었다($P=0.03$). 치료 후 정상 갑상선 기능을 보이며 갑상선 종대 소실 등 임상 증상이 없고 TRAb가 음성을 보인 관해는 약물 치료 3년 동안 사춘기전군에서 8례(57.1%), 사춘기군에서 26례(68.4%)였고 재발률은 각각 6례(75%) 및 17례(65.3%)로 연령이 어릴수록 치료 기간이 더 길며 재발률이 더 높다는 Shulmann 등¹²과 Lazar 등¹³의 보고와 같은 결과를 보여 주었다.

항갑상선제 투여를 종결할 수 있는 지표는 고감도의 TSH 측정법에 의해 기저 TSH 농도가 억제되어있지 않는지, TRAb 농도의 음성 전환 등을 사용할 수 있으며 관해율과 직접적인 연관이 있다^{2,15}. 일반적으로 발병 기간이 짧은 경우, 처음 발병하는 경우, 갑상선 종의 크기가 작은 경우, 임상 증상이 경한 경우, 체 질량 지수 저하가 적을수록 예후가 좋으나 발병시의 연령이 어릴수록, 남자의 경우에는 예후가 좋지 않다는 보고도 있고 관계가 없다는 보고도 있다⁶. 갑상선 기능항진의 정도가 예후에 관련이 있다는 연구도 있는데 특히 혈청 내 T₃/T₄의 비가 예후에 관계된다는 의견이 있으며 ATA, AMA 항체가 모두 양성인 경우 재발이 적다는 보고^{6,20,24}도 있기는 하나 역시 일부에서는 이를 부인하고 있어 그 임상적 의의에 대한 연구는 더 이루어져야 할 것이다. 한편 갑상선 종의 크기는 예후와 큰 관련이 있는데^{2,20} 장기간의 치료에도 불구하고 매우 큰 갑상선 종을 지닌 경우이거나, 항갑상선제의 부작용이 심할 때, 환자나 보호자의 협조가 좋지 않아 복약이 잘 되지 않는 경우 등에는 수술적 방법이나 방사성 요오드치료를 고려하는 것이 좋다^{2,6,11,15,25-27}.

이상의 연구에서 저자들은 소아 Graves병에서 일차적 치료법으로 사용되고 있는 항갑상선제 요법을 시행할 때 사춘기 이전에 발병하는 Graves병은 사춘기 이후에 발병하는 경우보다 치료 기간이 더 필요하며 관해가 된 경우에도 재발률이 더 높다는 사실을 알 수 있었다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 연구가 필요하다고 생각되며 사춘기 이전 환아에서도 Graves병에 대한 의심이 조기에 이루어져야 하며 항갑상선제에 대한 높은 재발률을 염두에 두고 치료에 임해야 한다고 본다.

요 약

목 적 : 소아 Graves병의 진단 시 발병 연령에 따른 갑상선 기능, 임상 양상, 갑상선 항체가 및 치료 기간 등이 어떻게 다른

지 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

방 법 : 1989년 1월 1일부터 1995년 12월 31일까지 7년간 가톨릭대학교 의과대학 성모병원과 강남성모병원 소아과에서 Graves병으로 진단 받고 3년 이상 추적관찰이 가능하였던 환자 52명을 대상으로 Tanner의 성 성숙도를 기준으로 사춘기 이전에 발병한 군(사춘기전군)과 사춘기 시작 후 발병한 군(사춘기군)으로 나누어 갑상선 기능상태, 갑상선 항체, TSH 수용체 항체, 치료 후 갑상선 기능검사가치가 정상화되는 시기 및 치료 기간 등을 조사하였다.

결 과 :

1) 전체 52명 중 남녀간의 성비는 1:12로 주로 여아에서 발병하였다.

2) 사춘기전군은 14명(남아 2명), 사춘기군은 38명(남아 2명)으로 각각 평균연령은 7.2±0.9세, 12.4±1.5세이었다.

3) 치료 전 사춘기전군과 사춘기군에서 T₃는 3.98±1.70과 3.82±1.63 ng/mL, T₄는 17.49±5.56과 19.23±6.01 µg/dL, TSH는 0.07±0.11과 0.07±0.24 mIU/L 등으로 서로 유의한 차이가 없었다.

4) 치료 전 사춘기전군과 사춘기군에서 AMA 양성률은 85%와 89%이었고, 평균 항체가는 사춘기군이 사춘기전군보다 유의하게 높았다(P<0.01). ATA 양성률은 각각 57.1%와 72.2%였으나 평균 항체가의 차이는 없었으며 TBII의 양성률은 각각 92.9%와 84.2%였고 평균 항체가는 사춘기전군에서 사춘기군보다 유의하게 높았다(P<0.05).

5) 치료 후 사춘기전군과 사춘기군에서 T₃, T₄, TSH, TBII가 정상화되는 소요되는 기간은 T₃는 각각 6.8±5.0과 5.4±13.2개월, T₄는 각각 2.3±1.9와 2.1±2.2개월, TSH는 각각 14.6±11.0과 6.8±7.8개월, TBII는 각각 26.7±24.0과 20.8±12.1개월로 사춘기전군에서 TSH가 정상화되는 기간이 사춘기군보다 더 길었다(P<0.05). 두 군 모두 T₄, T₃, TSH, TBII 순으로 정상화되었다.

6) 치료 기간은 사춘기전군(53.3±19.3개월)이 사춘기군(37.9±16.3개월)보다 유의하게 길었다(P<0.01).

7) 약물 치료 3년 동안 관해는 사춘기전군에서 8례(57.1%), 사춘기군에서 26례(68.4%)였고 재발율은 각각 6례(75%) 및 17례(65.3%)였다.

8) Graves병의 진단 시 연령과 치료 기간 사이에는 역상관계가 있었다(P=0.03).

결 론 : 소아에서 사춘기 이전에 발병하는 Graves병은 사춘기 이후에 발병하는 경우보다 항갑상선제 치료기간이 더 필요하다는 사실을 알 수 있었으며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 장기간의 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Volpe R. Graves' disease. In: Burrow GN. Thyroid function

and disease. Philadelphia: W.B. Saunder Co. 1989:214-65.

2) Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1273-95.

3) Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.

4) 송문영. 한국 소아 Graves병에서 HLA, 세포독성 T 림프구항원-4(CTLA-4) 및 종양괴사인자-β(TNF-β) 유전자 다형성과 질병 감수성. Seoul: Univ. of Catholic, 2002.

5) Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019-24.

6) 송영기, 조보연. 그레이브스병의 항갑상선제 치료. *대한내분비학회지* 1992;7:189-98.

7) 김주옥, 이명극, 이강욱, 신영태, 노홍규, 이복희. Graves병의 치료경과에 대한 TSH-binding inhibiting immunoglobulin(TBII)의 의의. *대한내분비학회지* 1985;28:460-6.

8) 송영기, 박도준, 박중열, 이병두, 조보연, 이홍규 등. Graves병 환자에서의 항갑상선제 치료 중 갑상선 자극항체와 TSH 결합 억제 글로블린의 변동양상의 비교와 예후 관점의 의의. *대한내분비학회지* 1988;3:37-44.

9) 장 준, 이경숙, 송민호, 권문자, 노홍규. Graves병에서 예후인자로서 혈청 TSH치의 의의. *대한내분비학회지* 1989;4:218-24.

10) Cho BY, Rhee BD, Lee DS, Lee MS, Kim GY, Lee HK, et al. HLA and Graves' disease in Koreans. *Tissue Antigens* 1987;119-21.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 박기용, 최호경, 서종진, 정용현. 소아 Graves병의 임상적 고찰. *소아과* 1991;34:812-9.

15) 송문영, 조 빈, 이병철. 소아 Graves병의 임상적 고찰: 관해와 재발. *소아과* 1996;39:389-95.

16) 최우진, 이병철. 한국 소아 Graves병의 HLA Class I과 II 유전자형. *가톨릭대학교 의과대학 논문집* 1994;47:1749-59.

17) 김정호, 조은영, 유한옥. 소아 Graves병의 약물치료에 따른 갑상선 기능과 TSH 수용체 항체가의 변화에 관한 연구. *소아과* 1995;38:1404-9.

18) Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK. Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1992;36:585-90.

19) Foley TP Jr, White C, New A. Juvenile Graves disease: Usefulness and limitations of thyrotrophin receptor antibody determinations. *J Pediatr* 1987;110:378-86.

20) Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.

21) Maugeudre 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 2001;54:89-96.
- 22) 정영란, 이병기, 김성윤, 양민영, 김진우, 김영설 등. Graves병에서 각종 자가항체들의 상호관계. 대한내분비학회지 1989;35:628-32.
- 23) Hamada N, Ito K, Mimura T, Ishikawa N, Momotani N, Noh J, et al. Retrospective reevaluation of the significance of thyroid microsomal antibody in the treatment of Graves' disease. Acta Endocrinol 1987;114:328-35.
- 24) Takaichi Y, Tamai H, Honda K, Nagai K, Kuma K, Nakagawa T. The significance of antithyroglobulin and antithyroidal microsomal antibodies in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with antithyroidal drugs. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:1097-100.
- 25) Rudberg C, Johansson H, Akerstrom G, Tuvemo T, Karlsson FA. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. Eur J Endocrinol 1996;134:710-5.
- 26) Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L, et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. Eur J Endocrinol 1994;131:467-73.
- 27) Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Eng J Med 1994;330:1731-8.
-