

한국 소아 및 청소년 Graves병의 자연 경과 및 예후 인자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과, 아주대학교 의과대학 소아과학교실*
부산대학교 의과대학 소아과학교실†

송승민 · 윤지석 · 고정민* · 전종근† · 최진호 · 유한욱

= Abstract =

The natural history and prognostic factors of Graves' disease in Korean children and adolescents

Seung Min Song, M.D., Ji-Seok Youn, M.D., Jung Min Ko, M.D.*
Chong Kun Cheon, M.D.†, Jin-Ho Choi, M.D. and Han Wook Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Pediatrics*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Department of Pediatrics†, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Purpose: Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism in children and adolescents. In this study, we investigated the natural course and the prognostic factors of Graves' disease in Korean children and adolescents.

Methods: One-hundred thirteen (88 girls and 25 boys) patients were included in this study. A retrospective analysis was made of all patients who were diagnosed with Graves' disease. The following parameters were recorded and analyzed: patient's sex, age at diagnosis, duration of disease, laboratory findings, symptoms and signs, and family history of autoimmune thyroid disease.

Results: All patients were initially treated with antithyroid drugs, either methimazole (93.8%) or propylthiouracil (6.2%). Antithyroid drugs had been discontinued in 75 (66.4%) of 113 patients. Of these 75 patients, 23 (20.4%) relapsed after 25.5±33.7 months. Thirteen (11.5%) of 23 patients, who experienced the first relapse, showed a second remission. However, 2 (1.8%) of 13 patients relapsed again. Euthyroid state could not be achieved by antithyroid drugs in 1 patient, and radioactive iodine therapy was performed. The older the patient at diagnosis, the greater the likelihood of remission ($P=0.034$).

Conclusion: Age at diagnosis seems to be a prognostic factor in Korean children and adolescents with Graves' disease, and should be taken into account in treatment plan determination. (Korean J Pediatr 2010;53:585-591)

Key Words: Graves' disease, Natural course, Prognostic factor

서 론

갑상선 기능항진증은 소아에서는 성인에 비해 드문 질환이며 Graves병은 소아의 갑상선 기능항진증의 가장 흔한 원인으로 약 95%를 차지하고 있고 소아 갑상선 질환의 10-15%에 해당한다¹⁾. 여성에서 남성보다 3-5배 많이 발병하며 대부분의 경우 청소년기에 발생하며 연령이 증가할수록 발생 빈도도 증가한다^{2,3)}.

Graves병은 갑상샘자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH) 수용체에 대한 자가항체가 생성되어, TSH 대신 지속적으로 갑상선 세포를 자극함으로써 갑상선 기능항진증을 일으키는 자가면역 질환으로 안구병증, 미만성 갑상선 종대, 피부병증을 동반한다^{3,4)}. 약 15%에서 가족력을 가지며 가족 중 50%는 갑상선 자가항체가 양성이며 특정 HLA 항원 빈도와 관련이 있다^{5,6)}.

현재 세 가지의 치료 방법이 Graves병에 사용되고 있으며 약물 요법, 수술 요법, 방사선 요법으로 나눌 수 있다. 약물 요법이 초기의 치료 방법으로 선호되고 있으나^{7,8)}, 관해를 이루기 위해서는 수년의 치료 기간이 필요하며^{9,10)}, 부작용의 발생률이 11-22%로 높아¹¹⁻¹³⁾ 아직까지 가장 적절한 치료법에 대한 의견이 다양한 상태이다.

소아에서 2년 동안 치료 시의 관해율은 25% 정도이며 4.5년

Received : 10 August 2009, Revised : 9 September 2009

Accepted : 23 September 2009

Address for correspondence : Han Wook Yoo, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82.2-3010-3374, Fax : +82.2-473-3725

E-mail : hwyoo@amc.seoul.kr

동안 치료 시에 50%에 이른다는 보고가 있다^{9, 10}. 한번 관해가 된 후 재발률은 3-47%로 다양하며 대부분의 재발은 1년 이내에 발생하지만, 그 이후에 발생하기도 한다^{10, 14, 15}.

또한 관해를 예측할 수 있는 예후 인자에 대해 많은 연구들이 있었으나 결론들은 다양하며 논란의 여지가 있다. 일부 보고에서는 연령이 높은 경우, 갑상선종의 크기가 작을 때, 치료 중에 갑상선종이 줄어들 때, 갑상선 호르몬 수치가 낮을 때, 체질량지수가 높은 경우 등이 좋은 예후 인자로 보고가 되기도 하지만¹⁶⁻¹⁸, 그렇지 않은 보고도 있다¹⁴. 이에 저자들은 소아 및 청소년기의 Graves병의 자연 경과를 관찰하여 관해 및 재발률에 대한 예측 지표와 예후 인자에 관하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 11월부터 2006년 7월까지 15년간 서울아산병원 소아청소년과에서 Graves병으로 진단 받고 2년 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 113명(여자 88명, 남자 25명)을 대상으로 하였다.

2. 방 법

진단은 갑상선 기능 항진의 증상(빈맥, 과도 발한, 체중 감소, 안구돌출) 및 이학적 소견(미만성 갑상선 종대)이 있으면서, 갑상선 기능 검사상 유리 T4는 증가되어 있고 TSH는 감소되어 있고, TSH 결합 억제 면역글로불린(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII), 항티로글로불린항체(antithyroglobulin antibody, ATA), 항미소체항체(antimicrosomal antibody, AMA) 등 자가항체가 증가된 경우를 기준으로 하였다.

관해는 항갑상선제 투여를 중지한 후에도 적어도 6개월 정상 갑상선 기능을 유지하는 경우로 정의하였으며, 재발은 갑상선 기능 항진 증세와 TBII가 양성인 경우로 정의하였다.

갑상선종의 크기는 갑상선 우엽과 좌엽의 가장 긴 대각선 길이를 측정하여 평균을 구한 값으로 정의하였으며, Glaser와 Styne의 기준¹⁸)에 근거하여 none, small, moderate, large로 분류하였다(Table 1).

혈청 유리 T4, TSH는 방사면역계수법으로 측정하였고, 정상

범위는 각각 0.8-2.3 ng/dL, 0.7-6.4 mU/L이었다. 추적 갑상선 기능 검사는 갑상선 기능이 정상화되기까지 2-4주 간격, 그 후에는 2-3개월 간격으로 시행하였다. 혈청 내 ATA와 AMA는 방사면역계수법으로 측정하였고 60 U/mL 이상을 양성으로 판정하였다. TSH 수용체 항체(TSH receptor antibody, TRAb)는 TBII를 측정하였으며 결과는 TSH 결합의 억제율, 즉 TSH 수용체 항체 활성도로 나타내었고 정상치는 -15~15%로, 15% 이상을 양성으로 판정하였다.

진단 후 치료 약제로 propylthiouracil (PTU) 또는 methimazole (MZ)을 투여하였다. 갑상선 기능 검사가 정상화되면 초기 용량의 1/2-1/4로 감량하여 정상 갑상선 기능을 유지할 수 있는 최소한의 유지량을 투여하였다. 외래 추적 관찰은 처음에는 2주마다, 갑상선 기능이 정상화되면 첫 1년간은 2-3개월마다, 그 후에는 3-6개월마다 갑상선종의 크기, 갑상선 호르몬 및 갑상선 자가항체를 검사하여 치료에 대한 반응을 평가하였다.

관해를 예측할 수 있는 예후 인자를 분석하기 위하여 113명 중 첫 번째 관해 후 재발하지 않고 완전 관해 상태를 유지하고 있는 완전 관해군과 관해 되지 않고 현재까지 계속 치료를 지속하고 있는 질병 지속 상태군 간에 진단 시 연령, 성별, 자가면역 갑상선 질환의 가족력, 열불내성, 심계항진, 안구돌출 등의 증상 및 갑상선종의 크기, 진단 시 갑상선 호르몬 수치와 갑상선 자가항체를 비교하였다.

재발을 예측할 수 있는 예후 인자를 분석하기 위하여 113명 중 첫 번째 관해 후 재발하지 않고 완전 관해 상태를 유지하고 있는 완전 관해군과 첫 번째 관해 후 재발한 재발군 간에 상기 인자들을 비교 분석하였다.

3. 통계학적 분석

통계적 분석은 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 측정치의 비교는 Student's t-test, Fisher's exact test, chi-square test, ANOVA를 사용하였으며, *p* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Classification of Goiter Size as Described by Glaser and Styne¹⁸⁾

Parameter	Longest lobe length, cm		
	1-9 y	10-14 y	>15 y
None/minimal	≤3	≤3.5	≤4
Small goiter (<1.5 times normal size)	>3 and ≤4	>3.5 and ≤4.5	>4 and ≤5
Moderate goiter (1.5-2.5 times normal size)	>4 and ≤5	>4.5 and ≤5.5	>5 and ≤6
Large goiter (>2.5 times normal size)	>5	>5.5	>6

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

전체 환자 113명 중 남자 25명(22.1%), 여자 88명(77.9%)

Table 2. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients with Graves' Disease

Characteristics	
Demographic information	
Number of patients	113
Mean age (range)	12.6±2.3 (6-18)
Gender (Female/Male)	88/25
Associated disease	6 (4.4%)
Down syndrome	2
Type1 diabetes	3
Chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome	1
Family history of autoimmune thyroid disease	15 (13.2%)
Graves' disease	10
Hashimoto's thyroiditis	5
Treatment	
Antithyroid drugs	113 (100.0%)
Methimazole	106 (93.8%)
Propylthiouracil	7 (6.2%)
Radioiodine	1 (0.0%)
Clinical course	
Duration of follow up (years)	6.6±3.7
Duration of treatment (years)	4.5±2.7
Symptoms and signs	
Goiter	87 (77.0%)
None	26
Small	50
Moderate	21
Large	16
Heat intolerance	52 (46.0%)
Weight loss	43 (38.0%)
Hyperactivity	40 (35.3%)
Ophthalmopathy	40 (35.3%)
Palpitation	38 (33.6%)
Fatigue	27 (23.8%)
Voracious appetite	18 (15.9%)
Tremor	4 (3.5%)
Thyroid function test	
Serum free T4 (ng/dL)	3.9±0.3
Serum TSH (mU/L)	<0.05
Thyroid autoantibodies	
TBII (%)	38.6±5.1
ATA (U/mL)	575±295
AMA (U/mL)	1,823±342

Data are expressed as mean±SD
Abbreviations: TBII, TSH binding inhibitory immunoglobulin;
ATA, antithyroglobulin antibody; AMA, antimicrosomal antibody

으로 남녀간의 성비는 1:3.5로 주로 여자에서 발생하였으며, 진단 시 연령은 12.6±2.3세(6-18세)이었다(Table 2). 113명 중 97명은 이환 질환이 없는 건강한 환자였으며, 나머지 6명 중 다운증후군이 2명, 제1형 당뇨병이 3명, 22번 염색체 미세결손 증후군이 1명에서 관찰되었다. 자가면역 갑상선 질환의 가족력이 15명(13%)에서 관찰되었으며 Graves병이 10명, 하시모토 갑상선염이 5명이었다. 113명 모두에서 항갑상선제 투여로 치료를 시작하였고 7명(6.2%)에서 PTU, 106명(93.8%)에서 MZ을 투여하였다. 1례에서 PTU를 4년간 투여하였으나 갑상선 기능항진증이 지속되어 방사선 요오드 요법을 시행하였다. 추적 관찰 기간은 6.6±3.7년(0.8-16.5년), 약물 치료 기간은 4.5±2.7년(0.4-14.2년)이었다.

진단 시 대상 환자의 임상 소견으로는 갑상선 종대가 87례(77.0%)로 가장 많았고, 열불내성이 52례(46.0%), 체중 감소가 43례(38.0%), 행동 과다 40례(35.3%), 안구돌출 40례(35.3%), 심계항진 38례(33.6%), 피로 27례(23.8%), 식욕 증가 18례(15.9%), 진전 4례(3.5%) 등의 순서로 흔하게 나타났다(Table 2). 진단 시 갑상선 기능 검사에서 혈청 유리 T4 값은 3.9±0.3 ng/dL, 혈청 TSH 값은 <0.05 mU/L이었으며, TBII는 38.6±5.1%로 89명에서 양성(양성률 78.7%), ATA는 575±295 U/mL로 69명에서 양성(양성률 61.0%), AMA는 1,823±342 U/mL로 89명에서 양성을 나타내었다(양성률 78.7%).

2. 자연 경과 및 예후

2년 이상 추적 관찰을 한 전체 환자 113명 중 75명(66.4%)은 평균 3.8±3.2년의 약물 치료 후 첫 번째 관해가 되었으며, 37명(32.7%)은 한번도 관해가 되지 않아 현재까지 약물 치료를 지속하고 있으며, 나머지 1명(0.9%)은 4년간의 약물 치료에도 정상 갑상선 기능이 되지 않아 방사선 요오드 요법을 시행한 후 완전 관해가 되었다. 첫 번째 관해가 된 75명 중 52명(전체의 46.0%)은 완전 관해 상태이며 나머지 23명(전체의 20.4%)은 약물 치료를 중단한지 평균 25.5±33.7개월(1-151개월) 후 재발하였다. 재발한 23명 중 13명(전체의 11.5%)은 두 번째 관해가 되었으나 나머지 10명(전체의 8.8%)은 약물 치료 기간 4.0±2.4년(0.7-9.5년)으로 현재까지 약물 치료를 지속하고 있다. 두 번째 관해가 된 13명 중 11명(전체의 9.7%)은 완전 관해 상태이나 나머지 2명(전체의 1.8%)은 또다시 재발하였고 그 중 1명(0.9%)은 완전 관해가 되었다(Fig. 1).

전체 113명 중 재발하지 않고 완전 관해가 된 52명과 한 번 재발 후 완전 관해가 된 11명, 그리고 두 번 재발 후 완전 관해가 된 1명을 합친 총 64명(56.6%)은 4.3±2.9년의 약물 치료 후 완전 관해가 되어 치료를 마쳤고, 한번도 관해가 되지 않은 37명과 한 번 재발 후 관해가 되지 않은 10명, 그리고 두 번 재발 후 관해가 되지 않은 1명을 합친 48명(42.4%)은 약물 치료 기간 4.8±2.2년(0.7-12.1년)으로 현재까지 약물 치료를 지속하고 있다.

3. 예후 인자 평가

Graves병의 관해를 예측할 수 있는 예후 인자를 분석한 결과 첫 번째 관해 후 완전 관해 상태를 유지하고 있는 완전 관해군 (52명)의 진단 시 연령이 한번도 관해가 되지 않은 질병 지속 상태군 (37명)에 비해 유의하게 높았으며 (12.7세 vs. 11.7세, $P=0.034$), 남자의 비율과 자가면역 갑상선 질환의 가족력이 있는 경우가 질병 지속 상태군에서 상대적으로 많이 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($P=0.054$, $P=0.054$). 열불내성, 심계항진, 안구돌출 등의 증상 및 갑상선종의 크기, 진단 시 갑상

선 호르몬 수치와 갑상선 자가항체가는 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

Graves병의 재발을 예측할 수 있는 예후 인자를 분석한 결과 진단 시 연령, 성별, 자가면역 갑상선 질환의 가족력 및 열불내성, 심계항진, 안구돌출 등의 증상 및 갑상선종의 크기, 진단 시 갑상선 호르몬 수치와 갑상선 자가항체 등 여러 가지 인자들은 완전 관해군 (52명)과 재발군 (23명) 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 4). 또한 첫 번째 관해까지의 치료 기간이 재발에 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다 ($P=0.244$).

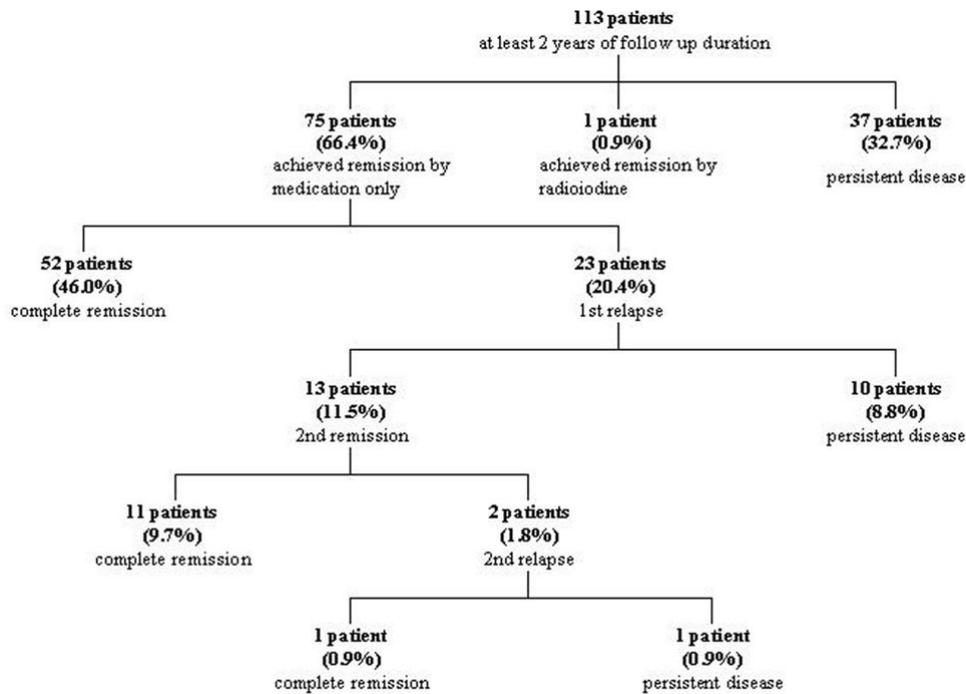


Fig. 1. Summary of patient therapy and outcome.

Table 3. Comparison of Clinical and Biochemical Parameters of Children who Achieved Remission with those who did not

Parameters	Complete remission without relapse (n=52)	Persistent state without remission (n=37)	P value
Age at diagnosis (year)	12.7	11.7	0.034
Male gender (%)	13.2	29.7	0.054
Family history (%)	7.5	21.6	0.054
Heat intolerance (%)	29.3	20	0.970
Palpitation (%)	30.1	32	0.821
Goiter (length of thyroid lobes, cm)	3.4	3.1	0.556
Ophthalmopathy (%)	43.3	27	0.113
Serum free T4 (ng/dL)	4.02	3.96	0.882
Serum TSH (mU/L)	0.06	0.06	0.688
TBII (%)	41.6	38.7	0.607
ATA (U/mL)	694	513	0.622
AMA (U/mL)	1,992	1,825	0.660

Abbreviations : TBII, TSH binding inhibitory immunoglobulin; ATA, antithyroglobulin antibody; AMA, antimicrosomal antibody

Table 4. Comparison of Clinical and Biochemical Parameters of Children who Achieved Remission with those who Relapsed after the First Remission

Parameters	Complete remission without relapse (n=52)	Relapse after first remission (n=23)	P value
Age at diagnosis (year)	12.7	13.7	0.098
Male gender (%)	13.2	30.4	0.075
Family history (%)	7.5	13	0.356
Heat intolerance (%)	29.3	35	0.250
Palpitation (%)	30.1	43	0.262
Goiter (length of thyroid lobes, cm)	3.4	3.3	0.381
Ophthalmopathy (%)	43.3	30.4	0.288
Serum free T4 (ng/dL)	4.02	3.34	0.237
Serum TSH (mU/L)	0.06	0.05	0.400
TBII (%)	41.6	32.8	0.179
ATA (U/mL)	694	424	0.498
AMA (U/mL)	1,992	1,473	0.266

Abbreviations : TBII, TSH binding inhibitory immunoglobulin; ATA, antithyroglobulin antibody; AMA, antimicrosomal antibody

고 찰

Graves병의 치료는 갑상선 호르몬의 과도한 생산 및 분비를 직접 감소시키는 약물 치료, 외과적 수술 및 방사선 동위 원소 치료로 나눌 수 있다^{3, 4)}. 세가지 치료 방법 중 어떤 방법을 선택하는 것이 적합한지 결정하는 것은 쉽지 않은 경우가 많다. 치료자와 환자, 보호자가 각 치료 방법의 장점과 단점을 비교하여 치료 방법을 결정해야 할 것이다.

약물 요법으로는 PTU와 MZ가 흔히 사용되는데 이들의 작용은 갑상선의 peroxidase 작용을 억제하여 호르몬 합성을 저지하며 억제 세포 증가와 연관되어 갑상선 자극 항체(Thyroid stimulating antibody, TSAb)의 생산을 감소시킨다. MZ는 PTU에 비하여 혈중 반감기가 길어서 10배 정도 약효가 더 강하기 때문에 저용량으로 하루 한 번 투여가 가능하여 약물 투여의 순응도를 높일 수 있는 장점이 있다¹⁹⁾. 이 연구에서도 대부분의 환자에서 MZ 투여로 치료를 시작하였으며 7.3±13.1개월 후 정상 갑상선 기능이 되었다.

항갑상선제의 치료 기간을 결정하는 방법에는 세가지가 있는데 갑상선 기능저하증이 올 정도로 호르몬 생산을 억제하여 L-thyroxine을 추가하며 혈중 갑상선 호르몬 농도와 TSH가 정상화될 때까지 치료하는 방법과, 혈중 갑상선 호르몬 농도가 정상화되거나 혈청 내 TRAb가 소실된단지를 하는 어떤 지표를 설정해두고 이 지표에 도달할 때까지 치료하는 방법, 그리고 12-24개월 정도의 기간을 정해놓고 항갑상선제를 투여한 다음 치료를 종결하고 재발 여부를 관찰하는 방법 등이 있다^{3, 4)}.

소아에서의 관해율은 2년 치료 시 25%, 4년 치료 시 50%가 관해에 이르러 성인보다 치료 기간이 더 요구된다고 보고되고 있으나¹⁰⁾, 다른 연구¹⁸⁾에서는 관해가 된 경우가 30% 미만에 불과했다고 하였고, 사춘기 이전의 소아에서는 관해율이 15% 밖에

되지 못했다고 하는 보고도 있어²⁰⁾ 치료 효과에 대해서 부정적인 의견도 많은 편이다. 또한 여러 연구들이 한 번 관해가 된 후 재발률은 3-47%로 다양하며 대부분의 재발은 1년 이내에 발생하지만, 그 이후에 발생한다고 보고하고 있다^{10, 14, 15)}. 본 연구에서는 전체 113명 중 64명(56.6%)이 4.3±2.9년간의 약물 치료 후 완전 관해가 되었으며, 한 번 관해가 된 75명 중 23명(30.6%)은 약물 치료를 중단한지 25.5±33.7개월(1-151개월) 후 재발하여 이전 보고들과 유사한 결과를 보였다.

관해를 예측할 수 있는 예후 인자에 대해 많은 연구들이 있었으나 결론들은 다양하며 논란의 여지가 있다. Glaser 등¹⁸⁾은 발병 시의 연령이 높은 경우, 체질량지수가 큰 경우, 갑상선종의 크기가 작을 때 예후가 좋다고 보고하였고, Allahbadia 등²¹⁾은 남자의 경우, 연령이 낮은 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다. Buckingham 등¹⁷⁾은 치료 중에 갑상선종이 줄어들 때 예후가 좋다고 하였고, Benker 등¹⁶⁾은 치료 시작 전 갑상선 호르몬 수치와 갑상선 자가항체가 높은 경우, 갑상선 크기가 클 경우 예후가 나쁘다고 한 반면, Gorton 등¹⁴⁾은 갑상선종의 크기 및 진단시의 갑상선 호르몬 수치는 예후와 관련이 없었다고 하였다. 본 연구에서는 연령이 높은 경우 관해율이 높을 것으로 나타났다. 남자의 비율과 자가면역 갑상선 질환의 가족력이 있는 경우가 질병 지속 상태군에서 상대적으로 많이 관찰되어 통계적 유의성에 근접하였으며, 진단 시 갑상선종의 크기, 갑상선 호르몬 수치는 예후와 관련이 없는 것으로 나타났다. 그러나 후향적 분석이므로 모든 환자에서 일정한 시간에 균일적으로 검사가 이루어지지 않아 대상 환자의 검사의 비교에 문제가 있었다는 제한점이 있어 단정짓기에는 어려움이 있다.

재발을 예측할 수 있는 예후 인자에 관해서도 여러 논문들이 있었으며 갑상선종의 크기가 클수록 재발의 가능성이 높다는 보고도 있었고²²⁾, 재발의 가능성이 높은 경우는 혈중 TSH가 억제되어 있는 경우와 TBII가 지속적으로 높게 유지되는 경우이며,

진단 시 연령 및 자가면역 갑상선 질환의 가족력, 안구돌출 증상은 재발과 관련이 없다는 연구도 있었다²³⁾. 본 연구에서는 진단 시의 임상 증상 및 갑상선 호르몬 수치, 갑상선 자가항체 등 여러 가지 인자 중 재발과 관련된 예후 인자는 발견되지 않았다.

본 연구의 제한점으로는 환자들의 추적 관찰 시 갑상선 호르몬 수치 및 갑상선 자가항체를 규칙적으로 시행하지 못한 점, 환자의 순응도와 관계를 고려하지 않은 점, 진단 시 체질량지수 및 사춘기 여부 등을 조사하여 예후와의 관계를 분석하지 못한 점을 들 수 있다. 향후 더 많은 수의 환자들을 대상으로 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 치료 종결 시점을 결정할 수 있는 지표와 관해 후 추적 관찰 시기 동안 재발을 예측할 수 있는 지표에 대한 연구가 필요하겠다.

결론적으로 본 연구에서 진단 시 연령이 높은 경우 소아 및 청소년기 Graves병 환자들의 예후가 좋을 것으로 예측할 수 있겠으며 이는 치료 방법 및 기간을 결정하는데 도움이 될 것으로 보인다.

요 약

목적: Graves병은 소아 및 청소년의 갑상선 기능항진증의 가장 흔한 원인으로 한국 소아 및 청소년 Graves병의 자연 경과 및 예후 인자를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

방법: 1991년 11월부터 2006년 7월까지 15년간 서울아산병원 소아청소년과에서 Graves병으로 진단 받고 2년 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 113명(여자 88명, 남자 25명)을 대상으로 하였다. 성별, 진단 시 연령, 치료 기간, 혈액 검사, 임상 증상, 가족력을 후향적으로 분석하였다.

결과: 모든 환자들은 항갑상선제 투여로 치료를 시작하였고 7명(6.2%)에서 PTU, 106명(93.8%)에서 MZ을 투여하였다. 전체 환자 113명 중 75명(66.4%)은 첫 번째 관해가 되었으며, 이 중 23명(전체의 20.4%)은 약물 치료를 중단한지 평균 25.5±33.7개월 후 재발하였다. 재발한 23명 중 13명(전체의 11.5%)은 두 번째 관해가 되었으나 이 중 2명은 다시 재발하였다. 1명은 4년간의 약물 치료에도 정상 갑상선 기능이 되지 않아 방사선 요오드 요법을 시행하였다. 완전 관해군의 진단 시 연령이 질병 지속 상태군에 비해 의미 있게 높았다(12.7세 vs. 11.7세, $P=0.034$). 즉, 연령이 높은 경우 관해율이 높을 것으로 나타났다.

결론: 진단 시 연령을 소아 및 청소년 Graves병의 예후 인자로 고려할 수 있으며 이는 Graves병의 치료 방법 및 기간을 결정하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

References

1) Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Sriplung H. Thyrotoxicosis in children: treatment and outcome. *J Med Assoc Thai* 2006;89:967-73.

2) Sills IN. Hyperthyroidism. *Pediatr Rev* 1994;15:417-21.
 3) Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:109-26.
 4) Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1273-95.
 5) Stenszky V, Kozma L, Balazs C, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:735-40.
 6) Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003;24:694-717.
 7) Krassas GE, Laron Z. A questionnaire survey concerning the most favourable treatment for Graves' disease in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2004;151:155-6.
 8) Webster J, Taback SP, Sellers EA, Dean HJ. Graves' disease in children. *Cmaj* 2003;169:104-5.
 9) Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstain G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1249-55.
 10) 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.
 11) Baker B, Shapiro B, Fig LM, Woodbury D, Sisson JC, Beierwaltes WH. Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. *Thyroidology* 1989;1:17-26.
 12) 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.
 13) 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.
 14) 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.
 15) Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-76.
 16) 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.
 17) Buckingham BA, Costin G, Roe TF, Weitzman JJ, Kogut MD. Hyperthyroidism in children. A reevaluation of treatment. *Am J Dis Child* 1981;135:112-7.
 18) Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1719-26.
 19) He CT, Hsieh AT, Pei D, Hung YJ, Wu LY, Yang TC, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:676-81.
 20) Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal chil-

- dren and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997;7:755-60.
- 21) 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.
 - 22) Schleusener H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop 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.
 - 23) 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.