

갑상선 질환의 내과적 치료

부산대학교 의과대학 내과학교실

김 용 기

서 론

갑상선은 인체에서 가장 큰 내분비기관으로 성인에서의 무게는 약 15~20그램에 달한다. 갑상선은 섭취한 요오드를 티로신(tyrosine)에 결합시켜 갑상선 호르몬을 만든다. 대부분의 다른 호르몬은 그 작용이 특정한 조직에서만 일어나는데 비해 갑상선호르몬은 신체내의 거의 모든 조직에 영향을 미치고 대사와 발달에 매우 중요한 역할을 하며 갑상선 호르몬은 부신피질 호르몬과 함께 인간의 생존에 필수적인 호르몬이다. 임상에서 흔히 접하는 갑상선 질환은 그레이브병으로 잘 알려진 갑상선기능항진증, 갑상선 기능항진증을 수술이나 방사선 요오드로 치료한 후 혹은 하시모토 갑상선염으로 잘 발생하는 갑상선기능저하증, 갑상선염 그리고 종양을 포함하는 갑상선 결절질환 등을 들 수 있겠다. 본란에서는 임상에서 흔히 보는 갑상선 질환의 내과적 치료에 대해 언급하고자 한다.

갑상선 기능항진증의 치료

갑상선중독증(thyrotoxicosis)은 말초조직이 갑상선 호르몬에 과잉으로 노출되어 나타나는 임상증세를 뜻하며, 이는 갑상선에서 과다한 호르몬을 생성하는 갑상선기능항진증과, 갑상선 자체의 호르몬 생산 증가없이 혈중 갑상선호르몬의 상승에 의한 경우로 분류된다. 갑상선기능항진증의 원인에는 가장 흔한 그레이브스병이외에 중독성 결절성 갑상선종, 뇌하수체의 갑상선자극 호르몬 분비선종등 여러 원인이 있을 수 있다.

그리고 무통성 갑상선염이나 아급성 갑상선염의 초기에 갑상선기능항진증이 없이 일과성의 갑상선중독증이 나타나기도 하나 이들은 모두 그레이브스병과는 전혀 다른 경과를 밟고 그 치료도 전혀 다르다.

서양과는 달리 중독성 결절성 갑상선종은 극히 드물고 갑상선기능항진증의 대부분은 그레이브스병에 의한 것으로 여기선 주로 그레이브스병의 치료에 대해 언급하기로 한다.

그레이브스병의 치료는 항갑상선제를 위주로 한 약물치료, 방사선 요오드치료, 갑상선 아절제술등 세가지 방법이 널리 사용되고 있으나 근본적인 치료방법이라고 할 수 없고 또한 각각의 치료마다 장단점이 있어 치료의 적용에서도 치료자의 선호도 또는 나라마다의 문화적 차이에 따라 다르다.

치료방법의 선택은 미국, 일본등 각국에서 차이가 있지만 국내에서는 항갑상선제의 사용이, 미국의 경우 방사선요오드의 사용이 높다.

1. 항갑상선제

1) 치온아미다제열 항갑상선제의 작용기전과 약리 현재 국내에서 사용되고 있는 항갑상선제는 6-n-propyl-2-thiouracil(PTU: antiroid)과 1-methyl-2-mercaptoimidazole(MMI: methimazole, tapazole)이 있으며 PTU는 50mg, MMI는 5mg의 흰색 정제로 시판되고 있다. 국내 생산은 안되나 유럽에서 많이 쓰이는 1-carboxy-3-methylthioamide(carbimazole)이 간혹 사용되기도 한다.

carbimazole은 간에서 대사되어 MMI로 활성화되므로 MMI와 같은 약제로 볼 수 있다.

이들 항갑상선제는 갑상선 과산화효소를 억제하여 갑상선내로 섭취된 요오드의 산화 및 유기화와 coupling 과정을 억제하여 갑상선호르몬의 합성을 억제한다. PTU는 말초로 방출된 T_4 로부터 T_3 로의 전환을 억제하는 작용도 있다. 또한 이들 약제는 자가항체 농도의 감소와 갑상선세포의 항원표현을 줄이며 프로스타글라딘과 사이토킨의 유리를 감소시키는 등의 작용이 있다. 그레이브스병의 자연관해율이 10~15%인 것에 비해 항갑상선제를 적어도 1년이상 충분한 기간 투여시에는 관해율이 50%인 것으로 보아 면역억제효과도 있는 것으로 생각되고 있으나 아직 분명히 밝혀진 것은 아니다.

PTU와 MMI는 주로 경구로 투여하며 모두 위장관에서 100% 흡수된다. 처음 치료시에는 하루 3~4회 투여하지만 유지용량을 투여할 때는 혈장내의 농도와 무관하게 하루 한번의 투여로도 충분하다. MMI는 PTU에 비해 10배의 강력한 역가를 가지며 이는 MMI의 반감기가 길고, 갑상선조직내에 더 많이 축적되며, 갑상선 과산화효소를 더 강력히 억제하기 때문이다. 그의 항갑상선제의 약리학적 특성비교는 (표 1)과 같다.

〈표 1〉 항갑상선제의 특성비교

	PTU	MMI
혈청단백과의 결합	75~90%	거의 없다
혈장 반감기	1~2시간	3~6시간
최고혈중농도	1시간	1~2시간
지속시간	12~24시간	24시간 이상
태반통과정도	적다	많음(PTU 4배)
모유로의 배설	적다	많다(PTU 10배)

2) 임상적응증과 약제의 선택

항갑상선제의 치료는 약제에 대한 심한 부작용이 없는 한 모든 그레이브스병 환자에서 적용된다. 항갑상선제는 영구적인 관해를 유도하기 위해 장기간 치료하고자 할 때 주로 사용되며 그의 임신이나 수유중

인 경우, 갑상선 중독발증, 수술이나 방사선요오드 치료의 전처치 목적시, 신생아 그레이브스병의 경우에는 항갑상선제 치료가 필수적이며, 소아나 청소년기의 환자에서 수술이나 방사선 요오드요법의 전단계에서 사용하기도 한다.

치온아마이드 약제의 선택은 치료자의 선호도에 따라 좌우되며 PTU는 T_4 에서 T_3 로의 전환을 억제하므로 증상의 개선이 빨라 증중의 갑상선 기능항진증이나 갑상선 중독발증인 경우에 유리하며, 또한 단백질과의 결합이 높고 생리적인 pH에서는 이온화되어 있기 때문에 MMI에 비해서 유즙으로는 1/10정도, 태반통과는 1/4정도로 낮아 산모나 수유부에서 사용이 선호된다. MMI는 반감기가 더 길어 하루 한 번 투여가 가능하고, T_3 와 T_4 의 농도감소가 PTU보다 더 빠르며 중간정도의 양을 투여하면 무과립구증의 빈도가 PTU에 비해서 적다는 보고도 있다.

3) 치료방법, 기간 및 경과

항갑상선제는 일반적으로 치료 초기에는 다량을 투여하고 임상경과의 호전에 따라 점차 감량하여 소량으로 장기간 유지하는 것을 원칙으로 한다.

항갑상선제를 투여하는 방법으로는 몇가지 방법이 권장되고 있다. 첫째로, 항갑상선제를 투여하고 약 2주간격으로 용량을 줄이며 일단 갑상선 기능검사가 정상이 되면 최소용량으로 8주간 투약후 중단한다. 둘째 방법은 초기용량으로 항갑상선제를 투여하고 정상기능이 되면 약을 끊는 방법으로, 이 경우 평균 투약일은 4.8개월이며 관해율은 29%정도이다. 셋째 방법은 약 1~2년 장기간동안 용량을 적절히 조절하면서 투약하는 방법으로 불필요하게 치료를 하는 경우도 있지만 항갑상선제를 오래 투약할수록 관해율이 높은 것으로 알려져 있기 때문에 이 방법을 가장 많이 사용하고 있다.

항갑상선제의 치료효과가 나타나는 시기는 갑상선 내 저장된 갑상선 호르몬의 양, 갑상선 호르몬의 분비율, 치료전 혈청 갑상선 호르몬의 양, 항갑상선제의 투여량 등에 의해 결정된다. 초기용량은 대략 임상적 증상, 갑상선 호르몬 검사수치, TSH 수용체 항체 역가등을 기준으로 정하기도 하지만 대개 PTU는 하루 300-400mg, MMI는 20~40mg 정도로 시작

한다.

항갑상선제 투여초기에는 4~6주 간격으로 체중, 맥박수, 혈압, 갑상선크기, 눈 등을 관찰하고 갑상선 호르몬검사를 추적하면서 용량을 조절한다. 임상증상은 2~3주 후부터 좋아지고, 갑상선호르몬 수치는 대개 4~8주정도 투약하면 TSH를 제외하고는 정상으로 회복된다. 호르몬 검사수치나 임상증상이 좋아지면 용량을 25~50%씩 점차로 줄이고, 일단 정상기능으로 돌아오면 유지용량인 PTU 50~100mg, MMI 2.5~5mg을 하루에 한번씩 약을 중단할 때까지 투여하며 2~3개월 간격으로 갑상선 호르몬검사를 추적관찰한다. TSH 수치는 다른 호르몬검사가 정상이 된후 수 주내지 수개월후까지도 억제되어 있으며 갑상선기능항진증의 이환기간이 길수록 억제된 TSH가 정상으로 오는 시간이 더 걸린다.

과거에는 치료중 갑상선기능저하증을 막고, 추적검사를 자주 할 필요가 없으며, 항갑상선제의 관해율을 높인다는 이유로 항갑상선제를 초기용량을 계속 투여하면서 T₄를 병용하는 법이 제안되기도 하였으나 관해율에는 아무런 영향을 주지 않는다는 논란이 있고 부작용의 빈도만 높이며, 특히 임신부에서는 태아의 선천성 갑상선기능저하증을 유발할 수 있으므로 현재는 추천되지는 않는다.

4) 치료시 관해예측

항갑상선제를 1~2년간 투약후의 관해율은 약 40~70% 정도로 보고 있으며, 약물투여를 오래할수록 관해율이 높다고 한다. 일반적으로 항갑상선제 치료에 대한 관해 예측에 대한 소견을 보면 (표 2)와 같다.

임상적인 소견이외에 뇌하수체-갑상선축이 정상으로 회복되었는가 예후의 결정에 도움이 된다.

TRH 자극시험, T₃ 억제시험, 혈청 TSH 등의 결과가 정상이 되었을 경우 약 60~80% 정도에서 장기간의 관해를 유지한다고 한다. TSH 수용체 항체가 정상인 경우 관해 예측율이 60~70%정도지만 TSH 수용체 항체가 음성이라도 20~50%에서는 재발하기에 이례대한 더 많은 검사가 필요하다고 판단된다.

최근에는 T₃ 억제시험과 TRH 자극검사대신 고강도의 혈청 TSH 측정치로 뇌하수체-갑상선축의 상태를 알수 있고 TSH의 측정이 간편하여 이들 검사를 대신하고 있으나 장기관해의 예측율은 타검사와 유사하다.

치료종결후의 재발은 대부분 1년내 일어나고 T₄ 보다는 T₃가 먼저 증가한다. 재발율은 항갑상선제 치료를 종결한지 5년에 50% 정도까지 증가하나 그 이후에는 큰 변화가 없다고 하며, 만약 관해된 환자가 출산을 하는 경우 50%가 재발된다는 보고도 있다.

5) 항갑상선제의 부작용

항갑상선제는 비교적 부작용이 드문 약제로 장기간 사용하더라도 실제 부작용의 빈도가 많지 않은 안전한 약제이다. 부작용중 가장 흔한 것은 과민반응으로 투여환자중 3~5%에서 관찰되며 두드러기, 가려움증, 피부발진등이 흔한 증상이다. 일부의 환자에선 미만성 탈모, 관절통, 근육통, 발열, 관절염, 혈관염, 또는 전신성 낭창과 유사한 증상도 나타날 수 있다. 이러한 과민반응은 투여량이 많을수록 흔하며 투약을 중단하면 곧 소실된다. 약제를 바꾸거나 항히스타민제와 같이 투여하면 시간이 지남에 따라 대부분 소실된다.

가장 흔한 부작용은 일시적인 백혈구 감소증으로 약 10%에서 발생되기에 주기적인 혈액검사가 필요하

표 2. 그레이브스병에서 항갑상선제치료시 예후와 관련된 임상조건

예후가 양호한 경우	예후가 불량한 경우
- 임상증상이 경한 경우	- 임상증상이 심한 경우
- 갑상선종이 작거나 치료중 감소하는 경우	- 갑상선종이 크거나 치료중 커지는 경우
- 처음 발병한 경우 또는 발병후 6개월이내	- 발병후 6개월 이후나 재발한 경우
- 적은 용량의 약으로 정상기능이 잘 유지되는 경우	- 정상기능을 유지하기위해 많은 용량의 약이 필요한 경우
- 나이가 많은 환자	- T ₃ 우세형 갑상선기능항진증
- 낮은 TSH 수용체 항체	- 20세미만, 남자, 높은 TSH 수용체 항체

며 심한 감소가 없는 경우 특별한 치료는 요하지 않는다.

항갑상선제의 부작용중 가장 심각한 것은 증성구가 500/mm³개 이하로 되는 무과립구증(agranulocytosis)으로 빈도는 0.1~0.5%정도에서 생긴다. 대개는 40세 이상에서 흔하며, 투약 2개월이내 잘 생기고 예측이 불가능하게 급격히 생기므로 정기적으로 혈액검사를 하여도 큰 도움을 주지는 못한다. 따라서 항갑상선제를 치료하는 환자에서 갑자기 열이 나고 인후통이 발생하면 즉시 약 복용을 중지하고 혈액검사로서 감별을 요하며 이 경우 항갑상선제를 중단시 수 일내지 수 주에 걸쳐 회복되지만 일부에서는 사망을 초래할 수도 있다. 무과립구증의 발생원인은 아직 불투명하지만 약의 독성이리라 보다는 idiosyncratic 반응으로 추정된다. PTU와 MMI 중 한가지를 사용하다 무과립구증이 생긴 경우 두 약제간에는 교차반응이 있을 수 있어 다른 약제의 사용도 금기이다.

이외에도 중독성 간염, 혈소판 감소증, 재생불량성 빈혈, 미각상실, 인슐린 자가면역성 증후군, 저프로트롬빈혈증, 신증후군 등이 보고되고 있다.

2. 무기 요오드

과량의 요오드는 갑상선내에서 요오드의 유기화과정을 억제하는데 이를 Wolff-Chaikoff 효과라고 하며, 이는 1~2주간 지속하다 도피현상에 의해 그 효과가 자연 소실되는 일시적인 현상이다. 또한 요오드는 갑상선 호르몬의 방출을 억제하기에 혈중 갑상선 호르몬치를 감소시킨다. 이러한 현상들은 정상인보다 갑상선기능항진증 환자에서 더 현저하여 요오드를 투여한지 3일 이내 효과가 나타나며 갑상선기능항진증의 증상이 빠르게 호전된다. 대부분의 환자에서 요오드에 대한 도피현상으로 투여 시작 2~3주 후에는 그 효과가 소실되며, 요오드투여를 중단하면 투여된 요오드가 갑상선호르몬 생성의 기질로 활용되어 갑상선기능항진증이 더 악화되기에 요오드는 갑상선기능항진증의 단독으로 사용하지는 않고 갑상선중독발증의 치료, 수술 전처치 목적, 중증 갑상선기능항진증 환자에서 방사선 요오드 또는 항갑상선제 치료시 빠른 효과를 얻기 위한 경우, 그의 항갑상선제에 부작용이

있는 중증의 환자에서 방사선 요오드치료전에 빠른 증상의 호전이 필요한 경우에 일시적으로 사용할 수 있다. 보통 2~3주 사용하면 대부분의 환자에서 갑상선기능이 정상화되며, 이 후 2~3주 중단하면 방사선 요오드의 투여가 가능하다.

무기 요오드로 현재 Lugol 용액과 SSKI 가 사용되고 있다. Lugol 용액은 100ml 용액에 iodide 5그램과 KI 10 그램이 함유되어 있고(요오드 농도 6mg/drop), SSKI는 100ml 용액에 KI 100그램(요오드 농도 50mg/drop)이 함유되어 있으며, Lugol 용액은 3~5방울씩 하루 3회, SSKI는 1방울씩 하루 3회 투여한다.

3. 베타 아드레날린 차단제

갑상선기능항진증의 많은 증상이 베타 아드레날린 수용체를 통해 나타나므로 베타 차단제는 갑상선기능항진증의 주증상인 심계항진, 떨림, 불안 등의 증상을 완화시켜 주며 말초조직에서 T₄의 T₃로의 전환을 억제하는 효과도 있어 갑상선기능항진증의 보조 치료제로 사용되고 있다. 수술이나 방사선 요오드 치료를 위한 전처치, 갑상선염에 의한 일과성 갑상선기능항진증 등에서 증상의 호전을 위해 사용할 수 있다.

Propranolol(nderal)을 하루 20~40mg을 3~4회 경구 투여하며 하루 320mg까지 증량할 수 있다. 그의 심근에 더 선택적이며 작용시간이 긴 atenolol 50~100mg, metoprolol 100~200mg 등을 하루 한번 사용하나 그 궁극적인 효과는 같으므로 일반적인 경우에는 어느 것을 사용하더라도 큰 차이는 없다.

기관지천식이나 울혈성 심부전이 있는 경우는 사용하지 않는 것이 좋고 인슐린치료중인 당뇨병환자, 말초혈관의 폐쇄성질환이 있는 경우에는 가능하면 사용하지 않는 것이 좋겠으나 사용할 때에는 매우 조심스럽게 사용하여야 한다.

4. 방사선요오드요법

방사선요오드 치료는 갑상선 치료법중 매우 효과적이며 경제적이지만 방사선 피해에 대한 우려와 갑상선기능저하증의 합병 빈도가 높아 갑상선기능항진증

의 일차적인 치료법으로 방사선요오드법을 선택할 것인가는 논란이 되고 있다. 특히, 지역에 따라 많은 차이를 보이고 있으며 미국에서는 내분비 의사의 69%가 일차 치료법으로 방사선요오드를 선택하나 유럽은 22%, 일본과 우리나라에선 11%만이 선택되고 있는 실정이다.

1) 작용기전

갑상선세포내에 축적된 반감기가 8일인 방사성동위원소인 ¹³¹I이 붕괴되면서 방출되는 베타선이 세포손상을 일으키고 염증을 초래하며 섬유화가 수 년에 걸쳐 서서히 진행되어 갑상선위축을 일으켜 영구적인 갑상선 기능부전을 유발한다.

2) 투여방법 및 치료용량

방사선 요오드를 투여시 갑상선기능을 정상으로 유도한 다음 투여하는 것이 안전하고 ¹³¹I의 효과를 최대화 하기 위해 치료 3~5일 전에 PTU나 MMI를 중단한다. ¹³¹I를 투여한 2~3일 후부터 방사선요오드의 치료효과가 나타날 때까지 항갑상선제, 베타차단제, 필요한 경우 무기요오드를 투여한다.

갑상선기능항진증을 치료하기 위해선 갑상선에 약 5,000~15,000rad(50~150 Gy)의 방사능이 도달할 수 있는 용량이 필요하다. 효과적인 치료용량을 결정하기 위해선 갑상선의 무게, 갑상선 요오드섭취율, 갑상선내 방사선요오드의 생물학적 반감기, 치은아마이드 약제의 사용여부를 고려해야 하는데 보통 다음과 같은 방법이 통용되고 있다.

첫째, 방사선 요오드의 양을 한 번에 가능한 많은 양(15~30mCi)을 투여 : 1회 투여로 빠른 시간내에 완치시키는 것이 목적이며, 거의 모두에서 갑상선기능저하증이 합병된다

둘째, 임상 증상이나 갑상선종의 크기에 따라 용량을 조절하는 방법 : 5mCi, 10mCi, 또는 15mCi (대략 8~12 mCi)등 정해진 용량을 투여함

셋째, 고정된 적은양(2~3mCi)을 6~12개월마다 반복 투여하는 방법 : 갑상선기능저하증의 빈도를 줄일 수 있으나 여러번 투여하는 번거로움이 있다.

넷째, 갑상선종의 크기와 방사선 요오드의 섭취율을 등을 고려해서 적정량을 계산해서 투여하는 방법 :

이론상으로는 가장 좋지만 투여량에 따른 갑상선내 반감기가 달라 부정확한 단점이 있다. 그 계산식은 다음과 같다.

$$^{131}\text{I 용량(mCi)} = \frac{(80 \sim 120\text{mCi}) \times \text{갑상선 무게(gram)}}{24\text{시간 방사선 요오드 섭취율(\%)} \times 100$$

위의 공식을 따르면 대부분의 환자에서 5~15mCi 정도가 투여된다. 투여 방법에 따른 효과는 5mCi, 10mCi 등의 정해진 용량을 투여한 경우와 계산된 양을 투여한 경우가 서로 비슷하며, 갑상선종이 크거나 갑상선기능항진증이 심한 경우, 방사선 요오드섭취율이 낮은 경우(50%미만), 두 번째 투여인 경우, 심질환이 동반되어 한번에 완치시킬 필요가 있는 경우, 임상증상이 심하고 항갑상선제나 무기요오드를 사용하고 있는 경우 등에는 평소보다 투여용량을 증가시킨다.

3) 치료효과 및 경과

방사선요오드 치료후에 처음 몇일간은 증상이 악화될 수 있으며 이는 갑상선내에 저장되어 있던 호르몬이 일시에 유출되기 때문이다. 방사선 요오드를 투여한후 2주 뒤부터 혈청 T4치가 감소하기 시작하고 임상증상은 2~4주경에 호전되어 최대 효과는 대부분 2개월 후에 나타난다. 투여후 최소한 3개월 동안은 1개월마다 기능검사를 하는 것이 좋고, 투여후 2~3개월이 지나면 약 1/3의 환자에서 일시적인 기능저하증이 오는 경우가 있지만 환자의 증상이 심하지 않으면 치료없이 1~2개월 기다려 본 다음 기능저하증이 계속되면 영구적인 것으로 생각 할 수 있다.

방사선 요오드는 1회 투여로 80%정도의 환자가 정상 또는 기능저하증이 생기며, 15%에서는 2회, 5%는 3회 또는 그 이상을 투여하는 경우도 있다. 방사선 요오드치료후 2~3개월이 지나도록 갑상선기능항진증상이 좋아지지 않으면 효과가 없는 것으로 판정하여 다시 항갑상선제를 투여하여 정상기능으로 회복시킨 후 약 6개월 정도 기다려보고 처음 투여 용량의 1.5~2배의 용량으로 치료하기도 한다.

4) 임상 적응증

방사선요오드치료는 임신중이거나 수유중인 환자를 제외하고 모든 환자에서 적용되나 일반적으로 다음의 경우에서 적용되고 있다

(가) 중년 이상의 환자(30~35세 이상)

(나) 항갑상선제 치료 또는 수술후 재발하는 경우

(다) 항갑상선에 부작용이 있거나 수술할 수 없는 경우

(라) 약물복용을 원하지 않거나 불규칙적으로 복용하는 경우

(마) 중독성 다결절성 또는 단일선종의 치료

5) 합병증 및 고려사항

방사선 요오드치료의 가장 흔한 부작용은 갑상선기능저하증이다. 그 빈도는 ^{131}I 의 양과 흡수 및 개인적인 차이에 의해 결정된다. 일반적으로 방사선요오드 치료후 1년 이내에 20~25%에서, 이후에 생기는 영구적인 갑상선기능저하증은 투여량에 상관없이 매년 2~3%씩 증가한다.

방사선요오드 치료후 전형적인 부갑상선기능저하증이 발생하기도 하나 그 빈도는 극히 적고 무증상의 부갑상선기능저하증은 비교적 흔하다.

과거에는 방사선요오드 치료후 백혈병, 임파종, 또는 갑상선암의 빈도가 증가한다고 하였으나 현재는 무관한 것으로 밝혀졌고 또한 태아의 기형에도 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나, 그레이브스병은 가임기 여성에서 많고 방사선 요오드가 태아의 갑상선기능저하증을 유발하기 때문에 방사선 요오드치료를 하기전에 임신여부의 확인이 필요하다.

일반적으로 많은 환자들이 영구적인 갑상선기능저하증이 발생하여 평생 갑상선 호르몬을 복용하여야 한다는 것에 대한 심한 거부감을 가지고 있으나 실제 갑상선기능저하증의 치료는 매우 간단하고 장기간의 항갑상선제치료를 비해서 경제적이며 환자가 겪는 불편도 적으므로 이러한 점에 대해서 환자를 직접 진료하는 의사가 환자에게 충분한 설명을 해 주어야 한다.

갑상선기능저하증의 치료

현성 갑상선기능저하증은 여자에서 1.5~2%, 남자에서 0.2%정도에서 발생하며 연령의 증가에 따라 발

병율도 증가하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 환자는 갑상선 자체의 질환을 가지고 있으며, 갑상선기능저하증에 대한 증상이나 진찰소견은 환자 개개인에 따라, 질병의 심한 정도에 따라 다양하게 나타난다.

일차성 갑상선기능저하증은 혈중 유리 T_4 의 감소와 TSH의 증가로 쉽게 진단되고 혈중 TSH가 정상이거나 감소된 경우에는 뇌하수체성 혹은 시상하부성 갑상선기능저하증을 의심해 볼 수 있다.

갑상선기능저하증의 흔한 원인은 하시모토 갑상선염이며, 그의 갑상선기능항진증 치료로서 수술이나 방사선 요오드치료후, 혹은 항갑상선제 투여후에 일시적으로 발생할 수 있고, 아급성 갑상선염이나 무통성 갑상선염에서도 일시적으로 갑상선기능저하증이 발생할 수 있다. 그의 리치움, 요오드 함유약품, 설 폰아미드, 페닐부타존 같은 약물에 의해 갑상선기능저하증이 발생할 수 있다.

갑상선기능저하증의 치료로서 갑상선호르몬의 투여는 대부분 정상적인 활동이 가능하며 매우 안전하고 부작용이 거의 없다. 하지만 투여한 갑상선호르몬의 흡수, 대사 및 작용에 영향을 주는 여러 임상적 상황에서는 적절한 치료용량을 조절해야 하는 필요가 있다. 적절하게 치료용량을 조절하기 위해선 주기적인 혈청 TSH의 측정이 필요하다.

1. 갑상선호르몬제제의 약리

현재 갑상선기능저하증에 사용되고 있는 갑상선호르몬제에는 levothyroxine (T_4), liothyronine (triiodothyronine, cytomel, T_3), liotrix(a combination of synthetic T_3 and T_4), thyroid USP(dessicated animal thyroid T_3 and T_4 in the form of thyroglobulin) 등이 있다. 혈중 T_3 의 80%는 말초조직에서 T_4 로부터 전환되므로 T_4 단독을 투여하여도 혈중이나 조직내에 적합한 농도의 T_3 가 유지되어 정상적 대사기능을 유지하게 된다.

갑상선기능저하증의 치료를 위해 현재 가장 많이 사용되며, 추천되는 약제는 합성 T_4 이다. 흡수된 T_4 는 혈중 반감기가 길어 하루 1회 복용하여도 되는 장점이 있지만 흡수에 지장을 초래하는 aluminum hydroxide등과 같은 약제와 동시 투여는 피하는 것이 좋다. 장점은 혈중 반감기가 7일로 길고, 혈중 농

도측정의 신뢰성이 높으며, 하루 1회 복용하더라도 혈중 T_4 농도 변화가 15% 이내로 비교적 작은 점이다.

T_3 는 빠르게 흡수되어 투여 후 2~4시간이면 혈중 최고 농도에 도달하며 T_3 는 반감기가 1일로 아주 짧기에 기능저하증의 치료에 흔히 사용되지는 않는다. T_3 단독제제는 일반적으로 갑상선기능저하증의 치료보다는 주로 분화된 갑상선암환자의 ^{131}I 전신스캔이나 치료를 준비하는 과정에서 단기간 사용된다. T_4 와 T_3 복합제제는 건조갑상선체제의 함유량과 비슷하게 약 4:1의 비율로 혼합되어 있으며 현재로서는 T_4 에 비해 장점이 없고 혈중 T_3 농도가 정상 이상으로 높아질 위험이 있어 잘 사용되지 않는다.

2. 갑상선기능저하증의 치료 시작

갑상선기능저하증의 치료목표는 원인질환에 상관없이 말초조직에서의 갑상선호르몬 상태를 정상화시키는 것이다. 치료기준은 혈중 TSH 농도를 정상화하는 것으로 혈중 TSH 농도를 측정하여 그 수치에 따라 섭취하는 T_4 양을 적절하게 조절해야 한다.

과도한 양의 T_4 를 보충할 경우 폐경여성에서 골소실을 가속화시킬 수 있고, 심박수를 증가시키고, 좌심실벽의 두께와 수축력을 증가시킨다. 반면 불충분하게 보충할 경우 갑상선기능저하증의 소견을 충분히 교정할 수 없게 된다.

T_4 를 투여하여 혈중 TSH를 정상으로 유지할 때 혈중 유리 T_4 나 T_4 치는 정상 상한선부근 혹은 다소 정상범위를 초과하는 정도로 유지하여야 혈중 T_3 가 정상으로 유지된다. 그러나 단순히 호르몬의 보충만을 목적으로 한 경우에는 혈중 갑상선호르몬의 농도보다는 TSH가 정상으로 유지되는지를 보아 용량을 결정한다.

T_4 의 치료시작 용량은 환자의 나이, 갑상선기능저하증의 정도 및 이환기간, 다른 동반질환의 존재여부를 고려하여 결정하여야 한다. 심장과 호흡기질환의 병력이 없는 60세 이내의 건강한 환자는 T_4 의 총 보충 용량을 표준체중 Kg당 1.6 ~ 1.8 μ g으로 여성에선 75~125 μ g, 남자는 125~200 μ g으로 시작할 수 있다. 4~8주뒤에는 조직에 대한 효과나 혈중 T_4 와 TSH 농도가 어느정도 안정이 되므로 다시 검사를

하여 용량을 조절한다.

노인환자에선 20~30%정도 적은 용량의 T_4 를 사용하며 시작용량은 50 μ g 이내로 하고 적어도 6주 간격으로 25 μ g 정도씩 용량을 늘린다.

3. T_4 치료의 부작용

생리적인 용량의 갑상선호르몬을 투여하는 경우 부작용은 매우 희귀하다. 갑상선호르몬의 투여에 따른 부작용은 일시에 대량의 갑상선호르몬을 복용하는 경우와 장기간에 걸쳐 생리적인 양보다 많은 갑상선호르몬을 투여하는 경우이다. 전자의 경우는 대부분 사고로 일어나는 것으로 급성 중독에 따른 심혈관계 이상으로 사망을 초래할 수도 있다. 생리적으로 이상의 갑상선호르몬을 장기간에 사용하는 경우 보통 뼈와 심장에 나쁜 영향을 미친다. 혈중 TSH가 정상으로 유지될 경우에는 골소실이 증가하지는 않으나, 폐경여성에서 혈중 TSH치가 정상 이하로 억제되는 정도의 T_4 를 사용하면 골다공증을 유발 할 수 있으며, 맥박을 증가시키고 심실벽의 두께와 수축력을 증가시켜 협심증을 악화시킬 수 있으며 고령에선 심방세동의 위험성이 증가한다.

4. 특수한 경우의 갑상선기능저하증의 치료

1) 불현성 갑상선기능저하증

유리 T_4 는 정상이지만 단지 TSH의 상승이 있는 상태로 뚜렷한 임상적인 증상이 없다. 불현성 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인은 만성 자가면역성 갑상선염이다.

치료시 지체대사를 포함한 일부 대사기능이 교정되고, 심장 수축력이 향상되며, 증상의 완화를 가져오는 것임이 있으며 용량은 대략 T_4 를 하루 1~1.7 μ g/Kg를 투여한다. 70세 이상의 노인에선 초회 용량을 25 μ g부터 시작하여 4~8주 간격으로 25 μ g씩 증량한다.

치료에 대한 논란점으로는 치료 비용과 증상이 없는 사람에게 매일 평생을 약을 투여하는가 하는 문제와 부정맥과 협심증을 악화시킬수 있는 등이 있다.

2) 임신중의 갑상선기능저하증

임신전부터 갑상선기능저하증으로 갑상선호르몬을 투여받고 있던 상태에서는 임신에 따라 갑상선호르몬

의 요구량이 50%이상에서 증가한다. 이는 증가된 티록신결합단백질을 충분히 포화시키기 위한 것과 임신 중 매우 소량이지만 태반을 통과하여 태아에 전달됨으로써 모체에서의 손실과 태반에서는 탈요오드화가 일어나 순환혈액중의 갑상선호르몬을 제거하기 때문이다. 따라서 갑상선호르몬약을 증가하지 않는 경우는 대개 혈중 TSH치가 상승한다. 이런 현상은 분만 후 산육기를 거치면서 임신중 증가되었던 갑상선호르몬의 요구량이 임신전 수준으로 돌아오며 대개 임신 8주경과 6개월경에 유리 T₄와 TSH를 측정하여 적절하게 조절할 수 있다.

3) 중추성 갑상선기능저하증

뇌하수체 또는 시상하부의 이상으로 갑상선기능저하증이 초래된 경우로 매우 드물게 발견되는 고립성 TSH 결핍 이외에는 대부분 성장호르몬이나 성선자극호르몬등 다른 뇌하수체호르몬이 같이 결핍되어 있다. 그러나 이 경우는 T₄ 투여량의 결정지표로 TSH를 사용하지 않고 임상적인 소견과 유리 T₄나 유리 T₄ 지수를 사용하여 이를 정상치의 중간 혹은 상한선 쪽으로 맞추어야한다.

치료시 주의하여야 할 점은 뇌하수체 기능저하증이 있는 경우 부신기능부전이 있더라도 갑상선기능저하증상만이 나타날 수 있고 T₄ 치료를 시작할 때 부신기능부전의 증상이 나타날 수 있다. 이는 갑상선기능저하때는 코르티솔의 제거율이 감소되어 있고 갑상선기능이 정상으로 회복되면서 제거율이 증가하기 때문이다. 따라서, 부신기능부전증 의심되면 시상하부-뇌하수체-부신기능이 정확히 평가되기전까지는 T₄와 hydrocortisone을 동시에 투여하는 것이 좋으며 T₄만 단독 투여하는 경우 부신기능부전을 악화시켜 사망을 초래할 수도 있다.

4) 일과성 갑상선기능저하증

무통성 갑상선염이나 아급성 갑상선염의 경과중에 일과성으로 생기는 갑상선기능저하증은 대개 발생예측이 가능하다. 또한 그레이브스병의 방사선요오드 치료 후나 수술후에도 일과성으로 갑상선기능저하증이 발생할 수 있다. 이런 경우 때로는 갑상선기능이 정상으로 회복되지 않고 영구적인 갑상선기능저하증에 들어가는 경우도 있으므로 일정시간 갑상선호르몬으로 치료한 후에는 갑상선기능이 완전히 정상으로

회복되었는지를 확인하는 것이 중요하다.

갑상선결절의 내과적치료

갑상선 결절은 임상에서 흔히 관찰되는 질환으로 전 인구의 5~10%라는 높은 빈도에서 나타나고 촉진상 발견되는 1cm 이상의 결절 이외에도 갑상선 질환의 병력이 없는 환자에서 부검을 시행했을 때 30~50%에서 결절이 나타나 실제 빈도는 훨씬 높을 것으로 추정되고 있다. 이러한 갑상선 결절은 나이가 들어감에 따라, 또한 여성에서 남자보다 4배 이상 많고 그 중 약 10%가 악성종양으로 밝혀져 있다. 최근 진단에 초음파, 미세침을 이용한 흡입세포검사가 널리 이용되고 있으며 임상적으로 갑상선결절로 나타날 수 있는 질환은 (표 3)과 같다.

갑상선 결절의 진단은 결절의 양성, 악성의 감별이 중요하며 갑상선호르몬 투여로 TSH를 억제시키는 경우 결절의 크기가 감소하는 것은 양성, 악성의 감별에 도움이 되지 않는다. 이들중 가장 흔한 양성 종양 및 악성 종양의 내과적 치료에 관해 살펴 보겠다.

표 3. 갑상선 결절의 원인적 분류

단일 결절로 나타나는 경우

- ㉠ 갑상선 낭종
- ㉡ 갑상선 종양
 - 양성종양 : 갑상선 선종, 자율기능성 갑상선 선종
 - 악성종양 : 유두암, 여포암, 미분화암, 수질암, 림프암, 그외
- ㉢ 갑상선 발육부전
 - 이소성 갑상선
 - 갑상선 일측 생성부전
 - 갑상선관 낭종
- ㉣ 기타

다결절로 나타나는 경우

- ㉤ 만성 갑상선염
- ㉥ 다결절성 갑상선종

1. 갑상선선종 (follicular adenoma)

갑상선에 발생하는 양성종양중 가장 흔하다. 갑상선 선종의 치료는 미세침흡입세포진검사서 암의 가능성이 극히 낮은 거대여포선종과 암의 가능성이 비교적 높은 미세여포선종으로 나눌 수 있다. 양성세포진으로 진단될 때 갑상선호르몬을 투여하나 아직 이에 대한 논란이 많다. 갑상선호르몬 억제요법으로 6개월에서 1년간 투여하여 크기가 작아지거나 변화가 없는 경우 투약을 중지하고 관찰을 하거나, 용량을 줄여 TSH 치를 정상의 하한치에 맞추어 지속할 수도 있다. 갑상선호르몬 투여에도 불구하고 부피가 증가하는 경우는 수술을 고려한다.

2. 자율기능성 갑상선 선종

결절의 크기가 3cm이내의 경우는 기능항진등의 문제를 일으키지 않으나, 크기가 3cm이상으로 큰 경우에는 시간경과에 따라 20%정도에서 중독성결절로 변화하므로 면밀한 추적을 필요로 한다. 중독성 결절일 경우는 다량의 방사선요오드(15~30mCi)치료를 시행한다. 방사선 요오드를 투여하는 경우는 결절 주변의 정상조직이 억제되어 있어 요오드를 섭취하지 않으므로 방사성요소 치료시에도 갑상선기능저하증의 빈도는 비교적 낮다. 최근 초음파 유도하 결절내 알콜주입치료법이 이용되기도하나 그 효과에 대한 논란이 많고, 갑상선호르몬의 투여는 그 효과가 불확실하다.

3. 병역성 갑상선암

갑상선 유두선암과 여포선암의 경우 환자의 연령에 관계없이 우선적으로 갑상선전절제술을 시행하고 수술후 잔여 갑상선조직을 방사선요오드를 투여하여 제거한 후에 지속적인 갑상선호르몬 억제요법을 시행하여야 한다. 단 1.5 cm 이하의 크기를 가지며 갑상선내에 국한된 유두선암의 경우와 최소의 침윤만을 가지고 갑상선내에 국한된 여포선암의 경우는 일측성 갑상선전절제술과 수술후 갑상선호르몬 투여만으로 충분하다.

수술을 한후 기능성 갑상선조직이 제거되었기에 영구적인 갑상선호르몬 치환요법이 필요하다. 갑상선 분화암은 세포막에 TSH 수용체를 발현하며 암세포

의 성장이 TSH에 의존적이므로 TSH의 분비를 억제할 정도의 갑상선호르몬을 투여하는 경우 재발률을 감소시킬 수 있다. 사용하는 갑상선호르몬제는 T₄가 가장 좋다. 투여하는 T₄ 용량은 혈중의 TSH를 완전히 억제할 수 있는 최소량으로 하고, 가능하면 혈중 유리 T₄를 측정하여 정상으로 유지되도록 한다. 반면 갑상선내에 국한된 1.5cm이하의 유두선암과 같은 경우는 단지 TSH를 정상이하로 유지하면 충분하다.

수술후 남아있는 정상 갑상선조직을 방사선요오드로 파괴시킬 필요가 있는지의 여부는 논란이 많으나 이전갑상선전절제술 이상의 수술을 시행한 경우에는 잔여 정상조직을 방사선 요오드로 파괴가 필요하다. 그 이유는 첫째, 유두선암의 20~45%는 갑상선내 다중심성으로 발생하므로 잔여조직에서 재발이 우려될 수 있고 둘째, 잔여조직에서 티로글로브린이 생산되므로 수술후 경과관찰에서 티로글로브린이 종양표지자로서의 특이성이 없고 셋째, 잔여조직이 재발 및 전이암의 방사성 요오드섭취를 방해하여 조기진단과 치료에 장애를 줄 수 있기 때문이다.

갑상선 분화암의 일차적인 치료는 환자의 연령과 병기, 즉 종양의 침범정도에 따라 결정되며 다음 사항에 환자가 해당되면 환자 연령에 무관하게 고위험군으로 분류하여 갑상선 전적출술 혹은 갑상선 근전적출술을 시행한 후 방사선요오드 치료를 하여야 한다.

- ㉞ 종양의 직경이 4.5cm 이상
- ㉞ 종양이 전 갑상선을 침범한 경우
- ㉞ 다중심성 종양인 경우
- ㉞ 주위조직을 침범
- ㉞ 원격전이가 있는 경우

수술후 폐에 원격전이가 있으면 150mCi, 뼈의 전이시에는 200mCi 정도의 ¹³¹I 투여가 필요하며 효과에 따라 재투여가 결정된다. 투여한 ¹³¹I의 갑상선조직이나 암조직 세포내로의 섭취는 혈청 TSH에 의해 좌우된다. 따라서 충분한 치료효과를 얻기 위해 혈청 TSH 치가 최소한 30μU/ml 이상되어야 한다. TSH가 증가된후 투여하기 위해 수술후 갑상선호르몬의 투여없이 6 주간을 기다린후, T₄를 복용중인 경우에는 적어도 4주 이상을 약을 중단하고 혈청 TSH의 상승을 확인한후 131I를 투여한다. 이 때 갑상선기능저하증으로 인한 환자의 불편을 감소시키기 위해 T₄

를 T₃로 바꾸어 3주간을 투여하고 이어 1~2주를 중단한 후 방사선요오드를 투여할 수도 있다. 갑상선호르몬을 투여중 급히 방사선요오드의 치료가 필요한 경우에는 hTSH 10 U씩 3일간 근주후 시행할 수도 있다. 투여한 ¹³¹I의 조직내 섭취를 높이기 위해 투여 전 적어도 1주간은 요오드 함유 식품이나 약물을 억제하는 것이 좋다.

방사선 요오드치료의 부작용은 환자의 약 20%에서 방사선요오드 투여 4일 후 목이 붓고 갑상선암통과 일시적인 갑상선중독증이 나타나는 방사선 갑상선염이 있으며, 약 12%의 환자에서 타액선염도 나타나기에 이를 예방하기 위해 하루 3리터 이상의 충분한 양의 물을 섭취하고 곶, 레몬과자 등 침샘자극제를 사용할 필요가 있다. 그외 중앙의 출혈과 부종, 골수억제, 성기능손상, 폐섬유화, 그리고 총 1000 mCi이상의 많은 양을 투여하였을 때 방광암과 백혈병의 발생에 대한 보고도 있다.

분화된 갑상선암은 수술, 갑상선호르몬 억제요법, 방사선요오드 등으로 병합 치료시 예후가 양호하며 20년 생존율이 90% 이상이 보고되고 있다. 재발의 조기진단을 위해 정기적인 진찰과 혈청 티로글로부린 측정, ¹³¹I 전신촬영, 흉부 X-선 촬영 등이 절대적으로 필요하다. 그외 99m Tc-MDP 팔스캔이나 경부 CT 혹은 MRI 등이 필요할 때도 있다.

수술후의 치료 및 경과 관찰의 요약은 그림과 같다.

References

- 1) Bravermann LE, Utiger RD: Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishes, 1996
- 2) Stephen A Falk : Thyroid disease 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishes, 1997
- 3) Marchant U, Lees JFH, Alexander WD: Antithyroid drugs. Pharmacol Ther B .3; 305-348, 1978
- 4) Gilman AG, Goodman LS, Gilman A: The pharmacologic basis of therapeutics, 6th ed. New York, MacMillan ;1397-1419,1980
- 5) Engler H, Taugo A,Dorris ML: Preferential inhibition of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine formation by propylthiouracil and methyl-mecaptoimidazole in thyroid peroxidase-catalyzed iodination or thyroglobulin. Endocrinology, 110;190-197, 1984
- 6) Mcgregor AM, Ibbertson HK, Rees Smith B: Carbimazole and autoantibody synthesis in Hashimoto's thyroiditis. BMJ 281;968-969, 1995
- 7) Volpe R: Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling : a review. Thyroid ; 217-223, 1994
- 8) Frankyn JA : The management of hyperthyroidism. NEJM 330;1731-1738, 1994
- 9) Becker KL : Principles and practice of endocrinology and metabolism 2nd ed. JB Lippincott , 1995
- 10) Jean DW, Daniel WF, Henry MK, P. Reed L: Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, Saunders, 1998
- 11) Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL : Harrison's Principles of Internal Medicine,

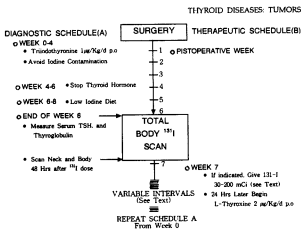


Fig. 1 Scheme for postoperative follow-up ¹³¹I scanning and treatment.

- 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998
- 12) Bennett JC, Plum F : Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia, Saunders, 1996
 - 13) Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW : A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment : when and what ? Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 80;2873-2883, 1995
 - 14) Roti E, Minelli R, Gardani E, Braverman LE : The use and misuse of thyroid hormone. Endocrine Reviews 14; 401-423, 1993
 - 15) Tofts AD: Thyroxine therapy. NEJM 331; 174-178, 1994
 - 16) Hay ID : Thyroiditis : a clinical update. Mayo Clin Proc 60; 836-843, 1985
 - 17) Volpe R : The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. Thyroid 3; 253-255, 1993
 - 18) Woolf PD: Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism : a variant of lymphocytic thyroiditis. Endocr Rev 1 ; 411-420, 1980
 - 19) Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the management of cold, hot and occult thyroid nodules. Am J Med 99; 642-650, 1995
 - 20) Burch Hb: Evaluation and management of the solid thyroid nodule. Endocrinol Metab Clinic North Am 24; 663-710, 1996
 - 21) Woeber KA : Cost-effective evaluation of a patient with a thyroid nodule. Surg Clinic North Am 75; 357-363, 1995
 - 22) Cooper DS : Thyroid suppression therapy for benign nodular disease. Journal of Clinic Endoc and Meta, 80 ; 331-334, 1995
 - 23) Belfiore A, Rosa GL, Giuffrida D, Regalbuto C, Lupo L, Fiumara A, Ippolito O: The management of thyroid nodules. Journal of Endocrinological Investigation 18;155-158, 1995