

양성 갑상선 결절의 내과적 치료

고려대학교 의과대학 외과학교실

이 재 복

Treatment Modalities for Benign Thyroid Nodules: Medical Treatment

Jae Bok Lee, M.D., Ph.D.

Thyroid nodules are frequently diagnosed today, mainly due to the wide use of neck ultrasonography (US). The majority of these lesions are benign; suspicion for malignancy is an indication for surgery, while benign thyroid nodules may be managed conservatively. There is evidence that a large percentage of patients with thyroid nodules are over-treated. Careful and accurate identification of patients with thyroid nodules that are highly suspicious for an underlying malignancy would allow for a more reasonable therapeutic approach and would result in a reduction of the number of unnecessary thyroidectomies. Fine needle aspiration cytology is currently the most accurate and cost effective diagnostic approach for the evaluation of patients with nodular thyroid disease. Completely asymptomatic nodules require follow-up without treatment. Cosmetic problems or compression related symptoms may be indications for surgery. When surgery is contraindicated or refused, several non-surgical approaches are available. These include levothyroxine therapy, radioiodine treatment, injection of percutaneous ethanol and laser photocoagulation. Levothyroxine therapy is the most widely used approach, but its clinical efficacy and safety are controversial. Treatment with radioiodine is the therapy of choice for toxic nodules or for symptomatic nodular goiters when surgery is not possible. Percutaneous ethanol injection should be used as the first-line therapy for recurrent symptomatic cystic nodules. Laser therapy should be reserved only for selected patients treated in experienced centers. With these options, clinicians can personalize the management of nodular thyroid disease according to a careful cost benefit analysis. (*Korean J Endocrine Surg* 2007;7:1-8)

Key Words: Benign thyroid nodule, Medical treatment, Thyroxine

중심 단어: 양성 갑상선 결절, 내과적 치료, 티록신

Department of Surgery, Korea University Guro Hospital,
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

갑상선 결절은 내분비계 종양 중 가장 흔히 발생한다. 실제로 갑상선 결절은 성인 인구의 4~7%에서 촉진 시 발견된다. 그러나, 갑상선 결절이 진단된 20명 중 1명만이 악성으로 확인된다. 결절은 여성에게 더 흔하게 발견되고 나이가 많을수록, 요오드의 섭취가 적을수록 증가한다. 최근 초음파검사의 발전과 보편화로 인해 인구의 20~76%에서 갑상선 결절을 보고하고 있고 촉진되는 단일 갑상선 결절 환자의 20~48%에서 또 다른 결절이 추가로 발견되고 있다. 그 결과 유병률은 일상적인 부검에서 발견되는 50%와 유사해지고 있다.(1-3)

갑상선 결절의 원인은 요오드 섭취가 부족한 지역에서는 주로 다결절성 갑상선종이 흔하며, 요오드 섭취가 충분한 지역에서는 하시모토 갑상선염(hashimoto's thyroiditis, 림프구성 갑상선염)이 흔한 원인이다. Amiodarone, lithium, sulfonyleurea, salicylates, antithyroid drugs 등의 약물을 장기간 복용 시 갑상선 결절이 발생할 수 있고, 방사선 피폭 시 갑상선 결절과 갑상선 암의 발생이 증가하는데 이는 전리 방사선에 노출될 경우이며 치료용량의 I^{131} (radioactive iodine, RAI)을 투여하는 경우는 오히려 갑상선 결절 및 암의 빈도가 줄어든다. 양성 결절은 colloid lesion, 퇴행성 낭종, 여포성 선종, 결절성 갑상선염 등의 병리 소견을 갖지만 실제 이들을 정확히 진단하기는 쉽지 않으며 대개 양성 갑상선 결절로 간주한다.(3)

단일 갑상선 결절의 치료에 대해서는 이견이 많다. 이번 조사에서 저자는 갑상선 결절에 대해 간단히 살펴보고 MEDLINE에 보고된 연구들을 토대로 양성 갑상선 결절의 비수술적 치료의 이론적 근거와 적응증을 정리하고자 한다.

책임저자 : 이재복, 서울시 구로구 구로동 80번지
☎ T52-705, 고려대학교 의과대학 구로병원 외과
Tel: 02-2626-3073, Fax: 02-2626-1141
E-mail: jbleemb@korea.ac.kr

갑상선 암 진단 배제

갑상선 결절 치료의 첫 번째 단계는 갑상선 암이 없다는 것을 확인하는 것이다. 병력청취와 이학적 검사는 갑상선 결절 환자의 진단에 있어 기본이 된다(Table 1). 그러나, 일부의 악성 결절 환자에서 증상이 나타나고 이런 증상은 양성 결절에서도 나타날 수 있어 감별진단에 어려움이 많아 진단을 위한 영상학적 도구에 의존도가 높아지고 있다.(4,5)

갑상선 기능은 혈중 갑상선 호르몬과 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 검사를 통해서 알 수 있다. 약 10%의 단일 양성 결절 환자에서 TSH가 억제되어 있고 이는 양성 독성 결절을 의미한다. TSH가 증가되어 있으면 항갑상선 과산화효소를 측정해 하시모토 갑상선염을 확인해야 한다.(2) 그러나 하시모토 갑상선염의 5%에서 림프종이 동반될 수 있으므로 이것으로 악성을 배제할 수는 없다.(6) 대부분의 갑상선 결절 환자에서 갑상선 기능 검사는 정상이다.(1) 갑상선 수질암이나 다발성 내분비 선종증의 가족력이 있는 환자에서 혈청 칼시토닌 수치를 꼭 측정해야 한다. 만약 증가되어 있으면 갑상선 수질암을 진단 할 수 있다. 갑상선 결절 환자 250명 중 1명의 빈도로 갑상선 수질암이 나타나기 때문에 모든 환자에게 칼시토닌 검사를 할 필요는 없다.(7)

갑상선 스캔은 결절의 기능성 여부를 판단하기 위해 사

용한다. 90%의 종양에서 냉결절로 나타난다. 냉결절은 악성의 가능성이 20% 이하이며 열결절은 5% 이하에서 악성이다. TSH가 억제되었을 때 갑상선 스캔에서 열결절이 나오면 조직검사 필요성은 떨어지게 된다. 갑상선 스캔은 과거에는 갑상선의 부피를 측정하는데 이용을 했으나 다른 영상진단에 비해 정확성이 떨어져 현재 사용되고 있지 않다.(8)

초음파는 0.3 mm의 갑상선 결절을 찾아낼 수 있고 결절의 크기, 갑상선종의 크기, 갑상선 낭종의 진단 등 많은 부분에서 사용되고 있다. 그 외에 세침흡입세포검사(fine needle aspiration, FNA)의 정확성을 높이는데 도움을 주고 있고 알코올 주입이나 낭종 흡입 등 치료 및 치료결과를 판단할 때도 사용되고 있다. 초음파에서 악성을 시사하는 소견은 저에코, 미세석회화, 불규칙한 경계, 도플러 사용시 결절 내 혈류의 증가, 주변의 침윤, 림프절종대 등이다. 그러나 초음파는 악성을 판단하는데 특이성도가 낮아 실제 임상에서 양성과 악성 결절을 감별하지는 못한다. 갑상선 초음파 검사는 모든 환자에서 시행할 필요는 없으나, 촉진성 갑상선 결절 환자에서는 반드시 시행해야 한다. 1 cm 이상의 갑상선 결절은 초음파 유도하 갑상선 세침흡입세포검사(US-FNA)를 시행하도록 하며, 1 cm 미만에서는 암 가능성이 높은 임상적 소견이 있거나 초음파 검사상 암의 가능성을 시사하면 US-FNA를 시행한다.(9)

CT나 MRI 또한 악성과 양성을 구별하는데 도움이 되고 있지 못해 갑상선 결절의 진단에 거의 사용되고 있지 않다. 그러나 종격동에 존재하는 갑상선 결절 확인이나 기도 압박 등을 파악하는데 도움을 준다.(10) 최근 PET 스캔을 사용하여 악성여부를 판단할 수가 있지만 비용과 접근성 문제로 조직검사를 대신하지는 못하고 있다.(11)

FNA는 수술 전에 악성여부를 진단할 수 있기 때문에 갑상선 결절의 치료방향을 정하는데 가장 중요한 검사이다. 또한 외래에서 시술이 가능하고 부작용이 거의 없으며 가격이 비싸지 않고 시술 방법이 어렵지 않아 배우기 쉽다.(4,5) 이 검사의 도입으로 갑상선 결절의 수술은 대략 50%가 줄었고 치료 비용도 수술로 인한 진단보다 25% 줄일 수 있었다.(12) 검사결과는 약 70%에서 양성이고 10%에서 중간형, 5%에서 악성, 비진단적 검체는 15%이다. 민감도는 83%이고 특이도는 92%이다. 양성 예측도는 75%이고 위양성과 위음성은 5% 미만으로 알려져 있다. 악성 또는 중간형이 나오면 수술을 통해 조직결과를 확인해야 한다. 중간형이 나왔을 때 세포검사는 여포 종양과 허들세포 종양에서 양성과 악성을 구분하기 어렵다. 수술 후 조직 검사에서 혈관이나 주변 피막에 침윤이 있을 경우 악성을 판단할 수 있다. 이 경우에 80%에서 양성을 보인다. 만약 결과가 비진단적 검체로 나오게 되면 임상적 판단에 의해 지속적인 관찰 또는 수술을 하게 된다. 20개 이상의 세포가 6군집 이상 나오면 이상적인 검사라 하며 경험 있는 병리의

Table 1. Evaluation of thyroid nodule

History and physical examination
1. Family history of thyroid disease
2. Previous neck disease or treatment
3. Growth of the neck mass
4. Hoarseness, dysphonia, dysphagia, or dyspnea
5. Location, consistency, and size of the nodule
6. Neck tenderness or pain
7. Cervical adenopathy
8. Symptoms of hyperthyroidism or hypothyroidism
Factors suggesting increased risk of malignant potential
1. History of head and neck irradiation
2. Family history of MTC or MEN2
3. Age <20 or >70 years
4. Male sex
5. Growing nodule
6. Firm or hard consistency
7. Cervical adenopathy
8. Fixed nodule
9. Persistent hoarseness, dysphonia, dysphagia, or dyspnea

사의 판독이 필요하다.(13-15) 두 개 이상의 1~1.5 cm보다 큰 결절이 있는 다결절성 갑상선종에서는 암 예측 초음파 소견이 있는 결절을 우선적으로 세포 검사하여야 한다. 초음파검사상 암 의심 소견이 없는 경우는 가장 큰 결절에서 세포검사를 시행한다. 복합낭종과 낭종성 결절에서 부족한 세포검출로 인해 비진단적 검체가 나오지 않기 위해 초음파 유도 하에 가능한 고형 부분에서 검체를 얻도록 노력해야 한다.(16,17) 면역화학염색을 적용하여 진단율을 높이려는 노력이 많으나 수질암에서 칼시토닌을 제외하고 신뢰할 만한 결과는 아직 없다.(3)

양성 갑상선 결절의 내과적 치료

양성 갑상선 결절은 갑상선 진료의사가 만나게 되는 갑상선 결절의 95%를 차지하며 대부분 수술을 필요로 하지 않는다. 예외적으로 흉곽 내 갑상선종, 갑상선 주변 조직을 압박하는 갑상선 결절, 미용적 문제가 있는 경우는 수술적 치료를 우선적으로 고려하게 된다. 대부분의 갑상선 결절은 비수술적으로 치료한다. 자율기능성 결절은 갑상선 호르몬의 과분비에 의한 증상을 일으키며(독성결절), 성인에서 가장 흔한 다결절성 갑상선종은 자율기능성 결절과 저기능성 결절이 간혹 함께 존재한다. 병리학적 양성결절의 분류는 1) 림프구성 갑상선염, 아급성 혹은 급성 세균성 갑상선염과 같은 염증성 결절, 2) 콜로이드성 결절을 포함한 과발육 결절, 3) 여포성 선종, 4)낭종 병변이 있다.(1-3)

양성 결절의 치료 방침은 매우 다양하여 적절한 치료에 대한 공통된 견해는 없다. 양성 갑상선 결절에 대한 자연 병력에 대한 보고가 드물고, 비수술적 치료에 대한 장기간의 결과가 없다. 항상 분명하고 일정한 치료 목적이 치료 방법을 결정하게 된다. 양성 독성 결절 환자의 치료 목적은 갑상선 기능항진증을 정상 갑상선 기능으로 낮추는 것이므로 환자 증상이 호전이 된다면 성공적 치료라 할 수 있다. 이 경우 치료를 주장하는 입장은 치료하지 않은 갑상선 결절은 크기가 커질 것이며 또한 새로운 결절이 생길 수 있다는 것이다. 양성 결절의 자연경과에 대해서는 완전히 밝혀지지 않았지만 몇몇 장기간의 연구가 발표되었다. Kuma 등(18)이 치료하지 않은 양성 갑상선 결절 환자 140명을 15년간 경과 관찰을 한 후 38.3%에서 결절이 없어졌다고 발표했다. 대부분 양성결절은 크기증가가 없었으나 13%에서 크기가 커졌고 그 중 악성으로 진단된 것은 26.3%였다. Quadbeck 등(19)은 세포검사상 양성인 갑상선 결절환자 139명을 3년간 관찰하였는데 약 절반에서 부피가 30% 이상 증가하였다고 하였다. 그와 유사한 연구에서 20개월 관찰한 양성 갑상선 결절환자의 39%에서 최소 15%의 부피증가가 보인다 하였다.(20) 이러한 결과들을 종합해 보면 대부분 양성 결절은 크기가 증가할 수 있고 그 속도는 매우 느리며 시간이 오래 걸린다. 또한 여성의 경우에는 폐경이 되면서 커지

는 것이 멈추는 것으로 알려져 있다.(21) 몇몇 연구자들은 크기 증가가 악성을 시사한다고 주장하나(18) 다른 연구에서 보면 평균적으로 69%의 부피 증가를 보이는 74개의 결절에서 두 번째 조직검사를 시행했을 때 단지 1개의 결절에서만 악성이 나온다 하였다.(20) 크기가 증가하는 결절이 더 악성일 가능성이 높다는 증거는 아직 없다. 그러므로 임상적 소견과 세포학적 소견에서 양성 결절로 확인된 환자는 증상과 결절 크기와 같은 임상적 측면에 따라 치료가 고려되게 된다.

1) 추적관찰

(1) 이론적 배경: 악성이 아니거나 갑상선 기능이상을 일으키지 않는 갑상선 결절은 압박증상이나 미용적인 목적이 없으면 치료할 이유는 없다. 양성 결절은 매우 천천히 자라기 때문에 결절 증식을 억제하려는 치료는 불필요하다. 임상적으로 초음파 검사를 12~18개월마다 하고 만약 20% 이상의 크기 증가가 있으면 FNA를 시행한다. 만약 크기 증가가 없으면 검사 주기를 18개월 이상으로 한다.(15) 그러나 갑작스러운 크기증가나 임상적으로 강하게 악성이 의심될 때는 세포검사에 관계없이 바로 수술을 한다.

(2) 적응증: 촉진되지 않는 우연히 발견된 작은 갑상선 결절은 보통 주기적인 경과 관찰만 하게 된다. 이런 경우 갑상선 기능이 정상이고 압박이나 미용적인 문제가 없어야 한다.

2) 요오드 보충

(1) 이론적 배경: 갑상선 결절의 크기를 줄이거나 크기 증가를 막기 위해 요오드를 투여하지는 않는다.(4,5) 그러나 유럽 일부 지역에서는 중등도의 요오드 부족으로 인해 결절성 갑상선 비대증의 발생률이 높게 지속되고 있어 국가적 차원에 예방적 요오드 섭취 프로그램이 시행되면서 결절성 비대증 환자가 감소하여 치료 목적의 요오드 섭취가 갑상선 결절의 부피를 줄일 수 있다는 가정이 이루어졌다.

(2) 효과: 요오드 보충이 이러한 목적에 효과가 있었다는 증거는 없다. 풍토성 갑상선비대증의 무작위 전향적 연구에서 요오드와 갑상선 호르몬 투여 시 갑상선종 크기 감소의 효과는 비슷했다.(22) 비슷한 연구에서도 두 치료와 두 가지 병합치료의 효과는 차이 없었다고 보고한다.(23)

(3) 적응증: 요오드의 보충은 주로 풍토성 갑상선 비대증 환자에서 치료법으로 권고될 수 있다. 그러나 오래된 자율기능성 결절을 가진 고령의 환자의 경우 요오드가 갑상선 중독증을 일으킬 수 있기 때문에 피해야 한다.(24)

3) 갑상선 호르몬 투여 치료법

Levothyroxine을 투여하는 갑상선 호르몬 억제요법 혹은 갑상선 호르몬 투여 치료법은 단일 갑상선 결절 치료하는 갑상선 진료의 40% 이상이 선호하는 치료법이었다. 그리고 50% 이상의 갑상선 진료의는 다결절성 갑상선종의 기본

적 치료를 TSH suppression이라 하였다.(4,5,25,26) 이 결과는 매우 놀라운 사실로 이 치료법은 전혀 효과가 입증되지도 않았고, 대부분의 진료권고안에서 추천되고 있지 않기 때문이다.(13,15)

(1) 이론적 배경: TSH가 갑상선 세포의 성장을 자극하므로 갑상선 호르몬 투여로 TSH 분비를 억제하면 갑상선 결절이 작아진다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나, TSH 외에도 insulin-like growth factor (IGF)와 EGFR, PDGF, TGF-alpha 등 여러 인자들이 갑상선 세포 성장에 복합적으로 작용한다.(27) 또한 결정성 갑상선 조직에서 유전자 발현에 대한 TSH 억제효과는 정상 갑상선 조직과는 다르다.(28) 갑상선 결절을 줄여줄게 하기 위한 TSH 억제 정도는 현재 이전이 많고 장기 갑상선 호르몬 투여의 부작용이 점차 알려지면서 적절한 TSH 억제에 대한 정의를 내리지 못하고 있다.(27)

(2) 효과: 갑상선 결절 크기의 감소가 반드시 환자의 임상적 호전을 의미하는 것은 아니다. 그러나, 결절의 크기 감소가 만일 필요하거나 적어도 이득이 있는 것이라면 서로 상반되는 결과들이 보고되고 있다. 대부분의 임상 시험은 무작위 실험이거나 잘 조절된 시험이 아니며 환자의 숫자, 결절의 형태, TSH 억제 목표치, 치료기간, 결절 크기 측정 방법(촉지 대 초음파 측정)이 서로 상이하다. 또한 치료효과 판정에 이용한 부피 감소 정도의 정의도 제각각이다.

6개의 무작위 대조 임상실험(29-34)을 메타분석(35)한 것에 의하면 갑상선 호르몬 억제 요법으로 크게 효과를 본 것은 한 연구(31)가 있었지만 전체를 평균적으로 봤을 때 갑상선 호르몬 치료효과는 통계적으로 유의하지 않았다. 50% 이상의 부피 감소를 보이는 것은 22%였고 대조군에서는 10% 크기 감소를 보였다. 치료에 대한 크기 감소의 비교 위험도는 1.9에 불과했다. 좀더 차이가 나는 결과가 다기관, 무작위 이중 맹검 대조군 실험연구(36)에서 나타났다. 18개월의 추적 조사기간 동안에 갑상선 호르몬 투여 군의 결절 부피감소가 통계적으로 유의하게 컸고, 50% 이상 부피가 감소한 경우가 갑상선 호르몬 투여 군이 26.6%, 대조군 16.9%로 통계학적으로 차이가 의미가 있었다. 새로운 결절의 발생도 갑상선 호르몬 투여 군에서 적었다. 일부 양성 갑상선 결절은 갑상선 호르몬 투여에 반응하지만 반응하는 결절의 특징은 아직 정의되지 못했고 어떤 결절이 치료에 반응하여 크기 감소를 보이는지 밝혀지지 않았지만 대체적으로 낭종성 결절은 치료에 반응하지 않았고 고형 결절에서 반응이 있었다.(31,36) 결절의 성격에 따른 치료 반응 연구도 있었다. 그 결과 최근에 진단이 될수록, 크기가 작을수록 반응을 잘했고 FNA에서 콜로이드가 많은 결절에 반응이 좋았다.(21,37) 특기할만한 사항은 갑상선 호르몬 투여 중단 시 결절이 급속히 원래 크기로 돌아온다는 특징을 보여(3) 장기 갑상선 호르몬 투여가 필요하다는 것을 시사한다.

그러나 장기 갑상선 호르몬 투여를 하게 되면 혈청 TSH가 측정이 안되고 갑상선 호르몬 수치가 정상인 전현성 갑상선기능항진증을 초래한다. 이 질환은 심혈관계에 부작용이 있어 심장박동수의 증가, 상실성 부정맥, 심방세동, 좌심실 비대, 확장기 기능부전 등을 일으킨다. 그러므로 고령 환자에서 전현성 갑상선기능항진증은 심혈관계 이환율과 사망률을 증가시키게 된다.(38)

장기간 갑상선 호르몬 투여가 골 밀도에 미치는 영향을 연구한 두 개의 메타분석에 의하면 폐경기 여성에게 심각한 골 밀도 감소를 초래하게 된다.(39,40) 그러나 이 결과로 골절이 증가하는 등 임상적인 문제가 증가한다는 증거는 없었다.(41)

갑상선 호르몬 투여에 따른 부작용 없이 어느 정도까지 TSH를 감소시켜야 하는가는 명확히 밝혀지지 않았다. TSH 수치가 0.10~0.45 mIU/l (정상치 0.4~4.0 mIU/l)일 때 심혈관 부작용 위험률이 높지 않았고 0.10 mIU/l 이하일 때 비교적 위험률이 높았다.(41) 위약대조군 무작위 교차 실험연구에서 TSH 수치가 0.40~0.60 mIU/l군과 <0.10 mIU/l 군에서 갑상선 결절 크기를 감소시키는데 두 군간의 차이가 없었다.(42)

(3) 적응증: 비록 갑상선 호르몬 투여가 일부 갑상선 결절의 크기를 감소시키지만 60세 이상의 환자에게는 적절하지 못하다. 고령의 환자에서 갑상선 결절은 매우 천천히 커지거나 전혀 커지지 않는다. 고령 환자와 폐경 여성 환자에서는 갑상선 호르몬 치료의 부작용의 가능성이 높다. 양성 갑상선 결절 환자에서 갑상선 호르몬 투여는 크기가 작고 최근에 진단된 콜로이드가 풍부한 고형성 결절에 가장 효과가 좋다.(43) 호르몬 투여의 또 다른 적응증은 새로운 결절의 생성과 성장을 억제하는 것이다. 그러나 모두가 동의하는 장기 갑상선 치료 결과는 현재 없으므로 양성 갑상선 결절에 대한 무조건적인 갑상선 호르몬 투여는 절대 시행해서는 안 된다.(15)

4) 방사성 요오드 치료

(1) 이론적 배경: ^{131}I 는 독성을 가지는 결절에 섭취율이 높아 갑상선 크기를 줄이는데 효과가 있어 50년 전부터 그 레이크스 병이나 자율기능성 갑상선 결절에 의한 현성 혹은 전현성 갑상선 기능항진증의 치료에 사용되어 왔다.(44) 이 치료는 과 기능 갑상선 세포의 증가된 요오드 섭취를 이용한 것이다. RAI의 갑상선 크기 감소 효과는 널리 알려져 있으며, 이러한 이유로 비 자율기능성 갑상선 결절의 치료에 사용되어왔다. 일반적으로 용량은 보통 5~30 mCi, 185~1,111 MBq를 사용한다. RAI 치료는 주요 부작용이 없으나, 임신부나 모유수유 중인 여성에서의 사용은 절대 금기이다.

(2) 효과: 독성 단일 결절은 대부분 한번의 RAI 치료로 가능하다. 독성 단일 결절 62명의 환자를 RAI 시행 후 평균

12개월 추적 조사한 연구에서 두 번째 치료가 필요했던 환자는 9명에 불과하다. 치료한 후 3개월 뒤 75% 환자에서 독성 증상이 없어졌고 평균적으로 갑상선의 부피가 35% 줄었다. 5년 추적 조사 결과 10% 미만의 환자에서 갑상선기능저하증세를 보였다.(45) 안전하고 효과적인 치료를 위해서는, 스캔의 결절 넓이에 대한 RAI 용량 $1.0 \sim 1.5 \text{ mCi/cm}^2$ ($37.0 \sim 55.5 \text{ Mbq}$)가 필요하다.(46)

독성 다결절성 갑상선종 환자의 RAI 치료에 대한 전향적 또는 후향적 연구가 그 동안 많이 시행되었다. 한 전향적 연구에서는 130명의 환자를 대상으로 했고 1~2회의 $7 \sim 10 \text{ mCi}$, $259 \sim 370 \text{ MBq}$ RAI 투여 후 92%가 완치되었고, 완치된 환자의 절반이 치료 후 3개월째 정상 갑상선 기능을 보였다.(44) 정상 갑상선 기능을 보이는 다결절성 갑상선종 환자의 결절 감소가 31~60%에서 보였다.(47) 일시적 방사선 갑상선염에 의한 경미한 동통을 약 3% 환자가 호소하였다. 드물게, anti-TSH-receptor antibody 형성에 의한 일과성 갑상선기능항진증이나 그레이브스 병 발생을 일으킬 수도 있다.(48) RAI 치료 후 3~5년 뒤에 약 20~30%에서 갑상선기능저하증이 발생했는데 RAI 치료 전에 혈청 갑상선과산화효소에 대한 항체(anti TPO antibody)가 있는 환자에게 치료 후에 갑상선기능저하증이 더 발생했다.(47,48)

비중독성 다결절성 갑상선종 환자는 RAI의 갑상선 섭취율이 감소되므로 높은 용량의 RAI가 필요하다. 최근 연구에서 치료 전 low dose recombinant TSH를 사용해 RAI의 섭취율을 74%까지 증가시켰다.(49) 아직까지 표준 RAI 치료에 대한 대조 연구가 없어 결절 크기 감소 효과가 더 높은지는 알 수 없으며, 갑상선 호르몬의 상승에 의한 노령환자와 심장질환자에 대한 위험도를 증가시킬 가능성을 배제할 수 없으나 심각한 부작용에 대한 보고는 없다.(50)

(3) 적응증: 크고 다결절성인 갑상선종이 주변 조직을 압박하거나 미용적으로 문제가 될 때 수술을 하는 것이 가장 좋은 방법이다. 그러나, 나이가 많거나 수술의 위험이 클 경우 또는 환자가 수술을 거부할 경우 RAI는 좋은 대안이 될 것이다.(46,48)

5) 알코올 주입요법

(1) 이론적 배경: 약 10년 전부터 알코올 주입요법이 시작되었고 자율기능성 결절의 치료로 RAI를 대체 하려는 노력이 있었다.(51) 그 후로 비중독성 갑상선 결절과 낭종성 결절의 치료에 적용하기 시작했다.(52-55) 95% 알코올을 주입하게 되면 응고성의 피사와 결절 안의 작은 혈관들에 혈전이 생겨 결절의 크기가 줄어들게 된다. 결절을 완전히 제거하기 위해서 여러 번의 시술이 필요할 수 있기 때문에 숙련자가 시술해야 한다. 시술 후 생길 수 있는 부작용으로는 통증, 결절외부로 알코올 누출, 일과성 갑상선 중독증, 되돌이 후두신경 손상 등이 있다.

(2) 효과: 이탈리아의 다기관 연구에서는 독성 또는 자율기능성 결절 429명의 환자에게 알코올 주입요법을 시행한 후 그 결과를 발표했다.(51) 12개월 후 TSH와 스캔 소견이 대부분의 환자에게 정상화되었고 결절의 부피도 15 ml 이하로 줄었다. Zingrillo등(56)이 3~4 cm정도 되는 큰 독성 결절에 알코올 주입과 RAI 치료를 한 후 그 결과를 비교하여 발표했다. 평균 36개월간 관찰을 했고, 두 군간의 결과는 유사하여 갑상선 결절의 크기 감소 및 혈청 TSH가 정상이었다.

알코올 주입요법과 갑상선 호르몬 억제요법을 비교한 무작위 연구에서는 12개월 후에 알코올 주입요법에서 47% 부피 감소로 갑상선 호르몬을 투여할 때 나타난 9% 보다 더 좋은 결과를 보였다.(54) 작은 결절을 가진 30명의 두 환자군에게 한 군은 1회의 알코올 주입요법을 시행하고 다른 군은 3회를 시행한 후 6개월 뒤 부피를 비교했을 때 전체적으로 51%의 부피감소를 보였지만 두 군간의 차이는 없었다.(52)

가장 좋은 결과는 크거나 증상이 있는 낭종성 결절의 치료에서 나타났다.(53,55,56) 5년간의 관찰기간을 가진 전향적 연구에서 낭종성 결절을 가진 43명의 환자 중 40명 환자가 알코올 주입요법 후 50% 이상의 부피감소를 보였다.(57) 비슷한 결과를 가진 연구에서는 98명의 낭종성 결절환자에게 치료 후 9년 후에는 50% 이상의 부피 감소를 보인 환자가 88%이었다.(55) 후향적 무작위 이중맹검 연구에서 알코올 주입요법과 식염수를 주입했을 때 알코올 주입요법 군에서는 33명 중 27명에게 낭종성 결절의 부피가 1 ml 이하로 감소하였고 식염수 주입 군에서는 33명 중 16명이 부피가 감소되었다.(53)

(3) 적응증: 알코올 주입요법에 좋은 결과를 보이고 있는 증상이 있고 재발을 하는 낭종성 결절에 첫 번째 치료로 사용될 수 있다. 다른 경우에서는 수술이나 RAI가 불가능할 때 사용되어야 할 것이다.

6) 초음파 유도하 경피적 레이저 절제술

(1) 이론적 배경: 초음파 유도하 경피적 레이저 절제술(percutaneous laser ablation, PLA)은 수년 전부터 진행성 암의 고식적 치료로 이용되어 왔고 2000년부터 증상이 있는 갑상선 결절에 적용되기 시작했다.(58-60) PLA의 주된 약점은 레이저의 의한 조직 손상의 범위를 알 수 없다는 점이다. 실시간 초음파에서 에코 음영과 레이저로 인한 피사 부위는 잘 일치하지 않는다. 시술이 끝난 후 몇 시간이 지나서 초음파와 도플러 검사를 해야만 어느 정도 정확한 열에 의한 손상 부위를 파악 할 수 있다. 환자는 종종 시술 부위에 타는듯한 통증을 호소하지만 시술이 끝나면 이 증상은 곧 사라진다.(59) 지금까지 보고된 바로는 영구적인 발성장애, 피부 화상, 목 부위 중요 기관의 손상 등은 없었다. PLA는 30분 정도로 시간이 짧게 걸리고, 값이 비싸지 않으며, 외래

에서 가능한 시술법이다. 시술 후 통증은 1~2일 후면 사라지고 진통제나 스테로이드에 반응을 잘한다. 아직까지 PLA는 특별한 몇몇 기관에서만 시행되고 있다.

(2) 효과: 50~70%의 결절 부피 감소와 국소적 증상의 개선이 1~3회의 PLA 시술이나 여러 개의 광학 섬유를 사용한 1회의 시술 후 나타났다. 15명의 비중독성 갑상선 결절 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서 6개월 후 평균 8.2 ml에서 4.8 ml로 의미 있는 감소를 보였다.(58) Papini등(60)이 발표한 무작위 연구에서 비중독성 갑상선 결절환자를 PLA와 호르몬 억제요법, 단순 관찰 군으로 나누었고 6~12개월 관찰 후 PLA군은 50% 이상 부피감소를 보인 환자가 33%지만 나머지 두 군에서는 의미 있는 부피 변화를 보이지 않았다.

(3) 적응증: PLA는 갑상선 결절의 부피를 줄이는데 빠르고 효과가 높다. 그러나 치료의 정확도가 널리 사용되기 위해서는 부족하다. 주변 조직에 손상을 주지 않고 완전 절제가 힘들다. 이런 이유로 숙련된 시술자만 사용할 수 있다. 크고 양성이며 수술, RAI 등이 힘든 갑상선 결절에서 제한적으로 사용될 수 있다. 아직까지 PLA는 기존의 시술을 대체하지 못하며 미용적인 목적으로 사용해서도 안될 것이다.

결 론

진단 기술의 발달로 인해 과거에는 발견하지 못했던 무증상의 갑상선 결절이 증가하고 있어 새로운 접근 방법의 필요성이 대두되고 있다. FNA는 수술이 필요한 악성 결절을 찾는 데 민감도와 특이도가 가장 높은 검사 방법이다. 대부분의 결절은 양성이다. 갑상선 양성 결절의 자연사를 정확히 알고 있지 못하고 비수술적 방법의 장기 관찰 결과가 없기 때문에 궁극적인 치료방법은 아직 없다. 여러 가지 자료들이 발표되고 있지만 일관된 결론을 얻기에는 아직 부족하다.

만약 치료의 목적이 결절의 성장 조절에 초점을 가지고 있고 결절이 비독성, 무증상, 천천히 자란다면 주기적인 임상 관찰만 해도 충분할 것이다. 또한 수술의 적응증이 아니라면 역시 관찰만 하는 것이 좋을 것이다. 비록 갑상선 호르몬 억제요법이 일부의 갑상선 결절에 부피 감소 효과가 있으나 어떤 갑상선 결절에 효과가 있는지 밝혀지지 않았기 때문에 일상적으로 갑상선 호르몬 억제요법을 시행하는 것은 피해야 할 것이다. 그러므로, 양성 갑상선 결절에서 수술이 금기상황이고 크고 독성이 있거나 없으면 RAI가 우선적으로 고려 되어 된다. PEI는 주로 양성 결절 제거에 사용되어야 한다. PLA는 아직까지 실험적인 치료 방법이므로 수술이 금기되는 국소적인 증상이 있는 환자에게 사용을 해야 한다. 모든 갑상선 결절 환자에게 치료를 생각할 때는 치료의 위험과 그 이득에 대해 항상 염두를 두어야 한다.

REFERENCES

- 1) Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med 1996;156:2165-72.
- 2) Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. World J Surg 2000;24:934-41.
- 3) Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24:102-32.
- 4) Bennedbaek FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50:357-63.
- 5) Bennedbaek FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2493-8.
- 6) Pasiak JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon. World J Surg 2000;24:966-70.
- 7) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163-8.
- 8) Wesche MF, Tiel-van Buul MM, Smits NJ, Wiersinga WM. Ultrasonographic versus scintigraphic measurement of thyroid volume in patients referred for 131I therapy. Nucl Med Commun 1998;19:341-6.
- 9) Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy. Arch Surg 2001;136:334-7.
- 10) Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:401-14, ix.
- 11) Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4100-4.
- 12) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993;328:553-9.
- 13) American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006;12:63-102.
- 14) Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. Ann Intern Med 2005;142:926-31.
- 15) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid

- 2006;16:109-42.
- 16) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
- 17) Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
- 18) Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A, et al. Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-7.
- 19) Quadbeck B, Pruellage J, Roggenbuck U, Hirche H, Janssen OE, Mann K, et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:348-54.
- 20) Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
- 21) Costante G, Crocetti U, Schifino E, Ludovico O, Capula C, Nicotera M, et al. Slow growth of benign thyroid nodules after menopause: no need for long-term thyroxine suppressive therapy in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2004;27:31-6.
- 22) Wilders-Truschnig MM, Warnkross H, Leb G, Langsteger W, Eber O, Tiran A, et al. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:281-6.
- 23) Hintze G, Kobberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology* 1992;4:37-40.
- 24) Azizi F, Hedayati M, Rahmani M, Sheikholeslam R, Allahverdian S, Salarkia N. Reappraisal of the risk of iodine-induced hyperthyroidism: an epidemiological population survey. *J Endocrinol Invest* 2005;28:23-9.
- 25) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-7.
- 26) Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:5-12.
- 27) Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:32-40.
- 28) Bruno R, Ferretti E, Tosi E, Arturi F, Giannasio P, Mattei T, et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5692-7.
- 29) Larijani B, Pajouhi M, Bastanagh MH, Sadjadi A, Sedighi N, Eshraghian MR. Evaluation of suppressive therapy for cold thyroid nodules with levothyroxine: double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocr Pract* 1999;5:251-6.
- 30) Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-5.
- 31) La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, Gullo D, Vigneri R, Belfiore A. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. *Ann Intern Med* 1995;122:1-8.
- 32) Papini E, Bacci V, Panunzi C, Pacella CM, Fabbri R, Bizzarri G, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:507-13.
- 33) Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, Foz M, Sanmarti A. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:25-8.
- 34) Gharib H, James EM, Charboneau JW, Naessens JM, Offord KP, Gorman CA. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987;317:70-5.
- 35) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
- 36) Wemeau JL, Caron P, Schvartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-34.
- 37) La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, Cercabene G, Santonocito MG, Vigneri R, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4385-7.
- 38) Biondi B, Palmieri EA, Filetti S, Lombardi G, Fazio S. Mortality in elderly patients with subclinical hyperthyroidism. *Lancet* 2002;359:799-800.
- 39) Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
- 40) Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
- 41) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- 42) Koc M, Ersoz HO, Akpinar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:621-8.
- 43) Costante G, Crocetti U, Schifino E, Ludovico O, Capula C, Nicotera M, et al. Slow growth of benign thyroid nodules after

- menopause: no need for long-term thyroxine suppressive therapy in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:31-6.
- 44) Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999;159:1364-8.
- 45) Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:197-202.
- 46) Estour B, Millot L, Vergely N, Clavier A, Dhondt O, Caillot A, et al. Efficacy of low doses of radioiodine in the treatment of autonomous thyroid nodules: importance of dose/area ratio. *Thyroid* 1997;7:357-61.
- 47) Manders JM, Corstens FH. Radioiodine therapy of euthyroid multinodular goitres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 (Suppl 2):S466-70.
- 48) Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, Barentsz J, Corstens F, Kloppenborg P. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997;7:235-9.
- 49) Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Veje A, Hegedus L. Recombinant human thyrotropin markedly changes the ¹³¹I kinetics during ¹³¹I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:79-83.
- 50) Pena S, Arum S, Cross M, Magnani B, Pearce EN, Oates ME, et al. ¹²³I thyroid uptake and thyroid size at 24, 48, and 72 hours after the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone to normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:506-10.
- 51) Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3261-4.
- 52) Bennedbaek FN, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections. *Thyroid* 1999;9:225-33.
- 53) Bennedbaek FN, Hegedus L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5773-7.
- 54) Bennedbaek FN, Nielsen LK, Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:830-5.
- 55) Del Prete S, Caraglia M, Russo D, Vitale G, Giuberti G, Marra M, et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series. *Thyroid* 2002;12:815-21.
- 56) Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, Frusciante V, Varraso A, Liuzzi A, et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study. *Thyroid* 2000;10:985-9.
- 57) Zingrillo M, Torlontano M, Chiarella R, Ghiggi MR, Nirchio V, Bisceglia M, et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study. *Thyroid* 1999;9:763-7.
- 58) Dossing H, Bennedbaek FN, Hegedus L. Effect of ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation on benign solitary solid cold thyroid nodules - a randomised study. *Eur J Endocrinol* 2005;152:341-5.
- 59) Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004;232:272-80.
- 60) Papini E, Guglielmi R, Bizzarri G, Graziano F, Bianchini A, Brufani C, et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up. *Thyroid* 2007;17: 229-35.