

그레이브스병의 수술 후 병리학적 소견 분석

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원, ¹서울성모병원, ²부천성모병원, ³의정부성모병원 외과학교실

허동식 · 배자성¹ · 성기영² · 김정수³ · 박우찬

Analysis of Postoperative Pathological Findings of Graves' Disease

Dong Sik Heo, M.D., Ja Sung Bae, M.D.¹, Ki Young Sung, M.D., Ph.D.², Jeong Soo Kim, M.D., Ph.D.³ and Woo Chan Park, M.D., Ph.D.

Purpose: The diagnosis of Graves' disease can be clinically made by the findings of hyperthyroidism combined with eye signs or a diffusely enlarged goiter. The pathological findings of Graves' disease are hypertrophy and hyperplasia of the thyroid follicles. Surgical treatment for Graves' disease is indicated for patients with a suspicion of cancer, a large goiter, medical failure, patient preference or severe ophthalmopathy. The aim of this study is to determine the diagnostic accuracy of clinically diagnosed Graves' disease on the basis of the postoperative pathologic findings.

Methods: We performed a retrospective analysis of the medical records of the patients who were diagnosed as having Graves' disease since Jan 2000 at St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea. To confirm the pathological findings in this study, the patients who underwent surgical treatment were enrolled, and their pre-operative diagnostic tests were also reviewed.

Results: A total of 57 patients with Graves' disease underwent surgery due to medical failure in 45 (78.9%), ophthalmopathy in 25 (43.8%), huge goiter in 4 (7%), suspicion of cancer in 4 (7%), and others in 4 (7%). Thirty nine (68.4%) patients were female and total thyroidectomies were performed in 52 (91.2%) patients. The pathological reports of the thyroid specimens showed diffuse hyperplasia in 53 (92.9%), nodular hyperplasia in 2 (3.5%), Lymphocytic thyroiditis in 1 (1.8%) and Hashimoto's thyroiditis in 1 (1.8%). The diagnostic accuracy of preoperative antimicrosomal Ab, anti-TSHR Ab and a technetium 99m thyroid scan was 73.8%, 86.0% and 69.7%, respectively. Papillary

carcinoma was identified in 6 patients (10.5%).

Conclusion: The microscopic findings of 5 patients (7.0%) who were diagnosed clinically as having Graves' disease were not compatible with the criteria for a pathological diagnosis. Surgical treatment and confirmation of the exact pathology should be performed for the appropriate treatment. (Korean J Endocrine Surg 2010;10:88-92)

Key Words: Diagnosis, Graves' disease, Pathology

중심 단어: 진단, 그레이브스병, 병리

Department of Surgery, Yeouido St. Mary's Hospital, ¹Seoul St. Mary's Hospital, ²Bucheon St. Mary's Hospital, ³Ui-jeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서론

그레이브스병은 갑상선의 만성 자가 면역성 질환으로 갑상선 기능항진증과 함께 미만성 갑상선 종대, 안구 돌출, 심계항진 등의 임상적인 증상으로 진단하게 되며 이러한 임상적 특징을 보이지 않는 갑상선 기능 항진증의 경우에는 방사선동위원소 스캔으로 그레이브스병과 다른 결절성 갑상선 질환, 갑상선염, 이소성 갑상선 등과 구별할 수 있다. 검사실 소견으로는 갑상선 자극호르몬 수용체 항체(TSH-R Ab) 또는 미소체 항체(anti-microsomal Ab) 양성 및 T3, T4 농도 증가와 TSH 농도 감소가 진단에 도움이 된다. 그레이브스병의 진단에 대개 생검을 통한 조직학적 검사는 시행하지 않는다. 하지만 수술로 조직을 얻게 된 경우 병리학적으로는 갑상샘 세포의 비대와 미만성 증식의 소견으로 그레이브스병을 정의하게 된다.(1)

그레이브스병의 근본적인 치료 목표는 갑상선 호르몬의 분비를 정상상태로 환원시키는 것이며 이를 위해 항 갑상선 약제를 투여하거나 방사선 동위원소(Iodine 131)를 통한 치료가 이루어지지만 수술의 적응증에 해당하는 경우 즉 내과적 치료의 실패, 안구병증, 갑상선종의 증대로 인한 압박증상, 갑상선암의 동반 및 환자가 원하는 경우에는 수술적 치료가 시행된다.(2) 수술적 치료의 장점으로서는 즉각적이고 지속적인 효과 및 잡채된 갑상선암에 대한 치료 효과

책임저자 : 박우찬, 서울시 영등포구 여의도동 62
☎ 150-713, 가톨릭대학교 여의도성모병원 외과
Tel: 02-3779-1035, Fax: 02-786-0802
E-mail: wcpark@catholic.ac.kr
게재승인일 : 2010년 3월 30일

가 있으며 단점으로는 수술로 인한 합병증 및 흉터가 발생하지만 최근 술기의 발달로 그 비율이 감소하고 있다.(3)

저자들은 그레이브스병으로 수술을 받은 환자들의 병리학적 소견을 분석하여 수술 전 그레이브스병의 임상적 진단의 정확성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상

저자들은 2000년 1월부터 2009년 12월까지 가톨릭대학교 여의도성모병원 외과에서 그레이브스병으로 수술을 시행한 57예를 대상으로 의무기록 조사를 통해서 후향적 연구를 시행하였다. 이들의 연령, 성별, 수술 전 유병기간, 수술적 적응증, 진단적 검사의 방법, 수술 후 병리 소견, 동반암의 유무 그리고 수술방법 및 합병증 여부 등을 의무기록을 토대로 검토 분석하였다.

대상 환자의 진단 기준은 진단 시 시행한 T3, T4, TSH 검사로 갑상선 기능 항진증을 확인한 후 안구병증 및 미만성 갑상선 종대 등의 임상 증상을 보이는 경우나 임상 증상이 명확하지 않더라도 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 또는 미소체 항체 검사에서 양성 소견을 보이거나 방사선핵종(99mTc) 갑상선 스캔에서 미만성 섭취를 보이는 경우로 하였다.

그레이브스병의 수술 후 병리학적 진단 기준은 원주형의 주름진 상피와 적은 양의 콜로이드를 가진 갑상샘 소포의 비대 소견 및 미만성 증식으로 하였고 그 밖에 풍부한 수질성 콜로이드를 함유한 결절성 증식 및 Hürthle cell 화생을 동반한 소포위축과 미만성 림프구침윤 소견을 보이는 하시모토씨 갑상선염 등을 감별하여 진단하였다.

2) 진단의 정확도 비교

병리소견을 기준으로 수술 전 임상적 진단의 정확성을 비교하였고 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 또는 미소체 항체 및 방사선핵종(99mTc) 갑상선 스캔 등의 진단 방법의 정확도를 확인하였다.

3) 수술 전 처치 및 수술법

수술 전 7일간 Lugol 용액을 전처치하였고 빈맥이 있는 경우 베타차단제를 투여하였으며 수술 전 갑상선 기능 검사를 시행하여 정상 갑상선 기능 상태를 확인 후 수술을 시행하였다. 수술은 2000년부터 2003년까지는 주로 아전절제술을 시행하였고 2003년 이후는 전절제술만을 주로 시행하였으며 그 중 갑상선암이 의심되어 수술을 시행한 4예는 갑상선 전절제술 및 중앙구역 경부 림프절 청소술을 시행하였다.

결 과

1) 임상적 특징

전절제술을 시행받은 총 57예 중 남성은 18명, 여성은 39명으로 남녀 비는 1 : 2.2였고 나이는 평균 38.5 ± 11.5 세였다. 수술 전 증상발현 기간은 평균 3.0 ± 2.6 년이었고 수술로 제거된 갑상선의 평균 무게는 88.8 ± 58.5 g였다.

수술을 시행한 이유로는 내과적 치료 실패 45예(79%), 이중 안구병증이 동반된 경우는 25예(43.8%)였고 이밖에 경부 종물 4예(7%), 초음파 검사로 갑상선암이 의심되는 결절이 확인된 4예(7%), 환자가 수술을 원하는 경우 4예(7%) 등이었다. 수술 방법으로는 5예(8.7%)는 갑상선 아전절제술을 시행하였으며 나머지 52예(91.3%)는 갑상선 전절제술을 시행하였다.

수술 후 합병증으로 갑상선 위기가 1예(1.7%) 있었으며 출혈 2예(3.5%)는 바로 재수술을 시행하였고 5예(8.7%)에서

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients with Graves' disease (n=57)

Characteristics	Number	%
Gender		
Male : Female	18 : 39	
Age (yrs)	38.5 ± 11.5 (mean)	
Duration of disease (yrs)	3.0 ± 2.6 (mean)	
Indication of surgery		
Medical failure	45	79
Ophthalmopathy	25	43.8
Mass effect of goiter	4	7
Suspicious thyroid cancer	4	7
Patient preference	4	7
Extent of surgery		
Total thyroidectomy	52	91.3
Subtotal thyroidectomy	5	8.7
Complication of surgery		
Permanent nerve paralysis	0	0
Transient nerve paralysis	5	8.7
Permanent hypocalcemia	0	0
Transient hypocalcemia	6	10.5
Thyroid storm	1	1.7
Postoperative hemorrhage	2	3.5
Pathology		
Diffuse hyperplasia	53	92.9
Nodular hyperplasia	2	3.5
Hashimoto's thyroiditis	1	1.8
Lymphocytic thyroiditis	1	1.8
Concurrent PTC	6	10.5
Weight of thyroid (g)	88.8 ± 58.5 (mean)	

FNA = fine needle aspiration; PTC = papillary thyroid carcinoma; g = gram.

일시적인 애성을 보였으나 모두 회복되어 영구적인 손상은 없었다. 저칼슘혈증은 6예(10.5%)로 모두 2개월 내 회복되었고 그 밖에 수술로 인한 사망은 없었다. 총 43예(75.4%)는 합병증이 발생하지 않았으며 14예(24.5%)에서 발생한 합병증은 모두 일시적이었다(Table 1).

2) 병리학 소견

수술 후 병리학적 조직검사 결과 그레이브스병에 합당한 미만성 증식은 53예(92.9%)였고 이 밖에 결절성 증식이 2예(3.5%), 하시모토 갑상선염이 1예(1.8%), 림프구성 갑상선염이 1예(1.8%)였다. 갑상선암 동반된 경우는 6예(10.5%)로 모두 병리학적으로 유두암종으로 확인되었다(Table 1).

3) 임상적 진단의 정확성

수술 후 병리학적 진단을 기준으로 그레이브스병의 진단에서 미소체 항체검사는 민감도 75%, 특이도 50%, 정확도 73.8%를 보였고 갑상선 자극호르몬 수용체 항체검사는 민감도 89.3%, 특이도 33.3%, 정확도 86%를 보였고 방사선헤종 갑상선 스캔은 민감도 75%, 특이도 0%, 정확도 69.7%를 보였다(Table 2).

4) 동반된 갑상선암의 특성

갑상선암이 동반된 경우는 총 6예(10.5%)로 남녀 비는 1 : 2며 평균 나이는 30.5 ± 7.0 세였다. 이중 3예는 수술 전 초음파 검사를 통해 악성 의심 소견을 보였고 1예는 수술 전 세침흡인 검사를 시행하여 악성이 확인된 상태에서 수술을

시행하였고 2예는 우연종이었다. 병리학적 조직검사 결과 4예는 그레이브스병에 합당한 미만성 증식에 동반되었고 2예는 각각 하시모토 갑상선염과 림프구성 갑상선염에 동반되었다. 종양의 크기는 평균 0.9 ± 0.4 cm였다. 2예에서 갑상선의 침범 소견을 보였고 림프절 전이는 1예에서 확인되었고 중앙구역에 위치하였으며 우연종 2예는 경부 림프절 청소술을 시행하지 않아 전이 여부를 판단할 수 없었다(Table 3).

고 찰

그레이브스병의 진단은 임상적이고 생화학적으로 특징적인 증상 및 증후로 이루어진다. 검사실 소견으로 TSH, T3, T4를 통해 갑상선 기능 항진증을 확인하고 특징적인 안구병증 및 미만성 갑상선 종대 등의 임상적 양상으로 그레이브스병을 충분히 확진할 수 있다. 그러나 그레이브스병은 결절성 갑상샘종을 가지고 있는 환자들에게서 종종 발생하기도 하는데(12) 이러한 경우 진단에 혼동을 초래할 수 있다. 이처럼 임상적으로 진단이 불확실하거나 다른 질환과의 감별을 요하는 경우에 자가항체 및 방사선헤종 갑상선 스캔 등의 검사가 진단에 도움을 줄 수 있다.

그레이브스병과 다른 질환과의 감별을 위해 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체검사를 필수적으로 시행할 것인지는 논란의 여지가 있다.(4) 일부는 필수적으로 시행할 것을 주장하지만 일부는 임상적인 소견으로 충분하다고 주장한다. 본 연구에서 수술 전 자가항체 및 방사선헤종 스캔검사 결

Table 2. Efficacy of diagnostic methods of Graves' disease

Pathologic Graves' disease	Anti microsomal Ab* (n=42)		Anti TSH-R Ab [†] (n=50)		Technetium 99mTc scan [‡] (n=43)	
	+	-	+	-	+	-
+	30	10	42	5	30	10
-	1	1	2	1	3	0

*Sensitivity 75% Specificity 50% Accuracy 73.8%; [†]Sensitivity 89.3% Specificity 33.3% Accuracy 86%; [‡]Sensitivity 75% Specificity 0% Accuracy 69.7%.

Table 3. Characteristics in patients of Graves' disease with thyroid cancer

Age	Sex	Preop evaluation	Op procedure	Pathology	Tumor size (cm)	ETE	LN meta
30	F	US	TT	DH+PTC	0.7	+	-
28	F	US	TT	HT+PTC	1.3	-	+ (Level VI)
19	M	-	TT	DH+PTC	0.5	-	?
40	F	FNA	TT	DH+PTC	0.8	-	-
31	F	-	TT	DH+PTC	0.6	-	?
35	M	US	TT	LT+PTC	1.5	+	-

LN = lymph node; M = male; F = female; US = ultrasound; FNA = fine needle aspiration; TT = total thyroidectomy; DH = diffuse hyperplasia; HT = Hashimoto's thyroiditis; LT = lymphocytic thyroiditis; PTC = papillary thyroid carcinoma; ETE = extrathyroid extension.

과와 병리학적 검사결과를 비교하여 진단의 정확도를 분석한 결과 갑상선 자극호르몬 수용체 항체검사의 민감도 및 정확도가 다른 검사에 비해 높게 나타났다(민감도 89.3%, 정확도 86%). 갑상선 자극호르몬 수용체 항체검사 또는 미소체 항체검사 결과중 하나라도 양성인 경우와 병리학적 검사결과를 비교하여 진단의 정확도를 분석한 결과 민감도 92.3%, 특이도 33.3%, 정확도 89%를 보였다. 자가항체 검사와 방사선헤중 갑상선 스캔 검사, 즉 세가지 검사 중 하나라도 양성인 경우는 민감도 94.5%, 특이도 0%, 정확도 92.8%를 보였다. 자가항체 및 방사선헤중 스캔 모두를 시행한 경우 진단의 정확도가 올라가는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 대상자수가 적어서 높은 특이도를 얻기에는 한계가 있었다.

본 연구에서 수술 전 그레이브스병으로 진단하였으나 수술 후 병리학적 조직검사 결과 2예에서 결절성 증식으로 확인되었다. 두 경우 모두 수술 전 진단 과정에서 자가항체 및 방사선헤중 갑상선 스캔 검사를 모두 시행하였고 모두 양성 소견을 보였다. 수술을 시행한 이유는 항갑상선제 복용으로 내과적 치료를 장기간 시행했으나 증상이 개선되지 않고 약물의 부작용으로 인해 약물 치료를 중단한 것이었다. 결국 그레이브스병의 특징적인 임상적 양상을 통해 진단을 하거나 각종 진단적 검사들을 활용하는 데에도 한계가 있을 수 있으며 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 적절한 치료를 위해 조기에 수술적 치료를 시행하는 것이 도움이 될 수 있겠다고 생각된다.

그레이브스병에 특징적인 자가항체는 갑상선 자극호르몬 수용체 항체이지만 미소체 항체와 thyroglobulin (Tg) 항체 또한 존재한다. 반면 뒤의 두 가지 자가항체는 림프구 침윤과 갑상샘 세포의 파괴로 인한 갑상샘저하증이 나타나는 하시모토 갑상선염의 특징적인 항체이다. 많은 그레이브스병 환자들은 가벼운 림프구 갑상선염이 동반되어 있으며 일부에서 갑상샘항진증이 치료되어 갑상샘저하증으로 변하면서 갑상선염이 광범위하게 나타나기도 한다.(5) 서로 다른 질환으로 인식되고 있는 그레이브스병과 하시모토 갑상선염의 상관관계는 논쟁 중으로 갑상샘 자극호르몬 수용체에 대한 면역학적 반응과 림프구 침윤의 영향으로 그레이브스병에서 하시모토 갑상선염으로의 변화에 대한 가설이 제기되기도 한다. 본 연구에서 병리학적 조직검사 결과 2예에서 하시모토 갑상선염과 림프구성 갑상선염이 확인되었다. 두 경우 모두 수술 전 그레이브스병으로 진단되어 내과적 치료를 받았는데 진단과정에서 갑상선 자극호르몬 수용체 항체검사는 시행하지 않았으며 각각 갑상선 스캔과 미소체 항체검사만 시행하여 양성소견을 보였다. 두 경우 모두 갑상선암이 의심되는 결절소견으로 수술을 시행하였고 수술 결과 갑상선암이 확인되었다. 두 경우 수술 전 진단이 부정확하게 이루어진 것인지 내과적 치료를 통해 그레이브스병이 완화되었는지에 대한 연구는 더 필요하다고 생

각한다.

현재 그레이브스병에 대한 치료로 항갑상선제를 통한 약물치료, 갑상선 절제술 그리고 방사선 요법 등이 시행되고 있으며 각각 장단점을 갖고 있다. 이상적인 치료는 갑상선 중독증을 빠른 기간 내에 관해 시키고 정상 기능을 유지시키는 것이며 합병증을 최소화 하는 것인데 약물치료는 재발이 반복되며 증상 관해가 느린 단점을 보이고 방사선 요법은 치료 효과가 느리고 50% 이상에서 갑상선기능 저하증을 나타내게 된다.(6) 반면 수술은 최근 합병증 및 재발이 드물며 갑상선 기능의 정상화가 빠르게 지속적으로 이루어지는 장점이 있다. 치료방법의 결정에는 환자의 취향, 병의 진행 정도, 갑상선의 크기 및 의사의 취향도 작용한다. 본 연구에서는 내과적 치료 실패 및 안구병증이 수술을 시행한 주요 이유였으며 이는 Weber 등(7)의 보고와 비슷하였다.

그레이브스병과 갑상선암이 동반되는 경우에 유병률은 0.76%에서 9.9%까지 보고되고 있고(8) 본 연구에서는 10.5%로 나타나고 있다. 그레이브스병 환자들의 경우 갑상선 조직의 증식으로 인해 이학적 검사로 갑상선암을 발견하기 어려우며 주기적인 추적검사가 필요하다. 검사 방법으로 갑상선 신티그래피(scintigraphy)는 냉결절 발견율이 5.8%에서 12%로 보고 되고 있는 반면 갑상선 초음파는 결절 발견율이 20.8%에서 33.7%로 보고되고 있다.(9-12) 세침흡인 검사는 그레이브스병에 동반된 결절의 악성여부를 감별하는데 이용할 수 있으나 그레이브스병에 동반된 암종은 대체로 크기가 작으며(13,14) 출혈 위험성이 높아서 검사 시행이 어렵고 과 형성된 조직의 특성상 세포학적 진단이 쉽지 않다.(11) 본 연구에서 갑상선암이 동반된 6예 중 1예는 수술 전 초음파 검사에서 발견되지 않았고 1예는 세침흡인 검사에서 음성소견을 보였다. 따라서 그레이브스병 환자들의 치료에 있어 갑상선암의 동반 가능성을 염두에 두고 암의 조기 발견을 위해 면밀한 진찰 및 주기적인 갑상선 초음파 검사 등의 선별 검사가 필요하겠으며 그레이브스병으로 수술적 치료를 할 경우 갑상선 전절제술을 통해 효과적인 치료 결과를 얻을 수 있겠다.

결론

그레이브스병의 진단은 갑상선 기능항진증에 미만성 갑상선종대와 안구병증과 같은 임상적 증상을 기반으로 이루어지고 필요한 경우 자가항체 검사 및 방사선헤중 갑상선 스캔을 진단에 활용한다. 이 가운데 대부분은 수술 후 병리학적으로 그레이브스병으로 확인되지만 일부에서 다른 질환(결절성 증식, 하시모토 갑상선염, 림프구성 갑상선염)으로 확인되어 이들 질환에 대한 적절한 치료가 요구된다. 따라서 내과적 치료에 반응하지 않는 경우나 수술의 적응증에 해당되는 경우에는 수술적 치료를 통해 병변을 제거하

고 정확한 조직병리를 확인하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1236-48.
- 2) Gittoes NJ, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998;55:543-53.
- 3) Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? *Eur J Surg* 1997;163:651-7.
- 4) Davies TF, Roti E, Braverman LE, DeGroot LJ. Thyroid controversy--stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3777-85.
- 5) McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, et al. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology* 2007;148:5724-33.
- 6) Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmo during the period 1970-1974. *J Intern Med* 1991;229:435-42.
- 7) Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg* 2006;191:400-5.
- 8) Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11:407-12.
- 9) Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305-11.
- 10) Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000;87: 1111-3.
- 11) Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52.
- 12) Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999;159:1705-8.
- 13) Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:886-9.
- 14) Kobayashi Y, Morikawa Y, Haruta T, Fujii R, Meguro H, Hori M, et al. Clinical evaluation of cefotaxime in the treatment of purulent meningitis in children. *Jpn J Antibiot* 1981;34:946-54.