

## Autoimmune Thyroid Diseases

Jong Ryeal Hahm

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Autoimmune thyroid disease is characterized by the presence of autoantibodies against thyroid peroxidase (TPO), thyroglobulin (Tg), and the thyroid stimulating hormone receptor (TSHR). The thyroid gland is a site of autoantibody secretion in autoimmune thyroid disease by the B cells infiltrated into the thyroid. Hashimoto's thyroiditis, a chronic autoimmune thyroid disease, characterized by the occurrence of high levels of serum thyroid antibodies for TPO and Tg and goiter, is the most common type of thyroiditis. A firm, diffuse, painless goiter is the most common initial finding in Hashimoto's thyroiditis. Some patients have atrophic thyroid glands rather than goiter, which may represent the final stage of thyroid failure in Hashimoto's thyroiditis. Levothyroxine is the treatment of choice for Hashimoto's thyroiditis presenting overt hypothyroidism. Patients with Hashimoto's thyroiditis and a thyroid nodule should undergo fine-needle aspiration biopsy to rule out lymphoma and thyroid carcinoma. Graves' disease is the most common cause of spontaneous hyperthyroidism in patients younger than 40 years of age. Patients with Graves' disease reveal heterogeneous lymphocytic infiltration without follicular destruction and also show various clinical presentations.

**Key Words:** Hashimoto Disease; Graves Disease; Thyroiditis, Autoimmune

책임저자: 함 종 렬

우 660-705, 경남 진주시 강남로 79,  
경상대학병원 교수연구동 209호  
Division of Endocrinology and Metabolism,  
Department of Internal Medicine,  
Gyeongsang National University,  
79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea  
Tel: +82-55-750-8736  
Fax: +82-55-758-9122  
E-mail: hahm5855@naver.com

Received 26 August 2012  
Revised 11 October 2012  
Accepted 18 October 2012

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서 론

갑상선은 인체에서 가장 큰 내분비선으로 무게는 약 20 g이며, 풍부한 모세혈관 망이 여포 주위를 감싸고 있으며, 많은 교감신경과 부교감신경의 말단이 여포에 접촉되어 있다. 여포 벽은 단층의 여포 상피세포로 되어 있고, 여포 내부에는 단백질의 교질(colloid)이 들어 있는데, 교질의 75% 이상은 티로글로불린(thyroglobulin, Tg)이다. 인체의 가장 흔한 자가면역질환인 하시모토 갑상선염과 그레이브스병(Graves' disease)이 갑상선에 주요 병소를 두고 발생한다[1,2]. 본 원고에서는 이 두 질환의 임상 양상과 진단 및 치료에 대해서 논하였다.

### 본 론

#### 1. 하시모토 갑상선염

##### 1) 역학

하시모토병은 자가면역성 갑상선 질환 중 가장 유병률이 높은 질환으로, 유병률이 전 인구의 3-4%에 달한다[1-3]. 여성에서 남성보다 3배 빈도가 높고 30대에서 50대 사이의 연령에서 호발한다. 뚜렷한 유전적인 소인을 보이는데, Human Leukocyte Antigen (HLA)-B8과의 관련이 잘 알려졌다. HLA-DR5인 환자에서는 갑상선종대가 흔한 경향이 있고, HLA-DR3인 환자에서는 위축성 병변이 흔하다[3-5]. 항 thyroid peroxidase (TPO) 항체와 항 Tg 항체가 높은 역가의 양성을 보이며, 이 점이 다른 갑상선염과의 감별에 도움이

된다. 항 thyroid stimulating hormone (TSH) 수용체 항체도 흔히 양성이나, 대개 차단 항체로서 TSH의 작용을 차단한다. 간혹 갑상선 자극 면역 글로불린(thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI)도 양성이며, 하시모토병 환자에서 그레이브스병의 양상이 나타날 수 있는데, 이 경우를 hashitoxicosis라 한다[3,6]. 조직 소견상 림프구 침윤이 극심하여 여포 구조를 파괴하며, 림프소포나 배여포를 볼 수 있고, 이러한 조직 소견이 하시모토병의 가장 특징적 소견으로서 다른 갑상선염과의 차이이다. 림프구 침윤이 너무 심할 경우 갑상선에 생긴 림프종과의 감별이 어려울 수 있으며, 실제로 하시모토병 환자에서는 갑상선의 림프종이 잘 생긴다[3,7,8]. 하시모토병의 갑상선 조직에는 림프구 침윤 외에 심한 섬유화도 보이며, 여포 세포들의 호산성 변성도 동반한다.

하시모토병이 진행되는 양상은 원인 자가항체의 성격에 따라 다르다. 차단 항체의 역가가 높은 환자는 갑상선이 진행적으로 위축될 것이며, TSI가 양성인 환자에서는 갑상선의 종대를 보일 것이다[9].

## 2) 임상증상과 진단

첫 발병한 환자의 75%는 갑상선의 종대와 정상 갑상선기능을 보이며, 나머지 예들은 위축성 병변으로서 갑상선이 만져지지 않는다. 갑상선기능저하증은 첫 내원 당시 20%의 예에서 보이며, 일시적 또는 지속적인 hashitoxicosis는 5% 이하의 예에서 나타난다. 하시모토병에서의 자가면역 장애는 그레이브스병 때와 원리는 같으나, 그레이브스병에서는 TSI가 주 역할을 하는 반면, 하시모토병에서는 차단 항체가 주된 발병 요인이다[3,9,10]. 또한 그레이브스병에서도 다소의 림프구 침윤이 있지만, 하시모토병에서는 침윤의 정도가 훨씬 더 심하고 파괴적이다[11]. 하시모토는 그레이브스병과는 달리 다른 자가면역성 질환과의 관련이 훨씬 더 흔하며, 부신, 부갑상선, 뇌하수체, 생식선, 췌장 베타세포의 자가면역성 파괴 및 원발성 혈소판 감소성 자반증, 쇠그렌 증후군, 홍반성 낭창 등의 발병과 연관성이 높다[3,12].

갑상선은 대칭적으로 크고, 튼튼하거나 말랑말랑한 정도를 보이며, 표면은 약간 우둘투둘하게 촉진된다. 간혹 갑상선의 크기와 정도가 주위 기관을 압박할 만큼 진행될 수도 있는데, 이 경우 연하장애나 기도 협착을 야기할 수도 있다. 때로는 갑상선의 한 엽만 만져지거나 하나의 결절처럼 만져질 수도 있는데, 이는 갑상선의 다른 부위가 위축이 심해 만져지지 않기 때문이다. 검사 소견상, 항 TPO 항체가 90%, 항 Tg 항체는 60%의 예에서 대체로 높은 역가의 양성을 보인다. T<sub>4</sub>와 TSH치는 정상인 경우가 많으나, 갑상선기능저하증이 있으면 TSH치 상승과 T<sub>4</sub> 및 유리 T<sub>4</sub>치의 저하를 보인다. RAI 스캔에서 갑상선의 RAI 섭취율은 환자에 따라 정상, 증가, 감소를 다 보일 수 있으나, 갑상선 내의 부분 부분에 따라 섭취가 불규칙하게 나타난다[3]. 하시모토병에서 갑상선암의 발병 빈도가 높지는 않으며, 하시모토병은 갑상선암의 전구 병변이 아니다. 단, 갑상선의 림

프종은 하시모토병과 관련이 있다[3,8]. 갑상선에 발생하는 림프종은 그 발생 빈도가 매우 낮지만, 하시모토 갑상선염 환자에서의 위험도는 일반인에 비해 60배 이상이다. 따라서 하시모토 갑상선염 환자에서 뚜렷한 결절이 동반된 경우 반드시 세포 흡인 및 생검을 통해 림프종이나 갑상선암을 배제해야 한다.

## 3) 치료

하시모토병의 원인인 자가면역 장애 자체에 대한 치료법은 아직 없다. 치료의 목적은 정상 갑상선기능 상태 도달 및 유지이고 만약 압박 증상이 있다면 이를 해소하는 것이다. T<sub>4</sub>치가 낮고 TSH치가 높은 환자에서는 T<sub>4</sub>를 투여하는 것이 당연하다. TSH가 약간 상승하고 T<sub>4</sub>치는 아직 정상인 때에도 T<sub>4</sub>를 투여하여 갑상선종대와 갑상선기능저하증으로의 진행을 예방할 수 있다. 갑상선이 매우 커진 환자에서 갑상선종대나 압박 증상이 개선되지 않는 경우에는 수술이 권고될 수도 있다. 일시적인 hashitoxicosis의 경우는 β-차단제를 투여하나, 지속적인 갑상선기능항진증을 보일 때는 항갑상선제의 투여가 필요하다[3,13].

## 4) 일시적 갑상선중독증을 동반한 아급성 무통성(림프구성) 갑상선염

일시적인 갑상선중독증을 동반한 아급성 무통성 갑상선염은 silent thyroiditis, 아급성 림프구성 갑상선염 또는 일시적 갑상선중독증을 동반한 만성 갑상선염(chronic thyroiditis with transient thyrotoxicosis, CT/TT)이라고도 한다. 이 질환의 특징은 일시적인 갑상선중독증과 갑상선 조직 내의 림프구 침윤이 특징적으로 하시모토병과 비슷한 점이 많지만, 림프구 침윤이 덜 심하며 배여포(germinal follicle)를 형성하지 않는 점에서 하시모토병과 다르다. 또한 질병 경과가 만성적인 것이 아니라 self-limited한 양상을 보인다. 출산 후 흔히 발병하여 '산후갑상선염'이라는 형태로 발생하기도 하고, 출산 등의 특별한 유발요인 없이 산발적으로도 발병하기도 하는데 이 경우 '아급성 무통성 갑상선염'이라고도 한다. 이 질환은, 종전에 요오드 공급이 부족했던 내륙지방에서 식품에 요오드를 첨가하면서 빈발하였다고 하며, 산후갑상선염은 임신부의 5-15%에서 발병한다. 병인은 자가면역 장애일 것으로 추정되며, 바이러스 감염과는 상관이 없다.

전형적인 예에서는 갑상선중독증의 증상을 보이면서 갑자기 발병한다. 쉽게 신경질을 내고, 더위를 잘 못 참으며, 빈맥, 체중 감소를 호소하기도 하는데, 약 반수의 환자에서 갑상선이 촉진 상 약간 커지고 튼튼해지나, 통증은 없다. 일부 환자는 초기의 갑상선중독증을 인지하지 못하고 지나친 후, 갑상선기능저하증 상태로 방문한다. 산후갑상선염의 경우는 대개 출산 3-6개월 후에 발병하며, 임신 중 면역 관용에 의해 억제되었던 면역 장애가 발현한 것으로 생각되는데, 발병 초기에 갑상선중독증이 일시적으로 보이다가, 이후 간혹 갑상선기능저하증으로 진행된다. 초기의 갑상선기능항진증

은 2-4개월 지속되며, T<sub>4</sub>와 T<sub>3</sub>치가 상승하지만 T<sub>4</sub>치가 상대적으로 더 높은 것은 파괴된 여포에서 유리가 많이 되었기 때문이다. 항갑상선 항체, 특히 항 TPO 항체가 흔히 양성이지만 역가는 낮다. 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)은 정상이거나 약간 증가하며, 이것이 아급성 동통성 갑상선염과의 감별에 도움이 된다. 갑상선 RAI 섭취율의 감소를 보이며, 그레이브스병에서 보이는 안병증이나 경골전방 점액수종은 없고 TSI치는 정상인데, 이러한 소견들이 그레이브스병과의 감별에 도움이 된다. 조직 소견상 현저한 림프구 침윤을 보이는데, 진단을 위해 생검까지 할 필요는 없다. 치료는 환자를 안심시키고 관찰하는 것이 주이며, 갑상선중독증이 있을 때 증상 완화를 위해 β-차단제를 쓸 수 있고, 당류코르티코이드의 투여는 필요없다. 갑상선기능저하증이 지속될 경우 T<sub>4</sub> 대체요법을 시행할 수 있지만, 대개 저절로 정상 갑상선기능상태로 회복된다. 항TPO 항체가 지속적으로 양성인 환자들에서는 재발 또는 지속적인 갑상선기능저하증이 생길 가능성이 높다고 한다 [13,14].

## 2. 그레이브스병(Graves' disease)

그레이브스병은 바세도병(Basedow's disease)이라고도 하며, 갑상선 호르몬의 과잉생산 및 과잉분비와 미만성 갑상선종이 가장 뚜렷한 소견이다. 부가적인 특이한 소견으로 안구돌출, 정강이뼈 앞 점액수종과 드물게 말단 병변이 있다. 이 부가적인 특이한 소견들이 같이 나타나는데는 드물고, 이 소견들의 경과는 매우 다양하다.

### 1) 원인과 병태생리

그레이브스병 역시 자가면역성 질환으로, B림프구가 생산한 면역글로불린들이 TSH 수용체에 결합하고 이를 자극하여, 갑상선의 크기를 키우고 호르몬 분비를 증가시켜 발병한다[15]. 이 면역글로불린, 즉 항체들은 TSH 수용체를 항원으로 인식하여 결합하고, TSH처럼 작용하므로 TSI라고 칭한다. TSI 외에도 다른 항 TSH 수용체 항체들이 그레이브스병 및 기타 자가면역성 갑상선 질환들, 즉 하시모토병 등에서 보이는데, 이들은 갑상선을 크게 할 수 있지만 호르몬 생산을 증가시키지는 않는다. 이 항체들 중에는 TSH 수용체와 결합하여 TSH의 작용을 차단하고 갑상선을 위축시키는 '차단 항체'도 있다. 자가면역성 갑상선 질환에서 보이는 항 TSH 수용체 항체들은 매우 다양하여 폭넓은 갑상선 질환의 양상을 유발하는데, 이 폭의 한쪽 끝에 그레이브스병이 있고, 반대쪽 끝에 갑상선기능저하증으로 진행된 갑상선 위축이 있는 것이다. 그레이브스병 환자의 20-40%에서 나타나는 안구돌출의 원인이 되는 특이 항체의 존재와 역할에 대해서는 아직 불명하나, 안구후방에 있는 섬유아세포, 근육세포 및 TSH 유사 항원에 대한 항체들이 발견되었으며, 안구후방의 섬유아세포에는 TSH 수용체와 유사한 단백질

발현되어 있음이 알려졌다[15,16]. TSI는 하시모토병 환자들의 일부와 그레이브스병 환자의 가족들 중 상당수에서도 양성이나, 차단 항체도 같이 존재하여 갑상선기능항진증의 발병을 막고 있는 것으로 보인다[17].

어떤 요인들이 TSH 수용체에 대한 자가항체의 생산을 유발하는지에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않고 있다. T림프구의 억제 기능의 유전적 결함이 원인으로 지적되는데, 면역 감시 체계의 결함으로 인해 TSH 수용체를 외인성 항원으로 오인하는 T helper cell line이 증식하여, B세포의 항 TSH 수용체 항체 생산이 허용된 때문이라고 한다. 한편으로, 바이러스 감염 후 생성된 특정 시토카인(cytokine)이 여포세포를 자극하여 여포세포 표면에 class II 분자들이 발현되면, T세포들이 TSH 수용체를 외인성 항원으로 인식하고 B세포의 항 TSH 수용체 항체 생산을 허용한다는 설도 있다. 이러한 유전적 및 환경적 요인들에 의한 면역 기전의 장애는 자가면역성 갑상선 질환 발병에 상호 기여할 것으로 추정된다[15,18,19].

이러한 자가면역성 장애를 촉발시키는 인자들로는 요오드 결핍 지역에서 요오드 공급을 증가시킨 후 그레이브스병이 빈발하는 것으로 보아 요오드 과잉에 의해서, 그리고 바이러스나 세균 감염, 혹은 당류코르티코이드 복용 중단이나 스트레스, 출산, 리튬 투여 등이 거론된 바 있다. 이 중에 스트레스는 유발 요인이기보다는 이미 있던 그레이브스병의 증상을 악화시키는 것으로 보이고 출산과 관련해서는 임신 중 상대적인 면역 관용이 출산 후 자가면역 기전이 활성화되는 것에 의한 것으로 생각된다[15].

### 2) 병리 소견

갑상선은 커지고 혈류가 증가한다. 갑상선의 실질은 비후와 증식을 보이는데, 여포세포는 키가 커지고, 여포 내 교질의 양은 감소한다. 림프구의 침윤이 현저한데, 이 림프구에서 자가항체를 생산하는 것이다. 요오드를 투여하면 교질의 양이 증가하고 혈류는 감소하여, 갑상선의 경도는 더 단단해진다. 항갑상선제 투여 중에 갑상선이 더 커질 수 있는데, 용량이 과하여 기능저하가 유도되었거나 용량이 모자라 TSH 수용체 차단이 불충분하여 갑상선이 더 커졌기 때문이다. 갑상선중독증이 심할 때는 근육 위축이나 근육세포의 변성, 심장 비후, 림프구 침윤을 동반한 초점성 간 괴사, 골밀도의 감소, 탈모 등을 보일 수 있다[15].

그레이브스병의 안병증은 안구후방 내용물의 증가로 인해 안구가 전방으로 돌출되는 것인데, 안구후방 조직에는 림프구, 미반세포, 형질세포 등의 현저한 침윤과, 히아루론산 등 점액다당류의 대량 축적을 보인다. 안구 주변 근육들에도 부종, 염증세포의 침윤과 점액다당류의 축적이 보이고 더 진행되면 섬유화가 일어나며 경골전방 점액수종에도 다량의 림프구 침윤과 점액다당류의 축적을 보인다.

### 3) 임상소견

그레이브스병에서는 갑상선중독증의 공통적 소견인 신진 대사의 증가 및 다수 장기의 기능 장애 외에 부가적으로 자가면역 장애에 의한 특이한 증상이 나타나며, 이러한 증상들이 질병 경과와 증에 각각 독립적으로 나타나거나 그 심한 정도가 변하므로 진단과 평가에 면밀한 관찰을 요한다.

전형적인 증례를 보면, 젊은 여성이 최근 신경질을 자주 내고, 쉽게 흥분하고 감정 조절을 못하며, 불면증에 의해 증상이 악화된다. 말이 빠르고, 안절부절하며, 대변을 자주보고, 식욕은 좋으나 체중이 감소한다. 간혹 식욕 증가로 인해 특히 젊은 연령에서는 고열량 식품을 많이 먹어 체중이 증가하는 예도 있으나 일부 여성은 식욕이 오히려 감소하는 경우도 있다. 월경량 감소나 무월경을 호소하기도 한다[20].

신체 진찰에서 피부가 따뜻하고 축축하며 비로드천과 같은 감을 준다. 두발은 가늘어지고 빗질할 때 잘 빠지며, 손톱이 깨지거나 빠질 수 있다. 남성 환자에서 간혹 여성유방을 보이는데, 이는 과잉 생산된 갑상선 호르몬이 간에서 성호르몬결합글로불린(sex hormone binding globulin, SHBG) 합성을 증가시키고 결국 테스토스테론(testosterone)의 감소, 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 증가, 고환의 에스트라디올(estradiol, E2)과 testosterone 생산 증가 등으로 이어진다. 그런데 SHBG는 E2보다 testosterone에 친화력이 더 높아 결국 에스트로겐/안드로겐 비의 증가를 유도하여 여성유방이 나타나는 것으로 보인다[21]. 수지 진전은 손가락을 쭉 펴게 하면 잘 볼 수 있으며, 건 반사(tendon reflex)가 항진되어 있다. 갑상선중독증에서의 눈 증상은 교감신경계의 흥분에 의한 것으로, 아래 위 안검 사이의 간격이 커져서 위쪽을 보게 하면 눈동자와 아래 안검 사이에 공막이 보이며(lid lag), 자주 깜박인다. 이런 증상들은 갑상선중독증 자체로 인한 것이고 그레이브스병의 '안병증'이라 함은 자가면역 장애로 인한 안구돌출을 말한다[15,22-24].

심혈관계 증상이 현저할 수 있는데, 동성빈맥, 맥압 상승 및 수축기 고혈압이 흔하다. 이완기 고혈압은 드물고, 오히려 갑상선기능저하증에서 흔하다. 심박동이 강력하고 심낭 마찰음(friction rub)이 들릴 수 있으며, 제1심음이 커지고, 제3심음이나 수축기 잡음이 들릴 수 있다. 부정맥, 특히 심방세동이 흔하며, 심부전의 발생에 기여할 수 있다[15,25].

근육 위축이 흔히 보이며, 저칼륨혈증성 주기성 마비는 아시아계 남성 환자들에서 흔히 발견된다. 뼈 교체율 증가로 12 mg/dL 정도까지의 경미한 고칼슘혈증이 보일 수 있다. 10% 이내의 환자에서 alkaline phosphatase 상승, 직접 빌리루빈 증가, 경미한 빈혈, 중등도의 중성구 감소 등 검사소견 이상을 보인다[21,26]. 신세뇨관성 산혈증(renal tubular acidosis) 및 면역 복합체 신염(immune complex nephritis)과의 관련도 보고되었다[27].

노령의 그레이브스병 환자에서는 갑상선중독증의 증상이 상당

히 변형되어 나타난다. 환자는 흔히 신경질적이기보다는 무감각(aphathetic)하게 보이며, 심혈관계 증상과 심한 근육위축 및 체중 감소가 주 증상으로 나타난다. 부정맥이 흔한데, 통상의 치료에 잘 듣지 않는다. 설명이 잘 안 되는 심방세동 또는 심부전이 있거나, 최근에 협심증의 발병 또는 악화를 보이는 노인에서는 갑상선 호르몬을 측정하여 갑상선중독증에 의한 것인지를 꼭 확인해야 한다[15,28].

### 4) 특징적 증상

자가면역 장애로 인한 증상들, 즉, 갑상선종대, 침윤성 안병증(ophthalmopathy), 피부병증(dermopathy), 말단병증(acropathy)이 상기의 갑상선중독증 증상들과 같이 보이면 그레이브스병이 갑상선중독증의 원인임을 시사한다. 갑상선의 축진에서, 갑상선은 대개 미만성으로, 양 엽이 대칭적으로, 정상보다 2-6배 커져 있다. 갑상선에 결절이 만져질 수도 있는데, 갑상선암이 공존하는 경우일 수도 있으므로 따로 평가해야 한다. 실제로 두 질환은 매우 흔하므로 한 환자에서 공존할 수 있다[29]. 그레이브스병이 갑상선암의 전구 병변은 결코 아니지만, 그레이브스병이 있는 환자에서 발생한 암은 진행이 빠르다는 보고가 있으나 확인된 것은 아니다.

가장 특징적인 것은 안병증이며, 그레이브스병 환자의 20-40%에서 임상적으로 관찰되나, 별도의 치료가 필요한 경우는 5% 정도이다. 환자는 눈물이 많고, 밝은 빛을 싫어하며, 이물감, 복시, 시력 감퇴를 호소한다. 안병증의 병변은 안구후방 조직의 앞쪽에서 시작하여 뒤쪽으로 진행된다. 눈 주위와 결막 부종은 안외정맥이 막혀 일어난다. 안구주변 근육의 부종과 섬유화로 인해 안검후퇴와 안구운동장애가 나타나서 복시의 증상을 보이며, 상향 주시장애가 가쪽 주시장애보다 흔하다. 안구돌출은 외안근 및 안구후방 조직의 부종과 히아루론산 침착에 의한 것인데, 진행되면 안구의 운동장애는 더 심해지며, 눈을 감을 수가 없어 각막의 염증과 궤양이 유발되므로 각막의 건조나 감염을 예방하는 조치가 필요하다. 외안근들의 팽창으로 시신경이 압박 받으면 시력 감퇴, 시야 장애, 색채 인식 장애 및 유두부종 등이 유발되며, 안구돌출 없이도 나타날 수 있다. 안병증 환자들 중 5-14%에서는 외견상 한쪽 눈에만 안병증이 보이는데, CT로 평가해 보면 거의 모두에서 양쪽 눈에 다 병변이 있다. 간혹 갑상선기능이 정상 또는 정상 이하인 환자에서도 안병증을 보일 수 있다(euthyroid Graves' disease)[15,16,22-24,30]. 전신적 임파선병변(lymphadenopathy)이나 비장종대(splenomegaly)를 보이는 환자도 있으나, 그레이브스병 환자에서는 다른 자가면역성 질환이 공존하는 경우는 흔치 않다.

### 5) 진단과 감별 진단

전형적인 증상이 있는 그레이브스병 환자에서의 진단은 용이하며, 검사 중목은 혈청 유리 T<sub>4</sub>, 총 T<sub>3</sub> 및 TSH 측정이면 충분하다. 추가적인 검사는 주로 치료 지침을 결정하기 위해 시행한다. 총 T<sub>3</sub>와

유리 T<sub>4</sub>는 대부분의 환자에서 현저히 높으며, TSH 수용체에 대한 자극이 극심할 때는 총 T<sub>3</sub> 상승이 유리 T<sub>4</sub> 상승보다 더 현저하다. 간혹 T<sub>3</sub>만 상승한 경우가 있는데 T<sub>3</sub> toxicosis라고 하며, 그레이브스병 발병 초기나 재발 초기에 흔히 보인다[31]. 그레이브스병에서 TSH는 측정 가능치 이하이며, 이로써 뇌하수체의 TSH 생산 선종이나 갑상선 호르몬 저항성에 의한 갑상선 호르몬 상승을 감별할 수 있다. 경증의 환자, 노령 환자, 다른 질환과 공존하는 경우 등에서는 임상적 증상만으로 진단이 어려울 수 있으나, 혈청 유리 T<sub>4</sub>, 총 T<sub>3</sub> 및 TSH를 측정하면 평가와 진단에 무리가 없으며, TSH가 측정 가능치 이하라면 거의 확실하다[15].

다른 질환과 공존할 경우에는 총 T<sub>3</sub>의 증가가 미미할 수 있고, 간혹 유리 T<sub>4</sub>의 증가도 뚜렷하지 않은데, 이런 경우 rT<sub>3</sub> 또는 TSI의 측정이 진단에 도움이 될 수 있다.

갑상선중독증 환자에 대한 갑상선의 촉진에서, 결절이 있거나, 압통이 있거나, 또는 갑상선이 만져지지 않는 경우가 간혹 있는데, 이러한 상황들에서는 방사성 핵종(technetium-99m 혹은 방사성요오드)을 이용한 스캔이 감별 진단에 큰 도움이 된다. 촉진된 결절이 스캔에서 냉결절로 나타나면 별도의 결절성 질환이 공존함을 의미하므로 세포검사나 조직검사로 따로 평가해야 하며, 열결절이면 호르몬-생산 갑상선 선종, 독성 결절을 의심해야 한다. 갑상선에 압통이 있고 스캔에서 섭취의 감소를 보이면 아급성 갑상선염을 시사한다. 촉진에서 갑상선이 만져지지 않는 환자들에서는 스캔으로 흉골 후방의 갑상선종대가 있는 그레이브스병인지를 확인해야 한다[13, 15, 29]. 촉진에서 갑상선이 만져지지 않고, 스캔상 방사성 핵종이 과다 섭취되는 곳도 없다면, 갑상선 호르몬 복용으로 인한 갑상선중독증일 가능성이 크며, 이때 혈청 Tg치는 현저히 감소되어 있다.

소수의 환자에서, 갑상선중독증의 증상이 없이 한쪽 또는 양쪽 눈의 안병증을 보이는데, 이런 환자들은 대개 혈청 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>가 정상상한 정도이고 TSH는 정상 하한 정도이다. 이런 경우를 ‘정상 갑상선기능 안구병증’ 혹은 ‘정상 갑상선기능 그레이브스병’이라고 한다 [32].

갑상선중독증과 비슷한 증상을 보이는 질병들이 몇 있는데, 대체로 갑상선 호르몬 농도는 정상이다. 갈색세포종 환자는 더위를 못 참고, 다한, 빈맥, 고혈당 등을 보이며, 불안 신경증 환자는 신경과민, 진전, 허약감, 빈맥, 체중 감소를 호소하지만 혈청 갑상선 호르몬 및 TSH를 측정하여 감별할 수 있다.

6) 치료

하시모토 갑상선염과 마찬가지로 다른 자가면역질환과 달리 면역 조절제는 그레이브스병의 주 치료제가 아니다. 갑상선기능항진증의 치료 목적은 갑상선 호르몬의 분비를 감소시키는 것이며, 세 가지 주요 치료법이 있는데, ① 항갑상선제를 투여하여 갑상선 호르몬 생산 과정에서 thyroperoxidase를 억제하는 것, ② 방사성요

오드(<sup>131</sup>I) 투여, ③ 외과적 수술 요법이다[15]. ②와 ③의 방법은 갑상선 조직을 감소시키는 것이다. 대체로 항갑상선제 투여나 방사성요오드 투여로 치료하는데, 둘 중의 선택은 질병의 경과와 심한 정도 및 의사의 선호도와 경험에 따라 결정된다. 병의 원인인 자가면역 장애의 정도가 예측 불허로 변화하고, 갑상선중독증의 증상도 완화와 악화를 거듭하므로, 그레이브스병의 자연 경과는 변동이 심하다. 따라서 그레이브스병 환자는 거의 평생 추적 관찰해야 한다.

그레이브스병 환자의 10-20%는 저절로 회복되며, 치료받지 않은 환자들 중 약 반수가 20-30년 후에 갑상선기능저하증이 되는데, 장기간에 걸쳐 자가면역 기전에 의해 갑상선이 파괴되기 때문이다. 그러나 갑상선중독증이 병의 진행 중 거의 모든 신체 장기 조직에 손상을 주는 것을 감안하여, 모든 환자에게 적극적인 지속적 치료를 꼭 시행해야 한다[15].

(1) 항갑상선제 투여

Thionamide 유도체인 propylthiouracil (PTU)과 methimazole (MMI)이 대표적인 항갑상선제이며, 그레이브스병의 초기 치료에는 항갑상선제 투여가 가장 선호된다. 초기에 증상이 심할 때 방사성요오드를 투여하면 갑상선 내에 대량 존재하는 호르몬의 급격한 유리로 증상이 악화될 수 있고 심하면 갑상선 발작도 유발할 수 있으며, 수술요법 또한 질병 초기에 시행하면 상당한 위험 부담이 있기 때문이다. PTU와 MMI는 갑상선 과산화효소를 억제하여 갑상선 호르몬 생산 과정 중 유기화와 커플링 과정을 차단한다. 두 약제 다 면역억제 작용도 있어, 투여 후 TSI치의 감소를 볼 수 있다. PTU는 말초에서 T<sub>4</sub>가 T<sub>3</sub>로 전환되는 것을 억제하여 혈청 T<sub>3</sub>를 10-20% 감소시키는 효과가 있으며, MMI는 같은 용량에서 PTU보다 효과가 10배 강하고 갑상선 조직 내에 더 오래 지속 존재한다. MMI는 하루 한번 복용으로 충분하나, PTU는 6-8시간 간격으로 투여해야 한다[33]. PTU, MMI 둘 다 태반을 통과하여 태아의 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있으나 임신 시에는 PTU를 선호한다. 그러나 최근 미국 갑상선 학회의 권고안에 따르면 임신 초반 이후부터는 MMI도 사용할 수 있다. PTU는 증상이 심한 환자의 초기 치료에서 선호되며, 증상이 좀 덜한 환자에서는 초기부터 MMI가 선호되는데, 이때 MMI의 용량은 20-30 mg qd 정도이다. 증상의 완화는 투여 후 2, 3주에 나타나며, 치료가 효과적일 경우 4-6주 후에 혈청 갑상선 호르몬이 정상범위에 도달한다. 치료 시작 후 4주째에 갑상선 호르몬을 측정하여, 제대로 복용했는데도 혈청 호르몬치의 감소를 보이지 않으면 하루 MMI의 용량을 30-40 mg qd로 증가시킨다[15, 33, 34].

증상의 완화를 성취한 후에는 용량을 낮추며, 호르몬치가 다시 상승하거나 증상이 다시 악화되면 용량을 다시 올리고 장기간 투여할 필요가 있다. 정상 갑상선기능 상태로 된 후에도 MMI 2.5-5 mg qd를 12-24개월간 유지 투여하는 것이 권고되는데, 이러한 장기 유지요법이 재발률을 낮춘다고 한다.

갑상선기능항진증이 심한 환자의 초기 치료에서는 PTU 100-150 mg q8h가 권고되는데, PTU는 MMI에 비해 효과가 더 빠르기 때문이다. 간혹 200-300 mg q6h까지의 증량이 필요할 때가 있는데, 증량 이전에 환자가 약을 제때 복용하는지를 확인해야 한다. 증상이 완화되면 PTU의 용량을 낮추고, 이후 MMI 하루 1회 복용으로 전환한다.

재발은 대체로 항갑상선제 투여 종료 후 3-6개월에 흔한데, 이 경우 다시 항갑상선제 투여를 했을 때의 치료율은 떨어지며, 특히 젊은 환자에서 더욱 그런 경향을 보인다.

PTU와 MMI의 부작용으로 갑상선이 더 커질 수 있으며, 이는 대개 과잉 투여 또는 용량 부족 때문이다. 치료 도중 혈청  $T_3$ 가  $T_4$ 에 비해 과다히 높으면 이는 용량 부족을 의미하며,  $T_3$ 와  $T_4$ 가 지속적으로 감소되고 갑상선이 작아지며 TSI치가 낮아지면 이는 좋은 예후를 뜻한다. 최근에 추천되는 방법으로써 MMI로 정상 갑상선 상태를 유도하고, 달성되면 MMI 10-20 mg과  $T_4$  0.1 mg qd를 12 내지 24개월간 유지 투여하고, 이어 MMI를 끊고  $T_4$  0.1 mg qd를 1년 더 투여하는 것이 권고되었는데, 이 방법으로 장기간 관해율 90%를 성취했다고 한다.

항갑상선제의 부작용은 대개 치료 개시 후 3-6개월 이내에 나타나며, 가장 흔한 부작용은 알레르기 발진으로 빈도는 2-3%이다. 가장 심각한 것은 무과립증인데 빈도는 0.2-0.3%이며, 치료 개시 전에 말초 혈액의 백혈구 수를 측정해 둘 필요가 있다. 백혈구 수의 잦은 추적검사까지는 요하지 않으나 복용 중인 환자가 발열이나 감염이 생기면 복용을 중단하고 방문하도록 교육시켜야 하며, 특히 구강인두의 염증에 유의해야 한다. 백혈구 수가  $0.5 \times 10^3$  이하를 보이면, 즉각 투여를 중단하고 광범위 항생제 투여와 적절한 보존치료를 시행해야 한다[15,33].

## (2) 방사성요오드(RAI, $^{131}I$ )

그레이브스병의 초기 치료에는 항갑상선제 투여가 선호되지만, RAI 투여가 특히 선호되는 경우도 많은데, 첫째, 노령 환자에서 중등도의 갑상선기능항진증과 갑상선종대가 있을 때, 둘째, 항갑상선제에 대한 심각한 부작용이 있을 때, 셋째, 장기간의 항갑상선제 복용이 보장되지 않을 때, 넷째, 항갑상선제로 장기간 관해 유지에 실패했을 때 등이 좋은 적응이 된다. RAI 투여는 임신 중에는 금기이며, 흉골후방의 갑상선이 커진 환자에서는 RAI 투여 후의 갑상선염으로 인해 갑상선이 팽창하여 기도를 폐쇄할 위험성이 있다. 요오드 과잉섭취 등으로 인해 RAI 섭취율이 감소된 환자에서는 RAI 투여가 적절치 않다.

RAI 투여 전에 항갑상선제는 3, 4일간 중단해야 한다. RAI의 투여 용량은 갑상선의 크기와 RAI 섭취율을 감안하여 결정하는데, 통상 갑상선 1 g당 80  $\mu Ci$ 의  $^{131}I$ 를 투여한다. 대개 투여 4-5주 후에 증상이 완화되며, 6-8주 후에 40-70%에서 정상 갑상선기능을 보인

다. 80%의 환자가 한 번 투여로 치유되나 재투여가 필요할 때가 있는데, 6개월 이내에는 재 투여하면 안 된다. RAI 투여 후 5일째부터 항갑상선제를 다시 투여하여 더 빠른 치유를 시도하며,  $\beta$ -차단제를 병용하여 신속한 증상의 개선을 시도할 수 있다. RAI 투여 후 동통을 동반한 갑상선염 또는 급격한 갑상선 호르몬의 유리에 의한 일시적인 갑상선중독증의 악화가 나타날 수 있는데, 아스피린으로 대증 치료하며, 간혹 당류코르티코이드 투여가 필요할 수 있다. RAI 치료 후의 합병증의 악화가 우려되는 환자에게는 RAI를 투여할 때 당류코르티코이드를 같이 투여할 수 있다. RAI 치료는 갑상선암이나 기타 악성 질환의 발생과는 전혀 상관이 없으며, RAI 투여 후에 임신한 경우 태아의 선천성 기형과는 관련이 없으나, RAI 투여 후 6개월 내지 1년 이내에는 임신하지 않도록 권고해야 한다. RAI 치료 후 가장 큰 후속 문제는 갑상선기능저하증의 발현인데, 1년(주로 2-3개월) 이내에 50%에서 발생하며 추후 연간 2-3%씩 증가한다고 한다. 대개의 경우 기능 저하증은 일시적이며, 저절로 정상기능으로 회복되는 수가 많다. 그러나 환자들에게는 이러한 위험성을 잘 설명해야 하며, RAI 투여 후 1년 동안에는 4-6개월 간격으로, 그 이후는 매년 1회 정도로 추적 관찰해야 한다[15,35].

## (3) 수술요법

갑상선 아전절제술은 갑상선이 너무 크거나 압박 증상이 있을 때와 세포진 검사로 악성 또는 애매한 소견을 보이는 결절이 공존할 때 좋은 적응이 된다. 이 외에 수술의 적응으로는, 임신 중인 환자가 항갑상선제로 잘 조절되지 않는 경우(제2삼분기에 수술하는 것이 좋다), 항갑상선제에 잘 안 듣는 젊은 환자, 항갑상선제에 심각한 부작용이 있는 환자, 항갑상선제나 RAI 치료를 시행하기가 적절치 않은 환자 등을 들 수 있다. 갑상선기능을 정상화시켜 놓고 수술하는 것이 좋은데, 보통 6주간의 MMI 또는 PTU 치료가 필요하다. 또한, 수술 10일 전부터 KI 포화 용액을 하루 세 방울 정도씩 투여하여 갑상선의 혈류를 감소시켜두는 것이 좋다. 수술 합병증으로는 부갑상선기능저하증, 후두신경 마비, 출혈 등이 있으며 일시적 저칼슘혈증, 창상 감염, 켈로이드 반흔에 의한 미용적 문제 등이 생길 수 있다. 수술 후 갑상선기능저하증의 발현은 RAI 치료 후보다 빈도가 낮으며, 10%에서는 갑상선기능항진증이 재발한다고 한다[15,33,35,36].

## (4) 기타 치료법, 보조요법

전술한 세 가지 요법이 다 시행하기 곤란한 환자들에게는 다른 방법을 시도해야 한다. 경구용 담낭 조영제인 iopanoic acid나 iopodate는  $T_4$ 가  $T_3$ 로 전환되는 것을 억제하여  $T_3$ 치를 신속히 낮출 수 있으나, 투여 2, 3개월 후부터는 효과가 없어진다.  $KClO_4$ 의  $ClO_4^-$  이온은 갑상선의 I 섭취를 경쟁적으로 억제하며, 요오드 투여(amiodarone 복용 등)로 인해 나타나는 갑상선중독증(Jod-Basedow)에

효과가 좋으나, 재생불량성 빈혈이나 위궤양 등 부작용 발현에 유의해야 한다[37]. 요오드는 갑상선중독증 치료에서 단독으로는 별로 효과가 없으나, 항갑상선제와 병용할 수 있고, 수술 전 처치나 thyroid storm의 치료에 동원된다[38].

$\beta$ -차단제가 갑상선중독증 증상들 중 빈맥, 진전, 불안, 더위 못견딤증 등의 증상 완화에 효과가 있는데, 갑상선중독증에서 나타나는  $\beta$ -교감신경계의 감수성 증가를 차단하기 때문이며,  $\beta$ -차단제들 중 propranolol은  $T_4$ 가  $T_3$ 로 전환되는 것을 억제하기도 한다. Propranolol은 하루 용량 60-120 mg을 4회로 나누어 투여하는 것이 효과적이며, 천식이나 울혈성 심부전이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. Propranolol의 단독요법은 효과가 크지 않으며, 다른 치료법에 병용해서 흔히 사용된다. 심한 갑상선중독증 환자에서는 복합 비타민 제제를 투여하여 대사율 증가에 따른 비타민의 요구량 증가에 대처할 수 있다.

(5) 안병증의 치료

임상적으로 뚜렷한 안병증이 그레이브스병 환자의 20-40%에서 보이나, 심각한 증상을 보이는 환자는 많지 않다. 경미한 환자에서는 수면 시 머리를 높게 하던지, 보호용 색안경을 착용할 것을 권고하며, 1% methylcellulose 용액의 점안이나 이노제 투여로 증상의 개선을 시도할 수 있다. 심한 염증이 있을 때는 60-100 mg의 프레드니손을 2-4주간 투여하고 8-12주에 걸쳐 점차 감량하며, 프레드니손과 싸이클로스포린의 병용요법을 시행할 수 있다. 안구후방에 대한 X-선 조사의 효과는 아직 불명하다. 시신경 압박에 의한 증상이 있으면 감압 수술을 할 수 있다. 안구후방의 근육이나 결체 조직에 대한 수술로 안구 운동 장애나 복시를 교정할 수 있으며, 안검 수술로 각막을 보호하거나 미용적 효과를 얻을 수 있다[15,22,24].

결론

대표적인 자가면역 갑상선 질환인 하시모토 갑상선염은 특히 남성에 비해 여성이 4배 이상 흔하고 특징적인 병리소견을 보이나 특징적인 갑상선기능 저하의 증상과 갑상선종, 그리고 항체 측정으로 쉽게 진단하고 갑상선 호르몬 보충요법으로 치료할 수 있다. 그러나 갑상선기능이 정상이거나 경한 경우 외래에서 흔히 호소할 수 있는 비특이적인 증상이 많아 진단이 늦어질 수 있으므로 주의를 요한다. 그레이브스병 역시 갑상선중독증과 안구 돌출, 갑상선종으로 진단에 문제가 되지 않으나 다양한 임상 양상을 보이므로 감별 진단을 위해 TSH 수용체 항체와 필요한 경우 스캔의 도움이 필요할 수 있다. 최근 MMI의 효능, 복용의 편리함, 간에 대한 부작용 등을 고려하여 PTU보다 더 선호되면서 점차 산모에서도 그 적응증이 확대되는 추세이다.

REFERENCES

- Kim WB. Recent progress in research on autoimmune thyroid diseases. J Korean Soc Endocrinol 2002;17:338-57.
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:223-43.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996;335:99-107.
- Weetman AP. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;36:307-23.
- Kim By, Lee My, Oh IG, Kim DOH, Kim HC, Kim SE, et al. Three cases of autoimmune thyroid disease in a family through three generation. J Korean Soc Endocrinol 2001;16:238-44.
- Fonseca V, Thomas M, Havard CW. Hashitoxicosis and autoantibody interference with thyroid function tests. J R Soc Med 1988;81:546-7.
- Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol 2000;24:623-39.
- Kong ON, Joo SH, Shin SH, Na MA, An JH, Kang YH, et al. A case of thyroid MALT lymphoma without autoimmune thyroiditis. J Korean Soc Endocrinol 2005;20:268-72.
- Roitt IM, Campbell PN, Doniach D. The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goitre). Biochem J 1958;69:248-56.
- Doniach D, Hudson RV, Roitt IM. Human auto-immune thyroiditis: clinical studies. Br Med J 1960;1:365-73.
- Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282:258-62.
- Robazzi TC, Adan LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. Rev Bras Reumatol 2012;52:417-30.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003;348:2646-55.
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. Endocr Rev 2001;22:605-30.
- Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med 2000;343:1236-48.
- Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol 1989;73:639-44.
- Valente WA, Vitti P, Yavin Z, Yavin E, Rotella CM, Grollman EF, et al. Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor: stimulating and blocking antibodies derived from the lymphocytes of patients with Graves disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79:6680-4.
- Vaidya B, Imrie H, Perros P, Young ET, Kelly WF, Carr D, et al. The cytotoxic T lymphocyte antigen-4 is a major Graves' disease locus. Hum Mol Genet 1999;8:1195-9.
- Dayan CM, Londei M, Corcoran AE, Grubeck-Loebenstien B, James RF, Rapoport B, et al. Autoantigen recognition by thyroid-infiltrating T cells in Graves disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:7415-9.
- Mushlin SB, Drazen JM, Samuels MA, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 33-2002. A 28-year-old woman with ocular inflammation, fever, and headache. N Engl J Med 2002;347:1350-7.
- Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. Case records of the Massachusetts General

- Hospital. Case 4-2012. A 37-year-old man with muscle pain, weakness, and weight loss. *N Engl J Med* 2012;366:553-60.
22. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.
  23. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur J Endocrinol* 2002;146:457-61.
  24. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
  25. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992;327:94-8.
  26. Tran HA. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:960-1.
  27. Mundlein E, Greten T, Ritz E. Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:860-2.
  28. Scott GR, Forfar JC, Toft AD. Graves' disease and atrial fibrillation: the case for even higher doses of therapeutic iodine-131. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:399-400.
  29. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:711-8.
  30. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
  31. Ivy HK, Wahner HW, Gorman CA. Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) toxicosis. Its role in Graves' disease. *Arch Intern Med* 1971;128:529-34.
  32. Lai KN, Leung JC, Chow CC, Cockram CS. T lymphocyte activation in euthyroid Graves' ophthalmopathy: soluble interleukin 2 receptor release, cellular interleukin 2 receptor expression and interleukin 2 production. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:602-9.
  33. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
  34. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-8.
  35. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011;364:542-50.
  36. Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:801-3.
  37. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-8.
  38. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2182-9.