

갑상선기능항진증의 진단 및 치료 - 대한갑상선학회 합의안

서울대학교 의과대학 보라매병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과², 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실³, 전남대학교 의과대학 핵의학교실⁴, 경북대학교 의학전문대학원 핵의학교실⁵, 연세대학교 의과대학 외과학교실⁶, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실⁷, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실⁸

이가희¹, 문재훈², 김인주³, 범희승⁴, 이재태⁵, 정웅윤⁶, 정재훈⁷, 송영기⁸

The Diagnosis and Management of Hyperthyroidism Consensus - Report of the Korean Thyroid Association

Ka Hee Yi¹, Jae Hoon Moon², In-Ju Kim³, Hee-Seung Bom⁴, Jaetae Lee⁵, Woong Youn Chung⁶,
Jae Hoon Chung⁷ and Young Kee Shong⁸

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center¹, Seoul, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine³, Busan, Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University School of Medicine⁴, Gwangju, Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University School of Medicine⁵, Daegu, Department of Surgery, Yonsei University School of Medicine⁶, Seoul, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁷, Seoul, Department of Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁸, Seoul, Korea

갑상선중독증은 말초 혈액 및 조직에 갑상선호르몬이 과잉 공급되어 나타나는 모든 임상 상태를 의미하며 다양한 원인질환에 의해 나타날 수 있으나 갑상선기능항진증에 의한 경우와 그렇지 않은 경우로 분류된다. 갑상선기능항진증은 갑상선에서 갑상선호르몬이 과다하게 생산되어 갑상선중독증이 나타나는 상태이며 그레이브스병이 대표적인 질환이다. 우리나라에서 조사된 갑상선중독증의 가장 흔한 원인 질환은 그레이브스병(82.7%)이었고, 그 다음은 무통성 갑상선염(13.3%), 아급성 갑상선염(3.5%), 중독성 결절(0.5%)의 순서였다.¹⁾ 그 외 드문 원인 질환으로 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체 유전자의 배선 돌연변이로 인해 발생하는 가족성 혹은 산발형 비자가면역성 갑상선기능항진증이 있는데, 그레이브스병과 감별 진단을 요한다.²⁾

그레이브스병은 TSH수용체에 대한 자가항체가 갑상선을 자극하여 미만성 갑상선종 및 갑상선기능항진

증을 초래하는 자가면역 질환으로서 안병증(ophthalmopathy), 피부병증(dermopathy) 등이 동반될 수 있다. 때문에 그레이브스병의 근본적 치료를 위해서는 TSH 수용체에 대한 자극형 자가항체의 생산을 억제해야 하지만 현재 임상에서 사용할 수 있는 치료법은 없다. 대신에 갑상선에서 갑상선호르몬의 생산 및 분비를 억제하는 약물(항갑상선제)을 투여하여 갑상선기능을 정상으로 유지하는 방법과 방사성요오드 또는 수술로 갑상선조직을 파괴 혹은 제거하는 방법이 사용되고 있다. 항갑상선제, 방사성요오드, 수술의 세 가지 치료법은 각각 장단점이 있어 환자 개개인에 어떤 방법을 적용할 것인지는 환자의 순응도, 연령, 갑상선종의 크기, 증상의 정도 등 의학적인 요소뿐 아니라 의사의 경험과 기호, 환자의 사회경제적 여건과 더불어 유능한 외과 의사가 있는지, 방사성요오드 치료 설비가 있는지 등의 요인들이 영향을 미친다. 또한, 국가별로도 선호되는 치료법이 서로 다른데 이러한 차이는 국가별 의료(보

Correspondence: Ka Hee Yi, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 82-2-870-3864, Fax: 82-2-870-3866, E-mail: khyi@snu.ac.kr

Copyright © 2013, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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.

협)제도, 의료비 등의 차이뿐 아니라 방사성 물질, 수술에 대한 거부감 등이 복합적으로 작용하여 나타나는 것으로 생각된다.

갑상선중독증의 치료에 대해서는 그간 여러 학회에서 가이드라인을 발표한 바 있으나 최근 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)와 미국임상내분비외과학회(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)가 공동으로 2010년 6월까지 발표된 논문들을 근간으로 하여 새로운 가이드라인을 발표하였다.³⁾ 그러나 이 가이드라인은 현재 우리나라 임상에서 행해지고 있는 갑상선기능항진증의 진단 및 치료 방식과 큰 차이를 보여, 우리나라에 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 이에 대한갑상선학회에서는 우리나라에서 실제로 시행되고 있는 치료 현황에 대한 자료를 얻고자 1991년 대한내분비학회 회원들을 대상으로 시행하였던 갑상선기능항진증의 진단 및 치료에 대한 설문조사⁴⁾에 사용하였던 설문 문항을 그대로 사용하여 평생회원 및 정회원을 대상으로 전자우편을 이용한 설문조사를 시행하였고(이 설문 문항은 1986년 유럽갑상선학회 회원들을 대상으로 한 설문조사에서 사용한 것을 번역한 것으로, 일본 및 미국갑상선학회 회원들에게도 같은 문항으로 설문조사를 시행하여 국가별 그레이브스병 환자의 치료법의 차이가 논문으로 발표되었다.⁵⁾), 그 결과와 ATA/AACE 가이드라인을 비교하여 우리나라의 갑상선기능항진증의 치료에 대한 현실적인 합의안을 제시하고자 한다.

갑상선기능항진증의 진단

중증도의 평가

갑상선중독증의 중증도를 정확히 평가하는 것은 치료 계획을 수립하는 데에 필수적이다. 특히 심혈관계, 신경근육계의 합병증이 있는지 여부를 정확히 평가하여야 한다. 갑상선중독증의 증상은 예상과 다르게 혈청 유리 T4 또는 T3치의 상승 정도에 비례하지 않고 연령과 반비례함이 최근 확인되었다.⁶⁾ 고령의 환자에서는 갑상선중독증의 증상 및 징후가 잘 나타나지 않으므로 특히 심장기능에 대한 평가가 필요한 경우가 많다. 심전도, 심장 초음파검사, Holter 모니터, 심근관류스캔 등의 검사로 허혈성 심질환, 울혈성 심부전 또는 심방세동 등의 부정맥이 발견되면 각 질환에 대한 치료도 병행하여야 한다.⁷⁾ 특히 심방세동이 있는 환자에서는 항혈전치료가 필요할 수 있다.⁸⁾ 갑상선종의 크

기, 갑상선종에 의한 기도폐색 증상 및 갑상선안병증의 정도는 갑상선기능항진증의 정도 및 그 증상과 일치하지 않을 수 있다.

갑상선기능항진증이 확진되었거나 의심되는 환자에서는 자세한 병력 청취뿐 아니라 체중, 맥박수, 혈압, 호흡수 등의 측정을 포함한 세밀한 신체검진을 시행하여야 한다. 갑상선의 크기, 압통 및 결절성의 유무와 함께 폐, 심장, 신경근육계의 기능 평가도 필요하다. 또한, 말초 부종이나 안병증의 징후 또는 경골전점액부종 여부도 검사하여야 한다.

혈액검사

갑상선기능항진증이 의심될 때 선별검사로 예민도 및 특이도가 가장 높은 검사는 혈청 TSH치이지만, 갑상선기능항진증이 강력하게 의심될 때에는 처음부터 혈청 유리 T4와 TSH치를 같이 측정하는 것이 진단의 정확도를 높이는 방법이다. 뇌하수체-갑상선 축이 정상인 경우 유리 T4와 TSH는 역 log-linear 관계이므로 유리 T4치가 조금만 변하여도 TSH치는 많이 변하게 된다. 때문에 갑상선호르몬 과잉인 상태를 평가할 때 혈청 TSH치가 더 예민하다. 현성 갑상선기능항진증의 경우 혈청 유리 T4와 T3치가 모두 증가되고 TSH치는 측정한계 이하로 억제되지만 경미한 갑상선기능항진증의 경우에는 유리 T4치는 정상이고, T3치만 상승되며 TSH치는 억제되어 있는데 이런 경우를 T3-toxicosis라 한다. T3-toxicosis는 갑상선기능항진증의 초기 또는 자율기능성 갑상선결절에서 주로 나타난다. 총 T4치처럼 총 T3치도 단백질 결합의 영향을 받지만, 유리 T3의 측정은 유리 T4 측정만큼 인정되어 있지 않으므로 총 T3치의 측정이 선호된다. 불현성 갑상선기능항진증은 혈청 T3 또는 유리 T3, 유리 T4치는 정상이고 TSH치만 정상 범위보다 낮은 상태를 말한다.

TSH를 분비하는 뇌하수체 종양 또는 갑상선호르몬 저항증후군의 경우를 제외하고 혈청 TSH치가 정상이면 환자는 정상 갑상선기능이라고 할 수 있다. TSH치가 정상이면서 총 T4치가 높은 경우를 “euthyroid hyperthyroxinemia”라고 하는데 이 경우는 갑상선기능항진증은 아니며 대개 T4에 결합하는 단백질의 농도 변화 등에 기인한다. 갑상선호르몬 결합단백의 유전적 변이, 임신 또는 여성호르몬제 투여, 간염, 다양한 약물 등에 의해 나타날 수 있다. 다량의 propranolol 투여, 급성 정신병, 높은 고도(altitude) 등 T4에서 T3로의 전환이 억제되는 상황에서도 “euthyroid hyperthyroxinemia”가 나타날 수 있다. 이런 경우 TSH치가 정상인 것이 확인되면 더

이상의 검사는 필요하지 않다.

TSH치가 정상이고 T4치가 높은 경우 “euthyroid hyperthyroxinemia”가 아니라면 TSH에 의한 갑상선기능항진증의 가능성을 고려하여야 한다. Magnetic resonance imaging (MRI) 검사에서 뇌하수체에 종양이 있고 TSH α-subunit가 증가되어 있으면 TSH 분비 뇌하수체 종양,⁹⁾ 가족력이 있고 T3-수용체 유전자의 돌연변이가 있으면 갑상선호르몬 저항증후군¹⁰⁾으로 진단한다.

병인

• 갑상선중독증의 임상상을 보이는 환자에서 TSH수용체항체 검사를 시행하여 그레이브스병을 진단할 수 있다. TSH수용체항체 검사를 시행할 수 없는 경우에는 ^{99m}TcO4 또는 ¹²³I을 이용한 갑상선섭취율 검사나 갑상선스캔을 이용하여 갑상선기능항진증을 진단할 수 있으며 초음파검사(color Doppler검사)도 감별진단에 도움이 된다.

ATA/AACE 가이드라인에 의하면, 그레이브스병의 진단이 확실치 않은 경우에는 갑상선기능항진증의 진단을 위해 방사성요오드섭취율 검사를 시행할 것을 강력하게 권고하고, 갑상선결절이 의심되면 갑상선스캔을 추가하도록 하였다. 그러나 KTA 회원들 중 61% (83/137)가 갑상선기능항진증의 진단을 위해 갑상선스캔을 시행한다고 응답한 반면, 갑상선섭취율 검사는 37% (50/137)에서만 시행하였다. 또한, 갑상선스캔 및 갑상선섭취율 검사에 I-123 또는 I-131을 사용하는 경우는 7.3% (7/76)인데 비해 ^{99m}TcO4를 사용한다고 응답한 회원은 92% (70/76)로 대부분 ^{99m}TcO4를 이용하였는데, 이는 20년 전 시행한 설문조사에서 응답자의 65%가 갑상선섭취율 검사를 시행하고 I-131: ^{99m}TcO4의 사용률이 54%:46%로 방사성요오드를 이용하는 경우가 더 많았던 것과 크게 달라졌음을 보여 주었다. 그레이브스병의 진단을 위해 TSH수용체항체를 측정하는 경우는 94.2% (129/137)로 1991년의 57%에 비해 크게 증가한 소견을 보여, 갑상선중독증의 병인을 감별진단하기 위해 주로 TSH수용체항체 검사를 이용함을 알 수 있었다. 유럽이나 일본에서도 갑상선스캔이나 섭취율 검사보다는 TSH수용체항체 검사를 우선시하는 반면, 미국에서는 임신, 수유 등으로 인해 방사성요오드를 이용한 검사가 불가능할 때에만 TSH수용체항체 검사를 시행하거나, T3/T4 비를 구해 20을 넘으면 갑상선기능항진증, 20 미만이면 갑상선 세포의 파괴로 인한

갑상선중독증으로 진단한다고 하여¹¹⁾ 미국만 다른 진단 과정을 선택함을 보여 주었다. TSH수용체항체 검사는 유전자재조합 사람 TSH수용체를 이용하는 2세대 검사법을 사용하는 경우 높은 예민도(95%) 및 특이도(99%)를 보이므로 그레이브스병의 진단에 어려움이 없다.¹²⁾

유럽 및 일본에서는 갑상선중독증의 감별진단을 위해 초음파를 이용한 color Doppler검사를 시행하는 것이 일반화되어 있으나¹³⁾ 우리나라에서는 초음파검사는 61.8% (84/137)의 응답자가 시행한다고 한 반면 Doppler검사는 16.8% (23/137)에서만 시행하여 갑상선기능항진증의 감별진단을 위한 검사로 인식되어 있지는 않은 것으로 생각된다.

갑상선기능항진증의 치료

갑상선중독증 증상의 조절

• 갑상선중독증의 증상이 있는 노인이나, 안정 시 심박수가 분당 90회를 넘는 경우에는 베타차단제 투여를 고려할 수 있다.

갑상선중독증으로 진단되거나 강력히 의심되는 경우 베타차단제 치료는 심박수와 수축기 혈압을 낮추고 근력저하, 떨림, 불안 및 운동 능력 등을 호전시킨다.¹⁴⁾ 현재 사용되는 베타차단제 중 권장되는 용량을 사용할 때 베타-1 수용체에 선택적으로 작용하는 약제가 없으므로 기관지 경련이 있는 환자에서는 베타차단제 사용은 금기이다. 그러나 심박수의 조절이 꼭 필요한 경우 nadolol 등의 비선택적인 베타차단제를 조심스럽게 투여해 볼 수 있다. 그러나 고용량의 베타차단제가 필요하지만 베타차단제를 사용할 수 없는 경우에는 verapamil과 diltiazem 두 가지의 칼슘통로차단제를 경구로 투여하면 효과적으로 심장 박동수를 조절할 수 있다.

갑상선기능항진증 치료법의 선택

• 그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증 환자는 항갑상선제, 방사성요오드(I-131), 갑상선절제술 중 선택하여 치료하여야 한다.

그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증으로 진단이 되면 항갑상선제, 방사성요오드(I-131), 갑상선절제술, 3가지의 안전하고 효과적인 치료법 중 선택하여 치료를 하여야 한다.¹⁵⁾ 미국에서는 방사성요오드 치료가 가장

선호되는 반면, 유럽이나 일본에서는 항갑상선제가 가장 선호되는 치료법이다.⁵⁾ 우리나라에서는 97.1% (133/137)의 의사가 항갑상선제를, 나머지 2.9% (4/137)는 방사성요오드 치료를 첫 치료 방법으로 선택하여 항갑상선제에 치우치는 양상을 보였다. 위 3가지 치료법 중 무엇을 선택할지에 대해서 ATA/AACE 가이드라인은 의사와 환자가 각 치료법의 원리나 장단점, 치료 기간, 부작용 및 비용에 대해 충분히 상의하여 환자의 선호에 따라 결정하라고 하였다. 또한, 각각의 치료 후 장기간의 삶의 질은 차이가 없었다.¹⁶⁾ 각 치료의 적응증 및 금기는 다음과 같다.

1) 적응증

① 항갑상선제

- 관해 가능성이 높은 경우: 갑상선종이 작고 경증의 갑상선기능항진증을 보이며 TSH수용체항체가 없거나 역가가 낮은 여성 환자
- 노인 또는 수술 위험도가 높거나 기대 수명이 짧은 질환을 가지고 있는 경우
- 요양원 등 공동 시설에 거주하여 방사선 안전 규칙을 지키기 어려운 경우
- 중간 정도 내지 중증의 안병증이 동반된 경우
- 숙련된 외과위가 없는 경우

② 방사성요오드 치료

- 향후 임신을 계획하고 있는 여성환자
: 단, 방사성요오드 치료 후 4-6개월이 지나고, 갑상선기능이 정상인 상태에서 임신하도록 권유
- 수술 위험도가 높은 질환이 병발된 경우
- 이전에 목 부위에 수술이나 방사선 조사치료를 받은 경우
- 숙련된 외과위가 없는 경우
- 항갑상선제 치료가 금기인 경우

③ 수술(갑상선절제술)

- 압박증상이 있거나 80 g 이상의 큰 갑상선종이 있는 경우
- 방사성요오드섭취율이 상대적으로 낮은 경우
- 갑상선암이 의심되거나(세포검사 결과가 갑상선암 의심 또는 미결정으로 나온 경우) 확진된 경우
- 큰 결절(스캔상 냉결절)이 있는 경우
- 수술 적응증이 되는 부갑상선기능항진증이 동반된 경우
- 4-6개월 이내에 임신을 계획하고 있는 경우
- TSH수용체항체의 역가가 매우 높은 경우
- 중간 정도 내지 중증의 안병증이 동반된 경우

2) 금기

① 항갑상선제

- 항갑상선제에 대한 중대한 부작용이 나타나는 경우

② 방사성요오드

- 임신, 수유 중인 경우
- 갑상선암이 확진되었거나 의심되는 경우
- 4-6개월 이내에 임신을 원하는 경우
- 방사선 안전규칙을 수행할 수 없는 경우

③ 수술

- 수술위험도가 높은 질환 또는 기대 수명이 짧은 질환이 동반된 경우

: 심장 및 폐질환, 말기암 등

- 임신

: 상대적 금기, 갑상선기능항진증을 신속하게 치료할 필요가 있는 경우 또는 항갑상선제를 사용할 수 없는 경우에 수술 고려. 임신 중후기(5-6개월)에 시행하는 것이 가장 안전하나 4.5-5.5% 정도의 조기 분만의 위험이 있다.¹⁷⁾

항갑상선제

항갑상선제는 60년 이상 사용된 약제로,¹⁸⁾ 치료 목적은 가능한 한 빠르고 안전하게 정상 갑상선기능으로 유도하는 것이다. 적절한 용량을 투여 시 매우 효과적으로 갑상선기능항진증을 조절할 수 있으나, 그레이브스병을 완치시킬 수 있는지는 의문시되고 있다. 치료 실패의 주된 원인은 환자가 약을 복용하지 않는 것이다.¹⁹⁾ 작용 기전은 갑상선호르몬 생산을 억제하여 그레이브스병이 자연적으로 관해가 일어날 때까지 정상 갑상선기능을 유지하는 것이다. 면역조절기능도 있다고 생각되었으나 증거는 없다.

1) 항갑상선제의 종류 및 선택

• 그레이브스병 치료를 위해 항갑상선제를 투여하는 경우 임신 첫 3개월 이내와 갑상선중독발증의 경우, 메티마졸 또는 카비마졸에 의한 경한 부작용이 있으나 방사성요오드 치료나 수술을 할 수 없는 경우 이외에는 사실상 모든 갑상선기능항진증 환자에게 메티마졸 또는 카비마졸을 사용하여야 한다.

우리나라에서는 메티마졸, PTU (propylthiouracil), 카비마졸이 사용되고 있는데 초기 치료 시 선택하는 비율이 각각 85.5% (112/131):9.9% (13/131):4.3% (6/131)로 메티마졸에 대한 선호도가 압도적으로 높다. 카비

마졸은 체내에서 빠르게 메티마졸로 전환되므로 메티마졸과 동일하게 작용하며, 메티마졸의 60% 정도의 역가를 보인다(카비마졸 10 mg이 메티마졸 6 mg으로 전환된다.). 치료 초기에는 하루 10-20 mg의 고용량을 투여하여 정상 갑상선기능으로 회복시키고 이후 갑상선기능검사 결과에 따라 용량을 조절하여 하루 5-10 mg 정도의 유지용량으로 감량한다.^{18,20)} 메티마졸은 PTU에 비해 작용시간이 길어 하루 한번 투여가 가능하고 증대한 부작용의 위험도가 낮다는 장점이 있다. PTU는 작용시간이 더 짧으므로 하루 2-3회 분복하여야 한다. 치료 초기에는 갑상선기능항진증의 정도에 따라 50-150 mg을 하루 3회 복용하는 것으로 시작하고 갑상선기능이 정상으로 회복되면 50 mg을 하루 2-3회 복용하는 유지용량으로 감량한다. 고용량의 항갑상선제와 갑상선호르몬제를 지속적으로 같이 투여하는 차단-보충 요법(block and replace therapy)은 항갑상선제의 부작용 위험도가 높아지나^{18,21)} 몇몇 경우에는 도움이 된다.

2) 항갑상선제의 부작용

• 환자에게 항갑상선제에 의한 부작용을 알려주어야 하며, 가려움을 동반한 피부 발진, 황달, 회백색 대변(acholic stool), 진한 소변, 관절통, 복통, 메스꺼움, 피로, 발열 또는 인후염 증상 등이 나타나면 즉시 병원을 방문하도록 하여야 한다. 항갑상선제 치료를 시작하기 전 및 매 방문 때마다 무과립구증이나 간 손상을 시사하는 증상이 있는 경우 약물 복용을 바로 중단하고 응급실로 오도록 주의시켜야 한다.

• 항갑상선제 치료를 시작하기 전에 기저 백혈구수(differential count 포함) 검사, 간기능검사를 시행하도록 한다.

• 항갑상선제 치료를 받고 있는 모든 환자에서 사용 기간 및 용량에 관계없이 열이 나거나 인후염의 증상이 있으면 백혈구수(differential count 포함)검사를 시행하여야 한다.

• 항갑상선제를 복용하고 있는 환자에서 가려움을 동반한 피부발진, 황달, 회백색 대변(acholic stool), 진한 소변, 관절통, 복통, 메스꺼움, 식용부진, 피로 등의 증상이 나타나면 간기능검사를 시행하여 간세포 손상 여부를 확인하여야 한다.

• 피부발진, 가려움증 등의 경미한 부작용이 있는 경우 항갑상선제를 중단하지 않고 항히스타민제 등으로 치료할 수 있다. 그러나 경미한 부작용이 지속되는 경우에는 다른 종류의 항갑상선제로 바꾸거나 항갑상선제를 중단하고 방사성요오드 치료 또는 수술을 시행할 수 있다. 무과립구증, 간독성, 혈관염 등의 중증 부작용이 있는 경우에는 항갑상선제 간 교차반응이 있으므로 다른 종류의 항갑상선제로 바꾸는 것은 권장되지 않는다.

PTU는 드물게 무과립구증을 유발할 수 있으나 저용량의 메티마졸은 상대적으로 그 위험도가 낮다.^{22,23)} 또한 PTU는 치명적일 수 있는 전격성 간염(fulminant hepatitis)을 일으킬 수 있다.²⁴⁾ 이 경우 간이식 수술이 필요한 경우도 있었다. 미국에서 PTU 사용과 관련하여 32예(성인 20예, 소아 12예)의 중증 간 손상이 보고되었고 이로 인해 미국 FDA에서는 2009년 위에 언급된 경우 외에는 메티마졸을 사용하도록 안전 경보를 발령하였다.^{25,26)} 메티마졸에 의한 전형적인 간 손상은 혈중 bilirubin이 상승하는 담즙울체성으로 나타나지만 드물게 간세포 손상이 나타나기도 한다.^{27,28)} 또한 임신 초기 메티마졸을 복용한 산모에서 태어난 신생아가 두피의 피부무형성증(aplasia cutis)^{29,30)} 또는 메티마졸 배아병증(embryopathy) 증후군이라고 불리는 후비공폐쇄(choanal atresia) 또는 식도폐쇄(esophageal atresia) 등의 기형을 보인 예가 있다.^{31,32)} 그 외 PTU와 메티마졸 모두 드물지만 관절병증이나 systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndrome 등을 일으킬 수 있다.

갑상선기능항진증 환자에서 일시적인 백혈구감소증 및 간기능검사 이상이 흔하게 나타나므로 항갑상선제 치료를 시작하기 전에 기저 백혈구수검사 및 간기능검사를 시행하도록 한다. 절대 과립구수가 500/mm³ 미만이거나 간기능검사에서 transaminase치가 정상 상한치의 5배가 넘는 경우 항갑상선제 치료는 시작하지 말아야 한다.

3) 항갑상선제 치료 시 추적검사

항갑상선제 치료 시작 4주 후 갑상선기능검사를 시행하여 그에 따라 항갑상선제의 용량을 조절하도록 한다. 이후 주기적으로 갑상선기능검사가 필요한데 초기에는 4-8주 간격으로, 갑상선기능이 정상이 된 후에는 2-3개월 간격으로 시행한다. 혈청 fT4, TSH를 검사하는데 T3치의 검사가 필요한 경우도 있다. 치료를 시작하고 수개월이 지나도 TSH는 억제된 상태로 남아있을

수 있어 치료 초기 치료 효과를 모니터링하는 데에 좋은 지표는 아니다.

4) 항갑상선제의 치료기간

• 그레이브스병의 일차 치료로 메티마졸을 선택한 경우 약 12-18개월 이상 지속적으로 복용하여야 한다. 이후 혈청 TSH치가 정상이 되고 TSH수용체항체가 음성이 되면 항갑상선제를 중단을 고려한다.

• 메티마졸 치료가 끝난 뒤 그레이브스병이 재발한 경우에는 방사성요오드 치료 또는 갑상선절제술을 고려한다. 그러나 환자가 다른 치료법을 원하지 않는 경우, 또는 소량의 항갑상선제로 정상 갑상선기능을 잘 유지하는 경우 등에는 저용량의 메티마졸을 장기간(2-3년 이상) 투여할 수 있다.

항갑상선제를 끊고 1년 뒤에 정상 갑상선기능을 유지하면 관해 상태라고 판정할 수 있다. 관해율은 지역에 따라 차이를 보이는데 미국에서는 12-18개월간 항갑상선제를 복용한 경우 약 20-30%의 관해율을 보였다.¹⁵⁾ 반면 유럽에서는 항갑상선제를 5-6년 복용한 경우 50-60%의 관해율을 보였다.³³⁾ 그러나 메타분석에 의하면 항갑상선제를 18개월 이상 복용한다고 하여 관해율이 증가되지는 않았다.²¹⁾ 일본에서는 TSH가 정상이 된 후 최소 유지 용량인 하루 2.5 mg으로 최소 6개월 이상 유지할 것을 권고하면서 이 기간이 길어질수록 관해율이 높다고 하였다.³⁴⁾ 우리나라에서는 60-70%의 응답자가 혈청 T3, T4가 정상화된 후 혈청 TSH가 정상이 되고 TSH수용체항체가 음성이 되면 항갑상선제를 중단한다고 하였고, 약 30%의 응답자가 치료기간을 정해놓고 항갑상선제를 투여하는데 그 중 약 87%가 12-24개월간 치료를 지속한다고 응답하였다. ATA/AACE 가이드라인에서는 TSH치가 정상이 되면 메티마졸 치료를 중단하여야 한다고 강력히 권장한 반면, TSH수용체항체는 항갑상선제를 중단하기 전에 측정할 것을 제안하면서 음성이면 관해의 가능성이 높다고 언급하였으나, 실제로는 TSH가 정상이면 TSH수용체항체가 높아도 무조건 항갑상선제를 중단하고 대신에 이런 경우에는 재발률이 높으므로 더 자주 갑상선기능검사를 하라고 하였다. 우리나라의 설문 결과를 ATA/AACE 가이드라인과 비교할 때 항갑상선제의 중단 기준으로 TSH수용체항체가 음성이 되는 것을 더 중요하게 생각하고 항갑상선제의 평균 치료기간은 더 길었다. 항갑상선제

중단 후 남성, 흡연자(특히 남성), 그리고 갑상선증이 매우 큰 경우 관해율이 낮고,³⁵⁻³⁸⁾ TSH수용체항체의 역가가 지속적으로 높거나, Doppler 초음파검사에서 갑상선 내 혈류량이 높은 경우 재발률이 높음이 알려져 있다.³⁹⁻⁴¹⁾ 항갑상선제 치료 후 재발된 경우에도 46.9% (60/128)의 응답자가 다시 항갑상선제 치료를 선택하였으며, 48.4% (62/128)에서 방사성요오드 치료를, 4.7% (6/128)에서 갑상선절제술을 선택하겠다고 응답하여 일차 치료뿐 아니라 재발 시에도 항갑상선제가 우선적으로 선호됨을 보여주었다. 이러한 결과는 우리나라 환자들의 방사성요오드 자체 또는 생소한 치료에 대한 거부감이 크기 때문인 것으로 생각된다.

방사성요오드

1) 방사성요오드 치료의 전처치

• 방사성요오드 치료 후 갑상선중독증이 더 심해질 경우 위험도가 증가되는 그레이브스병 환자들(갑상선중독증 증상이 심하거나 fT4치가 정상 상한치의 2-3배 이상이 되는 경우)은 방사성요오드 치료 전 베타차단제를 투여하여야 한다.

• 이 경우 방사성요오드 치료 전 메티마졸 투여도 고려하여야 한다.

• 방사성요오드 치료 전 동반된 모든 질환에 대해 적절하게 치료를 하여야 한다.

방사성요오드는 60년간 별다른 문제 없이 갑상선기능항진증 치료에 사용되어 왔다. 일부 안병증을 악화시키는 것 외에는 합병증도 거의 없는 치료이다. 방사성요오드 치료 후 갑상선중독발증이 나타나는 경우는 거의 없으며,^{42,43)} 한 연구에서는 갑상선중독증에 의한 심장질환이 있는 환자들도 다른 치료 없이 방사성요오드 치료만 하여도 증상이 악화되지 않았다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 그러나 갑상선중독증의 증상이 심한 경우, fT4치가 정상 상한선의 2-3배 이상인 경우, 노인 및 갑상선중독증이 악화되면 위험도가 증가되는 병발 질환(심혈관 질환, 신부전, 감염, 외상, 조절이 되지 않는 당뇨병, 뇌혈관질환, 호흡기질환 등)이 있는 경우에는 방사성요오드 치료 전과 치료 후에 메티마졸 투여를 고려할 수 있다.^{45,46)} 또한 이러한 병발 질환들은 각 질환에 대한 적절한 치료로 안정화된 후 방사성요오드를 투여하여야 한다. 이 경우 베타차단제도 적절히 사용되어야 한다.^{7,47)}

방사성요오드 치료 전 메티마졸을 투여 시 방사성 요오드 치료 효율이 감소될 수도 있다는 보고가 있으나 무작위 연구에서는 방사성요오드 치료 전 또는 후에 메티마졸을 투여하여도 제한적인 영향만을 나타낸다고 하였다.²⁰⁾ 반면 PTU는 방사선에 대한 내성을 유발하여 방사성요오드 치료의 효과를 떨어뜨린다는 연구 결과가 있으나⁴⁸⁾ 최근 임상에서 PTU는 거의 사용되지 않으므로 의미는 없어 보인다. 유럽에서는 방사성요오드 치료 후 급격히 심해지는 갑상선증독증을 조절하기 위해 방사성요오드 치료 전 메티마졸을 사용하여 정상 갑상선기능으로 유도하는 것이 방사성요오드의 치료 효율에 대한 메티마졸의 부정적인 영향에 비해 훨씬 이득이 크다는 판단 하에 방사성요오드 치료 전 항갑상선제를 투여하고 있다. ATA/AACE 가이드라인에서는 전처치 목적으로 항갑상선제를 투여하는 경우 방사성요오드 투여 3-5일 전 항갑상선제를 중단하고, 방사성요오드 치료 3-7일 후 다시 복용을 시작하여 4-6주에 걸쳐 갑상선기능이 정상화되면 용량을 점점 감량하여 끊도록 하였다. 우리나라에서는 각각 56%, 43%의 응답자가 방사성요오드 치료 전, 후에 항갑상선제를 투여한다고 하였고 투여하지 않는다고 응답한 경우가 9.5%, 갑상선기능항진증이 심한 경우에만 투여한다고 응답한 경우가 32.4%였다.

방사성요오드 치료 전 저요오드식을 할 필요는 없다고 하였으나 최소한 치료 7일 전부터는 과량의 요오드를 섭취하지 말아야 한다고 권유하였다. 가이드라인에서 과량의 요오드의 예로 든 것이 요오드가 함유된 비타민제인데 이 경우 WHO의 일일 권장량인 150 μg 이 함유되어 있으므로 하루 500 μg 이상의 요오드를 섭취하는 우리나라의 경우 얼마 동안 요오드섭취를 줄여야 하는지 연구가 필요하다.

2) 용량 및 안전관리

• 방사성요오드 치료 시에는 한번에 충분한 용량(통상 10-15 mCi)을 투여하여 갑상선기능저하증이 되도록 하여야 한다.

• 방사성요오드 치료 48시간 전에 가임연령인 모든 여성환자에 대해 임신진단검사를 시행한다.

방사성요오드 치료의 목표는 환자가 갑상선기능저하증으로 되도록 하여 갑상선기능항진증을 완치시키는 것이다. 때문에 갑상선에 충분한 양의 방사선이 전

달되도록 하여야 하는데, 이러한 목적을 위해 투여하는 방사성요오드의 용량은 첫 번째, 고정된 용량을 투여하거나 두 번째, 갑상선종의 크기나 방사성요오드 섭취율을 고려하여 계산하여 투여하거나 하는데 두 방법의 치료 효과는 동일하다.¹⁵⁾ 고정된 용량을 투여하는 첫 번째 방법의 경우 10 mCi (370 MBq) 투여 시 약 69%의 환자에서 치료 1년 뒤 갑상선기능저하증이 되었고 15 mCi (450 MBq) 투여 시에는 6개월 뒤 75%에서 갑상선기능저하증을 유도하였다.⁴⁹⁾ 두 번째 방법은 갑상선의 크기를 측정하여(축진 또는 초음파검사 이용) g으로 나타내고, g 당 축적되는 방사선량을 곱한 뒤 갑상선의 요오드섭취율로 나누어야 한다(activity [μCi]=gland weight [g] \times 150 $\mu\text{Ci/g}$ \times [1/24 hour uptake on % of dose]). 그러나 갑상선의 크기를 측정하는 데 편차가 심하고, g 당 축적되는 방사선량도 50-200 $\mu\text{Ci/g}$ 으로 권장되는 용량이 다양해서 이 방법을 널리 사용하는 데에 제한이 있다.

임신을 원하는 여성의 경우, 방사성요오드 치료가 성공적으로 이루어졌다면 갑상선호르몬제를 투여하면서 4-6개월을 기다려서 안정적으로 정상 갑상선기능 상태로 유지된 후까지 임신을 미루도록 한다. 남성의 경우에는 정자의 생성주기를 고려하여 방사성요오드 치료 후 3-4개월 정도 미루도록 한다. 그러나 일단 정상 갑상선기능 상태가 되면 수태능력이나 태아의 선천성 기형 가능성은 문제가 되지 않는다.

임신 중인 여성은 방사성요오드 치료가 금기이다. 재태 10-11주의 태아가 방사능에 노출되었을 경우 갑상선이 파괴되어 무갑상선증 상태로 태어날 위험이 있으며,^{50,51)} 이론상 지능이 낮아지거나 암의 위험도가 높아질 가능성이 있다. 또한, 수유 중인 여성은 최소한 3개월 이상 수유를 중단하여 유방에 방사능이 축적되지 않도록 된 상태에서 방사성요오드 치료를 시행하여야 한다.

3) 추적

• 방사성요오드 치료를 받은 후 1-2달 내에 갑상선기능 검사를 시행하여 갑상선기능항진 상태라면 4-6주 간격으로 갑상선기능을 모니터링한다.

대부분의 환자들은 방사성요오드 치료를 받은 뒤 4-8주 내에 갑상선기능이 정상화 되고 임상 증상들이 호전된다. 4주 후부터 갑상선기능저하증이 나타날 수 있으나 대부분은 2-6개월 사이에 나타나므로 갑상선기

능검사와 임상 증상 및 신체 검진으로 갑상선호르몬 보충요법을 시작할 시기를 결정하여야 한다. 드물게 일시적으로 갑상선기능저하증이 되었다가 다시 갑상선기능항진증이 재발되는 경우가 있으므로 주의를 요한다.⁵²⁾ 갑상선호르몬 보충요법을 하는 경우 fT4치에 따라 용량을 조절하여야 한다. 갑상선 안병증이 동반된 경우에는 현저한 갑상선기능저하증 상태로 되지 않도록 주의를 요한다.

• 방사성요오드 치료 후 6개월에도 갑상선기능항진증이 지속되는 경우 또는 치료 후 3개월 후에도 최소한의 반응만 나타날 때에는 방사성요오드를 한 번 더 투여해야 함을 시사한다.

방사성요오드에 대한 반응은 갑상선종 크기, 갑상선 기능검사, 환자의 증상 및 징후 등으로 관찰할 수 있다. 재치료의 목표는 확실하게 갑상선기능저하증에 이르도록 하는 것이다. 총 T3 및 유리 T4치는 정상이고 TSH치만 억제되어 있는 경우에는 바로 재치료를 할 필요는 없으나 갑상선기능항진증이 재발하는지 아니면 갑상선기능저하증으로 진행되는지 주의 깊게 지켜보아야 한다. 드물지만 방사성요오드를 반복 투여하여도 반응을 하지 않는 경우에는 수술을 고려한다.⁵³⁾

수술

1) 전처치

• 갑상선기능항진증 치료를 위해 갑상선절제술을 하게 될 경우, 불가능한 경우가 아니라면 항갑상선제 치료로 정상 갑상선기능을 유지하도록 한다. 수술 직전에는 요오드화칼륨(KI)도 투여하여야 한다.

• 갑상선절제술 전에 정상 갑상선기능에 도달하도록 할 수 없는 예외적인 경우(응급 수술, 항갑상선제 부작용 등)에는 수술 전에 베타차단제 및 요오드화칼륨으로 적절한 치료를 하여야 한다. 외과의 및 마취과 의사는 이러한 상황에 대한 경험이 있어야 한다.

갑상선절제술 시 항갑상선제로 전처치를 하지 않을 경우 수술이나 마취에 의한 스트레스, 수술 시 갑상선의 조작 등에 의해 갑상선중독발증이 유발될 수 있다. 때문에 불가능한 경우가 아니라면 항갑상선제 치료로 정상 갑상선기능을 유지하도록 한다. 수술 직전에는 요오드화칼륨(KI), saturated solution of potassium iodide

(SSKI) 또는 무기요오드 치료도 필요한데, 갑상선호르몬의 방출을 억제할 뿐 아니라 갑상선의 혈류량 및 혈관을 감소시켜 수술 중 혈액 소실을 감소시키는 효과가 있기 때문이다.^{54,55)} 루골용액(방울당 요오드 8 mg)은 5-7방울씩 하루 3회, SSKI (방울당 요오드 50 mg)는 1-2방울씩 하루 3회 물 또는 오렌지 주스에 혼합하여 수술 전 10-14일간 투여한다. 응급 수술 등의 경우 코르티코스테로이드를 투여하면 빠르게 전처치를 할 수 있다.⁵⁶⁾

2) 수술 방법

• 그레이브스병의 치료를 위해 갑상선절제술을 시행할 경우 근전절제술 또는 전절제술이 가장 좋은 선택이다.

그레이브스병에 의한 갑상선기능항진증의 치료 방법 중 갑상선절제술의 완치율은 높다. 수술 후 5년 동안 갑상선기능항진증이 지속되거나 재발할 가능성은 갑상선전절제술 시에는 거의 0%이고 아전절제술의 경우에는 약 8%라는 보고가 있다.⁵⁷⁾ 갑상선근전절제술 또는 전절제술의 가장 흔한 합병증은 일시적 또는 영구적인 저칼슘혈증(부갑상선기능저하증)과 반회후두 신경 마비, 수술 후 출혈 등이다.

• 그레이브스병의 치료를 위해 갑상선절제술을 시행할 경우 경험이 많은 전문의에게 의뢰하는 것이 좋다.

갑상선 수술의 경험이 많은 의사가 갑상선절제술을 시행할 경우 합병증의 빈도가 유의하게 낮고 수술 결과가 좋은 것으로 알려져 있다.^{58,59)}

3) 수술 후 치료

• 갑상선절제술 후에는 혈청 칼슘치 및 intact PTH를 측정하여 그 결과에 따라 필요 시 칼슘 및 칼시트리올 치료를 시행한다.

갑상선절제술 후 6-12시간에 측정한 혈청 칼슘 및 intact PTH치는 부갑상선기능 상태를 잘 반영한다.^{60,61)} 저칼슘혈증에 의한 증상이 없고 혈청 칼슘치가 7.8 mg/dL 이상을 유지하면 치료가 필요 없다.⁶²⁾ 혈청 단백 또는 알부민치가 정상 범위 내에 있지 않은 경우에는 이온화된 칼슘치를 검사하거나 알부민치로 보정한 칼슘치를 구하는 것이 필수적이다. 수술 직후 intact

PTH치가 낮으면(<10-15 pg/mL) 증상을 동반한 저칼슘혈증이 나타날 가능성이 매우 높음을 예상할 수 있으며, 이 경우 칼슘 및 칼시트리올(1,25 vitamin D)의 보충이 필요하다.^{63,64} 수술 후 일상적으로 칼슘 및 비타민 D를 경구로 투여하면 저칼슘혈증의 증상 발현을 예방할 수 있어 환자가 더 안전하게 퇴원할 수 있다.⁶⁵ 경구 투여 중에도 저칼슘혈증의 증상이 악화되거나 혈청 칼슘치가 점점 낮아지면 즉시 calcium gluconate를 정맥주사 하여야 한다. 수술 후 저칼슘혈증이 지속되는 경우 즉시 혈청 마그네슘치를 측정하여 필요 시 보충한다.^{66,67} 퇴원 후에도 저칼슘혈증이 지속되는 경우 intact PTH를 측정하여 영구적 부갑상선기능저하증 인지를 평가하여야 하며, 혈청 칼슘치 대비 부갑상선 호르몬치가 적절하다면 비타민 D 및 칼슘 보충 치료를 감량해 나간다. 예방적으로 칼슘 및 비타민 D를 경구 투여하는 경우 calcium carbonate 1250-2500 mg을 하루 4회로 시작하여 매 2일마다 500 mg씩, 또는 매 4일마다 1000 mg씩 감량해 나간다. 비타민 D (칼시트리올)는 하루 0.5 ug으로 시작하여 1-2주간 지속적으로 투여하여야 하며,⁶² 혈청 칼슘치나 부갑상선호르몬치에 따라 증량하거나 감량하도록 한다.

• 갑상선절제술 시 항갑상선제는 중단하여야 하며 베타 차단제는 수술 후 중단한다.

• 갑상선절제술 후 갑상선호르몬제는 환자의 체중에 따라 적절한 용량(1.7 ug/kg)으로 시작하며 수술 후 6-8 주에 혈청 TSH치를 측정한다.

혈청 TSH치가 안정화되면 이후에는 연 1회 또는 임상상에 따라 필요할 때 TSH치를 측정하여 갑상선호르몬제 용량이 적절한지 평가한다.

References

- 1) Cho BY. *Clinical thyroidology*. 3rd ed. Seoul, Korea: Korea Medical Book Publisher; 2010.
- 2) Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. *Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism*. *Mol Cell Endocrinol* 2010;322(1-2):125-34.
- 3) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
- 4) Cho BY, Koh CS. *Current trends in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Korea*. *Endocrinol Metab* 1992;7(3):216-27.
- 5) Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. *Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States*. *Thyroid* 1991;1(2):129-35.
- 6) Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. *Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study*. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2715-26.
- 7) Klein I, Danzi S. *Thyroid disease and the heart*. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
- 8) European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation)*. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):854-906.
- 9) Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. *The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients*. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):433-42.
- 10) Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. *Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study*. *Ann Intern Med* 1995;123(8):572-83.
- 11) Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T, et al. *Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels*. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(2):359-63.
- 12) Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. *TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):381-90.
- 13) Bogazzi F, Vitti P. *Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease?* *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2):70-1.
- 14) Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. *Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms*. *Am J Med* 1989;87(5):558-61.
- 15) Klein I, Becker DV, Levey GS. *Treatment of hyperthyroid disease*. *Ann Intern Med* 1994;121(4):281-8.
- 16) Abraham-Nordling M, Torring O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al. *Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery*. *Thyroid* 2005; 15(11):1279-86.
- 17) Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. *Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women*. *Arch Surg* 2009;144(5):399-406.
- 18) Cooper DS. *Antithyroid drugs*. *N Engl J Med* 2005;352(9): 905-17.
- 19) Cooper DS. *Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance*.

- Ann Intern Med* 1985;102(3):328-31.
- 20) Cooper DS. *Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3474-81.
 - 21) Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. *A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism.* *Eur J Endocrinol* 2005;153(4):489-98.
 - 22) Andersohn F, Konzen C, Garbe E. *Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs.* *Ann Intern Med* 2007;146(9):657-65.
 - 23) Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature.* *J Endocrinol Invest* 1994;17(1):29-36.
 - 24) Ruiz JK, Rossi GV, Vallejos HA, Brenet RW, Lopez IB, Escribano AA. *Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil.* *Ann Pharmacother* 2003;37(2):224-8.
 - 25) Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. *The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration.* *Thyroid* 2009;19(7):673-4.
 - 26) FDA, U.S. *Food and Drug Administration information for healthcare professionals-propylthiouracil-induced liver failure 2009: Available from: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm.*
 - 27) Vilchez FJ, Torres I, Garcia-Valero A, Lopez-Tinoco C, de Los Santos A, Aguilar-Diosdado M. *Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole.* *Ann Pharmacother* 2006;40(11):2059-63.
 - 28) Woeber KA. *Methimazole-induced hepatotoxicity.* *Endocr Pract* 2002;8(3):222-4.
 - 29) Park G, Kim HJ, Jang HC, Chung H. *A case of aplasia cutis congenita after methimazole exposure during pregnancy.* *Korean J Dermatol* 2006;44(5):642-4.
 - 30) Kim MJ, Kim MJ, Cho GR, Chueh HW, Jung JA, Lee YS, et al. *Aplasia cutis congenita in a baby born to hyperthyroid mother treated with methimazole during pregnancy: a case report.* *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2008;13(1):100-3.
 - 31) Wolf D, Foulds N, Daya H. *Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(9):1009-11.
 - 32) Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. *Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy.* *Ther Drug Monit* 2006;28(4):477-83.
 - 33) Mazza E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarini O, Gamba S, et al. *Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study.* *J Endocrinol Invest* 2008;31(10):866-72.
 - 34) The Japan Thyroid Association. *Guideline for the treatment of Graves' disease with antithyroid drug in Japan.* Tokyo: Nankodo Co., Ltd; 2006.
 - 35) Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. *Does smoking increase relapse rates in Graves' disease?* *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):152-7.
 - 36) 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(3):1038-42.
 - 37) Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. *Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease.* *Eur J Endocrinol* 2002;147(5):583-9.
 - 38) Bolanos F, Gonzalez-Ortiz M, Duron H, Sanchez C. *Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole.* *Rev Invest Clin* 2002;54(4):307-10.
 - 39) Orgiazzi J, Madec AM. *Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease.* *Thyroid* 2002;12(10):849-53.
 - 40) Glinoe D, de Nayer P, Bex M. *Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study.* *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):475-83.
 - 41) Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, Ochi Y, Sato Y, Nagata A. *Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment.* *Thyroid* 2000;10(10):891-6.
 - 42) McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, Hofeldt FD. *Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review.* *Am J Med* 1983;75(2):353-9.
 - 43) Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. *Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* *BMJ* 2007;334(7592):514.
 - 44) Delit C, Silver S, Yohalem SB, Segal RL. *Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine I-131.* *JAMA* 1961;176:262-7.
 - 45) Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. *The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131)I ablation for Graves' disease.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3016-21.
 - 46) Andrade VA, Gross JL, Maia AL. *Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4012-6.
 - 47) Klein I. *Endocrine disorders and cardiovascular disease.* In: Libby P, editor. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p.2033-47.
 - 48) Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. *Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease.* *Thyroid* 2004;14(7):525-30.
 - 49) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. *Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study.* *Eur J Clin Invest* 1995;25(3):186-93.
 - 50) Fisher WD, Voorhess ML, Gardner LI. *Congenital hypothyroidism in infant following maternal I-131 therapy with a review of hazards of environmental radioisotope contamination.*

- J Pediatr* 1963;62:132-46.
- 51) Berg GE, Nystrom EH, Jacobsson L, Lindberg S, Lindstedt RG, Mattsson S, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 1998;39(2):357-61.
 - 52) Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995;99(2):173-9.
 - 53) Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1073-7.
 - 54) Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmasioglu 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(6):2182-9.
 - 55) Ansaldo GL, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, et al. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter. *J Am Coll Surg* 2000;191(6):607-12.
 - 56) Baeza A, Aguayo J, Barria M, Pineda G. Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(5):439-42.
 - 57) Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90(2):161-5.
 - 58) Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 1998;228(3):320-30.
 - 59) Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg* 2008;206(3):1097-105.
 - 60) Jumaily JS, Noordzij JP, Dukas AG, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: an analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck* 2010;32(4):427-34.
 - 61) McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid* 2006;16(3):259-65.
 - 62) Kaplan EL, Angelos P. *Thyroid disease manager, Chapter 21, Surgery of the thyroid gland*. May 18, 2010: Available from: www.thyroidmanager.org/Chapter21/21-frame.htm.
 - 63) Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 2007;205(6):748-54.
 - 64) Cote V, Sands N, Hier MP, Black MJ, Tamilia M, MacNamara E, et al. Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(2):204-8.
 - 65) Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery* 2002;132(6):1109-12; discussion 12-3.
 - 66) Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000;24(6):722-6.
 - 67) Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2006;192(5):675-8.