

그레이브스병의 내과적 치료

단국대학교병원 내과학교실 내분비대사내과

정현경

Medical Treatment of Graves' Disease

Hyun-Kyung Chung

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

Among the three treatment modalities of Graves' disease which include antithyroid drug (ATD), radioactive iodine and surgery, the ATD is most commonly preferred in Korea due to ease of use and definite curative effects on the thyrotoxic symptoms. However, several uncertainties about ATD remain: for example, the mechanism of actions on immune modulation, differences in the effects of drugs among individuals and associated factors in the view of remission. In recent years, long-term ATD treatment has been confirmed as an effective and safe therapy modality in adults, and several treatment guidelines have been released which accept long-term ATD therapy as an acceptable alternative to ablative therapy in Graves' patients. In this review, we summarize the recent progress in understanding the clinical role of ATD and emerging new antithyroid drugs focusing on immunomodulation.

Key Words: Graves' disease, Antithyroid drug, Remission

서론

그레이브스병 치료에는 항갑상선제, 방사성요오드, 수술 등 세 가지 방법을 적용할 수 있지만, 우리나라의 경우 대부분 초치료로 항갑상선제를 선호한다.¹⁾ 티오나마이드계열 약물이 항갑상선제로 사용된 것은 70여 년에 달하며, 그간 약물의 역동학, 부작용 및 치료 효과 등에 관한 많은 연구 결과가 쌓여왔다. 항갑상선제는 주로 갑상선호르몬 합성을 억제함으로써 그레이브스병 초기의 갑상선중독증상을 가라앉히는 효과를 가지지만, 그와 함께 일부 면역조절 기능을 가지는 것이 알려져 있어, 기관특이성 자가면역질환인 그레이브스병의 병인을 억제하고 관해를 유도하는 효과까지 기대할 수 있다.

하지만 항갑상선제 치료로 그레이브스병의 완전 관

해에 도달하는 환자는 전체의 약 반수에 못 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 보고자에 따라, 지역적 조건에 따라 약간의 차이를 보이지만 항갑상선제 치료 이후 그레이브스병 관해율은 30-70% 정도이다. 이는 그레이브스병 치료 가이드라인 12-18개월의 투약 기간을 충실히 채우고서도 약 반수의 환자는 재발을 경험하게 되고 결국 다른 치료 방법을 찾게 됨을 의미한다.

그레이브스병이라는 하나의 병명으로 진단하지만, 그레이브스병 환자들이 보이는 임상상과 항갑상선제 치료에 대한 반응성은 실로 다양하다. 이러한 다양성의 원리와 임상적 특징을 이해함으로써 적절한 치료법을 선택하려는 노력이 다각도로 지속되어 왔고 지금도 진행 중이다. 본 종설에서는 그레이브스병의 내과적 치료제인 항갑상선제 투여와 관해율의 연관성에 대한 과거 및 최신 연구 결과들을 살펴보고 항갑상선제의

Received October 8, 2019 / Revised November 5, 2019 / Accepted November 9, 2019

Correspondence: Hyun-Kyung Chung, MD, PhD, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-3057, Fax: 82-41-556-3256, E-mail: chkendo@dankook.ac.kr

Copyright © 2019, 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

임상 적용에 대해 재고할 사항을 짚어보고자 한다.

그레이브스병과 항갑상선제

다양한 원인의 갑상선증독증 중에서 갑상선종과 안구증상 등 독특한 임상 특성이 동반된 환자들을 그레이브스병이라는 하나의 환자군으로 분류하기 시작한 것은 1835년부터이며, 이 질환의 근본 병인이 면역기전 이상에 있음을 확인한 것은 1950년대이다.²⁾ 한때 long acting thyroid stimulator (LATS)로 불리던 갑상선자극 물질이 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체에 대한 자극항체이며 그레이브스병의 주요 병인이 되는 갑상선자극항체(thyroid stimulating antibody, TSAb)임이 밝혀지면서³⁾ 병태생리에 관한 이해의 폭이 넓어졌지만 근본적으로 병인을 극복할 수 있는 치료제의 개발은 뒤따르지 못하였다.

1940년 이전까지는 수술이 갑상선증독증의 유일한 치료 방법이었다. 1941년에 방사성 요오드를 투여한 첫 환자에서 긍정적인 결과를 얻었고,⁴⁾ 곧이어 티오우레아(thiourea)성분의 약물로 치료한 첫 번째 환자에서 성공을 확인한 후⁵⁾ 1947년에 프로필티오우라실(6-n-propylthiouracil, PTU)이 항갑상선제로는 처음으로 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다. 항갑상선제 개발은 갑상선증을 일으키는 원인 물질 중 티오우레아 성분이 갑상선호르몬 합성 억제 효과를 가짐이 확인되면서⁶⁾ 갑상선 증독증에 대한 치료제로 개발되기 시작했고, 메티마졸과 카미마졸 등도 비슷한 시기에 만들어졌다. 이렇게 해서 1940년대 후반부터 수술과 방사성 요오드 치료, 항갑상선제가 갑상선증독증 치료의 세 개축으로 자리 잡게 되었고, 이후 지금까지 70여 년간 변함없이 이어지고 있다.

수술과 방사성 요오드 치료가 갑상선 조직을 파괴하거나 제거함으로써 갑상선 증독증을 치료한다면, 항갑상선제는 기존 갑상선을 보존하면서 갑상선 호르몬 합성을 억제함으로써 갑상선증독증을 조절한다. 항갑상선제가 가지는 이와 같은 특성은 장점이면서 동시에 제한점이다. 기존 갑상선을 보존한다는 점에서 대부분의 환자들은 안심하지만, 이는 남아있는 갑상선에서 언제든지 재발될 수 있다는 걱정거리이기도 하다. 갑상선 호르몬 합성을 억제하는 덕분에 갑상선증독증 증상 조절에 탁월한 효과를 가지지만, 그레이브스병의 근본 병인을 교정하는 약제가 아니라는 점에서 완전 관해를 자신할 수 없다.

아울러 그레이브스병이 가지는 질병의 다양성 또한

항갑상선제 치료를 복잡하게 만드는 요인 중 하나이다. 가이드라인의 지침에 따라 권장 기간 동안 항갑상선제를 복용한 후 손조롭게 완치에 도달하는 환자가 있는가 하면, 일부 환자들은 수십 년에 걸친 투약에도 관해에 도달하지 못하고 호전과 악화를 반복한다. 일부 그레이브스병 환자들은 항갑상선제 복용 없이 자연관해에 도달하기도 하고,⁷⁾ 때로는 기능저하로 전환되어 갑상선호르몬을 투여해야 하는 경우도 있다.⁸⁾ 그레이브스병이라는 하나의 병명으로 불리지만 그 안에는 다양한 환자군이 혼재되어 있는 것으로 생각되며 따라서 항갑상선제에 대한 반응 또한 예측하기 쉽지 않다.

결국 항갑상선제를 이용한 그레이브스병의 내과적 치료는, 진료지침을 따르는 표준 처방에 더해⁹⁾ 약물에 대한 반응이 환자마다 다양함을 이해하고 이를 적절히 평가하면서 관해의 가능성을 최대한 높이려는 노력까지 포함해야 한다. 이를 위해 때로는 적절한 시기에 항갑상선제를 중단하고 수술이나 방사성 요오드 치료로의 전환을 적극적으로 권유하는 것이 바람직하고, 때로는 진료지침과는 다르게 장기간 투여를 지속하도록 격려하기도 하며, 환자 개개인이 주관적으로 느끼는 삶의 질 측면에 귀 기울일 필요가 있다. 실제 항갑상선제가 개발된 시점부터 지금까지 이어진 많은 임상 연구들은 항갑상선제 치료에서 관해의 가능성과 관련된 임상 인자들을 밝히고 그 중요도를 이해하려는 노력에 집중되어 왔다.

그레이브스병에서 항갑상선제 치료 후 관해

항갑상선제 치료에서 관해는 항갑상선제 중단 후 1년까지 혈중 TSH, 유리 T4 (free T4), T3가 정상 범위에 유지되는 상태를 기준으로 한다.⁹⁾ 관해율은 지역에 따라 차이를 보이는데, 미국의 경우 12-18개월 투약 후 약 20-30% 관해율을 보인 반면, 유럽이나 일본에서는 2년 이상 투여 기간을 연장하면서 50-60%의 관해율을 확인한 바 있고,¹⁰⁾ 우리나라에서는 혈청 TSH가 정상화되고 TSH 수용체 항체가 소실되는 시점인 10개월에 치료를 중단한 경우 관해율은 약 50%였다.¹⁾ 2005년 미국에서 발표된 메타분석연구 결과에서 18개월 이상 항갑상선제 치료를 연장해도 관해율의 증가를 기대할 수 없다는 결과를 얻었고,¹¹⁾ 이는 항갑상선제 권장 투여 기간인 12-18개월 설정의 근거가 되었다.⁹⁾ 하지만 모든 그레이브스병 환자에서 12-18개월의 투여 기간을 적용하는 것이 합당한지에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아있다.

항갑상선제 치료의 관해율과 관련된 다양한 인자들이 알려져 있지만¹⁾ 아직 결정적인 것이 무엇인지는 밝혀져 있지 않다. 일반적으로 가장 신뢰 있는 관련 임상 지표로는 성별, 갑상선종의 크기, 흡연 여부 등이며,⁹⁾ 그중 흡연은 교정이 가능한 가역적 인자이므로 적극적인 교육이 필수적이다. 면역체계의 변화를 겪게 되는 임신 및 분만도 관련 인자 중 하나인데, 분만 후 그레이브스병 재발의 빈도가 증가하지만, 일반적인 재발과 달리 산후 재발의 경과는 비교적 경미하고 항갑상선제 2차 치료에 양호한 경과를 보인다는 보고도 있다.¹²⁾ 요오드 섭취량과의 연관성도 궁금한데, 과도한 요오드 섭취가 관해율을 떨어뜨린대거나¹³⁾ 반대로 요오드 섭취를 제한하여도 관해율을 개선시킬 수 없었다는 보고가 혼재되어 있다.¹⁴⁾ 우리나라는 일본의 결과와 유사하게 요오드 섭취량과 관해율 사이에 연관성이 없는 것으로 나타나, 항갑상선제 치료 시 요오드 제한식을 권할 필요는 없는 것으로 밝혀졌다.¹⁵⁾ 일정 시점의 요오드 섭취량보다는 지속적인 섭취량 차이와 변화 여부 등이 중요한 것으로 생각되고 있다. 그 밖에 높은 T3/T4비를 보이는 소위 T3 우세형 갑상선기능항진증,¹⁶⁾ 치료 초기 갑상선기능 안정화가 늦은 경우,¹⁷⁾ 치료 종료 시점에서 Tc99m 갑상선섭취율이 지속적으로 높은 것¹⁸⁾ 등도 낮은 관해율과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.

항갑상선제 투여 방법을 변화시킴으로써 관해율을 높이려는 시도 중 흥미로웠던 것은 소위 ‘차단-보충요법(block-replacement therapy)’이다. 항갑상선제가 가지는 면역억제 기능을 최대화하기 위해 항갑상선제를 고용량으로 지속하면서 갑상선호르몬을 동시 투여함으로써 갑상선기능저하로의 진행은 막는 방법인데, 초기에는 이와 같은 병합 투여가 관해율을 현저히 높이는 것으로 발표되어 기대를 모았으나 후속 연구들에서 재현에 실패함으로써 의미를 인정받지 못했다.¹⁹⁾ 항갑상선제 복용 기간에 따른 차이를 비교해보면, 투여 기간이 길어질수록 전체적인 관해율은 높아진다.¹⁾ 단, 일부 환자는 지속적인 투여로 천천히 관해에 도달하는 반면, 일부 환자에서는 아무리 오랫동안 치료해도 관해에 도달하지 못하는 경우도 많아서, 항갑상선제 장기 투여로 치료 혜택을 볼 수 있는 환자를 구별해낼 수 있는 단서를 찾아내는 연구가 필요하다. 그 밖에도 다양한 관련 인자들의 조합을 일종의 점수로 환산하여 치료효과를 예측하려는 시도도 있었다.²⁰⁾

그레이브스병의 관해율과 관련하여 가장 집중적인 연구가 이루어진 분야는 TSH 수용체 항체(TSH receptor antibody, TRAb)이다. TRAb는 그레이브스병의

원인 물질로 생각되므로 질병 경과와 상당 부분 동일 선상에서 움직일 것으로 예측된다. 항갑상선제 치료 시작 시점, 투여 과정, 그리고 투약 종료 이후의 TRAb 역가 변화에 대한 다양한 연구결과들을 종합해볼 때,^{1,9,21,22)} TRAb가 그레이브스병 진단 및 치료 경과, 관해율 예측에서 가장 신뢰할 만한 지표인 것은 확실하다. 이런 이유로 개정된 미국 갑상선학회의 진료 지침에서도 갑상선기능항진증의 진단 및 치료 경과의 평가, 투약 종료 시점 결정 등에 있어 TRAb 역가를 고려하도록 권하고 있다.⁹⁾ 하지만 여기서 몇 가지 기억해야 할 것이 있다. 우선, TRAb가 모든 환자의 예후를 완벽하게 반영하지는 못한다는 점이다. 일부 그레이브스병 환자는 진단 당시부터 갑상선자극항체 음성인 경우도 있고, 진단 당시 뚜렷하던 갑상선자극항체가 항갑상선제 치료 도중 완전 소실되었다 해도 관해율은 60-70%에 불과하다.¹⁾ 이는 그레이브스병에 관련되는 면역 이상이 TRAb 단독에 의한 것이 아니고 세포면역 등에 의한 세포 손상, 자가항체에 대한 갑상선의 반응성 등 다양한 인자와 연관되어 있음을 의미한다. 또 하나 반드시 고려해야 할 점은 TRAb 측정법이다.²³⁾ 현재 임상에서 주로 이용하는 측정 방법은 TSH 수용체 결합억제 면역글로불린(TSH-receptor binding inhibitory immunoglobulin, TBII)로, 이는 TSH와 그 수용체와의 결합을 방해하는 면역글로불린의 존재 여부만 확인하는 것이며, 그것이 자극형 항체인지 억제형 항체인지는 알 수 없다. 즉, TRAb에는 갑상선 자극형 항체(TSAb) 뿐 아니라 억제형 면역글로불린(thyroid blocking immunoglobulins, TBIs), 특별한 기능을 가지지 않고 단지 수용체와 결합만 하는 면역글로불린(neutral immunoglobulin)까지 모두 포함되어 있다. TRAb의 기능적 측면까지 확인하기 위해서는 세포를 기반으로 하는 생물학적 검사(bioassay)가 필요한데, TSH 수용체를 발현하는 세포에 환자 혈청을 반응시키고 cAMP 생성량을 측정하거나 세포 내로 요오드의 섭취가 증가되는 현상을 측정하는 방법이다. 측정이 복잡하고 시간과 비용이 많이 들기 때문에 아직 임상적으로 상용화되지는 못한 상태이지만, 그레이브스병의 경과 및 관해예측에 있어 기존의 TBII에 비해 우수하다.²⁴⁾ 따라서 최근 발표된 유럽 갑상선학회의 진료지침에서는 기술적으로 가능하다면 TSH 수용체 항체의 기능적 측면을 확인하여 임상적 결정에 활용할 것을 권하고 있다.²⁵⁾ 그레이브스병 치료 중 TRAb 역가의 변화 양상과 환자의 임상적 경과가 일치하지 않는 경우에는, 항체의 기능적 측면을 고려하는 것이 필요하겠다. 마지막으로 기억해야 할 점은

TRAb 변화 양상이다. 일부 환자에서는 치료 시작 시점에 상당히 높은 항체역가를 보였지만 항갑상선제 치료 시작과 동시 급격하게 감소하면서 소실되어 관해에 도달하기도 하고, 초기 항체역가는 그리 높지 않았지만 치료 과정 중 악화되거나 항체역가의 증감을 반복하면서 관해에 도달하지 못하는 환자도 있다. 이와 같은 항체역가의 변화 양상을 파악하는 것이 임상 경과를 결정하고 관해 여부를 예측하는 데 도움이 되기도 하는데,²⁶⁾ 특히 이런 노력이 요구되는 환자들은 항갑상선제를 장기간 투여하게 된 경우이다.

항갑상선제 장기 투여

그레이브스병에서 항갑상선제의 적절한 투여 기간을 결정하는 데에는 몇 가지 요인이 관여한다. 가장 중요한 점은 관해율이겠지만 그 이외에도 의료보험 등의 정책과 연관된 재정적 측면, 환자의 연령, 약물 부작용 여부 및 환자 개인과 지역의 선호도 등도 영향을 미친다. 이런 여러 가지 이유로 지역마다 항갑상선제 선호도나 투여 기간에 차이를 보이는데, 우리나라나 일본 등에서는 관해의 특정 지표를 정해 놓고 목표점에 도달할 때까지 투여를 장기간 지속하는 방법을 선호한다.¹⁾ 특히 방사성 물질에 대한 필요 이상의 두려움 때문에 방사성요오드 치료를 거부하는 경우가 많아서 항갑상선제를 장기간 복용하게 되는 경우가 적지 않다. 반면, 미국이나 유럽에서는 일정 기간 항갑상선제를 투여하는 경향이 많았는데, 최근 들어 이들 지역에서도 항갑상선제를 장기간 투여하는 사례가 증가하고 있고,²⁷⁾ 이에 따라 최근 미국 및 유럽 갑상선학회의 진료 지침에서도 경우에 따라 항갑상선제 장기 투여를 고려할 수 있는 것으로 명시하기 시작하였다.^{9,25)}

항갑상선제 장기 투여(long-term antithyroid drug therapy)는 정해 놓은 관해의 지표(예: TSH 정상화, 갑상선자극항체의 소실 등)에 도달할 때까지, 또는 그 이후 일정 기간 항갑상선제 처방을 지속하거나, 치료 경과 중 호전과 악화를 반복하여 투여 용량을 증감하면서 치료 기간이 길어지는 경우 등을 지칭한다. 환자의 약물 순응도가 좋지 않아서 투약을 지속하고 있는 것은 엄밀한 의미의 장기 투여요법에 해당되지 않으며, 일차 치료 종료 후 재발하여 재차 약물치료를 선택한 경우는 대개 약물 2차 치료로 따로 분류한다. 항갑상선제 장기 투여의 기준은 2년 이상이며 때로는 10년 이상까지 이어지기도 한다. 진단 초기 또는 경과 중 갑상선 증독증상이 악화된 시기를 제외하고는 고용량을 지속

적으로 투여하는 경우는 없으며, 대개 최소 유지용량(minimum maintenance dose) 투여 기간이 길어진다. 일부 동물실험에서 항갑상선제 장기복용에 따른 골 손실의 위험이 제기된 바 있고,²⁸⁾ 드물지만 뒤늦게 발생할 수 있는 혈관염 등의 부작용, 항갑상선제 용량 조절 실패에 따른 갑상선기능저하증 초래 등에 주의를 요한다. 하지만 일반적으로 항갑상선제 부작용이 투여 용량에 비례한다는 점을 고려하면 장기간 저용량 유지요법을 진행하는 데 따른 부작용 염려는 그리 크지 않고, 실제 최근 연구결과에서도 장기 투여 중 발생한 중증 합병증의 빈도는 1.5%에 불과하였다.²⁹⁾

지금까지 항갑상선제 장기 투여에 따른 관해율 연구는 주로 소아 및 청소년에서 진행되었다. 수술이나 방사성 요오드 치료를 거부하여 항갑상선제 치료를 장기간 유지했던 소아 환자에서 관찰한 바에 따르면, 누적 관해율은 투약 기간 5년에 25-30%이며, 10년에 40-45%에 달하고,³⁰⁾ 투약 기간이 길어지면 일정 수준의 환자들은 추가로 관해에 도달하여 약 2년마다 약 25%의 관해를 기대할 수 있다는 보고도 있다.³¹⁾ 다기관 전향적 연구에 따르면 약 반수의 소아 환자에서 관해를 유도할 수 있는 투여 기간은 8-10년이며, 그 이후에는 관해율 곡선이 정체됨을 확인하였다. 한편, 성인과 소아 전체에서 지금까지 보고된 항갑상선제 장기 투여 연구의 메타분석에 의하면,²⁹⁾ 전체적인 관해율은 57%이지만 소아(53%)에 비해 성인(61%)에서의 관해율이 높고 매년 관해 도달률도 소아에 비해(14%) 성인이 높아서(19%) 항갑상선제 장기 투여요법이 특히 성인에서 유용한 것으로 확인되었다. 성인에서 통상적인 기간을 투여한 군(19±3개월)과 장기 투여군(95±22개월)으로 나누어 전향적으로 비교한 연구에 따르면³²⁾ 두 군간 부작용 빈도의 차이는 없었고, 재발률은 장기 투여군에서 15%였는데 반해 통상 투여군에서는 53%로 나타나서 항갑상선제를 60-120개월 동안 장기 투여하는 것이 안전하고 효과적인 방법으로 보인다. 투약 기간이 길어짐에 따라 TRAb가 사라지는 환자의 비율도 늘어나는데, 저자의 경험으로는 복용 기간 12개월 연장 시마다 약 16-18%의 환자에서 TRAb 추가 소실을 확인할 수 있었다(unpublished data).

최근 발표된 Bandai 등³³⁾의 연구에 따르면 성인에서 항갑상선제 장기 투여 후 관해율이 일정 수준에 도달하여 정체되기 시작하는 시기는 약 6.8년으로 조사되었다. 이에 따른다면 항갑상선제 장기 투여의 목표 시점은 5년여가 적절할 것으로 보인다. 그리고 항갑상선제 장기 투여 기간 동안 TBII의 변화 양상에 따라 환자를

구분했을 때 5년 투약 이후까지도 항체 양성인 경우는 추후 관해 가능성이 약 20%에 불과한 반면, 항체가 소실된 상태로 유지되는 경우에는 관해율이 약 89%에 달하고, 항체역가의 증감이 반복되는 경우에는 관해율이 약 37%로 나타났다.³³⁾ 따라서 항갑상선제 장기 투여 시에는 TRAb 변화양상을 지켜보면서 치료 방향을 재조정하는 것이 필요하다고 생각된다. 앞으로 성인에서 항갑상선제 장기 투여 기간과 연관하여 임상적 추적 검사의 지표, 장기 투여의 종료 시점 설정 문제와 함께 삶의 질 측면에서의 영향 등에 대해서도 연구가 필요하다.

새로운 항갑상선제

기존의 항갑상선제의 제한점을 극복할 수 있는 이상적 항갑상선제의 조건으로는 그레이브스병의 병인 자체를 교정할 수 있어야 하고 갑상선기능항진 상태를 호전시키는데 탁월한 효과를 가지면서도 치명적인 부작용이 없을 것, 경미한 부작용이라도 발생 빈도가 낮으면서 증상 조절이 용이해야 할 것 등이다. 아울러 가능한 약값이 저렴해야 하며 투약을 종료한 이후에도 관해가 가능한 한 길게 유지되어야 한다. 지금까지 진행 중인 그레이브스 신약 연구는 병인의 교정을 기반으로 하는 각종 면역조절 물질에 집중되어 있다. B세포 CD20 복합체(B cell CD20 complex)에 대한 단일클론항체(monoclonal antibody)인 Rituximab는 그레이브스 안구병증에서는 일부 효과가 인정되었으나, 갑상선기능항진증에 대해서는 관해 효과가 낮고 부작용이 많아 치료제로 각광받지 못하였다.³⁴⁾ 한편 TSH 수용체 펩티드 항원에 대한 특이 면역치료제 ATX-GD-59는 최근 제1상 임상연구 결과가 긍정적인 것으로 발표되었다.³⁵⁾ T세포의 기능을 조절하는 세포 기반 면역치료(Treg therapy) 영역도 기대되는 분야이며 갑상선자극항체의 작용을 길항하는 면역억제제(Ki-70)는 동물실험에서 효과가 입증되었고³⁶⁾ 현재 다기관 1상 임상연구결과가 진행 중으로 오는 2020년에 결과가 발표될 예정이다. 새롭게 개발되는 약제들이 이상적 항갑상선제의 조건을 얼마만큼 만족시킬 수 있을지 의문이지만, 그레이브스병의 근본 병인을 교정하면서 완전 관해에 도달할 수 있는 내과적 치료법이 개발되어 가고 있다는 점에서 희망적이다.

결 론

항갑상선제 치료는 접근이 쉽고 갑상선중독증 증상

호전 효과가 탁월하여 대부분의 그레이브스병 환자에서 일차적으로 선택되는 치료법이다. 항갑상선제 치료를 시작하는 것은 용이하지만, 항갑상선제 치료 진행 및 마무리 단계에서는 면밀한 주의를 필요로 한다. 환자 개인의 특성에 따라 항갑상선제 치료에 대한 반응이 다양함을 이해하고, 관해율과 관련된 다양한 임상 인자들과 함께 TRAb 측정법의 제한성, 항체역가의 변동사항 등을 고려하여 치료 방침을 결정할 필요가 있다. 최근 발표된 항갑상선제 치료 지침에서는, 권장 투여 기간을 채우고도 관해에 도달하지 못한 환자에서 수술이나 방사성 요오드 치료와 함께 항갑상선제 장기 투여를 고려할 수 있는 것으로 명시하고 있다. 지금까지 항갑상선제 장기치료는 주로 소아에서 시행되었으나 최근 들어 성인에서의 임상 성적도 비교적 양호한 것으로 보고되고 있다. 앞으로 이에 대한 명확한 효과와 부작용, 삶의 질 측면의 연구 등이 필요할 것으로 생각된다. 아울러 병인 자체를 교정할 수 있는 새로운 항갑상선제들이 연구되고 있어, 향후 그레이브스병에 대한 내과적 치료의 영역이 보다 넓어질 것으로 기대된다.

중심 단어: 그레이브스병, 항갑상선제, 관해.

References

- 1) Cho BY. *Hyperthyroidism: Graves' disease. Clinical thyroidology. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book; 2014. p.219-84.*
- 2) Adams DD, Purves HD. *Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proc Univ Otago Med Sch 1956;34:11-2.*
- 3) Smith BR, Dorrington KJ, Munro DS. *The thyroid-stimulating properties of long-acting thyroid stimulator gamma G-globulin subunits. Biochim Biophys Acta 1969;192(2):277-85.*
- 4) Hertz BE, Schuller KE. *Saul Hertz, MD (1905-1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. Endocr Pract 2010; 16(4):713-5.*
- 5) Astwood EB. *Landmark article May 8, 1943: Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. By E.B. Astwood. JAMA 1984;251(13):1743-6.*
- 6) Astwood EB, Bissell A, Hughes AM. *Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. Endocrinology 1945;37:456-81.*
- 7) Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R, Carayon P. *Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. J Clin Endocrinol Metab 1988;67(4): 656-62.*
- 8) Wood LC, Ingbar SH. *Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. J Clin Invest 1979;64(5):1429-36.*
- 9) Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg

- P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
- 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) Rotondi M, Capelli V, Coperchini F, Pinto S, Croce L, Tonacchera M, *et al.* Post-partum and non-post-partum relapsing Graves' hyperthyroidism display different response to anti-thyroid drugs. *Eur J Endocrinol* 2018;178(6):589-94.
 - 13) Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med* 1987;107(4):510-2.
 - 14) Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, Takamatsu J, Kuma K, Miyauchi A, *et al.* Restriction of dietary Iodine does not ameliorate the early effect of anti-thyroid drug therapy for Graves' disease in an area of excessive iodine intake. *J Endocrinol Invest* 2006;29(4):380-4.
 - 15) Park SM, Cho YY, Joung JY, Sohn SY, Kim SW, Chung JH. Excessive iodine intake does not increase the recurrence rate of graves' disease after withdrawal of the antithyroid drug in an iodine-replete area. *Eur Thyroid J* 2015;4(1):36-42.
 - 16) Kim TY, Park YJ, Park DJ, Chung HK, Kim WB, Kohn LD, *et al.* Epitope heterogeneity of thyroid-stimulating antibodies predicts long-term outcome in Graves' patients treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):117-24.
 - 17) Choo YK, Yoo WS, Kim DW, Chung HK. Hypothyroidism during antithyroid drug treatment with methimazole is a favorable prognostic indicator in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2010;20(9):949-54.
 - 18) Prakash R. Prediction of remission in Graves' disease treated with long-term carbimazole therapy: evaluation of technetium-99m thyroid uptake and TSH concentrations as prognostic indicators. *Eur J Nucl Med* 1996;23(2):118-22.
 - 19) Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML, Lehmann L, Reddy S, *et al.* Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):814-8.
 - 20) Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1381-9.
 - 21) Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE, *et al.* Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* 2005;15(9):1047-54.
 - 22) Tun NN, Beckett G, Zammit NN, Strachan MW, Seckl JR, Gibb FW. Thyrotropin receptor antibody levels at diagnosis and after thionamide course predict Graves' disease relapse. *Thyroid* 2016;26(8):1004-9.
 - 23) Kim WB. Clinical applications of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin (TBII) assays. *J Korean Endocr Soc* 2008; 23(3):174-8.
 - 24) Kwon H, Kim WG, Jang EK, Kim M, Park S, Jeon MJ, *et al.* Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of graves disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31(2):300-10.
 - 25) Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
 - 26) 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.
 - 27) Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Sangaralingham LR, *et al.* Antithyroid drugs-the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study. *Thyroid* 2016;26(8):1144-5.
 - 28) Tataru MR, Golynski M, Radzki RP, Bienko M, Krupski W. Effects of long-term oral administration of methimazole on femur and tibia properties in male Wistar rats. *Biomed Pharmacother* 2017;94:124-8.
 - 29) Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2017;27(10): 1223-31.
 - 30) Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C; French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):110-9.
 - 31) Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1241-5.
 - 32) Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, *et al.* Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. *Thyroid* 2019;29(9):1192-200.
 - 33) Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Ikenoue H, Kitazono T. The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism. *Endocr J* 2019; 66(6):535-45.
 - 34) El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1769-72.
 - 35) Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, Barrell K, Olive N, Jansson L, *et al.* Antigen-specific immunotherapy with thyrotropin receptor peptides in Graves' hyperthyroidism: a phase I study. *Thyroid* 2019;29(7):1003-11.
 - 36) Furmaniak J, Sanders J, Young S, Kabelis K, Sanders P, Evans M, *et al.* In vivo effects of a human thyroid-stimulating monoclonal autoantibody (M22) and a human thyroid-blocking autoantibody (K1-70). *Auto Immun Highlights* 2012;3(1):19-25.