

## Original Article

<http://dx.doi.org/10.6065/apem.2012.17.1.33>  
Ann Pediatr Endocrinol Metab 2012;17:33-38

# The Clinical Course and Prognostic Factors to Medical Treatment of Graves' Disease in Children and Adolescents

Wun-Kon Kim, M.D.,  
Byung-Hoon Ahn  
and Heon-Seok Han, M.D.

Department of Pediatrics,  
Chungbuk National University  
College of Medicine, Cheongju,  
Korea

**Purpose:** The aim of this study was to observe clinical course including remission rate during antithyroid medication for Graves' disease in children and adolescents, and to evaluate factors related to remission.

**Methods:** This is a retrospective study of 42 patients (8 males), who were diagnosed at pediatric endocrine clinic in Chungbuk National University Hospital from January 1994 to December 2009. They were treated with antithyroid drugs only and were followed for at least 2 years. Their average age at diagnosis was  $11.5 \pm 3.4$  years, and average follow-up period was  $4.5 \pm 2.2$  years.

**Results:** At diagnosis, 64.3% of the subjects were in puberty, 87.8% showed goiter which was significantly prevalent in females ( $P < 0.05$ ), and 38.9% manifested exophthalmos. Thyrotropin receptor antibody was positive in all the patients, whereas anti-microsomal antibody was positive in 88.1% and anti-thyroglobulin antibody in 81.0%. Twenty two (52.4%) patients remitted with  $4.3 \pm 2.5$  years' medication, and the others were continuously medicated at the last follow-up of  $4.8 \pm 1.8$  years. By quartile estimate for the remission time, 25 percentile was remitted at 3.7 years, 50 percentile at 7.1 years, and 75 percentile at 9.2 years. Among the factors for the remission, initial thyroid stimulating hormone level was significantly lower in non-remission group compared to remission group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** In pediatric Graves' disease treated only antithyroid drugs, the time required for remission is so long that it is necessary to establish fixed medication period and to choose definitive treatment modality as in adult Graves' disease through multicenter clinical study.

**Key Words:** Graves disease; Antithyroid agents; Remission; Risk factors

Received: 3 January, 2012  
Revised: 15 March, 2012  
Accepted: 29 March, 2012

## Address for correspondence:

Heon-Seok Han, M.D.  
Department of Pediatrics,  
Chungbuk National University  
College of Medicine, 52  
Naesudong-ro, Heungdeok-gu,  
Cheongju 361-804, Korea  
Tel: +82.43-269-6370  
Fax: +82.43-264-6620  
E-mail: hshan@chungbuk.ac.kr

This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2011.

## Introduction

소아에서 갑상샘기능항진의 가장 흔한 원인은 자가항체에 의한 갑상샘자극호르몬 수용체 자극으로 발생하는 그레이브스병이다. 대부분의 환자들은 항갑상샘제(antithyroid drug, ATD)로 장기간 치료를 받으나, 소아에서 관해는 30% 미만에서 일어난다고 한다<sup>1, 2)</sup>. 따라서 가장 적절한 형태의 치료방법에 대하여는 소아내분비 분야에서 하나의 주요한 논쟁거리가 되고 있으며, 관해 유도를 위한 적절한 항갑상샘제 치료기간에 대해서도 아직 확립되지 못하고 있는 실정이다. 믿을만한 재발의 예측인자가 있다면, 장기간의 항갑상샘제 치료가 필요한 환자인지 수술이나 방사성 요오드 치료와 같은 근본적인 치료가 조기에 필요한 환자인지를 가려내어 환자에 대한 치료를 획기적으로 향상시킬 수 있을 것이다. 이 질환이 빈번한 성인에서와는 달리, 소아에서는 많은 희귀질환에서와 같이 이 질환의 치료에 대한 근거중심의 전략이 아직은 없다. 저자들은 한국 소아청소년의 그레이브스병을 항갑상샘제로 치료를 하는 동안에 관해율의 산정과 관해에 관련되는 인자들을 평가해 보고자 하였다.

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. ISSN: 2287-1012(Print) ISSN: 2287-1292(Online)

## Materials and Methods

### 1. 대상

그레이브스병으로 인한 갑상샘기능항진증의 진단을 받은 18세 미만의 환자 42명(남아 8명)을 후향적 연구의 대상으로 하였다. 즉, 유리 티록신(free thyroxine, FT4) 및 삼요드티로닌(triiodothyronine, T3)의 증가, 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 농도의 감소와 함께 Hashitoxicosis에는 일치하지 않는 갑상샘 자가면역의 증거가 있는 경우로 하였다. Hashitoxicosis는 기능항진증의 경과가 일과성이며 갑상샘자극호르몬 수용체항체(TSH receptor antibody, TRAb)의 역가가 매우 낮은 경우로 하였다. 1994년 1월부터 2009년 12월까지 충북대학교병원 소아내분비 클리닉에서 만 15년 동안 관찰된 환자들은 항갑상샘제 투여로 치료하였으며 최소 2년 이상의 추적관찰이 된 경우로 한정하였다. 사춘기는 Tanner stage II 이상의 유방 발육 혹은 부피 4 mL 이상 고환의 증대로 정의하였다. 갑상샘종의 크기는 국제보건기구에서 추천하는 분류를 따랐으나<sup>3, 4)</sup>, 통계의 편의를 위하여 갑상샘이 보이지도 만져지지도 않는 0단계와 갑상샘이 촉지되는 1단계는 “+”로, 갑상샘종대가 목을 바로 한 상태에서 보이는 2단계는 “++”로, 멀리서도 갑상샘종대를 볼 수 있는 3단계는 “+++”로 하였다.

### 2. 방법

발병 시 혈청 갑상샘 호르몬의 농도와 자가 항체는 본 병원의 핵의학과에서 측정하였다. FT4, T3, antimicrosomal antibody (AMA)는 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로, TSH와 antithyroglobulin antibody (ATA)는 면역방사계수 측정법(immunoradiometric assay)으로, TRAb는 갑상샘자극호르몬 결합 억제 면역글로블린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII)을 방사수용체 측정법(radioreceptor assay)으로 측정하였다. 참고치는 다음과 같다: FT4, 0.89–1.79 ng/dL; T3, 30–190 ng/dL; TSH, 0.17–4.05 mU/L; TBII, 1 U/L 미만; AMA, 12 IU/mL 미만; ATA 30 IU/mL 미만.

초기 검사 후 환아들에게 항갑상샘제인 propylthiouracil 혹은 methimazole을 매달 갑상샘기능검사를 하면서 갑상샘기능이 정상화 되면 갑상샘기능에 따라 용량을 초기 용량의 1/2에서 1/3 감량하여 적정방법(titration method)으로 투여하였다. 갑상샘기능검사와 갑상샘 자가항체는 매 3–6개월마다 추적 검사를 하였다. 항갑상샘제는 TRAb가 소실될 때까지 투여하였으며, 약물 투여 중단 후 12개월이 지나서도

정상 갑상샘기능을 유지하여야 관해가 된 것으로 판단하였다. 약물투여 중단 후 12개월 이내에 재발하면 관해 전 재발(pre-remission relapse), 약물투여 중단 12개월 후 재발하면 관해 후 재발(post-remission relapse)이라고 정의하여 경과 관찰에 사용하였다.

### 3. 통계 처리

통계처리는 SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 단 변량 비교에서 연속 변수에 대해서는 Student's *t* test를 범주형 변수에 대해서는  $\chi^2$  test를 이용하였으며 통계적 유의성은 *P* 값이 0.05 미만인 경우로 하였다. 관해에 걸리는 시간은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고, 관해에 관계되는 인자는 Cox 균형 위험 모델로 분석하였다. 관해에 걸리는 시간은 진단 시기로부터 계산하였다.

## Results

### 1. 발병 시 임상 양상 및 갑상샘기능

8명의 남아를 포함하여 42명의 환아들은 항갑상샘제를 복용하면서 치료하였고 2년 이상 추적하였다. 진단 시 평균 연령은  $11.5 \pm 3.4$ 세로, 64.3% (27/42)가 사춘기에 들어 있었으며, 87.8% (36/41)는 갑상샘종을 보였고, 38.9% (14/36)가 안검퇴축, 안검하향지연, 응시 등을 보이는 안구돌출증을 나타내고 있었다(Table 1). 초기 갑상샘기능은 다음과 같다: T3,  $481.8 \pm 184.7$  ng/dL; free T4,  $3.75 \pm 4.20$  ng/dL; TSH,  $0.05 \pm 0.05$  mU/L. TRAb는 모든 환아에서 양성이었으며, AMA는 88.1% (37/42)에서 그리고 ATA는 81.0% (34/42)에서 양성을 보였다. 발병 시 임상 양상 중 연령, 사춘기 유무, 안구돌출증은 남녀 간에 차이가 없었으나 여자에서 갑상샘종의 비율 93.9% (31/33)은 남아에서의 62.5% (5/8)보다 의미 있게 높았다( $P < 0.05$ ). 갑상샘기능과 항체 양성율은 남녀 간 차이는 없었다.

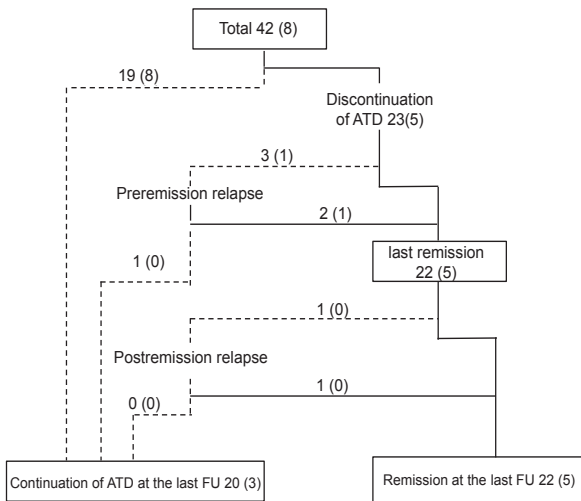
### 2. 관찰 기간 중의 경과 및 관해를

전체 42명의 평균 추적관찰기간은  $4.5 \pm 2.2$ 년이었다. 이들 중, 항갑상샘제를 중단할 수 있었던 경우는 23례였다. 약물을 중단할 수 있었던 23례 중 3명은 관해에 도달하기 전에 재발하였으나 2명은 다시 관해에 도달하여 1차로 관해에 도달한 경우는 22례였다. 1차 관해 후 1명에서 재발하였으나, 이 환아는 다시 관해에 들어와 최종적으로 5명의 남아를 포함한 22명(52.4%)에서 관해가 왔다. 이들의 평균 투약 기간

**Table 1. Clinical and laboratory characteristics in Graves' patients at presentation**

	Total (n = 42)	Girls (n = 34)	Boys (n = 8)	P value
Age (yr)	11.5 ± 3.6	11.1 ± 3.4	13.1 ± 4.2	NS
Puberty at onset	27 (64.3%)	22/34	5/8	NS
Goiter	36/41 (87.8%)	31/33 (93.9%)	5/8 (62.5%)	< 0.05
Exophthalmos	14/36 (38.9%)	11/28 (39.3%)	3/8 (37.5%)	NS
T3 (ng/dL)	481.8 ± 184.7	481.2 ± 180.2	484.1 ± 217.3	NS
Free T4 (ng/dL)	3.75 ± 4.20	4.16 ± 1.37	4.39 ± 1.72	NS
TSH (mU/L)	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.04	0.08 ± 0.07	NS
TRAb (U/L)	42/42 (100%)	34 (100%)	8 (100%)	
AMA (IU/mL)	37/42 (88.1%)	29/34 (85.3%)	8/8 (100%)	NS
ATA (IU/mL)	34/42 (81.0%)	27/34 (79.4%)	7/8 (87.5%)	NS

Abbreviations: NS, not significant; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; TRAb, TSH receptor antibody; AMA, antimicrosomal antibody; ATA, antithyroglobulin antibody.



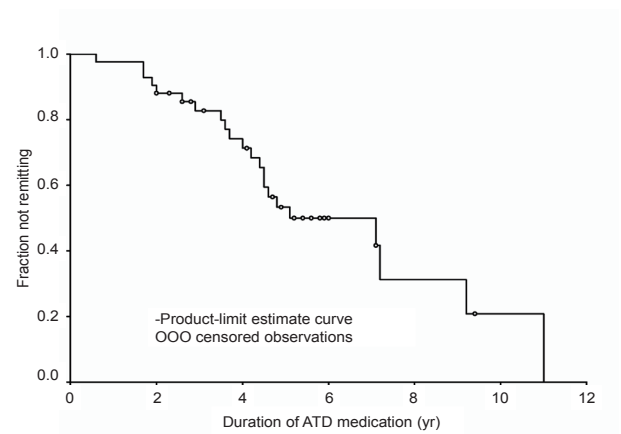
**Fig. 1.** Clinical course of Graves' patients during antithyroid medication. Twenty-two out of 42 patients achieved remission, and the others were still taking ATD at the last follow-up. The number of male patients was written in parenthesis. Abbreviations: ATD, antithyroid drug; Pre-remission relapse, relapsed within 1 year after discontinuation of medication; Post-remission relapse, relapsed over 1 year after discontinuation of medication; FU, follow up.

은 4.3 ± 2.5년(range, 1.7–11.0)이었다. 나머지 20명은 평균 4.8 ± 1.8년(range, 2.0–9.4)에 아직도 투약 중이었다(Fig. 1).

관해에 걸리는 추정 4분위수(quartile estimate) 시간은 다음과 같이 계산되었다(Fig. 2): 25백분위수는 평균 3.7년(95% 신뢰구간은 2.6–4.6년); 50백분위수는 평균 7.1년(95% 신뢰구간은 4.4–9.2년); 75백분위수는 평균 9.2년(95% 신뢰구간은 7.1–11.0년).

### 3. 관해에 관계되는 인자

임상적 요인 중, 진단 시의 성별 안구돌출증 체질량지수 및 나이는 관해와 무관하였고, 진단 시 사춘기인 경우와 갑상샘종의 크기가 작은 경우도 관해에 대한 통계학적 의미는



**Fig. 2.** Estimated remission curve for the whole population. The solid line represents the remission curve for the patients population, as calculated by Kaplan-Meier analysis. Circles represents censored observations. At 3.7 yr of medication 25%ile was remitted; 50% ile at 7.1 yr; 75%ile at 9.2 yr. Abbreviations: ATD, antithyroid drug.

**Table 2. Risk factors for remission of Graves' disease**

Groups	Remission (n = 22)	Non-remission (n = 20)	P value
Clinical characteristics			
Sex (male/female)	5/17	3/17	NS
Puberty (+/-)	14/8	13/7	NS
Goiter (0~+/++/+++)*3,4)	2/8/11	2/6/12	NS
Exophthalmos (+/-)	8/10	6/12	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.9 ± 3.3	17.9 ± 2.6	NS
Age (yr)	11.5 ± 4.0	11.5 ± 3.2	NS
Thyroid function test			
T3 (ng/dL)	455.8 ± 173.2	509.3 ± 197.8	NS
free T4 (ng/dL)	4.14 ± 1.44	4.27 ± 1.44	NS
TSH (mIU/L)	0.07 ± 0.06	0.04 ± 0.03	< 0.01
Time to euthyroid (yr)	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.3	NS

Abbreviations: NS, not significant; BMI, body mass index; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone.

\*Goiter(-/+/++): 0-1/2/3 in WHO classification.

없었다. 진단 시 갑상샘기능검사 중에는 T3와 FT4는 관해와 무관하였으나, 비교적 높은 TSH가 관해와 의미 있는 관련성을 보였다( $P < 0.01$ ). 항갑상샘제를 투여하고 기능이 정상으로 돌아가는데 까지 걸린 시간도 관해와 무관하였다(Table 2).

## Discussion

본 연구의 결과에서 52.4%가 평균 4.3년의 투약으로 관해에 이르렀다. 25백분위수의 환아가 관해에 이르는 데는 평균 3.7년 걸리는 것으로 추산되었고, 50백분위수의 환아가 관해에 이르는 데는 평균 7.1년, 그리고 75백분위수의 환아가 관해에 이르는 데는 평균 9.2년 걸리는 것으로 추산되었다. 많은 요인들 가운데서 TSH 농도만이 관해에 의미 있게 관련된 것으로 나타났다. 과거 Lippe 등<sup>5)</sup>의 연구에서 항갑상샘제 투여 때 2.1년마다 25%의 환자들이 관해에 이르며, 관해에 이르기까지의 중간기간은 4.3년, 75%의 환자가 관해를 보이기 위해서는 10.9년의 기간이 필요하다고 분석하였다. 저자들과 비슷한 방법으로 항갑상샘제로 치료하는 116명의 소아 청소년 환아들로 분석한 연구에 의하면 치료 시작 후 10년에도 지속적인 갑상샘기능항진으로 있을 가능성이 31%였다<sup>6)</sup>. 통계예측에 의한 이론적으로는, 약물을 장기간 지속적으로 투여한다고 가정하면, 대부분의 약물 치료를 하는 환자들은 궁극적으로는 관해를 얻을 것이다. 그러나 성인에서의 전향적 연구 자료에 의하면 18개월 이상 장기간 항갑상샘제를 투여하더라도 더 높은 관해율과는 관련이 없다고 한다<sup>7)</sup>. Lippe 등<sup>5)</sup>의 연구에 비하여 본 결과는 초기 25%와 50%의 환자가 관해에 필요한 시간이 다소 길었다. 그 이유는 관해의 기준을 엄격히 한 결과로 보인다. 즉, 관해의 기준은 약물을 중단하고 적어도 1년 이상의 임상적 생화학적 정상 갑상샘기능인 경우로 하였으나, 본 연구에서는 TRAb가 없어지는 것까지 포함된 것이 이유인 듯하다.

항갑상샘제를 사용하는 방법은 두 가지가 알려져 있다. 하나는 “차단과 대체(block and replace)”법으로 고용량의 항갑상샘제를 투여 후 갑상샘기능이 정상화된 후 갑상샘 호르몬을 추가로 투여하는 방법인데, 일부에서는 장기간의 관해를 유지하는데 더 좋다는 보고와<sup>8, 9)</sup> TRAb 생성을 감소시키고 재발율도 낮춘다는 보고도 있었다<sup>10)</sup>. 그러나, 일부 보고에서는 고용량의 항갑상샘제와 티록신의 추가 투여가 특별한 장점이 없다고 한다<sup>11, 12)</sup>. 다른 방법으로는 “용량 적정법(dose titrated method)”인데, 갑상샘기능이 정상화된 후 갑상샘기능에 따라 용량을 줄여가는 법이다. 이 방법은 부작용의 위험성을 최소화 할 수 있어 선호되고 있다<sup>13)</sup>. 아직 소아의 경우에는 대조 실험이 없었으나, 저자들은 후자의 방법을 따라서 용량을 조절하였다.

소아 청소년에서도 항갑상샘제 치료의 높은 실패율 때

문에, 여러 연구자들이 방사성 동위원소의 사용이나 갑상샘절제술 같은 대체 치료법을 고려하여야 한다고 한다<sup>6, 14, 15)</sup>. 이러한 결정적인 치료 중에서도 Lee 등<sup>15)</sup>은 갑상샘에 대한 잠재적인 기형발생 효과, 신체 나머지 부분에 대해서는 악성 종양 발생의 가능성, 그리고 부갑상샘기능항진증의 유도 가능성 때문에 특히 소아에서는 수술을 권하였다. Hamburger<sup>16)</sup>는 1961년부터 1984년까지 262명의 소아 청소년 그레이브스병의 다양한 치료 방법의 결과를 비교하였는데, 항갑상샘제 사용 시 낮은 순응도와 높은 재발률, 그리고 약물 독성 및 지속적으로 갑상샘이 커져있는 문제 때문에, 방사성 요오드법이 안전하고 단순하고 경제적으로 초기 선택 치료법이라고 하였다. 특히 propylthiouracil (PTU)의 경우 소아에서 치명적인 간독성으로 인하여 methimazole (MMZ)를 복용할 수 없거나 다른 치료가 가능하지 않는 경우를 제외하고 소아에서 PTU를 사용하지 않는다<sup>17)</sup>. 저자들의 경우에는 항갑상샘제만을 사용하였고, 대체 치료법을 선택한 경우는 없었다. 저자들도 항갑상샘제의 사용기간이 너무 길기 때문에 대체 치료법을 선택하는 것이 좋을 것으로 보지만, 환자들이 수술을 원하지 않고 동위원소에 대한 우려감을 보이므로 약물치료만을 하고 있는 실정이다.

전향적 다기관 공동 연구에서 항갑상샘제에 빨리 반응하고, 14-15세 이상으로 비교적 나이가 많은 소아가 조기 관해에 이르는 반면, 치료 후 3개월이 지나도 갑상샘 호르몬이 증가되어 있으며 초기에 T3 수치가 아주 높은 경우는 조기 관해의 가능성이 거의 없다고 한다<sup>18)</sup>. 저자들의 경우에도 진단시 비교적 높은 TSH 치가 관해와 의미 있는 관련성을 보였는데, 이는 갑상샘기능이 상대적으로 심하게 올라가지 않았다는 것을 의미한다. 그레이브스병이 사춘기 전후에 발병한 군으로 나누어 비교한 논문에서 사춘기 발병군의 관해율은 Lippe 등<sup>5)</sup>의 보고와 비슷하나, 사춘기 전 발병군의 관해율은 더 낮고 더 긴 치료기간을 필요로 한다고 하였다<sup>19)</sup>. 국내의 보고에서도 진단시 연령이 높을수록 관해율이 높았다<sup>20)</sup>. 18개의 간행물을 메타 분석한 결과에 의하면 항갑상샘제 치료 후 TRAb의 소실이 재발에 대한 위험성을 65% 감소시켜 예방 효과가 있다는 것을 확인하였다. 그러나 TRAb가 지속되더라도 25%의 환자들은 관해상태를 계속 유지했다고 한다<sup>21)</sup>. 따라서 TRAb가 재발의 예측인자로 가능성 있는지, 또한 모든 그레이브스병 환자들은 모두 TRAb가 없어질 때까지 계속 투약을 해야 하는지에 대한 의문이 남는다. 그러나, Lee 등<sup>22)</sup>의 연구 결과는 TRAb가 빨리 정상화 되는 것은 관해의 예측인자가 될 수 있다고 한다. 항갑상샘제 사용 5-6개월 이후에도 재조합방식의 인간 TSH 수용체를 이용한 2세대 TRAb 검사법으로 TRAb가 10 IU/L 이상이면 향후 24개월 내에 재발할 확률이 96.4%라는 보고가 있다<sup>23)</sup>. 즉 이 방법은 장기간의 약물 치료로 도움이 되지 않을 환자를 미리

확인할 방법이 될 가능성이 있다.

결론적으로 본 연구는 15년간의 임상 관찰을 통하여 통계적으로 그레이브스병 소아청소년 환자에서 25백분위수까지 관해 되는데 평균 3.7년, 50백분위수 관해 되는데 평균 7.1년, 그리고 75백분위수 관해 되는 데는 9.2년 이 걸렸으며, 진단 시 비교적 높은 TSH 치만이 관해에 관련된 의미 있는 인자로 밝혀졌다. 그러나 항갑상샘제만으로 치료하는 경우 치료 기간이 너무 길기 때문에, 성인에서처럼 고정된 치료기간을 확립하여 결정적 치료방법을 선택할 수 있는 의견일치 다기관 공동연구가 필요하겠다.

## References

- Kaguelidou F, Carel JC, Léger J. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009;71:310-7.
- Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:580-8.
- WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva: World Health Organization; 1994.
- Perez C, Scrimshaw NS, Munoz JA. Technique of endemic goitre surveys. In: Endemic goitre. Monograph series no. 44. Geneva: World Health Organization; 1960. p.369-83.
- 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;64:1241-5.
- Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstain G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1249-55.
- Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:127-32.
- Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Tanaka LM, Rodrigues HF, Werner MC, et al. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:563-70.
- Jorde R, Ytre-Arne K, Størmer J, Sundsfjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *J Intern Med* 1995;238:161-5.
- Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.
- Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1516-21.
- Lucas A, Salinas I, Rius F, Pizarro E, Granada ML, Foz M, Sanmarti A. Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2410-3.
- Leech NJ, Dayan CM. Controversies in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:273-80.
- Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:797-800.
- Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:801-3.
- Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1019-24.
- Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010 Jul 12 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/658267>.
- Glaser NS, Styne DM; Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e481-8.
- Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997;7:755-60.
- Song SM, Youn JS, Ko JM, Cheon CK, Choi JH, Yoo HW. The natural history and prognostic factors of Graves' disease in Korean children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2010;53:585-91.
- Feldt Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:98-102.
- Lee SH, Lee SY, Chung HR, Kim JH, Kim JH, Lee YA, et al. Remission rate and remission predictors of Graves disease in children and adolescents. *Korean J Pediatr* 2009;52:1021-8.
- Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, Feldkamp J, Willenberg HS, Scherbaum WA, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004;36:92-6.

### 소아 청소년 그레이브스병의 약물치료에 대한 임상 경과 및 예후에 영향을 미치는 인자

김운곤 · 안병훈 · 한헌석

충북대학교 의과대학 소아과학교실

목적: 소아청소년의 그레이브스병을 항갑상샘제로 치료를 하는 동안에 관해율을 비롯한 임상경과의 관찰과 관해에 관련되는 인자들을 평가해 보고자 하였다.

방법: 1994년 1월부터 2009년 12월까지 충북대학교병원 소아내분비 클리닉에서 그레이브스병으로 진단받고 항갑상샘제로 치료받으며 최소 2년 이상 추적관찰이 된 18세 미만의 환자 42명(남아 8명)을 후향적으로 연구하였다. 이들의 연령은 진단 시 평균  $11.5 \pm 3.4$ 세였고 평균 추적관찰기간은  $4.5 \pm 2.2$ 년이었다.

결과: 진단 시 대상 환자 중 64.3%가 사춘기에 있었고, 87.8%가 갑상샘종을 보였고 38.9%는 안구돌출증을 보였다. 여아에서 갑상샘종이 의미있게 많았다( $P < 0.05$ ). TRAb는 전 환자에서 다 양성되었고, AMA는 88.1%, ATA는 81.0%에서 양성이었다. 22명(52.4%)에서 평균  $4.3 \pm 2.5$ 년의 투약 기간으로 관해에 도달하였으며, 나머지 20명은 마지막 추적관찰 시기인 평균  $4.8 \pm 1.8$ 년에도 계속 투약 중이었다. 관해에 걸리는 시간을 4분위수로 추정해보면, 25백분위수가 평균 3.7년, 50백분위수가 평균 7.1년, 그리고 75백분위수가 평균 9.2년이었다. 진단 시 높은 TSH치 만이 관해와 의미 있는 관련성을 보였다( $P < 0.01$ ).

결론: 그레이브스병을 가진 소아 청소년에서 항갑상샘제만으로 치료 시, 관해유도에 필요한 시간이 너무 길어 성인에 서처럼 고정된 치료기간을 확립하여 결정적 치료방법을 선택할 수 있는 다기관 공동 연구가 필요하겠다.