

한국인에게서 그레이브스병 약물치료의 적정기간

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

이형숙 · 이동훈 · 정희선 · 이종우 · 김정은 · 신승수¹ · 정윤석 · 이관우 · 김현만

Adequate Duration of Medical Therapy for Koreans with Graves' Disease

Hyoung-Suk Lee, Dong-Hun Lee, Hee-Sun Chung, Jong-Woo Lee,
Jung-Eun Kim, Seung-Soo Shin¹, Yoon-Sok Chung, Kwan-Woo Lee, Hyeon-Man Kim

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Pulmonology¹,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

ABSTRACT

Background: Graves' disease is an organ specific autoimmune disease. Three kinds of therapeutic modalities (antithyroid drugs, ablation with radioactive iodine and subtotal thyroidectomy) are frequently performed for the management of this disease. The most popular therapeutic policy for the disease in Korea is antithyroid treatment. We analysed and compared the remission rates of all three modalities for Graves' disease, and evaluated the antithyroid modality to determine the correct duration of treatment.

Subjects & Methods: The medical records of 205 patients with Graves' disease were reviewed. For the evaluation of the antithyroid modality medical treatment, antithyroid drugs were administered for more than 1 year. The prognostic factors associated with remission were analysed by means of an ROC curve.

Results: 1) Of the 205 patients, proportions that received medical therapy, subtotal thyroidectomy and radioiodine therapy were 83.0, 14.1 and 2.9%, respectively.

2) The remission rates of the medical therapy, surgery and radioiodine therapy were 60.0, 96.5 and 83.0%, respectively.

3) The remission rate of the medical therapy was associated with the duration of medication and TBII activity. The determined proper duration for the antithyroid treatment was 26 months from the ROC curve analysis.

Conclusion: The above results suggest that the proper duration of antithyroid treatment for Graves' disease is 26 months, after which time the subtotal thyroidectomy or radioiodine therapy should be considered if the disease has not remitted (J Kor Soc Endocrinol 18:24~31, 2003).

Key Words: Graves' disease, Remission rate, Treatment duration

접수일자: 2002년 3월 9일

통과일자: 2002년 5월 21일

책임저자: 김현만, 아주대학교 의과대학 내과학교실

서 론

그레이브스병은 TSH 수용체에 대한 갑상선자극항체가 갑상선을 자극하여 갑상선기능항진증과 갑상선종을 일으키는 기관 특이성 자가면역질환이다[1]. 이 병은 갑상선 기능항진증의 가장 흔한 원인으로써 30~40대 젊은 여자에게 가장 흔하게 나타나고 미만성 갑상선 비대와 안증상을 특징으로 한다. 세포표면의 TSH 수용체 자가항체가 TSH 대신 지속적으로 갑상선 세포의 adenylate cyclase와 phosphoinositol 신호전달계를 자극하여 요오드의 섭취, 갑상선호르몬의 합성을 촉진시킴으로써 갑상선기능항진증으로 나타난다[3]. 원인적 치료로 TSH 수용체항체를 없애는 것이 궁극적인 치료이겠지만, 현재로서는 항갑상선제를 비롯한 약물치료, 방사성 요오드 치료 그리고 수술 등의 방법을 통하여 갑상선 호르몬의 생산을 감소시켜 정상적인 대사를 유지하는 방법이 쓰이고 있다. 이 세가지 치료 모두 효과적이기는 하지만 각각의 장단점이 있고 치료자의 선호도, 의료제도, 사회문화적 차이 등에 따라 주로 선택하는 치료에 다소의 차이를 보인다[2,7]. 항갑상선제 약물 치료는 비교적 안전하지만 치료기간이 길고 재발률이 높으며, 방사성 요오드 치료는 비교적 경제적이고 간편하지만 영구적인 갑상선기능저하증이 생기며, 수술의 경우는 효과가 빠르지만 전경부에 수술자국이 남는 것이 단점이다[3].

관해가 되지 않을 경우 장기간 항갑상선제의 치료를 지속하는 경우가 있다. 따라서 항갑상선제로 관해가 되지 않거나 재발한 경우 방사성 요오드 혹은 수술적 치료를 고려할 시기를 결정할 필요가 있다. 과거 12개월 또는 24개월 등으로 기간을 정해놓고 치료하는 방법과 TBII (TSH binding inhibitory immunoglobulin)치의 지표를 설정하여 이에 도달할 때까지 치료하는 방법으로 대별될 수 있으나 전자의 경우 관해율이 30~70%로 큰 차이를 보이며 TBII치를 참고하여 소실 등을 치료의 종료 시점으로 삼아 치료하는 경우 이론상으로는 장기간의 관해를 이루어야 재발하는 사례가 관찰되는 등 관해를 예측하는 데에는 한계가 있었다. 장기간 항갑상선제를 사용할 경우 관해율이 높아지는 것은 사실이나 환자의 순응도와 부작용으로

인해 관해율이 높은 수술 또는 방사성 요오드 치료방법으로 전환을 고려할 필요가 있다. 따라서 항갑상선제 치료가 대부분을 차지하는 국내 환자들의 경우[2] 적정 투약기간을 예상할 수 있다면 이를 이용하여 관해율이 높은 치료법이 좀더 적극적으로 선택될 수 있을 것이다.

저자들은 갑상선기능항진증 환자들에게서 각 치료방법에 따른 관해율을 조사하였으며 특히 항갑상선제의 관해율을 높이기 위한 적정 치료기간을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 1월부터 2001년 3월까지 아주대학교병원 내분비내과에서 그레이브스병으로 진단된 293명의 환자 중 1년 이상 추적 관찰이 가능한 205명(남자 48명, 여자 157명)을 대상으로 하였다. 이들의 연령분포는 18세에서 90세까지였고 평균연령은 41.1세였다.

그레이브스병의 진단은 미만성 갑상선종과 임상적 갑상선중독 증상, 혈청 T3 및 free T4 상승, TSH의 감소 및 24시간 방사성 요오드 섭취율 증가가 있는 것으로 하였다. 임신, 심한 심혈관계 질환 및 기타 내분비 질환이 동반된 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

처음 환자가 내원 하였을 때 가족 중 갑상선 질환 병력의 유무, 갑상선 종대, 갑상선 안증상의 유무를 확인하였다. 대상자들에게서 혈청 T3 (0.9~2.9 nmol/L), T4 (57.9~141.6 nmol/L), fT4 (9.0~23.2 pmol/L), TSH (0.25~5.00 mIU/L)치 및 TBII (0~9 U/L)를 방사면역 측정법으로 측정하였고 갑상선 주사 및 24시간 방사성 요오드 섭취율을 측정하였다. 그레이브스병으로 진단된 환자는 항갑상선제(프로필티오우라실 또는 메티마졸)로 치료를 시작하였으며 2~3개월 후 정상 갑상선기능에 도달하였을 때 항갑상선제, 수술, 방사성 요오드 치료 중 다음과 같은 적응증에 따라 환자가 동의한 경우 그 방법을 선택하였다. 갑상선종이 매우 큰 경우, 항갑상선제를 오래 복용할 수 없거나 환자가

Table 1. Clinical Characteristics of Study Population

	Antithyroid drugs (n=170)	Surgery (n=29)	Radioiodine therapy (n=6)
Sex			
Male	41 (24)	6 (21)	1 (17)
Female	129 (76)	23 (79)	5 (83)
Age (years)	40.0 ± 13.6*	43.8 ± 36.8	56.0 ± 14.0*
Goiter	121 (71)	21 (72)	3 (50)
Ophthalmopathy	20 (12)	6 (21)	1 (17)
Family History	21 (12)	5 (17)	0 (0)
Weight (Kg)	54.7 ± 7.8	54.4 ± 9.7	53.0 ± 10.6
PR (beat/min)	100.5 ± 19.5	99.8 ± 26.1	105.0 ± 23.1
Laboratory finding			
T3 (nmol/L)	5.59 ± 3.3	7.16 ± 3.39†	4.62 ± 11.4†
fT4 (pmol/L)	163.4 ± 632.9	95.2 ± 74.6	153.2 ± 144.1
TSH (mU/L)	0.01 ± 0.02	<0.01	<0.01
Anti-Microsomal Ab	99 (58)	23 (79)	4 (67)
Anti-Tg Ab	77 (45)	18 (62)	3 (50)
TBII (U/L)	44.2 ± 62.3*	81.4 ± 115.8	119.8 ± 163.4*
RAIU 24hr	69.0 ± 17.3	74.6 ± 13.8	71.2 ± 20.0

mean ± SD

* p<0.05, antithyroid drugs vs radioiodine therapy

† p<0.05, surgery vs radioiodine therapy

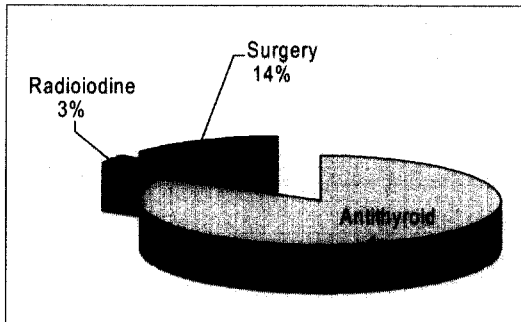


Fig. 1. Proportion of the therapeutic modality for Graves' disease

수술을 원할 경우에는 갑상선 아전절제술을 시행하였고, 항갑상선제의 부작용이 있거나 고령 또는 약물 치료를 지속하지 못한 경우에는 방사성 요오드 치료를 시행하였으며, 그 외의 경우에는 항갑상선제로 치료를 계속하였다.

항갑상선제로 치료를 시행한 경우는 2~3개월 간격으로 갑상선 기능검사(T3, fT4, TSH) 및 갑상선 자가항체를 측정하며 항갑상선제의 용량을 조절하였다. 수술 및 방사성 요오드 치료를 시행한 경우 6개월 후 갑상선 기능 및 갑상선 자가항체를 측정하였다. 항갑상선 약물치료 후 T4, fT4 및 TSH가 정상화되어 2개월 간 유지되었을때 이를 일차 관해로 정의하고 약물치료를 종료하였다. 이후 추적검사를 통해 완전 관해 또는 재발 여부를 파악하였다. 완전 관해의 기준은 항갑상선제 투약을 중단한 후 T4, fT4 및 TSH가 6개월 이상 정상 수준을 유지하는 경우로 정의하였다. 비관해는 12개월 이상 약물치료를 지속하였으나 T3, T4, fT4, TSH치가 호전되지 않고 증상이 지속되는 경우, T3, T4, fT4, TSH치의 정상화되는 시점에서 투약중단 후 추적관찰 2개월 이내로 관해 여부를 판단 할 수 없는 경우, 관해 진단 후 재발한 경우로 하였다. 본 연구에서는 약물치료 종료 시점의 일차 관해 여부에 따라 두

Table 2. Comparison Between Remission Group and Non-remission Group

	Remission group (n=102)	Non-remission group (n=68)
Sex		
Male	20 (19.6)	20 (29.4)
Female	82 (80.4)	48 (70.6)
Age (year)	41.3 ± 14.0	38.3 ± 12.7
Goiter (%)	74 (72.6)	47 (69.1)
ophthalmopathy (%)	13 (12.7)	8 (11.7)
Treatment duration (month)	16.1 ± 7.3*	24.1 ± 11.0*
Initial Laboratory		
T3 (nmol/L)	52.7 ± 29.2	60.5 ± 36.0
T4 (nmol/L)	191.6 ± 444.4	195.3 ± 352.8
T3/T4	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2
fT4 (pmol)	76.3 ± 380.7	111.5 ± 593.1
TSH (mIU/L)	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2
TBII (U/L)	31.7 ± 38.4*	64.9 ± 86.3*
Final Laboratory		
T3 (nmol/L)	13.9 ± 9.3	9.8 ± 17.9
T4 (nmol/L)	26.9 ± 107.2	21.7 ± 75.4
T3/T4	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.3
fT4 (pmol)	11.3 ± 8.6	9.2 ± 19.0
TSH (mIU/L)	2.3 ± 4.4	1.7 ± 5.3
TBII (U/L)	6.9 ± 3.4*	21.6 ± 44.6*

* p<0.05, remission group vs non-remission group
mean ± SD

군으로 나누어 두 군간의 특성을 비교 분석하였다.

3. 통계

전체 치료군을 치료방법에 따라 구분하여 각 군의 특성을 비교하였다. 연속변수는 평균±표준편차로 표현하였으며, 연속변수에 대해서는 독립 t-검정, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱검정을 사용하여 분석하였다. 이중 항갑상선제군만을 대상으로 약물치료 종료시점의 관해 여부에 따라 두 군으로 나누어 세부군 분석(subgroup analysis)을 하였다. 각 군간의 비교에 있어 연속변수는 평균±표준편차로 표현하였으며, 연속변수에 대해서는 독립 t-검정, 범주형 변수에 대해서는 카이제곱검정을 사용하여 분석하였다. 단변량 분석 결과를 바탕으로 각각의 검정에서 유의한 결과를 보인 변

수들을 선정하여 이를 다중 로지스틱 회귀분석에 추가하였다. 로지스틱 회귀분석의 대상 변수 중 연속형 변수는 ROC curve분석을 이용하여 최대 교차비(odds ratio, OR)를 가지는 값을 절단값(cut-off value)으로 하는 범주형 변수로 만들어 분석하였다. 이상의 분석에서 통계적인 유의수준의 기준은 p값 0.05미만으로 삼았다.

결 과

1. 일반적 특징

전체 205명의 대상환자 중 항갑상선제, 수술 및 방사성 요오드 치료는 각각 170명(83.0%), 29명(14.1%), 6명(2.9%)이었다(Fig. 1). 환자의 평균연령은 41.1세

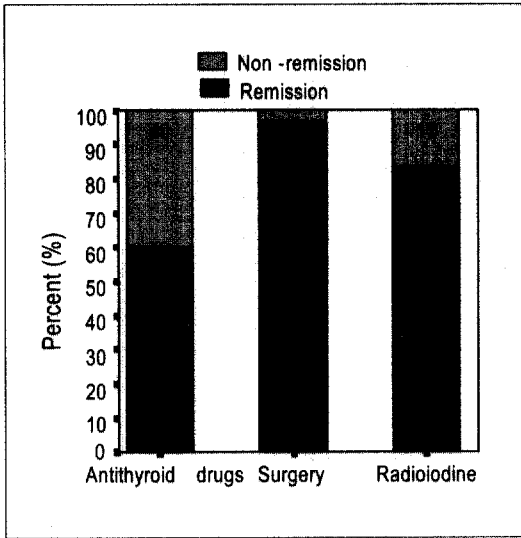
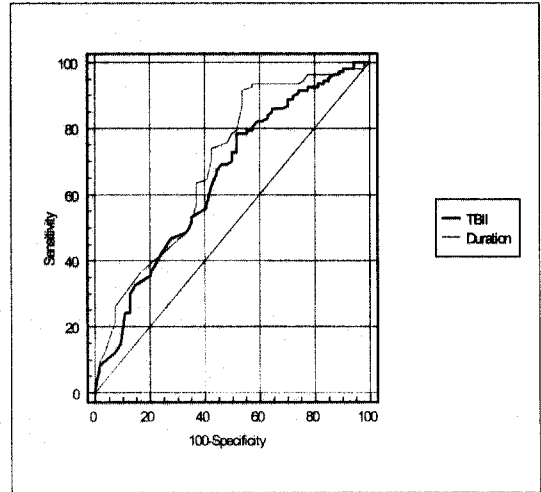


Fig. 2. Treatment outcome of Graves' disease

였으며 항갑상선제군 40.0세, 수술군 43.8세, 방사성 요오드군은 56.0세이었다 ($p < 0.05$). 각 치료군간에 남녀 성비는 항갑상선제 41:129, 수술 6:23, 방사성 요오드 1:5로 세 군간에 유의한 차이가 없었다. 이학적 검사상 갑상선 종대가 관찰된 환자는 145명 (70.4%), 안 증상을 동반한 경우는 27명 (13.1%), 가족중 갑상선 질환력이 있는 경우는 26명 (12.6%)이었다. 평균체중은 54.6 kg이었으며 평균맥박수는 분당 100.5회이었다. 갑상선 기능검사상 혈청 T3는 수술군이 7.16 ± 3.39 nmol/L로 항갑상선제군 (5.59 ± 3.23 nmol/L)이나 방사성 요오드군 (4.62 ± 1.14 nmol/L)보다 높았으며 ($p < 0.05$), FT4, TSH치, 24시간 요오드 섭취율은 세 군간에 유의한 차이가 없었다. TBII는 방사성 요오드군이 119.8 ± 163.4 U/L로 항갑상선제군 (44.2 ± 62.3 U/L)과 수술군 (81.4 ± 115.8 U/L)보다 높았다 (Table 1). 항갑상선제군의 관해율은 60.0% (102/170명)로 수술군 (96.5%) 및 방사성 요오드군 (83.0%) 보다 유의하게 낮았다 (Fig. 2).

2. 항갑상선제군에서 관해율과 관해군 및 비 관해군의 특성

총 170명의 약물치료군 중 약물치료 종료시점에서 일차 관해를 보인 사람은 110명이었으며 6개월의 추



Area under the ROC curve for duration = 0.709
(95% confidence interval 0.634 to 0.776)
Area under the ROC curve for TBII = 0.648
(95% confidence interval 0.569 to 0.722)

Fig. 3. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for treatment duration & TBII.

적관찰결과 완전관해를 보인 사람은 102명, 재발한 사람은 8명이었다. 나머지 60명은 관해가 이루어지지 않았다. 일차 관해율은 110/170(65%), 완전 관해율은 102/170(62%)였다. 치료 종료 시점을 기준으로 평균 투여기간은 관해군이 평균 16.1 ± 7.3 개월, 비관해군이 평균 24.1 ± 11.0 개월로 두 군간에 유의한 차이가 존재하였다. 또한 치료 시작 시점의 TBII 역시 두 군간에 유의한 차이가 존재하였다. 그러나 연령, 체중, 심박수, goiter의 유무, 안구돌출의 유무 등과 T3, FT4, TSH 수준은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

3. 관해 예측 지표 및 약물 투여 적정기간의 평가

항갑상선제군의 관해군과 비관해군 사이에 유의한 차이를 보이는 변수인 TBII와 치료기간을 대상으로 ROC curve분석을 시행하여 각 변수의 Area Under the Curve (AUC)와 최적 교차비를 보이는 절단값 (cut-off value)을 추정한 결과 TBII의 경우 AUC는 0.648(95% 신뢰구간 0.569~0.722), 최적 절단값은

36 U/L이었으며, 치료 기간의 경우 AUC는 0.709 (95%신뢰구간 0.634~0.776), 최적 절단값은 26개월로 나타났다. 다중 로지스틱 회귀분석에 두 변수를 넣어 분석한 결과 TBII가 36U/L을 넘는 경우 36U/L 이하인 경우에 비해 관해에 이르지 못하게 될 상대위험도는 3.13 ($p = 0.004$)였으며 치료기간이 26개월을 넘는 경우 관해에 이르지 못하게 될 상대위험도는 8.89 ($p=0.000$)로 두 변수 모두 관해의 예측에 있어 독립적으로 유의한 변수임을 알 수 있었다 (Fig. 3).

고 찰

본 연구에서는 그레이브스병의 치료로써 항갑상선제(83.0%)가 수술(14.1%)이나 방사성 요오드(2.9%)보다 우선으로 선택되었으며 이 같은 결과는 *조지* 등이 조사한 국내의 갑상선 기능 항진증의 일차 치료 선택에서 항갑상선제 81.0%, 방사성 요오드 투여 11.8% 및 수술 8.0%라는 결과와 유사하게 항갑상선제의 사용이 가장 선호되었으며 이는 대상 환자가 젊은 여성이 다수를 차지하고 수술과 방사성 요오드 치료를 기피하는 문화적인 요인이 있을 것으로 보인다. 방사성 요오드 투여보다 수술이 더 선호되고 있었는데 이는 의료진의 선호도 때문인 것으로 추정된다.

방사성 요오드 치료를 시행한 환자의 연령은 60.0세로 수술 및 항갑상선제 치료군보다 높았는데 이는 치료방법의 선택에 있어서 연령이 고령이거나 항갑상선제 또는 수술 후 재발한 경우에서는 방사성 요오드 투여로 치료를 권유하였으며 이는 *조* 등이 조사한 연구와도 일치한다[2].

항갑상선제 치료군의 관해율은 170명중 102명 (60.0%)으로 수술적 치료(96.5%) 및 방사성 요오드(83.0%) 치료군 보다 통계학적으로 유의하게 낮았다. 항갑상선제를 사용할 경우 평균 19.4±9.8 개월로 관찰되었다. 항갑상선제의 관해율은 1~2년간 투약 후 30~70% 정도로 보고되고 있으며 약물투여를 오래할수록 관해율이 높다는 것이 일반적인 견해이고 본 연구에서도 같은 결과를 얻었다[12]. *Tamai* 등은[14] 6개월 치료시 관해율이 31%임에 반해 2년 이상 치료시의 관해율은 82%에 이르는 것을 보고하였고, *Lippe* 등은[15]

매 2년의 치료기간이 길어질수록 25%씩 관해율이 증가됨을 보고하였다. *Allanic* 등[16]이 prospective randomized study를 시행하여 비교한 결과 단기치료(6개월), 장기치료(18개월)이 관해율이 41.7%와 61.8%로 관찰되었다고 보고하였다.

항갑상선제 약물치료 종료시점에서 치료기간이 관해 예측 지표로 사용될 수 있는지 여부를 파악하기 위해 ROC curve 분석을 시행하였고 AUC는 0.709로 치료기간이 관해의 달성여부를 예측하는데 있어 유용한 변수임을 알 수 있었으며 두 군간의 최대 교차비를 만족시키는 값은 26개월로, 기존의 추천되고 있는 1~2년간의 치료기간보다 다소 긴 것으로 나타났다. 26개월 이상 관해가 되지 않고 항갑상선제를 지속적으로 사용해야 할 경우, 이 시점에서 수술이나 방사성요오드 치료를 이차 치료 방법으로 선택하는 것이 관해율을 높이는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이 결과는 로지스틱 회귀분석을 통해 TBII의 영향을 보정한 상태에서도 여전히 의의가 있었다. 그러나 항갑상선제 치료기간의 결정은 임상적 증세의 호전, 갑상선 기능의 평가 등이 함께 고려되어야 하며, 본 분석결과에서 나온 26개월이라는 기간은 이를 평가할 시점으로 해석하는 것이 좋을 것이라 생각된다. 이러한 적정 치료기간의 상이점은 여러 가지 요인에 의하여 결정되었을 것으로 추정되며 그 중 하나는 요오드 섭취량 [19]의 차이일 가능성이 있겠다. 성인에서의 요오드의 섭취량이 지역적인 특성이나 민족 혹은 개인의 식생활 습관에 따라 상당한 차이를 보여 서양에서의 하루 요오드 섭취량에 비해 우리나라는 상당히 많은 양을 섭취[19]하는 것으로 이미 알려져 있다. 본 연구는 단일 기관의 후향적 연구 결과이므로 이를 평가하기 위해서 앞으로 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 그레이브스병의 치료에는 항갑상선제, 수술 및 방사성 요오드법이 선택되어 사용되고 있다. 이중 항갑상선제는 가장 많이 선호되고 있으나 낮은 관해율과 높은 재발율로 장기간 치료기간이 요구된다. 저자들은 그레이브스병 환자에게서, 선택되는 치료법

의 선호도와 각 치료법의 관해율을 조사하고자 본 연구를 시행하였다. 또한 본 연구에서는 항갑상선제 치료의 적정기간을 평가하고자 하였다.

방법: 아주대학교병원에 내원한 환자 중 1년 이상 추적관찰이 가능한 205명의 그레이브스병 환자를 대상으로 조사하였다. 항갑상선제군, 수술군 및 방사성 요오드군은 각각 170명, 29명 그리고 6명이었다. ROC curve를 이용하여 약물치료의 예후예측인자를 분석하였다.

결과: 1) 그레이브스병 환자의 치료 방법의 선택은 항갑상선제군, 수술군 및 방사성 요오드군 각각 170명 (83.0%), 29명(14.1%) 그리고 6명(2.9%)으로 항갑상선제 치료가 가장 선호되었다.

2) 그레이브스병의 관해율은 항갑상선제군, 수술군 및 방사성 요오드군에서 각각 60.0%(102/170명), 96.5%(28/29명) 그리고 83.0%(5/6명)으로 수술군이 가장 높았다.

3) ROC curve의 AUC 는 치료기간과 진단시 TBII 가 각각 0.709 및 0.648이었고 적절한 약물투여 추적관찰기간은 26개월이었다.

결론: 그레이브스병의 일차 치료법으로는 항갑상선제가 선호되고 있으나 수술 및 방사성 요오드 치료군에 비해 상대적으로 낮은 관해율을 보였다. 따라서 항갑상선제 치료로 26개월 이상 관해가 되지 않을 경우에는 치료 방법의 변경을 고려하는 것이 관해율을 높이는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 조보연: 자가면역성 갑상선질환. 대한내분비학회지 2:101-122, 1987
2. 조보연, 고창순: 한국에서 그레이브스병의 진단과 치료 현황. 대한내분비학회지 7:216-227, 1992
3. Anthony P, Weetman MD: Graves' disease. *N Engl J Med* :1236-1248, 2000
4. Wartofsky L: Low remission after therapy for Graves' disease: Possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results. *JAMA* 226:1083-1088, 1973

5. Gree MA, Kammar H, Bouma DJ: Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med* 29:173-176, 1977
6. Koh CS, Lee DS, Cho BY, Lee MH: Prediction of the results of antithyroid drug therapy for Graves' disease guided by T3-suppression test and TRH stimulation test. *Korean J Intern Med* 29:452-461, 1985
7. Frankyn JA: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 330:1731-1738, 1994
8. Alexander WD, McLarty DG, Robertson J, Shimmins J, Brownlie BEW, Harden RM, Patel AR: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy in patient with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 30:540-543, 1970
9. Yamada T, Koizumi Y, Sato A, Hashizume K, Aizawa T, Takayasu N, Nagata H: Reappraisal of the 3,5,3'-triiodothyronine suppression test in the prediction of long-term outcome of antithyroid drug therapy in patient with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 58:676-680, 1984
10. 장 준, 이경숙, 송민호, 권문자, 노홍규: Graves 병에서 예후 인자로서 혈청 TSH치의 의의. 대한내분비학회지 4:218-224, 1989
11. Smyth PA, Neylan D, O'Donovan DK: Association of thyroid stimulating immunoglobulins and thyrotrophin releasing hormone responsiveness in women with euthyroid goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1001-1006, 1983
12. 윤세진, 성인환, 노홍규, 이복희: 항갑상선제로 치료한 Graves씨병의 예후에 관한 고찰. 대한내과학회지 31:171-176, 1986
13. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al: Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7:369-375, 1997

14. Tanami H, Nakagawa T, Fukino O, Ohsako N, Shinzato R, Snematsu H, Kuma K, Matsuzuka F, Nagataki S: *Thionamide therapy in Graves' disease: Relation of relapse rate to duration of therapy. Ann Intern Med 92:488-490, 1980*
15. 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 64:1241-1245, 1987*
16. H Allanic, R Fauchet, J Orgiazzi, AM Madec, B Genetet, Y Lorcy, AM Le Guerrier, C Delambre and V Derennes: *Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. J Clin Endocrinol Metab 70:675-679, 1990*
17. 허미, 임승길, 이현철, 홍천수, 허갑범, 이상용: Graves 병 환자에 있어서 항갑상선제 치료효과에 관한 연구. 대한내과학회지 29:349-354, 1985
18. Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E, Jesen SE, Weeke J: *Goiter size and outcome of medical treatment of Graves' disease. Acta Endocrinol 111:39-43, 1986*
19. 김현만, 이현철, 박금수, 주현영, 김경래, 홍천수, 허갑범, 이상용: 정상인 및 갑상선질환 환자의 뇨 중 옥소배설에 관한 연구. 대한내과학회지 29: 625-631, 1985