

소아기 후천성 갑상선질환

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김 호 성

Acquired Thyroid Disorders in Childhood

Ho-Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Thyroid hormones influence growth and development, oxygen consumption, heat production, nerve function, and metabolism, thus play a critical role as a regulator of nervous system myelination, of growth and of puberty. Disorders affecting thyroid function may cause irreversible and permanent nervous system damage and developmental delay, especially in early infancy. Appropriate medical care of children with thyroid disorders requires refined knowledge of the thyroid system and an appreciation of distinct characteristics of thyroid disorders in childhood. Therefore, this article will focus on important aspects of acquired thyroid disorders with hypothyroidism, with hyperthyroidism or with normal thyroid function in childhood and adolescence. (Korean J Pediatr 2004;47:926-932)

Key Words : Acquired, Thyroid disorders, Childhood

서 론

갑상선호르몬은 소아의 정상 발달에 관여하는 호르몬으로서 중추신경계의 발달과 분화, 신체 성장 및 사춘기 발달, 치아와 골격의 발달, 대사 작용 및 장기의 기능에 중요한 역할을 담당한다. 갑상선기능에 영향을 주는 질환의 경우, 특히 어린 영아에서는 비가역적이며 지속적인 중추신경계 장애와 성장장애를 초래할 수 있으므로 성장과 발달기의 소아에서 갑상선질환의 중요성은 매우 크다^{1,2)}.

소아기 갑상선질환은 소아기 내분비질환 중 가장 흔한 질환으로 갑상선호르몬의 과다 및 과소 분비에 따라 나타나는 증상과 갑상선의 형태적 변화에 동반되어 나타나는 갑상선종대를 주소로 방문하는 것이 일반적이다³⁾. 소아기 갑상선질환에서의 갑상선기능상태는 정상인 경우가 가장 흔하게 관찰되며, 갑상선기능항진, 갑상선기능저하의 순서로 분포를 보인다. 갑상선기능이 정상인 경우는 단순 갑상선종대, 만성 림프구성 갑상선염, 갑상선종양, 화농성 갑상선염 등이 원인이 되며, 갑상선기능항진의 경우는 그레이브스병, 만성 림프구성 갑상선염 등이, 갑상선기능저하의 경우는 만성 림프구성 갑상선염, 늦게 발견된 선천성 갑상

선기능저하증, 갑상선 종양 등이 원인이 된다⁴⁾.

후천성 갑상선기능저하증

신생아기 이후에 발견되는 갑상선기능저하증의 증상과 징후는 발병연령과 부족 정도에 따라 다르나 선천성 갑상선기능저하증에 비하여 지능저하는 별로 없고 성장장애가 주로 나타난다. 만성 림프구성 갑상선염이 가장 흔한 원인이며, 늦게 발견된 선천성 갑상선기능저하증, 약물, 방사선조사, 갑상선절제술, 중추성 갑상선기능저하증, 갑상선호르몬에 대한 저항 등이 원인이 된다 (Table 1)⁵⁾.

1. 만성 림프구성 갑상선염(Chronic lymphocytic thyroiditis)

만성 림프구성 갑상선염은 자가면역성으로 발생하는 질환으로 후천성 갑상선기능저하증과 갑상선 종대의 가장 흔한 원인이다. 여성에서 뚜렷이 호발하고, 30-40%에서 자가면역성 갑상선 질환의 가족력을 가지고 있다. 증상이 나타나는 가장 흔한 호발연령은 사춘기 시기이지만, 어떤 시기라도 발생할 수 있다. 발병기전은 아직 불확실하며 세포매개성 면역과 체액성 면역 기전이 모두 관계하는 것으로 보이며, 발병과정에서 T와 B 림프구의 상호관계는 확실히 모르나 항체의존형 세포매개성 세포 독성이 관계되는 것으로 알려져 있다.

1형 당뇨병, 자가면역성 다선성증후군 1형[(autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy(APECED))]

접수 : 2004년 8월 7일, 승인 : 2004년 8월 12일
 책임저자 : 김호성, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Ho-Seong Kim, M.D.
 Tel : 02)3497-3355 Fax : 02)3461-9473
 E-mail : kimho@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Causes of Acquired Hypothyroidism in Childhood

Primary hypothyroidism
Chronic autoimmune thyroiditis
Drug-induced hypothyroidism (iodine, lithium, propylthiouracil, methimazole, carbimazole)
Endemic goiter
Irradiation of the thyroid
Thyroidectomy
Familial hypothyroidism
Dyshormonogenesis
Generalized resistance to thyroid hormones
Central (Hypothalamic-pituitary) hypothyroidism
Multiple pituitary hormone deficiencies
Idiopathic
Familial
Associated with midline CNS anatomic defects
Hypothalamic or pituitary tumors
Treatment of brain and other tumors
Isolated TRH deficiency
Isolated TSH deficiency

과 2형(Schmidt 증후군), 다운증후군, 터너증후군, 클라인펠터증후군, 누난증후군 환자에서도 만성 림프구성 갑상선염 발생율의 증가를 보인다. 만성 림프구성 갑상선염은 만성 두드러기나 면역복합체 사구체신염과 연관성을 가지기도 한다.

만성 림프구성 갑상선염이 있는 소아의 2/3에서 관찰되는 갑상선종대는 주로 림프구의 침윤으로 인한 결과인데, 일부에서는 갑상선 자극호르몬의 보상적인 상승으로 발생하기도 한다. 갑상선은 서서히 미만성으로 커져 있으며, 병의 초기에는 부드럽고 말랑말랑하며 포면이 미세한 과립을 축적할 수 있으나, 병이 진행하면서 단단하고 불규칙한 엽이 만져질 수 있다. 통증은 없으나 드물게 연하통과 같은 압박증상을 호소할 수 있다.

만성 림프구성 갑상선염이 있는 소아는 갑상선기능이 정상이거나 보상적 또는 현성의 갑상선기능저하증을 보이기도 한다. 드물게 갑상선의 손상으로 인한 T₄와 T₃의 방출 때문에 초기 갑상선 증독기를 경험할 수 있다. 이 때 일부에서는 경한 갑상선기능항진증과 함께 정상 T₄, 유리 T₄를 보이는 반면, T₃는 상승되어 있고 TSH는 심하게 감소되어 있는 경우도 있다(T₃ toxicosis). 갑상선기능항진증은 자극성 갑상선자극호르몬 수용체 항체(TSH receptor stimulatory Abs)에 의해 일어나기도 한다⁶⁾.

만성 림프구성 갑상선염의 장기간의 추적관찰에서 갑상선기능저하가 있는 소아의 대부분이 계속 갑상선기능저하인 상태로 남아있지만 일부에서는, 특히 처음에 보상성 갑상선기능저하증을 보일 경우 갑상선기능의 자연적인 회복이 일어날 수 있다. 다른 한편으로 초기에 정상 갑상선기능을 가진 환자의 일부에서 시간경과에 따라 갑상선기능저하로 될 수 있다. 따라서 치료 유무와 상관없이 추적 관찰이 필요하다⁷⁾.

2. 후천성 갑상선기능저하증의 다른 원인들

때때로 갑상선 발육부진 환자들은 신생아 시기의 선별검사에서

서 발견이 안되는 경우도 있으며, 소아기 후기에 비갑상선종대성 갑상선기능저하증이나 허밀이나 갑상선관의 커다란 종괴로 인해 발견되기도 한다. 이와 유사하게 갑상선호르몬 생성의 선천성 장애를 가진 소아들이 갑상선종대의 발견으로 소아기 때 진단 될 수도 있다.

요오드결핍은 전 세계적으로 가장 흔한 갑상선기능저하증의 원인이다. 요오드결핍은 머스크멜론, 콩, 브로콜리, 고구마, 양배추 등 갑상선종대 유발성 음식을 섭취했을 때, 또는 셀레늄의 부족 시 악화될 수 있다. 또한 요오드결핍은 식이제한 (여러 가지 음식물 알러지로 인한)이나 일시적인 유행성에 의해 일어날 수도 있다. 항갑상선 약물, 몇몇 항경련제, 리튬, 아미노살리실산, 아미노글루테티마이드 등도 소아에서 갑상선기능저하증을 일으킬 수 있다.

두개인두종과 같은 종양, 육아종성 질환, 두부 방사선 조사, 감염(뇌수막염), 수술이나 외상으로 인한 뇌하수체 혹은 시상하부의 후천적 손상으로 갑상선기능저하증이 일어날 수 있다. 이 경우 성장호르몬과 성선자극호르몬과 같은 다른 뇌하수체호르몬 들도 영향을 받을 수 있으므로 뇌하수체기능검사가 필요하다.

갑상선호르몬에 대한 말초 조직의 저항은 매우 드문 질환이며 심하면 영아기에 갑상선기능저하의 증상과 징후를 나타내며, 경한 경우에는 소아기에 성장장애와 경한 갑상선종대로 나타난다. 이 질환에서 보이는 다른 특성은 저신장, 청력과 언어장애, 잦은 상기도 감염 등이다.

이외에도 미만성 침윤성 질환(시스티노시스), 육아종성 질환(조직구증식증 X), 혹은 감염성 질환, 호지킨 병, 림프종, 혹은 뇌종양에서 장기간(mantle) 방사선 조사 후 갑상선기능에 장애를 초래하기도 한다.

3. 임상 양상

소아기에서 갑상선기능저하증의 증상은 서서히 시작된다. 대개 갑상선종대의 발견 혹은 성장부진으로 인해 인식된다. 비록 심각한 비만을 보이는 경우는 드물지만, 신장의 증가가 체중보다 더 영향을 받기 때문에 키에 비해 상대적인 과체중을 보인다. 만약 갑상선기능저하증이 심하고 오래 계속되면 덜 발달된 콧잔등, 미숙한 얼굴 모양과 영아형 신체 비율(증가된 상절 대 하절 비)을 나타내며, 치아와 골격계 성숙 지연을 보일 수 있다. 이외에도 기면, 한냉 불내성, 변비, 피부 혹은 모발 건조, 눈주위의 부종 등을 보이나, 세심한 관찰이 필요하다. 학습능력은 대개 지장을 받지 않는다. 오랫동안 심한 갑상선기능저하증이 있었던 환자는 갑상선자극호르몬 분비세포의 증식으로 터키안이 확장될 수 있으며, 대퇴골두 골단분리증의 발병률이 높다. 대개 갑상선기능저하가 있는 어린이에서 사춘기가 지연되지만 오랜 기간 심한 갑상선기능저하가 있었던 어린이에서 성조숙증이 보고되기도 한다⁸⁾. 여아는 이른 유방발육을 보이며, 난소낭종이나 고프로락틴혈증으로 인한 유즙분비과다가 관찰되기도 한다. 남아에서는 고환 증대만 보이기도 한다.

4. 검사소견

갑상선기능의 평가는 혈청 갑상선자극호르몬, T₄, 유리 T₄를 측정한다. 갑상선기능저하증일 때는 갑상선자극호르몬 상승과 T₄, 유리 T₄의 저하를 보이며, 무증상 갑상선기능저하증인 경우에는 갑상선자극호르몬은 상승되어 있으나 T₄, 유리 T₄는 정상이다. 갑상선기능저하가 시상하부성인지, 또는 뇌하수체성인지는 갑상선자극호르몬방출호르몬(TRH) 자극검사로 구별할 수 있다. 시상하부성 갑상선기능저하증에서는 TRH 투여 후 갑상선자극호르몬 분비가 최고치에 이르는 시간이 지연되어 있으며(정상인에서는 15-30분에 관찰되는데, 이들에서는 60-90분에 관찰된다), 뇌하수체성 기능저하증에서는 분비가 거의 없거나 무반응을 보인다. 갑상선호르몬 저항증에서는 T₄와 T₃가 증가되어 있고 갑상선자극호르몬 농도가 정상이거나 증가되어 있다. 만성 림프구성 갑상선염 환자의 95%에서 티오글로불린(Tg) 항체와 미세소체(TPO, microsomal) 항체가 나타난다. 이런 항체는 갑상선에 직접적으로 세포 독성을 가지지는 않으나, 갑상선 상피의 손상과 림프구의 침윤을 반영한다. 드물게 갑상선 항체 검사가 음성이거나, 결절이 만져지거나, 국소성 임파선 종대, L-thyroxine 대체요법 중에도 계속 갑상선이 커지면 악성 종양과의 감별을 위해 갑상선 초음파나 갑상선 스캔이 필요하게 된다. 소아 만성 림프구성 갑상선염 환자에서는 어른에서 보이는 전형적인 방사선 요오드의 불균일한 섭취는 드물다. 갑상선 항체 검사가 음성이고, 갑상선종대가 없으면 갑상선 초음파나 갑상선 스캔을 통해서 갑상선 조직의 위치와 존재유무를 확인할 수 있고, 일차성 점액수종인지, 갑상선 발육부전인지 감별할 수 있다. 요오드 섭취 장애 이후의 단계에서 갑상선호르몬 생성의 선천적 장애가 있으면 갑상선 스캔에서 방사선 요오드의 섭취가 증가되고 갑상선이 커지게 된다.

5. 치료

L-thyroxine(타이록신) 보충용량은 1-5세에서는 약 100 µg/m² 또는 4-6 µg/kg, 6-10세에서는 3-4 µg/kg, 11세 이상에서는 2-3 µg/kg이 적절하며, 하루 일회 식전 30분에서 한 시간 전에 투여한다. 갑상선종대가 있는 환아에서는 다소 많은 양의 L-thyroxine을 사용하여 갑상선자극호르몬 농도를 정상의 하한(0.3-1.0 mU/L)으로 유지함으로써 갑상선종대 유발 효과를 최소화한다. 환아를 적정 용량의 L-thyroxine으로 최소 8주간 치료한 후에 유리 T₄와 갑상선 자극 호르몬을 측정하여야 한다. L-thyroxine의 용량을 조절할 경우에는 2-4주 이후에 혈청 TSH를 측정하도록 한다(TSH 0.1-5 mU/L 유지). 경한 보상성 갑상선기능저하(정상 T₄, TSH <10-15 mU/L)가 있는 소아의 치료는 논란의 여지가 있다. 치료자에 따라 치료대상에 포함시키기도, 치료 없이 3-6개월 뒤에 갑상선기능을 재평가 해 볼 것을 권장하기도 한다.

오랜 기간동안 갑상선기능저하가 있었던 환아에서 갑상선호르

몬을 갑자기 정상화시키면 학업 장애, 집중시간 감소, 과다행동, 행동 장애 등의 부작용을 초래할 수 있으므로 갑상선호르몬의 용량은 수주에서 수개월에 걸쳐 서서히 증가시켜야 한다. 치료 초기에 드물게 가성 뇌종양으로 인한 두통을 호소할 수 있으므로 주의깊은 관찰이 필요하다. 과량의 thyroxine 투여는 갑상선 기능항진증의 증상과 징후를 유발할 뿐만 아니라, 특히 청소년 여아에서 뼈의 무기질침착(mineralization)을 방해하여 골다공증의 위험성을 증가시키게 된다. 일단 정상적인 갑상선기능 상태에 도달하면 환아를 6-12개월에 한번 정도 관찰해야 하며, 갑상선의 정상기능 상태뿐 아니라 성장과 골연령에도 주의를 기울여야 한다.

갑상선기능항진증(Hyperthyroidism)

갑상선 자체에서 갑상선호르몬을 과다하게 생산하여 임상증세를 나타내는 질환으로 소아 및 청소년의 갑상선기능항진증의 원인은 미만성 중독성 갑상선종대인 그레이브스병, 만성 림프구성 갑상선염, 급성 및 아급성 갑상선염, 갑상선호르몬의 복용, 중독성 다결정성 갑상선종대, 갑상선자극호르몬 수용체 유전자의 돌연변이, 갑상선자극호르몬 분비 선종 등을 들 수 있으며, 95% 이상이 그레이브스병이 차지하고 있다.

1. 그레이브스병

남아에 비하여 여아에서 6-8:1로 호발하며, 호발 연령은 11-15세이다. 자가면역 갑상선 질환의 가족력이 있는 경우가 약 15%에 달하며, 가족 중 50%는 갑상선 자가항체 양성이다. 원인은 아직 이해되고 있지 않으나, 그 병인은 갑상선자극호르몬의 작용과 비슷한 기능을 하는 TSH 수용체(TSH receptor, TSHR)에 대한 자가항체(TSH receptor antibody, TSHRAb)에 의하여 일어난다. 이러한 자가항체는 유전적 소인과 환경적 요인에 의하여 생성되는 것으로 보고 있다. 유전적 소인으로 특정 HLA 항원과의 연관성이 알려져 있는데, 한국의 성인은 B13, DR5, DR8 항원의 빈도가 높으며, 소아에서는 DQW6, DQW4, DR4, B46 항원의 빈도가 높다. 당뇨병, Addison 병, 백반증, 전신성 홍반성낭창, 류마치스 관절염, 중증 근무력증, 주기적 마비, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 그리고 악성 빈혈과 같은 다른 자가면역 질환과 연관성이 기술되고 있다. 환경적 요인으로는 감염이 거론되는데, Influenza B 바이러스나 Yersinia에 대한 항체, 그리고 retrovirus factor 등이 보고된다. 자가면역성 갑상선 질환에 걸리기 쉬운 사람에서 감염에 의하여 자가면역이 유도되면 주로 Th2 세포에 의하여 B 세포에서 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 항체를 생산한다. 대부분의 그레이브스병 환자의 혈청에는 갑상선자극항체(TSAb)와 갑상선자극억제항체(TSBAb), 그리고 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII)의 활성을 모두 가지고 있으므로 임상적 효과는 이들 항체의 상대적인 농도와 주된 항체의 친화

력에 의해 결정된다. 그레이브스병의 면역글로불린인 TSHRAb는 순환하는 갑상선호르몬의 농도에 영향을 받지 않아서 갑상선 자극호르몬 수용체를 계속하여 자극하게 되므로 갑상선호르몬의 과잉분비를 일으키고, 이것은 교감신경계의 활성화와 민감도의 증가를 일으켜 교감신경 과잉상태를 만들게 된다. TSHRAb는 TSH와 마찬가지로 갑상선의 여포세포의 성장을 촉진하여 갑상선비대를 만든다. 성장인자와 일부 TSHRAb를 포함한 면역글로불린은 안구 후방의 결체조직의 glycosaminoglycan을 자극하여 안구돌출증을 생기게 한다. 여기에 림프구 침윤에 의한 염증반응으로 이 조직에 부종과 섬유화를 일으킨다.

임상증상은 대부분 서서히 나타나며, 과다행동과 집중력의 감소 및 정서불안 등이 관찰되며, 학교성적이 떨어지기도 한다. 거의 모든 환아는 미만성으로 커진 연질의 갑상선을 보이고, 갑상선에서 청진상 잡음(bruit)을 들을 수 있고, 촉진에서 박동(thrill)을 만질 수 있다. 피부는 부드럽고 가는 모발 조직, 혀와 손가락의 미세한 진전을 보인다. 불면, 식욕 증가에도 불구하고 체중 감소, 근위부 근육의 약화, 고열 불내성, 두통 및 빈맥 같은 과다한 갑상선 활성화의 증상 및 증후를 보인다. 안구돌출증은 환자의 1/3에서 보이는데, 상안검의 경련으로 인한 안검퇴축(lid retraction), 안검처짐(lid lag), 응시(stare) 등이 나타날 수 있다. 일부에서는 증가된 사구체 여과속도로 인하여 다뇨 및 야뇨를 보이기도 한다. 성장속도가 빨라지며 골연령도 진행하나, 성인 신장은 영향을 받지 않는다. 청소년기에서는 사춘기가 늦어질 수도 있으며, 이차적 무월경이 흔하다.

갑상선기능항진증의 임상적 진단은 병력과 갑상선비대, 증가된 대사 활동상태로 의심하고, 증가된 갑상선호르몬의 농도로 확진할 수 있다. 혈청 T_4 , 유리 T_4 , 혈청 T_3 , 유리 T_3 는 증가되어 있고, TSH는 정상범위 이하이다. 갑상선자극호르몬 수용체에 대한 항체(TSHRAb)의 측정으로 자가면역성 갑상선중독증을 진단할 수 있다. TSHRAb는 갑상선세포에 대한 효과와 검출 방법에 따라 분류를 하는데, 기본적으로 다른 2가지 원리로 측정된다. 첫째는 이 항체가 *in vitro*에서 adeny cyclase계를 자극하여 cAMP 생산을 시키거나 혹은 cAMP 생산을 억제시키는지 측정하는 것(생물검사, bioassay)으로 이 항체를 갑상선 자극항체(TSAb, TSI) 혹은 갑상선 자극억제항체(thyroid stimulation blocking antibody, TSBAb)라고 부른다. 두 번째 방법은 갑상선 세포막내 TSH 수용체와의 결합능력을 알아보는 방법으로 방사성동위원소로 표지된 TSH가 갑상선 세포막에 결합되는 것을 환자의 IgG가 얼마나 억제하는가를 측정한다(방사수용체 측정법, radioreceptor assay). 이 방법으로 측정된 TSH 수용체 항체를 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII)라고 부른다. TBII 측정은 간편하고 정확하며 비용면에서 효과적이어서 많이 사용되나, 자극항체와 억제항체를 감별할 수가 없으며, 10% 정도의 위음성을 보인다.

성인과는 달리 방사성요오드 갑상선스캔과 섭취를 검사는 단

지 비전형적인 경우에만 그레이브스병을 확진하기 위하여 사용된다(예를 들면, TSHRAb가 음성이고, 만성림프구성 갑상선염이나 아급성 갑상선염의 갑상선 중독기 혹은 기능성 갑상선결절이 의심되는 경우).

근본적인 치료법은 없으나, 치료의 목표는 갑상선호르몬의 과잉생산을 조절하여 정상화시키는 것으로 약물투여, 방사성요오드 요법, 수술요법을 시행할 수 있다. 방사성요오드요법은 특히 약을 잘 먹지 않는 청소년이나, 정신지체가 있거나 대학 입학 등으로 집을 떠나려는 아이들에게서 점차 수용되고 있으나, 초기에는 항갑상선제가 이용된다⁹⁾.

1) 항갑상선제

티오우레아(thioureylene)군의 프로필티오유라실(propylthiouracil, PTU)과 이미다졸(imidazole)군의 메티마졸(methimazole, MMZ)과 카비마졸(carbimazole)이 있다. 항갑상선제는 갑상선의 peroxidase의 활성을 억제하여 요오드의 유기화를 억제하며, 요오드타이로실(iodotyrosyl) 잔기가 T_4 , T_3 로 결합(coupling)되는 과정을 방해하여 작용한다. 또한 이들 항갑상선제는 면역억제 효과를 가지고 있어 갑상선 자극항체의 역가를 감소 혹은 소실시켜 관해를 유도한다. PTU는 이미다졸과 달리 말초에서 T_4 가 T_3 로 전환되는 것을 억제하므로 갑상선 중독 현상이 심할 때 장점이 있다. 항갑상선제는 경구 투여시 30-60분에 흡수되며, 초기 용량은 PTU가 5-10 mg/kg/day로 3회 분복하고, MMZ는 0.5-1 mg/kg/day로 하루 한번 혹은 두 번 분복한다. 혈청 T_4 와 T_3 농도는 4-6주 경에 정상화되나, TSH 농도는 수개월간 정상화되지 않을 수도 있으므로 TSH 농도가 정상화된 이후에만 치료의 지표로 유용하게 된다. 일단 T_4 와 T_3 가 정상화된 이후 항갑상선제의 투여량을 30-50%로 감량하거나, TSH가 올라가기를 기다린 후 티록신을 병합 투여하는 방법(억제-보충요법, block-replacement regimen)이 있다.

일반적으로 4년에 50%의 환아가 장기적인 관해에 들어가며, 치료 6년까지 매 2년마다 25%의 관해율을 보인다. 항갑상선제만으로 치료받는 환아에서는, 약물 치료를 줄여서 끊을 수 있는 지표로 약 용량이 적을 때, 갑상선종대가 작을 때, 안구 증상이 없을 때, 그리고 초기에 혈청 T_4 농도가 낮을 때($T_4 < 20 \mu\text{g/dL}$)가 좋은 지표이다. 체질량지수(BMI)가 큰 경우, 그리고 나이가 많은 경우(사춘기 vs 사춘기전)가 영구적 관해가 될 가능성이 높다. 반면에 지속적으로 TSHRAb가 나오는 경우는 재발의 가능성이 높다. 갑상선 자극항체의 소실, T_3 억제검사 정상, TRH 자극검사 정상일 때 투약을 중단할 수 있다고 하나 이러한 소견의 관해 혹은 재발 예측율은 60-70%로 확실하지 않다.

약물에 대한 부작용으로 발진, 두드러기, 관절통, 일시적 과립구감소증($< 1,500/\text{mm}^2$)이 5-14%의 소아에서 보고되고 있다. 드물게 간염, 루프스양 증후군, 혈소판감소증, 및 무과립구증($< 250/\text{mm}^2$)이 일어날 수 있다. 대부분의 반응들은 경미하여 지속적 치료를 중단할 필요는 없으며, 심한 경우에도 다른 종류의 항갑상선제로 전환하면 효과적인 경우가 많다. 간염과 무과립구증의

위험은 치료 초기 3개월 이내에 높으므로 치료 초기에 발열과 감염이 오기 전에 무과립구증을 확인하기 위하여 백혈구수의 감시가 필요하다. 환아들은 만일 설명되지 않는 발열과 인후통, 잇몸통 혹은 황달이 생기면, 즉각 투약을 중단하고 주치의의 도움을 받아야 한다. 약물로 치료한 환아의 약 10%가 후에 장기적인 갑상선기능저하증이 생기는데, 이는 세포와 cytokine 매개성 파괴 혹은 TSH 수용체 차단 항체의 생성의 결과이다.

2) 방사성요오드법(Radioactive iodine)

방사성요오드법 혹은 수술에 의한 결정적인 치료는 보통 약물치료가 실패했거나 심한 독성반응이 있거나, 약을 잘 먹지 않는 환자를 위하여 남겨두는 것이 보통이나, 일부에서는 첫 치료에서조차 방사성요오드가 점차 선호되고 있다. 이 치료의 장점은 투약이 쉽고 추적관찰을 줄일 수 있으며 장기적인 부작용이 없다는 것이다. 보통은 갑상선 조직 그램 당 5-200 μCi 의 ^{131}I 을 사용하는데, 어린 소아에서는 더 많은 양이 추천된다. 그 이유는 갑상선 조직을 제거하여 미래의 종양 발생 위험을 감소시키자는 것이다. 그러나 10세 이하의 어린이들, 특히 5세 이하에서는 갑상선이 이온화된 방사능의 증식 효과에 민감하므로 주의하여 사용해야 한다.

방사성요오드 투여 후 4-10일 뒤 갑상선이 파괴되면서 미리 만들어진 갑상선호르몬이 분비되면서 호르몬의 농도가 일시적으로 올라갈 수 있다. 이때 베타-차단제가 유용하다. 방사선에 의한 갑상선염으로부터 오는 통증에는 진통제가 필요할 수도 있다. 드물게 방사성요오드 치료의 합병증으로 구토 및 심한 경부 종창이 있다. 방사성요오드의 치료효과는 6주에서 3개월 사이에 볼 수 있다.

만일 심각한 안병증이 있으면 방사성요오드 치료는 조심스럽게 하고, 투여 후 6-8주간 스테로이드로 치료하는 것이 좋다. 방사성요오드로 치료받은 약 1,000명의 그레이브스병 환아들을 현재까지 5-20년간 추적한 결과 그 자손들에서 선천성기형의 빈도의 증가나 갑상선암의 발생의 증가는 없는 것 같으나, 방사성요오드로 치료받고 추적관찰 중인 어린이들의 수는 적다.

3) 수술요법

약물의 치료효과가 없거나, 약제 부작용이 있을 때 고려할 수 있는 치료방법으로, 흔히 갑상선종대가 아주 크거나(80 g 이상), 갑상선중독증이 있을 때, 방사성요오드를 거부하거나, 방사성요오드의 금기가 되는 안병증이 있는 경우 선택할 수 있는 방법이다. 과거보다는 적게 시행되고 있으나, 갑상선기능항진증을 당장 해결할 수 있다는 장점이 있다. 치료의 목적이 재발의 위험성을 줄이느냐, 혹은 정상 갑상선기능으로 하느냐에 따라 갑상선 전절제술 혹은 아전절제술을 시행한다. 갑상선 아전절제술의 경우 수술 후 약 10-15%에서 재발하며, 60%에서 영구적인 갑상선기능저하증이 발생한다. 갑상선전절제술의 경우에는 재발율은 3% 미만으로 줄어들지만, 거의 전 경우에서 갑상선기능저하증이 발생한다. 수술 후 합병증으로 일시적인 저칼슘혈증, 재귀신경마비, 부갑상선기능저하증, 그리고 드물게 사망도 보고되고 있다.

4) 기타 치료제

교감신경계 기능항진에 의한 증상을 조절하기 위하여 β 차단제가 도움이 된다. 또한 β 차단제는 말초에서 T_4 가 T_3 로 전환되는 것을 억제하는 효과가 있다. 혈청 T_4 농도가 정상으로 회복되면 투여를 중지한다. 특히 수술 전처치 및 갑상선 중독위기에서 급히 증상호전을 기대할 때도 사용한다. 무기요오드는 갑상선호르몬의 혈액 내 방출을 억제하고 유기화 과정을 억제하며 갑상선으로의 혈류량을 감소시키는 효과가 있다. 수술 전에 갑상선 중독위기(thyroid storm)를 예방하기 위하여 기능을 정상으로 만들어 주어야 하는데, 어떤 이유로 약물치료가 적절하지 못하면 갑상선의 혈관을 줄이기 위하여 요오드(Lugol's 용액을 하루 세 번 5-10방울)를 7-14일간 추가한다.

갑상선종대(Goiter)

갑상선종대는 갑상선의 전반적인 비대 상태를 말하는 일반적인 용어이다. 갑상선종대의 원인을 정확하게 진단하기 위해서는 자세한 병력청취와 여러 가지 이학적 검사와 갑상선기능검사 소견이 필수적이다¹⁰⁾. 소아에서 흔한 갑상선종대의 원인은 만성 림프구성 갑상선염, 단순 갑상선종대, 그레이브스병이며, 이외에도 갑상선호르몬의 합성장애, 갑상선종양, 침윤성 질환, 지역성 요오드 결핍, 갑상선종대 유발물질 또는 항갑상선제 섭취 등이 원인이 된다. 갑상선종대가 침을 삼킬 때 동시에 움직이든지, 혹은 주위조직과 유착이 있는지, 표면이 미만성, 엽성(lobular) 또는 결절이 있는지, 딱딱한 정도, 압통여부, 주위 인파절종대를 주의 깊게 촉진하여야 한다. 정상 갑상선의 크기는 나이, 지역의 요오드 섭취량에 따라 다른데 정상에서는 갑상선은 보이지도 만져지지도 않으며, 일측 갑상선의 크기는 대략 엄지손가락의 원위지골(distal phalanx)과 같은 크기이다. 갑상선종대는 갑상선호르몬 검사, 갑상선항체, 초음파검사 등 갑상선기능검사를 선별하여 원인 진단을 하며, 원인적 진단에 따라 치료한다.

미만성 비중독성 갑상선종대(단순 여포성 갑상선종대, 청소년기 갑상선종대)

주로 사춘기 여아에서 많은데 흔히 가족력이 있고, 상염색체 우성유전양식을 취하는 수도 있다. 원인은 잘 모르나 성장에 따른 체내 수요량의 증가로 인한 대사성 종대라고 생각하고 있으나, 최근에는 갑상선성장자극면역글로불린이 나타나는 예로 보아 자가면역성 갑상선 질환의 경증 형태라는 보고도 있다. 갑상선기능검사는 정상이며 조직학적 소견은 여포성 갑상선종대(colloid goiter)이다. 증상은 별로 없으며 흔히 자연 소실되는데, 후에 결절성 갑상선종대가 되는 경우도 있다. 갑상선기능항진증, 만성 림프구성 갑상선염과 감별이 필요하다. 치료는 필요 없고 갑상선이 아주 클 때에는 갑상선호르몬 제제를 투여하여 주기적 관찰을 한다.

아급성 갑상선염

상기도염과 관련하여 나타나며, 자연 치유되는 경과를 취하는 전형적인 바이러스 감염의 특징을 가지고 있다. 남녀의 차이는 없고 소아에서는 비교적 드물다. 증상은 주로 인후통, 발열, 그리고 염증반응을 나타내는 전신증상을 보인다. 갑상선은 단단하고, 압통을 보이며, 커져있다. 아급성 갑상선염의 초기 검사소견은 갑상선 조직의 파괴로 저장되어있던 갑상선호르몬이 분비되므로 혈중 T₄와 T₃가 증가된 가벼운 갑상선기능항진증의 소견을 보인다. 그러나 24시간 방사성요오드 섭취는 낮거나 거의 없어 여포 세포의 손상을 의미한다. 갑상선기능항진 증세는 1-4주간 지속되며, 보통 2-9개월에 걸쳐 정상으로 회복한다. 회복기에 접어들면서 화학적 혹은 임상적 갑상선기능저하증을 보여 TSH가 증가하고 유리 T₄가 감소하기도 한다. 영구적인 갑상선기능저하증은 거의 나타나지 않는다. 항갑상선항체는 질병 시작 후 수주에 나타날 수도 있으나 회복 후에는 검출되지 않는다. 자연 치유되는 질환이므로 대증 요법으로 아스피린 혹은 여기에 반응이 없는 경우는 스테로이드를 투여한다. 보통 갑상선기능항진증은 경미하므로 치료가 필요 없으나, 급성기에 β-차단제가 필요한 경우도 있다. 회복기에 갑상선기능을 잘 감시하여 갑상선기능저하증이 생기면 3-6개월간 티록신을 투여하고 줄여나간다

급성 화농성 갑상선염

갑상선의 세균성 감염은 소아에서 매우 드물며, 보통은 태생기 잔존물 혹은 좌측 이상동(pyriiform sinus)과 관련하여 발생한다. 주로 좌측엽이 많이 침범당한다. 과거에는 용혈성 연쇄상구균, 포도상구균, 폐렴구균이 주요한 병원균이었으나, 최근에는 비호기성균인 Bacteroides, Peptostreptococcus, Peptococci에 의해서도 발생한다. 선행된 상기도 감염이 있으며, 발열, 오한, 목소리의 변화와 연하곤란을 보이면서, 갑상선 부위에 통증과 압통을 보이며 커져있다. 통증은 일측성인 경우도 잦으며 귀나 하악, 그리고 후두부로 방사되기도 한다. 목을 앞으로 굽히면 통증이 경감되고, 뒤로 신전 시키면 악화된다. 초기에는 갑상선의 종대만 있으나, 질병이 경과하면서 발적과 국소 임파선이 커지며 농양을 형성한다. 초기에는 아급성 갑상선염과 감별이 어려우나, 갑상선기능항진증의 징후나 증상은 드물다. 통상 2-4주의 경과를 취한다. 백혈구과다증과 급성기 반응물질이 양성으로 나온다. 갑상선기능검사는 보통 정상이며, 항갑상선항체도 검출되지 않는다. 스캔에서는 침범된 부위의 음영이 감소한다. 대부분 치료하지 않은 경우는 농양을 형성하여 파열될 가능성을 가지고 있으므로 고용량의 비경구적인 항생제 요법이 필수적이다. 이상동 누관(pyriiform sinus fistula)을 확인하기 위하여 누관촬영(fistulography)나 바륨섭취(barium swallow) 등을 하여 하인두를 조사하여야 한다. 재발을 예방하기 위하여 누관의 절제는 필수적이다.

갑상선암

소아에서 갑상선 부위에 단독의 종괴가 만져질 때 갑상선암을 감별해야 한다. 그러나 소아의 갑상선암은 매우 드물어 15세 이하 악성 종양의 1.5%를 차지하며, 남아보다는 여아에서 2-3배 많이 발생하며, 대부분 7세 이후에 발생한다. 갑상선에 결절이 있는 경우 20-25%에서 갑상선암으로 보고된다. 그러나 갑상선 결절의 70-80%는 양성 병변이거나 양성 종양이다. 방사선 조사가 갑상선암을 유발한다고 알려져 있으며, 1986년 Chernobyl 핵사고 이후 5년 내에 요오드 결핍지역에서 사는 아이들에서 갑상선암의 현격한 증가는 갑상선암과 특정 위험인자와의 관련성을 보여주는 한 예이다. 반면 다른 소아 종양의 생존율이 좋아지면 방사선 치료나 화학요법에 의한 이차성 갑상선암이 증가하고 있다. 수질암은 때로 다발성내분비종양 2형(MEN2)과 관련하여 가족적으로 오는 경향이 있는데 이 경우 RET proto-oncogene의 변이에 의한 것으로 알려져 있다. 소아 갑상선암의 3/4은 잘 분화된 유두암이나 여포암이다. 반면 수질암은 칼시토닌 세포(C-cell)에서 유래하며 5-10%를 차지한다. 그 외의 악성 종양으로는 림프암, 육종, 기형종, 그리고 Hurtle 세포 종양 등이 있으나 아주 드물다(Table 2).

갑상선암의 가장 흔한 임상증상은 목에서 만져지는 무증상의 단일 결절과 경부 림프선 종대이다. 수질암의 가족력이 있거나, 경부 방사선 조사의 병력이 있는 경우에 갑상선암을 의심해야 하고, 갑상선 결절이 최근 갑자기 커졌거나, 목소리가 쉬고, 연하곤란, 호흡곤란의 압박 증상이 있을 때 의심해야한다. 진찰소견에서 결절이 단단하고, 주위조직과 유착된 경우 및 림프절 종대가 같이 있는 경우에 의심한다(Table 3). 약 10% 가량은 폐로 잘 전이되어 나타나므로 속립성 결핵과의 감별을 요할 때도 있다. 초음파 검사에서 고형결절이 보이며, 갑상선 스캔에서 냉결절인 경우에 악성의 가능성이 아주 높다. 미세침 흡인 세포진단 검사로 조직검사를 하여 확진을 할 수 있으나, 많은 경험과 세심한 추적관찰이 요구되므로 소아에서의 적용에는 주의가 필요하다. 갑상선 결절의 전절제 및 조직 소견으로 진단을 할 수 있으며, 갑상선암의 경우 갑상선 절제술이 초기 치료를 검할 수

Table 2. Thyroid Neoplasias in Childhood

Tumors of the follicular epithelium
Follicular adenoma
Papillary carcinoma
Follicular carcinoma
Anaplastic carcinoma
Tumors of Nonfollicular origin
Medullary carcinoma
Metastatic tumors
Teratoma
Lymphoma
Other

Table 3. Clinical Features Suggesting Malignancy in Children Presenting with a Thyroid Nodule

History of neck radiation
Family history of medullary carcinoma
Rapid growth of nodule
Firm nodule
Fixation to adjacent structures
Vocal cord paralysis
Enlarged regional lymph nodes
Evidence of distant metastases

있으며, 양성 종양이나 낭종인 경우에는 적절한 치료가 된다. 수질암의 조기 진단으로는 혈청의 칼시토닌의 측정과 MEN2의 가족력이 있는 경우에는 *RET* proto-oncogene의 특정 변이를 확인할 필요가 있다. 분자생물학적 결과가 나오기 전에 할 수 있는 방법으로 pentagastrin(0.5 µg/kg/5 sec)을 주입하고 혈청 칼시토닌의 반응을 보는 것으로, 1-2분에 500 pg/mL 이상 증가하면, 수질암이나 C-세포의 과증식을 시사한다. 갑상선호르몬의 투여로 결절의 크기가 감소하면 양성 결절로 진단 가능하다.

분화된 갑상선암에 대한 최선책은 수술요법이나, 수술의 범위와 수술 후 보조 요법의 필요성에 대하여는 논란의 여지가 있다. 진단 당시 소아의 70-80%는 국소 림프절 침범이 있고, 6-20%는 먼 곳에 전이가 있어 보다 적극적인 치료가 선호된다. 이러한 것이 결정적인 예후 인자라고 보는 외과와는 갑상선 전절제술, 임파선 절제술, 그리고 보조 방사성요오드 ¹³¹I을 추천한다. 이런 근본적 접근법은 낮은 재발율을 보이거나, 재귀신경 손상과 영구적인 부갑상선기능저하증 같은 많은 합병증을 보인다. 갑상선 전절제술은 혈청 티로글로불린으로 추적관찰 및 ¹³¹I으로 전체를 제거하는데 용이해진다. 일부 외과와는 수술 후의 방사성요오드 치료는 하지 않고 갑상선엽 절제술이나 갑상선 아전절제술 같은 더욱 보존적인 수술을 추천한다. 그 근거는 소아에서 분화된 암은 어른에 비해 덜 공격적이고 예후가 좋기 때문이다. 수술의 범위에 관계없이 갑상선호르몬을 투여하는데, 이는 갑상선 자극호르몬의 억제가 재발과 생존율을 향상시키기 때문이다. 소아에서 잘 분화된 갑상선암은 10-20년 추적 관찰에서 90-100%의 생존율을 보인다.

수질암은 예후가 양호하지 못하므로 갑상선 전절제술과 침범된 림프절의 절제, 수술 후 방사선 치료가 일반적으로 인정된다. 수술 후 혈청의 칼시토닌 측정, 컴퓨터 단층촬영, 자기공명영상,

및 thallium, metaiodobenzylguanidine(MIBG), ⁹⁹Tc-sestamibi를 이용한 스캔이 재발의 조기 발견에 도움이 된다.

결 론

소아기와 청소년기의 갑상선질환은 소아기 내분비질환 중 가장 흔한 질환으로 갑상선호르몬기능저하증이나 갑상선기능항진증의 증상 또는 갑상선종대를 주소로 방문하는 것이 일반적이다. 갑상선기능에 영향을 주는 질환의 경우 성장장애를 초래할 수 있으며, 특히 어린 영아에서는 중추신경계 장애를 초래할 수 있으므로 성장에 대한 정기적인 평가와 세심한 진찰을 통해 소아기와 청소년기의 갑상선질환을 조기에 진단하고 치료하는 것이 필수적이다.

References

- 1) Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In : Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2002:187-209.
- 2) The Korean Society of Pediatric Endocrinology. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Seoul : Kwangmoon Co, 2004:112-55.
- 3) Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. Eur J Nucl Med 2002;29(Suppl 2):S439-46.
- 4) Na JH, Choi J, Song MY, Suh BK, Lee BC. Thyroid diseases in childhood. J Korean Pediatr Endocrinol 1999;4:219-25.
- 5) Lee KH. Management of hypothyroidism in childhood (Acquired juvenile hypothyroidism). J Korean Pediatr Endocrinol 1999;4:14-8.
- 6) Chung HR, Shin CH, Yang SW. Clinical characteristic of chronic autoimmune thyroiditis in children. Korean J Pediatr 2004;47:76-80.
- 7) Kim JB, Yoo HW. Clinical features and natural course of Hashimoto's thyroiditis. J Korean Pediatr Endocrinol 1999; 4:94-9.
- 8) Hemady ZS, Siler-Khodr TM, Najjar S. Precocious puberty in juvenile hypothyroidism. Pediatrics 1978;92:55-9.
- 9) Kim HS. Treatment of hyperthyroidism in children. J Korean Pediatr Endocrinol 1999;4:10-3.
- 10) Shin JH. Diagnostic approach of goiter. J Korean Pediatr Endocrinol 1996;1:9-15.
- 11) Suh BK. Thyroid nodules and cancer in childhood. J Korean Pediatr Endocrinol 1999;4:19-22.