

이학석사 학위논문

불현성 갑상선 기능저하증 환자에서의
고지혈증 발생 빈도에 관한 임상적 조사

2005년 7 월

부경대학교 산업대학원

산업미생물학과

박 선 이

이학석사 학위논문

불현성 갑상선 기능저하증 환자에서의
고지혈증 발생 빈도에 관한 임상적 조사



이 論文을 提出함

2005년 7 월

부경대학교 산업대학원

산업미생물학과

박 선 이

이 논문을 박선이의 이학석사
학위논문으로 인준함

2005년 7 월

주 심 농학박사 이 원 재



위 원 이학박사 김 영 태



위 원 이학박사 최 태 진



목 차

ABSTRACT	1
I. 서 론.....	3
II. 연구대상 및 연구방법.....	10
2-1. 연구 대상.....	10
2-2. 연구 방법.....	10
III. 결과	16
3-1. 연령별 남녀 현성·불현성 갑상선 기능 저하증 빈도.....	16
3-2. TSH 농도와 total cholesterol 농도의 상관관계.....	18
3-3. TSH 농도와 triglyceride 농도의 상관관계.....	20
3-4. TSH 농도와 HDL-C 농도의 상관관계.....	22
3-5. TSH 농도별 고지혈증 인자의 평균값 비교.....	24
3-6. 현성·불현성 갑상선 기능저하증과 정상 대조군의 평균값 비교	26
IV. 고찰.....	28
V. 인용문헌.....	33
감사의 글.....	36

List of Tables

Table 1. Cause of hypothyroidism-----	6
Table 2. Signs and symptoms of hypothyroidism-----	7
Table 3. Frequence of clinical and subclinical hypothyroidism in different age groups-----	17
Table 4. Frequency of elevated total cholesterol among various TSH groups-----	19
Table 5. Frequency of elevated triglyceride among various TSH groups-----	21
Table 6. Frequency of elevated HDL-cholesterol among various TSH groups-----	23
Table 7. Comparison of serum lipid profile of various TSH groups -----	25
Table 8. Comparison of the thyroid hormone and lipids in subclinical hypothyroidism patients-----	27

List of Figures

Figure 1. The control of a thyroid function-----5

Clinic investigation on the hyperlipidemia frequency in subclinical hypothyroidism

Sunny Park

*Department of Industrial Microbiology, Graduate School of
Industry, Pukyong National University*

ABSTRACT

Clinical hypothyroidism is a common disease in which thyroid hormones, triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4), are decreased but thyroid stimulating hormone (TSH) is increased. Patients with hypothyroidism are apt to loose interest, to sleep too much and to gain weight. Subclinical hypothyroidism is a prognostic step of hypothyroidism and the patients show increased level of TSH but concentration of thyroid hormones. The cause of subclinical hypothyroidism is similar to hypothyroidism but hard to diagnose.

However, it is very important diagnose subclinical hypothyroidism because accurate diagnosis and proper treatment can prevent progression to clinical hypothyroidism.

In this study, we investigated the frequency of suspected hyperlipidemia in hypothyroidism patients, and compared the frequency of hyperlipidemia factors among the groups with various TSH concentration. Among 253 individuals tested (male 51, female 202), total cholesterol and triglyceride concentration showed a correlation to TSH concentration. Although average HDL-cholesterol concentration was lower in high and low TSH groups, the difference was not statistically significant. Patients with subclinical hypothyroidism showed significantly high concentration of total cholesterol and triglyceride, insignificant but lower HDL-cholesterol level.

These results suggest that there is a correlation between subclinical hypothyroidism and hyperlipidemia. Therefore, examination of hyperlipidemia factors including total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol will be useful in the diagnosis of subclinical hypothyroidism, which can prevent the progression to clinical hypothyroidism by proper treatment.

I. 서론

갑상선은 내분비기관의 하나로서 갑상선 호르몬을 분비하고, 이 기능에 이상이 생기면 신진 대사에 이상이 생긴다. 갑상선 호르몬(Triiodothyronine, Thyroxine)은 신체의 성장발육과 인체에 필요한 당질, 단백질, 지방질 등 각종 물질대사에 없어서는 안 되는 중요한 호르몬이다. 또한 체온조절에도 관여하여 체온을 36.5도로 유지시켜 준다. 이런 갑상선 호르몬 분비를 조절해주는 인자는 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)인데 이것을 조절하는 것은 주로 시상하부의 TSH releasing hormone (TRH)과 갑상선 hormone의 혈중 농도에 의한 feedback 기전이다. 즉 TRH에 의한 TSH의 분비자극, 또한 TSH는 갑상선 hormone인 Triiodothyronine(T3), Thyroxine(T4)의 생성·분비를 자극하는 동시에 갑상선의 성장·발육을 촉진한다. 한편 갑상선에서 분비되는 T3나 T4는 역으로 뇌하수체의 TSH 분비세포의 기능을 억제하여 TSH 분비를 감소시킨다(negative feedback system). 또한 T3, T4는 시상하부에 작용하여 TRH 분비도 억제한다. 따라서 혈중 TSH는 이와 같이 시상하부, 뇌하수체, 갑상선계의 조절기전이 정상적으로 작용하는지 여부를 아주 민감하게 보이므로 일반적인 갑상선 기능 검사를 할 때 가장 중요한 검사라고 할 수 있겠다 (Figure 1)(1).

갑상선 기능 저하증 환자는 혈청 중에 갑상선 호르몬(T3, T4)은 감소하고, 갑상선 자극 호르몬(TSH)은 증가되어 있는 상태로, 일반적인 증상은 무기력 해지고 매사에 관심이 없으며 잠만 너무 자려고 하고 식사량이 적는데도 체중이 늘어나고 살이 찌게 한다. 이런 갑상선 기능

저하증은 비교적 흔한 질환으로 초기에는 특별한 증상이 없어서 진단되기 어려운 경우가 많다. 불현성 갑상선 기능 저하증의 증상(Table 1) 중 한 두 가지가 나타나기도 한다(2). 특히 불현성 갑상선 기능 저하증(subclinical hypothyroidism)은 갑상선 기능 저하증의 증상이 없이 혈청 갑상선 호르몬 농도는 정상이면서 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 농도가 증가되어 있는 상태로 현성 갑상선 기능 저하증으로 진행되기 전단계로서 현성 갑상선 기능저하증보다 더 진단이 어렵다(3).

불현성 갑상선 기능 저하증의 원인은 Table 2에서 보는 바와 같이 일반적인 갑상선 기능 저하증의 원인과 비슷하다(2). 불현성 갑상선 기능 저하증을 선별하고 치료하는 중요한 이유는 초기 치료에 의하여 현성 갑상선 기능 저하증으로 진전하는 것을 예방 할 수 있기 때문이며, 이에 대한 여러 연구가 진행 되었지만 일치된 결과를 보이지 않고 있다. 한 연구에 따르면 특히 건조한 피부, 한랭불내성(cold intolerance)이나 피로감 등이 정상인에 비해 유의하게 많이 나타난다고 하며 갑상선 치료 후 호전되었다고 한다(2). 그리고 이런 갑상선 기능 저하증은 우리나라에서 전 인구의 2-5%로 60세 이상자의 10-15%에서 발견되고 있기 때문에 우리나라는 갑상선 질환이 비교적 흔한 나라라고 할 수 있으며(4), 그 수가 나날이 증가하는 추세이다(5).

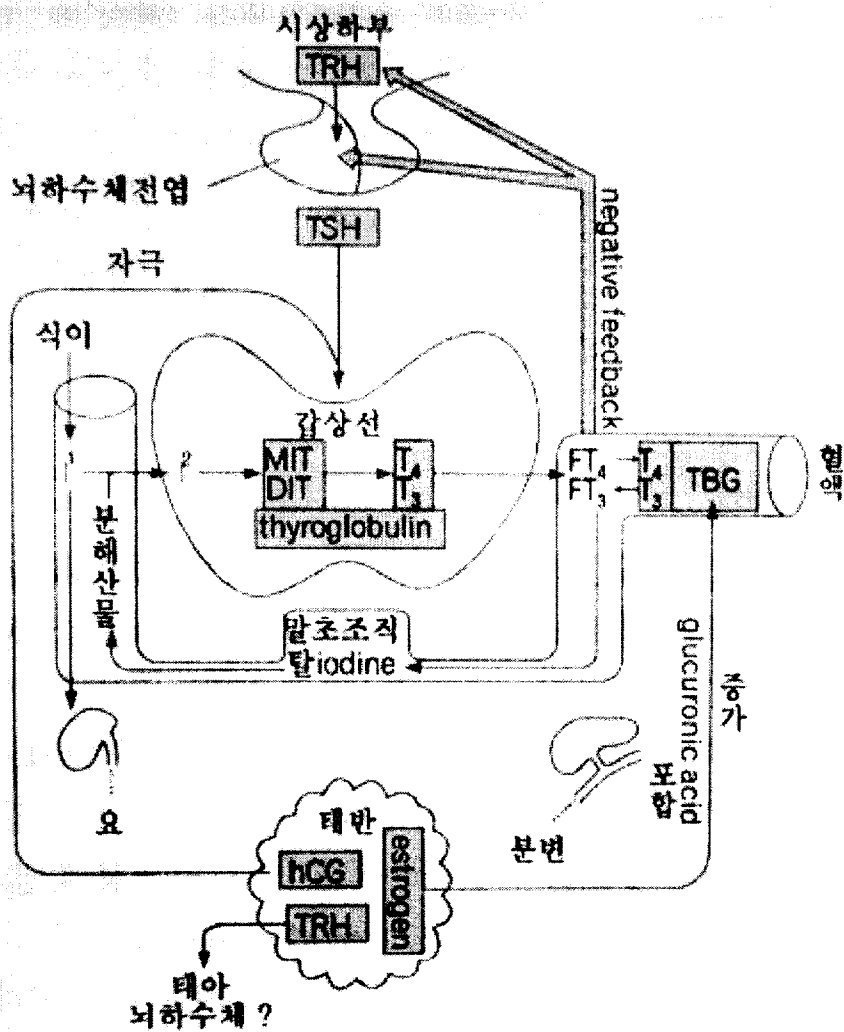


Figure 1. The control of a thyroid function.

Table 1. Signs and symptoms of hypothyroidism

Signs and symptoms of hypothyroidism
Weakness, lethargy, fatigue
Dry skin
Coarse hair
Cold intolerance
Constipation
Weight gain
Muscle cramps
Edema of eyelids, face, legs(nonpitting)
Hoarseness
Hearing loss
Menorrhagia
Bradycardia
Slowing of return phase of reflexes(e.g, knee jerk)

Table 2. Cause of hypothyroidism

Cause of hypothyroidism	Occurence
Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease)	Very common
Treated Graves' disease	Common
Head & Neck surgery	Uncommon
Radiation therapy to the head, neck of chest area	Uncommon
Subacute thyroiditis	Uncommon
Iodine deficiency	Rare
Medication; lithium, iodine, amiodarone	Rare
Secondary hypothyroidism	Rare
Idiopathic	Rare
Congenital	Rare

갑상선 호르몬은 저밀도 지단백(Low density lipoprotein, LDL) 수용체를 활성화시켜 혈청 콜레스테롤을 저하시킨다. 따라서 갑상선 호르몬의 생성이 감소하는 갑상선 기능 저하증에서는 저밀도 지단백이 축적되어 이차성 고지혈증이 자주 나타나게 된다. 갑상선 기능 저하증의 환자에서는 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤이 흔히 증가되며(6, 7) 고밀도 지단백 콜레스테롤(High density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)은 감소 혹은 증가되는 등 다양하다(6, 9, 10). 이러한 혈중 지질의 증가는 죽상 동맥 경화의 위험성을 높여 관상동맥 질환이나 뇌혈관질환 등의 위험인자로 작용할 가능성이 있다(8). 불현성 갑상선 기능 저하증에도 혈중 지질농도의 변화가 비슷하게 나타날 수도 있지만 일관된 보고를 보이지 않고 있다(5, 6, 9, 10, 12).

갑상선 기능 저하증에 동반된 고 콜레스테롤혈증은 3개월 정도의 갑상선 호르몬을 보충함으로써 콜레스테롤 수치의 정상화가 가능하다. 더욱이 정상범위의 TSH치를 가진 환자에게 갑상선 호르몬제를 투여하면 콜레스테롤의 유의한 저하가 나타난다는 보고는 갑상선 기능 저하증 진단과 치료시에 총 콜레스테롤 수치와 중성지방(TG) 수치의 검사가 필요하다는 것을 보여준다.

이러한 결과는 갑상선 기능 검사시 보조적인 검사로서 고지혈증 검사가 필요함을 보여주나 우리나라에서는 아직까지 이에 대한 체계적인 보고가 많지 않다. 더욱이 갑상선 기능 저하증의 성별간의 빈도가 다르며, 고 콜레스테롤혈증의 연령에 따라 빈도가 다르므로 성별 및 연령에 따른 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이에 본 연구에서는 갑상선 자극 호르몬(TSH)농도와 고지혈증 인자인 총 콜레스테롤 농도, 중성지방(TG) 농도, 고밀도 지단백(HDL-C) 농도와의 상관관계를 조사하여 불현성 갑상선 기능 저하증의 조기 진단

에 도움이 될 수 있게 불현성 갑상선 기능 저하증과 고지혈증 인자와의 상관관계가 있는지를 알아보고 불현성 갑상선 기능 저하증 환자를 진단시 고지혈증 인자가 유용한지를 조사하여 이 요소를 추가함으로써 불현성 갑상선 기능 저하증을 좀 더 정확하게 진단하는데 도움이 되는지 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 1월부터 2004년 3월까지 3개월 동안 부산 K 내과에 내원한 초진 환자로 갑상선 기능에 이상이 의심되어서 내원한 성인 253명(남자 51명, 여자 202명)을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

갑상선 기능 검사인 T3, free T4, TSH 농도와 고지혈증 검사인 total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol 농도를 구하였으며 TSH 농도와 고지혈증 인자와의 유의성을 알아보기 위해서 TSH 농도를 3개의 군으로 분류하였다. 1군은 TSH 농도가 $<0.4 \mu\text{IU/ml}$ 인 군($N=75$)으로 정상치보다 낮은 군으로 하였고, 2군은 TSH 농도가 $0.4 \sim 3.99 \mu\text{IU/ml}$ 인 군($N=90$)으로 정상 대조군으로 하였으며, 3군은 TSH 농도가 $4 \sim 100 \mu\text{IU/ml}$ 인 군($N=88$)으로 정상치보다 높은 군으로 하였다.

1) 갑상선 기능 검사

먼저 불현성 및 현성 갑상선 기능 저하증군을 구분하기 위해서 환자의 혈액을 채취하여 UNION 32R 냉장 원심 분리기에서 3000rpm으로 10분간 원심 분리했다.

정상범위는 병원에서 대조군 연구를 통해 설정된 값으로 T3는 60~190 $\mu\text{g}/\text{dL}$, free T4는 0.7~1.8 ng/dL , TSH는 0.4~4.0 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 를 기준으로 하였다.

불현성 갑상선 기능 저하증군은 T3, free T4는 정상범위에 들고 TSH는 정상치 이상이라 정의하였고, 현성 갑상선 기능 저하증군은 T3, free T4 둘 중 하나에서 정상치보다 낮고 TSH는 정상치보다 높다고 정의 하였다. 대조군은 T3, free T4, TSH 농도가 정상인 사람 90명을 대상으로 평균값을 구하였다.

① Triiodothyronine (T3)

CIS Bio International사에서 제조한 kit(Radioimmunoassay kit RIA-gnost T3 "coated tube")를 사용하였다. 검사 원리는 anti-T3 항체로 코팅된 시험관에 시료와 ^{125}I 로 표지된 T3를 함께 넣음으로써, 시료에 있는 T3와 표지된 T3가 시험관 표면에 부착되어 있는 제한된 항체에 경쟁적으로 결합하게 한 후 결합한 ^{125}I -T3의 양을 알아봄으로써 시료에 있는 T3의 농도를 조사하는 것이다. 시료에 존재하는 T3가 많을수록 결합하는 ^{125}I -T3의 양이 감소하게 되며, 시료의 T3의 정량은 농도를 알고 있는 standard T3를 이용하여 얻은 standard curve와 비교에 의하여 이루어진다. 또한 T3의 99% 이상이 혈중의 여러 단백질에 결합되어 존재하기 때문에 ^{125}I -T3 tracer와 함께 단백질로부터 T3의 분리를 유도하는 8-amino-1-sulfonic acid (ANSA)를 첨가하여 단백질과 결합된 T3를 분리시킨 후 정량하게 된다.

검사 방법은 항체-coated tube에 각각의 standard, control, serum sample을 micropipette으로 50 μL 씩 바닥에 분주한 후, 각각의 tube에

eppendorff pipette으로 1ml씩 ANSA와 ^{125}I -T3를 포함하는 tracer용액을 첨가했다(처음 sample과 마지막 sample간의 시간차가 최소가 되게 하고 최대 30분 이상 벗어나지 않게 했다). 실온(17~27℃)에서 150~400rpm으로 2시간 동안 수평 Shaker에서 반응시킨 후, 상등액을 제거하고 tube에 남아 있는 방사능을 I-125 channel gamma counter 에서 1분 동안 측정하였다. Standard S₀에서 S₅까지 각각의 tube의 plot 방사능을 측정하여 T3농도가 계산된 cpm으로 standard curve graph 를 그린 후 환자의 serum sample을 standard curve에서 원하는 T3 농도값을 찾아 읽었다.

② Free Thyroxine (free T4)

CIS Bio International사에서 제조한 kit (RIA-gnost FT4)를 사용하였다. 검사 원리는 RIA-gnost free T4는 항체가 코팅된 tube를 이용하여 free T4의 농도를 측정하는 two stage법이다. Serum sample을 1차적으로 tube에 코팅된 polyclonal antibody와 반응시켜 free T4가 항체에 결합하게 한 후 시료를 제거하고 여기에 ^{125}I 로 표지된 tracer T4와 반응시킨 후 항체에 결합한 ^{125}I -T4의 양을 측정하는 것이다. Free T4의 정량을 위해서는 sample대신 농도를 알고 있는 standard T4를 반응시켜 standard curve를 얻었다.

검사 방법은 standard, control, patient serum sample을 1회용 plastic tip을 사용하여 각각 100 μl 씩 코팅 테스트 튜브의 바닥에 분주하였다. Eppendorff pipette 으로 1000 μl 의 incubation buffer를 각각의 tube에 첨가한 후 실온(17~27℃)에서 200~350rpm으로 30분간 반응시켰다. 튜브로부터 반응액을 완전히 제거한 후 I-125 free T4 tracer solution을

1000 μl 씩 각각의 test tube에 첨가 한 후 다시 실온 ($17\sim 27^{\circ}\text{C}$)에서 200~350rpm으로 1시간(± 10 분)동안 반응시켰다. 반응액을 완전히 제거한 후 테스트 튜브의 방사능을 측정하기 위해서 I-125 channel gamma counter에서 1분 동안 측정하였다.

③ Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)

Amerlex hTSH IRMA kit를 사용하여 샌드위치법으로 측정하였으며 이 방법은 항체가 코팅된 튜브에 부착되어 있는 단일 클론 항체와 방사능으로 표지된 다클론 항체를 이용했다. 방사능으로 표지된 다클론 항체와 시료를 함께 단클론 항체로 코팅된 튜브에 분주함으로써 sample이 용액 안에서 방사능 라벨 항체와 반응하는 동안 항원은 코팅된 항체에 부착되고, 반응하지 않은 방사능 표지 항체를 제거한 후 남아 있는 방사능을 측정함으로써 TSH의 정량 분석이 가능하다. 이 때 정량 분석을 위해서 농도를 알고 있는 TSH standard에 의해 calibration curve를 구하여 사용했다.

검사 방법은 사용하기 전에 시약과 표준액을 잘 섞어 실온에서 시약의 온도가 실온 정도가 될 때까지 방치한 후, 라벨된 코팅 테스트 튜브에 standard, control, serum sample을 micropipette으로 각각 100 μl 씩 분주하였다. 각각의 튜브에 ependorff pipette을 이용하여 I-125가 표지된 anti-hTSH antibody tracer를 100 μl 씩의 첨가하였다. 1~2초간 잘 섞은 다음 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 에서 90분간 반응시켰다. 반응액을 완전히 제거한 후 wash buffer 2.5 ml씩을 분주하여 test tube를 2회 세척한 후 I-125 channel gamma counter로 1분 동안 측정하였다.

2) 고지혈증 검사 (Total cholesterol, TG, HDL-C)

환자의 혈청을 HITACHI 7080 생화학 자동화 분석기로 측정하였다. 정상범위는 병원에서 대조군 연구를 통해서 구한 값으로 total cholesterol는 130~240 mg/dl, TG는 34~143 mg/dl, HDL-C는 42~74 mg/dl로 정하였으며 total cholesterol는 220 mg/dl이상, TG는 143 mg/dl 이상, HDL-C는 42 mg/dl 이하면 고지혈증이라 정의하였다. 측정에 사용한 시약은 Daiichi사에서 만들어진 Pureauto S CHO-N kit, TG-N kit, Cholestest N HDL kit로써 제조사의 설명서에 따라 사용하였다.

① Total cholesterol

Sample 3.0 μ l에 시약 1을 260 μ l씩 37℃에서 5분간 반응시킨 후 흡광도 700/600 nm에서 측정하고 난 후 시약 2를 130 μ l씩 37℃에서 5분간 반응 시킨 후 다시 흡광도 700/600 nm에서 측정하였다.

② Triglyceride(TG)

Sample 3.0 μ l에 시약 1을 150 μ l씩 37℃에서 5분간 반응시킨 후 흡광도 700/600 nm에서 측정한 후 시약 2를 75 μ l씩 37℃에서 5분간 반응시킨 후 다시 흡광도 700/600 nm에서 측정하였다.

③ HDL-C

Sample 3.0 μ l에 시약 1을 300 μ l씩 37℃에서 5분간 반응시킨 후 흡

광도 700/600 nm에서 측정하고 난 후 시약 2를 100 μl 씩 37°C에서 5분 간 반응시킨 후 다시 흡광도 700/1000 nm에서 측정하였다.

3. 통계 처리

통계처리 프로그램인 SPAA/PC를 이용하여 두군 간의 농도를 비교하기 위해 Student T-test를 통해서 교차 분석하여 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며 유의수준은 0.5이하로 하였다.

III. 결과

1. 연령별 남녀 현성·불현성 갑상선 기능 저하증 빈도

연구대상자 253명 중에서 96명이 현성·불현성 갑상선 기능 저하증으로 전체의 38%를 차지하였다. 여성 환자 202명 중에서 86명이 현성·불현성 갑상선 기능 저하증 환자였다. 남성 환자 51명 중에서 10명이 갑상선 기능 저하증이었으며, 여성(43%)이 남성(20%)보다 약 2배정도가 높음을 확인 할 수 있었다. 남성의 연령별 갑상선 기능 저하증 빈도는 20세 이하에서는 0%, 20~29세에서 20%, 30-39세에서 30%, 40~49세에서 8%, 50-59세에서 33%, 60~69세에서 10%, 70이상에서는 25%가 갑상선 기능 저하증 환자였다. 50~59세에서 33%로 다른 군보다 높은 편이었으나 별다른 유의성은 찾아 볼 수가 없었다. 여성의 연령별 갑상선 기능 저하증 빈도는 20세 이하 8%, 20-29세에서 30%, 30-39세에서 49%, 40-49세에서 43%, 50-59세에서 46%, 60-69세에서 57%, 70세 이상에서는 29%가 갑상선 기능 저하증 환자였다. 60-69세의 환자들 중에서 현성·불현성 갑상선 기능 저하증 환자의 빈도가 가장 높게 나왔다(Table 3).

Table 3. Frequency of clinical and subclinical Hypothyroidism in different age groups

Age (year)	Total(%)	Male	Female
		hypo/total(%)	hypo/total(%)
20>	2/13 (15)	0/1 (0)	1/12 (8)
20-29	6/25 (24)	1/5 (20)	6/20 (30)
30-39	20/45(44)	3/10(30)	17/35(49)
40-49	20/56(35)	1/12 (8)	19/44(43)
50-59	31/70(44)	3/9 (33)	28/61(46)
60-69	14/33(42)	1/10(10)	13/23(57)
70 <	3/11 (27)	1/4 (25)	2/7 (29)
Total	96/253(38)	10/51(20)	86/202(43)

2. TSH 농도와 total cholesterol 농도의 상관관계

연구 대상자 253명 중 total cholesterol이 >220 mg/dℓ인 환자의 수는 61명으로 전체의 24%를 차지하였다. 혈청 TSH 농도에 따라서 0.4 μIU/ml>(1군), 0.4~3.99 μIU/ml(2군), 4~100 μIU/ml(3군)의 3개 군으로 분류 하여 total cholesterol이 >220 mg/dℓ인 환자의 수를 조사 하였더니 1군에서는 4%, 2군에서는 19%, 3군에서는 35%로써 TSH 농도가 높은 군일수록 Total cholesterol이 증가된 사람 즉 고지혈증이 의심되는 환자의 빈도가 유의하게 높아짐을 확인 할 수 있었다. 이와 같은 현상은 남자나 여자에게 모두 다 나타났으며 남자는 1군에서는 0%, 2군에서는 29%, 3군에서는 50%로 TSH 농도가 증가할수록 total cholesterol이 증가된 사람의 빈도가 높아졌고, 여자도 1군에서는 6%, 2군에서는 22%, 3군에서는 40%로 TSH 농도가 높은 군일수록 total cholesterol이 증가된 사람의 빈도가 높음을 확인 할 수 있었고 전체 남녀를 비교해 볼 때는 여자(26%)가 남자(18%)보다 높은 빈도를 보였으며 3군처럼 TSH 농도가 높은 군에서는 남자(50%)가 여자(40%)보다 높음을 알 수 있었다(Table 4).

Table 4. Frequency of elevated (>220 mg/dℓ) total cholesterol among various TSH groups

TSH concentration (μIU/ml)	Total(%)	Male(%)	Female(%)
0.4> (1군)	3/76 (4)	0/27 (0)	3/49 (6)
0.4~3.99 (2군)	15/81(19)	4/14(29)	15/67(22)
4~100 (3군)	34/96(35)	5/10(50)	34/86(40)
Total	61/253(24)	9/51(18)	52/202(26)

*TSH : Thyroid Stimulating Hormone

3. TSH 농도와 triglyceride 농도의 상관관계

연구 대상자 253명 중에서 triglyceride 농도가 >143 mg/dℓ인 환자는 73명(29%)이었고, TSH 농도를 0.4 μ IU/ml(>1군), 0.4~3.99 μ IU/ml(2군), 4~100 μ IU/ml(3군)의 3개 군으로 분류하여 triglyceride 농도가 >143mg/dℓ인 환자를 조사해 보았더니 1군에서는 20%, 2군에서는 29%, 3군에서는 35%로 TSH 농도가 증가함에 따라서 triglyceride 농도가 >143 mg/dℓ인 환자의 빈도가 증가함을 확인 할 수 있었다.

남녀별 빈도 조사에서는 남자는 1군에서는 30%, 2군에서는 36%, 3군에서는 60%였고, 여자는 1군에서는 14%, 2군에서는 28%, 3군에서는 33%로 TSH 농도가 증가할수록 triglyceride 농도가 증가된 환자의 빈도가 증가하였다. 전체적으로 남자(37%)가 여자(27%)보다 더 높은 빈도를 나타내었고, 특히 3군에서의 남자가 60%로 다른 군에 비해 월등히 높았다(Table 5).

Table 5. Frequency of elevated (>143 mg/dl) triglyceride among various TSH groups

TSH concentration (μ IU/ml)	Total(%)	Male(%)	Female(%)
0.4> (1군)	15/76(20)	8/27(30)	7/49 (14)
0.4~3.99 (2군)	24/81(29)	5/14(36)	19/67(28)
4~100 (3군)	34/96(35)	6/10(60)	28/86(33)
Total	73/253(29)	19/51(37)	54/202(27)

4. TSH 농도와 HDL-C 농도의 상관관계

연구 대상 253명 중에서 HDL-C 농도가 <42 mg/dl인 환자는 40명으로 전체의 16%를 차지하였고, TSH 농도별 0.4 μ IU/ml>(1군), 0.4~3.99 μ IU/ml(2군), 4~100 μ IU/ml(3군)의 3개 군에서 HDL-C 이 <42 mg/dl인 환자의 빈도를 조사해 본 결과 각 군별 빈도는 1군에서는 21%, 2군에서는 11%, 3군에서는 16%로 별다른 유의성을 찾아 볼 수가 없었다. 남녀별로 비교해 보면 남자는 1군에서는 30%, 2군에서는 29%, 3군에서는 20%였고, 여자는 1군에서는 16%, 2군에서는 7%, 3군에서는 15%였으며, 전체적으로는 남자(27%)가 여자(13%)보다 높았으나 각 군 간의 빈도상의 유의성을 찾기는 어려웠으며 2군인 정상 대조군이 갑상선 기능 이상군인 1군과 3군보다 낮은 빈도를 보였다(Table 6).

Table 6. Frequency of elevated (<42mg/dl) HDL-cholesterol among various TSH groups

TSH concentration (μ IU/ml)	Total(%)	male(%)	Female(%)
0.4> (1군)	16/76(21)	8/27(30)	8/49 (16)
0.4~3.99 (2군)	9/81 (11)	4/14(29)	5/67 (7)
4~100 (3군)	15/96(16)	2/10(20)	13/86(15)
Total	40/253(16)	14/51(27)	26/202(13)

*HDL-cholesterol : High Density Lipoprotein-Cholesterol

5. TSH 농도별 고지혈증 인자의 평균값 비교

TSH 농도에 따라 $0.4\mu\text{IU}/\text{mL}$ (>1 군), $0.4\sim 3.99\mu\text{IU}/\text{mL}$ (2군), $4\sim 100\mu\text{IU}/\text{mL}$ (3군)의 3군으로 나누어서 각각의 고지혈증 인자인 total Cholesterol, triglyceride, HDL-C의 평균을 구해 본 결과 total Cholesterol은 1군에서 $150\pm 35.93\text{ mg}/\text{dL}$ 이었고, 2군에서는 $195\pm 37.41\text{ mg}/\text{dL}$ 이었으며, 3군에서는 $211\pm 47.96\text{ mg}/\text{dL}$ 로 TSH 농도가 높아질수록 Total cholesterol 평균값이 증가하였다. 1군과 2군의 P-Value는 0.001이었고, 2군과 3군의 P-Value는 0.015 이었고, 1군과 3군의 P-Value는 0.001로 P값이 0.5이하였으므로 통계상 유의성이 있었다.

Triglyceride는 1군에서 $113\pm 81.04\text{ mg}/\text{dL}$ 이었고, 2군에서는 $115\pm 69.83\text{ mg}/\text{dL}$ 이었으며, 3군에서는 $129\pm 77.62\text{ mg}/\text{dL}$ 로 TSH 농도가 증가 할수록 Triglyceride 농도가 증가 하였다. 1군과 2군의 P-Value는 0.425이었고, 2군과 3군의 P-Value는 0.200이었고, 1군과 3군의 P-Value는 0.190으로 P값이 0.5이하였으므로 통계상 유의성이 있었다.

HDL-C는 1군에서 $52.69\pm 13.25\text{ mg}/\text{dL}$ 이었고, 2군에서는 $58.17\pm 15.22\text{ mg}/\text{dL}$ 이었으며, 3군에서는 $56.38\pm 16.20\text{ mg}/\text{dL}$ 로 정상대조군인 2군이 갑상선 기능 이상군인 1군과 2군보다 높았다. 1군과 2군의 P-Value는 0.816이었고, 2군과 3군의 P-Value는 0.448이었고, 1군과 3군의 P-Value는 0.818로 P-Value값이 0.5이상이었으므로 통계상 유의성이 없었다(Table 7).

Table 7. Comparison of serum lipid profiles of various TSH groups
(Mean±SD)

TSH concentration (μIU/mL)	Total CHO (mg/dℓ)	TG (mg/dℓ)	HDL-C (mg/dℓ)	Number (n=253)
0.4> (1군)	150±35.93	113±81.04	52.69±13.25	75
0.4~4 (2군)	195±37.41	115±69.83	58.17±15.22	90
4~100 (3군)	211±47.96	129±77.62	56.38±16.20	88
1군과2군P-Value	0.001(a)	0.425(a)	0.816(b)	
2군과3군P-Value	0.015(a)	0.200(a)	0.448(a)	
1군과3군P-Value	0.001(a)	0.190(a)	0.818(b)	

* a : P-Value<0.5 (유의성 있음)

* b : P-Value>0.5 (유의성 없음)

5. 현성·불현성 갑상선 기능저하증과 정상 대조군과의 평균값 비교

현성 갑상선 기능 저하증과 불현성 갑상선 기능 저하증군 각각의 total cholesterol, triglyceride, HDL-C의 평균값을 구해본 결과 total cholesterol은 현성 갑상선 기능 저하증군은 219 ± 50.79 mg/dl이었고 불현성 갑상선 기능 저하증군은 198 ± 40.90 mg/dl로 정상 대조군은 183 ± 33.61 mg/dl였으며 정상 대조군보다 모두 높았다. TG는 현성 갑상선 기능 저하증군에서는 137 ± 76.72 mg/dl였고, 불현성 갑상선 기능 저하증군에서는 127 ± 78.48 mg/dl였고, 정상 대조군은 115 ± 69.83 mg/dl였으며, 정상 대조군보다 모두 높았다. HDL-C은 현성 갑상선 기능 저하증군에서는 57.60 ± 15.26 mg/dl였고, 불현성 갑상선 기능 저하증군에서는 54.53 ± 17.61 mg/dl였고, 정상 대조군은 58.17 ± 15.22 mg/dl였으며, 현성 갑상선 기능 저하증군과 불현성 갑상선 기능 저하증군보다 정상 대조군이 높게 나타났다(Table 8).

Table 8. Comparison of the thyroid hormones and lipids in subclinical hypothyroidism and normal control

(Mean $\pm$ SD)

Item	(단위)	clinical (n=53)	subclinical (n=35)	normal control (n=90)	P-Value
T3	($\mu\text{g/dl}$)	64 $\pm$ 11.56	123 $\pm$ 32.04	125 $\pm$ 16.87	0.511(b)
freeT4	(ng/dl)	0.45 $\pm$ 0.25	1.05 $\pm$ 0.35	1.25 $\pm$ 0.21	0.529(b)
TSH	($\mu\text{IU/ml}$)	43.57 $\pm$ 31.76	11.00 $\pm$ 5.96	2.00 $\pm$ 1.08	0.001(a)
Total CHO	(mg/dl)	219 $\pm$ 50.79	198 $\pm$ 40.90	183 $\pm$ 33.61	0.046(a)
Triglyceride	(mg/dl)	137 $\pm$ 15.26	127 $\pm$ 78.48	115 $\pm$ 69.83	0.231(a)
HDL-C	(mg/dl)	57.60 $\pm$ 15.26	54.53 $\pm$ 17.61	58.17 $\pm$ 15.22	0.396(a)

* a : P-Value<0.5 (유의성 있음)

* b : P-Value>0.5 (유의성 없음)

IV. 고찰

갑상선 기능 항진증 또는 갑상선 기능 저하증은 드물지 않은 질환이며 병력 청취나 신체검사만으로는 발견되지 않는 경우가 많다. 따라서 다른 문제로 병원을 방문한 환자나 건강검진 수진자들을 대상으로 선별검사를 시행하는 경우가 많아지고 있다. 이로 인해 건강상 별문제가 없어 보이나 TSH 농도의 이상이 있는 경우들을 흔히 접하게 된다. 이중 불현성 갑상선 기능 저하증은 혈청 TSH 농도는 증가되어 있으면서 free T4, T3농도는 정상이고, 임상적으로 갑상선 기능 저하증의 뚜렷한 증상이 없는 경우를 말한다(11, 12). 그러나 불현성 갑상선 기능 저하증의 임상적 의의가 무엇인지 어떠한 경우에 치료를 해야 하며, 치료를 하면 어떠한 효과를 기대할 수 있는지 등은 아직 명확하지 않다. 1970년대 영국의 특정 지역 주민을 대상으로 조사한 바에 따르면 불현성 갑상선기능 저하증은 성인 남성에서 2.8%, 성인 여성에서 7.5%의 유병률을 보였는데 특히 75세 이상인 여성의 경우에는 17.5%의 높은 유병률을 보였으나, 남성에서는 이러한 경향이 뚜렷하지 않았다. 최근의 미국에서 발표된 대규모 역학 조사에 따르면 9.5%의 유병률을 보였으며, 네델란드에서 중년을 대상으로 조사된 연구에서는 남성에서 1.9%, 여성에서 7.6%의 유병률을 보였다(13).

본 연구에서는 현성·불현성 갑상선 기능 저하증으로 진단된 사람의 비율이 전체적으로는 33%, 남성에 한해서 20%, 여성에서는 43%이었으며 여성이 남성보다 2배 정도 더 높은 비율을 보였다. 60세 이상의 고령에서는 전체적으로 42%, 남성에서 10%, 여성에서는 57%이었으며 여성이 남성보다 5배 정도 더 높은 비율을 보였다. 지금까지의 문헌에서

보다 본 연구에서 갑상선 기능 저하증이 상대적으로 높은 비율을 나타내는 이유는 병원의 특성상 갑상선 기능에 이상이 있는 환자들만이 내원하는 전문병원이기 때문으로 사료되며, 본 연구에서 조사된 비율은 갑상선 기능 이상 환자들 중에서 현성·불현성 갑상선 기능 저하증의 빈도라고 봐야 할 것이다.

갑상선 기능 저하증 환자에서는 total cholesterol 농도와 LDL-C 농도가 증가하고 HDL-C 농도가 감소하여 관상동맥 질환의 발생이 증가한다고 알려져 있다(6). 그러나 불현성 갑상선 기능 저하증 환자에서의 혈중 지질 농도의 변화는 보고자마다 달라 total cholesterol 농도나 triglyceride 농도, LDL-C 농도는 증가하고 HDL-C 농도는 감소하여 관상동맥 질환과 관련이 있다는 보고도 있고 차이가 없다는 보고도 있다(6, 7, 10, 11,). 이는 각 연구마다 불현성 갑상선 기능 저하증의 진단 기준이 확실치 않은 점도 있겠으나 무엇보다도 선정된 연구대상의 분포가 다양했기 때문일 것이다. 혈청 지질 농도에 영향을 미치는 인자로는 나이, 성별, 체중, 폐경여부, 여성호르몬 대체 요법 시행 유무 등이 알려져 있다. 본 연구에서는 환자 253명(남자 51명, 여자 202명)을 대상으로 먼저 TSH 농도와 total cholesterol 농도와 triglyceride 농도, HDL-C 농도와의 상관관계를 알아보고, 현성·불현성 갑상선 기능 저하증군을 나이, 성별에 따라서 total cholesterol 농도나 triglyceride 농도, HDL-C 농도를 대조군과 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, TSH 농도와 total cholesterol 농도와의 상관관계에서는 0.4 μ IU/ml 미만인 군에서는 4%, 0.4~3.99 μ IU/ml 군에서는 19%, 4~100 μ IU/ml에서는 35%로써 TSH 농도가 높은 군일수록 total cholesterol이 증가된 사람 즉 고지혈증이 의심되는 환자의 빈도가 높았고, 이런 현상은 남자나 여자에게 모두 나타났으며 여자(26%)가 남자(18%)보다 높았

다. 각 군의 평균값을 비교해본 결과 TSH 농도가 높은 군일수록 평균 값도 올라갔고 각 군별 P-Value가 0.5이하였으므로 TSH 농도와 total cholesterol 농도 사이에는 통계상의 유의성이 있었다.

둘째, TSH 농도와 triglyceride 농도와의 상관관계에서는 0.4 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 미만인 군에서는 20%, 0.4~3.99 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 군에서는 29%, 4~100 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 에서는 35%로 TSH 농도가 증가함에 따라서 TG 농도가 >143 mg/dL인 환자의 빈도가 증가함을 확인 할 수 있었다. 남녀 별로 비교해 보면 남자(37%)가 여자(27%)보다 더 높은 빈도를 보였으며, 특히 4~100 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 군에서의 남자가 60%로 다른 군에 비해 월등히 높았으며, Triglyceride 농도가 높은 환자는 간 기능에 이상이 있는 환자를 배제 하지 않아서 나타나는 현상 일수도 있을 것이다. 각 군별 평균값을 비교 해 본 결과 TSH 농도가 높은 군일수록 평균값도 올라갔고 각 군별 P-Value도 0.5이하였으므로 TSH 농도와 Triglyceride 농도 사이에는 통계상 유의성이 있었다.

셋째, TSH 농도와 HDL-C 농도와의 상관관계에서는 0.4 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 미만인 군에서는 21%, 0.4~3.99 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 군에서는 11%, 4~100 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 에서는 16%였으며, 남녀별로 비교해보면 남자(27%)가 여자(13%)보다 높았으나 각 군 간의 빈도상의 유의성을 찾아 볼 수는 없었고, 각 군별 평균값을 비교해 본 결과 P-Value가 0.5이상으로 통계상의 유의성이 없었다.

넷째, 불현성 갑상선 기능 저하증군과 현성 갑상선 기능 저하증군을 대조군과 비교 하였을 때 Total Cholesterol에서는 현성 갑상선 기능저하증군이 219 ± 50.79 mg/dL이었고 불현성 갑상선 기능저하증군은 198 ± 40.60 mg/dL로 정상 대조군은 192 ± 33.61 mg/dL였으며 정상 대조군 보다 모두 높았으며, 현성과 불현성 갑상선 기능 저하증군의 P-Value

는 0.5이하($P<0.5$)였으므로 통계상의 유의성이 있었다.

TG는 현성 갑상선기능 저하증군에서는 137 ± 76.72 mg/dl였고, 불현성 갑상선기능 저하증군에서는 127 ± 78.48 mg/dl였고, 정상 대조군은 115 ± 69.83 mg/dl였으며, 정상 대조군보다 모두 높았다. 그리고 현성과 불현성 갑상선 기능 저하증 간의 P-Value는 0.046($P<0.5$)였으므로 통계상의 유의성이 있었다.

HDL-C은 현성 갑상선기능 저하증군에서는 57.60 ± 17.61 mg/dl였고, 불현성 갑상선기능 저하증군에서는 54.53 ± 17.61 mg/dl였고, 정상 대조군은 58.17 ± 15.22 mg/dl였으며, 현성과 불현성 갑상선 기능 저하증군은 정상대조군보다 낮았으며, 현성과 불현성 갑상선 기능 저하증군 간의 P-Value는 0.877($P>0.5$)로 통계상의 유의성은 없었으나, 갑상선 기능에 이상이 생기게 되면 HDL-C 농도가 낮아지는 양상을 보인다는 것을 알 수 있었다.

본 연구결과에서 보는 바와 같이 현성 갑상선 기능 저하증에서 TSH 농도가 증가할수록 혈중 지질 농도의 변화는 total cholesterol 농도, triglyceride 농도가 증가하고, HDL-C 농도는 그 변화가 일정하지 않았으며, 불현성 갑상선 기능 저하증에서도 현성 갑상선 기능 저하증처럼 total cholesterol 농도, triglyceride 농도는 정상 대조군보다 높은 평균 값을 나타내는 것을 알 수 있었고, HDL-C 농도는 변화가 일정하지는 않았으나 갑상선 기능에 이상이 있는 환자는 정상인보다 그 값이 낮아진다는 것을 알 수 있었다. 아직 명확히 결론내리기는 어려우나 불현성 갑상선 기능 저하증이 단지 검사상의 이상이 아니라 건강에 영향을 끼칠 가능성이 높다고 볼 수 있으며, 불현성 갑상선 기능 저하증 환자를 진단하는데 보조적 검사로 고지혈증 검사를 병행하여 갑상선 기능 저하증으로 이행하는 것을 예방할 수 있을 것이다.

앞으로 일시적 이상을 배제하기 위하여 2회 이상의 갑상선 기능 검사를 하고 수개월의 추적 검사를 통해 갑상선 치료를 통해서 변화하는 갑상선 자극 호르몬의 농도 변화에 의한 고지혈증 인자의 농도 변화를 관찰하고, 어떤 경우에 현성 갑상선 기능 저하증으로 이행하는지에 관한 연구가 더 필요할 것이다.

V. 인용 문헌

- (1) 김경아, 정재훈, 김연선, 안규정, 고은미, 민용기. 1997. 무증상 갑상선 기능 저하증에서 혈청 Lp(a) 및 지질 농도의 양상. 대한내분비학회지. 12, 1-7.
- (2) Peter, O., S.G. Geoffre, L.H. Gary, C. Richard and Pasternak. 1994. Frequency of hypothyroidism in adults with serum total cholesterol levels>200mg/dl. Am J Cardiology. 73, 955-957.
- (3) 조정진. 2000. Subclinical thyroid disease. 가정의학회지. 21(1), 10-19.
- (4) 송영기, 오연상. 1995. 갑상선학. 서울. 고려출판사. p. 223.
- (5) Althaus, B.U., J.J. Stab, L.A. Ryff-de, A. Oberhansil and H.B. Stahelin. 1988. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism possible factors for coronary heart disease. Clin Endocrinol(Oxf). 28(2), 157-163.

(6) Cooper, D.S., R. Halpern, L.C. Wood, A.A. Levin and E.D. Ridgway. 1984. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Ann Intern Med. 101, 18-24.

(7) Caron, P.H., C. Calazel, H.J. Parra, M. Hoff, and J.P. Louvet. 1990. Decreased HDL Cholesterol in subclinical hypothyroidism : The Effect of L-thyroxine therapy. Clin Endocrinol. 33, 519.

(8) 한상일, 전효이, 윤영호, 유태우, 허봉렬. 1998. 총콜레스테롤과 증가된 갑상선 자극 호르몬의 관계. 가정의학회지. 19(6), 452-456

(9) Arem, R and W. Patsch. 1990. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism, Arch Intern Med. 150, 2097-2100

(10) Aviram, M., P. Luboshizky and J.G. Brook. 1982. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. Clin Biochem. 15, 62-66.

(11) Elte, J.W.F., A.H. Mudde and A.C.N. Kruseman. 1996. Subclinical thyroid disease. PGM. 72, 141-146.

(12) Vanhalet, L., P. Neve, P. chailly and P.A. Bastenie. 1967. Coronary-Artery disease in hypothyroidism. observation in Clinical myxedema. Lancet. 2, 800-802.

(13) Joseph, G., and M.D. pittman. 1996. Evaluation of patients with mildly abnormal thyroid function tests. AFB. 54, 961-966.

(14) 김경은, 이옥희, 문치현, 이상엽, 김윤진. 2001. 무증상 갑상선기능 저하증 환자에서의 혈청 lipoprotein(a) 및 지질 농도 양상. 가정의학회지. 22(3), 345-351.

감사의 글

처음 대학원 생활을 시작한 것이 었그제 같은데 벌써 졸업이라니, 대학원 생활을 하면서 알게 된 교수님들, 같이 공부하고 생활한 동기생들 정말 잊지 못할 추억으로 남을 것입니다. 그리고 여러 가지로 미흡한 논문이지만, 이 논문이 나오기까지 도와주신 모든 분들께 감사드립니다. 먼저 바쁘신 와중에도 항상 저를 위해 많은 지도와 가르침을 주신 최태진 교수님께 감사드립니다. 언제나 인자한 아버지 같은 이원재 교수님께도 감사드립니다. 그리고 여러 가지로 많은 조언을 해주신 김영태 교수님, 김진상 교수님, 송영환 교수님, 이명숙 교수님께도 감사드립니다. 자료 수집 등 많은 도움을 주신 김병남 선생님, 정태전 선생님, 통계 처리를 도와주신 박형기 선생님 감사드리고, 공부를 계속 할 수 있게 도와주신 직장동료 신행남 선생, 오선영 선생, 박미정 선생, 학창시절을 같이 보낸 학우인 김위중, 최민순, 정해홍, 그리고 저의 가족들, 항상 옆에서 격려 해주고 힘을 북돋아준 승현이한테도 고마움을 표합니다. 그리고 마지막으로 이 논문이 나오기 까지 항상 함께하고 서로를 위해 힘을 북돋아 준 졸업동기 이은주, 김미경, 너무 수고 많이 했고, 같이 졸업할 수 있어서 너무 기쁩니다.