환경인자와 갑상선기능 이상

정현경

단국대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

Environmental Factors and Thyroid Dysfunction

Hyun-Kyung Chung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

갑상선호르몬은 각 기관의 작용을 조절함으로써 신체 기능의 조화를 완성하는 데 중요한 역할을 담당한다. 갑상선호르몬은 몇 개의 단계를 거쳐 합성된 후 표적 기관에서 작용하는데, 다양한 환경인자들이 호르몬 합성과 작용의 단계에 영향을 미침으로써 갑상선기능 이상을 초래한다. 갑상선기능 이상의 대표 질환인 자가면역성 갑상선질환의 발생에 있어서도 여러 환경인자들은 방아쇠 역할을 담당하는 것으로 알려졌다[1]. 따라서 갑상선기능 이상의 병인을 파악하는 데 있어 환경인자의 영향을 분석하는 것이 필요하다.

갑상선기능 이상과 환경인자와의 관계를 생각할 때 염두에 두어야 할 것은 개체의 감수성(susceptibility)이다. 어떤 환경요인이 내분비기관에 영향을 미친다 하더라도, 그것을 받아들이는 개체의 감수성에 따라 기능 이상의 정도는 판이하게 나타날 수 있다. 이와 같은 감수성을 결정하는 가장 중요한 요인은 유전적 소인(genetic predisposition)이며, 실제 갑상선기능 이상을 초래하는 대표적 질환인 자가면역성 갑상선질환들은 상당 부분 유전적 소인의 영향을 받는다. 유전적 요인의 바탕 위에서 환경요인은 발병의 촉매 역할을 하는데, 실제 자가면역성 갑상선질환의 발생에 있어 유전적 소인은 약 70-80%, 환경인자는 적어도 20-30% 정도 기여한다고 한다[2].

유전적 소인 위에 각종 환경인자가 더해질 때 갑상선기능 이상이 시작되는 것으로 생각되고 있다. 암 치료를 위해 IL-2를 투여했을 때 일부 환자에서 갑상선 자가항체가 생성되고 갑상선기능 저하증이 유발되는 것이나, 알레르기성 비염에서 시토카인의 증가에 따라 갑상선 증독증이 재발하는 경향이 있는 점, 그레이브스병이 흡연과 연관 있으며 이는 담배 연기가 유발하는 알레르기성 감작과 시토카인 분비 양상의 변화와 연관된다는 점 등도 환경인자의 중요성을 시사하는 예이다. 갑상선 세포는 갑상선호르몬을 합성하고 분비하는 일과 함께, 각종 면역반응과 연관된 물질을 생산하며, 항원을 제시함으로써 자가면역성 질환의 발생에 적극적으로 참여한다. 유전인자의 바탕 하에 각종 환경인자 자극이 주어지면 갑상선세포의 손상이

초래되고 면역반응이 촉발되며, 이에 대한 면역 억제인자들의 조절이 충분치 못할 경우 자가면역성 갑상선질환이 시작된다. 이후 각종 이차 인자들이 작용하면서 자가면역질환의 진행이 증폭되는데, 이 모든 과정은 유전적 소인과 환경인자의 복합적인 영향 하에 이어진 다[2].

갑상선기능에 영향을 미치는 환경인자는 크게 외부 환경 물질들과 개체 내부의 내인성 인자(endogenous factors)로 구분할 수 있다. 내인성 인자는 유전적 소인이 동일하거나 유사하더라도 환경인자에 대한 개체의 반응이 달라지는 것을 설명하는 요소이다. 내인성 인자는 각 개체가 가지고 있는 특성이며, 외부 환경과 밀접하게 연관되어 있지만 다분히 그 개체만의 고유한 상태로 이해된다. 대부분의 내인성 인자들은 고정적이지 않은 경우가 많고 시간이 흐름에 따라 유동적으로 변화할 수 있는데, 임신과 출산, 영양상태, 사춘기나 갱년기, 여성과 남성의 차이, 흡연여부, 감정적 취약성(emotional vulnerability) 등과 함께, 일생 중 경험하게 되는 주요 사건(major life event)나 강한 스트레스 경험 등도 포함된다. 정도를 수치화하기 어렵다는 점 때문에 스트레스와 관련된 갑상선기능 이상을 객관적으로 연구하는 것에는 제약이 따르지만, 극심한 공포 상황과 같은 심리적 스트레스와 중한 질환을 앓는 등의 신체적 스트레스 모두 갑상선기능에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 강한 스트레스가 주어지면 시상하부-뇌하수체-부신 축이 자극되면서 면역관련 호르몬의 분비가 바뀌고, 잘 알려진 스트레스 관련 단백질 heat-shock protein이 증가하는 등 신경-내분비-면역계가 상호작용하면서 자가면역성 갑상선질환이 발생하는 것으로 생각된다[3].

내인성 인자와 함께 갑상선기능에 영향을 미치는 외부 환경물질

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

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.

은 여러 종류가 알려져 있다. 산업화가 진행하면서 대두되기 시작한 각종 환경 호르몬과 공해물질, 유해 화학물질들은 내분비 기관, 특히 성호르몬과 관련이 깊다고 알려져 있지만, 일부 물질들은 갑상선 기능의 항상성을 흔들기도 한다. 로켓 추진제나 윤활유, 전자 관련 생산공정에서 부산물로도 생성되는 perchlorate는 iodide uptake 과정을 억제하며, 환경 폐수와 연관된 염화페비닐(polychlorinated biphenyls)은 갑상선에서 thyrotropin stimulating hormone (TSH) 수용체의 기능을 억제한다. 각종 유기성 공해물질들도 갑상선질환의 발생과 연관이 깊고, 플라스틱 소재에 광범위하게 사용되는 phthalate 계열 물질들은 갑상선호르몬의 합성 및 결합단백과의 작용, 표적세포 내로의 유입과정 등 갑상선호르몬 합성의 다양한 과정에서 지장을 초래한다[4]. 이들 물질들이 갑상선기능에 미치는 유해성을 병태생리적 측면에서 규명하는 일은 간단치 않은 일이지만, 점차 늘어가는 환경 내 독성물질에 대한 우려를 생각할 때 우리나라에서도 관련 연구가 시급한 실정이다. 이와 함께 기후변화나 지구 온난화, 바닷물 오염 등 지구 전체 환경을 아우르는 변화까지도 갑상선기능에 영향을 미칠 수 있다[5]. 각종 미량원소들, 특히 셀레늄이 중요한 작용을 하는데[1], 셀레늄은 항산화 작용과 면역 조절 등 여러 작용을 담당하며, 탈요오드 효소의 구성 성분으로써 갑상선호르몬 대사에 참여한다. 요오드 결핍과 셀레늄 결핍이 동반되면 갑상선기능 저하증이 더욱 심해지는 것으로 알려져 있다. 콩류에 포함된 soy 성분도 갑상선과산화효소의 활성을 억제하는 등 갑상선기능과 연관된 물질로 받아들여지고 있다[2].

위에서 지적인 각종 물질 이외에 갑상선기능에 영향을 미치는 가장 대표적인 환경인자는 요오드이다. 갑상선호르몬 합성의 주 재료인 요오드는 인체 내 합성이 불가능하므로 섭취량의 많고 적음에 따라, 또 흡수 정도에 따라 갑상선기능에 절대적인 영향을 미친다. 요오드 섭취는 자가면역성 갑상선질환의 발생과도 밀접한 연관이 있는데, 요오드 결핍 지역에서 요오드 공급 후 갑상선 자가항체의 빈도가 증가하며, 실험 동물에 요오드를 다량 투여하면 갑상선염 빈도가 증가하는 등의 연구결과가 그 증거이다[3]. 또한 갑상선 연구 분야 중 전 세계적인 요오드 영양 상태를 파악하고 적절히 보충하기 위한 방법을 모색하는 노력이 주목을 받는 것도 이런 이유일 것이다. 요오드는 갑상선기능에 영향을 미치는 다른 환경인자의 유해성 정도를 결정하기도 한다. 즉, 같은 환경요소에 노출되었다 하더라도, 요오드 부족 상태에 있는 개체와 충분한 요오드가 공급된 상태의 개체와는 반응이 전혀 다르게 나타날 수 있다. Perchlorate에 노출된 여성 중 요오드 섭취가 충분했던 지역과 그렇지 않은 지역에서 각각 갑상선기능에 미치는 영향이 다르게 나타나는 점 등이 그 예이다[1]. 따라서 요오드 관련 영양상태를 파악하는 것은 여타 환경인자의 영향을 분석할 때 기본 전제가 된다.

본 호에 게재된 Kim 등[6]의 논문은, 북한 이주민 여성이라는 특수 집단을 대상으로 갑상선기능을 살펴보고 있다. 북한 이주민들은

우리와 동일 민족이므로 유전인자에 따른 개체의 감수성을 동일 선상에 두고 각종 환경인자가 갑상선기능에 미치는 영향을 엿볼 수 있다는 점에서 흥미로운 연구이다. 여러 환경인자 중 먼저 북한 이주민들의 요오드 영양 상태는 남한 거주자들과 상당 부분 달랐을 것으로 생각된다. 북한 거주 당시의 영양 상태에 대한 정확한 자료가 없으므로, 이들의 과거 요오드 섭취 정도나 남한으로 이주 후 섭취량의 변화를 정확히 가늠하기는 어렵겠으나, 이들에서 향후 요오드 섭취 정도를 추적 조사하면서 갑상선기능의 변화를 확인한다면 어떤 경향성을 발견할 수 있지 않을까 생각한다.

요오드 영양 상태 이외에도 이들 북한 이주민들이 경험하였을 것으로 생각되는 환경적 인자는 다양하다. 이들이 각종 위협과 두려움 속에 이주를 감행할 당시 겪었을 정신적 스트레스, 이주 후 남한의 산업화된 환경에서 새롭게 노출되었을 각종 환경 관련 독성물질의 영향과 문화적인 충격이 주었을 심리적 불안정감 또한 내분비계 전반에 영향을 주었을 것으로 짐작된다. 이들 북한 이주민들과 동일한 상황은 아니지만 유사한 경우로 독일 통일 전후 이주민을 떠올릴 수 있는데, 이들 중 심리장애를 진단받은 환자들이 상당수였으며, 이들에게서 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 기능 장애 및 갑상선기능의 약화가 확인되었다[7]. 이번에 소개된 연구는 북한 이주민 중 자발적으로 검진에 응한 사람들만 대상으로 했으며, 이들에서 갑상선기능 이상의 유병률이 일반적으로 알려진 국내 유병률과 크게 다르지 않았고, 갑상선 자가항체 양성률 또한 유사한 결과를 보여주고 있다. 다양한 환경인자의 영향에도 불구하고 우려만큼 심각한 갑상선기능 장애가 초래되지 않았던 것은, 대상이 되었던 북한 이주민들에서 갑상선의 보상기전이 상당히 굳건했던 결과로 생각된다. 하지만 북한 이주민이라는 공통점을 가졌다 하더라도 각 개체가 지닌 내인성 인자들은 다양할 것이므로, 이들을 각종 특성에 따라 세분화하여 갑상선기능의 변화를 살펴보는 것도 흥미로운 것이다.

환경인자와 갑상선기능의 관련성을 살펴볼 때 반드시 염두에 두어야 하는 것은, 확인된 갑상선기능의 이상이 환경인자의 자극으로부터 정상 갑상선기능을 유지하려는 생리적 보상기전(compensation)인지, 환경인자의 유해성(adverse event)으로 인하여 갑상선기능이 손상을 받은 것인지를 감별해 내는 것이다. 어떤 인자가 갑상선기능에 교란을 초래하였을 때, 인체가 보이는 첫 번째 반응은 갑상선자극호르몬 농도를 조절함으로써 혈중 갑상선호르몬 농도를 최대한 정상에 가깝게 유지하는 것이다. 이런 관점에서 무증상 갑상선기능저하 상태, 즉 갑상선호르몬은 정상 농도를 유지하면서 갑상선자극호르몬 수치만 변동을 보인 상황은, 현중 갑상선기능 저하증으로 진행되는 과정 중의 초기 단계일 수도 있지만, 각종 환경인자들의 자극으로부터 정상 갑상선기능을 유지하기 위한 자체 방어기전이 시작된 것으로 해석할 수도 있다. 이들의 갑상선기능을 장기간에 걸쳐 관찰하고 그 변화 추이를 확인하는 것이 환경요인의 영향을 보다 뚜렷하게 이해하는 방법이 될 것이다.

갑상선기능에 영향을 미치는 환경인자는, 서서히 그리고 미미하게 작용하는 인자들로부터 방사능 누출 사고 등과 같이 급작스럽고 치명적인 환경요인까지 다양하다. 북한 이주민의 경우에도 '이주'라는 환경적 변화 과정 중에 미약하지만 지속적으로 주어졌을 각종 스트레스와 함께, 급작스럽게 노출된 여러 가지 환경인자들로부터도 많은 영향을 받았을 것으로 생각된다. 비교적 직접적이고 치명적인 외부 환경인자 중 가장 잘 알려진 것은 방사능 관련 분야이다. 히로시마 원자폭탄 투하나 체르노빌 원전 사고 등 급작스럽고 치명적인 방사능 누출 사고를 접한 후 인근 지역 주민들에서 다양한 갑상선기능 이상이 나타났다[1]. 방사능 누출은 갑상선기능 저하, 갑상선결절 및 갑상선암 발생과 뚜렷하게 연관되어 있으며, 방사능 누출 사고 당시 사고 지역과 접근 정도, 개체의 연령, 성별, 요오드 섭취량, 방사능 누출 후 시간적 흐름에 따라 그 영향의 정도가 다르게 나타난다. 일본의 원폭 투하 이후 상당 기간 갑상선 자가면역질환의 발생률이 현저하게 증가하였지만, 최근에 발표된 장기 관찰의 결과는 갑상선질환의 증가 경향이 지속적으로 이어지지는 않는 것으로 확인되었다[8]. 따라서 방사능 누출 이후 자가면역성 갑상선질환의 발생에 결정적인 영향을 미치는 일종의 시간적 범위가 있는 것으로 보인다. 이는 방사능 누출 후 지속적으로 발병률의 증가를 나타내는 갑상선결절, 갑상선암 등과는 다른 양상이다.

비교적 최근 일본에서 발생한 후쿠시마 원전사고와 관련하여 일본과 가까운 우리나라에서도 건강상 우려가 많고, 특히 갑상선기능에 미칠 유해성에 대한 두려움이 적지 않은 실정이다. 현 시점에서 우리가 처한 환경적 인자들의 상태를 정확하게 파악하고 예측 가능한 상황에 대해 최선의 대처 방안을 마련할 필요가 있다. 물론 다양한 환경인자들이 상호 간 복합적으로 얽혀 있어 각각의 인과관계를 증명하고 병인을 이해한다는 것이 쉽지 않은 일이다. 그러나 비록 상세한 기전을 밝힐 수 없다 해도, 환경인자와 갑상선기능 사이의 연관성을 확인하는 관찰 연구만으로도 중요한 의미를 가질 것으로 생각된다. 관찰 연구들의 결과를 바탕으로 다양한 환경인자들을 찾아

내고, 특히 주목해야 할 인자들을 우선적으로 감별함으로써, 보건 측면의 바람직한 대처방안이나 예방안을 우선 제시할 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 이와 같은 작업에는 의학적 관심뿐 아니라 보건, 환경관련, 법률적 장치에 관한 고려도 함께 요구된다. 우리가 함께 살아가고 있는 지역, 국가, 나아가 지구 전체의 환경에 대해 광범위한 시각을 갖고, 다양한 인구집단에서 갑상선기능에 미치는 환경적 영향에 관하여 함께 고민하는 노력이 필요한 때이다.

참고문헌

1. Brent GA: Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 20:755-761, 2010
2. Cho BY: The clinical thyroidology. 3rd ed. pp285, Seoul, Korea Medical Book, 2010
3. Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B: Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr* 75:157-165, 2011
4. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM: Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 154:599-611, 2006
5. Duntas LH: Climate change, the butterfly effect, and the thyroid. *Thyroid* 17:287-288, 2007
6. Kim JH, Park SA, Kim NH, Ahn JH, Kim YJ, Cho MJ, Lee YJ, Yoo HJ, Kim HY, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG: Thyroid dysfunction of North Korean women living in South Korea, focusing on subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Metab* 27:200-207, 2012
7. Bauer M, Priebe S, Kürten I, Gräf KJ, Baumgartner A: Psychological and endocrine abnormalities in refugees from East Germany: part I. prolonged stress, psychopathology, and hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity. *Psychiatry Res* 51:61-73, 1994
8. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K: Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295:1011-1022, 2006