갑상선 자극 호르몬의 임상적 의의와 정상농도에 대한 소고

포천중문의대 내분비내과

조용욱

Clinical Implication of Serum TSH Concentration

Yong-Wook Cho

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pochon Cha University

서 론

갑상선자극호르몬(TSH)은 뇌하수체에서 분비되어 혈액 내의 농도가 유리 T_4 (fT₄)와 역log/선형관계를 보이면서 fT₄ 보다 훨씬 예민하게(약 50~100배) 갑상선기능의 변화를 반영하는 호르몬으로[1], 실제 임상에서 뇌하수체-갑상선축의 기능이 정상이고, 갑상선상태가 안정된 환자에서 갑상선기능의 유무를 알아내기 위한 일차적인 선별방법으로 가장 널리 사용되고 있다. 최근 들어 불현성 갑상선기능이상인 환자가 적지 않고, 심혈관계의 이상을 초래하며, 이들을 조기 치료함이 임상적으로 유용하다는 사실들이 밝혀지면서, TSH 농도의 정확한 측정 및 정상농도범위에 대한 중요성이 많이 증가하고 있고, 최근의 관련 학회에서도 중요한 의제로 다루어지고 있다[2~4].

TSH 농도 측정을 위해 과거에 사용하던 방사면역 측정법(RIA)은 예민도가 낮아서 TSH 농도를 1 mIU/L 정도까지만 측정할 수 있었기 때문에, 일차성기능저하증이나 뇌하수체 TSH 분비종양 등 TSH 농도가 증가하는 경우에는 유용하였으나, TSH 농도가 낮은 갑상선기능항진증이나 비갑상선질환의 진단에는 별 도움이 되지 못하였다. 1980년대에 들어서 2세대 측정법으로 면역계수측정법(IMA)이 도입되면서 예민도가 향상되어 0.1 mIU/L까지 측정하게 되었고, 이후로도 계속 발전되어 3세대 IMA는 0.01 mIU/L까지, 4세대 IMA는 0.001 mIU/L까지도 측정이 가능하게 되어, 이제는 불현성 갑상선기능항진증의 진단, 심한 갑상선기능항진증(> 0.01 mIU/L)은 물론 경한 갑상선기능항진증과 non-thyroidal illness (비갑상선질환) (0.01~0.1 mIU/L)의 감별이나 갑상선 호르몬 투여 시보다 정확한 용량조정이 가능하게 되었고, 이에 따라 TRH 자극검사의 필요성은 점점 줄어들고 있다[5~7].

TSH 정상농도의 상한선은 측정방법의 민감도와 특이도가 개선되면서 과거의 10 mIU/L에서 4.0~4.5 (다른 보고,

3.9~5.5) mIU/L로 낮아졌고, 거의 대부분의 사람들이 2.5 mIU/L 이하에 있다. TPO 항체가 양성인 환자까지 포함한 경우에, TSH의 평균농도는 1.3~1.4 mIU/L이고, 하한선은 0.3~0.5 mIU/L, 상한선은 3.9~5.5 mIU/L 정도이다[8].

TSH 분비 및 조절

TSH는 뇌하수체 전엽에서 분비되는 분자량이 약 28,000 달톤인 당단백질 호르몬으로, 약 15%가 탄수화물이며, α -subunit과 β -subunit로 구성되어 있고 α -subunit는 LH, FSH, hCG 등의 성선 자극 호르몬(gonadotropin)과 거의 동일한 아미노산 배열을 갖고 있다. TSH의 특이적인 생리적 활성은 β -subunit의 다양한 특징에 기인한 것이며 호르몬이 아단위로 분리되면 생리적 활성은 나타나지 않는다. TSH는 갑상선 호르몬 T_4 와 T_3 의 생성과 분비를 자극하며, TSH분비는 낮은 T_3 및 T_4 농도와 갑상선자극호르몬유리호르몬(TRH)에 의해 촉진되고, T_3 와 T_4 농도 상승에 의해 억제된다.

TSH는 8~14분마다 박동적으로 분비되며, 야간증가(nocturnal surge) 현상 동안에는 박동적 분비의 높낮이가 커지며, 일차성 갑상선기능저하증에서는 밤에는 변하지 않지만 낮 동안에 커진다[1,9,10]. 박동적 분비의 크기는 평균 0.6 mIU/L이며 박동적 분비의 반 이상이 오후 10시~오전 4시 사이에 나타난다. TSH의 평균농도는 1.6 ± 0.6 mIU/L이고 잠자기 수 시간 전부터 증가하여 오후 10시부터 오전 4시 사이에 높는데, 오전 2시에 TSH의 농도는 3.1 ± 1.3 mIU/L이다. 잠에서 깨어나기 직전이나 직후부터 낮아지기 시작하여 오전 11시경에 가장 낮다. TSH 야간 증가가 일어나는 동안에도 갑상선호르몬의 증가는 없는 것으로 보아 야간에 분비되는 TSH의 생물학적 활성도는 낮을 것으로 생각된다[11]. 늦저녁 높을 때의 농도와 낮의 낮을 때의 농도가 대략

50~100%의 차이가 나며, 간혹 가장 높을 때에는 정상범위를 벗어나는 경우도 있다[1]. 공복상태에서 오전 7:30~9:00시 사이에 측정된 TSH 농도에 비해서 식사 후 10:30~12:00시 사이에 측정된 TSH 농도가 26.4% 낮고, 실제로 공복에 검사한 결과 불현성 갑상선기능이상으로 분류되었던 환자의 일부가 식후에 측정된 결과 정상으로 다시 분류되는 경우도 있다[12]. 야간증가는 잠을 자지 않으면 더욱 커지며, 일차성 갑상선기능저하증에서는 유지되지만 이차성 기능저하증이나 심한 비갑상선 질환에서는 소실된다. 정상인에서는 보이지 않지만, 갑상선기능저하증으로 갑상선호르몬을 복용하고 있는 환자에서는 계절적인 변화도 있어 이들 환자에서는 겨울이 여름보다 높다[13].

TSH의 분비는 당질코르티코이드나 도파민의 투여, 또는 somatostatin이나 IGF-1, 세로토닌, 코르티솔 및 도파민 등의 분비 증가, TNF, IL-1 그리고 α 1-adrenergic에 의해서 억제되며, 에스트로겐이나 α 2-adrenergic에 의해서 증가된다. 에스트로겐이 TRH에 대한 TSH의 분비를 증가시키고, 안드로겐은 감소시키지만 남녀간의 TSH 농도 차이는 없다. metyrapone에 의해서 11- β hydroxylase가 억제되면 TSH 농도는 약간 증가하는 것으로 보아 코티솔이 TSH 분비를 억제하는 것으로 보이며[14], 고농도의 glucocorticoid를 투여하면 기저 TSH 분비가 억제되고 야간 증가현상도 사라진다. 이는 우울증, 큰 수술, 비갑상선 질환 등에서 TSH의 농도가 감소하는 이유가 코르티솔의 증가에 의한 2차적 현상임을 의미한다[15]. 그러나 metyrapone으로 코르티솔의 일중변동을 없애면 박동적 TSH 분비의 진폭은 감소해도 TSH의 일중변동은 없어지지 않는다[16]. TRH분비가 TSH 박동적 분비에 선행하지는 않으며 도파민은 TSH의 야간증가를 없앤다. 도파민은 생리적으로 중요한 TSH 분비억제 물질이다[1]. 도파민을 지속적으로 투여하면 TSH 분비가 감소되고, 투여를 중단하거나 metoclopramide를 투여하면 TSH 농도가 증가한다[17]. dobutamine을 정주하면 TSH 농도가 약 10~15% 감소한다. 한편 도파민이 TSH를 억제하는 현상이 낮보다 밤에 높은 것으로 미루어 볼 때, TSH의 야간증가는 도파민에 의한 억제작용이 감소되어 나타나는 현상은 아닌 것 같다. 도파민이 박동적 TSH 분비의 폭을 감소시키는 것으로 보아 도파민은 TSH의 농도가 변하는 것을 최소화 시켜 갑상선기능을 일정한 상태로 유지해 주는 역할을 한다고 생각된다[1,18]. pinealectomy 후에 갑상선의 무게가 증가하고 [19], 계속적으로 빛에 노출되면 T4의 분비가 20%가량 증가한다[20]. 또한 계속적으로 어둠에 노출되면 갑상선 무게와 T4가 감소하고 이는 pinealectomy 후에 없어지는 것으로 보아 melatonin이 갑상선기능을 억제한다고 생각된다[21,22]. 또한 type II deiodinase의 활성도는 빛에 노출되면 억제가 된다[21]. Phenytoin과 carbamazepine 등의 항경련제는 T4의 대사 및 결합단백질과의 결합을 억제하여 T4 농도를 낮추는

데 이에 비하여 TSH 농도가 정상인 것으로 보아 이들 약제가 TSH 분비도 억제한다고 생각된다.

동물에서 낮은 기온에 노출되면 말초조직에서는 갑상선 호르몬의 필요가 증가함으로 인해서, 갑상선증대, 호르몬분비 및 배설증가가 나타난다. 낮은 온도는 paraventricular nucleus에서 TRH 유전자 발현과 TRH의 분비를 증가시킨다[23]. 신생아에서 출생 직후 수 시간 동안 TSH 농도가 급격히 증가하는데 이러한 현상이 출생 후 신생아의 체온을 알맞게 유지시키면 예방되는 것을 보아, 출생 후의 체온감소가 신생아 TSH surge의 원인이라고 생각하고 있다[24,25]. 또한 α -adrenergic을 억제하면 TRH 분비가 일어나지 않는 것으로 보아 α -adrenergic이 온도에 의한 TRH 분비변화를 조절한다고 생각하고 있다[26].

정상 TSH 혈청 농도와 고려사항

TSH는 뇌하수체에 이상이 있는 상황에서는 물론 정상적인 상태에서도 epitope가 다른 TSH 이성체가 분비될 수 있다[5]. type II deiodinase 활성도의 변화로 TSH 분비 역치가 재조정되기도 하며, 중추성 갑상선기능저하증에서는 glycosylation의 양적 이상으로 활성이 감소된 TSH 이성체가 분비된다[27~29]. 또한 TSH 측정 시에 세척단계에서 생기는 기술적인 오류나 heterophilic anti-mouse antibody (HAMA) 같은 interfering substance에 의해 비정상적으로 높게 측정될 수 있다[30,31]. 만일 TSH가 의외의 결과로 나왔다면 우선 검체가 맞는지 확인해 보고, 검체가 맞다면 재측정을 해보고, 그래도 이상하면 다른 제품을 사용하는 다른 실험실에 의뢰해 보고, 만약 50% 이상 차이가 난다면 interference substance가 있을 것을 의미한다. 기술적인 오류가 아니라면 TSH의 생물학적 활성도를 측정해야 한다. 만일 TSH 농도가 예상외로 낮다면, TRH 자극시험을 시행하여 기저치보다 2배 이상 또는 4 mIU/L 이상 증가하거나[32], 만일 TSH가 예상외로 높다면 T3 (200 μ g)나 T4 (1 mg)를 투여하여 TSH가 48시간에 90% 이상 억제되면 TSH의 생물학적 활성도는 정상으로 판단한다.

TSH의 정상 혈청 농도는 미국의 경우 요오드섭취가 충분하고, TPO 항체나 thyroglobulin 항체가 없고, 눈에 보이는 갑상선비대증이나 갑상선질환의 과거력 또는 가족력이 없으며, 갑상선기능에 영향을 주는 약을 복용하지 않는 정상인을 대상으로 한 연구에서 0.4~4.0 mIU/L (평균과 중앙값은 1.0~1.5 mIU/L)로 보고되어 있다[8,33]. 그러나 TPO 항체가 음성인 불현성 갑상선기능이상 환자들이 포함되어 있기 때문에 TSH 농도는 정규분포를 보이지 못하고 TSH 농도가 2.5~4 mIU/L에서 비대칭적으로 왜곡되어 있다[34].

TSH 정상 농도의 하한선은 대략 0.2~0.4 mIU/L로 생각된다[30]. 최근 연구에서 0.1~0.4 mIU/L에서는 갑상선 호르

몬이 많다는 것을 의미하고, 특히 이 범위의 노인들에서 심방세동이나 심혈관계 사망률이 증가한다는 보고들이 있는 만큼[35,36], 정상적인 TSH 농도를 좀더 명확히 하여 불현성 갑상선기능이상 환자나 가능성이 높은 환자를 구별하여 치료함으로써 심혈관 질환의 발생이나 악화를 예방할 필요가 있다. 최근에는 TSH 농도가 0.45 mIU/L 이하인 경우에는 불현성 갑상선기능항진증으로 분류하지는 의견도 있다[2,37]. 또한 TSH 농도가 2 mIU/L 이상이면 향후 20년 동안 갑상선 기능저하증 발생의 가능성이 많고, 이는 TPO 항체의 역가가 높은 사람에서 더 잘생기지만 TPO 항체가 음성인 사람의 경우에도 위험도가 높다. 처음 측정 시보다 TSH 농도가 증가되고 있거나 TPO 항체가 양성인 경우에는 8배 정도 갑상선기능저하증으로 진행되며, 만일 두 가지가 모두 있는 경우에는 가능성이 40배로 높아진다[38].

최근 들어 TSH 농도가 2 mIU/L 이상이면 갑상선기능저하증 발생 가능성이 높고, 95% 이상의 정상인의 TSH 농도가 < 2.5 mIU/L인 것을 감안하여, TSH 농도의 정상범위를 0.4~2.5 mIU/L로 하는 것이 대체적으로 타당한 범위로 제안되고 있다. 그러나 55세 이상의 불현성갑상선기능저하증 환자를 32개월 추적검사한 결과 TPO 항체가 음성이었던 환자의 61%, 양성이었던 환자는 30%에서 TSH 농도가 정상으로 환원되었다는 보고[39]도 있어, 정상 TSH 농도의 범위를 현행대로 하지는 의견도 있다[40].

우리나라의 경우, 본원에서 종합건강을 위해 내원한 환자 중에서 정상으로 판명된 사람 중 사계절을 골고루 한 2,193 명을 대상으로 오전 9시부터 12시 사이에서 TPO 항체의 유무와는 관계없이 측정한 TSH 농도는 평균 1.86 mIU/L (중앙값 1.89 mIU/L)이었고, 미국의 경우와 비슷하게 정규분포에서 왼쪽으로 치우치는 곡선을 보였다(Fig. 1).

Fig. 1. 한국인의 정상 혈청 TSH 농도(mIU/L).

갑상선기능 선별검사로 TSH 농도측정의 임상적 의의

갑상선기능의 변화에 TSH가 가장 민감하게 변하고, 갑상선 질환을 배제하기 위한 음성 예측도가 가장 높기 때문에, 보행이 가능한 정상적인 사람에서 갑상선기능이상을 선별하는데 TSH 농도가 가장 좋은 지표가 된다. TSH 농도측정법은 기능적 민감도가 0.02 mIU/L 이하가 되어야 정상과 불현성 갑상선기능이상을 감별할 수 있다. 갑상선기능이상을 알아보기 위한 선별검사는 아직 정설은 없지만 미국갑상선 학회에서는 35세부터 5년마다 검사하는 것을 권장한다[41]. 불현성 갑상선기능이상의 임상적 의미가 더 명확해지면 선별검사에 대해 더 구체적인 견해가 모아지리라 생각한다. 최근에는 불현성 갑상선기능이상을 치료하지 않는 경우에 심혈관계 사망률 증가나 특히 임신 중인 기능저하증 산모의 자녀들은 평균 지능이 낮다는 보고들이 있어 갑상선기능이상의 조기발견과 적극적인 치료를 권장하는 추세이다[42].

FT₄는 정상이면서 TSH 농도가 이상이 있는 불현성갑상선 기능이상은 저하증의 경우에는 10%까지, 항진증은 2% 정도의 빈도로 나타난다. 미국의 NHANES III의 보고를 보면 모든 나이를 통틀어서 갑상선기능저하증 환자의 유병률은 4.6% (overt는 0.3%, subclinical은 4.3%), 기능항진증은 1.3% (overt 0.5%, subclinical 0.8%)이며, 유병률은 남녀 모두 나이가 증가하면서 현저히 증가한다[34]. 국내의 경우에는 TSH 농도의 상한선을 5 mIU/L, 하한선을 0.3 mIU/L로 보았을 때 불현성 갑상선기능저하증은 1,000명당 18.2명(남자 11.2명, 여자 26.7명), 항진증은 1,000명당 12.4명(남자 11.8명, 여자 13.0명)으로 외국의 경우에 비해서 약간 낮은 빈도를 보인다[43].

TSH 농도가 높은 것이 확인되면 TPO 항체를 측정하여 갑상선 질환의 자가면역성 여부를 알아본다[44]. 만일 TPO 항체가 양성이라면 역가가 높을수록 더 빠르게 갑상선기능저하증으로 진행할 가능성이 있다. TSH농도가 5~10 mIU/L인 환자들은 매년 TPO 항체의 유무에 따라서 각각 4.3%와 2.6%에서 현성 갑상선기능저하증으로 발전되며, 20년 뒤에는 각각 55%, 33%에서 갑상선기능저하증으로 발전한다[34]. TSH 농도가 0.05~0.4 mIU/L는 현성갑상선기능항진증으로 진행이 적지만 0.01 mIU/L 이하인 경우에는 연 10%까지 갑상선기능항진증으로 진행한다[45,46].

나이가 들면서 TSH 농도가 높은 낮은 간에 갑상선 기능 이상이 젊은 사람에 비해서 많이 나타난다. 그러나 정상적으로 TSH는 T₃가 나이가 들면서 감소하는 정도에 비해서는 변화가 적다[5]. 노인들은 대부분에서는 TSH 분비가 감소하지 않지만, 일부에서는 뇌하수체에서 T₄의 T₃ 전환 증가, thyrotroph에 의한 T₄ 흡수 증가 등의 이유로 갑상선호르몬에 의한 TSH 분비 억제 역치가 변화되어 TSH 분비가 감소

된다. 보행이 가능하며 신체적으로 정상인 노인의 2.5% 정도에서 fT_4 가 낮음에도 TSH 농도는 정상이었다는 보고가 있다[47]. 노인의 5%에서 TSH가 낮고, TRH에 의한 TSH 분비반응이 낮다는 보고도 있다. 일중변동은 남아 있지만 박동적 분비의 진폭이 감소되는데, 이는 노화에 따라서 생기는 갑상선호르몬 필요의 감소에 적응하기 위한 변화로 생각하고 있다[48]. 낮은 TSH 농도는 원인에 상관없이 심혈관계 질환으로 인한 사망률이 높다는 보고들이 많아서 낮은 TSH 농도를 보이는 노인은 적극적인 추가 검사를 시행한다. TSH 농도가 낮은 노인이 약물 복용력이 없고, 갑상선비대증이 없다면, 4~6주 후에 TPO 항체와 같이 TSH 농도를 재검하고 만일 TPO 항체가 양성이라면 자가 면역성 갑상선 질환을 생각해야 한다.

커다란 스트레스나 급만성 질환 등 비갑상선 질환에서는 TSH 농도가 감소하고 야간 증가현상도 감소하며, 심한 경우에는 야간증가현상이 사라진다. 그러나 TRH 투여 후 TSH 반응은 정상이다[49]. TSH가 감소하는 기전으로는 TRH, 코티솔, opioid, 도파민, 소마토스타틴, 랩틴, 싸이토키인 등의 변화에 의한 영향으로 설명한다[1,50]. paraventricular nucleus에서 TRH mRNA가 감소되어 있고, TSH의 glycosylation 이상을 보인다는 보고도 있다[51,52]. TSH는 양적으로 분비가 저하될 뿐 아니라 질적인 변화도 볼 수 있다. TRH 자극 후 TSH에 의한 T_3 의 반응을 조사한 결과 T_3 의 반응이 저하되는 것으로 보아 TSH의 생물학적 작용이 저하되었을 가능성이 지적되었다. 기아상태에서는 T_3 가 감소함에도 불구하고 TSH의 기저분비 및 자극에 의한 분비가 감소된다[53]. 기아상태로 수일이 지나면 특히 야간의 TSH 분비가 감소되며, 더 오랜 시간이 지나면 코티솔에 의해서 분비는 더욱 감소된다. 또한 에너지보존을 위한 적응으로 leptin 분비가 적어지고 TSH 분비가 감소한다[1].

입원 중에 있는 비갑상선 질환 환자에서는 TSH 농도가 정상범위를 벗어나는 경우가 있기 때문에, 이들과 불현성갑상선 기능이상 of the 갑상선진단은 쉽지 않다. 대부분의 비갑상선 질환의 경우에는 TSH 농도가 3세대 측정법의 한계인 0.02 mIU/L 이하를 보이지는 않으며, 0.02 mIU/L 이하의 농도를 보이는 경우는 거의 대부분 갑상선기능항진증이고 오직 4% 정도만이 비갑상선질환이다[54]. 그러나 functional sensitivity가 0.1 mIU/L인 2세대 측정법으로는 감별이 어렵다. 입원환자의 경우에 TSH 농도가 < 0.02 mIU/L인 경우에는 보행가능한 정상인에 비해서 갑상선기능항진증일 가능성은 조금 더 적다. TSH 농도가 < 0.005 mIU/L인 입원환자의 14%가 TRH에 정상적인 TSH 반응을 보였다는 보고가 있다[55]. 입원 중에 있는 일부의 환자에서는 일시적이지만 TSH 농도가 0.2~20 mIU/L을 보인다[55~57]. 급성질환에서는 일시적으로 TSH가 낮아지고, 질병이 회복되는 시기에는 TSH가 증가하기 때문에, 도파민이나 당류코르티코이드 등 TSH가 낮은 뚜렷한 이유가 있는 경우가 아닌 경우에

는, 입원 중인 환자에서는 TSH의 정상 범위를 0.05~10 mIU/L로 하고 fT_4 를 같이 측정하여 판단한다[5]. 만일 TSH와 fT_4 가 같이 낮다면 중추성 기능저하증을 의심해야 하며, 갑상선 질환이 의심된다면 TPO 항체를 측정하는 것이 도움이 된다. 비갑상선질환이 회복될 때에는 T_4 의 증가에 앞서서 TSH의 박동적 분비가 다시 나타나며, 농도는 일시적으로 정상이상으로 증가한다. 따라서 fT_4 가 낮고 TSH가 20 mIU/L 이상으로 높은 비교적 전형적인 경우에는 치료하지만, 다른 갑상선 호르몬농도는 정상이고 TSH만 이상이 있는 경우에는 만일 갑상선질환이 있다하더라도 비교적 경한 경우이고, 입원경과에 큰 영향을 주지는 않기 때문에 회복된 후에 2~3개월 후에 재평가를 해도 큰 문제는 되지 않는다.

정상적인 fT_4 와 TSH 사이의 상관관계를 보면 fT_4 가 정상보다 낮으면 TSH는 10 mIU/L 이상을 보인다. 따라서 갑상선호르몬의 농도가 낮은 것에 비해서 TSH농도가 높지 않다면 중추성 갑상선기능저하증을 의심해 보아야 한다. 그러나 중추성 갑상선기능저하증이라고 해서 모두 TSH 농도가 낮은 것은 아니다. 35%는 낮고, 41%는 정상이며, 25%는 오히려 높다[58]. 시상하부-뇌하수체 질환이 있는 경우에 TSH 농도가 정상 또는 높은 이유는 면역학적으로는 정상이지만 생물학적 활성이 적은 TSH가 분비되기 때문이며[58], 현재의 측정법으로는 활성이 다른 TSH 이성체를 구별할 수가 없다는 한계가 있다. TSH의 생물학적 활성의 감소는 TSH의 glycosylation 이상과 관계가 있다[59]. 시상하부-뇌하수체 기능저하증에서는 생물학적 활성도가 감소된 TSH가 분비되고[30~32], 1차성 갑상선기능저하증, 갑상선 호르몬저항증, 일부의 TSH 분비종양 등에서는 분비되는 TSH의 생물학적 활성도가 높다[60,61]. 따라서 중추성 갑상선기능저하증에서는 비활성적인 TSH가 같이 측정되기 때문에 일차성 갑상선기능저하증과 감별이 어려울 때도 있다. 대체적으로 TSH 농도가 15 mIU/L 이상이고 특히 TPO 항체가 양성이면 1차성 갑상선기능저하증을 진단하는데 무리가 없으며, fT_4 는 낮음에도 TSH가 10 mIU/L 이하이면 중추성 갑상선기능저하증을 의심할 수 있다. 또한 중추성 갑상선기능저하증은 TSH 야간 증가가 없으며, TRH 자극시험을 하면 TSH가 2배 이상 증가하지 못하거나 기저치보다 4.0 mIU/L 이상 증가하지 못한다. 또한 TRH 투여 후에 분비된 TSH에 대한 T_3 반응이 정상보다 감소되어 있다.

결론

TSH 농도 측정법이 발전함에 따라서 갑상선이 안정된 상태에 있어서는 TSH가 가장 정확하고 예민하게 갑상선의 상태를 반영해주는 지표이다. TSH 분비에 개인적인 차이가 있고 같은 개인이라도 일중변동 및 계절적인 변동이 있어 진단기준이 되는 정확한 정상범위를 정하기가 어렵다는 단

점이 있고, 또한 비갑상선질환이나 약물 또는 이중친화성항체, 갑상선 상태가 역동적으로 변하고 있는 경우, 시상하부나 뇌하수체 질환 등에서는 정확하게 갑상선기능을 반영하지 못한다는 제한점이 있기는 하지만, 정상적으로 보행 가능한 사람의 갑상선기능이상을 선별검사하기 위한 단일 검사로는 TSH 농도측정이 가장 경제적이고 정확한 방법이며, 통상 갑상선기능 선별검사로 TSH 농도측정을 35세부터 매 5년마다 시행하는 것을 권장한다.

최근에 와서는 정상인의 95% 이상이 혈청 TSH 농도가 < 2.5 mIU/L이고 TSH 농도가 2 mIU/L 이상인 경우에는 향후 갑상선기능저하증으로의 발전가능성이 높으며, TSH 농도가 0.4 mIU/L 이하의 노인들에서는 심방세동이나 심혈관계질환이 증가하며, 적절한 치료 시 심혈관 질환의 이환율을 줄인다는 보고들이 있어, TSH 농도범위를 0.4~2.5 mIU/L로 좁혀야 한다는 주장이 커지고 있다. 그러나 TSH 농도가 낮거나 2.5~4.5 mIU/L에 있는 사람이라도 반 이상이 아무런 처치 없이 정상으로 회복되며, 불현성 갑상선기능이상 치료효과도 아직은 불분명하다는 등의 이견이 있다. 우리나라에서도 요오드섭취가 충분하고, 눈에 보이는 갑상선비대증이나 갑상선 질환의 과거력 또는 가족력이 없으며, 갑상선기능에 영향을 주는 약을 복용하지 않고, TPO 항체가 없는 정상 한국인을 대상으로 TSH 농도의 정상범위를 규정하는 연구가 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Braverman LE, Utiger RD: The thyroid 8th eds, pp 234-253, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238, 2004
3. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 90:581-585, 2005
4. Surks MI: Commentary: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 90:586-587, 2005
5. Demers LM, Spenser CA: Thyroid tests for the clinical biochemical physician Thyrotropin/Thyroid Stimulating Hormone (TSH) measurement. Thyroid 13(1):33-44, 2003
6. Ross DS: Serum TSH measurement for assesment of thyroid function and disease. Endocrinol Metabol Clin North Ame 30(2):245-264. 2001
7. Spencer CA, LoPresti JS, Nicoloff JT, Dlott R, Schwarzbein: Multiphasic thyrotropin responses to thyroid hormone administration in man. J Clin Endocrinol Metab 80:854-859, 1995
8. Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT: Serum thyrotropin and thyroid hormone in elderly and middle aged euthyroid persons. J Am Geriatr Soc 41:823-828, 1993
9. Wang R, Nelson Jc and Wilcox RB: Salsalate administration - a potential pharmacological model of the sick euthyroid syndrome. J Clin Endocrinol Metab 83:3095-3099, 1998
10. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermyer T, Wagner TO, Hauser H, Kummer B, Feistner H, Hesch RD, von zu Muhlen A: Physiologic regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. J Clin Endocrinol Metab 70:403-409, 1990
11. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P: Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 80:2722-2728, 1995
12. Scobbo RR, von Dohlen TW, Hassan M, Islam S: Serum TSH variability in normal individuals: the influence of time of sample collection. West Virginia Med J 100:138-142, 2004
13. Konno N, Morikawa K: Seasonal variation of serum thyrotropin concentration and thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in patients with primary hypothyroidism on constant replacement dosage of thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 54:1118-1124, 1982
14. Re RN, Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Maloof F: The effect of glucocorticoid administration on pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab 43:338-346, 1976
15. Bartalena L, Martino E, Brandi LS, Falcone M, Pacchiarotti A, Ricci C, Bogazzi F, Grasso L, Mammoli C, Pinchera A: Lack of nocturnal serum

- thyrotropin surge after surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 70:293-296, 1990
16. Salvador J, Wilson DW, Haris PE, Peters JR, Edward C, Foord SM, Dieguez C, Hall R, Scanlon MF: Relationships between the circadian rhythms of TSH, prolactin and cortisol in surgically treated microprolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:265-272, 1985
17. Healy DL, Bueger HG: Increased prolactin and thyrotropin secretion following oral metoclopramide: Dose-response relationship. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:195-201, 1977
18. Rossmanith WG, Mortola JF, Laughlin GA, Yen SS: Dopaminergic control of circadian and pulsatile pituitary thyrotropin release in women. *J Clin Endocrinol Metab* 67:560-564, 1988
19. Pazo JH, Houssay AB, Davison TA, Chait RJ: On the mechanism of thyroid hypertrophy in pinealectomized rats. *Acta Physiol Lat Am* 18:332-340, 1968
20. Singh DV, Turner CW: Effect of light and darkness upon thyroid secretion rate and on the endocrine glands of female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 131:1296-1299, 1969.
21. Shavali SS, Haldar C: Effects of continuous light, continuous darkness and pinealectomy on pineal-thyroid-gonadal axis of the female Indian palm squirrel, *Funambulus pennati*. *J Neurol Trans* 105:407-413, 1998
22. Uchiyama M, Ishibashi K, Enomoto T, Nakajima T, Shibui K, Hirokawa G, Okawa M: Twenty-four hours profiles of four hormones under constant routine. *Psychiatry Clin Neurosci* 52:241-243, 1998
23. Rage F, Lazaro JB, Benyassi A, Arancibia S, Tapia-Arancibia L: Rapid changes in somatostatin and TRH mRNA in whole rat hypothalamus in response to acute cold exposure. *J Neuroendocrinol* 6:19-23, 1994
24. Fisher DA, Odell WD: Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest* 48:1670-1677, 1969
25. Fisher DA, Oddie TH: Neonatal thyroidal hyperactivity. Response to cooling. *Am J Dis Child* 107:574-581, 1964
26. Jackson IMD: Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 206:145, 1982
27. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes NM, Faglia G, Weintraub BD: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 312:1085-1090, 312
28. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P: Circulating thyrotropin activity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3631-3635, 2000
29. Persani L, Borgato S, Romoli R, Asteria C, Pizzocaro A, Beck-Peccoz P: Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2486-2492, 1998
30. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M: Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical Chemistry* 42:141-145, 1996
31. Laurberg P: Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid* 3:279-283, 1993
32. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS and Nicoloff JT: TRH stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assay. *J Clin Endocrinol Metab* 76:494-498, 1993
33. Helfand M, Redfern C: Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: An update. *Ann Intern Med* 129:144-158, 1998
34. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): neonatal health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499, 2002
35. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P: Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A Clue to the understanding of subclinical thyroid disease, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1068-1072, 2002
36. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM: Low serum thyrotropin (TSH) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 151:165-168, 1991
37. Col NF, Surks MI, Daniel GH: Subclinical thyroid disease: Clinical applications. *JAMA* 291:239-243, 2004
38. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68, 1995

39. Diez JJ, Iglesias P: Subclinical hypothyroidism may progress to overt hypothyroidism or disappear. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4890-4897, 2004
40. Loenard W, Richard AD: Controversy in clinical endocrinology: The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5483-5488, 2005
41. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD: American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 160:1573-1575, 2000
42. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkera G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50:149-155, 1999
43. Chung JH, Kim BJ, Choi YH, Shin MH, Kim SH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: Prevalence of thyrotoxicosis and hypothyroidism in the subjects for health check-up. *J Korean Soc Endocrinol* 14(2) 301-313, 1999
44. Drinka PJ, Siebers M, Voeks SK: Poor positive predictive value of low sensitive thyrotropin assay levels for hyperthyroidism in nursing home residents. *South Med J* 86:1004-1007, 1993
45. Stott DJ, McLellan AR, Findlayson J, Chu P, Alexander WD: Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid hormone levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *Q J Med* 78:77-84, 1991
46. Parle JV, Franklyn J, Cross KW, Hones SC, Sheppard MC: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 34:77-83, 1991
47. Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG, Refetoff S: Low serum free thyroxine index in ambulatory elderly is due to resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 73:843-849, 1991
48. Van Coeverden A, Laurent E, DeCoster C, Kerkhof M, Neve P, van Cauter E, Mockel J: Decreased basal and stimulated secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 69:177-185, 1989
49. Romijn JA, Wiersinga WM: Decreased nocturnal surge of thyrotropin in non-thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 70:35-42, 1990
50. McIver B, Gorman CA: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7:125-132, 1977
51. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swabb DF: Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with non-thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4032-4036, 1997
52. Lee HY, Suhl J, Pekary AE, Hershsman JM: Secretion of thyrotropin with reduced concanavalin-A binding activity in patients with severe non-thyroid illness. *J Clin Endocrinol Metab* 65:942-945, 1987
53. Spencer CA, Lum SMC, Wilber JF, Kaptein Em, Nicoloff JT: Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 56:883-888, 1983
54. Franklyn JA, Black EG, Betteridge L, Sheppard MC: Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with non-thyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1368-1371, 1994
55. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, Nicoloff JT: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 70:453-460, 1990
56. Spencer CA, Eigen A, Duda M, Shen D, Qualls S, Weiss S, Nicoloff J: Sensitive TSH tests-specificity limitations for screening for thyroid in hospitalized patients. *Clin Chem* 33:1391-1396, 1987
57. Stockigt JR: Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem* 42:188-192, 1996
58. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrai C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Spada A: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: Evidence for reduced biologic activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 48:989-998, 1979
59. Miura Y, Perkel VS, Papenberg KA, Jhonson MJ, Magner JA: Concanavalin-A, lentil, and ricin affinity binding characteristics of human thyrotropin: Differences in sialylation of thyrotropin in sera of euthyroid, primary, and central hypothyroid patients. *J Clin*

- Endocrinol Metab 69:985-995, 1989
60. Beck-Peccoz P, Persani L: Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. Europ J Endocrinol 131:331-340, 1994
61. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD: Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 17:610-638, 1996