

남한에 거주하는 북한 이주민 여성의 갑상선기능 이상: 무증상 갑상선기능저하증을 중심으로

김주형 · 박솔아¹ · 김남훈 · 안재희 · 김윤정 · 조명진² · 이윤정³ · 류혜진 · 김희영 · 서지아 · 김난희 · 최경묵 · 백세현
최동섭 · 김신곤

고려대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과, 고려대학교 의과대학¹, 제주 한라병원 내분비내과², 인제대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과³

Thyroid Dysfunction of North Korean Women Living in South Korea, Focusing on Subclinical Hypothyroidism

Joo Hyung Kim, Sol Ah Park¹, Nam Hoon Kim, Jae Hee Ahn, Yoon Jung Kim, Myongjin Cho², Yoon Jung Lee³, Hye Jin Yoo, Hee Young Kim, Ji A Seo, Nan Hee Kim, Kyung Mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, Sin Gon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Medical Center, Korea University College of Medicine, Seoul; Korea University College of Medicine¹, Seoul; Department of Endocrinology, Cheju Halla General Hospital², Jeju; Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Ilsan, Korea

Background: Thyroid function depends on ethnic and environmental factors. North Korean refugees have the same genetic background as South Koreans, but they have been exposed to different environments. This study examines the prevalence and pattern of thyroid disorders in North Korean women living in South Korea, focusing on subclinical hypothyroidism (SCH).

Methods: The intended sample was a total of 327 North Korean women residing in Seoul. Health questionnaires and medical examinations, including serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone, TSH), free thyroxine, and thyroid autoantibodies, were conducted.

Results: The prevalence of SCH was 9.4%. In logistic regression analysis, smoking, menopause, length of stay in South Korea, body mass index, history of thyroid disease, and metabolic syndrome were not associated with the risk of SCH. Whereas, the positivity of autoantibodies were associated with a high risk for SCH (odds ratio [OR], 4.840; 95% confidence interval [CI], 1.80-13.017; $P = 0.002$), and age was associated with a low risk for SCH (OR, 0.94; 95% CI, 0.888-0.994; $P = 0.031$). The serum TSH levels also decreased with increasing age, and in particular, there was significant difference between 30-39 years, and over 60 years ($2.33 \pm 1.51 \mu\text{IU/mL}$ vs. $1.54 \pm 0.73 \mu\text{IU/mL}$, $P = 0.028$).

Conclusion: In North Korean women, the positivity of autoantibodies was associated with a high risk for SCH. But interestingly, a younger age was associated with a high risk for SCH. Considering that they suffered from severe famine at the period of growth, and this led to malnutrition, their thyroid dysfunction might be associated with the peculiar environment that they experienced. (*Endocrinol Metab* 27:200-207, 2012)

Key Words: North Korean refugees, Subclinical hypothyroidism, Thyroid autoantibody

서론

갑상선기능 이상은 흔한 내분비질환 중 하나이다. 갑상선기능 이

상의 유병률은 연구의 대상이 되는 집단과 지역의 요오드 섭취 정도, 검사 방법 등에 따라 차이가 있으나 일반적으로 현성 갑상선기능저하증은 1-2% 정도이며, 무증상 갑상선기능저하증은 5-10% 정

Received: 4 May 2012, Accepted: 27 July 2012

Corresponding author: Sin Gon Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-5890, Fax: +82-2-953-9355, E-mail: k50367@korea.ac.kr

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.

도로 추정된다[1]. 최근 미국에서 진행된 역학조사에서 갑상선기능 항진증과 무증상 갑상선기능항진증의 유병률은 각각 0.5%와 0.4%였다[2]. 요오드 섭취가 풍부한 우리나라에서의 갑상선기능 이상의 빈도 및 유병률에 대한 대규모 역학조사는 현재까지 없었으며 지역사회 일부 집단을 대상으로 하는 연구들로 제한적이다. 일개 병원의 건강검진 수검자 15,019명을 대상으로 한 연구에서는 갑상선중독증의 유병률은 0.55%, 갑상선기능저하증의 유병률은 0.28%, 무증상 갑상선중독증의 유병률은 1.24%, 무증상 갑상선기능저하증의 유병률은 1.82%였다[3]. 다른 지역에서 시행된 연구에서도 비슷한 결과를 보였다[4]. 그러나 최근에 이루어진 연구들에서는 무증상 갑상선기능저하증 유병률이 10.1%, 11.7%로 증가하였으며 여성에서는 14.1%, 특히 고령인 65세 이상에서는 17.3%까지 관찰되었다[5,6].

갑상선기능에 영향을 미치는 인자는 유전적 요인과 요오드 섭취를 포함하는 영양 상태, 기타 약제들, 물리적, 정신적 스트레스와 같은 환경적 요인들이 있다[1]. 특히 자가면역성 갑상선질환은 유전적 소인과 환경인자가 복합적으로 작용하여 나타나게 되며, 알려져 있는 환경인자로는 흡연, 스트레스, 요오드 및 셀레늄 섭취, 약제, 방사능조사, 감염, 임신과 출산 등이 있다[1,7].

그러나, 우리나라와 동일 민족이지만 현저히 다른 사회환경에서 생활해온 새터민(북한 이주민)의 갑상선기능 이상 및 그 관련인자에 대해서는 아직까지 알려진 바가 없다. 남한과 북한은 원래 동일한 유전적 배경을 가지나, 정치적인 이유로 분리된 이후 각각 다른 환경에 처하면서 주민들의 건강 상태 및 질병 양상에 차이가 초래되었을 것으로 예상되는 연구집단이다. 특히 여러 가지 환경적 요인에 의해 영향을 받을 수 있는 갑상선질환 역시 남한 주민과 북한 이주민 간의 차이를 보일 것으로 추정할 수 있다. 이주와 갑상선질환에 대한 기존 연구들을 살펴보면, 스웨덴에서 이주민이 증가한 기간 동안 그레이브스병(Graves' disease)의 유병률이 증가하였으며 스트레스, 요오드 섭취 증가 등을 관련 요인으로 설명하였다[8]. 또한 스웨덴에서 출생한 거주민과 비교하여 이란인 이주민에서 갑상선암 발생률이 높은 것으로 보고되었다[9].

이에 저자들은 동일 민족에서의 이주라는 매우 독특한 특징을 갖는 북한 이주민을 대상으로 갑상선기능 이상의 양상과 갑상선 자가항체 양성률에 대해 알아보았다. 특히 본 연구에서는 가장 흔한 갑상선기능 이상인 무증상 갑상선기능저하증을 중심으로 질병의 양상과 관련인자를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 10월부터 고려대학교 안암병원 내분비내과에서는 서울시에 거주하는 30세 이상의 북한 이주민을 대상으로 건강검진을 실시하였다. 서울시는 남한 내에서 북한 이주민들이 가장 많이 거주하

는 지역으로(전체 북한 이주민의 약 30%) 최대한의 참여를 기대할 수 있는 지역이다. 또한 30세 이상으로 연령을 제한한 것은 이 연구의 관심 건강결과인 생활습관질환이나 대사질환이 연령에 따라 증가하는 점을 고려한 것이다. 대상자 모집을 위해 북한 이주민의 남한 정착 및 생활을 지원하는 민간협력 기관인 서울 북부 하나센터의 협조를 받았다. 하나센터의 인터넷 게시판과 연락망을 통해 고려대학교 안암병원에서 매월 한 번씩 건강설문과 건강검진이 있음을 공지하였고 이에 자발적으로 신청한 대상자를 모집하였다.

2010년 12월까지 총 28회의 검진이 이루어졌으며 총 432명 중 여성 327명을 연구 대상에 포함하였다. 대상 선정과 연구 방법은 기존에 발표된 논문에 구체적으로 기술되어 있다[10].

2. 방법

모든 대상자는 8시간 이상 금식 후 혈액검사 및 자기-기입식 건강 관련 설문조사를 실시하였다. 대상자의 연령, 성, 흡연, 월경력, 갑상선질환의 병력 등 일반적인 특성과 함께 남한 입국 시기 등을 포함하여 남한 거주기간을 계산할 수 있게 하였고, 우울증, 심리적 스트레스를 평가하기 위해 Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)과 Psychosocial Well-Being Index-Short Form (PWI-SF) 설문을 포함하였다[11,12]. 신체계측으로 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), 복부둘레, 혈압을 측정하였고, 혈액검사는 혈당, 인슐린, 지질검사와 함께 혈청 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), 혈청 유리 T4 (free thyroxine, free T4), 항갑상선과산화소항체(anti-thyroperoxidase antibody, TPO Ab) 및 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody, Tg Ab)를 측정하였으며, 갑상선초음파를 시행하였다. TSH 및 free T4는 각각 immunoradiometric assay kit와 radioimmunoassay (RIA) kit를 통해 측정하였으며(Beckman Coulter, Prague, Czech Republic), 개체 내, 개체 간 변이계수는 TSH는 3.7%, 8.6%이고 free T4는 8.3%, 7.5%였다. 본 연구에서 TSH 기준치는 0.17-4.05 $\mu\text{IU/mL}$ 로 하였고, free T4 기준치는 0.79-1.86 ng/dL로 하였다. 갑상선기능항진증은 TSH 농도가 0.17 $\mu\text{IU/mL}$ 미만이고 free T4 농도가 1.87 ng/dL 이상인 경우로 하였고 무증상 갑상선기능항진증은 TSH 농도가 0.17 $\mu\text{IU/mL}$ 미만이나 free T4 농도가 정상인 경우로 하였다. 갑상선기능저하증은 TSH 농도가 4.05 $\mu\text{IU/mL}$ 보다 크면서 free T4 농도가 0.79 ng/dL 미만인 경우로 하였고 무증상 갑상선기능저하증은 TSH 농도가 4.05 $\mu\text{IU/mL}$ 보다 크지만 free T4 농도가 정상인 경우로 하였다. TPO Ab와 Tg Ab는 RIA kit를 통해 측정하였으며(BRAHMS, Berlin, Germany), 60 units/mL 이상일 때 양성으로 하였다. 개체 내, 개체 간 변이계수는 TPO Ab는 4.3%, 9.1%이고, Tg Ab는 7.5%, 5.5%였다.

3. 통계 분석

범주형 또는 연속형 항목의 그룹 간 비교는 카이제곱 검정이나 독

립표본 t 검정을 이용하였으며, 정규분포를 따르지 않는 항목은 비모수 검정을 시행하였다. 세 군 이상의 모수적 검정은 일원분산분석(one way analysis of variance)을 이용하였다. 연령 그룹에 따른 갑상선기능과 항체 양성률을 경향분석(linear by linear association test)을 통하여 분석하였다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여 무증상 갑상선기능저하증의 독립적인 위험인자를 분석하였으며 위험도는 odds ratio (OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 표기하였다. 자료의 통계분석은 SPSS for Windows version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

본 연구의 분석에 포함된 대상자들은 모두 여성이었으며 평균 연

Table 1. Baseline characteristics of the study participants (n = 327)

Characteristic	Value
Age (yr)	42.65 ± 10.51
30-39	47.4 (155/327)
40-49	30 (98/327)
50-59	11.3 (37/327)
60 ≤	11.3 (37/327)
Smoking status	
Never	93.1 (243/261)
Former	5 (13/261)
Current	1.9 (5/261)
Menopause	21.1 (69/326)
Length of stay in South Korea (mo)	34.34 ± 29.75
< 24	41.3 (135/327)
24-48	26.9 (88/327)
≥ 48	31.8 (104/327)
History of thyroid disease	10.4 (34/327)
CES-D score	21.02 ± 12.44
No risk	42.5 (97/228)
Moderate risk	21.5 (49/228)
High risk	36 (82/228)
PWI-SF score	29.14 ± 8.84
No risk	2.8 (7/249)
Moderate risk	31.7 (79/249)
High risk	65.5 (163/249)
Anthropometric measures	
Height (cm)	154.29 ± 5.23
Weight (kg)	54.83 ± 22.34
Body mass index (kg/m ²)	22.99 ± 8.12
Abdominal circumference (cm)	79.37 ± 21.31

Values are expressed as mean ± SD or percentage (n).

CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; PWI-SF, Psychosocial Well-Being Index-Short Form.

령은 42.65 ± 10.51세였다. 연령별 비율을 보면 30대가 47.4%, 40대가 30%로 대부분을 차지하였다. 비흡연자가 93.1%, 폐경한 여성이 21.1%였다. 남한 거주 기간은 평균 34개월 정도였으며 갑상선 병력이 있는 경우는 10.7%였다. 우울 정도를 평가하는 CES-D 점수는 평균 21점이었고 고위험군(22점 이상)인 경우가 36%, 잠재적 위험군(15-21점)인 경우가 21%로 전체 대상자의 반 이상이 우울증의 위험도가 있었다. 심리적 스트레스 점수는 평균 29점이었으며 고위험군(27점 이상)이 65.5%였고 잠재적 위험군(9-26점)은 31.7%였으며, 건강군은 2.8%에 불과했다(Table 1).

TSH 농도는 평균 2.16 µIU/mL, free T4 농도는 평균 1.31 ng/dL였다. 갑상선 자가항체 양성률은 TPO Ab는 7.5% (24/319), Tg Ab는 8.7% (28/322)였으며 둘 중 하나 이상 양성인 경우는 12.2% (39/319), 모두 양성인 경우는 3.4% (11/319)였다. TSH와 free T4가 모두 측정된 대상자 318명 중 282명(88.7%)이 정상 갑상선기능을 보였다. 현성 갑상선기능항진증의 유병률은 0.3% (1/318)였으며, 갑상선기능저하증은 없었다. 무증상 갑상선기능저하증의 유병률은 9.4% (30/318)였고 무증상 갑상선기능항진증은 3명에서 관찰되어 0.9% (3/318)의 빈도를 보였다(Table 2). 갑상선초음파에서 갑상선비대를 보인 경우는 7.4% (24/323), 갑상선결절이 있었던 경우는 47.7% (153/321)였으며 그 중 41.2%가 다발성이었다. 그러나 다결절갑상선종인 경우는 없었다.

정상 갑상선기능군과 무증상 갑상선기능저하증군을 비교하였다(Table 3). 정상 갑상선기능군에 비해 무증상 갑상선기능저하증군에서 더 젊었으며 이는 통계적으로 유의하였다(41세 vs. 35.5세, *P* = 0.011). 흡연, 폐경, 남한 거주 기간, 갑상선 병력, 우울감과 스트레스 척도는 두 군 간 차이가 없었다. TSH 농도는 정상 갑상선기능군에 비해 무증상 갑상선기능저하증군에서 유의하게 높았으며(1.76 µIU/

Table 2. Thyroid status of the study participants

Variable	Value
Thyroid hormone measures	
TSH (µIU/mL)	2.16 ± 1.51
Free T4 (ng/dL)	1.32 ± 0.17
Prevalence of thyroid autoantibodies	
Anti-thyroperoxidase antibody (TPO Ab)	7.5 (24/319)
Anti-thyroglobulin antibody (Tg Ab)	8.7 (28/322)
More than one antibody	12.2 (39/319)
Both TPO and Tg Ab	3.4 (11/319)
Thyroid dysfunction	
Overt hyperthyroidism	0.3 (1/318)
Subclinical hyperthyroidism	0.9 (3/318)
Euthyroid	88.7 (282/318)
Subclinical hypothyroidism	9.4 (30/318)
Overt hypothyroidism	0
Discordant thyroid function	0.6 (2/318)

Values are expressed as mean ± SD or percentage (n).

Free T4, free thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone.

Table 3. Comparison of characteristics between euthyroid and subclinical hypothyroid subjects

Characteristic	Euthyroid	SCH	P value
Demographics			
Age (yr)	41 (35-48)	35.5 (33-42)	0.011
Current smoking	2.2 (5/224)	0	0.450
Menopause	21 (59/281)	16.7 (5/30)	0.577
Length of stay in South Korea (mo)	35.5 ± 29.74	40.8 ± 29.71	0.354
< 24	42.2 (119/282)	40 (12/30)	
24-48	27 (76/282)	23.3 (7/30)	
≥ 48	30.9 (87/282)	36.7 (11/30)	0.796
CES-D score	21.05 ± 12.24	20.80 ± 14.58	0.925
No risk	41.9 (80/191)	36 (9/25)	
Moderate risk	23 (44/191)	20 (5/25)	
High risk	35.1 (67/191)	44 (11/25)	0.683
PWI-SF score	29.47 ± 8.59	26.45 ± 11.35	0.130
No risk	2.3 (5/219)	9.1 (2/22)	
Moderate risk	31.1 (68/219)	31.8 (7/22)	
High risk	66.7 (146/219)	59.1 (13/22)	0.186
History of thyroid disease	10.6 (30/282)	6.7 (2/30)	0.742
TSH (μIU/mL)	1.76 (1.23-2.2)	5.33 (4.91-6.06)	< 0.001
Free T4 (ng/dL)	1.31 ± 0.16	1.32 ± 0.20	0.914
Prevalence of thyroid autoantibodies			
Anti-thyroperoxidase antibody (TPO Ab)	5.8 (16/274)	20 (6/30)	0.004
Anti-thyroglobulin antibody (Tg Ab)	6.9 (19/277)	26.7 (8/30)	< 0.001
More than one antibody	9.9 (27/274)	33.3 (10/30)	< 0.001
Both TPO and Tg Ab	2.2 (6/274)	13.3 (4/30)	0.001
Anthropometric measure			
Height (cm)	154.35 ± 5.20	153.55 ± 5.15	0.421
Weight (kg)	55.09 ± 23.86	52.38 ± 6.45	0.537
Body mass index (kg/m ²)	23.06 ± 8.66	22.36 ± 2.55	0.663
Abdominal circumference (cm)	79.54 ± 22.71	77.16 ± 7.45	0.568
Biochemical measures			
Triglyceride (mg/dL)	102.86 ± 85.71	84.40 ± 38.02	0.245
HDL-C (mg/dL)	52.94 ± 12.2	51.03 ± 11.05	0.413
LDL-C (mg/dL)	103.30 ± 30.29	99.95 ± 23.38	0.558
Glucose (mg/dL)	92.9 ± 9.23	90.77 ± 5.56	0.215
Insulin (μIU/mL)	7.84 ± 12.66	6.77 ± 2.0	0.644
C-reactive protein (mg/L)	1.09 ± 1.98	1.06 ± 1.58	0.930
HOMA-IR	1.85 ± 3.46	1.53 ± 0.48	0.607
Metabolic syndrome	16.7 (46/275)	3.3 (1/30)	0.054

Values are expressed as median, mean ± SD or percentage (n).

CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; Free T4, free thyroxine; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; PWI-SF, Psychosocial Well-Being Index-Short Form; SCH, subclinical hypothyroidism; TSH, thyroid stimulating hormone.

mL vs. 5.33 μIU/mL, $P < 0.001$), free T4 농도는 차이가 없었다. 갑상선 자가항체 양성률은 무증상 갑상선기능저하증군에서 TPO Ab와

Tg Ab 각각 양성인 경우, 하나 이상 양성인 경우, 둘 다 양성인 경우 모두 통계적으로 유의하게 높았다(Table 3). 그 외 신체계측과 지질, 혈당 및 homeostatic model assessment for insulin resistance 등은 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 대사증후군 유병률은 무증상 갑상선기능저하증군에서 적은 경향성을 보였다(16.7% [46/275] vs. 3.3% [1/30], $P = 0.054$). 갑상선 병력이 있는 경우를 제외하고 두 군을 비교하여도 위에 기술한 것과 동일한 결과를 보였다.

무증상 갑상선기능저하증에 영향을 미치는 독립적인 위험인자를 파악하기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 흡연, 폐경, 남한 거주 기간, BMI, 갑상선 병력, 대사증후군 등은 의미 있는 영향을 미치지 않았으나 연령이 증가할수록 위험도는 감소하고(OR, 0.94; 95% CI, 0.888-0.994; $P = 0.031$), 갑상선 자가항체가 양성일수록(OR, 4.840; 95% CI, 1.80-13.017; $P = 0.002$) 위험도가 증가하는 결과를 보였다(Table 4).

연령군에 따른 갑상선 자가항체 양성률과 무증상 갑상선기능저하증 유병률을 살펴보았다(Fig. 1). 연령이 증가할수록 무증상 갑상선기능저하증 유병률은 감소하지만(30-39세 vs. 40-49세 vs. 50-59세 vs. 60세 이상, 13.2% vs. 8.9% vs. 5.9% vs. 0%, P for trend = 0.011), 갑상선 자가항체 양성률은 연령군에 따른 차이는 없었다(30-39세 vs. 40-49세 vs. 50-59세 vs. 60세 이상, 11.1% vs. 14.6% vs. 5.7% vs. 17.1%). 연령군에 따른 TSH와 free T4 농도의 평균값을 살펴보았다(Fig. 2). 연령이 증가할수록 TSH 농도는 통계적으로 유의하게 일차 선형적으로 감소하였으며($P = 0.006$), 특히 30-39세와 60세 이상 군 간에 유의한 차이를 보였다(2.33 ± 1.51 μIU/mL vs. 1.54 ± 0.73 μIU/mL, $P = 0.028$). Free T4 농도는 30-39세와 40-49세 군 간에 유의한 차이를 보였으나(1.35 ± 0.18 ng/dL vs. 1.28 ± 0.16 ng/dL, $P = 0.021$), 이후 연령대에서는 차이가 없었다. 위와 같은 연령에 따른 무증상 갑상선기능저하증과 항체 양성률, TSH와 free T4 농도의 변화 양상은 갑상선 병력이 있는 경우를 제외한 분석에서도 동일한 결과를 보였다.

고 찰

남한과 북한은 원래 오래전부터 한 민족, 한 나라였으나 해방 이후 정치적인 이유로 현재까지 분단되어 있으며 주민들은 다른 정치 사회환경에서 살게 되었다. 남한은 경제적으로 발전하며 서구화되어 온 반면 북한은 90년대에 자연재해와 경제 붕괴에 따른 극심한 기근을 겪었다[13]. 이에 북한 이주민들이 늘어났고 통일부 자료에 따르면 2011년 말까지 23,000여 명의 북한 이주민들이 남한에 거주하고 있다[14]. 이러한 북한 이주민들에 대한 기존의 건강연구들은 주로 영양, 체격, 정신건강, 심리-정서적인 면 등에 치중되었으며, 환경 변화에 의해 영향을 받는 생활습관질환, 즉 고혈압, 당뇨병, 대사증후군 등과 같은 내과적 질환에 대한 연구는 없었다. 이에 연구자들은 북한 이주민들의 건강상태를 파악하고 질병 행태 변화를 확인하

Table 4. Risk factors for subclinical hypothyroidism

	Univariate regression		Multivariate regression	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age	0.938 (0.892-0.986)	0.012	0.940 (0.888-0.994)	0.031
Current smoking	0	0.999	-	-
Length of stay in South Korea	1.006 (0.994-1.018)	0.354	-	-
Menopause	0.753 (0.276-0.205)	0.578	-	-
Body mass index	0.973 (0.859-1.101)	0.660	-	-
History of thyroid disease	0.600 (0.136-2.645)	0.600	-	-
Absence of metabolic syndrome	5.825 (0.774-43.846)	0.087	-	-
Positive autoantibody	4.574 (1.942-10.774)	0.001	4.840 (1.80-13.017)	0.002

ORs were calculated using binary logistic regression analysis.

CI, confidential interval; OR, odds ratio.

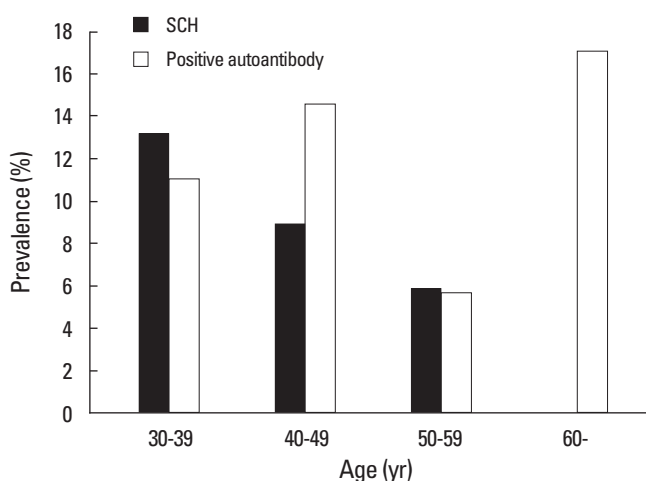


Fig. 1. Prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) and positivity of autoantibody according to age groups. The younger they are, the more prevalence of SCH was increased (P for trend = 0.011). But such trend was not seen in presence of autoantibody.

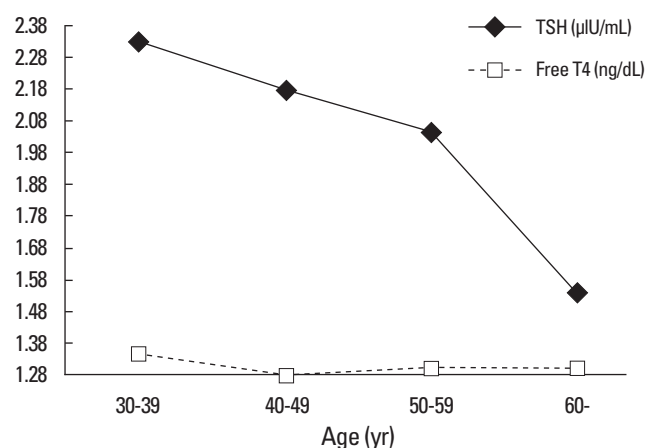


Fig. 2. Comparison of free T4 and thyroid stimulating hormone concentration according to age groups. The differences between groups were evaluated using one-way ANOVA with Bonferroni's post hoc test (thyroid stimulating hormone [TSH], 30-39 vs. 60-, 2.33 ± 1.51 vs. 1.54 ± 0.73 , $P = 0.028$; free thyroxine [free T4], 30-39 vs. 40-49, 1.35 ± 0.18 vs. 1.28 ± 0.16 , $P = 0.021$).

기 위해 코호트를 구축하였고[10], 그 자료를 바탕으로 갑상선질환에 대해서도 분석하게 되었다.

저자들이 진행하고 있는 북한 이주민에 대한 진료는 학술적 성격 뿐만 아니라, 인도적 지원 목적으로도 제공되고 있는 것이기에 일반적인 코호트 연구에서 동원되는 무작위추출과 같은 대상 선정의 방법을 도입할 수 없었다. 따라서 이 연구에 참여한 대상자들이 북한 이주민 전체에 대한 엄밀한 대표성을 갖고 있다고 말할 수는 없으나, 남한 내 북한 이주민 전체의 4%에 해당하는 규모이며 연령 분포, 출신 지역 등이 거의 일치하는 양상을 보여 전체 북한 이주민들의 일반적인 특성과 크게 다르지 않을 것으로 생각된다[14].

현재 진행하고 있는 북한 이주민 코호트의 3/4이 여성이고 갑상선질환이 여성에서 유병률이 높은 것이 일반적이어서 저자들은 갑상선질환에 대한 분석 또한 여성만을 대상으로 시행하였다. 본 연구의 대상자에서 관찰되는 몇 가지 특징들이 있으며 이것은 본 연구의 결

과들을 분석하고 해석하는데 고려되어야 한다. 첫째, 전체 대상자의 약 80%가 50대 미만으로 비교적 젊은 연령 집단이며 우울, 스트레스 척도에서 고위험군의 빈도가 높아 정신적으로 취약한 집단이라는 것이다. 둘째, 이 논문에서 자료를 제시하지 않았지만 2008년 국민건강영양조사 자료와 비교하였을 때 남한과 비교하여 키와 몸무게, BMI 등 신체계측치 대부분이 작았으며, 특히 젊은 연령층에서 그 차이가 더 컸다는 점이다. 이것은 북한의 경제 악화와 기근이 극심했던 1990년대에 청소년의 성장기를 보낸 세대에서 경험하였을 영양 부족으로 인한 결과로 판단된다. 갑상선기능 이상은 이상에서 언급한 우울, 스트레스와 같은 정신심리적 영향, 영양학적 박탈과 같은 환경적 영향을 받는 것으로 알려져있어[17], 본 연구의 분석에 이런 내용들을 포함하고 관련성을 살펴보았다.

북한 이주민들의 갑상선기능 이상의 유병률은 현성 갑상선기능저하증이 없었던 것을 제외하고는 일반적으로 알려진 유병률과 다르

지 않았다[1]. 무증상 갑상선기능저하증 유병률도 9.4%로 무증상 갑상선기능저하증을 TSH 농도를 4.5 mIU/L 초과 또는 4.1 mIU/L 초과로 정의하였던 최근 국내 연구와 비슷한 결과를 보였다[5,6]. 갑상선 자가항체 측정은 측정법에 따라 차이가 있으나, 미국에서 시행된 대규모 역학조사에서 TPO Ab는 정상인의 11.3%, Tg Ab는 10.4% 정도에서 검출되었고, 특히 여성에서, 연령이 증가할수록 양성률이 높았다[2]. 한 가지 이상 양성인 경우는 18%, 모두 양성인 경우 6.9%였다[2]. 본 연구에서 갑상선 자가항체 양성률은 기존의 외국 연구에 비해 비교적 낮게 측정이 되었고 연령에 따른 증가 소견도 관찰되지 않았다. 국내의 코호트 연구에서 TPO Ab 양성률은 9.3%, 65세 이상 고령에서는 13.0%에서 양성 소견을 보였으며 무증상 갑상선기능저하증군에서 21.4%로 더 뚜렷하게 높았다[6]. 본 연구에서도 TPO Ab 양성률은 7.5%, 무증상 갑상선기능저하증군에서는 20%로 기존 국내 연구와 유사한 결과를 보였다.

북한 이주민의 갑상선기능 이상 중 가장 빈도가 높았던 무증상 갑상선기능저하증과 정상 갑상선기능을 비교하여 보았다. 우선, 갑상선 자가항체 양성률이 정상 기능군과 비교하여 무증상 갑상선기능저하증군에서 33.3%로 의미있게 높았으며, 로지스틱 회귀분석에서도 무증상 갑상선기능저하증의 독립적인 위험인자로 확인되었다. 갑상선 자가항체는 자가면역성 갑상선질환 진단에서 가장 예민한 검사법으로 알려져있다[1]. TPO Ab와 Tg Ab는 갑상선 손상에 의한 이차적인 반응으로 나타나는 것이지 질병을 일으키는 것으로 생각되진 않고 있다[15]. 그러나 병인에 어느 정도 기여할 수 있는데 예를 들어 B세포 표면의 TPO Ab가 항원제시에 관여하여 갑상선특이 T 세포를 활성화시키게 된다[16]. 하시모토 갑상선염의 95% 이상에서 항체가 검출되는 것으로 알려져 있으며[17], 특히 TPO Ab가 친화력이 높고 농도가 높게 측정된다[15]. 한편 무증상 갑상선기능저하증의 자가항체의 양성률은 25-78%로 다양하게 보고되고 있다[18]. 최근 발표된 미국의 국민건강영양조사 결과를 보면 무증상 갑상선기능저하증에 대한 TPO Ab 양성 OR은 8.4 (95% CI, 5.8-12.1), Tg Ab 양성 OR은 1.8 (95% CI, 1.3-2.7)로, TPO Ab가 더 관련성이 큰 것으로 나타났다[2]. 그러나 본 연구에서는 TPO Ab 양성 OR, 3.808 (95% CI, 1.063-13.640; $P=0.040$), Tg Ab 양성 OR, 4.693 (95% CI, 1.572-14.011; $P=0.006$)로 두 항체 사이의 관련성의 차이는 크지 않거나 오히려 반대인 것으로 나타났는데, 이런 차이의 이유가 무엇인지는 분명하지 않다.

흡연이 그레이브스병의 위험도를 증가시키는 것은 잘 알려져 있다 [19-22]. 그러나 흡연과 만성 림프구성 갑상선염과의 관련성은 상대적으로 약한데, 일부 연구에서 갑상선 자가항체나 갑상선기능저하증과 음의 상관관계를 보였다[23]. 국내에서 시행된 연구에서도 흡연은 무증상 갑상선기능저하증의 낮은 유병률과 연관이 있었으며 연구에 따라 여성 또는 남성에서만 유의한 결과를 보였다[24,25]. 그러나 본 연구에서는 흡연이 무증상 갑상선기능저하증이나 항체 양성

률과 연관성이 없는 결과를 보였는데 이는 전체 흡연율이 1.5% (5/261)로 다른 연구들에 비해 낮아 따른 결과인 것으로 판단된다.

스트레스가 그레이브스 갑상선기능항진증에 미치는 영향에 대해서는 보고마다 차이를 보이며[26], 만성 자가면역성 갑상선염과의 연관성은 뚜렷하지 않다[1]. 자가항체와 우울증, 스트레스와의 관련성도 일치된 결과를 보이지 않았다[27,28]. 본 연구의 대상자들은 비교적 우울감, 스트레스 정도가 높은 집단이었지만 무증상 갑상선기능저하증이나 자가항체 양성률과는 관련성이 확인되지 않았다.

본 연구의 특이한 결과는 무증상 갑상선기능저하증의 유병률이 연령이 감소할수록 증가했다는 점이다. 또한 TSH 농도 역시 연령이 감소할수록 높았다. 이는 일반적으로 연령이 증가함에 따라 갑상선기능저하증이나 무증상 갑상선기능저하증의 유병률이 증가하고 TSH 농도도 증가하는 것으로 알려진 기존의 보고들과는[2,5,6,29] 다른 결과이다. 이에 대해서는 몇 가지 가설을 제시할 수 있다. 첫째로, 전술한 바와 같이 북한이 극심한 기아로 시달리던 1990년대에 청소년기를 보냈던 젊은 북한 이주민들의 경우 신체 발달이 저하되어 있는데, 이런 영양학적 박탈이 갑상선기능저하증을 유발했을 가능성을 들 수 있다. 이와 관련된 기존 연구를 살펴보면, Kajantie 등 [30]의 연구에서 출생 시 키와 체중이 기록된 293명의 여성 중 갑상선기능저하증이 발생한 여성의 출생 체중과 키가 갑상선질환이 발생하지 않은 군과 비교하여 낮았다(OR, 4.4; 95% CI, 1.4-14.1). 또한 갑상선기능저하증으로 진단된 여성에서 청소년기의 키와 BMI 역시 작았다고 보고하였다. 이에 비해 갑상선 자가항체 양성률은 연령군에 따른 차이를 보이지 않았으며 이는 기존 연구들에서 연령에 증가함에 따라 항체 양성률이 증가하는 것[2,29]과는 다른 결과였다. 이 점 역시 새터민들의 갑상선기능 이상에 TPO Ab와 Tg Ab 이외에 다른 요인들이 작용하고 있다는 것을 짐작할 수 있는 대목이다. 한편 영양학적 박탈이 어떤 기전으로 갑상선기능저하증을 일으키는지는 분명하지 않다. 이에 대해서 몇 가지 가설이 있는데, 성장기 환경이 성인기의 주요 호르몬 축을 영구적으로 변화시켜 자가면역 발생에 선행인자로 작용한다는 것과, 산전 영양박탈이 흉선 크기와 기능의 감소와 연관이 있고 이것이 면역 조절 기능을 떨어뜨리고 자가면역 발생을 허용한다는 것이다[30]. 최근에는 vitamin D 결핍이 하시모토 갑상선염이나 갑상선 자가항체와 연관이 있다는 보고가 있었다 [31]. 본 연구에서는 vitamin D 농도를 측정하지 않았으나, 설문조사 결과 구루병에 대한 빈도가 2.1% (7/327)로 적지 않았고, 특히 청소년기 영양 결핍으로 vitamin D 부족이 동반되었을 가능성이 있으므로 이것 역시 설명 가능한 한 원인으로 고려할 수 있겠다.

연령에 따른 갑상선기능저하증 빈도의 역전 현상에 대한 또 다른 설명으로 스트레스나 sick euthyroid syndrome (SES)과의 관련성을 고려해볼 수 있겠다. 그러나 본 연구에서 스트레스와 갑상선기능 이상 사이의 연관성이 관찰되지 않았기에, 이것에 의한 설명력은 약하다고 생각된다. 또한 SES로 인해 일시적인 갑상선기능 이상이 초래

되었을 가능성은, 이후 예정된 대상자들의 추적검진을 통해 관련 여부를 확인할 수 있을 것이다.

이 연구의 제한점은 첫 번째, 갑상선기능에 영향을 미치는 요오드 섭취에 대한 자료가 없다는 것이다. 대상자 개개인의 요오드 섭취량을 측정하지 않았으나 기존에 알려진 북한에서 요오드 첨가 식염을 섭취하는 가계의 비율은 2000년 중반을 기준으로 약 40% 정도로 필리핀 56%, 태국 57%, 인도네시아 73%로 아시아의 타 국가에 비해 낮은 편으로 나타났다[32]. 따라서 요오드 섭취가 풍부한 남한에 거주하면서 요오드 섭취량이 증가함에 따라 갑상선기능이 변화했을 가능성도 배제할 수 없겠다. 그러나 거주 기간에 따른 기능 이상은 관찰되지 않아 요오드 섭취와 갑상선기능 이상의 관계는 추후 연구가 필요하겠다. 두 번째, 본 연구의 대상자를 모집하는 과정에서 표본의 대표성 확보를 위한 방법이 사용되지 않은 점을 들 수 있다. 그러나 앞에서도 언급했듯이 북한 이주민 전체의 인구학적 특성과 크게 차이가 없어 어느 정도 대표성을 가지므로 남한 내 전체 성인 북한 이주민으로 일반화 시키는데 큰 무리는 없을 것으로 생각된다. 세 번째, 표본수가 작아 대상자의 실제적인 경향을 반영하지 못했을 가능성이 있다. 특히 60세 이상에서 무증상 갑상선기능저하증이 없었던 것은 작은 표본수의 영향인 것으로 판단된다. 본 코호트는 계속 진행 중에 있으므로 향후 더 많은 대상을 포함한 분석을 통해 이 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대한다.

결론적으로 북한 이주민의 무증상 갑상선기능저하증의 발병 양상은 전통적인 위험인자인 갑상선 자가항체와 연관이 있었으며, 특히하게 연령이 감소할수록 위험도가 증가하였다. 이는 성장기였던 1990년대에 극심한 기근을 경험한 세대의 영양 박탈로 인한 결과로 추정된다. 향후 더 많은 북한 이주민과 남한 주민의 직접 비교를 통해 동일 민족 간의 독특한 이주민 연구 즉, 유전적 소인이 같은 집단에서 환경변화에 따른 갑상선 질병양상의 차이를 확인하는 추가 연구가 필요할 것이다.

요 약

배경: 갑상선기능은 유전적, 환경적 영향을 받는다. 북한 이주민은 남한주민과 동일한 유전적 배경을 가지고 있으나 오랜 기간 동안 남한 주민과는 다른 환경에 노출되어왔다. 이에 저자들은 북한 이주민 여성의 갑상선기능 이상, 특히 무증상 갑상선기능저하증을 중심으로 알아보았다.

방법: 서울에 거주하는 327명의 북한 이주민 여성이 연구에 참여하였다. 설문 조사, 신체계측, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), 혈청 유리 T4 및 갑상선 자가항체를 포함한 혈액검사를 시행하였다.

결과: 무증상 갑상선기능저하증의 빈도는 9.4%였고 무증상 갑상선기능항진증은 0.9%에서 관찰되었다. 무증상 갑상선기능저하증에

대해 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 흡연, 폐경, 남한 거주 기간, 체질량지수(body mass index), 갑상선 병력, 대사증후군 등은 의미 있는 영향을 미치지 않았으나, 연령이 증가할수록 위험도는 감소하고(odds ratio [OR], 0.94; 95% confidence interval [CI], 0.888-0.994, $P = 0.031$), 갑상선 자가항체가 양성일수록 위험도가 증가하였다(OR, 4.840; 95% CI, 1.80-13.017, $P = 0.002$). 연령 분포에 따른 무증상 갑상선기능저하증의 발병 양상을 확인한 결과, 연령이 증가할수록 유병률이 감소하였고, TSH 농도도 감소하였다. 특히 30-39세 군과 60세 이상 군 간에 유의한 차이를 보였다($2.33 \pm 1.51 \mu\text{IU/mL}$ vs. $1.54 \pm 0.73 \mu\text{IU/mL}$, $P = 0.028$).

결론: 남한에 거주하고 있는 북한 이주민 여성의 무증상 갑상선기능저하증은 전통적인 위험인자인 갑상선 자가항체가 양성일수록 위험도가 증가하였으며, 특히하게 연령이 감소할수록 위험도가 증가하였다. 1990년대에 청소년기를 보낸 북한 이주민들이 극심한 기근과 이로 인한 영양 박탈에 노출되었음을 고려할 때, 젊은 연령 층에서 호발한 갑상선기능 이상은 이들이 경험한 특이한 환경과 관련되어 있을 것으로 추정된다.

참고문헌

1. Cho BY: The clinical thyroidology. 3rd ed. Seoul, Korea Medical Book, 2010
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489-499, 2002
3. Chung JH, Kim BJ, Choi YH, Shin MH, Kim SH, Min YK, Lee MS, Lee MG, Kim KW: Prevalence of thyrotoxicosis and hypothyroidism in the subjects for health check-up. *J Korean Soc Endocrinol* 14:301-313, 1999
4. Oh MK, Cheon KS, Jung SM, Ryu DS, Park MS, Cheong SS, Kim JS, Park BG: Prevalence of thyroid diseases among adult for health check-up in a Youngdong area of Kwangwon province. *J Korean Acad Fam Med* 22:1363-1374, 2001
5. Jang HW, Lee JI, Shin HW, Kim SW, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Chung JH: Reference range of serum TSH with aging and prevalence of subclinical hypothyroidism in patients without history of thyroid disease for the general medical examination. *J Korean Thyroid Assoc* 2:28-32, 2009
6. Choi HS, Park YJ, Kim HK, Choi SH, Lim S, Park DJ, Jang HC, Cho NH, Cho BY: Prevalence of subclinical hypothyroidism in two population based-Cohort: Ansong and KLoSHA Cohort in Korea. *J Korean Thyroid Assoc* 3:32-40, 2010
7. Kim WB: Recent progress in research on autoimmune thyroid diseases. *J Korean Soc Endocrinol* 17:338-357, 2002
8. Lantz M, Abraham-Nordling M, Svensson J, Wallin G, Hallengren B: Immigration and the incidence of Graves' thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma. *Eur J Endocrinol* 160:201-206,

- 2009
9. Moradi T, Nordqvist T, Allebeck P, Galanti MR: Risk of thyroid cancer among Iranian immigrants in Sweden. *Cancer Causes Control* 19:221-226, 2008
10. Lee YH, Lee WJ, Kim YJ, Cho MJ, Kim JH, Lee YJ, Kim HY, Choi DS, Kim SG, Robinson C: North Korean refugee health in South Korea (NORNS) study: study design and methods. *BMC Public Health* 12:172, 2012
11. Lee MS: Epidemiologic studies-depression scale in the Korean version. *Health Soc Sci* 12:43-62, 2002
12. Lee CY, Lee JY: Reliability and validity of PWI (psychosocial wellbeing index). *Korean J Prev Med* 29:255-264, 1996
13. Haggard S, Noland M: Reform from below: behavioral and institutional change in North Korea. *J Econ Behav Organ* 73:133-152, 2010
14. Ministry of Unification: Current status of north Korean refugees' resettlement [Internet]. Seoul: Ministry of Unification; 2011 [cited 2012 April 20]. Available from: <http://www.unikorea.go.kr/CmsWeb/viewPage.req?idx=PG00000000365>.
15. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larson PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. pp327-361, Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2011
16. Guo J, Wang Y, Rapoport B, McLachlan SM: Evidence for antigen presentation to sensitized T cells by thyroid peroxidase (TPO)-specific B cells in mice injected with fibroblasts co-expressing TPO and MHC class II. *Clin Exp Immunol* 119:38-46, 2000
17. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A: Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 71:661-669, 1990
18. Chu JW, Crapo LM: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4591-4599, 2001
19. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD: Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 165:1606-1611, 2005
20. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 269:479-482, 1993
21. Vestergaard P: Smoking and thyroid disorders: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 146:153-161, 2002
22. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, Laurberg P, Mosekilde L: Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 12:69-75, 2002
23. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 89:6077-6086, 2004
24. Kim BH, Kim WB, Kim TY, Kim HK, Jeon SH, Lee CW, Shong YK: Association between cigarette smoking and thyroid function in adults without previous history of thyroid disease. *J Korean Endocr Soc* 23:123-128, 2008
25. Cho NH, Choi HS, Kim KW, Kim HL, Lee SY, Choi SH, Lim S, Park YJ, Park do J, Jang HC, Cho BY: Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73:264-270, 2010
26. Chiovato L, Pinchera A: Stressful life events and Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 134:680-682, 1996
27. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, Metcalfe R, Weetman AP: Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 83:3194-3197, 1998
28. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Brosschot JF, Wiersinga WM: Stress is not associated with thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid women. *Brain Behav Immun* 19:203-206, 2005
29. Surks MI, Hollowell JG: Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4575-4582, 2007
30. Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsén T, Eriksson JG: Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4953-4956, 2006
31. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, Szekanez Z, Langevitz P, Shoenfeld Y: Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 8:243-247, 2011
32. UNICEF: Sustainable elimination of iodine deficiency [Internet]. New York: UNICEF; 2008 [cited 2012 April 20]. Available from: <http://www.unicef.org/media/files/IDD.pdf>.