

미숙아의 갑상선 기능 선별검사와 연관된 주산기 인자

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실
박주형·문청준·정민호·성인경·김소영

Perinatal Factors Associated with the Preterm Thyroid Screening Test

Joo Hyung Park, M.D., Chung Joon Moon, M.D., Min Ho Jung, M.D., In Kyung Sung, M.D., and
So Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
Perinatal Factors Associated with the Preterm Thyroid Screening Test

Purpose: The aim of this study was to evaluate the usefulness of thyroid function screening in preterm infants and the relation between thyroid hormone level, perinatal environment, and clinical presentation after preterm birth.

Methods: We retrospectively evaluated 46 preterm infants from March 2013 to December 2014, who had been screened for congenital hypothyroidism during the 1st week with thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3) and free thyroxine (fT_4) measured by the radioimmunoassay method. The effects of pregnancy associated maternal factors, gestational age, growth parameters, Apgar score, 1st meconium passage time, respiratory distress syndrome and apnea on thyroid hormone levels were assessed by Mann-Whitney U-test and multiple linear regression analysis.

Results: With advancing gestational age, T_3 and fT_4 displayed a tendency to increase. fT_4 showed a positive correlation pattern with antenatal steroid therapy, corrected gestational age at examination and a negative correlation pattern with 1st meconium passage time and apnea ($P<0.05$). TSH displayed a positive correlation pattern with 1st meconium passage time, 5-minute Apgar score and a negative correlation pattern with sampling age ($P<0.05$).

Conclusion: In the preterm period, both fT_4 and TSH seems to correlate significantly with various perinatal factors and clinical presentation. We recommend that early fT_4 screening should be included in the screening for hypothyroidism in preterm infants.

Key Words: Prematurity, Thyroid hormones, Thyroxine, Triiodothyronine, Thyrotropin

Received: 26 January 2016, Revised: 25 February 2016

Accepted: 26 February 2016

Correspondence to: So Young Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yeouido St. Mary's Hospital, 10, 63-ro,
Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea

Tel: +82-2-3779-1043, Fax: +82-2-783-2589

E-mail: sykimped@catholic.ac.kr

Copyright© 2016 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

갑상선 호르몬은 산소 소비, 열 대사 유지, 단백질 합성 촉진, 태아의 성장과 각 기관의 분화발달에 중요하며, 출생 직후 자궁 외 환경에의 적응 과정에 관여한다.¹ 특히 태아기 초기 신경세포의 발생, 신경세포의 이주와 분화, 가지돌기와 축삭의 분지, 시냅스의 형성, 아교세포의 증식과 분화, 임신 중기부터 출생 후 2세까지 말아집 형성(myelination) 등에 관여하여 태아 시기 정상 신경계 발달에서 필수적인 역할을 담당한다.²⁻⁵ 임신 중기에 출생한 미숙아의 경우 모체로부터 전달되어 저장되는 갑상선 호르몬의 부족, 출

생 시 갑상샘의 용적 부족, 시상하부-뇌하수체-갑상선(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT) 축의 미숙과 갑상선 기능에 영향을 미치는 전신 질환의 동반 등의 원인으로 인해 만삭아에 비하여 기본적으로 갑상선 호르몬이 부족하기 쉽고, 갑상선 기능 저하에 따른 증상도 뚜렷하게 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.⁶

이와 관련하여 일과성 저티록신 혈증을 가진 미숙아에서 뇌성마비, 발달지연의 빈도가 증가하고 뇌 영상 검사에서 뇌실 내 출혈 및 백질 연화증이 더 흔히 발견되며 장기 추적 시 낮은 지능지수(intelligence quotient, IQ)와의 연관성이 관찰된다는 연구 결과들이 보고된 바 있으며 치료의 필요 여부에 대한 논의도 지속되고 있다.^{7,8} 그러나 재태 연령에 따른 갑상선 호르몬 정상 수치 범위의 부재와 미숙아 갑상선 기능 조절의 취약점들로 인해 진단과 치료 기준의 확립이 어려워 미숙아의 갑상선 기능검사에 대한 추가적인 연구들이 필요하다.

현재 국내에서 시행되고 있는 갑상선 기능 저하증 선별 검사는 생후 3일 이후 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 단일 항목에 대한 검사를 1회 시행하며, 미숙아와 만삭아의 구분을 두지 않고 동일하게 검사하고 있다. 그러나 일부 갑상선 기능 저하증에서는 TSH의 증가가 늦게 나타나며, 특히 미숙아에서는 검사 시기가 지연되는 경우가 많고 티록신(thyroxine, T_4)이 낮음에도 TSH 증가가 미약할 수 있어 1회의 선별 검사만으로는 이를 진단하기가 어렵다. 이러한 이유로 미숙아를 포함한 고위험군 신생아에서 TSH와 fT_4 를 동시에 검사하는 것이 권장되고 있으나 현재 많은 기관에서 재태연령과 상관없이 TSH 단일 항목에 대한 선별 검사만을 실행하고 있다. 이에 저자들은 미숙아들을 대상으로 생후 1주경 TSH, free T_4 (fT_4), triiodothyronine (T_3)을 측정하여 각각의 호르몬이 분만 전 후 인자들과 상호 연관성이 있는지, 갑상선 호르몬 농도에 따라 출생 초기 임상 양상에 차이가 있는지에 대해 분석하고 미숙아에서 갑상선 기능 저하증을 선별하기에 유용한 갑상선 호르몬 검사 방법을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 3월에서 2014년 12월까지 가톨릭대학교 여의도 성모병원 신생아 집중 치료실에 입원한 미숙아들을 대상으로 생후 7일 전 후 갑상선 기능 검사를 시행한 환자의 자료를 후향적으로 분석하였다. 산모가 내분비 질환의 병력이 있거나 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용 중인 경우, 출생 후 신생아가 내분비 계통의 이상을 동반할 수 있는 증후군을 진단받거나 아미노필린이나 스테로이드 계통의 약물치료를 받은 경우, 다발성 기형이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 혈청 TSH, fT_4 , T_3 의 농도는 방사면역 측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다. 다양한 분만 전후 및 분만 도중의 요인과의 관계를 알아보기 위해 재태연령, 검사 시점의 교정 재태연령과 생후 일수, 성별, 분만 방식(vaginal delivery and cesarean section), 체중, 신장, 두위, 1분과 5분 아프가 점수, 산전 스테로이드 치료 유무, 산모의 임신성 당뇨 유무, 분만 전 24시간 이상의 조기 양막 파수 유무, 분만 전 산모의 질 분비물 배양검사서 *Ureaplasma urealyticum* 동정 결과, 출생 후 첫 태변 통과 시점까지 걸린 시간, 출생 직후 산소치료 필요 유무, 신생아 호흡곤란 증후군과 무호흡 유무에 따른 갑상선 자극 호르몬, 갑상선호르몬의 농도를 비교하였다.

신체 계측은 모두 출생 직후 시행하였으며, 플라스틱 줄자를 이용하여 두위는 전두 결절과 후두 결절을 지나는 최대 둘레를 측정하였고 신장은 양와위에서 굴곡된 신체부위를 누르면서 두부에서 발 뒤꿈치까지의 길이를 측정하였다. 첫 태변 통과 시간은 출생 시점부터 처음으로 태변을 배출하기까지 걸린 시간을 계산하였다.

본 연구의 분석은 SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, 출생 전후 인자들과 fT_4 , TSH의 연관관계에 대하여 규명하기 위해 Mann-Whitney U 검정, 상관분석과 다중선형회귀분석을 실시하였다. 모든 검정에서 유의수준 $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

연구 대상 환아는 총 46명으로 평균 재태주령은 34.53 ± 2.10 주(27.57–36.71)였으며, 몸무게는 $2,144 \pm 467$ g (960–2,900), 신장은 46.4 ± 3.6 cm (37.0–54.0), 두위는 31.1 ± 2.3 cm (24.5–35.0) 였다. 1분 아프가 점수는 6.4 ± 1.6 점(2.0–9.0), 5분 아프가 점수는 7.8 ± 1.2 점(4.0–10.0)이었으며 첫 태변 통과까지 걸린 시간은 평균 12.3 ± 7.8 시간(0.0–38.0)이었다. 갑상선 호르몬 검사 시기는 생후 3일에서 14일로 평균 7.72 ± 2.25 일에 검사를 진행하였다. 이 시기에 측정된 T_3 , fT_4 , TSH 농도는 각각 1.11 ± 0.17 ng/mL, 1.40 ± 0.28 ng/dL, 5.60 ± 3.45 mIU/L 였다.

검사 시점의 교정 재태주령이 높아질수록 출생 1주경의 T_3 , fT_4 농도는 증가하였으나 TSH 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 출생 재태연령에 따라 fT_4 의 농도를 비교한 결과, 32주 미만인 군(0.90 ± 0.26 ng/dL)에서 32주 이상인 군(1.47 ± 0.19 ng/dL)에 비하여 fT_4 가 유의하

게 낮았다($P < 0.01$, Table 1). 산전 스테로이드를 투약 받은 군(1.25 ± 0.20 ng/dL)과 투약 받지 않은 군(1.42 ± 0.28 ng/dL)을 비교하였을 때는 투약 받은 군에서 fT_4 가 유의하게 낮았다($P < 0.05$, Table 1). 신생아 호흡 곤란 증후군이 동반된 군(1.00 ± 0.33 ng/dL)과 동반되지 않은 군(1.46 ± 0.21 ng/dL)에서는 신생아 호흡곤란을 진단받은 군에서 fT_4 가 유의하게 낮았으며($P < 0.01$, Table 1), 무호흡 유무에 따라 구분하여 fT_4 의 농도를 비교한 결과에서는 발생한 군(1.05 ± 0.33 ng/dL)과 발생하지 않은 군(1.48 ± 0.19 ng/dL)을 비교 시 무호흡이 발생한 군에서 fT_4 가 유의하게 낮았다($P < 0.01$, Table 1). 첫 태변 통과까지의 시간 기준으로 24시간 미만인 군(1.44 ± 0.23 ng/dL)과 이상인 군(1.05 ± 0.40 ng/dL)으로 구분 시에는 태변 통과 지연된 군에서 fT_4 가 유의하게 낮았다($P < 0.05$, Table 1).

각 변수들 간의 영향을 배제하기 위하여 fT_4 , TSH 각각에 대하여 다중 선형 회귀 분석을 시행하였다. 갑상선 호르몬 검사시의 교정 재태연령(β 0.621, $P < 0.01$), 첫 태변 통과 시간(β -0.331, $P < 0.01$), 산전 스테로이드 투여(β 0.299,

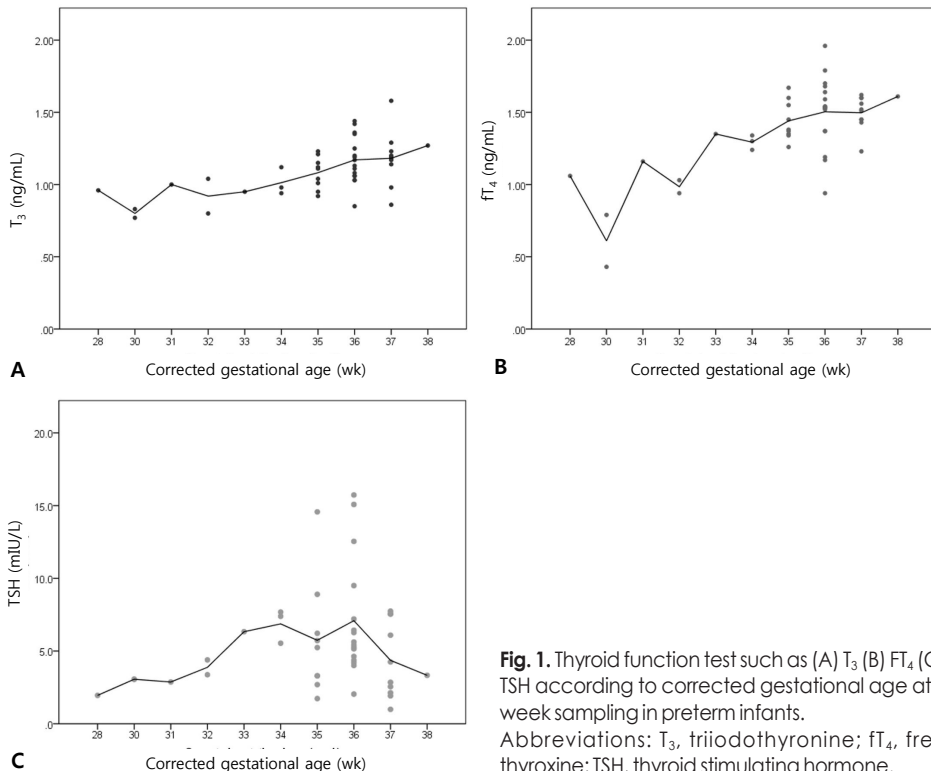


Fig. 1. Thyroid function test such as (A) T_3 (B) fT_4 (C) TSH according to corrected gestational age at 1 week sampling in preterm infants. Abbreviations: T_3 , triiodothyronine; fT_4 , free thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone.

Table 1. FT₄ (1st week) Concentration according to Categorical Variables

Variables	Number (%)	fT ₄ (ng/dL)	P-value
GA			
<32 weeks	6 (13.0%)	0.90±0.26	0.000 [†]
≥32 weeks	40 (87.0%)	1.47±0.19	
Gender			
Male	22 (47.8%)	1.38±0.27	0.605
Female	24 (52.2%)	1.41±0.27	
Mode of delivery			
Vaginal	18 (39.1%)	1.38±0.28	0.839
Caesarean section	28 (60.9%)	1.41±0.28	
Antenatal steroid therapy			
Yes	7 (15.2%)	1.25±0.20	0.039*
No	39 (84.8%)	1.42±0.28	
GDM			
Yes	4 (8.7%)	1.49±0.13	0.507
No	42 (91.3%)	1.39±0.29	
PROM			
<24 hours	33 (71.7%)	1.40±0.20	0.788
≥24 hours	13 (28.3%)	1.39±0.30	
<i>U. urealyticum</i> culture			
Positive	5 (10.9%)	1.41±0.18	0.986
Negative	41 (89.1%)	1.39±0.29	
O ₂ therapy right after birth			
Yes	36 (78.3%)	1.37±0.30	0.101
No	10 (21.7%)	1.51±0.13	
RDS			
Yes	6 (13.0%)	1.00±0.33	0.001 [†]
No	40 (87.0%)	1.46±0.21	
Apnea			
Yes	9 (19.6%)	1.05±0.33	0.000 [†]
No	37 (80.4%)	1.48±0.19	
1 st meconium passage			
<24 hours	41 (89.1%)	1.44±0.23	0.019*
≥24 hours	5 (10.9%)	1.05±0.40	

* $P<0.05$, [†] $P<0.01$.FT₄ Values are mean±SD and a Mann-Whiney test was used for P -value.Abbreviations: GA, gestational age; fT₄, free thyroxine; GDM, gestational diabetes mellitus; PROM, premature rupture of membrane; RDS, respiratory distress syndrome.

$P<0.05$)와 무호흡 발생($\beta -0.367$, $P<0.01$)이 독립변수로써 fT₄와 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다(Table 2). TSH의 경우 검사 시점의 생후 일수($\beta -0.528$, $P<0.01$),

5분 아프가 점수($\beta 0.566$, $P<0.05$), 첫 태변 통과 시간($\beta 0.634$, $P<0.01$) 과 유의한 관계가 있었다(Table 3).

고 찰

태아의 갑상선은 재태연령 12주에 발생이 완료되어 요오드를 축적하고 농축시키는 능력을 갖게 되며, 재태연령 14주에 T₄와 T₃를 생성하고 요오드의 유기화가 이루어지지만,⁹ Hypothalamus-Pituitary-Thyroid (HPT) 축이 기능을 시작하는 임신 중기 이전에는 T₄ 분비가 원활하게 이루어지지 않아 태아의 갑상선 호르몬 농도는 대부분 모체로부터 태반을 통해 전달되는 호르몬의 영향을 받는다고 알려져 있다.^{10,11} 갑상선 기능의 조절에 핵심적인 역할을 하는 HPT 축은 재태연령 35-40주까지 성숙 과정을 거치며, 시상하부 갑상선자극호르몬 분비 호르몬(thyrotropin releasing hormone, TRH)의 증가, 시상하부-뇌하수체 문맥계의 성숙이 지속적으로 일어난다.^{12,13} 태아의 TSH를 조절하는 핵심적인 역할을 하는 시상하부에서 분비되는 TRH와 뇌하수체에서 분비되는 TSH는 임신 2분기부터 3분기까지 점진적으로 증가하며, 뇌하수체 문맥계의 성숙이 재태연령 30-35주까지 이루어지고, HPT 축의 음성 피드백 작용은 분만 후기에 이르러서야 완성된다.¹⁴⁻¹⁶

미숙아는 모체로부터 전달받는 T₄의 양의 부족, 상대적인 요오드 결핍, 만삭아에 비해 작은 갑상샘 용적, HPT 축의 미성숙, 태아 갑상선 호르몬 대사의 지속과 더불어 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있는 질환들의 동반이 잦기 때문에 만삭아에 비하여 갑상선 기능 이상이 더 빈번히 발생한다.^{6,17} 태아의 신경 발달은 임신 제 2분기에 가속화되며, 이 시기에 태아의 갑상선에서는 T₄를 분비하나 양의 부족과 대사의 미숙으로 인하여 태아의 갑상선 호르몬만으로는 충분한 기능을 하지 못하고 모체에서 태반을 통해 전달된 갑상선 호르몬에 의존하게 된다. 따라서 미숙아의 경우 출생하면서 모체로부터의 호르몬 전달이 차단되기 때문에 위에 기술한 정상적인 신경계 발달 과정이 진행되지 못할 것으로 예상된다. 일부 연구들에 의하면 일과성 저티록신 혈증은 24-28주 미숙아의 약 50% 이상에서 발견되었다 하며, 미숙아의 후기 합병증 발생과 밀접한 관계가 있다 하였고, 발달에 대

Table 2. Relationship between 1st week FT₄ and Perinatal Variables

Variables	Standardized Coefficient	95% CI Coefficient	P-value
Age at sampling (day)	-0.002	-0.028, 0.028	0.985
Corrected GA at exam	0.621	0.021, 0.139	0.009 [†]
1-minute Apgar score	0.189	-0.047, 0.112	0.412
5-minute Apgar score	-0.081	-0.115, 0.079	0.708
Birth weight	-0.220	0.000, 0.000	0.212
Head circumference	0.016	-0.040, 0.043	0.925
1 st meconium passage time	-0.331	-0.020, -0.004	0.006 [†]
Antenatal steroid therapy	0.299	0.032, 0.423	0.024*
RDS	0.040	-0.216, 0.280	0.793
Apnea	-0.367	-0.438, -0.068	0.009 [†]

*P<0.05, [†]P<0.01.Abbreviations: FT₄, free thyroxine; CI, confidence interval; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome.**Table 3.** Relationship between 1st week TSH and Perinatal Variables

Variables	Standardized Coefficient	95% CI Coefficient	P-value
Age at sampling (day)	-0.528	-1.261, -0.362	0.001 [†]
Corrected GA at exam	0.168	-0.673, 1.218	0.562
1-minute Apgar score	-0.497	-2.349, 0.203	0.097
5-minute Apgar score	0.566	0.024, 3.126	0.047*
Birth weight	-0.103	-0.004, 0.003	0.646
Head circumference	0.226	-0.331, 0.999	0.315
1 st meconium passage time	0.634	0.149, 0.411	0.000 [†]
Antenatal steroid therapy	-0.064	-3.747, 2.535	0.698
RDS	0.082	-3.137, 4.810	0.672
Apnea	-0.264	-5.237, 0.698	0.129

*P<0.05, [†]P<0.01.

Abbreviations: TSH, thyroid stimulating hormone; CI, confidence interval; GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome.

하여 장기 추적한 연구들에서 인지장애와 발달 지연, 낮은 IQ와 뇌성마비의 발생이 증가한다 하였다.¹⁸ 미숙아에서 발생하는 발달장애의 양상은 조기 갑상선 기능 저하증을 진단받은 만삭아와 흡사하다는 연구 결과들이 발표되었고,¹⁹ 일과성 저티록신 혈증도 미숙아의 발달 지연의 독립적인 위험인자로서 의미가 있다고 보고되었다.^{20, 21}

이처럼 신경발달과 갑상선 저하증에 대한 연구들이 주로 이루어지고 있지만, 갑상선 호르몬은 이외에도 여러 기관의 성숙과 분화에 관여하고 기능을 조절한다. 제대혈 T₄ 농도는 출생 시 체중, 신장과 정적 상관(positive correlation)을 보인다고 임상연구들에서 보고되었으며,^{22, 23} 갑상선 호르몬 자체가 영양분과 산소의 공급을 조절하는 신호 역할을 한다고 알려져 있다.²⁴ 호흡기의 분화 과정에서는 출생

직후 폐포 내의 체액이 재흡수 되는 과정에 관여하며²⁵ 폐 계면활성제의 합성과 분비 과정을 촉진하고,²⁶ 폐혈관 내피에 위치한 안지오텐신 전환 효소(angiotensin-converting enzyme)의 작용을 조절하는 역할을 한다.²⁷ 심혈관계에서는 심근세포의 분화, 성숙 과정에 관여하며,²⁸ 임신 후기에 발생하는 혈압의 상승, 혈류 증가에 대한 적응 과정을 촉진하는 역할을 한다.²⁹ 위장관계에서는 식도와 위의 운동성에 관여하여 갑상선 기능 저하증 환자에서 장관 운동성 저하로 인한 변 통과 시간의 증가와 변비를 유발한다.^{30, 31} 또한 출생 초기 갑상선 호르몬에 의하여 자율신경계의 기능 변화가 일어나 분만 스트레스에 대한 신생아의 변화를 최소화하고 외부 환경에 대한 적응을 돕는 것으로 알려져 있다.

저자들은 출생 1주차 미숙아들의 혈청 갑상선 호르몬 농

도를 측정하여 분만 전후 인자들이 갑상선 기능 검사 결과와 상호 연관성이 있는지 분석하고자 하였으며, 더 나아가 갑상선 호르몬 농도에 따라 출생 초기 임상 양상의 차이가 있는지 알아보고자 하였다. 연구 결과 재태연령에 따라 fT_4 , T_3 는 증가하는 경향을 보였으나 TSH는 유의한 차이를 보이지 않았다. 분석한 인자들과 밀접한 관계를 보인 수치는 TSH와 fT_4 로 검사 시점의 교정 재태연령이 높거나, 산전 스테로이드를 산모가 투약 받은 경우 출생한 미숙아에서 fT_4 는 상승하는 경향을 보였다. fT_4 가 높은 미숙아에서 첫 태변 통과 시간이 단축되었으며, 무호흡의 발생이 상대적으로 적었다. TSH는 검사 시점의 교정 재태연령과는 유의한 관계가 없었으나, 검사 시점이 늦을수록 감소하는 경향을 보였고, 이는 분만 직후 발생하여 2-3일간 지속되는 TSH의 급성 윤회와 이에 이은 TSH의 감소에 기인하는 것으로 추측된다. 5분 아프가 점수가 높을수록 TSH가 증가하는 경향을 보였으며, TSH가 높은 미숙아에서 첫 태변 통과 시간이 지연되는 것으로 나타났다. fT_4 가 낮거나 TSH가 높은 미숙아에서 첫 태변 통과 시간이 지연되어, 초기의 갑상선 기능 검사 결과와 출생 초기의 위장관 운동성이 연관되어 있음을 추정할 수 있었다. TSH 뿐만 아니라 fT_4 도 주산기 인자들과 초기 임상양상과 밀접한 관련성을 보여 미숙아에서는 초기의 선별검사서 TSH와 같이 fT_4 도 중요한 의미를 가지는 것으로 보인다.

선천성 갑상선 기능 저하증을 선별하기 위해서는 T_4 , TSH를 각각 측정하거나 T_4 와 TSH를 모두 측정한다. 미숙아를 포함한 고위험군 신생아에서 출생 초기의 선별 검사 이후 2차 선별 검사를 시행하거나, 극소 저체중 출생아에서 주기적으로 갑상선 기능 검사를 시행하여 일과성 저티록신 혈증과 선천성 갑상선 기능 저하증을 감별하는 것이 중요하다는 연구 결과들도 보고되었다.^{32, 33} 국내의 기본 선별 검사로는 말초혈액을 여과지에 채워하여 TSH를 형광면역 분석법(fluoroimmunoassay)로 측정하고 있다. TSH만 검사하는 경우 출생 직후 TSH의 급격한 증가 때문에 가양성을 보일 수 있고, 재태연령 34주 미만에 출생한 미숙아의 경우 반대로 HPT 측의 미숙으로 인하여 갑상선 기능 저하 상태에서도 TSH의 증가가 지연될 수 있어 위음성을 보일 수 있다.^{34, 35} 또한 수유량이 충분히 증가한 후 대사이상 검사

를 진행해야 하기 때문에 미숙아에서는 검사 시기가 지연되는 경우가 많아 진단이 늦고, 원인을 감별하기 어려울 수 있다. 따라서 미숙아의 경우 저티록신 혈증과 갑상선 기능 저하증을 조기에 진단하고, 필요 시 갑상선 호르몬 보충 요법을 시행하기 위하여 생후 1주 이내에 갑상선 기능 검사를 별도로 시행해야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 미숙아의 fT_4 , TSH 농도는 분만 전후 인자들과 출생 초기 임상 양상과 밀접한 연관이 있는 것으로 보인다. 저자들의 연구는 후향적 자료 분석으로 1주차 갑상선 기능 검사와 출생 초기 상태와 관련된 자료만을 분석하였다는 제한점이 있다. 향후 미숙아에서 갑상선 호르몬의 변화 추이와 임상 양상, 검사 결과들을 시간대별로 추적하여 검사 시기 및 치료를 요하는 저티록신 혈증 미숙아를 선별하기 위한 연구들이 지속되어야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Forhead AJ, Fowden A.L. Thyroid hormones in fetal growth and parturition. *J Endocrinol* 2014;221:R87-103.
- 2) Balazs R, Kovacs S, Cocks WA, Johnson AL, Eayrs JT. Effect of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *Brain Res* 1971;25:555-70.
- 3) Nunez J. Effects of thyroid hormones during brain differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 1984;37:125-32.
- 4) Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM, Doyle LW, Inder TE, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics* 2014;133:e955-63.
- 5) Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16:809-18.
- 6) Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008;32:387-97.
- 7) Reuss ML, Paneth N, Lorenz JM, Susser M. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation. *Early Human Development* 1997;47:223-33.
- 8) Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Damman O, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999;134:706-11.
- 9) Shepard TH. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ

- culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:945-58.
- 10) Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1719-22.
- 11) Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U25-37.
- 12) Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
- 13) Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. *Recent Prog Horm Res* 1976;33:59-116.
- 14) Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism: a pluralistic system. *Thyroid* 1994;4:367-71.
- 15) Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* 2000;10:229-34.
- 16) Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;304:702-12.
- 17) Kim SY, Han MY, Lee KH. Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:94-102.
- 18) La Gamma EF. Transient hypothyroxinemia of prematurity. Introduction. *Semin Perinatol* 2008;32:377-9.
- 19) Kohler B, Schnabel D, Biebermann H, Gruters A. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1563-7.
- 20) Paneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants? *Clin Perinatol* 1998;25:627-43.
- 21) Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;334:821-7.
- 22) Wrutniak C, Cabello G. Changes in the concentration of thyroxine in the plasma of rat fetuses during late gestation: influence of ligation of the maternal uterine vein and artery. *J Endocrinol* 1983;99:233-8.
- 23) Fowden AL, Silver M. The effects of thyroid hormones on oxygen and glucose metabolism in the sheep fetus during late gestation. *J Physiol* 1995;482:203-13.
- 24) Forhead AJ, Cutts S, Matthews PA, Fowden AL. Role of thyroid hormones in the developmental control of tissue glycogen in fetal sheep near term. *Exp Physiol* 2009;94:1079-87.
- 25) Barker PM, Strang LB, Walters DV. The role of thyroid hormones in maturation of the adrenaline-sensitive lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep. *J Physiol* 1990;424:473-85.
- 26) Mendelson CR, Boggaram V. Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. *Annu Rev Physiol* 1991;53:415-40.
- 27) Forhead AJ, Fowden AL. Effects of thyroid hormones on pulmonary and renal angiotensin-converting enzyme concentrations in fetal sheep near term. *J Endocrinol* 2002;173:143-50.
- 28) Chattergoon NN, Giraud GD, Louey S, Stork P, Fowden AL, Thornburg KL. Thyroid hormone drives fetal cardiomyocyte maturation. *FASEB J* 2012;26:397-408.
- 29) Segar JL, Volk KA, Lipman MH, Scholz TD. Thyroid hormone is required for growth adaptation to pressure load in the ovine fetal heart. *Exp Physiol* 2013;98:722-33.
- 30) Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract* 2009;2009:529802.
- 31) Patil AD. Link between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:307-9.
- 32) 2010 National Newborn Screening Information system, National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC), <http://genes-r-us.uthscsa.edu>.
- 33) Mandel SJ HR, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000;10:693-5.
- 34) Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci* 2009;24:627-31.
- 35) Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996;128:548-54.

= 국 문 초 록 =

목적: 미숙아의 갑상선 호르몬 농도가 주산기 인자들과 출생 초기 임상 양상과 연관성이 있는지에 대하여 분석하고 미숙아에서 갑상선 기능 저하증을 선별하기에 유용한 갑상선 호르몬 검사 방법을 연구하고자 하였다.

방법: 2013년 3월 1일부터 2014년 12월 31일까지 가톨릭대학교 여의도성모병원에서 출생한 재태연령 37주 미만의 미숙아로 생후 첫 주에 갑상선 기능검사(radioimmunoassay)를 시행한 46명을 대상으로 후향적 연구를 진행하였다. 임신과 관련된 산모 합병증, 재태연령, 체중, 신장, 두위, 아프가 점수, 첫 태변 통과까지 경과한 시간, 신생아 호흡 곤란 증후군과 무호흡 여부에 대한 자료를 수집하여 출생 1주에 시행한 갑상선 호르몬 농도와의 상관 관계를 분석하였다.

결과: 검사 시점의 교정 재태연령이 증가함에 따라 출생 1주 T_3 , fT_4 농도는 증가하였다. fT_4 는 산전 스테로이드 치료, 검사 시점의 교정 재태연령과 양의 상관 관계를, 첫 태변 통과 시작과 무호흡과는 음의 상관 관계를 보였다($P<0.05$). TSH는 첫 태변 통과 시간, 5분 아프가 점수와는 양의 상관 관계를 보였고, 검사 시점의 생후 일수와는 음의 상관 관계를 보였다($P<0.05$).

결론: 미숙아에서 초기 선별검사의 fT_4 는 TSH와 더불어 주산기 인자들과 출생 초기 임상 양상과 상당히 의미 있는 연관성이 있었다. 미숙아에서 조기에 fT_4 를 포함한 갑상선 기능 선별 검사를 시행하는 것이 도움이 될 것으로 사료된다.

중심 단어: 미숙, 갑상선 호르몬, 티록신, 트리요오드타이로닌, 갑상샘자극호르몬