

장기적인 TSH 억제가 심혈관계에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

송종민

Effect of Prolonged TSH Suppression on Cardiovascular System

Jong-Min Song, MD, PhD

Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Prolonged thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression caused by exogenous subclinical thyrotoxicosis has been reported to impose harmful effects on cardiovascular system. Those effects involve increase in heart rate and myocardial mass, impaired ventricular diastolic and systolic function, decreased exercise capacity, decreased arterial elasticity, development of atrial tachyarrhythmia, and increase in cardiovascular adverse events. Tailored dose adjustment of thyroid hormone under the guidance of TSH level for obviating oversuppression of TSH, and use of beta blockers can reduce cardiovascular adverse effects in patients who undergo thyroid hormone therapy.

Key Words: Cardiovascular system, Thyrotoxicosis, Thyrotrophs

최근 갑상선암 환자의 증가로 인하여 수술 후 장기적으로 갑상선호르몬을 복용하는 환자들이 늘어나고 있다. 이러한 갑상선호르몬 제제의 장기복용은 subclinical hyperthyroidism을 초래하여 thyroid-stimulating hormone (TSH)를 억제하는데, 이러한 장기적 갑상선 기능항진증 상태가 심혈관계에도 영향을 주어 여러 가지 부작용을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있다. 먼저, 심장의 수축 및 이완기능에 대한 분자생물학 기전 및 평가 방법, 갑상선호르몬이 심혈관계에 미치는 영향에 대하여 알아본 후 장기적인 TSH 억제가 심혈관계에 미치는 효과에 대하여 살펴보기로 한다.

심장의 수축 및 이완기능

심근 수축 및 이완의 분자생물학적 기전

심근 세포 내에는 수많은 심근섬유(myofibril)가 존재하고 이는 크게 actin과 myosin이라는 단백질로 구성되어 있다. Myosin의 head가 adenosine triphosphate (ATP) 의존 하에 actin에 붙으면 마치 노를 젓는 듯한 운동으로 심근 섬유를 단축시켜 근육의 수축을 일으키

게 된다. 이 과정에서 심근 세포 내의 칼슘 이온의 농도가 중요한 역할을 담당하는데, 칼슘 이온이 troponin C에 결합을 하면 troponin C의 모양을 변형시키고 troponin I, troponin T 및 tropomyosin의 위치에 변화를 초래하여 원래 troponin I에 의하여 막혀져 있던 myosin과의 결합부위가 노출되게 되고 myosin head가 actin과 결합하게 된다(Fig. 1).¹⁾ 결국 세포 내의 칼슘의 농도가 증가하면 심근의 수축이 발생하고, 칼슘의 농도가 감소하여 troponin C에서부터 분리되면 심근의 이완이 발생한다. 심근 내의 칼슘 농도 조절에 중요한 역할을 하는 것이 sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA)인데 이는 칼슘이 비교적 농축되어 있는 sarcoplasmic reticulum으로부터 칼슘을 세포질 내로 방출시켜 세포질 내 칼슘 농도를 증가시켜 심근 수축력을 증가시킨다. 반면, phospholamban은 SERCA의 작용을 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

좌심실 수축기능의 측정

좌심실 수축기능을 측정하는데 있어 가장 보편적으로 이용되는 것이 좌심실 박출률(ejection fraction)이다.

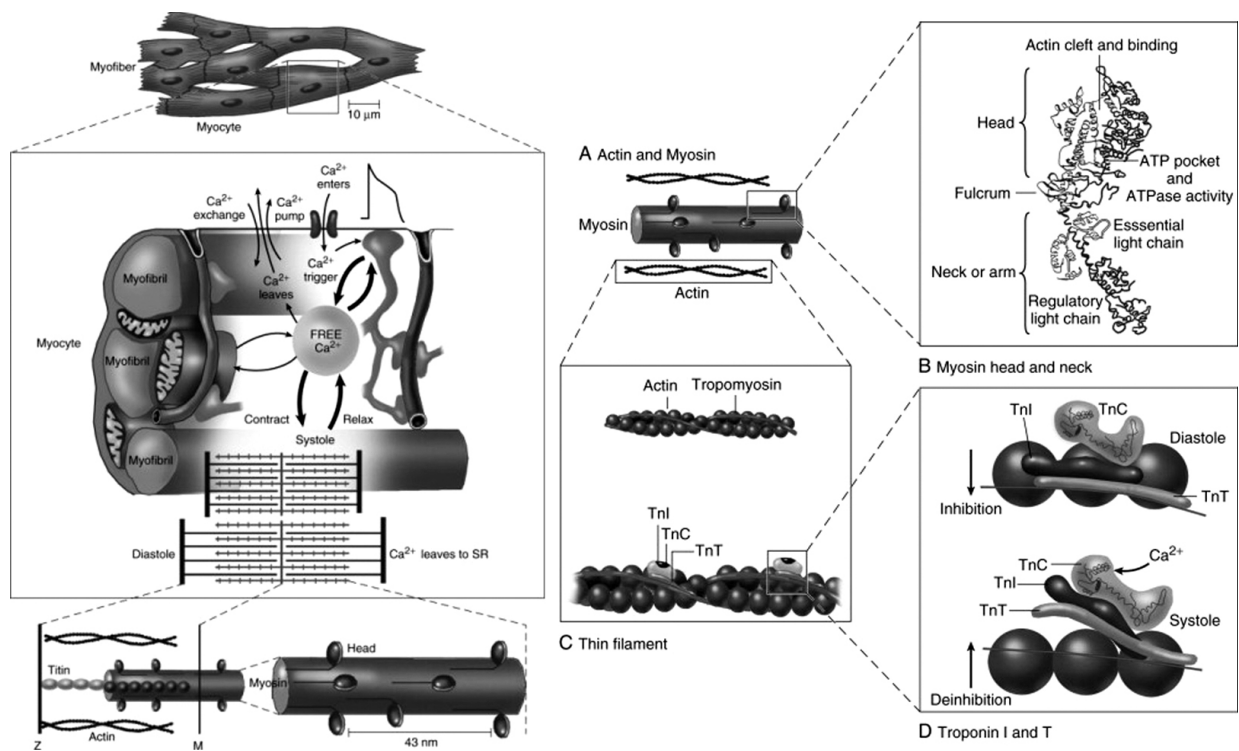


Fig. 1. Major molecules of myocardial contraction.¹⁾

이는(이완기말 용적-수축기말 용적) $\times 100$ /이완기말 용적으로 표현된다. 좌심실 박출률은 좌심실 후부하에 의하여 영향을 받고, 승모판 폐쇄부전증 환자에게 있어서는 과대하게 측정되는 등 심근의 수축력을 반영하는데 제한 점이 있으나 실제 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다. 최근에 수축 시에 발생하는 심근의 strain 및 strain rate를 측정하는 방법들이 개발되었는데 이는 심근의 변형의 정도 및 변형의 속도를 의미하며, 여러 방법 중 이면성 심초음파 상의 echo speckle들을 추적하는 방법(speckle-tracking)이 좋은 방법으로 여겨진다. 이를 이용하면 심근의 전반적 또는 국소의 벽운동의 정도를 정량화할 수 있고, 심근의 longitudinal, circumferential, radial strain 및 strain rate를 측정함으로써 여러 방향의 심근 수축의 정도를 분리하여 평가할 수 있다.

좌심실의 이완기능의 측정

심근의 수축 뿐만 아니라 이완기능도 에너지를 필요로 하는 능동적인 운동이며 여러 가지 심근의 질환에 의하여 이완기능의 장애가 초래된다. 좌심실의 이완기능은 주로 심첨단면도에서 측정된 승모판막을 통한 이완기 혈류 속도로 평가하는데 이는 초기 이완기 시에 나타나는 E 파와 이완기 말, 즉 좌심방의 수축 시에 나

타나는 A 파로 구성된다. 심근의 이완기능이 저하될수록 E 파의 속도는 저하되면서 E 파의 감속시간(deceleration time)은 240 ms 이상으로 길어지게 되고 A 파의 속도는 상대적으로 증가하게 되어 결과적으로 E/A 비는 1.0 보다 작게 된다(이완 장애 impaired relaxation). 수축기말에 좌심실 용적의 변화는 없으면서 압력이 급격하게 감소하는 기간(isovolumic relaxation time, IVRT)은 이완기 장애시 90 ms 이상으로 길어지게 된다(Fig. 2). 이러한 이완기능 장애가 더욱 진행되면 좌심방의 압력이 증가하게 되고 이에 따라 다시 E 파의 속도가 증가되면서 E/A 비가 다시 1.0 보다 커져 정상과 유사한 모양을 보이게 되면 IVRT도 다시 90 ms 미만으로 감소된다(가정상 pseudonormal pattern). 좌심방의 압력이 더욱 상승하게 되면 E 파의 속도는 더욱 증가하게 되고 E 파의 감속시간은 160 ms 미만으로 짧아지며 A 파의 속도는 매우 작은 형태로 변하여 E/A 비는 1.5 이상으로 증가하게 되며 IVRT도 90 ms 미만으로 감소하게 된다(제한성 restrictive).²⁾

따라서, 승모판막을 통한 이완기 혈류만으로는 정상과 가정상을 구별하기 어려운데 이 둘의 구별을 위하여 조직 도플러로 측정된 승모판막 속도가 이용된다. 심첨단면도에서 승모판막의 속도를 조직 도플러로 측

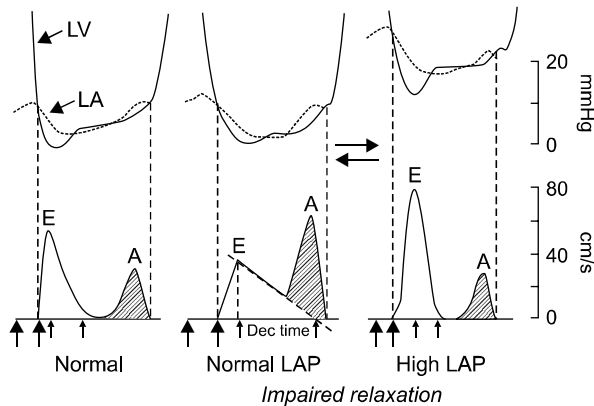


Fig. 2. Assessment of left ventricular diastolic function using mitral inflow velocity.

정할 수 있는데, 초기 이완기에 심근 이완에 의한 승모판륜의 심첨부로부터의 이동 속도인 E' 파는 좌심방의 이완기능을 대변하는 중요한 지표이며, 승모판막을 통한 이완기 혈류 속도가 가정상치를 보이는 경우에서도 E' 파의 속도는 여전히 저하되어 있어서 정상과 구별할 수 있는 근거가 된다.³⁾ E 파는 심근의 이완 기능뿐만 아니라 좌심방의 압력에도 영향을 받지만 E' 파의 속도는 심근의 이완기능에 의해서만 주로 결정되는 경향이므로 E/E' 비는 좌심방의 압력, 즉 좌심실의 이완기 말 압력을 추정할 수 있는 유용한 지표로 이용될 수 있고 E/E'비가 15 이상이면 대략 좌심방의 압력이 20 mmHg 이상으로 상승되어 있음을 시사한다.⁴⁾

좌심실 질량의 측정

좌심실 질량을 측정하는 가장 간편하고 보편적으로 이용되는 방법은 M-mode 심초음파를 이용한 방법이다. 즉, 흉골연장축 단면도에서 얻은 M-mode 심초음파를 이용하여 좌심실의 심실중격 및 후벽의 이완기 두께와 좌심실의 이완기 내경을 측정할 수 있고, 좌심실 질량은 좌심실 모양이 타원형이라는 가정하에 아래와 같은 공식을 이용하여 산출할 수 있다.⁵⁾

$$\text{좌심실 질량} = 0.8 \times \{1.04[(\text{내경} + \text{후벽두께} + \text{중격두께})^3 - (\text{내경})^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

이외에도 좌심실의 단축 및 장축단면도의 이면성 심초음파를 이용하여 더욱 정확하게 좌심실 질량을 측정하는 방법도 사용할 수 있다.

갑상선호르몬이 혈관계에 미치는 영향

심근 세포에서는 thyroxine이 triiodothyronine으로 전환시키는 효소가 존재하지 않으므로 주로 간에서 전환

Table 1. Regulation of genes coding for cardiac protein by thyroid hormone⁷⁾

Positive regulation	Negative regulation
α -Myosin heavy chain	β -Myosin heavy chain
Sarcoplasmic reticulum	Phospholamban
Ca^{2+} -ATPase	
β_1 -Adrenergic receptors	Adenylyl cyclase types V and VI
Guanine-nucleotide-regulatory proteins	Triiodothyronine nuclear receptor $\alpha 1$
Na^+/K^+ -ATPase	$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger
Voltage-gated potassium channels (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)	

된 혈중 triiodothyronine이 심근에 영향을 미치게 된다.⁶⁾ 심근에 유입된 triiodothyronine은 핵 내의 수용체와 결합하여 DNA의 thyroid hormone response element에 결합하게 되면 심근에서 생성되는 여러 가지 단백질의 전사(transcription)에 영향을 미쳐 향상시키기도 하고 억제시키기도 한다(Table 1).⁷⁾ 갑상선호르몬은 SERCA의 생성을 촉진시키고, phospholamban을 억제시킴으로써 심장의 수축력을 향상시킨다. 즉, 갑상선호르몬은 심근의 수축력을 향상시키고 맥박수를 빠르게 하여 심박출량(cardiac output)을 증가시킨다.

또한, 갑상선호르몬은 말초혈관 저항을 감소시킴으로써 이완기혈압을 낮추고 레닌-안지오텐신계를 활성화시킴으로써 혈액량을 증가시켜 결국 심장의 전부하(preload)를 증가시키는 효과를 일으킨다. 갑상선호르몬은 또한 좌심실의 이완기능도 향상시켜 IVRT를 감소시키는 것으로 알려져 있고, 반면 갑상선 저하증에서는 이완기능이 저하되어 IVRT가 증가한다.

장기적 TSH 억제제가 심혈관계에 미치는 영향

임상적 갑상선기능항진증이 아니면서, 장기적으로 TSH의 억제를 초래하는 경우는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 이는 endogenous와 exogenous subclinical hyperthyroidism인데 후자는 갑상선암이나 갑상선종을 억제하기 위하여 갑상선호르몬 약제를 지속적으로 투여하는 경우에 발생한다. 최근 장기적으로 갑상선호르몬 약제를 복용하는 환자들이 늘어나고 있는 추세인데, 이러한 임상적인 상황이 심혈관계에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 여러 연구가 발표되어 왔다.

장기적인 갑상선호르몬 투여에 의한 TSH 억제가 심혈관계에 미치는 영향

장기적인 갑상선호르몬 투여를 받고 있는 환자들은 정상 대조군들에 비하여 심근의 두께가 증가하고, 심근 질량이 증가하며, 좌심실의 내경이 유의하게 증가되어 있다고 발표되었다.⁸⁾ 또한, 이완기 기능의 지장을 초래하는데, E/A ratio가 감소하고, IVRT가 증가하며, 조직도플러로 측정된 E'이 감소하는 현상을 보인다.⁹⁾ 이러한 환자들의 운동능력은 정상 대조군에 비하여 현저하게 저하되어 있는 것으로 보고되는데 최대산소섭취량이 감소하고 최대운동부하가 저하되었다.⁸⁾ 동맥혈관에서는 혈관의 유연성이 감소되어 elasticity가 감소되는 소견이 관찰되었고 이러한 변화는 좌심실의 후부하(afterload)를 증가시켜 심근이 비후하게 되는 결과와 연관되어 있을 것으로 생각된다.¹⁰⁾ 좌심실의 수축기능도 저하되는 것으로 발표가 되는데, 환자군이 정상 대조군에 의하여 좌심실의 박출률이 저하되었다는 보고가 있으나, 환자군의 박출률도 정상 범위이므로 임상적인 의미는 없을 것으로 판단된다.^{9,11)} 하지만, 2D speckle tracking 방법으로 측정한 longitudinal, circumferential strain이 환자군에서 유의하게 감소되어 있다는 보고는 이러한 장기적인 갑상선호르몬 투여가 좌심실의 수축기능도 저하시킬 수 있다는 점을 시사한다.¹¹⁾

갑상선호르몬은 심장의 수축 및 이완기능을 향상시켜서 심박출량을 증가시키는 것으로 알려져 있는데, 이러한 exogenous subclinical hyperthyroidism 환자에 있어서는 오히려 반대의 현상이 발생하는 것은 “지속적이고 장기적”인 기능항진증 상태라는 것에서 기인한다. 즉, 심박수가 증가하고 혈압이 증가된 상태가 지속적으로 유지되면 심근은 지속적인 에너지 소모에 의하여 지치게 되고 빈맥에 의한 심부전증과 유사한 상태가 발생하게 된다. 또한, 이완 및 수축기능의 저하는 갑상선호르몬의 심근에 대한 직접적인 영향이라기 보다는, 지속적이고 장기적인 빈맥 및 혈압 상승에 의하여 발생된 심근 질량의 증가, 즉 좌심실 비후에 의해 발생하는 이차적인 현상으로 이해된다(Fig. 3).

Tailored TSH suppression therapy

장기적인 exogenous subclinical hyperthyroidism이 이와 같은 심혈관계 부작용을 나타낸다면, TSH를 너무 과도하게 억제하지 않고 어느 정도 적절한 한도 내에서 조절함으로써 과도한 갑상선기능항진증을 방지할 수 있도록 갑상선호르몬 투여 양을 지속적으로 조절하

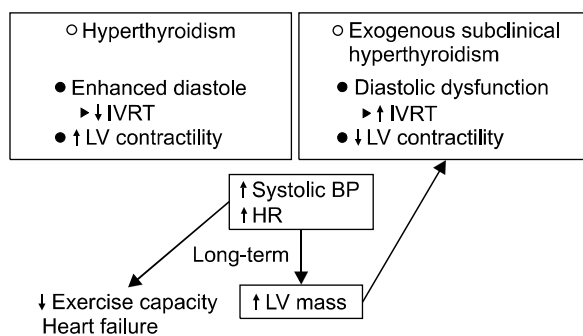


Fig. 3. Cardiovascular effects of prolonged thyrotoxicosis on myocardial diastolic and systolic function.

면 이러한 심혈관계 부작용을 줄일 수 있을까? 결론적으로 그렇다는 것이 현재까지 연구들이 제시하고 있는 결과들이다. 혈중 TSH 레벨을 0.1 mU/L 이하로만 적절하게 억제한 치료를 지속적으로 시행한지 6개월 만에 심근의 두께와 좌심실의 용적이 감소하고 환자들의 운동능력이 향상되었다.⁸⁾ 또 다른 연구도 TSH를 0.1-0.4 mU/L로 적절히 억제한 환자들이 0.05 mU/L 미만으로 과도하게 억제한 환자들에 비하여 좌심실 비후가 감소하고 이완기능이 향상되었고 아울러 맥박수와 혈압이 감소하고 운동능력이 향상되었다고 보고하였다.¹²⁾ TSH를 장기적으로 억제하였던 환자들을 무작위 배정을 하여 지속적으로 억제를 하는 군과 비교적 euthyroidism으로 적절하게 조절하는 군으로 나누어 6개월을 관찰한 연구 결과, euthyroidism군에서 좌심실 박출률이 현저하게 증가하고, E/A ratio 및 E'이 증가하고 IVRT가 감소하는 등 이완기능의 호전이 대조군에 비하여 유의하게 컸다.⁹⁾ 2D speckle-tracking을 이용한 strain 측정 결과에서도, longitudinal, circumferential strain이 과도하지 않게 적절한 TSH 억제를 한 후 6개월 만에 유의하게 증가하여, 수축기능도 향상되었음을 발표하였다.¹¹⁾

TSH 억제를 하는 환자에서 베타차단제를 함께 투여할 경우에도, 장기적인 TSH 억제에 의한 심혈관계 부작용을 줄여 생활의 질을 개선시키고 이완기능을 향상시킨다고 발표되고 있는데, 이는 갑상선기능항진증의 발현인 빈맥을 베타차단제로 억제하는 효과에 주로 기인한다고 생각되고 있다.^{13,14)} TSH를 적절하게 0.1-0.4 mU/L로 조절하는 환자들에게서 베타차단제를 추가로 투여했을 경우에도 이완기능을 향상시키며 운동능력을 호전시키는 효과가 있는 것으로 발표되었다.¹²⁾

따라서, 장기적인 TSH 억제에 의한 심혈관계 부작용을 줄이기 위해서는 혈중 TSH 수치를 너무 과도하

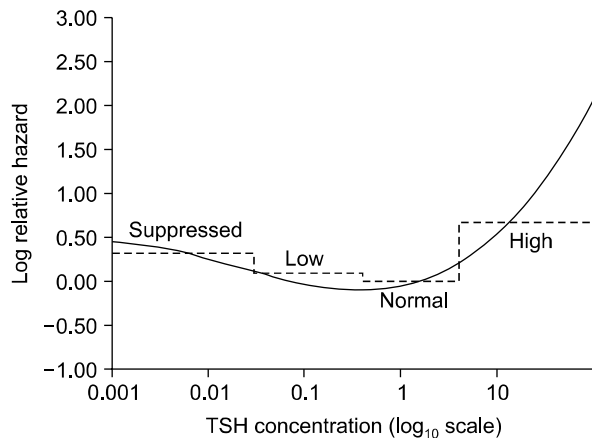


Fig. 4. Profile of cardiovascular risk by TSH concentration.¹⁶⁾

게 낮게 유지하지 않고 적절한 수준으로 과도하지 않게 조절하는 것이 도움이 되며, 이러한 치료는 갑상선암의 재발이나 악화의 위험성이 너무 높지 않은 환자에게 적용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 이러한 장기적인 갑상선호르몬 치료를 받는 환자에게 있어서는 베타차단제를 함께 투여하는 것이 심혈관계 부작용을 방지하는데 도움이 될 것이다.

심혈관계 사망률에 미치는 영향

60세 이상의 1191명의 코호트를 대상으로 한 연구에서, endogenous subclinical hyperthyroidism에서는 TSH level이 많이 억제되어 있을수록 장기적인 생존율이 저하되고, 0.5 mU/L 미만으로 과도하게 억제되어 있는 환자에서는 심혈관계 사망률이 증가하는 것으로 밝혀져 있다.¹⁵⁾ Exogenous subclinical hyperthyroidism이 임상적 예후에 영향을 미치는가에 대한 연구는 많지 않은 실정이나, 갑상선호르몬을 복용하는 17,678명을 대상으로 한 연구에서 과도한 TSH 억제가 심혈관계 또는 부정맥에 관련된 사망 및 입원을 유의하게 증가시키는 독립적인 위험인자임이 최근 발표되었다.¹⁶⁾ TSH가 높은 군도 예후가 나쁜데 그 이유는 환자가 철저하게 약물을 복용하지 않거나 의사의 지시에 잘 따르지 않는 환자일 경우가 많은데 기인한다고 할 수 있다. 하지만, 갑상선호르몬을 복용하여 과도하게 TSH가 억제된 환자들도 예후가 불량하며, 이는 앞서 언급한 여러 가지 심혈관계 부작용에서 기인하는 것으로 추정할 수 있다. 따라서, TSH 혈중 수치를 낮지만, 과도하게 억제되지 않은 정도의 범위(0.04-0.4 mU/L)에서 조절하는 것이 환자의 예후를 향상시킬 수 있다고 제시하고 있다(Fig. 4).

결론

장기적인 과도한 TSH 억제는 심근의 비후를 초래하고 심근의 수축 및 이완기능을 저하시켜 환자의 운동능력을 저하시키며 결국 환자의 예후에 나쁜 영향을 초래한다. 따라서, 이러한 환자에서의 심혈관계 부작용에 대한 인식을 가지고, 환자의 질병 상태가 허락한다면 적절하게 갑상선호르몬제의 용량을 조절하여 과도한 TSH 억제에 의한 부작용을 최소화하려는 노력이 필요하고 베타차단제의 병용 요법이 추천된다.

중심 단어: 심혈관계, 갑상선호르몬, 갑상선자극호르몬.

References

- 1) Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's heart disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.*
- 2) Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The echo manual. 3rd ed. Rochester: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.*
- 3) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. *Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997;30(2):474-80.*
- 4) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. *Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30(6):1527-33.*
- 5) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57(6):450-8.*
- 6) Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, et al. *Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. Endocrinology 1996;137(10):4235-42.*
- 7) Klein I, Ojamaa K. *Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001;344(7):501-9.*
- 8) Mercuro G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. *Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(1):159-64.*
- 9) Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frolich M, Bleeker GB, et al. *Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6041-7.*
- 10) Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. *Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma.*

- Thyroid* 2006;16(4):381-6.
- 11) Abdulrahman RM, Delgado V, Ng AC, Ewe SH, Bertini M, Holman ER, et al. Abnormal cardiac contractility in long-term exogenous subclinical hyperthyroid patients as demonstrated by two-dimensional echocardiography speckle tracking imaging. *Eur J Endocrinol* 2010;163(3):435-41.
 - 12) Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004;150(5):655-61.
 - 13) Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(5):1028-33.
 - 14) Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2222-6.
 - 15) Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358(9285):861-5.
 - 16) Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):186-93.