

# 분화갑상선암 수술 후 갑상선자극호르몬 억제요법과 골다공증

건국대학교 의학전문대학원 외과학교실

박경식

## TSH Suppression after Differentiated Thyroid Cancer Surgery and Osteoporosis

Kyoung Sik Park

Department of Surgery, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid stimulating hormone (TSH) suppression therapy has been known to play an important role in lowering the risk of recurrence after surgery for differentiated thyroid carcinoma. Osteoporosis is a major complication of TSH suppression. The purpose of this study is to review the current thyroid stimulating hormone suppression therapy and osteoporosis risk and examine the proper TSH suppression after surgery for patients with differentiated thyroid cancer. Previous studies and current guidelines on TSH suppression and osteoporosis were collected from databases in Korea and other countries and reviewed. According to the recommendations of the Korean Thyroid Association in 2010, initial TSH suppression to below 0.1 mU/L is recommended for high-risk and intermediate-risk thyroid cancer patients, while TSH level at or slightly below the lower limit of normal (0.1 ~ 0.5 mU/L) is appropriate for low-risk patients. During follow-up, in patients with persistent disease, the serum TSH should be maintained below 0.1 mU/L indefinitely in the absence of specific contraindications, while in patients free of disease, especially those at low risk for recurrence, the serum TSH may be kept within the low normal range (0.3 ~ 2 mU/L). In 2015, the American Thyroid Association recommended revised guidelines considering the initial ATA risk classification, Tg level, Tg trend over time, and risk of TSH suppression during the long term follow-up period. Appropriate recommendations considering the risk stratification of thyroid cancer and adverse effects of TSH suppression are required to improve the survival of differentiated thyroid cancer patients and minimize the adverse effects of long-term therapy.

**Key Words:** Thyroid cancer, Hormone, Osteoporosis, Risk

**중심 단어:** 갑상선암, 호르몬, 골다공증, 위험도

This study was supported by Konkuk University School of Medicine in 2016.

Received January 2, 2016,  
 Revised February 3, 2016,  
 Accepted February 10, 2016  
 Correspondence: **Kyoung Sik Park**  
 Department of Surgery, Konkuk University  
 School of Medicine, 120 Neung dong-ro,  
 Gwangjin-gu, Seoul 05029, Korea  
 Tel: +82-2-2030-7697  
 Fax: +82-2-2030-8270  
 E-mail: ks2002p@hanmail.net

## 서 론

분화갑상선암의 기본 치료 원칙은 갑상선 수술 이후, 또는 동위원소 치료를 병행한 이후, 재발 위험도에 따라 갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH) 억제요법을 시행하며 경과 관찰을 하는 것이다.(1-3) 분화 갑상선암은 세포막에 갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH) 수용체를 가지고 있어 TSH 자극에 반응하여 세포성장이 증가하며, 고

용량의 갑상선호르몬제(LT4)를 투여할 경우 TSH 분비를 억제하여 고위험군 갑상선암 환자의 예후를 향상시킨다.(4-6)

그러나 현재까지 저위험군에서는 TSH 억제치료의 확립된 이득이 없다. TSH 억제치료의 부작용으로는 불현성 갑상선종독증, 허혈성 심질환의 악화, 심방세동 위험의 증가, 폐경 후 골다공증 위험 증가 등이 있다.(7)

따라서 본 종설에서는 분화갑상선암 환자의 초기 치료 및 경과 관찰시 현행의 권고안상의 TSH억제요법의 정도와 LT4 투약

으로 인한 불현성 갑상선기능항진증으로 인해 발생할 수 있는 합병증 중 골다공증을 중심으로 고찰해보고, 분화갑상선암의 위험도 분류와 TSH 억제요법의 부작용을 함께 고려하는 적절한 갑상선자극호르몬(TSH) 억제요법에 대해 알아보하고자 한다.

## 갑상선암 치료 권고안상의 위험도 분류 및 갑상선자극호르몬(TSH) 억제요법

2010년 대한갑상선학회 권고안에서는 분화갑상선암의 초기 치료시, 고위험군과 중간위험군의 갑상선암 환자는 처음부터 혈청 TSH 농도를 0.10 mU/L 미만으로 유지하는 반면, 잔여갑상선 제거술을 시행 받지 않은 환자를 포함한 모든 저위험군환자는 혈청 TSH 농도를 0.10~0.50 mU/L 사이에 유지하는 것을 권장하고 있다.(1) 분화갑상선암의 장기 추적에서 TSH 억제수준에 대해서는 이견이 있으나, 잔여 병소나 재발의 위험도에 따라 TSH 농도를 차별화하여 권고하고 있다. 먼저, 갑상선암 잔여 병소를 가지고 있는 환자에서 혈청 TSH 농도는 특별한 금기사항이 없는 한 계속 0.1 mU/L 미만으로 유지할 것을 권고하였고, 혈청 Tg 검사와 임상적으로 갑상선암이 발견되지 않으나, 재발의 가능성이 높은 고위험군에서는 수술 후 5~10년 동안 혈청 TSH 농도를 0.1~0.5 mU/L 사이로 유지할 것을 권고하였다. 또한, 임상적으로 갑상선암이 발견되지 않고, 재발의 가능성이 낮은 저위험군에서는 TSH 농도를 0.3~2 mU/L 사이로 유지할 것을 권고하였고, 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 시행받지 않고 재발없이 경과관찰 중인 경우에는, 경부초음파 소견과 TSH-억제 Tg가

음성이면, TSH 농도를 0.3~2 mU/L 사이로 유지하는 것이 가능하다고 하였다(Table 1).

2009년 발표된 미국 갑상선 학회 권고안에서도 분화갑상선암을 병리 및 인구학적인 변수들을 고려하여 위험도를 분류하였고,(2) 최근 2015년 개정된 권고안에서는 기존의 위험도 분류 체계에 림프절 침범 정도, 돌연변이 상태 및 여포성 갑상선암의 혈관침범 정도를 추가로 고려하여 새로이 위험도 분류를 개정하였으나 아직 그 이득에 대한 결과는 미흡한 상태이다.(3) 이에 따라 TSH 억제요법도 약간의 변화가 있어 표로 정리하였는데, 특히 초기 위험도 분류, Tg 수치와 Tg 수치의 변화 양상 및 TSH 억제요법의 부작용 위험성을 고려하여 TSH 억제 수준을 조절하고 있다(Table 2).(3)

## 갑상선자극호르몬(TSH) 억제요법이 골다공증에 미치는 영향

TSH 억제요법은 분화갑상선암의 수술 후 재발 위험률을 낮추는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.(2) 그러나 이로 인해 발생할 수 있는 갑상선기능항진증은 골다공증과 골절의 중요한 위험인자로 알려져 있다.(8-14) 장기간의 TSH 억제요법으로 인한 갑상선기능항진증은 골 회전율(Bone turnover)를 가속화하고 리모델링 주기(remodeling cycle)을 단축시켜 결과적으로 골밀도를 낮출 가능성이 제기된다.(13)

동물실험 결과, LT4를 장기 복용시 골감소증을 유발하며, 피질부의 골 감소증에 더 영향을 미치는 것으로 나타났다.(15) 골

**Table 1.** TSH suppression range goal of Korean Thyroid Association Guideline

Risk group	Initial TSH level	Risk group reassessed every 6~12 month	Follow-up TSH level
Low risk	0.1~0.5 mU/L	Low risk	0.3~2 mU/L
Intermediate risk	<0.1 mU/L	High risk-disease free	0.1~0.5 mU/L
High risk	<0.1 mU/L	High risk-persistent	<0.1 mU/L

Source: Adapted from Korean Thyroid Association (ATA) Guidelines 2010.

**Table 2.** TSH suppression range goal of American Thyroid Association Guideline

Risk group	Initial TSH level	Risk group reassessed every 6~12 month	Follow-up TSH level
Low risk	0.1~0.5 mU/L (0.5~2 mU/L)*	Low risk	0.5~2 mU/L
Intermediate risk	0.1~0.5 mU/L	High risk-disease free	0.1~0.5 mU/L
High risk	<0.1 mU/L	High risk-persistent	<0.1 mU/L (0.1~0.5 mU/L) <sup>†</sup>

Source: Adapted from American Thyroid Association (ATA) Guidelines 2015. \*For low-risk patients who have undergone remnant ablation and have undetectable serum Tg levels or for low-risk patients who have undergone lobectomy. <sup>†</sup>Taking into account the initial ATA risk classification, Tg level, Tg trend over time, and risk of TSH suppression.

재형성(remodeling) 과정에서의 TSH 의 역할은 이견이 있는 것으로 나타났다.(16,17)

일부 연구들에서는 LT4치료가 BMD에 큰 영향이 없는 것으로 보고하고 있으며,(18-21) 또 다른 연구들에서는 BMD를 낮추는 효과가 있었다.(22-27)

최근 연구에서 분화갑상선암 환자에서 TSH 억제요법이 골밀도에 미치는 영향을 성별과 폐경 유무를 기준으로 층화 분석한 결과, TSH 억제요법이 남성이나 폐경 전 여성에서는 별다른 영향을 미치지 않았으나 폐경 후 여성에서 골감소 위험성이 있는 것으로 나타났다.(28) 그러나 이러한 부작용을 피하기 위한 TSH 억제요법의 적절한 수준은 알려져 있지 않다.

Lee 등(18)이 평균 나이 50세 전후의 한국 여성 94명을 대상으로 하여 TSH 억제수준을 0.001 uM/L 미만, 0.001~0.17 uM/L 사이, 0.17 uM/L 초과로 나누어 비교했을 때 골 밀도나 골회전율에 영향이 없는 것으로 나타났다.

갑상선암 병력이 있는 여성환자에서 첫 골절 연령이 일반인에 비해 유의하게 빠른 것으로 나타났다.(14) 60세 전후의 폐경후 여성들을 대상으로 한 연구에서는 TSH 수준을 0.03 uM/L 미만으로 유지했을 때 골절의 위험성이 2배 증가하는 것으로 나타났으며, TSH 수준을 정상 범위보다는 아래지만 0.04~0.4 uM/L 정도로 유지했을 때에는 골절의 위험성이 증가하지 않는 것으로 나타났다.(29) Bauer 등(30)이 65세 이상의 여성 갑상선환자 686명을 TSH 억제 수준에 따라 관찰한 결과, TSH수준이 0.1 uM/L 미만인 경우 정상 TSH 수준에 비해 고관절 골절의 위험성은 3배, 척추골절의 위험성은 4배까지 증가했다. TSH 수준을 0.1~0.5 uM/L 사이로 유지한 경우에도 골절의 위험성은 증가하였다. 국내 건강보험자료를 이용한 연구결과, 갑상선암이나 갑상선기능항진증의 병력이 있는 환자를 제외하긴 하였으나, LT4를 150 microgram/day 이상 복용한 군에서 골절의 위험성이 50~100 microgram 사이로 복용한 군보다 1.56배 높은 것으로 나타났다.(31)

## 골다공증 위험도에 따른 TSH 억제요법 결정

분화갑상선암 환자의 수술 후 초기 및 장기적인 TSH억제요법의 정도를 결정하기 위해서는 분화갑상선암의 악성도와 불현성 갑상선기능항진증으로 인해 발생할 수 있는 합병증을 함께 고려해야 한다. 또한, 장기적으로 TSH 억제요법을 적용하게 될 경우 좀더 다양한 임상적인 상황을 고려해야 할 것이다. 예를 들어 재발의 고위험군 갑상선암 환자에서 마찬가지로 부작용 발생 가능성이 높은 경우라면 장기적인 LT4를 이용한 TSH 억제요법은 약물 부작용을 고려하여 투약 수준을 결정하여야 할 것이다. 재발

위험성은 높지 않으나 약물 부작용의 가능성이 높다면 장기적인 추적 관찰 시에는 TSH 억제 수준을 어느 정도로 유지할 지 다시 평가할 필요가 있다. 또한 무병 상태의 고령 환자의 경우 특히 의미 있는 정도의 동반질환이 있는 경우에 TSH 농도는 정상 수준으로 유지할 것이 추천된다.(3,32)

Biondi와 Cooper(32)는 2010년 갑상선암의 재발 위험성과 TSH억제요법으로 인한 부작용의 위험성을 함께 고려한 TSH 억제요법의 수준과 기간에 대한 권고안을 제시하였다.

이들은 심장질환이 있거나, 고령, 폐경 후 상태 또는 다른 동반질환이 있는 경우 등을 고려하여 TSH억제요법의 위험군을 저 위험군, 중등도 위험군 및 고 위험군으로 분류하고 갑상선암 위험군 별로 TSH 억제요법의 수준과 기간을 세분화하여 제시하고 있다.

먼저, 저 위험군 암환자 및 부작용 저위험군에서는 TSH 초기 수준을 0.1~0.5 mU/L으로, 경과 관찰 중 재발의 소지가 없는 경우 0.3~2 mU/L 사이로 유지하는 것은 2009년 미국 갑상선학회 권고안과 큰 차이가 없다. 중등도 위험군 암환자에서는 일단 TSH 수준을 초기 치료시 0.1 mU/L 미만으로 유지하도록 하되, 부작용 가능성이 중등도 이상인 경우에는 TSH 수준을 매년 확인하면서 5~10년 이상 재발이나 전이가 없는 경우 TSH 수준을 0.5~2.0 사이로 유지하도록 하였다. 고위험군 암환자 및 부작용 저위험군에서는 TSH 억제수준을 초기 치료부터 0.1 mU/L 미만으로 유지하도록 하였다. 재발이나 잔여종양이 있는 고위험군 암환자 중 부작용 고위험군에서는 초기 TSH 수준을 0.1 mU/L 미만으로 유지하도록 하였고, 심혈관계 검사나 골밀도 검사를 정기적으로 확인하면서 심혈관계 약물이나 갑상선 관련 제제 등을 통해 부작용을 조절할 필요가 있다고 하였다. 또한 고 위험군에서 경과 관찰 중에 5년 이상 임상적, 생화학적으로 질병의 증거가 없는 경우에는 TSH 수준을 0.1~0.5 mU/L 수준으로 조절하도록 하였다. 2015년 미국 갑상선학회 권고안에서도 이와 유사하게 개정되어 있어서 요약 정리하였다(Table 2).

## 결 론

TSH 억제요법은 분화 갑상선 암의 수술 후 재발 위험률을 낮추는데 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 따라서 고위험군 또는 재발 갑상선 암 환자에서는 높은 수준의 TSH 억제요법이 필요하고, 저위험군 환자에서는 좀더 낮은 수준의 TSH 억제요법이 합리적이다. 그러나, 장기적인 TSH 억제요법은 골다공증이나 심혈관계 질환 등의 주요 합병증이 나타날 수 있다. 따라서 장기적인 TSH 억제요법의 부작용을 감안하여 해당 환자의 다양한 임상적인 상황을 고려해서 TSH 억제요법의 수준 및 추가적인 처치를 결정해야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2011;54:8-36.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
4. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44.
5. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-64.
6. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-23.
7. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10:341-8.
9. Kalra S, Williams A, Whitaker R, Hossain M, Curtis G, Giles M, et al. Subclinical thyroid dysfunction does not affect one-year mortality in elderly patients after hip fracture: a prospective longitudinal study. *Injury* 2010;41:385-7.
10. Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005;153:23-9.
11. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338:712-8.
12. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994;4:319-26.
13. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:35-63.
14. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:17-23.
15. Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. *J Bone Miner Res* 1992;7:1227-31.
16. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-62.
17. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PG, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007;21:1095-107.
18. Lee MY, Park JH, Bae KS, Jee YG, Ko AN, Han YJ, et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:55-60.
19. Larijani B, Gharibdoost F, Pajouhi M, Sadjadi A, Aghakhani S, Eshraghian R, et al. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:1-5.
20. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:973-81.
21. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:818-23.
22. Jódar E, Begoña López M, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int* 1998;8:311-6.
23. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1232-6.
24. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, Lim DJ, Kwon HS, Song KH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015;71:101-5.
25. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Papadakis JA. Changes of bone mineral density in premenopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1369-73.
26. Mohammadi B, Haghpahan V, Tavangar SM, Larijani B. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: a different approach leads to new inference. *Theor Biol Med Model* 2007;4:23.
27. Kim CW, Hong S, Oh SH, Lee JJ, Han JY, Hong S, et al. Change of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients on suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Metab* 2015;22:135-41.
28. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:583-91.
29. 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;95:186-93.
30. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
31. Ko YJ, Kim JY, Lee J, Song HJ, Kim JY, Choi NK, et al. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *J Prev Med Public Health* 2014;47:36-46.
32. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135-46.