

장기간 TSH 억제가 골격계에 미치는 효과

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과

김민희, 강무일

Long-Term Effect of Prolonged TSH Suppression on the Skeletal System

Min Hee Kim, MD and Moo Il Kang, MD

Division of Endocrinology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid hormone (TH) has a pivotal role in skeletal development, linear growth and maintenance of adult bone mass. Additionally, there are several studies which supported the direct effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) on bone metabolism. As thyroid disease is one of the most common endocrine problems, the clinical impact of thyroid dysfunction on bone metabolism has been elucidated in various studies. Hyperthyroidism is associated with excessive loss of bone mass and an increased life-time risk for fractures. Adverse effects of hyperthyroidism in bone metabolism are distinct in postmenopausal women. Subclinical hyperthyroidism may also affect bone mineral density, however, its effect on fracture rate remains to be established. The effect of exogenous TH on bone tissue is somewhat controversial. Patients with hypothyroidism or differentiated thyroid carcinoma showing suppressed TSH caused by excessive TH replacement, especially postmenopausal women, appear to have lower bone mineral density and higher incidence of fractures than euthyroid subjects without exogenous TH. On the contrary, patients who are on exogenous TH with a normal range of TSH seem to have similar bone mineral density and fracture rates as euthyroid subjects. As most patients with differentiated thyroid carcinoma are taking exogenous thyroid hormone to suppress TSH, individual risks of both fracture and recurrence of carcinoma should be evaluated during the follow-up period of those patients. In general, in the management of thyroid disease, it should be taken into account that most thyroid dysfunction may result in reduced bone density and an increased fracture rate.

Key Words: Thyroid hormone, Thyrotroph, Bone

서 론

갑상선호르몬은 태생기에는 골격의 형성 및 발달에 중요한 역할을 하며 태어난 후에는 골격의 성장 및 유지에 중요한 역할을 한다. 갑상선호르몬과 뼈와의 관련성에 대해서는 1891년 Von Recklinghausen에 의해 처음으로 알려졌다. 그는 갑상선기능항진증을 오랫동안 치료하지 않은 환자에서 뼈가 약해진 것을 관찰하였다. 이후 갑상선호르몬이 뼈에 미치는 효과에 대하여 많은 관심을 갖고 연구가 진행되었다.

갑상선호르몬이 과다한 경우에는 골교체율이 증가되며 파골세포에 의한 골흡수를 조골세포에 의한 골형성이 따라가지 못하기 때문에 결국 골량이 감소하게 된다. 반면 갑상선호르몬이 부족한 경우에는 골교체율의 감소로 인하여 골량은 증가할 수 있지만 뼈 내부의 미세한 손상이 축적되고 정상적인 골형성 및 골재형성 과정에 관여하는 뼈세포들의 동원 및 활성이 저하되므로 결국 뼈가 약해지게 된다.

갑상선기능항진증은 잘 알려진 골다공증 및 골절의 위험인자이다.^{1,2)} 임상적으로 흔히 볼 수 있는 갑상선호르몬이 과다한 경우는 갑상선기능항진증 및 갑상선

논문접수일: 2011년 10월 12일 / 심사완료일: 2011년 12월 7일

교신저자: 강무일, 서울시 서초구 반포동 505번지, ☎137-701, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과

Tel: 02-2258-6006, Fax: 02-599-3589, E-mail: rmkang@catholic.ac.kr

암 환자에서 수술이나 방사성옥소 치료 후 갑상선호르몬 억제요법을 하는 경우이다. 갑상선기능항진증 환자에서는 치료로 갑상선기능이 회복될 수 있지만 갑상선암 환자에서는 평생 동안 갑상선호르몬을 복용해야 하므로 호르몬 과다로 인한 심장 및 골격계에 미치는 부작용을 피할 수 없게 된다. 현재까지 갑상선암 치료에 대한 많은 임상진료 지침이 소개되었으나 암의 재발을 예방함과 동시에 부작용을 최소화하여 삶의 질을 높일 수 있기 위해서는 과연 어느 정도 혈중 TSH 농도를 유지하는 것이 좋은가에 대한 권고는 없는 현실이다. 따라서 T4를 투여하여 혈중 TSH를 장기간 억제하였을 경우 골격계에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

갑상선호르몬이 소아에서 골격의 형성 및 성장에 미치는 효과

갑상선호르몬은 골격의 형성 및 성장에 필수적인 역할을 한다(Fig. 1). 태생기 및 영아기에 갑상선호르몬이 부족하게 되면 성장판이 정상적으로 형성되지 않으면서 골격의 성장 및 발육이 지연된다. 갑상선호르몬 부족에 따른 골수내의 국소 환경에서 성장호르몬과 인슐

린양 성장인자의 생성 감소와 영양의 결핍이 이에 관여하는 것으로 알려져 있다. 좋은 예로서, 갑상선호르몬 저항증후군(thyroid hormone resistance syndrome)에서는 갑상선호르몬에 대한 수용체의 이상으로 인하여 갑상선호르몬이 뼈조직에 정상적으로 작용하지 못하므로 결국 성장판이 잘 형성되지 않아 골격의 발육이 지연되고 키가 크지 않게 된다. 임상적으로 대부분의 갑상선기능저하증 환자에서 혈중 인슐린양 성장인자가 저하되어 있으며 갑상선호르몬을 투여함에 따라 인슐린양 성장인자가 증가하는 것을 관찰할 수 있다. 또한 실험적으로 뇌하수체를 제거한 동물에게 갑상선호르몬이나 성장호르몬을 투여하면 저하되었던 골격의 성장이 일부 회복되는 것으로 보아 이를 알 수 있다. 과거 일부 지역에서는 요오드의 섭취 부족에 따른 선천성 갑상선기능저하증으로 인하여 골격의 기형 및 성장장애 환자를 흔히 관찰할 수 있었으나 이후, 이에 대한 많은 관심과 함께 요오드가 강화된 빵이나 소금 등의 공급으로 인하여 최근에는 거의 관찰할 수 없게 되었다. 반면, 갑상선기능항진증인 경우에는 골교체율의 증가로 인하여 초기에는 길이 성장이 증가하지만 이후 골 연령이 더 앞서게 되고 심한 경우에는 조기에 성장

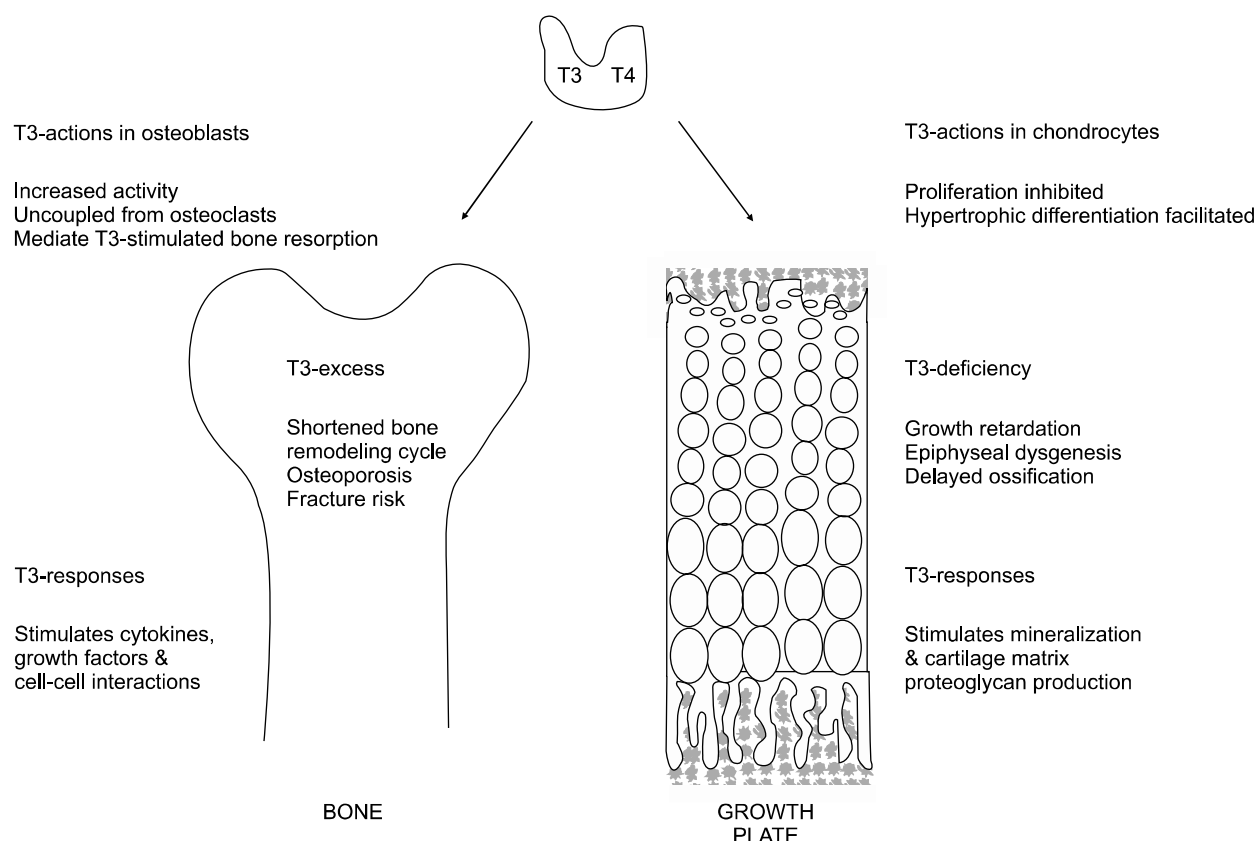


Fig. 1. The role of thyroid hormone in bone metabolism.

판이 폐쇄되어 키가 더 이상 크지 못하고 두개문합폐쇄(craniosynostosis) 등을 유발하게 된다. 결국 정상적인 골격의 발달 및 성장을 위해서는 생리적 용량의 갑상선호르몬이 각 시기에 따라 필요하다.

성인의 골대사에 미치는 효과

갑상선호르몬은 골교체율을 증가시키는 것으로 잘 알려져 있다. 정상적인 골재형성 주기는 약 200일 정도이지만 갑상선기능항진증에서는 교체율의 증가로 인하여 주기가 약 1/2로 감소하며 이중에서도 골흡수 기간보다는 골형성 기간이 주로 감소하게 된다. 즉 갑상선호르몬의 과다로 인해 파골세포의 활성 및 이에 따른 조골세포의 활성이 모두 증가하지만 파골세포의 활성이 훨씬 우세하므로 결국 골량이 감소하게 된다. 실제 임상적으로도 갑상선기능항진증 환자의 혈중에서 골형성의 생화학적 지표인 오스테오칼신과 알칼리성 인산분해효소 및 골흡수의 생화학적 지표인 요 중 하이드록시프롤린과 피리디놀린, 디옥시피리디놀린 등이 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있으며, 이와 같은 생화학적 지표의 상승과 혈중 갑상선호르몬 수치와는 밀접한 연관성이 있는 것으로 잘 알려져 있다.³⁾ 이때

갑상선호르몬의 파골세포에 대한 효과는 직접적인 효과라기보다는 조골세포를 통한 간접적인 효과이다 (Fig. 2). 최근 보고에 의하면 파골세포에도 갑상선호르몬 수용체가 발현되지만 갑상선호르몬은 갑상선호르몬에 대한 수용체가 존재하는 조골세포에 작용하여 직접 조골세포를 활성화시킬 뿐만 아니라 파골세포를 자극하는 물질들도 분비하게 된다. 그러나 갑상선호르몬이 과잉된 상태에서는 조골세포에 대한 직접적인 효과보다는 파골세포에 대한 간접적인 효과가 더욱 우세하므로 결국 골소실이 진행되는 것으로 알려져 있다. 반면 갑상선기능저하증에서는 골교체율의 저하로 인하여 골재형성 주기가 길게는 약 700일 정도로 연장되므로 골량은 증가할 수 있지만, 생화학적 지표인 혈중 오스테오칼신과 알칼리성 인산분해효소 및 골흡수의 생화학적 지표인 요 중 하이드록시프롤린과 피리디놀린, 디옥시피리디놀린 등은 감소된다. 즉 정상적인 골재형성 과정을 억제함으로 인해 뼈가 더 약해질 수 있다.

골밀도에 대한 효과

일반적으로 갑상선기능항진증 환자에서는 모든 부위의 뼈의 골밀도가 감소하며 특히 대사가 활발한 소

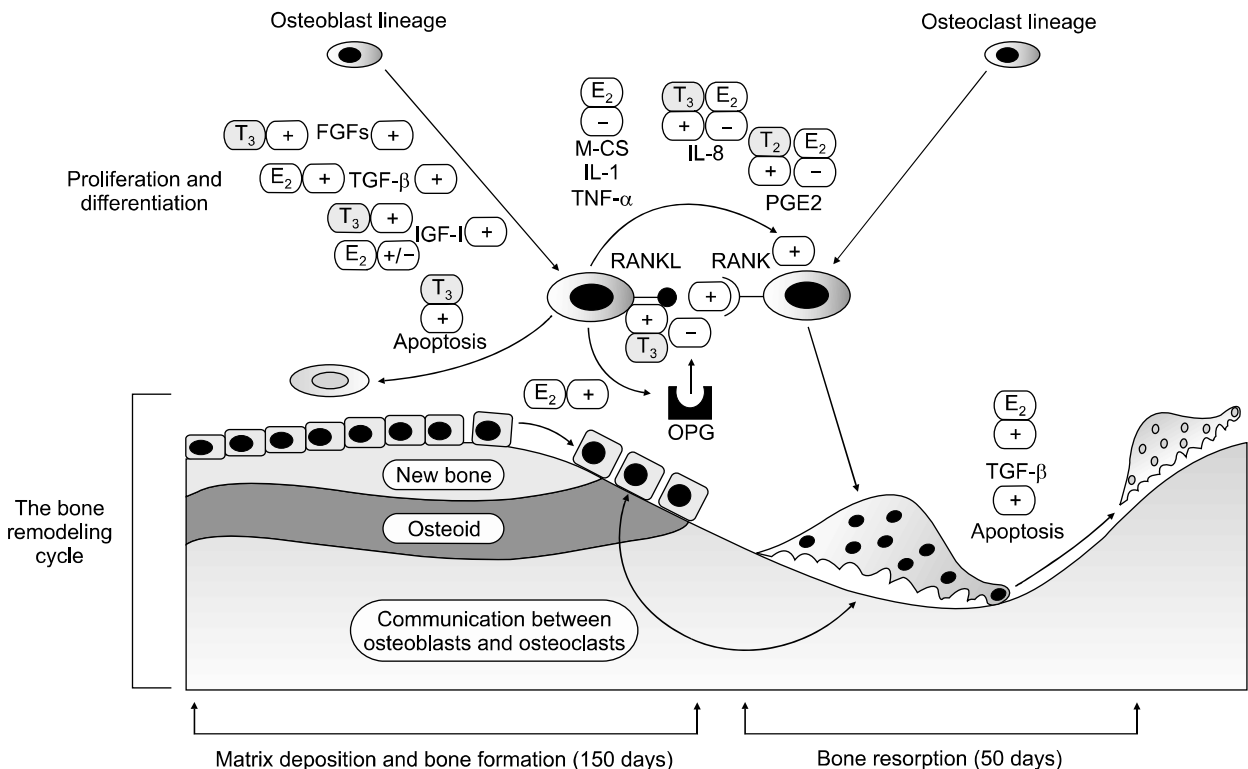


Fig. 2. Effects of thyroid hormone on osteoblast and osteoclast.

주골이 많은 부위인 척추골보다는 피질골이 많은 부위인 대퇴골 등에서 골소실이 더 많은 것으로 알려져 있다. 갑상선기능항진증 환자에서 관찰되는 골밀도의 감소량은 보고마다 차이는 있지만 척추골에서는 12-15%, 고관절 부위는 13-17%, 전완부는 15-20%이며 발의 종골은 25% 정도이다.

다양한 갑상선질환에서 갑상선호르몬이 뼈에 미치는 영향을 정리하면 다음과 같다(Table 1).

갑상선기능항진증

1891년 Von Recklinghausen은 갑상선중독증을 오랫동안 치료하지 않아 사망한 젊은 여성 환자의 뼈가 벌레가 먹은 것처럼 약해져 있었던 것을 관찰하여 이를 처음으로 보고하였다.

갑상선기능항진증 환자에서 뼈의 조직형태학적 검사 상, 파골세포의 수 및 골흡수 면적이 증가하면서 골량이 감소하는 것을 관찰할 수 있다. 이와 같은 골량의 감소는 남성보다는 여성, 특히 폐경 후 여성에서 더욱 심하며 주로 소주골 보다는 피질골을 더 잘 침범하는 것으로 알려져 있다. Cummings 등⁴⁾은 갑상선기능항진증의 과거력이 있는 여성에서 고관절골절의 위험이 증가하는 것으로 보고하였다(relative risk 1.8). 반면 성장하는 소아기에는 오히려 일시적으로 갑상선호르몬이 성장을 촉진하고 골격의 발달에 도움을 줄 수 있다.

치료한 후 갑상선기능이 정상으로 돌아옴에 따라 골량이 완전히 회복되는지에 대하여는 아직 논란의 여지

는 있지만, 대부분의 환자에서 일부는 회복이 가능하며 환자의 성별이나 나이, 폐경 유무 및 질병의 유병기간 등이 골량의 회복에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 갑상선기능항진증 환자를 치료하면서 5년간 추적검사한 연구에 의하면, 치료 전에 비하여 척추 골밀도가 약 13% 증가하였다고 보고하였다.⁵⁾ 또한 Fraser 등⁶⁾은 갑상선기능항진증 환자를 치료하면서 2년간 추적검사를 한 결과, 나이가 많은 폐경 후 여성에서는 골소실이 계속 진행하여 일부에서는 결국 골절도 동반하였던 반면, 남성 및 젊은 여성에서는 골량이 회복되었다고 보고하였다.

불현성 갑상선기능항진증

혈중 T3와 T4 농도는 정상이지만 갑상선자극호르몬은 정상 이하로 감소된 상태로서 다결절성 갑상선종을 동반한 노인 환자들에서 주로 관찰된다. 일부 연구에 의하면 골밀도를 측정한 결과, 갑상선기능이 완전히 정상인 결절성 갑상선종 환자에 비해 Z-score가 -0.69 정도 낮으며, 혈중 T4 농도와 Z-score와는 음의 상관관계가 있는 것으로 보아 골량에 나쁜 영향을 미칠 것으로 추측되며,⁷⁾ 폐경 후 여성에서는 골밀도가 감소하면서 골절이 증가하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 미보고 자료이지만 저자 등이 연구한 바에 의하면, 건강검진 목적으로 내원한 427명의 여성(평균 연령, 52.3세) 중에서 4.4%인 19명의 여성에서 불현성 갑상선기능항진증이 진단되었으며, 이들은 나머지 정상인에 비해 대퇴골

Table 1. Effects of thyroid hormone on the skeletal system

Hypothyroidism	Established thyrotoxicosis	Subclinical thyrotoxicosis	TSH suppressive therapy	Euthyroid replacement
Childhood Growth arrest, epiphyseal dysgenesis and delayed bone age	Childhood Accelerated growth, advanced bone age, craniostylosis and short stature	Small reduction in cortical bone density in postmenopausal women No effect in premenopausal women	Small reduction in bone density in postmenopausal women No effect in premenopausal women	No effect in pre- or postmenopausal women
Adult No effect	Adult Reduced bone density Cortical bone loss greater than trabecular bone loss Major effect in postmenopausal women Persistent increased relative risk for hip fracture and incomplete recovery of BMD with treatment	Recent data suggest an increased risk for osteoporotic fracture in postmenopausal women	Recent data suggests there might be an increased fracture risk in postmenopausal women	

BMD: bone mineral density, TSH: thyroid-stimulating hormone

골밀도가 낮은 것을 관찰할 수 있었다.

갑상선호르몬의 투여

갑상선호르몬은 여러 연령층의 환자들을 대상으로 갑상선기능저하증, 결절성 갑상선종, 갑상선절제술 후 등과 같은 갑상선질환들에 광범위하게 처방되고 있다. 체내에서 갑상선호르몬이 많이 생성되는 경우와 마찬가지로 외부로부터 많은 용량이 투여된 경우에도 골량에 미치는 효과는 유사하다. 문제는 얼마나 많은 용량을 투여하는 것인가에 달려있다. 최근 개발된 예민한 혈중 갑상선자극호르몬 측정방법으로 검사한 결과, 과거 1970년에서 1980년대에 갑상선호르몬이 처방되었던 상당수의 환자에서 불현성 갑상선기능항진증이 동반되었던 것으로 볼 때 당시 처방된 갑상선호르몬의 투여 용량이 많았음을 알 수 있었다.

갑상선기능저하증은 노인들 특히 여성에게서 비교적 흔한 질환으로서 약 20%는 평생 지속적으로 호르몬을 복용하게 된다. 일반적으로 나이가 들어감에 따라 갑상선호르몬의 생성과 분비 및 대사가 감소하게 되므로 갑상선호르몬의 필요량이 젊은 사람들에 비해 낮다. 그러므로 정기적으로 갑상선기능검사가 필요하지만 환자들의 나이가 들어감에도 불구하고 같은 용량을 계속 투여하게 되고 이로 인해 약 20%에서는 용량이 지나치게 되어 외인성 갑상선중독증을 유발한다는 보고가 있다.^{9,10)}

갑상선암이나 결절의 치료 목적으로 투여할 경우에는 암세포나 결절조직의 성장을 억제하기 위하여 뇌하수체-갑상선 축을 억제할 정도의 고용량의 갑상선호르몬을 투여하게 된다. 현재까지 연구된 바에 의하면, 투여량과 이로 인한 혈중 갑상선호르몬의 농도가 골소실에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 미국 캘리포니아주의 Rancho Bernardo 지역에 거주하면서 평균 20년 동안 갑상선호르몬을 복용해오고 있는 196명의 여자 환자를 대상으로 단면적인 연구를 실시한 결과에 의하면, 하루에 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상의 신지로이드를 복용한 경우 척추골 및 대퇴골의 골량이 감소한 반면, 이보다 적은 용량을 복용한 경우에는 골량의 감소를 관찰할 수 없었다고 하였다. 반면 뇌하수체-갑상선 축을 최소한으로 억제할 목적으로 하루에 평균 154.3 μg 의 신지로이드를 평균 10년 동안 투여해오고 있는 47명의 폐경 전 여성 갑상선암 환자를 대상으로 연구한 바에 의하면, 유의 있는 골량의 감소를 관찰할 수 없었다고 하였다. 이외에도 갑상선호르몬 투여가 골량에 미치는 효과에 대한 많은 연구가 있었지만 일치된 결과를 얻

을 수 없었다.¹¹⁾ 최근 캐나다 온타리오주의 진료기록 자료를 기초로 연구한 결과에 의하면,¹²⁾ 70세 이상 환자로서 갑상선호르몬(레보사이록신)을 복용하고 있는 213,511명을 대상으로 평균 3.8년을 관찰한 결과 10.4%인 22,236명에서 골절이 발생하였는데 이중 88%는 여성이었다. 과거에 복용했던 환자들 보다는 현재 복용하고 있는 환자들에게서 골절이 더 많았고(OR, 1.88), 현재 복용하고 있는 환자들에서는 고용량(상위 25%, $>0.093 \text{ mg/day}$)과 중등도 용량(25-75%, $0.044\text{--}0.093 \text{ mg/day}$)의 경우 적게 복용하는 경우(하위 25%, $<0.044 \text{ mg/day}$)에 비해 골절이 각각 3.45배와 2.62배 높았다.

이와 같은 결과에 대한 가능한 설명으로는, 투여한 갑상선호르몬의 용량, 환자의 연령, 여성 환자의 폐경 유무, 투여 전 갑상선기능항진증의 과거력 유무 등이 중요한 영향을 미치며, 이외에도 연구대상 환자의 칼슘 섭취량 및 골소실을 유발할 수 있는 위험인자인 흡연, 과음과 운동 등의 유무가 관여하는 것으로 알려져 있다. 연구대상 환자마다 이러한 여러 가지 요소들이 차이가 있어 결국 갑상선호르몬의 골량에 미치는 효과가 달리 관찰되었을 것으로 추측된다.

갑상선자극호르몬(TSH)이 뼈에 미치는 영향

최근까지 알려진 바에 의하면 갑상선기능항진증인 경우에는 혈중 갑상선호르몬 농도의 증가로 인한 골교체율의 증가로 인하여 골소실이 진행되며 이는 단순히 갑상선호르몬 작용에 의한 이차적인 현상일 것이라고 생각하였다. 그러나 최근 연구에 의하면 갑상선호르몬 이외에 TSH가 골교체율에 매우 밀접한 영향을 미치는 것으로 보고되었다. Abe 등¹³⁾의 연구 결과에 의하면, TSH는 조골세포와 파골세포 표면에 발현하고 있는 TSH 수용체를 통해 작용하여 파골세포에 의한 골흡수와 조골세포에 의한 골형성 과정을 억제하였고 TSH 수용체 발현이 50%만 감소하여도 갑상선기능은 정상임에도 불구하고 골감소가 심하게 관찰되었다. TSH에 의한 파골세포 형성 및 생존의 억제 과정은 RANKL과 TNF α 에 의해 야기되는 JNK/c-jun과 NF κ B 신호전달 과정을 억제함으로 인하며, 조골세포의 분화를 억제하는 과정은 Runx-2나 osterix와는 관련 없이 Wnt (LRP-5)와 VEGF 신호전달과정을 억제한 결과라고 보고하였다. 결국 갑상선중독증 환자에서 골소실의 원인이 시상하부-뇌하수체-갑상선 축이 정상인 경우에는 갑상선호르몬이 과잉된 것이 원인인지 아니면 TSH가 저하된 것

이 원인인지를 구분하기가 어렵다.

TSH 수용체를 통한 신호전달 체계가 인체 골격의 항상성에 관여한다는 간접적 증거는 다음과 같다. 첫째, TSH 수용체의 돌연변이가 있는 환자에서 갑상선 호르몬을 보충하여 갑상선기능을 정상으로 유지함에도 불구하고 골교체율이 증가하면서 골다공증이 발생했던 반면, 갑상선호르몬 수용체의 돌연변이가 있는 경우에서 골밀도는 정상이었다.¹⁴⁾ 둘째, 갑상선암으로 수술 후 T4를 생리적 용량 이상으로 복용하고 있는 폐경 후 여성을 대상으로 골교체율에 미치는 TSH의 영향을 알아보기 위해 rhTSH를 한번 주사한 결과, 2일 내에 골흡수 표지자가 폐경 전 수준으로 저하되고 골형성 표지자 농도는 증가되었다.¹⁵⁾ 이와 같은 현상은 남성 및 폐경 전 여성에서는 관찰되지 않았다. 마지막으로 역학적 연구결과에 의하면, 갑상선기능항진증 환자에서 혈중 TSH 농도가 낮을수록 척추골, 고관절 및 비척추골 골질의 빈도가 높았으며,¹⁶⁾ 건강한 폐경 후 여성들에게서도 혈중 TSH 농도가 정상범위 내에서도 낮을수록 골밀도가 낮은 것을 관찰할 수 있었다.¹⁷⁾

갑상선호르몬에 의한 골소실의 예방 갑상선기능항진증

갑상선기능항진증을 오랫동안 치료하지 않으면 골교체율의 증가로 인하여 골량이 감소하고 결국은 골다공증으로 인하여 골절에까지 이를 수 있다는 사실에 대해서는 의심의 여지가 없다. 그러나 최근에는 건강진단이 보편화됨에 따라 초기에 진단이 가능하고 또한 효과적으로 치료를 함으로서 과거에서와 같은 심한 골다공증 환자는 거의 관찰 할 수 없다. 그러나 소실된 골량을 완전히 회복하지 못하는 경우는 흔히 볼 수 있다. 과거 갑상선중독증을 오래 앓았던 기왕력이 있는 경우가 대표적인 예로서, 이 경우에는 특히 골다공증으로 인한 합병증의 고위험군이므로 치료와 더불어 흡연이나 과음을 금하고 운동을 하도록 하며 칼슘을 많이 섭취하도록 권장한다.

갑상선기능저하증

갑상선기능저하증 환자에서는 뇌하수체-갑상선 축을 억제하지 않는 유지용량의 갑상선호르몬을 투여하더라도 처음 3-6개월 동안에는 골교체율의 증가로 인하여 당분간 골소실이 진행되어 점차 골량이 감소하지만 곧 1년 이내에 정상으로 회복하는 것으로 알려져 있다. 반면, 과거에 갑상선기능항진증을 앓았던 과거력

이 있으면서 이후 갑상선기능저하증이 발생한 경우에는 갑상선호르몬을 투여해도 회복이 완전히 못한 것으로 알려져 있다. 그러나 이와 같은 일시적인 골소실도 이미 골소실이 진행된 폐경 후 여성에서는 문제가 될 수 있다. 따라서 갑상선호르몬을 투여할 경우, 가능하면 민감한 갑상선자극호르몬 측정 방법을 이용하여 뇌하수체-갑상선 축을 억제하지 않도록 갑상선호르몬의 용량을 적절히 조절하여 투여하는 것이 예방적인 차원에서 좋겠다.

갑상선기능저하증 환자에서는 나이가 많아짐에 따라 호르몬의 요구량이 감소하게 되므로 주의를 하지 않을 경우 외인성 중독증을 유발할 가능성이 많다. 일반적으로 알려진 성인에서의 T4의 적정 용량은 1.6-1.8 $\mu\text{g/kg/day}$ 이지만 노인들에서는 정상기능을 유지하기 위한 용량이 더 적고, 특히 65세 이상 고령에서는 0.5 $\mu\text{g/kg/day}$ 까지 감량할 수 있다고 권고하고 있다.¹⁸⁾ 최근 연구에 의하면 노인들에게서 생화학적으로 갑상선기능은 정상이지만 혈중 TSH 농도가 정상범위내의 하한에 해당될 경우에도 척추골 골질의 위험이 증가한다고 하였다.¹⁹⁾ 따라서 골질의 위험을 최대한 줄이기 위해서 갑상선기능이 정상이면 되는지, 아니면 특히 노인들에게서는 TSH 농도를 정상범위에서 상한을 유지하는 것이 좋을지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상선암

뇌하수체-갑상선 축을 억제할 목적으로 갑상선호르몬을 투여하는 억제요법인 경우에도 마찬가지이다. 갑상선암 환자를 수술한 다음 갑상선호르몬을 투여할 경우 과거에는 충분한 용량의 T4를 투여하여 갑상선자극호르몬을 0.01 $\mu\text{U/ml}$ 이하로 완전히 억제하는 것이 일반적이었다. 그러나 최근 연구에 의하면 갑상선자극호르몬 농도가 0.4 $\mu\text{U/ml}$ 정도로 억제될 T4 용량으로도 혈중 갑상선글로불린을 최대한 억제할 수 있는 것으로 보아 더 이상의 TSH 억제로 암의 재발을 예방할 수 있을지에 대해서는 의문이며 특히 심하게 진행되거나 전이된 갑상선암인 경우에는 TSH 억제로 암의 성장을 억제할 수 없는 것으로 알려져 있다.^{20,21)}

미국과 유럽의 갑상선암 치료 가이드라인에 의하면 처음 진단 당시 고위험군인 경우에는 혈중 TSH 농도가 검출되지 않을 정도로 억제하라고 권고한다. 고위험군이면서 아직 병소가 남아있는 경우에는 미국(ATA)과 유럽(ETA) 모두 혈중 TSH 농도를 0.1 mU/L 미만으로 유지하도록 하고, 고위험군이었으나 현재 병소

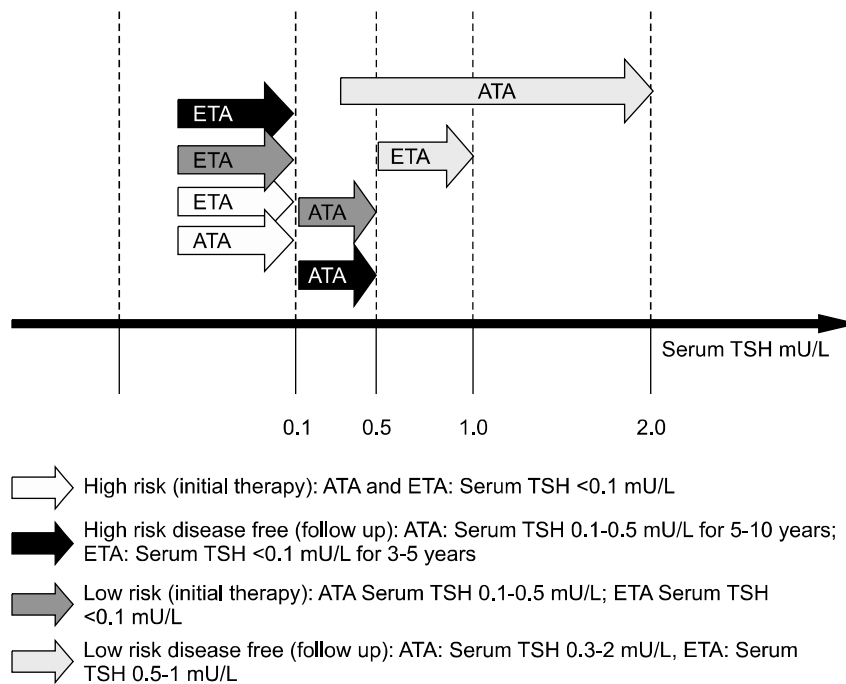


Fig. 3. Recommendations for T4 replacement in patients with differentiated thyroid cancer by ATA and ETA.

가 없을 경우에는 ATA에서는 TSH 농도를 0.1-0.5 mU/L로 5-10년 동안 유지하도록 하는 반면 ETA에서는 0.1 mU/L 이하로 3-5년 동안 유지하도록 권한다. 저위험군인 경우에는 처음에는 TSH 농도를 ATA에서는 0.1-0.5 mU/L, ETA에서는 0.1 mU/L 미만을 유지하고 이후 추적검사 상 병소가 없을 경우에는 ATA와 ETA 모두 정상 범위의 하한선을 유지하도록 권고한다(Fig. 3).

결론

갑상선호르몬이 과다하게 되면 골형성 및 골흡수를 모두 증가시키지만 골흡수가 훨씬 우세하여 결국 골소실이 진행된다는 사실은 이미 여러 동물 실험 및 임상 연구를 통하여 잘 알려진 사실이다. 그러나 최근 연구에 의하면 TSH가 골재형성과정에 관여하여 골교체를 억제할 것이라는 증거들이 많이 나오고 있어 결국 갑상선호르몬과 함께 TSH도 독자적으로 골격계에 영향을 미칠 것으로 추측된다. 다만 전반적으로는 갑상선호르몬이 주된 역할을 할 것이고, 폐경 후 여성과 같이 골교체율이 증가된 경우 특히 TSH에 더 예민하게 반응할 것으로 생각된다.

최근 골다공증에 대한 관심이 많아지고 또한 일반 건강검진에서도 예민한 갑상선자극호르몬 측정방법을 이용한 갑상선기능검사가 보편화됨에 따라, 조기에 갑상선 질환의 진단 및 치료가 가능해져서 과거에서와

같은 갑상선질환으로 인한 심한 골다공증 환자는 점차 줄고 있다. 그러나 과거 갑상선기능항진증을 오래 앓은 과거력이 있는 경우에는 회복이 완전하지 못하며, 또한 갑상선호르몬의 투여 용량이 많거나, 폐경 후 여성이거나, 환자의 나이가 많을수록 골소실이 더욱 심한 것으로 잘 알려져 있으므로, 이에 대하여 많은 관심을 갖고 예방적인 차원에서 교육 및 치료를 병행하는 것이 중요하겠다.

중심 단어: 갑상선호르몬, 갑상선자극호르몬, 골대사.

References

- 1) Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. *Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. Thyroid* 2000;10(4):341-8.
- 2) 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(11):712-8.
- 3) Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. *Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19(1):35-63.
- 4) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. *Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 1995;332(12):767-73.
- 5) Bayley TA, Harrison JE, McNeill KG, Mernagh JR. *Effect of thyrotoxicosis and its treatment on bone mineral and muscle mass. J Clin Endocrinol Metab* 1980;50(5):916-22.

- 6) Fraser SA, Anderson JB, Smith DA, Wilson GM. *Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis. Lancet* 1971;1(7707):981-3.
- 7) Ross DS. *Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. Thyroid* 1994;4(3):319-26.
- 8) Murphy E, Williams GR. *The thyroid and the skeleton. Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(3):285-98.
- 9) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. *The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- 10) Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B. *Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. Ann Intern Med* 1990;113(4):265-9.
- 11) Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. *Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4278-89.
- 12) Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. *Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. BMJ* 2011;342:d2238.
- 13) 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(2):151-62.
- 14) Nagashima T, Murakami M, Onigata K, Morimura T, Nagashima K, Mori M, et al. *Novel inactivating missense mutations in the thyrotropin receptor gene in Japanese children with resistance to thyrotropin. Thyroid* 2001;11(6):551-9.
- 15) Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, Biondi B, et al. *Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-I collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. J Bone Miner Res* 2005;20(3):480-6.
- 16) Roberts CG, Ladenson PW. *Hypothyroidism. Lancet* 2004;363(9411):793-803.
- 17) Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. *Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(1):86-90.
- 18) Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. *Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med* 2001;134(7):561-8.
- 19) Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. *Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. Bone* 2010;46(3):747-51.
- 20) Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. *Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(2):344-50.
- 21) Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. *Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1(1):32-40.