

전갑상선절제술 환자에서 갑상선호르몬 보충시 T4에서 T3로의 말초변환에 영향을 미치는 인자

김의영 · 김원구 · 김태용 · 윤종호¹ · 홍석준¹ · 송영기 · 김원배

울산의대 서울아산병원 내분비내과, 외과¹

Factors Influencing Peripheral Conversion of Thyroxine to Tri-Iodothyronine in Athyreotic Individuals during Levothyroxine Replacement

Eui Young Kim, Won Gu Kim, Tae Yong Kim, Jong Ho Yoon¹, Suck Joon Hong¹, Young Kee Shong, Won Bae Kim

Departments of Endocrinology & Metabolism, Surgery¹, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Tri-iodothyronine (T3) is the main active hormone, and 20% of this is derived from the thyroid gland and 80% is from the peripheral tissue according to 5'-monodeiodination of thyroxine (T4). In the previous studies, normal T3 levels were achieved with traditional levothyroxine (LT4) therapy alone in athyreotic patients, but there has been no data about the factors influencing peripheral conversion of LT4. The aim of this study was to determine the factor(s) influencing peripheral conversion of LT4 to T3 in athyreotic patients during LT4 replacement.

Methods: The patients who underwent total-thyroidectomy for any cause, and mostly for thyroid cancers, at Asan Medical Center between 2000 and 2008 were enrolled. The free T4, T3 and thyroid stimulating hormone (TSH) levels and age, gender, weight, height, body mass index (BMI) and the T4 dose were measured. Only patients with normal ranges of free T4 and TSH were included in the analysis.

Results: A total of 143 patients were enrolled. The mean T3, free T4 and TSH levels were 143.7 ng/dL, 1.4 ng/dL and 1.6 μ U/mL, respectively. The mean weight and BMI were 62.9 kg and 24.6 kg/m², respectively. We divided them into two groups according to the serum T3 level and we compared the characteristics of the groups. There were no differences in age, the gender distribution, the T4 dose/weight and the BMI between the low T3 group (T3 \leq 122 ng/dL, n = 14) and the normal T3 group (T3 > 122 ng/dL, n = 129). In the low T3 group, the mean body weight was significantly lower than that of the normal T3 group (59.0 \pm 6.0 vs. 63.4 \pm 9.9, respectively, P = 0.025).

Conclusion: Lean body mass seems to be an important factor for determining the peripheral conversion of T4 to T3 in human. This suggest that a combination of T3/T4 is better than T4 only when we treat the patients with hypothyroidism and who have a negligible amount of functioning thyroid tissue, if they have a low lean body mass. (*Endocrinol Metab* 25:119-124, 2010)

Key Words: Levothyroxine, Tri-iodothyronine, Monodeiodinase

서론

말초조직에서 갑상선호르몬의 생물학적 활성도는 삼요오드티로닌(Tri-iodothyronine, T3)이 티록신(Thyroxine, T4)보다 3-4배 정도 강하며 주로 T3가 조직에 존재하는 핵 내 갑상선호르몬 수용체와

결합하여 갑상선호르몬의 생물학적 작용을 나타낸다. 혈청 T3의 20%는 갑상선에서 생성된 것이며 80%는 말초조직에서 T4가 탈요오드화에 의해 T3로 전환된 것이다. 갑상선기능저하증 환자 치료 시 T4만 투여하여도 말초조직에서 T4가 T3로 전환되므로 일반적으로 T4만 투여하여도 무방한 것으로 알려져 있다. 따라서 현재 갑상선기능저하증 환자에서 갑상선호르몬 보충요법으로 레보티록신(Levothyroxine, LT4)을 표준 치료제로 사용하고 있으며 생체 내에서 LT4에서 T3로의 말초변환 및 이의 조절은 이전 연구들에서 증명되었다 [1-3]. 그러나, 이론적으로 갑상선 조직이 수술이나 질환 등으로 감소

Received: 29 October 2009, Accepted: 6 February 2010

Corresponding author: Won Bae Kim

Department of Endocrinology & Metabolism, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82.2-3010-3913, Fax: +82.2-3010-6962, E-mail: kimwb@amc.seoul.kr

한 경우 말초 T3 생성의 일부를 담당하는 기관인 갑상선 조직이 감소한 만큼 T3의 부족이 예측된다. 이런 경우 T4만 투여하여도 T3 필요량을 적절히 보충하는데 충분하기에 관하여는 아직 알려져 있지 않다. 또한, 실험 동물에서 갑상선기능저하증 시 T4 단독 투여보다는 T4/T3 복합 투여가 말초조직에서 정상 갑상선호르몬 농도를 유지하는데 있어서 더 좋다는 연구들도 있다[4-7].

갑상선호르몬 보충요법 시 갑상선호르몬의 부족 또는 과잉은 다양한 조직에 부작용을 유발하기 때문에[8-11] 적절한 LT4 용량을 결정하기 위해서는 주의 깊은 관찰이 요구된다[12]. 대부분의 환자에서 임상적 관찰과 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 측정을 통해 정확한 LT4 용량을 정할 수 있다[13]. 그러나 환자의 성별, 연령, 체격에 따라 개개인에 필요한 LT4 용량에 차이가 있다고 보고되고 있다[14-20]. 각각의 환자에게 필요한 갑상선호르몬 용량을 정하는데 적정체중을 고려해야 하며 제지방체중(lean body mass)이 노인에서 필요한 갑상선호르몬 용량의 예측인자로 보고하였다[21]. 그 외 남아 있는 갑상선 존재 여부, 동반된 비갑상선질환, 약물 사용여부, 임신 등의 특별한 생리적 상태 등에 따라서도 LT4 용량의 조절이 필요하다[15,19,21,22].

동물모델에서 혈청 T3가 높은 수컷 쥐에서 감소되어 있고 이것은 수컷 쥐에서 간에서 T4에서 T3로의 탈요오드화가 암컷에 비해 적기 때문으로 보고되었다[23]. 하지만, 인간에서 T4의 T3로의 말초변환에 영향을 주는 인자에 대해 잘 계획된 연구가 없다. 이를 위하여는 갑상선 조직이 완전히 제거된 상태에서 T4 투여 시 T3 농도에 관한 연구가 필요하며, 이때 T4에서 T3로의 말초전환에 결정적인 역할을 하게 되는 “autoregulation” (T4가 부족하면 전환율이 증가하고 과잉이면 전환율이 감소하는)의 영향이 배제되어야 한다[24]. 이에 본 연구에서는 T3가 갑상선에서 생성되지 않는 전갑상선절제술을 시행한 환자를 대상으로 autoregulation의 영향을 최소화한 상태에서 T4의 T3로의 말초 변환에 미치는 임상적인 인자들에 대해 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2000년에서 2008년까지 서울아산병원에서 전갑상선절제술을 시행 후 LT4를 복용 중인 환자로 적어도 현재의 LT4 용량으로 2개월 이상 복용 후 총 T3를 측정환자를 대상으로 하였으며 임신 중인 환자, T4에서 T3로의 전환에 영향을 미치는 약물을 복용 중인 환자, 중증 간질환 및 신장 질환을 가진 환자 등은 제외하였다. 상기 조건을 충족하는 환자는 총 771명이었으며, autoregulation의 영향을 최소화하기 위하여 갑상선자극호르몬, 유리 T4가 모두 정상 범위에 있는 143명을 선별하였다. 이들 환자를 대상으로 총 T3, 유리 T4, 갑상선자극호르몬, 나이, 성별, 체중, 키, 체질량지수를 조사하였다.

2. 혈청 검사

갑상선자극호르몬은 방사면역계수측정법(Radioimmuometric assay; SPAC-S TSH kit, Daiichi, Tokyo, Japan)으로 측정하였으며 정상 범위는 0.5-5.0 μU/mL이며 intraassay of coefficient variation (CV)은 2.1%, interassay of CV는 2.5%이다. 혈청 유리 T4는 방사면역측정법(Radioimmunoassay; Immunotech kit, A Beckman Coulter Company, Prague)으로 측정하였으며 정상 범위는 0.8-1.9 ng/dL이며 intraassay of CV는 8.3%, interassay of CV는 7.5%이다. 혈청 총 T3는 방사면역측정법(Radioimmunoassay; DiaSorin S.p.A, Saluggia, Italy)으로 측정하였으며 정상 범위는 98-180 ng/dL이며 intraassay of CV는 3.0%, interassay of CV는 5.0%이다. 채혈 시점은 LT4를 복용하지 않은 상태에서 공복에 채혈하였다.

3. 통계 분석

통계학적 검증으로 SPSS 17.0 프로그램을 이용하였으며 두 군 간의 비교는 독립표본 t검정을 이용하여 분석하였다. 혈청 T3 농도에 유의한 인자들은 비교하기 위해 다중회귀분석을 시행하였다. P-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의수준으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

본 연구에 포함된 총 771명의 혈청 유리 T4 농도에 따른 혈청 총 T3/유리 T4 비는 혈중 유리 T4 농도가 낮은 경우 총 T3/유리 T4 값이 컸으며 혈중 유리 T4 농도가 높은 경우 T3/유리 T4 값이 적었다(Fig. 1). 즉, T4에서 T3로의 말초변환의 autoregulation 작용에 따라 유리 T4가 낮거나 높은 경우 전환율이 변함을 알 수 있었고, 이러한 영향

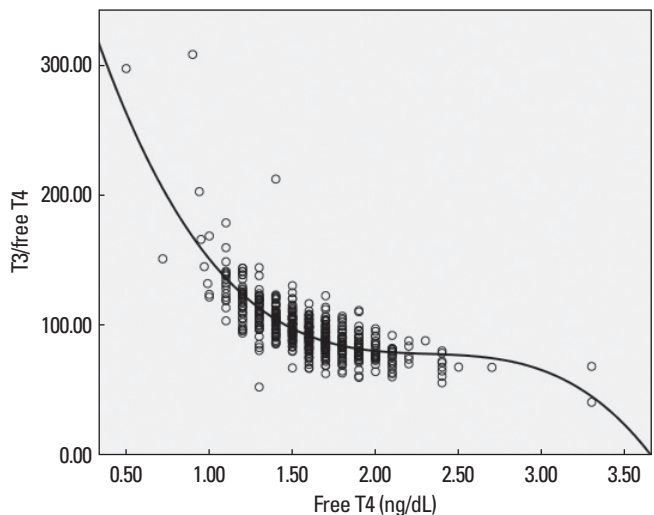


Fig. 1. Tri-iodothyronine and free thyroxine ratio (T3/FT4) according to the level of free T4 (n = 771). T3, tri-iodothyronine; T4, thyroxine.

을 배제하기 위하여 갑상선자극호르몬과 혈청 유리 T4가 정상 범위 안에 있는 환자 143명(남성 27명, 여성 116명)만을 대상에 포함시켰다. 대상 환자들의 평균 연령은 49.4 ± 13세였다. 혈청 총 T3의 평균 값은 143.7 ± 21 ng/dL, 유리 T4의 평균값은 1.4 ± 0.2 ng/dL, 갑상선 자극호르몬의 평균값은 1.6 ± 1.1 μU/mL 였다. 대상 환자의 평균 T4 용량은 170.5 ± 41 μg/day, 평균 체중은 62.9 ± 9.7 kg, 평균 신장은 159.8 ± 7.4 cm, 평균 체질량지수는 24.6 ± 3 kg/m²였다(Table 1).

2. 혈청 총 T3 농도에 따른 임상적 특성

본 연구에서는 혈청 총 T3 농도를 평균값의 -1 표준편차인 122 ng/dL 를 기준으로 두 군으로 나누어 임상적 특성을 비교하였다(Table 2). 두 군 간에 나이, 성별, 신장은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 두 군 간에 혈청 유리 T4 농도와 갑상선자극호르몬 농도, 투여 중인 T4 용량에도 차이가 없었다. 혈청 총 T3가 낮은(122 ng/dL 이하인) 군에서 혈청 총 T3가 낮지 않은(122 ng/dL 초과인) 군에 비하여 유의하게 체중이 적었으며(59.0 ± 6.0 vs. 63.4 ± 9.9, P =

0.025) (Fig. 2) 체질량지수에는 차이가 없었다(23.4 ± 2.3 vs. 24.7 ± 3.0, P = 0.07) (Fig. 2). 혈청 총 T3 농도에 대한 다중회귀 분석에서 체중이 유의한 인자였으며(β = 1.99, P = 0.029), 체질량지수(β = 1.452, P = 0.206)와 신장(β = -0.117, P = 0.766)은 유의한 인자가 아니었다(after adjustment for age, gender, dose/weight).

고 찰

본 연구는 우리나라에서 전갑상선절제술을 시행한 환자를 대상으로 LT4 보충요법 시 LT4의 T3로의 말초변화에 영향을 미치는 인자에 대해 조사한 첫 번째 연구로 혈청 총 T3가 낮은 군과 높은 군 간에 나이, 성별, 신장은 차이가 없었으며 혈청 총 T3가 낮은 군에서 체중이 적었으나 체질량지수는 차이가 없었다. 또한 나이, 성별, 체중당 투약량을 보정 후 시행한 혈청 총 T3 농도에 대한 다중회귀분석에서 체중이 유의한 인자였으며 체질량지수와 신장은 유의하지 않았다.

Table 1. Baseline characteristics of study population (n = 143)

Variable	Mean ± SD
Age (years)	49.4 ± 13
Gender (M/F)	27/116
T3 (ng/dL)	143.7 ± 21
Free T4 (ng/dL)	1.4 ± 0.2
TSH (mU/mL)	1.6 ± 1.1
T4 dose (μg/day)	170.5 ± 41
Weight (kg)	62.9 ± 9.7
Height (cm)	159.8 ± 7.4
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 3

T3, tri-iodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

Table 2. Comparison of clinical parameters according to tri-iodothyronine level

Variables	T3 ≤ 122 ng/dL (n = 14)	T3 > 122 ng/dL (n = 129)	P-value
Age (years)	49.5 ± 10.1	49.4 ± 13.4	0.98
Gender (M/F)	1/13	26/103	0.47
Height (cm)	158.9 ± 7.4	159.9 ± 7.4	0.58
Weight (kg)	59.0 ± 6.0	63.4 ± 9.9	0.025
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.3	24.7 ± 3.0	0.07
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	0.06
TSH (mU/mL)	2.1 ± 1.0	1.6 ± 1.1	0.12
T4 dose (μg/day)	160.7 ± 33.6	171.5 ± 41.7	0.28
T4 dose/weight	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	0.99

T3, tri-iodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; BMI, body mass index.

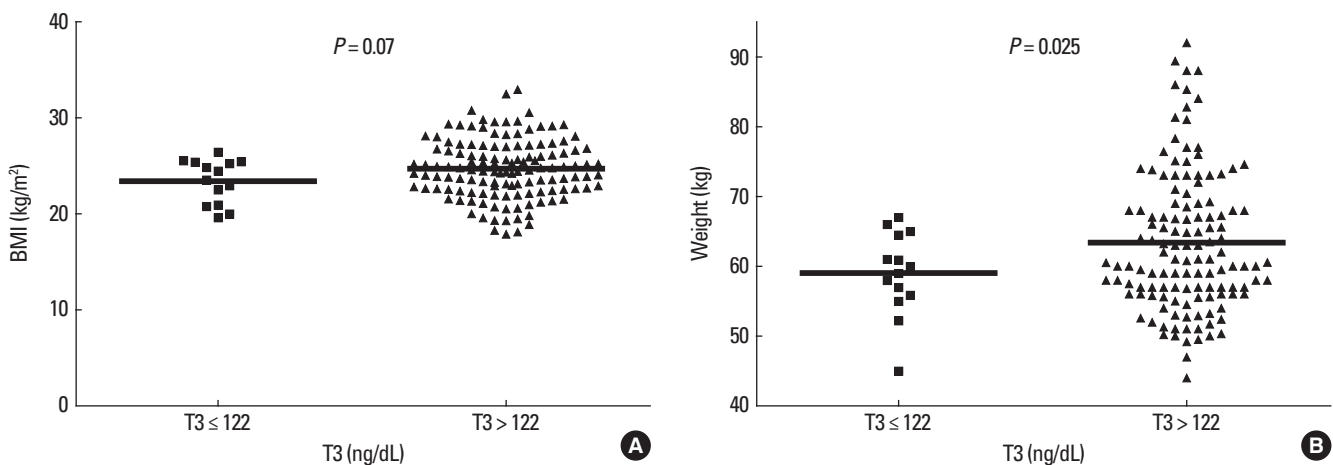


Fig. 2. Body mass index (BMI) (A) and body weight (B) according to the level of tri-iodothyronine. T3, tri-iodothyronine.

갑상선호르몬의 대사는 주로 탈요오드화에 의해 대사되며 그 밖에 유황화(sulfation), 글루쿠론산화(glucuronoyugation), 산화적 탈아미노반응(oxidative domination) 등에 의해서도 대사된다. T4는 80% 정도가 갑상선, 간, 신장, 뇌하수체, 근육 등 말초조직에서 요오드가 한 분자씩 떨어지는 탈요오드화를 거쳐서 주로 대사되며 이는 총 T3 생산량의 약 80%를 차지한다[25]. 혈청 T3의 대부분이 T4로부터 전환된 것이라는 증거는 갑상선 조직이 없는 환자에게 T4를 투여하면 혈청 T3가 정상으로 유지되는 점으로 뒷받침된다[1]. 본 연구는 투여한 LT4의 T3로의 말초변환에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보기 위해 잔존 갑상선 기능이 남아 있는 갑상선기능저하증 환자를 포함하지 않고 전갑상선절제술을 시행한 환자를 대상으로 하였으며 이는 대부분의 환자가 갑상선암으로 갑상선호르몬에 대한 순응도가 좋으며 규칙적인 경과관찰을 통해 갑상선호르몬 및 갑상선자극호르몬 수치 측정이 되어있는 장점이 있으며 저갑상선호르몬혈증 또는 고갑상선호르몬혈증 시 T4에서 T3로의 전환율이 변할 수 있기 때문에 대상 환자 중 갑상선호르몬과 갑상선자극호르몬 수치가 정상범위를 벗어나는 환자를 제외하여 조사하였다. LT4는 공복에 투여하면 상부 소장에서 약 80%가 흡수되며 흡수 2-4시간 후에 혈청 T4 농도가 최고치에 달하고 6시간 후에 기저치에 도달한다. 혈장 반감기는 7일이므로 T4 투여 후 새로운 평형상태에 도달하는데 적어도 5-6주가 걸린다. 따라서 T4 치료 후 또는 T4 용량 조절 후 갑상선 기능의 평가는 적어도 6주 이후에 해야 한다. 따라서 본 연구는 적어도 현재의 T4 용량으로 8주 이상 복용 후 혈청 총 T3를 측정한 환자들을 대상으로 하였다. 또한 정확한 T4 복용과 LT4를 복용하지 않은 상태에서 공복에 채혈하여 Figure 1의 결과 해석 시 LT4 복용시점과 채혈시점에 따라 쉽게 변하는 유리 T4 농도의 영향을 배제할 수 있었으며 이는 즉 T4에서 T3로의 말초변환의 autoregulation 작용에 따라 유리 T4가 낮거나 높은 경우 전환율이 변함을 알 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 autoregulation의 영향을 배제하기 위해 갑상선자극호르몬과 혈청 유리 T4 농도가 정상인 환자들만을 대상으로 하였다.

성인 갑상선기능저하증의 보충요법에서 LT4 평균 치료 용량은 1.6 µg/kg/day 정도이다. 그러나 갑상선호르몬 보충요법은 각 환자마다 다르게 적용해야 하는데 혈청 갑상선자극호르몬 농도에 따라 용량을 결정하는 방법도 있지만 환자의 연령, 증상의 정도, 전신 상태 등 여러 인자들을 종합적으로 고려해서 결정된다. 본 논문에서 전갑상선절제술을 시행한 환자에서 LT4 보충요법 시 말초변환에 영향을 미치는 인자로 나이와 성별은 차이가 없었고 T3가 -1 표준편차보다 낮은 군에서 체중이 유의하게 적었으나 체질량지수는 차이가 없었으며 다중회귀분석 결과 혈청 T3 농도에 유의한 인자는 체중으로 이는 혈청 T3가 낮은 환자에서 제지방체중이 적기 때문으로 생각된다. 이전 연구에서 갑상선기능저하증 환자에서 LT4 보충요법 시 노인에서 LT4 요구량이 감소함을 보고하였고[21] Rosenbaum 등[16]은 제지방체중이 연령이나 체중보다 T4 요구량의 더 좋은 예측인자이며

연령이 증가하면서 제지방체중이 감소하는 것이 T4 대사율을 감소시켜 T4 요구량이 감소하는 것으로 보고하였다. 또한 Santini 등[26]은 갑상선 조직이 없는 환자에서 LT4 투여 시 체질량지수가 높을수록 즉 지방 축적이 많은 환자에서 마른 환자와 같은 갑상선자극호르몬 감소를 이루기 위해 더 많은 용량의 LT4가 필요함을 보여 주었으나 신체구성요소를 살펴보았을 때 제지방체중이 LT4 요구량의 주요 결정인자였으나 지방량은 영향을 주는 인자가 아니었다고 보고하였다. 이것은 T4의 대사가 주로 제지방 부위에서 일어난다는 것을 말하는 것이며 제지방체중은 다른 종류의 약 용량의 예측인자로도 보고되고 있다[27]. 이전 연구들은 T4 요구량과 제지방체중에 대한 관련을 살펴보았으나 T3 말초변환과의 관련을 본 연구는 없었다.

본 연구의 결과로는 제지방체중이 혈청 T4에서 T3로의 말초변환에 중요한 것으로 보이는데 이에 대한 기전을 살펴보면 다음과 같다. 갑상선호르몬 대사 과정에서 탈요오드화를 촉매하는 효소로는 제1형 5'-탈요오드효소, 제2형 5'-탈요오드효소 및 제3형 5'-탈요오드효소 등 세 종류가 있으며 간과 신장에 있는 제1형 5'-탈요오드효소가 혈청 T3 생산에 주로 기여하고, 제2형 5'-탈요오드효소는 뇌와 같은 조직에서 조직 내의 T3 생산에 주로 기여한다는 기존의 개념이 최근 제2형 5'-탈요오드효소가 갑상선과 골격근에서도 발현되는 점이 밝혀져 변하고 있다. 골격근에 존재하는 제2형 5'-탈요오드효소는 단순히 국소적인 T3 생산에 기여하는 이외에도 혈청 T3 농도에도 기여한다[28]. 따라서 혈청 T3는 간과 신장에서 제1형 5'-탈요오드효소에 의해 T4로부터 전환된 부분과 골격근에서 제2형 5'-탈요오드효소에 의해 T4로부터 생산된 부분의 두 가지로 구성되는데 갑상선기능저하증에서는 제2형 5'-탈요오드효소가 중요하며 본 연구의 결과에서와 같이 갑상선 조직이 없는 환자에서 LT4 투여 시 혈청 T3로의 대사 과정에 골격근의 양이 중요하며 이는 골격근의 제2형 5'-탈요오드효소의 작용과 관련 있을 것으로 생각 할 수 있다.

고전적으로 말초조직에서 T4의 T3로의 전환에는 간의 탈요오드효소가 양적으로 가장 중요할 것으로 여겨져 왔는데, 그 근거는 간 조직에서 제1형 5'-탈요오드효소 활성이 높게 발현이 되고 간의 조직량이 상당히 크다는 사실 때문이다[29]. 그러나, 최근 Streckfuss 등[30]은 형질전환 마우스를 통해 간의 제1형 5'-탈요오드효소 발현을 완전히 억제시켜도 혈청 T3 농도가 정상적으로 유지됨을 밝혀 간 조직이 말초 T3 생산의 중요한 장소일 것이라는 기존의 개념이 틀릴 가능성을 제시한 바 있다.

Jonklaas 등[31]은 최근 전향적인 연구를 통하여 갑상선 전절제술 전의 갑상선 기능과 수술 후 T4 단독 복용 상태에서의 갑상선 기능지표를 비교한 연구에서 T4만 복용하더라도 T3 치는 수술 전과 차이가 없음을 밝힌 바 있어, 갑상선 조직이 전혀 없는 경우에 일반적으로 T4만 복용하더라도 말초 T3 양을 유지하는 데에는 문제가 되지 않는다고 하였다. 하지만 그 연구는 50명이라는 소규모의 연구였기 때문에 일부 환자에서 T4 단독 복용만으로 T3 농도가 정상적인

로 유지되지 못할 가능성은 배제할 수 없다.

본 연구의 제한점으로는 신체 구성요소를 측정하는 방법으로 체중과 신장, 체질량지수를 측정하였으나 이중에너지 X선 흡수계측법 등을 통해 제지방체중과 지방량 등을 측정하지 않아 직접적인 비교를 하지 못한 점이다. 이는 추후 추가적인 연구가 필요한 부분이다. 또한, 본 연구에서는 총 T3 농도를 측정하였는데 총 T3는 혈청 갑상선호르몬 결합단백의 양과 갑상선호르몬 결합단백의 결합 양상에 의해 측정치가 영향을 받기 때문에 갑상선호르몬 결합단백에 양적 혹은 질적 변화가 있으면 총 T3 변화가 초래되므로 유리 T3 측정이 총 호르몬을 측정하는 것보다 생물학적 효과를 더 잘 반영할 수 있을 것이나 본 연구에서는 유리 T3 측정을 하지 못하였다.

결론적으로, 전갑상선절제술을 시행한 환자에서 LT4 보충요법 시 체중이 낮은 환자에서는 T4의 T3로의 말초전환이 감소되어 있음을 알 수 있었고, 이들 환자에서 체질량지수는 낮지 않아 갑상선호르몬의 말초 전환에는 제지방체중이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이는 제지방 체중이 낮고 제 기능을 하는 갑상선 조직이 거의 없는 갑상선기능저하증 환자에서는 갑상선호르몬 대체요법 시 소량의 T3를 추가하는 것이 T4 단독 투여보다 유용할 수 있음을 시사하는 소견이다.

요 약

배경: 혈청 T3의 20%는 갑상선에서 생성되고 80%는 말초조직에서 T4가 탈요오드화에 의해 T3로 변환된다. 갑상선 조직이 없는 환자에서 LT4 보충요법 시 LT4가 T3로 전환되어 정상 혈중 총 T3 농도가 보고되고 있으나 이에 대한 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 없는 상태이다. 따라서 본 연구는 갑상선절제술을 시행한 환자를 대상으로 LT4 단독 투여시 혈청 T3 농도에 영향을 미치는 인자에 대해 알아보려고 하였다.

방법: 2000년부터 2008년까지 서울아산병원에서 전갑상선절제술을 시행 받고 LT4를 복용중인 환자를 대상으로 혈청 총 T3, 유리 T4, 갑상선자극호르몬, 나이, 성별, 체중, 신장, T4 용량에 대해 조사하였다. 혈청 총 T3/유리 T4 비율은 혈청 유리 T4가 낮은 경우 현저하게 증가하였고, 높은 경우 현저하게 감소하여 T4의 T3로의 전환에 autoregulation이 작용함을 알 수 있었고, autoregulation이 혈청 총 T3에 미치는 영향을 최소화하기 위해 혈청 유리 T4 치가 정상인 환자들만을 분석에 포함시켰다.

결과: 총 143명(남성 27명, 여성 116명)이 포함되었고 평균 연령은 49.4세, 혈청 총 T3의 평균값은 143.7 ng/dL, 유리 T4의 평균값은 1.4 ng/dL, 갑상선자극호르몬의 평균값은 1.6 µU/mL였다. 대상 환자의 평균 T4 용량은 170.5 µg/day, 평균 체중은 62.9 kg, 평균 신장은 159.8 cm, 평균 체질량지수는 24.6 kg/m²였다. 혈청 T3가 낮은 환자들(T3 ≤ 122 ng/dL, n = 14)과 정상인 환자들(T3 > 122 ng/dL, n =

129)로 나누어서 임상적 특성을 비교하였다. 두 그룹 간 투여 중인 T4의 용량, 단위 체중당 T4 용량, 유리 T4 농도, 갑상선자극호르몬 농도, 성별, 나이, 신장, 체질량지수(kg/m²) 등은 유의한 차이가 없었으나 총 T3 농도가 낮은 그룹에서 정상인 그룹에 비하여 유의하게 체중이 적었다(59.0 ± 6.0 vs. 63.4 ± 9.9, P = 0.025).

결론: 인체에서 T4의 T3로의 말초변환에는 제지방체중이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 이는 제지방체중이 낮고 갑상선 조직이 없거나 매우 적은 갑상선기능저하증 환자에서는 갑상선호르몬 대체요법 시 소량의 T3를 추가하는 것이 T4 단독 투여보다 유용할 수 있음을 시사하는 소견이다.

참고문헌

1. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K: Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 49:855-864, 1970
2. Braverman LE, Vagenakis A, Downs P, Foster AE, Sterling K, Ingbar SH: Effects of replacement doses of sodium L-thyroxine on the peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in man. *J Clin Invest* 52:1010-1017, 1973
3. Nicoloff JT, Lum SM, Spencer CA, Morris R: Peripheral autoregulation of thyroxine to triiodothyronine conversion in man. *Horm Metab Res Suppl* 14:74-79, 1984
4. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM: Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 137:2490-2502, 1996
5. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G: Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 96:2828-2838, 1995
6. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G: Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of the hormone. Which are the regulatory mechanisms? *Biochimie* 81:453-462, 1999
7. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernandez A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G: Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology* 138:2559-2568, 1997
8. Bartalena L, Pinchera A: Effects of thyroxine excess on peripheral organs. *Acta Med Austriaca* 21:60-65, 1994
9. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B: Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 59:31-50, 2004
10. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331:1249-1252, 1994
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* 81:4278-4289, 1996

12. England ML, Hershman JM: Serum TSH concentration as an aid to monitoring compliance with thyroid hormone therapy in hypothyroidism. *Am J Med Sci* 292:264-266, 1986
13. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC: Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1368-1371, 1994
14. Kaplan MM: Thyroid hormone therapy. What, when, and how much. *Postgrad Med* 93:249-252, 1993
15. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 119:492-502, 1993
16. Rosenbaum RL, Barzel US: Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med* 96:53-55, 1982
17. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE: The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:401-423, 1993
18. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM: Aging and the thyroid. Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients. *Am J Med* 75:206-209, 1983
19. Toff AD: Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 331:174-180, 1994
20. Woeber KA: Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest* 25:106-109, 2002
21. Cunningham JJ, Barzel US: Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 32:204-207, 1984
22. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 351:241-249, 2004
23. da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D: Thyroid function and aging: gender-related differences. *J Endocrinol* 171:193-198, 2001
24. Wu S-Y, Visser TJ: Thyroid hormone metabolism. 1st ed. pp78-80, Florida, CRC Press, 1994
25. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM: Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2:87-102, 1981
26. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, Giannetti M, Taddei D, Centoni R, Scartabelli G, Rago T, Mammoli C, Elisei R, Vitti P: Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 90:124-127, 2005
27. Morgan DJ, Bray KM: Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 26:292-307, 1994
28. Salvatore D, Bartha T, Harney JW, Larsen PR: Molecular biological and biochemical characterization of the human type 2 selenodeiodinase. *Endocrinology* 137:3308-3315, 1996
29. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR: Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 23:38-89, 2002
30. Streckfuss F, Hamann I, Schomburg L, Michaelis M, Sapin R, Klein MO, Köhrle J, Schweizer U: Hepatic deiodinase activity is dispensable for the maintenance of normal circulating thyroid hormone levels in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 337:739-745, 2005
31. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ: Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 299:769-777, 2008