

불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

황은희¹, 신수진²

¹원광대학교 간호학과, ²이화여자대학교 간호대학

Depression in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis

Eunhee Hwang¹, Sujin Shin²

¹Department of Nursing, Wonkwang University, Iksan, Korea

²College of Nursing, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background: Symptoms of subclinical hypothyroidism include depression, memory loss, myocardial contractility disorder, lipid metabolic disorder, and atherosclerosis. However, the relationship between subclinical hypothyroidism and depression has not been consistent. Therefore, the purpose of this study was to provide the scientific evidence for the relationship between subclinical hypothyroidism and depression.

Methods: This study was a meta-analysis of depression in subjects with subclinical hypothyroidism. The search engine of PubMed, EBSCO, ScienceDirect, and RISS was used to search the studies published since the 1990s. A total of 176 documents were retrieved from the literature search, and finally 10 studies were included in the analysis. Statistical analysis of effect sizes was performed using Comprehensive Meta-Analysis software version 2.2.064.

Results: Of the 10 studies, five studies reported that depression was associated with subclinical hypothyroidism. Two of these studies were on women and two were on the elderly. The effect size of depression in patients with subclinical hypothyroidism was 3.46 (95% confidence interval 0.20-0.74, $P=0.001$), and the subclinical hypothyroidism was significantly associated with depression.

Conclusions: This study showed that subclinical hypothyroidism is associated with depression. The results also suggest the need for regular screening of depressive symptoms of patients with subclinical hypothyroidism. Especially, elderly and women with subclinical hypothyroidism may be the main targets of depressive symptom.

Korean J Health Promot 2018;18(1):32-41

Keywords: Hypothyroidism, Depression, Meta-analysis

서론

불현성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)은 혈청 갑상선호르몬은 정상범위이나 갑상선자극호르몬(thyroid-

stimulating hormone, TSH)이 정상범위보다 증가된 상태로 정의되며,¹⁾ 경미한 갑상선기능부전 혹은 무증상 갑상선기능저하증이라고도 한다. 불현성 갑상선기능저하증은 일반 인구의 3-8%에서 발견되며, 여성에게 흔하고 나이가 증가할수록 유병률이 높아져 60세 이상 여성에서는 15-20%에서 발견되며, 특히 65세 이하의 subclinical hypothyroidism 환자에게는 허혈성 심장질환과 밀접한 관련이 있으며, 높은 총콜레스테롤 수치, 높은 저밀도콜레스테롤 수치, 높은 중성지방 수치가 나타나며, 만성 신장질환 발병과도 관련이 있다.²⁾

■ Received: October 20, 2017 ■ Accepted: December 20, 2017

■ Corresponding author : **Sujin Shin, PhD**
College of Nursing, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil,
Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea
Tel: +82-2-3277-2726, Fax: +82-2-3277-2850
E-mail: ssj1119@ewha.ac.kr

또한 갑상선호르몬이 인체에 미치는 영향은 유비쿼터스적이어서, 갑상선암을 유발하는 것 이외에도 관상동맥, 근골격계, 신경계, 호흡기계, 위장계, 생식기계, 대사, 심리정서적 반응 등에 걸쳐 광범위하게 영향을 미치므로 갑상선기능이 항진 또는 저하되었을 때 신체적 증상과 증후들 또한 다양하게 나타난다.³⁾ 또 다른 불현성 갑상선기능저하증의 증상으로는 우울증, 기억력 감소, 심근수축력 장애, 심이완기 장애, 지질대사 장애, 동맥경화증 등이 알려져 있다. 이러한 상태들이 적절히 치료되거나 관리되지 않으면 여러 건강문제들이 나타날 수 있다.⁴⁾ 그러나 현재 국내에는 불현성 갑상선기능저하증에 대한 인식이 보편화되지 않았으며, 의료진에서도 미리 설명하거나 중재하려는 노력이 부족한 현실이다.

갑상선호르몬의 정서적 문제에 대한 영향 기전에 대해서 아직 명확히 밝혀진 바는 없다.⁵⁾ 그러나 심한 우울증 환자의 54.5%에서 TSH 농도가 상승된 연구와⁶⁾ 높은 TSH 농도와 노인의 우울 사이의 상관관계를 보고한 연구⁷⁾ 그리고 정상 범위 내에서 낮은 TSH 농도가 노인 우울의 중요한 위험 인자로 확인된 연구⁸⁾ 등은 갑상선기능저하증 혹은 갑상선기능항진증이 우울 위험을 증가시키는 요인임을 의미한다. 그러나 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관계에 있어서는 일관된 결과가 제시되지 않고 있어 Almeida 등⁹⁾은 성인 불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울 증상 발생이 정상인의 2.3배에 달한다고 하였으나, Fjaellegaard 등¹⁰⁾은 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성이 없는 것으로 보고하는 등의 논란이 지속되고 있다.

또한 무증상 환자의 갑상선기능변화 평가방법 개발, 정서/심리적 측면의 중요성을 강조한 정보제공과 삶의 질 등에 대한 연구보고가 증가하고 있고, TSH가 10 mU/L 이상인 경우는 조기에 치료를 시작하는 것이 좋다는 비교적 일관된 의견이 있으나, TSH가 4.5-10 mU/L 사이에 있는 불현성 갑상선기능저하증 환자에게 치료 여부를 결정하는 것은 논란의 중심에 있다.

그러나 불현성 갑상선기능저하증과 관련된 심혈관질환 위험률 증가와 우울 증상 등은 이들 대상자들의 삶을 위협하는 하나의 요소로 작용하기 때문에 불현성 갑상선기능저하증 환자에 대한 선제적 건강증진 프로그램에 대한 연구가 필요하다. Cochrane review¹¹⁾에 의하면 6-14개월 기간 동안 350명의 불현성 갑상선기능저하증 대상자가 참여한 12개의 연구 결과 7개의 연구에서는 감정상태와 삶의 질이 향상되었고, 1개의 연구에서는 인지기능이 향상되었으며, 6개의 연구에서 지질 지표가 개선되었다고 보고하고 있어서, 불현성 갑상선기능저하증과 감정상태의 관련성을 전제로 한 중재가 필요함을 알 수 있다. 불현성 갑상선기능저하증에 대한 인식개선으로 초기의 적극적인 비약물적 중재를

적용한다면 신체적, 정신적, 감정적 문제를 경험하는 불현성 갑상선기능저하증 환자들의 삶의 질을 높이고 우울을 예방함으로써 장기적으로는 사회, 경제적 부담을 감소시킬 수 있을 것이다.

따라서 본 연구는 불현성 갑상선기능저하증에 대한 일반인 및 의료진에 대한 관심을 유발하고 불현성 갑상선기능저하증 환자들에게 조기 중재의 중요성과 증상을 개선할 수 있다는 적극적 중재에 대한 건강정보를 제공하며 불현성 갑상선기능저하증의 심각한 합병증 중 하나인 우울을 예방하고 정신심리건강을 증진하는 중재를 개발하는 데 기초 자료를 제공하고자 한다. 본 연구의 목적은 불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울에 관한 연구들을 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 과학적 근거를 제시하는 것이다.

방 법

1. 연구설계

본 연구는 불현성 갑상선기능저하증 대상자의 우울에 대한 개별 연구들의 양적 연구 결과를 사용하여 체계적 문헌고찰과 효과 크기를 산출하는 메타분석연구이다.

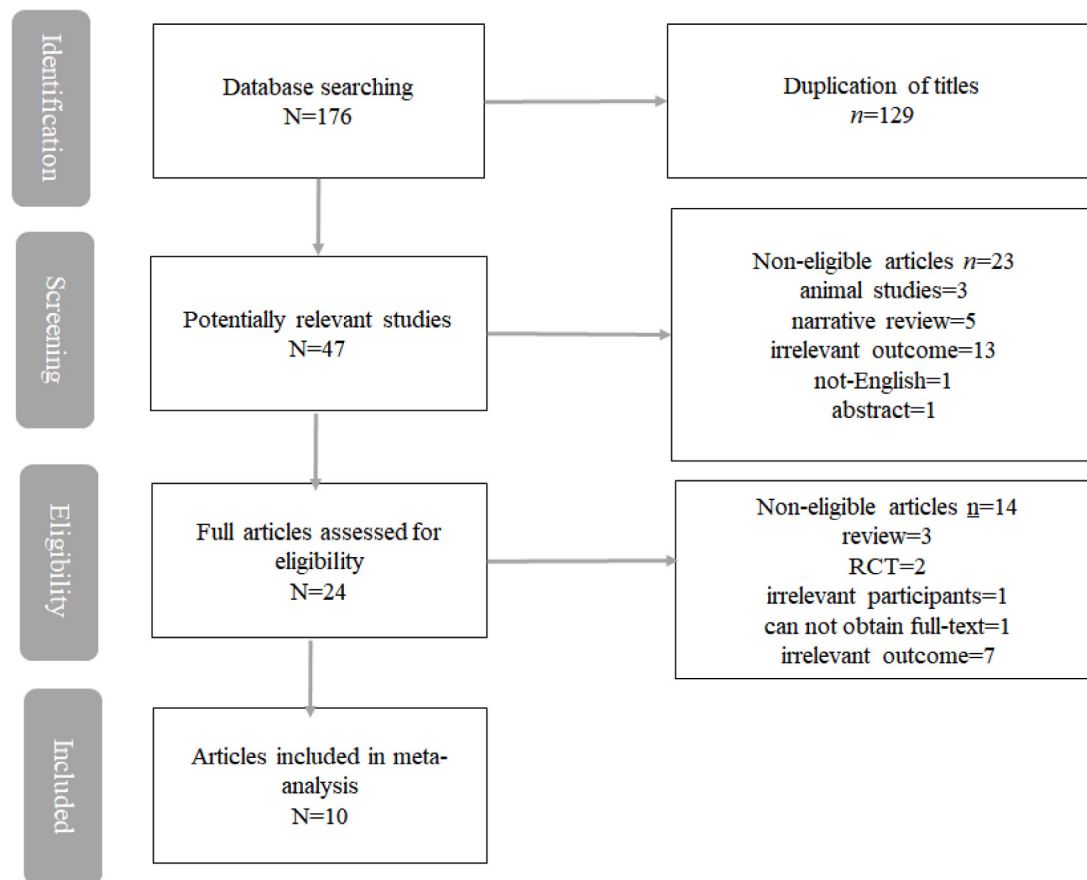
2. 문헌검색 전략

문헌검색을 위한 연구질문은 다음과 같다. 1) 대상(participants): 18세 이상의 성인, 2) 중재(interventions): 불현성 갑상선기능저하증, 3) 대조(comparison): 갑상선기능 정상, 4) 결과(outcomes): 우울 정도.

문헌은 인터넷 기반 전자 데이터베이스(electronic database, DB)를 활용하여 2017년 2월 한 달간 검색하였다. 국외 DB는 PubMed, EBSCO, ScienceDirect 검색엔진을 이용하였고 국내 DB는 한국교육학술정보원(RISS)의 검색엔진을 이용하였다. 검색어는 불현성 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism), 우울(depression)을 포함하였다.

3. 문헌 선택 및 제외기준

검색 대상연구는 1990년대 이후 불현성 갑상선기능저하증과 우울과의 관련성을 분석한 연구논문으로 하였다. 동물 대상의 연구, 중설(review articles), 학술대회 초록은 대상에서 제외하였다(Figure 1). 문헌 선택은 연구자 2인에 의해 수행되었으며 이견이 존재하는 경우 논의를 통해 의견을 수렴하였다.

Figure 1. Flow chart of study selection.

Abbreviation: RCT, randomized controlled trial.

4. 연구의 질 평가

본 연구에서 선정된 연구들의 질 평가를 위해 Newcastle-Ottawa quality assessment scale (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp; The Ottawa Hospital, Ottawa, Canada)¹²⁾을 사용하였다. 이 도구는 선택(selection), 비교동등성(comparability), 노출(exposure)의 3개 항목 8개 문항으로 총점 9점 범위이며, 각 연구에 대해 문항별 점수를 합산하여 평가하였다.

5. 자료분석

체계적 문헌고찰에 포함될 논문의 특성을 분석한 후 코드화하여 서식으로 정리하였다. 서식에는 연구 설계, 대상자 수, 연구 대상 선정기준과 제외기준, 측정변수와 도구, 결과변수, 통계치 등으로 구성하였다. 이 과정에서 정확성을 유지하기 위하여 세 명의 연구자가 각각 독립적으로 실시한 후 평가 결과를 교차 확인하여 평가자 간의 일치도를 비교하였다.

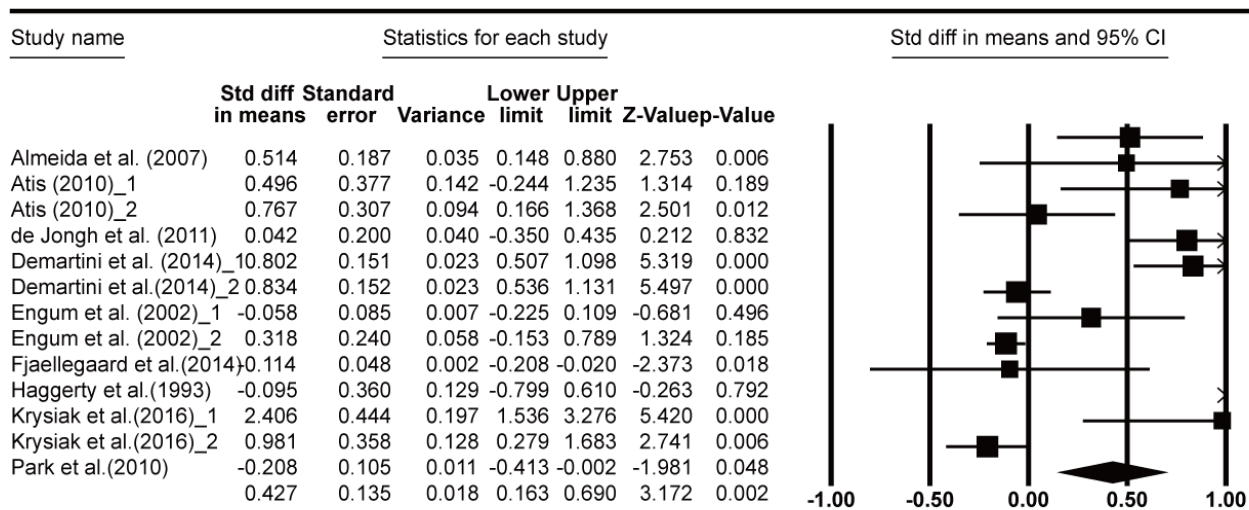
효과 크기의 통계적 분석은 Comprehensive Meta-Analysis software version 2.2.064 (Biostat, Englewood, NJ, USA)를 이용하였다. 총 10편의 논문이 메타분석에 포함되었으며, 10편의 논문 중 4편의 논문은 불현성 갑상선기능저하증을 기준에 따라 2개 하부 집단으로 나누어 분석하였기 때문에, 각 하부 집단의 통계 결과를 구분하여 분석에 활용하였다. 메타분석에 사용된 연구들은 다른 척도를 사용하고 있어 이러한 측정치들을 하나의 단위로 통합하는 것이 필요하여 표준화된 평균차(standardized mean difference)를 산출하고, 이를 이용하여 효과 크기 Z로 변환하였다.

각 연구의 결과를 통계적으로 종합하기 위해 Higgins의 I^2 동질성 검정을 시행하였다. I^2 의 값이 25% 미만이면 통계적 이질성이 낮은 것으로 판단하며, I^2 의 값이 50%를 초과하는 경우 이질성이 있다고 판단한다.¹³⁾ 분석 결과 동질성에 대한 가설이 기각되어 랜덤효과모형에 의한 유효 크기와 95% confidence interval (CI)을 제시하였다. 검색된 연구 논문들의 출판편중과 민감도를 검정하기 위하여 깔때기 도표(funnel plot)와 Egger's linear regression asymmetry test를 이용하였다.¹⁴⁾

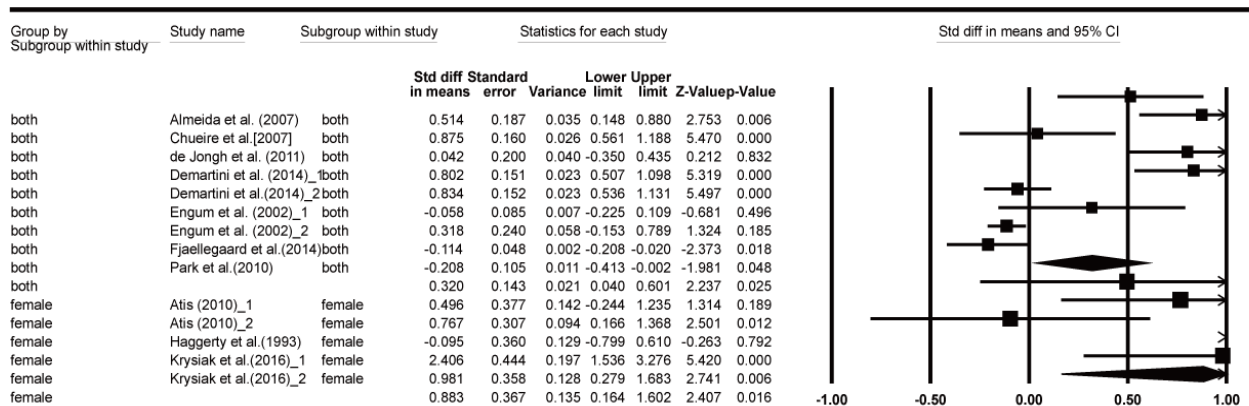
Table 1. characteristics of the studies included in the meta-analysis

First Author (year)	Sample	Age (year)	TSH	Measures	Quality Appraisal Score	Significance of association with depression	Adjusted variables
Almeida et al. (2007) ⁹⁾	94 outpatients	≥18	>4.0 mU/L	HAM-D BDI	7	Significant	None
Atis (2010) ²⁵⁾	50 women	Sexually active age	NA	BDI	5.5	Significant	Age, BDI score, levels of PRL/ TSH/total cholesterol
Chueire et al. (2007) ⁷⁾	323 individuals	≥60	>4.5 mU/L	HAM-D GDS-15	5.5	Significant	None
de Jongh et al. (2011) ²⁶⁾	1,219 individuals	≥65	>4.5 mU/L	CES-D	8	Not significant	Age, gender
Demartini et al. (2014) ²⁷⁾	246 outpatients	≥20	>4.79 mU/L	HAM-D MADRS	6.5	Significant	Age
Engum et al. (2002) ²⁸⁾	30,589 Individuals	40-89	>4.0 mU/L	HADS	6.5	Not significant	None
Fjællegaard et al. (2015) ¹⁰⁾	8,214 individuals	≥20	>3.7 mU/L	WHO MDI	6.5	Not significant	None
Haggerty et al. (1993) ²⁹⁾	31 women	18-52	NA	HAM-D	6	Not significant	None
Krysiak et al. (2016) ³⁰⁾	68 females	20-40	>4.5 mU/L	BDI	6	Significant	Age, smoking, body mass index, blood pressure, waist circumference, type of work, marital status, occupational activity, education, stress exposure, physical activity, profession
Park et al. (2010) ¹⁵⁾	918 subject	≥65	>4.1 mU/L	GDS-K	6.5	Not significant	Age, gender, duration of education

Abbreviations: TSH, thyroid-stimulating hormone; HAM-D, Hamilton Depression Scale; BDI, BeckD, Hamilton DelInventory; NA, not applicable; PRL, prolactin; GDS, Geriatric Depression Scale; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; WHO, World Health Organization; MDI, Major Depression Inventory; GDS-K, Geriatric Depression Scale-Korean.

Figure 2. Effect size of depression among subclinical hypothyroidism.Heterogeneity: I-squared=90.02%, tau-squared=0.180, $P=0.000$

Abbreviations: Std diff, standard difference; CI, confidence interval.

Figure 3. Effect size of depression according to the gender.Heterogeneity: I-squared=92.16%, tau-squared=0.039, $P=0.000$

Abbreviations: Std diff, standard difference; CI, confidence interval.

6. 윤리적 고려

본 연구는 이화여자대학교의 생명윤리위원회로부터 동의 획득 면제 확인(129-2)을 받은 후 수행되었다.

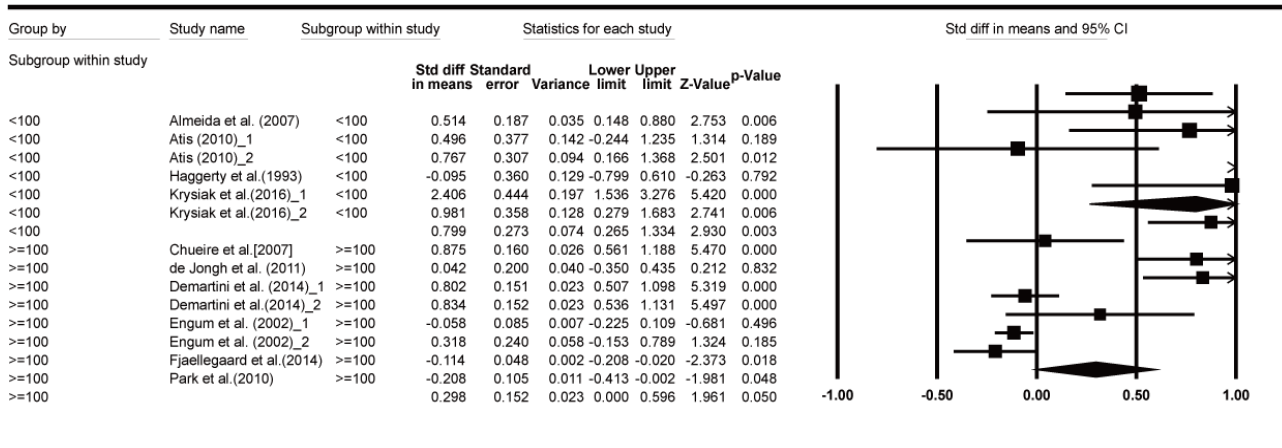
결 과

1. 분석에 포함된 연구의 일반적 특성

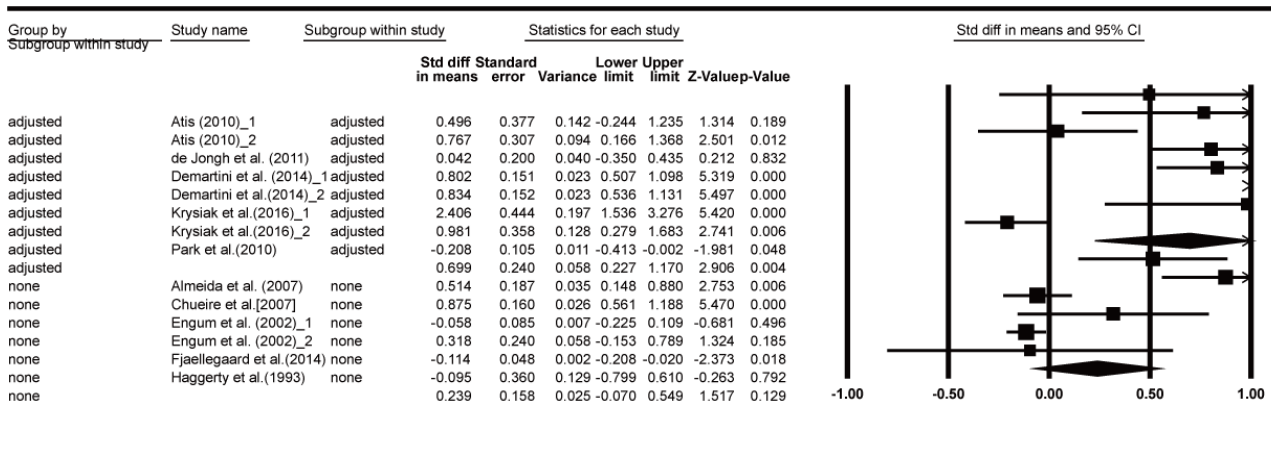
문헌검색 결과 총 176개의 문헌이 검색되었으며, 중복된

문헌을 제외하고 총 47편의 논문 제목과 초록을 리뷰한 결과 선정기준에 적합한 문헌은 24편이었다. 이후 원문을 확보하여 리뷰한 결과 최종적으로 분석에 포함된 연구는 10편이었다.

본 연구에서 분석 대상으로 포함된 갑상선기능과 우울과의 관련성에 대한 연구는 표 1과 같다. 1990년대 이후 불현성 갑상선기능저하증 대상자의 우울에 대한 연구동향을 살펴본 결과 총 10개의 연구 중 3편이 2000-2009년 사이에 출판되었고, 6편이 2010년 이후에 출판되어 대다수의 연구가

Figure 4. Effect size of depression according to the sample size.Heterogeneity: I-squared=92.16%, tau-squared=0.039, $P=0.000$

Abbreviations: Std diff, standard difference; CI, confidence interval.

Figure 5. Effect size of depression according to the data adjustment.Heterogeneity: I-squared=92.16%, tau-squared=0.039, $P=0.000$

Abbreviations: Std diff, standard difference; CI, confidence interval.

2000년대 이후 이루어졌음을 알 수 있다. 연구 대상으로는 여성만을 대상으로 한 연구가 3편, 노인을 대상으로 한 연구가 3편이었다. 연구 설계는 대부분 횡단적 연구 혹은 비교연구가 대부분이었다.

불현성 갑상선기능저하증의 진단기준은 혈청 TSH 수치 상승과 정상 free T4를 기준으로 하였으며, 근거로 삼은 TSH 수치는 3.7-4.79 mU/L 이상으로 다양하였다. 일부 연구에서는 불현성 갑상선기능저하증 그룹을 두 그룹으로 나누어 비교하였는데, 그 기준은 TSH 수치였으며, 대부분의 연구에서 TSH가 10 mU/L 이하인 그룹과 10 mU/L 초과인 그룹으로 나누어 비교하였다.

각 연구에서 우울을 측정하기 위한 도구로 신뢰도와 타당도가 검증된 Hamilton Depression and Anxiety Scales,

Beck's Depression Inventory, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale이 사용되었으며, 노인을 대상으로 한 Chueire 등⁷⁾의 연구와 Park 등¹⁵⁾의 연구에서는 15문항의 Geriatric Depression Scale을 사용하였다.

자료분석에 사용된 표본수는 31-30,589명으로 다양하였으며, 전체 10편의 연구 중 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성이 있다고 보고한 연구가 5편이었고, 나머지 5편은 유의한 상관성이 없는 것으로 보고하였다. 분석 대상 연구의 질적 평가 결과는 평균 6.4점이었고, 6점 이상인 연구가 8편으로 나타났다.

2. 불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울 효과 크기

총 10편의 논문을 대상으로 불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울의 효과 크기를 분석하였다. 분석에 이용된 논문의 동질성을 검증한 결과 동질하지 않은 것으로 나타나 ($I^2=92.16\%$, $P<0.001$), 랜덤효과 모형을 이용하여 분석하였다. 분석 결과 효과 크기가 3.46 (95% CI 0.20-0.74, $P=0.001$)으로 불현성 갑상선기능저하증은 우울과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다(Figure 2).

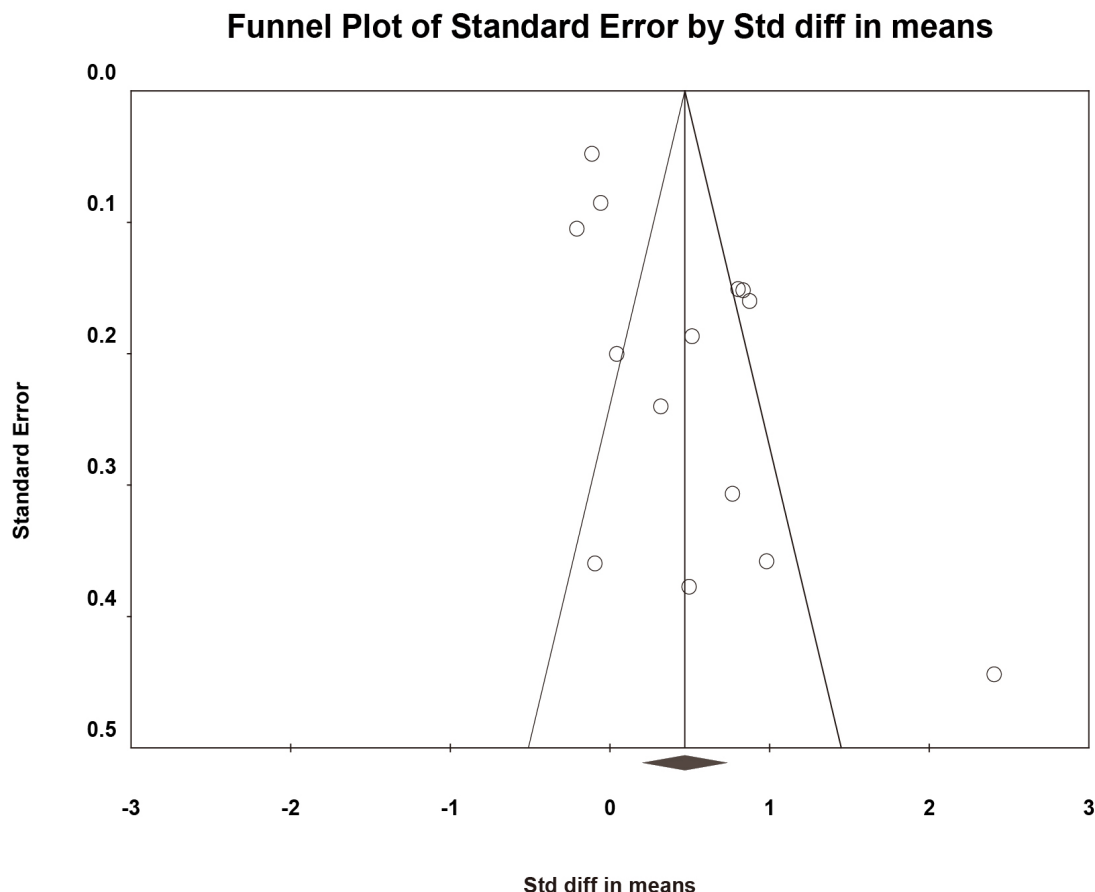
하부요인에 따라 메타분석을 실시하였는데 우선 여성만을 대상으로 한 경우(95% CI 0.16-1.60, $Z=2.41$, $P=0.016$) 그렇지 않은 경우(95% CI 0.04-0.60, $Z=2.24$, $P=0.025$)보다 효과 크기가 큰 것으로 나타났다(Figure 3). 연구의 표본수가 100 미만인 경우와 100 이상인 경우에 대한 하부요인 분석에서 100 미만인 경우 효과 크기 $Z=2.93$ (95% CI 0.27-1.33, $P=0.003$)으로 유의하였으나, 100 이상인 경우 (95% CI 0.00-0.60, $Z=1.96$, $P=0.050$) 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다(Figure 4). 매개변수 혹은 혼란변수를 보정한 연구와 그렇지 않은 연구에 대한 메타분석 결과

변수 보정을 한 경우 효과 크기 $Z=2.91$ (95% CI 0.273-1.17, $P=0.004$)로 유의하였으나, 그렇지 않은 경우(95% CI -0.07-0.55, $Z=1.52$, $P=0.129$) 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다(Figure 5).

3. 출판편향

출판편향을 분석하기 위해 funnel plot에서의 좌우 대칭성을 검토한 결과 비대칭성이 확인되었고, 이를 객관적으로 검증하기 위해 Egger's test를 실시하였다. 그 결과, $bias=3.80$ ($t=3.47$, $df=12$, $P=0.004$)로 나타나 통계적으로 출판편향이 존재함을 알 수 있었고, 편향의 심각성 정도를 평가하기 위하여 trim-and-fill 방법을 적용하여 재분석을 실시하였다. 그 결과, 6개의 연구가 교정값으로 나타났으며 6개의 연구가 추가된 후의 효과 크기는 교정 전의 효과 크기와 비교해 보면 감소하는 경향을 보였다. 따라서 본 연구의 분석 대상에 포함된 자료들의 출판편향 가능성을 추론해 볼 수 있다(Figure 6).

Figure 6. Publication bias.



Abbreviations: Std, standardized; diff, difference.

고 찰

본 연구는 의료현장에서 근거중심 실무가 강조되고 있는 현 시점에서 불현성 갑상선기능저하증대상자를 위한 증상관리의 중요성을 부각시키고 연구마다 상반된 결과를 보고하고 있는 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성에 대한 체계적 근거를 제시하고자 시행되었다. 불현성(subclinical)이라는 용어는 질병이 있으나 명백한 증상이 없는 상태를 의미하며, 불현성 갑상선질환은 생화학적으로 진단된다.¹⁶⁾ 그러나 본 연구 결과 불현성 갑상선기능저하증의 진단기준 측면에서 연구마다 TSH의 기준을 3.7 mU/L 이상, 4 mU/L 이상 혹은 4.5 mU/L 이상으로 다양하게 정의하고 있었으며, 또한 임상증상의 유무에 따른 구분을 적용한 연구도 있어 불현성 갑상선기능저하증의 명확한 진단기준의 정립이 필요하다고 볼 수 있으며, 각 연구 결과의 해석에 있어 주의가 요구된다.

연구동향을 살펴보면 불현성 갑상선기능저하증과 우울과의 관련성을 분석한 연구 중 연도별로 1990년대에 1편이 있었으나, 전체 연구 중 60%가 2010년 이후에 보고되어 최근 갑상선질환과 우울 증상에 대한 관심이 증가하였음을 알 수 있으며, 이는 Lee와 Choi¹⁷⁾의 갑상선기능저하증에 대한 체계적 고찰연구에서의 결과와 일치한다. 또한 하부요인 분석 결과, 여성만을 대상으로 한 경우의 효과 크기가 여성과 남성 모두를 대상으로 한 경우보다 효과 크기가 유의하게 크게 나타났다. 이 결과와 함께 불현성 갑상선기능저하증이 여성에게 더 흔하고 특히 폐경기 여성에게 유병률이 높다는 연구 결과¹⁸⁾를 고려할 때 여성에게 주요 건강 문제로 주목해야 함을 알 수 있다. 한편, 갑상선기능 이상시의 증상이 폐경기 증상과 구분이 모호하고, 단순한 노화과정으로 가려지기 쉬워 간과되는 경향이 있으나,¹⁹⁾ 이는 삶의 질 저하로도 이어질 수 있으므로²⁰⁾ 선제적이고 집중적인 간호전략이 필요하다.

전체 10편의 연구 중 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성이 있다고 보고한 연구가 5편이었고, 나머지 5편은 유의한 상관성이 없는 것으로 보고하였는데, 불현성 갑상선기능저하증과 우울이 관련성이 있다고 보고한 5편의 연구 중 여성을 대상으로 한 연구가 2편, 노인을 대상으로 한 연구가 2편이었다는 점은 주목할 만하다. 즉, 이는 불현성 갑상선기능저하증이 있는 노인과 여성이 우울 증상관리의 주요 대상이 될 수 있음을 의미한다.

본 연구의 메타분석 결과, 불현성 갑상선기능저하증과 우울은 유의한 관련이 있는 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과는 불현성 갑상선기능저하증 환자가 갑상선기능저하증 환자에 비해 4배 이상 더 많은 우울을 보였다는 연구 결과⁷⁾와 일치하는 것으로써 불현성 갑상선기능저하증 환

자의 정기적인 우울 선별검사의 필요성을 제시한다. 본 연구는 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성을 확인하는 후속연구를 촉진하는 계기가 되었으며, 다양한 연구 결과를 통해 이들 관련성을 확인할 필요가 있다.

본 연구에서 흥미로운 점은 표본수에 따른 하부요인 분석에서 연구의 표본수가 100 미만인 경우 효과 크기가 유의하게 나타난 반면, 표본수가 100 이상인 경우는 통계적으로 유의한 효과가 나타나지 않았다는 것이다. 또한 매개변수 혹은 혼란변수를 보정한 연구의 경우 효과 크기가 유의한 반면 그렇지 않은 연구는 효과 크기가 유의하지 않았다. 본 메타분석의 대상 연구들을 살펴보면 표본수 100 미만인 연구 4편 중 2편은 매개변수 혹은 혼란변수를 보정하였으나, 표본수 100 이상인 연구의 경우 6편 중 2편만이 변수를 보정하였기 때문에 표본수에 따른 효과가 차이가 있는 것으로 판단된다. 또한 표본수가 적은 연구의 경우 출판확률이 적고, 출판된 연구는 효과 크기가 크다고 볼 수 있기 때문에 즉, 소규모 연구의 효과 크기가 상대적으로 큰 가능성이 높기 때문에 이러한 연구 결과가 나타난 것으로 보인다. 많은 신체적, 정신사회적 요인이 갑상선기능에 영향을 미치고 있고, 이와 관련한 다양한 연구 결과가 제시되고 있는 만큼 여러 관련 변수를 조정하여 갑상선기능저하증과의 연관성을 명확하게 확인하는 추후 메타분석연구가 의미가 있을 것이다.

현재까지 불현성 갑상선기능저하증에 대한 연구들은, 자각 증상이 없다는 것을 전제로 이루어졌으나, 실제로 증상이 없다고는 노화나 폐경 등의 신체적, 심리적 증상에 가려졌으며 동시에 증상을 가볍게 넘기거나 자연스러운 노화과정이라고 생각하여 적극적인 합병증 예방 중재가 이루어지지 않고 있다. 그러나 본 연구를 통해 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성이 확인된 만큼 향후 불현성 갑상선기능저하증 대상자의 증상을 적극적으로 파악하고 중재 방안을 고안하는 노력이 필요하다. 또한 불현성 갑상선기능저하증과 관상동맥질환,²¹⁾ 뇌졸중,²²⁾ 골절 위험,²³⁾ 제2형 당뇨병²⁴⁾과의 관련성이 이미 밝혀져 있다. 이는 불현성 갑상선기능저하증이 다른 여러 질병 혹은 증상과 관련이 있음을 시사하기 때문에 이들 환자에 대한 관심이 필요함을 의미한다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 연구 대상자의 우울을 각 연구별로 상이한 자가보고 형식의 도구를 이용하여 평가하였다는 것이다. 물론 각 연구에서 사용한 우울 척도는 반복적인 연구를 통해 신뢰도와 타당도가 명백함에도 불구하고 동일한 척도 혹은 보다 객관적인 평가방법으로 대상자의 우울을 평가하여 일관성을 높일 필요가 있다. 둘째, 불현성 갑상선기능저하증의 유병 기간을 고려하지 못하였고 단면연구이기 때문에 인과관계의 불명확성을 가진 연구를 분석하였다는 점이다. 셋째, 불현성 갑상선기능

저하증에 영향을 미칠 수 있는 매개변수 혹은 혼란변수 예를 들면 심박동수나 콜레스테롤 수치, 신체 활동 등을 고려하지 못하였다는 점이다. 마지막으로 본 연구에서 출판편향이 있는 것으로 나타났으므로 유의한 관계가 없는 것으로 분석된 연구 결과들이 출판되지 않은 점을 고려, 효과 크기가 실제보다 다소 높게 나왔을 가능성을 고려하여 결과를 이해해야 할 것이다. 그럼에도 불구하고 불현성 갑상선기능저하증과 우울과의 관련성에 대해 서로 상반된 연구 결과들이 보고되고 있는 현 상황에서, 본 메타분석연구는 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성에 대한 체계적인 근거를 제시하였다는 것에 의의가 있다.

요 약

연구배경: 불현성 갑상선기능저하증의 증상으로는 우울증, 기억력 감소, 심근수축력 장애, 지질대사 장애, 동맥경화증 등이 알려져 있다. 그러나 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관계에 있어서는 일관된 결과가 제시되지 않고 있다. 이에 본 연구에서는 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 과학적 근거를 제시하는 것이다.

방법: 본 연구는 불현성 갑상선기능저하증 대상자의 우울에 대한 메타분석연구이다. 문헌검색을 위해서는 PubMed, EBSCO, ScienceDirect, 한국교육학술정보원(RISS)의 검색엔진을 이용하였고, 검색대상 연구는 1990년대 이후 발표된 연구논문이었다. 문헌검색 결과 총 147개의 문헌이 검색되었으며, 최종적으로 분석에 포함된 연구는 10편이었다. 효과 크기의 통계적 분석은 Comprehensive Meta-Analysis software version 2.2.064를 이용하였다.

결과: 전체 10편의 연구 중 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성이 있다고 보고한 연구가 5편이었으며, 이 연구 중 여성을 대상으로 한 연구가 2편, 노인을 대상으로 한 연구가 2편이었다. 불현성 갑상선기능저하증 환자의 우울의 효과 크기를 분석한 결과 효과 크기가 3.46 (95% CI 0.20-0.74, $P=0.001$)으로 불현성 갑상선기능저하증은 우울과 유의한 관계가 있는 것으로 나타났다.

결론: 본 연구는 불현성 갑상선기능저하증과 우울과의 관련성에 대해 서로 상반된 연구 결과들이 보고되고 있는 현 상황에서, 불현성 갑상선기능저하증과 우울의 관련성에 대한 체계적인 근거를 제시하였다는 것에 의의가 있다. 또한 연구 결과는 불현성 갑상선기능저하증 환자의 정기적인 우울 선별검사의 필요성을 제시하고 있으며, 특히 불현성 갑상선기능저하증이 있는 노인과 여성이 우울 증상관리의 주요 대상이 될 수 있을 것이다.

중심 단어: 갑상선기능저하증, 우울, 메타분석

REFERENCES

1. Park KH, Lee EJ. Recent review on medical treatment of thyroid disease. J Korean Med Assoc 2012;55(12):1207-14.
2. Yeoum SG, Park CS. A study of subclinical thyroid function disorder and the risk of coronary heart disease in women. Korean J Adult Nurs 2010;22(1):80-9.
3. Kang HC. Selective therapy of subclinical hypothyroidism. J Korean Thyroid Assoc 2009;2(2):93-7.
4. Park WR. Prospective observation of 5-year clinical course of subclinical hypothyroidism [dissertation]. Cheongju: Chungbuk National University; 2012. Korea.
5. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. J Neuroendocrinol 2008;20(10):1101-14.
6. Saxena J, Singh PN, Srivastava U, Siddiqui AQ. A study of thyroid hormones (t(3), t(4) & tsh) in patients of depression. Indian J Psychiatry 2000;42(3):243-6.
7. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. Arch Gerontol Geriatr 2007;44(1):21-8.
8. Medici M, Direk N, Visser WE, Korevaar TI, Hofman A, Visser TJ, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(4):1213-9.
9. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, et al. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. Rev Bras Psiquiatr 2007;29(2):157-9.
10. Fjællgaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity-a general population study. Nord J Psychiatry 2015;69(1):73-8.
11. Herrick B. Subclinical hypothyroidism. Am Fam Physician 2008;77(7):953-5.
12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2014. [Accessed Sept 28, 2017]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-60.
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315(7109):629-34.
15. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, Choi SH, Park JH, Lee SB, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life(QoL) in elderly subjects. Arch Gerontol Geriatr 2010;50(3):e68-73.
16. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. The Lancet 2012;379(9821):1142-54.
17. Lee M, Choi Y. Systemic reviews of domestic experimental studies of herbal medicines used for hypothyroidism since 2000. J Int Korean Med 2015;36(4):570-81.
18. Kwon OS, Kim JH, Cho SH, Park, HM, Sung EJ. The association between subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors in post-menopausal women. J Korean Soc Menopause 2012;18(3):193-8.

19. Garces-Arteaga A, Nieto-Garcia N, Suarez-Sanchez F, Triana-Reina HR, Ramírez-Vélez R. Influence of a medium-impact exercise program on health-related quality of life and cardiorespiratory fitness in females with subclinical hypothyroidism: an open-label pilot study. *J Thyroid Res* 2013;2013:592801.
20. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res* 2006;37(1):133-9.
21. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148(11):832-45.
22. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(11):791-800.
23. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet T, Medici M, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(3):189-99.
24. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0135233.
25. Atis G, Dalkilinc A, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E, Altuntas Y. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. *J Sex Med* 2010;7(7):2583-90.
26. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011;165(4):545-54.
27. Demartini B, Ranieri R, Masu A, Selle A, Scarone S, Gambini O. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *J Nerv Ment Dis* 2014;202(8):603-7.
28. Engum A, Bj, B T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(1):27-34.
29. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatric* 1993;150(3):508-10.
30. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(6):925-31.