

개심술과 갑상선호르몬 변화와의 상관관계에 대한 고찰

차경태* · 홍민수* · 허 용* · 안욱수* · 김병열* · 이정호* · 현진희**

=Abstract=

Considerations in Relationship of Open Heart Surgery & Thyroid Hormone Changes

Kyoung Tae Cha, M.D.*, Min Su Hong, M.D.*, Yong Hur, M.D.*, Wook Su Ahn, M.D.*,
Byung Yul Kim, M.D.*, Jung Ho Lee, M.D.*, Jin Hee Hyun, Ph.D.**

Alterations in thyroid function test results are frequently seen in patients with nonthyroidal illness & correlate with the severity of the illness & prognosis. We studied thyroid hormone changes in 14 patients received cardiopulmonary bypass(CPB). All patients were biochemical euthyroidism preoperatively.

TSH(Thyroid Stimulating Hormone) level reached its nadir(0.46 ± 0.11 ulU/ml, $P < 0.0005$) at 12 hours after the start of CPB & showed elevating pattern to the preoperative level thereafter. FT₄(Free Thyroxine) reached to its nadir(10.16 ± 1.17 pmol/L, $P < 0.01$) at POD(Post Operative Day) #4 & reached to the preoperative level at POD #7. Mean serum TSH & FT₄ concentration were within normal limits($P > 0.25$) during CPB & thereafter. TT₃(Total Triiodothyronine) reached to its nadir(38.6 ± 8.4 ng/dl, $P < 0.001$) at 30 minutes after the start of CPB & remained low($P < 0.05$) throughout the study period.

The patients whose recovery was uneventful(Group I) had higher serum TSH, TT₃ levels($P < 0.05$) than who had complications or died(Group II). Group I showed the elevating pattern of TSH, TT₃ at POD #4, but Group II failed to show such elevating pattern. In Group I, FT₄ was within normal limits($P > 0.5$) throughout the study period, and also within normal limits($P > 0.1$) in Group II.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993; 26:743-8)

Key words : Thyroid hormone, CPB

서 론

갑상선 질환이 없는 경우에도, 비정상적인 갑상선 호르몬치를 보이는 경우가 종종 있다. 여러가지 약물을 사용하거나, 간경화증, 신부전증, 폐혈증, 기근, 큰 수술을 받은

경우에 흔히 볼 수 있다. 수술후나 질병이 있는 경우에 갑상선 호르몬의 수치가 그 환자의 예후와 상관이 있다고 한다. 우리는 심혈관계 수술시 행하여지는 인공 체외순환과 그에 따른 갑상선 호르몬의 변화, 그리고 갑상선 호르몬의 변화와 예후와의 상관관계를 알아보기 위하여 조사를 하였다.

대상 및 방법

1993년 4월부터 7월까지 인공 체외순환하에 심혈관계 수술을 받은 14명의 성인 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 이들 환자를 두 그룹으로 나누었으며, 그룹 1 환자들은

* 국립의료원 흉부외과

* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, National Medical Center

** 국립의료원 핵의학과

** Department of Nuclear Medicine, National Medical Center

† 본 논문은 1993년도 국립의료원 임상 연구비 보조에 의해 이루어졌음.

Table 1. Summary of Patient Data

Group	No. of Patients	Sex		Age (y)	Clinical diagnosis		
		M	F		CAD	VHD	CHD
1 (Uneventful recovery)	9	4	5	40.89 ± 12.1	3	4	2
2 (Complications or death)	5	3	2	46.2 ± 9.2	0	5	0
Total	14	7	7	42.79 ± 11.38	3	9	2

CAD: Coronary Artery Disease, VHD: Valvular Heart Disease, CHD: Congenital Heart Disease

Table 2. Preoperative Thyroid Status of the 14 Patients

Variable	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=5)
Biochemical euthyroidism	9	5
Low T3	1	0
High T3	5	3
Low TSH	0	1
High TSH	2	0

All Patient's free T4 was in normal range, ie, biochemical euthyroidism.

T₃: Triiodothyronine, T₄: Thyroxine.

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

술후 회복에 특별한 문제가 없었던 환자군, 그룹 2 환자들은 술후 합병증(호흡 부전, 저심박출증, 다장기 기능부전 등)이 생겼거나 사망한 환자군으로 4일 이상의 중환자실 체류를 필요로 한 경우로 하였다. 대상 환자 모두는 술전에 갑상선 질환을 앓은 병력이나 갑상선 기능에 영향을 미칠 수 있는 약물치료를 받은적이 없었다(Table 2). 혈청 TT₃, FT₄, TSH 농도를 검사하였으며, 채혈은 술전과 술후 4일후부터는 정맥혈 채취를, 수술중과 술후 1일째까지는 동맥혈을 채취하였다. 채혈 시기는 다음과 같다: 수술 전 날밤, Heparinization시, 인공 체외순환 시작후 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 술후 1, 4, 7일째 채혈을 하였으며, 혈청 분리후 갑상선 기능 검사때 까지 -20°C에서 보관하였다. 마취는 통상적인 경구 기도삽관하에 Ethrane을 주로 하는 전신 흡입마취를 하였다. 인공 체외순환은 통상적인 Aorto-bicaval cannulation하에, Heparin Sodium을 300 Units/kg 투여하여 ACT(Activated Clotting Time)가 400초 이상이 되었을때 시작하였다. 7명의 환자에서는 Bubble oxygenator(VT-5000[®], Polystan, Denmark)를 사용하였고, 술전 상태가 좋지 않거나 심정지 시간이 길것으로 예상되었던 7명의 환자에서는 Membrane oxygenator(Maxima-1300[®], Medtronic, USA)를 사용하였다. 인공 체외순환기와 환자 사이에는 필터(40um Arterial filter, Shiley[®],

USA)가 사용되었고, 실리콘 튜브(직경 12mm)를 Pump line으로 사용하였고 Full flow는 2.4 L/m²/min.로 하였다. 인공 체외순환중 평균 동맥압은 60 mmHg 정도를 유지하였다. Priming solution은 환자의 Hematocrit가 30%가 되게 전혈이나 농축 적혈구를 더하였으며, Mannitol(25%) 3~4 ml/kg, 50% D/W 25~50 ml, Albumin(25%) 100 ml, 10% Cacl₂ 1 ml/100 ml(blood), Sodium bicarbonate 2 mEq/100 ml(priming solution), Kcl 0.45 mEq/100 ml(priming solution), Heparin sodium 600 Units/100 ml(priming solution)와 Hartmann's solution을 더하여 전체량이 1,800 ml가 되게 하였다. 평균 28°C 정도의 저체온 상태로 수술을 하였으며 냉동 생리식염수로 Topical cardiac hypothermia를 병행하였다. 12명의 환자에서는 Cold St. Thomas solution(15~25 ml/kg)을 심근 보호액으로 사용하였고 2명에서는 Cold blood cardioplegia를 사용하였다. 인공 체외순환이 끝났을때, 술전 ACT로 하기위하여 Heparin sodium 100 Units당 1 mg의 Protamine sulfate를 사용하였다. 인공 체외순환이 갑상선 호르몬 변화에 미치는 영향을 알기 위하여, 술전 검사치를 기준으로하여 비교분석하였다. 또한 술후 예후와 갑상선 호르몬 변화를 알아보기 위하여 두 그룹간에 비교 분석하여 보았다.

호르몬 분석

TT₃, FT₄, TSH는 방사성 동위원소(¹²⁵I)가 부착된 T₃ RIABEAD Diagnostic Kit[®](ABBOT Lab., USA), Amerlex-MAB FT₄ Kit[®](Kodak Clinical Diagnostics, UK), TSH RIABEAD II Diagnostic Kit[®](ABBOT Lab., USA)를 각각 사용하여, Cobra Gamma Detector A-5005[®](Packard Inst., Switzerland)로 측정하였으며, Intra & inter assay variation은 각각 6.8%, 7.5%(TT₃), 3.7%, 5.9%(FT₄), 2.0%, 4.0%(TSH)였다. 본원의 참고치는 TT₃가 80~220 ng/dl, FT₄가 9~25 pmol/L, TSH가 0.34~3.5 uIU/ml)였다.

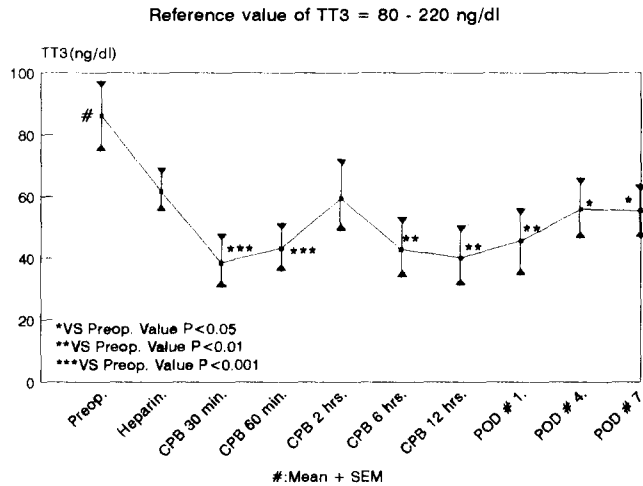


Fig. 1. Changes in serum total triiodothyronine (TT₃) levels during the study period (CPB: Cardiopulmonary Bypass, POD: Post operative Day, SEM: Standard Error of the Mean)

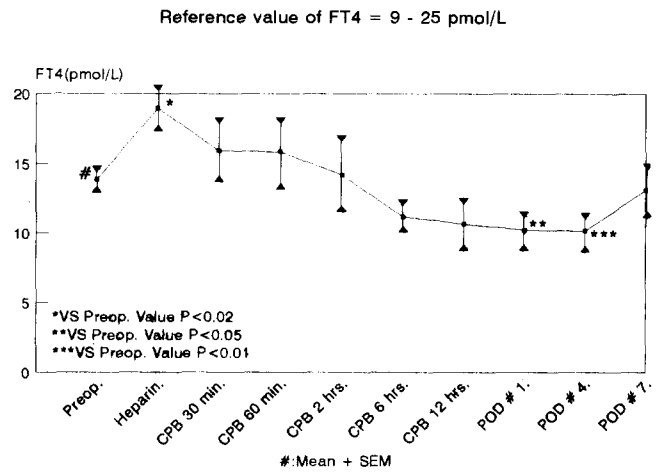


Fig. 2. Changes in serum free thyroxine (T₄) levels during the study period (CPB: Cardiopulmonary Bypass, POD: Post operative Day, SEM: Standard Error of the Mean)

통계 처리

검사치는 Mean ± Standard error of the mean의 형태로 나타내었고, 검사치의 비교는 술전 검사치를 기준으로 하여 t-test를 이용하였으며, 두 그룹간의 비교는 표준편차의 차이가 너무 커서 검사치를 로그화하여 표준화 한후에 t-test를 이용하였다. P-value가 0.05 이하인 경우 통계적인 의미가 있다고 보았다.

결 과

인공 체외순환과 갑상선 호르몬변화

14명의 환자 모두에서 체외순환후 TT₃, FT₄, TSH가 술전치에 비해 의미있게 떨어졌다.

TT₃는 체외순환후 30분에 최저치 (38.6 ± 8.4 ng/dl, P<0.001)로 떨어졌다가 2시간에 일시적인 증가를 보였으나 최저치와 비교할때 증가는 통계적인 의미가 없었으며, 12시간에 다시 떨어졌으며 (40.2 ± 11.7 ng/dl, P<0.01) 그 이후 증가하는 추세를 보였으나, 체외순환후 2시간째 검사치를 제외한 술후 검사치 모두가 정상치와 비교할때 의미있게 낮았다 (P<0.05) (Fig.1).

FT₄는 Heparinization후 일시적인 증가 (19.0 ± 1.78 pmol/L, P<0.02)를 보였다가, 술후 1일째부터 의미있게 떨어져 (10.24 ± 1.57 pmol/L, P<0.05) 술후 4일째 최저치 (10.16 ± 1.17 pmol/L, P<0.01)를 보였다가 술후 7일째는

Reference value of TSH = 0.34 - 3.5 uIU/ml

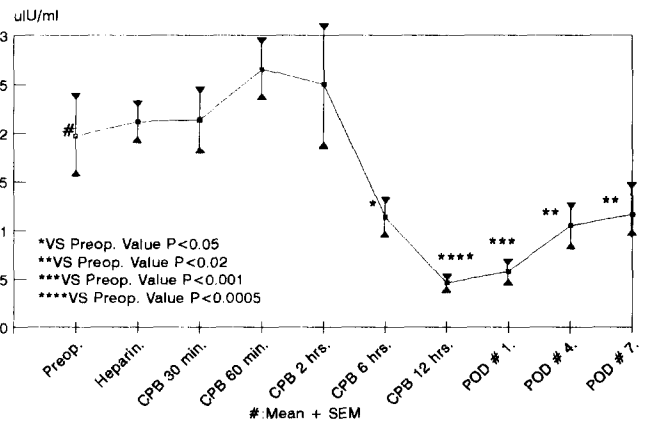


Fig. 3. Changes in serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels during the study period (CPB: Cardiopulmonary Bypass, POD: Post Operative Day, SEM: Standard Error of the Mean).

술전 수치에 가깝게 돌아왔으며, 술후 검사치 모두는 정상 범위내 (P>0.25)에 있었다 (Fig.2).

TSH는 체외순환 60분후 일시적인 증가를 보였으나 통계적인 의미는 없었으며, 12시간째 최저치 (0.46 ± 0.11 uIU/ml, P<0.0005)를 보였으며, 술후 4일째부터 증가하는 양상을 보였으며, 술후 검사치 모두는 정상 범위내 (P>0.25)에 있었다 (Fig.3).

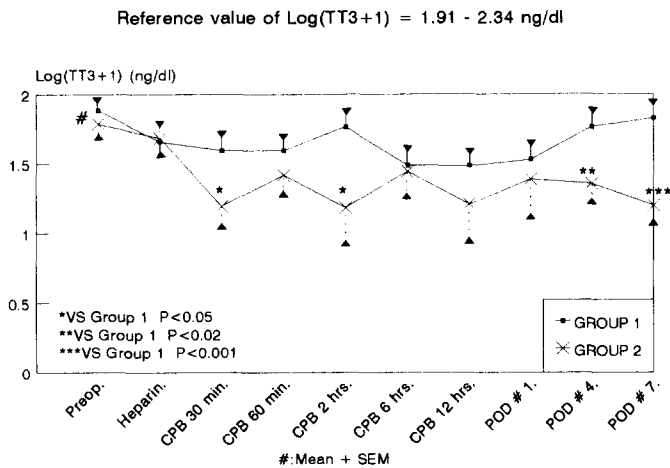


Fig. 4. Comparison of changes in serum total triiodothyronine (TT₃) levels between group 1 & group 2(CPB;Cardiopulmonary Bypass, POD;Post Operative Day, SEM;Standard Error of the Mean).

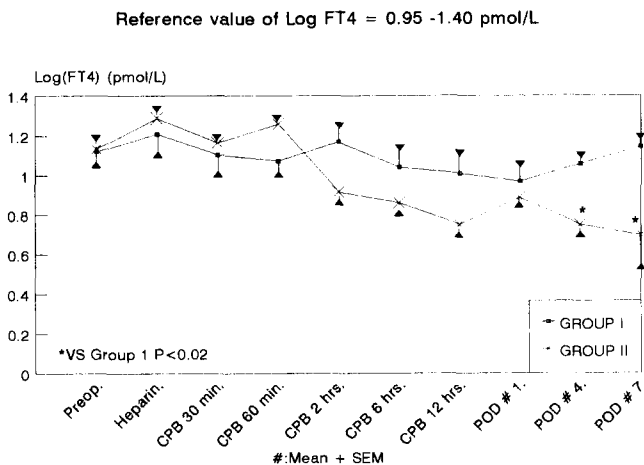


Fig. 5. Comparison of changes in serum free thyroxine(FT₄) levels between group 1 and group 2(CPB;Cardiopulmonary Bypass, POD;Post Operative Day, SEM;Standard Error of the Mean).

갑상선 호르몬변화와 예후

두 그룹간의 비교는 검사치를 로그화하여 표준화후 분석하였다.

TT₃는 그룹 1에서는 체외순환후 2시간째 및 술후 4, 7일째를 제외한 술후 검사치 모두가 정상치보다 낮았으며 (P<0.05), 그룹 2에서는 술후 검사치 모두가 정상치보다 낮았다(P<0.05). 두 그룹간에서는 그룹 1에 비하여 그룹

Reference value of Log(TSH+1) = 0.127 - 0.653 uIU/ml

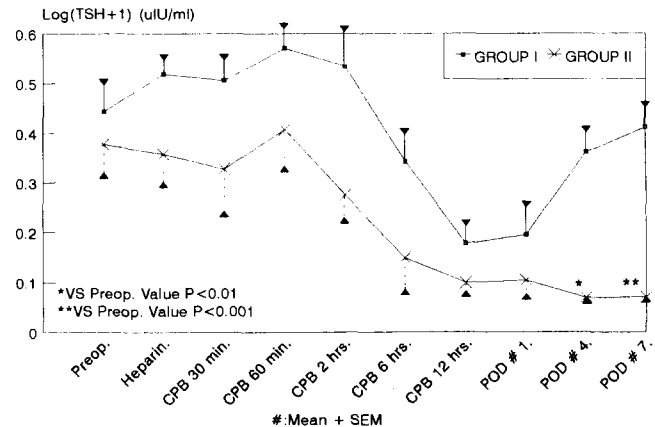


Fig. 6. Comparison of changes in serum thyroid stimulating hormone(TSH) levels between group 1 and 2(CPB;Cardiopulmonary Bypass, POD;Post Operative Day, SEM;Standard Error of the Mean).

2에서 의미있게 낮았으며 (P<0.05), 특히 중요한 점은 술후 4일째부터 그룹 1에서는 술전의 수치에 가깝게 증가하는 추세를 보였으나 그룹 2에서는 그렇지 못하였다(Fig. 4).

FT₄는 그룹 1이 술후 검사치 모두가 정상범위내에 있었으며 (P>0.5), 술후 4일이후 부터는 술전 수치로 증가 추세를 보였으며, 그룹 2에서도 술후 검사치가 정상치내에 있었으며 (P>0.1), 두 그룹간에서는 술후 4일후부터 그룹 2가 그룹 1에 비해 의미있게 낮았다(P<0.02) (Fig. 5).

TSH는 그룹 1에서는 검사치 모두가 정상범위내에 있었고 (P>0.25) 술후 4일후부터는 증가 추세를 보였으나, 그룹 2에서는 술후 4일째 이후 검사치는 정상치 아래를 보였다 (P<0.02). 두 그룹간에는 술후 1일째까지는 그룹간의 의미있는 차이는 없었으나 술후 4일째부터는 그룹 2가 그룹 1에 비해 낮았다(P<0.01)(Fig. 6).

고 찰

갑상선 호르몬은 체내에서 일반적으로 기초대사량을 증가시키고, 교감신경 흥분작용을 나타낸다. 갑상선 호르몬은 Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis에 의해 그 생성이 조절된다. 갑상선에서는 T₄(Tetraiodothyronine = thyroxine)와 T₃(Triiodothyronine) 두 종류의 호르몬이 생성된다. T₃가 T₄에 비하여 생체내에서 5배 정도 활성이 더 강한 호르몬이며, 혈중 T₃의 20%만이 갑상선에서 생성되며, 나머

지 80%는 간이나 신장에서 5'-monodeiodinase에 의해 T_4 에서 T_3 로 바뀐 것이다. T_4 와 T_3 의 체내 반감기는 각각 7일과 1.5일이며, 두가지 호르몬 모두가 혈중 단백질과의 결합력이 높으며, 혈중 T_4 의 0.02%, T_3 의 0.2~0.3%만이 단백질 결합을 하지않고 생체내에서 효과(Biological activity)를 나타낸다¹⁾. 갑상선이나 그 조절기능(Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Function)의 이상이 없이, 낮은 T_3 , FT_3 (Free T_3), 높은 rT_3 (Reverse T_3), 낮거나 정상적인 T_4 , FT_4 (Free T_4), TSH(Thyroid Stimulating Hormone)를 보이는 소위 "Euthyroid Sick Syndrome" 또는 "Low T_3 Syndrome"을 일으키는 원인으로는 여러가지가 있다고 하나 그 기전은 확실하지않다. 제시되어지는 기전으로는 호르몬조절기능(Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Function)의 둔화, TBG(Thyroid Binding Globulin) inhibitor의 존재에 의한 T_4 의 감소, 혈중 T_4 에서의 T_3 로의 변환을 방해하는 요인등을 들고있다. TBG inhibitor로는 Free fatty acids, Non-steroidal antiinflammatory drugs, Furosemide, Phenytoin 등의 약물을 들수 있고, 혈중 T_3 로의 변환을 방해하는 요소들로는 Propranolol, Glucocorticoids, Catecholamines, Amiodarone 등의 약물과 간경화증, 신부전증, 폐혈증, 심한 화상이나 수술, 쇼크 상태 등을 들고있다¹⁻⁴⁾. 인공 체외순환이 "Euthyroid Sick Syndrome"을 일으키는 것은 여러 연구에서 증명되었으며, 저자들의 경우에도 증명되고 있다. 인공 체외순환이 이를 유발하는 것은 인공 체외순환 상태가 Hemodilution, Non-pulsatile blood flow, Hypothermia 등의 지극히 비정상적인 생리상태이기 때문이며, 그 중에서도 Hypothermia가 가장 주된 요인이다⁵⁾. 갑상선 호르몬의 투여에 의한 혈액학적인 변화는 산소소모량 증가, 심박출량, 심박동수 및 수축기 혈압의 증가, 말초혈관저항 및 동정맥간 산소분압차이의 감소 등을 보인다. 이는 심근에 대한 직접적인 작용, 교감신경계에 대한 체내 감수성의 증가, 말초혈관계에 대한 효과 등에 의하여 나타나는 현상이다. 심근에 대한 작용은 Myocyte nuclear T_3 receptor에 작용하여 활성단백을 생성하여 30분 내지 1시간후에 효과가 나타나는 "Nuclear effect"와 Sarcolemmal Ca^{2+} -ATPase activity 변화 및 Mitochondrial oxidation을 일으킴으로 수분내에 효과가 나타나는 "Extranuclear effect"로 나누어지며, 심근에 대한 효과는 β -sympathetic activity의 증가에 의한 effect가 주가 된다⁶⁾. Chu⁴⁾ 등의 연구에 의하면, 44명의 인공 체외순환을 받은 환자들을 대상으로 갑상선 호르몬변화를 조사한 바에 의하면, Serum TT_3 와 TT_4 는 인공 체외순환후 30분에 최저치로 떨어졌으며 그 이후에도 검사치는 계속 정상치보다 낮았으

며, Serum TSH는 체외순환 시작후 6시간에 최저치로 떨어졌다가 술후 6일째부터는 술전 수치로 돌아왔다고 한다. 또한 두 그룹간의 비교에서는, 술후 회복에 특별한 문제가 없던군에서의 Serum TT_3 , TT_4 , FT_4 모두가 술후 6일째부터 그렇지 못한 군에 비하여 의미있게 높았으며, Serum TSH는 두 그룹간에 의미있는 차이는 없었다고 보고하며, 이는 본 저자들의 조사와 유사한 결과를 보이고있다. 또한 이들의 보고에 의하면, Furosemide나 Dopamine과 같은 약물의 투여는 갑상선 기능의 변화에 상관없이 없다고 한다. 그러나 다른 보고들⁷⁻¹⁰⁾에 의하면, Dopamine의 투여가 Serum TSH level을 낮추며 또한 TRH에 대한 이의 반응을 둔화 시키는 등 갑상선 기능에 변화를 준다고 한다. Richard⁵⁾ 등, Fred¹¹⁾ 등, Eugene¹²⁾ 등은 갑상선 호르몬의 투여가 인공 체외순환후 심박출량과 심근의 수축성을 증가시키며, 허혈성 심질환에서 심근의 회복에 도움을 주며, 심부전의 치료에 도움이 된다고 각각 보고하고 있으며, Novitzky¹³⁾ 등은 심장 이식시 갑상선 호르몬의 투여가 심장 제공자와 수여자 모두에게 좋은 영향을 끼친다고 하였다. 반면에 인공 체외순환시 갑상선 호르몬의 투여는 임상적 의미가 없으며¹⁴⁾, 뇌사 상태의 심장 공여자에서의 비정상적인 갑상선 기능이 심장 이식에는 아무런 영향도 미치지 않는다는 보고¹⁵⁾도 있다. 갑상선 호르몬의 변화와 예후에 상관관계가 있음은 일반적으로 받아들여지나, 갑상선 호르몬의 투여가 전체적으로 환자의 회복에 영향을 미치는지, 그렇지 않은지에 대하여는 아직 논란의 여지가 많다고 하겠다. 요약하면, 저자들의 경우에서는 인공 체외순환이 갑상선 기능에 의미있는 변화(Low T_3 Syndrome)를 일으키며, 갑상선 호르몬의 변화와 예후에 연관성이 있음을 증명할 수 있었으나, 인공 체외순환의 시간, 사용되어지는 산화기(Oxygenator) 및 심근 보호의 방법, 흔히 사용되어지는 Catecholamines, Furosemide, Amiodarone 등의 약물 사용등에 따른 호르몬 변화, 체혈 당시의 환자의 혈청 단백질 수치 등 갑상선 호르몬 검사시 영향을 줄수 있는 변수들에 대한 고려를 하지 않았으며, 또한 갑상선 호르몬의 투여가 환자의 예후에 어떤 영향을 끼치는지에 대한 조사는 하지 못하였다. 이런 것들을 알기 위해서는 더욱 정선되고 선택된 경우에 대한 많은 연구 노력이 필요하다고 본다.

결 론

본 국립의료원 흉부외과에서는 1993년 4월부터 7월까지, 인공 체외순환후 심혈관계 수술을 받은 14명의 성인 환자를 대상으로 갑상선 호르몬변화를 조사한 결과 다음

과 같은 결론을 얻었다.

1. Serum TSH와 FT₄는 인공 체외순환후 각각 12시간후, 4일후에 최저치로 떨어졌다(TSH: 0.46 ± 0.11 uIU/ml, P<0.0005, FT₄: 10.16 ± 1.17 pmol/L, P<0.01). 술후 7일째는 술전 검사 치에 가깝게 돌아왔으며, 검사기간중 이들 검사치 모두는 정상 범위내에 있었다.
2. Serum TT₃는 인공 체외순환후 30분에 최저치로 떨어졌다(38.6 ± 8.4 ng/dl, P<0.001) 다시 올라가는 추세를 보였으나, 그 이후 검사치 모두는 정상 범위 아래에 있었다.
3. 술후 회복에 문제가 없었던 그룹에서는 인공 체외순환 4일이후 검사치는 TT₃, FT₄, TSH 모두가, 술후 회복에 문제가 있었던 그룹에 비하여 의미있게 높았다(P<0.02 for TT₃ & FT₄, P<0.01 for TSH).

References

1. Edward S. *Comparative pharmacology of the thyroid hormones.* Ann Thorac Surg 1993;56(Suppl):S1-8
2. Robuschi G., Medici D., Fesani F. et al. *Cardiopulmonary bypass: a "low T4 and T3 syndrome" with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-release hormone (TRH) response to thyrotropin-release hormone (TRH).* Horm Res 1986; 23:151-8
3. Fred WH II, Paul SB, Bruce DW, Richard EC. *Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "Euthyroid Sick Syndrome".* Ann Thorac Surg 1991;52:46-50
4. SS Chu, TS Huang, RB Hsu, SS Wang, CJ Wang. *Thyroid hormone changes after cardiovascular surgery and clinical implications.* Ann Thorac Surg 1991;52:791-6
5. Richard EC. *Cardiopulmonary bypass and thyroid hormone metabolism.* Ann Thorac Surg 1993;56(Suppl):S35-42
6. Wolfgang HD. *Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations.* Ann Thorac Surg 1993;56(Suppl):S9-15
7. Wartofsky L, Burman KD. *Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome."* Endocr Rev 1982;3:164-70
8. Hennemann G, Krenning EP. *Pitfalls in the interpretation of thyroid function tests in old age and nonthyroidal illness.* Horm Res 1987;26:100-4
9. Larsen PR. *Regulation of thyrotropin secretion in nonthyroidal illness.* J Endocrinol Invest 1986;9(Suppl 4):27-35
10. Sanchez A, Montoya E. *The effect of dopaminergic activity on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone and somatostatin.* Horm Metab Res 1987;19:604-5
11. Fred WH II, Paul SB Jr., Richard EC. *Acute severe postischemic myocardial depression reversed by triiodothyronine.* Ann Thorac Surg 1992;54:301-5
12. Eugene M, Gregory DP, Thomas ER, Joseph JB, Steven G. *Studies on the use of thyroid hormone and a thyroid hormone analogue in the treatment of congestive heart failure.* Ann Thorac Surg 1993;56(Suppl):S54-60
13. Novitzky D, Cooper DKC, Human PA, Reichart B, Zuhdi N. *Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient.* J Heart Transplant 1988;7:370-6
14. Bj rn-Hansen G, J rgen W. *Changes in plasma free thyroid hormones during cardiopulmonary bypass do not indicate triiodothyronine substitution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104: 273-7
15. Macoviak JA, McDugall Ir, Bayer MF, Brown M, Trazelaar H, Stinson EB. *Significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement.* Transplantation 1987;43:824-6