

갑상선호르몬 내성 증후군과 주의력결핍-과잉행동 장애*

GENERALIZED THYROID HORMONE RESISTANCE SYNDROME AND ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER*

안 동 현**

Dong-Hyun Ahn, M.D.**

요 약 : 갑상선호르몬 내성증후군(GRTH)과 주의력 결핍-과잉행동장애(ADHD)의 관계는 최근에 매우 연구가 활발히 진행되면서, ADHD환아에서 갑상선 검사를 기본검사로 시행할 것인가 여부가 또한 논란이 되고 있다. 저자는 ADHD 환아뿐 아니라 발달장애 환아에서도 GRTH가 발견될 수 있다는 사항에 주목하여 이들 환자들에서 갑상선 검사를 시행하여 이상 유무를 조사하고, 뚜렷한 이상소견을 보이는 환아들의 임상 양상을 밝혀 앞으로 이들의 가계 연구 및 유전자 연구의 시작을 해보고자 하였다. 총 51명에서 검사가 시행되었고, 이중 T3, T4가 모두 정상범위를 벗어나며, TSH가 정상 혹은 증가된 증례가 모두 11명이었다. 그들의 임상 특성과 진단등을 살펴보고, 앞으로의 방향에 대해 토의하였다.

중심단어 : 갑상선호르몬 내성증후군 · 주의력 결핍-과잉행동장애 · 갑상선 검사.

서 론

갑상선 호르몬 내성증후군(Generalized Resistance to Thyroid Hormone : 이하 GRTH)은 갑상선 호르몬에 대한 말초 조직의 반응이 저하되어 나타나는 유전 질환이다. 이 증후군은 Refetoff등(1967)에 의해 처음 보고된 이후 현재까지 약 300명 정도의 증례가 세계적으로 밝혀졌으며, 인체내 3번 염색체에 있는 갑상선 베타 수용체(human thyroid hormone receptor β : 이하 TR β) 유전자의 변이에 의하는데, 지금까지 몇가지 변이가 알려져 있다(Refetoff, 1994). 보통 혈청내 갑상선 호르몬(T3, T4)의 증가에 수반된 갑상선

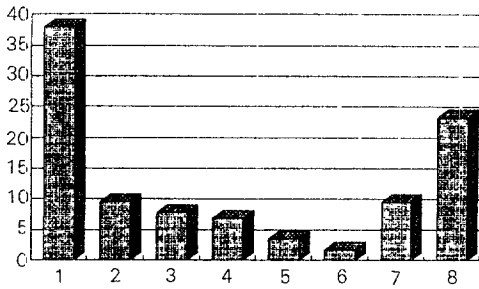
자극 호르몬(TSH)의 탈억제(disinhibition : 검사 수치상 정상 내지 증가)에 의해 진단이 시작되며, 이같은 갑상선 기능의 이상이나 갑상선종(goiter)에 의해 발견되기도 하지만, 저신장, 과잉 행동, 학습장애, 발달 지연등의 문제로 해서 진단되기도 한다. 이같은 이 GRTH 환자들의 주 증상은 그림 1과 같다.

이같은 이유로 해서 최근 정신과 영역에서 GRTH과 주의력 결핍-과잉행동장애(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder : 이하 ADHD)와의 관련성에 관한 주목할 만한 연구가 있었다(Hauser등 1993 ; Weiss 등, 1993). 물론 뒤이어 Elia등(1994), Spencer등(1993)의 연구는 이들이 연관이 있음을 발견하지 못했

*본 논문은 1994년 10월 22일 서울, 한국무역종합전시관(KOEX)에서 개최된 대한신경정신의학회 제 37 차 추계학술대회에서 발표되었음(포스터 전시) Presented at the 37th Annual Academic Meeting of the Korea Neurosychiatric Association, Oct 22th, 1994, Seoul

**한양대학교 의과대학 신경정신과 부교수 Associate professor, Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul

GRTH 환자의 주 증상



1 Gaiter 2. Hyperactivity or LD 3. Dev Delay 4 Tachycardia
5 Thyrototoxicosis 6 High T4 at Brith 7. Miscelaneous 8 Not known

그림 1. 갑상선 호르몬 내성증후군(GRTH)의 주 증상 (출처 : Refetoff, 1984).

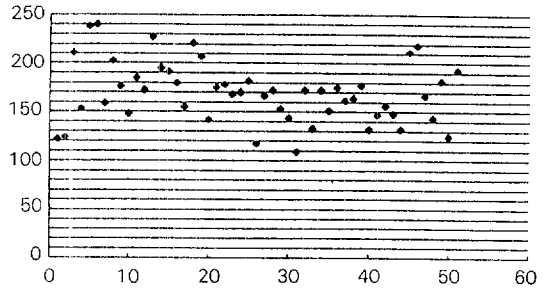
다고 발표하면서 가족력이 없는 ADHD 환자에서는 갑상선 검사가 시행될 필요가 없다고 하였다. 이에 대해서 Alessi등(1993), Bhatara등(1994)은 찬성을 나타내고, Ciaranello(1993), Hauser등(1994), Preuss (1994)등은 이들의 주장에 반박하여 ADHD 환자의 기본검사에 갑상선 검사가 시행되어야 한다고 주장하여 최근에 소아정신과 영역에서 가장 논란이 되는 주제의 하나이다.

저자는 과잉 행동(hyperactivity)이 발달장애(정신 지체, 자폐증, 특정발달장애), 틱(특히 뚜렛 장애), ADHD, 기타 여러 장애에서 흔히 발견되는 증상임에도 불구하고 이들의 차이에 대해 밝혀지지 못하고 있어, 이들의 연관성에 대해 주목하고 연구하던 차에 이같은 연구 결과와 논란에 대해 저자의 증례증 발달장애 혹은 ADHD 등으로 내원한 환자를 대상으로 갑상선 검사를 시행하여 그 결과를 비교하고자 하였다. 또한 이들 사례를 발견하여 앞으로 갑상선 수용체 유전자 연구의 시작을 마련하고자 한다.

연구방법 및 대상

1993년 6월 1일부터 1994년 7월 31일까지 한림의대부속 한강성심병원 <아동정신건강 클리닉>을 내원한 15세미만의 아동중 발달 지연 및 언어 장애, 과잉 행동 및 집중력 감소의 문제를 가진 모든 아동을 대상으로 하여, 진단은 DSM-III-R(1987)에 근거하여 진단하였다. 갑상선기능검사는 T3, T4는 Ab Tube T3, T4 "Eiken" kit(Eiken Chemical C., LTD. Japan)를

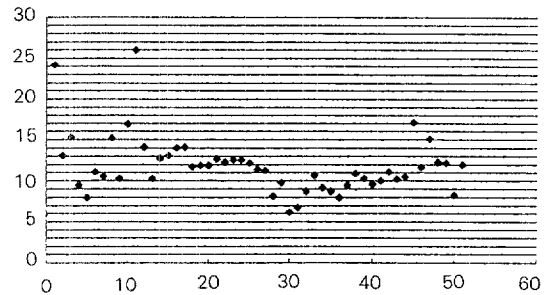
T3값의 분포



• 정상치(85-185)

그림 2. 갑상선 호르몬(T3)의 분포

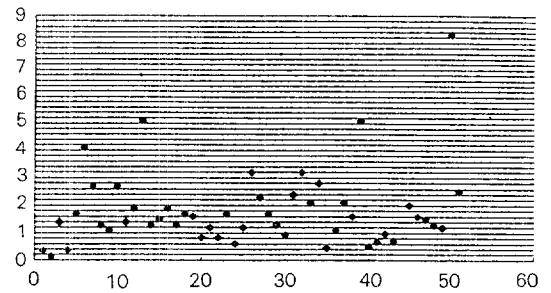
T4값의 분포



• 정상치(5.5-11.5)

그림 3. 갑상선 호르몬(T4)의 분포

TSH 값의 분포



정상치(0.3-5.0)

그림 4. 갑상선자극 호르몬(TSH)의 분포

사용하여 방사면역측정법(radioimmunoassay)을 이용했고, TSH는 hTSH IRMA kit(Biotechnology, Belgium)를 사용하여 COBRA TM II(Packard Instrument Company, USA)에서 측정하였다. 전체 대상은 총 51명으로 남아 38명, 여아 13명이고, 연령은 27개월에서 114개월까지이다. 모든 아동에서 T3, T4, TSH의 갑상선검사가 시행되었고, 대부분 골발육 연령 측정을 위해 Wrist X-선 촬영을 했으며, 그의 몇 증례에서 지능

표 1. 갑상선 기능이상 증례의 특성들

증례 번호	연령 (세)	성별	T3-T4-TSH	진단 *5	가족력 *1	발달 지연	B.A.*2 (월)	검사 소견*3	임상증상
1.	8 9/12	남	207- 11.9- 1.6	ADHD	+ (twin) 부(+)	(+)	75	IQ 91	dactyly, coxa varum
2.	4 5/12	여	221- 11.8- 1.7	DLD ADHD	-	(+)	50		양육문제 (+)
3.	3 6/12	남	191- 13.1- 1.5	DLD R/O PDD NOS	-	-	42	검사 (-)	IPR *4 (-)
4.	3 7/12	남	195- 12.8- 1.3	DLD	-	(+)	30		IPR (-)
5.	2 7/12	여	185- 26- 1.4	DLD R/O M.R.	-	(+)	24	검사 (-)	IPR (-)
6.	2 3/12	남	193- 12- 2.5	M.R. Seizure	부(+)	(+)	9	검사 (-)	IPR (-), Sz
7.	9 1/12 '89.6	여	125- 8.3- 8.3 (274- 9.0- 17.9)	C.D., Enuresis, Movement Disorder	-	(+)		IQ 88 검사 (-)	Sexual abuse dysarthria
8.	3 6/12	남	202- 15.2- 1.3	M.R. ADHD	-	(+)	28	검사 (-)	특기사항 (-)
9.	3	남	211- 15.3- 1.4	DLD R/O ADHD	부,모 (+)	-	24	검사 (-)	과격, 충동행동 신체발육 (10-15 % tile)
10.	7 3/12	남	219- 11.7- 1.6	PDD NOS			72	검사 (-)	
11.	2 10/12	남	212- 17.1- 2	M.R.			9		

*1 가족력 : + (twin) - ADHD,

부, 부모(+)-DLD(developmental language disorder)

*2 B.A. : 골 발육 연령(bone age)-평균치 혹은 범위의 중앙치

*3 검사 : EEG, MRI, LFT, CBC, Urinalysis, Screening for PKU
(드물게 염색체검사, EKG, Chest PA이 포함되는 수가 있음)

*4 IPR : 대인(또래)관계 (interpersonal relationship)

*5 진단 : ADHD(attention-deficit hyperactivity disorder ; 주의력 결핍 과잉 행동 장애), DLD(developmental language disorder ; 발달성 언어 장애), PDD NOS(pervasive developmental disorder ; 비전형 범 발달 장애), Enuresis(야뇨증), Seizure disorder(간질), Movement disorder (불명확한 운동 조절 장애)

및 발달검사, 뇌파검사, Brain MRI검사(magnetic resonance imaging study) 등이 시행되었다.

결 과

결과는 그림 2, 3, 4에 제시된 바와 같다. T3 혹은 T4 어느 한 가지만의 정상치를 벗어난 증례가 많았지만, 선정 범위는 T3, T4가 모두 정상치를 벗어나며, TSH가 정상 혹은 증가된 경우에만 선정하였다. 대상 인원 총 51명중, T3만 벗어난 경우가 13예, T4만 벗어난 경우는 26예이었다. TSH는 1예가 정상치 이하였고, 1예가 정상치 이상으로 증가되었다.

표 1은 이 같은 기준에 해당하는 증례 11명의 간단한 임상 특성과 검사 소견을 제시하였는데, 이 중 뚜렷한 가족력을 보인 경우가 증례 1로 일란성 쌍생아로 추정되는 데, 쌍둥이 형은 ADHD 진단, 아버지는 의심이 가는 경우였고, 몇가지 선천 기형을 갖고 있었으나 가족들의 저항으로 형을 포함한 가족들의 검사는 시행되지 못했다. 이 쌍둥이 형제는 현재까지 모두 약물치료중이다. 증례 7은 약 5년전 발달 지연으로 모 대학병원 소아과에서 진찰 및 검사하였을 때, 비슷한 소견을 보였으며, 운동조절의 장애등을 갖고 있었다.

함께 조사된 골 발육연령(bone age)에서 2예(증례 2, 3)을 제외한 모든 아동에서 지연을 보였다.

토 의

이 결과는 아주 초보적인 것에 불과하다. 부족한 정보와 가족력, 추적조사의 미비, 그리고 가장 중요한 갑상선 자극호르몬의 자극반응(TRH stimulating TSH response), 갑상선 호르몬 수용체(hTR β) 유전자의 변이 연구가 이루어지지 못했기 때문에 매우 불완전하다. 그러나 이 결과만 가지고도 서론에서 ADHD 환아에서 갑상선 검사를 기본검사로 시행할 것인가 말 것인가 하는 논쟁들(Elia 등 1994; Spencer 등 1993; Aessi 등 1993; Bhatara 등 1994; Ciaranello 1993; Hauser 등 1994; Preuss 1994)에서 이 결과만으로도 분명한 가치는 있다고 판단된다. 저자의 결과로 보면 단지 ADHD환자 뿐 아니라, 더 나아가 Refetoff(1994)가 지적하듯이 학습장애, 언어발달지연등의 경우에서도 이 검사는 매우 의의가 있다고

하겠다. 저자의 증례들중 51명에서 11명(21.5%)이 갑상선검사중 T3, T4 모두에서 이상을 보였지만, 더 이상의 충분한 검사가 진행되지 않았기 때문에 확실하게 주장하기는 어렵지만, 이들의 임상 증상으로 보면 이들 중에서도 GRTH의 가능성이 높다고 여겨진다. 특히 증례 1과 같이 쌍둥이형제, 부의 가족력이 의심되고, polydactyl, coxa varum, motor clumsiness 등의 기형동반등의 경우는 더욱 그렇다

이 결과를 보고하면서 논의하고 싶은 것은 우선 GRTH 증례의 발견이 시급하다는 것이다. Refetoff(1994)에 의하면 약 300례 이상의 증례가 보고되고 있다고 하였지만, 아직 국내에서는 보고가 없다. 하지만 Sasaki 등(1992)이 보고한 증례가 일본에 거주하는 한국계 일본인 가족이기 때문에 국내에서도 분명히 발견될 수 있으리라고 생각한다. 또한 본 저자의 증례 가운데도 더 검사가 진행된다면 충분히 증례가 발견될 수 있으리라고 판단된다. 장연복(1992), Refetoff(1994, 1991)에서도 논의되다시피 많은 환자들이 갑상선증, 왜소증, 골발육부진, 행동과다증, 학습장애, 언어장애 등을 주소로 찾아오는 수가 많기 때문에 특히 소아정신과 영역에서 관심을 기울일 필요가 있다고 여겨진다. 참고로 이들의 진단 과정을 덧붙이면 1) 임상적으로 의심이 가는 환자에서 억제되지 않은(정상 혹은 증가) TSH와 증가된 T3, T4를 확인하고 수주후 다시 반복검사한다. 본 논문은 바로 이 첫단계에 불과하다. 2) 호르몬 이송과정등의 이상일 수도 있으므로 갑상선호르몬 결합단백(thyroid-binding globulin : TBG)과 비결합 호르몬(circulating free T3, T4)을 측정하고, 3) 혈청 TSH α -unit 측정과 대뇌단층촬영(CT scan) 혹은 MRI검사로 뇌하수체 종양을 배제하고, 4) 갑상선 분비호르몬(thyroid releasing hormone : TRH) 투여에 의한 TSH반응, 5) 갑상선 호르몬 투여(L-T3의 치환량(50 μ g/d)과 증가된 양(100, 2000 μ g/d)을 3일 간격으로 투여)에 따른 말초기관의 대사반응(sex-hormone binding globulin : SHBG, ferritin, cholesterol, triglycerides, carotene, CPK 등), 6) 조직의 갑상선 호르몬 체외(실험실)반응, 7) 갑상선 호르몬 수용체 유전자의 이상의 확인으로 결정된다(Refetoff, 1991, 1994).

앞으로 소아정신과 영역에서 가장 중요한 질병중의 하나인 ADHD의 다양한 원인중 일부가 밝혀질 수도 있다는 희망과 GRTH에서 갑상선 호르몬의 투여가

시험적으로 실행되어 호전을 보일 수도 있다는 견해 (Refetoff, 1991)에 따라 이들 증례를 밝히는 것이 중요할 것으로 생각되어 미흡하나마 결과를 발표하였다. 국내에서도 소아정신과 의사들이 관심을 갖고 이 새로운 증례의 발견과 함께 ADHD와의 관련성, 가족 연구들이 시행되기를 기대한다. 또한 이들과 연관하여 갑상선 호르몬이 대뇌발달에 미치는 영향들이 논의되고 있는데(Dussault & Ruel 1987; Stein 등 1991) 이들에 의한 아동들의 인지, 행동, 정서상의 문제에 관한 연구들도 매우 중요하므로 활발히 진행되기를 바란다.

References

- 장연복(1992) : 갑상선 호르몬 내성 증후군. 내한내분비학회지 7(2) : 107-111
- Alessi N, Hottois MD, Coates JK(1993) : The gene for ADHD? Not yet! J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 32(5) : 1073-1074
- Bhatara VS, Kummer M, McMillin JM, Bandettini F (1994) : ADHD and the thyroid.(To the editor) J Am Acad Adolesc Psychiatry 33(7) : 1057-1058
- Ciaranello RD(1993) : Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and resistance to thyroid hormone-A new idea? N Engl J Med 328 : 1038-1039
- Dussault JH, Ruel J(1987) : Thyroid hormones and brain development. Ann Rev Physiol 49 : 321-334
- Elia J, Gulotta C, Rose SR, Marin G, Rapoport JL(1994) : Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35(2) : 169-172
- Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixon AJ, Weintraub B(1993) : Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. N Engl J Med 328 : 997-1001
- Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixon AJ, Weintraub B(1994) : ADHD and the thyroid controversy.(To the editor) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(5) : 756-757
- Preuss J(1994) : ADHD and the thyroid.(To the editor) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(7) : 1057
- Refetoff S(1994) : Resistance to thyroid hormone is a manifestation of thyroid hormone receptor defects. Current Science(Current Opinion in endocrinology and Diabetes) 1994 : 155-156
- Refetoff S(1991) : Thyroid hormone resistance syndrome. in Werner and Ingbar's The Thyroid, 6th ed., ed. by Braverman LE, Utiger RD, Philadelphia, JB Lippincott Co., pp1280-1294
- Refetoff S, De Wind LT, DeGroot LJ(1967) : Familial syndrome combined deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI : Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol 27 : 279-294
- Sasaki S, Nakamura H, Tagami T, Miyoshi Y, Tanaka K, Tanaka K, Imura H(1992) : A point mutation of the T3 receptor $\beta 1$ gene in a kindred of generalized resistance to thyroid hormone. Molecular Cellular Endocrinol 84 : 159-166
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Guite J(1994) : Attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD) and thyroid abnormalities.(New Research) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(6) : 919
- Stein SA, Adams PM, Shanklin DR, Mihailff GA, Palnikar MB(1991) : Thyroid hormone control of brain and motor development : Molecular, neuroanatomical, and behavioral studies. in Advances in Perinatal Thyroidology. ed. by. Bercu BB, Shulman DI. Plenum Press, New York, pp47-105
- Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S(1993) : Attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD) and thyroid function. J Pediatr 123 : 539-545

GENERALIZED THYROID HORMONE RESISTANCE SYNDROME AND ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Dong-Hyun Ahn, M.D.

Associate Professor, Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul

Recently several studies showed a strong and specific association of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) and generalized resistance to thyroid hormone(GRTH). The recommendation that all children with ADHD be screened for GRTH is an newer controversial issue in child psychiatric field. Author examined thyroid indices(T3, T4, TSH) and clinical characteristics in the 51 clinical populations with ADHD, developmental delay, and language disorders. The results are that 11 cases were out of the normal range of both T3 and T4 inspite of normal TSH. This finding is suggestive of the finding of GRTH cases. Therefore I suggest that child psychiatrist should pay attention to ADHD symptoms secondary to GRTH and that all children with familial ADHD and developmental delay(including laanguage disorder) be screened for thyroid abnormalities.

KEY WORDS : Generalized resistance to thyroid hormone(GRTH) ; Attention-deficit hyperactivity disorder(ADHD) · Thyroid hormone.