

개의 갑상선 기능 저하증

Canine Hypothyroidism

| 반현정 / 해마루 소동물임상의학연구소 수의사

[서론]

본 질환은 갑상선 호르몬(T3/T4)의 결핍으로 인해 발생하며 소동물 내분비 질환에서 가장 다발하는 질환 중 하나로서 각 장기의 대사율을 조절하는 갑상선 호르몬의 기능을 고려할 때 다양한 임상 증상으로 발현된다. 임상 증상, 혈청 화학 검사 및 갑상선 호르몬 검사 등을 통해 진단할 수 있으며 갑상선 호르몬의 공급과 더불어 치료 및 관리가 될 수 있다.

[본론]

◆ 구분

1. 원발성 갑상선 기능 저하증 (Primary hypothyroidism)

- a. 전체 증례의 약 90%를 차지하고 있다.
- b. 임파구성 갑상선염 (Lymphocytic thyroiditis), 특발성 갑상선 위축(Idiopathic atrophy) 혹은 종양성 원인 등에 의해 발생한다.
 - A. 임파구성 갑상선염 (증례의 약 50%)
 - i. 갑상선의 면역 매개성 파괴로 인해 발생한다.
 - ii. 항싸이로글로불린 항체 (Antithyroglobulin antibodies)가 존재한다.
 - iii. 견종별 유전적인 요인 (볼조이, 비글, 그레이트 데인 및 코커 스파니엘 등)
 - iv. 발생 원인의 대부분을 차지하고 있다.
 - B. 특발성 갑상선 위축증 (증례의 약 40~45%)
 - i. 갑상선 분비 세포의 퇴행성 장애
 - ii. 염증성 침윤은 관찰되지 않는다.
 - iii. 특정 원인이 밝혀져 있지 않으며 임파구성 갑상선염의 말기 단계일 수 있다.

C. 종양성 침윤

- i. 개의 갑상선 종양은 일반적으로 비기능성이다.
- ii. 종양 침윤에 따른 선세포의 파괴, 수술, 혹은 방사선 요법 이후 발생할 수 있다.

2. 속발성 갑상선 기능 저하증 (Secondary hypothyroidism)

- a. 갑상선 자극 호르몬(TSH) 분비 부전
- b. 선천적인 기형 (독일 셰퍼드견), 뇌하수체 손상, 약물 복용(glucocorticoids)
- c. 증례의 5%를 넘지 않는다.

3. 삼차적인 갑상선 기능 저하증 (Tertiary hypothyroidism)

- a. 갑상선 자극 호르몬(TRH) 분비 저하를 유발하는 시상하부 이상
 - i. 선천적인 기능 이상, 종양성 병변 및 침윤성 질환
 - ii. Giant Schunauzer 계열에서 의심될 수 있다.
- b. TRH 분자 구조의 이상
- c. 뇌하수체에서의 TRH 결합 이상

4. 기타 원인들

- a. 선천적인 요인들
 - i. 갑상선 이형성증 (Thyroid dysgenesis)
 - ii. 호르몬 생성 이상 (Dyshormonogenesis)
- b. 요오드 결핍증
 - i. 일반 사료를 섭취한다면 큰 문제될 가능성은 없다.
- c. T4의 T3로의 전환 장애
 - i. 사람이나 동물에서 보고된 바는 없다.
 - ii. 병발 질환으로 인해 T4 수치는 정상이지만 T3 농도가 낮게 측정될 수 있으며 약물 복용에 의해서도 가능하다.

5. 고양이의 갑상선 기능 저하증

- a. 자연 발생 가능성은 극히 드물며 극소수만 보고되고 있다.
- b. 보호자분들 또한 기력 저하 및 비만을 크게 고려치 않는 관계로 발견되기 쉽지 않으며 대체적으로 갑상선 기능 저하증과 관련된 치료 및 수술로 인해 2차적으로 발생하는 가능성이 높다.

◆ 임상 증상

1. 성견

- a. 일반적으로 4~6년령에 증상이 발현된다.
 - i. 고위험군, 대형견 중에서는 좀더 어린 연령에서 발생할 수 있다.
- b. 일반 증상
 - i. 기면
 - ii. 운동 불내성
 - iii. 다식증 (Polyphagia)이 동반되지 않는 체중 증가
- c. 피부증상
 - i. 양측성 대칭성 탈모
 - ii. 2차 감염이 있지 않는 한 소양감(Pruritus)을 동반하지 않는다.
 - iii. 탈모 증상은 국소적일 수 있다; 쥐꼬리 탈모(rat-tail sign)
 - iv. 마르고 거친 피모
 - v. 과각화증 및 과색소침착증
 - vi. 속발적인 세균성 농피증
- d. 생식기계
 - i. 암컷
 - a) 불규칙한 발정 주기
 - b) 유루증
 - ii. 수컷
 - a) 최근 보고된 바에 의하면 실험적으로 유도된 갑상선 기능 저하증에서 수컷의 경우 어떤 생식기계 이상도 관찰되지 않았다.
- e. 심맥관계
 - i. 서맥
 - ii. 부정맥
 - iii. 동맥경화증
- f. 안과
 - i. 각막 지질 침착증 (Corneal lipid deposits)
 - ii. KCS
 - iii. 각막 궤양

- g. 근신경계
 - i. 근무력증
 - ii. 말초 다발성 신경병증 (Pheripheral polyneuropathy; LMN disease)
 - iii. 안면 신경 마비

2. 선천성 (Cretinism)

- a. 난장이증 (Dwarfism)
- b. 식욕 부진
- c. 기면
- d. 치아 발아 지연 (Delayed dental eruption)
- e. 탈모 혹은 유년성 피모 (Juvenile hair coat)
- f. 성장판 이형성증 (Epiphyseal dysplasia)

◆ 실험실적 이상

1. 혈액학

- a. 경도의 정구성(normocytic), 정색소성(normochromic), 비재생성 빈혈

2. 혈청화학 검사

- a. 콜레스테롤 수치의 증가

◆ 갑상선 기능 저하증의 진단

1. 기초 T4 (Basal T4) 측정

- a. 일반적으로 갑상선 기능 저하증에 있어 기초 T4는 낮게 측정되지만 기초 T4 농도에 영향을 주는 인자들이 많기 때문에 기초 T4 농도만으로는 확진할 수 없다.
- b. 기초 T4가 낮게 측정되어진다면 추가 검사가 지시된다.

2. 기초 T3 (Basal T3) 측정

- a. 갑상선 기능 저하증을 진단하는데 있어 그 유용성은 극히 미미하다.

- i. 대다수의 T3는 세포내에 존재한다.
- ii. 대다수의 T3는 T4의 탈요오드화 과정에 의해 생산된다.

3. 정상 갑상선 (euthyroidism) 개에 있어 T4와 T3 수치를 낮출 수 있는 요인들

- a. 매 시간마다 유동성이 있다.
- b. 48시간 이상에 걸친 절식
- c. 병발 질환들
- d. 부신 피질 기능 항진증
- e. 약물 : Glucocorticoids, Valium, Anticonvulsants, Propranolol, 그외 다른 약제들
- f. 연령

다수의 약물과 비갑상선 질환(non-thyroidal illness)들은 갑상선 기능 시험에 간섭 요인이 될 수 있다. 뇌하수체-갑상선 축(pituitary-thyroid axis)에 미치는 항경련제 투약의 영향에 대해 조사한 몇몇 보고들이 있다. 실제로 간질 질환으로 진단받은 개에 있어 페노바비탈(Phenobarbital) 치료기간 동안 T4(Thyroxin)와 갑상선 자극 호르몬(TSH;thyroid-stimulating hormone)을 일정 간격을 두고 측정하였다. 22마리의 개에서 페노바비탈 투약 전과 투약 후 3주, 6개월 그리고 12개월에 각각 T4를 측정하였다.

평균 T4는 3주와 투약 후 6개월에 투약 전과 비교하여 유의성 있게 낮아졌다. 32%의 개에 있어 6개월과 12개월에 정상 범위 밑으로 T4가 하락하였다. 22마리 중 19마리에서 혈청 TSH농도를 혈액 채취 시마다 측정한 결과 평균 TSH 농도의 유의성 있는 상향 추세가 관찰되었다. T4농도와 페노바비탈의 용량 혹은 혈청 페노바비탈의 농도 사이에 어떤 관련성도 입증되지 않았으며 한 마리를 제외하고는 T4수치가 낮아졌다고 해서 갑상선 기능 저하증의 임상 증상이 관찰되지도 않았다. TSH 자극 시험을 12개월에 T4수치가 낮아진 7마리의 개중 6마리에서 실시하였다.

이 역시 한 마리를 제외하고는 모두 정상적인 반응을 보였다. 결론적으로 페노바비탈 치료는 T4를 낮출수 있지만 갑상선 기능 저하증의 임상 증상을 초래하지는 않았다. 혈청 TSH 농도와 TSH자극 시험 결과를 통해 시상하부-뇌하수체-갑상선 축은 페노바비탈 치료에도 영향을 받지 않는 것으로 확인되었다. 두번째 연구는



정상 견에 있어 페노바비탈 장기 투약을 종료한 후 T4, Free T4(FT4), 갑상선자극 호르몬(TSH), 콜레스테롤과 알부민, 혈청 ALT, ALP, 그리고 GGT의 활성 변화를 평가하는 것이었다. 12마리의 정상 견에 페노바비탈을 4.4~6.6mg/kg의 용량으로 12시간마다 27주간 경구 투약하였다. 페노바비탈 투약 전·후 혈액을 채취하였으며 투약 중지 후 10주 동안 매주 혈액을 채취하여 분석하였다. 연구 관찰 기간동안 다른 임상 증상의 발현은 전혀 없었으며 혈청 ALT와 ALP 등의 간 혈청화학 수치 및 SH, 콜레스테롤 농도는 27주에 투약 전보다 유의성 있게 상승하였다. 반면 T4와 Free 4(FT4) 수치는 유의성 있게 하락하였다. 혈청 알부민과 GGT는 27주 전과 동일하였으며 페노바비탈 투약 중지 후 1~4주간 갑상선 기능(TT4, FT4, TSH)의 평가는 매번 다양하였다. 혈청 간 수치 및 콜레스테롤 농도는 3~5주 내에 정상으로 회복되었다. 이에 의양성 결과를 줄이기 위해서는 페노바비탈 투약 종료 후 최소 4주 뒤에 갑상선 호르몬 검사를 실시하여야 하며 투약 중지한 뒤 6~8주간 혈청 간 수치가 지속적으로 상승되어 있을 경우 진성 간 질환을 의심할 수 있다.

마지막으로 간질 질환 견에 있어 페노바비탈, potassium bromide 혹은 두 가지 약물을 병용 투여했을 경우 T4 (Serum total T4; TT4), T3(triiodothyronine), Free T4 그리고 TSH 농도에 끼치는 영향을 분석한 연구가 있다. 갑상선 기능 이상을 가지지 않으며 경련 증상을 보이는 78마리의 개와 (55마리는 페노바비탈 단독 투여군, 15마리는 페노바비탈과 potassium bromide 병용 투여군, 나머지 8마리는 bromide 단독 투여군) 어떤 약물 투약도 하지 않은 150마리의 정상 견을 평가하였다. 항경련제의 혈중 농도뿐만 아니라 혈청 TT4, FT4 그리고 TSH 농도를 경련 증상을 보이는 78마리의 개에서 측정하였다. 호르몬 검사 결과의 정상 범위는 150마리의 정상 견에서 얻어진 결과를 바탕으로 설정하였다. 정상 견에 비해 TT4 및 FT4 농도는 페노바비탈 (단독 혹은 병용 투여군) 투여군에서 유의성 있게 하락하였다. 하지만 Bromide 단독 투여군은 TT4/FT4 농도를 낮추지 못했으며 TT3와 TSH농도는 각 군들 사이에서 크게 다르지 않았다. 이 같은 결과를 볼 때 페노바비탈 약물 투약은 TT4와 FT4의 수치를 낮출 수는 있지만 TT3와 TSH 농도 변화에는 영향을 미치지 못하며 Bromide 투약만으로는 혈청 갑상선 호르몬 농도에 어떤 변화도 초래하지 못함을 알 수 있다.

4. 정상 갑상선 견에 있어 T4와 T3를 증가시킬 수 있는 요인들

- a. 비만
- b. 시간 차에 따른 유동성
- c. 발정, 임신

- d. 약물 투약 : Estrogen, progesterone
- e. 항갑상선 항체 (Antithyroid antibodies)

5. Free T4

최근에 FT4 측정은 개의 갑상선 기능 저하증 진단에 있어 TSH 자극 시험 결과와 더불어 매우 중요한 비중을 차지하고 있다. FT4 농도 측정은 비갑상선 질환 요인(약물 투약, 병발 질환, 결합 이상)에 의해 영향받을 수 있는 결과를 최소화할 수 있으며 기초 T4의 측정보다도 좀 더 정확한 갑상선 기능 평가를 할 수 있다. 따라서 Sick euthyroid 질환이 의심되는 경우 TT4 농도가 낮아져 있다할지라도 FT4를 측정 함으로써 보완할 수 있다. 하지만 이 또한 불행히도 Sick euthyroid 질환의 17~43%에서는 낮게 측정될 수 있다.

6. 내인성 TSH 측정

원발성 갑상선 기능 저하증의 경우 대부분 TSH 농도는 정상보다 높게 측정되어진다. 하지만 갑상선 기능 저하증 개에 있어 약 20~40% 정도는 이상 소견 없이 정상 수준으로 측정될 수 있다. Sick euthyroid 질환의 경우 약 10~20% 가량은 TSH 농도가 높게 측정될 수 있기에 진성 갑상선 기능 저하증과의 감별을 더욱 어렵게 만든다. 따라서 TSH 농도 측정만으로는 갑상선 기능 저하증을 정확히 진단할 수 없으며 임상 증상 및 TT4, FT4 수치와 함께 비교 평가하여야 한다.

7. T4와 내인성 TSH 농도 측정

Sick euthyroid 질환의 약 7~60% 정도에서 TT4가 낮게 측정되며 병발 질환의 중증도에 따라 TT4 수치의 변동이 있다. 하지만 이들 euthyroid 질환의 경우 낮은 T4와 높은 TSH 농도를 모두 만족시키는 경우는 3%도 채 되지 않는다. 따라서 매우 모호한 경우를 제외하고는 TT4, FT4, 내인성 TSH 농도 측정으로 확진에 가까운 진단을 할 수 있다.

8. TSH 자극 시험 (TSH stimulation test)

- a. 기초 T3와 T4에 영향을 미치는 다양한 인자들을 제거한다.
- b. 검사 절차는 각각의 실험실 기준으로 설정한다.
- c. 0.1IU TSH(bovine)/kg IV를 실시한 뒤 0시간과 6시간에 혈청 T4를 측정한다.
- d. 외인성 갑상선 제재의 투약은 최소 검사 4주전에 중지되어야 한다.
- e. T3 반응은 T4에 비해 변화가 많고 진단 가치가 떨어진다.

f. 본 시험은 특히 기초 갑상선 기능 검사(TT4, FT4, cTSH) 결과가 매우 모호할 경우 Gold standard로 고려된다. 최근 정상 견에 있어 갑상선 기능 평가 시 Human recombinant TSH (rhTSH) 의 사용에 대한 연구 결과가 있다. 6마리의 건강한 비글견을 각기 다른 3군집으로 분류하였다. 1군 : rhTSH를 25microgram, 50microgram 그리고 100microgram으로 각각 정맥 주사하여 갑상선 자극 시험을 실시하였다. 2군과 3군 : rhTSH를 50microgram 각각 근육 및 피하주사하여 갑상선 자극 시험을 실시하였다. 항상 유의성 있게 평가되지는 않았지만 모든 군에 있어 rhTSH를 투여한 뒤 혈청 TT4 수치의 증가가 관찰되었다. 특히 1군 관찰 결과 TT4농도의 유의성 있는 상승이 확인되었으나 2군과 3군의 경우 TT4의 유의성 있는 증가가 관찰되지 않았다. 본 연구를 바탕으로 50microgram이 rhTSH의 정맥 내 적정 주입 용량으로 판단되며 rhTSH는 갑상선 자극 시험에 있어 앞으로 bovine TSH를 대체할 수 있는 약물로 평가되지만 앞으로 임상 효용 가치를 확립 시키기 위해서는 추가의 연구가 필요할 수 있다.

▶ TSH 자극 시험 결과 해석

1. 원발성 갑상선 기능 저하증

a. TSH 투여 전과 후 T4 수치는 정상 기초 T4 범위 내에 포함된다.

2. 속발성 혹은 삼차적인 갑상선 기능 저하증

a. 검사 결과는 갑상선 위축 정도에 따라 다르다.

3. 병발 질환을 동반한 정상 갑상선 질환(Sick euthyroid)

a. 비갑상선 질환 혹은 약물 투약으로 인해 T4와 T3가 낮아진 경우 정상과 비교했을 때 TSH 자극 시험에 대해 반응이 더딜 수 있다. Sick euthyroid 질환과 진성 갑상선 기능 저하증과의 감별은 쉽지 않으며 임상 증상에 의존하되 병발 질환의 가능성 혹은 약물 투여 경력, 보호자분과의 문진이 매우 중요하다.

9. TRH 자극 시험

a. 삼차적인 갑상선 기능저하증과 속발성 갑상선 기능 저하증을 감별하기 위해 사용하며 cTSH 농도의 측정이 지시된다.

b. TRH 자극에 의한 TSH 분비 정도를 평가한다.

c. TSH 자극 시험이 갑상선 반응 정도를 평가하기 위해 우선 검사되어야 한다.

d. TRH 주입 후 T4 반응이 없는 경우 원발성 혹은 속발성 갑상선 기능 저하증을 의심할 수 있다. 만약 TSH 자극에 대해 정상 반응을 보인다면 속발성 갑상선 기능 저하증으로 진단할 수 있다.

- e. 시험 절차는 각각의 실험실 방법에 따른다.
- f. 대부분 뇌하수체 호르몬 이상 (뇌하수체성 난장이증 혹은 중추신경계 질환) 의심되어지는 개체에서 일차적으로 추천된다.

10. Thyroxine을 통한 치료적 진단

- a. 갑상선 기능 저하증의 진단 보조 요법으로 추천되어진다.
- b. 하지만 중요한 것은 진단에 대한 치료 반응은 비특이적 이라는 점이다. 정상 견들에 있어서도 thyroxine의 동화 작용(anabolic effects)으로 인해 임상 증상이 어느정도 개선될 수 있기 때문이다.
- c. Thyroxine을 통한 불명확한 치료로 인해 커다란 부작용은 없을 지라도 정확한 진단을 지연시킬 수 있으며 특히 Sick euthyroid 질환의 경우에는 치명적인 악영향을 끼칠 수 있다.

◆ 갑상선 기능 저하증의 치료

1. Sodium levothyroxine (T4)

- a. 용량
 - i. 0.2mg/kg BID PO (Dog; 최대 12간격으로 0.8mg까지 투약할 수 있다.)
- b. 치료 반응
 - i. 1~2주 내에 활동성, 기력, 식욕 등이 회복되기 시작한다.
 - ii. 피부 증상은 1~2개월 내에 향상될 수 있다.
- c. 치료 반응 실패
 - i. 진단 오류
 - ii. 부적절한 투약 및 투약 간격
 - iii. T4의 위장관내 흡수 장애
- d. 치료 모니터링
 - i. 치료 반응이 미비하거나 갑상선 증독증 (Thyrotoxicosis; 다음/다뇨, 불안, 다식증, 체중 감소 등) 소견이 없을 경우에는 반복적인 검사는 불필요하다.
 - ii. 치료 모니터링
 - a) 치료를 시작한 뒤 6~8주 후 임상 증상의 향상과 보호자의 투약 상황을 평가 한다.

- b) Thyroxine 투약 후 6~8시간 뒤에 혈청 TT4를 측정한다.
- c) 투약 후 TT4의 적정 농도는 2.5~7.5ug/dl 이며 본 추천 농도에 속하며 임상 증상의 개선이 있을 경우는 별다른 약물 용량의 변경없이 유지한다.
- d) 임상 증상의 개선 없이 TT4가 추천 농도보다 낮게 측정되어질 경우 약물 용량을 증량한 뒤 한달 후에 재평가한다.
- e) 임상 증상의 개선 없이 TT4가 추천 농도보다 높거나 범위 내에 포함되어질 경우는 오진의 확률이 높기 때문에 정확한 진단을 위해 추가 검사를 실시한다.
- f) 임상 증상의 개선이 있더라도 TT4 농도가 추천 범위보다 높게 측정되어질 경우는 약물 용량을 줄이거나 하루 1회 투약으로 투약 간격을 줄인 뒤 한 달 뒤에 재평가한다.

◆ 예후

질환의 예후는 그 발생 원인에 따라 다르지만 원발성 갑상선 기능 저하증의 경우 투약에 따른 평균 수명 기대치는 정상견과 큰 차이가 없다.

대부분 투약 이후 임상증상의 개선을 확인할 수 있지만 어린 연령의 강아지에서 선천성 요인(Cretinism)의 경우는 그 예후가 좋지 못하며 근 골격계 이상이 발견될 경우는 그 심각성에 따라 투약 이후에도 퇴행성 관절염등으로 진행되어질 수 있다.

또한 원발성의 경우보다 속발성 혹은 삼차적인 갑상선 기능 저하증의 경우 그 예후가 더욱 좋지 못하다.

[결론]

갑상선 기능 저하증은 앞에서 언급했듯이 소동물 내분비 질환 중 가장 다발하고 있는 질환만큼 질환에 대한 임상 증상과 더불어 Sick euthyroid 질환에 대한 충분한 인식과 진성 갑상선 질환과의 감별 능력이 중요하다고 하겠다.

하지만 투약 이후 4~8주 이내에 초기 내원 시의 임상 증상들이 해소될 수 있기 때문에 장기적인 투약 모니터링이 잘 이루어지지 않는 경우가 발생할 수 있다.

본 질환의 경우 life-long therapy가 요구되는 만큼 적절한 모니터링과 더불어 투약에 대한 보호자 교육 또한 간과할 수 없는 부분으로 생각된다. **더보기**