

갑상선 딜레마

이진수 (해마루 소동물임상의학연구소)



1. 서론

갑상선기능저하증은 개에서 흔히 접할 수 있는 내분비계 질환이지만, 확진에 있어서는 종종 어려움을 겪는다.

갑상선은 신체의 모든 부분에 있어 항상성을 조절하기 때문에 기능이 저하된 갑상선은 어떤 면에서는 전형적이지만 때로는 모호하고 가끔은 매우 드문 증상을 유발할 수 있다.

이런 증상들의 많은 부분은 다른 질환에 의해 나타날 수도 있기 때문에 갑상선 기능 문제에 대해 진단하거나 기능 평가를 해석하는 부분은 쉽지 않은 일이다. 더욱이 갑상선 기능 이상은 그 발현시점 초기에서는 이상 유무를 알아채기가 쉽지 않으며 몇 달 혹은 수년을 걸쳐 치유할 수 없는 상태로 갈 수 있는 질병이기도 하다.

본 보고에서는 갑상선기능저하증의 조기 진단에 있어서 현재 유용한 수단으로 사용되고 있는 갑상선 호르몬 검사에 대해 그 임상 병리학적 의의와 고려할 부분, 그리고 적용례를 살펴보고자 한다.

2. 갑상선의 생리

1) 갑상선 호르몬 합성

갑상선은 두 개의 엽으로 이루어져 있으며 기

관의 5~6번째 기관연골륜에서 뒤쪽으로 좌우 측에 각각 위치한다.

각 엽은 여러 개의 원형의 소포(follicle)들이 단층의 갑상선 상피에 둘러싸인 구조이다.

소포는 갑상선의 기능적 단위이며, 기저막에 둘러 싸여진 구형의 세포이다.

소포 내강에는 콜로이드가 있으며 여기에 갑상선글로불린(thyroglobulin)이 저장된다.

갑상선글로불린은 갑상선호르몬 합성의 전구체인 iodotyrosine을 포함하고 있는 이량체(dimer) 당단백질이다.

섭취된 요오드는 thyroid peroxidase라는 효

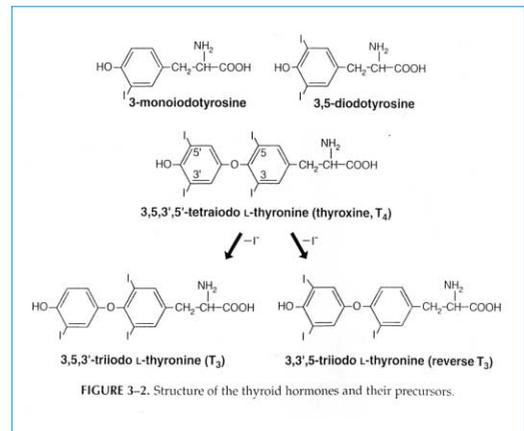


그림 1. 갑상선 호르몬과 전구체들의 구조

소에 의해 산화되며 갑상선글로불린의 표면에 위치한 수용체에 결합된다.

결합된 형태는 요오도화의 정도에 따라 monoiodotyrosine(MIT), diiodotyrosine(DIT)로 나뉘며, 서로 결합되는 양상에 따라 DIT + DIT인 iodothyronin:3,5,3',5'-tetraiodo L-thyronine(thyroxine, T4)과 MIT +DIT인 3,5,3'-triiodo L-triiodothyronine(triiodothyronine, T3), 그리고 T3의 비활성화 형태인 3,3',5-L-triiodothyronine(rT3)를 형성한다(그림 1).

2) 갑상선 기능의 조절

갑상선호르몬의 생산과 분비는 TSH(thyrotropin)과 갑상선 내의 자동조절기구에 의해 조절된다.

TSH는 갑상선 활성화에 있어 가장 주요한 조절인자로 그 주요 효과는 갑상선호르몬의 분비를 촉진시킨다.

뇌하수체에서 분비되는 TSH는 갑상선호르몬의 음성 되먹임 기전(negative feed back)에 의해 조절된다.

한편 TSH는 시상하부에서 분비되는 TRH의 영향을 받는다.

3) 혈장에서의 갑상선호르몬

혈장에서 갑상선호르몬은 대부분이 단백질과 결합하며 결합하는 단백질의 종류와 친화도는 종마다 차이가 있다.

개에서는 주로 thyroxine binding globulin(TBG)과 결합하며 thyroxine binding prealbumin(TBPA), 알부민, high density

lipoprotein(HDL2)등과 일부가 결합한다.

1%미만의 T4와 T3가 비결합된 '자유'상태로 존재한다.

이러한 호르몬은 세포 내로 들어가 그들의 생리학적 효과를 발휘한다.

이러한 비결합 형태의 호르몬만이 뇌하수체의 음성 되먹임에 기여한다.

단백질과 결합된 갑상선호르몬은 저장창고의 역할을 하며 자유 호르몬이 고갈되게 되면 결합 단백질로부터 유리된다.

혈장 내의 갑상선호르몬에 대한 자가항체는 그 대부분이 갑상선글로불린에 대한 자가항체이며, T4와 T3는 불완전항원(hapten)이기 때문에 그 자체의 항원성은 미약하다.

하지만 갑상선글로불린 자체는 항원자극을 유발할 수 있는 단백질이고, T4와 T3는 갑상선글로불린에 결합할 수 있기 때문에 T4와 T3에 대한 자가항체도 생성될 수는 있다.

T4와 T3에 대한 자가항체를 갖는 개는 전형적으로 갑상선글로불린에 대한 자가항체를 가질 수 있지만 그 역의 관계는 반드시 성립되지는 않는다.

4) 갑상선호르몬 대사

T4는 정상적인 갑상선의 주요한 분비물이다.

T4 대사의 주요한 경로는 세포 내에서 일어나는 탈요오드화이며 T4의 제일 바깥 고리에서 시작된 탈요오드화에 의해 T3나 rT3가 형성된다.

여기서 T3가 실제 세포 내에서 생리적 작용을 나타낸다.

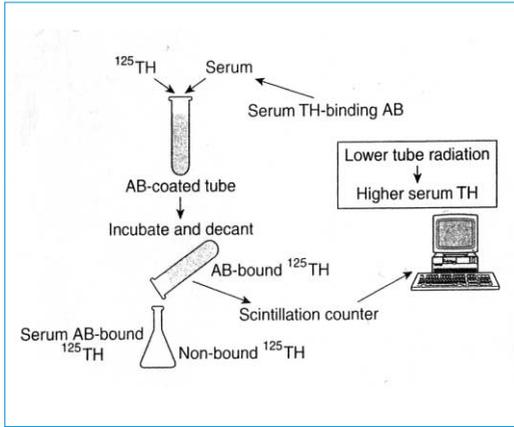


그림 2. RIA 측정법의 간단한 모식도

5) 갑상선호르몬 농도검사

RIA (radioimmunoassay) 기법

앞으로 다루어질 갑상선호르몬, T4, 그리고 T3의 자가항체로 인해 T4, T3의 농도 검사 시 나타날 수 있는 실험실적 오류(위양성, 위음성)의 이해를 돕기 위해 여러 실험기관에서 갑상선호르몬 농도검사에서 사용하고 있는 RIA에 대해 간략히 알아보기로 한다(그림 2).

환자의 혈청과 방사선 표지된 갑상선호르몬(검사에서 인위적으로 추가되는 호르몬)을 항갑상선호르몬 항체(antithyroid hormone antibody)가 코팅된 튜브에 넣고 섞는다.

혈청 속의 갑상선호르몬은 방사선 표지된 갑상선호르몬과 경쟁적으로 튜브의 항체결합 부위에 결합한다. 배양 후 튜브 속의 액체를 따라 버리고 난 후, 튜브의 방사능을 섬광 계측기(scintillation counter)로 측정한다.

이 때 혈청의 갑상선호르몬의 농도는 튜브의 방사능 크기에 따라 결정된다.

여기서 튜브의 방사능과 혈청의 갑상선호르몬 농도는 역비례의 관계가 성립된다.

만약 환자의 혈청 속에 갑상선호르몬의 자가항체가 존재하게 되면, 이러한 자가항체는 튜브에 코팅된 항체와 경쟁적으로 혈청 갑상선호르몬과 결합한다.

혈청의 갑상선호르몬 자가항체는 튜브에 부착된 항체와 결합할 수 없기 때문에 배양 후 검사액을 따라 버리는 과정에서 방사선 표지된 갑상선호르몬과 결합된 자가항체는 제거되게 된다.

이러한 이유로 섬광 계측기로 측정한 튜브의 방사능은 거짓으로 낮게 측정될 수밖에 없으며 이로 인해 혈청의 갑상선 호르몬의 농도는 거짓으로 높은 결과가 나오게 된다.

반면 평형 투석(equilibrium)을 이용한 RIA 법은 자가항체를 상당부분 배제를 할 수 있기 때문에 갑상선호르몬 농도의 거짓증가가 잘 나타나지 않는다.

6) 갑상선기능저하증에 대한 실험실적 진단

흔히 갑상선기능저하증의 진단에 사용되고 있는 total T4, free T4, total T3, free T3, cTSH, thyroglobulin autoantibody, T4 autoantibody, T3 autoantibody 각각의 임상 병리학적 의의에 대해 살펴보고자 한다.

가. Total T4

혈청 T4의 단독측정은 갑상선 질환의 진단에 있어 그리 추천되지 않는다.

왜냐하면 total T4는 갑상선기능저하증 외의

다른 요인에 의해 낮게 유지될 수 있기 때문에 갑상선기능저하증을 과 진단할 수 있고, 갑상선 기능항진증을 간과할 수 있기 때문이다.

또한 total T4의 저하를 초래하는 다른 질환(NTI)의 조기 진단에 실패할 수 있으며 갑상선염의 확인이 어려울 수 있다.

이 검사항목은 NTI(nonthyroidal illness, ESS(euthyroid sick syndrome), or low T4 state of medical illness)와 특정한 약물(스테로이드, 항경련제, 설파제, NSAIDs)에 의해 낮게 측정될 수 있다.

나. Free T4

혈청 free T4는 total T4의 생물학적 활성 형태로 혈청에 매우 적게(0.1%) 존재하며 NTI에 의해 크게 영향을 받지 않는다.

free T4를 정확하게 측정한다면 단일 검사 항목으로는 매우 민감도와 특이도가 높으며 개의 갑상선기능저하증을 진단하는데 있어 매우 유용하다.

수의학에서 free T4 측정에 이용되는 검사기술에는 평형투석(equilibrium dialysis) 후에 RIA(모든 방법 중에 가장 추천되는 절대표준(golden standard)), ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay), 그리고 화학발광검사(chemiluminescence)가 있다.

현재 이런 여러 가지 free T4 검사법에 대한 장단점에 대해 많은 논쟁이 진행되고 있다.

다. Total T3

혈청 T3의 단독 측정은 total T4와 마찬가지로

로 그리 추천되지 않지만, 갑상선 프로파일의 한 부분이나 건강검사 측면에서 유용하게 쓰일 수 있다.

예를 들어, 만약 total T4, free T4와 total T3, free T3의 농도가 모두 낮다면, 환자는 갑상선기능저하증보다는 NTI에 이환돼 있을 확률이 높다.

만약 갑상선 치료를 받지 않은 개에서 total T3가 (매우) 높다면 이는 순환하는 T3 자가항체(자가항체 중 가장 흔한 형태)에 의해 거짓으로 증가했을 가능성이 있다.

라. Free T3

Free T4와 마찬가지로 free T3는 total T3의 생물학적 활성 형태이며 실제 세포 내에서 생리 작용을 나타낸다.

NTI가 없다면 갑상선기능저하증의 개에서 대개 정상적인 범위를 유지하지만, 조직의 대사 요구가 증가할 때는 높아질 수 있고 T3의 자가항체 존재 시에 거짓으로 (매우) 높게 나타날 수 있다.

마. 내인성 canine TSH(cTSH)

원발성 갑상선기능저하증에서 혈청의 free T4의 농도는 떨어지게 되며 이로 인해 뇌하수체에서 TSH의 분비는 보상 반응에 의해 증가하게 된다.

인의에서는 높은 감수성을 갖고 정확성이 있는 측정방법이며 실제적으로 모든 갑상선기능저하의 환자에 있어서 TSH는 높은 수준으로 나타난다.

그러나 수의분야에 있어서 내인성 cTSH는 개의 원발성 갑상선기능저하증의 예측에 있어 인의(>90%)에 비해 낮은 수준(70%)을 보이고 있다.

그리고 20~40%의 오진율(위양성, 위음성)을 나타낸다.

이러한 점은 최근 여러 연구에서 보고된바 있다.

이러한 이유는 아직도 불분명하지만 추정컨대 어떤 개에서는 TSH의 약간 변형된 생물학적 형태가 존재하기 때문으로 생각해 볼 수 있다.

따라서 cTSH 검사법 자체만으로는 개의 갑상선기능저하증의 진단에 유용하지 않으며 cTSH의 거짓증가는 건강한 개에서, 반면 거짓감소는 갑상선기능저하증의 개에서 관찰될 수 있다.

바. Canine thyroglobulin autoantibody(TgAA)

여러 보고에 의하면 갑상선기능저하증 개의 80%는 유전적인 자가면역성(임파구성) 갑상선염에 의해 나타난다.

따라서 개의 혈청에서 TgAA, T3AA(T3 autoantibody), T4AA(T4 autoantibody)검사는 임파구성 갑상선염의 진단에 사용될 수 있으며, 개에서 임파구성 갑상선염에 의한 갑상선기능저하증에 대해 유전적 스크리닝 검사로 활용될 수 있다.

많은 종의 개에서 이러한 소인이 있을 수 있으며 English Setter에서 가장 높은 종소인(검사한 개 중에 >40%)을 보이고 있다.

증가된 TgAA의 존재는 갑상선염을 지시하며 이러한 이상에 대한 조기 인식이 가능하고 유전학적인 상담을 가능하게 한다.

최근 접종한 (특히 광견병 백신을 주사 맞은) 개에서 낮은 빈도지만 위양성이 나타날 수 있으며 90일 이후에 재검사가 추천된다.

위음성은 T3AA 와/또는 T4AA검사를 통해 확진된 갑상선염의 경우에서 8%까지 존재한다.

이는 아마도 TgAA의 모든 항원기(epitope)가 검사 시약에 인식될 수 없기 때문으로 판단해 볼 수 있다.

갑상선 치료를 받고 있는 개에 있어서의 자가항체 검사는 정확한 결과를 얻기 위해 최소한 90일간의 휴약기간이 필요하다.

사. T3, T4 autoantibody(T3AA/T4AA)

임파구성 갑상선염은 대부분의 경우(~92%)에서 상승된 혈청 TgAA를 갖는데 반해, 단지 20%의 경우에 있어 상승된 T3 와/또는 T4 자가항체를 갖는다.

따라서 T3AA 와/또는 T4AA의 증가는 자가면역성 갑상선염의 진단에 도움이 될 수 있지만 T3AA 와/또는 T4AA가 높지 않다고 하여 갑상선염을 완전히 배제할 수는 없다.

이와 비교해서, 비록 TgAA가 정상적인 범위에 있다 하더라도 증가된 T3AA 와/또는 T4AA를 통한 갑상선염의 진단도 가능할 수 있다.

순환하는 항체의 대부분은 T3에 대한 자가항체이며(~70%), T3와 T4 동시에 영향을 미치는 경우는 ~25%, 그리고 T4 단독인 경우는 ~5%로 매우 작다.

이러한 자가항체의 존재는 T4와 T3의 측정에 있어 위양성의 확률을 높인다.

7) 갑상선호르몬에 대한 해석 시 유의할 사항

건강한 성견에 있어 갑상선호르몬 농도의 정상범위는 대부분의 견종에서 비슷하다.

하지만 그레이하운드와 같은 시각하운드(sighthound, 시력이 좋은 견종)와 대형견에 있어서는 정상적인 범위가 낮게 나타난다.

건강한 sighthound의 갑상선호르몬 수준은 실험실에서 설정한 정상범위의 하위수준보다 약간 낮다.

반면에 건강한 대형견에 있어서는 정상범위의 중간이하로 나타난다.

반면 어린 동물들은 갑상선호르몬의 정상범위가 성체의 정상범위의 중간 이상으로 나타나는데 이는 개체성장과 수반하여 대사가 활발하게 일어나기 때문으로 생각해 볼 수 있다.

노령동물에 있어서는 기초 대사량이 작기 때문에 정상범위가 중간에 가깝거나 더 낮을 수 있다. 정리하면,

- 강아지는 성견에 비해 기초 갑상선 호르몬 수준이 높다
- 노령견과 대형견은 정상적인 성견에 비해 기초 갑상선 호르몬 수준이 낮다
- sighthound에서는 매우 낮은 갑상선 호르몬 수준을 보인다

2. 갑상선호르몬 검사의 적용 레

1) 기초 갑상선 프로파일

완전한 기초 갑상선 프로파일은 total T4, free

T4, 자가항체(TgAA, T3AA, T4AA), 그리고 total T3, free T3와 cTSH이다.

여기서 total T3와 free T3는 자가항체에 의해 거짓으로 증가되어 나타나는 경우 대개 갑상선염을 지시한다.

2) 갑상선 질환의 유전적 스크리닝

특히 자가항체 검사(TgAA, T3AA, T4AA)는 유전적인 자가면역성 갑상선 질환의 소인여부를 판단할 필요가 있는 견종 분양에서 매우 중요하게 여겨지며 이환된 견종에서는 번식을 금하는 것이 추천된다.

위에서 언급한 것처럼 T4와 T3에 대한 자가항체를 갖는 개는 전형적으로 갑상선 글로불린에 대한 자가항체를 가질 수 있지만 그 역의 관계는 반드시 성립되지는 않는다.

따라서 임파구성 갑상선염의 스크리닝 테스트로는 TgAA 검사가 더 유용하다 할 수 있다.

상업적인 TgAA 측정은 검사 전 90일 이내에 갑상선 치료를 받은 개에서 위음성을 나타낼 수 있다.

또한 위음성은 높은 T3AA 와 또는 T4AA를 갖는 8%의 개에서 나타날 수 있다.

반면 위양성은 검사 이전 40~90일 사이에 접종을 받은 개에서 드물게 나타날 수 있으며 NTI에서도 종종 보고된다.

또한 갑상선염의 유병율(prevalence)은 체중과 직접적인 관련성이 있으며, 2~4살의 개에서 많고, 다른 자가면역성 질환에서처럼 수컷보다는 암컷에서 발현비율이 높다.

3) 개의 갑상선 기능이상 스크리닝

모든 갑상선호르몬 자가항체 검사가 추천되며 $cTSH$ 는 민감도가 높지 못하다.

약물(스테로이드, 설파제, 항경련제)에 의해 영향을 받으며, 에스트로겐에 의해 낮게 측정될 수 있고 프로제스테론에 의해 높아 질 수 있다.

유전적 스크리닝 검사에서 성성숙 이전의 갑상선 검사는 큰 의미가 없을 수 있으며 적어도 수컷에서는 생후 10~14개월 이후에서 그리고 암컷에서는 첫 발정 후 첫 휴지기에 측정하는 것이 바람직하다.

이는 휴지기에는 기초 갑상선 기능에 영향을 미칠 수 있는 성호르몬의 분비가 최소화되기 때문이다.

이 기간은 대개 이전 발정 12주 이후에 시작되며 한 달 이상 지속된다.

초기 갑상선 프로필이 얻어 졌다면 갑상선 기능평가와 전반적인 건강 상태를 일 년 주기로 측정하는 것이 바람직하다.

이를 통해 갑상선 기능이상의 조기 진단과 치료가 가능해 지며 갑상선기능저하증과 관련된 임상증상의 개시나 진행을 막을 수 있다.

자가항체 검사에서 양성으로 진단된 임상증상이 없는 개체에 대해 티록신을 통한 선행 치료는 아직 논란이 많지만 임상증상이 나타나기 까지 기다리는 것 보다는 치료를 시작하는 것이 나올 수 있다.

만약 $TgAA$ 만 증가하였다면 2~4개월 후에 자가항체에 대한 재평가를 하는 것이 바람직하며 치료 중에는 2~4개월 마다 자가항체 전반에 대한 검사가 추천된다.

인의와 수의학분야에서 모두 갑상선염에서의 자가항체는 치료개시 5~10개월 사이에 감소하는데 이는 음성 되먹임 기전에 의해 TSH 분비가 억제되고 이로 인해 갑상선 분비세포의 파괴를 매개하는 수용체에 대한 자극이 감소되기 때문으로 여겨진다.

4) 갑상선 치료과정 중의 모니터링

갑상선 치료과정 모니터링은 보호자의 순응도 뿐만 아니라 처방된 약물 용량의 정확도를 평가하는데 유용하다.

갑상선 치료 중인 개에서 $total\ T4$ 와 $free\ T4$ 의 측정이 바람직하며 약물 투여 4~6시간 후에 호르몬 검사가 추천된다.

이는 NTI 나 다른 약물에 의해 $T4$ 의 거짓감소가 나타날 수 있기 때문에, 감소된 $T4$ 의 농도만으로 투여 중인 치료약물의 용량을 증가시킬 수 있는 우를 범할 수 있기 때문이다.

한편 갑상선염을 앓는 개에서는 이러한 모니터링 항목에 자가항체 전 항목을 포함시키는 것이 필요한데 이는 치료과정에서 이러한 자가항체의 감소여부를 알 수 있기 때문이다.

정기적인 환자의 검사는 적어도 일 년에 한번, 이상적으로는 반년 주기가 바람직하다.

약력학적으로 볼 때 약물의 대사와 배설은 개체간 또는 한 개체에서 시간에 따라 변할 수 있기 때문에 약물의 흡수율은 대체로 12~55%(평균 37%)의 범위에 있다.

또한 검사 당일, 칼슘이 티록신에 결합해 약물의 흡수를 저해할 수 있기 때문에 치료약물의 경구급여 시 식사와 함께 급여하는 것은 피해야

한다. 명심해야 할 것은, 이러한 검사법에서 나타나는 호르몬 농도의 정상범위는 기초 범위이며 약물을 투여 받는 개에서의 최고 범위는 이러한 기초범위 상한치의 1/3이상이어야 한다는 것이다.

3. 결론

갑상선호르몬의 생물학적 활성 형태는 free T4와 free T3이며 세포 내에서의 생리작용은 free T3에 의해 나타난다.

혈청 중에 갑상선호르몬에 대한 자가항체는 주로 T3에 대한 항체이다.

개의 갑상선호르몬 검사에 있어 free T4는 단일항목으로 진단적 가치가 있으며 NTI에 의해 크게 영향을 받지 않는다.

반면 수의학분야에서 내인성 cTSH는 갑상선기능저하증의 진단에서 그 중요성이 많이 떨어진다.

통상 개 갑상선기능저하증의 진단에 널리 사용되는 total T4, free T4, cTSH는 자가항체의 존재 하에 위음성이 나올 확률이 많으며 자가면역성 갑상선염에 의한 원발성 갑상선기능저하증의 진단에 있어서는 모든 자가항체에 대한 농도 검사가 필요할 수 있다.

갑상선호르몬 이상의 조기 진단은 특히 유전학적 상담이 필요한 부분에서 강조될 수 있으며 이때는 반드시 전반적인 자가항체의 수준에 대한 파악이 필요하다.

갑상선호르몬 치료 중의 개체에서는 모니터링 항목에 total T4 이외에 free T4를 포함시키는 것이 추천되며 이를 통해 NTI에 대한 배제가 가능할 수 있다.

인의나 수의에서 NTI의 경우는 전반적인 갑상선호르몬 검사에서 total T3, free T3의 저하도 동반되어 나타나는 경우가 일반적이기 때문에 NTI에 대한 배제가 필요한 경우 초기 검사 항목에 total T3, free T3를 포함시키는 것이 바람직하다. 🌐 📄

참고문헌

1. Antech Diagnostics News, October 2005, Thyroid Dilemma
2. Antech Diagnostics News, November 2005, Assessing Thyroid Function
3. Edward C. Feldman, Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, Saunders, 2004, 86-142
4. Elizabeth Villiers, Laura Blackwood, BSAVA Manual of Clinical Pathology, Blackwell, 2005, 260-277
5. C. T. Mooney, R. E. Shieland, R. M. Dixon, Journal of Small Animal Practice(2008), 49, 11-16

