

甲狀腺 機能상태에 따른 血清 甲狀腺刺戟호르몬의 變動에 관한 研究

서울대학교 醫科大學 內科學教室

<指導 李 文 鎬 鎬 鎬 教授>

盧 興 圭

=Abstract=

The Changes of Serum TSH in Various States of Thyroid Function

Heung Kyu Ro, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

(Directors: Prof. Munho Lee, M.D.
Prof. Chang-Soon Koh, M.D.)

The serum concentrations of thyrotropin (TSH) were measured by means of radioimmunoassay, in 98 cases of normal controls, 51 cases of hyperthyroidism, 80 cases of primary hypothyroidism and 4 cases of secondary hypothyroidism to evaluate the diagnostic significance in various functional states of the thyroid.

The obtained data were analyzed in correlation with other thyroid function test values in various phases of the functional thyroid diseases.

The results were as follows:

- 1) The serum TSH concentration in normal control group was $<1.3\sim 8.0\mu\text{U/ml}$.
- 2) The measurement of serum TSH was more significant in diagnostic accuracy compared with that of serum T_4 ($75.0\pm 12.2\%$). Free T_4 Index ($64.2\pm 15.2\%$), serum T_3 ($41.0\pm 21.0\%$) or T_3 resin uptake ($41.1\pm 15.8\%$) in evaluation of primary hypothyroidism.
- 3) In case of overt hypothyroidism, the serum TSH and T_4 were both abnormal, compatible with the clinical diagnosis, while in case of preclinical or mild hypothyroidism, the serum T_4 ($41.2\pm 23.8\%$ or $50.0\pm 25.0\%$) was much less reliable than serum TSH.
- 4) In the treatment of primary hypothyroidism with desiccated thyroid, the administration of 1 grain of the hormone per day was sufficient to suppress the serum concentration of TSH to normal range.

It showed that the measurement of serum TSH concentration was a significant criteria in evaluating the efficiency of the treatment of hypothyroidism.

- 5) The measurement of serum TSH concentration is a very significant method in the early detection of hypothyroidism induced during or after the treatment of the hyperthyroidism with antithyroid drugs or radioactive Iodine (^{131}I).

I. 緒 論

血清 甲狀腺 刺戟호르몬(human thyroid stimulating

hormone, human thyrotropin, h-TSH)의 測定은 1960年代 Yalow 와 Berson¹⁾에 依하여 처음으로 개발된 放射 免疫 測定法(radioimmunoassay)의 導入으

로 現在 매우 간편하면서도 정확한 測定値를 얻을 수 있게 되었다²⁻⁴⁾.

이에 따라 各種 甲狀腺 疾患의 研究 및 臨床의 이용에 있어서 血清 TSH의 測定은 중요한 위치를 차지하게 되었다⁵⁻⁷⁾.

甲狀腺 刺戟홀몬은 腦下垂體에서 分泌되는 glycoprotein으로서 그 分子量은 28,000 정도이며 血中 甲狀腺 홀몬의 濃度의 變化에 依하여 그 分泌量이 조절된 뿐 아니라 視床下部에서 分泌된다는 thyrotropin releasing hormone(TRH)의 作用에 依해서도 영향을 받으며 따라서 甲狀腺—腦下垂體—視床下部 間의 相互作用의 異常究明에 중요한 資料가 된다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다⁸⁾.

특히 原發性 甲狀腺 機能 低下症의 診斷, 그 治療中의 경과 관찰에 있어서나 甲狀腺 機能 亢進症의 治療時에 문제가 되는 機能低下症의 併發을 早期 發見함에 매우 큰 의의가 있는 것도 밝혀지고 있다.

著者は 放射 免疫 測定法을 이용하여 放射性 同位元素 沃素(¹³¹I)나 抗甲狀腺劑로서 治療中인 甲狀腺 機能 亢進症 환자와 甲狀腺 홀몬劑를 投與하는 原發性 및 二次性 甲狀腺 機能 低下症 환자들에서 血清 TSH 值를 測定하여 환자상태의 경과에 따른 血清 TSH 值의 變동을 觀察하여 그 成績을 報告하는 바이다.

II. 檢査對象 및 方法

1. 對 象

1972년부터 1974년까지 사이에 서울大學校 附屬病院 內科에서 觀察한 17~67歲의 甲狀腺機能 異常者 135名(男子 24名, 女子 111名)과 20~50歲의 정상 한국인 98名(男子 22名, 女子 76名)을 對象으로 하였다.

135名의 환자중 甲狀腺 機能 亢進症을 隨伴한 Graves 氏病 환자가 51名(男子 8名, 女子 43名)이었고 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자가 80名 및 4名의 二次性(腦下垂體性) 甲狀腺 機能 低下症 환자(男子 1名, 女子 3名)가 있었다.

80名의 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자中에는 特發性(Idiopathic) 12名(男子 3名, 女子 9名), 放射性沃素(¹³¹I)나 抗甲狀腺劑 치료후의 機能低下 58名(男子 11名, 女子 47名), 甲狀腺 摘出術에 의한 機能低下 7名(男子 1名 女子 6名) 및 Hashimoto 氏 甲狀腺炎으로 판명된 환자 3名(女子 3名)이 포함되었다.

2. 方 法

對象 患者들의 診斷에 의한 分類는 各種 甲狀腺 疾

患에서의 전형적인 臨床증세와 血清 Total thyroxine (T₄), free thyroxine Index (F T₄ I), Triiodothyronine(T₃) resin uptake, 血清 T₃의 放射 免疫測定值, 放射性 沃素(¹³¹I)의 甲狀腺 섭취율 및 血清 TSH 值 등의 검사 성적을 기준으로 하였으며 각 검사치의 정상 범위는 Table 1과 같이 하였다.

Table 1. Normal values of thyroid function tests

Tests	S-T ₄ μg/dl	F-T ₄ -I	T ₃ R.U. %	S-T ₃ RIA ng/dl	¹³¹ I Uptake % (24 hrs)
Normal Value	4.5~12.5	1.5~4.5	23~32	60~195	10~45

F-T₄-I: free thyroxine index

T₃-R.U.: T₃ resin uptake

Table 2. Criteria of classification in hypothyroidism

	Symptoms of Signs	Routine Lab. (T ₃ T ₄ etc)	s-TSH
Pre-clinical	Asymptomatic	all within normal limits or equivocal	high
Mild	1~2 positive sympt. mild, nonspecific	may be normal or slightly low value	high
Overt	Overt Sympt and signs	all low values suggesting hypothyroid	high

原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자들은 Evered 등⁹⁾의 분류를 참조하여 그 臨床 증상 및 甲狀腺 機能 檢査值의 정도에 따라 preclinical, mild 및 overt hypothyroidism으로 분류하였으며, 그 기준은 Table 2와 같다.

血清 TSH의 放射免疫測定은 Odell 등¹¹⁾의 二重抗體法을 이용하여 著者등¹⁰⁾이 既報한 바와 같이 하였으며 材料로서는 human thyrotropin standard A(HTSH-A, 英國 National Institute for Biologic Standards, Mill Hill)를 標準 甲狀腺 刺戟홀몬으로, 抗-TSH rabbit serum(美國 National Institute of Arthritis and Metabolic Dis., NIAMD, Bethesda, Ma.)을 一次抗體로, 抗 rabbit gamma globulin goat serum(日本 Dainabot 社)을 二次抗體로 사용하였으며, TSH의 ¹²⁵I 標識은 Na¹²⁵I(英國 Radiochemical Center, Amersham)와 순수 h-TSH(NIAMD)를 사용하여 Chloramine-T 法에 따라 시행하였다.

血清 T₄의 측정은 tetrasorb-T₄ Kit (Abbott 社)를 이용한 competitive protein binding method에 의하

였고 T₃ resin uptake 는 triosorb-T₃ Kit(Abbott 社) 를 사용하였으며, 血清 T₃의 放射免疫 測定은 T₃-RIA Kit(Dainabot 社)를 사용하였다.

甲狀腺 機能 亢進症 환자에서는 全例에서 治療 시작 前에 血清 TSH 를 測定하였으며 抗甲狀腺劑나 또는 ¹³¹I 으로서 治療를 하면서 連續的인 血清 TSH 值의 變化를 觀察하였고 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자에서는 13例에서 desiccated thyroid 를 投與하면서 血清 TSH 值의 變動을 주기적으로 觀察하였다.

III. 檢査成績

1. 各 疾患別 血清 TSH 의 濃度

정상 甲狀腺 機能을 가진 98例에서 血清 TSH 值는 <1.3~8.0μU/ml 이었으며, 年령 및 性別에 의한 차이는 볼 수 없었다.

甲狀腺 機能 亢進症 환자 51例中 34例에서는 血清 TSH 值는 最少 測定 可能值인 1.3 μU/ml 以下였으며 나머지 17例에서는 1.3~4.7 μU/ml 사이에 있었다.

原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자 80例에서는 全例에서 정상 대조群보다 높은 血清 TSH 值를 보여 8.8 μU/ml 에서 500 μU/ml 以上까지의 分布를 나타내었다.

반면에 4例의 腦下垂體性 機能 低下症 환자들은 4.5 ~7.0 μU/ml 의 血清 TSH 值를 보여 정상 범위內에 있음을 알 수 있었다(Table 3, Fig. 1).

2. 甲狀腺 ホルモン劑 投與에 따른 血清 TSH 值의 變動

原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자 13例에서 최초의 血

Table 3. S-TSH levels in normal and thyroid patients

Group	No. of cases			S-TSH(μU/ml)
	M	F	Total	
Normal	22	76	98	<1.3~8.0
Hyperthyroidism	8	43	51	<1.3~4.7
Prim hypothyroidism				8.8~500 ↑
post ¹³¹ I and antithyroid drug	11	47	58	
postthyroidectomy	1	6	7	
Hashimoto's Disidiopathic		3	3	
		3	9	12
Sec. hypothyroidism	1	3	4	4.5~7.0
Total	46	187	233	

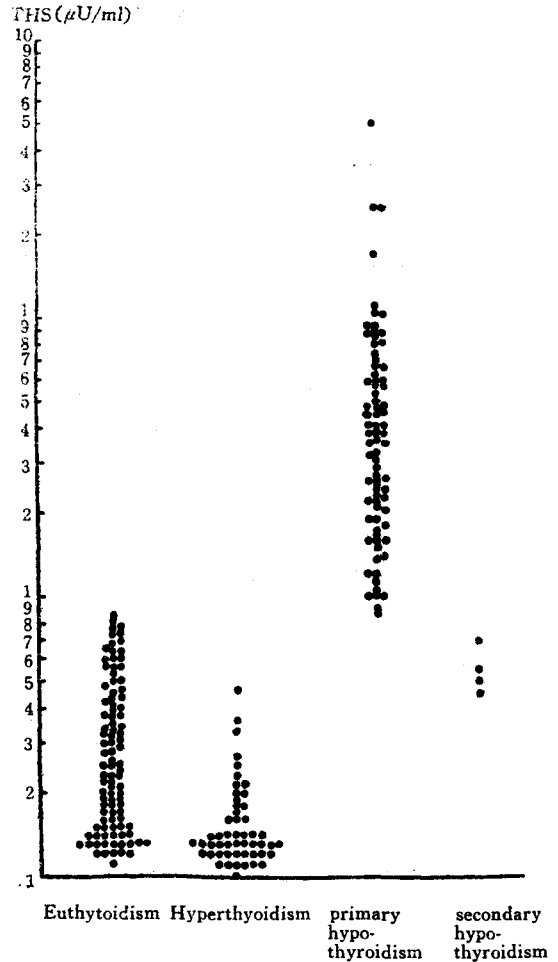


Fig. 1. Serum TSH levels in normal and thyroid diseases.

清 TSH 值를 측정한 후 3~30주 동안 처음에는 매일 0.5 grain 의 desiccated thyroid 를 투여하면서 상태에 따라 0.25 grain 씩 증량하여 주기적으로 血清 TSH 值를 測定하였던바 10例(76.9±23.4%; 95% confidence)에서는 1 grain 까지의 ホルモン 투여로서 血清 TSH 值가 정상 범위로 돌아왔으며 나머지 3例에서는 1.0 이상 2.0 grain 까지의 ホルモン投與로서 정상 血清 TSH 值로 돌아옴을 볼 수 있었다(Fig. 2).

그중 2例의 症例를 소개하면 Fig. 3과 4에서와 같이 ホルモン 投與量의 증가에 따라 血清 TSH 值가 계속적으로 低下하면서 臨床 증세도 계속 호전됨을 볼 수 있었다.

Table 4 에서 보는 바와 같이 上記 두 患者群에서 年령, T₃ resin uptake, T₄ 및 free T₄ index 등에 특별한 차이는 볼 수 없었다.

Table 4. Comparison of 2 groups of hypothyroid pts., classified according to doses of D-Thyroid required to suppress serum TSH

	No. of pts. M F Total	Age range	Body Wt. (kg) range	initial TSH (μ U/ml) range	T ₃ RU(%) (range)	T ₄ (μ g/dl) (range)	F-T ₄ -I (range)
Group 1. (1 grain)	3 7 10	21~57	45~60	15~62	22.8 (18.6~32)	3.5 (1~10.5)	0.95 (0.2~3.4)
Group 2. (1.5~2.0gr.)	2 1 3	17~57	57~76	35~500 ↑	19.6 (17.4~23)	2.7 (0.8~4.5)	0.71 (0.2~1.8)

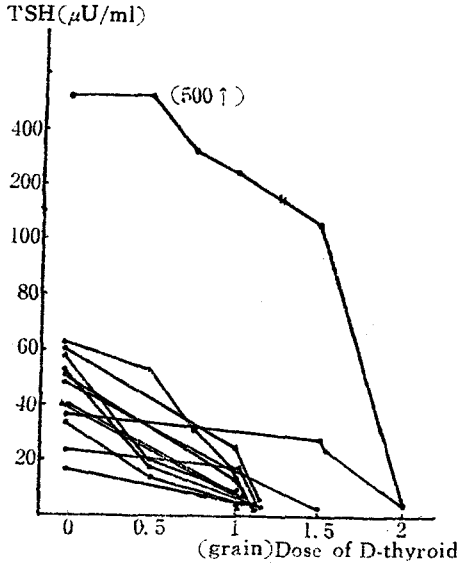


Fig. 2. Relation between serum TSH levels and dose of D-thyroid in primary hypothyroidism.

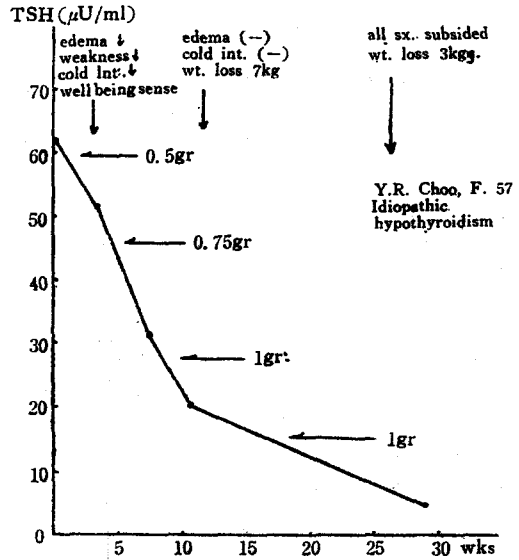


Fig. 4. An illustrative case showing decrease of serum TSH with increasing doses of D-thyroid.

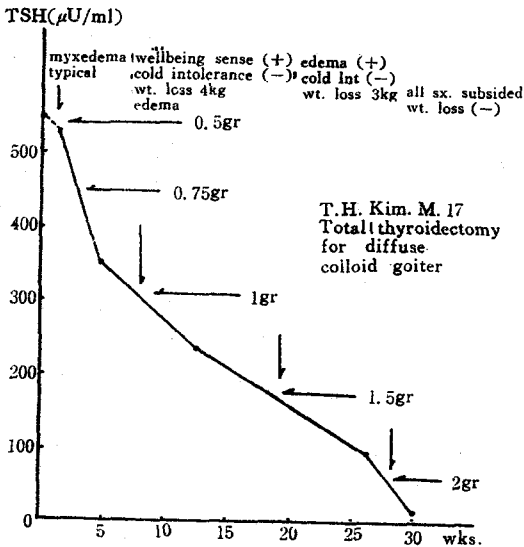


Fig. 3. An illustrative case showing decrease of serum TSH with increasing doses of D-thyroid.

3. 血清 T₃, T₄值와 血清 TSH 值와의 比較

原發性 甲狀腺 機能 低下症 患者에서 血清 TSH 值와 血清 T₄值의 상관관계를 보면 Fig. 5에서 보는 바와 같이 血清 T₄值가 낮을수록 血清 TSH 值의 상승정도가 높아지는 경향을 볼 수 있었으나 유의한 상관관계는 볼 수 없었다.

한편에 Fig. 6에서 보는 것처럼 血清 TSH 值가 정상보다 높은 전체 48例중에서의 血清 T₄值는 12例(25.0±12.2%)에서 정상범위내에 있음을 볼 수 있었다. 또한 Fig. 7, 8에서 血清 TSH 值와 free T₄ index와의 관계를 보면 T₄值의 관계와 비슷한 경향을 보여주며, 정상범위에 있는 free T₄ index는 전체 39例中 14例(35.8±15.2%)이어서 血清 T₄值와 근사한 결과를 보여 주었다.

한편 原發性 甲狀腺 機能 低下症 患者에서 血清值와

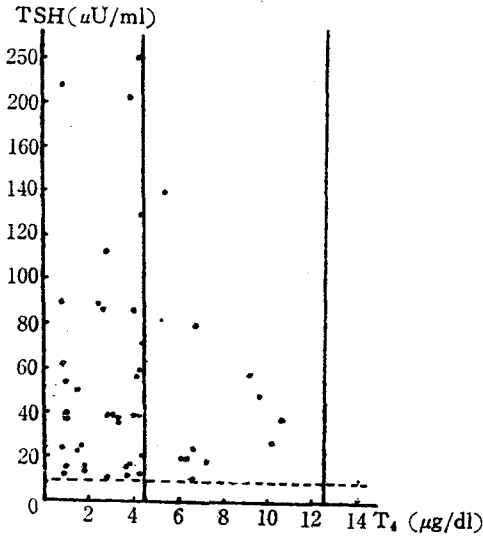


Fig. 5. Correlation between serum TSH and serum T₄ level in patients with primary hypothyroidism.

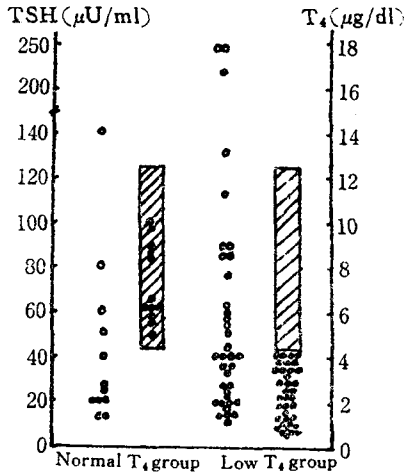


Fig. 6. Comparison of serum TSH between normal and low T₄ subgroups in hypothyroidism. Shaded area is normal T₄ range.
○...serum TSH ●...serum T₄.

血清 T₃值 및 T₃ resin uptake 와의 關係를 보면 전체 22例中 13例(59.0±21.0%)에서 정상범위의 T₃值를 보였으며 T₃ resin uptake 의 경우에는 전체 39例中 23例(58.9±15.8%)에서 정상범위내에 있었다(Fig. 9, 10).

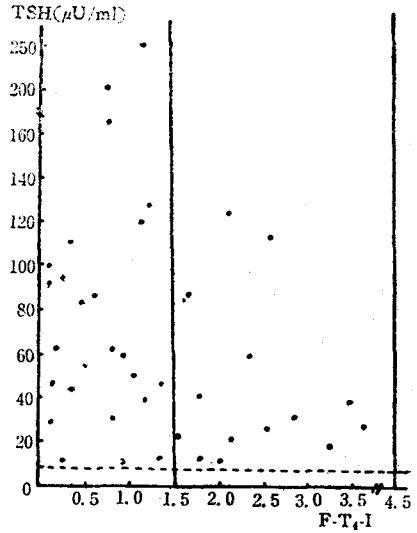


Fig. 7. Correlation between serum TSH and free T₄ indices in patients with primary hypothyroidism.

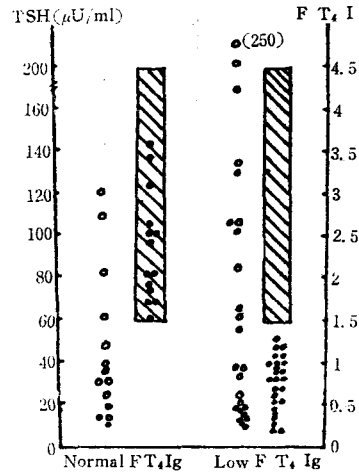


Fig. 8. Comparison of serum TSH between normal and low free T₄ Index subgroups in hypothyroidism. Shaded area is normal range of F T₄ I.
○... serum TSH ●...F T₄ I.

4. 甲狀腺 機能 低下 程度에 따른 血清 TSH 值의 比較

46例의 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자에서 前記한 Tab. 2에 의하여 血清 TSH 值의 상승만 보이고 臨床像이나 기타 檢査值는 정상인 17例를 preclinical hypothyroidism 으로 분류하였고 mild hypothyroidism

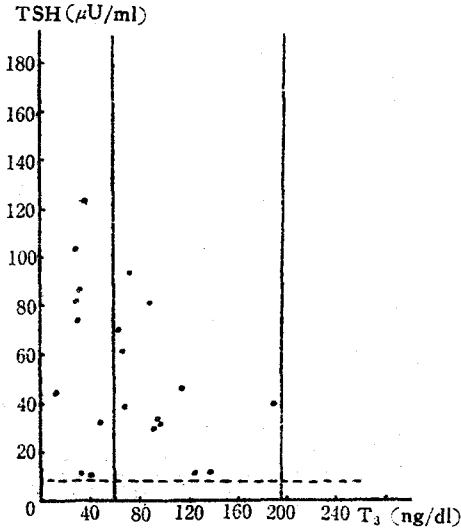


Fig. 9. Correlation between serum TSH and serum T₃ level in patients with primary hypothyroidism.

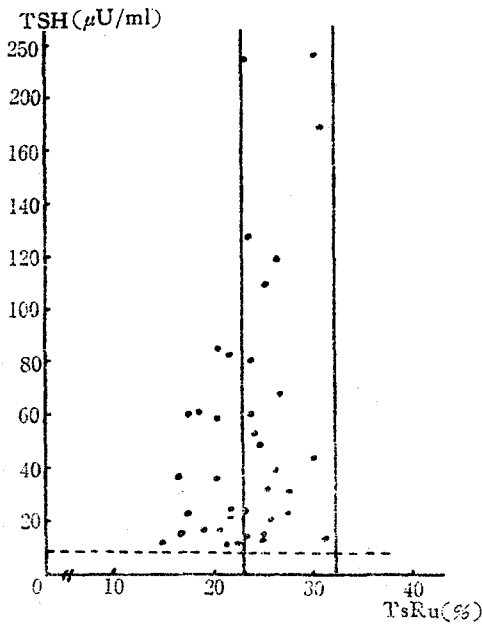


Fig. 10. Correlation between serum TSH and T₃ resin uptake in patients with primary hypothyroid.

16例, overt hypothyroidism 13例로 나누었다.

17例의 preclinical 群은 検査후의 계속 관찰에서 全例가 臨床的으로 機能低下症으로 판명된 환자들이었다.

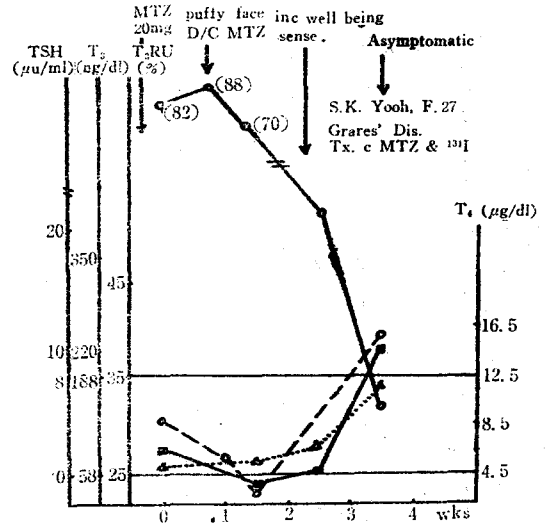


Fig. 11. An illustrative case showing preclinical hypothyroidism with normal T₄ level, confirmed thereafter by development of the clinical symptoms and elevated serum TSH levels.

○—○ : TSH ■—■ : T₄ ○---○ : T₃
△---△ : T₃RU. MTZ: Methimazole

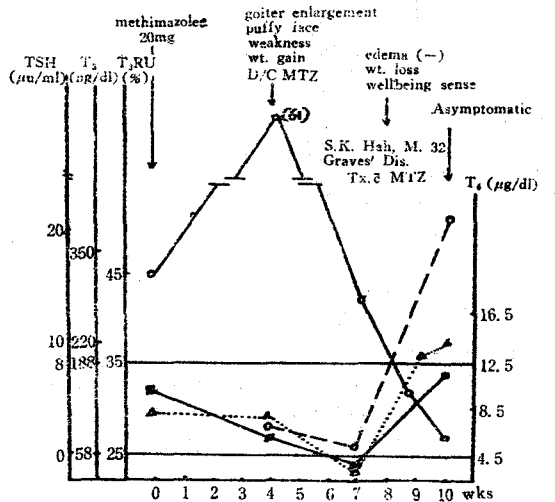


Fig. 12. An illustrative case showing preclinical hypothyroidism with normal serum T₄ level, following methimazole therapy.

○—○ : TSH ■—■ : T₄ ○---○ : T₃
△---△ : T₃RU. MTZ: Methimazole

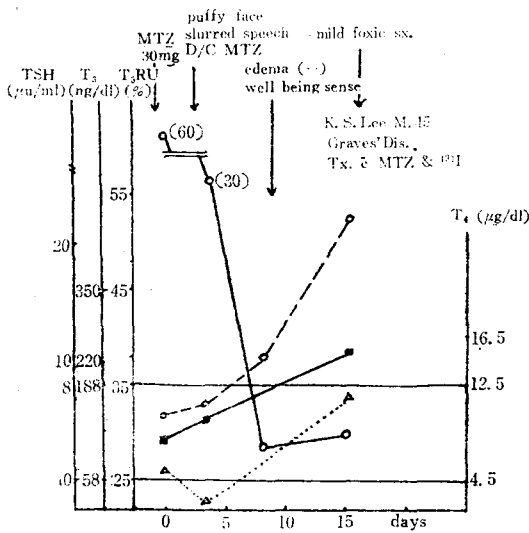


Fig. 13. An illustrative case showing mild hypothyroidism with normal serum T₄ level, developed after use of MTZ. D.C. of the drug made patient thyrotoxic thereafter.
 ○—○: TSH ■—■: T₄ ○···○: T₃
 △···△: T₃RU. MTZ: Methimazole

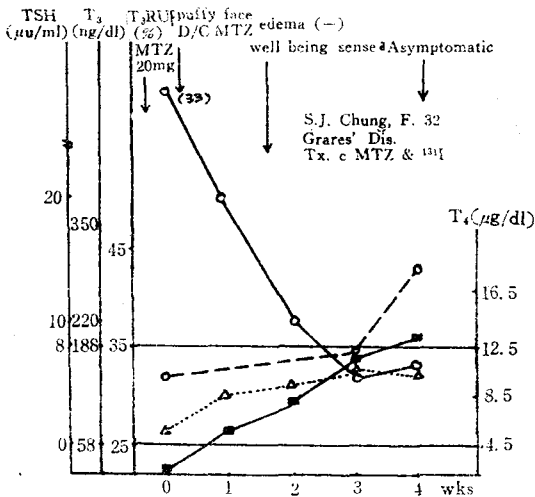


Fig. 14. An illustrative case showing mild hypothyroidism with low T₄ level, developed after use of MTZ, serum TSH levels were well correlated with the clinical findings after D.C. of MTZ.
 ○—○: TSH ■—■: T₄ ○···○: T₃
 △···△: T₃RU. MTZ: Methimazole

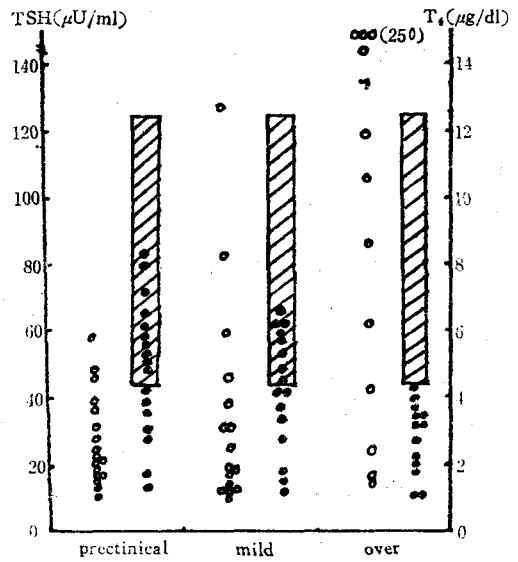


Fig. 15. Serum TSH and T₄ levels in preclinical, mild and overt hypothyroidism. Shaded area shows range of normal T₄.
 ○···serum TSH ●···serum T₄.

2例의 preclinical 및 2例의 mild 群의 症例를 보면 Fig. 11, 12 및 13, 14에서와 같이 血清 TSH 值만 높고 기타 檢査値는 정상범위내에 있었으며, 임상증상이 없거나 경미한 정도였으나 치료에 따라 증세의 소실과 血清 TSH 值의 정상복귀를 볼 수 있었다.

이들 3患者群의 血清 TSH 値는 preclinical; $28.6 \pm 14.8 \mu\text{U/ml}$, mild; $33.9 \pm 31.8 \mu\text{U/ml}$ 및 overt; $85.7 \pm 77.1 \mu\text{U/ml}$ 이었으며 血清 T₄ 値는 各各 $4.8 \pm 1.80 \mu\text{g/dl}$, $4.2 \pm 1.62 \mu\text{g/dl}$ 및 $2.8 \pm 1.50 \mu\text{g/dl}$ 이며 各患者群간의 血清 TSH 値 사이에는 유의한 차는 볼 수 없었으나 機能低下 程度가 심할수록 血清 TSH 値가 높이 상승하는 例가 많아지는 경향을 볼 수 있었다 (Table 5).

또한 各 患者群에서 血清 TSH 値와 血清 T₄ 値 사이의 관계를 圖示하면 Fig. 15에서 보는 바와 같이 pre-

Table 5. Comparison of 3 subgroups of prim. hypothyroidism

Subgroup	No. of cases	T ₄ (μg/dl) mean ± S.D.	TSH (μU/ml) mean ± S.D.
preclinical	17	4.8 ± 1.80	28.6 ± 14.8
mild	16	4.2 ± 1.62	33.9 ± 31.8
overt	13	2.8 ± 1.50	85.7 ± 77.1

linical群에서는 17例중 10例(58.8±23.8%)가 정상범위에 있었고 mild群에서는 16例중 8例(50.0±25.0%)에서 T_4 值가 정상범위에 있음을 알았으나 overt群에서는 13例 모두에서 T_4 值가 정상범위보다 낮아서 血清 TSH 值의 경우와 일치함을 알았다.

V. 考 按

1960년 Yalow 와 Berson 이 血漿 insulin 을 免疫學의 방법으로 測定할 수 있음을 報告하고 Ekins¹²⁾가 포화 分析法(saturation analysis)의 原理에 따라 血清 thyroxine 의 測定法을 발표한 것을 시초로 放射性同位元素를 追跡子로 사용하며 特異物質과 이에 對한 特異 反應物(specific reactor)과의 反應을 이용하는 소위 放射免疫測定法이 개발된 이래 醫學의 모든 분야, 特別히 內分泌學 分野에서 커다란 發展을 가져왔다.

그러나 이러한 放射免疫測定法은 그 施行方法과 試料의 선택, 被檢物의 순수성 및 抗原性 追跡子の 선택, 抗體의 개발등에 많은 문제점이 상존하는 바 앞으로의 개선점이 있으며^{15,16)}, 이미 國內에서도 자세히 소개되어^{13,14)} 現在 여러 檢査室 및 研究室에서 臨床적으로 응용하고 있다.

甲狀腺 刺戟홀몬의 放射 免疫測定은 방법상의 여러 가지 條件에 잘 부합되는 장점이 있으나 黃體化 홀몬 및 濾胞刺戟홀몬과의 사이에 交叉反應이 있음이 알려졌고¹⁷⁾, 이는 이들 홀몬의 構造上 化學적으로 同一한 α -subunit 때문인 것으로 알려졌으며 β -subunit 는 sialic acid 를 포함하는 홀몬 特異성을 나타내는 것으로 알려져 있으나 放射免疫測定으로 測定되는 것은 抗原성을 나타내는 α -subunit 인 것으로 알려져 있다.^{8,19)}

放射免疫測定法이 도입되기 전까지는 TSH 의 測定은 生物學的 測定法에만 의존하였으나 이 方法으로는 血清 TSH 濃度測定의 感度(sensitivity)가 낮은 결점이 있었으며^{20,21)}, 現在로는 使用되지 않고 있는 실정이다.

血清 thyroxine 및 triiodothyronine 등 甲狀腺 홀몬의 分泌는 TSH 의 甲狀腺에 대한 刺戟에 依한다.

一種의 polypeptide 인 이 TSH 는 甲狀腺 細胞膜(cell membrane)에 있는 특이한 受容器(specific receptor)와 결합함으로써 甲狀腺 細胞內의 adeny cyclase 를 活性化하여서 細胞內의 ATP 를 cyclic AMP 로 만들며 이 cyclic AMP 는 결국 甲狀腺 홀몬 生成의 生化學的作用을 촉진시키게 된다²²⁾.

TSH 는 腦下垂體 前葉에서 分泌되며 原發性 甲狀腺 機能 不全時 血清 TSH 值는 상승하며 이때 TRH 刺戟에 대하여 강한 反應을 보여주므로서²³⁻²⁵⁾ 原發性 및 二次性 甲狀腺 機能 低下症의 鑑別診斷에 종래에 이용하던 bovine TSH 를 사용한 TSH 刺戟試驗보다는 血清 TSH 值 測定이 훨씬 더 간편하고 정확하고 특히 小兒나 放射性 同位元素 沃素의 禁忌 환자에서 有利한 방법이라 하겠다.

放射免疫測定法이 알려진 초기에는 정상인의 血清 TSH 의 濃度는 $4 \mu\text{U/ml}$ 로서 그 上限을 $10 \mu\text{U/ml}$ 까지만 것으로 알려졌으나 최근 여러 報告에 의하여 平均 $2 \mu\text{U/ml}$ 정도이며 最高 $6\sim 8 \mu\text{U/ml}$ 로서 그 이상인 경우는 명확한 TSH 值의 상승으로 간주하게 되었다²⁶⁾. 著者の 경우에도 이와 비슷한 成績을 얻었다.

甲狀腺 機能 亢進症 환자에서 血清 TSH 值가 정상군보다 낮거나 정상범위 內의 낮은 수치에 分布하리라는 것은 血中 甲狀腺홀몬과 TSH 分泌에 "Feed Back Mechanism"이 作用한다는 사실로 미루어 볼 때 당연하다고 할 수 있으며 著者の 결과에서도 Maybey²⁷⁾ Hershman²⁸⁾ 등과 같은 成績을 얻었으며 甲狀腺 機能 亢進症의 診斷에 血清 TSH 值의 測定은 별도로 안 된다는 것을 알 수 있었다.

著者の 경우 정상인에서 연령 및 성별 차이는 볼 수 없었던바 Mayberry 등²⁷⁾은 성별차는 볼 수 없었으나 연령에 따라 어린이와 老年에서 血清 TSH 值가 높다는 報告를 한바 있으나 실제로 有意한 差는 없는 것으로 알려졌다.

甲狀腺 機能 低下症에서 血清 TSH 值의 測定은 여러 報告에 의하여 매우 중요하며 예민한 診斷方法이라고 주장되어 왔다. 臨床적으로 또는 其他 檢査上 뚜렷한 甲狀腺 機能 低下症이면서도 血清 TSH 值의 상승을 볼 수 없는 경우는 腦下垂體나 視床下部의 異常에 依한 二次性 機能低下로서 原發性 機能低下와의 좋은 對照를 보여준다²⁹⁾.

著者の 경우 確認된 4例의 腦下垂體性 機能低下症 환자 모두가 정상범위내의 血清 TSH 值를 보여 준것은 그 診斷을 뒷받침하여 준다 하겠다.

반대로 다음과 같은 몇가지 경우에는 정상 甲狀腺 機能을 가지면서도 血清 TSH 值가 상승해 있는 수가 있다^{30,31)}.

즉 첫째로 환자가 輕한 정도의 慢性 淋肥球性 甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)을 앓은 경우, 둘째로 甲狀腺 機能亢進症 환자가 抗甲狀腺劑나 放射性 沃素(¹³¹I) 治療를 받았을 경우, 셋째로 甚히 沃素가 결핍

된 地域에 살고 있는 endemic goiter 환자의 경우에서 그러한 現象을 볼 수 있다.

이것은 TSH에 대하여 甲狀腺의 反應이 충분치 못한 상태인 subclinical 한 甲狀腺 機能低下症이거나 또는 제한된 甲狀腺 豫備能(reservoir)을 의미한다고 생각된다.

Toft 等³²⁾은 放射性 同位元素(¹³¹I)로 치료한 甲狀腺 機能 亢進症환자에서 治療後 수년 경과시에도 정상 甲狀腺 機能을 나타내면서도 血清 TSH值가 상승되어 있음을 觀察하여 TSH值의 상승이 반드시 "Impending overt hypothyroidism"을 의미한다고는 할 수 없다고 하였고, 또 Toft 等³³⁾은 ¹³¹I 治療時 治療後 초기 수개월내에 나타나는 機能 低下症의 指標로는 血清 TSH值의 상승보다는 血清 T₄值의 低下가 더 예민하다는 報告를 한바 있으나 다른 側面으로 볼때 "impending" 또는 "preclinical" 한 機能 低下症의 경우 血清 TSH值의 상승은 매우 중요한 診斷的 的의를 가진다는 것은 잘 알려진 사실이다²⁴⁾.

著者の 경우에도 이러한 經驗은 여러번 있었으며 앞에 소개한 몇 症例를 보면 Fig. 11, 12에서 보는바와 같이 抗甲狀腺劑를 投與中이던 機能 亢進症 환자에서 臨床 症狀이나 기타 檢査值의 異常이 없고 단지 정상이거나 또는 약간 낮은 血清 T₄值를 보이며 血清 TSH值의 상승이 있는 preclinical 한 機能 低下症을 觀察할 수 있었으며, Fig. 13, 14에서도 輕한 症勢만 있는 初期의 機能 低下症을 早期發見하여 治療 방침을 얻을 수 있었다.

이러한 예로 보아 放射性 同位元素나 抗 甲狀腺劑로 治療받은 甲狀腺 機能 亢進症 환자의 경우에는 一定期間의 경과후 血清 TSH值의 測定으로서 機能 低下症으로의 移行을 早期 發見하는 것이 필요하다고 생각된다.

甲狀腺 機能 低下症의 治療時 甲狀腺 홀몬의 投與量의 결정과 治療效果의 判定은 종래에는 주로 臨床症狀을 基準으로 하였으며, ¹³¹I의 甲狀腺 攝取率, 血清 PBI 等의 測定을 여러번 시행하였고, 최근에 와서 放射免疫測定法 等의 方法의 발달로 T₄, T₃ 等의 甲狀腺 홀몬의 血清 濃度의 直接的인 測定이 가능하여 지므로 血清 T₄, T₃의 測定으로 治療效果를 判定하는 것이 좋다고 하나 投與하는 hormone 劑의 종류에 따라 그 결과가 一定치 않으며 方法상의 여러가지 문제도 복잡하며, 정확도에서도 문제점이 많았다³⁴⁾.

Wahlberg 等³⁵⁾은 Effective Thyroxine Ratio (ETR) 및 血清 TSH值를 이용하여 治療效果를 判定하는 것이 가장 좋다고 추천하고 있다.

著者の 경우 甲狀腺 홀몬을 投與하면서 주기적인 血

清 TSH值의 測定은 治療效果의 判定은 물론 Fig. 3, 4의 症例에서 볼 수 있는 것과 같이 投與量의 결정에도 상당히 신빙성이 있는 指標가 된다고 할수 있다.

著者の 觀察에 의하면 평균 體重인 경우 甲狀腺 機能 低下症 환자는 대개 desiccated thyroid 1 grain으로 충분한 경우가 많았고 종래까지 일반적으로 권장되어온 2 grain을 필요로 하는 예는 매우 적었다. 따라서 甲狀腺 機能 低下症의 治療에는 desiccated thyroid 1 grain/day를 投與하면서 臨床象과 T₃, T₄, ETR 等 및 血清 TSH值를 測定하여 이로써 충분한 治療가 안 될 때에는 適正量까지 增量하도록 해야할 것이나 그 관찰기간이라든가 또는 임상증세의 변동에 관한 한 앞으로도 계속 고려되어야 할 것이라고 생각된다.

甲狀腺 機能 低下症에서 血清 T₃值는 血清 T₄值보다는 그 診斷的 가치가 적은 것으로서³⁶⁾ 機能 低下症임에도 불구하고 정상범위의 T₃值를 보이는 경우가 많으며³⁷⁾ 그 이유로는 血清內 T₄가 組織에서 作用할때 T₃로 전환되어 이용된다는 점과 또 상승된 血清 TSH值에 의하여 甲狀腺 組織의 홀몬 生成이 촉진되어 있기 때문이라고 할 수 있다³⁸⁾.

따라서 甲狀腺 機能 低下症에서 血清 TSH值와 血清 T₃值와의 비교에서 뚜렷한 相關 關係를 볼 수 없었던 것은 上記한 바와 같은 이유라고 할 수 있겠으며 本教室에서 發表한 報告에서도 같은 결과를 볼 수 있었다³⁶⁾. 한편 血清 T₄值는 血清 TSH值와 매우 밀접한 관계에 있다는 報告도 있으나³⁹⁾, 著者の 경우에서는 甲狀腺 機能 低下症에서의 血清 T₄值의 診斷的 價치는 그 신빙도가 그리 높지 않아서 최최한도로는 약 40%까지 틀린 확률이 있는 것으로 나타났으며, 이는 free T₄ index로 따져 보아도 비슷한 결과였다.

특히 Fig. 15에서 보는 바와 같이 甲狀腺 機能 低下의 정도에 따라서 血清 T₄值의 變化를 보면 overt hypothyroidism에서는 全例에서 정상이하의 血清 T₄值를 보이나 그 정도가 경할수록 血清 T₄值가 정상범위내에 있을 가능성이 높아 지므로써 임상적으로 경미한 증세만을 보이거나 특히 ¹³¹I 치료후의 "impending" 한 甲狀腺 機能 低下症의 경우에 血清 TSH值의 測定이 血清 T₄值보다는 상대적으로 훨씬 높은 진단적 的의를 지닌다고 할 수 있겠다.

반면 血清 T₄值에 對한 血清 TSH值의 분포범위가 매우 넓은 것은 前述한 바 있는 TSH의 化學 構造때문이 아닌가 한다.

즉, 腦下垂體에서 分泌되는 TSH가 全部 完全한 構造를 갖추지 못하고 α-subunit 나 β-subunit 만으로 존재하는 경우 生物學的 活性이 없는 α-subunit는 抗原

도 가지고 있는 관계로 放射免疫測定에 의해 測定이 되나 홀몬으로서의 活性을 가진 β -subunit는 測定이 되지 못하기 때문이라고 생각되며, β -subunit에 對한 免疫反應을 이용하여 血清 TSH值를 測定하려는 試圖도 있는 것으로서 앞으로 究明되어야 할 문제로 남아 있다.

V. 結 論

放射免疫測定法을 이용하여 서울大學校 醫科大學 附屬病院 內科 同位元素室에서 觀察한 各種 甲狀腺 疾患 환자 135名과 정상 대조군 98名을 對象으로 하여 血清 TSH值를 測定하여 甲狀腺 機能상태의 변동에 따른 血清 TSH值의 변화와 그 診斷的 가치를 보기 위하여 各種 甲狀腺 機能 檢査值 및 臨床 증세와 比較 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 정상 對照群의 血清 TSH值는 $<1.3 \sim 8.0 \mu\text{U/ml}$ 이었고, 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자는 全例가 正常對照群보다 높았다.

2) 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자의 診斷에서 血清 TSH值의 測定은 全例에서(100%) 상승되어 血清 T_4 值($75.0 \pm 12.2\%$), free T_4 index ($64.2 \pm 15.2\%$), 血清 T_3 值($41.0 \pm 21.0\%$) 및 T_3 resin uptake ($41.1 \pm 15.8\%$)보다 더 진단적 의의가 있었다.

3) 뚜렷한 臨床 증세를 보이는(evert) 甲狀腺 機能 低下症에서는 血清 TSH值나 血清 T_4 值는 모두 診斷에 의의가 있었으나 輕한 증세의 (preclinical 혹은 mild)機能 低下症에서는 血清 T_4 值($41.2 \pm 23.8\%$, $50.0 \pm 25.0\%$)는 그 診斷的 의의가 낮아졌다.

4) 原發性 甲狀腺 機能 低下症 환자의 치료시 1 grain의 desiccated thyroid의 投與로서 대부분의 경우($76.9 \pm 23.4\%$) 血清 TSH值가 정상범위로 돌아 왔으며 血清 TSH值의 주기적인 측정으로 치료효과를 判定하는 데 도움이 됐다.

5) 放射性 同位元素 沃素나 抗甲狀腺劑에 의한 甲狀腺 機能 亢進症 환자의 치료시 血清 TSH值의 測定은 甲狀腺 機能 低下症으로서 發現을 早期 발견할 수 있었으며 그 치료방침의 결정에 중요한 지표가 되었다.

참 고 문 헌

1) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J. Clin. Invest. 9:1157, 1960.*

- 2) Odell, W.D., Wilbur, J.F. and Paul, W.E.: *Radioimmunoassay of human thyrotropin in human serum. J. Clin. Endocr. Metab. 25: 1179, 1965.*
- 3) Utiger, R.D.: *Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. J. Clin. Invest. 44:1277, 1965.*
- 4) Kurata, R.: *The principles and the method of the radioimmunoassay. Kor. J. Nucl. Med. 4:11, 1970.*
- 5) Ontjes, D.A. and Ney, R.L.: *Tests of anterior pituitary function. Metabolism. 21:159, 1972.*
- 6) Rosenberg, I.N.: *Evaluation of the thyroid function. New Engl J. Med: 286:924, 1972.*
- 7) Utiger, R.D.: *Thyrotropin radioimmunoassay: Another test of thyroid function. Ann. Int. Med. 74:627, 1971.*
- 8) May, P.B., and Donabedian, R.K.: *Thyrotropin releasing hormone (TRH) mediated thyroid-stimulating hormone (TSH) release from human anterior pituitary tissue in vitro. J. Clin. Endocr. Metab, 36:607, 1973.*
- 9) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬: 甲狀腺機能亢進症의 臨床의 診斷에 關한 研究, 大韓核醫學會雜誌: 第7卷 第1號(15), 1973.
- 10) 高昌舜, 李弘揆, 盧興圭, 李文鎬: 甲狀腺 刺戟 홀몬의 放射免疫測定法, 大韓核醫學會雜誌, 第6卷, 第2號, (103), 1972.
- 11) Odell, W.D. Wilbur, I.F. and Utiger, R.D.: *Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. Rec. Prog. Horm. Res. 23:47, 1967.*
- 12) Ekins, R.P.: *The estimation of thyrosin in human plasma by electrophoretic technique. Clin. Chem. Acta. 5:453, 1960.*
- 13) 高昌舜: 放射免疫測定法의 原理, 大韓內科學會雜誌, 第17卷, 第11號, (793), 1974.
- 14) 李弘揆: 腦下垂體 前葉 홀몬, 大韓內科學會雜誌, 第17卷, 第11號, (801), 1974.
- 15) Catt, K.J.: *Growth hormone. Lancet. I. 93, 1970.*
- 16) Catt, K.J., Niall, H.D. and Tregear, W.D.: *Solid phase radioimmunoassay of human growth hormone. Biochem. J. 100:31, 1966.*

- 17) Kirkham, K.E., Hunter, W.M., Jeffery, F.H. and Bennie, J.G.: *Measurement of thyroid stimulating hormone in vitro. in "In vitro procedures with Radioisotopes in Medicine". I.A.E.A. 1970.*
- 18) Liao, P.H. and J.G.: *The Presence of common type of subunit in bovine thyroid stimulating and luteinizing hormones. J. Biol. Chem. 245:3275, 1970.*
- 19) Amir, S.M.: *Dissociation of glycoprotein hormones. A review of recent studies of their subunits. Acta. Endocr, 70:21, 1972.*
- 20) Mckenzie, J.M.: *The bioassay of thyrotropin in serum. Endocr, 63:372, 1957.*
- 21) Hershman, J.M.: *Different slopes of the dose response curves of human and bovine TSH in the McKenzie bioassay. Endocr, 86:1004, 1970.*
- 22) Amir, S.M., Carraway, T.F. and Kohn, L.D.: *The binding of thyrotropin to isolated bovine thyroid plasma membranes. J. Biol. Chem. 248:4092, 1973.*
- 23) Fleischer, N., Lorente, M., Kirkland, J., et al.: *Synthetic thyrotropin releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. J. Clin. Endocr. Metab. 34:617, 1972.*
- 24) Haigler, E.D., Jr., Pittman, J.A., Jr., Hershman, J.M., et al.: *Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. J. Clin. Endocr. Metab. 33:573, 1971.*
- 25) Root, A.W., Synde, P.J., Rezvani, I., et al.: *Inhibition of thyrotropin releasing hormone mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. J. Clin. Endocr. Metab. 36:103, 1973.*
- 26) Carlson, H.E. and Hershman, J.M.: *The hypothalamic pituitary thyroid axis. Med. Clin. N. Amer. 59:1054, 1975.*
- 27) Mayberry, W.E., Gharib, H., Bilstad, J.M. and Sizemore, G.W.: *Radioimmunoassay of human thyrotropin. Clinical value in patients with normal and abnormal thyroid function. Ann. Int. Med. 74:471, 1971.*
- 28) Hershman, J.A.: *Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. Ann. Int. Med. 74:481, 1971.*
- 29) Hall, R., Ormston, B.J., Besser, G.M.: *The thyrotropin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus. Lancet. 1:759, 1972.*
- 30) Buttfeld, I.H., Hetzel, B.S. and Odell, W.D.: *Effect of ionized oil on serum thyrotropin determined by immunoassay in endemic goiter subjects. J. Clin. Endocr. 28:1664, 1968.*
- 31) Emerson, C.H. and Utiger, R.D.: *Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion. New. Engl. J. Med. 287:328, 1972.*
- 32) Toft, A.D., Barnes, E.W., Hunter, W.M. and Seth, J.: *Raised plasma TSH levels in thyrotoxic patients treated with ¹³¹I. Lancet. II. 644, 1973.*
- 33) Toft, A.D. Seth, J., Hunter, W.M. and Irvine, W.J.: *Plasma TSH and serum thyroxine in patients becoming hypothyroid in the early months after ¹³¹I. Lancet 2:704, 1974.*
- 34) Refetoff, S.: *Thyroid hormone therapy: Med. Clin. N. Amer. 59:1147, 1975.*
- 35) Wahlbery, P. and Carlsson, S.A.: *Effective thyroxine ratio (ETR) and thyrotropin as indicators in the treatment of hypothyroidism. Acta. Med. Scand, 197:113, 1975.*
- 36) 李鉉雨, 高昌舜, 李文鎬 : 各種 甲狀腺疾患에서의 血中 T₃ 放射免疫 測定에 診斷的 意義. 大韓核醫學會雜誌, 第9卷, 第1號. 31, 1975.
- 37) Larsen, P.R.: *Triiodothyronine: Review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man. Metab. 21:11, 1972.*
- 38) Braverman, L.E., Ingbar, S.H. and Sterling, K.: *Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. J. Clin. Invest. 49:855, 1970.*
- 39) Evered, D.C., Ormston, B.J. Smith, P.A., Hall, R. and Bird, T.: *Grades of hypothyroidism. Brit. Med. J. 1:657, 1973.*