

妊娠中 遊離Thyroxine (T₄)의 動態

慶北大學校 醫科大學 核醫學科

李 圭 寶

全南大學校 醫科大學 核醫學室

金 支 烈

= Abstract =

An Evaluation of Thyroid Hormones (T₄, T₃, & Free T₄) Concentrations During Pregnancy

Kyu Bo Lee, M.D. and Ji Yeul Kim, Ph.D.

Kyungpook National University Hospital and Chunnam National University Hospital

Serum concentrations of T₄, T₃, and free T₄ were measured by radioimmunoassay in normal pregnant women at each trimesters, in postpartum women, and cord blood of neonates.

Total T₄ were increased during pregnancy, remarkably high in the first trimester, and also somewhat increased in postpartum, and normal in neonate.

Total T₃ were in normal range during pregnancy, but increased in postpartum, whereas decreased in neonate.

Free T₄ were decreased in 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, however normal in postpartum and neonate.

緒 論

甲狀腺機能檢査法 가운데 血中甲狀腺 hormone인 T₄, T₃, 및 遊離 T₄의 放射免疫測定法(RIA)에 依한 測定은 가장 예민한 檢査法의 하나로 認定되고 있으며, 實際 많이 施行되고 있다. 血清遊離 T₄의 濃度는 大體로 總 T₄의 濃度와 比例하기도 하나 細胞膜透過性이 높아 組織內의 甲狀腺 hormone 水準과의 相關性이 좋아서 더욱 銳敏하게 個體의 代謝狀態를 반영한다고 알려져 있다¹⁾. 妊娠中에 血中 總 T₄의 濃度가 增加한다는 것은 thyroxine binding globulin(TBG)의 上昇과 더불어 잘 알려진 事實이며, 이와 더불어 甲狀腺機能亢進症의 所見, 即 基礎代謝率(BMR)의 上昇, 甲狀腺肥大, ¹³¹I의 甲狀腺攝取率增加 등이 있다는 것도 오래 전 부터 認定되어온 事實이었다^{1~3)}. T₃의 濃度는 妊娠中에 增加하고 遊離 T₄의 濃度는 正常이라고 알려져 있어 妊娠中 甲狀腺機能亢進症은 없다고 한다. 그러나 Selenkow⁴⁾의 成績에서는 遊離 T₄가 正常 내지 오히려 減少한 바 있어 一定하지가 않았다. 따라서 正常

妊娠中에 甲狀腺機能亢進症의 所見과 症狀이 發生할 수 있기에 甲狀腺機能檢査를 評價하기란 쉽지 않으나 遊離 T₄의 變動에 注視했다⁵⁾.

著者들은 韓國에서 妊娠中에 遊離 T₄值가 어떠한지 觀察하고자 正常妊婦, 產母 및 新生兒 그리고 正常女性對照群에서 甲狀腺 hormones(T₄, T₃, 및 遊離 T₄)를 測定하여 檢討한 바 있어 이를 報告하고자 한다.

觀察對象 및 方法

1980年 2月부터 1981年 2月사이에 甲狀腺疾患이나 他疾患이 없는 正常妊娠婦人 初期 9例, 中期 7例, 末期 7例, 出産後 30分以內의 產母 11例 및 新生兒 11例를 對象으로 하였고 對照群으로서 妊娠하지 않은 20~50歲사이의 正常女性 8例를 檢査하였으며 血液은 成人에서 靜脈血, 新生兒에서는 臍帶血液을 取하였다.

T₄, T₃ 및 遊離 T₄의 濃度는 Travenol Laboratories社의 gamma coat¹²⁵I(T₄, T₃, & free T₄) kit를 使用하여 放射免疫測定法으로 檢査하였는데 gamma counter는 Backman의 Biogamma II를 使用했다.

觀察結果

正常對照群, 妊娠 3分期別, 分娩直後, 그리고 新生兒의 血清中 T_4 , T_3 및 遊離 T_4 의 濃度는 第1表에서와 같다. 即 T_4 濃度는 正常女性에서 $7.3 \pm 1.5 \mu\text{g}\%$ (mean \pm S.D.)였으며 妊娠初期에 $15.7 \pm 2.2 \mu\text{g}\%$ 로 對照群의 2배로 增加 ($p < 0.001$)하였고, 妊娠中期에도 $14.9 \pm 1.3 \mu\text{g}\%$ 로 增加 ($p < 0.001$)하였고, 妊娠末期에도 $14.7 \pm 1.4 \mu\text{g}\%$ 로 增加 ($p < 0.01$)하였다. 分娩直後에는 $10.0 \pm 2.7 \mu\text{g}\%$ 로 增加 ($p < 0.05$)하였으나, 新生兒에서는 $7.2 \pm 1.6 \mu\text{g}\%$ 로 正常範圍에 있었다. T_3 는 正常群에서 $89.8 \pm 33.6 \text{ng}\%$ 였으며 妊娠初期에 $70.0 \pm 11.5 \text{ng}\%$, 妊娠中期에 $67.1 \pm 9.1 \text{ng}\%$, 그리고 妊娠末期에 $65.0 \pm 9.7 \text{ng}\%$ 로 正常범위였으며 分娩直後에는 180.0

$\pm 40.0 \text{ng}\%$ 로 增加 ($p < 0.001$)되었으며 新生兒에서는 $53.7 \pm 15.4 \text{ng}\%$ 로 減少 ($p < 0.05$)되었다. 遊離 T_4 의 濃度는 正常群에서 $1.9 \pm 0.5 \text{ng}\%$ 였으며 妊娠初期에는 $1.5 \pm 0.3 \text{ng}\%$ 로 正常範圍였으나 妊娠中期에 $1.2 \pm 0.3 \text{ng}\%$, 및 妊娠末期에 $1.2 \pm 0.2 \text{ng}\%$ 로서 妊娠中期과 末期에서 減少 ($p < 0.01$)되었으며 分娩直後에는 $1.5 \pm 0.4 \text{ng}\%$, 新生兒에서는 $1.6 \pm 0.3 \text{ng}\%$ 로서 各各 正常範圍였다.

이들의 成績에서 妊娠分期別, 分娩直後 및 新生兒의 血中濃度를 比較하기 爲하여 圖示해 보면 T_4 濃度는 第1圖에서와 같이 全妊娠期間中이나 分娩直後에는 正常群에 比하여 增加되어 있었으며 特히 妊娠初期에 가장 높았고 時日이 經過함에 따라서 점차 減少하는 傾向을 볼 수 있었다. T_3 濃度는 第2圖에서와 같이 妊娠期間中에서는 다소 낮았으나 正常範圍였고, 分娩直

Table 1. The Status of Serum T_4 , T_3 , and Free T_4 Levels in the Pregnancy Trimesters, Postpartum, Neonate, and normal Control Women

Group	No.	T_4 (mean \pm S.D. $\mu\text{g}\%$)	T_3 (mean \pm S.D. $\text{ng}\%$)	Free T_4 (mean \pm S.D. $\text{ng}\%$)
Control	8	7.3 ± 1.5	89.8 ± 33.6	1.9 ± 0.5
Pregnancy:				
1st Trimester	9	$15.7 \pm 2.2^{***}$	70.0 ± 11.5	1.5 ± 0.3
2nd Trimester	7	$14.9 \pm 1.3^{***}$	67.1 ± 9.1	$1.2 \pm 0.3^{**}$
3rd Trimester	7	$14.7 \pm 1.4^{**}$	65.0 ± 9.7	$1.2 \pm 0.2^{**}$
Postpartum	11	$10.0 \pm 2.7^*$	$180.0 \pm 40.0^{***}$	1.5 ± 0.4
Neonate	11	7.2 ± 1.6	$53.7 \pm 15.4^*$	1.6 ± 0.3

Significant difference from normal control group:
 ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$

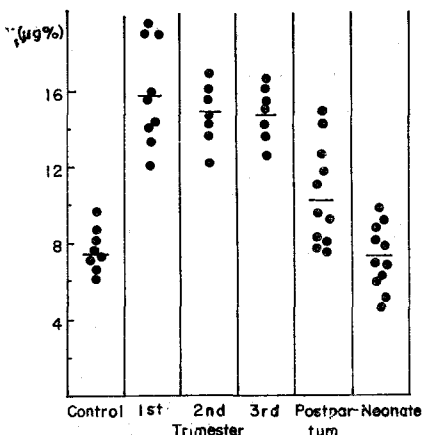


Fig. 1. The changes of serum T_4 levels during pregnancy. The middle line of each column represents the mean.

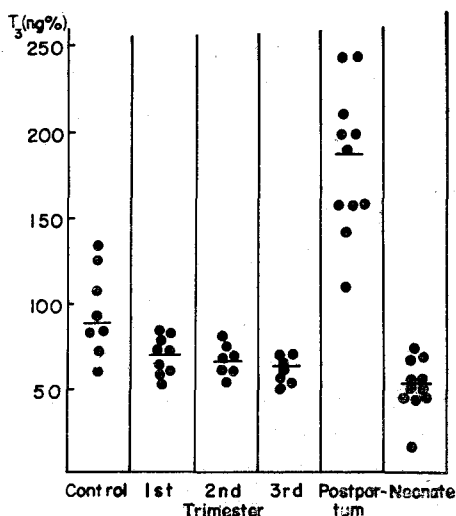


Fig. 2. The changes of serum T_3 levels during pregnancy. The middle line of each column represents the mean.

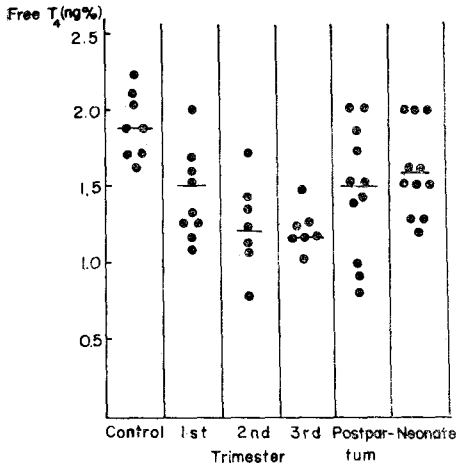


Fig. 3. The changes of serum free T₄ levels during pregnancy. The middle line of each column represents the mean.

後에 增加되어 있었고, 新生兒에서는 오히려 減少되어 있었다. 遊離 T₄의 濃度는 第3圖에서와 같이 妊娠初期에는 다소 낮은 正常範圍였으나, 妊娠中期와 末期에 減少되었고 分娩直後나 新生兒에서는 正常範圍였다.

總括 및 考察

妊娠時에 甲狀腺의 變化는 腺肥大가 흔히 發生하고, TBG의 上昇과 더불어 Thyroxine의 增加가 뚜렷하다고 알려졌고, 基礎代謝率이 增加하여 臨床的 甲狀腺機能亢進症의 비슷한 所見이 나타난다고 하나^{1~3)}, 實際로 病的인 甲狀腺機能亢進症의 發生頻度는 非妊娠時에 比하여 높지 않다고 하며 오히려 Graves病이 있는 患者가 妊娠이 되면 甲狀腺中毒症狀이 改善된다고指摘했다²⁾.

妊娠中에 甲狀腺機能檢査所見이 變化가 있는데 TBG의 上昇, 血中 T₄의 增加, PBI의 增加, T₃의 增加, 및 ¹³¹I의 甲狀腺攝取率의 增加가 있으나 T₃ resin攝取의 正常 내지 減少가 있고, 遊離 T₄는 正常值에 머물므로서^{1~3)}, 妊娠中에 甲狀腺機能亢進症의 發生이 일어나지 않고 正常甲狀腺機能을 유지한다고 알려져 있다. 그러나 Selenkow⁴⁾ 등은 妊娠中에 遊離 T₄는 正常 또는 減少된다고 報告했으며, Prout⁵⁾는 妊娠中에 甲狀腺機能檢査는 遊離 T₄나 T₃ resin攝取檢査를 할 것을 강조했다. 著者들의 檢討에서 妊娠中 血清 T₄值은 期待했던 바와 같이 正常에 比하여 2倍以上 增加되었으며 특히 妊娠初期에 가장 높았다. 그러나 T₃值은 正常범위에서 다소 낮았는데, 妊娠中 T₃가 增加된다는 일반적

인 見解^{1~3)}와 多少 差異가 있었다.

遊離 T₄는 妊娠의 中期와 末期에 有意하게 低下되었고 一般的인 見解^{1~3)}로서는 妊娠中 正常範圍라는데 比하여 差異가 있었는데, Selenkow⁴⁾ 등의 成績에 加해서 나타났다. Dowling 등⁶⁾은 妊娠時에 血中 T₄가 높지만 非妊娠時와 妊娠時의 1日 T₄ turnover는 體表面因子를 고려한다면 同一하다고 했으며, Schimmel 등⁷⁾은 T₃는 T₄보다 TBG와 結合력이 弱하면서 末梢組織에 hormone 効果는 T₄보다도 強力하게 作用하며 또한 T₃의 20%는 甲狀腺에서 生成되고, 80%는 末梢 即, 肝, 腎 등의 組織에서 T₄로부터 脫沃素化作用에 依해서 生成된다고 하고, T₄는 보다 더 効果的인 T₃의 prohormone으로서의 機能을 強調한 바 있다. 또한 T₃의 濃度는 急性疾患 내지 饑餓狀態에서도 減少할 수 있는 것이어서 著者들의 例에서 減少한 것은 脫沃素化反應의 減少인지 組織內로 移行이 增加한인지 究明하기는 困難하다. 아직까지 妊娠中의 T₃의 役割에 關해서는 不明한 점이 많다고^{2,4)}한다. Oppenheimer⁸⁾ 등은 遊離 T₄가 T₄에 比하여 末梢組織細胞膜의 透過력이 強한 고로 患者의 甲狀腺機能을 反影하는데 크게 參考가 되며 妊娠中에 T₄는 增加해 있어도 遊離 T₄는 正常值었다고 하였다. 그러나 그때의 檢査法은 equilibrium dialysis 方法이었다. 著者들은 放射免疫測定法으로 遊離 T₄值가 妊娠中期와 末期에서 有意하게 低下되었음을 미루어 보아 비록 甲狀腺이 正常인 妊婦에게 施行했을지라도, 여러學者들^{4,6,9,10)}이指摘한 바와 같이 甲狀腺中毒患者가 妊娠中期나 末期에 中毒症狀이 改善된다는 事實을 證明하는 뒷 반침이 되지 않을까 생각된다.

分娩直後의 產母와 新生兒의 甲狀腺 hormone은 臍帶血의 T₄ 및 T₃가 產母의 T₄ 및 T₃보다 낮은 點으로 미루어 보아 甲狀腺 hormone은 胎盤透過가 매우 僅少하다고 한다^{11,12)}. T₄值은 產母에서 臍帶血中值보다 높다고 報告된^{13,14)} 경우도 있고 兩者間에 別差異가 없다는 報告도¹⁵⁾ 있으나, Erenberg¹⁶⁾의 成績에서는 T₄ 및 T₃공히 母體血中에서 臍帶血中에서 보다 높았으며 특히 T₄는 母體血에서 臍帶血에서 보다 월등히 높았다. 著者들의 成績에서 T₄值은 母體血에서 有意하게 높았으며 특히 T₃值은 2倍以上 높았은 反面에 新生兒에서는 오히려 T₃가 有意하게 減少되어 있었다.

胎兒에서 T₃值가 낮고 反面에 rT₃가 높다는 事實은 Chopra 등¹⁷⁾의 연구에서 밝혀진 바와 같이 胎生期에서 T₃代謝消失率이 높는데 比하여 T₄의 脫沃素化反應에 依한 T₃生産率은 低調한고로 新生兒에서는 T₃가 낮은 것은 首肯이 가는 일이다. Fisher¹⁸⁾의 研究에서 新生

兒가 24~48時間후에 TSH의 增加로 因하여 過甲狀腺 hormone血症이 생기는 生理的現象이 있는데, 이는 Abuid等¹⁹⁾에 依해서도 確認되었다. 即 生後 90分後에 臍帶 T_3 値는 急上昇하였는데 이는 TSH의 增加에 起因한다고 했다. 著者들의 新生兒臍帶血 T_3 値는 出生直後였기 때문에 胎生期的 연속으로 T_3 低下狀態를 반영했다고 본다. 產母에 比하여 新產兒에서 遊離 T_4 値의 平均値가 若干높았으나 兩者에서 모두 正常범위였는데 이는 다른 學者들의 報告^{13,20,21)}와 비슷하였다.

要 約

甲狀腺 hormone인 T_4 , T_3 , 및 遊離 T_4 値를 妊娠 3分期別, 分娩直後, 그리고 新生兒의 臍帶血에서 測定 (RIA)한 結果 다음과 같은 成績을 얻었다.

1) 妊娠中 血清 T_4 値는 正常對照群에 比하여 높았으며 分娩直後에는 若干 높았으나 新生兒에서는 正常이었다.

2) 血清 T_3 値는 妊娠中에 正常範圍였으나, 分娩直後에 正常의 2倍以上 上昇했으며 新生兒에서는 正常對照群에 比하여 低下되었다.

3) 血清遊離 T_4 値는 妊娠中期와 末期에서 有意하게 低下되었고 分娩直後나 新生兒에서는 正常이었다.

따라서 여러 學者들이 報告한^{2,4,5,9,10)}바와 같이 甲狀腺中毒症患者가 妊娠이 된다면 中毒症狀이 改善된다는 事實을 著者들은 有效 hormone인 T_3 의 低正常範圍에 머무는 것과 遊離 T_4 가 低下되는 것으로 說明될 可能性을 提示하는 바이다.

(本 論文을 校閱해 주신 黃基錫先生님께 感謝 드립니다)

REFERENCES

- 1) Degroot, L.J.: *Endocrinology*. 1st Ed., Grune & Stratton, Inc., New York, 1979.
- 2) Innerfield, R. and Hollander, C.S.: *Thyroidal complications of pregnancy*, MCNA, 61:67, 1977.
- 3) Burrow, G.N.: *The thyroid in pregnancy*. MCNA, 59:1089, 1975.
- 4) Selenkow, H.A., Birnbaum, M.D., and Hollander, C.S.: *Thyroid function and dysfunction during pregnancy*. *Clin. Obstet. Gynec.* 16:66, 1973.
- 5) Prout, T.E.: *Thyroid disease in pregnancy*. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 122:669, 1975.
- 6) Dowling J.T., Appleton, W.G., and Nicoloff, J.T.: *Thyroxine turnover during human pregnancy*. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 27:1749, 1967.
- 7) Schimmel, M. and Utiger, R.D.: *Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones: Review of recent findings and their clinical implications*. *Ann. Int. Med.*, 87:760, 1977.
- 8) Oppenheimer, J.H., Squef, R., Surks, M.I., and Hauer, H.: *Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic technique. Alterations in nonthyroidal illness*. *J. Clin. Invest.*, 42:1769, 1963.
- 9) Komins, J.I., Synder, P.J. and Schwartz R.H.: *Hyperthyroidism in pregnancy*. *Obstet. Gynec. Survey* 30:527 1975.
- 10) Werner, S.C.: *Two panel discussion on hyperthyroidism. Hyperthyroidism in the pregnant woman and the neonate*. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 27:1637, 1967.
- 11) Fisher, D.A.: *Thyroid function in the fetus and newborn*. *MCNA*, 59:1099, 1975.
- 12) Gardner, L.I.: *Endocrine and genetic diseases of childhood and adolescence*. 2nd Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, and Toronto, 1975.
- 13) Czernichow, P., Greenberg, A.H., Tyson, J., and Blizzard, R.M.: *Thyroid function studies in paired maternal cord sera and sequential observations of thyrotropic hormone release during the first 72 hours of life*. *Pediatr. Res.*, 5:53, 1971.
- 14) Lemarchand-Beraud, T., Genazzani, A.R., Bagnoli, F., and Casoli, M.: *Thyroid function in the premature and the full term newborn*. *Acta Endocr.*, 70:445, 1972.
- 15) Lieblich, J.M. and Utiger, R.D.: *Triiodothyronine in cord serum*. *J. Pediatr.*, 82:290, 1973.
- 16) Erenberg, A., Phlelps, D.L., Oh, W., et al.: *Total and free thyroxine and triiodothyrdnine concentrations in the newborn period*. *Pediatrics* 53:211, 1974.
- 17) Chopra, I.J., Sack, J., and Fisher, D.A.: 3, 3',

- 5'-Triiodothyronine (reverse T₃) and 3,3',5-triiodothyronine (T₃) in fetal and adult sheep: Studies of metabolic clearance rates, serum binding, and thyroidal content relative to thyroxine. Endo., 97:1080, 1975.*
- 18) Fisher, D.A. and Odell, W.D.: *Acute release of thyrotropin in the newborn. J. Clin. Invest., 48:1670, 1969.*
- 19) Abuid, J., Stinson, D.A., and Larsen, P.R.: *Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increase in these hormone following delivery. J. Clin. Invest., 52:1195, 1973.*
- 20) Fisher, D.A., Odell, W.D., Hobel, C.J., and Garza, R.: *Thyroid function in the term fetus. Pediatr., 44:526, 1969.*
- 21) Marks, J.F., Hamlin, M., and Zack, P.: *Neonatal thyroid function. II. Free thyroxine in infancy. J. Pediatr., 68:559, 1966.*
-