

비갑상선 중증 질환에서 혈청 fT_3 와 rT_3 의 변화에 관한 연구

충남의대 내과학교실

이 종 화 · 김 주 옥 · 유 철 재
문 윤 성 · 신 영 태 · 노 흥 규

=Abstract=

A Study on Changes of Serum fT_3 and rT_3 Concentration in Nonthyroidal Critical Illness

Jong Wha Lee, M.D., Ju Ock Kim, M.D., Cheol Jae Yu, M.D., Youn Sung Moon, M.D.
Young Tae Shin, M.D. and Heung Kyu Ro, M.D.

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

Recently changes in thyroid physiology during acute and chronic medical illness were demonstrated.

The serum fT_3 , rT_3 , T_4 , T_3 , fT_4 and TSH concentration were measured by radioimmunoassay method in 49 patients with critical illness and 10 normal subjects to assess the change of thyroid function in critical illness.

The results were as follows;

1) The mean serum fT_3 concentration was 6.68 ± 1.05 pmol/ml in normal subjects while in patients with critical illness the serum fT_3 concentration was significantly lowered to 1.55 ± 1.15 pmol/ml ($p < 0.001$).

2) The mean serum rT_3 concentration was 0.22 ± 0.44 ng/ml in normal subjects and 0.42 ± 0.37 ng/ml in patient with critical illness. There was increment in critically ill patients as compared to normal subjects but no statistically significant difference ($p > 0.05$).

3) The mean serum T_3 concentration was 1.24 ± 0.25 ng/ml in normal subjects and 0.56 ± 0.56 ng/ml in patients with critical illness and there was significant difference in each other ($p < 0.005$).

4) The mean serum T_4 , fT_4 , and TSH concentrations were 7.80 ± 1.02 μ g/dl, 1.26 ± 0.39 ng/dl, 1.87 ± 0.45 μ U/ml in normal subjects respectively and 6.02 ± 3.06 μ g/dl, 1.46 ± 0.80 ng/dl, 1.74 ± 0.79 μ U/ml in patients with critical illness and there was no significant difference between critically ill patients and normal subjects.

5) The ratio of mean serum concentration of fT_3 and rT_3 (fT_3/rT_3), 30.42 ± 5.58 in normal subjects was significantly higher ($p < 0.005$) than the corresponding value, 6.39 ± 6.76 in patients with critical illness.

6) The mean serum fT_3 concentration in expired cases ($n=12$) during admission was significant difference between expired and survived cases ($p < 0.005$). The mean serum rT_3 concentration was 0.67 ± 0.58 ng/ml in expired cases and 0.34 ± 0.22 ng/ml in survived cases with significant difference ($p < 0.005$).

Half of the cases who showed less than 3 μ g/dl of serum T_4 level were expired.

서 론

비갑상선질환에서 갑상선호르몬의 변화가 다양한 것으로 알려져 있으며 그 원인 및 임상적 적용에 대하여 많은 연구가 되어 왔다¹⁻³⁾.

비갑상선질환에서는 T_4 의 생성 및 T_4 가 혈청단백질과 결합하는 정도에 따라 T_4 및 fT_4 의 농도를 보이며⁴⁻⁹⁾, TRH 또는 뇌하수체의 분비기능의 변화에 따라 갑상선 자극호르몬의 분비도 영향을 받는 것으로 알려져 있다^{6,10-12)}. 특히 T_4 의 말초 대사과정에서 대사성이 강한 T_3 보다는 활동성인 rT_3 로 전환되며 이것은 생체 보존적인 의미로서 추측되어지고 있다^{10,13-17)}. 한편 갑상선호르몬이 환자의 예후와 관련이 있다는 보고들이 있어 비갑상선질환에서 갑상선호르몬의 변화가 임상적으로 주목되고 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

지금까지는 갑상선 호르몬의 대사적 활성을 T_4 , T_3 또는 fT_4 로 가늠할 수 밖에 없었기 때문에 직접적인 호르몬의 활성을 나타내는데 있어 미흡하였으나 최근 fT_3 의 측정이 간편해져서 이를 보완할 것으로 사료되고 있다.

이에 저자들은 비갑상선 중증질환에서 fT_3 를 포함하여 rT_3 , T_4 , T_3 , fT_4 및 TSH를 측정하여 갑상선호르몬의 변화와 예후에 미치는 요소들에 대하여 고찰하였다.

관찰대상 및 방법

1984년 2월부터 1984년 7월까지 충남의대 부속병원 내과에 입원하였던 중증환자 49명(남자 26명, 여자 23명)을 관찰대상으로 하였으며 연령분포는 20대에서 60대까지였다.

중증질환군은 임상적으로 집중치료(intensive care)가 요구되거나 체온이 $39^{\circ}C$ 이상되는 전신성 질환환자를 대상으로 하였으며 질환별로는 신생물이 8예로 가장 많았고, 다음이 폐염 7예, 패혈증 6예, 급성호흡부전 5예, 폐농양 혹은 농흉 5예, 중증영양장애 5예 및 기타 6예였다(Table 1).

또한 대상 환자중 입원기간중에 사망하였던 12예를 사망군으로 분류하였으며 이들은 검사후 5일 이내에 사망했다. 환자군중에서 갑상선질환의 기원력이 있거나 갑상선호르몬에 영향을 주는 부신피질호르몬, dopamine 등을 투여받은 경우는 대상에서 제외시켰으며 정상대조군은 건강한 의과대학생 10명(남자 7명, 여자 3명)

Table 1. Classification of Critically Ill Patients

Disease	M	F	Total(E*)
Malignancy	3	5	8
Pneumonia	4	3	7
Sepsis	3	3	6(4)
Acute respiratory failure	3	2	5(1)
Empyema or lung abscess	4	1	5(1)
Malnutrition	3	2	5(3)
Acute renal failure	3	1	4(2)
Congestive heart failure	2	1	3
Others**	1	5	6(1)
Total	26	23	49(12)

*: Expired case

** : APN(2), SBE(1), DIC(1), DVT(1), Acute pancreatitis(1)

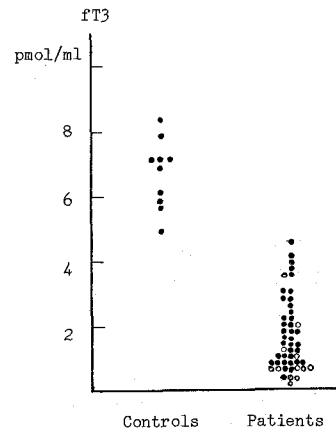


Fig. 1. Comparison of serum concentration of fT_3 in normal controls and critically ill patients(○: Expired case).

으로 하였다.

갑상선 호르몬의 측정은 채혈후 혈청을 분리하여 검사할 때까지 $-20^{\circ}C$ 이하에 냉동 보관하였으며 fT_3 는 Amersham 社의 fT_3 RIA kit를 사용하였고 rT_3 는 Serono 社의 rT_3 RIA kit, 그리고 T_4 , T_3 및 fT_4 는 각각 Clinial Assays 社의 RIA kit를 사용했으며 TSH는 Amersham 社의 TSH RIA kit를 사용했다.

관찰 성적

1. 정상대조군의 혈청 갑상선 호르몬 및 TSH 치

정상대조군 10예의 혈청 fT_3 치는 6.68 ± 1.05 pmol/

Table 2. Serum Concentration of Thyroid Hormones in Normal Controls and Critically Ill Patients(M±SE)

	Normal controls	Patients	Significance*
fT_3 (pmol/ml)	6.68±1.05	1.55±1.15	$p<0.001$
rT_3 (ng/ml)	0.22±0.04	0.42±0.37	$p>0.05$
T_4 (μ g/dl)	7.80±1.02	6.02±3.06	$p>0.05$
T_3 (ng/ml)	1.24±0.25	0.56±0.56	$p<0.005$
fT_4 (ng/dl)	1.26±0.39	1.46±0.80	$p>0.05$
TSH(μ U/ml)	1.87±0.45	1.74±0.79	$p>0.05$
fT_3/rT_3	30.42±5.58	6.39±6.79	$p<0.005$

*: Significance of difference between normal controls and patients

ml(M±SD)였고 rT_3 치는 0.22 ± 0.04 ng/ml 였으며 T_4 , T_3 , fT_4 및 TSH 치는 각각 7.80 ± 1.02 μ g/dl, 1.24 ± 0.25 ng/ml, 1.26 ± 0.39 ng/dl 및 1.87 ± 0.45 μ U/ml 였다(Table 2).

2. 환자군의 혈청 fT_3 , rT_3 및 T_3 치

fT_3 치는 1.55 ± 1.15 pmol/ml 로서 정상대조군에 비하여 유의하게 낮았고($p<0.001$) rT_3 치는 0.22 ± 0.04 ng/ml 로서 통계적 유의성은 없었으나 정상대조군보다 높았으며($p>0.05$) T_3 치는 0.56 ± 0.56 ng/ml 로서 정

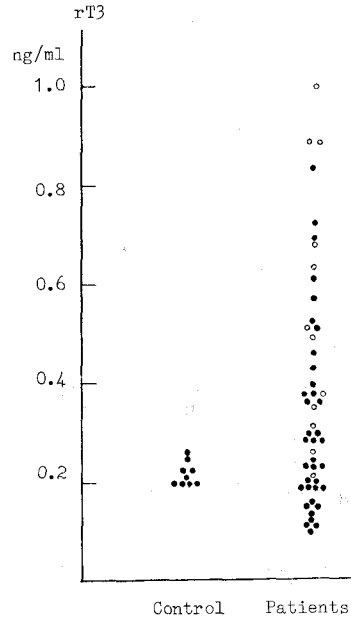


Fig. 2. Comparison of serum concentration of rT_3 in normal controls and critically ill patients(○: Expired case).

상대조군보다 유의하게 낮았다($p<0.005$)(Fig. 1~3).

3. 환자군의 혈청 fT_4 및 T_4 치

fT_4 치는 1.46 ± 0.80 ng/dl 였고 T_4 치는 6.02 ± 3.06

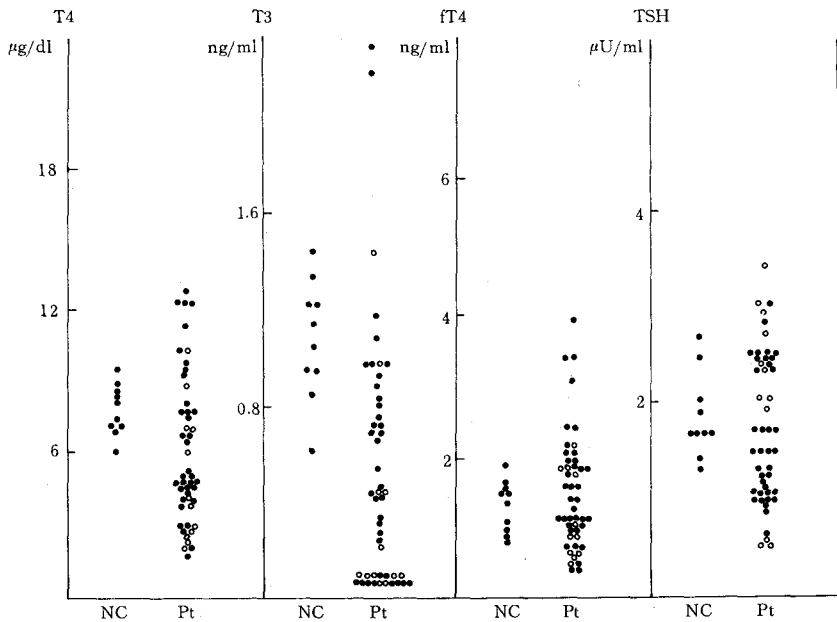


Fig. 3. Comparison of serum concentration of T_4 , T_3 , fT_4 and TSH in normal controls and critically ill patients(○: Expired case).

Table 3. Thyroid Hormone Levels in Expired Case and Survived Case(M±SD)

	Expired case(n=12)	Survival case(n=37)	Significance*
fT ₃ (pmol/ml)	0.89±0.85	1.76±1.16	p<0.005
rT ₃ (ng/ml)	0.67±0.58	0.34±0.22	p<0.005
T ₄ (μg/dl)	4.89±2.85	6.39±3.07	p>0.05
T ₃ (ng/ml)	0.36±0.45	0.63±0.59	p>0.05
fT ₄ (ng/dl)	1.25±0.64	1.53±0.85	p>0.1
TSH(μU/ml)	2.08±1.08	1.60±0.64	p>0.1

*: Significant difference between expired and survived cases

μg/dl로서 각각 정상대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Fig. 3).

4. 환자군의 혈청 TSH 치

TSH 치는 1.74±0.79 μU/ml로서 정상대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(p>0.05)(Fig. 3).

5. 환자군의 혈청 fT₃/rT₃비

fT₃/rT₃비는 6.39±6.79로서 정상대조군에 비하여 유의한 차이가 있었으며(p<0.005), fT₃와 rT₃치 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계는 없었으나 역상관관계의 경향을 보였다(r=-0.38, p>0.05)(Fig. 4).

6. 사망군의 혈청 갑상선출분치

사망한 환자군 12예에서의 혈청 fT₃치는 0.89±0.85

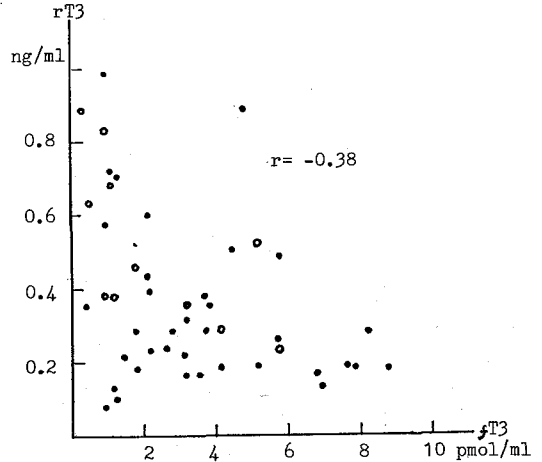


Fig. 4. Relationship between fT₃ and rT₃ in critically ill patients(○: Expired case).

pmol/ml로서 생존군에 비하여 유의하게 낮았고(p<0.005) rT₃치는 0.67±0.58 ng/ml로서 생존군보다 유의하게 높았으나(p<0.005) T₄, T₃, fT₄, 및 TSH 치는 생존군에 비하여 유의한 변동이 없었고 전체 환자 중에 T₄치가 3 μg/dl 이하인 10예중 5예가 사망하였다(Table 3)(Fig. 5).

고 안

비갑상선질환에서 갑상선 생리변화에 대한 많은 보고들이 있었으나 아직 규명되지 않은 부분이 많다.

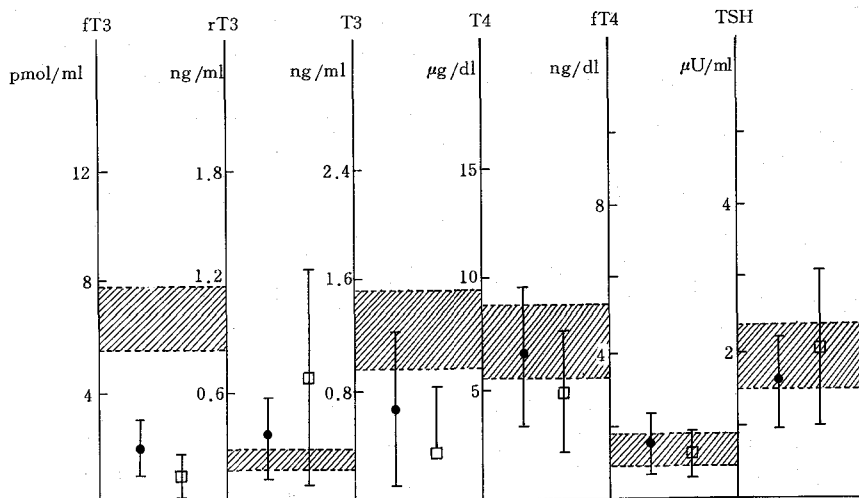


Fig. 5. Comparison of thyroid hormone and TSH in expired and survived case(●—: survived case, □—: expired case, shadow area: normal controls, M±SD).

정상인에서 T_4 는 주로 간장 및 신장에서 탈옥소화에 의하여 33%는 T_3 로 되고 40%는 rT_3 로 전환이 된다^{21~23}. T_3 의 생성은 thyroxine의 외측에 있는 tyrosyl ring의 5'-position의 탈옥소화에 의해 이루어지며 비활동성 대사물질인 rT_3 는 내측의 phenolic ring의 5-position의 탈옥소화에 의해 전환된다^{24~27}. 또한 대부분의 rT_3 의 탈옥소화는 T_4 에서 T_3 로 전환하는데 이용되는 iodothyronine 5'-diodinase가 동일하게 필요하므로 이 효소가 억제되면 T_3 로 전환이 감소되고 rT_3 는 대사청소율의 감소에 의해 오히려 상승하게 된다^{14, 22, 23, 28}. 효소의 억제는 중증질환이나 수술²⁹, 신장질환^{16, 24, 30}, 기아상태^{11, 12}, 정상태아³¹ 및 propylthiouracil^{14, 32, 33}, Iopanic acid, anidaronc, propranolol, 부신피질호르몬³⁴ 등의 약물에 의해 일어날 수 있는 것으로 알려져 있다.

또한 이 효소에는 일종의 조인자(助因子)가 필요하며 이것의 결핍이 말초대사 장애의 주요원인이라고 생각하며³⁵ 조인자들로서는 glutathione을 들 수 있고 또한 glutathione의 이용을 감소시키는 부분적인 요인으로서 감소된 탄수화물을 꼽을 수 있다^{32, 34}. 한편 중증질환에서 stress에 의해 혈중 cortisol이 상승하고 증가된 cortisol이 T_4 에서 T_3 로 전환되는 말초대사를 억제한다는 보고들도 있다^{5, 36, 37}.

하지만 아직도 확실하지는 않으며 중증질환에서 T_4 가 강한 대사능력을 갖는 T_3 로 전환되지 아니하고 대사능력이 약한 rT_3 로 전환되는 것은 단백질의 보존이 필요한 상황에서 신체를 보호하기 위한 적응이거나 질환자체로 인한 T_4 대사의 장애에 의한 것으로 추측되고 있다^{17, 35}.

뇌하수체에서 TSH 분비는 혈청 T_4 와 T_3 의 되먹이기 기전에 의해 조절되는데 중증질환에서는 T_3 및 fT_3 가 감소하여도 TSH 분비증가가 일어나지 않는데^{21, 28} 그 이유로서 뇌하수체는 활동적인 T_4 5'-diodinating 계를 갖고 있으며 다른 조직보다 순환하는 T_3 에 의해 영향을 적게 받는다는 설이 있고³³ TRH에 대한 뇌하수체 반응의 감소 혹은 TRH 분비 자체의 감소에 의한 것으로 생각되어 졌다^{6, 10, 36, 40}. 또한 시상하부에 작용하는 somatostatin이나⁴¹ 뇌하수체에서 TSH 분비를 억제하는 cortisol^{5, 36}, dopamine⁴², 성장호르몬, opiate peptide 등이 비갑상선 질환에서 자극에 의해 TSH 분비가 증가되어 분비에 영향을 줄 것이라고 추측하고 있으나 확실하지 않다^{15, 19, 35, 43}.

저자들이 관찰한 비갑상선 중증환자에서 혈청 T_3 치의 현저한 감소와 rT_3 치의 증가하는 경향 및 TSH치

의 변동없는 것들은 다른 저자들의 보고와 비슷하였고 혈청 fT_3 와 rT_3 치가 역상관계에 있는 것들을 통하여 중증질환에서 T_4 가 T_3 로 전환됨이 감소하고 rT_3 로의 전환됨이 증가하는 것을 알 수 있었다. 또한 지금까지는 rT_3 의 변화에 대해 보고되었는데 저자가 관찰한 fT_3 는 rT_3 보다 더 현저한 변화를 보인 것으로 보아 중증질환에서 fT_3 가 다른 갑상선호르몬 보다 더 예민하게 반응하는 것을 알 수 있었다.

중증환자에서 T_4 는 정상이거나 감소 혹은 증가하는 것으로 알려 졌다^{4, 5}. 감소하는 이유는 T_4 에서 rT_3 로의 대사청소율이 증가하였거나 갑상선에서의 T_4 의 분비가 감소될 수 있는데 이는 아마도 갑상선에서 갑상선 자극호르몬의 수용체에 대한 반응이 감소되었거나 수용체 수의 감소에 의한 것으로 생각하고 있지만⁴⁴, 갑상선호르몬의 기초물질인 당분의 결핍⁵³이나 갑상선호르몬의 혈청결합의 감소도 원인으로 추측되고 있다^{35, 45}.

한편 혈청 T_4 가 증가하는 경우로서는 계속되는 갑상선 자극호르몬의 분비가 있으면서 T_4 의 탈옥소화가 심하게 억제되어 일어날 수 있으나 동반된 갑상선기능항진증에서도 나타날 수 있으므로 진단에 유의하여야 한다⁴⁵. Gavin³ 등은 급성질환에서 혈청 T_4 및 fT_4 의 상승이 있으면서 혈청 T_3 치의 감소가 있었던 18명의 환자를 분석한 결과 3명은 회복후 갑상선 기능항진증으로 밝혀졌으며 fT_3 index가 가장 유용한 진단방법이었다고 한다.

T_4 및 T_3 치는 혈장단백질과 결합되어 있으며 정상 상태에서 T_4 는 유리형태가 0.03%, T_3 는 0.3% 정도로 T_4 가 더 강하게 결합되어 있는데²¹ 중증환자에서는 갑상선호르몬이 혈장단백질과의 결합을 억제하는 어떤 억제자(inhibitor)가 있으며^{15, 35, 45, 47, 48} T_3 는 T_4 보다 영향을 적게 받는 것으로 알려졌다. Chopra 등⁴⁸은 이 결합 억제자가 IgM 항체이거나 IgM 면역복합체 혹은 IgM의 생화학적 및 항원적 특징을 갖는 어떤 물질이라고 추측하였다. 따라서 낮은 혈청 T_4 치를 갖는 비갑상선 질환에서 fT_4 는 정상이거나 정상이어야 할 것이며⁵ 낮은 혈청 fT_4 치는 갑상선 기능저하증을 암시하지만 정상 fT_4 치라도 갑상선 기능저하증을 예외시킬 수는 없다^{9, 39}.

비갑상선 질환에서 이러한 갑상선의 생리적 변화에도 불구하고 정상갑상선의 기능을 유지하는데 있어서 그 이유는 확실히 모르지만 T_4 그 자체가 호르몬의 능력을 갖고 있어서⁴⁹ 이런 환자에서 상승된 유리 T_4 가 생물학적 활성을 나타낼 것이라는 것과 혈청 T_3 는 감소되었으나 세포핵내의 T_3 결합수용체의 T_3 농도가 정상

이거나 갑상선혈몬에 대한 반응도가 정상인 보다 증가하여 있을 것이라고 추측할 수 있다⁵⁹⁻⁶².

또한 Slag¹⁹ 등은 중증환자에서 T₄가 사망율과 높은 관계를 가지고 있다고 했으며, Hepner⁵⁹ 등은 알콜성 간경화증에서 T₃, T₄ 및 rT₃가 예후와 관계있다고 보고 하였다.

저자들이 관찰한 중증환자에서 T₄와 fT₄는 정상대조군과 유의한 차이가 없었던 것은 다른 저자들⁶⁴과 비슷하였다. 또한 사망군에서 혈청 fT₃ 및 rT₃치는 생존군에 비하여 유의한 차이가 있었고 혈청 T₄치가 3 µg/dl 이하에서 50%의 높은 사망율을 보여 예후에 대한 일련의 관련성을 나타내었는데 앞으로 갑상선 혈몬과 예후의 관계는 더 연구되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 1984년 2월부터 7월까지 충남의대 부속병원 내과에 입원하였던 비갑상선 중증환자 49예에서 갑상선기능의 변화를 알아보기 위하여 혈청 fT₃, rT₃, T₄, T₃ 및 TSH를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 환자군의 혈청 fT₃치는 1.55±1.15 pmol/ml로서 정상대조군에 비하여 유의하게 낮았다.
- 2) 환자군의 혈청 rT₃치는 0.42±0.37 ng/ml로서 통계적 유의성은 없었으나 정상대조군보다 높았다.
- 3) 환자군의 혈청 T₃치는 0.56±0.56 ng/ml로서 정상대조군보다 유의하게 낮았다.
- 4) 환자군의 혈청 T₄, fT₄ 및 TSH는 각각 6.02±3.06 µg/dl, 1.46±0.80 ng/dl, 1.74±0.79 µU/ml로서 정상대조군에 비하여 유의한 변화가 없었다.
- 5) 환자군의 fT₃/rT₃비율은 6.39±6.79로서 정상대조군에 비하여 유의한 변화가 있었다.
- 6) 사망군의 혈청 fT₃ 및 rT₃치는 각각 0.89±0.85 pmol/ml, 0.67±0.58 ng/ml로서 생존군에 비하여 유의한 변화가 있었으나 혈청 T₄, T₃, fT₄ 및 TSH치는 사망군과 생존군 사이에 유의한 변화가 없었고 혈청 T₄치가 3 µg/dl 이하인 환자군에서 사망율은 50%를 보였다.

REFERENCES

- 1) Gooch, B.R., Isley, W.L. and Utiger, R.D.: *Abnormalities in thyroid function tests in patients admitted to a medical service. Arch.*

Intern. Med., 142:1801-1805, 1982.

- 2) Chopra, I.J., Solomon, D.H., Hepner, C.W. and Morgenstoin, A.A.: *Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. Ann. Intern. Med.*, 90:905-12, 1979.
- 3) Gravin, L.A., Rosenthal, M. and Cavalieri, R.R.: *The Diagnostic dilemma of isolated hyperthyroxinemia in acute illness. J.A.M.A.*, 242:251, 1979.
- 4) Kaplan, M.M., Larsen, P.R., Crantz, F.R., Dzau, V.J., Rossing, T.H. and Haddow, J.E.: *Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with medical illnesses. Am. J. Med.*, 72:9-16, 1982.
- 5) Chopra, I.J., Hershman, J.M., Pardridge, W.M. and Nicoloff, J.T.: *Thyroid function in nonthyroidal illness. Ann. Intern. Med.*, 98:946-957, 1973.
- 6) Maturlo, S.J., Rosenbaum, R.L., Pan, C. and Surks, M.I.: *Variable thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone after small decreases in plasma free thyroid hormone concentrations in patients with nonthyroidal diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:135, 1980.
- 7) Chopra, I.J., Van Herle, A.J., Chua Teco, G.N. and Nguyen, M.H.: *Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: A comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis, and free thyroxine index. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:135, 1980.
- 8) Wood, D.G., Cyrus, J. and Samols, E.: *Low T₄ and low fT₄I in seriously ill patients: Concise communication. J. Nucl. Med.*, 21: 432-435, 1980.
- 9) 정춘래, 김형식, 홍순균, 안철훈, 이민형, 오현관: 비갑상선질환에서 혈청 T₃RU, TT₄ 및 T₇에 관한 연구. *대한내과학회잡지*, 24(11):1077, 1981.
- 10) Lim, V.S., Fang, V.S., Kartz A.I. and Refetoff, S.: *Thyroid dysfunction in chronic renal failure: A study of the pituitary-thyroid axis*

- and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J. Clin. Invest.* 60:522-534, 1977.
- 11) Gardner, D.F., Kaplan, M.M., Stanley, C.A. and Utiger, R.D.: *Effect of triiodothyroine replacement of the metabolic and pituitary responses to starvation.* *N. Engl. J. Med.*, 300:579-584, 1979.
- 12) Spencer, C.A., Steven, M.C., Lum, Wilber, J.F., Kaplein, E.M. and Nicoloff, J.T.: *Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:883, 1983.
- 13) Melmed, S., Geola, F.L., Reed, A.W., Pekary, A.E., Park, J. and Hershman, J.M.: *A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:300, 1982.
- 14) Kaplan, M.M., Schimmel, M. and Utiger, R.D.: *Change in serum 3, 3', 5'-triiodothyronine(reverse T_3) concentration with altered thyroid hormone secretion and metabolism.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:447, 1977.
- 15) Bermudez, F., Surks, M.I. and Oppenheimer, J.H.: *High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nontyroidal disease.* *J. Clin. Endocrinol., Metab.*, 41:27, 1975.
- 16) Bianchi, R., Mariani, G., Molea, N., Vitek, F., Carpi A., Mazzuca, N. and Toni, M.G.: *Peripheral metabolism of thyroid hormones in man. I. Direct measurement of the conversion rate of thyroxine to 3, 5, 3'-triiodothyronine(T_3) and determination of the peripheral and thyroidal production of T_3 .* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:1152, 1983.
- 17) Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, M. and Solomon, D.H.: *Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine(T_3) in systemic illnesses.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:1043, 1975.
- 18) Kaptein, E.M., Weiner, J.M., Robinson, W.J., Wheeler, W.S. and Nicoloff J.T.: *Relationship of altered thyroid hormone indices to survival in nonthyroidal illnesses.* *Clin. Endocrinol.*, 16:565-574, 1982.
- 19) Slag, M.F., Morey, J.E., Alison, M.K., Croswon, E.T., Nuttall, F.Q. and Shafer, R.B.: *Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality.* *J.A.M.A.*, 245. No. 1:43, 1981.
- 20) Mclarty, D.G., Racliffe, W.A., Mccoll, K., Stone, D. and Ratcliffe, J.G.: *Thyroid hormone levels and prognosis in patients with nonthyroidal illness(Letter).* *Lancet.*, 1:275-6, 1975.
- 21) Larsen, P.R.: *Thyroid-pituitary interaction: Feedback regulation of thyrotropin by thyroid hormones.* *N. Engl. J. Med.*, 306:23, 1982.
- 22) Chopra, I.J.: *An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine(reverse T_3) in man.* *J. Clin. Invest.*, 58:32, 1976.
- 23) Schimmel, M., Utiger, R.D.: *Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones.* *Ann. Intern. Med.* 87:760-768, 1977.
- 24) Faber, J., Heaf, J., Kirkegaard, C., Lumhdtz, I.B., Nielsen, K.S., Klendorf, K. and Friis, T.: *Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3, 5, 3'-and 3, 3', 5'-triiodothyronine, 3, 5-, 3, 3'-and 3', 5'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56:112, 1983.
- 25) Surks, M.I. and Oppenheimer, J.H.: *Metabolism of phenolic-and tyrosyl-ring labeled L-thyroxine in human beings and rats.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33:612, 1971.
- 26) Chopra, I.J., Sackm, J. and Fisher, D.A.: *3, 3', 5'-triiodothyronine(reverse T_3) and 3, 3', 5'-triiodothyronine(T_3) in fetal and adult sheep: Studies of metabolic clearance rates, production rates, serum binding, and thyroidal content relative to thyroxine.* *Endocrinology*, 97:1080, 1975.
- 27) Ishii, H., Inada, M., Tanda, K., Mashio, Y., Naito, K., Nishikawa, M., Matsutuda, F., Kuma, K. and Imura, H.: *Induction of outer and inner ring monodeiodinases in human thyroid gland by thyrotropin.* *J. Clin. Endo-*

- crinol. Meta.*, 57:500, 1983.
- 28) Eisenstein, Z., Hagg, S., Vagenakis, A.G., Fang, S.L., Ransil, B., Burger, A., Braverman, L.E. and Ingvar, S.H.: *Effect of starvation on the production and peripheral metabolism of 3,3',5'-triiodothyronine in euthyroid obese subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47:889, 1978.
- 29) Burr, W.A., Griffiths, R.S., Black, E.G., Hoffenberg, R., Meinhold, H. and Wenzel, K.W.: *Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operations. Lancet*, 2:1277, 1975.
- 30) Kaptein, E.M., Feinstein, E.E., Nicoloff, J.T. and Massry, S.G.: *Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:181, 1983.
- 31) Chopra, I.J., Sack, J. and Fisher, D.A.: *Circulating 3,3',5'-triiodothyronine(reverse T₃) in human newborn. J. Clin. Invest.*, 55:1137, 1975.
- 32) Yamada, T., Kaplwoits, N., Chopra, I.J.: *On the mechanism of inhibition of rat hepatic T₄ 5'-monodeiodinase by propylthiouracil: evidence for competition with glutathione. J. Endocrinol. Invest.*, 4:379-88, 1982.
- 33) Oppenheimer, H.H., Schwartz, H.L., Surks, M.I.: *Propylthiouracil inhibits conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. An explanation of the antithyroxine effect of propylthiouracil and evidence supporting the concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone. J. Clin. Invest.*, 51:2493, 1972.
- 34) Chodra, I.J., Williams, D.E., Orgiazzi, J. and Solomon, D.H.: *Opposite effects of dexamethasone in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine(rT₃) and 3,3',5-triiodothyronine (T₃). J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:911, 1975.
- 35) Larsen, P.R.: *Alteration in thyroid function tests in nonthyroidal disease in Harrison's Principle of Internal Medicine. Update*, 5: 231-240, 1984.
- 36) Kaptein, E.M., Grieb, D.A., Spencer, C.A., Wheeler, W.S. and Nicoloff, J.T.: *Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illness. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53:764, 1981.
- 37) Croxon, M.S., Hall, T.D., Nicoloff, J.T.: *Combination of drug therapy for treatment of hyperthyroid Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:623-30, 1977.
- 38) Nicod, P., Burger, A., Strauch, G., Vagenakis, A.G. and Braverman, L.E.: *The failure of physiologic doses of reverse T₃ to effect thyroid-pituitary function in man. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43:478, 1976.
- 39) Silva, J.E., Dick, T.E., Larsen, P.R.: *The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine in pituitary, liver and kidney of euthyroid rats. Endocrinol.*, 103:1196, 1976.
- 40) Borst, G.C., Obsurne, R.C., O'Brain, J.T., Georges, L.P. and Burman, K.D.: *Fasting decreases thyrotropin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone: A potential cause of misinterpretation of thyroid function tests in the critically ill. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:380, 1983.
- 41) Hiroka, Y., Hollander, C.S., Suauke, S., Ferdinand, P., Juan, SI: *Somatostatin inhibits release of thyrotropin releasing factor from organ cultures of rat hypothalamus. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A.*, 75:4509-13, 1978.
- 42) Kaptein, E.M., Kletzdy, O.A., Spencer, C.A., Nicoloff, J.T.: *Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:488-91, 1980.
- 43) Morley, J.E.: *Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. Endocr. Rev.*, 2:396-436, 1981.
- 44) Kaptein, M., Robinson, W.J., Grieb, D.A. and Nicoloff, J.T.: *Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness: Noncompartmental appro-*

- ach. *J. Clin. Invest.*, 69:526-35, 1982.
- 45) Chopra, I.J., Solomon, D.H., Hepner, G.W. and Morgenstein, A.A.: *An inhibitor of the binding of thyroid hormone to serum proteins is present in extrathyroidal tissues.* *Science.*, 215:407, 1982.
- 46) Birkhauser, M., Busset, R., Burer, T.H. and Burger, A.: *Diagnosis of hyperthyroidism when serum thyroxine alone raised.* *Lancet.*, 8:53, 1977.
- 47) Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L., Mariash, G.N. and Kaiser, F.E.: *Evidence for a factor in the serum of patient with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins and rat hepatocytes.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54:757, 1982.
- 48) Chopra, L.I., Chua Teco, G.N., Nguyem, A.H. and Solomon, D.H.: *In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illness.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49:63, 1979.
- 49) Chopra, I.J., Solomon, D.H., Chua Teco, G.N.: *Thyroxine. Just a prohormone or a hormone too?* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:1050, 1973.
- 50) Oppenheimer, J.H., Koerner, D., Schwartz, H.L., Surks, M.I.: *Specific nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35:330, 1972.
- 51) Samuels, H.H. and Tsai, J.S.: *Thyroid hormone action in cell culture: Demonstration of nuclear receptors in intact cells and isolated nuclei.* *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 70:3488, 1973.
- 52) DeGroot, L.J., Refetoff, S., Strausser, J., Barsano, C.: *Nuclear triiodothyronine binding protein: Partial characterization and binding to chromatin.* *Proc. Acad. Sci.*, 71:4042, 1974.
- 53) Hepner, G.W., Chopra, I.J.: *Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease.* *Arch. Intern. Med.*, 139:1117-1120, 1979.
- 54) 강대원, 송현곤, 이철원, 박승일, 오현관: 급성 발열성질환에서 혈청 T₄, T₃ 및 rT₃농도의 변화에 관한 연구. *대한내과학회잡지*, 23(9):784, 1980.