

가족 발생적인 갑상선이상의 방사성면역 측정법에 의한 TSH 평가

전남대학교 의과대학 핵의학실

김 지 열

= Abstract =

An Evaluation by TSH Radioimmunoassay on Familial Thyroid Disorders

Ji Yeul Klm

Division of Nuclear Medicine, College of Medicine, Channam National University, Channam, Korea

The occurrence of thyroid disorders is connected with iodine deficiency, defective synthesis or releasing of thyroid hormone and endemicity. Genetic factors are known as a single gene defects, interaction of multiple genes with environmental factors, as well as chromosomal aberrations.

Diofnosis thyroid disorders is enforced by I-131 uptake test, thyroid scanning with I-131 or Tc-99 m and serum radioimmunoassays of T3, T4, free T4 and TSH. They were largely classified as hypothyroidism, hyperthyroidism, simple goiter and normal. The pedigree of 58 families was drawn by propositus, and then the correlation between thyroid disorders and TSH levels was analyzed.

The results are as follows:

- 1) The offsprings and their mothers of 15 families were hypothyroidism, THS level was 5 folds for offsprings and 4 folds for mothers in comparison with control group.
- 2) 13 families were hyperthyroidism in siblings but their mothers were normal in thyroid function, TSH level of the siblings was lower than control gouup.
- 3) Though the offsprings and their mothers of 10 families were similar to TSH level of control group, they are all simple goiter, familial thyroid disorders, in other thyroid function test.

The familial thyroid disorders suggested that these transmitted from mothers to offsprings with X-linked dominant or autosomal dominant inheritance.

서 론

갑상선이상은 신체내외의 요인에 의한 옥소섭취율을 비롯해서 갑상선 호르몬의 합성 및 방출과 관계되며, 풍토병적인 발생도 나타난다고 한다¹⁾. 근래에 와서는 각종 갑상선이상의 발생요인으로 상염색체 (autosome)와 X-연관(X-linked), 또는 우성이나 열성으로 유전되어 발생하는 단일유전자결함(single gene defects)과 다수 유전자(multiple genes)와 환경적 요인의 작용으로 인한 결핍등, 갑상선이상의 유전학적인 문제들이 논의되고 있다²⁻⁷⁾.

갑상선호르몬은 시상하부에서 분비되는 TRH(thyrotropine releasing hormone)에 의해 뇌하수체에서 TSH (thyroid stimulating hormone)의 negative feedback mechanism에 의해서 조절 되는데, 2차적인 뇌하수체 결함으로 인한 TSH의 불충분한 분비로 유전적인 갑상선이상 발생된다고하여⁸⁾, 뇌하수체와 갑상선의 상호작용은 갑상선 호르몬에 대한 TSH의 분비반응에 밀접한 관계를 갖게 되므로 혈청 TSH농도의 평가는 갑상선기능 판정에 좋은 지침이 된다⁹⁻¹¹⁾.

본 실험에서는 주로 가족 발생적인 갑상선이상에서 어머니와 자녀사이의 TSH 혈청 농도를 평가하여 TSH농도와 가족 발생적 경향의 연관성을 알고자 한다.

Table 1. Thyroid Hormones and TSH Levels in Mother's Familial Disorder with Hypothyroidism Group

	T ₃	T ₄	FR ₄	TSH
Mother (n=15)	93.0 ± 40.6	3.6 ± 2.3	0.8 ± 0.5	10.2 ± 3.0*
Offspring (n=18)	102.8 ± 29.2	3.1 ± 2.0	0.6 ± 0.3	13.5 ± 4.7*

* : P value < 0.001

Table 2. Thyroid Hormones and TSH Levels in sibling's Disorder with Hyperthyroidism Group on Normal Mother

	T ₃	T ₄	FR ₄	TSH
Mother (n=13)	185 ± 23.6	10.8 ± 1.1	1.5 ± 0.3	3.1 ± 1.0*
Daughter (n=26)	380 ± 91.5	21.8 ± 4.5	4.1 ± 1.6	1.2 ± 0.7**
Son (n=4)	312.5 ± 77.6	19.8 ± 2.9	3.8 ± 1.7	1.5 ± 1.0**

* : P value < 0.3

** : P value < 0.001

Table 3. Thyroid Hormones and TSH Levels in Mother's Familial Disorder with Simple Goiter Group

	T ₃	T ₄	FT ₄	TSH
Mother (n=10)	111.8 ± 19.9	9.5 ± 1.6	1.4 ± 0.2	2.9 ± 0.9*
Offspring (n=12)	143.4 ± 41.6	10.6 ± 1.3	1.5 ± 0.3	3.3 ± 1.4*

* : p value < 0.3

Table 4. Thyroid Hormones and TSH Levels in Control Group

	T ₃	T ₄	FT ₄	TSH
Mother (n=20)	111.9 ± 18.3	9.1 ± 1.4	1.3 ± 0.2	2.2 ± 1.0
Offspring (n=29)	142.1 ± 23.7	9.7 ± 1.2	1.3 ± 0.3	3.2 ± 1.8

Table 5. Thyroid Hormones and TSH Relationships in Each Thyroid Disorders

	T ₃	T ₄	FT ₄	TSH
Hypothyroidism (n=33)	97.0 ± 34.8	3.3 ± 2.4	0.8 ± 0.6	12.1 ± 4.3*
Hyperthyroidism (n=30)	346.0 ± 84.5	20.8 ± 2.5	3.9 ± 1.3	1.3 ± 0.8*
Simple goiter (n=24)	127.6 ± 35.0	10.0 ± 1.5	1.5 ± 0.3	3.1 ± 1.2**
Control group (n=49)	130.7 ± 23.1	9.4 ± 1.3	1.3 ± 0.3	2.7 ± 1.5

* : P value < 0.001

** : P value < 0.3

Table 6. TSH Levels in Mother's Familial Thyroid Disorders

	Hypothyroidism	Hyperthyroidism	Simple goiter	Control group
Mother	10.2 ± 3.0	3.1 ± 1.0	2.9 ± 0.9	2.2 ± 1.0
Offspring	13.5 ± 4.7	1.3 ± 0.8	3.3 ± 1.4	3.2 ± 1.8

* Normal mother and hyper thyroid offspring (sibling)

재료 및 방법

1. 재 료

갑상선이상으로 추정된 사람들에게 방사성옥소섭취율 (¹³¹I-uptake rate) 검사와 갑상선스캔 (thyroid scan)을 시행한 후 방사면역측정법으로 각종 갑상선호르몬과 TSH혈청 농도를 각각 측정하고 이화학적 소견 및 검사를 통하여 갑상선기능항진증, 기능저하증, 단순미만성 갑상선종대 및 갑상선기능 정상등을 판별한 다음 이중 58가계를 대상으로 하였다.

2. 방 법

각종 갑상선이상으로 판정된 사람들을 대상으로 면담과 가정 방문을 실시해서 가족내의 갑상선 이상이 2인 이상인 경우 가계도 (pedigree)를 작성한 다음 이들을 대상으로 방사성옥소섭취율, 갑상선스캔 및 갑상선호르몬과 TSH혈청 농도를 각각 측정하고, 이화학적 검사를 통해서 갑상선기능을 판정하였다.

1) 각종 갑상선호르몬 측정

혈청 T3(triiodothyronine), T4(thyroxine) 및 TSH (thyroid stimulating hormone)의 농도치는 미국 Abbott회사의 bead 사용법을, FT4(free thyroxine)의 농

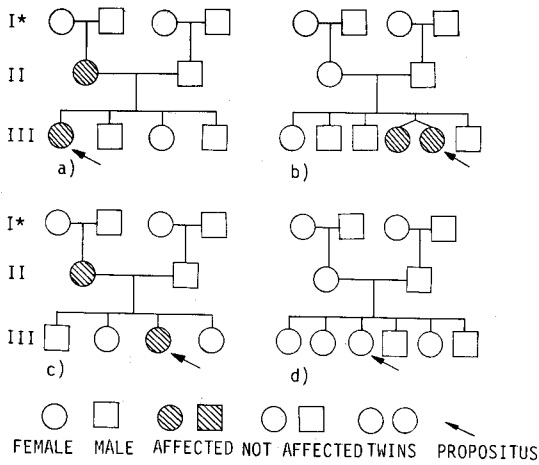


Fig. 1. Typical pedigree of the thyroid disorders. a) Hypothyroidism b) Hyperthyroidism c) Simple goiter d) Control group * : Unknown

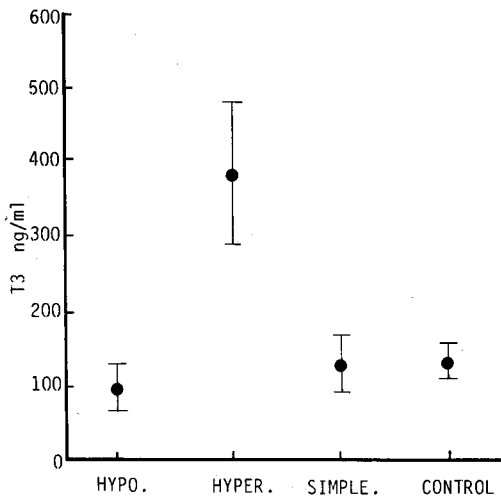


Fig. 2. Triiodothyronine level in familial thyroid disorders.

도치는 영국 Amersham회사의 bead를 이용한 방법으로 방사면역측정법을 사용해서 각각 측정하였다.

성 적

갑상선기능저하증의 갑상선호르몬 혈청농도치는 Table 1에, 갑상선기능항진증은 Table 2에, Table 3에는 단순미만성 갑상선종대의 성적을, Table 4에는 정상대조군의 농도를 표시하였다. Table 5에는 각종 갑상선이상병으로 분류하여 표시 하였고, Table 6에는 혈청

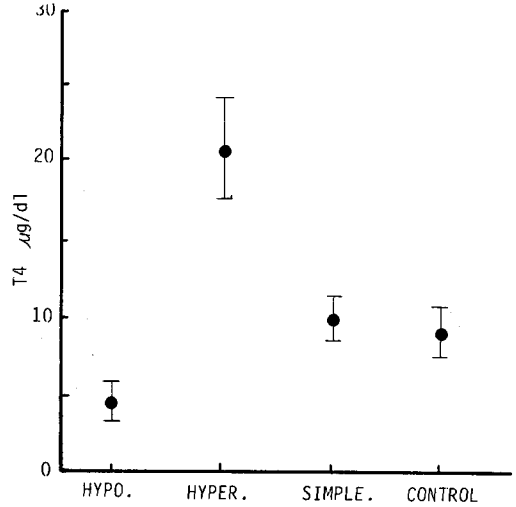


Fig. 3. Thyroxine level in familial thyroid disorders.

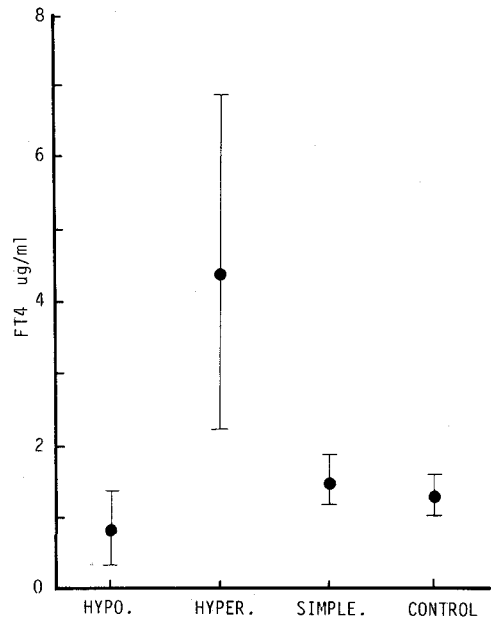


Fig. 4. Free thyroxine level in familial thyroid disorders.

TSH농도치를 모계와 자손의 성적을 각각의 갑상선이상병으로 표시를 했다. 또 한편으로 Fig. 1에는 각각 갑상선이상병 가계도를 대표적으로 구도하였으며, Fig. 2는 T3 혈청 농도, Fig. 3는 T4 혈청 농도, Fig. 4는 FT4 혈청 농도치를 각각 표시 했으며, Fig. 6에서는 TSH 혈청 농도치를 모계와 자손간의 성적을 각각의 갑상선이상병으로 표시를 하였다.

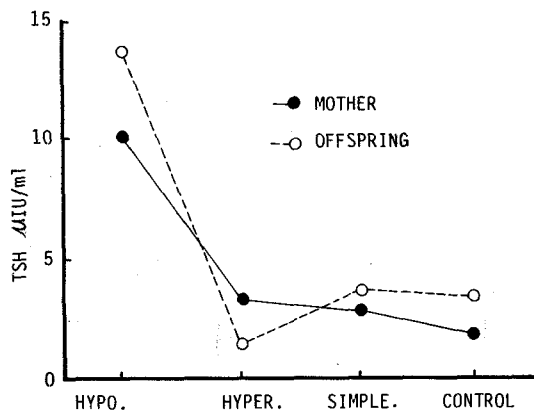


Fig. 5. TSH relationships of mothers and offsprings in thyroid disorders.

고 찰

방사성옥소 섭취율검사와 갑상선스캔을 시행하고 방사성면역측정법을 이용한 각종 갑상선호르몬과 TSH 혈청 농도를 각각 측정 한 후 갑상선이상으로 판명된 58 가계를 대상으로 가족 발생적인 갑상선이상과 TSH 혈청 농도와의 연관성을 분석한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 갑상선기능저하증 (Hypothyroidism)

갑상선기능저하증의 가족적 발생은 모녀 사이에서 나타나는 경향으로 15가계였다. TSH혈청 농도는 자녀에서는 5배, 어머니에서는 4배가 정상대조군 TSH혈청 농도치보다 각각 높았고 (Table 1), TSH와 feedback regulation되는 갑상선호르몬 T₃, T₄에서 모녀 모두가 정상대조군에 비해 1/2정도로 감소되어 갑상선기능이 현저하게 저하되어 (Table 5), 이는 갑상선의 호르몬합성의 본질적인 결함에서 기인한다는^{12,13)} 것과 일치했다.

2. 갑상선기능항진증 (Hyperthyroidism)

갑상선기능저하증이 모녀간에 발생되는것과는 상이하게 형제, 자매 (sibling) 사이에서 가족 발생적 경향을 보였다 (Table 2, Fig. 1~6). 13가계 자녀 30명중 아들 형제간의 발생은 1예도 없으며 남매사이는 4예가 있었고, 자매사이에서 많은 발생을 보였다. 형제, 자매의 갑상선호르몬 T₃, T₄ 혈청 농도는 정상대조군 보다 약 2.5~3배가 높아 기능이 현저하게 상승되었고 (Table 5),

어머니의 갑상선호르몬 수준은 T₄, FT₄, TSH에서 정상대조군과는 비슷하나, 기능항진증을 지칭하는 T₃에서 대조군에 비해 약 1.5배가 높아 갑상선기능항진증의 잠재적인 가능성을 예시해주었다. (Table 2, 4). 그러나 통계적유의성은 없었다. 또 형제, 자매에서 발생율의 증가는 Fialkow¹⁴⁾와 Volp등¹⁵⁾의 보고와 동일한 양상이었다.

3. 단순미만성 갑상선종대 (Simple Goiter)

가족 발생적 경향은 10가계로 정상대조군의 갑상선호르몬치와 비슷한 정상 범주에 있어 (Table 3, 4), 갑상선기능은 정상이지만 이화학적 소견과 갑상선스캔상에서 갑상선종대가 있어 가족적인 발생 경향을 보였는데, 이는 Malamous등⁶⁾의 보고와 일치한 경향이였다.

각각의 갑상선이상과 갑상선호르몬치와의 관련성은 갑상선기능저하증에서 T₃, T₄ 및 FT₄치가 정상대군보다 매우 낮게 나타났고 기능항진증에서는 갑상선호르몬치가 높은 수준이었다. 그러나 단순미만성 갑상선종대에서는 큰 차이가 없었다 (Fig. 2, 3, 4). Fig. 5는 Table 6에서와 같이 어머니와 자녀간의 TSH 농도를 나타낸 것으로 각각의 갑상선 이상에 따라 어머니에서 자녀에게 다르게 전달되는 TSH 수준을 보여 주었는데 T₃, T₄와는 feedback regulation 됨을 알 수가 있었다 (Fig. 2, 3, 4).

Marx¹⁷⁾와 Zonana등⁷⁾은 가족 발생적 경향인 갑상선 이상이 단일유전자 결함이나 다수 유전자와 환경적인 요인 때문이라는 주장과 동일한 양상이었다. 갑상선기능저하증은 갑상선에서 호르몬 합성의 본질적인 결함에 의한다고 Winnaker, Zisman등^{12,13)}이 주장했고 Marx등¹⁷⁾은 이런 양상이 Pseudohypoparathyroidism을 수반하는데 일반적으로 X-연관 우성유전 (X-linked dominant inheritance) 과 상염색체 우성유전 (autosomal dominant inheritance)에 기인하여 서로 이형적 (heterogeneity)으로 나타난다고 한다. Rimoin, Schimke등⁸⁾은 각종 갑상선 이상증에서 갑상선기능 저하증의 가족적 발생경향은 뇌하수체기능 저하에 수반되는 TSH나 TBG (thyroid binding globulin)의 분비 결함과 관련되어 비우생학적 (dysgenic)으로 유전한다고 한다. 갑상선기능항진증에서는 가족적 발생경향은 자매에서 높은 발생율을 보였는데 이는 일란성 쌍생아에서 30~60%의 높은 일치율을 보이고, 이란성 쌍생아에서

는 3~9%로 비교적 낮은 일치율을 보였는데, 부모로부터 자녀에게 X-연관형태로 전달되어 가족적 발생 경향을 갖는다고 Fialkow와 Volpe등^{14,15)}이 주장했다. 또 형제, 자매에서 발병되는 갑상선기능항진증의 유전성은 X-연관 형태에 기인한다고 Fialkow와 McDonald 등^{18,19)}의 보고가 있다. 본 실험에서도 어머니의 갑상선 기능은 정상인 반면 형제나 자매사이에서 갑상선 이상이 유발되었는데 특히 자매사이의 일치율이 높아서 X-연관 유전가능성을 입증했다.

1966년 Murray등⁵⁾은 5대에 걸쳐 갑상선 이상이 발생된 가계를 조사한 후 상염색체 우성유전이라 했고, 김²⁰⁾도 1962년 부터 1978년까지 전남대학병원에 내원한 가족 발생적 경향을 가진 갑상선 이상자중 모녀에서 일치한 경우가 63.7%였다고 하는데 본 실험평가에서도 동일한 양상을 보였다.

한편 1958년 Clayton⁹⁾들은 단순미만성 갑상선종대를 위시한 갑상선 이상이 가족적으로 발생된다고 하였는데 본 실험평가에서도 단순미만성 갑상선종대가 가족적으로 발생된 경향이였다.

이상의 기존 보고를 토대로하여 고찰할때, 갑상선 기능저하증은 가족 발생적 갑상선 이상을 가진 가계에서 자녀와 어머니에서 발생되는데 이것은 상염색체 우성유전 가능성을 보여주었고, TSH 농도가 정상대조군 보다 약 4배가 증가되어 기능저하증을 유발한다고 생각할수가 있다(Table 6). 형제, 자매에서 발생되는 갑상선기능항진증의 유전적 가능성은 X-연관 형태에 기인한다는 가능성을 입증 해주었다.

Montgomery등²¹⁾이 지적한 바로는 가족발생적 갑상선 이상은 특정한 개인이나 가계의 유전자 결합에 있다고 했으며, 그 이외도 갑상선 이상의 유전성을 다룬 많은 보고들이 있다²²⁻²⁵⁾.

본 실험에서는 가족 발생적 갑상선 이상의 가계를 분석하고 TSH농도와 연관성을 평가했다는 점에서 의의가 있겠으나 많은 세대의 가계분석과 염색체 검사가 병행해서 이루어졌다면 갑상선 이상의 유전학적 측면에서 더 의의있는 결과가 나올 것으로 생각된다.

결 론

갑상선 이상은 옥소 결핍과 갑상선호르몬의 합성 및 방출과 관련되어 지역 발생적이거나 단일 유전자, 또는 다

수의 유전자와 환경적 요인의 복합적인 작용으로 가족 발생적 경향을 갖는다.

갑상선 이상으로 추정된 사람들에게 각종 갑상선 기능 검사, 그리고 방사성 면역측정법에 의한 TSH치와 갑상선호르몬 검사를 실시하여 그 자료를 토대로 갑상선 기능항진증, 기능저하증, 단순미만성, 갑상선종대 및 갑상선 기능 정상등을 판별하였다. 이들 58가계도를 작성하고 관련된 사람들의 갑상선호르몬검사를 통해 가족 발생적 갑상선 이상과 혈중 TSH 농도와의 연관성을 비교분석한 성적은 다음과 같다.

1) 갑상선 기능저하증은 15가계에서 자녀들과 어머니에서 TSH혈청 농도가 정상대조군보다 각각 5배, 4배로 증가되었다.

2) 갑상선 기능이 항진된 경우 13가계에서 어머니의 TSH 농도는 정상치이고, 자녀들은 정상대조군보다 낮은치를 보였고, 형제, 자매에서 가족적 발생 경향을 보였다.

3) 10가계의 단순미만성 갑상선종대에서 자녀와 어머니의 TSH 혈청 농도는 정상대조군치와 비슷하였고 갑상선종대를 갖는 갑상선 이상의 가족 발생적 경향을 보였다.

이와같은 사실은 가족발생적인 갑상선 이상이 X 염색체와 연관되어 어머니에서 자녀에게로 전달될 가능성을 보여주며, X 염색체와 연관되거나 상염색체 우성유전인 뇌하수체결함으로 인한 TSH의 분비가 가족 발생적인 갑상선 이상과 연관성을 가지고 있음을 시사해 준다.

REFERENCES

- 1) Mills RG: *A contribution to the nosogeography of northern Korea. Chin Med J Metabol* 25:277, 1911
- 2) Martin L: *The hereditary and familial aspect of exophthalmic goiter and nodular goiter. Quart J Med* 14:207, 1945
- 3) Clayton GW, Smith JD, Leiser A: *Familial goiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism. J Ped* 52:129, 1958
- 4) Beierwaltes WH, AlSaadi AA: *Chromosome abnormalities in human thyroid disease. J Clin Endocrinol* 26:729, 1966
- 5) Murray IPC, Thomson JA, McGirr FM, MacKonaald EM, Kennedy JS: *Unusual familial goiter associated with intrathyroidal calcification. J Clin*

- Endocrinol Metabol* 26:1039, 1966
- 6) Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, Kralios AC, Rigopoulos G Zerefos N: *Endemic goiter in Greece: Epidemiologic and genetic studies. J Clin Endocrinol* 26:688, 1966
 - 7) Zonana J, Rimoin DL: *Genetic disorders of the thyroid. Medical Clinics of North America* 59:1263, 1975
 - 8) Rimoin DL, and Schimke RN: *Genetic Disorders of the Endocrine Glands. St Louis CB, Mosby Co, Chapter 2, pp 11-65, 1971*
 - 9) Mayberry WE, Gharib H, Bilstad JM, Sizemore GW: *Radioimmunoassay for human thyrotropin: Clinical value in patients with normal and abnormal thyroid function. Ann Intern Med* 74:471, 1971
 - 10) Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA: *Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J Clin Endocrinol Metab* 46:317, 1978
 - 11) Nisula BC, Louvet JP: *Radioimmunoassay of thyrotropin concentrated from serum. J Clin Endocrinol Metab* 46:729, 1978
 - 12) Winnacker JL, Becker KL, Moore CF: *Pseudohypoparathyroidism and selective deficiency of thyrotropin: An interesting association. Metabolism* 46:644, 1967
 - 13) Zisman E, Lots M, Jenkins ME, et al: *Studies in pseudohypoparathyroidism: Two new cases with a probable selective deficiency of thyrotropin. Amer J Med* 46:464, 1969
 - 14) Fialkow PJ: *Genetic aspects of autoimmunity. In Setinberg AG, Bearn AG, eds. Progress in Medical Genetics. New York, Grune and Stratton. Vol. VI, Chapter 4:117, 1969*
 - 15) Volpe R, Farid NR, VonWestarp CV, et al: *A viewpoint-The pathogenesis of Graves, (aphostrophy) disease and Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol* 3:239, 1974
 - 16) Mason AMS, Raper CG, Lloyd R: *Thyrotoxicosis in a father and two sons. Lancet* 1:81, 1971
 - 17) Marx SJ, Hershman JM, Aurbach GD: *Thyroid dysfunction in pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol* 33:822, 1971
 - 18) Fialkow PJ, Thuline HC, Hect F, et al: *Familial predisposition to thyroid disease in Down's syndrome: Controlled immunoclinical studies. Amer J Hum Genet* 23:67, 1971
 - 19) McDonald AD: *Thyroid disease and other maternal factors in mongolism. Can Med Assoc J* 106:1085, 1972
 - 20) Ji Yeul Kim: *A Distribution and familial study on thyriid diseases in chonnam province. J Catholic Med College* 32:597, 1979
 - 21) Montgomery DAD, Welbourn RB: *Goitre. In Medical and Surgical Endocrinology p 280. London. Edward Arnold Lid, 1975*
 - 22) Nell JV, Carr EA, Beirwalters WH, et al: *Genetic studies on the congenitally hypothyroid. Pediatrics* 27:269, 1961
 - 23) Miyai K, Azukizawa M, Kumahara Y: *Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. New Eng J Med* 285:1043, 1971
 - 24) Phelan PD, Connelly J, Martin, FIR, et al: *X-linked recessive hypopituitarism. In Bergsma D, et al: Birth Defects: Original Article Series, Vol VII, No 6, Baltimore, Williams and Wilkins Co, pp 21-23, 1971*
 - 25) Weinstein B, Kitchin FD: *Genetic factors in thyroid disease. In Werner SC, and Ingbar AH, eds: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. New York, Harper and Row, 3:383, 1971*