

## 개에서 T4, TSH, 갑상샘글로불린 자가항체 값에 의한 갑상샘의 상태 평가

최은화 · 배보경 · 신일섭 · 방동하 · 황철용 · 이창우 · 윤화영<sup>1</sup>

서울대학교 수의과대학

### Assessment of Thyroid Status by T4, TSH and Thyroglobulin Autoantibody in Dogs

Eun-wha Choi, Bo-kyoung Bae\*, Il-seob Shin, Dong-ha Bhang, Cheol-yong Hwang,  
Chang-woo Lee\* and Hwa-young Youn<sup>1</sup>

Department of Veterinary Internal Medicine, \*Department of Veterinary Clinical Pathology,  
College of Veterinary Medicine, Seoul National University

(게재승인: 2006년 5월 25일)

**Abstract :** The canine thyroglobulin autoantibody assay is to be used for the diagnosis of autoimmune thyroid disease in dogs. Antithyroglobulin antibodies are present in about 50 percent of hypothyroid dogs. In this report, the sera of the five canine patients (P1~P5) referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital in Seoul National University were assessed by T4, TSH and thyroglobulin autoantibody (TgAA). P1 was diagnosed as severe hypothyroidism since he showed very high TSH levels with low T4 values. P2 and P3 born with a genetic predisposition were assessed as normal in thyroid function. P4 was normal, but needed follow-up examination for TgAA assay. P5 showed the positive result in TgAA assay, so it was diagnosed as autoimmune thyroiditis. As the cases above show, not only T4 and TSH, but also TgAA assay to be considered for more accurate assessment of the status of the thyroid.

**Key words :** autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroglobulin autoantibody (TgAA), dog.

## 서 론

갑상샘기능저하증은 개의 내분비질환 중 발생률이 가장 높다(3,4,9,10). 순종의 중형, 대형견에서 많이 발생하고, 4~10세에 많이 발생되며, 중성화된 동물에서 발생률이 좀 더 높다(3). Golden retriever, Doberman pinscher, Greyhound, Irish setters, dachshunds, cocker spaniel, boxer, English bulldog, Grate Dane, miniature schunauzer, poodle, Shetland sheepdog, beagle 등이 품종소인이 있다(3,4,9,10). 임상증상은 피부증상, 대사율감소, 심혈관 이상, 신경증상, 근이상 등 매우 광범위하고 다양하다(3,4,9,10). 그러나 임상증상은 갑상샘 실질이 75%이상 손상되었을 때 나타나기 때문에(3), 이러한 전형적인 임상증상의 발현이 없는 갑상샘기능저하증이 있을 수도 있다. 또한 T4의 값이 다른 요인에 영향을 많이 받고, 호르몬 참고치가 정상과 기능저하, euthyroid sick syndrome (ESS)에서 명확히 구분되는 것이 아니기 때문에 다른 질병보다 진단이 더 어렵고, 까다로운 것이 사실이다.

갑상샘기능저하증 중 원발성이 95%를 차지하며(4), 원발성 갑상샘기능저하증의 가장 큰 원인은 자가면역성갑상샘염

이다(5,11). 선행된 여러 연구들에 의하면 갑상샘기능저하증을 지닌 개의 50% 정도가 갑상샘글로불린에 대한 자가항체를 지닌다고 한다(2,3,6,7,12). 따라서 갑상샘 상태평가에 있어서 T4, TSH농도뿐 만 아니라, 갑상샘글로불린 자가항체 (thyroglobulin autoantibody, 이하 TgAA)의 평가도 함께 고려하여 판단한다면, 원인이나 진행가능성에 대해 알 수 있으므로 더욱 정확한 진단을 내릴 수 있을 것이다. 그러나 이제 까지 국내에서 TgAA에 대한 검사가 이루어지지 않았고, 개의 T4측정과 내인성 TSH의 측정도 최근에야 시작되어, 갑상샘기능저하증이 개의 내분비 질환 중 가장 많이 발생하는 질환임에도 불구하고 제대로 진단이 되지 못한 경우가 많았다. 따라서, 갑상샘 기능검사가 의뢰된 환축 5두 혈청에서의 T4, TSH, TgAA값에 의한 갑상샘의 상태평가를 보고하여 갑상샘기능저하증 진단에 있어서 도움이 되고자 한다.

## 재료 및 방법

### P1~P5와 E1~E3의 객관적 정보

서울대학교 부속동물병원에 갑상샘기능저하증이 의심이 되어 의뢰된 환축 3두와, 번식을 앞두고 품종소인으로 인해 의뢰된 2두에 대한 품종, 나이, 체중, 성별과 특이할 만한 임상

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : hyyoung@snu.ac.kr

소견과 혈액, 혈청검사소견을 Table 1에 제시하였다. 갑상선 외의 질환을 가진 환축 3두의 정보도 함께 제시하였다.

#### 시료보관

의뢰된 혈액을 응고되도록 상온에서 15분에서 20분 정도 정치한 후, 3000 rpm으로 20분간 원심분리하고, 분리된 혈청을 측정 전까지 -70°C에서 보관하였다.

#### Thyroglobulin autoantibody 측정

상업적으로 상용화된 ELISA kit(VT12; Oxford Biomedical Research, MI)을 이용하여 보관된 혈청을 같은 날 측정하였다. 측정방법은 제조회사의 지시에 따랐다. 혈청을 1:100으로 희석하여 사용하였으며, 항체는 rabbit-canine IgG conjugated horseradish peroxidase를 이용하고, 3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine (TMB)를 기질로 사용하여 450 nm에서 측정하였다. 갑상샘글로불린이 코팅된 판에서 얻은 값에서 코팅되지 않은 판에서 얻은 값을 빼주어, 비특이적 결합반응을 배제하였다. 환축혈청의 값을 양성혈청의 값으로 나누고 100을 곱하여 TgAA (%)를 산출하였다. 제조회사의 지시에 따라, 25%보다 큰 값을 양성으로 10%보다 작은 값을 음성으로 판정하였다.

#### 개 TSH와 total T4의 측정

Coat-A-Count kit (Canine TSH IRMA (IK9T1)와 Canine T4 (TKC41); Diagnostic Products Corp., LA)을 이용하여 방사면역측정법으로 측정하였다.

#### 결과 및 고찰

T4, TSH, TgAA의 값과 이로 인해 판단되는 갑상샘의 상태를 Table 1에 제시하였다.

P1은 TSH값이 많이 증가해있고, T4값이 낮아서 전형적인 갑상샘기능저하증으로 진단할 수 있었다. 갑상샘기능저하증의 심혈관에 대한 영향으로 승모판 질환까지 동반된 것으로 생각된다. P1의 경우 TgAA의 결과는 음성으로 나와서 갑상샘글로불린에 대한 자가항체는 존재하지 않는 것으로 밝혀졌다. 이처럼, 전형적인 임상증상이 있고 TSH가 참고치보다 증가해있으며, T4치가 낮으면, 갑상샘기능저하증으로 쉽게 진단을 내릴 수 있다. 그러나 갑상샘기능저하증의 20~40%정도는 TSH가 정상이며, resting T4의 값을 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있기 때문에(3,4,9,10), 또한 여러 참고치가 정상과 ESS, 갑상샘기능저하증일 경우 명확히 경계가 구분되는 것이 아니기 때문에, 사실상 갑상샘 상태의 평가가 수치만 봐서 쉽게 단정 내릴 수 있는 것은 아니다. 또한 임상증상은 갑상샘이 75% 이상 손상된 이후에 나타나기 때문에(3), 뚜렷한 임상증상 발현 없이도 갑상샘기능저하증이 존재할 수 있으며, 보호자나 수의사가 쉽게 인지를 못할 수도 있다. 비전형적인 임상증상, 갑상선외의 질환이 있거나 약물을 투여 받고 있는 동물에서는 free T4를 측정하여 TSH와 함께 판단하는 것이 권고된다(9,10). 예를 들어, 갑상선 외의 질환을 동반한 환축 (E1, E2)의 T4의 결과를 보면, 참고치보다 낮은 T4값을 나타내거나, 참고치 하한선에 걸린다. E3의 경우, TSH값은 참고치보다 높고, T4는 참고치 하한치에 걸린다. 만약 TSH는 높는데 T4값이 정상범위에 속한다면, euthyroid sick syndrome (ESS)이나, 품종의 정상적인 변이 범위일 수도 있으며, 이것이 배제된다면, 조기의 갑상샘기능저하증으로 볼 수 있다. 인의에서는 이를 준임상형 갑상샘기능저하증이라 진단한다. T4와 T3가 매우 좁은 개체 변이를 (individual variation) 지니기 때문이다(1). 즉, T4와 T3의 경우 일반 참고치보다 한 개체가 가지는 정상범위의 폭이 매우 좁기 때문에, 그 수치가 일반 참고치 안에 들어가도 그 개체에 있어서는 정상이 아닐 수도 있다는 개념이다. 사람에

**Table 1.** T4, TSH, TgAA, signalment, clinical signs, serum biochemistry and thyroid status of the patients

Dog	T4 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) (0.73~2.9)	TSH (ng/ml) ( $<0.6$ )	TgAA (%) ( $<10$ )	Signalment/Clinical signs/serum biochemistry	Thyroid status
P1	0.429	1.500	0.28 negative	Pomeranian, 8yrs, 2.8 kg, male/ bilateral alopecia, mitral regurgitation	Severe hypothyroidism
P2	0.991	0.374	4.91 negative	Afghan hound, 2yrs, 20 kg, female	Normal
P3	2.289	0.410	1.23 negative	Afghan hound, 1yrs, 10 kg, female	Normal
P4	2.204	non-detectable	20.33 inconclusive	Pomeranian, 3yrs, 6 kg, female/ bilateral alopecia	Normal, but follow-up examination is needed
E1	0.594	0.103	1.84 negative	Yorkshire terrier, 16yrs, 3 kg, female/ severe icterus, increased ALT, AST, bile acid, bilirubin	Subnormal T4 (by non-thyroid illness)
E3	0.740	0.630	22.01 inconclusive	Maltese, 16yrs, 3.5 kg, male/ shivering, tachycardia, high blood pressure/ azotemia,	If patient has not non-thyroid disease, mild hypothyroidism is suspected, but these findings are due to heart problem in this case.

있어서 이러한 내용이 2002년에 발표되었으며, 개에 있어서도 앞으로 갑상샘 호르몬의 개체변이(individual variation)에 대한 조사가 필요할 것으로 본다. 갑상샘 외의 다른 질병이 없다고 밝혀졌다면, E3의 경우 경미한 갑상샘기능저하증으로 진단할 수 있을 것이다. 그러나, 임상증상과 혈청화학검사에서 심장과 신장에 질환이 있음을 알 수 있으므로 T4와 TSH의 변화는 이러한 질환에 의한 가능성이 더 크다. 갑상샘 외의 질환이 있는 경우, 총 T4, T3농도의 감소가 흔히 동반되며, 이 경우 fT4는 정상인 경우가 많다(9). 이를 흔히 euthyroid sick syndrome (ESS)이라 일컫는다. 총 T4, T3의 감소현상에 대한 병리학적인 원인은 명확하지 않으나, 탈요오드 효소 활성부진, 황색산 및 탈아민 호르몬의 증가, 운반 단백질과의 결합력 감소, 혈중 운반 단백질과 세포내 결합단백질의 구조변성, TSH 분비감소와 직접적인 갑상샘호르몬 분비감소 등으로 추측된다(9). 매우 심한 갑상샘 외의 질환이 있을 경우 총 T4, T3농도와 free T4, T3가 비정상인 경우도 흔히 관찰된다. 개에서 울혈성심부전, 당뇨병, 부신피질 기능항진증, 신부전, 간질환 등에서 T4, T3의 감소가 보고되었다(9). TSH측정은 ESS군에서 free T4와 함께 중요한 정보를 제공하지만 불행히도 개에서 TSH에 대한 연구는 많이 이루어지지 못하였다. 보고된 연구에 의하면 정상 갑상샘기능견과 갑상샘기능저하견, ESS군에서 혈청 TSH농도는 군 간에 교차되는 부분이 많았다. 약 10~15%의 ESS군에서 혈청 TSH의 농도증가가 보고되었다(10). P2, P3의 경우 아프칸하운드 품종으로 유전적 소인이 있어 의뢰된 경우인데, T4와 TSH, TgAA 평가 결과 정상 상태인 것으로 판단되었다. P4의 경우 현재의 갑상샘 상태는 정상이지만, TgAA 검사 결과가 양성 또는 음성 판정이 애매한 범위에 (10~25%) 속하기 때문에, 확진에 있어서 자가면역성 갑상샘염을 배제하기 위해 수개월 후 이에 대한 재검사가 필요할 것으로 본다. P5의 경우, T4값이 약간 상승된 것이 관찰된다. TgAA 검사 결과에서 TgAA가 107.8%로 강한 양성반응을 나타내었다. 이는 갑상샘글로불린 자가항체의 존재를 의미하며, 자가면역성 갑상샘염으로 진단 내릴 수 있다. 갑상샘글로불린 자가항체 존재시 T4나 T3에 대한 자가항체도 동반하는 경우가 빈번하며(7,10), T4에 대한 자가항체가 존재할 경우 T4값이 가성으로 증가하게 나올 수 있다(3). 따라서 T4값이 약간 상승하게 나왔지만 이는 자가항체에 의한 간섭현상으로 간주되며, 오히려 T4 값이 실제로는 낮거나 정상일 수 있다. 이를 확인하기 위해서는 평형투석법(equilibrium dialysis)에 의한 free T4 (fT4(Ed))의 측정과 anti-T4 antibody 측정이 추가로 요구된다. P5의 경우 TgAA값이 매우 높으므로 자가면역성 갑상샘염으로 진단내릴 수 있으며, 이와 같은 경우 T4와 TSH만 측정하였더라면 판단이 매우 어려웠을 것이다. T4의 값이 높게 나올 경우 anti-T4 antibody titer를 측정해보아서 이것이 높다면, 갑상샘기능저하증일 가능성이 매우 높으며, titer가 낮다면 발정, 갑상샘기능항진증, 그리고 thyroxine 처치를 한 적이 있는지 등을 고려해보아야 할 것이다. TgAA 검사 결과에서 양성이 나오면, 자가면역성 갑상샘염으로 진

단할 수 있으며, 추후에 갑상샘기능저하증으로 진행할 수 있다. 비갑상샘 질환을 지닌 개에서의 TgAA의 발생률을 조사한 연구에서 146마리를 조사한 결과, 가양성 진단이 나온 경우는 3.4%, 가음성 진단이 나온 경우는 7.5%이며, TgAA 양성개의 병리조직학적 소견은 림프구성 갑상샘염이 존재하는 것으로, 음성인 개는 그러한 소견이 없는 것으로 나타났다(8). 이처럼 TgAA분석은 자가면역성 갑상샘염 진단에 민감도와 특이도가 높아, 갑상샘염의 조기진단과 갑상샘기능저하증으로 진행 가능성이 있는 개를 번식에 제외하는데 이용될 수 있다. 따라서, 갑상샘 상태평가에 있어서 T4 및 TSH 값뿐만 아니라, TgAA의 검사 결과도 함께 고려하여 판단한다면, 갑상샘기능저하증으로의 진행가능성이나 발병 원인과 악에 도움을 주어 더욱 정확한 진단을 내릴 수 있을 것이다.

## 결 론

서울대학교 부속동물병원에 의뢰된 환축 5두의 혈청으로 T4, TSH 및 TgAA 검사를 실시하여 갑상샘 상태를 평가하였다. 1두는 TSH가 매우 높고, T4가 낮아 심한 갑상샘기능저하증으로 진단되었고, 유전적 소인이 있어 의뢰된 2두의 경우는 정상으로 판정되었다. 1두는 현재 정상으로 나왔으나 TgAA 검사 결과에서 양성고 음성 사이의 애매한 값으로 나와, 갑상샘염에 대한 추후 검사가 필요한 것으로 판단되었으며, 나머지 1두는 TgAA 검사 결과 양성으로 나와 자가면역성 갑상샘염으로 진단되었다. 갑상샘 상태평가에 있어서 T4, TSH 값뿐만 아니라, TgAA의 검사 결과도 함께 고려하여 판단한다면, 갑상샘기능저하증으로의 진행가능성이나 발병 원인에 대해 알 수 있으므로 더욱 정확한 진단을 내릴 수 있을 것이다.

## 참 고 문 헌

- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):1068-1072.
- Beale KM, Halliwell RE, Chen CL. Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196(5): 745-748.
- Catharine RJ, Lynn Guptill-Yoran S. Hypothyroidism. In: Ettinger SJ and Feldman EC eds. *Textbook of veterinary internal medicine*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000: 1419-1429.
- Feldman EC and Nelson RW. Hypothyroidism. In: Feldman EC and Nelson RW eds. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1996: 187-265.
- Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL. Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. *Vet Pathol* 1981; 18(3): 299-309.
- Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Targowski SP. Biochemical and immunological investigations on

- hypothyroidism in dogs. *Can J Comp Med* 1980; 44(2): 158-168.
7. Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am J Vet Res* 1984; 45(8): 1493-1497.
  8. Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Hauptman J, Watson GL. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *Am J Vet Res* 1998; 59(8): 951-955.
  9. Panciera DL. Canine Hypothyroidism. In: Torrande AG, Mooney CT eds. *BSAVA manual of small animal endocrinology*, 2nd ed. British small animal veterinary association. 1998: 101-113.
  10. Panciera DL, Vail DM. Diseases of the thyroid glands. In: Morgan RV ed. *Handbook of small animal practice*, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997: 447-456.
  11. Patzl M, Mostl E. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50(2): 72-78.
  12. Thacker EL, Refsal KR, Bull RW. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53(4): 449-453.