

## 미숙아에서의 갑상선기능 장애

단국대학교 의과대학 소아과학교실

홍기배 · 박지윤 · 장영표 · 유지숙

= Abstract =

### Thyroid dysfunction in premature infants

Ki Bae Hong, M.D., Ji Yun Park, M.D., Young Pyo Chang, M.D. and Jeesuk Yu, M.D.

Department of Pediatrics, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

**Purpose :** Thyroid hormone is essential for development of the brain in early life. Thyroid dysfunction is more common in the first 2-4 postnatal weeks of life in premature infants than in term infants. This study aimed to identify the prevalence and clinical course of thyroid dysfunction in prematurity.

**Methods :** Premature infants admitted to and given neonatal screenings at Dankook University Hospital between April 1999 and March 2008 were included in this study. We retrospectively reviewed medical records and categorized subjects into six groups: normal, hypothyroidism, hyperthyrotropinemia, hypothyroxinemia, delayed onset of hypothyroidism, and delayed onset of hyperthyrotropinemia.

**Results :** Among 599 subjects, 136 (23%) had initially abnormal thyroid function test (TFT); transient hypothyroxinemia was the most frequent condition (118, 20%). In addition, 8 (17%) of 46 subjects with initially normal TFT levels showed delayed onset of hyperthyrotropinemia with or without low free thyroxine (fT<sub>4</sub>). Thyroxine was prescribed for 10 patients (1.7%) due to low fT<sub>4</sub> levels but was discontinued in 9 patients during follow-up. Thyroid scan confirmed ectopic thyroid in one patient.

**Conclusion :** Thyroid dysfunction was frequently seen in premature infants, but most of the conditions were transient. In addition, some infants showed delayed TSH elevation on routine follow-up. Therefore, a recheck of the thyroid function of premature infants at 3-4 weeks is recommended, even if normal thyroid function is initially seen, especially in prematurity of less than 33 weeks of gestational age or birth weight of less than 2,500 grams. (Korean J Pediatr 2009;52:991-998)

**Key Words :** Thyroid, Infant, Premature, Neonatal screening

### 서 론

갑상선호르몬은 3세까지 뇌의 발달에 중요한 호르몬이므로<sup>1, 2)</sup> 신생아선별검사(neonatal screening test, NST)를 통한 갑상선기능저하증의 조기 발견 및 치료는 지능저하 예방에 매우 중요하다고 할 수 있다<sup>3, 4)</sup>. 건강한 신생아에서는 출생 후 30-60분 후에 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)의

급상승이 나타났다가<sup>4-6)</sup> 이 후 5-7일간 감소하여 기저치에 도달하게 된다<sup>5)</sup>. TSH 급상승으로 인해 티록신(thyroxine, T<sub>4</sub>), 트리요오드타이로닌(triiodothyronine, T<sub>3</sub>) 분비가 촉진되어 24-36시간에 절정을 이루게 되고 생후 3-4일에 정상으로 감소한다<sup>5, 6)</sup>. 그러나 미숙아에서는 이런 반응이 상대적으로 미숙하고 여러 내외요인에 의해 다양한 갑상선기능이상을 보일 수 있다<sup>7)</sup>. 가장 흔한 것은 일시적인 저티록신혈증(transient hypothyroxinemia)이며 이외에도 일시적인 일차성 갑상선기능저하증(transient primary hypothyroidism), 일시적인 특발성 고갑상선자극호르몬혈증(transient idiopathic hyperthyrotropinemia), 낮은 T<sub>3</sub> 증후군 등을 보일 수 있다<sup>2, 8, 9)</sup>. 미숙아의 이러한 특징들로 인하여 적절한 검사 시기, 검사 횟수 및 재검시기에 대하여 많은 논란이 있다<sup>4, 10-14)</sup>. 본 연구의 목적은 미숙아에서 갑상선기능이상의 빈도 및 자연경과에 대해 알아보아 향후 환자를 진료하는데 도움을 받고자 하였다.

Received : 13 February 2009, Revised : 15 July 2009

Accepted : 24 August 2009

Address for correspondence : Jeesuk Yu, M.D.

Department of Pediatrics, Dankook University College of Medicine, #29 Anseo-dong, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungnam, 330-714, Korea  
Tel : +82.41-550-6590, Fax : +82.41-550-3937

E-mail : dryujs@dankook.ac.kr

This paper was presented at the 58th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society in Seoul, Korea, 2008.

This study was supported by a research grant from Dankook University Hospital in 2007.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 4월에서 2008년 8월까지 단국대학교병원 신생아중환자실에 입원한 37주 미만의 미숙아 802명 중 갑상선기능검사의 결과를 확인 할 수 있었던 599명을 대상으로 의무기록을 통해 후향적으로 연구하였다. 처음 검사에서 갑상선기능검사 정상인 463명중에 재태 연령과 출생 체중이 작아 입원 기간이 길었던 46명에서 생후 3-4주에 2차 검사를 시행하였는데 재검을 시행한 군의 재태연령은 31.3±2.3주, 재검을 시행하지 않은 군은 32.6±2.5주로 재검을 시행한 군의 재태연령이 의미있게 낮았고 ( $P=0.001$ ) 출생체중 역시 재검을 시행한 군이 1,652±429 g, 시행하지 않은 군이 1,994±557 g으로 재검을 시행한 군에서 의미있게 작았다( $P<0.001$ ). 처음 검사에서 이상을 보인 경우에는 확인 되는대로 다시 검사를 시행하였다. 검사결과에 따라 정상군(1군), 증가된 TSH와 감소된 유리 티록신(free thyroxine,  $fT_4$ )을 보인 일차성 갑상선기능저하증군(2군), 증가된 TSH와 정상  $fT_4$ 를 보인 고갑상선자극호르몬혈중군(3군), TSH의 증가 없이  $fT_4$ 만 감소된 저티록신혈중군(4군)으로 나누었고, 1차 NST에서는 정상이었으나 생후 3-4주경에 시행한 검사에서 TSH가 증가되고  $fT_4$ 가 감소된 것이 확인된 지연된 일차성 갑상선기능저하증군(5군), 1차 NST에서는 정상이었으나 생후 3-4주경에 시행한 2차 검사에서 TSH만 증가된 지연된 고갑상선자극호르몬혈중군(6군)으로 나누었다(Table 1, Fig. 1).

2. 방법

TSH와  $fT_4$ 는 NST를 시행하는 채혈지에 환아의 발꿈치에서 채취한 혈액이나 정맥혈을 묻혀 시행하였으며 생후 3-7일(10±9일, 2-90일)경 1차 검사를 시행하였다. 1차 검사에서 이상이 확인되면 재검을 하였으며, 정상으로 나온 463명 중 46명에서는 3-4주(4±2주, 2-14주)에 2차 NST 검사를 시행하였다.

1999년에서 2005년까지 선별검사에 사용된 TSH 측정은 ImmuChem neonatal TSH-MW kit (ICN Biomedicals Inc.,

New York, USA)를,  $fT_4$ 의 검사는 Enzaplate neonatal  $fT_4$  kit (Bayer Diagnostic Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 microplate 자동판독기를 이용한 호소면역법을 사용하였다. TSH는 생후 1주 이내에 시행한 경우는 20  $\mu U/mL$  이상, 1주에서 4주까지는 10  $\mu U/mL$  이상인 경우 비정상 값으로 결정하였고,  $fT_4$ 는 1 ng/dL 미만인 경우 비정상 값으로 결정하였다. 2006년부터 시행한 검사에서는  $fT_4$ 는 0.71 ng/dL 미만인 경우 비정상 값으로 결정하였다. 혈청을 이용한 TSH,  $fT_4$ ,  $T_3$ 의 검사는, TSH는 RIA-gnost<sup>®</sup> hTSH kit (Schering S.p.A, Segrate, Italy)를,  $fT_4$ 는  $fT_4$ -CTK kit (DiaSorin S.p.A, Saluggia, Italy)를 이용한 방사면역측정법으로 검사하였다. 이상이 발견된 경우는 갑상선 스캔이나 초음파를 추가로 시행하였다. 갑상선기능검사에서  $fT_4$ 는 낮으나 TSH가 상승되지 않은 경우의 일부에

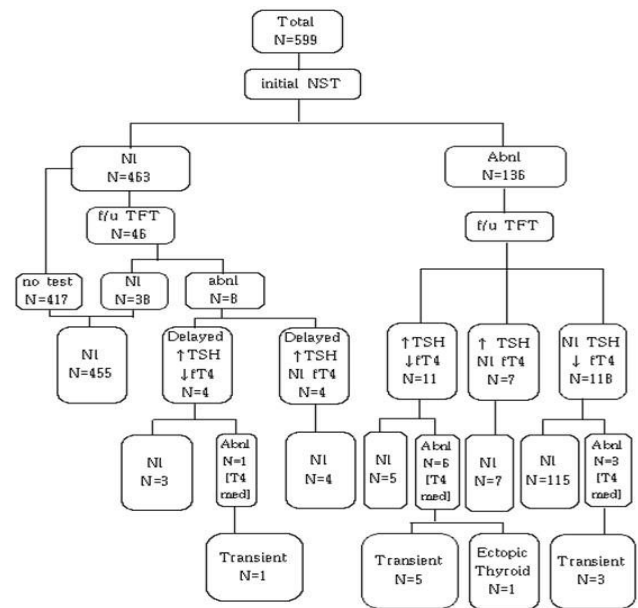


Fig. 1. Flow Chart of Six Groups. A total of 599 prematurity were enrolled in this study and divided by 6 groups according to the results of thyroid function tests. L-thyroxine was prescribed to 10 patients (1.7%), and medication could be discontinued in 9 subjects, except for one with ectopic thyroid. N, number of subjects; NI, normal; Abnl, abnormal.

Table 1. The Criteria of Thyroid Dysfunction in Prematurity

Group	Test 1 (NST)		Test 2 (NST or serum)		Diagnosis
	TSH	$fT_4$	TSH	$fT_4$	
1	NI	NI			normal
2	elevated	decreased			primary hypothyroidism
3	elevated	NI			hyperthyrotropinemia
4	NI	decreased			hypothyroxinemia
5	NI	NI	elevated	decreased	delayed primary hypothyroidism
6	NI	NI	elevated	NI	delayed hyperthyrotropinemia

Abbreviations : NST, neonatal screening test; TSH, thyroid stimulating hormone;  $fT_4$ , free thyroxine; NI, normal

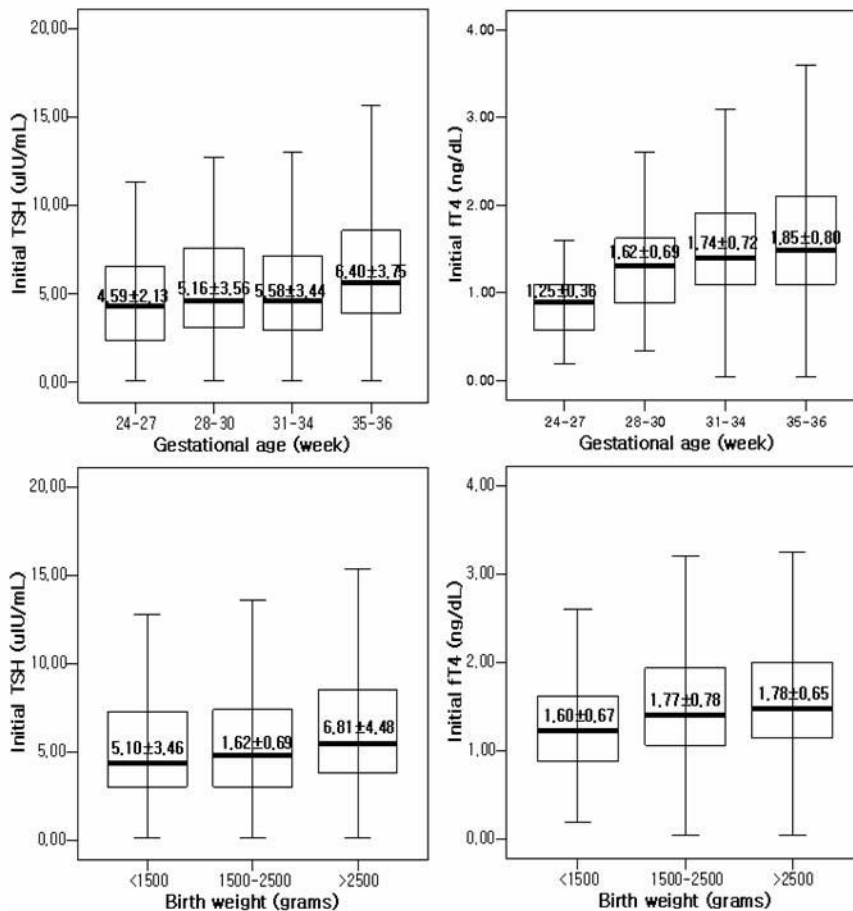
서는 갑상선자극호르몬방출호르몬 자극검사(TRH stimulation test, TRH-ST)를 시행하였다. TRH-ST는 TRH 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 정주하기 직전, 정주 후 30분, 60분에 혈액검사를 통해 측정하였고 TSH의 값이 기준보다 10  $\mu\text{U}/\text{mL}$  이상 증가된 경우 반응이 있는 것으로 판단하였다.

### 3. 통계 분석

모든 통계 분석은 SPSS (Version 12, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균 $\pm$ 표준편차 또는 중간값(범위)으로 표기하였고 연속 범주의 그룹간의 비교는 Student's t-test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test로, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test, Fisher's exact test로 검정을 시행하여 분석하였다. 모든 검정에서  $P$  값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

## 결 과

연구기간동안 본원에 입원했던 미숙아 총 802명 중 1차 NST 검사를 확인 할 수 있었던 미숙아는 599명이었다. 599명중 남자는 350명(58%)이었다. 이들의 평균 주수는  $32\pm 3$ 주(range, 24-36주) 이었고 평균 출생체중은  $1,904\pm 586$  g (range, 450-3,640 g) 이었다. 총 599명중 정상군(1군)은 455명(76%), 일차성 갑상선기능저하증군(2군)은 11명(1.8%), 고갑상선자극호르몬혈증군(3군)은 7명(1.2%), 저티록신혈증군(4군)은 118명(19.7%), 지연된 일차성 갑상선기능저하증(5군)을 보인 군은 4명(0.7%), 그리고 지연된 고갑상선자극호르몬혈증군(6군)은 4명(0.7%)이었으며 저티록신혈증군(4군)이 20%로 제일 많았다(Fig. 1). 정상 갑상선기능을 보인 미숙아에서 재태연령과 출생체중에 따른 TSH와  $\text{fT}_4$ 의 농도를 비교해볼 때 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지는 않았다(Fig. 2).



**Fig. 2.** TSH and  $\text{fT}_4$  levels according to gestation and birth weight. This graph shows the association of TSH and  $\text{fT}_4$  levels with gestation and birth weight. There is no significant difference in the levels of TSH and  $\text{fT}_4$  according to the gestational age and birth weight, respectively.

### 1. 각 군별로 비교한 미숙아들의 특징 및 자연경과

환아들의 성별, 재태연령, 출생체중, 검사를 시행한 시기 및 각 검사치 등은 Table 2와 같다. 599명중 136명(23%)에서 1차 NST에서 갑상선기능이상을 보였으며, 처음에는 정상이었다가 3-4주경 재검한 갑상선기능검사에서 이상을 보인 8명을 포함하여 총 144명에서 갑상선기능이상을 보였다. 재태연령으로 비교해 보면, 27주 미만에서는 58%, 31주 미만에서는 41%에서 갑상선기능이상을 보였고 출생체중으로 비교해 볼 때 1,500 g 미만에서 37%, 2,500 g 미만에서 26%에서 이상을 보여 재태연령이 낮거나 출생체중이 작을수록 갑상선기능이상의 빈도가 증가하는 것으로 나타났다(Table 2). 일차성 갑상선기능저하증군의 11명 중 5명은 치료 없이 60±45일경에 호전을 보였고 6명(55%)은 지속적인 저하를 보여 치료를 하였다. 고갑상선자극호르몬혈중군은 7명 모두에서 39±35일경에 호전을 보였다. 저티록신혈중군은 118명 중 115명에서 42±69 일경에 호전을 보였으나 3명(3%)에서는 2차 검사에서 일차성 갑상선기능저하증을 보여 치료를 요하였다. 저티록신혈중은 재태연령 27주 미만에서는 48%, 31주 미만에서는 32%를 보였고 출생체중 1,500 g 이하에서는 28%, 2,500 g 미만에서는 21%에서 나타나서 저티록신혈중 역시 재태연령이 낮거나 출생체중이 작을수록 더 많은 빈도를 보이는 것을 볼 수 있었다(Table 2). 지연된 갑상선기능저하증군의 4명중 3명에서는 69±40일경에 호전을 보였고 1명(25%)에서 치료를 하였다. 지연된 고갑상선자극호르몬혈중군의 4명 모두에서는 88±105일경에 호전을 보였다. 결과적으로 599명 중 10명에서 L-thyroxine을 복용하였고, 이소성 갑상선을 가진 1

명을 제외한 9명에서는 추적관찰에서 갑상선 호르몬의 투여를 중지할 수 있었다. 결과적으로 이들 9명은 일차성 갑상선기능저하증이었고 이들 중 7명은 일시적 일차성 갑상선기능저하증 이었으며 2명은 중추성 미성숙에 의한 일시적 갑상선기능저하증이었다(Table 2, 3, Fig. 1).

### 2. L-thyroxine을 투여한 10명 미숙아들의 특징

L-thyroxine을 투여한 10명 중 6명은 1차 NST 결과, 일차성 갑상선기능저하증으로, 3명은 저티록신혈중 또는 시상하부-뇌하수체성 갑상선기능저하증, 1명에서는 지연된 일차성 갑상선기능저하증으로 판단하였다. 이들에게서 갑상선기능검사를 시행한 후 중추성이 의심된 경우의 일부에서 TRH-ST를 시행하였고, 3명중 2명에서 중추성 갑상선기능저하증을 진단할 수 있었다(Fig. 3). 3번과 4번의 미숙아에서는 생후 1개월 이후 시행된 TSH 값이 10 µU/mL (11.42 µU/mL, 14.74 µU/mL)이상이었기 때문에 처음에는 일차성 갑상선기능저하증으로 판단하였지만, 추후 검사에서 TSH 수치가 낮게 나와 TRH-ST를 시행하였고, TRH에 대한 반응이 충분하지 못하여 뇌하수체성 갑상선기능저하증으로 판단하였다. 이들에게서 L-thyroxine을 복용한 후에 생후 523일, 272일경에 다시 시행한 TRH-ST에서는 정상 반응을 보여 뇌의 성숙에 따른 회복으로 판단할 수 있었다(Fig. 3, Table 4). 8번의 미숙아에서는 생후 8일경에 시행한 처음 검사에서는 저티록신혈중만 있어 생후 40일경 TRH-ST를 시행하였는데, 자극 검사 당시에는 기저 TSH도 증가되어있었고 TRH-ST에도 과장된 반응을 보이면서 fT4는 정상범위에서 보상성 일차성 갑상선기능저하증으로 진단하였다(Fig. 3, Table 3, 4).

**Table 2.** Characteristics of Subjects in Six Groups

Characteristics	1	2	3	4	5	6	Total
Number (%)	455 (76)	11 (1.8)	7 (1.2)	118 (19.7)	4 (0.7)	4 (0.7)	599
Male, N (%)	261 (57)	7 (64)	5 (71)	76 ( 64)	4 (100)	1 ( 25)	350 (58)
BWt (g)*	1,900 (450-3,640)	1,660 (666-2,730)	1,520 (816-2,435)	1,697 (565-3,640)	1,474 (880-1,663)	1,039 (980-2,010)	1,867 (450-3,640)
<1500, N (%)	94 (21)	4 (36)	3 (43)	42 ( 36)	2 ( 50)	3 ( 75)	148 (25)
1500-2500, NB (%)	273 (60)	6 (55)	4 (57)	60 ( 51)	2 ( 50)	1 ( 25)	346 (58)
>2500, N (%)	88 (19)	1 ( 9)	0 ( 0)	16 ( 14)	0 ( 0)	0 ( 0)	105 (17)
GA (wk)*	33 (24-36)	31 (24-36)	31.57 (27-35)	31 (24-36)	30 (28-31)	27.5 (26-32)	33 (24-36)
24-27 wk, N (%)	13 ( 3)	2 (18)	0 ( 0)	15 ( 13)	0 ( 0)	1 ( 25)	31 ( 5)
28-30 wk, N (%)	73 (16)	3 (27)	2 (29)	32 ( 27)	2 ( 50)	2 ( 50)	114 (19)
31-34 wk, N (%)	254 (56)	4 (36)	3 (43)	47 ( 40)	2 ( 50)	1 ( 25)	311 (52)
35-36 wk, N (%)	155 (25)	2 (18)	2 (29)	24 ( 20)	0 ( 0)	0 ( 0)	143 (24)
Age at Ini-TFT (days) <sup>†</sup>	8.6 (3-86)	19 (7-64)	15 (4-42)	7 (3-71)	6 (6-13)	7 (6-19)	6 (3-86)
Ini-TSH (µU/mL) <sup>†</sup>	5.66 (0.1-19.71)	23.78 (11.42-98.54)	20.23 (12.75-24.29)	4.58 (0.1-19.45)	8.00 (4.50-15.50)	6.40 (0.10-9.30)	4.89 (0.1-98.54)
Ini-T <sub>4</sub> (ng/dL) <sup>†</sup>	1.74 (0.8-6.23)	0.57 (0.19-0.97)	1.44 (1.35-1.99)	0.81 (0.04-0.99)	1.2 (1.10-2.60)	1.0 (0.90-1.38)	1.38 (0.04-6.23)

\*Data are expressed as median (range)

<sup>†</sup>Data are expressed as median (range)

Abbreviations : N, numbers; Bwt, birth weight; GA, gestational age; Ini-TFT, initial thyroid function test; Ini-TSH, initial TSH; Ini-fT<sub>4</sub>, initial free thyroxine

**Table 3.** Clinical and Laboratory Characteristics of 10 Patients on L-thyroxine Treatment

No.	GA (wk)	Bwt (g)	Initial NST		Follow up TFT		Thyroid imaging <sup>†</sup>	Time of Medication		Diagnosis at medication	L-thyroxine dose (µg)		Age at trial off (month)	Last FU age (month)	Final diagnosis
			Age (days)	TSH (µU/mL)/fT <sub>4</sub> (ng/dL)	Age (days)	TSH (µU/mL)/fT <sub>4</sub> (ng/dL)		Age (day)	TSH (µU/mL)/fT <sub>4</sub> (ng/dL)		initial dose	dose before 'trial off'			
1	35	2,150	19	91.00/0.70	31	72.70/0.56	ectopic (s, c)	31	72.70/0.56	1° hypothyroidism	33	67	28	Permanent CH d/t ectopy	
2	25 <sup>‡</sup>	709	64	98.54/0.47	76	43.18/0.44	Not done	76	43.18/0.44	1° hypothyroidism	15	15	3	41	Transient 1° hypothyroidism
3	31	1,660	43	11.42/0.57	56	1.89/0.33 <sup>†</sup>	Not done	62	1.89/0.33	H-P hypothyroidism	30	25	32	43	Transient H-P hypothyroidism
4	30 <sup>‡</sup>	1,230	64	14.74/0.92	141	0.47/0.60 <sup>†</sup>	Uptake ↓ (c)	142	2.10/0.70	H-P hypothyroidism	20	25	36	75	Transient H-P hypothyroidism
5	36 <sup>‡</sup>	2,730	7	23.00/0.51	13	23.01/0.51	Normal (c)	24	23.01/0.51	1° hypothyroidism	20	50	25	67	Transient 1° hypothyroidism
6	30 <sup>‡</sup>	1,964	17	37.04/0.54	27	>48/0.24	Normal (c)	29	>48.00/0.24	1° hypothyroidism	25	40	7	59	Transient 1° hypothyroidism
7	26	867	6	3.00/0.56	25	292.36/0.10	Normal (s, c)	48	>48.00/<0.10	1° hypothyroidism	10	40	43	46	Transient 1° hypothyroidism
8	24 <sup>‡</sup>	890	8	5.80/0.70	20	9.30/0.30 <sup>†</sup>	Not done	40	33.39/1.21	1° hypothyroidism	10	10	3	11	Transient 1° hypothyroidism
9	30 <sup>‡</sup>	1,376	10	4.09/0.90	29	20.86/0.66	Normal (s, c)	63	>48.00/0.46	1° hypothyroidism	10	33	51	79	Transient 1° hypothyroidism
10	28	880	6	4.50/1.10	22	200.00/0.1	Not done	28	64.6/0.58	1° hypothyroidism	10	10	7	10	Transient 1° hypothyroidism

Abbreviations : GA, gestational age; wk, week; Bwt, birth weight; NST, neonatal screening test; TSH, thyroid stimulating hormone; fT<sub>4</sub>, free thyroxine; TFT, thyroid function test; H-P, Hypothalamic-pituitary; FU, Follow up; d/t, due to

<sup>†</sup>TRH stimulation tests were done after getting these results to rule out central hypothyroidism (See also Table 4 and Fig. 3).

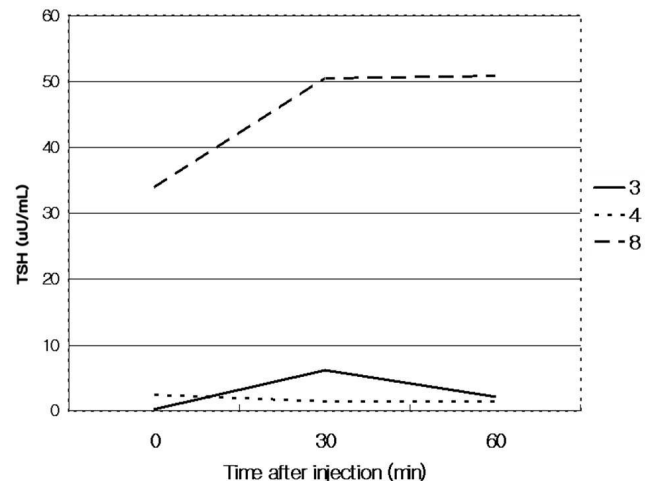
<sup>‡</sup>s, thyroid sonography; c, thyroid scan.

**Table 4.** TRH Stimulation Tests of Three Patients

No.	Age (days) at test	TSH (µU/mL) level		
		0 min	30 min	60 min
3	62	0.28	6.19	2.19
	523	1.46	12.41	9.66
4	140	2.1	1.4	1.37
	272	4.3	14.14	
8	543	6.7	17.5	
	40	33.9	50.44	50.78

### 3. 미숙아들의 위험요소와 갑상선기능과의 관계

각 6군에서 미숙아들의 APGAR 점수, 호흡곤란증후군 유무, 동맥관개존증, 심방중격결손, 심실중격결손과 같은 선천성 심질환의 유무와 뇌졸중과에서 뇌질환 유무로 전신상태를 평가하였고 도파민, 도부타민, 부신피질호르몬의 사용과 수혈여부를 확인하였다(Table 5). 확인한 결과에 대한 정상군(1군)과 나머지 군 사이의 비교는 군간의 개체수 차이가 커서 정상군(1군)과 비교적 개체수가 많은 저티록신혈증군(4군)과의 비교를 중심으로 시행하였다. 정상군과 비교할 때 재태연령, 출생 체중은 저티록신혈증군(4군)이 의미있게 낮았고(재태연령  $P<0.001$ , 출생체중  $P=0.004$ ), 1분과 5분 APGAR 점수도 의미있게 낮았다(1분  $P<0.001$ , 5분  $P=0.002$ ). 호흡곤란증후군과 뇌질환 유무에서는 의미있는 차이를 보이지 않았으나 선천성 심질환 중 동맥관 개존증은 저티록신혈증군에서 더 많은 수를 보였다( $P=0.002$ ). 도파



**Fig. 3.** Thyrotropin-releasing hormone stimulation test (TRH-ST) in three patients. Patient 3 and 4 had no enough surge after TRH injection, implying central immaturity or central hypothyroidism. During follow up, they responded to TRH injection, suggesting maturation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (see also Table 4). Patient 8 showed marked increase in TSH levels after TRH injection in addition to elevated basal TSH levels, consistent with primary hypothyroidism.

민, 도부타민, 부신피질호르몬도 저티록신혈증군(4군)에서 더 많이 사용하였고(도파민  $P<0.001$ , 도부타민  $P=0.001$ , 부신피질호르몬  $P=0.001$ ), 수혈 역시 더 높은 빈도를 보였다( $P<0.001$ ).

**Table 5.** Risk Factors Associated with Thyroid Dysfunction in Prematurity

Group	1	2	3	4	5	6
Number of infants, n (%)	455 (76)	11 (1.8)	7 (1.2)	118 (20)	4 (0.7)	4 (0.7)
Birth weight (g), Mean±SD	1,960±555*	1,650±657	1,594±632	1,770±653	1373±353	1,267±496
Gestational age (wk), Mean±SD	33±3 <sup>†</sup>	31±4	32±3	31±3	30±2	28±3
APGAR 1 minute	7±2 <sup>†</sup>	4±2 <sup>†</sup>	8±2	6±2	7±1	6±3
APGAR 5 minute	8±1*	6±2 <sup>‡</sup>	9±1	8±2	9±1	7±2
Respiratory distress syndrome, n (%)	209 (46)	8 (73)	4 (57)	64 (54)	3 (75)	3 (75)
Abnormality in brain imaging, n (%)	64 (14)	5 (45)	2 (29)	22 (19)	1 (25)	1 (25)
Patant ductus arteriosus, n (%)	88 (19)*	6 (55)	2 (29)	37 (31)	1 (25)	3 (75)
Atrial septal defect, n (%)	24 (5)	1 (9)	0 (0)	8 (7)	1 (25)	4 (100)
Ventricular septal defect, n (%)	6 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Dopamine, n (%)	43 (9) <sup>†</sup>	4 (36)	1 (14)	34 (29)	1 (25)	0 (0)
Dobutamine, n (%)	4 (1)*	1 (9)	0 (0)	6 (5)	1 (25)	0 (0)
Glucocorticoid, n (%)	5 (1)*	2 (18)	0 (0)	7 (6)	1 (25)	0 (0)
Transfusion, n (%)	44 (10) <sup>†</sup>	5 (45)	4 (57)	41 (35)	1 (25)	3 (75)

\* $P<0.005$  in group 1 vs group 4, <sup>†</sup> $P<0.001$  in group 1 vs group 4, <sup>‡</sup> $P<0.05$  in group 2 vs group 3, <sup>§</sup> $P<0.01$  in group 2 vs group 3,  $P<0.05$  in group 2 vs group 5

## 고 찰

미숙아에서는 만삭아에 비해 갑상선기능이상을 보이는 경우가 많으며 대부분 일시적 경과를 보이는 것으로 되어 있고, 생후 2-4 주 동안 갑상선기능검사가 다양한 변화를 보일 수 있어 진단 및 치료에 어려움이 있다. 보고에 따라 다르나, 출생 초기 혈청 TSH, T4, fT<sub>4</sub> 수치가 정상이었던 미숙아의 0.001-1.4%가 생후 2-4 주경에 시행한 검사에서 비정상 소견을 보인다는 보고가 있다<sup>12)</sup>. 본 연구에서는 생후 4-7일에 시행한 1차 NST에서 대상 미숙아 599명 중 136명(23%)이 비정상 소견을 보였고, 초기 검사에서 정상이었으나 생후 3-4주경 2차 검사를 시행한 46명 중 8명(17%)이 비정상 소견을 보여, 총 144명(24%)에서 갑상선기능 이상을 보였다. 이상과 같이 처음에는 정상을 보였다가 3-4주경 검사에서 이상을 보이는 경우가 있으므로, 미숙아들에서 생후 3-4주경 갑상선기능의 재검이 필요하다고 판단된다. 미숙아 갑상선기능이상의 가장 흔한 원인은 저티록신혈증으로 알려져 있다<sup>2, 4, 6, 8, 9, 15)</sup>. 본 연구에서도 대상아 중 24%에서 갑상선기능이상이 있었으며, 일시적인 저티록신혈증이 20%로 가장 많았고, 그 중 대부분이 생후 6±10주경 특별한 치료 없이 호전을 보였다. 그러나 저티록신혈증으로 진단된 118명 중 3명(3%)이 추후 검사에서 일차성 갑상선기능저하증의 소견을 보여 치료를 시작하였으며 이후 호전을 보여 3-51개월경에 치료를 중단하였다. 이는 Kugelman 등<sup>15)</sup>이 미숙아에서 처음에는 저티록신혈증을 보이다가 이후 일차성 갑상선기능저하증이 나타날 수 있으므로 지속적인 추적관찰을 하여 일차성 갑상선기능저하증을 놓치지 말고 치료하여야 한다고 보고한 바와 같은 소견이다. 한편, Rose 등<sup>2)</sup>에 의하면 만삭아의 3-5%, 미숙아에서는 시상하부기능의 미숙으로 12%까지 저티록신혈증을 보일 수 있다고 하였고, Fisher는<sup>4, 9)</sup>

30주 미만의 미숙아 50%에서 T4 값이 6.5 µg/dL 이하를 보인다고 하였으며, 저티록신혈증이 초극소저체중출생아에서는 15-20%, 극소저체중출생아에서는 5-10%의 빈도를 보인다고 하였다. 미숙아들에서 이런 저티록신혈증이 흔히 발생하는 이유로는 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 미숙함 때문으로 생각할 수 있다. 뇌가 성숙되면서 생후 6-10주경에 호전을 보이고 성장과 발달도 정상을 보여<sup>9)</sup> 이런 경우 치료를 할지는 아직 논란이 되고 있다<sup>15, 16)</sup>. 본 연구에서도 재태연령 27주 미만에서 48%, 31주 미만에서 32%, 출생체중 1,500 g 이하에서 28%, 2,500 g 미만에서 21%에서 저티록신혈증을 보였다.

일시적인 갑상선기능저하증인 경우 지역마다 차이가 많고, 요오드 섭취와도 관계가 있으며 주수가 낮을수록 빈도가 증가한다<sup>4, 9, 13, 16)</sup>. 일차성 갑상선기능저하증 상태는 생후 1-2주경에 발생하여 2-3개월간 지속될 수 있으므로 치료를 필요로 한다<sup>9, 16, 17)</sup>. 미숙아에서 갑상선기능저하증의 원인을 알기 위해 갑상선 초음파나 스캔, 티로글로빈 측정, 항갑상선항체, 가족력 등의 추가적인 정보를 얻는 것이 중요하다<sup>1, 18)</sup>. 일시적인 일차성 갑상선기능저하증 환아에서 평균 2개월경에 치료의 중단이 가능하였다는 보고가 있었다<sup>9)</sup>. 본 연구에서는 9명에서 일시적인 일차성 갑상선기능저하증을 보였으며 이들 모두에서 갑상선의 해부학적 이상을 보이지 않았고 갑상선에 대한 자가항체도 발견되지 않았으며 가족력도 없어 3-51개월(22±18개월)경에 갑상선호르몬 치료를 중단할 수 있었다. 본 연구를 통해 볼 때 미숙아인 경우에는 영구적 갑상선기능저하증을 시사하는 소견이 없는 경우에 3세 이전의 이른 시기에 중단을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

2,500 g 미만의 신생아에서 정상 이었다가 뒤늦게 TSH가 증가한 레가 보고되고 있는데<sup>15)</sup> 미숙아에서 TSH의 증가는 생후 2-7주경에 발견될 수 있으며 대부분 6개월 안에 자연적으로 호전 되는 것으로 보고 하였고<sup>9)</sup> 2006년 American Academy of

Pediatrics의 치료지침에 의하면 TSH 증가가 6주 이상 지속되면 치료를 해야 한다고 하였다<sup>2)</sup>. 본 연구에서 처음 시행한 갑상선기능검사는 정상이었으나 추후 재검시 이상을 보인 환자 8명(17%)을 분석해보면 이중 한 명은 일시적인 일차성 갑상선기능저하증으로 7개월까지 갑상선제제를 투여한 후 중단하였고, 7명에서는 4주경에 TSH가 증가하였으며, 10주경에 치료 없이 호전을 보였다. 이들 8명 모두 재태연령 33주 미만(range, 26<sup>+1</sup>-32<sup>+3</sup>주)이었고 출생체중 2,500 g 미만(range, 880-2,010 g)이었으며 영구적인 갑상선기능저하증을 보인 경우는 없었다.

미숙아에서 갑상선기능이상률의 빈도가 증가되는 요인으로는 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 미성숙, 요오드 결핍, 선천성 심장기형, 도파민 사용, 수혈 등이 있다<sup>4, 12, 14, 15, 19)</sup>. 본 연구에서도 정상군보다 갑상선기능이상률을 보인 군, 특히 저티록신혈증군에서 APGAR 점수가 더 낮았고 동맥관개존증과 도파민, 도부타민, 부신피질호르몬, 수혈의 빈도도 통계적으로 의미있게 더 높았다. 이들에서 갑상선기능을 재검하여 T<sub>4</sub>와 fT<sub>4</sub>의 수치가 정상이고 갑상선 스캔이 정상이며 갑상선자가항체가 없다면 치료하지 않고 추적관찰 할 수 있겠다<sup>3, 9, 12, 20, 21)</sup>.

결론적으로 미숙아에서는 일시적인 갑상선기능저하증을 보이는 경우가 상당수 있으며, 일시적인 저티록신혈증이 20%로 제일 많았고 일부에서는 처음엔 정상이었으나 나중에 이상을 보이는 경우도 있었다. 본 연구 결과를 통해 볼 때 미숙아에서는 생후 7일 이내 시행한 검사에서 정상을 보였어도 추후 이상을 보이는 경우도 있으므로 생후 3-4주경 반복검사는 필요하며 특히 재태연령 33주 미만이나 출생체중 2,500 g 미만인 경우에서는 더욱 그러할 것으로 생각된다. 갑상선 형성부전을 보이지 않는 미숙아의 경우에는 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 미성숙으로 인한 일시적 갑상선기능저하증이 원인의 대부분을 차지하리라 생각되며, 미숙아에서는 시상하부-뇌하수체-갑상선 조절 축에 미치는 중추성 미성숙에 의해 갑상선기능검사의 해석이 모호할 수 있으므로 정확한 진단을 위해 여러 번의 검사가 필요할 수 있으며, TRH-ST도 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 갑상선호르몬은 소아에서 뇌의 발달에 매우 중요한 호르몬이므로 갑상선기능이상에 대한 조기진단 및 치료는 중요하다. 미숙아에서는 이러한 갑상선의 기능 이상이 만삭아에 비해 많이 발생한다. 본 연구의 목적은 미숙아에서의 갑상선기능이상률의 빈도, 임상양상 및 경과 등을 알아보고자 하였다.

**방법:** 1999년 4월에서 2008년 8월까지 단국대학교병원 신생아중환자실에 입원한 37주 미만의 미숙아 802명 중 초기 갑상선기능검사의 결과를 확인 할 수 있었던 599명의 환자를 대상으로 의무기록을 통해 후향적으로 연구하였다. 1, 2차 검사의 결과에 따라 정상군, 일차성 갑상선기능저하증군, 고갑상선자극호르몬혈증군, 저티록신혈증군, 지연된 일차성 갑상선기능저하증군,

지연된 고갑상선자극호르몬혈증군의 6군으로 나누었다. 각 군 간의 임상특징, APGAR 점수 및 여러 위험인자들, 검사결과 등을 비교하였고 갑상선기능이상률의 빈도 및 경과, 위험요소 등을 분석하였다.

**결과:** 599명중 1차 갑상선기능이상률을 보인 환자는 136명(23%)이었고 저티록신혈증이 20%로 가장 많았다. 처음 NST는 정상이었으나 생후 3-4주경 2차 검사를 시행한 46명 중 8명(17%)에서 갑상선기능이상률을 보였다. 갑상선호르몬은 총 10명에서 투여되었고, 9명에서는 호전을 보여 중단이 가능하였다. 1명은 이소성 갑상선으로 지속적인 복용이 필요한 상태이다.

**결론:** 미숙아에서 갑상선기능 이상은 매우 흔하였고, 대부분 일시적이었다. 때로는 초기 검사에서 정상이었다가 뒤늦은 이상을 보일 수 있으므로 미숙아의 경우 특히 33주 미만 또는 2,500 g 미만의 경우 처음 검사가 정상이더라도 3-4주경에 재검하는 것은 필요하다고 생각한다.

## References

- 1) Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3370-6.
- 2) American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117:2290-303.
- 3) Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:919-24.
- 4) Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;4:317-28.
- 5) Divall SA, Wondisford FE. TRH testing in its infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:378-9.
- 6) Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2824-31.
- 7) Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:155-9.
- 8) No SJ, Jeon HS, Kim MJ, Han HS. Late detection of thyroid dysfunction in NICU patients. *Korean J Perinatol* 2007;18: 46-56.
- 9) Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborns and infant. In: Sperling MA, editors. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002:52-70.
- 10) Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar

- J, Salcedo S, et al. Thyroid function in preterm infants 27–29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1269–80.
- 11) Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30–36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:237–43.
  - 12) Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:501–10.
  - 13) Tylek-Lemańska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen* 2005;12:166–9.
  - 14) Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:587–91.
  - 15) Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in Screening Programs for Congenital Hypothyroidism in Premature Newborns. *Am J Perinatol* 2009;25:383–5.
  - 16) Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:57–75.
  - 17) Jeong PJ, Kim SY. Evaluation of intellectual development in patients with transient congenital hypothyroidism at early school age. *Korean J Pediatr* 2004;47:768–73.
  - 18) Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:759–64.
  - 19) DeBoer MD, Lafranchi SH. Pediatric thyroid testing issues. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5 suppl 1:570–7.
  - 20) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Vulsmas T. Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:410–9.
  - 21) Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643–7.