

방사성요오드 치료전 갑상선유두암 환자의 인지기능

고신대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 고신대학교 의과대학 내과학교실,²
연세대학교 의과대학 정신건강의학교실³
김현석¹ · 전진숙¹ · 김민수¹ · 최영식² · 오병훈³

Cognitive Function of Thyroid Papillary Carcinoma Patients Before Radioiodine Therapy

Hyun Seuk Kim, M.D.,¹ Jin Sook Cheon, M.D.,¹ Min Su Kim, M.D.,¹
Young Sik Choi, M.D.,² Byoung Hoon Oh, M.D.³

¹Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

²Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

³Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : The aims of this study were to know the prevalence of cognitive disorders in patients with thyroid cancer, and identify related variables to them.

Methods : Subjects were consisted of forty-two patients with thyroid cancer, who were admitted for radioiodine ablative therapy at 6-12 months after total thyroidectomy. The data were obtained from interviews about history and assessments of depression and cognitive function(Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, MoCA-K).

Results : 1) Among subjects, those with below 22 of total score of the MoCA-K were twenty-one(50.0%). 2) Upon age, education, Pre-radioiodine therapy thyroid stimulating hormone(TSH), there were statistically significant difference between subgroup with above 23 of the total MoCA-K score and those below 22. 3) The total scores of the MoCA-K in subjects had significant correlation with age, education, comorbidity, Pre-radioiodine therapy TSH, total score of the HDRS-17.

Conclusions : Cognitive disorders were more prevalent among patients with thyroid cancer before radioiodine therapy. Therefore, further study should be needed to clarify the mechanism for the cognitive disorders in thyroid cancer. Furthermore, physicians should pay attention to the cognitive function and prepare preventative measures for cognitive disorder during management of thyroid cancer.

KEY WORDS : Thyroid cancer · Cognitive function · Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment · Age · Education · Thyroid stimulating hormone.

서론

갑상선암은 현재 전세계적으로 급증하고 있는 추세이다.

미국에서 갑상선암 발생율은 1973년도 십만명당 3.6에서 2002년 십만명당 8.7로 2.4배 증가되었다.¹⁾ 한국에서도

2010년도 통계에 의하면 갑상선암은 남녀 모두 매년 24.2%

Received: November 4, 2013 / Revised: December 23, 2013 / Accepted: December 26, 2013

Corresponding author: Jin Sook Cheon, Department of Psychiatry, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel : 051) 990-3210 · Fax : 051) 241-5832 · E-mail : cheonjs@kosin.ac.kr

씩 빠르게 증가하고 있다.²⁾ 본원 내분비내과에 내원하는 갑상선질환 환자의 인지기능에 관한 이전 연구에서도, 갑상선 장애 98명중 갑상선암 환자는 30명(30.61%)이었고, 이중 10명(33.3%)에서 인지장애가 관찰되었다.³⁾ 최근 십년 동안 갑상선암 발생을 증가에 기여한 환경적 위험인자는 이온화된 방사선에 노출되는 것이며, 또한 진단적 정확도가 높아져서 작은 유두암(papillary carcinoma)이 더욱 잘 발견되기 때문이기도 하다.⁴⁾

갑상선호르몬은 중추신경계의 발생과 생리적 기능에 결정적 역할을 하는 것으로 알려졌다, 갑상선호르몬은 신경단위 세포구조(neuronal cytoarchitecture)와 세포단위의 성장(neuronal growth)과 연접생성(synaptogenesis)을 조절하며, 갑상선 기능부전에 의한 신경전달물질의 변화, 중추신경계내 γ -aminobutyric acid(GABA), adenosine, pro/antioxidant system의 장애는 신경생성(neurogenesis)과 중추신경계 성장을 지연시킨다.⁵⁾ 갑상선호르몬은 주세포대사 활성화에 중요한 역할을 하고, 그 외 신경발생의 조절, 중추신경계의 정상적 성장과 기능에 필수적이며, 아세틸콜린, 신경성장요소 및 해마기능과 연관이 있는것으로 알려졌다.⁶⁾ 여러 문헌에서 갑상선호르몬이 광범위한 내분비-면역-신경계에 상호작용하여 신경정신과적으로 직간접적인 영향을 미칠 가능성을 시사하고 있다. 갑상선암 생존자에서 건강과 관련된 삶의 질 장애 및 신체, 역할, 정서, 인지, 사회적 기능에 유의한 저하가 보고되었다.⁷⁾ 갑상선암 환자에서 가장 흔하게 나타나는 심한 증상은 피로, 졸림, 수면장애, 고통, 기억력장애 등이다.⁸⁾

갑상선암 환자의 증가로 인하여 의료진은 정신의학적 문제에 더욱 관심을 가져야 할 필요가 있다. 관련요인이 갑상선호르몬의 변화 때문인지, 노화나 우울증과 같은 다른 변인에 의한 것인지 규명하고, 이를 바탕으로 갑상선암 환자에 대한 정신과적 문제의 평가와 치료를 조기에 실시함으로써 환자의 고통을 경감시키고, 나아가 갑상선암 환자의 삶의 질을 증진시킬 수 있다.^{9,10)}

갑상선 암 환자의 대부분이 진단 후 갑상선 절제술을 받고 있는 상황에서, 갑상선을 제거하는 것이 인지기능에 어떠한 영향을 끼칠 지에 대해서는 주목할만한 문제이다. 하지만 Golub 등¹¹⁾이 68명의 갑상선 수술을 받은 환자에서 집중력 저하와 단기기억력 저하를 밝혀낸 한 연구 외에는, 이 주제에 대한 후속 연구 부족한 상황이다.

따라서, 본 연구의 목적은 다음과 같다. 첫째, 갑상선 절제술을 받은 갑상선암 환자에서 나타난 인지기능 장애의 빈도를 알고자 한다. 둘째, 갑상선 절제술을 받은 갑상선 암 환자에서 보이는 인지기능 장애와 관련되는 인자는 무엇인지 알아보고자 한다. 셋째, 갑상선 절제술을 받은 갑상선암 환자 중 인지장애가 동반된 환자와 인지기능에 이상이 없는 환

자간의 어떠한 차이점이 있는지 비교분석해 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

대부분의 갑상선암 환자는 진단 이후 갑상선절제술과 호르몬 치료, 방사성요오드 치료를 받음에 따라, 본 연구에서도 임상적 의의를 위해 갑상선절제술 후의 갑상선암 환자를 연구 대상으로 삼았다.

이를 위해 2013년 4월 초부터 2013년 7월 중순까지 고신대학교 복음병원 내분비센터내 갑상선 클리닉에서 갑상선암으로 진단받고, 본원 외과 또는 이비인후과에서 갑상선전절제술(total thyroidectomy) 받은 지 6~12개월 후, 방사성요오드 잔여갑상선제거술(radioiodine ablative therapy)을 받기 위해서 옥소치료실에 입원한 환자 73명을 연구 대상으로 계획하였다.

이 중 연구에 서면 동의하지 않거나, 전자의무기록지(electrical medical record) 및 검사실 검사결과로 자료를 얻을 수 없는 경우를 배제하였고, 42명의 환자가 최종 연구 대상으로 선정되었다.

2. 연구 방법

본 연구는 2013년 2월 7일 고신대학교 복음병원 임상시험센터(Kosin University Gospel Hospital Clinical Trial Center) 내 고신대학교 복음병원 임상시험 및 의학연구 윤리심사위원회(Kosin University Gospel Hospital Institutional Review Board, 이하 KUGH IRB)에서 승인받았다(KUGH IRB No. 13-010).

방사성 요오드 투여 전 levothyroxine(LT₄)을 levotriiodothyronine(LT₃)으로 변경하여 2주간 지속한 후 2주간 LT₃도 중단하고, 3일간 방사성 요오드 투여후 2~3일내 갑상선호르몬(LT₄) 치료를 다시 시작하는데, 옥소치료실에 입원 직후 방사성요오드 투여 전에 갑상선기능검사를 위해 채혈하였다.

방사성 요오드 치료를 받기 위해 옥소치료실에 입원한 당일 요오드 치료받기 3시간 전에, 환자에 대한 정보를 알지 못하는 두 명의 정신건강의학과 전공의에 의해서 개인력, 병력 조사, 우울지수 및 인지기능의 평가가 행해졌으며, 평균 소요 시간은 30분 내외였다.

인지기능의 평가에는 MoCA-K(Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment)¹²⁾가 사용되었으며, 시공간, 집행기능, 이름대기, 기억력, 주의력, 언어력, 추상력, 지연회상력, 지남력 등의 세부항목으로 구성되었다. 이는 23점을 기준으로 정도의 인지기능 저하를 감별하는데 89%의 민감도

와 84%의 특이도를 가지고 있다.¹³⁾

우울척도는 우울증 자체가 인지기능 저하에 미치는 영향을 배제하기 위한 목적으로 평가되었으며 한국어판 HDRS-17(Hamilton Depression Rating Scale-17)¹⁴⁾이 사용되었다. 갑상선암에 관한 정보는 전자의무기록지(electrical medical record) 및 검사실 검사결과로 보충하였다.

이 과정을 통해 나이, 교육수준, 성별, 정신질환의 기왕력, 병행질환, 갑상선암 크기, 갑상선암 이병기간, 전이유무, 갑상선 전절제술 이전과 이후의 갑상선 기능검사, 우울척도 등의 변인에 관한 정보들을 얻었으며, 인지기능과의 연관성을 평가하고자 하였다.

3. 통계분석

얻어진 자료들은 SPSS for Windows(Verdision 18.0)를 사용해서 통계분석을 하였다. 우선 연구대상을 MoCA-K 검사의 총점이 23점 이상인 군(이하 MoCA-K ≥ 23)과 22점 이하인 군(이하 MoCA-K ≤ 22)으로 이분해서 전자는 비인지장애군, 후자는 인지장애군으로 정하였다. 전체환자군, 비인지장애군, 인지장애군에 대한 기술통계와 빈도분석을 한 후에, 비인지장애군과 인지장애군 간에 변인별 비교하였고, T-검정 또는 카이검정을 사용해서 양군 간 차이의 통계적 유의성을 검토하였다. Pearson 상관계수와 Spearman의 비모수상관분석을 사용해서 갑상선암 환자의 인지기능에 연관되는 변인을 검토해 보았다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 인구학적 및 임상적 특징

대상 환자의 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1과 같다. 평균 연령은 50.26 ± 13.60 세였다. 성별은 남자 7명(16.7%, 여자 35명(83.3%))였다. 평균 교육수준은 10.79 ± 4.20 년이었다. 6명(14.3%)에서 정신질환의 기왕력이 있었으며, 진단별로는 우울장애 4명, 불안장애 2명이었다. 우울장애 4명 중 2명이 항우울제를 투약하고 있었으며, 그 외의 대상 환자들은 정신 의학적 치료를 받지 않고 있었다. 병행질환은 17명(40.5%)에서 있었으며, 진단별로는 자궁 근종 9명, 유방양성종양 4명, 간낭종 2명, 당뇨 1명, 뇌경색 1명이었다.

평균 갑상선암 이병기간은 21.00 ± 33.66 개월이었다. 연구대상군 모두 갑상선전절제술(total thyroidectomy)을 받았고, 조사 시기는 평균 갑상선전절제술 후 8개월 후였다. 갑상선암의 평균 크기는 1.49 ± 0.97 cm였다. 40명(95.2%)에서 임파절에 전이가 되었으며, 조직학적 생검에서 42명 모두(100.0%) 유두암(papillary carcinoma)이었다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects

Variables	Thyroid cancer patient(N=42)	
	Mean \pm SD	Number(%)
Age(Years)	50.26 \pm 13.60	
Sex		
Male		7(16.7)
Female		35(83.3)
Education(Years)	10.79 \pm 4.20	
Past history of psychiatric illness		
Yes		6(14.3)
No		36(85.7)
Comorbidity		
Yes		17(40.5)
No		25(59.5)
Duration of thyroid cancer (months)	21.00 \pm 33.66	
Size of thyroid cancer(cm)		
mean \pm SD	1.49 \pm 0.97	
Metastasis to lymph node		
Yes		40(95.2)
No		2(4.8)
Thyroid function test		
FT4(ng/dL)	0.216 \pm 0.129	
TSH(μ IU/mL)	74.531 \pm 40.524	
Thyroglobulin(ng/mL)	5.343 \pm 9.776	
Total score of the HDRS-17	4.55 \pm 4.88	
Total score of the MoCA-K(30)	22.02 \pm 5.12	
Visuospatial/executive(5)	2.12 \pm 1.78	
Naming(3)	2.74 \pm 0.67	
Attention(6)	4.88 \pm 1.38	
Language(3)	2.02 \pm 0.84	
Abstraction(2)	1.52 \pm 0.74	
Delayed recall(5)	2.64 \pm 1.45	
Orientation(6)	5.93 \pm 0.26	

These data represents mean \pm SD or Number(%). FT4 : pre-radioiodine therapy free thyroxine, TSH : pre-radioiodine therapy thyroid stimulating hormone, TG : pre-radioiodine therapy thyroglobulin, MoCa-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

수술 후 방사성요오드 치료 받기 전까지 42명(100.0%) 모두 levothyroxine sodium을 투여받았다. 방사성 요오드 치료 받기 전 free thyroxine의 평균 농도는 0.216 ± 0.129 ng/dL, 갑상선자극 호르몬의 평균 농도는 74.531 ± 40.524 μ IU/mL이었다. 방사성 요오드 치료 받기 전 thyroglobulin의 평균 농도는 5.343 ± 9.776 ng/mL이었다. HDRS-17의 평균 총점은 4.55 ± 4.88 점이었다. MoCA-K 총점의 평균은 22.02 ± 5.12 점이었다.

2. 대상 환자에서 인지장애의 빈도 및 인지장애 유무에 따른 변인별 비교

비인지장애군은 21명(50.0%)이었다(Table 2). 비인지장애군과 인지장애군간의 변인별 차이는 Table 2와 같다. 비인

Table 2. Comparison of variable according to between MoCA-K ≥ 23 and ≤ 22

Variables	MoCA-K ≥ 23	MoCA-K ≤ 22	p-value*
Total subjects	21	21	
Age(yrs)	43.14 \pm 13.72	57.38 \pm 9.18	0.000
Sex			0.205
Male	5	9	
Female	16	19	
Education(yrs)	13.71 \pm 2.45	7.86 \pm 3.48	0.000
Past history of psychiatric illness			0.669
Yes	3	3	
No	18	18	
Comorbidity			0.104
Yes	6	11	
No	15	10	
Duration of thyroid cancer(months)	20.90 \pm 35.03	21.10 \pm 33.10	0.986
Size of thyroid cancer(cm)	1.30 \pm 0.73	1.67 \pm 1.14	0.229
Metastasis to lymph node			0.756
Yes	20	20	
No	1	1	
Thyroid function test			
FT4(ng/dL)	0.205 \pm 0.130	0.227 \pm 0.129	
TSH(μ U/mL)	92.931 \pm 33.349	56.130 \pm 39.285	0.002
Thyroglobulin ng/mL)	4.555 \pm 6.989	6.130 \pm 12.074	0.608
Total score of the HDRS-17	3.29 \pm 3.69	5.81 \pm 5.65	0.094
Total score of the MoCA-K(30)	26.29 \pm 1.98	17.76 \pm 3.42	0.000
Visuospatial/executive(5)	3.48 \pm 1.25	0.76 \pm 1.04	0.000
Naming(3)	3.00 \pm 0.00	2.48 \pm 0.87	0.009
Attention(6)	5.86 \pm 0.36	3.90 \pm 1.34	0.000
Language(3)	2.24 \pm 0.89	1.81 \pm 0.75	0.099
Abstraction(2)	2.00 \pm 0.00	1.05 \pm 0.81	0.000
Delayed recall(5)	3.62 \pm 1.02	1.67 \pm 1.11	0.000
Orientation(6)	5.95 \pm 0.22	5.90 \pm 0.30	0.560

These data represents mean \pm SD or Number. * : T-Test or Chi-Square Tests(Fisher's Exact Test). FT4 : pre-radioiodine therapy free thyroxine, TSH : pre-radioiodine therapy thyroid stimulating hormone, TG : pre-radioiodine therapy thyroglobulin, MoCa-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

지장애군(26.29 \pm 1.98점)과 인지장애군(17.76 \pm 3.42점)간 MoCA-K 총점은 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 소검사 항목에서, 시공간/집행기능(visuospatial/executive), 이름대기(naming) 주의력(attention), 추상력(abstraction), 지연회상력(delayed recall) 평균 점수는 비인지장애군보다 인지장애군이 통계적으로 유의하게 낮았다. 언어력(language), 지남력(orientation) 평균 점수는 비인지장애군과 인지장애군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

평균 나이는 비인지장애군보다 인지장애군이 통계적으로 유의하게 많았다. 평균 교육수준과 평균 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬 농도는 비인지장애군보다 인지장애군이 통계적으로 유의하게 낮았다. 이러한 다변수의 교정을 위해 본 연구에서 다중회귀분석(multiple regression analysis)도 실시하였으나 유의한 결과를 얻을 수는 없었다.

성별, 정신질환 기왕력, 전이, 병행질환, 갑상선암 크기, 갑

상선암 이병기간, 방사성 요오드 치료 전 free thyroxine, 방사성 요오드 치료 전 thyroglobulin, HDRS-17 총점은 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3. 대상 환자의 인지기능에 연관되는 변인

대상 환자의 MoCA-K 총점과 여러 변인들의 연관성을 분석한 결과는 Table 3과 같다. 대상 환자의 MoCA-K 총점과 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 병행질환, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬 농도, HDRS-17총점이었다. HDRS-17총점이 7점 이상인 대상 환자는 8명(평균 12.6점)으로, 이중 5명(62.5%)은 MoCA-K 총점이 22점 이하로 저하되어 있었다.

시공간/집행기능(visuospatial/executive) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬, HDRS-17총점이었다. 이

Table 3. Correlation of the subscale of MoCA-K scores with variables

Variables	MoCA-K scores							
	Total	V/E	NAM	ATT	LAN	ABS	DRE	ORI
Age	-0.629**	-0.626**	-0.305*	-0.577**	-0.084	-0.302	-0.478**	-0.125
Sex	-0.162	-0.187	-0.178	-0.086	-0.141	-0.116	-0.067	-0.124
Education	0.786**	0.746	0.407**	0.722**	0.229	0.515**	0.489**	0.231
PH	0.150	0.182	0.044	0.064	0.012	0.199	0.088	0.151
Size	-0.212	-0.118	-0.286	-0.270	0.095	-0.231	-0.163	0.055
Metastasis	0.043	-0.015	0.089	-0.062	0.128	0.146	0.056	0.062
Duration	-0.043	-0.005	-0.114	-0.163	0.011	-0.006	0.140	-0.206
Comorbidity	0.407**	0.276	0.410**	0.283	0.199	0.524**	0.269	0.336*
FT4	-0.020	-0.034	0.284	-0.205	0.112	-0.021	-0.003	0.166
TSH	0.459	0.535**	0.045	0.388*	0.009	0.440**	0.373*	-0.099
TG	-0.233	-0.051	-0.365*	-0.312*	-0.280	-0.182	0.050	-0.367*
HDRS	-0.437**	-0.408**	-0.240	-0.355*	-0.217	-0.372*	-0.269	-0.275

* : p<0.05, ** : p<0.01. These data represent Pearson's coefficient(γ). V/E : visuospatial/executive, NAM : naming, ATT : attention, LAN : language, ABS : abstraction, DRE : delayed recall, ORI : orientation, PH : past history of psychiatric illness, FT4 : pre-radioiodine therapy free thyroxine, TSH : pre-radioiodine therapy thyroid stimulating hormone, TG : pre-radioiodine therapy thyroglobulin, MoCa-K : Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

름대기(naming) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 병행질환, 방사성 요오드 치료 전 thyroglobulin이었다. 주의력(attention) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬, 방사성 요오드 치료 전 thyroglobulin, HDRS-17총점이었다. 언어력(language) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 없었다. 추상력(abstraction) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 교육수준, 병행질환, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬, HDRS-17총점이었다. 지연회상력(delayed recall) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬이었다. 지남력(orientation) 소검사와 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 병행질환, 방사성 요오드 치료 전 thyroglobulin이었다.

고 찰

본 연구에서 갑상선 유두암으로 갑상선전절제술후 방사성요오드 치료 직전 갑상선호르몬 보충요법이 중단된 환자의 50.0%에서 인지장애가 발견되었으며, 당시 모든 연구 대상자에서 free T4 농도가 정상치보다 낮았고, TSH는 정상치보다 높았다. 또한, 여러 인지영역 중에서도 시공간/집행기능, 이름대기, 주의력, 추상력, 지연회상력에서 유의한 장애가 관찰되었다.

갑상선기능저하증은 갑상선암의 방사성요오드치료 동안 흔히 경험되는 임상적 문제로서, 이는 고도의 집중력이 요구되는 과제에서 인지기능장애와 연관된다.^{15,16)} 갑상선기능저하증에 관계된 기억력 장애는 집중력 결함에 의한 것이 아니라

언어성 기억회상력의 결함에 기인하는 것이며, levothyroxine 보충요법으로 해결할 수 있다는 보고도 있다.^{17,18)}

본 연구에서 갑상선암 환자의 인지기능에 유의하게 연관되는 인자는 나이, 교육수준, 병행질환, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬 농도, 우울증의 심한 정도이었다. 갑상선 기능저하증에서 혈청 TSH와 인지기능 간에는 역상관 관계가 있다¹⁹⁾는 주장도 있으나, Samuels 등²⁰⁾은 성인기에 발병한 갑상선기능저하증에서 작업기억(working memory) 등 인지기능의 저하는 기분이나 건강상태 보다는 free T4의 변화와 유의한 상관 관계가 있다고 보고하였고, Quinlan 등²¹⁾은 TT3(total triiodothyronine)가 인지기능에 역상관된다고 언급하였다. Burmeister 등²²⁾도 일정기간 갑상선호르몬 보충요법이 중단된 환자에서 나타난 지연된 기억회상의 장애는 우울증 때문이 아니라고 보고하였다. 그러나 Jaracz 등²³⁾의 연구에서는 분화형 갑상선암(differentiated thyroid carcinoma) 환자의 방사성요오드치료에 후속적인 TSH 억제 치료 과정에서 갑상선기능항진증(hyperthyroidism)이 발생한 31명에서 집행기능(executive function), 정신운동속도(psychomotor speed), 집중력(attention)이 유의하게 저하되고, 이러한 인지결함은 우울증의 심한 정도와 역상관관계가 있었다. 노화는 혈청 TSH 및 T3 감소와 연관되나 FT4는 변화가 없으며, 나이의 증가는 갑상선암의 중요한 위험인자이다.²⁴⁾ Papaleontiou와 Haymart²⁵⁾도 45세 이상에서 유두암이 기하급수적으로 증가하고 있다고 보고하였다. 특히 노인에서 갑상선기능저하증의 치료는 언어적 유창성(verbal fluency)을 포함한 인지기능의 장애와 우울증의 잠재적 위험성에 대해서 뇌를 보호할 수 있다.²⁶⁾

성숙한 포유류 뇌에서 갑상선 호르몬의 작용기전은 아직

까지 불분명하다. 갑상선호르몬은 갑상선 핵 수용체의 활성화를 통한 전사기계(transcription machinery)에서 직접적인 역할을 수행한다고 알려졌다. 갑상선호르몬의 작용기전은 유핵신호전달과정(eukaryotic signalling processes)에 관한 지식의 발전을 반영하고, 갑상선 호르몬 수용체는 호르몬 표적 유전자의 발현을 조절하는 핵전사인자(nuclear transcription factor) 속(family)에 속하며, 염색체내에 잘 조직되어 있다.²⁷⁾ Sarkar²⁸⁾는 L-triiodothyronine 유도된 단백질 phosphorylation의 조절에서 Ca²⁺/calmodulin의 역할을 규명함으로써, 성숙한 백서 뇌에서 갑상선호르몬에 의한 이차 전달자 중계된(second messenger-mediated) 단백질 인산화의 조절에 관한 비유전체적(nongenomic) 기전을 지지하였다. MAPK(mitogen-activated protein kinases)는 세포분열(cell division)과 분화(differentiation)의 조절자로 알려졌는데, Montiel 등²⁹⁾은 acetylcholine 동체(agonist)인 carbachol이 CaM kinase II(Ca²⁺/calmodulin protein kinase II) 및 Pyk2 (proline-rich tyrosine kinase 2) 저류 기전을 통해서 MAPK/ERK(extracellular signal-regulated kinases)의 인산화를 자극하며, 이러한 MAPK 속의 조절은 갑상선 표피 세포에서 EGFR(epidermal growth factor receptor)-중계된 신호전달 경로에 의존한다고 주장하였다. 갑상선호르몬으로 감소된 Na⁺, K⁺-ATPase 활성은 연접부 acetylcholine 유리를 증가시키고, acetylcholinesterase 활성을 조절하며, 갑상선호르몬-유도된 이러한 변화는 뇌의 단가아민 신경전달물질계에도 영향을 미친다.³⁰⁾ 갑상선 호르몬은 성인에서 해마 신경생성(hippocampal neurogenesis)에 필수적이며,³¹⁾ γ -aminobutyric acid_A(GABA_A) 수용체에 직접적으로 영향을 미친다.³²⁾ 갑상선호르몬은 L-LTP(late long-term potentiation)에서 중요한 extracellular signal-regulated kinases(ERK1과 ERK2)를 활성화시키는데, 해마의 CA1에서 갑상선기능 저하증-유도된 L-LTP의 장애는 인산화된 ERK1과 ERK2의 감소에 기인한다.³³⁾ 에너지 균형(energy homeostasis)에 관여하는 leptin, thyroxine, 갑상선자극호르몬은 인지기능에 연관되다는 보고도 있다.³⁴⁾

갑상선암 발생(thyroid carcinogenesis)에서 산화스트레스의 역할에 대한 연구 결과들도 보고되고 있다. Wang 등³⁵⁾은 갑상선암 환자에서 산화제는 증가되고 항산화제는 감소되었다고 보고하였다. Erdamar 등³⁶⁾은 다결절성갑상선종(multinodular goiters)과 유두암 환자에서 지질 과산화(lipid peroxidation)가 증가되고 효소유리기방어계(enzymatic free radical defense system)가 유의하게 손상되었다고 보고하였다.

한편, 암과 관계된 행동변화는 빈혈과 갑상선기능부전 같은 암과 그의 치료로 인한 내과적 합병증과 암의 신경독성 뿐만 아니라, 면역 염증성 반응과 이의 신경내분비적 경로에

의한 조절, 그 다음으로 신경전달물질 대사, neuropeptide 기능, 수면-각성 주기, 국소적 뇌활성화 및 궁극적으로 행동을 포함하는 중추신경계 기능에 영향을 미친다.³⁷⁾ 신경정신과적 장애는 중추신경계의 부신생물성 증후군(paraneoplastic syndromes)의 일종으로서, 이는 종양에 의해 표출된 신경단위 단백질에 대한 면역 반응으로부터 초래된다.^{38,39)}

본 연구의 제한점으로서 먼저 표본 숫자가 42명으로서 모두 갑상선 유두암이었는데, 향후 연구대상의 수를 더 늘리고 조직검사에 따른 갑상선암의 유형별 차이를 비교해 보는 것도 의미가 있을 것 같다. 둘째로 모두 갑상선전절제술 후 방사성 요오드 치료 직전이라서 갑상선호르몬 보충요법이 중단된 상태였는데, 방사성 요오드 치료 이후 1~2개월 간 갑상선 호르몬 투여를 받은 다음 재평가를 실시하고 현재의 결과와 비교해 보는 것도 의미가 있겠다. 셋째로, 현재 연구는 갑상선 절제술 후의 환자를 대상으로 함에 따라, 갑상선암을 진단받고 수술받기 직전에 정신건강의학적 평가를 하고 수술 이후의 상태와 비교해 보는 것이 더 이상적일 것 같다. 마지막으로 본 연구에서는 다변수의 교정을 위해 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 실시하였으나 유의한 결과를 얻을 수는 없었다. 인지기능 저하를 평가하기 위해 사용된 MoCA-K가 교육 수준과 나이에 유의한 영향을 받으므로,⁴⁰⁾ 추후 연구에서는 동일한 교육 수준과 연령대의 대조군을 선정하여 비교할 필요가 있겠다.

REFERENCES

- (1) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *J Am Med Assoc* 2006;295:2164-2167.
- (2) Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45:1-14.
- (3) 이지상, 전진숙, 변현우, 김강률, 이지웅, 최영식, 오병훈. 갑상선장애 환자에서 나타나는 인지기능 장애의 특징 및 관련요인. *생물치료정신의학* 2011;17:257-266.
- (4) Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v214-v219.
- (5) Ahmed OM, El-Gareib AW, El-bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. *Int J Devel Neurosci* 2008;26:147-209.
- (6) Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:45-60.
- (7) Husson O, Haak HR, Buffart LM, Nieuwlaat W-A, Oranje WA, Mols F, Kuijpers JL, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: A study from the

- population-based PROFILES registry. *Acta Oncologica* 2013; 52:249-258.
- (8) Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, Sherman SI, Cleeland CS. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Oncology* 2009;76:59-68.
 - (9) Botella-Carretero JI, Galzán JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2003;10:601-610.
 - (10) Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res* 2006;37:133-139.
 - (11) Golub IE, Pinski SB, Sorokina LV, Ivankova EN, Kovalenko AL. Prevention of cognitive dysfunction in patients operated on thyroid gland. *Khirurgia (Mosk)* 2011;10:74-77.
 - (12) Nasreddine Z, Lee JY. Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment. March 1, 2006. Available from: <http://www.mocatest.org>
 - (13) Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK, Lee RA, Youn JH, Kwon M, Lee JH, Cho MJ. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008;21:104-110.
 - (14) 이중서, 배승오, 안용민. 한국어판 Hamilton 우울증 평가 척도의 신뢰도, 타당도 연구. *신경정신의학* 2005;44:456-465.
 - (15) Münte TF, Lill C, Ótting G, Brabant G. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1109-1118.
 - (16) Lodemann E, Bockisch A, Górges R. Short-term hypothyroidism in thyroid cancer patients and cognitive-motor performance relevant for driving. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1726-1735.
 - (17) Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC. Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *Int J Neurosci* 2006;116: 895-906.
 - (18) Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, Van Herle Km Rasgon N, Van Herle A, Martinez D, Silverman DH, Bauer M. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. *J Neuropsychiat Clin neurosci* 2007;19:132-136.
 - (19) Schraml FV, Goslar PW, Baxter L, Beason-Held LL. Thyroid stimulating hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:279-285.
 - (20) Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2545-2551.
 - (21) Quinlan P, Nordlund A, Lind K, Gustafson D, Edman A, Wallin A. Thyroid hormones are associated with poorer cognition in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:205-211.
 - (22) Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD. Hypothyroidism and cognition: preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid* 2001;11: 1177-1185.
 - (23) Jaracz J, Kucharska AS, Rajewska-Rager A, Lacka K. Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin-suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Invest* 2012;35:760-765.
 - (24) Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas* 2011;70:5-9.
 - (25) Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin N Am* 2012;96: 297-310.
 - (26) Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand* 2004; 110:59-66.
 - (27) Tata JR. Looking for the mechanism of action of thyroid hormone. *J Thyroid Res* 2011;2011:730630.
 - (28) Sarkar PK. L-Triiodothyronine differentially and nongenomically regulates synaptosomal protein phosphorylation in adult rat brain cerebral cortex: Role of calcium and calmodulin. *Life Sci* 2008;82:920-927.
 - (29) Montiel M, Quesada J, Jimenez E. Activation of calcium-dependent kinases and epidermal growth factor receptor regulate muscarinic acetylcholine receptor-mediated MAPK/ERK activation in thyroid epithelial cells. *Cellular Signalling* 2007; 19:2138-2146.
 - (30) Carageorgiou H, Pantos C, Zarros A, Stolakis V, Mourouzis I, Cokkinos D, T Tsakiris S. Changes in acetylcholinesterase, Na⁺, K⁺-ATPase, and Mg²⁺-ATPase activities in the frontal cortex and the hippocampus of hyper- and hypothyroid adult rats. *Metabol Clin Exp* 2007;56:1104-1110.
 - (31) Montero-Pedrazuela A, Venero C, Lavado-Autric R, Fernández-Lamo I, Garcia-Verdugo JM, Bernal J, Guadano-Ferraz A. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by thyroid hormones: implications in depressive-like behavior. *Molecul Psychiatr* 2006;11:361-371.
 - (32) Martin JV, Padron JM, Andrew Newman M, Chapell R, Leidenheimer NJ, Burke LA. Inhibition of the activity of the native γ -aminobutyric acid_A receptor by metabolites of thyroid hormones: correlations with molecular modeling studies. *Brain Res* 2004;1004:98-107.
 - (33) Gerges N, Alkadhi KA. Hypothyroidism impairs late LTP in CA1 region but not in dentate gyrus of the intact rat hippocampus: MAPK involvement. *Hippocampus* 2004;14:40-45.
 - (34) Beydoun MA, Beydoun HA, Shroff MR, Kitner-Triolo MH, Zonderman AB. Serum leptin, thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels interact to affect cognitive function among US adults: evidence from a large representative survey. *Neurobiol Aging* 2012;33:1730-1743.
 - (35) Wang D, Feng JF, Zeng P, Yang YH, Luo J, Yang YW. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2011;18:773-782.
 - (36) Erdamar H, Cimen B, Gülcemal H, Saraymen R, Yerer B, Demirci H. Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with

multinodular goiter and papillary carcinoma. Clin Biochem 2010;43:650-654.

(37) **Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR.** Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol 2008;26:971-982.

(38) **Roth AJ, Modi R.** Psychiatric issues in older cancer patients.

Crit Rev Oncol Hematol 2003;48:185-197.

(39) **Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J.** Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. Am J Psychiat 2010;167:1039-1050.

(40) **Sandra F, Mario RS, Lara A, Isabel S.** Montreal cognitive assessment: influence of sociodemographic and health variables Arch Clin Neuropsychol 2012;27(2):165-175.

국문 초록

연구목적

본 연구는 갑상선암 환자에서 인지장애의 발생 빈도와 이에 관계되는 변인을 규명하기 위하여 시행되었다.

방법

갑상선암으로 진단받고 갑상선전절제술 받은 지 6~12개월 후, 방사성요오드 잔여갑상선제거술을 받기 위해서 입원한 환자 42명을 대상으로 개인력, 병력조사와 우울지수 및 인지기능(Korean Version of the Montreal Cognitive Assessment, 이하 MoCA-K)의 평가를 시행하였다.

결과

1) 대상 환자 중 MoCA-K 총점이 22점 이하인 환자는 21명(50.0%)이었다. 2) 나이, 교육수준, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬 농도는 MoCA-K 총점 23점 이상군과 MoCA-K 총점 22점 이하군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 3) MoCA-K 총점과 통계적으로 유의한 연관성이 있는 변인은 나이, 교육수준, 병행 질환, 방사성 요오드 치료 전 갑상선자극호르몬 농도, HDRS-17 총점이었다.

결론

갑상선전절제술 후 방사성 요오드 치료를 받기 전 갑상선암 환자에서 인지장애는 50%에서 있었다. 추후, 치료 과정의 갑상선암에서 인지장애의 기전을 규명하기 위한 연구가 더 필요하며, 치료 과정의 환자에서 인지장애의 인식과 예방 대책이 요구된다.

중심 단어 : 갑상선암 · 인지기능 · 한국어판몬트리올인지평가 · 나이 · 교육 · 갑상선자극호르몬.