

■원 저

갑상선 질환의 선별검사로서 갑상선 자극호르몬(TSH)의 유용성

이덕철 · 심재용 · 이혜리

연세대학교 의과대학 가정의학교실

-요 약-

연구배경 : 최근 갑상선자극호르몬(TSH)에 대한 정량적 검사의 민감도가 현저히 높아짐에 따라 TSH에 의한 갑상선 질환의 선별검사에 대한 관심이 높아지게 되었다. 본 연구는 갑상선 호르몬들의 상호 연관성과, 정상 참조치를 기준으로 TSH와 유리 타이로닌(FT₄)이 서로 상반되는 소견을 보였던 예들의 특성을 고찰해 봄으로써, 선별검사로서 TSH의 유용성을 알아보고자 시행하였다.

방법 : 1994년 10월 13일부터 12월 26일까지 영동세브란스병원 외래에서 갑상선기능검사를 받았던 10세 이상의 환자 총 317명을 대상으로 하여 갑상선 호르몬들의 상호 연관성을 알아보고, 이들 중 검사상 한 개 이상의 호르몬이 비정상 소견을 보였던 163명에 대하여 의무기록지를 조사였으며 이들의 특성을 비교 분석하였다.

결과 : 갑상선 호르몬들의 상관관계는 갑상선 질환에 대한 약물을 복용하고 있는 군에서 비복용군보다 낮게 나타났으며, LogTSH와 FT₄는 상관계수가 약물 복용 군과 비복용 군에서 각각 -0.40 ~ -0.56으로, 비교적 낮은 역상관관계를 보였는데, 특히 FT₄가 0.3 ng/dL 이상의 범위에서 두 호르몬간의 상관관계가 현저히 떨어짐을 알 수 있었다. TSH와 FT₄가 정상 참조치를 기준으로 서로 다른 소견을 보였던 예는 총 317예 중 88예(27.8%)이었고, 이들의 진단은 항갑상선 약물을 복용하고 있는 갑상선기능항진증이 제일 많았다. TSH가 저하된 소견을 보였던 예 중, FT₄가 정상인 환자군(무증상 갑상선기능항진증)과 상승된 환자군(현증 갑상선기능항진증)의 비교에서 TSH의 평균은 유의하게 차이가 있었지만($p<0.02$), 분포는 대부분의 범위에서 중복되어 나타나기 때문에 TSH만으로 두 군을 구별할 수 없었다. TSH가 상승된 소견을 보였던 예 중, FT₄가 정상인 환자군(무증상 갑상선기능항진증)은 TSH농도가 모두 10 mIU/L 이하로서 FT₄가 상승된 환자군(현증 갑상선기능저하증)과 차이를 보였고 TSH의 평균도 서로 유의한 차의를 보였지만($p<0.01$), 10 mIU/L 이하의 범위에서는 두 군의 분포가 중복되어 나타나기 때문에 TSH만으로 두 군을 구별하기는 어려움을 알 수 있었다. T₃와 FT₄의 수치 상승으로 정의한 갑상선기능항진증에 대한 TSH의

민감도는 91.9%, 특이도는 90.0%이었고, FT₄의 수치 저하로 정의한 갑상선기능저하증에 대한 TSH의 민감도는 43.9%, 특이도는 96.5%이었다.

결론 : TSH와 FT₄가 서로 상반된 소견을 보였던 예들은 주로 갑상선 질환에 대한 약물 복용과 관련이 있었으며, TSH만으로 정상 갑상선 기능과 갑상선 기능 항진 상태를 구별하기 어려웠고, 갑상선기능저하증의 경우 TSH가 10mIU/L 이상의 범위에서는 모두 현증 갑상선기능저하증에 속한 환자들로서 무증상 갑상선기능저하증과 구별이 가능했지만, 그 이하 범위에서는 TSH의 분포가 중복되어 나타나기 때문에 두 군을 구별하기 어려웠다. 따라서 TSH에 의한 갑상선 질환의 선별검사시 갑상선 질환에 대한 약물복용 등의 병력과 함께, TSH 검사의 민감도에 대한 고려가 선행되어야 할 것으로 생각된다.(가정의학회지 1995 ; 16 : 443~454)

중심단어 : 갑상선기능검사, 갑상선자극호르몬, 선별검사

서 론

갑상선 기능의 장애를 보이는 질환의 진단 및 치료 효과에 대한 추적검사에 갑상선 호르몬 검사는 매우 중요한 역할을 한다. 이중 갑상선 자극호르몬(TSH)은 혈중 갑상선 호르몬의 생리학적 효과를 나타내 주는 가장 예민하고 특이한 지표가 되며, 유리 타이로닌(FT₄)은 갑상선에서 타이로닌(T₄)이 분비되는 정도를 나타내줌으로써, 이를 두 검사는 T₄의 생성과 생리학적인 활동에 대하여 서로 보충적인 정보를 제공해 주는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 따라서 이 두 검사가 동시에 갑상선기능의 이상 혹은 정상 소견을 일치하여 나타낼 때, 갑상선 질환의 진단에 확신을 더해주게 된다. 그러나 이들 검사는 모두 비갑상선 질환(nonthyroidal illness)의 상태나 약물 등에 영향을 받을 수 있고, 검사상 소견의 불일치를 보일 때도 다수 존재하는 것으로 알려져 있어서,¹⁻²⁾ 갑상선 질환의 진단과 치료, 혹은 한가지 검사에 의한 갑상선 질환의 선별검사시 어려움을 주기도 한다. 따라서 이 두 검사가 서로 상반된 소견을 보였던 예들의 특성을 알아보는 것은 의미 있는 일이라고 생각된다.

TSH는 1965년 Odell³⁾에 의해 측정 방법이 소개된 이래, 1970년대에는 방사선면역정량법(Radioimmunoassay)이 임상에 이용되기 시작했으나, 이러한 초기 검사법은 약 5일간의 보온기가 필요했고, 측정 한계가 3.0 mIU/L 이상이었기 때문에, 주로 원발성 갑상선기능저하증의 조기 진단으로 사용이 국한되어 있었으며, 갑상선기능항진증에서는 갑상선자극호르몬방출호르몬(TRH)의 정맥주사후 TSH의 반응을 측정하는 자극 시험을 시행해야 혈중 TSH가 억압되어 있음을 증명할 수 있었다.⁴⁾ 그러나 1980년대 중반에 면역측정정량법(Immunometric assay)이 소개되면서 TSH의 정량적 검사의 민감도가 현저히 높아지게 되어, 0.1 mIU/L까지 측정할 수 있게 됨에 따라 TSH는 갑상선 기능장애에 대한 진단에 더욱 유용하게 사용될 수 있게 되었으며, TSH만으로 정상과 갑상선기능 항진증의 구별이 가능해짐에 따라 갑상선 질환의 선별검사로서의 유용성에 대한 관심이 높아지게 되었다.⁵⁻⁹⁾

본 연구는 비교적 비갑상선 질환의 영향을 덜 받는 것으로 생각되는 외래환자를 대상으로, 갑상선 호르몬 검사 결과와 의무기록지를 조사하여, (1) 갑상선 호르몬들의 상호연관성, (2)

TSH와 FT₄가 정상 참조치를 기준으로 서로 상반된 소견을 보였던 예들의 특성에 대한 고찰, (3) 선별검사로서 TSH의 유용성 등을 알아보기자 시행하였다.

연구 방법

1. 연구대상

1994년 10월 13일부터 12월 26일까지 영동 세브란스 병원 외래에서 FT₄와 TSH를 포함하여 2종류이상의 갑상선 호르몬 검사를 받았던 10세 이상의 환자 총 317명을 대상으로 하여 갑상선 호르몬들의 상호연관성을 알아보았고, 또한 이들 중 검사상 한 개 이상의 호르몬이 비정상이었던 163명에 대하여 의무기록지를 조사하였다.

2. 연구 방법

1) 갑상선 호르몬 검사

효소면역정량법(Enzymeimmunoassay)에 의한 Enzymun-Test®(Boeringer Mannheim)로 측정하였고, TSH는 두 자리 효소면역정량법(Two-site enzymeimmunoassay)으로, 최저 검출 한계가 약 0.03mIU/L로 표기된 검사법으로 측정하였다. 본 연구에서 사용된 갑상선 호르몬들의 정상 참조 범위(normal reference range)는 정상인을 대상으로 실시된 표본조사에서 얻어진 평균과 표준편차에 의해 95% 신뢰구간으로 산출하였으며, 각 갑상선 호르몬의 정상 참조 범위는 T₃ 84–157 ng/dL, T₄ 4.7–9.3 µg/dL, FT₄ 0.9–1.7 ng/dL, TSH 0.39–3.68 mIU/L이었다.

2) 의무기록지 조사

대상 환자의 외래 의무기록지를 조사하여, 최근 2개월 동안 항갑상선 약제나 갑상선 호르몬의 사용여부에 따라, 환자군을 갑상선 질환에 대한 약물 복용 군과 비복용 군으로 분류하였고, 또한 임상 증상 및 소견, 갑상선 스캔과 24시간 방사 요오드 섭취율, 기타 자가면

역학적과 의무기록지상의 주치의 소견 등을 참조하여 환자의 진단명을 분류하였으며, 기타 갑상선 질제술과 방사 요오드 요법 등의 과거력, 갑상선 기능 검사에 영향을 주는 전신 질환의 유무 등을 알아보았다.

3) 통계분석

SAS 통계프로그램을 이용하여 자료에 대한 상관분석과 회귀분석을 하였고, 환자군에 따른 갑상선 호르몬들의 평균의 차이는 월콕슨 순위 합 검정으로 비교 분석하였다.

결 과

1. 대상의 특징

갑상선 호르몬 검사상 한 종류 이상의 검사에서 이상 소견을 보였던 환자들은 163명으로 대상환자의 51.4%이었고(Table 1), 이들의 성별 분포는 남자 31명(19.0%), 여자 132명(81.0%)이었으며, 연령별 분포는 20대와 40대가 각각 38명(23.3%)으로 가장 많았고, 30대 37명(22.7%), 50대 20명(12.3%), 10대 13명(8.0%), 60세 이상 17명(10.4%)의 빈도를 보였다(Table 2). 이들의 임상적 진단은 갑상선기능亢进증이 91예(55.8%)로 가장 많았고, 갑상선기능저하증 42예(25.7%), 갑상선 종괴 14예(8.6%), 뇌하수체 종양 4예(2.5%), 정상 8예(4.9%)이었다. 최근 2개월 이내에 항갑상선 약제나 갑상선호르몬 제를 복용하였거나 현재 복용중인 환자들은 90명(55.2%)이었고, 상기기간중 약물 복용의 병력이 없는 환자들은 73명(44.8%)이었다(Table 3).

2. 갑상선 호르몬들의 상호연관성

갑상선 호르몬 각각의 상관관계를 볼 때 전반적으로 갑상선 질환에 대한 약물을 복용하고 있는 환자군에 비해 비복용 군에서 더 높은 상관관계가 나타났으나, T₃, T₄의 상관관계는 약물 복용에 따른 차이가 비교적 적으며 TSH와

Table 1. Result of thyroid function test according to normal reference range*.

Thyroid Function Test	Number(%)
Narmal	154(48.6)
Abnormal	163(51.4)
Total	317(100.0)

 T_3 : 84~157ng/dL, T_4 : 4.7~9.3 μ g/dL, FT_4 : 0.9~1.7ng/dL,

TSH : 0.39~3.68mIU/L

Table 2. Distribution of age and sex in patients group with abnormal biochemical thyroid function test.

Age(years)	Male(%)	Female(%)	Total (%)
10~19	4(12.9)	9(6.8)	13(8.0)
20~29	4(12.9)	34(25.8)	38(23.3)
30~39	9(29.0)	28(21.2)	37(22.7)
40~49	8(25.8)	30(22.7)	38(23.3)
50~59	4(12.9)	16(12.1)	20(12.3)
60+	2(6.5)	5(11.4)	17(10.4)
Total	31(100.0)	132(100.0)	163(100.0)

Table 3. Clinical diagnosis of the patients with abnormal thyroid function test.

Diagnosis	On Medication*(%)	No Medication(%)	Total(%)
Hyperthyroidism	66(40.5)	25(15.3)	91(55.8)
Hypothyroidism	16(9.8)	26(16.0)	42(25.8)
Thyroid Mass	7(4.3)	7(4.3)	14(8.6)
Pituitary Tumor	1(0.6)	3(1.8)	4(2.5)
No Thyroid Disease	—	8(4.8)	8(4.8)
Others	—	4(2.5)	4(2.5)
Total	90(55.2)	73(44.8)	163(100.0)

*Antithyroid Drug or Thyroid Hormone Use in Recent 2 Months

FT_4 는 많은 차이를 보였다. FT_4 와 T_3 , T_4 사이에는 상관계수가 0.9 이상의 매우 높은 상관관계를 보였으며, LogTSH와 FT_4 의 경우 약물 복용군과 비복용 군의 상관계수가 각각 -0.40과 -0.56을 보여 비교적 낮은 상관관계를 보였는데, 이들의 분포도를 살펴볼 때 FT_4 가 3.0ng/dl 이상 영역에서 상관관계가 저하되는 양상을 보였고 (Fig 1), 이들이 제외될 경우 상관계수는 약물 복용 군과 비복용 군에서 각각 -0.59와 -0.77로 현저히 상승하였다(Table 4). TSH가 정상 참조치를 기준으로 저하의 소견을 보였던 예 중 FT_4 가 정상인 환자군(무증상 갑상선기능항진증)과 FT_4 가 상승된 환자군(현증 갑상선기능항진증)의 비교에서 TSH의 평균은 각각 0.21 \pm 0.09와 0.16 \pm 0.08로 유의한 차이($p<0.02$)를 보였지만(Table 9), 분포는 비교적 넓은 영역에서 중복되어 나타남으로써 TSH만으로 두

군을 구별할 수 없음을 알 수 있었다(Fig 2). TSH가 상승의 소견을 보였던 예 중 FT_4 가 저하된 환자(현증 갑상선기능저하증)에서는 TSH가 모두 10 mIU/L 이상으로써 FT_4 가 정상인 환자군(무증상 갑상선기능저하증)과 차이를 보였고 TSH의 평균도 각각 42.9 \pm 71.1과 5.64 \pm 2.37로 유의한 차이($p<0.01$)를 보였지만 (Table 9), TSH가 10 mIU/L 이하의 범위에서는 분포가 중복되어 나타나기 때문에 TSH만으로 두 군을 비교할 수 없었다(Fig 2).

3. TSH와 FT_4 가 서로 상반된 결과를 보였던 예들의 임상적 특성

TSH와 FT_4 가 서로 상반된 소견을 보였던 경우는 총 317예 중 88예(27.8%)이었고, TSH 저하, FT_4 정상소견을 보임으로써 무증상 갑상선기능항진증(subclinical hyperthyroidism)이 포함되는 환자군이 36예(11.4%)로 가장 많았는데

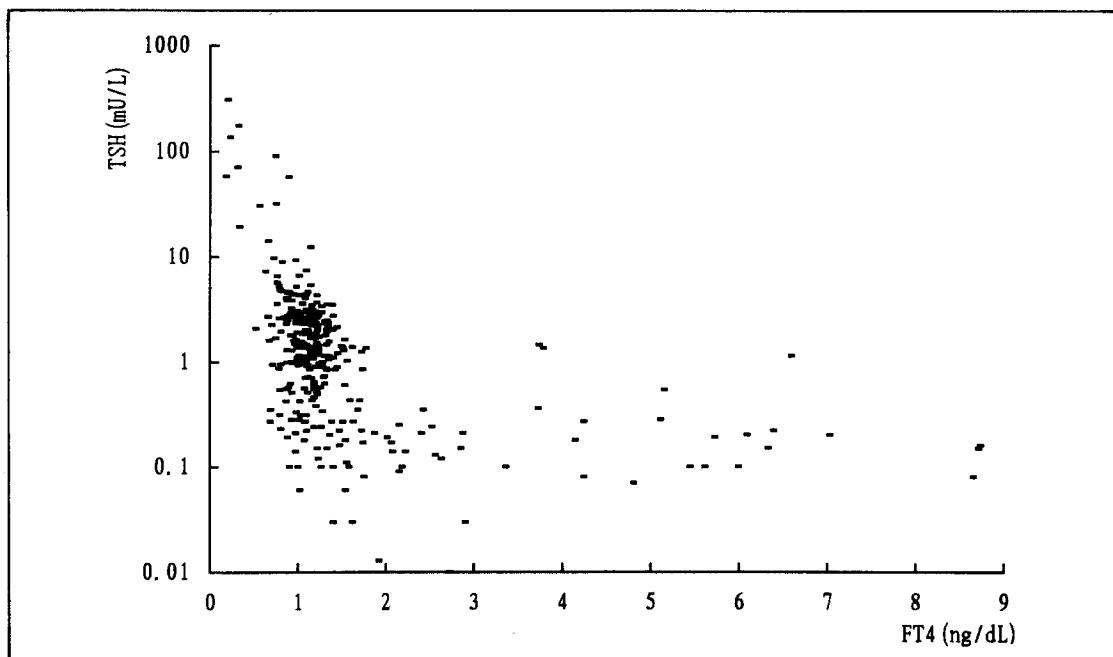


Fig 1. Relationship between TSH and FT₄ in 317 ambulatory patients.

A significant inverse log/linear relationship is apparent
in the range of FT₄<3.0ng/dL (LogTSH=3.6-2.6 FT₄: r=-0.77;
p<0.001: patient with no medication for thyroid disease in recent 2 months)

Table 4. Correlation between thyroid hormones* measurements in patient group according to medication for thyroid diseases(p<0.001).

	Correlation	Coefficient
	On Medication	No Medication
LogTSH And FT ₄	-0.40	-0.56
LogTSH And FT ₄	-0.59	-0.77 ⁺
FT ₄ and T ₃	0.68	0.91
FT ₄ and T ₄	0.77	0.91
T ₃ and T ₄	0.83	0.87

*Tyroxine(T₄), Triiodothyronine(T₃), Free Thyronine(FT₄), Thyrotropin(TSH)

⁺Cases with FT₄ above 3.0ng/dL Excluded

(Table 5), 이들의 임상적 진단은 항갑상선 약제를 복용하고 있는 갑상선기능항진증이 23예 (63.8%)로 가장 많았고, 그밖에 갑상선 호르몬제를 복용하고 있는 갑상선기능저하증이 4예 (11.1%), 갑상선 호르몬 억제 치료를 받고 있는 갑상선암 2예(5.6%) 등으로 주로 약물 복용과

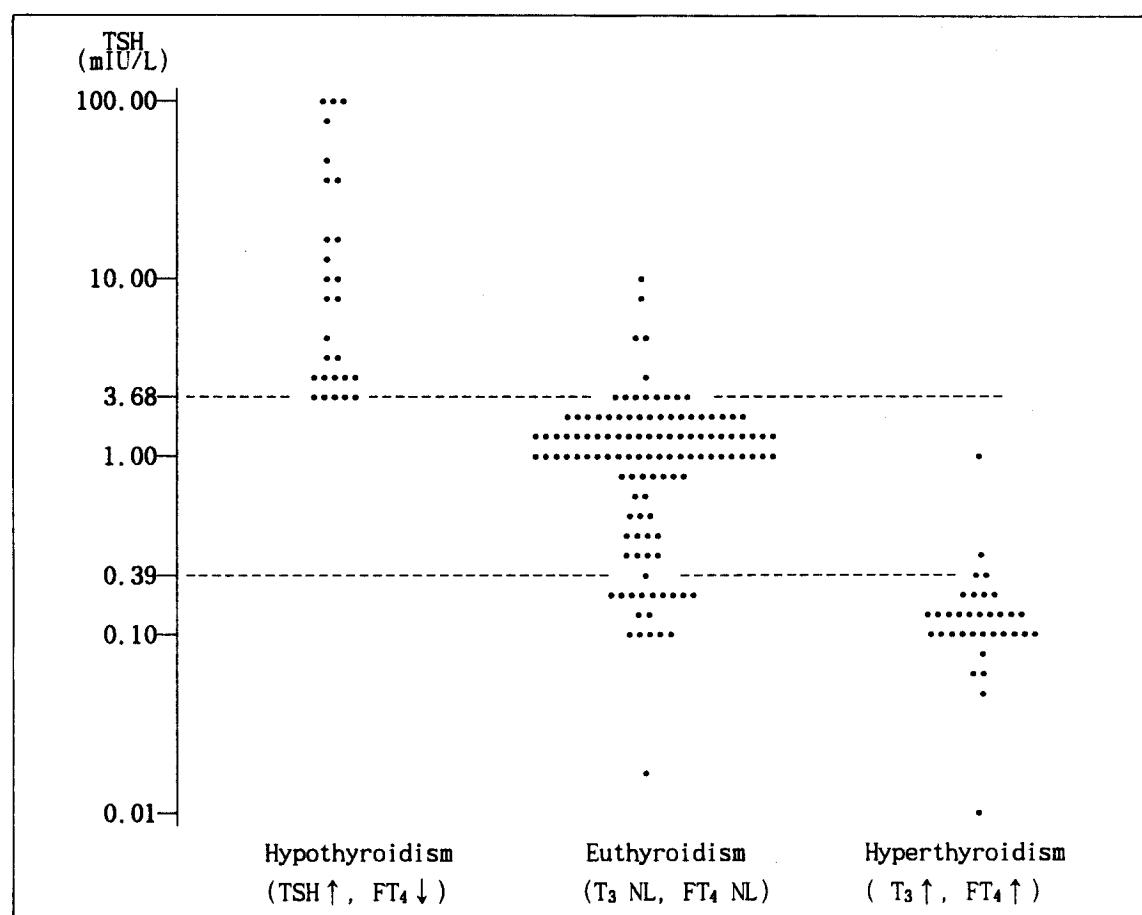
관련이 있었으며, 갑상선기능항진증의 초기단계나 심부전 등 비갑상선질환(nonthyroidal illness)에 의한 영향으로 생각되어지는 경우는 11.1%에 불과했다(Table 6). TSH 정상, FT₄ 저하의 소견을 보인 환자들은 모두 26예(8.2%) 이었고, 이들의 경우도 항갑상선 약제를 복용

Table 9. Means of thyroid hormone in patients group according to FT₄ and TSH level.

Patient Group	TSH(mIU/L)	T ₃ (ng/dL)	T ₄ (μ g/dL)	FT ₄ (ng/dL)
TSH↓ And FT ₄ NL	0.21± 0.09*	162± 89**	8.35± 2.79**	1.25± 0.23
TSH↓ And FT ₄ ↑	0.16± 0.08*	325± 166**	15.5± 6.46**	4.28± 2.96
TSH NL And FT ₄ ↓	1.78± 0.91	128± 33	6.09± 1.62	0.78± 0.10
TSH NL And FT ₄ ↑	1.06± 0.37	285± 152	14.6± 3.96	3.77± 2.12
TSH↑ And FT ₄ ↓	42.89± 71.10*	102± 40	5.11± 2.77	0.65± 0.25
TSH↑ And FT ₄ NL	5.64± 2.37**	131± 56	6.62± 1.23	1.03± 0.08

*p<0.02

**p<0.01

**Fig 2. Levels of the TSH measurement according to thyroid function status.**

Dot line means normal reference range of TSH. The serum TSH in subclinical hypothyroidism is lower than 10mIU/L, but TSH cannot discriminate euthyroidism and hypo-, hyperthyroidism in the range of TSH<0.39mIU/L and 3.68mIU/L<TSH<10mIU/L because of overlapped distribution.

Table 5. Distribution of TSH levels according to FT₄ levels by normal reference range.

TSH	FT ₄			Total(%)
	Decreased(%)	Normal(%)	Elevated(%)	
Decreased	6(10.5)	36(16.7)	39(88.6)	81(25.6)
Normal	26(45.6)	165(76.4)	5(11.4)	196(61.8)
Elevated	25(43.9)	15(6.9)	—	40(12.6)
Total	57(100.0)	216(100.0)	44(100.0)	317(100.0)

Table 6. Clinical findings in case of decreased TSH and normal FT₄ value.

Clinical Findings	Number(%)
Hyperthyroidism	26(72.1)
Antithyroid Drug	23(63.8)
Radioactive Iodine	2(5.6)
No Drug	1(2.7)
Hypothyroidism	5(13.9)
Thyroid Hormone	4(11.1)
No Drug	1(2.8)
Thyroid Tumor	2(5.6)
Congestive Heart Failure	2(5.6)
Pituitary Tumor	1(2.8)
Total	36(100.0)

Table 7. Clinical findings in case of normal TSH and decreased FT₄ values.

Clinical Findings	Number(%)
Hyperthyroidism	12(46.1)
Antithyroid Drug	9(34.6)
Post Ablative Therapy	2(7.7)
No medication	1(3.8)
Hypothyroidism	6(23.1)
No medication	5(19.1)
Thyroid Hormone	1(3.8)
No Thyroid Disease	4(15.4)
Thyroid Tumor	2(7.7)
Congestive Heart Failure	2(7.7)
Total	26(100.0)

Table 8. Clinical findings in case of elevated TSH and normal FT₄ values.

Clinical Findings	Number(%)
Hyperthyroidism	10(66.6)
No Medication	8(53.3)
Thyroid Hormone	2(13.3)
Hyperthyroidism	2(13.3)
No Medication	2(13.3)
Others	3(20.1)
Total	15(100.0)

하고 있는 갑상선기능亢진증이 9예(34.6%)로 가장 많았고, 그 외 약물을 복용하지 않은 갑상선 기능저하증이 5예(19.1%), 정상인 경우 4예(15.4%) 등으로 약물에 의한 영향 이외의 요인도 이 군에서 많이 작용하고 있음을 알 수 있었다(Table 7). TSH 상승, FT₄ 정상의 소견을 보여 무증상 갑상선기능저하증(subclinical hypothyroidism)을 의미하는 환자들은 모두 15예(4.7%)이었고, 이들의 임상적 진단은 갑상선 기능저하증이 10예(66.6%), 갑상선기능亢진증이 2예(13.3%)로 대부분 약물을 복용하지 않은 환자들이었다(Table 8).

4. TSH의 민감도, 특이도, 양성 예측도

FT₄소견에 의하여 분류된 각 갑상선 기능 상태에 대한 TSH의 민감도는 갑상선기능亢진증일 때 88.6%로 가장 높았으며, 갑상선기능 저하증일 때 43.9%로 가장 낮았다. TSH의 특이도는 갑상선기능 저하증에서 96.5%로 가장

높았으며, 정상에서 69.3%로 가장 낮았고, TSH의 양성예측도는 갑상선 기능항진증과 저하증이 각각 48.1%와 62.5%이었다.

FT₄ 혹은 T₃의 결과가 증가되었을 때 갑상선기능항진증으로 또한 FT₄와 T₃가 모두 정상 범위에 속할 때에만 정상으로 갑상선 기능 상태를 정의했을 때, 갑상선기능항진증에 대한 TSH의 민감도는 91.9%, 특이도 90.0%, 양성예측도 63.3%로서, FT₄소견만으로 분류하였을 때보다 더 향상되는 경향을 보였다(Table 10).

고 찰

일반적으로 TSH는 FT₄에 비해 갑상선 기능장애를 더 예민하게 감지할 수 있는 지표가 된다고 알려져 있는데, 이러한 현상의 이유는 TSH와 FT₄의 상호작용의 특징 중 TSH의 증폭작용(amplification)으로 설명한다.¹⁾ Spencer 등¹⁰⁾은 이에 대하여 TSH와 FT₄가 역로그/직선의 관계를 갖고 있음을 발표하였다. 이에 따르면 FT₄가 1/2로 감소하면 TSH는 100배 이상 증가하고, 반대로 FT₄가 2배 증가하면 TSH는 1/100배 이상 감소하게 되는데, 이러한 관계는 갑상선기능저하증이 심할 경우 없어지지만, 정상범위나 갑상선기능항진증의 경우 잘 유지되는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 LogTSH와

FT₄의 상관계수는 약물 비복용 군과 약물 복용 군에서 각각 -0.40과 -0.56으로 Spencer 등¹⁰⁾이 보고한 -0.84보다 더 낮게 나타났는데, 이들의 분포도를 살펴보면 갑상선기능항진증의 환자에게 LogTSH와 FT₄의 상관관계가 저하되는 것을 알 수 있으며, 이에 따라 FT₄가 3.0mIU/L 이상의 환자들을 제외시킨 후 계산된 상관계수는 약물 비복용 군에서 0.77로 현저히 상승됨을 알 수 있었다($\text{LogTSH} = 3.6 - 2.6\text{FT}_4$; $r = -0.77$; $p < 0.001$). 이러한 사실은 본 연구에서 사용된 TSH검사가 갑상선기능항진의 범위에서 민감도가 떨어짐을 의미한다고 생각되는데, 이러한 이유로 인하여 무증상 갑상선기능항진증 환자와 현성 갑상선 기능항진증 환자의 TSH 분포 범위가 중복되어 나타나는 예가 많았다고 생각된다. 기능적 민감도는 정량검사간변이계수(between-assay coefficient of variation)가 10~15% 이하에서 측정될 수 있는 TSH의 최저 혈중농도를 의미하는데,¹¹⁾ 본 연구에서 사용된 효소면역정량법에 의한 TSH검사는 기능적 민감도가 0.03mIU/L로 표기된 2세대 TSH검사법에 속하고, 방사면역정량법(Radioimmunoassay)에 비해 검사 과정이 자동화되어 있다는 장점을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. Roddis 등¹²⁾은 이 방법에 대한 유용성을 보고하였다. 그러나

Table 10. Diagnostic sensitivity, specificity and positiv predictive value of TSH measurement in ambulatory patients.

Status of Thyroid Function	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Positive Predictive Value(%)
Defined by FT₄ Value			
Hyperthyroidism	88.6	84.6	48.1
Euthyroidism	76.4	69.3	84.2
Hypothyroidism	43.9	96.5	62.5
Defined by FT₄ and or T₃ Value			
Hyperthyroidism	91.9	90.0	63.3
Euthyroidism	79.5	73.3	82.9

대부분의 2세대 검사법은 TSH의 농도가 0.1 mIU/L 이하에서 변이계수가 너무 높게 나오기 때문에 실제 임상적으로 사용될 수 있는 최저 검출한계가 0.1mIU/L로 알려져 있으며,¹³⁾ Nicoloff 등¹⁴⁾은 12종류의 TSH정량법을 비교하면서 일반적으로 알려진 기능적 민감도와 실제 사이에 차이가 있을 수 있음을 보고하였는데, 향후 이 문제에 대한 보다 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다. T_3 , T_4 , FT₄는 상관계수가 0.87~0.91로 높은 상관관계를 나타내었고, 약물을 복용하지 않은 군에서 더 높은 상관관계를 보임으로써, 갑상선 호르몬이나 항갑상선 약제의 복용이 이들의 상관관계를 저하시키는 요인이 됨을 알 수 있다.

정상 갑상선 기능이면서 TSH가 저하되어 있는 상태는 다결절성 갑상선종대, 그라비스 질환의 회복기, 비갑상선 질환, 뇌하수체의 TSH분비에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하고 있을 때 등에서 나타날 수 있다고 알려져 있는데,¹⁴⁾ 본 연구에서는 이와 같은 경우가 TSH와 FT₄가 환자의 갑상선기능 상태에 대하여 서로 다른 소견을 보였던 경우들 중에서 가장 많은 빈도를 차지하였다.

이들은 대부분 항갑상선 약제나 갑상선 호르몬제를 복용하고 있는 환자들이었으며, 비갑상선 질환의 영향이라고 생각되어지는 경우는 2예(5.6%)에 불과했는데, 이는 정상 갑상선 기능을 보이는 입원 환자의 5~20%에서 비갑상선 질환의 영향으로 TSH가 감소된다고 알려진 사실¹⁵⁾을 생각해 볼 때 외래 환자의 경우 비갑상선 질환에 의한 영향보다 갑상선 질환에 대한 약물 복용이 갑상선기능 검사에 영향을 주는 주된 요인이 됨을 알 수 있다. 또한 이들의 대부분이 T_3 와 T_4 결과가 정상소견을 보이는 무증상 갑상선기능항진증에 속하였는데, 이와 같은 환자군의 경우 최근 TSH검사가 예민해지면서 갑상선기능항진증과 정상 갑상선 기능

상태를 TSH검사만으로 구별할 수 있게 되어,¹¹⁾ ¹⁶⁾ 임상에서 TSH의 중요성이 커지고, 특히 선별검사로서 TSH의 유용성에 대한 관심이 많아지고 있다. 그러나 본 연구에서는 이들을 혼증 갑상선기능항진증(TSH저하, FT₄상승)의 환자들과 TSH만으로 구별하기가 어려움을 알 수 있었다.

TSH가 정상 범위이고, FT₄가 감소의 소견을 보이는 경우는 경미한 갑상선기능저하증이나 만성 신부전, 기나 T_4 대사를 촉진시키는 약물이나 전신 질환, 또는 드물게 2차 혹은 3차성 갑상선기능저하에서 나타날 수 있다고 알려져 있다.¹⁷⁾ 본 연구에서는 이와 같은 경우가 26예로 비교적 많은 빈도를 차지했고, 또한 FT₄가 정상 이하의 환자들 중 45.5%로 가장 많은 빈도를 보였는데, 이것이 갑상선기능저하증의 진단에 대한 TSH의 민감도를 저하시키는 요인이 되었다. 이와 같은 현상의 이유를 생각해 볼 때, 일반적으로 TSH가 FT₄에 비해 갑상선 기능의 이상을 훨씬 더 예민하게 나타내 주는 지표가 된다는 것과 이 군에 속한 환자들의 T_3 , T_4 결과가 대부분 정상 범위에 속하며, 갑상선 기능검사에 영향을 줄 만한 전신질환이 없었고, 임상적 진단이 정상이었던 예가 다른 군에 비해 많았다는 사실을 고려하면, 본 연구에서 FT₄의 정상 참조치중 최저 한계가 높게 설정되었을 가능성을 시사해 준다.

TSH가 정상 범위이고, FT₄가 증가된 소견을 보이는 경우는 대부분 혈중 갑상선 호르몬 수치에 영향을 주는 비갑상선 질환에 의한 현상으로 알려져 있고,¹⁷⁾ 포화 유리 지방산의 농도가 혈중 FT₄ 수치를 높이는 데 관여하는 것으로 밝혀져 있으며, 또한 드물게 FT₄에 대한 혈중 항체에 의해 나타나는 갑상선 호르몬에 대한 내성이 원인이 되기도 하는데, 본 연구에서 사용된 이단계면역추출 및 결합법(two step immunoextraction and conjugate method)은 비교적 이러한

영향을 덜 받는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 갑상선기능항진의 과격력이 있었던 경우와 2차성 갑상선기능저하의 가능성을 시사하는 뇌하수체 종양 등에서 이러한 소견을 보였다. TSH와 FT₄가 동시에 감소되는 소견을 보이는 경우는 오랜 기간동안 TSH 분비 이상을 보인 심한 전신적 질환이나 드물게 2차·3차성 갑상선기능저하에서 보일 수 있다고 알려져 있는데,¹⁶⁾ 본 연구에서는 모두 갑상선 호르몬이나 항갑상선 약제를 복용하고 있는 비교적 안정된 환자들인 점에서 차이를 보였고, 이들의 경우 과다한 투약과 관련이 있었을 것으로 추측할 수 있다.

무증상 갑상선기능저하군(TSH상승, FT₄정상)은 모두 혈중 TSH농도가 10mIU/L 이하로써 현증 갑상선기능저하군(TSH저하, FT₄상승)과 차이를 보였기 때문에, TSH가 10mIU/L 이상일 때 두 군의 구별에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되지만, 10mIU/L 이하의 범위에서는 두 군의 TSH분포가 차이를 보이지 않으므로써, TSH만으로 두 군을 구분할 수 없었다. 갑상선 기능저하에 대한 TSH의 진단적 가치는 잘 알려져 있고 논란의 여지가 없는데, 그것은 혈중 FT₄농도에 대하여 각 개인별로 독특한 설정치(set point)를 갖고 있기 때문에 FT₄가 정상 범위에 속하더라도 TSH는 갑상선기능저하를 감지하고 상승할 수 있기 때문이다.¹⁷⁾ 본 연구에서도 무증상 갑상선기능저하군에서 TSH의 진단적 가치를 확인할 수 있었다.

TSH검사는 갑상선기능항진증과 저하증에 대하여 민감도는 높지만, 특이도와 양성예측값은 낮은 것으로 알려져 있고,¹⁸⁾ Bayder등¹⁷⁾의 연구도 TSH의 민감도 100%, 특이도 87~91%, 양성예측도 32~36%로 보고하였는데, 본 연구에서는 FT₄에 의해 정의된 갑상선 기능 상태에 대한 TSH의 민감도가 갑상선기능항진증에서 88.6%, 갑상선기능저하증에서 43.9%로 나타났

으며, FT₄와 T₃에 의해 정의된 갑상선기능항진증의 겨우 TSH의 민감도가 91.9%로 상승하지만, 갑상선기능항진증에 대한 TSH의 민감도가 95% 이상이 되어야 한다는 임상실행규범²⁾(clinical performance criteria)보다 낮게 나타났다. 이러한 현상은 TSH가 정상이고 FT₄가 저하되는 소견을 보인 환자군과 TSH가 정상이고 FT₄가 상승되는 소견을 보인 환자군이 비교적 높은 비도를 나타내기 때문이며, 그 이유로 갑상선 기능항진증의 경우 대상 환자중 TSH와 FT₄의 관계에 영향을 줄 수 있는 항갑상선 약제를 복용하고 있는 환자군이 많았다는 것과, FT₄의 정상 참조치가 실제보다 좁게 설정되었을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 갑상선기능저하증의 경우 진단은 TSH의 상승과 FT₄의 정상이 하소견으로 할 수 있는데, 본 연구의 제한점으로 갑상선 기능저하증의 경우 다른 방법에 의한 TSH검사 없이 FT₄만으로 정의하여 TSH의 민감도를 구하였기 때문에 실제보다 낮게 나타났을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Nicoloff JT, Spencer CA. The Use and Misuse of the Sensitive Thyrotropin Assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 553-8.
- Klee GG, Hay ID. Sensitive Thyrotropin Assays: Analytic and Clinical Performance Criteria. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1123-32.
- Odell WD, Wilber JF, Paul WE. Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25: 1179-88.
- Isselbacher KJ. Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th Ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1937.
- Allen KR, Watson D. Thyrotropin as the initial screening test for thyroid disease. *Clin Chem* 1984; 30: 502-3.

6. Alexander WD, Kerr DJ, Fergusen MM. First-line test of thyroid function *Lancet* 1984 ; ii : 647.
7. Hopton MR, Harrop JS. Immunoradiometric assay of thyrotropin as a "first-line" thyroid function test in the routine laboratory. *Clin Chem* 1986 ; 32 : 691-3.
8. Klee GG, Hay ID. Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing : proposed criteria for analytic performance and clinical utility. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 : 461-71.
9. Sheppard MC, Black EG. Clinical application of a sensitive nonisotopic immunometric assay of thyrotropin. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 179-81.
10. Spencer CA, Lopresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, Gray D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 453-60.
11. Taimela E, Aalto M, Koskinen P, Irlala K. Clinical and laboratory studies of time-resolved fluorescence immunoassays of thyrotropin and free triiodothyronine. *Clin Chem* 1993 ; 39 : 679-82.
12. Roddis MJ, Burrin JM, Johanssen A, Ellis DH, Self Ch. Serum thyrotropin : a first-line discriminatory test of thyroid function. *Lancet* 1985 ; i : 277-8.
13. Ross DS, Ardisson LJ, Meskell MJ. Measurement of thyrotropin in clinical and subclinical hyperthyroidism using a new chemiluminescent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 684-88.
14. Taimela E, Tahtela R, Koskinen P, Nuutila P, Forsstrom J, Taimela S, et al. Ability of two new thyrotropin(TSH) assay to separate hyperthyroid patients from euthyroid patients with low TSH. *Clin Chem* 1994 ; 40 : 101-5.
15. Liewendahl K. Thyroid function test : performance and limitations of current methodologies. *Scand J Clin Lab Invest* 1992 ; 52 : 435-45.
16. Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, Nicoloff J. Specificity of sensitive assays of thyrotropin(TSH) used to screen for thyroid disease in hospital patients. *Clin Chem* 1987 ; 88 : 1391-96.
17. Bayer MF, Macoviak JA, McDougall IR. Diagnostic performance of sensitive measurements of serum thyrotropin during severe nonthyroidal illness : their role in the diagnostic of hyperthyroidism. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 2178-84.

-Abstract-

**The usefulness of serum thyrotropin(TSH)
as a screening test for thyroid diseases**

Duk Chul Lee, M.D., Jae Yong Shim, M.D., Hye Ree Lee, M.D.

Department of Family Medicine.

Yonsei University College of Medicine

Background : Since introduction of the sensitive thyrotropin(TSH) immunometric assay, TSH has been considered the initial screening test in distinguishing hyperthyroid and primary hypothyroid states from euthyroidism. In order to assess the utility of serum TSH assay as the screening test in outpatient, we examined the intercorrelation of thyroid hormones and reviewed the medical records for the interpretation of disparate results for serum TSH and free thyronine(FT₄).

Methods : The results of thyroid function test in 317 consecutive ambulatory patients aged above ten years old were reviewed. The medical records of the 167 patients who had the abnormal thyroid function test were reviewed in order to examine the characteristics of the patients groups in case of the disparate results for TSH and FT₄.

results : There is a strong correlation between FT₄ and T₃, T₄(r>0.9), and TSH and FT₄ shows log/lines relationship but relatively low correlation between them(r : -0.56), especially there is no correlation in the range of FT₄>3.0 ng/dL. The case of disparate result for TSH and FT₄ was 27.8% of the 317 patients. The patient group of subnormal TSH and normal FT₄ was the most common(40.9 %) among the patient group of the disparate result for TSH and FT₄. Hyperthyroidism with current use of antithyroids was the most common diagnosis and nonthyroidal illness was 11.1% of them. Mean of TSH in subclinical hyperthyroidism was lower than overt hyperthyroidism ($P<0.02$), but the distribution was overlapped in most hyperthyroid range, they cannot be discriminated by TSH alone. Serum TSH of the subclinical hypothyroidism was lower than 10mIU/L, so TSH above 10mIU/L can confirm the overt hypothyroidism, and mean of TSH in subclinical hypothyroidism was lower than overt hypothyroidism ($P<0.01$) but the range of the TSH level below 10mIU/L was overlapped between them, so they cannot be discriminated by TSH alone. The sensitivity of TSH in thyroid function status was 43.9~88.6%, specificity was 69.3~96.5%, and positive predictive value was 48.1~84.2%.

conclusion : Subclinical and overt hyperthyroidism cannot be discriminated by TSH alone. TSH value of the subclinical hypothyroidism was below 10mIU/L and cannot be discriminated with overt hypothyroidism in that range. Most disparate results for TSH and FT₄ were due to medication for the thyroid disease or subclinical hypothyroidism.(J Korean Acad Fam Med 1995 ; 16 : 443~454)

Key words : Thyroid Function Test, Thyrotropin, Screening Test