

## 양성 단일 갑상선 결절을 가진 폐경전 여성 환자에서 갑상선 호르몬 투여가 생화학적 골지표 및 골밀도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실

### 박근용

#### — Abstract —

### The Effect of Thyroid Hormone Therapy on Bone Mineral Density and Biochemical Bone Markers in Premenopausal Women with Benign Solitary Thyroid Nodule

Keun Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

A study of 23 premenopausal women(mean age:38.1±1.4yrs) with benign solitary thyroid nodule was performed to assess the effect of thyroid hormone therapy on bone mineral density and biochemical bone markers. All patients were treated with levothyroxine(0.2mg/day) for 12 months. After 12 months a mild decrease in bone mineral density at the lumbar(L1-L4) spines(-3.8%, P>0.05) and in total bone mineral density(BMD) (-6.3%, P>0.05) was obtained. Total BMD was reduced more than lumbar spine BMD.

After 12 months serum levels of alkaline phosphatase, osteocalcin, and HOP/Cr ratio also increased in our study, but these results were statistically insignificant.

Our data suggest that suppressive doses of thyroid hormone have an adverse effect on bone density and increase parameters of bone mineral metabolism.

**Key Words :** Thyroid hormone, Bone mineral density, Bone marker

### 서 론

유지하기 위하여 투여되는 갑상선 호르몬은 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>.

갑상선 결절 환자의 갑상선 자극호르몬 억제요법 및 갑상선 기능저하증 환자에서 정상 갑상선 기능을

Coindre 등<sup>2)</sup>은 갑상선 기능 저하증 환자에서 L-thyroxine 투여후 장골생검에서 해면골의 감소를 보고하였고, 다른 연구자들도 L-thyroxine을 투여

한 폐경전 여성에서 요골과 대퇴골의 골밀도가 감소하였다고 보고하였다<sup>3,4)</sup>. 또한 Fallon<sup>5)</sup> 등은 갑상선 호르몬을 과량 투여한 3명의 여성 환자에서 심한 골다공증과 골절이 유발되었다고 보고하였다.

갑상선 호르몬이 골밀도를 감소시키는 기전은 갑상선 호르몬이 직접 골흡수에 작용하여 혈액내로 칼슘분비를 증가시키며 갑상선 호르몬에 의한 파골세포의 골흡수 작용은 조골세포가 매개하는 것으로 알려져 있다<sup>6,7)</sup>.

이에 저자는 단일 갑상선 결절을 가진 23명의 가임여성에서 갑상선 자극호르몬 억제를 위해 투여한 갑상선 호르몬이 생화학적 골지표와 골밀도에 미치는 영향을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

정상 갑상선 기능을 가진 23명의 양성 단일 갑상선 결절을 가진 가임여성(평균연령: 38.1±1.4세: 26~48세)를 대상으로 1일 0.2mg의 levothyroxine을 12개월간 투여 후 생화학적 골지표와 골밀도를 측정 비교하였다.

저자의 연구에서는 갑상선 기능이 비정상인 경우, 무월경 또는 자궁절제술을 시행한 경우, 골대사에 영향을 미치는 약제를 복용한 과거력이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

혈청 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 유리 T<sub>4</sub>는 coated tube 방법의 RIA Kit(Baxter)를 이용하여 측정하였고, 혈청 TSH 측정은 고감도 TSH RIA Kit(Abbott)를 이용하였으며 갑상선 결절의 진단은 고해상도 초음파(Acuson computed sonography 128, 7.5 MHz linear-transducer) 검사 및 세침흡인세포검사로 하였다.

혈청 칼슘과 혈청 인의 측정은 atomic spectrophotometer와 Anorganisches phosphate Kit(Merck, Darmstadt, Germany)를 이용하였고, 혈청 alkaline phosphatase bone-isoenzyme은 Rosalki와 Foo의 방법<sup>8)</sup>으로 측정하였다.

혈청 osteocalcin은 검사 전날 10시간 공복후의 일 오전 9시에 채혈하여 RIA Kit(Incstar, Minnesota USA)를 이용하여 측정하였고 24시간 요중 hydroxyproline은 hypronosticon Kit(Organon, Boxtel, the Netherlands)를 이용하

여 측정하였다.

골밀도 검사는 dual photon X-ray absorptiometer(DPX-L, Lunar<sup>®</sup>)를 이용하여 요추부(L1-L4) 및 전신 골밀도를 측정하였다. 통계처리는 비모수검정인 Wilcoxon Signed rank-test를 이용하였으며 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

## 결과

정상 갑상선 기능을 보이는 23명의 양성 단일 갑상선 결절을 가진 가임 여성을 대상으로 levothyroxine 투여전과 12개월간 투여후 생화학적 골지표 및 골밀도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 갑상선 기능검사는 levothyroxine 투여후 혈청 T<sub>4</sub> 및 유리 T<sub>4</sub>가 증가하는 경향을 보였고 TSH는 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P>0.05$ ) (Table 1).

2) 혈청 칼슘과 인은 levothyroxine 투여 전후에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P>0.05$ ) (Table 1).

3) 골형성 지표인 혈청 alkaline phosphatase-bone isoenzyme(ALP-iso) 및 osteocalcin과 골흡수를 나타내는 요중 creatinine에 대한 hydroxyproline의 비(HOP/Cr)도 levothyroxine 투여 전후에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다

Table 1. Changes of biochemical bone markers before and after 12 months of treatment with levothyroxine

	Baseline	12 months
Serum		
Calcium(mg/100ml)	9.0±0.1	9.2±0.3
Calcium(mg/100ml)	3.6±0.4	3.4±0.7
ALP-iso(U/100ml)	85.0±12.0	86.3±0.7
Osteocalcin(ng/ml)	5.4±0.6	5.8±0.9
T3(mmol/L)	2.9±2.0	3.1±2.4
T4(mmol/L)	139.4±61.5	145.7±77.9
FT4(mmol/L)	3.8±2.3	4.0±3.2
TSH(mu/L)	0.9±2.3	0.1±0.2
Urine		
HOP/Cr(mg/g)	20.0±1.8	22.5±2.3

Values are expressed as mean±SD

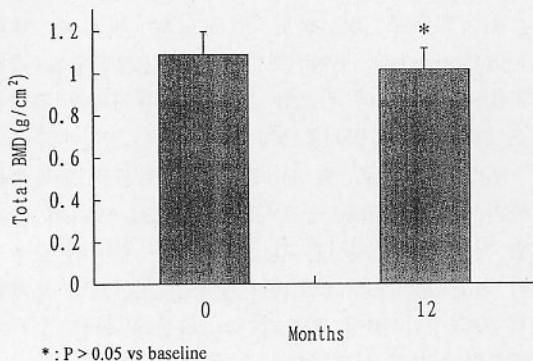
Wilcoxon signed rank test:not significant

**Table 2.** Changes of total bone mineral density(BMD) and lumbar spine BMD before and after 12 months of treatment with levothyroxine

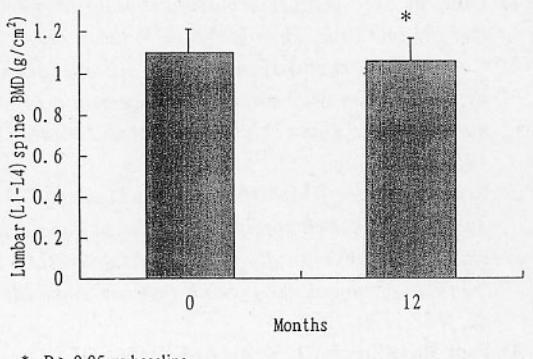
	Baseline	12 months	% difference
Total BMD(g/cm <sup>2</sup> )	1.09±1.04	1.02±0.87	-6.3
Lumbar(L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub> )			
BMD(g/cm <sup>2</sup> )	1.10±0.88	1.06±0.05	-3.8

Values are expressed as mean±SD

Wilcoxon signed rank test: not significant



**Fig. 1.** Changes of total bone mineral density(BMD) before and after 12 months of treatment with levothyroxine



**Fig. 2.** Changes of lumbar spine bone mineral density (BMD) before and after 12 months of treatment with levothyroxine

(P>0.05) (Table 1).

4) 요추부 및 전신 골밀도의 변화를 보면 levothyroxine 투여전보다 투여 12개월후에 각각 3.8% 와 6.3%의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(P>0.05) (Table 2) (Fig. 1, Fig. 2).

## 고 칠

갑상선 결절의 억제 및 갑상선 기능 저하증 환자에서 투여되는 갑상선 호르몬은 골대사에 영향을 미쳐 골흡수를 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>9-11</sup>.

Paul 등<sup>12</sup>은 갑상선 결절을 가진 31명의 폐경전 여성들 대상으로 1일 0.175mg의 levothyroxine을 2년간 투여한 후 골밀도를 측정한 결과 대퇴경부에서 12.8%의 골밀도 감소를 보고하였고, 요추부 골밀도에서는 투여전후에 변화가 없었다고 보고하였다.

Adlin 등<sup>13</sup>은 levothyroxine을 1년이상 복용중인 19명의 폐경전 여성들 대상으로 골밀도를 측정한 결과 대퇴경부에서는 9%, 요추부에서는 11%의 골밀도 감소를 보고하였다.

반면에 Franklyn 등<sup>14</sup>은 1일 0.191mg의 levothyroxine을 1년간 투여후 골밀도를 측정한 결과 대퇴경부와 요추부 모두에서 투여 전후에 변화가 없었다고 보고하여 앞선 연구자들의 결과와 차이를 보였는데 이러한 차이는 갑상선 호르몬 투여기간이 골밀도에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

저자의 연구에서는 1일 0.2mg의 levothyroxine을 1년간 투여후 요추부 및 전신 골밀도를 측정한 결과 요추부에서는 3.8%, 전신 골밀도에서는 6.3%의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없어 Franklyn 등<sup>14</sup>의 연구결과와 유사하였는데 이는 앞서 언급한 바와같이 갑상선 호르몬 투여기간이 다른 연구보다 짧은 것에 기인하는 것으로 사료된다.

또한 저자의 연구에서는 요추부 골밀도보다 전체 골밀도의 감소 정도가 다소 심한 경향을 보였는데 이러한 결과는 갑상선 호르몬이 해면골보다 괴질골의 흡수에 더 많은 영향을 미칠 것으로 생각된다.

Ribot 등<sup>15)</sup>과 Gam 등<sup>16)</sup>은 갑상선 결절 억제요법 시 사용되는 갑상선 호르몬의 용량과 갑상선 기능 저하증 환자에서 정상 갑상선 기능을 유지하기 위해 사용되는 용량이 골밀도에 미치는 영향을 비교한 결과 두 용량에서 골밀도의 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 그러나 저자의 연구에서는 양성 단일 갑상선 결절의 억제요법으로 1일 0.2mg의 동일용량의 levothyroxine을 사용하여 투여용량에 따른 골밀도의 변화를 비교할 수 없었다.

갑상선 호르몬이 생화학적 골지표에 미치는 영향을 살펴보면 혈청 alkaline phosphatase치를 증가시키며, 최근의 연구에서는 혈청 osteocalcin치를 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>17-19)</sup>.

또한 갑상선 호르몬이 요중 pyridinium cross-links를 증가시키는 것으로 알려져 있고<sup>20)</sup> Krackauer과 Kleerekoper<sup>21)</sup>는 1일 0.13mg의 levothyroxine을 투여하여 요중 hydroxyproline 농도가 증가하였다고 보고하였다.

저자의 연구에서도 통계학적 유의성은 없었으나 혈청 alkaline phosphatase와 osteocalcin이 증가되는 경향을 보였다. 또한 요중 HOP/Cr비가 갑상선 호르몬 투여후 증가되는 경향을 보여 갑상선 호르몬이 골흡수를 증가시키는 것을 간접적으로 시사하는 것으로 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 갑상선 호르몬은 골흡수를 증가시켜 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있지만 저자의 연구에서는 갑상선 호르몬 투여후 요추부와 전신 골밀도가 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성이 없어 치료기간의 연장에 의한 추시가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

정상 갑상선 기능을 보이는 23명의 양성 단일 갑상선 결절을 가진 가임 여성(평균연령:38.1±1.4세, 범위:26-48세)을 대상으로 1일 0.2mg의 levothyroxine을 12개월간 투여후 생화학적 골지표 및 골밀도를 측정 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 갑상선 기능검사는 levothyroxine 투여후 혈청 T4 및 유리 T4가 증가하는 경향을 보였고 TSH는 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P>0.05$ ) (Table 1).

2) 혈청 칼슘과 인은 levothyroxine 투여 전후에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P>0.05$ ) (Table 1).

3) 골형성 지표인 혈청 alkaline phosphatase-bone isoenzyme(ALP-iso) 및 osteocalcin과 골흡수를 나타내는 요중 creatinine에 대한 hydroxyproline의 비(HOP/Cr)도 levothyroxine 투여 전후에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ( $P>0.05$ ) (Table 1).

4) 요추부 및 전신 골밀도의 변화를 보면 levothyroxine 투여전보다 투여 12개월후에 각각 3.8%와 6.3%의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다( $P>0.05$ ) (Table 2) (Fig. 1, Fig. 2).

이상의 결과로 볼 때 갑상선 호르몬은 골흡수를 증가시켜 골밀도를 감소시키는 것으로 알려져 있지만 저자의 연구에서는 갑상선 호르몬 투여후 요추부와 전신 골밀도가 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성이 없어 치료기간의 연장에 의한 추시가 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Douglas SR : *Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone*. Thyroid 4(3):319-326, 1994.
- 2) Coindre JM, David JP, Riviere L : *Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement:a histomorphometric study*. Arch Intern Med 146:48-53, 1986.
- 3) Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH : *Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine*. Am J Med 82:1167-1170, 1987.
- 4) Paul JR, Kerrigan J, Kelly AM, Baran DJ : *Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women*. JAMA 259:3137-3141, 1988.
- 5) Fallon MD, Perry III, Bergfeld M, Droke D, Teitelbaum SL, Abiolo LV : *Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis*. Arch Intern Med 143:442-444, 1983.
- 6) Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canal EM, Raisz LG : *Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones*. J Clin Invest 58:529-534, 1976.
- 7) Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson

- GC : Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134:169-176, 1994.
- 8) Rosalki SB, Foo AY : Two new methods for separating and quantifying bone and liver alkaline phosphatase isoenzyme in plasma. *Clin Chem* 30:1182-1186, 1984.
  - 9) Auwerx J, Bouillon R : Mineral and bone metabolism in thyroid disease:A review. *Quart J Med* 60:737-752, 1986.
  - 10) Benker G, Brener N, Windeck R, Reinwein D : Calcium metabolism in thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 11:61-69, 1988.
  - 11) Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P : Effect of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin NA* 19:35-63, 1990.
  - 12) Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT : Long-term L-thyroxine is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 259:3137-3141, 1988.
  - 13) Adlin EV, Maurer AH, Marks AD : Bone mineral density in postmenopausal wome treated with L-thyroxine. *Am J Med* 90:360-366, 1991.
  - 14) Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC : Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 340:9-13, 1992.
  - 15) Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP : Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 33:143-153, 1990.
  - 16) Gam AN, Jensen GF, Hasselstrom K, Olsen M, Siersbek NK : Effect of thyroxine therapy on bone metabolism in substituted hypothyroid patients with normal or suppressed levels of TSH. *J Endocrinol Invest* 14:451-455, 1991.
  - 17) Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GM : Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Am Intern Med* 90:164-168, 1979.
  - 18) Garred DR, Delmas PD, Malaval L, Tourniaire J : Serum bone Gla protein:A marker of bone turnover in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1052-1055, 1986.
  - 19) Luckert BP, Higgins JC, Stoskopf MM : Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1056-1058, 1986.
  - 20) MacLead JM, McHardy KC, Harvey RD, Duncan A, Reid IW, Bewsher PD, Robins SP : The early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover. *Clin Endocrinol* 38:49-53, 1993.
  - 21) Krakauer JC, Kleerekoper M : Borderline-low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Arch Intern Med* 152:360-364, 1992.