

The Change of Thyroid Stimulating Hormone Values of Healthy Subjects According to Temperature and Aging

Sung Su Kim,¹ Dong Hoon Lew,¹ Ja Yoon Choi,¹ Eun Ju Lee¹, Min Gyo Kim¹, Kyong Young Kim,¹
Soo Kyoung Kim,^{1,2} Jung Hwa Jung,^{1,2} Jae Hoon Jung,^{1,2} Jong Ryeal Hahm^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

²Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

건강한 성인의 기온과 연령에 따른 갑상샘자극호르몬 농도의 변화

김성수,¹ 유동훈,¹ 최자윤,¹ 이은주,¹ 김민교,¹ 김경영,¹ 김수경,^{1,2} 정정화,^{1,2} 정재훈,^{1,2} 함종렬^{1,2}

¹경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

²건강과학연구원

Objective: We conducted a study to investigate the normal range for TSH and within-individual variations of TSH according to temperature and aging.

Patients and Methods: We enrolled patients who underwent periodic medical examinations five times over a six year period (2007.8~2013.6). Anthropometric data and thyroid ultrasonography were evaluated, and serum TSH, T3, and T4 were assayed.

Results: Subjects were 19-64 years old, 120 were female, and 208 were male. Reference ranges for TSH were 0.53-4.94 mIU/L in the first test, 0.49-5.61 mIU/L in the second test, 0.46-6.06 mIU/L in the third test, 0.48-5.99 mIU/L in the fourth test, and 0.52-6.3 mIU/L in the fifth test. When the TSH level was analyzed according to temperature and sex, mean TSH was higher in months in which the average monthly temperatures were below 10°C in Jinju, Gyeongnam and female. The aging and low temperatures are associated with increased serum TSH concentrations in the within-individual.

Conclusions: This study showed that aging is associated with increased serum TSH concentrations in the within-individual and serum TSH concentrations are different in the within-individual according to the temperature.

Key Words: Reference range for TSH, TSH, Variation of TSH

갑상샘 기능이상은 임상적으로 흔하고 증상과 징후가 모호한 경우가 많아 갑상샘기능항진증과 갑상샘기능저하증을 조기에 진단하고 치료 효과를 추적 관찰하는데 갑상샘 기능

검사는 중요한 역할을 한다.^{1,2} 갑상샘자극호르몬(Thyroid Stimulating Hormone, TSH) 농도는 유리티록신(free thyroxine)과 역 로그 선형관계를 보이며, 혈중 갑상샘호르몬의

Corresponding Author : Jong Ryeal Hahm, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 79, Gangnam-ro, Jinju, 660-702, Korea
TEL: +82-55-750-8736 FAX: +82-55-758-9122 E-mail: jr_hahm@gnu.ac.kr

Received : August 20, 2013
Revised : January 22, 2014
Accepted : February 13, 2014

생리적 변화를 나타내어 주는 가장 예민하고 특이한 지표이다.³ TSH 정상 범위는 측정방법의 민감도와 특이도가 현저히 개선되면서 상한선이 10 mIU/L에서 4.5 mIU/L으로 낮아졌다.^{4,5} TSH 정상 범위는 갑상샘 질환이 없는 인구 집단을 대상으로 평균 TSH에 표준편차 2배수를 더하고 뺀 값으로 정하는데, 'TSH 정상치는 얼마인가?'에 대한 논쟁은 여전히 진행 중이다.^{6,7} 요오드섭취가 충분하고, 갑상샘과산화효소 항체나 갑상샘글로불린 항체가 없고, 갑상샘비대증이나 갑상샘 질환의 과거력 또는 가족력이 없으며, 갑상샘 기능에 영향을 주는 약물 복용력이 없는 미국인을 대상으로 한 연구에서 TSH 정상 범위는 0.4~4.0 mIU/L로 보고하였다.⁵ 그러나 연구 대상에 갑상샘과산화효소 항체가 음성인 자가면역 갑상샘염 환자들이 포함되었을 가능성, 그리고 TSH 농도가 높은 경우, 즉 2.5~4 mIU/L의 범위에서는 비대칭적으로 왜곡된 비정규분포 곡선 양상을 보여,⁵ 2003년 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)에서 TSH 정상 범위를 0.3~3.0 mIU/L로 좁혀야 한다고 권고하였다.⁸ 그러나, TSH 정상 상한값을 5.0 mIU/L에서 3.0 mIU/L로 낮추면 갑상샘기능저하증이 전체 인구의 5%에서 20%로 늘어나면서 이들의 추적 관찰이나 치료에 의료비 지출이 증가할 우려가 있다.⁷ 또한 TSH가 3~5 mIU/L 범위에 있는 사람들을 대상으로 20년간 관찰한 연구에 따르면,⁹ 갑상샘과산화효소 항체 음성인 경우 평균 10% 정도에서만 갑상샘기능저하증으로 진행하였고, 심혈관 질환 발생 위험 역시 증가하지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

TSH 정상 범위에 대한 논란이 계속되는 이유는 혈청 TSH 농도가 다양한 인자에 의해 영향을 받을 수 있다는 사실이다. 즉, TSH는 나이가 많을수록, 겨울철, 새벽 시간, 그리고 여자에서 분비가 증가하고 칼로리 섭취, 알코올, 요오드 섭취 정도에 따라 역시 차이가 있다.^{5,10-16} 뿐만 아니라 스트레스 상황, 정신질환이나 리튬, 스테로이드 등의 약물에 의해서도 TSH 분비 장애 혹은 갑상샘자극호르몬방출호르몬(Thyrotropin Releasing Hormone, TRH)에 대한 반응이 변화하여 혈청 TSH 농도에 영향을 줄 수 있다.¹⁷⁻¹⁹ 또한 Nymer 등²⁰은 TSH와 신체질량지수가 양의 상관관계가 있음을 보

고하였으며 Chung 등²¹에 따르면 비알콜성 지방간질환(Non-alcoholic fatty liver disease)에서 TSH가 정상인에 비해 의미 있게 높음을 보였다.

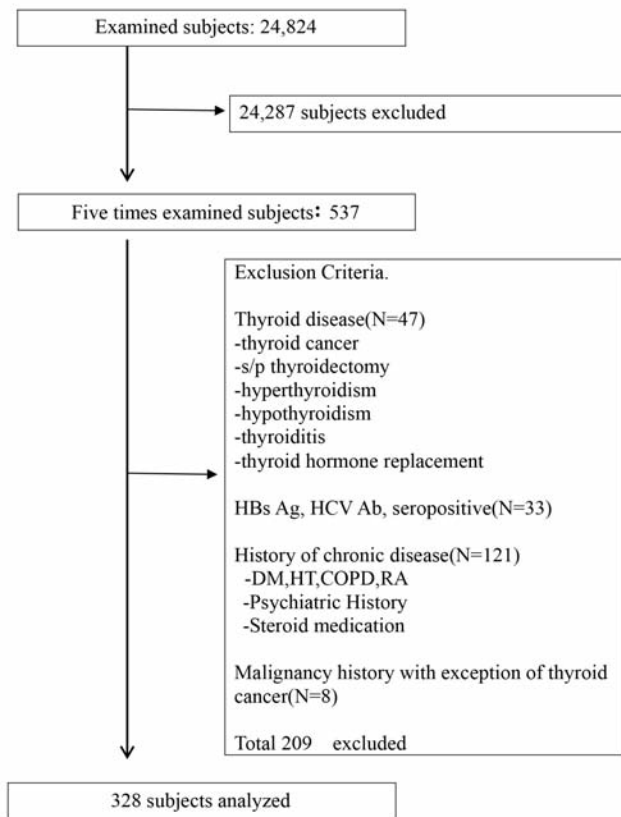
아직까지 요오드 섭취가 풍부한 지역에서 건강한 사람을 대상으로 장기간 추적 검사를 통한 개인 내 TSH 변화에 대한 연구가 없는 상태이다. 본 연구에서는 우리나라 일개 대학 병원에서 건강검진 목적으로 2007년 8월~2013년 6월 사이에 정기적으로 검진을 5회 시행한 건강한 성인을 대상으로 성별, 연령대, 갑상샘 결절, 지방간, 알코올 섭취, 신체질량지수에 따라 TSH 농도를 비교하였으며, 연중 월평균 기온 및 시간에 따른 개인 내 TSH 변화를 후향적으로 조사하였다.

연구대상 및 방법

서부경남지역 일개 대학병원에서 2007년 8월~2013년 6월 까지 약 6년간 5회 건강검진을 시행한 537명을 대상으로 하였다. 건강 검진 시 시행한 설문조사, 키와 몸무게, 혈액검사, 단순흉부촬영, 복부 및 갑상샘 초음파 검사가 포함되었다. 설문 조사에는 치료 중인 병명, 과거력, 가족력, 투약력, 음주 유무, 흡연 유무 등이 포함되었으며 각 개인이 직접 작성하였다. 갑상샘 기능 검사는 전기화학발광 분석법(Electrochemiluminescence assay)이 적용된 modular EI70(Roche, Mannheim, Germany)기계를 사용하여 시행되었다. Modular EI70에 의해 측정된 갑상샘자극호르몬의 변동계수는 2.5%이다. 연구대상자 선정과정에서 갑상샘 질환(즉, 갑상샘암, 갑상샘기능저하증, 갑상샘기능항진증)의 과거력과 가족력이 있는 자, 갑상샘 질환으로 투약을 하였거나 수술한 경험이 있는 자, 현재 갑상샘호르몬 약물치료 중인 자, 혈청 검사에서 HBsAg, HCV Ab 양성인 자, 만성질환이 있는 자(e.g. 당뇨병, 고혈압, 만성콩팥질환, 만성폐쇄성 폐질환), TSH에 영향을 줄 수 있는 약을 복용하고 있는 자, 갑상샘 외에 악성종양의 병력이 있는 자는 연구대상에서 제외하였다(Fig. 1).

모집된 자료의 정리 및 통계 분석은 SPSS 18.0 프로그램을

Fig.1 Schematic presentation of enrolled subjects for analysis.



s/p: status post, LT4: levothyroxine, N: Number of subjects, DM: Diabetes Mellitus, HT: hypertension, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, RA: Rheumatic Arthritis

이용하였다. 분석 대상자료의 정규분포성 여부는 Kolmogorov-Smirnov검정법을 이용하였으며, TSH는 정규분포를 이루지 않아 자연 로그 치환한 자료로 분석하였다. 측정 변수들의 기술통계량을 평균과 표준편차를 이용하여 제시하였으며, TSH의 경우 TSH로그변환값에 대한 산술평균값을 다시 변환한 값으로 제시하였다. 2007년8월~2013년6월까지 검사 시행 순서에 따라 TSH 정상 범위 설정은 평균에 2배수 표준편차를 더하고 뺀 값으로 계산하였으며, 성별, 연령대, 갑상샘 결절, 지방간, 알콜 섭취, 신체질량지수에 따른 TSH 농도 차이는 t-test, 일원배치 분산분석(One way ANOVA)로 분석하였다. 개인 내 TSH 변화는 반복 측정 분산분석(Repeated measurement ANOVA)를 이용하였으며, 경남진주시 월별 기온에 따른 개인 내 TSH 농도 차이는 paired T-test를 이용하여 분석하였다.

결과

2007년 8월 ~ 2013년 6월까지 24,824 명이 경상대학교 병원에서 건강 검진을 시행하였으며 이중 537명이 5회 검진을 시행하였다. 537명 중 배제 기준에 의해 209명이 제외되어 최종 328명을 분석하였다(Fig. 1). 대상자 328명 중 남자는 208명(63.4%)이었고 여자는 120명(36.6%)이었다. 328명의 평균연령은 42.1세였으며, 연령대별로는 29세이하 20명(6.1%), 30대 111(33.8%), 40대 139명(32.4%), 50대 48명(14.6%), 60대이상 10명(3%)으로 40대와 30대가 가장 많았다. 5회 건강검진 중 첫 검진에서 328명의 평균 신체질량지수는 23.34 kg/m²였으며, 갑상샘 초음파에서 갑상샘 결절이 있는 경우는 21명(6.4%)에서 관찰되었다. 복부 초음파에서 경도 지방간 소견은 18명(5.5%), 중등도 이상의 지방간 소견은 33명(10.1%)에서 보였다. 설문지를 통해 음주 유무 및 음주량을 조사하였으며 술을 전혀 마시지 않는 사람은 117명(37.5%), 하루에 알콜 20g미만 섭취하는 사람은 102 (31.1%)명, 하루에 알콜 20g이상 섭취하는 사람은 109명(33.2%)으로 조사되었다(Table 1). 전체 대상자의 시간 순서에 따른 5회의 갑상샘 기능검사 결과는 TSH 1.89±1.07, 1.94±1.07, 1.98±1.19, 2.03±1.22, 2.11±1.23 mIU/L(평균±표준편차)으로 시간에 따라 일정하게 증가하였다. T3, T4, fT4 경우 검사시행 순서에 따라 평균 값이 미세하게 변하였으며 일정한 방향성은 없었다(Table 2). 갑상샘 기능검사에 사용된 검사법은 전기적화학발광 분석법으로 이전에 사용되었던 표지면역 분석법보다 민감도와 특이도가 개선되었다. 전기적화학발광 분석법을 이용한 modular E170 기기로 TSH를 측정했으며, TSH 정상 범위는 0.27~4.2 mIU/L이다. 연구에 포함된 328명으로 TSH 정상 범위를 산정하였으며, 검사시행 순서에 따라 TSH 정상 범위는 0.53~4.94, 0.49~5.61, 0.46~6.06, 0.48~5.99, 0.52~6.13 mIU/L이었다(Table 3). TSH 정상 범위는 약6년간 하한 값은 변화가 없으나 상한 값은 4.94 mIU/L에서 6.13 mIU/L로 증가하였다.

성별에 따라 TSH 평균값은 여자의 경우, 1.98±1.15, 2.06±1.11, 2.08±1.18, 2.15±1.33, 2.29±1.30 mIU/L였으며 남

Table 1. Baseline characteristics of subjects in first check-up

Characteristic	Total (n=328)
Age(Years), mean±SD	42.1±8.09
Age stratum (Years), n(%)	
≤29	20 (6.1)
30-39	111(33.8)
40-49	139(42.4)
50-59	48 (14.6)
60≥	10 (3.0)
Female, n(%)	120(36.6)
BMI, mean±SD	23.34± 2.91
Presence of thyroid nodules n(%)	21(6.4)
Presence of Fatty liver, n(%)	
Normal echogenecity	277(84.4)
Mild	18(5.5)
Moderate~severe	33(10.1)
Alcohol intake, n(%)	
Nearly not	117(37.5)
< 20 g/day	102(31.1)
≥ 20 g/day	109(33.2)

SD: Standard Deviation, BMI: Body mass index

Table 2. Mean TSH and thyroid hormones values for each subject check-up.

Sequence of tests	TFT(n=328)		
	T3(ng/dL)	T4(ug/dL)	fT4(ng/dL)
First	107.2±15.6	7.55±1.24	1.29±0.16*
Second	109.3±15.2	7.44±1.14	1.32±0.18†
Third	109.5±16.9	7.54±1.18	1.32±0.17
Fourth	110.3±15.8	7.34±1.24	1.30±0.18
Fifth	108.2±15.9	7.67±1.29	1.29±0.15

Values are mean ± SD SD: Standard Deviation, *249 analyzed, †295 analyzed due to missing values.

Table 3. Reference range of TSH values according to the serial check-ups.

Sequence of tests	TSH reference range(mIU/L)		
	Lower limit	Mean	Upper limit
First	0.53	1.62	4.94
Second	0.49	1.65	5.61
Third	0.46	1.67	6.06
Fourth	0.48	1.70	5.99
Fifth	0.52	1.78	6.13

The ranges were calculated as mean ± 2SD of log-transformed serum TSH concentrations for each sequence of check-up

자의 경우 1.83 ± 1.02 , 1.87 ± 1.04 , 1.93 ± 1.20 , 1.95 ± 1.20 , 2.00 ± 1.76 mIU/L이었다. 5회검사 모두에서 여자의 TSH 평균값이 높게 나왔으며 다섯 번째 검사에서는 통계적으로 유의하게 차이가 났다(Table 4). 연령에 따라 39세 이하, 40대, 50세 이상으로 구분하였으며 연령대가 증가함에 따라 TSH 평균값이 증가하는 양상을 보여주고 있다. 또한 6년간 모든 연령대에서 연령대별 TSH 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 갑상샘 결절이 없는 경우 TSH 평균값이 높게 나왔으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 알코올 섭취유무 및 양에 따라 TSH 농도를 비교하였으며 5회검사에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 복부초음파에서 지방간 유무에 따라 TSH 평균값을 비교했을 때, 지방간이 없는 경우에 TSH 평균값이 높게 측정되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 진주 지역의 기온 분포 자료를 분석한 결과, 연구 기간 내내 4월에서 10월은 평균 10°C 이상, 11월 ~ 3월은 10°C 이하를 보여 인위적으로 두 분기, 즉 4 ~ 10월에 걸친 7개월 (평균 20.1°C) 과 11월 ~ 3월에 걸친 5개월 (평균 3.8°C)로 구분하였다. 월평균 기온이 10°C 이상인 달의 TSH 평균값은 1.81 ± 1.02 , 1.84 ± 1.04 , 1.95 ± 1.18 , 2.05 ± 1.27 , 2.06 ± 1.21 mIU/L였으며, 10°C 이하인 달의 TSH 평균은 값 2.10 ± 1.16 , 2.17 ± 1.11 , 2.09 ± 1.23 , 1.96 ± 1.08 , 2.22 ± 1.28 mIU/L이었다. 5회 검사에서 월평균 기온이 10°C 이상인 달에서 TSH 평균값이 낮게 나왔으며 첫 번째와 두 번째 검사에서는 통계적으로 유의하게 차이가 났다(Table 4). 신체질량지수에 따라 22.99 kg/m^2 이하인 군, $23 \sim 24.99 \text{ kg/m}^2$ 인 군, 25 kg/m^2 이상인 군으로 구분하였으며 각 군의 TSH 농도를 비교하였다. 신체질량지수 증가에 따라 TSH 평균값은 일정한 방향성이 없었으며 세 군간에 유의한 차이도 없었다(Table 4).

6년간 시간에 따른 개인 내 TSH 변화를 반복 측정 분산분석을 이용하여 분석하였다. 328 명의 5회 측정된 TSH 농도는 시간이 경과함에 따라 일정하게 증가하는 양상을 보여주고 있으며, 개인 내에서 시간의 변화에 따라 TSH는 의미 있게 증가하였다(Fig. 2).

기온에 따른 개인 내 평균 TSH 농도 변화를 분석하기 위해 전체 328명 중 10°C 이상인 4월~10월과 10°C 이하인 11월~3월의 두 분기 모두의 시점에서 검사를 시행한 146명을 분석

하였다. 평균 기온이 10°C 이하인 분기의 TSH 평균값은 2.12 ± 1.14 mIU/L, 10°C 이상인 분기는 1.96 ± 1.05 mIU/L으로 평균기온이 10°C 이하인 분기의 TSH 값이 10°C 이상인 분기의 TSH 값보다 높았다.

328 명의 5회 측정된 TSH 농도는 시간이 경과함에 따라 일정하게 증가하는 양상을 보여 연도별 TSH 평균변화량을 계산하였다. 측정 시기에 따라 개개인의 TSH값은 계산된 TSH 평균변화량을 반영하여 보정하였으며 이를 paired T-test로 분석하였다. 146명의 개인 내 월평균 기온에 따른 TSH 농도는 월평균 기온이 10°C 이하인 달에서 평균 기온이 10°C 이상인 달보다 유의하게 높았다(Fig. 3).

고찰

2007년 8월~2013년 6월까지 경상대학병원 종합건강검진 센터에서 정기적으로 5회 검진을 받은 사람들 중 갑상샘 질환이 없고 만성질환 및 TSH 분비에 영향을 줄 수 있는 약물 복용력이 없는 328명의 각 측정 시점의 TSH 하한값은 $0.46 \sim 0.53$ mIU/L, 상한값은 $4.94 \sim 6.13$ mIU/L이었고, 평균 농도값은 $1.89 \sim 2.11$ mIU/L이었다. 이는 Cho등²²이 보고한 우리나라 사람을 대상으로 단일 종합병원에서 종합검진을 위해 내원한 사람 중에서 특별한 질환이나 약물 복용력이 없는 2,193명의 TSH 평균농도값(1.86 mIU/L)과 유사하였다. 그러나 시약 공급 회사에서 제시하는 정상 범위($0.27 \sim 4.2$ mIU)와 상당한 차이가 있었고, 또한 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III에서⁵ 12세 이상 인종 분포를 반영하여 미국 인구를 대변할 수 있는 17,353명 중 갑상샘 질환의 병력, 갑상샘종이 있거나 갑상샘 기능 치료제를 복용 중인 경우, 갑상샘과산화효소 항체를 가진 사람, 임신부, 에스트로겐 및 안드로겐, 리튬을 복용중인 사람을 제외한 13,334명의 TSH 평균농도값인 1.41 mIU/L에 비해서도 높은 수치였다. 이러한 차이는 건강 검진자의 나이가 주로 40대 이상이고, 갑상샘 초음파나 병력으로 배제하였으나 자가면역 갑상샘 질환이 포함되었거나 갑상선 기능에 영향을 줄 수 있는 건강식품 등을 복용하고 있을 가능성,

Table 4. Mean TSH value according to gender, age stratum, thyroid nodules, alcohol intake, fatty liver, temperature, and BMI.

Factors	TSH(mIU/L)				
	First	Second	Third	Fourth	Fifth
Age, year	42.1±8.09	43.3±8.11	44.6±8.14	45.8±8.12	47.1±8.18
Female(120)	1.98±1.15	2.06±1.11	2.08±1.18	2.15±1.33	2.29±1.30*
Male(208)	1.83±1.02	1.87±1.04	1.93±1.20	1.95±1.20	2.00±1.76*
Age stratum					
30 대 이하(131)	1.86±0.95	1.87±1.03	1.88±1.04	1.92±1.03	2.01±0.98
40 대(139)	1.89±1.16	1.99±1.05	2.05±1.30	2.05±1.23	2.09±1.27
50 대 이상(58)	1.94±1.11	1.96±1.21	2.08±1.26	2.20±1.22	2.38±1.59
Nodule(-)	1.90±1.07(307)	1.97±1.04(298)	2.01±1.20(300)	2.05±1.22(301)	2.14±1.23(298)
Nodule(+)	1.67±1.06(21)	1.66±0.73(29)	1.71±1.15(28)	1.67±1.24(27)	1.83±1.22(30)
Alcohol					
Not intake(117)	1.86±1.10	1.97±1.08	1.96±1.13	2.05±1.31	2.16±1.25
<20g/day(102)	1.90±1.07	1.90±1.05	1.97±1.16	2.08±1.27	2.09±1.18
≥20g/day(109)	1.90±1.04	1.94±1.08	2.03±1.30	1.94±1.07	2.08±1.27
Fatty Liver					
(-)	1.90±1.07(277)	1.97±1.09(259)	2.02±1.24(259)	2.06±1.20(248)	2.15±1.26(234)
(+)	1.82±1.07(51)	1.82±0.97(68)	1.85±1.01(69)	1.91±1.28(80)	2.01±1.13(94)
월평균 기온					
A	1.81±1.02 [†] (239)	1.84±1.04 [†] (231)	1.95±1.18(237)	2.05±1.27(230)	2.06±1.21(228)
B	2.10±1.16 [†] (89)	2.17±1.11 [†] (97)	2.09±1.23(91)	1.96±1.08(98)	2.22±1.28(100)
BMI					
<23kg/m ²	1.88±1.06(172)	1.93±1.16(155)	2.05±1.18(151)	1.97±1.06(141)	2.13±1.13(146)
23~24	1.80±0.94(54)	1.71±0.75(76)	1.83±1.06(79)	2.06±1.22(85)	2.07±1.32(71)
≥25kg/m ²	1.96±1.14(100)	2.12±1.17(95)	2.01±1.31(97)	2.10±1.22(102)	2.10±1.23(110)

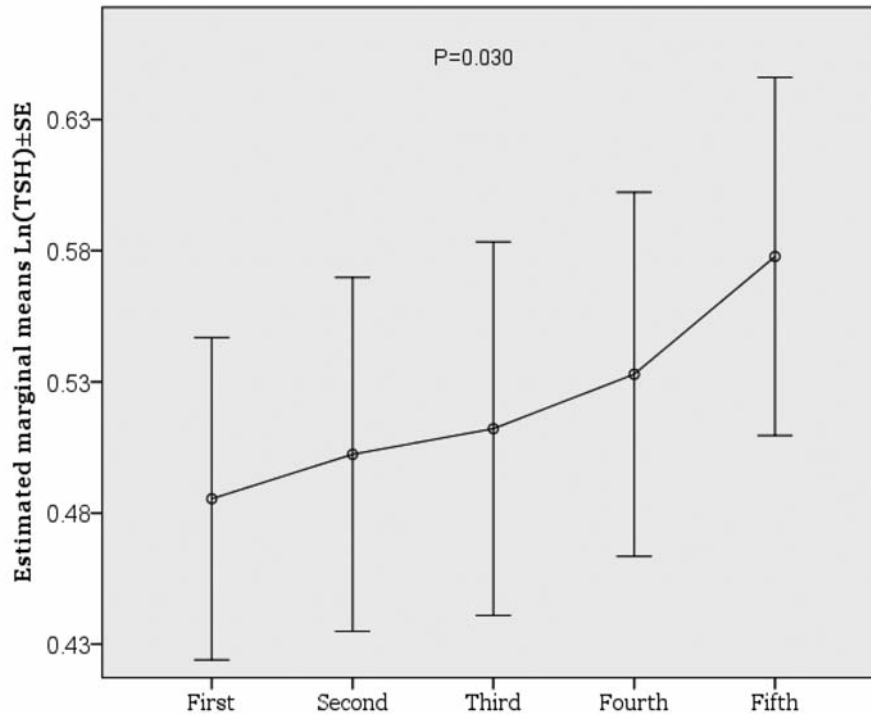
Values are mean ± SD SD: Standard Deviation, T: Temperature, A: months that average monthly temperature is above 10°C in Jinju, Gyeongnam, B: months that average monthly temperature is below 10°C in Jinju, Gyeongnam, BMI: Body Mass Index, P value(mean±SD*) is 0.032, P value(mean±SD[†]) is 0.034, P value(mean ±SD[‡]) is 0.008. P value by T-test or ANOVA(Analysis of variance)

그리고 지역이나 기온, 요오드 섭취량 등의 차이와 관련이 있을 것이다.

성별에 따른 TSH 측정값은 여자에서 유의하게 높은 결과를

보여 정상 미국인을 대상으로 한 연구와,⁵ Jang 등²³의 건강 한 한국인 1,591명을 대상으로 한 연구 결과와 일치하였다. 남녀간에 TSH 농도 차이는 자가면역 갑상샘 질환이 여자에 서 유병률이 높은 것이 주요한 원인 중 하나로 생각한다.

Fig.2 Estimated marginal means natural logarithm(TSH) $\pm$ SE that was checked five times for six years



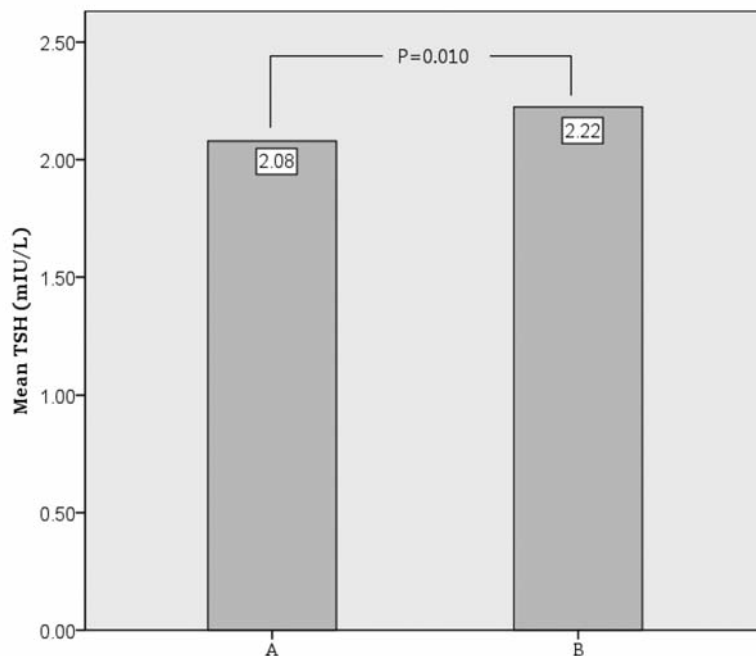
P value by repeated measures ANOVA(Analysis of variance) comparing the within individual effects for serum TSH, Ln is the Natural logarithm, SE: Standard Error.

본 연구에서는 진주 지역 월별 기온에 따라 10°C 이상과 이하로 나눈 두 분기의 TSH 농도를 단면 분석했으며 10°C 이하인 분기에서 5회 모두 TSH 농도가 높았다. 또한 두 분기 모두의 시점에서 적어도 한번 이상 검사를 시행한 146명을 기온에 따라 개인 내 TSH 비교에서도 역시 10°C 이하의 분기에서 TSH가 유의하게 높았다. 카프카스 산맥 거주자를 대상으로 한 연구 결과 겨울에 TSH가 상승함을 관찰하였는데 특히 41세 이상의 사람은 30% 이상 현저히 증가하였고,¹⁰ Lep-paluoto 등¹²의 연구에서는 핀란드 북쪽 지방에 사는 건강한 남성 20명을 대상으로 TSH의 계절적 차이를 비교한 결과 다른 달에 비해 12월에 유의하게 높다고 보고했으나, Ling-jaerde 등²⁴의 연구에서는 TSH의 계절별 차이는 유의하지 않았다. 연구결과들이 일관성을 보여 주지 못한 것은 각 나라의 기후 여건이 다름으로 인한 차이로 생각되지만 기온이 낮은 계절이 높은 계절에 비해 TSH 농도가 높다는 것을 확인할 수 있다. 겨울철의 TSH 상승은 말초 조직의 증가된 대

사로 갑상샘호르몬의 요구량 증가 때문일 것으로 보인다. 본 연구에서는 계절에 따라 개인 간 뿐만 아니라 개인 내에서도 기온에 따라 TSH 측정치가 차이가 난다는 것을 확인할 수 있었다. 최근 한국인을 대상으로 한 Kim 등²⁵의 발표에서도 계절에 따라 개인 내 TSH 변화가 있음을 보였는데 역시 겨울철에 TSH 증가를 보였다.

연령에 따른 TSH 측정값을 비교하였을 때 연령대가 높아질수록 TSH 평균값은 증가하나 통계적인 차이는 없었다. 한 연구에서는 나이가 들수록 TSH 분비가 감소하는 경향을 보인다고 하였으나,²⁶ NHANESⅢ 조사 결과 나이가 들수록 TSH 농도가 증가하였고 다른 최근 연구에서도 비슷한 결과를 보여 주고 있다.^{5,16,27} 이런 연구를 바탕으로 몇몇 전문가들은 연령에 따른 TSH 정상 범위를 적용할 것을 주장하나,^{28,29} 논란의 여지가 많은 상태이다. 실제로 본 연구에서는 약 6년간의 경과 중 TSH 농도를 관찰한 결과 통계적으로

Fig. 3 Within-individual TSH levels separated by average monthly temperature(10℃) for 146 subjects.



A: months that average monthly temperature is above 10℃ in Jinju, Gyeongnam, B: months that average monthly temperature is below 10℃ in Jinju, Gyeongnam, P value by paired test that is adjusted by weighted years

유의하게 TSH가 증가하였다. 이러한 결과는 최근 연구들과 일치하고 다른 단면 연구와는 달리 6년간 관찰한 종단연구라는 측면에서 더욱 의의가 있다. 가령과 TSH농도 증가는 어떤 원인에 의해 생기는지 잘 밝혀져 있지는 않지만, Bremner 등³⁰은 다음 세가지 가설을 제시하였다. 첫째, 나이가 들면서 somatotropin, IGF-1 과 같은 호르몬과 마찬가지로 갑상샘호르몬 분비저하로 TSH 분비 증가, 둘째, TSH 활성도 감소에 따른 TSH 분비 증가, 셋째, 연령이 증가할수록 잠복 갑상샘 질환의 유병률 증가로 인한 TSH 농도 증가할 수 있다는 것이다. 이를 증명하기 위해 13년의 관찰 자료를 분석 하였을 때 노화가 진행됨에 따라 TSH 분비가 증가하는 것은 잠복 갑상샘 질환에 의한 것보다는 개인 내 TSH 기준점 변화에 의해 일어남을 보고하였다.³⁰

지방간, 신체질량지수, 알코올 섭취, 갑상샘 결절 등과 관련하여 갑상샘자극호르몬 농도차이를 조사하였으나 유의한 차이가 없었다. 이는 다른 연구들과 차이를 보이는 결과

인데,^{15,20,21,31} 본 연구의 표본수(N=328)가 적었고, 복부초음파에서 지방간의 소견이 있는 대상자(N=51)를 비알콜성 지방간질환과 알코올성 지방간질환으로 구분 없이 비교했기 때문으로 생각한다.

이 연구의 제한점은 연구 대상이 단일 기관을 통한 건강검진 수검자라는 점, 둘째 그들의 연령 분포, 남녀 비율 등에서 한국인 건강한 성인을 대표하기에는 미흡한 점이 있으며, 셋째 비록 갑상샘 초음파 검사에서 갑상샘 결절을 포함하여 갑상샘염을 시사하는 사람을 제외하였으나 갑상샘 자가항체나 조직 검사가 이루어지지 않아 TSH 정상 범위를 정하는데 자가면역 갑상샘염 및 갑상샘 기능 이상자도 포함되었을 것이라는 점이다.

결론적으로 TSH 상승 및 만성질환이 없는 건강한 성인 328명을 대상으로 6년간 갑상샘호르몬의 변화를 관찰하여 개인 내 혈청 TSH 농도가 나이가 들수록 증가하고, 연중 기온

이 낮은 기간에 개인 내 혈청 TSH 농도가 통계적으로 유의하게 높음을 확인할 수 있었다.

This work was carried out with the support of "Cooperative Research Program for Agriculture Science & Technology Development (Project No. PJ00900002)" Rural Development Administration, Republic of Korea.

참고 문헌

1. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. *Werner and Ingbar's the Thyroid* 1996;474-82.
2. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-7.
3. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068-72.
4. Saller B, Broda N, Heydarian R, Gorges R, Mann K. Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 1998;106:S29-33.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
6. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
7. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5489-96.
8. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002;8:457-69.
9. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
10. Reed HL. Circannual changes in thyroid hormone physiology: the role of cold environmental temperatures. *Arctic Med Res* 1995;54:9-15.
11. Konno N, Morikawa K. Seasonal variation of serum thyrotropin concentration and thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with primary hypothyroidism on constant replacement dosage of thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1118-24.
12. Leppaluoto J, Sikkilä K, Hassi J. Seasonal variation of serum TSH and thyroid hormones in males living in subarctic environmental conditions. *Int J Circumpolar Health* 1998;57:383-5.
13. Weeke J, Gundersen HJG. Circadian and 30 minutes variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinol* 1978;89:659-72.
14. Parker DC, Pekary AE, Hershman JM. Effect of normal and reversed sleep wake cycles upon nyctohemeral rhythmicity of plasma thyrotropin: evidence suggestive of an inhibitory influence in sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:318-29.
15. Danel T, Touitou Y. Alcohol decreases the nocturnal peak of TSH in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170:213-4.
16. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-82.
17. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: An overview. *Thyroid* 1997;7:125-32.
18. Weeke A, Weeke J. The 24-hour pattern of serum TSH in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:69-74.
19. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;23:793-800.
20. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes* 2006;30:100-5.
21. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hy-

- pothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150-6.
22. YW C. Clinical implication of serum TSH concentration. *Endocrinology and Metabolism* 2007;22:87-94.
23. Jang YY, Kim CY, Hwang TY, Kim KD, Lee CH. Reference interval of serum thyroid hormones in healthy Korean adults. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang? ihakhoe chi* 2008;41:128-34.
24. Lingjaerde O. Thyroid function in Seasonal Affective Disorder. *J Affect Disord* 1995;33:39-45.
25. Kim TH, Kim KW, Ahn HY, Choi HS, Won H, Choi Y, et al. Effect of seasonal changes on the transition between sub-clinical hypothyroid and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3420.
26. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995;16:686 -715.
27. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme Longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1251-4.
28. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70:788-93.
29. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:496-502.
30. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: A longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1554-62.
31. Lee YK, Kim JE, Oh HJ, Park KS, Kim SK, Park SW, et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. *Korean J Intern Med* 2011;26:432-9.