

임신 및 각종 갑상선질환에서 갑상선 기능 판정에 관한 연구

—혈청유리 T₄의 진단적 의의에 관한 고찰—

서울대학교 의과대학 내과학교실

유명희 · 윤희중 · 신영태 · 이종철 · 정순일 · 조보연 · 이문호

국군수도통합병원

0 | 명 철

=Abstract=

Thyroid Function Test in Thyroid Diseases and Pregnancy

—The diagnostic value of free thyroxine by RIA.—

M.H. Yoo, M.D., H.J. Yoon, M.D., Y.T. Shin, M.D., J.C. Lee, M.D., S.I. Chung, M.D.
B.Y. Cho, M.D. and M. Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Med., Seoul National University

Capital Armed Forces General Hospital

M.C. Lee, M.D.

To evaluate the diagnostic accuracy of the measurement of free thyroxine(FT4) by radioimmunoassay, we measured free T₄ and T₄, T₃, T₃RU, TSH and TBG serum levels by radioimmunoassay in 18 healthy persons and 52 patients with various thyroid diseases and 11 normal pregnant women.

The results are as follows.

1. In 19 cases of overt hyperthyroidism, T₃, free T₄ and FTI, T₄/TBG ratio reflect hyperfunction in all cases. T₄ is increased in 94%(18/19) and TBG and TSH are decreased in 79%(15/19).
2. In 8 patients with overt hypothyroidism, TSH is increased in all cases and free T₄ and FTI is decreased in all cases. T₄ is decreased in 87.5%(7/8), T₃ is decreased in 75%(6/8) and T₄/TBG ratio is decreased in 62.5%(5/8).
3. In 5 patients who are clinically in euthyroid state after treatment of hyperthyroidism, T₄, free T₄, FTI and TSH are in the normal range in all cases and T₃ is normal in 60% (3/5) and slightly increased in 40%(2/5).
4. In 10 patients who showed clinically borderline hypothyroidism after treatment of hyperthyroidism, TSH is increased in all cases and free T₄ and FTI are decreased in all cases, but T₄ and T₃, T₄/TBG ratio are in the normal limit in all cases. So after treatment of hyperthyroidism, TSH, free T₄ or FTI are recommended as optimal thyroid function test.

* 본 연구는 1981년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조로 이루어짐.

5. In normal pregnancy, free T₄, FTI and T₄/TBG ratio reflect normal function, but the other parameters revealed unreliable due to the influence of increased TBG. Also TBG and TSH level in pregnancy is increased significantly compared with normal healthy control group.

6. The coefficients of correlation between free T₄ and FTI were 0.862 ($p < 0.001$) and 0.685 ($p < 0.001$) between free T₄ and T₄/TBG ratio.

In most patients, diagnostic value of free T₄ was comparable and even superior to FTI, so free T₄ measurement can be used routinely with thyrotropin assay in the diagnosis of hypothyroidism or with T₃ for the diagnosis of hyperthyroidism.

I. 서 론

갑상선기능검사로서는 혈청 T₄, T₃, T₃-레진 섭취율 등이 일반적으로 널리 이용되고 있으나 이들은 간접적인 갑상선기능을 제시할 뿐, 갑상선 홀몬의 활성도를 정확히 반영하지는 못한다.

T₄와 T₃는 대부분이 TBG와 결합되고 이외 일부만이나 Prealbumin(TBPA)과 결합된 상태로 존재하므로 혈청 T₄值은 갑상선에서 분비되는 T₄량에 좌우될 뿐 아니라 혈청내 TBG농도에도 좌우되는 것으로 알려져 있다. T₃RU는 갑상선홀몬과 결합되지 않은 TBG 결합능을 판정하는 검사로서 TBG량에 따라 영향을 받게 된다.

한편 혈청내 유리 T₄는 바로 조직의 대사를 좌우하게 되므로 이러한 유리 T₄의 측정은 가장 갑상선홀몬의 활성도를 정확히 반영하게 되며, 더우기 혈청 TBG농도에 무관하다고 생각되고 있다. 따라서 유리 T₄치의 측정이 갑상선 기능상태를 가장 정확하게 반영하는 검사법으로 인정되고 있다. 지금까지 유리 T₄의 측정은 평형투석⁵⁾, Sephadex filtration⁶⁾, Ultrafiltration⁷⁾, Charcoal absorption⁸⁾, Ion exchange gel filtration⁹⁾ 등의 방법으로 유리 T₄와 혈청 총 T₄의 백분율을 측정, 혈청 T₄를 끊하여 유리 T₄를 구하였으나 임상적 이용을 하기에는 너무 복잡하고 시간이 걸리는 방법이어서 널리 이용되지 못하였다. 따라서 실제 임상에서는 T₄와 T₃-레진 섭취율의 곱으로 표시되는 유리 T₄지수(Free T₄ Index, FTI)¹⁰⁾가 널리 사용되어 왔으며 최근 T₄/TBG비¹¹⁾가 새로운 지수로서 제시되었다. 그러나 이러한 방법들은 유리 T₄의 정확한 농도를 알 수 있는 것은 아니다.

최근 방사면역측정법¹²⁾에 의해 간편·신속하고 정확하게 유리 T₄를 직접 측정할 수 있게됨에 따라 점차 임상에서 널리 이용되고 있다. 이에 저자들은 유리 T₄가 갑상선 기능상태를 얼마나 정확히 반영하여 주는지

또한 종래에 많이 활용되던 갑상선 기능검사, 특히 유리 T₄지수 및 T₄/TBG비와 비교, 검토하고자 각종 갑상선 질환환자와 임산부에서 유리 T₄, T₄, T₃, T₃-레진 섭취율, TSH, TBG 등을 측정하여 몇 가지 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 대상 및 연구방법

18명의 정상인과 52명의 각종 갑상선 질환환자 및 11명의 건강한 임산부(임신 38~41주)를 대상으로 하였다. 정상대조군 및 임산부에서는 갑상선 질환이 없고, 홀몬제제를 비롯한 기타 갑상선 기능에 영향을 주는 약물을 복용하지 않았으며 특히 정상대조군의 여자는 임신의 가능성이 배제된 경우를 대상으로 하였다.

갑상선 기능亢진증 및 저하증, 정상갑상선 기능군의 선별은 임상증상 및 경과, 그리고 갑상선 기능검사를 종합하여 택하였으며 갑상선 기능亢진증환자 19명, 기능저하증환자 8명과 기능亢진증의 치료후 정상기능으로 회복된 10례와 경계치(boarder-line) 기능저하상태에 있는 환자 5례, 그리고 정상기능을 보인 비독성 갑상선 질환환자 10명, 계 81례를 조사대상으로 하였다. 각 대조군의 성별 및 연령분포는 Table 1과 같다.

이들의 혈청에서 T₃-레진 섭취율(T₃RU), T₄, T₃, TSH, TBG 및 유리 T₄를 측정하고, 유리 T₄지수 및 T₄/TBG비를 계산하였다. 측정방법은 T₃RU, T₄, T₃는 Abbott회사의 방사면역측정Kit를 사용하였고, TSH는 Daiichi Lab.의 방사면역측정Kit를, 그리고 TBG는 Ceasorin사의 방사면역측정Kit를, 유리 T₄는 Clinical assays사의 방사면역측정Kit를 각각 사용, 측정하였으며, 유리 T₄지수는 $FTI = \frac{T_4 \times T_3 RU}{100}$ 의 공식으로 계산하였고, T₄/TBG비는 $T_4/TBG ratio = \frac{T_4(\mu g/dl)}{TBG(\mu g/ml)} \times 100$ 의 공식을 사용하여 산출하였다.

Table 1. Age and Sex Distribution of the Subjects

	Total	Male	Female	Age distribution (year)
Normal healthy person	18	7	11	17~51
Overt hyperthyroidism	19	3	16	15~49
Overt hypothyroidism	8	2	6	19~73
Treated hyperthyroidism				
Euthyroid state	10	1	9	11~69
Borderline hypothyroidism	5	1	4	18~48
Nontoxic thyroid disease	10	0	10	21~56
Normal pregnancy(Term)	11	0	11	24~38
Total	81	14	67	

III. 성 적

1) 정상대조군

정상대조군 18명에서 특정한 각종 갑상선 홀몬 및 지수의 평균치는 T_3 -레진 섭취율 $32.56 \pm 2.76\%$, T_4 치는 $7.22 \pm 1.44 \mu\text{g}/\text{dl}$, T_3 치 $135.6 \pm 24.0 \text{ ng}/\text{dl}$, TSH 치 $2.98 \pm 0.82 \mu\text{U}/\text{ml}$, TBG $25.8 \pm 5.6 \mu\text{g}/\text{ml}$, 유리 T_4 $1.13 \pm 0.23 \text{ ng}/\text{dl}$, 유리 T_4 지수 2.34 ± 0.46 , T_4/TBG 비 28.9 ± 6.7 이었으며 남·녀간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$) (Table 2).

2) 갑상선 기능항진증

기능항진을 보인 환자 19명중 T_3 -레진 섭취율 및 T_3 치는 19명(100%)에서 모두 증가되었고, 총 T_4 치는 18명(94%)에서 증가되었으며 TBG 치는 15명(79%)에서, TSH 치는 15명(79%)에서 감소되어 있었다. 혈청 유리 T_4 치는 19명(100%)에서 모두 증가를 보였고 유리 T_4 지수 및 T_4/TBG 비도 19례(100%) 전부에서 증가되었다. 정상대조군과 각 홀몬 및 지수의 평균치를 비교해 보면 T_3 -레진 섭취율은 정상대조군의 $32.56 \pm 2.76\%$ 에 비해 $51.87 \pm 5.44\%$ 로, T_4 치는 정상대

조군 $7.22 \pm 1.44 \mu\text{g}/\text{dl}$ 에 비해 $18.7 \pm 4.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로, T_3 치는 정상대조군 $135.6 \pm 24 \text{ ng}/\text{dl}$ 에 비해 $549.3 \pm 81.3 \text{ ng}/\text{dl}$ 로 유의한 증가를 보이고 TBG 치는 정상대조군 $25.8 \pm 5.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에 비해 $20.22 \pm 7.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 TSH 치는 정상대조군 $2.98 \pm 0.82 \mu\text{U}/\text{ml}$ 에 비해 $2.13 \pm 1.45 \mu\text{U}/\text{ml}$ 로 각각 유의한 감소를 보였으며 유리 T_4 치는 정상대조군 $1.13 \pm 0.29 \text{ ng}/\text{dl}$ 에 비해 $4.78 \pm 1.35 \text{ ng}/\text{dl}$ 로 유리 T_4 지수는 정상대조군 2.34 ± 0.46 에 비해 9.78 ± 2.94 로 T_4/TBG 비는 28.9 ± 6.7 에 비해 각각 110 ± 61 로 유의한 증가를 보였다(Table 3, 4).

3) 기능항진치료후 정상갑상선 기능군

기능항진치료후 정상기능으로 회복된 10명중 T_3 -레진 섭취율은 9명(90%)에서, 혈청 T_4 치는 10명(100%)에서, T_3 치는 6명(60%)에서, TSH 치 및 TBG 치는 10명(100%)에서 전부 정상범위에 있었으며 유리 T_4 치 및 유리 T_4 지수는 10명(100%) 모두에서, T_4/TBG 비는 9명(90%)에서 정상범위내에 있었다. 이들 각 갑상선 홀몬 및 지수의 평균치는 정상대조군과 비교하여 유의한 차이를($p > 0.05$) 보이지 않았다(Table 3). 이상의 결과에서 기능항진증 환자의 치료경과판정에는 유리 T_4 치와 유리 T_4 지수 및 T_4 치가 가장 정

Table 2. Thyroid Function Tests in Normal Healthy Persons. (Mean \pm S.D.)

	TBG($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_3 RU(%)	T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	T_3 (ng/dl)	TSH($\mu\text{U}/\text{ml}$)	FT $_4$ (ng/dl)	FTI	T_4/TBG
Male	28.2 ± 5.82	33.5 ± 3.7	7.8 ± 1.3	131 ± 11.3	3.1 ± 1.0	1.25 ± 0.32	2.5 ± 0.40	27.3 ± 5.2
Female	23.65 ± 4.65	31.97 ± 1.9	6.86 ± 1.47	138.5 ± 29.7	2.88 ± 0.67	1.03 ± 0.23	2.19 ± 0.44	30.0 ± 8.0
Total	25.8 ± 5.6	32.56 ± 2.76	7.22 ± 1.44	135.6 ± 24.0	2.98 ± 0.82	1.13 ± 0.29	2.34 ± 0.46	28.9 ± 6.7

* All data showed no significant difference between male and female groups. ($p > 0.05$)

Table 3. Thyroid Function Tests in Various Clinical States

	TBG ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$\text{T}_3\text{RU}(\%)$	$\text{T}_4(\mu\text{g}/\text{dl})$	T_3RIA (ng/dl)	TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	FT_4 (ng/dl)	FTI	T_4/TBG
Normal control	25. 8 $\pm 5. 6$	32.56 ± 2.76	7.22 ± 1.44	135.6 ± 24	2.98 ± 0.82	1.13 ± 0.29	2.34 ± 0.46	28.9 ± 6.7
Nontoxic thyroid disease	23.79 ± 6.58	30.85 ± 2.31	7.71 ± 2.78	128.3 ± 26.1	3.2 ± 1.12	0.996 ± 0.384	2.36 ± 0.85	33.8 ± 15.5
Treated hyperthyroidism								
Euthyroid state	#27.76 ± 7.79	30.97 ± 3.29	7.78 ± 2.00	191.8 ± 56.3	3.77 ± 1.52	1.14 ± 0.37	2.39 ± 0.67	29.6 ± 10.9
Borderline hypothyroidism	21.2 ± 5.2	*26.26 ± 5.05	*4.9 ± 1.0	169.8 ± 19.3	*23.92 ± 13.97	*0.54 ± 0.15	*1.32 ± 0.48	25.2 ± 11.8
Overt hyperthyroidism	**20.22 ± 7.56	*51.87 ± 5.44	**18.7 ± 4.7	*549.3 ± 81.3	**2.13 ± 1.45	*4.78 ± 1.35	*9.78 ± 2.94	*110 ± 6.1
Overt hypothyroidism	20.35 ± 10.02	*26.8 ± 5.6	*2.53 ± 1.32	*61.8 ± 63.8	*118.5 ± 134.1	*0.35 ± 0.17	*0.71 ± 0.42	*15 ± 9
Normal pregnancy	*43.55 ± 11.69	*19.94 ± 3.25	*10.74 ± 2.18	163.2 ± 48.0	*5.28 ± 3.48	1.17 ± 0.29	2.18 ± 0.30	25 ± 3

* $p < 0.01$ compared with normal control

** $p < 0.05$ compared with normal control

$p < 0.05$ between the two groups

Table 4. Thyroid Function Tests in Various Clinical States

	TBG	T_3RU	T_4	T_3RIA	TSH	FT_4	FTI	T_4/TBG
Overt hyperthyroidism	↓ (79%)	↑ (100%)	↑ (94%)	↑ (100%)	↓ (79%)	↑ (100%)	↑ (100%)	↑ (100%)
Overt hypothyroidism	↑ (25%)	↓ (37.5%)	↓ (87.5%)	↓ (75%)	↑ (100%)	↓ (100%)	↓ (100%)	↓ (62.5%)
Treated hyperthyroidism								
Euthyroid state	N (100%)	N (90%)	N (100%)	N (80%)	N (100%)	N (100%)	N (90%)	
Borderline hypothyroidism	N (100%)	N (100%)	N (100%)	N (80%)	↑ (100%)	↓ (100%)	↓ (80%)	N (100%)
Normal pregnancy	↑ (91%)	↓ (91%)	↑ (45%)	↑ (36%)	↑ (18%)	N (100%)	N (100%)	N (100%)

↑ : Increased

↓ : Decreased

* Number in the parenthesis denotes the percentage of patients whose thyroid hormone level or index is increased, decreased or normal.

학히 기능상태를 반영함을 관찰할 수 있었다.

4) 갑상선 기능저하증

기능저하증 환자 8명중 T_3 -레진 섭취율은 3명(37.5%)에서, 총 T_4 치는 7례(87.5%)에서, 혈청 T_3 는 6명(75%)에서 각각 감소되고 있었고 TSH치는 8명(100%)에서 증가되어 있었다. 유리 T_4 치는 8명(100%) 모두에서 감소되어 있었으며 유리 T_4 지수는 8명(100%)에서, T_4/TBG 비는 5명(62.5%)에서 감소되

어 있음을 관찰하였다. 각 홀몬 및 지수의 평균치를 정상대조군과 비교하면 T_3 -레진 섭취율은 정상대조군 $32.56 \pm 2.76\%$ 에 비해 $26.8 \pm 0.5\%$ 로, T_4 치는 정상대조군 $7.22 \pm 1.44 \mu\text{g}/\text{dl}$ 에 비해 $2.53 \pm 1.32 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 T_3 치는 정상대조군 135.6 ± 24 ng/dl에 비해 61.8 ± 63.8 ng/dl로 전부 유의한 감소를 보였으며 유리 T_4 , 유리 T_4 지수, T_4/TBG 비는 각각 0.35 ± 0.17 ng/dl, 0.71 ± 0.42 , 15 ± 9 로 모두 유의한 감소를 나타내었다 (Table 3, 4). 따라서 갑상선 기능저하증에서는 TSH 및

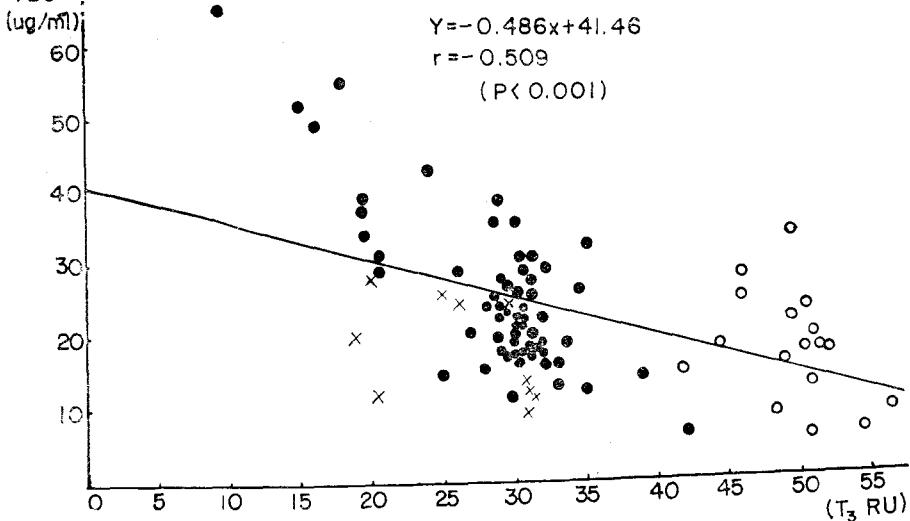


Fig. 1. Correlation between T_3 RU and TBG

유리 T_4 , 유리 T_4 지수가 기능상태를 정확히 반영하는 것으로 생각되었다.

5) 갑상선 기능亢진증 치료후 경계치 기능저하상태 (Borderline hypothyroidism)의 환자군

기능亢진증 치료후 경계치 기능저하를 보인 환자 5명 중 T_3 -레진 섭취율 및 총 T_4 치는 5명(100%) 전부에서 낮은 정상 범위에 있었으며 T_3 는 4명(80%)에서 정상, 1례(20%)에서 증가되어 있었다. 고로 일견 정상 기능상태인 것으로 보이나 혈중 TSH치는 5례(100%) 전부에서 증가되었고 유리 T_4 치는 5례(100%)에서 전부 감소되었으며 유리 T_4 지수는 4례(80%)에서 감소되었으며 T_4 /TBG 비는 5례(100%)에서 전부 정상범위에 있었다. 따라서 경계치 갑상선 기능저하상태는 유리 T_4 와 TSH가 가장 정확히 반영해 주는 것을 알 수 있었으며 이를 각 홀몬 및 지수 평균치를 정상 대조군과 비교하면 T_3 -레진 섭취율은 정상대조군 32.56 \pm 2.76%에 비해 26.26 \pm 5.05%로, T_4 는 정상대조군 7.22 \pm 1.44 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 에 비해 4.9 \pm 1.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로, 유리 T_4 는 정상대조군 1.13 \pm 0.29에 비해 0.54 \pm 0.15로 유리 T_4 지수는 정상대조군 2.34 \pm 0.46에 비해 1.32 \pm 0.48로 유의한 감소를 보였으나 T_4 /TBG 비 및 T_3 치는 유의한 차이가 없었다. 혈중 TSH치는 정상대조군 2.98 \pm 0.82 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 에 비해 23.92 \pm 13.97로 크게 증가 유의한 차이를 보여주었다.

6) 임산부

임상적으로 정상갑상선 기능상태에 있다고 생각된 임

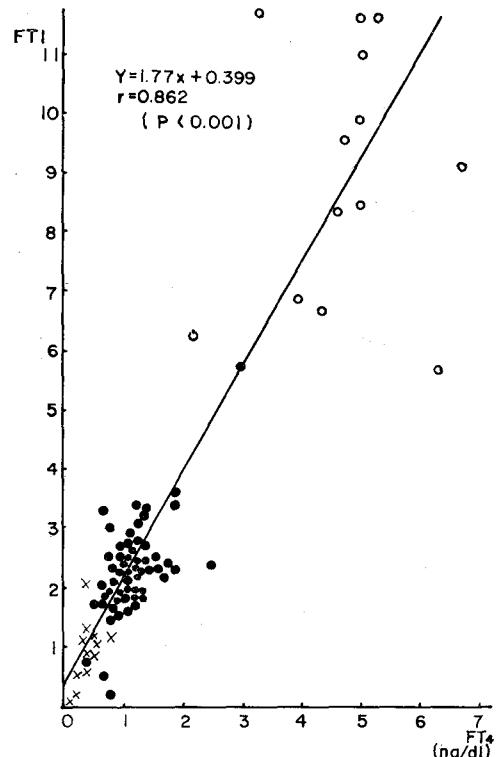


Fig. 2. Correlation between FT_4 and FTI

산부(임신 38~41주) 11명에서 측정한 성적을 보면 T_3 -레진 섭취율은 10명(91%)에서 감소되었고, 혈중 T_4 치는 5명(45%), T_3 치는 4명(36%)에서 상승되었

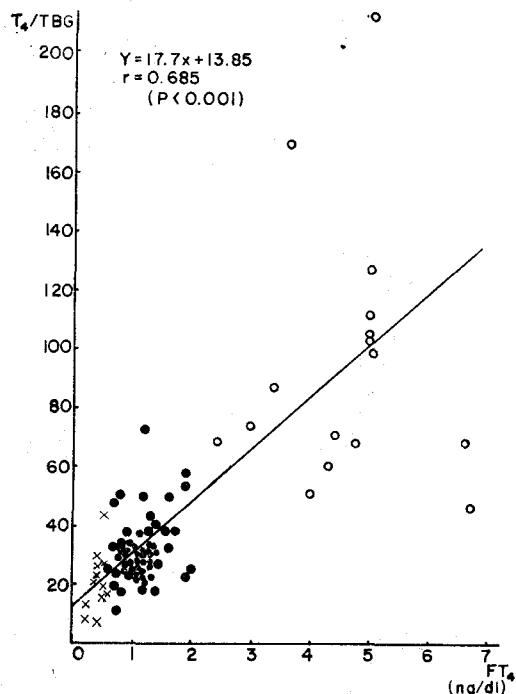


Fig. 3. Correlation Between F T₄ and T₄/TBG ratio.

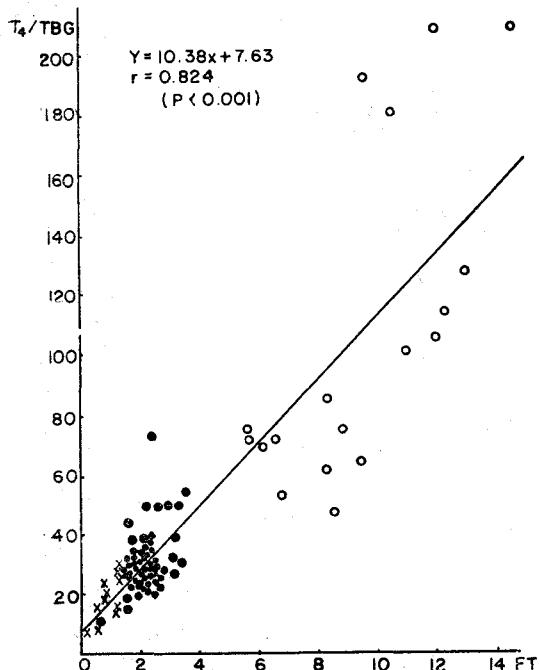


Fig. 4. Correlation between FTI and T₄/TBG

으며, TBG 치는 10명(91%)에서, TSH 치는 2명(18%)에서 상승을 보였으나, 유리 T₄ 치 및 유리 T₄ 지수, T₄/TBG 비는 11명(100%) 모두에서 정상범위내에 있었다. 각 홀몬 및 지표의 평균치를 정상대조군과 비교하면, T₃-페진 섭취율은 32.56±2.76%의 정상대조군에 비해 19.94±3.25%로 유의한 감소를 보이고, T₄ 치는 정상대조군 7.22±1.44 μg/dl에 비해 10.74±2.18 μg/dl로 T₃ 치는 정상대조군 135.6±24 ng/dl에 비해 163.2±48.0으로, TSH 치는 2.98±6.82 μU/ml의 정상대조군에 비해 5.28±3.48 μU/ml로 유의한 증가를 보였으나 유리 T₄ 및 유리 T₄ 지수, T₄/TBG 비는 모두 유의한 차이가 없었다. 이로써 임산부의 갑상선 기능판정에는 유리 T₄나 유리 T₄지수, T₄/TBG 비를 측정해야 정확한 판단을 할 수 있다는 것을 관찰하였다.

7) 유리 T₄와 FTI 및 T₄/TBG 와의 상관관계 및 T₃RU 와 TBG 와의 상관관계

TBG 와 T₃RU 사이의 상관관계를 검토한 경과 상관계수 $r = -0.509$ ($p < 0.001$)로서 통계학적으로 유의한 역상관관계를 보였으며 (Fig. 1), 유리 T₄와 유리 T₄ 지수 사이의 상관관계는 $r = 0.862$ ($p < 0.001$)로서 유의한 상관관계가 있었다. 유리 T₄와 T₄/TBG 비와의 상관관계는 $r = 0.685$ ($p < 0.001$)로서 유의한 상관관계를 보였으나 Fig. 2 와 Fig. 3에서 보는 바와 같이 유리 T₄와 유리 T₄ 지수 사이의 상관관계가 유리 T₄와 T₄/TBG 비와의 상관도보다 더 밀접한 관계에 있음을 알 수 있었다. 또한 유리 T₄ 지수와 T₄/TBG 비와의 상관관계는 상관계수 $r = 0.824$ ($p < 0.001$)로서 통계학적으로 유의한 밀접한 상관관계를 보였다 (Fig. 4).

IV. 고 안

갑상선 기능검사로는 혈청 T₄ 및 T₃ 치 등이 일반적으로 널리 이용되고 있으나 실제로 혈중 T₄나 T₃의 대부분이 TBG 와 결합되고 이외 일부만이나 prealbumin 과 결합된 상태로 존재하며 혈중에는 매우 미소한 양만이 유리된 상태로 존재하여 혈청단백질과 결합된 T₄나 T₃와 평형을 이루고 있고 이 유리 T₄나 T₃만이 세포막을 통과하여 신체조직에 그 영향을 나타내게된다. 따라서 혈청내 홀몬과 결합하는 이들 단백질의 농도의 변화는 총 T₄나 T₃ 치의 변동을 초래할 수 있으나 유리 T₄의 농도는 이에 무관하게 일정하다고 알려져 있다. 따라서 정확한 갑상선기능의 판정을 위

해서는 총 T_4 치보다 유리 T_4 치가 더 우수하며 이에 유리 T_4 치를 측정하기 위한 여러 가지 방법이 개발되었다. 즉 1962년 Sterling⁵⁾등은 처음으로 평형투석(Equilibrium dialysis)을 이용하여 유리 T_4 의 측정에 성공하였다. 이는 소량의 $^{131}I-T_4$ 나 $^{125}I-T_4$ 를 측정하려는 혈청과 일정시간 반응시키고 이를 투석을 이용하여 유리 상태로 존재하는 $^{131}I-T_4$ 나 $^{125}I-T_4$ 의 분획을 분리하여 유리 상태로 존재하는 T_4 와 총 T_4 의 백분율을 구하는 방법이었으며 이때 미량의 ^{131}I 이나 ^{125}I 가 포함되어도 결과에 오차가 생기므로 매우 정밀한 시험법이 요구되었고 이에 Sephadex filtration⁶⁾이나 Ion-exchange gel filtration⁷⁾, ultrafiltration⁸⁾, charcoal absorption⁹⁾등이 제안되었다. 그러나 그 방법들은 너무 복잡하고 시간이 걸리는 방법이어서 임상에서 널리 이용되지 못하였다.

1977년 Jiang¹⁰⁾등은 방사면역측정법을 이용, 유리 T_4 의 측정법을 개발하였고 이후 많은 보고자들^{14, 15)}에 의해 방사면역측정법에 의한 측정과 평형투석에 의한 측정을 비교, 방사면역측정법이 매우 정확하게 유리 T_4 를 측정할 수 있는 방법이며 재현성(reproducibility) 및 시험간 또는 시험내 변동(Inter and Intra-assay variability)의 평가에 의해서도 신뢰할 만한 검사임이 인정됨에 따라 새로운 임상검사로서 각광을 받게 되었고 점차 그의 임상이용도가 증가하게 되었다.

유리 T_4 가 각종 임상상황에서 실제로 갑상선 기능상태를 잘 반영하는지 여부에 대해 최근 여러 연구자들이 그 성격을 보고하고 있으며 1980년 Braverman¹⁶⁾등과 Bayer¹⁷⁾등은 유리 T_4 의 측정이 정확하고 유용한 검사이었음을 보고하였다.

저자의 성격을 보면 임상적으로 뚜렷한 갑상선기능항진증의 경우에는 대부분의 갑상선기능검사가 그 변화를 잘 반영하였으며, T_3 , 유리 T_4 , 유리 T_4 지수, T_4/TBG 비는 전례에서 증가되었고 총 T_4 는 94%(18/19)에서 증가를 보였으며 이는 구³⁵⁾등의 성격과 비슷하였다.

1978년 Rootwelt¹⁸⁾등은 갑상선 기능검사의 최적검사종목의 선택에 대한 보고에서 갑상선기능항진증의 경우 혈중 TSH 치가 유의한 감소를 보인다는 점에 근거, 갑상선기능항진증에서의 최적검사로서 혈중 T_3 치 T_4 치와 더불어 TSH 치를 추천하였다. 저자의 성격에서는 TSH 치는 79%(15/19)에서 감소되어 있었고 그 평균치는 정상대조군과 통계학적으로 유의한 감소를 보여 이들의 성격과 일치하였고 노⁴⁰⁾등의 성격과 같은 양상을 보였으나 갑상선기능항진증진단을 위해서는

TSH 치보다는 T_3 치나 유리 T_4 , T_4/TBG 비가 더 그 기능상태를 잘 반영하는 것으로 생각되었다. 다만 TSH 치는 진단자체보다는 치료중 경과판찰과정에서 갑상선기능상태를 알아보기 위한 측정의의가 더 클 것으로 생각된다.

1977년 Burr¹⁹⁾등은 갑상선기능항진증에서 TBG 치가 감소함을 보고하였으나 한편 Mulaisho²⁰⁾등은 유의한 차이가 없었음을 보고하였다. 저자의 성격에서 보면 TBG는 뚜렷한 기능항진증환자의 79%(15/19)에서 감소를 보이고 그 평균치는 정상대조군과 유의한 차이를 보였으며 이는 Burr¹¹⁾등의 성격과 일치되는 소견이었으며 이³⁶⁾등의 성격과도 부합되었으나 기능항진증에서의 기능상태의 반영도는 T_3 치나 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수 및 T_4/TBG 비가 더 우월하다고 생각되었다.

임상적으로 뚜렷한 갑상선기능저하증의 경우 TSH 치 및 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수는 전례에서 그 변화를 잘 반영하였고 기타 T_4 치는 87.5%(7/8)에서, T_3 치는 75%(6/8)에서, T_4/TBG 비는 62.5%(5/8)에서 갑상선기능의 저하를 반영하여 박⁴¹⁾등과 노⁴⁰⁾등의 성격과도 부합되는 소견이었으며 또한 1978년 Rootwelt¹⁹⁾가 최적검사로서 TSH와 유리 T_4 지수를 추천했던 것과 일치되는 소견이었다.

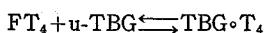
갑상선기능항진증 치료후 그의 기능상태의 경과판찰은 실제 임상에서 치료방법 및 항갑상선제제의 용량결정 내지 투약증거시기결정등에 있어 중요하며 이에 기능항진증치료후 정상기능으로 회복된 경우 각종 갑상선기능검사 성격의 적합성여부를 살펴보면 T_4 및 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수는 전례(100%)에서 정상으로 회복되어 그 기능이 정상임을 잘 반영하였고 T_3 의 경우는 60%(3/5)에서 정상으로 회복되었으나 40%(2/5)에서는 아직 증가된 상태로 남아 있었으며 TSH 치는 전례에서 정상범위로 회복되었고 이는 노⁴⁰⁾등의 성격과 일치하였다. 또한 1979년 Burr¹¹⁾등은 TBG가 항진증에서 감소되나 치료후 증가되었음을 보고하였으며 저자의 성격에서는 TBG의 평균치는 치료후 정상기능을 보인 환자군에서는 기능항진증환자군에 비해 유의한 증가를 보였으며 이는 Burr 등의 보고와 일치하는 소견이라 생각되었다.

갑상선기능항진증 치료후 경도의 기능저하를 보인 환자군에서 T_3 -레진 섭취율 및 T_4 치는 전례에서 정상범위에 있었으며 T_3 치는 80%(4/5)에서는 정상범위에 있었고 20%(1/5)는 오히려 증가되어 있어 일견 정상기능인 것처럼 보였으나 TSH 치는 전례에서 증가되고

유리 T_4 치 및 유리 T_4 지수는 전례에서 감소를 보였다. 반면 T_4/TBG 는 전례에서 정상범위에 있었다. 따라서 경도의 갑상선기능저하증은 TSH 치 및 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수만이 그 영향을 반영하여 주었으며 1978년 Johansen²¹⁾등은 경도의 기능저하증에서 TSH와 T_4 치를 적합한 검사로서 추천하였던 보고와 부합되는 결과로 생각되었다.

임산부에서 TBG의 증가로 인한 T_4 치나 T_3 치의 증가는 주지의 사실이며 저자의 성적에서 유리 T_4 치수 및 유리 T_4 치, T_4/TBG 비는 전례에서 정상기능을 잘 반영해 준 반면 기타 검사는 증가된 TBG의 영향으로 신뢰할 수 없음을 보여주었다. 또한 임산부에 있어서의 TSH 치의 변동에 대해서는 보고자에 따라 異見을 보이고 있다. Malkasian²²⁾, Zoppetti²³⁾, Genazzani²⁴⁾, Rastogi²⁵⁾등은 임산부에서 TBG가 유의하게 증가됨을 보고하였으나 Greenberg²⁶⁾, Fisher²⁷⁾, Fukuchi²⁸⁾등과 Tojo²⁹⁾등은 정상대조군과 차이가 없음을 보고하였다. 저자의 성적에서는 18%(2/11)에서 정상범위보다 증가되어 있었고 임산부의 TSH의 평균치는 정상대조군의 $2.98 \pm 0.82 \mu\text{U}/\text{ml}$ 에 비해 $5.28 \pm 3.48 \mu\text{U}/\text{ml}$ 로 유의한 증가를 보여 전자의 보고자들의 성적과 일치되었다.

1965년 Clark¹⁰⁾등의 유리 T_4 치를 표시해주는 간접적인 지수로서 유리 T_4 치수를 제안한 이래 1969년 Howorth³⁰⁾, 1972년 Stein³¹⁾등에 의해 그 공식이 수정되고 실제 임상에서는 T_3 -레진섭취율과 T_4 의 곱으로 표시되는 유리 T_4 치수가 가장 널리 이용되어 왔다. 유리 T_4 치는 TBG와 결합상태에 있는 T_4 와 평형상태를 유지하며 그 반응식은 다음과 같이 표시된다.



FT_4 : 유리 T_4

$u\text{-TBG}$: T_4 와 결합되지 않은 TBG

$$\text{반응상수 } K = \frac{[\text{TBG}\cdot\text{T}_4]}{[\text{FT}_4] [\text{u-TBG}]}$$

$$\text{이므로 } [\text{FT}_4] = \frac{[\text{TBG}\cdot\text{T}_4]}{K[\text{u-TBG}]}$$

$$[\text{TBG}\cdot\text{T}_4] = [\text{T}_4] \text{ 이므로}$$

$$[\text{FT}_4] = [\text{T}_4] \frac{1}{K[\text{u-TBG}]}$$

이때 T_3 -레진 섭취율은 비결합상태의 TBG 농도와 역비례한다고 생각되므로 유리 T_4 의 농도는 T_4 치와 T_3 -레진 섭취율의 곱으로서 유리 T_4 치수를 계산하여 간접적으로 추정할 수 있다고 생각되었다.

1972년 Levy³²⁾등은 T_3 -레진섭취율과 TBG 사이에 역비례관계가 있음을 주장하였으며 저자의 성적에서 T_3 -레진섭취율과 TBG는 Fig. 1에서 보는 바와 같이

상관계수 $r = -0.562 (p < 0.001)$ 역상관관계를 보여 Levy 등의 결과와 비슷한 소견을 보였고 이³³⁾등의 성적과도 일치하였다.

1980년 Bayer¹⁷⁾등은 유리 T_4 치와 유리 T_4 지수사이에 밀접한 상관관계를 보고하였으며 저자의 성적에서는 $r = 0.862 (p < 0.001)$ 로 통계적으로 유의한 상관도를 볼 수 있었다(Fig. 2).

1977년 Burr¹⁹⁾등은 T_4 와 TBG 사이에 비례관계가 있음을 보고하고 이어 1979년¹¹⁾ T_4/TBG 비를 유리 T_4 지수보다 갑상선기능판정에 유용한 지수로서 제시하였다. 저자의 성적에서 유리 T_4 와 T_4/TBG 비의 상관관계를 보면 $r = 0.685 (p < 0.001)$ 로 유리 T_4 지수보다 그 상관도가 떨어짐을 관찰할 수 있으며(Fig. 3) 특히 갑상선기능저하증에 있어서는 유리 T_4 및 유리 T_4 지수에 비해 그 정확도가 떨어지는 것을 알 수 있었다.

이상의 성적을 종합해 보면 방사면역측정법에 의한 혈청 유리 T_4 치의 측정은 TBG의 변동에 무관하게 임신 및 각종 갑상선질환에서 갑상선기능을 가장 정확히 판정할 수 있는 가장 예민하고 우수한 검사법이며 또한 그 측정방법의 간편, 신속성과 더불어 새로이 각광받을 만한 검사로 생각되었다. 또한 유리 T_4 지수는 2개의 검사종목을 필요로 하며 간접적인 지수인데 반해 방사면역측정법에 의한 유리 T_4 치는 그 자체의 측정으로 직접 그 실제농도를 알 수 있으므로 앞으로 갑상선기능검사의 정기검사종목으로 추천할 만한 검사라고 생각되었다. 즉 갑상선항진증의 진단을 위해서는 유리 T_4 및 T_3 의 측정으로, 또한 갑상선기능저하의 진단을 위해서는 유리 T_4 와 TSH를 측정하는 방법이 적절할 것으로 생각되었다.

V. 결 론

방사면역측정법에 의한 유리 T_4 농도의 측정이 종래의 갑상선기능검사보다 더 정확히 기능상태를 반영하는지를 알기 위해 18명의 정상인과 52명의 각종 갑상선질환자 및 11명의 건강한 임산부를 대상으로 혈청 유리 T_4 치 및 종래에 사용되던 각종 갑상선기능검사성적을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 임상적으로 뚜렷한 갑상선기능항진증의 경우 T_3 , 유리 T_4 , 유리 T_4 지수, T_4/TBG 비는 전례에서 증가되었고 총 T_4 치는 94%(18/19)에서 증가 TBG 치는 79%(15/19)에서 감소 TSH 치는 79%(15/19)에서 감소되어 기능항진증의 경우 T_3 치, 유리 T_4 치 및 유리 T_4 지수, T_4/TBG 비가 기능평가에 적합한 검사인 것으로 생각되었다.

2) 갑상선기능저하증의 경우 혈중 TSH치는 전례에서 증가되고 유리 T_4 치 유리 T_4 지수는 전례에서 감소, T_4 치는 87.5% (7/8), T_3 치는 75% (6/8), T_4/TBG 비는 62.5% (5/8)에서 각각 감소를 보여 기능저하시에는 TSH치 및 유리 T_4 , 유리 T_4 지수가 정확한 검사임을 알 수 있었다.

3) 갑상선기능항진증의 치료후의 기능상태의 경과판찰에 있어서 치료후 정상기능으로 회복된 환자에서는 T_4 치 및 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수 및 TSH치는 전례에서 정상으로 회복됨을 볼 수 있었고 T_3 치는 60%에서 정상이었다. 치료후 경도의 기능저하를 보인 환자에서의 혈중 TSH치는 전례에서 증가 유리 T_4 치 및 유리 T_4 지수는 전례에서 감소와 그 기능상태를 잘 반영해 주었으나 총 T_4 치나 T_3 치 T_4/TBG 는 전례에서 정상범위내에 있어 도움이 되지 못하였다. 따라서 갑상선기능항진증 치료후의 기능상태의 경과판찰에 있어서 혈중 TSH치 및 유리 T_4 치, 유리 T_4 지수가 정확한 것으로 생각되었다.

4) 임상적으로 갑상선기능이 정상으로 생각된 임산부에 있어서 유리 T_4 치 및 유리 T_4 지수, T_4/TBG 비는 전례에서 정상기능임을 반영해 주었으나 T_3 -레진 섭취율은 91% (10/11)에서 감소되고 T_4 치는 45% (5/11), T_3 치는 36% (4/11), TSH는 18% (2/11) TBG 치는 91% (10/11)에서 각각 증가되었다.

이로서 임산부에서의 갑상선기능판정에는 혈중유리 T_4 치, 유리 T_4 지수 및 T_4/TBG 비가 유용한 것으로 생각되었다.

5) 유리 T_4 치와 유리 T_4 지수는 상관계수 $r=0.862$ ($p<0.001$)로서 밀접한 상관관계를 보여주었고 유리 T_4 치와 T_4/TBG 비는 $r=0.685$ ($p<0.001$)의 상관관계에 있었다.

이상의 성적을 종합하면 방사면역측정법에 의한 혈청유리 T_4 의 측정은 TBG 의 변동에 무관하게 임신 및 각종 갑상선질환에서 갑상선기능을 가장 정확히 반영해 주는 예민한 검사법으로 생각되었으며 그 측정의 단편·신속성과 더불어 앞으로 많이 이용되어야 할 방법이라고 믿는다.

<본 연구를 시종 지도andal하여 주신 이문호교수님과 실험에 협조하여 주신 학의학과 직원 여러분께深深한 감사를 드립니다>

REFERENCES

- 1) Hershman, J.M. and Bray, G.A.: *The thyroid physiology and treatment of disease*, 1st ed. Pergamon press, 1979.
- 2) Degroot, L.J. and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its disease*. 4th ed. Wiley Biomedical.
- 3) Bondy, P.K. and Rosenberg, L.E.: *Metabolic control and disease*. 8th ed. W.B. Saunders Company, 1980.
- 4) Degroot, L.J.: *Endocrinology*. 1st ed. Grune and Stratton. 1979.
- 5) Sterling, K. and Hegedus, A.: *Measurement of free thyroxine concentration in human serum*. *J. Clin. Invest.*, 41:1031, 1962.
- 6) Cavalieri, R.R., Castle, J.N. and Searle, G.L.: *A simplified method for estimating free thyroxine fraction in serum*. *J. Nucl. Med.*, 10: 565, 1969.
- 7) Schussler, G.C., Plager, J.E.: *Effect of preliminary purification of ^{131}I -thyroxine on the determination of the free thyroxine in serum*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27:242, 1967.
- 8) Kumagai, I.F., Jubiz, W., Iessop, L.D.: *A simple and rapid method for determining free thyroxine by charcoal absorption*. *Clin. Res.* 15: 124, 1967.
- 9) Burke, C.W., Shakespear, R.A.: *The free thyronine and thyroxine in urine. Renal handling, and effect of urinary protein*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42:504, 1976.
- 10) Clark, F., Horn, D.B.: *Assessment of thyroid function by combined use of serum protein-bound iodine and resin uptake of $^{131}I-T_3$* . *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25:39, 1965.
- 11) Burr, W.A., Evans, S.E., Lee, J., Prince, H.P., Ramsden, D.B.: *The ratio of thyroxine to TBG in the assessment of thyroid function*. *Clin. Endocrinol.*, 11:333, 1979.
- 12) Attwood E.C.: *The T_4/TBG ratio and the investigation of thyroid function*. *Clin. Biochem* 11(5):218, 1978.
- 13) Jiang, N.S., Tue, K.A.: *Determination of free thyroxine in serum by radioimmunoassay*. *Clin. Chem.* 23:1679, 1977.
- 14) Ekins, R.: *Commercial radioimmunoassay for free thyroxine*. *Lancet* 1:1190, 1979.
- 15) Witherspoon, L.R., Shuler, S.E., Garcia, M.M.,

- Zollinger, L.A.: *An assessment of methods for the estimation of free thyroxine.* *J. Nucl Med* 21:529, 1980.
- 16) Braverman, L.E., Abreau, C.M., Brock, P., Kleinmann, R., Fournier, L., Odstrchel, G., Schoemaker, H.J.: *Measurement of serum free thyroxine by RIA in various clinical states.* *J. Nucl Med* 21:233, 1980.
- 17) Bayer, M.F., McDougall, I.R.: *RIA of free thyroxine in serum. Comparison with clinical findings and results of conventional thyroid function tests.* *Clin. Chem* 26(8):1186, 1980.
- 18) Rootwelt, K., Solberg, H.E.: *Optimum laboratory test combinations for thyroid function studies, selected by discriminant analysis.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 38:477, 1978.
- 19) Burr, W.A., Evans, S.E., Hogan, T., Hoffenberg, R.: *Concentration of TBG: Value of direct assay.* *British Med. J.* 1:485, 1977.
- 20) Mulaisho, C., Utiger, R.D.: *Serum TBG: Determination by competitive ligand-binding assay in thyroid disease and pregnancy.* *Acta endocrinol.* 85:314, 1977.
- 21) Johansen, K., Hansen, J.M., Skovsted, L.: *Myxoedema and thyrotoxicosis: Relations between clinical state and concentrations of thyroxine and triiodothyronine in blood.* *Acta Med Scand* 204:361, 1978.
- 22) Malkasian, G.D., Mayberry, W.E.: *Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progesterone.* *Am. J. Ob.&Gy.* 108: 1234, 1970.
- 23) Zoppetti, C., Cottino, F., Lomardi, M., Bailone, C., Cenderelli, C., Costa, A.: *A study of maternal and fetal serum amniotic fluid thyrotropin levels.* *J. Nucl. Biol. Med* 15:116, 1971.
- 24) Genazzani, A.R., Fioretti, P., Lemarchand, B.T.: *Plasma thyrotropin levels during pregnancy.* *J. Obst. Gy of Brit. Commonwealth*, 78:117, 1971.
- 25) Rastogi, G.K., Sawhney, R.C., Shinda, M.K., Thomas, Z., Devi, P.K.: *Serum and urinary levels of thyroid hormones in normal pregnancy.* *Obstetrics and Gynecol.* 44:176, 1974.
- 26) Greenberg, A.H., Creznichow, P., Reba, R.C., Tyson, J., Blizzard, R.M.: *Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life.* *J. Clin. Invest.* 49:1790, 1970.
- 27) Fisher, D.A., Hobel, C.J., Garza, R., Pierce, C.A.: *Thyroid function in preterm fetus.* *Pediatrics*, 46:208, 1970.
- 28) Fukuchi, M., Inoue, T., Kumabara, Y.: *Thyrotropin in human fetal pituitary.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:565, 1970.
- 29) Tojo, S., Kanasawa, S., Nakamura, A., Mochizuki, M.: *Human chorionicTSH during normal or molar pregnancy.* *Endocrinol. Japonica.* 20: 505, 1973.
- 30) Howorth, P.J.N., MacLagan, N.F.: *Clinical application of serum total thyroxine estimation, resin uptake, and free thyroxine index.* *Lancet*, 1:224, 1969.
- 31) Stein, R.B., and Price, L.: *Evaluation of adjusted total thyroxine(free thyroxine index) as a measure of thyroid function.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34:225, 1972.
- 32) Levy, R.P., Marshall, J.S., Velayo, N.L.: *Radioimmunoassay of human TBG.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32:372, 1972.
- 33) 徐載賢, 韓昇洙, 金憲會, 李弘揆, 洪基碩, 任正淳
高昌舜: 복합 갑상선홀몬 지수의 진단적 가치. 대
한내과학회잡지 22(8): 645, 1979.
- 34) 고창순, 이홍규, 노홍규, 이문호: 갑상선자극홀몬
의 방사면역 측정—각종갑상선질환에 있어서 혈중
TSH의 변동. 대한핵의학회잡지 6(2):41, 1972.
- 35) 具寅書, 高昌舜, 李文鎬: 갑상선 기능亢진증의 임
상적 질단에 관한 연구. 대한핵의학회잡지 7(1):
15, 1973.
- 36) 이경자, 고창순, 이문호: 혈중 Thyroxine 결합
globulin(TBG)의 T_4 결합능 측정에 관한 연구.
대한핵의학회잡지 7(2): 1, 1973.
- 37) 김동집: 갑상선기능 검사에서의 *In vitro test*. 대
한핵의학회잡지 9(1): 5, 1975.
- 38) 김동집, 민병석, 박용희, 김부성: 정상인 및 각종
갑상선질환 환자의 혈청 Thyroxine. 대한핵의학회
잡지 3(2): 33, 1969.
- 39) 고창순: 갑상선질환의 진단에 있어서의 문제점. 대

한핵의학회잡지 9(1): 11, 1975.

- 40) 노홍규 : 갑상선기능상태에 따른 혈청 갑상선 자극 홀몬의 변동에 관한 연구. 대한핵의학회지 9(2): 1, 1975.

- 41) 박근조, 박선양, 박정식, 이명철, 고창순, 이문호 : 갑상선기능저하증의 임상적 연구. 대한핵의학회잡지 10(1) 47, 1976.

- 42) 文彥洙, 朴燿翰, 曺昌鎬, 朴寅洙, 李鍾錫, 李學重 : 갑상선기능 항진증에 있어서 T_3RU 및 T_4 에 관한 임상적 연구. 대한핵의학회잡지 12(2): 23, 1978.

- 43) 李鉉爾, 高昌舜, 李文鎬 : 각종 갑상선질환에서의 혈중 T_3 방사면역측정의 진단적의의 대한 핵의학회잡지 9(1): 31, 1975.