Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society
Vol. 14, No. 9 pp. 4320-4325, 2013

http://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2013.14.9.4320

갑상선 조직 검사에 따른 자가 항체 농도 분포 연구

김진수[1*]
[1]광양보건대학교 임상병리과

Study of Autoantibody Concentration Distribution by Thyroid Fine Needle Aspiration Biopsy

Jean-Soo KIM[1*]
[1]**Dept of Clinical Pathology, Gwangyang Health College**

요 약 이 연구는 갑상선 조직 검사에 따른 갑상선 암 진단 시 선행되는 혈청학적 검사와 연관성을 보고자 실시하였다. 대상은 2012년 6월부터 2012년 12월까지 모 대학병원 병리과에 의뢰 받은 조직 검체 중 갑상선암 판정 받은 실험군 50명과 정상으로 판정 받은 대조군 50명으로 하였으며 변수는 갑상선 기능검사와 자가 항체 검사항목을 이용하였다. 결과는 Thyroglobulin는 물론이고 Thyroglobulin Ab도 어느 정도 유의성이 있는 것으로 나타났으며 이는 실험군의 자가 항체 존재를 의심할 수 있었으며 Calcitonin검사 항목도 유의성은 낮지만 유의성이 있는 것으로 나타났다. 연구를 토대로 관련 있는 검사항목을 중점적으로 검사 한다면 갑상선 암 초기 진단에 도움이 되는 검사 결과를 얻을 수 있을 것이다.

Abstract This study was investigated the correlation between thyroid fine needle aspiration biopsy and serological test's concentrations. I examined fifty patients who were diagnosed with thyroid cancer from June 2012 to December 2012 in Pathology of a certain university hospital. Healthy fifty people were selected as a control group. Thyroid function tests were used as variables. In conclusion, The thyroglobulin and autoantibody was showed positive correlations in cancer groups. also Thyroglobulin Ab was showed a little correlation. If we examine this study items, we will get help in early diagnosis.

Key Words : Thyroid, Fine needle aspiration, Thyroglobulin

1. 서론

갑상선글로불린(thyroglobulin)은 660 kDa 크기의 갑상선 특이 당단백으로써 갑상선조직의 수용성 단백 중 75-80%를 차지한다[1]. 갑상선은 우리 몸의 목 부위에 존재하며 그 구조는 나비모양을 하고 있고 여러 호르몬들과 함께 각종 신진대사에 관여하고 있는 장기 중에 하나이다. 대표적인 질환 중에 갑상선암, 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능저하증, 그레이브스병, 하시모토갑상선염등을 들 수 있다. 또한 통상적으로 갑상선 기능에 문제를 확인하기 위한 검사로는 Triiodothyronine(T3), thyroxine(T4), thyroid stimulating hormone(TSH), Free T4, Thyroglobulin(Tg), Thyroglobulin Ab, Microsomal Ab, TSH receptor Ab (TSI), Calcitonin등이 일반적으로 검사하고 있는 항목 들이다. 특히 최근에는 의료기술의 발전과 더불어 초음파기 보급이 늘어서 예방차원의 건강검진 수요가 늘면서 각종 갑상선 질환이 증가되는 것으로 알려져 있다. 갑상선암은 크게 비교적 치료하기 쉬운 분화암으로 유두암, 여포암등이 있으며 어린 나이에 많이 나타나는 수질암, 40대 여성이 많은 갑상선 상피조직 악성 결절등이 있다. 갑상선암의 90%는 분화된 papillary 및 follicular carcinoma인데 진행속도가 늦으나 20년 내 재발률이 약 30%로 알려져 있어 수술 후에도 장기간의 경과 관찰을 요하는 질환이다[2]. 유두상 갑상선암은 갑상선에서 발생하는 가장 흔

*Corresponding Author : Jean-Soo Kim(Gwangyang. Univ.)
Tel: +82-10-2075-9941 email: 01020759941@nate.com
Received June 11, 2013 Revised (1st July 3, 2013, 2nd July 11, 2013) Accepted September 6, 2013

한 양성종양으로 비교적 예후는 좋은 것으로 알려져 있다[3]. 유두상 갑상선 환자의 수술 전, 수술 후 검사에서 경부 림프절로의 전이 유무의 진단은 매우 중요하다[3]. 경부절 전이는 비교적 흔하여 수술 후 경부 림프절로의 전이는 5-13%로 보고되고 있다[4]. 그레이브스병은 갑상선 기능항진증의 증상과 갑상선비대를 수반하고 일부의 환자에서는 눈이나 피부의 병변등을 함께 하는 증후군으로서 갑상선 기능항진증의 주된 원인 질환이다[5]. 즉 그레이브스병의 진단은 신경과민, 체중감소, 다한, 피로감, 권태증, 심계항진, 갑상선종, 안구 돌출등의 임상소견[6]이 존재하는 것이다. 갑상선 조직에 대한 각종 자가 항체로는 Thyroglobulin Ab, Microglobulin Ab, TSH Receptor Ab등이 대표적으로 진료에 이용하는 검사 항목들이다. 자가 항체들이 많이 나타나는 그레이브스병과 하시모도 갑상선염에서는 갑상선기능검사로써의 갑상선 호르몬등의 정량적 측정치들은 자가 항체의 존재 유무에 따라 달라 질 수가 있어 단순한 것이 아니므로 단일한 측정치에만 의존할 것이 아니라 다각도의 측정치를 견주어 볼 필요가 있다[6]. 하시모토갑상선염에 관한 논문이[7] 발표된 후 자가 면역성 갑상선질환 논문이[8] 발표되고 실험을 하였는데 쥐에 실험적으로 갑상선염을 일으켜 쥐의 혈청에서 항체를 증명하였고[9] 하시모토갑상선염 환자에서 항 갑상선항체의 존재를 증명하였다[10]. 자가면역에 의한 갑상선염 질환시 초기에는 대부분 증상이 없지만 서서히 병이 진행시 자가면역에 의한 갑상선기능부전을 일으키며 갑상선 종대에 원인이 된다[19]. 갑상선 단백질 혈청 Throglobulin치는 갑상선의 자극된 정도를 반영하는 소견이 된다고 하였다[11]. Thyroglobulin은 분자량이 660000(19S)으로[12] 대부분 건강인의 혈청 내에 존재하며 갑상선암을 포함하여 각종 갑상선 질환에서 증가하는 것으로 알려져 있다[2]. 특히 Tg는 분화된 갑상선암의 수술 후 재발의 진단에 매우 유용한 것으로 알려져 있다 [13.14]. 재발이나 전이를 나타내는 혈청 갑상선글로불린의 수치는 아직 명확하게 확립되어 있지는 않지만 일반적으로 갑상선자극호르몬으로 자극 후 10 ng/ml 이상인 경우 재발이나 전이로 생각하고 방사성요오드 전신스캔 및 고용량 치료를 고려한다[15]. 혈청 갑상선글로불린의 측정은 1973년 Van Herle 등이 처음으로 인간 혈청에서 측정할 수 있는 방법을 개발하여 임상에 이용 하였는데 토끼의 다클론 항체를 이용한 경합적 방사선면역측정법 (radioimmunoassay) 방식으로 측정하였다[16]. 면역계측검사법은 시험관 또는 비드등 고형물에 일차 항원으로 부착시키고 다음으로 이차 항체를 부착시킨다[17,18]. 최근 갑상선 질환이 여러 진단장비의 발달로 발생건수가 증가하고 있으며 특히 여성에서 각종 암 및 질환 발생이 증가 하고 있다. 또한 갑상선암에 있어서 결절이나 이물감등 증상이 있는 경우도 많지만 없는 경우가 있으므로 예방차원에서 갑상선 자가 항체나 호르몬 측정을 통한 예방 활동에 주력하고 있다. 따라서 이 연구는 갑상선 질환 중 진단을 위한 지표로 검사 되어지는 혈청학적 검사 방법 중 Thyroglobulin, Thyroglobulin Ab, Microglobulin Ab, TSH Receptor Ab, Calcitonin 검사 결과를 변수로 하여 갑상선 암 진단시 어떤 상관성이 있는지 농도 분포를 고찰 하고 영향을 줄 수 있는 항목은 어떤 검사인지 알아보고 자 실시하였다.

2. 연구 대상 및 방법

2.1 연구 대상

2012년 6월부터 2012년 12월까지 모대학병원 병리과에 의뢰 받은 조직검체 중 갑상선암 판정받은 실험군 50명과 정상으로 판정 받은 대조군을 대상 50명으로 하여 Thyroglobulin, Thyroglobulin Ab, Microglobulin Ab, TSH Receptor Ab, Calcitonin을 실험 하였으며 총 검체수는 100개, 남자 51명, 여자 49명 이었다.

2.2 연구 방법

갑상선 세포 검사는 파파니콜로우염색법으로 핵염색에는 Harris hematoxylin, 세포질에는 Orange G와 eosin-azure액을 이용하여 염색 및 판정하였고. Thyroglobulin, Thyroglobulin Ab, Microglobulin Ab, TSH Receptor Ab, Calcitonin은 방사면역측정법 (Radioimunoassay)으로 일정량의 환자 검체를 취한 후 방사성 동위원소를 첨가하여 결합율을 판별하는 면역방사계수측정법으로 검사하였다.

2.3 자료분석

본 연구는 갑상선 암 여부에 따른 Thyroglobulin, Thyroglobulin Ab, Microglobulin Ab, TSH Receptor Ab, Calcitonin 농도 차이를 알아보고 각 요인별 상관성을 분석하였으며 통계는 SPSS version 19.0 프로그램을 사용하여 각 연구 대상 군 간의 결과를 빈도분석, T-test, ANOVA, Correlation검정, Regression analysis을 이용하여 분석하였고 유의 수준은 $p<0.05$로 하였다.

3. 결 과

3.1 일반적 특성

총 100개의 검체 중 남자는 51명, 여자는 49명이었으며 갑상선암으로 판정받은 환자 50명, 정상으로 판정받은 환자 50명이었다. 갑상선암 그룹은 유두암이 82%, 여포암이 14%, 기타 4%이었다[Table 1].

[Table 1] General Characteristics

		Number	%
SEX	Male	51	51
	Female	49	49
Carcinoma	Normal	50	50
	Abnormal	50	50
Group	Papillary ca.	41	82
	Follicular ca.	7	14
	etc	2	4

3.1.1 성별에 따른 검사 별 결과 값

성별에 따른 Tg값은 남자가 평균 53.5 ng/ml, 여자는 평균 58.4 ng/ml 이었고, TgAb는 남자가 평균 22.5 U/m, 여자가 28.8 U/ml 이었으며, TSI는 남자가 평균 0.9 U/L 이고 여자는 평균 0.9 U/L이었으며 Calcitonin은 남자가 평균 5.5 ng/ml, 여자는 평균 5.0 ng/ml이었다[Table 2].

또한 성별에 따른 Tg, TgAb 비율 분포는 평균 3.0으로 차이가 없는 것으로 나타났다[Table 3].

성별에 따른 Tg, Calcitonin 비율 분포는 평균 18.3 으로 성별에 따라 차이가 없는 것으로 나타났다[Table 4].

[Table 2] Value of the results of each test by gender

	N	Min	Max	Mean	SD
*Tg(ng/ml)	100	1.1	203.0	55.9	40.7
Male	51			53.5	44.2
Female	49			58.4	37.1
TgAb(U/ml)	100	1.0	69.0	25.7	14.7
Male	51			22.5	13.4
Female	49			28.8	15.4
TMAb(U/ml)	100	1	31	5.90	4.9
Male	51			6.2	4.8
Female	49			5.5	5.0
TSI(U/L)	100	0.1	3.5	0.9	0.8
Male	51			0.9	0.8
Female	49			0.9	0.7
Calcitonin (ng/ml)	100	1	40	5.2	5.4
Male	51			5.5	6.5
Female	49			5.0	4.1

*Tg: Thyroglobulin

[Table 3] Ratio statistics Tg / TgAb

SEX	Mean	95% confidence interval of the mean		Coeff. of variation
		Lower	Upper	
M	3.4	2.5	4.4	1.5
F	2.5	1.7	3.3	1.6
All	3.0	2.4	3.6	1.6

[Table 4] Ratio statistics Tg / Calcitonin

SEX	Mean	95% confidence interval of the mean		Coeff. of variation
		Lower	Upper	
Male	17.9	13.0	22.9	1.6
Female	18.7	13.5	23.9	1.7
All	18.3	14.8	21.8	1.6

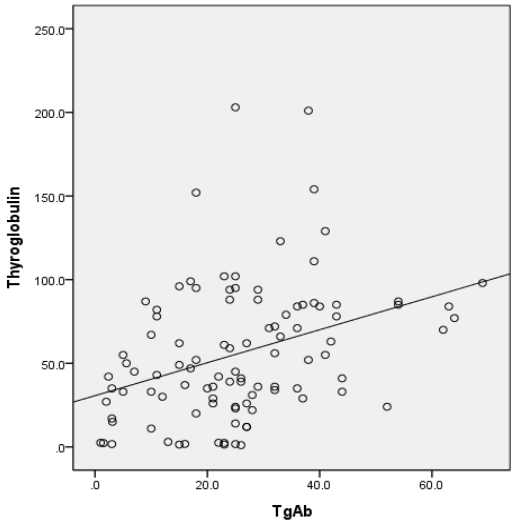
3.1.2 성별에 따른 암 분류

성별에 따라 암분포율은 남자는 유두암이 17명, 여포암이 3명, 기타 2명이었으며, 여자는 유두암이 24명, 여포암이 4명 이었다[Table 5].

[Table 5] Classification of cancer by gender

	Group			SUM
	papillary ca.	follicular ca.	etc	
Male	17	3	2	22
Female	24	4	0	28
SUM	41	7	2	50

3.1.3 Thyroglobulin과 TgAb의 산포도



[Fig. 1] Scatter plots of concentration of Thyroglobulin and TgAb

3.2 갑상선 암 판정에 따른 검사결과 유의도

갑상선 암 판정에 따른 검사결과 유의도는 ANOVA분석시 Tg($p < 0.01$), TgAb($p < 0.01$), Calcitonin($p< 0.05$)로 통계학적으로 유의한 상관관계($p < 0.05$)를 나타내었다[Table 6].

[Table 6] Significant for the determination of thyroid cancer

	F	*p-value*
Thyroglobulin	91.130	0.00*
Thyroglobulin Ab	21.652	0.00*
Microsomal Ab	2.050	0.15
TSI	.243	0.62
calcitonin	5.142	0.02*

*$p < 0.05$

3.3 갑상선 암 판정에 대한 검사별 상관도

갑상선 암 판정에 따른 각 검사별 상관도를 보면 Tg는 0.694로 높은 상관성을 보였으며 TgAb는 0.425로 비교적 낮은 상관성을 나타내었고, Calcitonin은 0.223으로 낮은 상관성을 보였다. 결과적으로 통계적으로 상관성을 보인 항목은 Tg, TgAb, Calcitonin이었다[Table 7].

3.4 갑상선 암 세포검사 결과 관련 요인 분석

갑상선 암 판정 결과와 영향을 주는 검사요인을 알아보기 위하여 암 판정 결과를 종속변수로 하여 유의성이 있는지 여러 변수를 독립변수로 하여 다중회계분석으로 분석 하였다. 분석결과 영향을 미치는 요인으로 선정된 변수는 Tg, TgAb, Calcitonin(R^2=0.573) 이었다[Table 8].

[Table 8] Regression analyzes of the impact factor

	Non-Std coefficients		Std	t	*p-value*
	B	Std error	β		
constant	.24	.095		2.5	.013
Tg	.007	.001	.601	8.28	.000*
TgAb	.008	.003	.223	3.02	.003*
TMAb	.011	.007	.104	1.52	.130
TSI	-.03	.044	-.04	-.67	.501
Calcitonin	.018	.006	.194	2.79	.006*

*$p < 0.01$

4. 고찰 및 결론

결과를 분석해 보면 성별에 따른 Tg값은 남자가 평균 53.5 ng/ml, 여자는 평균 58.4 ng/ml 이었고, TgAb는 남자가 평균 22.5 U/m, 여자가 28.8 U/ml 이었으며, TSI는 남자가 평균 0.9 U/L이고 여자는 평균 0.9 U/L이었으며 Calcitonin은 남자가 평균 5.5 ng/ml, 여자는 평균 5.0 ng/ml이었다. 또한 성별에 따른 Tg, TgAb 비율 분포는 평균 3.0으로 차이가 없는 것으로 나타났고 성별에 따른 Tg, Calcitonin 비율 분포도 평균 18.3 으로 성별에 따라 차이가 없는 것으로 나타났다. 갑상선 암 판정에 따른 검사결과 유의도는 ANOVA분석시 Tg($p < 0.01$), TgAb($p < 0.01$), Calcitonin($p< 0.05$)로 Tg, TgAb, Calcitonin은 통계학적으로 유의한 상관관계($p < 0.05$)를 나타내었다. 검사별 상관도를 보면 Tg는 0.694로 높은 상관성을 보였으며 TgAb는 0.425로 비교적 낮은 상관성을 나타내었고, Calcitonin은 0.223으로 낮은 상관성을 보였다. 결과적으로

[Table 7] Correlations of thyroid cancer decision and variables

		Cancer	Tg	TgAb	TMAb	TSI	Calcitonin
Cancer	Pearson	1	.694*	.425*	.143	-.050	.223**
	p-value		.000	.000	.155	.623	.026
Tg	Pearson	.694*	1	.357	.046	-.016	.039
	p-value	.000		.000	.649	.877	.701
TgAb	Pearson	.425*	.357	1	.034	.184	-.038
	p-value	.000	.000		.733	.066	.707
TMAb	Pearson	.143	.046	.034	1	.081	.042
	p-value	.155	.649	.733		.423	.679
TSI	Pearson	-.050	-.016	.184	.081	1	-.217
	p-value	.623	.877	.066	.423		.030
Calcitonin	Pearson	.223**	.039	-.038	.042	-.217	1
	p-value	.026	.701	.707	.679	.030	

*$p < 0.01$, **$p < 0.05$

통계적으로 상관성을 보인 항목은 Tg, TgAb, Calcitonin 이었다. 갑상선 암 판정 결과와 영향을 주는 검사요인을 알아보기 위하여 암 판정 결과를 종속변수로 하여 유의성이 있는지 여러 변수를 독립변수로 하여 다중회계분석으로 분석 하였다. 분석결과 영향을 미치는 요인으로 선정된 변수는 역시 Tg, TgAb, Calcitonin(R^2=0.573)임을 알 수 있었다. 특히 Tg와의 연관성은 김수경[1] 논문 연구와도 같은 결과를 알 수 있었다. 일반적으로 Tg는 갑상선암 수술 후 재발 유무를 관찰하기 위하여 일반적으로 행해지는 검사 항목이다. 그러나 위 연구에 의하면 Tg는 물론이고 Tg Ab도 어느 정도 암 판정에 있어서 유의성이 있는 것으로 나타났으며 윤석근[6] 연구에서도 동일한 결과가 나왔으며 이는 Tg와 관련된 어떤 인자에 의한 결과인지 확인할 필요가 있을 것이다. 특히 실험군에서 자가 항체의 존재가 관여 했을 가능성에 대하여 차후 연구할 필요성이 있는 것 같다. Calcitonin검사 항목도 유의성은 낮지만 유의성이 있는 것으로 나타났다. 이는 장혜원[20]연구에서 갑상선 수질암의 Calcitonin관련성을 제시하였는데 이 연구와 같은 결과를 알 수 있었다. 현재 일선 병원에서 갑상선 진료를 위하여 내원한 경우 여러 혈액 관련 검사를 검사함으로서 의료 진료비 낭비등 여러 문제점을 발생시키고 있는 것이 사실이다. 따라서 위 연구를 토대로 관련 있는 검사항목을 중점적으로 검사한다면 의료비 절감과 더불어 갑상선 암 초기 진단에 도움이 되는 검사 결과를 얻을 수 있다고 사려 된다.

References

[1] Van Herle, A. J., Vassart, G. and Dumont, J. E. 1979. Control of thyroglobulin synthesis and secretion(second of two parts). N Engl J Med. 301 : 307 - 314.
DOI: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197908093010605

[2] B.K Kim, M.S Lee, M.C. Lee "Clinical significance of serum Thyroglobulin value of thyroid cancer", Nuclear Medicine Molecular Imaging/17, 1983., 41-47, Society of Nuclear Medicine

[3] K.S Jung, "Usefulness of tea globulin measurement of fine needle cleaning solution for the diagnosis of lymph node metastasis over the nipple thyroid cancer patients", Kosin University College of Medicine Journals /24, 2009., 131-134, kosin university college of medcine

[4] Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyoid carcinoma: is extent of surgical resection important? Surgery 104:954-962, 1988

[5] McDougall IR: Graves' disease: Current Concept MCNA 75:79-95,1991.

[6] S.K Joon, J.T. Lee, K.B Lee, "Stu요 of serum thyroglobulin value in autoimmune thyroid disease", Kyungpook University School of Medicine Journals/33, 1992., 261-273, Kyungpook National University School of Medicine

[7] hashimoto H: Zur Kentnis der lymphomatosen veranderung der shilddruse(Struma Lymphomatosa). Arch klin chir, 97:219-248, 1912

[8] H.K No, K.S Lee, K.Y Sung, "Significance of Direct Assay of Anti Mic Ab and Anti Tg Ab in thyroid disease", Chungnam University School of Medicine Journals/17, 1990., 267-272, Chungnam University School of Medicine Regional Medical Research Institute

[9] Rose NR, Witebsky E: Studies in organ-specificity V. changes

[10] Doniach D, Roitt IM: Autoimmunity in Hashimoto's disease and its implication. J clin Endocrinol metab, 77: 1293, 1957
DOI: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-17-11-1293

[11] Aizawa T, Ishihara M, Koizumi Y, Hahizume K, Takasu N, Yamada T, Kobatashi I, Watanabe T, Shimizu Z: Serum thyroglobulin concentration ans an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' sisease during antithyroid drug therapy.

[12] Chang Soon Koh, Mun Ho Lee, Seon Yang Park, In Sohn, Bo Youn Cho, Hwi Joong Yoon, "Study on serum Thyroglobulin value of thyroid various diseases", The Korean Journal of Internal Medicine/26, 1983., 219-227, The Korean Association of Internal Medicine

[13] Lo Gerfo, P, Li Volsi, and Colacchio, D.: Thyrogrobulin production by thyroid cncers J. Surg. Res., 24: 1, 1978
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0022-4804(78)90014-8

[14] Van Herle, A. J. and UILer, R.. P.: Elevated serum throgloulin : A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. J. Clin. Invest., 56:272, 1975
DOI: http://dx.doi.org/10.1172/JCI108090

[15] Lewis, E., Braverman, Robert D. and Utiger.(2005). Werner & Ingbar's the thyroid. In Carcinoma of follicular epithelium: Surgical therapy(Robert, M, beazley). Lippincott Williams & Wilkins, 1 : 956 ~ 958.

[16] Van Herle, A. J., Uller, R. P., Matthews, N. I. and Brown, J. 1973. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J Clin Invest. 52 : 1320 - 1327.
DOI: http://dx.doi.org/10.1172/JCI107303

[17] Whitley, R. J. and Ain, K. B. 2004. Thyroglobulin: a

specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. Clin Lab Med. 24 : 29 – 47.
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2004.01.001

[18] Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J. F., LiVosli, V. A., Niccoli-Sire, P., John, R., Ruf, J., Smyth, P. P., Spencer, C. A. and Stockigt, J. R. 2003. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 13 : 3 – 126.
DOI: http://dx.doi.org/10.1089/105072503321086962

[19] M.J Lee, "Clinicopathologic features in papillary thyroid carcinoma patients with chronic lymphocytic thyroiditis", 2013., master's degree, Inje University Graduate School

[20] H.W. Jang, "the factors of Clinical characteristics and survival rate in thyroid cancer ", 2008., master's degree, Sungkyunkwan University Graduate School.

김 진 수(Jean-Soo Kim) **[정회원]**

- 1997년 7월 ~ 2001년 3월 : 서울 삼성의료원 근무
- 2001년 4월 ~ 2012년 3월 : 건양대학교 병원 근무
- 2011년 2월 : 건양대학교 보건복지대학원 보건학과 (석사)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 광양보건대학교 임상병리과 교수

<관심분야>
보건학