

# 방사 면역측정법에 의한 혈청내 갑상선 유리홀몬 측정의 임상적의의에 대한 기본적 검토

고려대학교 의과대학 내과학교실

김영훈 · 이형호 · 안희권 · 김숙주  
김준석 · 안일민 · 이창홍 · 박승철

= Abstract =

## An Assessment of Measurement of Serum Free T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> by Radioimmunoassay

Young Hun Kim, M.D., Hyung Ho Lee, M.D., Hee Kwon Ahn, M.D. Sook Joo Kim, M.D.  
Jun Suk Kim, M.D., Il-Min Ahn, M.D., Chang Hong Lee, M.D. and Seung Chull Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

The present study was undertaken to examine serum concentration of free T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> in various functional states of the thyroid by Amerlex RIA kit method, which uses unidentified T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>-labelled analogues, said to be unreactive with T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>-binding proteins in serum, together with an antibody that binds both analogue and T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>.

The test method has been compared with free T<sub>4</sub> index, which was product of total serum thyroxine and T<sub>3</sub> resin uptake ratio.

Free T<sub>4</sub> value by this method was found to have a highly significant positive correlation with a free T<sub>4</sub> index (r: 0.957, p<0.005) and total T<sub>4</sub> (r: 0.89, p<0.005) also, it was similar to other free T<sub>4</sub> measuring methods previously reported.

So, it was shown to have the clinical utility as the screening test for thyroid function because it was a rapid, convenient, and reliable method for quantifying the free T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> concentration in various thyroidal functional states.

### 서 론

갑상선 기능검사에 흔히 이용되는 혈청내의 Thyroxine(T<sub>4</sub>) 및 Triiodothyronine(T<sub>3</sub>)의 농도는 이들 홀몬이 대부분 혈청내의 단백질성분과의 결합상태로 있어 이들 홀몬만을 검사할 경우 갑상선 기능의 평가에 있어 오류를 범할 수 있다는 것은 이미 알려진 사실이다

특히 이들 홀몬의 조직내 대사기능과 시상하부—뇌하수체—갑상선축의 조절기능을 수행하는 것은 혈청내 단백질성분과 결합하지 않은 상태의 극소량의 유리상태 (free or unbound)의 갑상선 홀몬이므로 이 유리상태의 갑상선 홀몬측정은 보다 정확한 의미의 갑상선 기

능상태를 반영한다고 할 수 있다.

그러나 임상적으로는 혈청내의 갑상선 홀몬과 결합하는 단백질성분, 특히 Thyroxine Binding Globulin (TBG)의 증감에 따른 갑상선 홀몬 측정치의 오차를 감소시키고 혈청내 유리 thyroxine(Free T<sub>4</sub>)을 간접적으로 반영할 수 있게 하기 위하여 흔히 Clark and Horn<sup>1)</sup>이 고안한 지표를 변형시켜, total T<sub>4</sub>와 T<sub>3</sub> Resin uptake 를 이용하여 산출한 Free T<sub>4</sub> index (FT<sub>4</sub>I)<sup>2,3)</sup>를 쓰고 있으나 FT<sub>4</sub>I 자체가 FT<sub>4</sub>농도의 정량적인 측정치라기 보다는 간접적인 반영일 수밖에 없고, 또한 total T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>RU 라는 두 측정치를 이용하게 되어 단일 측정보다는 더 큰 오차의 가능성을 지니게 된다.

Table 1. Thyroid Function Test in Various Clinical States

Clinical Dx.	n	T <sub>4</sub> (μg/dl)*	T <sub>3</sub> (ng/dl)*	FT <sub>4</sub> (μg/L)*	FT <sub>3</sub> (ng/L)*	TSH (U/ml)*	TBG (μg/ml)*	Free T <sub>4</sub> index
Euthyroid	45	8.22±1.87	114.67±32.1	21.68±6.35	8.78±3.04	5.52±4.15	24.13±2.58	8.13±1.75
Hypothyroid	4	2.6 ±0.94	—	6.13±2.26	4.0 ±0.42	7.0 ±3.93	22.75±0.25	2.8 ±0.81
Hyperthyroid	14	20.52±4.36	453.07±141.5	114±36.88	38.96±4.14	2.89±0.82	22.53±5.16	29.11±8.06

\* Mean±s.e.m.

이에 Free T<sub>4</sub>의 직접적인 측정이 시도되어 1957년 Robbins 등<sup>4,5)</sup>이 전기영동법에 의한 Free T<sub>4</sub><sup>5~7)</sup>의 측정법을 개발한 이후 여러 방법이 알려져 있으나 현재까지는 평형투석법(Equilibrium Dialysis)이 가장 정확한 혈청내 Free T<sub>4</sub>의 농도의 반영을 하는 것으로 알려져 왔다. 그러나 평형투석법은 일반적인 검사실에서 이용하기에는 불편한 점이 많은 방법으로 최근에 간편하게 Free T<sub>4</sub>의 측정이 가능한 여러 방법과 이들의 임상적 유용도에 관한 연구가 많이 진행되었다.

저자들은 이에, 혈청내의 갑상선 홀몬 결합단백과는 반응하지 않은 방사표지된 갑상선 홀몬 유사체를 방사능 추적자로 이용한 Amerlex 유리 갑상선 홀몬 측정 Kit에 의한 FT<sub>4</sub> 및 FT<sub>3</sub>를 측정하여 이의 임상적 의의에 대하여 기술하고자 하였다.

### 대상 및 방법

#### 대 상

저자들은 1984년 8월부터 1984년 10월까지 3개월간 고려의대 부속 구로병원에 내원하여 갑상선 기능검사를 시행한 환자 63명을 대상으로 하였으며 갑상선 기능상의 분류는 total T<sub>3</sub>, total T<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>I 및 임상적 관찰소견에 의하여 정상군, 갑상선 기능 항진군, 기능 저하군으로 나누었다.

#### 방 법

혈청내 total T<sub>3</sub> 및 T<sub>4</sub>는 Eiken(Japan)사의 Kit로 방사면역측정법을 이용하여 측정하였으며 본 병원에서의 정상치는 total T<sub>4</sub>의 경우 4.5~12.0 μg/dl였고 total T<sub>3</sub>는 50~210 ng/ml이었다.

T<sub>3</sub> RU 역시 Eiken 사의 방사면역 측정 Kit를 이용하였으며 요오드에 방사표지된 T<sub>3</sub>를 대상자의 혈청과 혼합후 다시 resin에 흡수되는 방사능의 양을 측정하여 총투여한 요오드에 방사표지된 T<sub>3</sub>와 이의 백분율로 표시하였고, 이의 본 병원의 정상범위는 25~35%

이었다.

TSH는 방사면역 측정법을 이용하여 Abbott(U.S.A)사의 Kit를 이용하였으며 본 병원의 정상 한계치는 7 μU/ml이었다.

TBG는 역시 Eiken 사의 Kit를 이용하였으며 본 병원의 정상범위는 12~30 μg/ml이었다.

Free T<sub>4</sub> index는 상기의 방법으로 total T<sub>4</sub> 및 T<sub>3</sub>RU를 측정후 total T<sub>4</sub> ×  $\frac{\text{환자의 T}_3\text{RU치}}{\text{정상 T}_3\text{RU치}}$ 의 등식으로 산출하였고 Free T<sub>4</sub> 및 Free T<sub>3</sub>는 각각 Amersham(U.K.)사의 Kit를 이용, 방사면역 측정법으로 Amersham사에서 기술한 지침대로 측정하였다.

### 결 과

갑상선 기능상의 분류에 의한 각 환자군의 total T<sub>4</sub>, total T<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>RU, Free T<sub>4</sub>, Free T<sub>3</sub>, TSH, TBG, Free T<sub>4</sub> index의 결과치는 Table 1에 수록하였다.

**Total T<sub>4</sub>;** 정상군의 total T<sub>4</sub>치는 8.22±1.87(SD) μg/dl, 갑상선 기능 항진군에서는 20.52±4.36 μg/dl, 그리고 기능 저하군에서는 2.6±0.94 μg/dl로서 정상군에 비하여 기능항진군과 기능저하군에서 유의한 증가 및 감소를 보이고 있었다(p<0.005).

**Total T<sub>3</sub>;** 정상군의 total T<sub>3</sub>치는 114.67±32.1 μg/dl이며 갑상선 기능 항진군에서는 453.07±141.5 μg/dl로서 역시 유의한 증가를 보였고(p<0.005), 기능 저하군에서의 total T<sub>3</sub>는 측정되지 않았다.

**TSH;** 정상군에서는 5.52±4.15 μU/ml, 기능 항진군에서는 2.89±0.82 μU/ml, 기능 저하군에서는 7.0 ±3.93 μU/ml로서 각군이 본 실험에서는 정상군과 기능 항진군사이에서는 같은 정상범위내에서도 매우 유의한 차이를 보이고 있었다(p<0.001).

**Thyroxine binding globulin(TBG);** 정상군에서 24.13±2.58 μg/ml, 기능 항진군에서 22.53±5.16 μg/ml, 기능 저하군에서는 22.75±0.25 μg/ml로 갑상선 기능상으로 구분된 TBG치의 유의한 차이는 발견되지 않았다.

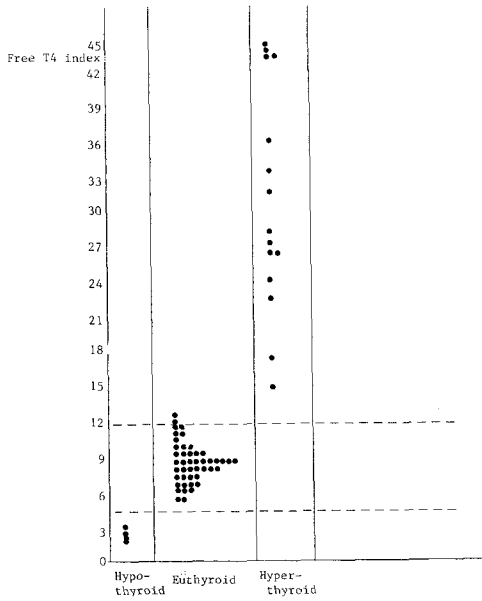


Fig. 1. Free T<sub>4</sub> index in patients with various clinical states

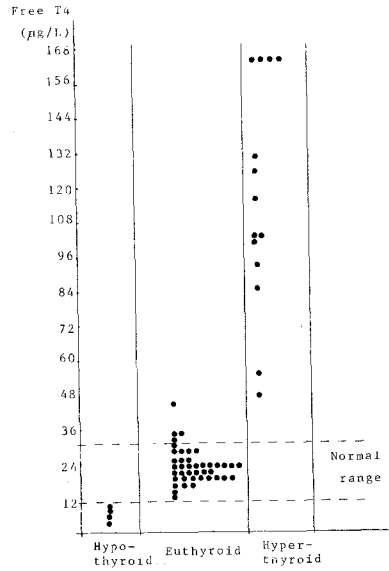


Fig. 2. Free T<sub>4</sub> in various clinical states

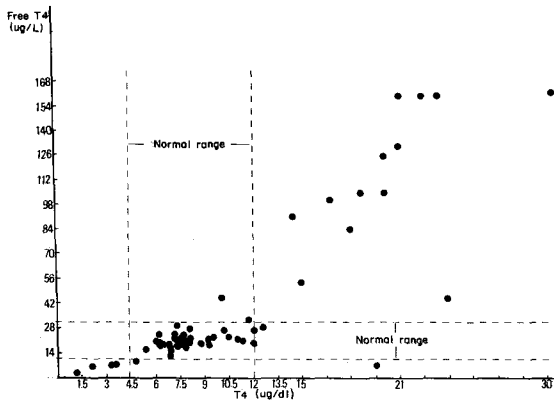


Fig. 3. Comparison of estimates of the free T<sub>4</sub> concentration and T<sub>4</sub> concentration

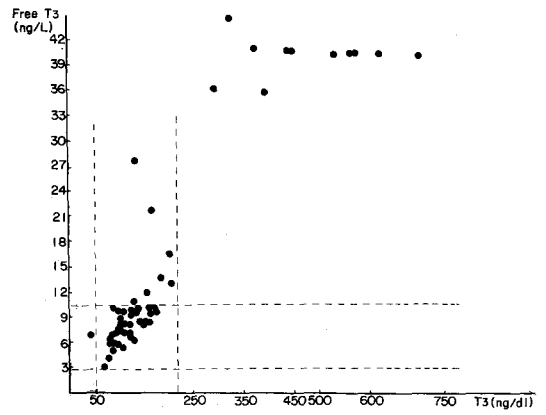


Fig. 4. Comparison of estimates of the free T<sub>3</sub> concentration and total T<sub>3</sub> concentration

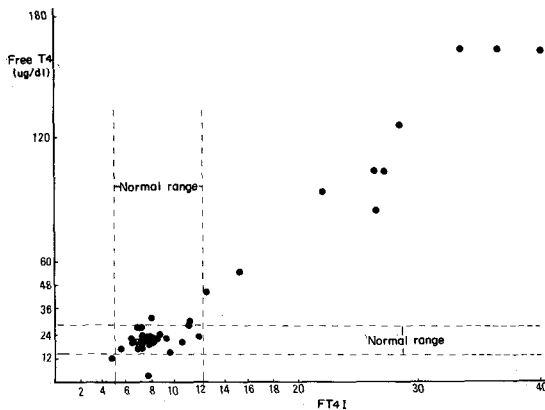


Fig. 5. Comparison of estimates of the free T<sub>4</sub> concentration and free T<sub>4</sub> index

**Free T<sub>4</sub> index;** 정상군에서는  $8.13 \pm 1.75$ , 기능 항진군에서는  $29.11 \pm 8.06$ , 기능저하군에서는  $2.8 \pm 0.81$  로서 정상군과 비교하여 각각 매우 유의한 증가 및 감소를 보였다( $p < 0.005$ ) (Fig. 1).

**Free T<sub>4</sub>;** 정상군에서는  $21.68 \pm 6.35 \mu\text{g/L}$ , 기능 항진군에서는  $114.00 \pm 36.88 \mu\text{g/L}$ , 기능 저하군에서는  $6.13 \pm 2.26 \mu\text{g/L}$  로서 정상군과의 구분이 비교적 명확히 되었다( $p < 0.005$ ) (Fig. 2).

**Free T<sub>3</sub>;** 정상군에서는  $8.73 \pm 3.04 \text{ ng/L}$ , 기능 항진군에서는  $38.96 \pm 4.14 \text{ ng/L}$ , 기능 저하군에서는  $4.0 \pm 0.42 \mu\text{g/L}$  로서 정상군에 비해 유의한 차이를 보이고 있었다( $p < 0.001$ ).

Total T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub>는 Fig 3에서와 같이 통계학상으로 유의한 직선형 상관관계를 보였으며 ( $p < 0.005$ ,  $n=58$ ,  $r=0.89$ ) Total T<sub>3</sub>와 Free T<sub>3</sub>도 Fig. 4에서와 같이 역시 유의한 직선형 상관관계를 보였다( $p < 0.005$ ,  $n=55$ ,  $r=0.92$ ).

Free T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub> index 사이에도 Fig. 5에서와 같이 매우 유의한 직선형 상관관계를 나타내었다( $p < 0.005$ ,  $n=38$ ,  $r=0.975$ ).

## 고 안

임상적으로 혈청내 total T<sub>4</sub>치는 혈청내 갑상선ホルモン 결합단백의 비정상적인 역가에 의해 크게 좌우될 수 있으므로 Free T<sub>4</sub> 농도를 측정하여 갑상선 기능상태를 평가하는 것은 의의가 있다고 할 수 있다.

우리가 임상에서 갑상선 기능검사로 흔히 의존케 되는 Free T<sub>4</sub> index는 혈청내 갑상선ホルモン 결합단백, 특히 TBG의 증가 혹은 감소하는 상태에서 그 오차를 상쇄하고 혈청내 유리 갑상선ホルモン 농도를 간접적으로 반영할 수 있다는 점에서 매우 유용한 방법이라 할 수 있다.

그러나 이 Free T<sub>4</sub> index를 구하기 위하여서는 total T<sub>4</sub>와 T<sub>3</sub> resin uptake를 동시에 측정해야 하므로 FT<sub>4</sub>의 단일측정보다는 더 큰 기술상의 오차가 일어날 수 있으며, Free T<sub>4</sub> index 자체가 FT<sub>4</sub> 농도의 정량적인 측정치는 될 수가 없고, 비갑상선 질환 환자의 몇몇에서 Free T<sub>4</sub> index는 정상이하의 측정치를 보이나 평형투석법<sup>12)</sup>에 의한 Free T<sub>4</sub> 농도 자체는 정상 혹은 드물게 정상이상의 측정치를 보이는 경우가 있다.

이러한 점은 평형투석을 위한 Free T<sub>4</sub>의 측정으로 보완될 수 있으나 이 평형투석법은 측정에 소요되는

시간의 소모가 많고 시행방법이 복잡한 단점을 가지고 있다.

이에 짧은 시간내에 가능하며 시행하기에도 용이한 유리상태의 갑상선ホル몬의 측정방법이 새롭게 대두되기 시작하여 Corning Medical Products, Damon, Abbott, Clinical Assay<sup>7,13)</sup> 및 Amerlex Method 등의 방법이 최근에 임상적으로 사용되기 시작하였다.

본 연구에서 이용된 Amerlex FT<sub>4</sub> 및 FT<sub>3</sub>의 측정결과, Free T<sub>4</sub>는 갑상선 기능 항진군에서  $114.00 \pm 36.88 \mu\text{g/L}$ , 저하군에서  $6.13 \pm 2.26 \mu\text{g/L}$  그리고 정상군에서  $21.68 \pm 6.35 \mu\text{g/L}$ 로 다른 방법에 의한 Free T<sub>4</sub>의 측정, 즉 평형투석법<sup>5~8,12)</sup>, Corning<sup>6,13)</sup>, Clinical Assay<sup>6,13)</sup> 등에 의한 결과와 유사하였다. 특히 Free T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub> index 사이의 상관계수( $r$ )는  $0.975$  ( $p < 0.005$ )의 통계학상 유의한 직선형 상관관계를 가지는 것은 Witherspoon<sup>6)</sup>, Chopra<sup>7)</sup>, Satoshi<sup>8)</sup> 등의 기존보고와 유사함을 알 수 있다.

Free T<sub>4</sub>와 total T<sub>4</sub>치가 상관계수( $r$ )  $0.89$  ( $p < 0.005$ )의 통계학상 유의한 직선형 상관관계를 가지는 것은 본 연구의 대상이 된 정상군에서 TBG의 극단적인 역가를 보인 경우가 포함되지 않은 결과로 사료된다<sup>14,15)</sup>.

현재 임상적으로 널리 이용되고 있는 Free T<sub>4</sub> index가 대부분의 갑상선 기능상태의 평가에 적절한 지표인 것은 이미 알려져 있는 바이다. 그러나 방사면역측정에 의한 Free T<sub>4</sub>의 측정은 간편하게 유리 갑상선ホル몬의 정량적 측정이라는 점과 아울러 이미 언급된 바와 같이 Free T<sub>4</sub> index와 서로 유의한 상관관계를 지닌다는 점에서 갑상선 질환 환자에서 기능상의 이상유무를 단일 검사로 값싸게 초기 선별할 수 있는 방법으로 임상적 유용도를 지닌다고 할 수 있겠다.

그러나 Stockigt JR 등<sup>16)</sup>의 지적과 같이 Euthyroid Hyperthyroxinemia의 경우, Amerlex FT<sub>4</sub> method에 의해서는 구분이 되지 않고 또한 중증 비갑상선 질환 환자에서도 Free T<sub>4</sub>의 저역가를 보일 수 있다는 점에서 초기 선별검사이상의 의미를 부여하기에는 어렵다는 점도 임상에서 고려되어야 할 것이다.

## 결 론

저자들은 1984년 8월부터 1984년 10월까지 3개월간 고려의대 부속 구로병원에 내원하여 갑상선 기능검사를 시행한 환자 63명을 대상으로 Amerlex사의 Kit를 이용, 방사면역 측정법으로 free T<sub>4</sub>, free T<sub>3</sub>을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Total T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub>는 통계학상으로 유의한 직선형 상관관계를 보였으며 ( $p < 0.005$ ,  $n = 58$ ,  $r = 0.89$ ) Free T<sub>4</sub>와 Free T<sub>4</sub> index 사이에도 역시 유의한 직선형 상관관계를 보였다 ( $p < 0.005$ ,  $n = 38$ ,  $r = 0.975$ ).

위의 결과는 기존 free T<sub>4</sub> 측정법의 결과와 유사하였다.

이상의 결과로 방사면역법에 의한 free T<sub>4</sub>의 측정은 간편한 유리 갑상선 흡분의 정량적 측정이며 이는 갑상선 질환의 초기 선별방법으로써 임상적 유용도를 지닌다고 할 수 있겠다.

## REFERENCES

- 1) Clark, F. and D.B. Horn, *J. Clin. Endocr.*, 25:39, 1965.
- 2) Stein, R.B., Price, L.: *Evaluation of adjusted total thyroxine (free thyroxine index) as a measure of thyroid function. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34:225, 1972.
- 3) Rosenfeld, L.: "Free thyroxine index" A reliable substitute for "free" thyroxine concentration. *Am. J. Clin. Pathol.*, 61:118-121, 1974.
- 4) Robbins, J. and J.E. Rall, *Recent Progr. Hormone Res.*, 13:161, 1957.
- 5) Hamada, S., Nakagawa, T., Mori, T. and Torizuka, K.: *Re-evaluation of thyroxine binding and free thyroxine in human serum by paper electrophoresis and equilibrium dialysis, and a new free thyroxine index. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 31:166, 1970.
- 6) Witherspoon, L.R., Shuler, S.F., Garcia, M.M. and Eollinger, L.A.: *An assessment of Methods for the Estimation of free thyroxine. J. Nucl. Med.*, 21:529, 1980.
- 7) Chopra, I.J., Van Herle, A.J., Chua Teco, G.N. and Nguyen, A.H.: *Serum free thyroxine in thyroïdal and nonthyroïdal illnesses; A Comparison of measurements by Radioimmunoassay, equilibrium dialysis and free thyroxine index. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51:135, 1980.
- 8) Braverman, L.E., Abreaw, C.M., Brock, P., Kleinmann, R., Fournier, L., Odstrchel, G. and Schoemaker, H.J.P.: *Measurement of Serum free thyroxine by RIA in Various clinical states. J. Nucl. Med.*, 21:233, 1980.
- 9) Welby, M.L., Guthrie, L. and Reilly, C.P.: *Evaluation of a new free thyroxine assay. Clin. Chem.*, 27:2022, 1981.
- 10) Stockigt, J.R., DeGaris, M. and Barlow, J.W.: *What do radioimmunoassay methods for free thyroxine using "unbound analogues" actually measure? Lancet*, 2:712, 1982.
- 11) Sterling, K., Hegedus, A.: *Measurement of free thyroxine Concentration in Human Serum. J. Clin. Invest.*, 41:1031-1040, 1962.
- 12) Sterling, K., Brenner, M.A.: *Free thyroxine in human Serum: Simplified measurement with aid of Magnesium precipitation. J. Clin. Invest.*, 45: 153-163, 1966.
- 13) Kaptein, E.M., Macintyre, S.S., Weiner, J.M., Spencer, C.A. and Nicoloff, J.T.: *Free thyroxine estimates in nonthyroïdal illness: Comparison of eight methods. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52:1073, 1984.
- 14) Larsen, P.R.: *Triiodothyronine: Review of recent studies of its physiology and Pathophysiology in man. Metabolism*, 21:1073, 1972.
- 15) Lieblich, J., Utiger, R.D.: *Triiodothyronine radioimmunoassay. J. Clin. Invest.*, 51:157, 1972.
- 16) Stockigt, J.R., DeGaris, M., Csicsmann, J., Barlow, J.W., White, E.L. and Hurley, D.M.: *Limitation of a new free thyroxine assay (Amerlex free T<sub>4</sub>). Clin. Endocrinol.*, 15:313, 1981.