

## Original Article **Ultrasensitive serum thyroglobulin의 유용성 평가**

서울아산병원 핵의학과

이선호 · 조은빛 · 신영균 · 이영지 · 유선희 · 김년옥

### Ultrasensitive serum thyroglobulin the usefulness of evaluation

Sun Ho Lee, Eun Bit Cho, Young Kyun Shin, Young Ji Lee, Seun Hee Yoo, Nyun Ok Kim

*Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

**Purpose** Serum Thyroglobulin measurement is a major tool for the follow-up of differentiated thyroid cancer (DTC) patients. Thyroglobulin is Normal thyroid tissue, or thyroid cancer tissue produced only. Thyroid hormone to a halt without Tg differentiation of thyroid cancer recurrence just by measuring how to decide whether there was increasing expectations if I can do it instead. Therefore, in excellent sensitivity Tg new inspection of the functional sensitivity by measuring the looked to evaluate the usefulness of reagents. Thyroidectomy is measuring the numbers Tg (total thyroidectomy) remaining thyroid ablation and radioactive iodine (radioactive iodine remnant ablation, RRA) DTC in patients being diagnosed with or help predict the remaining early detection of thyroid cancer recurrence.

**Materials and Methods** Agent that I'm currently using Tg of the measurements of low clinical specimen for a second drainage of the three (0.08 0.17, 0.98, ng/mL) within the scope of the dilute magnification (2, 4, 8, 16, 32 times) by dilute Intraassay (n=10) and Interassay (n=10) out in no time. Concentration value according to the coefficient of variation and the mean and standard deviation of each measurement (Coefficient of variation, CV) the absolute value of the measured values that corresponds to 20 percent target a coefficient of variation of CV Find the value of the concentration of the functional sensitivity measurement did. Also, analytical sensitivity with recovery rates, Dilution test inspections, and interrelationship, compared.

**Results** Sensitivity is an excellent analytical sensitivity within the prosecutor kit Tg 0.006 ng/mL, and core analytical sensitivity, conducted by the 0.006 ng/mL to same conclusion. Be rather high to 142 percent recovery rate was 60 to measurement and functional sensitivity, 0.01766 ng/mL(Intraassay n=10) was measured at. CBC is relatively good correlation as ( $R^2=0.949$ ) the correlation.

**Conclusion** Recently ultrasensitive thyroglobulin this clinically important indicators of the previous kit and demands are lower than sensitivity to the measurement results. Therefore, ultrasensitive thyroglobulin test is correlated that there would be useful in value in nuclear medicine the thyroid gland.

**Key Words** Ultrasensitive thyroglobulin, Functional sensitivity, DTC

## 서 론

갑상선의 기능을 평가하는 검사법은 과학기술의 발달에 따라서 초기에는 갑상선호르몬의 표적기관이 되는 기관들

의 기능을 평가하는 기능적 검사에서 혈액내의 다양한 호르몬과 면역글로불린을 직접 측정하는 방법으로 변화되어 왔다. 분화갑상선암(differentiated thyroid carcinoma, DTC)은 전세계적으로 발생이 증가하고 있는 가장 흔한 내분비 기관의 암이다. 비록 DTC가 진행이 느리며 암에 의한 사망률이 적지만, 재발 또는 잔여 암의 빈도가 높으며 이러한 재발 또는 잔여암의 존재가 장기적인 사망률의 증가와 연관이 있다. 따라서 암의 재발 또는 잔여유무를 파악하여 암의 진행과 사망을 막는 동시에 재발 위험이 낮은 환자에서는 불필요한 검

• Received: October 02, 2015 Accepted: October 13, 2015  
• Corresponding author: **Sun Ho Lee**  
• Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center,  
388-1 Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-4574, Fax: +82-2-3010-4588  
E-mail: sunho@amc.seoul.kr

**Table 1.** Comparison of B kit and Ultrasensitive Tg kit

구분	B사 KIT	UsTg kit
원리	IRMA (sandwich법)	IRMA (sandwich법)
분리방법	Coated Tube	Coated Tube
검체종류	serum, plasma	serum, plasma
검체량	100 uL	100 uL
STD농도	0/ 0.15/ 0.8/ 4/ 20/100/ 250	0/ 0.15/ 0.8/ 4/ 20/ 100
Antiserum 량	-	50 uL (Serum buffer)
Tracer 량	200 uL	50 uL
Buffer 량	200 uL	50 uL (Tracer buffer)
Incubation 시간	18±4 hrs/ 2 hrs ± 30 min (2 step)	1 hrs/1 hrs (2 step)
Incubation 온도	17~27도 without shaking (1 step) / 17~27도 with shaking (2 step)	18~25 도 with shaking (300 rpm)
Sensitivity	Analytical Sensitivity : 0.08 ng/mL / Functional Sensitivity : 0.2 ng/mL	Analytical Sensitivity: 0.006 ng/mL

사를 막는 추적 관찰 방침이 중요하다.<sup>1),3),4)</sup> 혈청갑상선글로불린(Thyroglobulin, Tg)은 DTC의 생물학적 표지자로 특이성이 높으며, 갑상선 여포세포에서 합성되는 단백질로 갑상선 여포에 저장된다. Tg는 정상 갑상선 조직 습윤 중량 1g 당 50~100mg 함유된 amino 산 5,496개와 10% 당 성분으로 이루어진 분자량 660kDa (침강계수 19S, 등전점 4.5)인 iodine 함유 당 단백질로 갑상선 hormone(T3, T4) 합성에 관여하는 중요한 물질이다. 갑상선 여포세포 (follicular cell)에서 합성되는 Tg는 여포강 내로 exocytosis에 의해 방출된다. 이 과정에서 peroxidase의 작용으로 Tg 분자 내 tyrosine 기에 iodine 분자가 결합하여 iodotyrosine, T3 또는 T4가 분자 내에서 형성된다. Colloid 중에 축적된 Tg는 TSH 등의 자극이 가해지면 endocytosis가 일어나 colloid의 작은 방울로서 여포세포 내로 재 흡수되어 lysosome과 융합하여 그 단백질분해 효소에 의해서 갑상선 hormone이 분리되어 혈중으로 분비된다. 일부의 Tg는 가수분해를 받지 않고 혈중으로 분비된다. 그밖에 여포세포를 통해서 림프액이나 혈액으로의 분비도 추정되고 있다. Tg는 정상 갑상선 조직 또는 갑상선암 조직에서만 생성되므로 Tg수치를 측정하는 것이 갑상선 절제술 (Total thyroidectomy)과 방사성 요오드 잔여 갑상선제거술 (radioactive iodine remnant ablation, RRA)을 진단 받은 DTC 환자에서 재발 또는 잔여 갑상선암의 조기 발견을 예측하는데 도움을 준다. 임상에서는 Tg의 최소검출 농도(minimal detectable concentration, MDC)가 매우 중요시되어 Tg측정만으로도 갑상선호르몬을 중지하여 TSH를 증가시키거나 recombinant human TSH를 주사하여 Tg분비를 자극 (rhTSH-Tg)하여 분화 갑상선암의 재발 유무를 판정하는 방법을 대신할 수 있는 지에 대한 기대가 커지고 있다.<sup>1),2)</sup>

따라서 최근 RIA를 이용한 Ultrasensitive Tg(UsTg) kit가

출시되고 있어 기본적인 성능과 기존 kit와의 상관관계를 알아보고자 한다.

## 실험재료 및 방법

2014년 서울아산병원에서 현재 사용 중인 B사 Kit로 측정된 Tg값 중 충분한 검체량이 확보된 환자 3명의 검체농도 (0.08, 0.17, 0.98ng/mL)를 선택하여 희석액 (saline)을 사용하여 2, 4, 8, 16, 32배 계단 희석 후 각 검체 당 10회씩 intra, inter assay를 실시하였다. 희석 후 농도 값에 따른 측정치 각각의 평균값과 표준편차 및 변이계수(CV%) 값을 구하여 목표 변이계수인 CV%가 약 20% 부근에 해당하는 측정치의 농도값으로 기능적 민감도를 구하였다. 또한 분석적 민감도 (Analytical sensitivity)는 0표준액을 10회 측정 후 평균과 표준편차를 구하여 Mean+2SD cpm에 해당되는 농도를 구하였다.

회수율(Recovery test)은 환자 sample 저, 중, 고 농도 값을 뽑아 0.15, 4, 20ng/mL 농도의 표준액을 첨가하여 회수율을 측정하였고, 희석시험(Dilution test)은 고농도의 환자 sample을 2, 4, 8, 16, 32 배 희석하여 희석 직선성을 확인해보았다. 또한 총 55명을 대상으로 두 kit간의 상관성검사를 실시하여 비교해 보았다.

## 결 과

### 1. 사용 KIT 간 비교

B사 Kit 와 UsTg Kit는 모두 2 step coating tube법으로 IRMA(sandwich)방법을 사용하고 있다(Table 1). 또한 검체

**Table 2.** That return rate, stars, high concentration of test

	농도	added	기대값	측정값	회수율(%)
PS-1	0.03	0.15	0.09	0.08	89
	0.03	4	2.015	1.2	60
	0.03	20	10.015	6.1	61
PS-2	15.4	0.15	7.775	9.5	122
	15.4	4	9.7	9.9	102
	15.4	20	17.7	16.8	95
PS-3	41.9	0.15	21.025	29.9	142
	41.9	4	22.95	30.4	132
	41.9	20	30.95	35.5	115

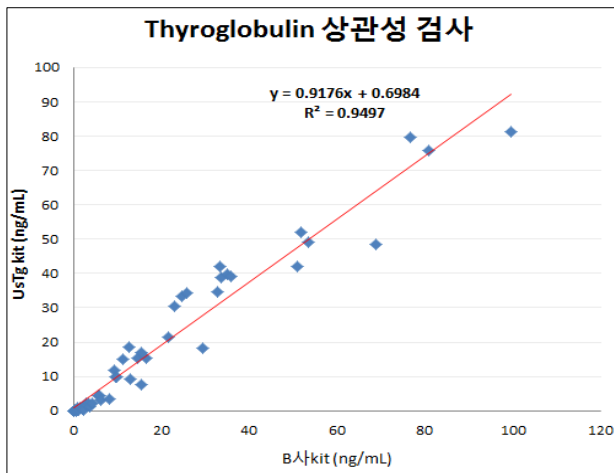
**Table 3.** Dilution test

번호	희석배수	S-1 측정값	S-1 값	백분율
1	1 배	92.4	92.4	
2	2 배	63.4	126.8	137.2
3	4 배	36.9	147.6	116.4
4	8 배	20.9	167.2	113.2
5	16 배	9.8	156.8	93.7
6	32 배	4.1	131.2	83.6

량은 100ul 로 동일하며 tracer와 serum buffer 양에는 차이가 있었다. 민감도는 기존시약은 0.08 ng/ml인 반면 UsTg kit는 0.006 ng/ml 로 놀라운 차이를 보였다. 반응시간은 B사 KIT 는 over night 으로 시간이 오래 걸리는 반면 UsTg kit는 1시간, 1시간 법으로 반응시간 면에서 진단검사의학과에서 사용하는 면역측정법(Immunometric assay, IMA) 방법과 비교하면 경쟁력이 있었다.

**2. 상관성 검사**

B사 kit와 UsTg kit 간의 상관계수  $R^2=0.9497$  로 비교적 좋은 상관관계를 보였다(Fig.1).



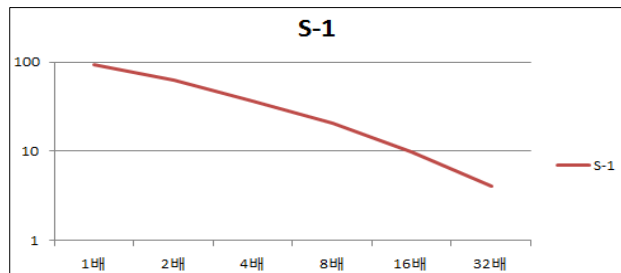
**Fig.1.** Thyroglobulin correlation test

**3. 회수율 검사**

환자 sample 중 저(0.03ng/mL), 중(15.4ng/mL), 고(41.9 ng/mL) 농도값에 0.15, 4, 20 ng/mL농도의 standard를 첨가했을 때 참값 에서 얼마만큼 벗어났는지의 차이를 확인해 본 결과 보통 회수율은 각 농도에서 90~110%가 적정 범위라고 보고 있지만 본 실험에서는 60~142%로 다소 많은 차이를 보였다(Table 2).

**4. 희석검사**

낮은 농도의 측정 한계와 높은 농도의 측정 한계 등을 조사하여 희석 직선성을 보고자했다. 92.4 ng/mL농도의 검체를 2, 4, 8, 16, 32 배 계단희석 했을 때 83.6~137.2%의 백분율을 보였으며(Table 3), 92.4 ng/mL농도는 standard농도가 100 까지 인 것을 고려하면 Hook이 일어났을 가능성이 있어 이 값을 제외하면 보다 좋은 직선성을 확인 할 수 있었다(Fig.2).



**Fig.2.** Linearity of dilution

**Table 4.** Analytical sensitivity

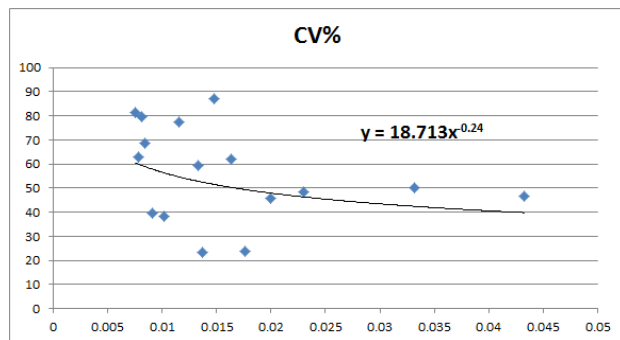
구분	ng/mL
	0.0015
	0.00054
	0.00031
	0.00016
0 Standard	0.00812
	0.00023
	0.0011
	0.00169
	0.00244
	0.00169
Mean	0.001778
SD	0.002355
+2SD	0.00649

**Table 5.** Functional sensitivity (Intra-assay)

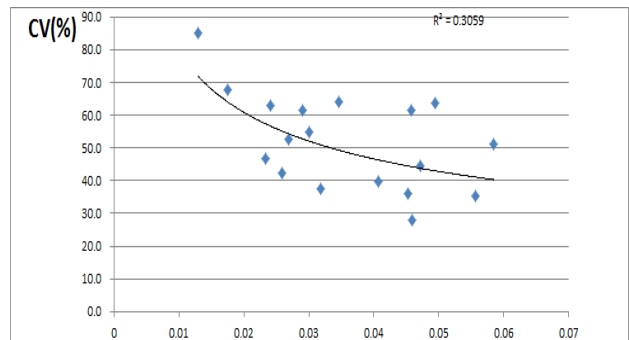
Tg (mean)	SD	CV (%)
0.00908	0.009	39.4
<b>0.01369</b>	<b>0.025</b>	<b>23.4</b>
0.043216	0.031	46.5
0.013285	0.142	59.4
0.008127	0.210	79.8
0.007569	0.012	81.5
0.010155	0.021	38.4
0.008474	0.049	68.5
0.007869	0.004	62.8
0.014801	0.012	87.2
0.023001	0.027	48.2
<b>0.017664</b>	<b>0.033</b>	<b>23.6</b>
0.016313	0.090	62
0.019961	0.195	45.9
0.01464	0.369	75.6

**Table 6.** Functional sensitivity (Inter-assay)

Tg (mean)	SD	CV (%)
0.01753	0.011	67.6
0.02409	0.015	63.0
0.01296	0.011	85
0.03178	0.011	37.5
0.04076	0.016	39.5
0.04528	0.016	36.1
0.05563	0.019	35.3
0.04949	0.031	63.5
0.02582	0.010	42.4
0.02902	0.017	61.5
<b>0.04583</b>	<b>0.012</b>	<b>28.0</b>
0.04714	0.020	44.5
0.03467	0.022	64.2
0.03001	0.016	54.8
0.02334	0.010	46.7
0.02683	0.014	52.7
0.04581	0.028	61.5
0.05847	0.029	51.2



**Fig.3.** Intra assay in comparison between level and the coefficient of variation.



**Fig.4.** Inter assay in comparison between level and the coefficient of variation.

### 5. 분석적 민감도

0 standard를 10회 측정하여 평균과 표준편차(SD)를 구하고 그것의 +2SD에 해당하는 부분의 값 0.00649의 값을 얻었다. 이 값은 Kit내 표시되어 있는 민감도와 거의 일치하였다 (Table 4).

### 6. 기능적 민감도(Functional sensitivity)

충분한 검체량이 확보된 환자 3명의 검체농도(0.08, 0.17, 0.98ng/mL)를 선택하여 희석액 (saline)을 사용하여 2, 4, 8, 16, 32배 계단 희석한 후 각 검체 당 10회씩 Intra, Inter assay를 실시하여 얻어낸 결과이다. Intra assay에서는 변이계수 22%를 보이는 시료농도를 최소검출한계로 정하였다. 이번 실험에서는 23.4% 부근의 0.01369ng/mL값과 23.6% 부근

의 0.017664 ng/mL 값이 측정 되었다(Table 5),(Fig.3). Inter assay는 Intra assay와 같은 검체를 검사 실시 일을 달리하여 10회 반복 측정하여 측정된 Tg 값에 따른 각각의 변이계수를 구하였고 28%에 해당하는 0.04583 ng/mL의 측정값을 얻었다(Table 6),(Fig.4).

## 고 찰

서울아산병원에서 DTC 환자의 RRA 후 6~12개월 후의 환자 관리 지침이다(Fig.5).<sup>1)</sup> 여기서 BR 이란 (Biochemical remission) 의 약자로 생물학적관해를 나타내고 Stimulating Tg(sTg)가 1.0 ng/mL 미만인 경우를 말한다. 일부 보고에서는 수술이나 동위원소 치료 후 6개월에서 1년 사이에 측정 한 sTg값이 잔여 및 재발 감상삼암 발견에 유용하다고 한다.<sup>5-10)</sup> sTg와 TgAb, Whool body scan을 측정 할 때 TgAb가

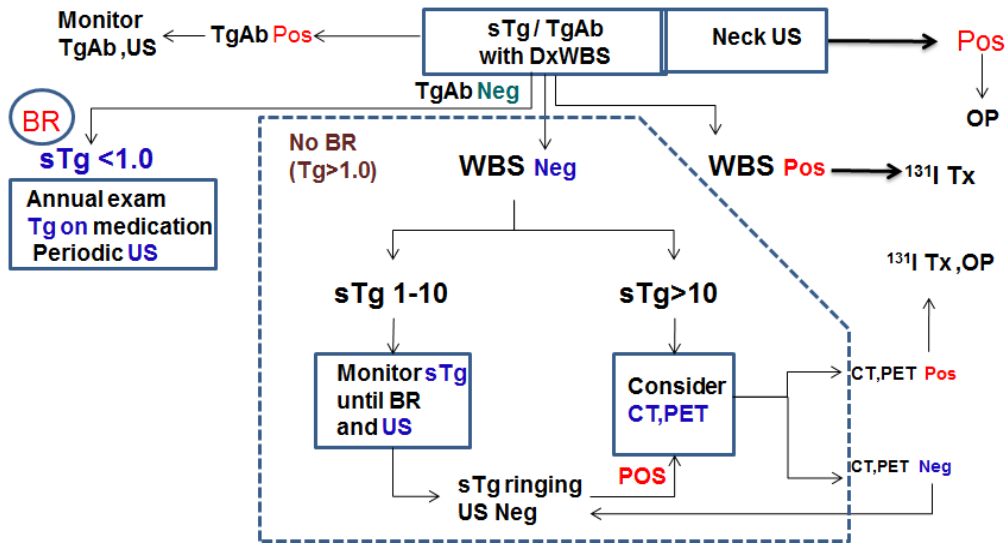


Fig.5. Asan Medical Center in DTC patients remaining thyroid ablation, of radioactive iodine after 6 to 12 months of patient care guidelines

positive 일 경우 TgAb와 경부초음파를 실시해야 하고 TgAb가 negative이며 BR인 1.0 ng/mL 미만이면 매년 약복용후의 Tg값 측정과 경부초음파만 실시한다. No BR 일 경우는 sTg가 1.0 ~ 10 ng/mL 사이면 환자는 갑상선호르몬(T4)를 중단한 후 Tg검사를 실시한다. 또한 sTg가 10 ng/mL 이상일 경우 CT나 PET검사를 실시하며 여기에서도 양성 나오면 재수술이나 방사선 요오드치료를 한다. 따라서 갑상선분화암의 추적에서 혈청 Tg농도 측정 의의는 매우 크다. 보통 갑상선 전절제술이나 방사성요오드 치료 후 6~12개월 정도 되면 체내에 남아있는 Tg가 어느 정도 사라지는 시점이 된다.<sup>1),9)</sup> 이때 TSH를 자극 후 Tg를 측정하면 TSH 억제 후 Tg측정보다 정확한 결과를 얻을 수 있다. DTC 환자의 T4 투여 중지 (TSH증가)는 기능 저하로 인한 부작용이 심각하기 때문에 이를 참지 못하는 환자에게는 대체방법으로 recombinant human TSH 주사(Tyrogen 주사)를 투여하고 T4를 복용하면서 검사를 실시한다.<sup>1)</sup> 이 주사는 1회만 보험이 적용되기 때문에 여러 번 실시할 경우 비용적인 문제가 있다. 재발 위험이 낮은 분화갑상선암 환자에서 T4를 복용하면서 Tg측정하는 것만으로도 재발 유무를 확인 할 수 있을지에 대한 기대가 임상에서는 중요시 되어 지고 있다. 또한 진단검사의학과에서 최근에 개발된 IMA는 반응시간이 짧고, 민감도가 뛰어나며, 항체가 보다 안정적으로 표지되는 장점이 있어 핵의학 검사와의 경쟁상대가 되고 있다. 하지만 anti-Tg 자가항체에 대한 간섭이 심해 낮은 범위측정 시 한계가 있다 이에 국내에서 개발된 IRMA법의 UsTg 시약은 변화되고 있는 의료 환경에서 큰 영향력이 있을 것으로 생각된다.

## 결론

혈청 Tg농도의 측정은 RRA 후 잔여 갑상선암을 발견하는데 있어서 민감도와 특이도가 높다. 특히 갑상선호르몬 투여 중지 후 또는 rhTSH 투여 후 측정된 혈청 Tg 농도는 잔여 갑상선암 발견에 있어 가장 예민한 지표이다.<sup>2)</sup> 그런 과정에서 환자에게 갑상선 호르몬 투여 중단은 많은 고통과 부담을 준다. 이 때문에 최근에 UsTg가 임상적으로 중요한 이슈가 되어 진료과에서는 좀 더 민감도가 좋은 검사 결과를 검사실에 요구하고 있다. UsTg 신규검사는 본 연구에서는 현재 사용하고 있는 kit 보다 더 좋은 민감도 결과를 보였다. 또한 갑상선글로불린 자가항체(Anti-TgAb)에 대한 간섭도 확인되지 않았다. 하지만 진료과에서는 재발 위험이 낮은 환자의 T4 호르몬제를 복용하면서 Tg측정에서의 follow up도 지속적으로 이루어져야 할 것이며 추후 IRMA UsTg와 IMA kit 간의 비교실험도 이루어지길 기대해본다. 보다 많은 환자를 대상으로 임상추적검사가 필요할 것이며 다양한 방법의 비교 실험이 충분히 이루어져서 임상에 이용된다면, 분화갑상선암 환자들의 추적 관찰에서 갑상선 호르몬을 중지함으로써 환자가 느끼는 고통을 조금이나마 감소시킬 수 있을 것이다. 따라서 UsTg검사는 갑상선 핵의학 분야에서 유용한 가치가 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- 1) Tae Yong Kim, MD, PhD Postoperative Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer: Use of Thyroglobulin Assay *J Korean Thyroid Assoc* Vol. 5, No. 1, May 2012
- 2) Won Bae Kim, Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer *대한내분비학회지*: 제. 22 권. 제. 3 호. 2007
- 3) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(1):61-74.
- 4) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433-41.
- 5) Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29-40.
- 6) Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1499-501.
- 7) Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6): 988-94.
- 8) Menendez Torre E, Lopez Carballo MT, Rodriguez Erdozain RM, Forga Llenas L, Goni Iriarte MJ, Barberia Layana JJ. Prognostic value of thyroglobulin serum levels and 131I wholebody scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004;14(4):301-6.
- 9) Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):175-8.
- 10) Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(3):249-52.