

Original Article

## 측정법에 따른 갑상선자극호르몬 결합억제면역글로블린(TBII)의 임상적 유용성 검토

서울대학교병원 핵의학과  
박희원 · 신희정 · 김태훈 · 노경운 · 김현주

### Clinical Usefulness of Thyrotropin Binding Inhibitor Immunoglobulin (TBII) Assay by the Comparative Method

Hee Won Park, Hee Jung Shin, Tae Hoon Kim, Gyeong Woon Noh, Hyun Joo Kim  
Departments of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Detection of TSH-binding inhibitor immunoglobulin (TBII) in patients with hyperthyroidism is an important result of Graves' disease (GD) and hyperthyroidism treatment. This has been made out an inspection by commercial radio-receptor assays. To increase the sensitivity and the specificity of the assay, many results of the assay were reported. In this study we evaluated the clinical usefulness of TBII assays by the Comparative method. **Material and Methods:** We were measured by using healthy control group (n=30, male=20, female=10) of Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center from January to March in 2009. Similarly, We were measured by using hyperthyroid (TSH<0.05  $\mu$ U/mL, FT4>1.80 ng/dL) experimental group (n=58, male=14, female=44) of division of endocrinology and metabolism department of internal medicine Seoul National University Hospital from January to March in 2009. We made a comparative study of each two assays from the first generation to the third generation. We were used of TSAb assay as a measurement of GD diagnostic technique. **Results:** The specificity of healthy control group was 100% according to the generation. (Specificity=100%, n=30) The sensitivity of hyperthyroid experimental group were the first generation RSR<math>\leq 79.3\%</math> (n=58), RSR<math>> 51.7\%</math> (n=58), the second generation RSR-CT (93.1%, n=58), BRAHMS-CT (98.3%, n=58), the third generation ELISA (94.6%, n=56), ECLIA (97.7%, n=58) and TS-Ab<math>\leq 93.5\%</math> (n=46). **Conclusion:** We were used of TSAb assay as a measurement of GD diagnostic technique, The result of data showed a high correlation between the third generation TBII assay and the second generation TBII assay ( $R^2=0.923$ ). Instead of the first generation assay, the second generation assay can be more useful in clinical diagnosis. (**Korean J Nucl Med Technol 2009;13(3):175-180**)

**Key Words :** TBII, TS-Ab, RRA, ECLIA, Graves' disease

## 서 론

갑상선기능항진증을 나타내는 환자 중 그레이브스병과 무통성 갑상선염이나 아급성 갑상선염으로 그레이브스병과는 다른 파괴성 갑상선 기능 항진증을 보이는 환자를 진단하기

위해 임상에서는 갑상선자극호르몬 결합억제면역글로블린 (thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin: TBII)을 측정하고 있다. 또한 항갑상선제 치료 후 재발유무를 예측하기 위해 측정하기도 한다. 다른 측정법인 갑상선자극항체 (thyroid stimulating antibody: TS-Ab)를 측정하기도 하지만 상대적으로 방법이 복잡하고 시간과 비용이 많이 들기 때문에 통상적으로 간편한 TBII의 측정이 현재 임상적으로 널리 이용되고 있다.

TBII를 측정함에 있어 본원에서는 지금까지 1세대 liquid phase (RIA Precipitate) 측정법을 사용하였다. 1세대 liquid phase 측정법이 개발된 이후 예민도가 높아진 다음 세대별

- Received: August 10, 2009, Accepted: September 9, 2009.
- Corresponding author: Hee Won Park  
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital,  
101 Daehang-ro (28 Yongeong-dong), Jongno-gu, Seoul, 110-744,  
Korea  
Tel: +82-2-2072-2537, Fax: +82-2-745-7690  
E-mail: ekdrms98@dreamwiz.com

측정법이 다양하게 개발되었다.

따라서 TBII 측정법의 세대별 임상적 유용성을 검토해 보  
고자 한다.

## 측정대상 및 방법

### 1. 측정대상

2009년 1월에서 3월까지 본원 강남건강증진센터에 내원한 환자 중 TSH, Free T4, Microsome Ab 측정값이 정상범위에 드는 30명(남자 20명, 여자 10명)을 대조군으로 하였다. 또한 2009년 1월에서 3월까지 본원 내분비내과에 내원한 환자 중 TSH <0.05  $\mu$ IU/mL, Free T4 >1.80 ng/dL인 갑상선기능항진 증 진단을 받은 58명(남자14명, 여자44명)을 실험군으로 하였다.

### 2. 방법

1960년대 Berson과 Yalow에 의해서 RIA (Radioimmunoassay) 검사가 개발되면서 면역 검사는 비약적인 발전을 하였다. 체내에 존재하는 항원 또는 항체를 검출하기 위해 검사 시약에 반응할 수 있는 항체 또는 항원을 넣되, 이를 인지할 수 있는 표식자(Indicator)를 함께 반응시켜야만 했다. RIA는 바로 이 표식자로 방사성동위원소를 사용한 것으로 측정감도가 우수하다.

이후 1970년대에 표식자를 효소로 대체한 EIA (Enzyme immunoassay) 검사법이 소개되었으며, 80년대 초까지 광범위하게 사용되며 자동화기기로도 개발되었다. 주로 사용된 효소로는 POD, ALP, galactosidase를 사용하였고, avidin-biotin이라는 증폭장치를 사용함으로써 감도를 향상시켰다.

그 이후 표식자가 형광물질(Fluorescence)로 대체된 FIA 검사법이 개발되었고, 1990년대에는 표식자로 화학발광물질

(Luminescence)을 사용하는 CLIA 검사법이 사용되었는데 화학발광반응은 화학 복합물질이 여기상태에서 기저상태로 이동하면서 빛을 방출하면서 이루어진다. 감도 및 특이도 증가 하였지만, 시약의 안정성이 낮은 단점이 있다.

가장 최근에 ECLIA (Electro-Chemiluminescence immunoassay)검사법이 소개되었는데 전기적 화학발광법으로 시약이 안정하고 반응속도가 매우 빠르며, photon을 이용한 측정으로 민감도와 특이도가 높아졌으며, 측정 범위가 매우 넓은 장점이 있다. 사용된 화학발광물질은 ruthenium인데, 기존의 화학발광법은 단순히 화학 복합물질이 여기상태에서 기저상태로 이동하면서 빛을 방출하면서 이루어지는데 반해, ECLIA 검사법은 반드시 2 volts의 전기를 걸어줘야만 반응이 일어나게 되므로 감도가 높아지고, 시약 안정성도 나아졌다.

따라서 다양한 측정법을 이용하여 세대별로 1세대에서 3세대까지 각각 2가지 종류의 키트를 사용하여 TBII를 측정하였으며, 확진 검사로 TS-Ab를 측정하였다.

- ① 1세대 liquid phase (RIA Precipitate)
  - RSR사 without calibrator
  - RSR사 with calibrator
- ② 2세대 solid phase (RIA coating tube)
  - RSR사 coating tube
  - BRHAMS사 coating tube
- ③ 3세대 ELISA , ECLIA
  - RSR사 ELISA
  - ROCHE ECLIA 자동화기기
- ④ Bioluminescent assay : TS-Ab 측정

## 결 과

대조군을 대상으로 각 세대별 측정법의 특이도는 1세대 RSR (cal.) <U/L> (100%, n=30), 2세대 RSR-CT <U/L> (100%, n=30), BRAHMS-CT <U/L> (100%, n=30), 3세대 ELISA

Table 1. Specificity (%)

RSR(%)	RSR cal.	RSR-CT	BRHAMS-CT	ELISA	ECLIA	TS-AB (%)
100%	100%	100%	100%	100%	-	-
(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=30)		

Table 2. Sensitivity(%)

RSR(%)	RSR cal.	RSR-CT	BRHAMS-CT	ELISA	ECLIA	TS-AB (%)
79.3%	51.7%	93.1%	98.3%	94.6%	97.7%	93.5%
(n=58)	(n=58)	(n=58)	(n=58)	(n=56)	(n=43)	(n=46)

<U/L> (100%, n=30) 이었으며, 모두 양호한 결과를 보였다 (Table 1).

실험군을 대상으로 각 세대별 측정법의 민감도는 TS-Ab 확진 검사로 기준 했을때, 1세대 RSR(%) (79.3%, n=58), RSR (cal.) <U/L> (51.7%, n=58), 2세대 RSR-CT <U/L> (93.1%, n=58), BRAHMS-CT <U/L> (98.3%, n=58), 3세대 ELISA <U/L> (94.6%, n=56), ECLIA <U/L> (97.7%, n=58), TS Ab(%) (93.5%, n=46) 이었으며, 2세대 BRAHMS-CT의 민감도가 가장 높게 나타났다(Table 2).

SPSS 17.0 version 을 이용하여 측정법간의 상관분석과 각 세대별 측정법의 상관분석을 시행하였다.

측정법 간의 상관분석 결과는 TS-Ab를 확진 검사로 기준 했을때 1세대 RSR (%)와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.893$ 으로 나타났다. 1세대 RSR(cal.) <U/L>와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.858$ 로 나타났다. 2세대 RSR-CT <U/L>와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.815$ 로 나타났다. 2세대 BRAHMS-CT <U/L>와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.923$ 으로 나타났다. 3세대 ELISA <U/L>와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.830$ 으로 나타났다(Fig. 1-9). 따라서 3세대 ECLIA를 기준으

로 실시한 상관분석 결과 2세대 BRAHMS-CT이 가장 높은 상관성을 보였다(Table 4).

각 세대별 측정법의 상관분석 결과는 다음과 같다. 1세대 RSR(%)와 RSR (cal.) <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.839$ 으로 나타났다. 2세대 RSR-CT <U/L>와 BRAHMS-CT <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.879$ 으로 나타났다. 3세대 ELISA <U/L>와 3세대 ECLIA <U/L>의 상관계수는  $R^2=0.830$ 으로 나타났다 (Fig. 10-12). 그러므로 각 세대별 측정법의 상관분석 결과 2세대 RSR-CT와 BRAHMS-CT가 가장 높은 상관성을 보였다(Table 5).

## 고 찰

사람의 TSH 수용체 유전자가 클로닝되어 아미노산 염기 서열이 알려지면서 사람 TSH 수용체를 대량으로 생산할 가능성이 열리게 되었다. 이런 단일 클론 항체들은 TSH 수용체 구조를 밝히는 연구에 이용되었을 뿐 아니라 TBII 측정법에도 중요한 전기를 마련하였다. 즉 몇몇 TSH 수용체에 대한 단일 클론 항체들은 수용체에 대한 결합 친화도가 상당히 높아서 TSH 수용체 단백질을 플라스틱 표면에 고정시킬 수 있

Table 3. Kit insert reference

	RSR (%)	RSR cal.	RSR-CT	BRAHMS-CT	ELISA	ECLIA	TS-AB (%)
Sensitivity	62%	62%	86%	98.8%	95%	98.8%	-
Specificity	100%	100%	100%	99.6%	100%	100%	-

Table 4. 측정법간의 상관분석

n	X	Y	R2
58	ECLIA	RSR (%)	0.893
		RSR (cal.)	0.858
		RSR-CT	0.815
		BRHAMS-CT	0.923
		ELISA	0.830
	ELISA	RSR (%)	0.827
		RSR (cal.)	0.737
		RSR-CT	0.649
		BRAHMS-CT	0.783

Table 5. 각 세대별 측정법의 상관분석

n	X	Y	R2
58	RSR (%)	RSR (cal.)	0.839
	BRAHMS CT	RSR CT	0.879
	ECLISA	ELISA	0.830

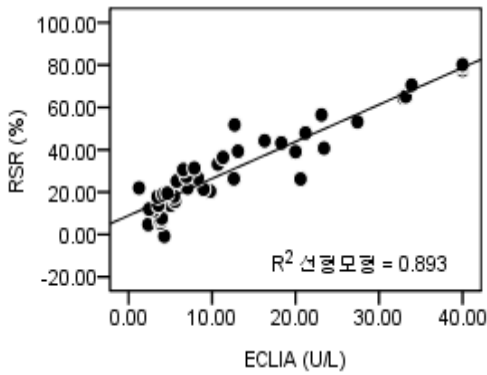


Fig. 1. RSR(%)과 ECLIA의 상관분석.

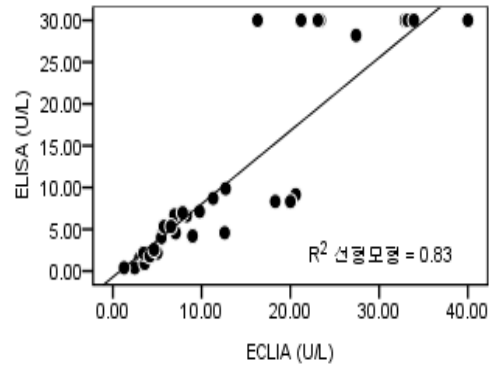


Fig. 5. ELISA와 ECLIA의 상관분석.

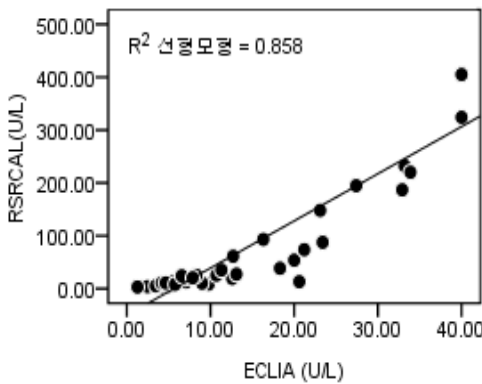


Fig. 2. RSR (cal.)과 ECLIA의 상관분석.

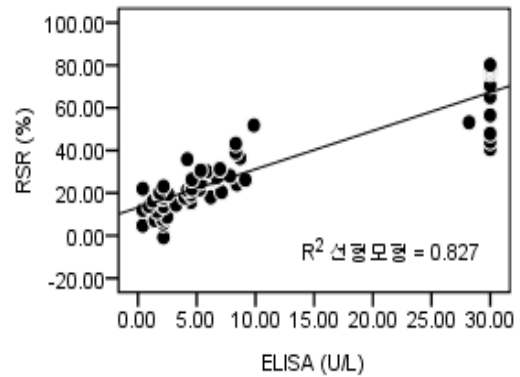


Fig. 6. RSR(%)과 ELISA의 상관분석.

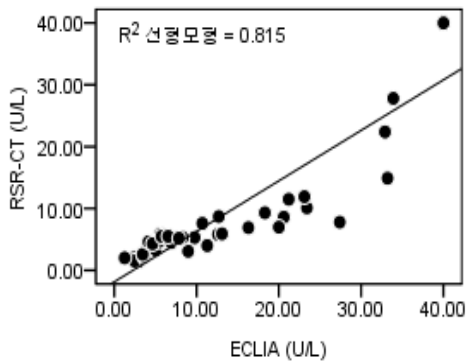


Fig. 3. RSR-CT와 ECLIA의 상관분석.

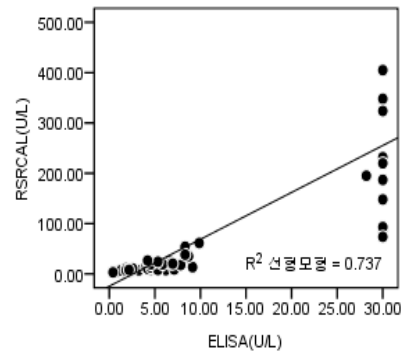


Fig. 7. RSR (cal.)과 ELISA의 상관분석.

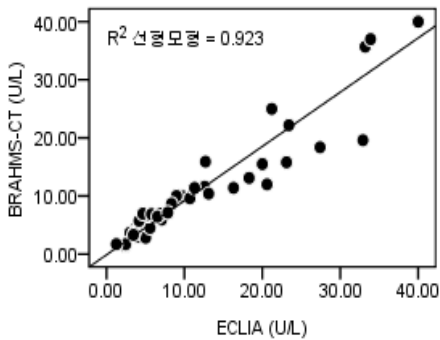


Fig.4. BRAHMS-CT와 ECLIA의 상관분석.

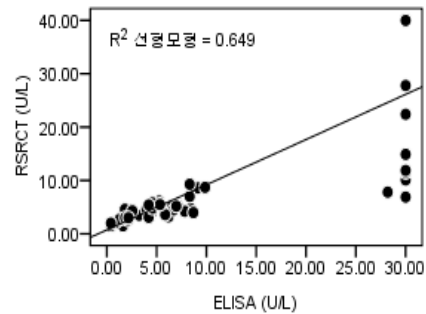


Fig. 8. RSR-CT와 ELISA의 상관분석.

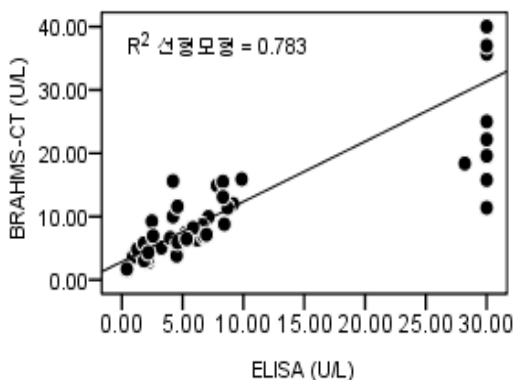


Fig. 9. BRAHMS-CT와 ELISA의 상관분석.

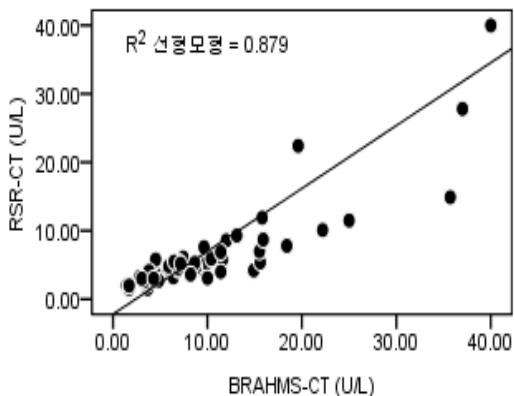


Fig. 11. 2세대 BRAHMS-CT와 RSR-CT의 상관분석.

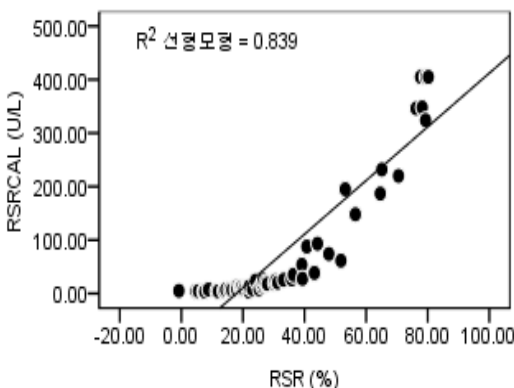


Fig. 10. 1세대 RSR(%)과 RSR(cal.)의 상관분석.

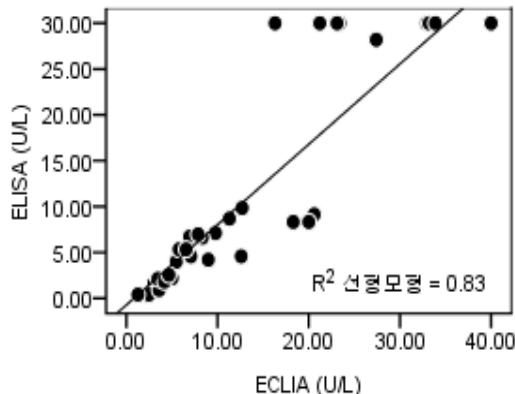


Fig. 12. 3세대 ECLIA와 ELISA의 상관분석.

는 소위 “capture antibody”로 사용될 수 있었고, 이는 2세대 TBII 측정법의 근간이 되었다. 기존의 방법과는 달리 고체 표면에서 항체-항원 결합을 시키는 방식이라서 “solid phase” 측정법이라 불리운다. 이는 TBII 측정의 예민도나 특이도가 사람 TSH 수용체를 이용하는가, 돼지 TSH 수용체를 이용했는가 하는 차이보다는, 측정방법이 liquid phase 인지 또는 solid phase 인지 여부가 더 중요한 요인으로 작용한다고 생각된다. 따라서 기존의 1세대 liquid phase TBII 측정법에 비하여 solid phase 측정법을 이용한 2세대 측정법은 진단 예민도가 향상되었다. 마찬가지로 3세대 측정법 역시 예민도와 특이도 면에서 우수성을 나타내고 있다.

1세대 TBII 측정법을 이용할 경우 갑상선기능 항진증을 가진 치료 전 그레이브스병 환자의 60~90%에서 TBII가 양성으로 나타나며, 항갑상선제 치료에 따라 역가가 감소하고, 항갑상선제 치료 종료 시점의 TBII 활성이 조기재발(2년 내) 여부를 예측하는데 양성예측률과 음성예측률은 50~70% 정도로 알려져 왔다. 그러나 세대별 측정법의 항갑상선제 치료 종료 후 재발을 예측하는 능력에 대한 임상적 유용성은 추후 좀 더 정확한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 결론

갑상선자극호르몬 결합억제면역글로블린 측정법의 세대별 검토 결과 TS-Ab(%)를 확진 검사로 기준했을 때 3세대 ECLIA에 대해 2세대 BRAHMS-CT 측정법이 가장 높은 상관성을 보였다( $R^2=0.923$ ).

따라서 기존에 사용했던 1세대 측정법을 대신하여 2세대 측정법을 사용함으로써 보다 정확하고 신속한 결과보고에 유용할 것으로 판단된다.

## 요약

**서론 :** 갑상선 기능 항진을 보이는 환자를 대상으로 항갑상선제 치료후 재발유무를 예측하거나 정확한 그레이브스병을 진단하기 위해 임상에서는 갑상선자극호르몬 결합억제면역글로블린을 측정하는데 지금까지 1세대 liquid phase (RIA Precipitate)를 사용하였다. 그 후 예민도가 높아진 다음 세대 측정법이 다양하게 개발되었으며 실제 임상적 유용성이 보고되었다. 따라서 세대별 갑상선자극호르몬 결합억제면역글로

블린 측정법 임상적 유용성 검토해 보고자 한다.

**실험재료 및 방법** : 2009년 1월에서 3월까지 본원 강남건 강증진센터에 내원한 환자 중 TSH, FT4, Microsome Ab 측정값이 정상범위에 드는 30명 (남자 20명, 여자 10명)을 대조군으로 하였다.

마찬가지로 2009년 1월에서 3월까지 본원 내분비내과를 내원한 환자 중 TSH<0.05  $\mu$ IU/mL, FT4>1.80 ng/dL인 갑상선기능항진증 진단을 받은 58명 (남자14명, 여자 44명)을 실험군으로 하였다.

측정법은 각 세대별로 1세대에서 3세대까지 각각 2가지 종류의 시약을 사용하였으며, 확진 검사로 TS-Ab 검사를 실시하였다.

**결과** : 대조군을 대상으로 각 세대별 측정법의 특이도를 확인하였다. (Specificity=100%, n=30) 실험군에서 민감도는 1세대 RSR<math>\%> (79.3\%, n=58), 1세대 RSR<math>\text{cal.}> (51.7\%, n=58), 2세대 RSR-CT (93.1%, n=58), 2세대 BRAHMS-CT (98.3%, n=58), 3세대 ELISA (94.6%, n=56), 3세대 ECLIA (97.7%, n=58), TS-Ab<math>\%> (93.5\%, n=46)이었다.

**결론** : 갑상선자극호르몬 결합억제면역글로불린 측정법의 세대별 검토 결과 TS-Ab(%)를 확진 검사로 기준했을 때 3세

대 ECLIA에 대해 2세대 BRAHMS-CT 측정법이 가장 높은 상관성을 보였다( $R^2=0.923$ ). 따라서 기존에 사용했던 1세대 측정법을 대신하여 2세대 측정법을 사용함으로써 보다 정확하고 신속한 결과보고에 유용할 것으로 판단된다.

## REFERENCES

1. 김원배 : 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(TBII) 측정법의 임상적 이용. *대한내분비학회지* 2008;23:174-178.
2. 허정은, 석지혜, 김미경, 최임정, 손석만, 김인주, 김용기 : 그레이브스병 환자에게서 유전자재조합 사람 TSH 수용체를 이용한 2세대 TSH 결합억제 면역글로불린 측정법의 임상적 이용. *대한내분비학회지* 2008;23:179-185.
3. Catherine Massart, Re'my Sapin, Jacqueline Gibassier, Arnaud Agin and Miche'le d'Herbomez: Intermethod variability in TSH-receptor antibody measurement: Implication for the diagnosis of Graves disease and for the follow-up Graves ophthalmopathy. *Clinical Chemistry* 2009;55:183-186.
4. J. Meller, A. Jauho, M. Hu"fner, S. Gratz and W. Becker: Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: Reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay. *THYROID* Volume 10:1073-1079, 2000.
5. 안재익, 유근영: 의학·보건학 통계분석.