

갑상선분화암 환자에서 방사성요오드 치료 전 적절한 저요오드식이 평가를 위한 혈중 요오드 측정의 유용성 평가

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과

손서영, 김혜정, 장혜원, 김선욱, 정재훈

Usefulness of Measurement of Serum Iodine Level to Assess the Appropriate Low Iodine Diet Preparation

Seo Young Sohn, Hye Jeong Kim, Hye Won Jang, Sun Wook Kim and Jae Hoon Chung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background and Objectives: Low-iodine diet (LID) is generally recommended prior to radioactive iodine (RAI) therapy to increase RAI uptake. Recently, we suggested spot urine iodine/creatinine (I/Cr) ratio as a good alternative method replacing measurement of 24 hr urine iodine excretion for the evaluation of appropriate LID preparation. In next step, we studied to evaluate the usefulness of serum iodine concentration comparing with urine iodine concentration and urine I/Cr ratio to assess LID preparation status. **Materials and Methods:** We prospectively measured serum iodine concentration, spot urine iodine concentration, and urine I/Cr ratio in 419 patients with differentiated thyroid carcinoma undergoing LID. Appropriate LID preparation was defined as urine I/Cr ratio less than 66.2 ug/gCr. **Results:** There were significant correlations between serum iodine and the spot urine iodine concentrations or urine I/Cr ratio; the correlation coefficient was 0.51 for urine iodine concentration and 0.62 for I/Cr ratio ($p < 0.001$). Calculated R^2 after log-log transformation was 0.45 for I/Cr ratio. The cutoff value of serum iodine concentration was 20.4 ug/L (sensitivity 79.3%, specificity 81.5%) for the evaluation of appropriate LID. **Conclusion:** Measurement of serum iodine concentration may be useful as an adjunct parameter for assessing LID preparation, but its sensitivity and specificity were relatively low compared to the urine I/Cr ratio.

Key Words: Iodine, Thyroid carcinoma

서론

대부분의 갑상선분화암 환자들은 갑상선전절제술 후에 잔여 갑상선조직과 숨어있는 미세암조직을 제거하기 위해 방사성요오드 치료를 받게 된다.^{1,2)} 방사성요

오드의 섭취를 증가시키기 위해서는 혈중 TSH 농도의 증가 외에 체내 요오드 농도를 감소시키는 전처치가 필요하며, 저요오드식이를 통하여 체내 요오드 농도를 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 따라서 갑상선분화암 치료 권고안에서 방사성요오드의 섭취를 증가시키기 위해 방사성요오드 투여 1-2주 전부터 1일 50 ug 미

Received January 19, 2012 / Revised 1st March 28, 2012, 2nd April 11, 2012 / Accepted May 9, 2012

Correspondence: Jae Hoon Chung, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3434, Fax: 82-2-3410-3849, E-mail: thyroid@skku.edu

This study was supported by the Korean Thyroid Association-Hanmi Pharm Co. Research Grant (2010) and the Research Grant Number CB-2011-03-02 of the Korean Foundation for Cancer Research.

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

만으로 요오드섭취를 제한할 것을 권장하고 있다.⁵⁻⁸⁾

적절한 저요오드식이 상태를 평가하기 위한 방법으로 24시간 요중 요오드 배설량을 측정하는 것이 가장 정확한 방법으로 알려져 있으나, 24시간 소변 수집의 불편함이 크다는 단점이 있다.⁹⁻¹¹⁾ 최근에 저자들은 24시간 소변의 요오드 측정 대신 무작위 소변의 요오드/크레아티닌 비(urine iodine/creatinine ratio)의 측정이 적절한 저요오드식이 상태를 평가할 수 있는 유용한 지표가 될 수 있음을 보고한 바 있다.¹²⁾

저자들은 방사성요오드 투여 직전 환자에서 혈액을 채취하여 혈중 TSH 농도 등을 측정하므로 이때 저요오드식이 평가를 위한 소변 채취 대신 혈액을 채취하여 이를 대신할 수 있을 것이라는 생각을 하게 되었다. 현재까지 혈중 요오드 농도와 소변 요오드 농도의 상관관계 및 혈중 요오드 농도 측정이 소변 요오드 농도 측정을 대신하여 저요오드식이 상태를 평가할 수 있는지에 대하여는 보고된 바가 없었다. 저자들은 본 연구에서 요중 요오드 농도와 혈중 요오드 농도 간의 상관관계를 분석하고, 혈중 요오드 농도를 저요오드식이 상태를 평가할 수 있는 지표로 사용할 수 있는지 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

2009년 1월부터 2011년 2월까지 갑상선유두암으로 갑상선전절제술 후 방사성요오드 치료 또는 진단적 스캔 검사를 받기 위해 내원한 419명(남자 101명, 여자 318명, 평균연령 47.5±0.6세)의 환자들을 대상으로 하였다.

환자들은 방사성요오드 투여 4주 전부터 levothyroxine (T4) 투여를 중단하고, 첫 2주 동안은 liothyronine (T3)으로 대체하여 복용하였으며, 마지막 2주 동안 T3 복용도 중단하였다. 환자들은 방사성요오드 투여 전 1주간의 철저한 요오드 제한 식이를 하도록 2주간 동안 교육을 받았다. 최근 저자들이 보고한 바에 따라 적절한 저요오드식이 상태는 요중 요오드/크레아티닌(I/Cr) 비가 66.2 ug/gCr 이하인 경우로 정의하였다.¹²⁾

환자들은 방사성요오드 투여 전 최소 8시간 이상 금식하도록 하였고, 당일 아침 소변 수집과 채혈을 하여 단회뇨(spot urine)의 요중 요오드 농도와 크레아티닌 농도 측정, 그리고 혈중 요오드 농도를 측정하였다.

혈중 요오드 및 요중 요오드 농도, 요중 크레아티닌 농도의 측정

혈중 요오드 농도와 요중 요오드 농도는 Agilent 7500ce 장비(Agilent Technologies, Inc., Tokyo, Japan)를 이용하여 inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)법으로 측정하였다. ICP-MS법의 요오드 농도 측정범위는 3-2000 ug/L이며, 일내 정밀도는 0.3-1.2%, 일중 정밀도는 1.4-3.3%이다. 요오드화물(iodide) 표준 물질로 요오드화 칼륨(potassium iodide, KI) 166 g/mol (Samchun Chemical Co. Ltd., Seoul, Korea)을 사용하였다. ICP-MS는 최저 정량한계가 낮고 측정범위가 넓은 방법으로 요오드 농도 분석을 하는 데 있어 현재까지 가장 정밀하고 정확한 방법으로 알려져 있다.¹³⁾ 요중 크레아티닌 농도는 Cobas Integra 800 장비(Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)를 이용하여 측정하였다.

통계분석

혈중 요오드 농도와 단회뇨의 요오드 농도의 상관관계 및 혈중 요오드 농도와 단회뇨의 I/Cr 비의 상관관계를 Spearman 상관분석을 통해 분석하였다. 선형회귀(linear regression) 분석방법을 사용하여 회귀방정식과 결정계수 R²를 구하였다. 적절한 저요오드식이 상태를 정의하는 혈중 요오드 농도의 기준치(cutoff value)를 구하기 위하여 receiver operating characteristic (ROC) 분석을 사용하였다. 모든 통계분석은 PASW 18.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 분석하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다. 혈중 요오드 농도, 요중 요오드 농도 및 I/Cr 비는 중앙값으로 표시하였다.

결 과

요오드제한식이 환자의 혈중 및 요중 요오드 농도 분석

요오드제한식을 시행한 갑상선유두암 환자 419명의 혈중 요오드 농도, 요중 요오드 농도 및 I/Cr 비의 중앙값(범위)은 각각 16 (4.6-142.8) ug/L, 34.2 (3.5-2481) ug/L, 37.7 (5.9-2019.2) ug/gCr이었다.

혈중 요오드 농도와 요중 요오드 농도 또는 요중 I/Cr 비의 상관관계

혈청 요오드 농도와 요중 요오드 농도의 상관관계수는 r=0.51로 유의한 상관관계를 보였다(p<0.001). 또한

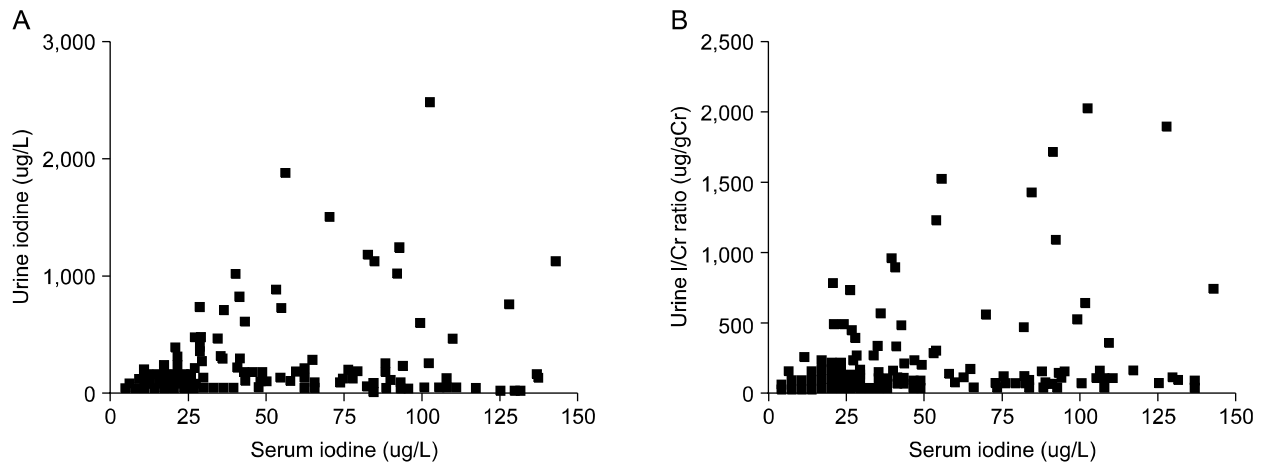


Fig. 1. The relationship between serum iodine and urine iodine levels. (A) Serum iodine levels were significantly correlated with spot urine iodine levels ($r=0.51$, $p<0.001$). (B) Serum iodine levels were significantly correlated with spot urine I/Cr ratio ($r=0.62$, $p<0.001$).

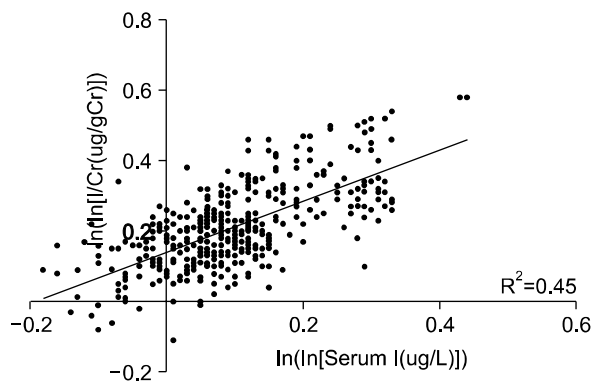


Fig. 2. The relationship between serum iodine level and urine I/Cr ratio after log-log transformation. R^2 was calculated by linear regression analysis.

혈중 요오드 농도와 요중 I/Cr 비의 상관관계수는 $r=0.62$ 로 유의한 상관관계를 보였다($p<0.001$, Fig. 1). 정규분포를 얻기 위해 혈중 요오드 농도와 요중 I/Cr비 변수에 각각 log-log 변환을 시행한 후에 R^2 값을 구한 결과, $R^2=0.45$ 로 나타났으며(Fig. 2), 두 변수 사이의 회귀방정식을 다음과 같이 얻을 수 있었다.

$$\text{Log}(\text{Log}[\text{Urine I/Cr ratio}(\text{ug/gCr})]) = 0.14 + 0.73 \times \text{Log}(\text{Log}[\text{Serum I}(\text{ug/L})])$$

적절한 저요오드식이 상태를 결정하기 위한 혈중 요오드 농도 기준치(cutoff value)의 설정

적절한 저요오드식이 상태를 요중 I/Cr 비율 66.2 ug/gCr 이하로 정의하였을 때, 이에 상응하는 혈중 요오드 농도 기준치를 구하기 위하여 ROC 곡선을 구하

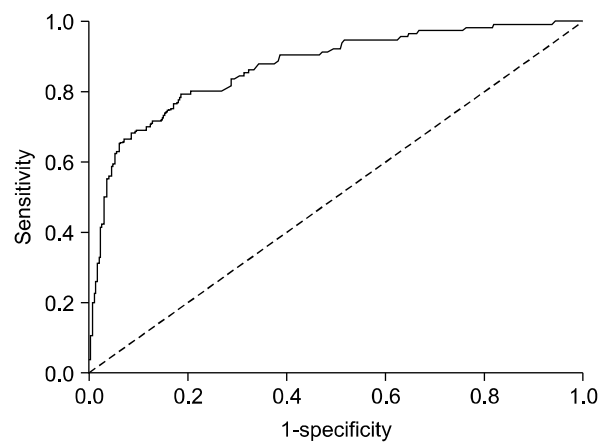


Fig. 3. Receiver-operating characteristic (ROC) analysis to determine the cutoff value of serum iodine for suggesting appropriate low-iodine diet. The area under the curve (AUC) values for serum iodine level was 0.871 (95% confidence interval, 0.832–0.911). The cutoff value of serum iodine level was 20.4 ug/L (sensitivity 79.3%, specificity 81.5%, $p<0.001$).

였다. AUC는 0.871 (95% confidence interval, 0.832–0.911)이었다. 혈중 요오드 농도의 기준치가 20.4 ug/L일 때 민감도와 특이도가 각각 79.3%, 81.5%이었다(Fig. 3).

고 찰

갑상선분화암 환자에서 수술 후 방사성요오드 치료를 할 때, 체내의 요오드 결핍상태가 방사성요오드의 흡수에 많은 도움이 된다.¹⁴⁾ 방사성요오드 치료 전 요오드제한식이의 이론적 근거는 체내의 요오드 농도를 고갈시켜 잔여 갑상선 세포 또는 갑상선암세포의 소독

요오드 동반수송체(sodium iodine symporter)의 발현을 증가시켜 방사성요오드의 섭취를 증가시키는 데에 있다.^{14,15)} 따라서 대부분의 갑상선암 진료 권고안에서는 방사성요오드 치료를 시작하기 전 1-2주간의 요오드제한식을 하도록 권장하고 있다.⁵⁻⁸⁾

섭취한 요오드의 90% 이상이 소변으로 배설되기 때문에 요중 요오드 농도 측정이 요오드 섭취상태를 잘 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 여러 연구에서 무작위 소변의 요오드 농도 측정이 요오드 섭취상태를 반영하는 지표로 제안된 바가 있으나, 소변량이 하루 1 L 이상인 경우 요중 요오드 배설량을 과소평가할 수 있으며, 검체 채취의 시점에 따라 일중 또는 일간 변동성이 있다는 문제점이 있다.^{17,18)} 현재까지 24시간 소변 수집을 통한 요중 요오드 배설량을 측정하는 것이 요오드 섭취상태를 반영하는 가장 정확한 방법으로 알려져 있다. 그러나 24시간 소변 수집의 어려움과 불편함이 실제 적용하기가 어려운 단점이 있다.⁹⁻¹¹⁾ 최근에 저자들은 단회뇨를 이용한 I/Cr 비가 24시간 요중 요오드 배설량과 높은 상관관계($r=0.773$)를 보인다고 보고한 바 있다.¹²⁾ 단회뇨 I/Cr비 66.2 ug/gCr 이하를 적절한 저요오드식이 상태로 평가할 때 민감도 96%, 특이도 84%로 나타나, 임상에서 유용하게 사용할 수 있음을 보고하였다.¹²⁾ 그러나, 무작위 소변에서 측정한 Cr 농도 자체도 일중 변동성이 크고, 영양상태에 영향을 받을 수 있다는 단점이 있다.^{11,19)}

본 연구에서는 저요오드식이 상태를 평가하는 지표로서의 혈중 요오드 농도 측정의 유용성에 대하여 평가해보고자 하였다. 환자들은 방사성요오드 투여 전 무작위 요중 I/Cr비 및 혈중 요오드 농도 측정을 시행하였고, 요중 I/Cr비가 66.2 ug/gCr 이하인 경우 요오드 제한식이 적절한 것으로 정하였다. 본 연구결과 혈중 요오드 농도는 요중 요오드 농도 및 I/Cr 비와 유의한 상관관계를 보였으나, ROC 분석에서 혈청 요오드 농도 20.4 ug/L을 기준치(cutoff value)로 정하여 저요오드식이의 적절성을 평가하였을 때, 민감도와 특이도가 각각 79.3%, 81.5%로 나타났다.

본 연구의 제한점으로는 방사성요오드 투여 전 24시간 소변 요오드 배설량을 측정하지 못하여, 혈중 요오드 농도와 24시간 소변 요오드 배설량의 상관관계 대신, 혈중 요오드와 요중 I/Cr 비의 상관관계를 분석하여 혈중 요오드 농도 측정의 유용성을 평가한 것이다. 혈중 요오드 농도는 임상적인 유용성이 보고된 바 있는 요중 I/Cr비와의 상관관계가 비교적 약하고, 저요오드식이 상태를 평가할 때 민감도, 특이도가 80% 정도

로 임상적인 유용성은 요중 I/Cr비의 측정보다 다소 떨어지는 것으로 보인다.

본 연구에 참여한 저요오드식이를 시행한 갑상선암 환자의 요중 요오드 농도의 중앙값은 34 ug/L, 요중 I/Cr비의 중앙값은 38 ug/gCr으로 2007년도 WHO에서 발표한 요오드 평가법 상 중등도 요오드결핍(중앙값, 20-49 ug/L) 상태에 있었으며,²⁰⁾ 대부분 환자에서 요오드제한식이 제대로 시행되었음을 알 수 있었다. 아직 논문으로 발표하지 않았지만 본원에서 최근 시행한 정상식이를 시행한 정상 성인의 요중 요오드 농도의 중앙값은 407 ug/L으로 미국 168 ug/L, 중국 198 ug/L, 덴마크 87 ug/L보다도 훨씬 더 높았으며, 요오드섭취가 많은 지역으로 알려진 일본 606 ug/L보다는 다소 낮았다.^{10,21-23)} 따라서 요오드섭취가 풍부한 우리나라에서는 더욱 엄격한 요오드제한식이 필요할 것으로 예상된다. 또한 우리나라처럼 요오드섭취가 많은 지역에서 요오드제한식이 방사성요오드 치료의 장기적인 예후에 미치는 영향에 대한 연구도 아울러 필요할 것으로 생각한다.

결론

본 연구결과 요오드제한식이를 시행한 갑상선분화암 환자에서 혈중 요오드 농도는 요중 요오드 농도와 유의한 상관관계를 보였다. 그러나, 혈중 요오드 농도 측정을 저요오드식이 상태를 평가하는 지표로 사용할 때 단회뇨의 I/Cr 비의 측정과 비교하여 임상적인 유용성은 낮은 것으로 나타났다. 따라서 혈중 요오드 농도 측정이 저요오드식이 상태를 평가하는 지표로 요중 요오드 측정을 대신하기는 어려울 것으로 보이며, 보조적인 지표로 임상에서 사용하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

중심 단어: 요오드, 갑상선암.

References

- 1) Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. *Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89(8):3668-76.
- 2) Mazzaferri EL. *Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma.* Thyroid 1997;7(2):265-71.
- 3) Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, et al. *Low iodine diet in I-131 ablation of*

- thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983;8(3):123-6.
- 4) Pluijmsen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(4):428-35.
- 5) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16(2):109-42.
- 6) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
- 7) Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115(16):3801-7.
- 8) Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10):1941-59.
- 9) Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(5):401-7.
- 10) Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, Nygaard B, Perrild H. Age- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(4):361-3.
- 11) Andersson M, Takkouche B, Egli I, Allen HE, de Benoist B. Current global iodine status and progress over the last decade towards the elimination of iodine deficiency. *Bull World Health Organ* 2005;83(7):518-25.
- 12) Kim HK, Lee SY, Lee JI, Jang HW, Kim SK, Chung HS, et al. Usefulness of iodine/creatinine ratio from spot-urine samples to evaluate the effectiveness of low-iodine diet preparation for radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(1):114-8.
- 13) Macours P, Aubry JC, Hauquier B, Boeynaems JM, Goldman S, Moreno-Reyes R. Determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22(2):162-5.
- 14) Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on ¹³¹I therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol* 1975; 64(3):30P.
- 15) Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, Gervy C, Maenhaut C, Dumont JE, et al. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1997;131(2):195-203.
- 16) Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem* 2002;35(8):575-9.
- 17) Thomson CD, Smith TE, Butler KA, Packer MA. An evaluation of urinary measures of iodine and selenium status. *J Trace Elem Med Biol* 1996;10(4):214-22.
- 18) Konno N, Yuri K, Miura K, Kumagai M, Murakami S. Clinical evaluation of the iodide/creatinine ratio of casual urine samples as an index of daily iodide excretion in a population study. *Endocr J* 1993;40(1):163-9.
- 19) Zimmermann MB. Iodine requirements and the risks and benefits of correcting iodine deficiency in populations. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22(2):81-92.
- 20) World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
- 21) Caldwell KL, Maxwell CB, Makhmudov A, Pino S, Braverman LE, Jones RL, et al. Use of inductively coupled plasma mass spectrometry to measure urinary iodine in NHANES 2000: comparison with previous method. *Clin Chem* 2003;49(6 Pt 1):1019-21.
- 22) Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1612-7.
- 23) Ishigaki K, Namba H, Takamura N, Saiwai H, Parshin V, Ohashi T, et al. Urinary iodine levels and thyroid diseases in children; comparison between Nagasaki and Chernobyl. *Endocr J* 2001;48(5):591-5.