



다우 바이오메디카
DOW BIOMEDICA



Thyretain

eNewsletter book





eNewsletter

2022



갑상선기능항진증 세포기반 바이오마커 Thyretain, TSI-bioassay 급여 안내

진단 시 1회, 추적검사시 연1회
위 급여횟수를 초과하는 경우에는 본인부담률 90% 선별급여로 적용

TSI-bioassay 급여대상

- ▶ 그레이브스병 환자 선별
- ▶ 항갑상선제 투여 중단 시 재발예측
- ▶ 임산부 및 신생아 모니터링
- ▶ 갑상선안병증 임상적 중증도 확인

해당 검사는 2020.12.01부로 급여항목으로 전환되었습니다.

급여항목

갑상선기능항진증을 위한 세포기반 바이오마커 Thyretain™ TSI Reporter Bioassay

급여인정 기준

누321나주2 갑상선관련항체[정밀면역검사]-갑상선자극면역글로불린검사[생물발광법]

제목	세부인정사항	2020.12.1부 시행, 보건복지부 고시 제2020-262호
누321나주2 갑상선관련항체- [정밀면역검사]- 갑상선자극면역 글로불린검사 [생물발광법]의 급여기준	가. 급여대상	
	구분	급여 인정 대상
	갑상선 중독증 의심환자	· 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(TBID) 검사 결과로 갑상선기능항진증 진단이 어려운 경우
	그레이브스병 환자	· 갑상선기능항진증과 저하증 증상이 반복되는 경우 · 갑상선안병증을 동반한 환자의 경과 관찰 · 약제투여 중단 전 재발여부 평가
임산부 및 신생아	· 그레이브스병 병력이 있는 임산부의 임신 3기 및 동 산모에서 태어난 신생아 · 자가면역성 갑상선질환이 있는 산모에서 태어난 신생아 중 신생아 선별검사 결과 갑상선기능저하증이 의심되는 경우	
나. 급여횟수	진단 시 1회, 추적검사시 연1회 * 위 급여횟수를 초과하는 경우에는 본인부담률 90% 선별급여로 적용	

급여 수가

분류번호	코드	명칭	상대가치점수
누-321나주2	D3214013	갑상선관련항체-[정밀면역검사]-생물발광법_갑상선자극면역글로불린 (Thyroid-Related Antibody- Thyroid Stimulating Immunoglobulin)	490.66

▶ 급여 수가 예시

종별	점수당 단가	기본수가	종별수가
상급종합병원	77.3원	37,180원	48,330원
종합병원	77.3원	37,180원	46,480원
의원	87.6원	42,140원	48,460원

- 실제 환자 부담금 - 외래 진료 기준

환자구분	상급종합병원 부담금	병원급 부담금
일반환자	약 29,000원 (60%)	약 19,000원 (40%)
임산부	약 19,000원 (40%)	약 10,000원 (20%)
신생아	약 10,000원 (20%)	약 5,000원 (10%)

요양기관의 종별 및 환자군에 따라 실제 환자 부담금 상이/ 상급종합병원 60%, 종합병원 50%, 병원 40%, 의원 30%

TSI 검사법의 비교 [생물발광법 vs 면역검사법]

	TSI 생물발광법 (TSI-BIOASSAY)	TSI 면역검사법 (TSI-IMMUNOASSAY)
보험코드	누321, D3214	누321, D3212
보험기술명	갑상선자극면역글로불린[생물발광법] (Thyroid Stimulating Immunoglobulin[Bioluminescent Assay])	갑상선자극면역글로불린 (Thyroid Stimulating Immunoglobulin)
검사법 특징	자가항체 중 그레이브스병을 유발하는 자극형만을 검출 자가항체에 의한 수용체의 활성도를 측정하여 질병과의 연관성이 높음	자극형항체(TSI)와 차단형항체(TBI)를 구분하지 못함 TSH에 결합하는 자가항체의 양을 측정하여 질병과의 연관성이 낮은 결과 발생

* TSI검사 정상참고치

[TSI-BIOASSAY] Cut-off value: SRR% = 140

[TSI-IMMUNOASSAY] Normal value: <1.75 IU/Liter

검사수탁기관 (가나다순)

기관명	녹십자	이원의료재단	삼광의료재단	씨젠의료재단	SCL
검사명	TS Ab (Thyroid stimulating)	Thyroid stimulating Ab	Anti TS Ab	TS Ab (TSH stimulating Ab)	Thyroid Stimulating Ab(TS Ab)
검사코드	E562	A0718	51620	41020	56390

Thyretain® 생물발광법 TSI-BIOASSAY



TSAb, TSI
자극형 항체만을
특이적으로 검출

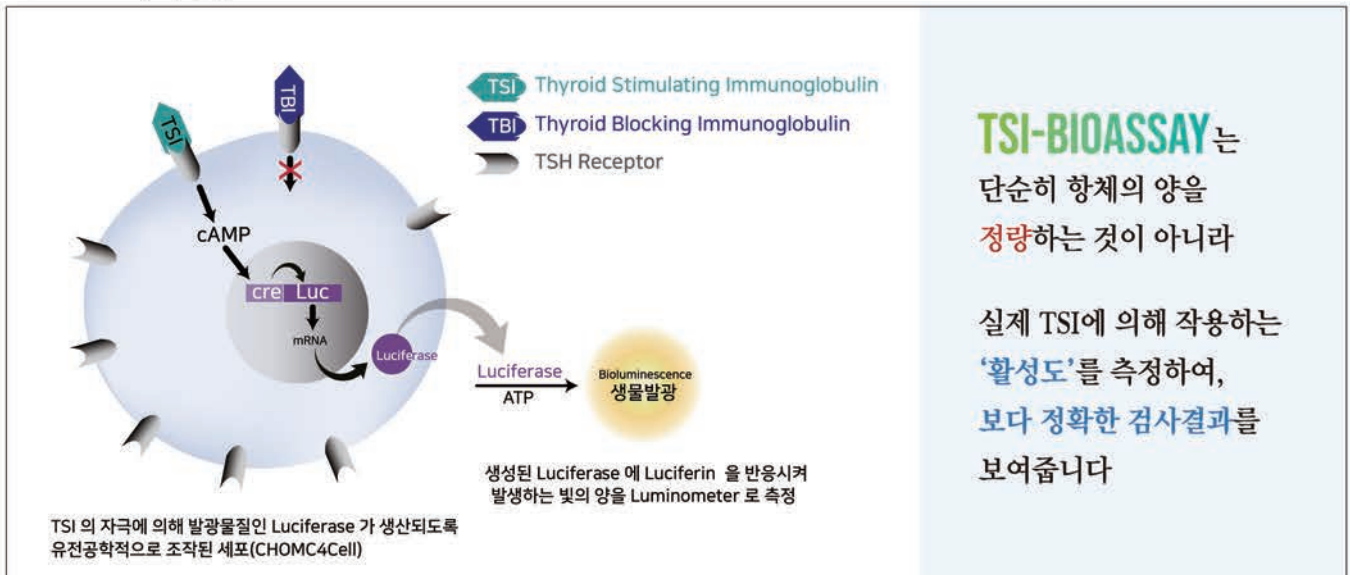


MC4-CHO cell TSI
살아있는
세포기반 검사법

Thyretain TSI Reporter Bioassay는 그레이브스병 및 안병증의 중증도 및 활성도를 반영,
TBII보다 치료반응, 완치 및 재발에 대한 보다 우수한 조기 예측인자이다.

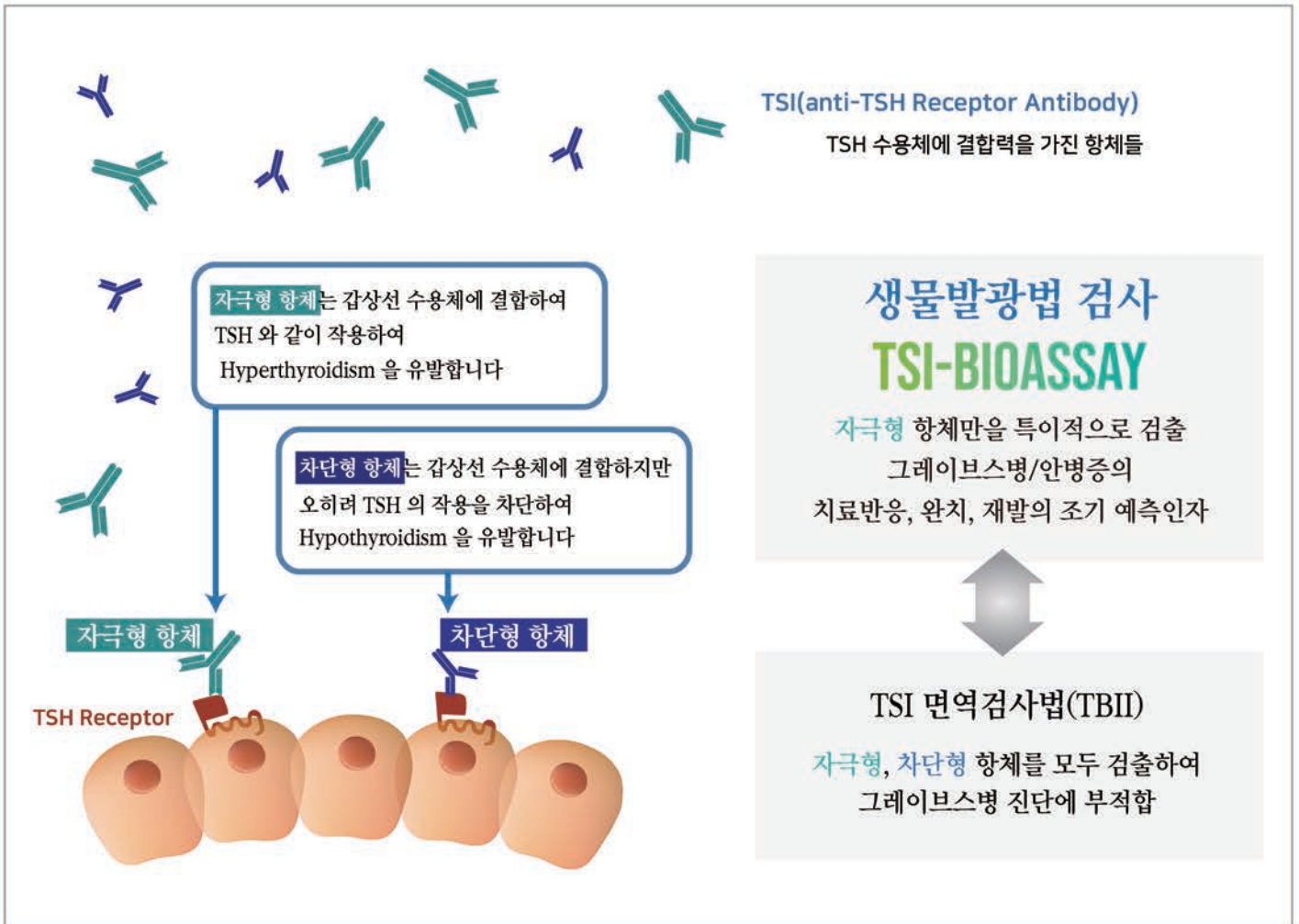
George J Kahaly *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1006-e1014

[TSI-Bioassay 의 원리]



TBII 보다 치료반응, 완치 및 재발에 대하여 우수한 조기 예측인자로 사용이 가능한 Thyretain 생물 발광법 TSI bioassay는 MC4-CHO cell을 이용하여 실제 TSI에 의해 작용하는 ‘활성도’를 측정하여 보다 정확한 검사결과를 보여줍니다. 또한 TBII 중 자극형인 TS Ab만을 검출하기에 그레이브스병 진단 예민도는 97%로 TBII 보다 높습니다.

면역검사(TBII)와 생물발광법(TSI-BIOASSAY)



특히, TBII 검사에서는 음성이나 TSI bioassay는 양성으로 나오면서 갑상선 기능이 정상인 그레이브스병 환자의 경우 Euthyroid Graves disease를 진단할 수 있으며, 갑상선 기능이 정상이면서 미만성 갑상선종을 가지거나 자가면역 갑상선 질환의 가족력을 가진 환자에게서도 그레이브스병의 발병을 예측하는데 도움을 줄 수 있습니다. 유사하게 자가항체의 농도가 낮을 것으로 예상하는 경우 더욱 진단적 가치가 높습니다.

혈중 TSAb항체 측정은 항갑상선제 투여 중단 시 재발예측에 매우 유용

Usefulness of Measuring Thyroid Stimulating Antibody at the Time of Antithyroid Drug Withdrawal for Predicting Relapse of Graves Disease

Table 3. Diagnostic Values of TSAb and TBII at Antithyroid Drug Withdrawal for Hyperthyroidism Relapse in Patients with Graves Disease

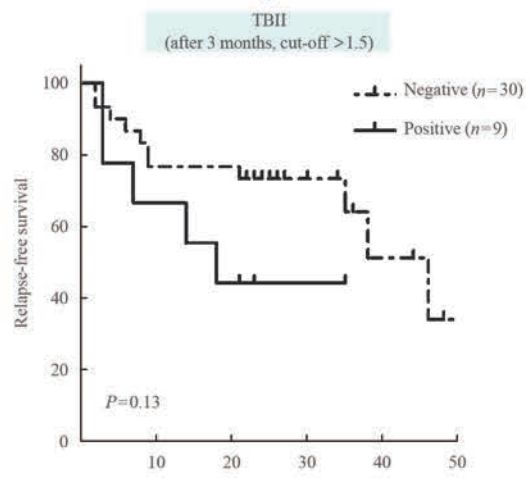
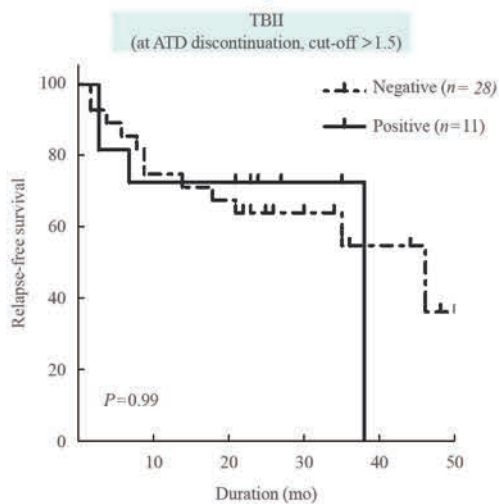
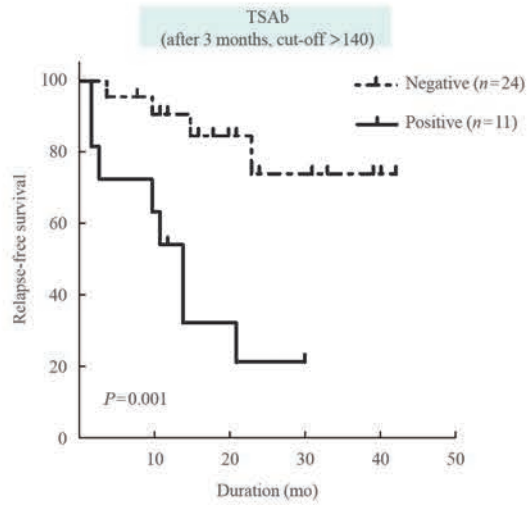
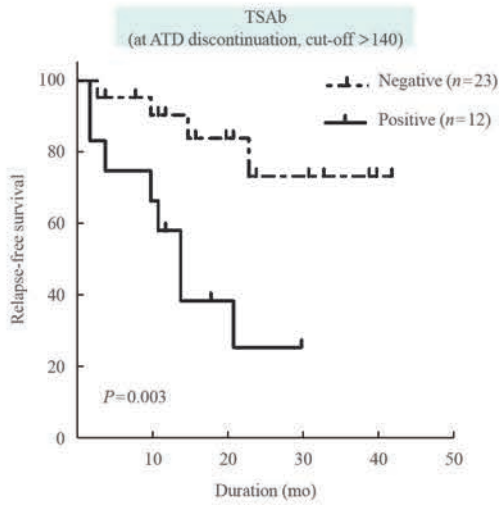
Variable	TSAb (n=35)		TBII (n=39)	
	Negative (n=23)	Positive (n=12)	Negative (n=28)	Positive (n=11)
Relapse	4 (17)	8 (67)	12 (43)	4 (36)
Diagnostic values, %				
Sensitivity		63		28
Specificity		83		65
Negative predictive value		78		45
Positive predictive value		69		47
Accuracy		76		50

Values are expressed as number (%).
TSAb, thyroid stimulatory antibody; TBII, thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin.

TSI-Bioassay와 면역검사법을 비교했을 때
TSI-Bioassay의 민감도와 특이도가
더욱 정밀하고 우수한 결과를 나타냈다.

혈중 TSAb항체 수치는 그레이브스병 환자에서
항갑상선제 투여중지를 위한 임상 결정 시
재발예측의 모니터링에 매우 유용하다.

Hyemi Kwon et al., Endocrinol Metab 2016;31:300-310



혈중 TSAb항체 수치는 갑상선안병증의 임상적 중증도 및 활동성의 바이오마커

Correlation of NOPECS' score parameters with M22-TBII and Mc4-TSI

Parameters of NOSPECS score	M22-TBII		Mc4-TSI	
	R	p-value	R	p-value
Eyelid retraction	-0.042	0.770	-0.002	0.992
Soft-tissue involvement	0.136	0.347	0.325	0.021
Proptosis	-0.067	0.637	0.261	0.068
Extraocular muscle enlargement	0.244	0.087	0.412	0.003
Corneal involvement	0.067	0.644	0.058	0.690
Optic nerve involvement	0.245	0.086	0.150	0.299

Spearman's correlation statistical method was used to compare each group.

TBII = thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin.

*Endocrine ophthalmology grading scheme proposed in 1969 by SC Werner.

73명의 환자를 대상으로 질병중증도와 두 검사법간의 상관관계를 분석한 결과

MC4-TSI Bioassay[생물발광법]는

유의미한 관계를 보인 반면

TSI 면역검사법은 관련성을 보이지 못했음

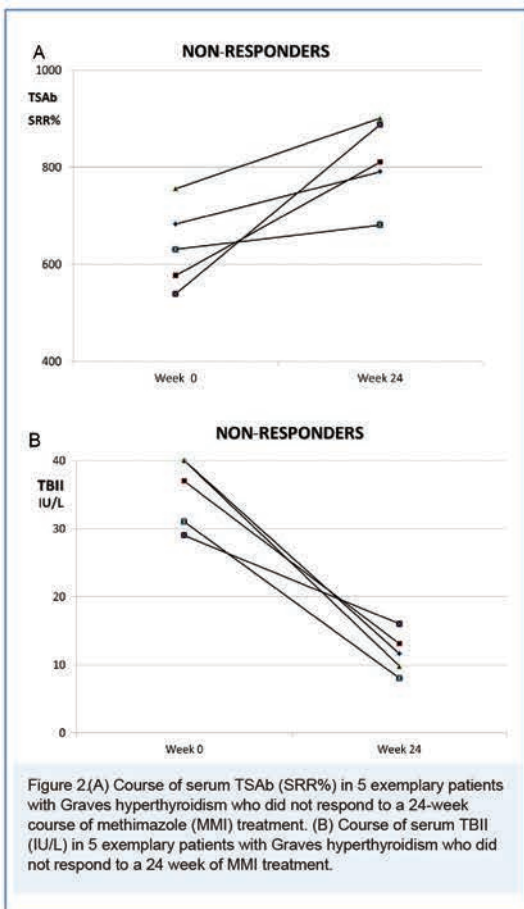
(P>0.05)

특히, 갑상선기능은 정상이면서

갑상선 안병증을 보인 환자에서

TSI bioassay는 진단 유용성이 높음

JW Young et al., *Korean J ophthalmol* 2015;29(4):213-219



TBII와 TSI 모두 질환의 초기단계에서는 TRAb 수치가 높게 나타나지만 ATD치료 수 개월 후, TSI면역검사(TBII)는 농도가 감소하는 반면 TSI 농도는 여전히 높은 경우가 있다.

이런 환자의 경우 특히, 갑상선안병증 (GO)으로 이환되는 경우가 많았다는 보고가 있다.

혈중 TRAb가 병증진행 평가에 중요한 지표가 된다.

J Clin Endocrinol Metab, April 2020, 105(4):e1006 e1014





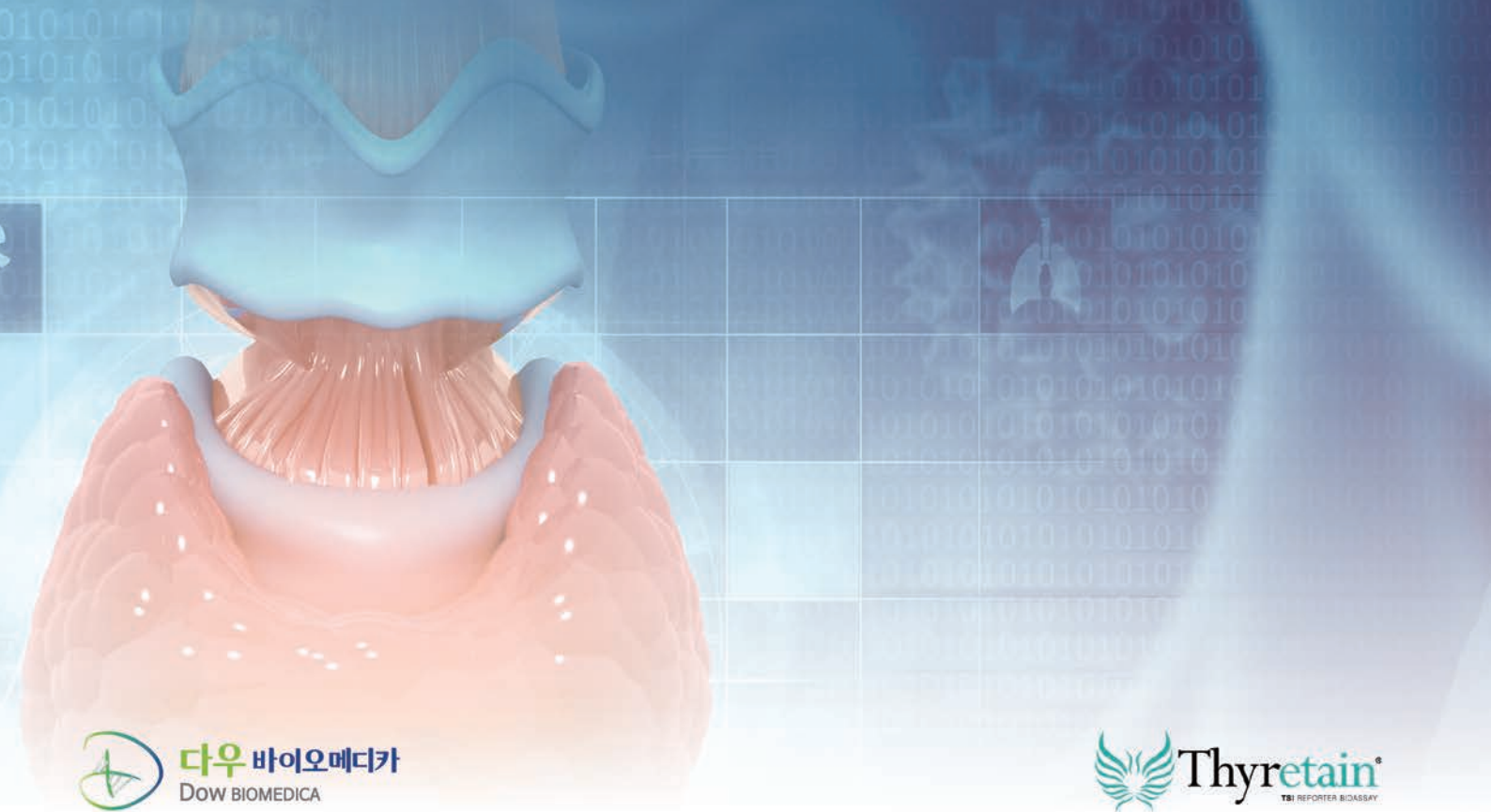
Thyretain[®]

TSI REPORTER BIOASSAY



서울특별시 송파구 양산로 29 다우빌딩 2·3·5·6F
Tel. 02-2201-3602 Fax. 02-2201-2166

E-mail contact@dowbiomedica.co.kr
H.P www.dowbiomedica.co.kr



갑상선 안병증의 활성도/중증도 평가에 TSI bioassay 우수성 확인

갑상선 안병증 활동성 염증, 제한성 근병증 확인과 각막 침범이 된 갑상샘눈병증 환자에서의 임상적 특징 확인에 사용하는 TSI Bioassay 관련 논문 자료를 소개해 드립니다.



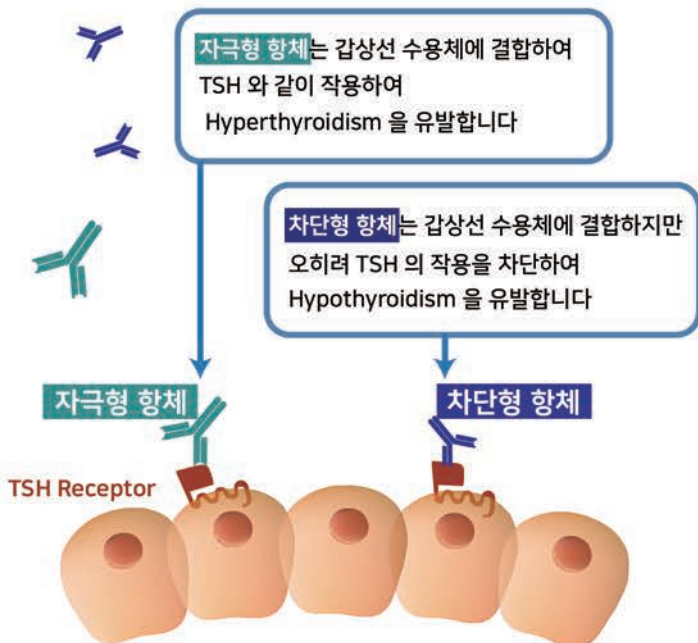
갑상선 안병증과 갑상샘자극호르몬

갑상선 안병증 (혹은 갑상샘 눈병증)은 그레이브스 갑상샘항진증 환자의 대부분에서 발생하며, 갑상선자극면역글로불린 (thyroid stimulation immunoglobulin, TSI)에 의해 일어나는 자가면역질환이다.

현재 진행하고 있는 갑상선 안병증, 그레이브스병 환자의 혈청에서의 갑상샘자극호르몬을 검출하는 방법은 크게 두 가지이며, 이는 TSI 면역검사법(TBII)과 생물발광법(TSI bioassay)이다.

TSI 면역 검사법 (TBII)

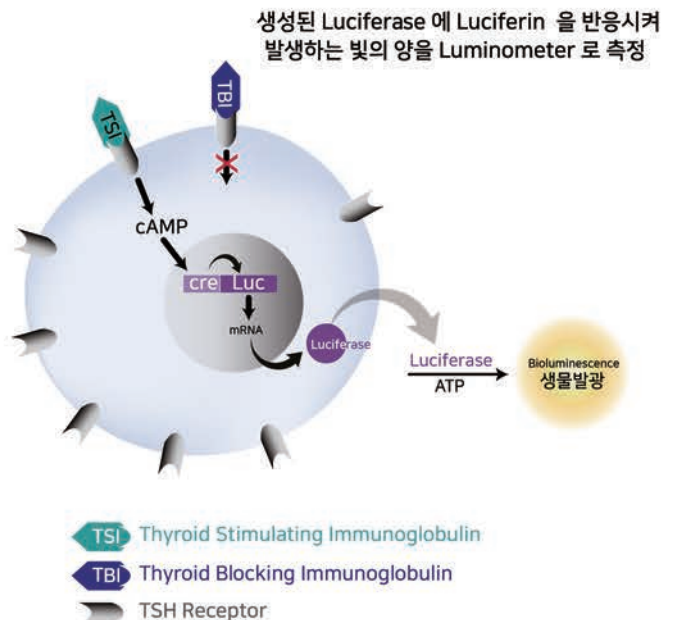
갑상샘자극형, 차단형 항체를 모두 검출



생물발광법 (TSI bioassay)

자극형 항체만을 특이적으로 검출

- 실제 TSI에 작용하는 "활성도" 측정
- 보다 정확한 검사결과 도출



갑상선 안병증, 제한성 근병증 임상적 특성 확인에 우수

높은 민감도의 TSI bioassay는 수용체가 삽입된 세포에서 cAMP의 생성을 통하여 자극형 항체만을 특이적으로 검출하기에 활성도 및 정확도가 보다 높기에 갑상선 안병증의 활동성 염증이나 제한성 근병증 등 임상적 특징을 확인 하기에 TSI bioassay가 TBII 보다 우수하다고 볼 수 있습니다. (3)

- 질환의 활성도/중증도를 평가함에 있어 TSI bioassay가 TBII assay 보다 유리하다고 판단한다. (1)
- 만성기의 환자를 대상으로 한 연구에서도 TSI bioassay가 갑상샘 눈병증의 임상양상을 반영하는데 있어 TBII assay 보다 유리함을 보여주었다. (2)
- Thyroid-associated orbitopathy(TAO) 환자군에서의 임상적 민감성 분석 시, TSI bioassay가 다른 검사법 보다 월등히 민감도가 높음을 확인하였다. (6)

Table III Distribution of the sensitivity rates among different TSH-R-Ab assays.

TAO patient group	Number of subjects (n)	Thyretain TSAb functional bioassay	Siemens bridge binding assay	Roche ECLIA binding assay	p value
		sensitivity (%)	sensitivity (%)	sensitivity (%)	
All TAO patients	87	94.3	81.6	72.4	0.003 ^a , <0.001 ^b , 0.057 ^c
Active TAO patients	39	100	89.7	82.1	0.125 ^a , 0.016 ^b , 0.250 ^c
Moderate-to-severe	51	100	90.2	86.3	0.063 ^a , 0.016 ^b , 0.625 ^c
Inactive TAO patients	48	89.6	75	64.6	0.039 ^a , <0.001 ^b , 0.227 ^c
Mild TAO patients	36	86.1	69.4	52.8	0.070 ^a , <0.001 ^b , 0.109 ^c
< 1 year	42	100	90.5	81	0.125 ^a , 0.008 ^b , 0.219 ^c
> 1 year	42	88.1	71.4	64.3	0.039 ^a , 0.002 ^b , 0.453 ^c
TSAb (SRR%) low positive	17	100	47.1	41.2	0.004 ^a , 0.002 ^b , 1.000 ^c
TSAb (SRR%) medium positive	44	100	93.2	81.8	0.250 ^a , 0.008 ^b , 0.125 ^c
TSAb (SRR%) high positive	21	100	100	95.2	1.000 ^a , 1.000 ^b , 1.000 ^c

TAO, thyroid-associated orbitopathy; TSAb, TSH-R stimulating antibodies, SRR%, serum-to-reference ratio; TSAb (SRR%) low positive, TSAb level in TSAb bioassay \leq 25th percentile (140–298 SRR%), TSAb (SRR%) medium positive, TSAb level in TSAb bioassay 25th-75th percentile (299–761 SRR%), TSAb (SRR%) high positive, TSAb level in TSAb bioassay >75th percentile (>762 SRR%); Values are presented as a number of subjects and percentage of positive results; ^ap value for difference in the sensitivity rate between Thyretain TSAb functional bioassay and Siemens bridge binding assay in different patient groups, ^bp value for difference in the sensitivity rate between Thyretain TSAb functional bioassay and Roche ECLIA binding assay, ^cp value for difference in the sensitivity rate between Siemens bridge and Roche ECLIA binding assays

각막 침범이 된 갑상샘눈병증 환자에서의 TSI 수치

각막상피결손 유무에 따른 갑상샘자극호르몬 수용체 수치 변화 비교 분석을 진행한 연구에서는, 각막침범이 된 갑상선 안병증 환자에서 갑상샘자극호르몬 수용체 자가항체의 수치가 높음이 확인 되었습니다.

3세대 TBII와 TSI bioassay가 갑상선 안병증의 임상 양상과 양의 상관관계를 보였으며, TSI bioassay가 보다 더 우월합니다.

TSAb항체 수치는 갑상샘눈병증의 임상적 중증도 및 활동성의 바이오마커

Thyroid-stimulating immunoglobulins(TSI) show more significant association with clinical features of GO(Graves' Ophthalmopathy) than TBII and may be regarded as functional biomarkers for GO [4]

TABLE 3.—Prevalence of Thyrotropin Receptor Stimulating Immunoglobulins and Thyrotropin Receptor Binding Inhibitory Immunoglobulins with Respect to the Clinical Activity Score and to the Seven Individual Parameters

	n	TSI Positive, (SRR% ≥140%), n (%)	TBII Positive, (≥1 IU/L), n (%)	P Value
Active GO	69	69 (100)	58 (84)	0.196
Inactive GO	39	37 (95)	29 (74)	
Redness of the conjunctiva	89	88 (99)	71 (80)	0.172
Swelling of the eyelids	87	87 (100)	69 (79)	0.024
Chemosis	52	52 (100)	44 (85)	0.440
Pain, spontaneously	24	24 (100)	20 (83)	0.877
Pain, when moving the eye	20	20 (100)	16 (80)	0.922
Redness of the eyelids	20	20 (100)	13 (65)	0.194
Redness/swelling of the caruncle	18	18 (100)	16 (89)	0.726

GO = Graves' ophthalmopathy; TBII = TSHR binding inhibitory immunoglobulin; TSHR = thyrotropin receptor; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulins.

그레이브스눈병증이 의심되는 경우 갑상샘자가면역항체의 추적검사가 진단에 도움

갑상샘항진증이 발생하기 전 첫 번째 증상으로 눈병증이 나타나기도 하는데, 이를 정상갑상생 그레이브스눈병증이라 한다. 정상갑상생 그레이브스눈병증을 진단하기 위해 갑상샘 자가면역항체의 확인이 필수적입니다. (4,5)

Table 2. Prevalence of Thyrotropin Receptor Stimulating Immunoglobulins and Thyrotropin Receptor Binding Inhibitory Immunoglobulins with Respect to the Individual Characteristics of 108 Patients with Graves' Ophthalmopathy

	n	TSI Positive, (SRR% ≥140%), n (%)	TBII Positive, (≥1 IU/L), n (%)	P Value
Female	92	90 (98)	75 (82)	0.844
Male	16	16 (100)	12 (75)	0.844
Smokers	53	52 (98)	38 (72)	0.097
Antithyroid drugs	77	77 (100)	59 (77)	0.034
Euthyroid (<i>total</i>)	55	53 (96)	40 (73)	0.127
In remission + euthyroid (<i>no antithyroid drugs</i>)	21	19 (91)	18 (86)	0.535
Hyperthyroid (<i>total</i>)	53	53 (100)	47 (89)	0.127
Untreated hyperthyroidism (<i>no antithyroid drugs</i>)	10	10 (100)	10 (100)	0.535
Acropachy/dermopathy	7	7 (100)	7 (100)	0.590
Autoimmune diseases	22	22 (100)	17 (77)	0.851
Mild GO	33	31 (94)	24 (73)	0.113
Moderate-to-severe GO	75	75 (100)	63 (84)	0.113
Diplopia	59	59 (100)	50 (85)	0.310

GO = Graves' ophthalmopathy; TBII = TSHR binding inhibitory immunoglobulin; TSHR = thyrotropin receptor; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin.

해당 검사는 2020.12.01부로 급여항목으로 전환 되었습니다.

급여항목

갑상선기능항진증을 위한 세포기반 바이오마커 ThyretainTM TSI Reporter Bioassay

급여인정 기준

누321나주2 갑상선관련항체[정밀면역검사]-갑상선자극면역글로불린검사[생물발광법]

제목	세부인정사항	2020.12.1부 시행, 보건복지부 고시 제2020-262호
누321나주2 갑상선관련항체- [정밀면역검사]- 갑상선자극면역 글로불린검사 [생물발광법]의 급여기준	가. 급여대상	
	구분	급여 인정 대상
	갑상선 증독증 의심환자	· 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(TBII) 검사 결과로 갑상선기능항진증 진단이 어려운 경우
	그레이브스병 환자	· 갑상선기능항진증과 저하증 증상이 반복되는 경우 · 갑상선안병증을 동반한 환자의 경과 관찰 · 약제투여 중단 전 재발여부 평가
임산부 및 신생아	· 그레이브스병 병력이 있는 임산부의 임신 3기 및 동 산모에서 태어난 신생아 · 자가면역성 갑상선질환이 있는 산모에서 태어난 신생아 중 신생아 선별검사 결과 갑상선기능저하증이 의심되는 경우	
나. 급여횟수 진단 시 1회, 추적검사시 연1회 * 위 급여횟수를 초과하는 경우에는 본인부담률 90% 선별급여로 적용		

급여 수가

분류번호	코드	명칭	상대가치점수
누-321나주2	D3214013	갑상선관련항체-[정밀면역검사]-생물발광법_갑상선자극면역글로불린 (Thyroid-Related Antibody- Thyroid Stimulating Immunoglobulin)	481.04 *질가산 미포함

급여 수가

▶ 급여 수가 예시

종별	단가 (질가산 미포함)
의원	43,390원
병원급 이상	37,710원

Reference

1. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J* 2013;54:1033-9
2. Woo YJ, Jang SY, Lim TH, Yoon JS. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:213-9
3. Yoon JS. *Clin Neuroophthalmol* 6(2):19-26, December 2016 (대한안신경의학회지: 제6권 제2호)
4. Clinical Relevance of Thyroid-Stimulating Immunoglobulins in Graves' Ophthalmopathy (Ponto KA, *Ophthalmology* 118:2279-2285, 2011)
5. 갑상샘항체 음성의 정상갑상샘에서 나타난 그레이브스눈병증 (대한신경과학회지 제 33권 제 4호, 2015)
6. Marija Sari} Matutinovi et al. SENSITIVITY OF THREE THYROTROPIN RECEPTOR ANTIBODY ASSAYS IN THYROID-ASSOCIATED ORBITOPATHY (*J Med Biochem* 41: 211-220, 2022)



서울특별시 송파구 양산로 29 다우빌딩 2·3·5·6F
Tel. 02-2201-3602 Fax. 02-2201-2166

E-mail contact@dowbiomedica.co.kr
H.P www.dowbiomedica.co.kr

갑상샘눈병증 활성도 판정을 위한 TSI 바이오마커 사용 연구 논문 소개

안녕하세요. (주)다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

이번 대한안과학회 학술대회 심포지움에서 소개된
'갑상샘눈병증 활성도 판정을 위한 새로운 접근방법' 에서 소개된
TSI 관련 논문을 요약해드립니다.

- 갑상샘눈병증 활성도 판정을 위해 임상적으로 사용 하는 CAS - 진단기준 모호해, 객관적으로 판단할 수 있는 바이오마커 필요 → TSI Bioassay
- TSI level 관찰이 TED치료를 위한 수술 타이밍 뿐만 아니라 이환율 감소에 도움

▶ TSI 를 TED의 임상적 판단에 사용하는 것이 적절한 환자 치료에 도움

제품 관련 문의사항은 본 메일 회신으로 보내주시면 빠르게 답변 드리겠습니다.
감사합니다.

(주)다우바이오메디카 드림

Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease

[Hansol Jeon](#), [Joo Yeon Lee](#), [Yu Jeong Kim](#) & [Min Joung Lee](#) 

[Eye](#) (2022) | [Cite this article](#)

149 Accesses | 7 Altmetric | [Metrics](#)

1. Roos, J.C.P., Paulpandian, V. & Murthy, R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy. *Eye* 33, 212–217 (2019).

2. Jeon, H., Lee, J.Y., Kim, Y.J. et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease. *Eye* (2022).

TSI(thyroid-stimulating immunoglobulin; 갑상선 자극 면역글로블린)는 갑상선안병증의 임상적 특성과 관련이 있다는 [보고](#)가 있었으나, 활성 TED(thyroid eye disease; 갑상선 안병증)를 전달하는 TSI의 역할에 대한 문헌이 부족합니다. 따라서 해당 연구에서는 TSI 수준과 TED 활동 간의 관계를 조사하여 활성 TED와 비활성 TED를 구분하는 TSI의 컷오프 값을 평가하였습니다.

연구 방법

Thyretain® 생물발광법 TSI-BIOASSAY



TSAb, TSI
자극형 항체만을
특이적으로 검출



MC4-CHO cell TSI
살아있는
세포기반 검사법

Thyretain TSI Reporter Bioassay는 그레이브스병 및 안병증의 중증도 및 활성도를 반영,
TBI보다 치료반응, 완치 및 재발에 대한 보다 우수한 조기 예측인자이다.

George J Kahaly *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1006-e1014



활성, 비활성 구분 확인



TED환자
101명

해당 연구는 101명의 TED 환자에서 TSI와 TED의 임상적 특징 사이의 연관성을 분석하였으며, TSI 수준에 영향을 미칠 수 있는 독립적 요인을 결정하기 위해 multivariate regression analysis(다변량 회귀분석)를 진행하였습니다.

연구 결과

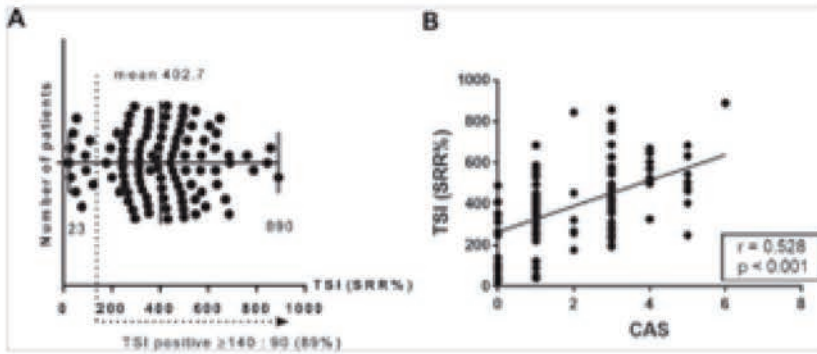
TSI 수치는 성별과 흡연여부에 영향을 받았습니다. (TSI 수치 : 남성>여성, 흡연자>비흡연자)
 TSI 수준은 갑상선 기능, TED 활성 및 중증도와 유의한 차이가 있음을 증명하였습니다.
 더불어 다변량회귀분석을 통해 TED 활성과 갑상선기능, TSI 수준간의 유의한 관계가 밝혀졌습니다.

Supplemental Table 1. Demographics of the study population (total n=101).

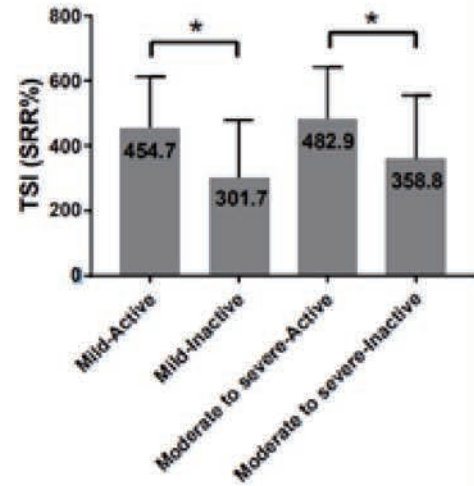
Age (years, mean±SD, range)	45.9±13.1 (12-88)
Female	71
Smoking	27
Thyroid function on initial visit (Hyperthyroid TED: Subclinical hyperthyroid TED: Euthyroid TED)	75:8:18
TSI bioassay (SRR%, mean±SD, range)	402.7± 192.8 (23-890)
TSI positive, cut off SRR%140	90
Management of thyroid function (ATD: RAI: Surgery: No treatment)	69:1:1:30
Duration of ocular symptom (months, mean ± SD, range)	8.01±11.9 (1-60)
Duration of hyperthyroidism, n=75 (months, mean ± SD, range)	13.3±16.7 (1-72)
Severity of TED, (mild: moderate to severe : DON)	52:41:8
CAS (mean, range)	2.21±1.61 (0-6)
Active TED	51
Diplopia (%)	31

SD =standard deviation; TSI = thyroid-stimulating immunoglobulin; SRR = specimen-to-reference ratio; ATD = antithyroid drug; RAI = radioactive iodine; TED = thyroid eye disease; DON = dysthyroid optic neuropathy; CAS = clinical activity score.

Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease



Hansol Jeon, Joo Yeon Lee, Yu Jeong Kim, Min Joung Lee



<https://doi.org/10.1038/s41433-022-01981-z>

결론

이러한 연구 결과를 바탕으로 TSI는 임상적 특성에 의해 조정된 후에도 TED 활동과 강하게 연관이 되어 있는 바이오마커이며, 혈청 TSI level은 클리닉에서 활성 TED를 가진 환자를 식별하는데 큰 도움이 될 수 있다고 결론 지을 수 있다.

급여항목 전환

갑상선기능항진증을 위한 세포기반 바이오마커

Thyretain[™] TSI Reporter Bioassay

급여인정 기준

누321나주2 갑상선관련항체[정밀면역검사]-갑상선자극면역글로불린검사[생물발광법]

제목

세부인정사항

2020.12.1부 시행, 보건복지부 고시 제2020-262호

누321나주2
갑상선관련항체-
[정밀면역검사]-
갑상선자극면역
글로불린검사
[생물발광법]의
급여기준

가. 급여대상

구분	급여 인정 대상
갑상선 중독증 의심환자	· 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(TBII) 검사 결과로 갑상선기능항진증 진단이 어려운 경우
그레이브스병 환자	· 갑상선기능항진증과 저하증 증상이 반복되는 경우 · 갑상선안병증을 동반한 환자의 경과 관찰 · 약제투여 중단 전 재발여부 평가
임산부 및 신생아	· 그레이브스병 병력이 있는 임산부의 임신 3기 및 동 산모에서 태어난 신생아 · 자가면역성 갑상선질환이 있는 산모에서 태어난 신생아 중 신생아 선별검사 결과 갑상선기능저하증이 의심되는 경우

나. 급여횟수

진단 시 1회, 추적검사시 연1회
* 위 급여횟수를 초과하는 경우에는 본인부담률 90% 선별급여로 적용

급여 수가

분류번호	코드	명칭	상대가치점수
누-321나주2	D3214013	갑상선관련항체-[정밀면역검사]-생물발광법_갑상선자극면역글로불린 (Thyroid-Related Antibody- Thyroid Stimulating Immunoglobulin)	490.66

검사 수탁기관 (캐나다순)

기관명	녹십자	이원의료재단	삼광의료재단	씨젠의료재단	SCL
검사명	TS Ab (Thyroid stimulating)	Thyroid stimulating Ab	Anti TS Ab	TS Ab (TSH stimulating Ab)	Thyroid Stimulating Ab(TS Ab)
검사코드	E562	A0718	51620	41020	56390



Thyretain[®]

TSI REPORTER BIOASSAY



eNewsletter

2023





#2020년 급여인정 #TSI Bioassay

항갑상선제 치료효과 확인 및 중단 결정 검사의 임상적 유용성 신규 연구 소개

안녕하세요. (주)다우바이오메디카 학술홍보팀입니다.

우리나라는 그레이브스병 최초치료로 항갑상선제를 선호합니다.
그러나 항갑상선제 복용으로 완치에 도달하는 환자의 수는 100%가 되지 않으며,
재발이 일어날 확률 역시 50~55% 정도로 높은 편입니다.

이에 항갑상선제 치료효과를 확인하고 중단 시기를 결정할 때
TSI Bioassay 를 사용한 연구 자료를 모아서 설명드립니다.

항갑상선제 치료 후
완치, 재발 예측

그레이브스병
재발 예측

약물 중단 전
재발 확인

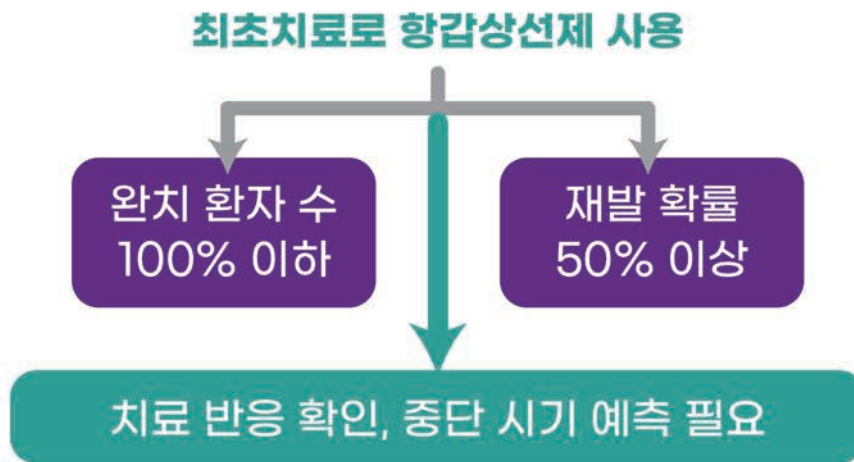
항갑상선제
중단 예측

관련 문의는 메일로 주시면 회신 드리겠습니다.

(주)다우바이오메디카 드림

현재의 그레이브스병 치료현황

그레이브스병 치료에는 여러 방법이 사용되나, 우리나라의 경우 대부분 최초치료로 항갑상선제를 선호합니다⁽¹⁾. 하지만 항갑상선제 복용으로 완치에 도달하는 환자의 수는 100%가 되지 않으며, 재발이 일어날 확률은 50-55% 정도입니다^(1,2,3).



현재 약물 투여 중단 전 재발여부를 예측하기 위해 임상에서 주로 이용하고 있는 방법은 TSH-binding Inhibitor Immunoglobulin (TBII) 이나, 이는 TSH receptor antibody (TRAb) 의 기능적 측면을 확인할 수 없다는 한계점을 가지고 있어⁽³⁾

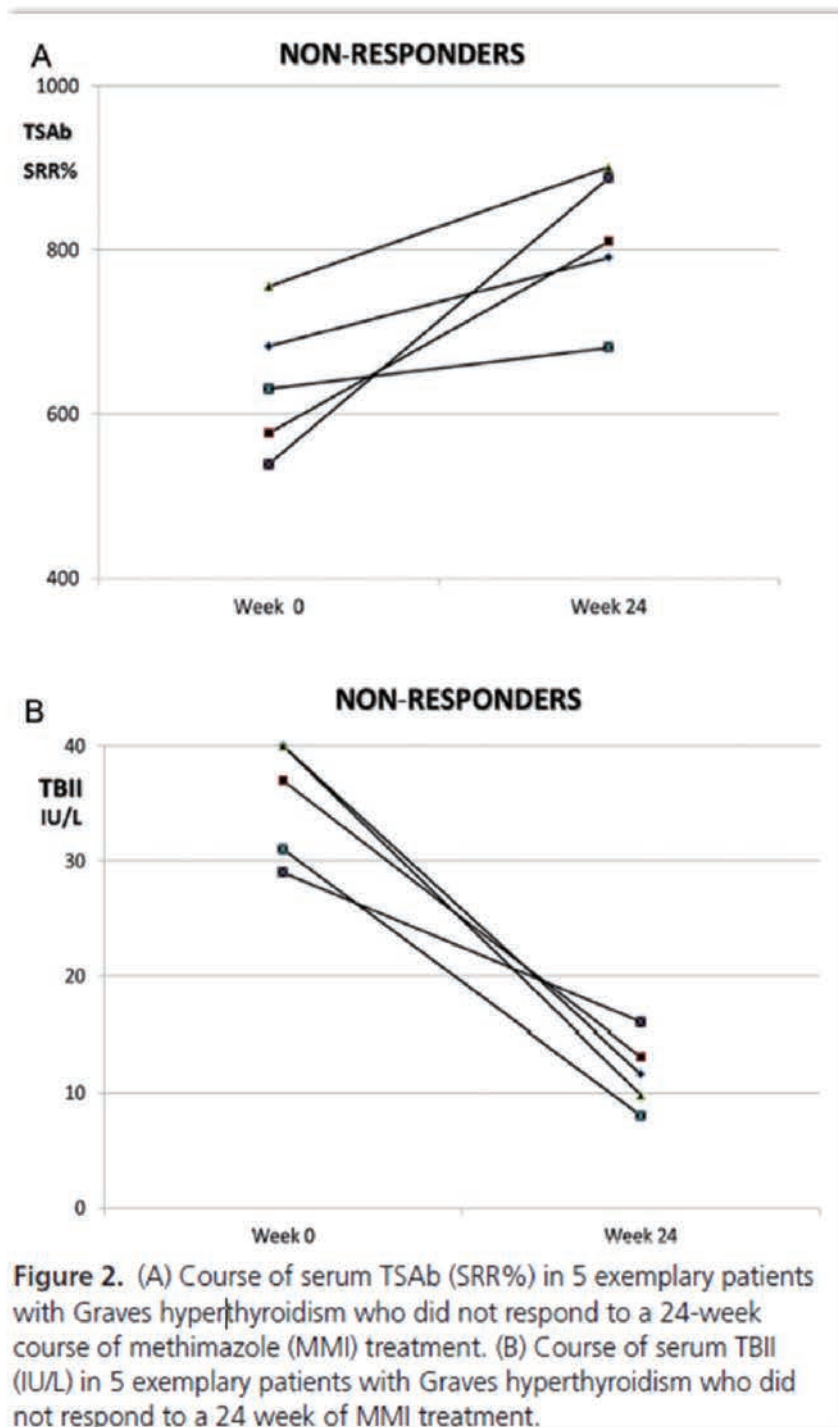
이를 극복하기 위한 검사법으로 세포기반의 생물학적 검사인 TSI bioassay가 사용되고 있습니다.

*TSI(Thyroid Stimulating Immunoglobulin)

TSI bioassay의 중요성은 지속적으로 대두되어 왔으며, 그레이브스병 재발 예측에 매우 유용하게 사용될 수 있는 검사법임을 확인할 수 있는 최근 연구결과를 몇가지 소개해 드립니다^(5,6,7).

1. 항갑상선제 치료 후 완치, 재발 예측인자

TSAb/TBAb의 임상적 유용성에 관한 연구에서 TSAb의 수치 및 기능적인 측면이 추가된 TSI bioassay를 이용한 그레이브스병의 활성도 및 중증도 결과가 TBII 검사법보다 치료반응, 완치 및 재발에 대한 더 우수한 조기 예측인자⁽⁶⁾을 보여줍니다.



2. 그레이브스병 환자 재발 예측 표지자

TSI는 그레이브스병 환자의 재발을 예측하는데 좋은 표지자이며, TSI와 TRAb의 값이 모두 음성일 때 항갑상선제를 중단하는 것이 매우 중요⁽⁷⁾합니다.

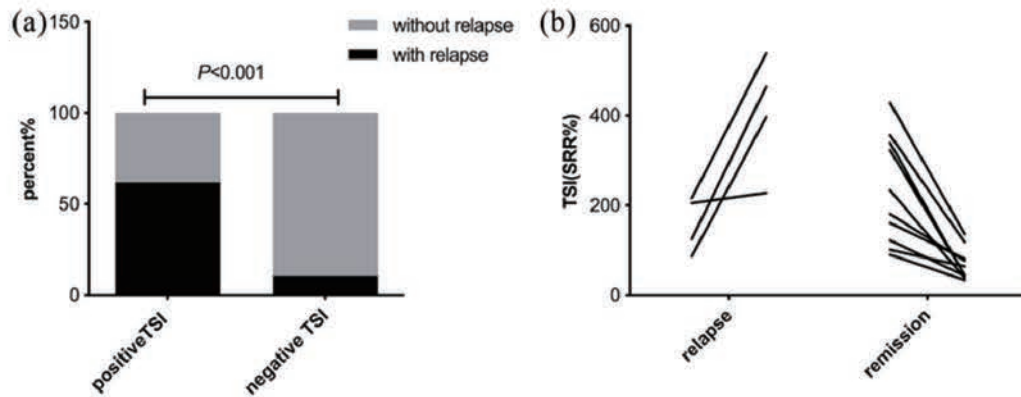


Figure 2. Higher relapse rate in positive thyroid-stimulating immunoglobulin [TSI] group at the end of anti-thyroid treatment in patients with Graves' disease. (a) Relapse rate in positive and negative thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) group, respectively. *p* value was calculated by a chi-square test; (b) the change of TSI from the end of treatment to 1 year after stopping medication in Graves' disease patients with relapse (*n*=4) or with remission (*n*=11) at the end of treatment.

3. 약물 중단 전 그레이브스병 재발 확인

국내에서도 TSI bioassay의 중요성에 대한 연구가 진행되고 있으며, 2022년 5월 국내 연구진(가톨릭의대 내분비내과학교실 임동준 교수팀)에서도 “약물 중단 전 그레이브스병 재발을 확인하는데 TSI가 중요한 예측 표지자”임을 나타낸 연구 논문을 발표했습니다.⁽⁶⁾

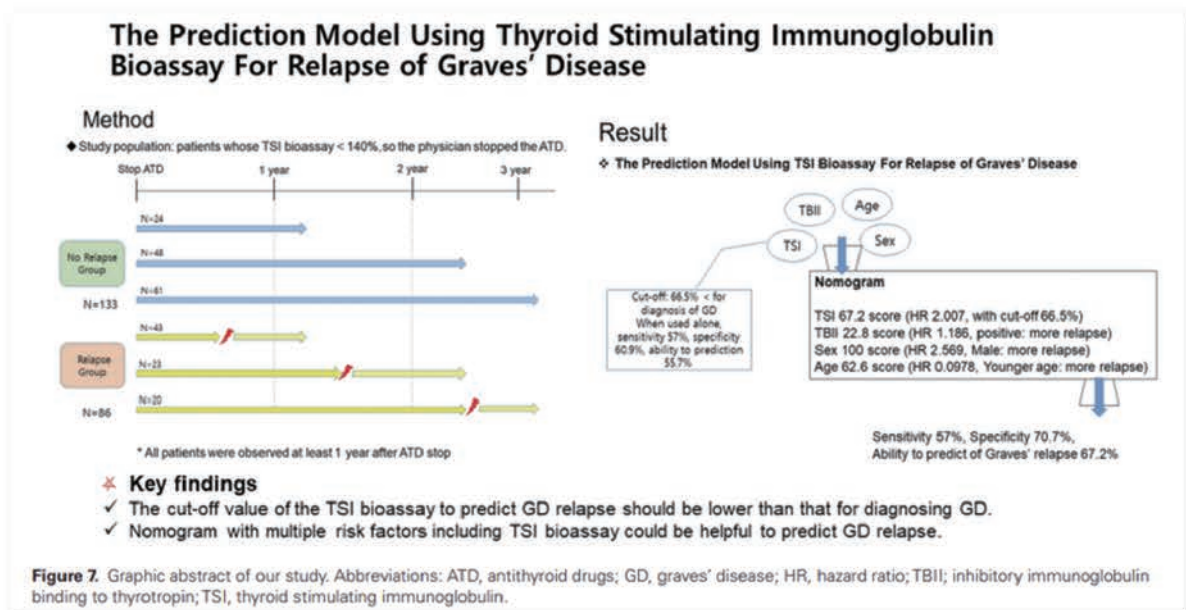


Figure 7. Graphic abstract of our study. Abbreviations: ATD, antithyroid drugs; GD, graves' disease; HR, hazard ratio; TBII; inhibitory immunoglobulin binding to thyrotropin; TSI, thyroid stimulating immunoglobulin.



관련 연구 논문 소개

<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.09.007>

The Journal of Molecular Diagnostics

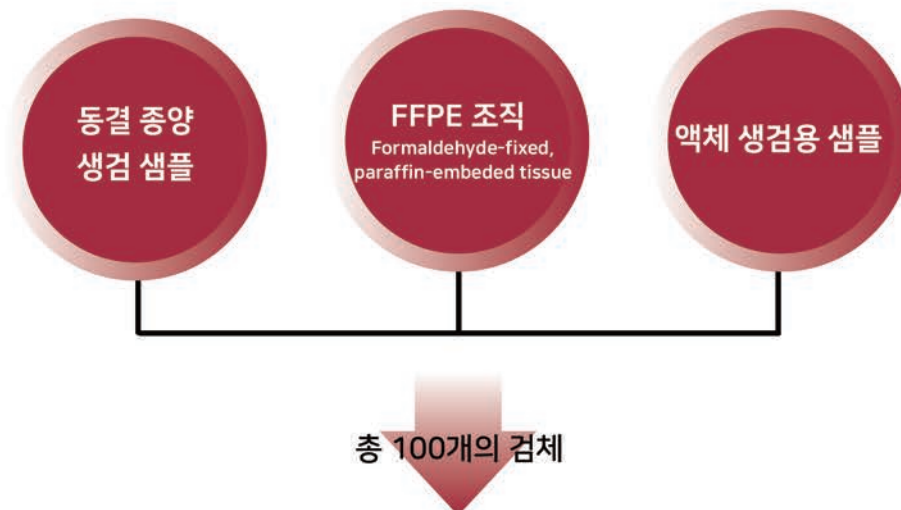
A Novel Multiplex Droplet Digital PCR Assay to Identify and Quantify *KRAS* Mutations in Clinical Specimens

Miguel Alcalde*, Matthew Cheung*, Kevin Bushell*, Sarah E. Arthur*, Hui-Li Wong†, Joanna Karasinska†, Daniel Renouf†, David F. Schaeffer†, Suzan McNamara‡, Mathilde Couetoux du Tertre‡, Gerald Batisti‡, Hagen F. Kennecke§, Aly Karsan¶, Ryan D. Morin*✉

KRAS 검사의 현상황



연구 검체



KRAS 유전자 13개의 변이와 증폭을 확인

G12D, G12V, G12R, G12A, G12C, G12D, G13D, Q61H, Q61L, G60V, A146V, A146T, A146V

4. 항갑상선제 중단 예측

2022년 American Thyroid Association(ATA)에서는 약물 치료 시 TSI 값을 가지고 추후 환자의 항갑상선제 약을 끊을 수 있을지 예측하는 도구로 TSI bioassay를 활용한 연구 내용을 포스터로 발표하였습니다.

Table 2. The differences of AUC and slope between groups

	Total (N=162)	Remission (N=84)	Relapse/persistent (N=78)	P-value
TSI_slope	-117.9 ± 153.0	-143.0 ± 137.0	-90.8 ± 165.2	0.030
TSI_AUC	282.1 ± 157.9	248.2 ± 127.2	318.6 ± 179.1	0.005
TBII_slope	-3.3 ± 16.4	-4.7 ± 6.8	-1.9 ± 22.6	0.252
TBII_AUC	8.4 ± 11.3	9.0 ± 11.5	10.3 ± 13.4	0.040

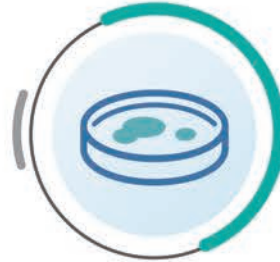
결론

- ATD 치료에 대한 TSI bioassay 초기 변화는 TBII보다 GD(Grave's Disease)의 예후를 더 잘 예측할 수 있습니다.
- ATD 치료 및 추적관찰 초기에 TSI bioassay의 측정은 환자의 질병 과정을 예측하는데 도움이 될 수 있습니다.
- 높은 TSHR Ab에 지속적으로 노출되는 것은 그레이브스병의 예후와 관련이 있습니다.

Thyretain® 생물발광법 TSI-BIOASSAY



TSAb, TSI
자극형 항체만을
특이적으로 검출



MC4-CHO cell TSI
살아있는
세포기반 검사법

Thyretain TSI Reporter Bioassay는 그레이브스병 및 안병증의 중증도 및 활성도를 반영,
TBI보다 치료반응, 완치 및 재발에 대한 보다 우수한 조기 예측인자이다.

George J Kahaly et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1006-e1014

급여인정 기준

누321나주2 갑상선관련항체[정밀면역검사]-갑상선자극면역글로불린검사[생물발광법]

제목	세부인정사항	2020.12.1부 시행, 보건복지부 고시 제2020-262호
누321나주2 갑상선관련항체- [정밀면역검사]- 갑상선자극면역 글로불린검사 [생물발광법]의 급여기준	가. 급여대상	
	구분	급여 인정 대상
	갑상선 중독증 의심환자	· 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(TBII) 검사 결과로 갑상선기능항진증 진단이 어려운 경우
	그레이브스병 환자	· 갑상선기능항진증과 저하증 증상이 반복되는 경우 · 갑상선안병증을 동반한 환자의 경과 관찰 · 약제투여 중단 전 재발여부 평가
임산부 및 신생아	· 그레이브스병 병력이 있는 임산부의 임신 3기 및 동 산모에서 태어난 신생아 · 자가면역성 갑상선질환이 있는 산모에서 태어난 신생아 중 신생아 선별검사 결과 갑상선기능저하증이 의심되는 경우	
나. 급여횟수	진단 시 1회, 추적검사시 연1회 * 위 급여횟수를 초과하는 경우에는 본인부담률 90% 선별급여로 적용	

급여 수가

분류번호	코드	명칭	상대가치점수
누-321나주2	D3214013	갑상선관련항체-[정밀면역검사]-생물발광법_갑상선자극면역글로불린 (Thyroid-Related Antibody- Thyroid Stimulating Immunoglobulin)	490.66

검사 수탁기관 (가나다순)

기관명	녹십자	삼광의료재단	씨젠의료재단	이월의료재단
검사명	TS Ab (Thyroid stimulating)	Anti TS Ab	TS Ab (TSH stimulating Ab)	Thyroid stimulating Ab
검사코드	E562	51620	41020	A0718

기관명	유투랩스(장원의료재단)	한국필의료재단	SCL
검사명	Anti TS Ab (Thyroid Stimulating Ab)	TSI Bioassay	Thyroid Stimulating Ab(TS Ab)
검사코드	I110300	5111	56390

Reference

1. Cho BY. Hyperthyroidism: Graves' disease. Clinical thyroidology. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book; 2014. p.219-84.
2. Shim MS et al. The Recurrence Rate of Graves' Disease among Patients with Subclinical Thyrotoxicosis after Initial Remission with Antithyroid Agents, International Journal of Thyroidology 2017; 10(2): 77-81.
3. 정현경, 그레이브스병의 내과적 치료, Int J Thyroidol 2019 November 12(2): 79-84
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26(10):1343-421.4
5. George J Kahaly et al. Prospective Trial of Functional Thyrotropin Receptor Antibodies in Graves Disease, J Clin Endocrinol Metab, April 2020, 105(4):e1006-e1014
6. Han-Sang Baek et al. The Prediction Model Using Thyroid-stimulating Immunoglobulin Bioassay For Relapse of Graves' Disease, Journal of the Endocrine Society, 2022, 6, 1-11
7. Yulin Zhou et al., The prognostic value of thyroid-stimulating immunoglobulin in the management of Graves' disease, Ther Adv Endocrinol Metab 2021, Vol. 12: 1-9



서울특별시 송파구 양산로 29 다우빌딩 2·3·5·6F
Tel. 02-2201-3602 Fax. 02-2201-2166

E-mail contact@dowbiomedica.co.kr
H.P www.dowbiomedica.co.kr

