

아벨리노 각막이상증 진단에 있어 DNA 칩의 민감도 및 특이도 평가

김옥겸¹ · 유소영^{2,3} · 하병진¹ · 김상우¹ · 이상엽^{2,4} · 김태임¹ · 조지연³ · 김응권¹

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발연구소¹, 카이스트 생명화학공학과², 메디제네스³, 카이스트 바이오융합연구소⁴

목적: *βigh3* 유전자 변형에 의한 각막이상증을 진단하는데 DNA 칩을 이용하는 방법의 민감도와 특이도를 평가하고자 한다.

대상과 방법: 2006년 7월 1일부터 2007년 9월 30일까지 신촌 세브란스병원 안과 각막이상증 클리닉을 내원한 환자 중 병력청취와 의무기록 검토를 통해 각막이상증 이환여부의 진단이 필요한 227명을 대상으로 세극등현미경을 이용한 진단법과 DNA 칩을 활용한 새로운 진단법을 기존의 DNA sequencing을 이용한 진단법과 비교함으로써 두 가지 진단 방법의 정확도(민감도와 특이도)를 알아보려고 하였다.

결과: 227명의 대상자 중 기존의 DNA sequencing 방법으로 검사한 결과 각막이상증 환자가 124명(54.6%), 정상인 103명(45.4%)이었고, 세극등현미경을 이용한 방법은 민감도 99.19%, 특이도는 100%였고, DNA 칩을 이용한 방법은 민감도와 특이도 모두 100%였다.

결론: DNA 칩을 이용한 각막이상증 진단법은 시간이 덜 들고 간단한 방법이면서 민감도와 특이도가 모두 100%로 기존의 DNA sequencing 방법과 동일한 정확도를 보였다.

〈한안지 49(8):1220-1225, 2008〉

βigh3 유전자의 변형으로 발생하는 각막이상증은 아벨리노 각막이상증(Granular corneal dystrophy type II; GCD II), 라이스-버글러 각막이상증, 격자 각막이상증, 과립형 각막이상증 등이 있다.¹⁻⁵ 아벨리노 각막이상증(GCD II) 중 동형접합자(Homozygote)인 경우에는 어려서부터 시력이 저하되고 각막 병변도 심한 경우가 많아 진단적인 어려움이 적으나, 이형접합자(Heterozygote)인 경우는 나이가 들에 따라서 각막 병변이 증가하고 그 이후에 시력 변화가 나타나므로 조기진단이 어렵다.^{6,7} Holland et al⁸은 이형접합자(heterozygote) 아벨리노 각막이상증(GCD II)인 경우 6세에서 16세 사이에 편측에 각막 혼탁이 나타나서 그 이후에 반대편 각막에도 혼탁이 나타난다고 보고하였다. Jun et al⁹은 LASIK 후 각막혼탁이 심해진 이형접합자(heterozygote) 아벨리노 각막이상증(GCD

II) 7명의 환자의 예 중에서 1예는 수술 전 각막혼탁이 발견되지 않았다고 하였다. 이러한 각막이상증은 라식수술 등의 시력교정수술 후에 급격히 악화되므로 조기에 정확한 진단을 하는 것이 필요하게 되었다.⁹⁻¹³ 지금까지는 환자의 혈액에서 추출한 DNA (deoxynucleic acid)를 sequencing하여 해당 부위의 유전자 변형을 밝히는 분자유전학적 방법이 가장 정확한 진단법으로 알려졌으며, 환자의 각막이 비전형적이거나 애매한 병변을 보이는 경우 꼭 시행되어야 할 확진 방법이다.¹⁴⁻¹⁶ 그러나 직접적인 DNA sequencing 방법은 변성을 보이는 부분을 포함한 DNA 분질을 증폭시키고 추출하여 정제 과정을 거친 후에야 sequencing이 가능하고, 자동 DNA sequencer를 사용하여도 직접 신호가 강조된 부분을 관찰하는 번거로운 과정을 거쳐야 하며 검사 시간도 24~48시간 정도가 소요된다.

이 방법에 대한 대안으로 보다 간단하고, 증폭이나 정제과정이 필요 없으며, 매우 적은 양의 DNA 분질을 가지고도 검사가 가능한 DNA 칩(메디제네스[®])을 이용한 방법이 개발되었다. 이 방법은 동시에 여러 가지 시료를 검사할 수 있고, 검사시간도 6~8시간 정도로 짧게 소요되며 몇 군데의 표식(signal on the expected probe spot regions)을 관찰하여 간단히 검사결과를

〈접수일 : 2008년 1월 9일, 심사통과일 : 2008년 4월 15일〉

통신저자 : 김 응 권
서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 신촌세브란스병원 안과
Tel: 02-2228-3577, Fax: 02-312-0541
E-mail: eungkkim@yumc.yonsei.ac.kr

확인 할 수 있다는 장점들이 있다.¹⁷⁻¹⁸

이에 본 연구에서는 227명의 아벨리노 각막이상증 (GCD II) 환자에게 세극등 검사를 통한 진단법, DNA 칩을 활용한 새로운 진단법, 기존의 DNA sequencing을 이용하는 진단법 세가지 모두를 적용해 본 후, 세극등 검사를 통한 진단법과 DNA 칩을 활용한 새로운 진단법을 DNA sequencing을 이용한 진단법의 결과와 비교해 봄으로써, 아벨리노 각막이상증(GCD II)에 대한 앞의 두 진단 방법의 정확도(민감도와 특이도)를 조사해 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2006년 7월 1일부터 2007년 9월 30일까지 신촌 세브란스병원 안과 각막이상증 클리닉에 내원한 환자 중에서 병력청취와 진료기록을 검토하여 적합한 대상자를 선정하였다. 채혈이 가능한 생후 1개월 이상 환자로 각막이상증이 의심되거나 라식 및 라섹수술 등이 예정되어 있어서 각막이상증 검사가 필요하다고 판단되거나 가족 중 β igh3 변형 유전자 질환을 가진 환자를 대상으로 하였다. 모든 대상자에게 DNA sequencing과 DNA 칩 검사를 위한 채혈을 시행하였고, 세극등으로 각막을 검사하였다. 모든 검사에 대하여 환자들은 설명문을 읽은 후 자의로 동의서에 서명하였으며 미성년자의 경우에는 부모 또는 친권자 중 1명의 동의를 구하고 동의서를 작성하도록 하였다. 본 연구에 대한 계획서 및 동의서는 본원 IRB 위원회에서 승인을 받았다.

2. 방법

- 세극등현미경검사

세극등현미경을 이용하여 피험자의 각막을 관찰하였으며 특징적인 각막혼탁 여부를 관찰하여 아벨리노 각막이상증(GCD II) 이환 여부를 판단하였다.

- DNA sequencing

피험자의 혈액 5 ml를 채취한 후, QIAmp DNA Blood Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 genomic DNA를 채취하였다. β igh3 유전자의 primer를 이용하여 Polymerase Chain Reaction (PCR)을 수행하였다. 반응이 끝난 PCR 생산물의 일 정량을 1.5% agarose gel에서 전기영동을 한 후 ethidium bromide 염색을 통해 확인하였다. 추가적인 염기 서열의 변이 여부를 관찰하기 위해 PCR 생산

물을 IQA Quick Gel Extraction Kit (Qiagen, Hilden, Germany)을 이용하여 정제한 후 PCR에서 사용된 primer를 이용하여 DNA sequencing Kit (BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit: Applied Biosystems, Foster city, CA)로 직접적인 염기서열 분석을 하였다.

- DNA 칩의 제조

형광염색(Cy3, Cy5 또는 fluorescein isothiocyanate (FITC))으로 표식을 한 15 mer-poly A oligonucleotide가 위치표식자(position marker)로 사용되었다. 특이 탐침(probe)은 3x saline sodium citrate spotting solution (0.45 M NaCl, 15 mM $C_6H_5Na_3O_7$, pH 7.0)에 resuspend 시킨 후 MicroGrid II (BioRobotics, Cambridge, UK)를 이용하여 slide glass 에 spotting시켰다. Spotting 시킨 slide glass는 12시간 동안 상온의 공기 중에서 건조시키거나 1시간 동안 80°C에서 구워서 사용하였다. 공유결합을 하고 있지 않는 oligonucleotides를 제거하기 위해서 spotting 시킨 slide는 1분간 끓는 물의 증기를 쬐고 70% (v/v) ice-cold ethanol로 세척하였다. 칩의 상태를 확인하기 위하여 Syto61 시약을 이용하여 슬라이드의 구획(block)별 혹은 슬라이드 사이의 spotting 상태를 확인하여 spot의 정상적인 형태 및 정확한 위치, 정확한 간격으로 동일한 크기의 spot 을 확인하고 missing spot 의 존재 유무를 확인하였다.

- DNA 칩 혼성화 반응 및 분석

검체의 genomic DNA를 형광이 표지되게 증폭한 후 증폭된 샘플(10 μ l each)을 혼성화용액(6x saline/sodium phosphate/EDTA (SSPE) (0.9 M NaCl, 10 mM $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 1 mM EDTA, pH 7.4)와 20% (v/v) formamide로 구성됨)에 넣었다. 혼성화반응은 Array Chamber X (Genomic-Tree, Daejeon, Korea)에서 4~6시간 동안 30°C에서 incubating 시켰으며 그 후 3x SSPE로 5분간, 2xSSPE로 5분간, 1xSSPE로 5분간 씻어낸 후 arrayWoRx (Applied precision LLC, Issaquah, Washington, USA)로 scan을 시행하였다. 혼성화 반응을 일으킨 슬라이드 상에 고정된 상보적인 표지자는 그 spot 위치의 형광의 유무를 칩 scanner로 측정하여 확인하였다. 이 중 맹검을 위하여 DNA sequencing과 DNA 칩을 이용한 검사는 각기 다른 독립된 기관에서 시행하였다.

- 민감도 및 특이도의 측정

민감도(sensitivity)는 DNA sequencing 검사방법에 의하여 각막이상증으로 확진된 환자를 대상으로 DNA 칩을 이용한 검사방법의 양성율을 평가하는 것으로서 DNA 칩 검사상 양성 판정 수/DNA sequencing 방법을 통한 양성 판정 수 ×100 (%)로 계산하였다. 그리고 특이도(specificity)는 DNA sequencing 방법을 통해서 각막이상증이 아니라고 확진된 환자를 대상으로 DNA chip 검사의 음성율을 평가하는 것으로서 DNA 칩 검사상 음성 판정 수/DNA sequencing 방법을 통한 음성 판정 수 ×100 (%)으로 계산하였다. DNA 칩 검사와 세극등 검사가 DNA sequencing 방법과 비교하여 신뢰도(reliability)가 어느 정도인지를 확인하기 위하여 Kappa 분석을 시행하여 Kappa value를 구하였다. 통계학적 분석방법은 기술 통계분석을 사용하였으며, 필요시 결과에 대한 범주형 자료 분석(categorical data analysis)을 시행하였다.

결 과

모든 참가자 227명 가운데 남자는 83명(36.56%), 여자는 144명(63.44%)이었으며 군간 남녀비율에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.1394$). 참가한 피험자들의 평균연령은 37.92 ± 16.60 세로 최소 3세에서 최대 83세까지였으며 20대가 55명(24.23%)

으로 가장 많았고, 그 다음으로는 30대가 44명(19.38%)으로 많았다(Table 1).

DNA sequencing 방법으로 각막이상증으로 확진된 경우가 124명(54.63%)이었으며 정상으로 진단된 경우는 103명(45.37%)이었다. 각막이상증으로 진단된 124명은 모두 GCD II 였으며, 그 중 120명은 이형접합자(heterozygote)였고, 4명은 동형접합자(homozygote)였다(Table 1).

세극등현미경검사법으로는 124명의 각막이상증 환자 중 123명을 진단해서 민감도가 99.19%였고, 103명의 정상 대상자를 모두 정상으로 판정하여 특이도는 100%를 보였다. 민감도에 대하여 자세히 살펴보면 124명의 각막이상증 환자 중 4명의 동형접합자에 대해서는 모두 진단하였으나 120명의 이형접합자 중에서는 11세 남아 1명을 각막이상증으로 진단하지 못하여 전체적으로 99.19%의 민감도를 보였다(Table 2).

DNA 칩을 이용한 진단 방법은 GCD II 환자 124명을 모두 GCD II로 진단하여 100%의 민감도를 보였고, 103명의 정상 대상자를 모두 정상으로 진단하여 100%의 특이도를 보였다. 120명의 이형접합자와 4명의 동형접합자 환자 모두에서 100%의 민감도와 특이도를 보였다(Table 3).

DNA sequencing 방법과 비교한 DNA 칩 검사와 세극등 검사의 신뢰도는 Kappa 분석 결과 Kappa value가 각각 1.0000와 0.9917로 나타났다.

Table 1. Demographic features of the patients

	Cornea dystrophy N (%)	Normal N (%)	Total N (%)
Sex			
Male	40 (32.26)	43 (41.75)	83 (36.56)
Female	84 (67.74)	60 (58.25)	144 (63.44)
Age			
-10	4 (3.23)	2 (1.94)	6 (2.64)
11-20	12 (9.68)	11 (10.68)	23 (10.13)
21-30	34 (27.42)	21 (20.39)	55 (24.23)
31-40	20 (16.13)	24 (23.30)	44 (19.38)
41-50	18 (14.52)	19 (18.45)	37 (16.30)
51-60	21 (16.94)	16 (15.53)	37 (16.30)
60-70	10 (8.06)	6 (5.83)	16 (7.05)
71-80	4 (3.23)	3 (2.91)	7 (3.08)
80-	1 (0.81)	1 (0.97)	2 (0.88)
Mean±SD	37.78±17.12	38.08±16.03	37.92±16.60
Systemic disease*			
More than one	24 (19.35)	15 (14.56)	39 (17.18)
None	100 (80.65)	88 (85.44)	188 (82.82)
Total	124 (54.63)	103 (45.37)	227 (100.00)

* Hypertension, angina, hyperlipidemia.

Table 2. Sensitivity and specificity of slit lamp exam method

	Dignosed by slit lamp [†]				Sensitivity of slit lamp method (%)
	Normal	ACD [‡] , heterozygote	ACD, homozygote	Total	
Diagnosis*					
Normal	103	0	0	103	99.19
ACD, heterozygote	1	119	0	120	
ACD, homozygote	0	0	4	4	
Total	104	119	4	227	
Specificity of slit lamp method (%)	100.0				

* Diagnosed by DNA sequencing method; [†] Diagnosed by slit lamp biomicroscopic findings; [‡] Avellino corneal dystrophy.

Table 3. Sensitivity and specificity of DNA chip

	Diagnosed by DNA chip [†]				Sensitivity of DNA chip method (%)
	Normal	ACD, heterozygote	ACD, homozygote	Total	
Diagnosis*					
Normal	103	0	0	103	100.0
ACD, heterozygote	0	120	0	120	
ACD, homozygote	0	0	4	4	
Total	103	120	4	227	
Specificity of DNA chip method (%)	100.0				

* Diagnosed by DNA sequencing method; [†] Diagnosed by DNA chip method.

고 찰

최근 이형접합자 각막이상증이 있는 환자들이 라식과 같은 굴절교정수술을 받기 전에 미리 선별되지 못하고 수술을 시행받아서 수술 후에 기존의 각막 병변이 급속히 악화되었다는 보고가 있었다. 그 이후 조기에 이형접합자 각막 이상증을 정확히 진단 하는 것이 중요하게 되었다.^{9,11-13} 세극등을 이용한 검사법은 각막에 병변이 나타나기 전에는 진단이 어렵고, 병변의 모양이 비전형적인 경우 진단이 안 되는 경우가 있어 DNA sequencing 검사법을 시행하여 확진하는 것이 필요하다.¹⁴⁻¹⁶ 그러나, DNA sequencing 검사법은 번거롭고 시간이 오래 걸리는 단점이 있다. 이에 대한 대안으로 개발된 DNA 칩을 이용한 검사법은 본 연구의 결과에서 보듯이 β igh3 유전자의 변형으로 발생하는 각막 이상증을 진단하는데 매우 정확하고 기존의 DNA sequencing 을 대체할 만한 검사법이라고 할 수 있을 것이다. 이는 다른 연구¹⁹ 결과와도 일치하는 것으로서 본 연구에 참가한 237명의 경우 틀리게 진단되는 경우가 한 경우도 없었다. 따라서 DNA 칩을 이용한 진단 방법이 β igh3 유전자의 변형으로 발생하는 각막이상증 진단에 큰 도움을 줄 것으로 생각된다.

이에 비해서 세극등현미경으로 각막을 관찰하여 진단을 내리는 방법은 각막병변이 나타나기 전에는 진단

할 수가 없어 나이가 어린 환자인 경우는 진단의 민감도가 감소할 것으로 생각되고, 본 연구에서도 11세의 한 환자가 DNA sequencing 방법과 DNA 칩 방법으로 각막이상증으로 진단되었으나 세극등 검사법으로는 진단이 되지 못하였다. 나이가 어린 환자나 각막혼탁이 별로 없는 이형접합자(heterozygote) 각막이상증을 진단해야 하는 경우 각막에 혼탁이 아직 나타나지 않았을 수 있으므로 DNA sequencing 방법이나 DNA 칩 방법으로 진단을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

DNA 칩 검사와 세극등현미경검사가 DNA sequencing 방법에 비하여 어느 정도의 신뢰도(reliability)가 있는지 확인하기 위하여 시행한 kappa 분석에서는 DNA칩 검사결과는 kappa value=1.0000, 세극등검사의 kappa value=0.9917로 두 검사 모두 상당히 신뢰할 만한 것으로 나타났다.

본 연구의 제한점은 β igh3 유전자의 변형으로 발생하는 각막이상증 중에서 GCD II 환자만 포함되어 라이스-버글러 각막이상증, 격자각막이상증, 과립형 각막이상증 등은 포함되지 않았다는 점이다. 이들 질병을 DNA 칩으로 진단하였다는 보고도¹⁹ 있으나 그 대상자 수가 적어서 이들 질환에 대한 DNA 칩 검사방법에 대한 정확도를 알기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 아벨리노 각막이상증(GCD II)은 다양

한 형태의 각막 혼탁 양상으로 인해서 흔히 과립형 각막이상증으로 잘못 진단되는 경우가 있으므로 아벨리노 각막이상증(GCD II)의 진단은 유전학적 분석을 통해서 TGFBI gene의 124번 코돈(codon)의 히스티딘(Histidine)이 알지닌(Arginine)으로 바뀌어져 있는 것을 확인하는 것이 꼭 필요하다.^{15,20-21} 새로운 DNA 칩을 이용한 진단법은 간편성으로 인해 선별검사라도 용이하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Afshari NA, Mullally JE, Afshari MA, et al. Survey of patients with granular, lattice, avellino, and Reis-Bucklers corneal dystrophies for mutations in the BIGH3 and gelsolin genes. *Arch Ophthalmol* 2001;119:16-22.
- 2) Chau HM, Ha NT, Cung LX, et al. H626R and R124C mutations of the TGFBI (BIGH3) gene caused lattice corneal dystrophy in Vietnamese people. *Br J Ophthalmol* 2003;87:686-9.
- 3) Ellies P, Renard G, Valleix S, et al. Clinical outcome of eight BIGH3-linked corneal dystrophies. *Ophthalmology* 2002;109:793-7.
- 4) Hellenbroich Y, Tzivras G, Neppert B, et al. R124C mutation of the BIGH3 gene leads to remarkable phenotypic variability in a Greek four-generation family with lattice corneal dystrophy type I. *Ophthalmologica* 2001;215:444-7.
- 5) Schmitt-Bernard CF, Chavanieu A, Derancourt J, et al. In vitro creation of amyloid fibrils from native and Arg124Cys mutated betaIGH3((110-131)) peptides, and its relevance for lattice corneal amyloid dystrophy type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:649-53.
- 6) Ferry AP, Benson WH, Weinberg RS. Combined granularlattice (Avellino) corneal dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:61-77.
- 7) Moon JW, Kim SW, Kim TI, et al. Homozygous granular corneal dystrophy type II (Avellino corneal dystrophy) natural history and progression after treatment. *Cornea* 2007;26:1095-100.
- 8) Holland EJ, Daya SM, Stone EM, et al. Avellino corneal dystrophy: clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology* 1992;99:1564-8.
- 9) Jun RM, Tchah H, Kim TI, et al. Avellino corneal dystrophy after LASIK. *Ophthalmology* 2004;111:463-8.
- 10) Wan XH, Lee HC, Stulting RD, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2002;21:223-6.
- 11) Roh MI, Grossniklaus HE, Chung SH, et al. Avellino corneal dystrophy exacerbated after LASIK scanning electron microscopic findings. *Cornea* 2006;25:306-11.
- 12) Banning CS, Kim WC, Randleman JB, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after LASIK in north America. *Cornea* 2006;25:482-4.
- 13) Wan XH, Lee HC, Stulting RD, et al. Exacerbation of Avellino corneal dystrophy after laser in situ keratomileusis. *Cornea* 2002;21:223-6.
- 14) El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Ficker LA, et al. BIGH3 mutation in a Bangladeshi family with a variable phenotype of LCDI. *Eye* 2004;18:723-8.
- 15) Konishi M, Yamada M, Nakamura Y, Mashima Y. Varied appearance of cornea of patients with corneal dystrophy associated with R124H mutation in the BIGH3 gene. *Cornea* 1999;18:424-9.
- 16) Yoshida S, Yoshida A, Nakao S, et al. Lattice corneal dystrophy type I without typical lattice lines: role of mutational analysis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:586-8.
- 17) Mitterer G, Huber M, Leidinger E, et al. Microarray-based identification of bacteria in clinical samples by solid-phase PCR amplification of 23S ribosomal DNA sequences. *J Clin Microbiol* 2004;42:1048-57.
- 18) Siemering K, Manji SS, Hutchison WM, et al. Detection of mutations in genes associated with hearing loss using a microarray-based approach. *J Mol Diagn* 2006;8:483-9.
- 19) Yoo SY, Kim TI, Lee SY, et al. Development of a DNA chip for the diagnosis of the most common corneal dystrophies caused by mutations in the betaigh3 gene. *Br J Ophthalmol* 2007;91:722-7.
- 20) Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. The spectrum of beta ig-h3 gene mutations in Japanese patients with corneal dystrophy. *Cornea* 2000 May;19:S21-3.
- 21) Rosenwasser GO, Sucheski BM, Rosa N, et al. Phenotypic variation in combined granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1546-52.

=ABSTRACT=

Evaluation of Sensitivity and Specificity of DNA Chip for Diagnosis of Granular Corneal Dystrophy II

Wook Kyum Kim, M.D.¹, So Young Yoo,^{2,3} Byoung Jin Ha, M.D.¹, Sang Woo Kim, M.D.¹, Sang Yup Lee,^{2,4} Tae-Im Kim, M.D.¹, Jee Youn Cho,³ Eung Kweon Kim, M.D.¹

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Chemical and Biomolecular Engineering,

Korea Advanced Institute of Science and Technology², Daejeon, Korea

Medigenes³, Seoul, Korea

Centre for Systems and Synthetic Biotechnology, Institute for the Bio Century,

Korea Advanced Institute of Science and Technology⁴, Daejeon, Korea

Purpose: To evaluate the sensitivity and specificity of the DNA chip method in diagnosing patients with granular corneal dystrophy type II (GCD II) induced by mutation of the β igh3 gene.

Methods: Two hundred twenty-seven patients who visited Severance Eye hospital, corneal dystrophy clinic, from 1 July 2006 to 30 September 2007 were included in this study after history taking and review of their medical records. All subjects were examined by slit lamp microscopy, and blood sampling was done. The sampled blood was used in DNA sequencing and the DNA chip method.

Results: Among 227 subjects, 125 (54.6%) patients had GCD II and 103 (45.4%) patients showed normal results according to the DNA sequencing method. The sensitivity and specificity of the DNA chip method were both 100%, while the sensitivity of the slit lamp method was 99.19% and the specificity was 100%.

Conclusions: The DNA chip method for diagnosing GCD II is a more simple, time-saving, and accurate method than DNA sequencing method, and the sensitivity and specificity were both 100%.

J Korean Ophthalmol Soc 49(8):1220-1225, 2008

Key Words: Corneal dystrophy, DNA chip, Sensitivity, β igh3 gene

Address reprint requests to **Eung Kweon Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology Severance Hospital College of Medicine, Yonsei University

#134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: 82-2-2228-3577, Fax: 82-2-312-0541, E-mail: eungkim@yumc.yonsei.ac.kr