

Bio-Rad Elite Microplate 장비를 이용한 HBs 항원, HCV, HIV 항원-항체 검사시약 평가

황상현¹ · 오흥범² · 김현숙³ · 이은엽¹

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과², 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실³

Evaluation of HBs Ag, HCV and HIV Ag-Ab Assays using Bio-Rad Elite Microplate Analyzer

Sang-Hyun Hwang, M.D.¹, Heung-Bum Oh, M.D.², Hyon-Suk Kim, M.D.³, and Eun Yup Lee, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine¹, Busan; University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center², Seoul; Yonsei University College of Medicine³, Seoul, Korea

Background : In this study, we evaluated the performance of Elite microplate analyzer (Bio-Rad Laboratories, France) and the related assays (ULTRA line) for the detection of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV).

Methods : Seroconversion panels, HBsAg positive/HBsAg negative (n=99/n=1,422), anti-HCV positive/negative (n=97/n=1,670), and anti-HIV positive/negative (n=112/n=1,704) samples were used to evaluate the performance of Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, and Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab, respectively. The agreement of Elite microplate analyzer with CODA analyzer (Bio-Rad Laboratories, CA, USA) was also evaluated.

Results : The detection limit of Monolisa HBsAg ULTRA was 0.034 IU/mL. For Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, and Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab, diagnostic sensitivities were all 100%, diagnostic specificities were 100%, 99.8% and 99.9%, and total CVs (coefficients of variation) were 13.8-17.5%, 3.4-5.2%, and 7.5-9.5%, respectively. The agreement of Elite microplate analyzer with CODA analyzer was 99.5%.

Conclusions : The performance of Elite microplate analyzer and the related assays on analytical sensitivity, precision, early detection, diagnostic sensitivity and specificity was all adequate for a mass screening. However, further large multi-center studies should be performed to validate our results. (*Korean J Lab Med* 2006;26:436-41)

Key Words : Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Human immunodeficiency virus, Evaluation, Sensitivity, Specificity, Elite Microplate Analyzer

서 론

Hepatitis B virus (HBV) 표면항원(HBsAg), human im-

munodeficiency virus (HIV) 항체 및 hepatitis C virus (HCV) 항체검사는 헌혈 혈액의 가장 중요한 선별 검사 항목이다. 최근 국내에서 발생한 수혈 전파성 에이즈 혹은 간염으로 인해 혈액안 전성 확보를 위한 다양한 노력을 요구되고 있다. 헌혈혈액의 안정 성을 확보하기 위해서는 객관적이고 신뢰성 있는 평가를 통하여 성능이 우수한 시약을 사용하는 것이 매우 중요하다. 또한 대규모 검체를 처리해야 하는 혈액사업에서는 사무적 오류가 적으면서 대규모 검체 처리가 가능하고, 비용-효율적이며, 검사의 편차 및 무작위적 오류가 적은 자동화 장비가 필요하다.

Bio-Rad Elite microplate 자동화 검사 장비(Bio-Rad, Marnes

접 수 : 2006년 8월 7일 접수번호 : KJLM1975

수정본접수 : 2006년 10월 25일

게재승인일 : 2006년 11월 12일

교신저자 : 오 흥 범

우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 진단검사의학과

전화 : 02-3010-4505, Fax : 02-478-0884

E-mail : hboh@amc.seoul.kr

*본 연구는 부산대학교 연구비(2006) 지원으로 일부 이루어졌음.

La Coquette, France)는 대용량 검체 처리에 용이하도록 설계된 개방형 microplate 분석 장비로 검체 분주에서부터 검사 완료까지 모든 단계를 자동적으로 수행할 수 있다. 또한 개방형 시스템이기 때문에 성능이 우수한 다른 회사의 시약을 비용-효율적으로 선택할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구에서는 Elite microplate 자동화 장비를 이용하여 Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab (Bio-Rad, Marnes La Coquette, France)시약의 분석민감도, 정밀도, 조기 검출능, 진단민감도, 진단 특이도와 Elite microplate 자동화 검사장비의 개방성을 평가하고, 이들 시약과 자동화 검사장비가 대규모 선별검사에 적합한지 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. Monolisa HBsAg ULTRA 분석 민감도

WHO 표준 물질(second international standard for HBsAg subtype adw2, genotype A Reference Panel NIBSC code number: 03/262, 33 IU/mL)을 적절히 희석하여 각 농도당 4개씩 분주한 후, 두 번 검사를 시행하였고, 각 검사당 중복 측정하여 최소 검출 농도를 측정하였다.

2. 정밀도

NCCLS EP5-A[1]에 준하여 Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약의 정밀도를 평가하였다. 이미 결과를 알고 있는 환자의 검체를 사용하여, 서로 다른 농도 군으로 pooling한 후 각각 20개로 분주 보관하여 평가에 이용하였다. 각 항목마다 하루 2회 중복 검사하여 10일간 검사를 시행하였으며, 각 농도에서의 S/C (signal/cut-off ratio)의 평균, 표준편차를 이용하여 검사차례내(within-run) 변이계수(coefficient of variance; CV), 검사차례간 변이계수(between-run CV), 검사일간 변이계수(between-day CV), 총 변이계수(total CV)를 구하였다.

3. 혈청전환기 패널 검체를 이용한 조기 검출능 평가

Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 각 시약의 혈청 전환 초기 검출능을 평가하기 위하여, BBI사(Boston Biomedica Inc., MA, USA)의 PHM935A, PHV916, PRB931 패널을 사용하였고, 첫 채혈 후 며칠째 검체부터 양성으로 검출되는지를 측정하였다. 측정된 결과를 해당 BBI 패널에 첨부되어 있는 datasheet에서 제공되고 있는 화학발광면역측정법을 이용한 Abbott PRISM

(Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) 및 미량입자효소면역 측정법을 이용한 Abbott AxSYM version 2 (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany)의 검사 결과와 비교하였다.

4. 진단민감도

연세대학교 병원에서 제공된 HBsAg, HCV 항체, HIV 항체 양성 검체 각각 99개, 97개, 112개를 대상으로 Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab, Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA 시약을 Elite microplate 자동화 검사장비에서 시행하였다. HBsAg 양성 검체는 Enzygnost HBsAg 5.0 (Dade Behring, Marburg, Germany) 시약에서 양성인 것으로, HBeAg 또는 anti-HBe 검사 중 하나가 양성인 검체들이었고, DiGene Hybrid Capture II (Murex Diagnostics, Dartfold, UK)를 이용한 HBV DNA 정량검사에서는 0.5 pg/mL 이하에서 6,000 pg/mL 이상까지 다양한 결과를 보였다. HIV 항체 양성 검체는 연세대학교 병원에서 HIV 감염으로 진단받고 추적검사 또는 치료를 위해 내원한 환자들의 검체로서 Architect HIV Ag-Ab Combo (Abbott Diagnostics)시약에서 모두 양성을 보인 검체들이었다. HCV 항체 양성 검체는 연세대학교 병원에 내원하여 HCV 검사가 의뢰된 검체 중 Genedia HCV ELISA 3.0 (Greencross Life Science, Seoul, Korea) 시약에서 양성인 검체들이었다. HBsAg, HIV 항체 양성, HCV 항체 양성 검체 선정 시 검사 결과의 흡광치가 저역가, 중간역가, 고역가에 골고루 분포하도록 선정하였다.

5. 진단특이도

울산의대 서울병원 핵의학과에서 방사선면역검사법인 HBsAg Kit (North Institute of Biological Technology, Beijing, China)으로 시행한 HBsAg 음성 1,400 검체를 선정하여 Monolisa HBsAg ULTRA 시약의 진단특이도를 평가하였다. Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA 시약의 진단특이도는 같은 병원 진단검사의학과에서 건강검진을 위해 LG HCV Ab 3.0 EIA (LG Chemicals, Seoul, Korea)로 검사한 검체 중 음성 결과를 보인 1,670 검체를 이용하여 평가하였다. Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab의 진단특이도는 Architect HIV Ag-Ab Combo로 검사한 검체 중 음성 1,704 검체로 평가하였다.

6. Elite microplate 자동화 장비의 개방성 평가

서울아산병원 진단검사의학과에 의뢰된 건강검진용 검체 1,532개를 무작위로 선정한 후, LG HCV Ab 3.0 시약을 CODA 자동화 검사장비(Bio-Rad Laboratories, CA, USA)와 Elite microplate 자동화 검사장비로 각각 검사를 시행하고 그 결과를 비교하였다. 불일치 하는 검체에 대해서는 RIBA HCV 3.0 Immunoblot (Chiron, Emeryville, CA)로 확인하였다.

7. 통계 분석

SPSS 12.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) 통계 소프트웨어를 이용하여 평균 및 표준편차를 계산하였고, 선형회귀분석을 통해 HBsAg 항원 검사의 분석 민감도를 결정하였다. 또한 두 기기간 일치율은 kappa 값으로 평가하였고[2], 통계적인 유의수준은 0.05 이하로 정하였다.

결 과

1. Monolisa HBs Ag ULTRA 검사 시약의 분석민감도

Monolisa HBsAg ULTRA 검사 시약의 분석민감도를 실험한 결과는 Table 1과 같았다. WHO 표준물질의 희석농도에 따른 관찰된 최소 검출 한계는 0.05 IU/mL이었다. 이를 선형회귀분석을 시행한 결과, $y = 0.8204x + 1.2079$ ($R^2 = 0.9915$) 회귀식을 얻을 수 있었다. 회귀식에서 S/C 값이 1일 때($y=1$ 일 때의 x 절편)의 이론적 분석민감도는 0.034 IU/mL이었다.

2. 정밀도 평가

Monolisa HBs Ag ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약을 Elite mic-

Table 1. Low detection limit of Monolisa HBsAg ULTRA test for HBsAg WHO standard material

WHO standard (IU/mL)	1st replicate		2nd replicate		3rd replicate		4th replicate	
	S/C Ratio	Result	S/C Ratio	Result	S/C Ratio	Result	S/C Ratio	Result
3.3	40.9	P	38.9	P	46.3	P	43.8	P
0.33	6.4	P	6.1	P	6.6	P	6.8	P
0.1	2.3	P	2.4	P	2.4	P	2.3	P
0.075	2.2	P	2.2	P	2.6	P	2.4	P
0.05	1.2	P	1.7	P	1.2	P	1.2	P
0.025	0.6	N	0.7	N	0.7	N	0.7	N
0.0125	0.4	N	0.5	N	0.5	N	0.5	N

Abbreviations: P, positive; N, negative; S/C, signal/cut-off ratio.

Table 2. Precision performance of Bio-Rad ULTRA line kits on Elite microplate system

Item level	HBsAg		HCV Ag-Ab			HIV Ag-Ab	
	1	2	1	2	3	1	2
Mean S/C	1.2	11.6	1.8	2.7	6.2	1.9	5.3
Within-run CV	7.2	5.0	3.8	2.5	1.5	2.0	4.5
Between-run CV	13.7	5.4	0.7	4.2	1.2	3.9	2.2
Between-day CV	8.2	11.7	3.5	2.3	2.8	6.1	8.0
Total CV (%)	17.5	13.8	5.2	5.4	3.4	7.5	9.5

Abbreviations: S/C, signal/cut-off ratio; CV, coefficient of variation.

roplate 자동화 검사장비에서 시행할 경우, 저농도, 고농도에 따라 검사차레내 변이계수(within-run CV), 검사차레간 변이계수(between-run CV)는 Table 2와 같고, 총 변이계수는 HBsAg 13.8-17.5%, HCV 3.4-5.2%, HIV 7.5-9.5%의 분포를 보였다.

3. 혈청전환기 혈청 검체를 이용한 조기 검출능 평가

혈청전환기 혈청을 이용한 Elite microplate 자동화 검사장비와 시약의 조기 검출 능력을 검사한 결과, HBV는 21일에서, HCV는 19일, HIV는 28일째 혈청에서 양성 결과를 보였다(Table 3).

4. 진단민감도 및 진단특이도

Monolisa HBs Ag ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약의 진단민감도는 모두 100%이었으며, 진단특이도는 각각 100%, 99.8%, 99.9%이었다(Table 4).

5. Elite microplate 자동화 검사장비의 개방성 평가

LG HCV Ab 동일시약에 대해 CODA 장비와 Elite microplate 자동화 검사장비를 비교한 결과, 일치율은 99.5%, kappa 값은 0.88

Table 3. Comparison of the performance of Elite microplate system, Abbott Prism and Abbott AxSYM version 2 in seroconversion panels

Panel serial No.	Days since 1st bleed	Elite microplate (S/C ratio)	Abbott Prism* (S/C ratio)	Abbott AxSYM version 2* (S/C ratio)
HBV BBI				
PHM935A-02	2	0.1	0.5	0.4
PHM935A-03	7	0.2	0.7	0.4
PHM935A-04	9	0.2	0.3	0.4
PHM935A-05	14	0.1	0.4	0.4
PHM935A-06	16	0.2	0.6	0.4
PHM935A-07	21	1.5	1.8	0.7
HCV BBI				
PHV916-02	2	0.6	0.1	0.4
PHV916-03	7	0.1	0.1	0.3
PHV916-04	9	1.0	0.2	0.4
PHV916-05	16	0.8	1.0	0.2
PHV916-06	19	2.2	1.9	4.4
PHV916-07	23	3.4	2.7	15.5
HIV BBI				
PRB931-02	2	0.4	0.3	0.4
PRB931-03	7	0.4	0.4	0.3
PRB931-04	9	0.5	0.3	0.4
PRB931-05	15	0.9	0.3	0.4
PRB931-06	28	37.8	7.0	7.5
PRB931-07	33	37.8	64.9	14.2

*Information was obtained from seroconversion panel data sheets.

Table 4. Summary of the diagnostic sensitivity and specificity of Bio-Rad Monolisa HBsAg, HCV Ag-Ab, and Genscreen HIV Ag-Ab ULTRA kits on Elite microplate system

Performance item	Test item	Test sample number	Elite microplate		Performance (95%CI)
			Positive	Negative	
Diagnostic sensitivity	HBsAg	99	99	0	100% (96.3-100%)
	HCV Ab	97	97	0	100% (96.2-100%)
	HIV Ab	112	112	0	100% (96.7-100%)
Diagnostic specificity	HBsAg	1,400	0	1,400	100% (99.7-100%)
	HCV Ab	1,670	4	1,666	99.8% (99.4-99.9%)
	HIV Ab	1,704	1	1,703	99.9% (99.7-99.9%)

Abbreviation: CI, confidence interval.

(95%신뢰구간: 0.797-0.962)로 우수한 일치율을 보였다(Table 5). 불일치 결과를 보인 8 검체에 대해 RIBA HCV 3.0 Immunoblot로 확인한 결과 모두 음성이었다. Elite microplate 자동화 장비에서는 위양성 결과가 2개이었던 반면 CODA 자동화 장비에서는 6개로 Elite microplate 자동화 장비의 위양성이 다소 낮은 경향을 보였다(Table 5).

고 찰

수혈을 통한 바이러스 감염은 선별 검사의 성능이 향상되었음에도 불구하고 국내외에서 여전히 보고되고 있는 실정이다[3-6]. 국내에서는 과거 선별검사상 양성 반응을 보였던 헌혈자들 중에서 헌혈 당시 음성 결과를 보여 출고된 혈액 2,550건에 대해 추적 조사한 결과, 수혈을 통한 B형 간염이 3건, C형 간염이 5건 확인되었다는 보고가 있었고, 수혈을 통한 HIV 감염의 경우도 국내에서 지금까지 10여건에 이르고 있다[7]. 따라서 헌혈 혈액의 안전성은 아직까지 완전히 담보할 수 없는 실정이기 때문에, 보다 우수한 시약 및 검사 시스템 도입이 필요하다.

HBsAg 검사는 측정한계 이하인 경우나 변이형 항원에[8, 9] 의한 위음성이 문제가 된다. 따라서 우리 나라처럼 HBV 유행률이 높은 지역에서는 HBsAg 성능 평가 시 분석민감도를 평가하는 것이 필요한데, Monolisa HBsAg ULTRA 검사의 최소 검출 농도는 0.05 IU/mL로 분석되었다. 이는 IMMULITE 2000 HBsAg assays (Diagnostics Products Corporation, LA, USA)의 분석민감도 0.1 IU/mL[10], AxSYM HBsAg version 2의 분석민감도 0.03-0.17 IU/mL[11], Elecsys HBsAg (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany)의 0.033-0.055 IU/mL[12], Architect HBsAg의 0.05 IU/mL[13] 등과 비교하여 볼 때, 비슷한 성능으로 판단된다.

Table 5. Comparison of anti-HCV results of LG HCV Ab 3.0 EIA test kit (LG chemicals, Seoul, Korea) performed on the different automatic analyzers, CODA system and Elite microplate system

		LG HCV Ab test on Elite system		Total	Kappa [†]
		Positive	Negative		
		Positive	Negative		
LG HCV Ab test on CODA system	Positive	30	6*	36	0.88
	Negative	2*	1,494	1,496	
Total		32	1,500	1,532	

*Eight discrepant results were confirmed as all negative by RIBA test.

[†]Standards for strength of agreement for the kappa coefficient: ≤ 0 =poor, 0.01-0.20=slight, 0.21-0.40=fair, 0.41-0.60=moderate, 0.61-0.80=substantial, and 0.81-1.0=almost perfect[29].

HBsAg의 항원 결정기("a" 결정기)의[14] 돌연변이는 HBsAg 효소면역검사에서 위음성을 일으키는 원인의 하나이며[15, 16], 헌혈을 통한 감염을 일으킨다[17]. 따라서, 이러한 돌연변이를 검출할 수 있는 성능이 중요한데, HBsAg epitope을 포획하는 항체와 신호증폭항체(또는 검출항체)의 특성에 따라 돌연변이 검출에서 차이가 발생하는 것으로 알려져 있다[18, 19]. 본 연구에서는 변이형 HBsAg에 대한 시약의 검출능을 평가하지는 않았지만 Monolisa HBsAg ULTRA 시약은 세 개의 단클론성포획항체와 신호증폭항체로 다클론성 항체와 한 개의 단클론성항체를 이용하는 것이 특징이므로, 단클론성포획항체/단클론성신호증폭항체를 이용하는 검사시약에 비해 주요한 돌연변이형인 G145R을 포함한 다른 변이형 검출에서 더 나은 것으로 판단된다[20].

Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약의 정밀도는 농도 분포에 따라 총 변이계수가 각각 13.8-17.5%, 3.4-5.2%, 7.5-9.5%의 성능을 보였다. 이는 기존에 문헌을 통해 보고되었던 ADVIA Centaur HBsAg의 총 변이계수 <15%[21], AxSYM HCV version 3.0의 총 변이계수 6.63-7.71%[22], ADVIA Centaur anti-HIV의 총 변이계수 8.4-13.65%[23], AxSYM HIV Ag/Ab Combo의 총 변이계수 <10%[24], Architect HIV Ag/Ab Combo의 총 변이계수 3.6-15.7%[25]와 비교할 때, 유사한 수준의 정밀도를 보이는 것으로 판단된다.

BBi 혈청전환기 패널을 이용한 조기검출능 평가에서 Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약은 Abbott PRISM, Abbott AxSYM version 2와 거의 동등한 윈도우기간을 보여주어, 이들 키트와 유사한 성능을 가지고 있음을 확인할 수 있었다. HCV Ag-Ab ULTRA 시약은 항체 단독 검사인 anti-HCV Ab ULTRA 시약보다 21.6-30.1일 정도 조기검출이 가능하다고 알려져 있지만[26], 본 연구 결과로는 항체와 항원을 동시에 검출하는 Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA 검사 시약이 항체만을 검출하는 기존의 두 비교검사 키트에 비해 조기검출능이 더 우수하지는 않았다. 뿐만 아니라, HCV 핵산증폭검사를 이미 시행하고 있는

국내 혈액사업에서는 항원-항체 동시검출 시약이 큰 이점을 가져다 주지는 못할 것으로 판단된다.

Monolisa HBsAg ULTRA test의 진단민감도와 진단특이도는 100% (95%신뢰구간: 96.3-100%), 100% (95%신뢰구간: 99.7-100%)으로 매우 우수하였다. 이는 화학발광면역측정법인 ADVIA Centaur HBsAg assay (Bayer, Marburg, Germany)의 진단민감도(100%, 538/538) 및 진단특이도(99.94%, 5259/5262)와 비슷한 수준으로 판단되었다[21]. Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA test의 진단민감도와 진단특이도는 100% (95%신뢰구간: 96.2-100%), 99.8% (95%신뢰구간: 99.4-99.9%)이었다. 이는 Architect Anti-HCV assay의 진단특이도 99.92% (3808/3811)[27], ADVIA Centaur anti-HCV의 진단민감도(99.6%, 449/451), 진단특이도(99.90%, 5182/5187)[21]와 유사한 수준의 성능인 것으로 판단된다.

Genescreen ULTRA HIV Ag-Ab 시약의 경우, 본 연구에서 진단민감도 100% (95%신뢰구간: 96.7-100%), 진단특이도 99.9% (95%신뢰구간: 99.7-99.9%)로 매우 우수한 성적으로 보였다. 항원-항체 동시검사법을 평가한 Kwon 등의 연구에서 Architect HIV Ag/Ab combo, Elecsys 2010 HIV Combi, AxSYM HIV Ag/Ab Combo 키트의 진단민감도는 100%이었던 반면, 진단특이도에 있어서는 각각 99.6% (Architect assay), 98.8% (Elecsys assay) 98% (AxSYM assay)를 보였다고 하였는데[28], 이 연구와 비교하면 Genescreen ULTRA HIV Ag-Ab 시약은 다른 항원-항체 동시 검사에 비해 진단특이도가 다소 우수한 것으로 판단되었다. HIV 유병률이 비교적 낮은 국내 현실을 고려해 볼 때, 진단특이도가 높은 Genescreen HIV Ag-Ab combo Ultra는 위양성의 빈도가 다소 낮을 것으로 예상된다.

LG HCV Ab 3.0 시약을 이용하여 Elite microplate 자동화 검사 장비와 CODA microplate 자동화 검사 장비를 비교한 결과, Kappa 결과가 0.88로 우수한 일치율을 보여주었다[29]. Elite 장비의 분주기는 최대 792개의 검체와 27장의 plate를 동시에 처리할 수 있으며 완전자동화가 가능한 microplate 기반의 자동화 장비이다. 따라서 대규모 검사실에서 사용하기에 적절한 장비라 여겨진다. 또한 Elite microplate 자동화 장비는 타사의 제품을 사용하지 못하는 폐쇄적인 자동화 장비들에 비해 비용 효율적으로 시약을 운용할 수 있다는 장점이 있다. 시약의 성능은 우수하지만 전용 장비를 생산할만한 시장을 확보하지 못하는 국내 시약 산업의 지속적인 성장을 위해서는 Elite microplate 자동화 장비와 같이 개방적인 장비의 도입이 고려되어야 할 것이다.

결론적으로, 본 연구에서 Bio-Rad Elite 장비와 ULTRA line HBsAg, HCV Ag-Ab, HIV Ag-Ab 시약은 분석민감도, 정밀도, 조기검출능, 진단민감도, 진단특이도, 개방성 등의 성능평가에서 우수한 결과를 보여, 대규모 선별검사로 사용하기에 적절한 검사장비로 판단되지만, 추가적인 대규모 다기관 연구를 통해 검증되어야 할 것이다.

요 약

배경 : 본 연구에서는 Bio-Rad Elite microplate 자동화 장비 (Bio-Rad Laboratories, France)와 hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV) 관련 시약(ULTRA line, Bio-Rad Laboratories, France)의 성능을 평가하였다.

방법 : 혈청전환 패널, HBsAg 양성 99 검체, 음성 1,422 검체, HCV 항체 양성 97 검체, 음성 1,670 검체, HIV 항체 양성 112 검체, 음성 1,704 검체를 이용하여 Bio-Rad Elite Microplate 자동화 장비와 Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 시약에 대하여 분석민감도, 정밀도, 조기 검출능, 진단민감도, 진단특이도 및 Elite Microplate 검사장비의 일치율을 분석하였다.

결과 : Monolisa HBsAg ULTRA의 검출한계는 0.034 IU/mL이었고, Monolisa HBs Ag ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약의 진단 민감도는 모두 100%이었으며 진단특이도는 각각 100%, 99.8%, 99.9%이었다. Monolisa HBsAg ULTRA, Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, Genscreen ULTRA HIV Ag-Ab 검사 시약의 총 변이계수는 각각 13.8-17.5%, 3.4-5.2%, 7.5-9.5%이었다. 동일 시약(LG HCV Ab 시약)을 이용하여 CODA 자동화 장비와 Elite Microplate 자동화 장비를 비교한 결과 일치율은 99.5%이었다.

결론 : 본 연구에서 평가한 분석민감도, 정밀도, 조기 검출능, 진단민감도, 진단특이도, 개방성 등 검사성능은 대규모 선별검사로 사용하기에 적절한 검사장비라 판단되지만, 추가적인 대규모 다기관 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

참고문헌

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; Approved guideline. Document EP5-A. Vilanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
2. Landis JR and Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
3. Hoofnagle JH. Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion* 1990;30:384-6.
4. Weber B, Muhlbacher A, Melchior W. Detection of an acute asymptomatic HBsAg negative hepatitis B virus infection in a blood donor by HBV DNA testing. *J Clin Virol* 2005;32:67-70.
5. Matsumoto C, Tadokoro K, Fujimura K, Hirakawa S, Mitsunaga S, Juji T. Analysis of HBV infection after blood transfusion in Japan through investigation of a comprehensive donor specimen repository. *Transfusion* 2001;41:878-84.

6. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
7. Seo DH. Transfusion-transmitted diseases: current state and recent countermeasures. *J Korean Med Assoc* 2006;49:410-5. (서동희. 수혈 전과 감염질환의 현황 및 대책. 대한의사협회지 2006;49:410-5.)
8. Carman WF, Van Deursen FJ, Mimms LT, Hardie D, Coppola R, Decker R, et al. The prevalence of surface antigen variants of hepatitis B virus in Papua New Guinea, South Africa, and Sardinia. *Hepatology* 1997;26:1658-66.
9. Howard CR. The structure of hepatitis B envelope and molecular variants of hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 1995;2:165-70.
10. Weber B, Dengler T, Berger A, Doerr HW, Rabenau H. Evaluation of two new automated assays for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) detection: IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg. *J Clin Microbiol* 2003;41:135-43.
11. Weber B, Van der Taelem-Brule N, Berger A, Simon F, Geudin M, Ritter J. Evaluation of a new automated assay for hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection VIDAS HBsAg Ultra. *J Virol Methods* 2006;135:109-17.
12. Weber B, Bayer A, Kirch P, Schluter V, Schlieper D, Melchior W. Improved detection of hepatitis B virus surface antigen by a new rapid automated assay. *J Clin Microbiol* 1999;37:2639-47.
13. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. *J Virol Methods* 2004;115:217-22.
14. Howard CR and Allison LM. Hepatitis B surface antigen variation and protective immunity. *Intervirology* 1995;38:35-40.
15. Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 1999;59:19-24.
16. Louisiriratchanakul S, Kanoksinsombat C, Theamboonler A, Puthavathana P, Wasi C, Poovorawan Y. Mutation of the "a" determinant of HBsAg with discordant HBsAg diagnostic kits. *Viral Immunol* 2004;17:440-4.
17. Jongerius JM, Wester M, Cuypers HT, van Oostendorp WR, Lelie PN, van der Poel CL, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998;38:56-9.
18. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 2005;32:102-12.
19. Weber B. Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene. *J Med Virol* 2006;78(S1):S59-65.
20. Ly TD, Servant-Delmas A, Bagot S, Gonzalo S, Ferey MP, Ebel A, et al. Sensitivities of four new commercial hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) assays in detection of HBsAg mutant forms. *J Clin Microbiol* 2006;44:2321-6.
21. van Helden J and Denoyel GA. Experience with the IVDD performance evaluations of the ADVIA Centaur infectious disease assays. *J Clin Virol* 2004;30:S16-8.
22. Hennig H, Schlenke P, Kirchner H, Bauer I, Schulte-Kellinghaus B, Bludau H. Evaluation of newly developed microparticle enzyme immunoassays for the detection of HCV antibodies. *J Virol Methods* 2000;84:181-90.
23. Schappert J, Wians FH Jr, Schiff E, Smalley D, Gambardella R, Lee WM, et al. Multicenter evaluation of the Bayer ADVIA Centaur HIV 1/O/2 enhanced (EHIV) assay. *Clin Chim Acta* 2006;372:158-66.
24. Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, Kapprell HP, West D, Sandridge A, et al. Multicenter evaluation of a new, automated enzyme-linked immunoassay for detection of human immunodeficiency virus-specific antibodies and antigen. *J Clin Microbiol* 2004;42:21-9.
25. Kang HJ, Yoo KH, Kim HS, Cho HC. Evaluation of Abbott fourth generation HIV antigen and antibody assays. *Korean J Lab Med* 2006; 26:39-44. (강희정, 유경하, 김한성, 조현찬. 애보트 4세대 HIV 항원/항체 검사시약의 평가. 대한진단검사의학회지 2006;26:39-44.)
26. Laperche S, Bouchardeau F, Maniez M, Beolet M, Elghouzzi MH, Lefrere JJ. Nucleic acid testing in blood donations reactive to hepatitis C virus antibody, but with an extremely low viral load. *Vox Sang* 2004;86:198.
27. Jonas G, Pelzer C, Beckert C, Hausmann M, Kapprell HP. Performance characteristics of the ARCHITECT anti-HCV assay. *J Clin Virol* 2005;34:97-103.
28. Kwon JA, Yoon SY, Lee CK, Lim CS, Lee KN, Sung HJ, et al. Performance evaluation of three automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays. *J Virol Methods* 2006;133:20-6.
29. Sim J and Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* 2005;85: 257-68.