

자동면역측정기 ADVIA Centaur를 이용한 알레르겐 특이 IgE 검사의 평가

김현수¹ · 고용상¹ · 최숙경¹ · 정덕희² · 김준모² · 김영진² · 최정희³ · 김도훈³ · 서정화⁴ · 안연화⁵

분당제생병원 진단검사의학과¹, 이비인후과², 호흡기알레르기내과³, 피부과⁴, 소아과⁵

Evaluation of Allergen Specific IgE assay on ADVIA Centaur Immunoassay System

Hyun Soo Kim, M.D.¹, Sook Kyung Choi, M.T.¹, Yong Sang Ko, M.T.¹, Dukhee Chung, M.D.², Jun Mo Kim, M.D.², Young-Jin Kim, M.D.², Jeonghee Choi, M.D.³, Dohoon Kim, M.D.³, Jung Wha Suh, M.D.⁴, and Yeon Hwa Ahn, M.D.⁵

Departments of Laboratory Medicine¹, Otorhinolaryngology², Pulmonology and Allergy³, Dermatology⁴, and Pediatrics⁵, Bundang Jesaeng General Hospital, Sungnam, Korea

Background : Allergen specific IgE (sIgE) assay is an important aid in the diagnosis and treatment of allergy. We evaluated the analytical performance of a quantitative chemiluminescence immunoassay for sIgE using the continuous random access ADVIA Centaur.

Methods : Six ADVIA Centaur sIgE reagents for common inhalant allergens in Korea, d1, d2, e1, e5, t3, and t7, were evaluated for precision, dilution recovery (parallelism), comparison with Pharmacia UniCAP sIgE assay and skin prick test, sample volume, and analytical speed according to the NCCLS guidelines (I/LA20-A, EP5-A2). Commercialized positive and negative quality control materials were used for a precision study, and samples from a total of 110 patients were used for dilution recovery and comparison studies.

Results : Within-run coefficients of variation (CV) of the 6 items were 3.45-6.14% and within-device CVs (total CVs) of all items were below 10%. Interdilutional CVs of all items were 2.84-11.95%, which showed a good linearity and parallelism over its measuring range. Positive/negative concordance rates of the 6 items with UniCAP sIgE assay were 76.3-96.1% (d1, 88.2%; d2, 96.1%; e1, 91.0%; e5, 77.0%; t3, 90.5%; and t7, 76.3%). Concordance rates of the six items with skin prick test were all above 80%. The quantity of sample volume (25 μ L/test) needed was relatively small, and a high throughput (120 tests/hr) and rapid turnaround time (47 min) could be achieved.

Conclusions : The ADVIA Centaur sIgE assay was thought to be a convenient and efficient method to be used in medium- to large-sized laboratories. (Korean J Lab Med 2006;26:362-8)

Key Words : Allergy, specific IgE, ADVIA Centaur, evaluation

서 론

최근 20-30년 사이에 알레르기 질환의 유병률이 증가하였으며, 알레르기 환자는 국내 인구의 20-50%에 이를 것으로 추정되고

있다[1-3]. 알레르기가 의심되는 환자에서 원인이 되는 알레르겐을 규명하는 것은 환자의 진단뿐만 아니라 원인 항원의 회피나 면역치료 등 환자의 치료에도 이용되므로 그 중요성이 점차 강조되고 있다. 원인 알레르겐을 규명하는데 있어 환자의 병력이 중요하며, 알레르기 증상이 나타난 기관인 눈, 코, 또는 기도 점막에 직접 유발시험을 시행하는 것이 가장 확실한 방법이나, 환자의 불편을 초래하고 시간적, 경제적, 기술적인 어려움이 있어 꼭 필요한 경우가 아니면 일반적으로 시행하지 않는다. 반면 피부단자시험이나 알레르겐 특이 IgE 항체 검사는 많은 항원을 손쉽게 검색할 수 있는 장점이 있어 선별검사로 흔히 이용되고 있다.

접 수 : 2006년 7월 3일 접수번호 : KJLM1963
수정본접수 : 2006년 8월 7일
게재승인일 : 2006년 8월 21일
교신저자 : 김 현 수
우 463-774 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2
분당제생병원 진단검사의학과
전화 : 031-779-0242, Fax : 031-779-0257
E-mail : hskim@dmc.or.kr

생체내 검사(in vivo test)인 피부단자시험이 적절한 방법 및 숙련된 검사자에 의해 시행되면 특이 IgE를 검출할 수 있는 경제적이고 유용한 방법이지만, 소아환자에서 시행하기 어려운 경우가 있고, 피부표기증, 두드러기, 습진 등 피부질환이 있거나 항히스타민 등의 약제를 복용한 경우는 반응이 잘 나타나지 않을 수 있다. 또한 피부단자시험은 판독이 주관적이며 검사방법 및 판독의 표준화가 이루어지지 않고 있는 실정이므로, 정량적인 수치로 객관화가 가능한 특이 IgE 항체 검사법의 개발 및 이용이 점차 증가되고 있다.

현재 국내에서는 알레르겐 특이 IgE 패널 검사로 Hitachi사의 MAST (multiple allergen simultaneous test)[4]와 r-biopharm사의 RIDA AllergyScreen[5]이 가장 많이 사용되고 있으며, 한 종목씩 검사가 가능한 비패널 검사로는 Pharmacia사의 UniCAP[6]이 많이 사용된다. 최근에 비패널 검사로 Bayer사에서 알레르기 진단 시약이 개발되어 국내 도입되었는데 자동면역 측정장비인 ADVIA Centaur 장비를 이용하는 검사법[7]으로 기존에 Centaur 장비를 사용하고 있는 검사실에서 손쉽게 알레르기 검사를 도입할 수 있고 자동화장비로 별도의 수기 조작이 거의 없어 편리하게 사용할 수 있을 것으로 기대되어 그 유용성을 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 평가 시약, 장비, 검사 종목

화학발광면역측정법(chemiluminescence immunoassay)의 측정원리를 가진 Bayer사의 Centaur (Bayer HealthCare LLC, www.bayerdiag.com/products) 장비와 알레르겐 특이 IgE 전용 시약, 전용 검량보정물질(calibrator), 정도관리물질을 사용하여, d1 (House dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*, 집먼지진드기), d2 (House dust mite, *Dermatophagoides farinae*, 집먼지진드기), e1 (cat dander, *Felix domesticus*, 고양이), e5 (Dog dander, *Canis familiaris*, 개), t3 (Birch, *Betula verrucosa*, 자작나무), t7 (White oak, *Quercus alba*, 참나무)의 우리나라에서 흔한 호흡기 알레르겐 6종에 대한 특이 IgE (sIgE) 검사 종목을 평가하였다. ADVIA Centaur 특이 IgE 검사의 측정원리 및 방법은 다음과 같으며, 검체를 검체용기째 장비에 꽂고 컴퓨터 화면에서 검사를 실행시키면 전 과정이 자동으로 진행된다. 25 μ L의 환자검체를 cuvette으로 옮겨 단클론 항-IgE가 결합된 상자성체 입자(paramagnetic particle)와 14.5분간 반응시킨다. 9분간 세척하여 상자성체 입자에 결합되지 않은 혈청 내 성분을 제거한다. 50 μ L의 biotin 결합 알레르겐을 상자성체 입자에 결합된 IgE와 9.45분 반응시키고 Lite reagent (acridinium ester 부착된 streptavidin 포함)를 9분간 반응시킨 후 3회 세척한다. 화학발광된 빛의 세기를 luminometer로 측정하여

장비 내에 저장된 검량보정곡선에 따라 특이 IgE 결과를 농도로 나타낸다.

2. 평가 내용

1) 정밀도 평가

정밀도 평가를 위해 Bayer사의 양성정도관리물질(allergy positive quality control material)과 음성정도관리물질(allergy negative quality control material)을 이용하여 d1, d2, e1, e5 검사 종목을 20일 동안 오전 오후 2차례씩 매 검사마다 중복측정하였다. T3와 t7 종목은 상품화된 양성 및 음성 정도관리물질에 이 두 성분이 포함되어 있지 않았으므로 정밀도 평가를 시행하지 못했다. 결과분석은 NCCLS EP5-A2[8]에 따라 검사내(within-run), 검사간(between-run), 일간(between-day), 장비내 또는 검사실내(within-device or within-laboratory) 변이계수(coefficient of variation)를 구하였다.

2) Dilution recovery 분석(Parallelism)

NCCLS I/LA20-A[9]에 따라 d1, d2, e1, e5, t3, t7 각 종목에 대해 높은 농도를 갖는 환자검체를 2배, 4배, 8배, 16배, 32배, 64배 연속희석하여 각 항원의 측정가능범위 농도 내에서 희석배수-농도 간 기울기의 직선성과 평행 여부를 확인하여 검량보정시스템(calibration system)의 정확성을 검증하였다.

3) UniCAP 특이 IgE 검사 및 피부단자시험(skin prick test)과의 상관성 비교

(1) 환자 및 검체

ADVIA Centaur 특이 IgE 검사법의 비교 방법으로 Pharmacia사의 UniCAP 특이 IgE 검사 및 피부단자시험과 결과를 비교하였다. 비교를 위한 환자검체는 약 6개월 간에 걸쳐서 수집되었으며, 외래 진료에서 알레르기가 의심되는 환자는 채혈 후 피부단자시험을 예약하고 귀가하였다가 예약일에 피부단자시험을 시행하였다. 이 기간 동안 수집된 검체 중에서 총 110명의 환자검체를 임의로 선택하였는데, 평가하고자 하는 6종목의 피부단자시험 결과를 확인하여 각 종목에서 양성검체와 음성검체가 어느 정도의 비율이 되도록 검체를 선택하였다. 위약 양성 환자수가 많았던 d1과 d2를 제외하면 e1, e5, t3, t7 종목의 피부단자시험 양성검체는 모두 선택되었다. 혈액 검체는 혈청분리하여 검사 전까지 -70°C에 냉동보관하였다. 냉동보관된 검체를 해동하여 동일 날짜에 UniCAP 및 Centaur 장비로 특이 IgE를 측정하였다. 본 연구는 분당제생병원 임상시험심사위원회의 심의를 거쳤다.

(2) UniCAP 특이 IgE 검사

UniCAP 알레르겐 특이 IgE 검사는 형광효소면역법(fluorescent enzyme immunoassay)의 원리를 이용하며, ImmunoCAP

이라고 불리는 캡슐(capsule)의 고체상(solid phase)에 알레르겐이 결합되어 있어 여기에 환자 혈청을 반응시키면 알레르겐과 환자 혈청 내 특이 IgE가 반응한다. 세척 후 효소 표지 항-IgE를 넣고 반응시킨 후 세척하고, 발색시약을 넣어 반응시킨 후 형광 정도를 측정하여 농도로 전환시킨다. 시약과 장비는 Pharmacia사의 UniCAP100E 장비 및 특이 IgE 전용시약을 이용하였다.

(3) 피부단자시험

피부단자시험은 Allergopharma사(Germany)의 피부단자시험용 항원추출액을 이용하였다. 각 항원추출액, 히스타민(양성 대조), 생리식염수(음성 대조)를 환자의 등판에 3 cm 간격으로 한 방울씩 떨어뜨리고 주사침으로 피부를 단자한 후 15분 후에 판독하였다. 팽진(wheel)의 가로와 세로 직경, 홍반(erythema)의 가로와 세로 직경을 측정하여 기록하였다. 양성기준은 팽진의 가로와 세로의 평균 직경이 3 mm 이상이거나[10], 양성 대조인 히스타민에 의한 팽진의 크기보다 크거나 같을 때로 정하였다.

4) 장비의 처리속도, 검체소모량 평가

44검체, 3종 항원, 101건의 검사에 대해 첫 검사결과가 나오는 시간, 첫 결과 이후 검사결과가 나오는 시간, 마지막 검사결과가 나오는 시간을 확인하여 첫 검사 소요시간, 시간당 검사 속도를 분석하였다. 또한 한 검체의 검체량을 확인하고 검체 부족으로 검사가 되지 않는 잔존검체량 및 검사 횟수를 확인하여 검체소모량 및 용기내의 사용하지 않는 검체량(unusable volume, dead volume)을 측정하였다. 확인된 결과들이 장비회사에서 제시한 첫 검사 결과 47분, 시간당 120검사, 종목당 25 μ L의 검체소모량과 값이 일치하는지를 확인하였다.

결 과

1. 정밀도 평가(Table 1)

음성대조물질은 d1, d2, e1, e5 검사 시 80회(20일간 하루 4회) 모두 음성(<0.35 kU/L)으로 측정되었으며 양성대조물질은 d1, d2, e1, e5 종목 측정 시 검사내 변이계수가 3.45-6.14%였고 장비 내 변이계수(총변이계수)는 4.61-9.72%로 NCCLS I/LA20-

A[9]에서 권장하는 기준인 검사내 변이계수 10% 이하, 총변이계수 15% 이하에 비해 매우 우수한 결과를 보였다.

2. 희석회수율(dilution recovery)(Fig. 1)

각 종목은 1-64배 희석에서 직선성 및 각 종목 간 기울기의 평행을 보였으며 희석계수 간 변이계수(interdilutional CV)는 5.90-11.95%로 NCCLS I/LA20-A[9]에서 권장하는 기준인 15% 이하였다.

3. UniCAP 특이 IgE 검사 및 피부단자시험(skin prick test)과의 상관성

1) Centaur와 UniCAP의 일치율(Table 2, Fig. 2)

Centaur의 UniCAP에 대한 상대적 민감도(relative sensitivity, agreement of test method with comparative method-positive), 상대적 특이도(relative specificity, agreement of test method with comparative method-negative), 일치율(total agreement, % agreement)[11]은 Table 2와 같았다. d1, d2, e1, t3는 일치율 85% 이상으로 양호했으나 e5와 t7의 일치율은 이보다 낮은

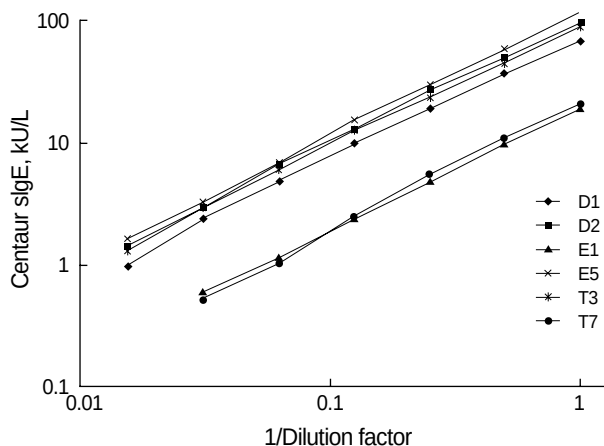


Fig. 1. Dilution-recovery analysis for the ADVIA Centaur slgE assay. D1, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2, house dust mite, *Dermatophagoides farinae*; E1, Cat Dander, *Felis domesticus*; E5, Dog dander, *Canis familiaris*; T3, Birch, *Betula verrucosa*; T7, White oak, *Quercus alba*.

Table 1. Precisions of ADVIA Centaur slgE assay using positive controls

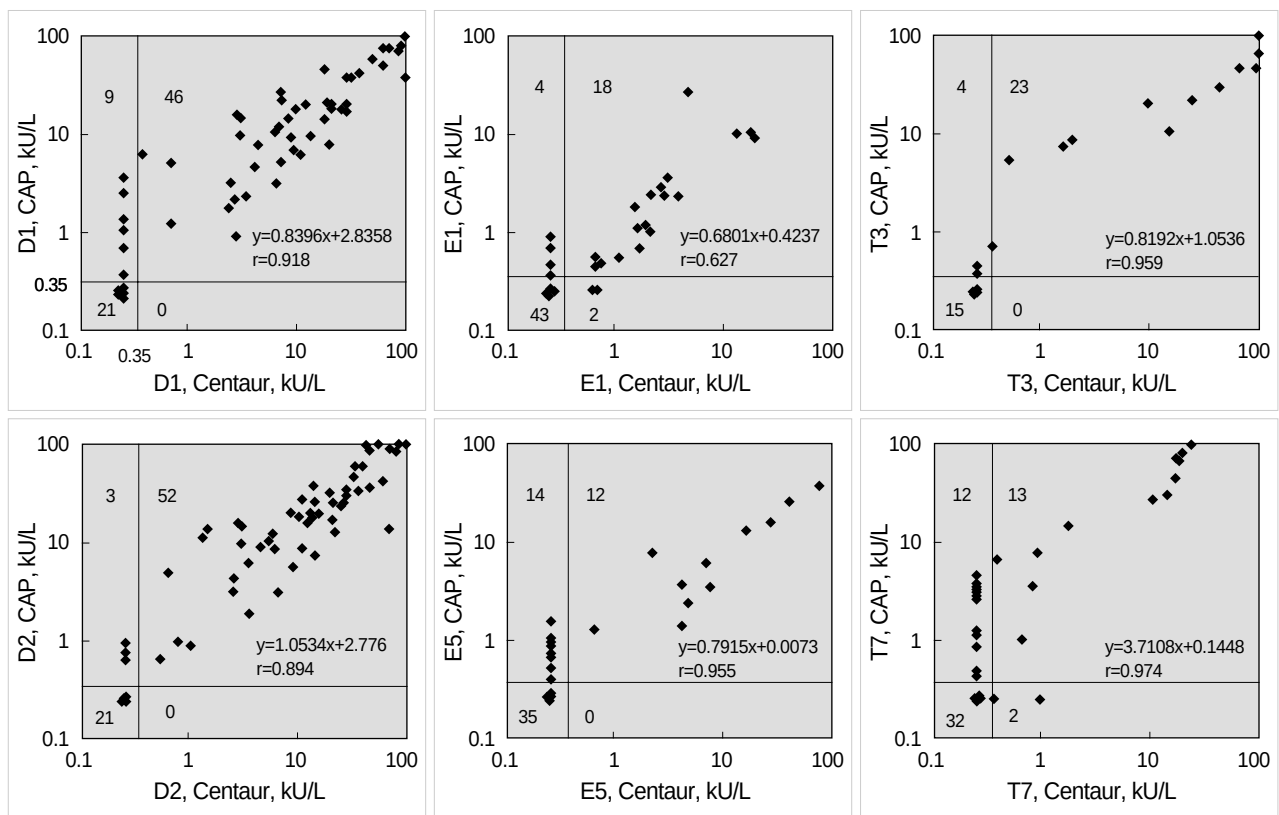
Allergens	Mean	Units	Within-run		Between-run		Between-day		Within-device	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
D1	17.99	kU/L	0.74	4.11	0.58	3.22	0.76	4.22	1.21	6.73
D2	11.95	kU/L	0.55	4.60	0.34	2.85	0.21	1.76	0.68	5.69
E1	6.08	kU/L	0.21	3.45	0.14	2.30	0.12	1.97	0.28	4.61
E5	3.91	kU/L	0.24	6.14	0.24	6.14	0.17	4.35	0.38	9.72

D1, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2, house dust mite, *Dermatophagoides farinae*; E1, Cat Dander, *Felis domesticus*; E5, Dog dander, *Canis familiaris*; T3, Birch, *Betula verrucosa*; T7, White oak, *Quercus alba*.

Table 2. Comparison between the results of ADVIA Centaur sIgE assay and Pharmacia UniCAP system, and relative sensitivity, relative specificity and total agreement of ADVIA Centaur sIgE assay with Pharmacia UniCAP system

Allergen	Cautaur CAP	+	+	-	-	Relative sensitivity (%)	Relative specificity (%)	Total agreement (%)
		+	-	+	-			
D1 (n=76)		46	0	9	21	83.6	100.0	88.2
D2 (n=76)		52	0	3	21	94.5	100.0	96.1
E1 (n=67)		18	2	4	43	81.8	95.6	91.0
E5 (n=61)		12	0	14	35	46.2	100.0	77.0
T3 (n=42)		23	0	4	15	85.2	100.0	90.5
T7 (n=59)		13	2	12	32	52.0	94.1	76.3
Mean						73.9	98.3	86.5

D1, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2, house dust mite, *Dermatophagoides farinae*; E1, Cat Dander, *Felis domesticus*; E5, Dog dander, *Canis familiaris*; T3, Birch, *Betula verrucosa*; T7, White oak, *Quercus alba*.

**Fig. 2.** Comparison studies between ADVIA Centaur sIgE assay and Pharmacia CAP system for 6 different allergens. The detection limit (0.35 kU/L) is shown by a solid line. D1, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2, house dust mite, *Dermatophagoides farinae*; E1, Cat Dander, *Felis domesticus*; E5, Dog dander, *Canis familiaris*; T3, Birch, *Betula verrucosa*; T7, White oak, *Quercus alba*.

77.0%와 76.3%였다.

2) 피부단자시험에 대한 Centaur와 UniCAP의 일치율 비교 (Table 3)

피부단자시험에 대한 Centaur의 상대적 민감도, 특이도, 일치율은 6종 항원의 평균이 72.3%, 96.4%, 87.2%였고, 피부단자시험에 대한 UniCAP의 상대적 민감도, 특이도, 일치율은 82.3%, 85.0%, 85.3%로 전반적인 민감도는 UniCAP이 우수하였고 특이도는 Centaur가 우수하였다. E5 항원은 Centaur와 UniCAP 모

두 피부단자시험에 대한 상대적 민감도가 55.6%, 66.7%로 낮았고 UniCAP은 특이도도 69.2%로 낮았다. D1, d2, e1, e5, t3, t7 6종 항원에 대해 Centaur와 피부단자시험의 일치율은 모두 80% 이상으로 양호하였으나 UniCAP은 e1과 e5가 79.6%, 68.8%였다.

4. 장비 성능 측정

44검체를 연속으로 장착하여 3종 항원, 101검사를 시행하였을 때 검사 시작 47분 후 첫 결과가 나왔고 이후 30초마다 결과가 출

Table 3. Relative sensitivity and specificity and total agreement of results of ADVIA Centaur sIgE assay and Pharmacia UniCAP system compared with those of skin prick test (SPT)

Allergen	Centaur SPT	+	+	-	-	Relative sensitivity	Relative specificity	Total agreement	Centaur SPT	+	+	-	-	Relative sensitivity	Relative specificity	Total agreement
D1 (n=76)		44	2	8	22	84.6%	91.7%	86.8%		50	5	2	19	96.2%	79.2%	90.8%
D2 (n=76)		51	1	4	20	92.7%	95.2%	93.4%		54	1	1	20	98.2%	95.2%	97.4%
E1 (n=54)		12	1	9	32	57.1%	97.0%	81.5%		12	2	9	31	57.1%	93.9%	79.6%
E5 (n=48)		5	1	4	38	55.6%	97.4%	89.6%		6	12	3	27	66.7%	69.2%	68.8%
T3 (n=31)		23	0	4	15	85.2%	100.0%	90.5%		25	2	2	13	92.6%	86.7%	90.5%
T7 (n=59)		14	1	10	34	58.3%	97.1%	81.4%		20	5	4	30	83.3%	85.7%	84.7%
Mean						72.3%	96.4%	87.2%						82.3%	85.0%	85.3%

D1, house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2, house dust mite, *Dermatophagoides farinae*; E1, Cat Dander, *Felis domesticus*; E5, Dog dander, *Canis familiaris*; T3, Birch, *Betula verrucosa*; T7, White oak, *Quercus alba*.

력되었다. 검체량은 1종목 1검사에 25 μ L가 소요되며 용기 내에 사용하지 않는 용량(unusable volume, dead volume)은 40 μ L가 필요하였다.

고 찰

최근에 개발된 ADVIA Centaur 특이 IgE 검사는 기존의 특이 IgE 검사법에 비해 다음과 같은 특징을 가지고 있다. 우선 WHO total IgE reference preparation 75/502뿐만 아니라 유전자재조합 작자나무 알레르겐(recombinant birch allergen)인 Bet v 1으로 검량보정(calibration)을 시행하여 검량보정의 정확도와 재현성을 높였다는 점을 특징으로 들 수 있다. 대부분의 면역측정장비는 측정하고자 하는 물질로 검량보정을 하는 homologous interpolation을 하는 반면, 알레르겐 특이 IgE 정량검사는 각각의 특이 알레르겐에 대한 고농도의 항체를 다량으로 구하기가 어려우므로 WHO total IgE reference preparation 75/502로 검량보정을 시행하는 heterologous interpolation이다. Centaur는 WHO total IgE reference preparation 이외에도 유전자재조합 알레르겐을 추가로 이용하여 검량보정을 수행한다. 두 번째 특징으로 과량의 항원을 부착시킨 고체상에 환자 검체를 반응시키고 여기에 항-IgE를 반응시키는 방법이 아니라, 먼저 항-IgE가 부착된 입자를 이용하여 환자의 IgE를 포획한 후 여기에 액체상의 특이 알레르겐을 반응시킨다는 점이다[7]. 이러한 차이는 비특이 IgE에 의한 위양성을 감소시킴으로써 검사의 특이도를 높게 되는데 본 연구의 Table 3에서 보듯이 피부반응검사에 대한 Centaur와 UniCAP 두 장비의 상대적 특이도를 비교하였을 때 Centaur의 특이도(6종 평균 96.4%)가 UniCAP의 특이도(6종 평균 85.0%)보다 높았다. 세 번째 특징으로 ADVIA Centaur 특이 IgE 검사는 현재까지 개발된 비패널 특이 IgE 검사 중 소요 검체량, 검사 소요시간(turnaround time), 시간당 검사속도면에서 가장 우수한 성능을 가진 continuous random access automation 장비로 수행하는 검사이다. 본 연구에서 종목 당 25 μ L의 검체가 소요되며, 시간당 120 test의 검사를 시행할 수 있으며, 첫 결과까지 47분이 소요되는 것을 확인하였다.

NCCLS 지침[9]에 의하면 특이 IgE 검사법의 평가 시 직선성 범위, 검사내 정밀도, 총정밀도, 검출한계, 희석회수율, 비특이 결합, 타검사법과의 상관성, 검량보정 곡선의 안전성, 간섭, 교차반응 등을 평가하도록 되어 있다. 본 연구에서 정밀도는 검사내 변이계수가 3.45-6.14%였고 장비내 변이계수(총변이계수)는 4.61-9.72%로 NCCLS I/LA20-A에서 권장하는 기준인 검사내 변이계수 10% 이하, 총변이계수 15% 이하에 비해 매우 우수한 결과를 보였으며 희석회수율도 희석계수간 변이계수(interdilutional CV)가 5.90-11.95%로 NCCLS I/LA20-A에서 권장하는 기준인 15% 이하로 우수하였다. 장비에서 최소검출농도(minimal detectable concentration)는 0.35 kU/L, 최대검출농도는 100 kU/L로 설정되어 있으며 이 구간에서 직선성(linearity)이 증명되었다. 본 연구에서 확인하지는 않았으나 타 연구[7]에 의하면 간섭현상은 혈액소 500 mg/dL, 중성지방 1,000 mg/dL, 빌리루빈 20 mg/dL, 총단백 4.5 g/dL까지는 결과의 차이를 보이지 않았다. 또한 IgG, IgA, IgM이 0.001% 이하의 교차반응을 보이며 음성검체에서 비특이 IgE 30,000 IU/mL까지, 양성검체에서 비특이 IgE 10,000 IU/mL까지는 결과의 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 d1, d2, e1, e5, t3, t7 항원에 대해 피부단자시험, Centaur 결과, UniCAP 결과를 비교하였다. 전반적으로 피부단자시험 결과에 대한 민감도는 UniCAP이 높았고 특이도는 Centaur가 높았는데 고찰 앞부분에서 설명한 검사 원리의 차이에 따른 결과로 판단되었다. Centaur와 UniCAP 결과를 비교한 논문[7]에서 Centaur와 UniCAP의 일치율이 d1은 88.2%, d2는 100%, e1 96.5%, t3 95.0%로 본 연구의 88.2%, 96.1%, 91.0%, 90.5%로 거의 유사하거나 본 연구의 일치율이 약간 낮게 나타났다. 본 연구에서 e5, t7 항원은 Centaur와 UniCAP의 일치율이 77.0%, 76.3%로 낮게 나타났다. E5검사 결과 Centaur와 UniCAP 결과의 불일치를 보인 14명의 환자 중 12명이 피부단자시험도 시행하였는데, 12명 중 11명의 피부단자시험결과가 Centaur 결과와 일치하였고 1명만이 UniCAP 결과와 일치하였으므로 e5 검사의 경우 피부단자시험과의 일치율은 Centaur가 UniCAP 보다 높았다. 그러나 e5 항원은 피부단자시험의 위양성률이 높고[12] 제외검사 간의 일치율이 낮다는 보고[13]도 있으므로 어느 검사

가 더 정확하다고는 단정할 수 없다. 한편 t7의 경우 불일치를 보인 14명의 피부단자시험 결과를 확인하였을 때, 6명은 Centaur와, 8명은 UniCAP과 결과가 일치하였다. 그러므로 대표적인 항원만 검사하여 그 검사에 대한 전반적인 평가를 하는 것보다 각각의 항원을 평가하는 것이 필요할 것이며, 그때 그때의 원료물질에서 항원을 추출하여 시약을 제조하는 알레르기 검사의 경우 lot 간의 차이도 항상 존재할 수밖에 없으므로 lot 간의 정밀도도 검증이 필요한 부분이다. 알레르겐 특이 IgE 검사법은 검사법 간의 불일치율이 상당히 높은 것으로 알려져 있는데 알레르겐이 포함된 시약의 다양성이 가장 큰 요인이다. 이 다양성은 알레르겐 원료의 차이, 추출 방법의 차이, 알레르겐 부착방법의 차이 등으로 올 수 있다[7].

본 연구에서 피부단자시험의 양성 기준을 1993년 유럽알레르기학회(EAACI subcommittee on allergen standardization & skin tests)에서 정한 기준인 팽진 직경 3 mm 이상이거나[7, 10, 14, 15], 국내 논문에서 많이 쓰는 기준인 히스타민에 의한 팽진 직경보다 크거나 같은 경우[16]로 정하였다. 후자를 추가하였을 때 히스타민 대조가 1-2 mm이면서 d1 항원의 평균직경이 2 mm였던 경우 2건과 e5 항원이 2 mm였던 1건이 양성으로 추가되었는데(총 3건), d1 1건은 Centaur 음성, UniCAP 양성이고, 다른 d1 1건과 e5 1건은 두 기종 모두 양성이었다. 임상 진단과 가장 일치되는 피부단자시험의 보편화된 판정기준이 없는 실정이며 양성기준을 엄격히 할수록 피부단자시험의 민감도가 낮아지고 특이도가 높아진다[17]. 본 연구에서 피부단자시험의 양성 기준을 다르게 한다면 Skin test, Centaur, UniCAP의 일치율이 약간씩 달라지게 된다. 피부단자시험도 위양성, 위음성이 많은 검사이므로 본 연구의 민감도, 특이도 결과는 단지 검사 간의 일치도를 확인하는 정도로 생각해야 할 것이다. 각 검사법의 실제 민감도, 특이도를 구하려면 알레르기 환자로 확진된 대상군을 대상으로 구해야 할 것이나 일반적으로는 유발시험을 잘 시행하지 않으므로 각 검사의 실제적 민감도, 특이도를 구하기가 어려운 실정이다. 우유, 계란, 잔디, 집먼지진드기, 고양이에 대한 유발시험을 통해 확진된 알레르기 환자를 대상으로 피부단자시험, UniCAP, Centaur의 민감도와 특이도를 비교한 한 연구[14]에서 피부단자시험은 민감도 77-100%, 특이도 76-88%, UniCAP은 민감도 91-100%, 특이도 62-73%, Centaur는 민감도 82-100%, 특이도 52-79%로 각 항원에 따라서 민감도와 특이도가 가장 좋은 검사법이 달라서 어떤 검사법이 가장 좋다고 얘기할 수 없었으나 전반적으로는 UniCAP의 민감도가 가장 우수하였다.

이상에서 저자들은 d1, d2, e1, e5, t3, t7의 흡인성 항원 6종에 대한 Bayer사의 ADVIA Centaur 특이 IgE 검사를 평가하였는데 각 종목에서 우수한 정밀도를 보였고, 측정가능범위에서 검량보정시스템의 정확성이 입증되었으며 알레르겐 간의 농도-반응(dose-response) 기울기가 일정하였다. 피부단자시험, UniCAP과의 일치율이 양호하였으며, 전반적으로 피부단자시험 결과에 대한 민감도는 UniCAP이 높았고 특이도는 Centaur가 높

았다. 또한 25 μ L의 소량 검체로 검사가 가능하였고, 검사소요시간이 47분으로 짧으며, 시간당 120검사가 가능하였고, 검사 전, 중, 후 조작이 거의 필요하지 않으므로 중대형 검사실에서 사용하기 매우 편리한 검사법으로 생각되었다.

요 약

배경 : 알레르겐 특이 IgE 검사는 알레르기의 진단과 치료에서 중요한 역할을 한다. 저자들은 ADVIA Centaur 장비에서 화학발광면역법을 이용하여 측정하는 알레르겐 특이 IgE 검사의 분석능을 평가해 보았다.

방법 : 한국에서 흔한 호흡기 알레르겐인 d1, d2, e1, e5, t3, t7의 6항목에 대해 정밀도, 회석회수율(평행성), Pharmacia UniCAP 특이 IgE 검사법 및 피부단자시험과의 결과 비교, 검체소요량, 분석속도 등을 NCCLS 지침(I/LA20-A, EP5-A2)에 따라 평가하였다. 정밀도 평가를 위해서 상품화된 양성, 음성 정도관리물질을 사용하였고 회석회수율, 상관성 평가를 위해 총 110명 환자로부터 얻은 검체를 이용하였다.

결과 : 6항목의 검사내 변이계수는 3.45-6.14%였고 장비내 변이계수(총변이계수)는 모두 10% 이하였다. 회석계수간 변이계수는 2.84-11.95%로 측정가능범위 내에서 우수한 직선성, 평행성을 나타냈다. UniCAP 특이 IgE 검사와의 일치율은 76.3-96.1% (d1 88.2%, d2 96.1%, e1 91.0%, e5 77.0%, t3 90.5% and t7 76.3%)이었고 피부단자시험과의 일치율은 모두 80% 이상이었다. 검체소모량은 상대적으로 적었고(검사 당 25 μ L), 처리속도가 빠르고(시간 당 120건) 검사소요시간이 짧았다(첫 결과 획득 소요시간: 47분).

결론 : ADVIA Centaur 알레르겐 특이 IgE 검사는 중대형 검사실에서 사용하기에 편리하고 효율적인 검사법으로 생각되었다.

감 사

본 연구를 위해 시약을 제공해주 바이엘 진단사업부에 감사드립니다.

참고문헌

1. Kim SH, Lee JY, Son SW, Chang YS, Jung JW, Kim YK, et al. Prevalence of adult asthma based on questionnaires and methacholine bronchial provocation test in Seoul. J Asthma Allergy Clin Immunol 2001;21:618-27. (김상훈, 이재영, 손성욱, 장윤석, 정재원, 김윤근 등. 서울에서 설문지와 메타콜린 기관지유발시험을 이용한 성인 천식 유병률. 천식 및 알레르기 2001;21:618-27.)

2. Kim HS, Park CW, Lee JS, Cho YJ. The sensitization rate to house dust mites and the prevalence of asthma in healthy young women. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2004;24:103-9. (김희선, 박창환, 이지수, 조영주. 알레르기 병력이 없는 젊은 여성에서의 집먼지 진드기 감작률 및 천식 유병률. 천식 및 알레르기 2004;24:103-9.)
3. Lee KH. Comparative analyses of prevalence of allergic diseases by countries. *New Med J* 2002;45:181-90. (이계희. 국가별 알레르기 질환 유병률 비교 분석. 최신의학 2002;45:181-90.)
4. Kim HS, Kim DJ, Lee SG. Analysis of simultaneous positivity to multiple allergens on MAST CLA test. *Korean J Lab Med* 2005;25:448-56. (김현수, 김대중, 이성규. MAST CLA 알레르기 검사에서 동시 양성 알레르겐의 분석. 대한진단검사의학회지 2005;25:448-56.)
5. Park DS, Cho JH, Lee KE, Ko OS, Kim HR, Choi SI, et al. Detection rate of allergen-specific IgE by Multiple antigen simultaneous test-immunoblot assay. *Korean J Lab Med* 2004;24:131-8. (박도섭, 조지현, 이기은, 고옥순, 김학렬, 최삼임 등. Multiple antigen simultaneous test-immunoblot법을 이용한 알러젠 특이항체 검출. 대한진단검사의학회지 2004;24:13-8.)
6. Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4:273-9.
7. Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Grønager P, Mørkeberg R, Bøges-trand S, Linneberg A, et al. Performance evaluation of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004;37:882-92.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of quantative measurement methods; Approved guideline-second edition. NCCLS document EP5-A2. NCCLS, Wayne, PA, USA, 2004.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation methods and analytical performance characteristics of immunological assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities; Approved guideline. NCCLS document I/LA20-A. NCCLS, Wayne, PA, USA, 1997.
10. Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy* 2001;56:359-64.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. User protocol for evaluation of qualitative test performance; Approved guideline. NCCLS document EP12-A. NCCLS, Wayne, PA, USA, 2002.
12. van der Veen MJ, Mulder M, Witterman AM, van Ree R, Aalberse RC, Jansen HM, et al. False-positive skin prick test responses to commercially available dog dander extracts caused by contamination with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1028-34.
13. Johansen N and Brink-Andersen U. Discordance analysis of dog dander specific IgE assay from two in vitro systems in XXII EAACI Congress 2003:366.
14. Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, et al. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy* 2003;58:38-45.
15. Ollert M, Weissenbacher S, Rakoski J, Ring J. Allergen-specific IgE measured by a continuous random-access immunoanalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing. *Clin Chem* 2005;51:1241-9.
16. Kwak YG, Maeng SH, Kim HS, Cho YJ. Comparison of Pharmacia CAP system and Auro Dex(R) Visual ENS(TM) screening test for detecting specific IgE in atopic patients. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:53-62. (곽이경, 맹선희, 김희선, 조영주. 아토피 환자에서 Pharmacia CAP시스템 검사법과 Auro · Dex(R) · Visual · ENS (TM) 선별검사법을 이용한 특이 IgE 항체 측정 결과 비교. 천식 및 알레르기 2003;23:53-62.)
17. Yoon SY, Suhr KB, Lee JH, Park JK. A study on the reproducibility of allergen skin test in type I hypersensitivity. *Korean J Allergy* 1997;17:549-55. (윤소영, 서기범, 이증훈, 박장규. 알레르기 피부단자시험의 판정 기준에 따른 재현성의 차이. 알레르기 1997;17:549-55.)