

총 IgE의 신속한 정량 측정을 위한 ImmuneCheck IgE의 임상적 유용성

이신행,¹ 최진영,¹ 최은주,¹ 이상철,^{1,2} 박경희,^{1,2} 이재현,^{1,2} 박종원^{1,2}연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²알레르기연구소

Clinical validation of ImmuneCheck IgE for the rapid detection of serum total IgE

Shinhaeng Lee,¹ Jinyoung Choi,¹ Eunju Choe,¹ Sang Chul Lee,^{1,2} Kyung Hee Park,^{1,2} Jae-Hyun Lee,^{1,2} Jung-Won Park^{1,2}¹Department of Internal Medicine, ²Institute for Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Conventional serum IgE assay was costly, required the skills of expert, and relied heavily on expensive equipment. Quantitative measurement of total IgE using Point of Care Test (POCT) device can be the solution for these limitations. This study evaluated and validated the reproducibility of ImmuneCheck IgE.

Methods: This study included 120 patients of allergic diseases such as allergic rhinitis, asthma, drug allergy, food allergy, atopic dermatitis, or anaphylaxis. The reliability of POCT ImmuneCheck IgE was evaluated by comparing results from the naked eye and from the Q-Reader. Intratest reproducibility and intertest correlation were analyzed using intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: Of the 120 enrolled patients, 51 were males and 69 were females. The ages ranged from 19 to 84 years, with an average age of 51.5 years. The concentration of serum total IgE measured by Phadia ImmunoCAP IgE ranged from 5.95 to 5,000 IU/mL. ICC for Intratest reproducibility of ImmuneCheck IgE by naked eye and by Q-Reader were 0.991 ($P < 0.001$) and 0.989 ($P < 0.001$), respectively. In addition, intertest correlation between ImmuneCheck IgE and Phadia ImmunoCAP IgE results of naked eye and Q-Reader were 0.968 ($P < 0.001$) and 0.948 ($P < 0.001$), respectively.

Conclusion: The ImmuneCheck IgE was reproducible and highly correlated with conventional Phadia ImmunoCAP IgE assay. This result suggests that ImmuneCheck IgE can be a useful tool for rapid and precise detection of total IgE. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:310-314)

Keywords: Total IgE, Point of Care Test, Allergy, Diagnosis

서 론

면역글로불린(Immunoglobulin, Ig)은 5가지 종류(IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)가 있는데, IgE는 다른 면역글로불린과 차별되는 몇 가지 특징을 가지고 있다. 첫째, 정상인의 혈중에 극소량만 존재(혈액 내 전체 면역글로불린 중 약 0.05%를 차지)하며,¹⁻³ 둘째, 혈청에서 단독으로 존재 시, IgG의 반감기는 23일 정도인 것에 반해, IgE는 2.5일 정도로 짧다.^{4,5} 셋째, 상대적으로 적은 항원에 노출되어도 비

만세포와 호염기구를 활성화시켜,^{6,7} 즉시형 알레르기반응을 일으킨다. 넷째, 기생충 및 바이러스에 대한 중요한 방어역할을 담당하고 있으며, 각종 독소(toxin)에 노출되었을 때 신체를 보호하는 기능을 한다.^{1,2,6-8}

위와 같이 IgE가 가진 여러 가지 특징으로 인해 혈청 총 IgE 상승은 다양한 임상적 의미로 해석될 수 있다. 먼저 혈청 총 IgE 상승은 다양한 알레르기질환의 발생과 연관되어 있다. 아토피피부염, 통년성/계절성알레르기비염, 알레르기천식과 같은 만성알레르기질환

Correspondence to: Jung-Won Park <https://orcid.org/0000-0003-1861-3975>

Department of Internal Medicine, Institute for Allergy, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1961, Fax: +82-2-2227-7932, E-mail: PARKJW@yuhs.ac

Received: May 8, 2018 Revised: July 16, 2018 Accepted: August 22, 2018

• The present study was conducted by the research fund of 'Ministry of Small and Medium-sized Enterprises and Startups.'

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

에서 혈청 총 IgE의 상승이 관찰되는 것으로 알려져 있다.^{6,9} 알레르기 기관지폐 아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis)에서는 총 IgE 상승이 진단 기준이 됨은 물론 질환의 활동성, 치료 반응 평가에 사용되고 있다.¹⁰ 알레르기질환 외에 기생충 감염, 바이러스감염(거대세포 바이러스, 엡스타인 바 바이러스, 인간면역결핍 바이러스 등), 혈액암(호즈킨 림프종 등), 림프구성 호산구증가증후군에서도 총 IgE 상승이 진단에 도움을 준다.¹⁴ 또한, 항 IgE 항체 치료제의 투여 용량을 결정하는 데 사용되고 있다.¹¹⁻¹³

하지만, 현재 임상에서 널리 이용되는 혈청 총 IgE 정량 분석을 위해서는 고가의 장비가 필수적이며, 결과를 얻기 위해 다소간의 시간이 소요되고, 결과 확인을 위해 환자가 외래에 재내원해야 하는 등 일차 진료기관을 포함한 중소형 병원에서 총 IgE 정량 분석을 실제 임상 현장에서 시행하는 데에는 불편함이 있다. 이에 간편하고 빠른 Point of Care Test (POCT) IgE 정량 분석 방법에 대한 개발이 필요하였다. 최근 샌드위치 면역분석법을 사용하여 혈청 총 IgE 정량 분석을 간편하고 빠르게 시행할 수 있는 체외진단용 POCT 키트인 ImmuneCheck IgE (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea)가 개발되었다. 저자들은 ImmuneCheck IgE의 정확도를 전 세계적으로 가장 널리 이용되는 ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) 시스템을 이용한 형광효소면역측정법(fluorescence enzyme immunoassay)으로 측정된 혈청 총 IgE 결과값과 비교하여 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 세브란스병원 알레르기내과 외래에 내원하여, 향후 채혈 검체의 연구목적 이용에 동의한 환자들의 보관 검체 중 만 18세 이상의 성인 알레르기 환자 120명의 검체를 대상으로 하였다. 환자는 무작위로 선정하여 후향적 연구를 진행하였다. 환자의 혈청은 총 IgE 측정 시까지 -70°C에서 보관하였다. 윤리적 연구 수행을 위하여 연세의료원 세브란스병원 연구심의위원회의 검토, 승인 및 감독하에 진행하였다(승인 번호: 1-2017-0034).

2. 방법

1) ImmuneCheck IgE를 이용한 혈청 총 IgE 측정

ImmuneCheck IgE를 이용하여 제조사의 매뉴얼에 따라 혈청 총 IgE 농도를 측정하였다. 혈청 10 µL를 반응전개액 용기에 분주하고 뚜껑을 닫은 다음 2-3초 동안 가볍게 흔들어 혈청이 용기 내 반응전개액과 섞인 것을 확인한 다음, 용기 내 희석된 샘플 100 µL를 측정용 카세트의 투여창에 떨어뜨린다. 20분 뒤 두 가지의 판독 방법을 사용하여 총 IgE치를 측정하였다. 먼저, 눈가림이 적용된 두 명의 알레르기내과 소속 임상병리사가 카세트의 결과창에 나타난

색깔 변화를 판독지와 눈으로 비교하여 검체 내 IgE의 농도를 판독하였다. 두 번째는 육안 판정이 끝난 카세트를 Q-Reader (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea) 기기에 장착한 후 IgE의 농도를 판독하였다(Fig. 1). 혈액 검체 하나 당 각각 3번의 ImmuneCheck IgE 검사를 반복하였다.

Q-Reader를 이용하여 판정한 혈청 총 IgE 결과는 정량적 자료로써 소수점 둘째 자리까지의 수치로 표현되며, 육안으로 판정한 ImmuneCheck IgE는 반정량적 자료(semiquantitative data)로써 8개의 값(0, 20, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,000 IU/mL)으로 표현된다.

2) ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법을 이용한 혈청 총 IgE 측정

ImmuneCheck IgE 검사에 사용한 동일한 혈청을 이용하여 세브란스병원에서 기허가되어 사용 중인 자동화 장비인 Uni-CAP 250 (Phadia)을 이용하여 제조사에서 제공한 표준화된 검사 프로토콜에 따라 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 총 IgE를 측정하였다.

3) ImmuneCheck IgE 검사법의 신뢰도 평가

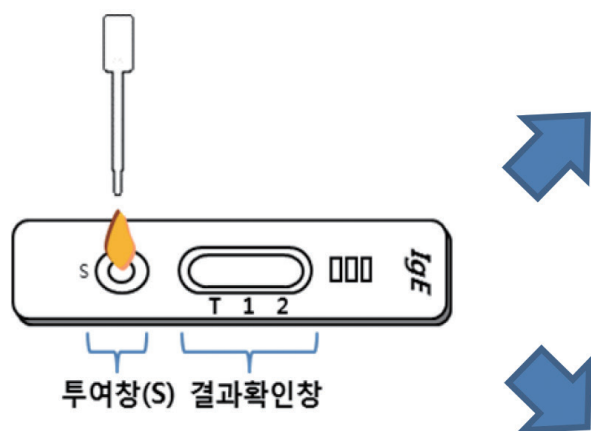
ImmuneCheck IgE의 재현성 평가를 위해, 혈액 당 총 3번의 ImmuneCheck IgE 검사를 시행하였다. Q-Reader를 이용한 3개의 총 IgE 결과치는 검사 내(intratest) 급내상관계수(intraclass correlation coefficient [ICC])를 구하여 검정하였다. 육안으로 판정한 ImmuneCheck IgE 측정치도 위와 동일하게 평가하였다.

4) ImmuneCheck IgE 측정치와 ImmunoCAP total IgE 측정치 간의 상관성 평가

ImmuneCheck IgE로 3번 반복 검사한 결과의 중앙값을 이용하여 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법 결과와 비교하였다. 검사 간 급내상관계수(intertest ICC)를 이용하여 상관성을 평가하였다. 검사 간 급내상관계수는 이차원 변량모델로 분석하였다.

5) 통계 분석

급내상관계수는 동일한 검체에 대해 반복적으로 동일한 검사를 시행하여 나온 결과 사이의 상관성을 평가하거나, 동일한 검체에 서로 다른 검사를 시행하여 나온 검사 결과 사이의 상관성을 평가하기 위해 사용되는 분석 방법이다. 급내상관계수(intraclass correlation coefficient, ICC)는 그 구간에 따라 0.81-1.00은 거의 완벽함(almost perfect), 0.61-0.80은 강함(substantial), 0.41-0.60은 좋음(fair), 0.21-0.40은 보통(moderate), 0.01-0.20은 약함(slight), 0 이하의 나쁨(poor) 정도의 일치도를 보이는 것으로 분석하였다. 각 검정에 있어서 $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 결과로 보았다.¹⁴



Concentration Decision Board

Lot No. HIE17001 HIE-CDB-17001-20170512

(IU/mL)

Strip No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Control line 2 (2)								
Control line 1 (1)								
Test line (T)								
Human IgE Concentration (IU/mL)	0	20	50	100	250	500	1000	2000
Relative Signal Intensity of Test line to Control line 2	0.0	0.1	0.2	0.3	0.6	0.9	1.5	2.1
Relative Signal Intensity of Test line to Control line 1	0.0	0.3	0.8	1.3	2.4	3.6	5.8	8.4

Website: <http://www.proteometechnic.com>
 * 1 IU = 2.4 ng

(주) 프로테오테크
ProteomeTech Inc.



Fig. 1. ImmuneCheck IgE (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea) inspection process.

통계소프트웨어는 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특징

총 120명의 환자 혈청을 사용하여 ImmuneCheck IgE의 유용성을 검증하였다. 연구 대상 120명 중 남성은 51명, 여성은 69명이었으며, 나이는 19세부터 84세까지였고, 평균 나이는 51.5세였다. ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정된 120개 혈청의 총 IgE 범위는 5.95–5,000 IU/mL, 평균 608.5, 표준편차는 955.5였다. Q-Reader를 이용하여 측정한 ImmuneCheck IgE의 범위는 20–2,000 IU/mL, 평균 422.6, 표준편차는 522.3이었고, 육안을 이용하여 확인한 ImmuneCheck IgE의 범위는 20–2,000 IU/mL,

Table 1. Demographic features of enrolled subjects

Variable	All subjects	Male	Female
No. of patients	120 (100)	51 (42.5)	69 (57.5)
Age (yr)	51.5 (19–84)	51.6 (24–80)	51.3 (19–84)
Previous history of allergic disease	113 (94.2)	46 (90.2)	67 (97.1)
Asthma	69 (57.5)	23 (45.1)	46 (66.7)
Allergic rhinitis	77 (64.2)	28 (54.9)	49 (71.0)
Atopic dermatitis	11 (9.2)	3 (5.9)	8 (11.6)
Oral allergy syndrome	3 (2.5)	3 (5.9)	0 (0)
Food allergy	4 (3.3)	2 (3.9)	2 (2.9)
Drug allergy	29 (24.2)	15 (29.4)	14 (20.3)
Chronic spontaneous urticaria	14 (11.7)	6 (11.8)	8 (11.6)
Allergic conjunctivitis	10 (8.3)	3 (5.9)	7 (10.1)
Others*	9 (7.5)	4 (7.8)	5 (7.2)

Values are presented as number (%) or median (range).

*Hereditary angioedema, anaphylaxis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis.

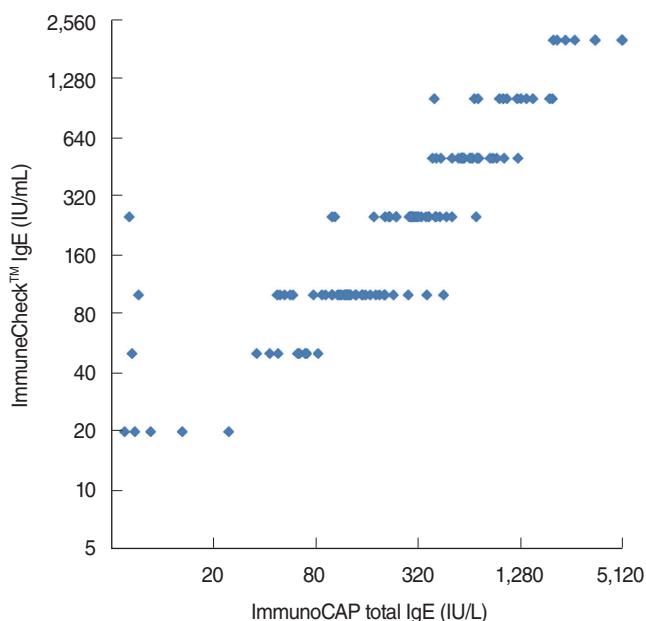


Fig. 2. Scatter plot of total IgE concentrations measured by ImmuneCheck IgE (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea) with naked eye and ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden).

평균 430.4, 표준편차 527.8이었다.

대상 환자의 57.5%는 천식을 가지고 있었으며 알레르기비염 64.2%, 아토피피부염 9.2%였으며, 알레르기질환이 없는 환자는 5.8%였다(Table 1).

2. ImmuneCheck IgE 검사 내 검정

먼저 ImmuneCheck IgE를 육안으로 3번 측정된 결과치의 검사 내 ICC가 0.991로($P < 0.001$), 신뢰도 거의 완벽으로 잘 일치하는 것을 확인하였다. Q-Reader를 이용하여 3번 판독한 결과의 급내상관계수를 구한 ImmuneCheck IgE의 intratest ICC는 0.989로($P < 0.001$) 신뢰도 거의 완벽으로 잘 일치하였다.

3. ImmuneCheck IgE와 ImmunoCAP 총 IgE 간의 일치도

육안으로 판정한 ImmuneCheck IgE 결과와 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정된 총 IgE 측정치 간의 검사 간 ICC는 0.968로($P < 0.001$) 거의 완벽한 일치를 보였다(Fig. 2). Q-Reader로 판독한 ImmuneCheck IgE와 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정된 총 IgE의 검사 간 ICC는 0.948로($P < 0.001$), 거의 완벽한 일치를 보였다(Fig. 3).

고 찰

POCT 검사는 의료진의 빠른 의사 결정을 가능하게 하여 진단 및 치료 시기를 앞당겨 효율성을 높이며, 추가적으로 비용 절감의

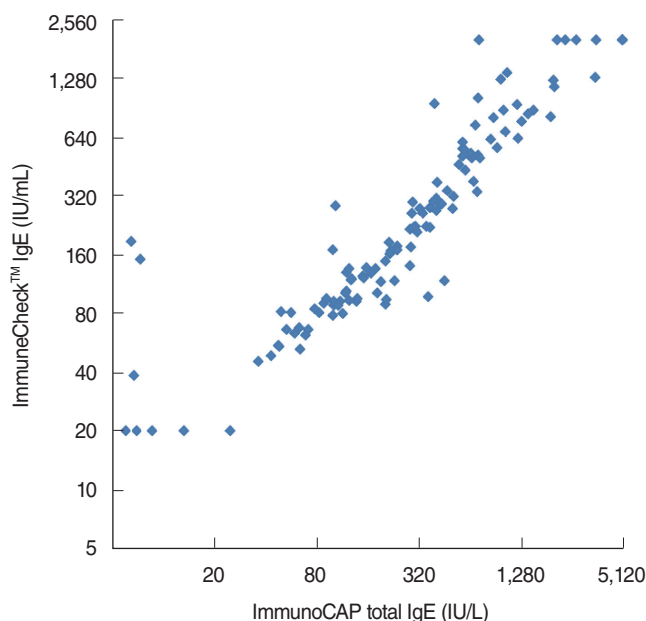


Fig. 3. Scatter plot of total IgE concentrations measured by ImmuneCheck IgE (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea) with Q-Reader (ProteomeTech Inc., Seoul, Korea) and ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden).

효과가 있다.¹⁵ 현재 인플루엔자의 진단 및 치료, 당뇨병에서 혈당의 측정, 항응고제 복용 환자의 프로트롬빈 시간, 활성부분트롬보플라스틴 시간 측정, 간이 임신 진단기기 등 다양한 분야에서 사용되며, 효용성이 입증되고 있다.¹⁵⁻¹⁷

총 IgE 검사는 여러 알레르기질환의 진단 및 치료법 결정에 중요한 검사로 앞서 살펴본 POCT의 장점이 기존에 알려진 총 IgE 검사의 한계를 보완할 수 있을 것으로 생각하였다.

다만 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정된 총 IgE 검사의 결과가 20 IU/mL 이하인 일부 검체에서 ImmuneCheck IgE 결과값과 큰 차이가 나는 부분이 발견되었고, 이는 환자의 기저질환, 혈액검사 결과와의 연관성은 없었다. 다만, 결과값 차이의 원인을 규명하기 위해 기기적인 요인을 확인해보고자 하였다. 이를 위해 IMMULITE2000XPi (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany)를 통해 총 IgE를 측정하였고, 이 결과는 ImmuneCheck IgE와 비슷하게 측정되어 오히려 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정된 총 IgE 값의 결과가 일부 오류가 발생했을 가능성이 높을 것으로 생각한다.

기존의 총 IgE 측정법은 고가의 장비와 전문 검사요원이 필요하며, 검사 결과를 얻기 위해 많은 시간이 소요되어, 환자가 재방문해서 결과를 확인해야 하는 단점이 있었다. 이 검사를 통해서 신속하게 알레르기질환을 진단하고 치료 방침을 결정하는 데 기여할 수 있을 것으로 생각한다. 알레르기질환의 증상은 감기, 단순 소양감, 피부발진과 유사하여 임상에서 진단과 치료계획 설정에 많은 어려움이 있으며, 이러한 측면에서 ImmuneCheck IgE POCT 키트가

일차 진료의사에게 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

ImmuneCheck IgE는 육안 혹은 Q-Reader, 2가지 방법으로 판독할 수 있으며, 이 연구 결과를 보면 이들 모두 정확하게 총 IgE치를 판독할 수 있음을 알 수 있었다. Q-Reader는 정량 측정이 가능하기 때문에 단위 시간 당 많은 환자를 진료하는 우리나라의 종합 병원에서는 Q-Reader를 이용한 판독법이 더 적합할 것으로 생각되었다. 또한, 상대적으로 적은 알레르기환자를 진료하는 일차의료 기관에서는 Q-Reader를 이용한 정량 측정뿐만 아니라 육안으로 판독하는 방법도 현실적인 방안의 하나로 생각되었다.

현재 ImmuneCheck IgE POCT 진단 키트는 우리나라에서 알레르기질환을 대상으로는 처음 개발된 POCT 진단 키트이며 향후 알레르기 분야에서 다양한 POCT 진단 키트를 개발하는 데, 큰 자극이 될 것으로 생각한다.

이 연구의 한계점은 대상 환자가 모두 성인으로 소아에서의 총 IgE 측정에 있어서 ImmuneCheck의 활용성을 평가하는 데 어느 정도 제한이 있을 수 있다. 또한 이 연구에서는 다양한 알레르기질환 환군에서 추출한 환자에서 ImmuneCheck IgE 키트를 이용한 POCT 총 IgE 측정법과 Phadia ImmunoCAP 총 IgE 정량 측정법 간의 일치도를 단순 평가한 것으로 각각의 알레르기질환에서의 총 IgE 측정법의 임상적 유용성을 평가하지는 않았다는 점을 밝히고자 한다.

결론적으로 ImmuneCheck IgE를 이용한 총 IgE 측정은 임상영역에서 널리 이용되는 ImmunoCAP 시스템을 이용한 형광효소면역측정법으로 측정한 총 IgE 검사 결과와 거의 완벽한 일치율을 보였고, 우리나라 의료 현장에서 유용하게 사용할 수 있을 것으로 판단한다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

박종원은 ProteomeTech Inc.의 주식을 소유하고 있음.

REFERENCES

1. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80.
2. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
3. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:803-19.
4. Kelly BT, Grayson MH. Immunoglobulin E, what is it good for? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:183-7.
5. Lawrence MG, Woodfolk JA, Schuyler AJ, Stillman LC, Chapman MD, Platts-Mills TA. Half-life of IgE in serum and skin: consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:422-8.
6. Johansson SG. The discovery of immunoglobulin e and its role in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:150-4.
7. Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1651-61.
8. Huang Y, Yang Z, McGowan J, Huang H, O'Brien RL, Born WK. Regulation of IgE Responses by $\gamma\delta$ T Cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:13.
9. Park HJ, Kim EJ, Yoon D, Lee JK, Chang WS, Lim YM, et al. Prevalence of self-reported allergic diseases and IgE levels: a 2010 KNHANES analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:329-39.
10. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:703-8.
11. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/body-weight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;28:149-53.
12. Baker DL, Peng K, Cheu M, Fischer SK. Response to Becher and Strohn comment regarding Baker DL et al. Evaluation of two commercial omalizumab/free IgE immunoassays: implications of use during therapy. *CMRO* 2014;30:913-22.
13. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008;8:205-17.
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
15. Nichols JH. Point of care testing. *Clin Lab Med* 2007;27:893-908.
16. Price CP. Point of care testing. *BMJ* 2001;322:1285-8.
17. Hirsch J, Wendt T, Kuhly P, Schaffartzik W. Point-of-care testing apparatus. Measurement of coagulation. *Anaesthesia* 2001;56:760-3.