

B형간염표면항원 측정을 위한 세가지 자동화 면역측정법의 비교

유수진 · 오혜전 · 신보문

인제대학교 의과대학 상계백병원 진단검사의학과

Comparison of 3 Automated Immunoassays for Hepatitis B Surface Antigen

Soo Jin Yoo, M.D., Hye-Jeon Oh, M.T., and Bo-Moon Shin, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Hepatitis B surface antigen (HBsAg) is one of the most important serological markers used to diagnose hepatitis B virus (HBV) infection. Automated immunoassays have been developed, meeting the current clinical requirement of HBsAg assays over the years. This study was performed to determine the degree of agreements between 3 kinds of HBsAg assay systems.

Methods : Serum samples from 425 patients were assayed by the HBsAg assay systems of Elecsys (Roche Diagnostics, Germany), ADVIA Centaur (Bayer Diagnostics, USA), and AxSYM (Abbott Laboratories, USA).

Results : The concordance rates among the 3 assays were 100%. A total of 249 (58.6%) specimens were positive, and their index values showed a weak correlation between the 3 assays; nevertheless, positive specimens with low levels (<10) of index values in one system also presented low values in other systems, and all of them were confirmed by neutralization assays.

Conclusions : The 3 automated HBsAg assay systems presented a high level of concordance. (Korean J Lab Med 2006;26:282-6)

Key Words : Hepatitis B virus, HBsAg, Automated immunoassay

서 론

우리나라는 전체 인구의 약 7-8%가 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus, HBV)를 갖고 있을 정도로 유병률이 높다[1]. B형 간염의 대부분이 완전히 회복되지만, 약 10%는 만성보균자가 되며, 만성간염, 간경변, 간암으로의 유병 및 이로 인한 사망률이 증가한다[2]. 또한 만성보균자는 혈액, 성접촉, 출산 등을 통해 타인에게 바이러스를 전파할 수 있다. 특히 출생 전후 수직 감염된 신생아의 경우 약 90%가 만성보균자가 되므로 산모의 항원

보균 상태를 파악하고 적절한 주산기 처치를 하는 것이 중요하다. 1982년 HBV 백신이 미국 식약청에 허가를 받은 후 점차 확대되어 현재 성인뿐 아니라 신생아의 기본 접종에 포함되고 있으며, 수직감염의 차단을 위해 HBV 보균 산모로부터 출생한 신생아에게 면역글로불린을 함께 투여하여 수직 감염의 90%를 차단할 수 있다[3]. 이러한 B형간염 바이러스의 전파 차단을 위한 노력의 첫 단계는 모든 산모, 헌혈자 뿐 아니라 전파의 위험이 있거나 노출될 위험이 있는 사람을 대상으로 민감도가 높은 HBV 표면항원 검사(HBV surface antigen, HBsAg)를 실시하는 것이다.

HBsAg 및 혈청학적 표지자 검사는 HBV 감염을 진단하고 추적하는데 유용한 검사로서 민감한 측정 시스템이 필수적이며, HBsAg 검사는 국내에서는 일반건강검진이나 수술 등의 침습적 처치 전에 필수적 검사로 포함되어 있으므로 검사의 정확성과 신속성이 요구된다. 최근 개발된 화학발광면역검사법(chemiluminescent immunoassay) 등은 HBsAg을 0.1-0.2 ng/mL까지 매

접 수 : 2006년 5월 25일 접수번호 : KJLM1952
수정본접수 : 2006년 7월 11일
게재승인일 : 2006년 7월 22일
교신저자 : 신 보 문
우 139-707 서울시 노원구 상계7동 761-1
인제의대 상계백병원 진단검사의학과
전화 : 02-950-1227, Fax : 02-950-1244
E-mail : bmsin@unitel.co.kr

우 민감하게 측정할 수 있다고 알려져 있으며 그 성능을 인정 받아 많은 임상검사실에서 사용되고 있다[4]. 그러나, 경계 범위의 결과에 대한 임상적 해석이 애매하여 재검이나 추가 검사를 실시해야 하고, 이러한 환자들 이 다른 기관에서 반복 검사를 하였을 때 서로 다른 결과를 보여 혼란을 초래하는 경우도 적지 않다. 그럼에도 불구하고 HBV 보균율이 높은 국내 현실에서 가장 비중 있는 검사 중 하나인 HBsAg 검사에 대해 보편적인 측정방법들을 비교 평가한 보고는 드물다[5-7]. 이에 본 저자들은 환자 검체를 이용해 국내 검사실에 많이 보급된 세가지 HBsAg 자동화 면역 측정 시스템을 비교 평가하여 측정값의 분포 및 결과 일치율을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1-2월에 상계백병원 진단검사의학과에 HBsAg 검사가 의뢰된 환자 검체를 이용하였다. Elecsys HBsAg assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, 이하 Elecsys) 방법으로 검사한 결과 양성인 검체 250개와 음성인 검체 200개를 무작위로 추출하였고, 이 중 비교평가 및 추가검사를 위한 검체의 양이 충분한 것을 선택하여 양성 검체 249개와 음성 검체 176개가 실험에 이용되었다. 대상이 된 425명 중 남자가 217명(51.1%) 이었고, 중앙 연령은 45세(0-86)였다.

2. HBV 표면항원 검사

각 검체에서 분리한 혈청에 대해 같은 날 다음 세가지 HBsAg 검출 시약으로 제조사의 지침에 따라 검사하였다(Table 1). 세가지 시약 모두 검사 결과가 양성이면 재검하여 반복적으로 양성인 나오는 것을 확인한 후 HBsAg 양성으로 판단하였다.

1) Elecsys HBsAg assay

Elecsys 시약을 Modular analytics E170 (Elecsys module, Roche Diagnostics GmbH) 장비를 이용하여 측정하였다. 이는

전기화학발광면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)을 사용한 장비로서 첫번째 반응에서 검체 내 HBsAg에 biotin 결합 항체와 화학발광물질인 ruthenium 유도체 포함 항체가 샌드위치 형태의 면역복합체를 이룬다. 여기에 biotin-streptavidin 반응을 통해 결합된 미세입자는 자력에 의해 전극에 붙게 되고, 결합되지 않은 물질은 세척된다. 전극에 전류를 가하는 순간 화학발광이 유도되고 이 신호를 검출기로 측정하게 된다. 보정을 통해 구해진 기준치(cutoff value)와 검체에서 측정된 신호를 이용해 계산된 지수값(index value)으로 결과를 판정하였으며, 1.0 미만이면 음성(non-reactive)으로, 1.0 이상이면 양성(reactive)으로 판독하였다.

2) ADVIA Centaur HBsAg assay

Bayer사의 ADVIA Centaur HBsAg assay (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA, 이하 Centaur)를 acridinium 유도체를 이용한 화학발광면역분석법(chemiluminescent immunoassay, CLIA)을 원리로 하는 전용장비를 이용하여 측정하였다. 지수값이 1.0 미만이면 음성, 1.0 이상이면 양성으로 판정하였다.

3) AxSYM HBsAg assay

Abbott의 AxSYM HBsAg assay (Abbott Laboratories, South Pasadena, CA, USA, 이하 AxSYM)을 전용장비를 이용해 측정하였다. 검사원리는 미세입자효소면역검사법(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)으로서 검체 내 HBsAg에 미세입자와 결합된 항체, biotin 결합항체가 면역복합체를 이루고 다음 단계에서 알칼리성 인산분해효소가 포함된 항-biotin이 결합하고 여기에 기질을 첨가하면 형광을 띄는 4-methylumbelliferone이 형성된다. 측정된 검체의 형광생성속도(sample rate)와 보정을 통해 저장된 index calibrator mean rate로 계산된 S/N치로 결과를 판정하며, 2.00 이상일 때 양성으로 판독하였다.

3. 약양성 검체에 대한 확인 검사

Roche사의 Elecsys의 경우는 10 미만의 결과치를 약양성으로 보고할 것을 권장하였고, Abbott사와 Bayer에서는 별도의 약양성 기준을 제시하지 않고 기관에 따라 자체적으로 약양성 범위를

Table 1. Characteristics of 3 kinds of automated HBsAg screening assays

Test	Manufacturer	Test principle	Sample volume (μ L)	Interpretation (signal/cutoff)	
				Positive	Negative
Elecsys HBsAg assay	Roche	ECLIA	50	≥ 1	< 1
ADVIA Centaur HBsAg assay	Bayer	CLIA	100	≥ 1	< 1
AxSYM HBsAg assay	Abbott	MEIA	190	≥ 1 or $S/N \geq 2^*$	< 1 or $S/N < 2^*$

*S/N value, the ratio of the sample rate to the stored index calibrator mean rate for each sample and control.

Abbreviations: ECLIA, electrochemiluminescent immunoassay; CLIA, chemiluminescent immunoassay; ELFA, enzyme-linked fluorescent assay; MEIA, microparticle enzyme immunoassay.

설정하기도 하고 음성과 양성만을 구별하여 보고하기도 하는 실정이다. 본 연구에서는 결과값이 양성 기준 이상이면서 10 미만 일 경우를 약양성으로 설정하고, 한가지 장비라도 약양성 결과를 보인 검체에 대해 -70°C에 보관된 검체를 이용해 다음과 같은 확인 검사를 실시하였다.

1) HBsAg 중화검사

HBsAg 확인을 위해 Roche사의 Elecsys HBsAg confirmatory test 키트를 이용해 중화시험을 실시하였다. 제조사의 지침에 따랐으며, 항-HBs로 중화 후 HBsAg을 측정 한 값이 중화항체가 포함되지 않은 대조시약으로 측정한 값보다 50% 미만으로 감소하였을 때 확진검사 양성으로 판정하였다.

2) HBV 혈청표지자 검사

보관되어 있던 검체로 B형간염의피항원(HBeAg), B형간염표면항체(항-HBs), B형간염핵심항체(항-HBc)를 AxSYM 장비를 이용하여 측정하였다.

3) HBV DNA 검사

신호 증폭을 통한 HBV DNA 정량검사를 실시하였다. VER-SANT[®] HBV DNA 3.0 assay (bDNA, Bayer diagnostics, Tarrytown, NY, USA)을 이용하여 제조사의 검사 지침에 따라 시행하였다. 결과는 U/mL로 표현하였고, 정량 범위는 3.57×10^2 - 1.80×10^7 U/mL이었다. 정량검사상 음성인 검체에 대해서는 HBV DNA에 대한 정성적 중합효소연쇄반응 검사(PCR)을 실시하여 확인하였으며, PCR 방법은 기존 문헌을 참고하였다[8].

Table 2. Concordance among Elecsys, AxSYM, and Centaur HBsAg assays

Sample group	No. of cases (%)	Percentage of concordance
Overall	425 (100.0)	100%
Negative	176 (41.4)	100%
Positive	249 (58.6)	100%

결 과

1. 일치율

HBsAg 검사 결과 시약 간 불일치 결과를 보이는 검체는 없었다(Table 2).

음성 결과가 나온 176개 검체의 지수값은 Elecsys의 경우 중앙값 0.36 (range, 0.10-0.65)이었고, AxSYM의 경우 중앙값 0.73 (range, 0.51-1.13)이었다. AxSYM의 경우 경계범위로 간주되기도 하는 S/N값 1.50-2.00 사이에 해당하는 결과는 관찰되지 않았다. Centaur의 경우 음성 검체 176개 중 119개(67.6%)가 0.10 미만의 지수값을 보였다(range, 0.10-0.77)(Fig. 1).

249개 양성 검체의 지수값은 Elecsys의 경우 중앙값 2431.0 (range, 3.40-5,937.00)이었고, AxSYM의 경우 중앙값 332.1 (range, 2.43-585.63)이었다. Centaur의 경우 양성 검체 249개 중 196개(78.7%)가 1,000 이상의 지수값을 보여 1,000으로 보고하였다(range, 2.80-1,000)(Fig. 2). Centaur에서 1,000 이상의 값을 제외한 나머지 양성검체에서 결과치의 상관성을 살펴보았다.

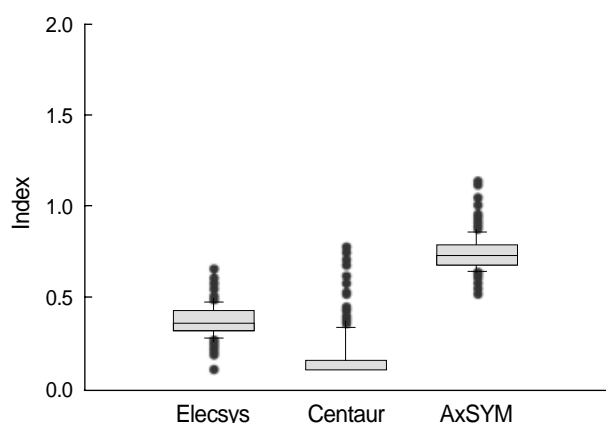


Fig. 1. Index values of negative samples for HBsAg assays. Elecsys and Centaur use a cut off <1.0 and AxSYM use <2.0 for negatives. Plot indicates the median, 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles as lines, vertical boxes and error bars.

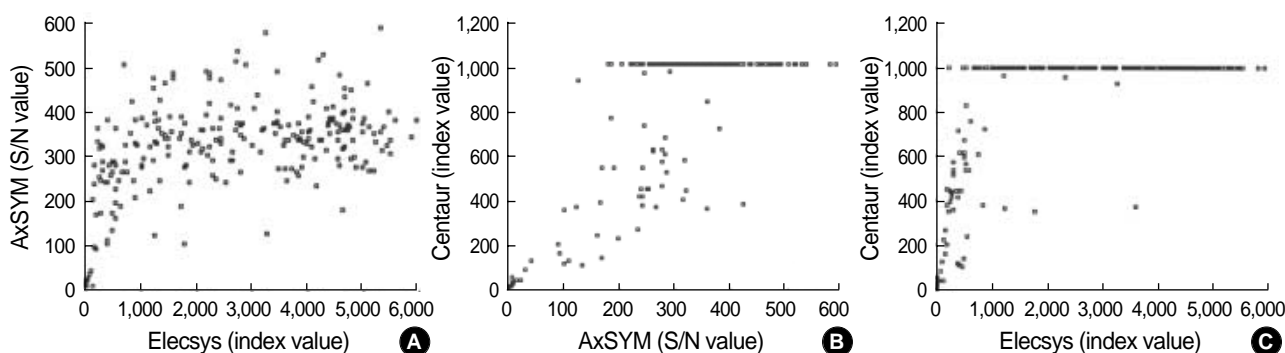


Fig. 2. Distributions for positive HBsAg results (n=249). For the calculation of Spearman correlation coefficients, 196 samples with the index value of more than 1,000 with Centaur were excluded. (A) Elecsys vs AxSYM (R=0.44), (B) AxSYM vs Centaur (R=0.76), (C) Elecsys vs Centaur (R=0.71).

Table 3. Characteristics of 6 patients with low positive results below 10 (index value) in any one of the 3 assay systems

Case No.	Diagnosis	HBV history	Elecsys (Index)	Centaur (Index)	AxSYM (S/N)	HBsAg Confirm*	HBeAg	Anti-HBc	Anti-HBs	bDNA (U/mL) [†]
323	Uterine myoma	-	3.4	2.8	2.4	+	-	+	-	<357
382	Chronic hepatitis	+ [‡]	7.4	4.2	3.7	+	-	+	-	<357
434	Abortion, unknown cause	-	3.6	5.9	6.0	+	-	-	-	800
331	Alcoholic liver cirrhosis	-	10.9	12.4	7.0	+	-	+	-	366
349	Spinal stenosis	-	106.5	34.2	9.2	+	-	+	-	879
350	Chronic tonsillitis	-	11.0	46.9	7.1	+	-	+	-	106,549

*Confirmation test with HBsAg neutralization assay; [†]Detectable range: 3.57×10^{-2} – 1.80×10^7 U/mL; [‡]Chronic HBV hepatitis, seroconversion state.

Spearman 상관계수가 AxSYM/Centaur 간에는 0.76, Centaur/Elecsys 간에는 0.71이었고, AxSYM/Elecsys 간에는 0.44로 낮은 상관계수 값을 보였다. 3가지 시약 모두에서 측정값이 100 미만인 검체는 11개가 있었으며 이들간의 상관계수는 AxSYM/Centaur 간에는 0.88, Centaur/Elecsys 간에는 0.83이었고, AxSYM/Elecsys 간에는 0.86로 상대적으로 높은 상관성을 보여주었다($P<0.01$).

2. 약양성검체에 대한 평가

세 시약 모두에서 10 미만의 결과를 보이는 검체가 3개였고 (Table 3의 증례 323, 382, 434번), AxSYM에서는 10 미만의 결과를 보이고, 다른 두 장비에서는 10–106.5로 비교적 낮은 수치를 보인 3예(증례 331, 349, 350번)가 있었다(Table 3). 6검체 모두 추가로 실시한 HBsAg 중화시험에서 50% 이상의 측정치 감소를 보여 HBsAg이 진양성임을 확인할 수 있었다. HBV DNA 정량검사에서 AxSYM에서만 10 미만인 3검체는 모두 양성 소견이었고, 세 시약 모두 10 미만인 검체에서는 1명만 저농도의 HBV DNA가 관찰되었다. HBV DNA 정량 음성인 2검체에 대해 실시한 정성 PCR에서는 모두 음성이었고 이중 한 환자는(증례 382번) 만성간염으로 치료받고 본 검사실에서 주기적으로 추적 검사한 환자로 HBsAg이 추후 항-HBs로 혈청전환된 경우였다. 수술 전 선별검사로 검사 받은 나머지 한명은 과거력상 간염 등의 병력이 없었으나 추가검사에서 항-HBc가 양성임을 확인할 수 있었다(증례 323번).

고 찰

HBsAg 선별검사 자동화 면역측정법들에 대한 기존의 평가 결과를 보면 모두 10% 미만의 검사내정밀도, 15% 미만의 총정밀도를 보여주며, 민감도 100%, 특이도 99.4–100% 등 우수한 성적을 보여주고 있다[7, 9]. 그러나, 동일 검체에 대한 비교 실험에서는 서로 다른 결과를 보여주는 예가 종종 있다. Chen 등은 AxSYM과 Elecsys 간에서 97.78% (485/496)의 일치율을, Taylor 등은 AxSYM과 Centaur의 비교에서 98.6% (72/73)의 양성

검체 일치율을 보고한 바 있다[5, 6]. 425개의 환자 검체를 이용해 국내에 많이 보급되어 있는 세 종류의 HBsAg 자동화 면역측정법을 비교한 본 실험에서는 불일치 결과를 보여주는 검체를 찾을 수 없었다.

본 연구에 사용된 시약 및 현재 시판되는 HBsAg 검사 시약은 정성 검사용이므로, 측정 수치가 중요한 수행능 평가 기준은 아니지만, HBsAg 선별검사에서 약양성 결과가 임상적 해석에 어려움을 주는 경우가 있어 측정치의 분포 및 검사기기별 상관성을 알아보았다. 본 평가에서 음성 결과를 보인 검체들의 결과값은 경계값 주변의 결과를 보이지 않고 이보다 낮은 값을 보여 음성의 측정치와 양성의 측정치가 명확하게 구별되는 양상이었다(Fig. 1). 양성 검체의 기기별 결과값은 상호 상관성이 낮았다(Fig. 2). 그러나, 측정치가 낮은 검체에서는 상관성이 좋은 편으로 100 미만의 결과값을 보이는 검체에서는 3종간에 모두 0.8 이상의 상관계수를 보였으며, 한가지 시약에서 약양성 값을 보인 검체는 다른 시약에서도 대부분 낮은 양성 값을 보였다(Table 3).

현재 국내 많은 검사실들이 별도의 약양성 또는 경계범위를 설정해서 사용하고 있으며, 이러한 환자들에서 일정 기간 후 재검하여 확인할 것을 권장하고 있다. 본 연구의 대상군 중 4예에서도 HBV 감염의 과거력이 없는 환자에서 약양성의 결과가 나와 재검을 권장하였으나 이후 추적검사가 실시되지 않았고, 동일 검체로 bDNA법을 이용한 HBV DNA 정량검사상 낮은 양성 값을 보였다(Table 3의 증례 331, 349, 350, 434번). 다른 한 환자는 만성B형간염 환자로 추적 중으로 1개월 후 혈청전환된 환자여서(증례 382번) 본 연구의 대상에서 약양성을 보인 6명 중 5명은 낮은 농도의 바이러스 혈증임을 알 수 있었다. 따라서, HBsAg 약양성이 나오는 검체에 대해 추적 검사나 추가 검사를 통해 낮은 농도의 바이러스를 갖는 보균자임을 고려해야 한다. 또한, 최근 국내에서도 드물지 않은 것으로 보고되고 있는 변이 항원 등의 가능성에 대해서도 고려해야 할 것이다[10, 11]. 최근 연구에서 9종의 HBsAg의 중화항체 결합부위인 'a' 결정기에 변이가 있을 경우 많은 시약이 HBsAg 변이형 검출을 하지 못하고 위음성 결과를 보임을 보고하였고, 이 연구에서 AxSYM과 Centaur에서 변이형을 검출한 경우 그 지수값이 매우 낮을 수 있음을 밝힌 바 있다[12]. 이전에 Moerman 등도 저자들이 평가한 3가지 시약과 VITROS ECi의 4가지 제품을 비교한 결과 변이형의 검출

에 있어서 시약간의 차이가 있음을 보고하였다[4].

한 환자는 과거력에서도 특이 소견이 없고, HBV DNA 음성이었으나 항-HBc 양성 소견을 보여 보균 상태임을 확인할 수 있었다(증례 323번). 기존 보고에서도 이와 같이 HBsAg 양성이면서 HBV DNA가 검출되지 않는 경우가 적지 않은 것으로 발표된 바 있다[13]. 이런 현상에 대한 원인으로 가능한 것은 B형간염 백신 접종, HBsAg 위양성, 검체의 오염, PCR 억제제, PCR 시발체 부위의 변이 등이 있으나, 이는 각각 항-HBc, 중화검사를 통한 확인, 재검체를 통한 확인 및 검사 작업 시 오염 방지, PCR에서 내부 대조 물질의 사용, 보존유전자를 이용한 PCR 등의 방법을 통해 확인이 가능하다. 이들 원인이 배제된다면 매우 낮은 농도의 바이러스 혈증이나 간헐적 바이러스 혈증을 고려해야 한다[12].

국내 임상 검사실에 많이 소개된 3가지 HBsAg 정성 검사 시스템을 환자 검체를 통해 비교해 본 결과 우수한 일치율을 보였다. HBV 보균율이 높은 국내 현실에서는 낮은 양성값에 대해 간과해서는 안되며 보균 여부를 확인하기 위해 HBsAg 중화검사, 항-HBc검사를 실시하고 필요에 따라 분자생물학적 방법, 간 기능검사나 초음파 등 다른 임상소견 등을 고려하거나 추적 검사하는 것이 필요할 것으로 판단되었다.

요 약

배경 : B형간염표면항원(HBsAg)은 B형간염의 진단에 있어 가장 중요한 혈청학적 지표 중 하나이다. HBsAg 검사에 대한 임상검사실의 수요에 맞추어 몇 년간 자동화된 면역장비가 계속 개발되어 왔다. 본 연구는 국내에 보급된 세가지 자동화 HBsAg 측정시스템의 일치율을 보고자하였다.

방법 : 425명 환자 검체에 대해 Roche Elecsys HBsAg assay와 Bayer ADVIA Centaur HBsAg assay와 Abbott AxSYM HBsAg assay를 이용해 HBsAg을 검사하였다.

결과 : 세가지 검사 방법의 일치율은 100%였다. 양성 결과를 보인 249검체(58.6%)에서 측정값은 약한 상관성을 보였다. 한 장비에서 10 미만의 낮은 결과값을 보이는 양성 검체들은 다른 장비에서도 낮은 결과값을 보였으며, 중화시험을 통해 모두 HBsAg의 존재를 확인할 수 있었다.

결론 : HBsAg 선별검사를 위한 3가지 자동화 면역 측정 시스템(Roche Elecsys, Bayer ADVIA Centaur 및 Abbott AxSYM)은 높은 일치율을 보였다.

참고문헌

1. Song SM, Oh WI, Kim DW. Evaluation of serologic marker tests for hepatitis B viral infection using the automated immunoassay system ARCHITECT i2000. Korean J Clin Pathol 2002;22:42-6. (송선미,

- 오원일, 김대원. 자동면역분석기 ARCHITECT i2000을 이용한 B형 간염 혈청학적 표지자 검사 평가. 대한임상병리학회지 2002;22:42-6)
2. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem 1997;43:1500-6.
3. Stevens CE, Taylor PE, Tong MI, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA 1987;257:2612-6.
4. Moerman B, Moons V, Sommer H, Schmitt Y, Stetter M. Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B surface antigen by four commercial HBsAg assays. Clin Lab 2004;50:159-62.
5. Taylor P, Pickard G, Gammie A, Atkins M. Comparison of the ADVIA Centaur and Abbott AxSYM immunoassay systems for a routine diagnostic virology laboratory. J Clin Virol 2004;30:S11-5.
6. Chen D, Kaplan L, Liu Q. Evaluation of two chemiluminescent immunoassays of ADVIA Centaur for hepatitis B serology markers. Clin Chim Acta 2005;355:41-5.
7. 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.
8. Bonino F, Hoyer B, Nelson J, Engle R, Verme G, Gerin J. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers: a marker of active hepatitis B virus replication in the liver. Hepatology 1981;1:386-91.
9. 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.
10. Song BC, Kim SH, Kim H, Ying YH, Kim HJ, Kim YI, et al. Prevalence of naturally occurring surface antigen variants of hepatitis B virus in Korean patients infected chronically. J Med Virol 2005;76:194-202.
11. Park JW, Yoon JH, Hwang YI, Lee HS, Kim CY. Mutations at the gene encoding the 'a' determinant of HBsAg in chronic hepatitis B patients with concurrent HBsAg and anti-HBs positivity. Korean J Gastroenterol 1997;29:182-91. (박중원, 윤정환, 황유진, 이효석, 김정룡. B형 간염바이러스 표면항원과 항체가 동시에 발현된 만성 간염 환자에서 표면항원 'a' 결정기 유전자의 변이. 대한소화기학회지 1997;29:182-91.)
12. Cha YI. Detection of hepatitis B virus surface antigen mutants. Korean J Lab Med 2005;25:442-7. (차영주. B형간염바이러스 표면항원 변이 검출에 관한 연구. 대한진단검사의학회지 2005;25:442-7.)
13. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, Rawal B, Glynn S, Busch MP. Lack of correlation between HBsAg and HBV DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. Transfusion 2004;44:1332-9.