

혼탁면역법을 이용한 두 가지 Beta2-microglobulin 시약의 검사법 평가

박경선 · 강소영 · 이우인

경희대학교 동서신의학병원 진단검사의학과

Evaluation of Two Beta2-microglobulin Reagents by Turbidimetric Immunoassay

Kyung-sun Park, M.D., So-Young Kang, M.D., and Woo-In Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : An increased level of beta2-microglobulin (β 2M) is seen in diseases such as lymphoproliferative diseases, renal diseases, solid tumors, liver diseases, certain viral infection, or chronic inflammatory diseases, etc. In this study, we evaluated a quantitative β 2M assay for precision and linearity using an automated turbidimetric immunoassay (TIA) by Hitachi 7600-110 (Hitachi High Technologies Co., Japan). The TIA of β 2M was compared with a chemiluminescent immunoassay (CLIA) by Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, USA).

Methods : Two TIAs, the Hitachi 7600-110 with Roche reagent (Roche-TIA) and the Hitachi 7600-110 with HBI reagent (HBI-TIA), were evaluated for within-run precision, within-day precision, between-days precision, and linearity. With 68 serum samples, two TIAs were compared with Immulite 2000 using DPC reagent (DPC-CLIA). These data were analyzed by Passing-Bablok analysis and Bland-Altman analysis.

Results : The coefficients of variation (CVs) of within-run precision, within-day precision, and between-days precision were less than 7% in all groups. The linearity tests of the two TIAs were maintained well (Roche-TIA: $R^2=0.9952$; HBI-TIA: $R^2=0.9946$). The comparison study indicated good correlations (Roche-TIA/DPC-CLIA: $r=0.9738$, $y=0.9625x-0.0375$; HBI-TIA/DPC-CLIA: $r=0.9725$, $y=1.1000x-0.3100$). In Bland-Altman analysis, less than 2SD differences were observed between the two groups.

Conclusions : Both Roche-TIA and HBI-TIA showed a good precision and excellent correlations with DPC-CLIA; therefore, TIA could be used in the routine laboratory to determine a quantitative analysis of β 2M. (Korean J Lab Med 2007;27:414-9)

Key Words : Beta2-microglobulin, Turbidimetric immunoassay, Chemiluminescent immunoassay

서 론

Beta2-microglobulin (β 2M)은 HLA class I의 경쇄를 구성하

고 분자량 11.8 kDa의 단백질로서 핵이 있는 세포 표면에서 발현 된다. β 2M은 건강한 사람의 혈청과 소변, 흉막액, 복막액, 뇌척수액, 윤활관절액 등에서 발견될 수 있으며, 정상적으로 혈청에서 약 1.1-2.4 mg/L 측정되며, 소변에서는 0.5 mg/L 이하가 측정된다[1].

β 2M은 세포 활동이 활발하며 세포주기가 빠른 질환에서 증가하며, 고형암과 림프증식성 질환 및 혈액악성종양에서 증가될 수 있다[2-4]. β 2M은 림프구의 활동에 의해 증가하기 때문에 다발성 골수종에서 치료에 대한 반응 여부를 확인해 보는 인자로 활용

접 수 : 2007년 3월 26일 접수번호 : KJLM2031
수정본접수 : 2007년 11월 14일
게재승인일 : 2007년 11월 15일
교신저자 : 강 소 영
우 134-090 서울시 강동구 상일동 149
경희대학교 동서신의학병원 진단검사의학과
전화 : 02-440-7191, Fax : 02-440-7195
E-mail : syandmy@hotmail.com

될 수 있으며[5], Waldenström's macroglobulinemia 환자에서 낮은 생존율을 보일 때 $\beta 2M$ 이 높아진다고 하였다[6]. 또한 중추 신경계의 급성 백혈병이나 악성 림프구의 전이를 판단하는 인자로도 활용되며[7], 뇌척수액으로 선천성 신경매독을 가진 신생아를 진단하는 데 도움이 될 수 있다고 보고된 바 있다[8]. $\beta 2M$ 은 HIV에 감염된 환자에게 있어 후천성면역결핍증의 진행 여부를 알려주는 예측인자로 활용되기도 하며[9], 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스 등의 자가면역질환에서 혈청 및 소변에서 $\beta 2M$ 의 값이 상승한다[10]. 또한 $\beta 2M$ 은 B형, C형 간염, 알코올성 간염, 간암 등의 질환에서 상승한다고 보고된 바 있다[11, 12].

$\beta 2M$ 은 크기가 작기 때문에 사구체를 통과하여 약 1% 이하에서 소변으로 배출되고 나머지는 신장의 근위관에서 재흡수된다. 따라서 신장의 기능이 약해진 신부전증, 염증, 암, 아밀로이드증, 신장 이식 환자 등에서 혈청 및 소변의 $\beta 2M$ 의 수치가 증가한다[13].

$\beta 2M$ 은 방사면역측정법(radio immunoassay, RIA)과 라텍스 면역측정법(latex immunoassay), 비탁법(nephelometry), 혼탁면역법(turbidimetric immunoassay, TIA), 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay, CLIA), 유세포면역분석법(flow cytometric immunoassay) 등으로 측정할 수 있다.

$\beta 2M$ 측정법의 평가를 위해 본 연구에서 저자들은 아직까지 국내에서 활성화되지 않은 라텍스응집 혼탁면역법을 이용한 생화학분석기 Hitachi 7600-110 (Hitachi High Technologies Co., Tokyo, Japan)으로 두 가지 시약을 이용하여 $\beta 2M$ 의 정량검사의 정밀도와 직선성을 검토하고자 한다. 또한 화학발광면역측정법의 면역분석기 Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA)을 이용하여 상관성을 비교 검토하여 혼탁면역법으로 $\beta 2M$ 의 측정을 대체할 수 있는지를 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

161명의 정상인 혈청을 대상으로 $\beta 2M$ 을 정량 측정하여 NCCLS C28-A2 기준[14]에 따라 정상참고범위 설정을 하였다. 정상인의 남:녀 비는 81:80이었으며 평균 연령은 42.4 ± 9.6 세였다. 또한 68명의 환자 혈청을 대상으로 $\beta 2M$ 정량검사를 하였으며 환자들의 남:녀 비는 46:22이었으며 평균 연령은 57.8 ± 11.4 세였다. 환자들은 모두 암환자들이었으며, 분포는 위장관암 20예, 폐암 15예, 간암 6예, 담낭암 및 담낭관암 5예, 췌장암 3예, 유방암 3예, 다발성골수종 2예, 림프종 2예, 기타암 12예였다.

2. $\beta 2M$ 측정 장비 및 시약

정상참고범위 설정을 위한 161명 정상인 혈청의 $\beta 2M$ 정량 검

사는 Roche사(Tina-quant $\beta 2$ -Microglobulin, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany)의 시약을 사용하여 Hitachi 7600-110 (Hitachi High Technologies Co)으로 측정하였다. 또한 68명의 환자 혈청을 대상으로 하는 $\beta 2M$ 정량 검사는 혼탁면역법을 이용하는 Roche사의 시약(Roche-TIA)과 HBI사(HiSens B2MG LTIA, HBI, 경기도, 한국)의 시약(HBI-TIA)을 사용하여 Hitachi 7600-110으로 제조사 지침에 의거하여 $\beta 2M$ 을 측정하였으며, 또한 화학발광면역측정 장비인 Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation)으로 DPC사 시약(DPC-CLIA)을 사용하여 측정된 $\beta 2M$ 결과를 비교 분석에 이용하였다.

3. 평가 방법

1) 정밀도(precision) 평가

정도관리물질(Liquichek Immunology Control, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 사용하여 Roche-TIA와 HBI-TIA로 검사차레내 정밀도(within-run precision), 검사일내 정밀도(within-day precision), 검사일 간 정밀도(between-days precision)를 평가하였다. 방법은 저농도군(평균 0.90 mg/L, 범위 0.72-1.08 mg/L)과 고농도군(평균 3.00 mg/L, 범위 2.40-3.60 mg/L)의 두 가지 정도관리물질을 각각 5회씩 반복 측정하여 검사차레내 정밀도를 측정하였고 검사일내 정밀도는 각 농도군을 하루에 30분 간격으로 5회 반복 측정하였으며, 검사일 간 정밀도는 각 농도군을 20일 동안 매일 1회씩 측정하여 평가하였다.

2) 최소농도 검출한계치(lower limit of detection) 및 직선성(linearity) 평가

최소농도 검출한계치는 생리식염수로 Roche-TIA와 HBI-TIA를 각각 5회 반복측정 한 후 평균값의 2SD가 되는 농도를 구하였다. 또한 직선성 평가는 NCCLS EP6-A[15]의 지침에 따라 기기 회사에서 제공하는 직선성 상한치보다 높게 측정된 고농도 검체와 하한치보다 낮게 측정된 저농도 검체를 이용해야 하지만, 이번 연구에서는 고농도 검체를 생리식염수로 희석하여 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 비율로 만든 후, 2번씩 반복 측정하여 얻은 평균치로 회귀 방정식 및 결정 계수(R^2)를 구하여 직선성을 평가하였다.

3) 상관성(comparison) 평가

저농도 1.0 mg/L부터 고농도 6.5 mg/L까지(DPC-CLIA로 측정)의 환자 검체 68개를 대상으로 시행하였으며, Roche-TIA와 HBI-TIA로 $\beta 2M$ 을 측정 후 각각을 DPC-CLIA의 결과와 비교하여 상관성을 검정하였다. 검사 방법 간 일치 정도를 보기 위해 Passing-Bablok 회귀분석과 Bland-Altman 분석을 이용하였으며[16, 17], 통계 분석은 MedCalc version 9.2 (Medcalc software, Mariakerke, Belgium)를 이용하였다.

결 과

1. 정상참고범위 설정 및 대상 환자별 beta2-microglobulin 정량치

161명의 정상인을 대상으로 한 $\beta 2M$ 의 95% 정상참고범위는 0.6261 mg/L (90% 신뢰구간: 0.5846-0.6706 mg/L)부터 2.0688 mg/L (90% 신뢰구간: 1.9361-2.2157 mg/L)이었다. 대상 환자 들의 결과값은 20예의 위장관암 평균 2.83 mg/L (1.4-6.5 mg/L), 15예의 폐암 2.07 mg/L (1.7-2.6 mg/L), 6예의 간암 2.38 mg/L (1.5-3.1 mg/L), 5예의 담낭암 및 담낭관암 2.84 mg/L (1.7-4.1 mg/L), 3예의 췌장암 2.33 mg/L (1.9-2.7 mg/L), 3예의 유방암 1.6 mg/L (1.1-2.0 mg/L), 2예의 다발성골수종 2.75 mg/L (2.7-2.8 mg/L), 2예의 림프종 1.85 mg/L (1.6-2.1 mg/L) 및 12예의 기타 1.73 mg/L (1.0-3.3 mg/L)의 분포를 보였다. 이러한 고형암 및 혈액악성종양에서의 $\beta 2M$ 의 평균은 $2.32 \pm$

Table 1. Precision of beta2-microglobulin assay by turbidimetric immunoassay at low and high levels

		Low level (mg/L) Mean 0.90 Range 0.72-1.08		High level (mg/L) Mean 3.00 Range 2.40-3.60	
		Roche*	HBI†	Roche*	HBI†
Within-run	Mean (mg/L)	0.85	0.94	2.94	3.43
	SD (mg/L)	0.01	0.05	0.03	0.05
	CV (%)	1.17	5.32	1.02	1.46
Within-day	Mean (mg/L)	0.85	0.91	2.96	3.37
	SD (mg/L)	0.02	0.06	0.03	0.08
	CV (%)	2.04	6.46	1.08	2.34
Between-days	Mean (mg/L)	0.77	0.80	2.80	3.34
	SD (mg/L)	0.04	0.05	0.05	0.10
	CV (%)	4.84	6.42	1.85	2.86
Total CV (%)		5.99	6.56	2.17	2.80

*Turbidimetric immunoassay with Roche reagent; †turbidimetric immunoassay with HBI reagent.

1.03 mg/L (1.0-6.5 mg/L)으로 정상참고범위보다 높음을 확인할 수 있었다.

2. 정밀도 평가

검사차레내 정밀도의 변이계수는 저농도에서 Roche-TIA와 HBI-TIA가 각각 1.17%, 5.32%이었으며, 고농도에서는 각각 1.02%, 1.46%로서 저농도의 HBI-TIA를 제외하고 2% 미만의 변이계수를 보였다. 또한 검사일내 정밀도의 변이계수는 저농도에서 Roche-TIA와 HBI-TIA가 각각 2.04%, 6.46%이었고 고농도에서 각각 1.08%, 2.34%로 검사내 정밀도와 같이 저농도의 HBI-TIA를 제외하고 3% 미만의 변이계수를 보였다. 검사일 간 정밀도는 저농도에서 Roche-TIA와 HBI-TIA가 각각 4.84%, 6.42%이었으며, 고농도에서는 1.85%, 2.86%의 변이계수를 보여 고농도보다 저농도에서 비교적 높은 변이계수를 보였다. 또한 총 정밀도의 변이계수는 저농도에서 Roche-TIA와 HBI-TIA가 각각 5.99%, 6.56%이었으며, 고농도에서는 각각 2.17%, 2.80% 보여 고농도보다 저농도에서 높은 변이계수를 보였다(Table 1).

3. 최소농도 검출한계치 및 직선성 평가

최소농도 검출한계치는 Roche-TIA 0.037 mg/L, HBI-TIA 0 mg/L이었다. 일정한 비율로 희석한 검체들의 예상치와 Roche-TIA의 측정치간의 회귀방정식은 $y = 0.9929x + 0.1181$ 이었고 결정계수는 0.9952이었으며, HBI-TIA의 측정치 간의 회귀방정식은 $y = 1.0099x + 0.0568$ 이고 결정계수는 0.9946으로 두 검사에서 모두 직선성이 매우 우수하였다(Fig. 1).

4. 상관성 평가

DPC-CLIA (x)와 Roche-TIA (y)에 대한 Passing-Bablok 회귀분석 결과 기울기 0.9625 (95% 신뢰구간: 0.90-1.03), y절

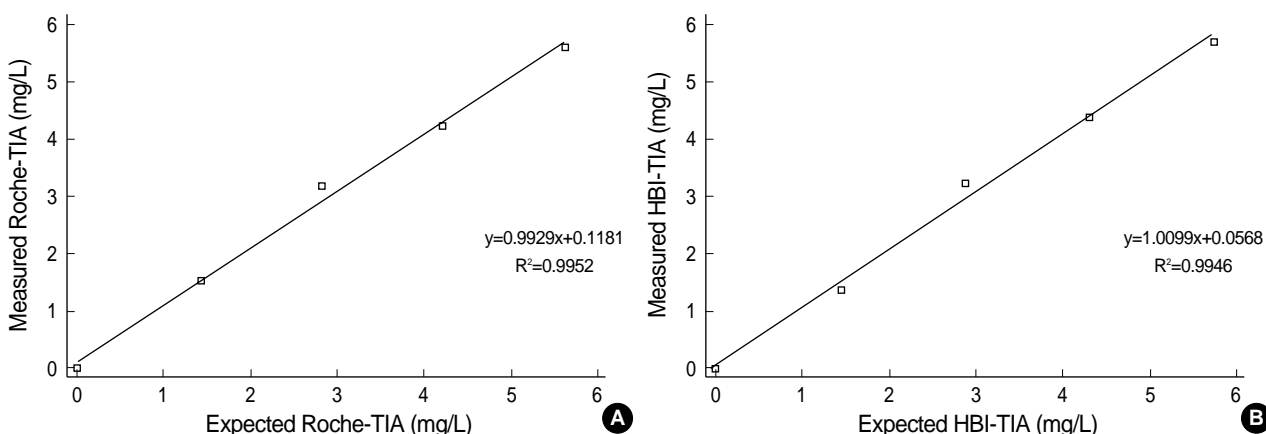


Fig. 1. Linearity of concentrations of beta2-microglobulin analyzed by Hitachi 7600-110. (A) Roche-TIA. (B) HBI-TIA.

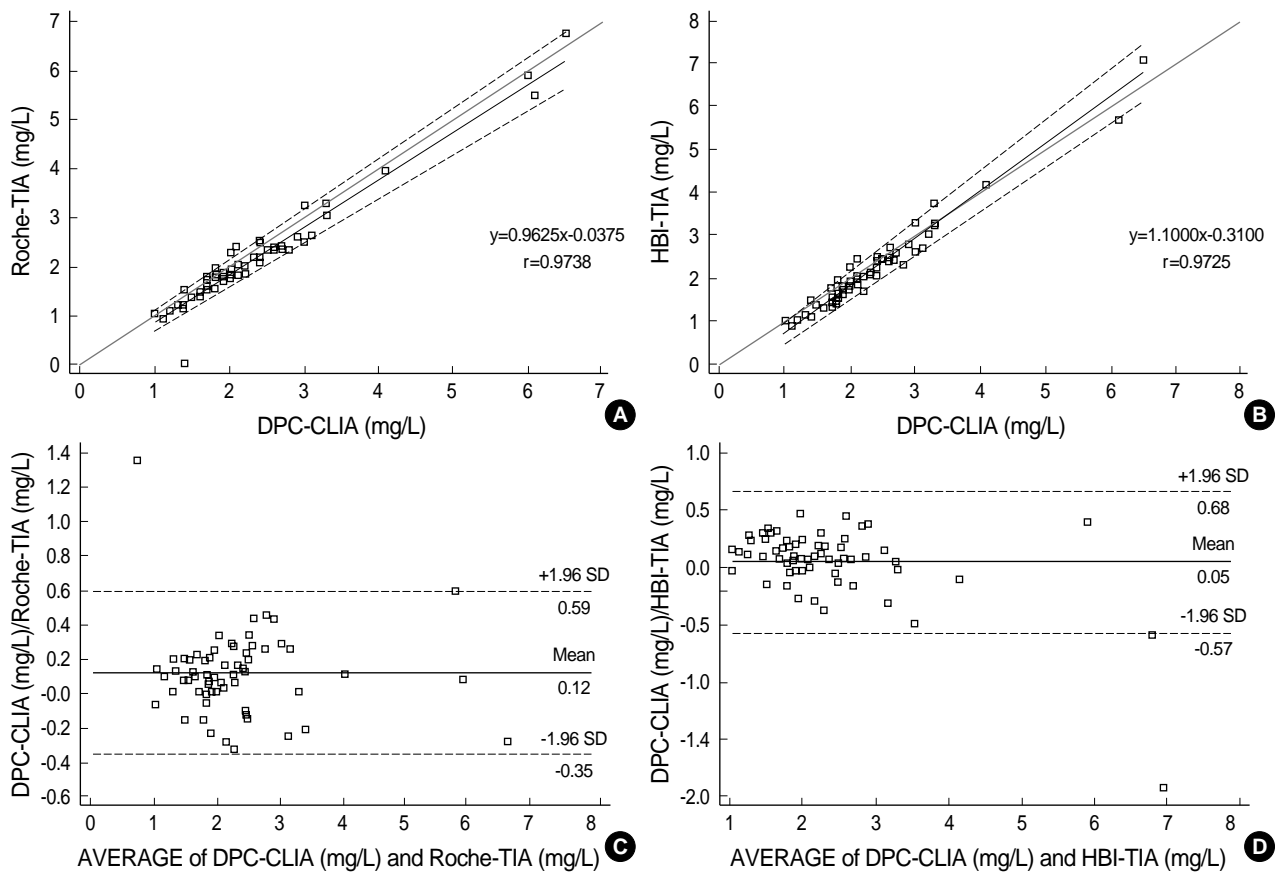


Fig. 2. Method comparisons of beta2-microglobulin concentrations from 68 samples. (A, B) Passing-Bablok regression analysis. (A) DPC-CLIA vs Roche-TIA; (B) DPC-CLIA vs HBI-TIA. (C, D) Bland-Altman analysis. (C) DPC-CLIA vs Roche-TIA: mean difference, 0.12 mg/L; (D) DPC-CLIA vs HBI-TIA: mean difference, 0.05 mg/L.

편 -0.0375 (95% 신뢰구간: -0.19~0.08), 상관계수(r)는 0.9738 ($P<0.0001$)이었으며, DPC-CLIA (x)와 HBI-TIA (y)는 기울기 1.1000 (95% 신뢰구간: 1.02~1.17), y 절편 -0.3100 (95% 신뢰구간: -0.48~-0.15), 상관계수는 0.9725 ($P<0.0001$)이었고 두 경우 모두 직선성에 있어 유의할 만한 치우침은 발견되지 않았다($P>0.10$). Bland-Altman 분석에서 DPC-CLIA와 Roche-TIA의 차이값의 평균은 0.12 mg/L (95% 신뢰구간: -0.35~0.59)이었으며, DPC-CLIA와 HBI-TIA의 차이값의 평균은 0.05 mg/L (95% 신뢰구간: -0.57~0.68)이었다(Fig. 2).

고 찰

$\beta 2M$ 은 1968년 Berggard 등에 의해 율슨병과 카드몹 중독을 가진 환자의 소변에서 처음 발견되었다[18]. $\beta 2M$ 은 림프증식성 질환이나 간질환, 만성 염증성질환, 류마티스 관절염 등의 자가면역성 질환, 바이러스성 질환, 신장질환, 고형암, 특히 B림프구 계열과 관련된 혈액악성종양 등에서 증가하여 이러한 질환들의 예후 인자나 치료 반응 여부 등을 판단하는 데 활용된다[2-13]. 본 연

구에서는 정상참고범위 이상을 보이는 환자들을 분석해 본 결과 대부분이 고형암에 집중되어 있었으며 특히 원발성 암에서 다른 장기 및 림프절로 전이된 경우가 많았고 $\beta 2M$ 이 전형적으로 많이 상승하는 다발성골수종 등의 질환이 소수를 차지하여 $\beta 2M$ 의 상승을 특징적으로 보이는 다양한 질환의 검체를 대상으로 연구할 수 없었던 점이 아쉬운 점이라 하겠다.

Roche-TIA와 HBI-TIA의 정밀도 평가에서 총 정밀도 변이계수는 고농도보다 저농도에서 높았으나 모두 7% 이하로 우수한 정밀도를 보여주었고 직선성 평가에서도 Roche-TIA, HBI-TIA 모두 각각 0.9976, 0.9973의 결정계수를 보여주어 우수한 직선성을 나타냈다. 그러나 저자들은 질병에 따라 정상 범위의 50배 정도 까지도 상승하는 $\beta 2M$ 의 특성[2]과 각각 0.2-8.0 mg/L, 0.6-60 mg/L의 Roche-TIA와 HBI-TIA의 측정가능범위를 고려할 때, 본 연구에서 사용된 검체들의 결과치 분포는 1.0 mg/L부터 6.5 mg/L까지(DPC-CLIA사 기준)로 제한된 분포를 나타냈기 때문에 정밀도와 직선성 검정은 어느 정도의 한계가 있다고 판단되었다.

방사면역측정법은 과거 $\beta 2M$ 의 측정 방법이었으며[19], 방사성 물질을 활용해야 하고 경제적 비효율성과 자동화 작업이 어렵다는 단점이 있어 다른 측정방법과 비교하는 참조 측정법으로 많이

활용되었다. 라텍스면역측정법과 방사면역측정법의 상관계수가 혈청에서 0.97, 소변에서 0.93임이 보고된 바 있고[20], 비탁법과 방사면역측정법을 비교했을 경우 0.979의 상관계수를 보인다는 보고가 있다[21]. 또한 혼탁면역법과 방사면역측정법의 비교 시 0.996의 상관계수를 보이고[22], 화학발광면역측정법과 혼탁면역법을 각각 방사면역측정법으로 비교했을 경우 각각 0.84와 0.94의 결정계수를 보인다고 보고되었다[1]. 본 연구에서는 두 종류 시약을 이용한 Hitachi 7600-110의 혼탁면역법(Roche-TIA, HBI-TIA)과 Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation)의 화학발광면역측정법(DPC-CLIA)을 비교하였는데 각각 0.9738, 0.9725의 상관계수를 보였다.

자동분석기를 이용한 화학발광면역측정법과 혼탁면역법은 방사면역측정법 보다 신속하게 대량의 검사를 진행할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서는 68개의 환자 혈청으로 두 종류의 혼탁면역법과 화학발광면역측정법에서의 $\beta 2M$ 의 측정값을 비교한 결과 각각의 Passing-Bablok 회귀방정식의 직선성에 치우침이 발견되지 않았으며($P>0.10$), Bland-Altman 분석에서 각각 0.12 mg/L, 0.05 mg/L의 평균차가 측정되었고 불일치 정도가 모두 2SD 이내로 우수한 상관관계를 보였다. 혼탁면역법과 화학발광면역측정법을 비교해 보면 Immulite 2000을 이용한 화학발광면역측정법은 측정가능범위가 0.004-0.5 mg/L로 혈청 검체를 측정할 때 희석과정이 필요한 데 반해 Hitachi 7600-110을 이용한 혼탁면역법은 이러한 희석과정이 필요 없으며, 검사 소요 시간(Hitachi 7600-110: 약 10분, Immulite 2000: 약 30분)은 혼탁면역법이 화학발광면역측정법보다 빠르고 시간당 검사건수(Hitachi 7600-110: 800건/시간, Immulite 2000: 200건/시간)도 많은 장점을 가지고 있으나 현재까지 국내에서 $\beta 2M$ 측정에 자동화장비를 이용한 혼탁면역법이 이용되고 있지 못한 실정이다.

본 연구는 정밀도 검사에서 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)기준에 따라 평가하지 못한 점이 있었고 직선성 검사에서도 저농도 혈청 검체 대신 생리식염수를 사용하였으며 간접성 검사 및 다양한 농도군의 검체를 비교 분석하지 못한 한계가 있었다. 그러나 본 연구는 국산 시약을 평가했다는 점과 $\beta 2M$ 의 참고치 설정 및 국내에서 아직 활성화되지 않은 자동화장비로 $\beta 2M$ 측정을 평가했다는 점에서 연구의 의의가 있다고 하겠다. 본 연구 결과로 볼 때 자동분석기를 이용한 $\beta 2M$ 의 혼탁면역법은 정밀도와 직선성 및 화학발광면역측정법과의 상관성이 우수하고 검사의 편리성과 효율성도 우수하여 $\beta 2M$ 의 정량 검사로 대체할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 : 혈중 $\beta 2M$ 은 림프증식성 질환이나 신장질환, 자가면역성질환, 고형암, 간질환, 신장질환, 급성 바이러스성 질환 등에서 증가할 수 있어 이러한 질환들의 예측이나 치료 반응 여부 등을

판단하는 데 활용된다. 본 연구에서는 Roche사(Roche-TIA)와 HBI사(HBI-TIA)의 시약을 이용하여 혼탁면역법의 생화학분석기 Hitachi 7600-110 (Hitachi High Technologies Co., Japan)으로 $\beta 2M$ 정량검사의 정밀도와 직선성을 평가하고, 또한 화학발광면역측정법의 면역분석기 Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, USA)으로 DPC사의 시약(DPC-CLIA)을 이용하여 두 방법 간의 상관성을 비교 검토하여 혼탁면역법으로 $\beta 2M$ 의 측정을 대체할 수 있는지를 평가하고자 하였다

방법 : 저농도와 고농도의 정도관리 물질을 이용하여 Roche-TIA와 HBI-TIA의 검사차레내 정밀도, 검사일내 정밀도, 검사일 간 정밀도를 평가하였으며, 검체를 여러 단계로 희석하여 직선성을 검증하였다. 상관성 평가는 환자의 혈청 검체 68개를 대상으로 Roche-TIA와 HBI-TIA를 DPC-CLIA로 비교 검토하였으며, Passing-Bablok 회귀분석과 Bland-Altman 분석을 이용하였다.

결과 : Roche-TIA와 HBI-TIA의 정밀도 평가에서 검사내 정밀도, 검사일내 정밀도, 검사일 간 정밀도 모두 변이계수 7% 이하의 우수한 정밀도를 보여주었으며, 직선성 평가에서도 Roche-TIA, HBI-TIA가 각각 0.9952, 0.9946의 결정계수를 보여주어 우수한 직선성을 나타냈다. 상관성 평가에서 Roche-TIA와 DPC-CLIA는 0.9738의 상관계수와 HBI-TIA와 DPC-CLIA는 0.9725의 상관계수를 보여주었고 Passing-Bablok 회귀 분석(Roche-TIA/DPC-CLIA: $y=0.9625x-0.0375$; HBI-TIA/DPC-CLIA: $y=1.1000x-0.3100$)에서도 우수한 일치성을 보였으며, Bland-Altman 분석에서는 모두 2SD 이내의 불일치가 관찰되었다.

결론 : $\beta 2M$ 의 Roche-TIA 및 HBI-TIA는 모두 우수한 정밀도 및 직선성을 보여주었고 DPC-CLIA와의 상관 관계에서도 우수한 일치성을 보여주어 혼탁면역법으로 $\beta 2M$ 의 정량 검사를 대체할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Terrier N, Bonardet A, Descomps B, Cristol JP, Dupuy AM. Determination of beta2-microglobulin in biological samples using an immunoassay (chemiluminescence detection) or an immunoturbidimetric assay: comparison with a radioimmunoassay. Clin Lab 2004;50:675-83.
2. Betha M and Forman DT. Beta2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. Ann Clin Lab Sci 1990;20:163-8.
3. Shuster J, Gold P, Poulik MD. Beta2-microglobulin levels in cancerous and other disease states. Clin Chim Acta 1976;67:307-13.
4. Bosch JA, Ruibal A, Vilardell M, Encabo G, Usón M, Ordi J, et al. Serum beta2 microglobulin in patients with solid tumors and tumors of the hematopoietic system. Rev Esp Oncol 1984;31:21-5.
5. Haferlach T and Löffler H. Prognostic factors in multiple myeloma: practicability for clinical practice and future perspectives. Leukemia

- 1997;11(S):S5-9.
6. Anagnostopoulos A, Zervas K, Kyrtsionis M, Symeonidis A, Gika D, Bourantas K, et al. Prognostic value of serum beta2-microglobulin in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia requiring treatment. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:205-9.
7. Ernerudh J, Olsson T, Berlin G, von Schenck H. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and beta2-microglobulin in lymphoproliferative and other neoplastic diseases of the central nervous system. *Arch Neurol* 1987;44:915-20.
8. Tagarro A, Garcia-Alix A, Alarcon A, Hernanz A, Quero J. Congenital syphilis: beta2-microglobulin in cerebrospinal fluid and diagnosis of neurosyphilis in an affected newborn. *J Perinat Med* 2005;33:79-82.
9. Lifson AR, Hessol NA, Buchbinder SP, O'Malley PM, Barnhart L, Segal M, et al. Serum beta2-microglobulin and prediction of progression to AIDS to HIV infection. *Lancet* 1992;339:1436-40.
10. Falus A, Meretey K, Glikmann G, Svehag SE, Fabian F, Bohm U, et al. Beta2-microglobulin-containing IgG complexes in sera and synovial fluids of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Immunol* 1981;13:25-34.
11. Hallgren R. Serum beta2-microglobulin in liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:441-7.
12. Malaguarnera M, Di Fazio I, Ferlito L, Pistone G, Laurino A, Vinci E, et al. Increase of serum beta2-microglobulin in patients affected by HCV correlated hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:937-9.
13. Woo J, Floyd M, Cannon DC. Albumin and beta2-microglobulin radioimmunoassay applied to monitoring of renal-allograft and in differentiating glomerular and tubular diseases. *Clin Chem* 1981;27:709-13.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline-second edition. NCCLS document C28-A2. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; Approved guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
16. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-90.
17. Dewitte K, Fierens C, Stockl D, Thienpont LM. Application of the Bland-Altman plot for interpretation of method-comparison studies: a critical investigation of its practice. *Clin Chem* 2002;48:799-801.
18. Berggard I and Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight beta2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;243:4095-103.
19. Plesner T, Norgaard-Pedersen B, Boenisch T. Radioimmunoassay of beta2-microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:729-35.
20. Bernard AM, Vyskocil A, Lauwerys PR. Determination of beta2-microglobulin in human urine and serum by latex immunoassay. *Clin Chem* 1981;27:832-7.
21. Viedma JA, Pacheco S, Albaladejo MD. Determination of beta2-microglobulin in serum by a microparticle-enhanced nephelometric immunoassay. *Clin Chem* 1992;38:2464-8.
22. Newman DJ, Kassai M, Craig AR, Gorman EG, Price CP. Validation of a particle enhanced immunoturbidimetric assay for serum beta 2-microglobulin on the Dade aca. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:861-5.