

대변잠혈검사기기 OC-SENSOR neo의 평가

김지현 · 정희정 · 윤남섭 · 표연정 · 배혜경* · 김미나

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

Evaluation of the OC-SENSOR neo System for Testing Fecal Occult Blood

Ji Hyun Kim, M.T., Hee-Jung Chung, M.D., Nam Surp Yoon, M.T., Yeon Jeong Pyo, M.T., Hye Gyung Bae, M.D.*,
and Mi-Na Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Fecal occult blood tests (FOBTs) have been widely used as a means of colorectal cancer screening. Automated FOBTs using immunologic principles have the advantages such as quantitation, high specificity, and high throughput. We evaluated a newly-introduced automated FOBT analyzer, OC-SENSOR neo (OC neo) (Eiken Chemical Co., Japan).

Methods : The precision, linearity, and carry-over rate of OC neo were assessed with specimens prepared in accordance with the guidelines of CLSI. We performed a parallel test between OC neo and OC-SENSOR I (OC I) (Eiken Chemical Co.) using 300 consecutive stool specimens and 60 OC I-positive specimens. The results were analyzed with SPSS version 13.0 (SPSS Inc., USA).

Results : The coefficients of variation (CV) of within-run, between-run, and between-day using OC-Control L (Eiken Chemical Co.) of ca. 150 ng/mL were 3.5-7.8%, 4.5-8.8% and 4.9-5.0%, respectively. The linear regression coefficient and carry-over rate with the range of 67.8-939.4 ng/mL were 0.9998 ($P<0.001$), and 0.1%, respectively. Correlation coefficient between OC neo and OC I was $R^2=0.954$ ($P<0.001$) for 60 OC I-positive specimens. The positive and negative interpretations of 300 consecutive specimens by OC neo were completely consistent with those of OC I.

Conclusions : Because OC neo showed an excellent performance and a good correlation with OC I, OC neo warrants to be a reliable quantitative FOBT system for high volume laboratories. (*Korean J Lab Med* 2007;27:210-5)

Key Words : Fecal occult blood test, Colorectal cancer, OC-SENSOR neo, Automation

서 론

대장암은 최근 우리나라에서도 급속히 증가하는 추세이며[1]

소화관에 발생하는 다른 종류의 종양보다 비교적 진행이 느리고 효과적인 치료 방법도 잘 확립되어 있다[2]. 따라서 선별검사로 전구병변을 조기에 진단하여 치료하면 대장암으로 인한 사망률을 줄일 수 있다[3, 4]. 미국암학회에서는 50세 이상의 평균 위험도 환자에게 매년 대변잠혈검사, 5년마다 에스자결장경, 대변잠혈검사와 에스자결장경 병용, 5년에서 10년마다 대장조영술, 10년마다 대장내시경을 시행하는 다섯 가지 선별검사 방법을 제시하고 있다[5, 6]. 대변잠혈검사는 대장내시경이나 에스자결장경에 비해 덜 침습적이라는 장점이 있고[7-10] 비용 측면에서 다른 방법에 비해서 저렴하고 간편하여 대장암 조기진단을 위한 일차선별검사로 널리 이용되고 있다[7, 11, 12].

접 수 : 2007년 3월 14일 접수번호 : KJLM2027
수정본접수 : 2007년 4월 16일
게재승인일 : 2007년 4월 24일
교 신 저 자 : 김 미 나
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산의대 서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4511, Fax : 02-478-0884
E-mail : mnkim@amc.seoul.kr

*원주소: 녹십자의료재단, 경기도, 용인(Green Cross Reference Laboratory, GyeongGi-Do, Yongin)

대변잠혈검사는 기존에 사용하던 생화학적 방법과 최근에 많이 이용되고 있는 면역화학적 방법으로 구분한다. 생화학적 방법인 guaiac test는 식이에 의한 위양성과 장내 출혈에 대한 비특이성이 문제로 지적되어왔다[13, 14]. 이러한 결점을 보완하고자 사람 혈색소에 대한 항체를 이용한 면역학적 방법이 개발되었고, 민감도와 특이도가 각각 80-90%와 100%로 보고되어 최근 임상검사실에서는 면역화학적 방법을 이용한 대변잠혈검사가 보편화되고 있다[15].

OC-SENSOR 시리즈(Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan)는 라텍스 응집을 이용한 자동화장비로 라텍스 시약의 항-사람헤모글로빈항체와 검체의 헤모글로빈 항원이 결합하여 응집반응을 일으키면 그 응집반응 정도로 헤모글로빈 농도를 정량적으로 계산한다[16]. OC-SENSOR neo (Eiken Chemical Co.) (OC neo)는 이전의 자동화 장비인 OC-SENSOR I (Eiken Chemical Co.) (OC I)이나 OC-SENSOR 2에 비해 기계적으로 더 안정적이고 시간당 검체처리속도가 250건으로 향상되었다[16, 17]. 저자들은 OC neo를 도입하고자 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) EP-6[18]에 따라 검사수행능을 평가하고, 기존의 검사 기기인 OC I간의 상관성을 평가하였다.

재료 및 방법

1. 측정방법

OC 헤모디아 오토 III kit (Eiken Chemical Co.)를 사용하였다. 채변용기로 변을 채취한 후 OC neo의 검체대에 장착하면 기기가 다음 과정을 진행하였다. 기기가 검체 50 μ L를 흡인하여 암모니움 완충액 300 μ L가 들어있는 반응 cell에 분주하였다. 여기에 사람 HbA α 항체를 흡착시킨 라텍스 입자 현탁액 60 μ L이 자동으로 첨가되고 응집반응을 측정하였다. 기기가 반응 25초 후와 180초 후의 산란강도를 측정하여 두 측정치의 차이로 헤모글로빈 농도(ng/mL)를 산출해 내었다. 100 ng/mL 미만을 음성으로, 100 ng/mL 이상이면 정량보고를 하고 1,000 ng/mL 이상은 over-range로 보고하였다.

2. 직선성 평가

측정 최대치인 1,000 ng/mL 이하의 범위에서 경계치(cut-off)인 100 ng/mL 전후 값이 포함되도록 평가 시료를 제조하였다. 제조사에서 제공하는 OC-Standard (Eiken Chemical Co.)를 완충액으로 희석하여 예측치 939.8 ng/mL인 시료와 이를 15배 희석하여 저농도 시료를 만든 뒤 1:1로 섞는 방식으로 동일간격의 5개 농도 시료를 제조하였다. 각 농도마다 4회 반복 측정하여 직선성을 평가하였다[18].

3. 정밀도 평가

경계치 값인 100 ng/mL 전후 값의 정밀도를 평가하였다. OC-Control L (정도관리 허용범위 124-186 ng/mL) (Eiken Chemical Co.)을 level 2로 하고 이를 3배 희석하여 level 1을 제조하여 두 가지 농도로 평가하였다. NCCLS EP-5A[19]에 따라 두 용액을 20일간 하루에 2시간 이상의 간격으로 2회씩 측정하였고 매 검사마다 두 번 반복 측정하였다. 이 결과를 이용하여 일괄검사 내(within-run), 일괄검사 간(between-run), 검사일 간(between-day) 정밀도를 평가하였다.

4. 검체간 상호 이월률(carry-over) 평가

OC-Control H (정도관리 허용범위 576-864 ng/mL) (Eiken Chemical Co.)를 연속 4회 측정(H1, H2, H3, H4)한 후, OC-Control L (Eiken Chemical Co.)을 연속 4회 측정(L1, L2, L3, L4)하였다. 검체간 상호 이월률(carry-over)은 다음 식에 의해 구하였다[20].

$$\text{percent carryover (\%)} = \frac{L1 - \frac{L3+L4}{2}}{\frac{H3+H2}{2} - \frac{L2+L4}{2}} \times 100$$

5. OC I과 OC neo의 상관성 비교

일련의 300개의 대변 검체를 검체접수일에 동시에 OC I과 OC neo로 측정하였다. 양성 검체에 대한 정량 값 비교를 위해 OC I에서 양성인 60개의 임상 검체를 선별하여 OC neo로 재검하였다. 각 농도별로 두 번씩 반복 측정 후 평균값을 사용하였다. 두 기기의 양성 경계치 값은 100 ng/mL로 적용하였다. OC I은 측정 상한치가 2,000 ng/mL이고, OC neo는 1,000 ng/mL 이상 값은 희석하는 과정을 요하므로 1,000 ng/mL 이상 값은 양쪽 기기 모두 1,000 ng/mL으로 판독하여 비교하였다.

6. 통계분석

EP Suite version 6.0 (Merchem Associates, USA)를 이용하여 기기수행능을 평가하였고, 통계소프트웨어는 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 직선성을 평가하기 위해 다항회귀분석을 시행하였고, t-test로 검정하였다. 두 기기간 상관성 분석은 선형회귀분석을 이용하였고, Pearson 상관계수를 구하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

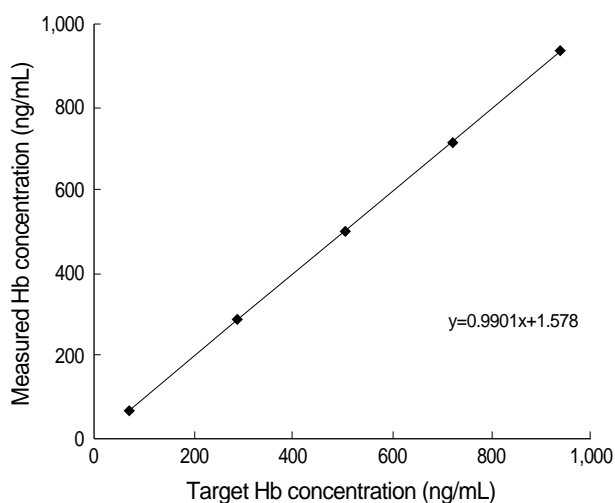


Fig. 1. Linearity range of Hb by OC-SENSOR neo. The straight line was determined by a linear regression of the measured Hb concentrations with target Hb concentrations.

Table 1. Precision performance of OC-SENSOR neo

	Within-run		Between-run		Between-day	
	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2
Mean (ng/mL)	57.6	149.9	57.9	149.9	60.1	147.8
SD	4.4	6.0	5.1	6.7	3.0	7.4
CV (%)	7.8	3.5	8.8	4.5	4.9	5.0

결 과

1. 직선성

OC neo는 67.8~939.4 ng/mL 농도범위에서 선형회귀모델에 적합하였고($P<0.0001$, $R^2=0.9998$) 직선성이 유지되었다(Fig. 1).

2. 정밀도

일괄검사 내(within-run), 일괄검사 간(between-run), 검사일 간(between-day) 변이계수는 level 1에 대하여 7.8%, 8.8%, 4.9%이었고, level 2에 대하여 3.5%, 4.5%, 5.0%이었다(Table 1).

3. 검체간 상호 이월률

OC-Control H를 4번 반복 측정한 값은 626 ng/mL, 626 ng/mL, 620 ng/mL, 633 ng/mL으로 평균 626.3 ± 5.3 ng/mL이었고, OC-Control L을 4번 반복 측정한 값은 140 ng/mL, 140 ng/mL, 139 ng/mL, 140 ng/mL으로 평균 139.8 ± 0.5 ng/mL이었다. 검체간 상호이월률은 0.10341%로 매우 낮았다.

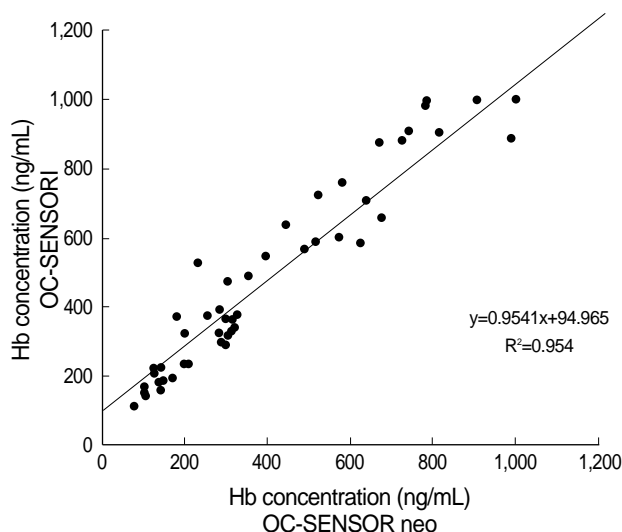


Fig. 2. The correlation of Hb concentrations measured with OC-SENSOR neo and OC-SENSOR I.

4. OC I과 OC neo의 상관성

300개의 임상 검체로 검사하였을 때 두 검사기기 모두에서 290검체가 음성, 10검체가 양성으로 100% 일치하는 결과를 보였다(Table 2). OC I에서 양성이었던 60검체의 농도범위는 $113 \sim \geq 1,000$ ng/mL였고, OC neo로 검사하였을 때 농도 범위는 $76 \sim \geq 1,000$ ng/mL이었다. 60검체 중 한 검체에서 판독 결과가 불일치하였는데, OC I에서 113 ng/mL로 양성이고, OC neo에서는 76 ng/mL로 음성이었다. 양성인 60개의 검체로 Pearson 상관성 분석 시 $R^2=0.954$ ($P<0.001$)로 유의한 상관성을 나타내었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 OC neo는 67.8~939.4 ng/mL 농도범위에서 $R^2=0.9998$ 로 직선성이 유지되었다. OC neo와 같이 HbAo에 대한 라텍스응집법 원리를 이용하는 대변잠혈자동측정기기인 HM-JACK (Kyowa Medix, Tokyo, Japan)과[21] OC I[16]에 대한 평가에서 비슷한 농도 범위에서 각각 $R^2=0.997$ 과 $R^2=0.999$ 를 나타내었다. 자동화된 대변잠혈검사기기들의 직선성이 우수하여 정량적 결과를 내기에 충분함을 알 수 있었다. OC neo는 OC I과 동일하게 100 ng/mL을 경계치로 하고 있고, 정량 상한은 OC I이 2,000 ng/mL인데 비해 1,000 ng/mL으로 정해져 있다. 보정곡선은 0~980 ng/mL범위에서 여섯 농도를 가지고 그리기 때문에 경계치는 보정곡선 안에 포함되고 있고, 임상검사실에서는 100 ng/mL 이하는 음성으로만 보고하기 때문에 본 연구에서는 최소 검출 값을 분석하지는 않았다. 다만 100 ng/mL을 제대로 측정하는지 확인하기 위해 100 ng/mL 전후 값을 포함하여 직선성과

정밀성을 검증하였다. 연구 결과에서 보듯이 67.8-939.4 ng/mL 까지 직선성을 보여서 100 ng/mL부터 1,000 ng/mL까지 정량적인 검사를 하기에 충분함을 알 수 있었다. 또한 일본에서 OC neo를 평가한 연구에서 최소검출 값은 10.9 ng/mL이었다는 보고가 있어서[16], 경계치 보다 훨씬 낮은 농도까지 검출할 수 있을 것으로 추정된다.

정밀도 검증에서는 경계치에 가까운 양성검체인 level 2에서 일괄검사 내, 일괄검사 간, 검사일 간 변이계수가 각각 3.5%, 4.5%, 5.0%로 신뢰할만한 수준이었다. 음성검체인 level 1은 일괄검사 내, 일괄검사 간 변이계수가 7.8%, 8.8%로 level 2의 2배 수준이었다. 저농도 검체에서 변이계수가 증가하는 것은 예상할 수 있는 결과로서 음성 검체에서 10% 이하의 변이계수이기 때문에 임상검사실에서 사용하기에는 문제가 없을 것으로 판단하였다. HM-JACK과 OC I에 대한 이전의 평가 논문에서 각각 사용한 농도범위가 다르기는 하지만, HM-JACK이 양성 검체의 일괄검사 내, 일괄검사 간 변이계수가 2.6%, 3.5%이고[21], OC I이 여러 농도에서 2.1-4.4%의 일괄검사 내 변이계수를 보이는 것과 유사하다[22]. OC I은 검체용기에 바늘로 구멍을 낸 뒤 검체를 한 방울씩(50 μ L) 짜서 항원항체반응이 일어나는 cell로 떨어뜨리는 방식으로 수기적으로 검체를 짜거나(manual-drop), 장비 내에서 자동적으로 짜는(auto-drop) 방법이 있다. OC I에 대한 평가에서 manual-drop에 비해 auto-drop의 경우 변이계수가 더 커서 검체를 짜는 방식에 따라 정밀도가 영향을 받는 것을 알 수 있다[22]. 이에 비해 OC neo에서는 검체용기에 구멍을 낸 뒤 침이 검체를 흡인하여 반응 cell로 가져오므로 검체의 양이 균일하게 유지된다. 본 연구에서 사용한 양성 검체인 150 ng/mL과 비슷한 농도의 검체로 OC I을 평가했을 때 manual-drop 방식의 일괄검사 내 변이계수가 4.4%, auto-drop 방식의 일괄검사 내 변이계수가 5.1%인 것에 비해[22] OC neo가 3.5%의 변이계수를 보여 정밀도가 더 우수하다는 것을 알 수 있었다. 검체 분주를 하나의 침으로 흡인하는 방식에서는 검체간 이월이 문제가 될 수 있으나 이월률이 0.10341%로 매우 낮아서 검체 이월의 문제가 되지 않을 것으로 판단하였다.

OC I과 OC neo의 경계치가 100 ng/mL로 동일하고, 두 기기 간 상관성이 $R^2=0.954$ 로 높아서 기존의 OC I에서 OC neo로 검사기기를 바뀌도 임상가가 축적한 자료와 경험을 그대로 적용할 수 있을 것으로 생각되었다. 실제 300개의 임상검체로 평가했을 때 두 기기 간의 양성과 음성 판독이 100% 일치하여 이를 뒷받침한다. OC I에서 양성인 60개의 검체 중 113 ng/mL이었던 한 검체가 OC neo로 측정시 76 ng/mL로 음성으로 바뀌었는데, 이 검체는 OC neo와 OC I의 상관성 그래프에서 이상값(outlier)은 아니었다. 저농도 양성 검체의 일상적인 검사에서는 같은 기기로 재검하더라도 양성, 음성 판독이 바뀌는 변이가 있을 수 있다. 이는 대변검체가 균일하지 않기 때문에 동일한 환자의 검체라도 검체를 채취하는 부위에 따른 차이가 있고, 두 기기 간 검체 분주방식의 차이 때문일 수 있다. 이 검체나 환자에 대해 추가적인 검사를 실

시하지 않았기 때문에 양성인지 음성인지 확인할 수는 없었다. Horiuchi 등이 OC neo와 OC II를 비교했을 때 검체채취의 정확도는 묶은 변일수록 떨어지고, OC II 시스템이 더 심한 변이계수를 보인다고 하였다[16]. OC 헤모디아 오토 III kit는 대변검체를 채취할 때 5-6회 채변 용기로 찢어서 채취하도록 권장하고 있다. 헤모글로빈 농도가 낮을 때는 여러 번 측정함으로써 민감도를 높일 수 있는데, Imperiale[23] 연구를 보면 대변검체를 3회 측정하여 민감도를 산정하고 있다. 면역학적 방법에 의한 잠혈정량결과와 cut-off에 대해 여러 제조사들은 100 ng/mL를 권장하고 있다[23]. 하지만, 최근 대장암환자를 선별할 때는 기존의 100 ng/mL보다 75 ng/mL을 사용하는 것이 검사의 수행능을 높일 수 있다는 연구결과가 있다[23]. 물론 100 ng/mL을 사용할 때보다 특이도는 약간 떨어지지만, 대장암을 검출하는 민감도는 88.2%에서 94.1%로 높아져서 전반적인 검사효용성이 향상되었다. 그러므로 75-100 ng/mL 사이의 값을 얻었을 때는 판정을 보류하거나 재검체를 요구하고, 경계치로 보고하도록 하는 시스템이 필요할 것으로 판단되었다.

OC neo는 측정 최대치가 1,000 ng/mL로서 OC I이 2,000 ng/mL인 것에 비해 범위가 좁다. OC I이나 OC neo 모두 동일한 제조사에서 공급하는 1,960 ng/mL 정도의 보정물질을 사용하는 데, OC I은 수기적으로 OC neo는 장비에서 자동회석을 하여 0 ng/mL에서 980 ng/mL까지 6개의 농도에서 보정곡선을 그린다. 따라서 OC I의 측정최대치가 2,000 ng/mL인 것은 보정곡선 밖의 값이 된다. 더욱이 김 등[22]이 OC I으로 직선성을 유지하는 범위와 prozone 현상을 평가하는 연구에서 헤모글로빈 농도가 2,000 ng/mL에 근접하면 항원과잉구역(prozone) 현상이 시작되는 결과를 얻은 것을 고려해볼 때 1,000 ng/mL을 측정 최대치로 하는 것이 타당하다고 생각된다. OC I은 2,000 ng/mL, OC neo는 1,000 ng/mL 이상의 값을 정량하려면 OC I은 수기법으로 회석을 해주어야 하고, OC neo의 경우 15배 또는 250배 범위에서 지정하여 기기가 회석하여 측정할 수 있다. 따라서 OC neo는 OC I에 비해 인력을 절감할 수 있는 장점이 있다. 또한 Horiuchi 등[16]이 1,377-106,820 ng/mL의 범위의 헤모글로빈농도에 대해 자동 회석과정을 거치는 OC neo와 같은 배율의 회석배수로 수기 회석과정을 거친 OC-SENSOR II를 비교 한 연구에서, 회석능이 전자의 경우 96-108%의 범위를 나타낸 반면 후자의 경우 106-110%로 OC neo의 결과가 더 참값에 근접하여 OC neo의 자동회석법이 수기회석보다 우수함을 보여주었다.

대변잠혈검사 건수가 많은 검사실에서는 검체 처리속도가 장비를 선정하는 중요한 기준이 될 수 있다. OC neo 시스템에서는 검체용기의 이동이 OC I의 벨트회전방식에서 더 안정적인 수평 이동방식으로 바뀌었다. 이와 같은 기계적인 개선으로 OC neo는 한번에 많은 검체를 장착할 수 있고, 시간당 250검체를 처리할 수 있어서 OC I의 시간당 90검체에 비해 약 3배의 검체처리속도를 보인다. 이는 국내에 도입된 대변잠혈검사장비 중 가장 빠른 검체처리속도로서 일일 약 200개의 검체를 처리하는 본 검사실에

서 1대의 장비로 충분히 검체를 소화할 수 있다는 장점이 있다.

OC neo는 정밀도, 직선성, 검체간 이월률 평가에서 모두 우수한 수행능을 보여 임상검사에서 사용하기에 적절하다고 사료되었다. 또한 국내에 널리 보급되어있는 OC I과 높은 상관성을 보여 OC I을 사용하던 기관에서 OC neo로 변경하는 데 문제가 없었다. 시약 분주방법이 개선되고 희석장치가 있어 인력을 절감할 수 있었고, 검체처리속도도 OC I보다 약 3배로 증가되었다. 따라서 대변잠혈검사 건수가 많은 3차 병원이나 건강검진전문기관에 적합할 것으로 사료되었다.

감 사

본 연구에 사용된 시약을 제공해주신 신양화학(from Eiken Chemical Cooperation, Japan)에 감사 드립니다.

요 약

배경 : 대변잠혈검사는 대장암의 선별검사로 널리 이용되고 있다. 면역학적 원리를 이용한 자동화기기를 사용하면, 정량화가 가능하고 특이도가 높으며, 검체처리능력이 크다는 장점이 있다. 본 연구는 새로 도입된 OC-SENSOR neo (Eiken Chemical Co, Japan) (OC neo)의 수행능을 평가하고자 하였다.

방법 : Clinical Laboratory Standards Institute 지침서에 따라 OC neo의 정밀도와 직선성, 검체간 상호 이월률을 평가하였다. OC-SENSOR I (Eiken Chemical Co.) (OC I)과 OC neo의 상관성 평가를 위해 일련의 임상검체 300개와 OC I에서 양성인 검체 60개로 비교검사를 실시했다. SPSS 13.0 (SPSS Inc., USA) 프로그램을 이용하여 선형회귀분석을 하였다.

결과 : 150 ng/mL농도의 OC-Control L에 대한 일괄검사 내 변이계수는 3.5-7.8%이었으며 일괄검사 간 변이계수는 4.5-8.8%, 검사일 간 변이계수는 4.9-5.0%이었다. 67.8-939.4 ng/mL 농도범위에서 시행한 선형회귀분석에서 OC neo의 직선회귀계수는 0.9998 ($P<0.001$)이었고, 검체간 상호 이월률은 0.1%였다. 60개의 OC I 양성 검체로 검사한 OC neo와 OC I 간의 상관계수는 0.985 ($P<0.001$)였다. 300개의 임상검체에 대해 정성적으로 판단하였을 때 OC neo와 OC I이 모두 일치하는 결과를 나타내었다.

결론 : OC neo는 우수한 수행능을 보였고, OC I과 높은 일치율을 나타내었다. OC neo는 검체 처리량이 많은 검사실에 정량적 대변잠혈검사를 하기에 적절할 것으로 생각되었다.

참고문헌

1. Kim DW, Bang YJ, Heo DS, Kim NK. Colorectal cancer in Korea:

characteristics and trends. *Tumori* 2002;88:262-5.

2. Helm J, Choi J, Sutphen R, Barthel JS, Albrecht TL, Chirikos TN. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control* 2003;10:193-204.
3. Anwar R. Screening for colorectal cancer in the UK. *Dig Liver Dis* 2006;38:279-82.
4. Bromer MQ and Weinberg DS. Screening for colorectal cancer--now and the near future. *Semin Oncol* 2005;32:3-10.
5. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
6. Suggested technique for fecal occult blood testing and interpretation in colorectal cancer screening. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:808-10.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
8. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
10. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
11. Steinmetz J, Spyckerelle Y, Gueguen R, Dupre C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:832-7.
12. Walsh JM and Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;289:1288-96.
13. Levin B. Screening for Colorectal Cancer. *Cancer Control* 1996;3:20-5.
14. Han WS, Choi YM, Lee DH. Comparison of guaiac method with latex method for the fecal occult blood test. *Korean J Clin Pathol* 1996;16:318-23. (한원선, 최윤미, 이도훈. 변잠혈검사에 대한 guaiac법과 latex법의 비교. *대한임상병리학회지* 1996;16:318-23.)
15. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2519-25.
16. Horiuchi Y, Masubuchi J, Oikawa S, Matsuda R, Hishinuma A, Ieiri T. Evaluation of fully automated fecal occult blood analyzer OC-SENSOR neo and OC-SENSOR II. *Jap Assoc Clin Lab Auto* 2003;28:40-6.
17. Touzuka S, Aoyama K, Kamino T. Fundamental study on fully auto-

- mated fecal occult blood immunochemical analyzer, OC-SENSOR neo. Med Exam Equip-Reag 2002;25:121-5.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; A statistical approach; Approved guideline. Document EP6-A Vilanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved guideline-Second edition. Document EP5-A2. Vilanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
20. Pesce MA. Laboratory automation. In Kaplan LA, Pesce AJ, et al. eds. Clinical Chemistry. 4th ed. Baltimore: Mosby, 2003:294.
21. Hong SB, Kim HS, Park HS, Lee DH. Evaluation of the HM-JACK Automatic Analyzer for Fecal Occult Blood Test. J Lab Med Qual Assur 2002;24:221-4. (홍승복, 김현수, 박효순, 이도훈. 분변잠혈검사 자동측정기인 HM-JACK의 평가. 임상검사와 정도관리 2002;24:221-4).
22. Kim DC, Cho SS, Song J, Kim EC, Kim JQ. Evaluation of the OC-SENSOR for Immunological Fecal Occult Blood Test. Korean J Clin Pathol Qual Control 1998;20:281-8. (김동찬, 조성석, 송정환, 김의중, 김진규. 면역학적 분변잠혈검사를 위한 자동측정기 OC-SENSOR의 평가. 임상병리와 정도관리 1998;20:281-8).
23. Imperiale TF. Quantitative immunochemical fecal occult blood tests: is it time to go back to the future? Ann Intern Med 2007;146:309-11.