

효소면역측정법과 화학발광면역측정법을 이용한 B형간염표면항원 검사의 비교

허희진¹ · 채석래¹ · 차영주²

동국대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실²

Comparison Study with Enzyme Immunoassay and Chemiluminescence Immunoassay for Hepatitis B Virus Surface Antigen Detection

Hee Jin Huh, M.D.¹, Seok-Lae Chae, M.D.¹, and Young Joo Cha, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine, College of Medicine, Dongguk University¹, Gyeonggi Province and College of Medicine, Chung-Ang University², Seoul, Korea

Background : The serological detection of the surface antigen (HBsAg) of hepatitis B virus (HBV) is the basis of detection of HBV infections in blood donors and patients with hepatitis. The aim of this study was to compare the performance of HBsAg enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and HBsAg chemiluminescence immunoassay used in Korea.

Methods : We compared seven assays: Architect i2000 (Abbott Laboratories, USA), Elecsys 2010 immunoanalyzer (Roche Diagnostics, Germany), Advia Centaur (Bayer Healthcare, USA), Murex HBsAg version 3 (Abbott Laboratories, USA), Ezygnost HBsAg 5.0 (DADE Behring, Germany), LG HBsAg ELISA (LG, Korea), and Genedia HBsAg ELISA 3.0 (Greencross Medical Science, Korea). We evaluated the sensitivity of each assay by testing serially diluted WHO HBsAg reference material, two seroconversion panels, and recombinant HBsAg with three mutations in the 'a' determinant.

Results : The lowest HBsAg level detected by each assay using WHO reference material was variable from 0.05 (Murex and Advia) to 0.2 IU/mL. When testing 21 seroconversion panels, the total number of positive samples was 15 by Murex and 14 by Architect. Murex, LG, and Architect detected all of the 3 mutant samples tested.

Conclusions : Analytical sensitivity and mutant detecting ability among HBsAg commercial assays were variable and not related to the analytical methods, but related to the manufacturer's reagents. We suggest that each laboratory should select an HBsAg assay based on analytical performance, test throughput, and the applicability of full automation. (*Korean J Lab Med* 2007;27:355-9)

Key Words : Hepatitis B surface antigens, Chemiluminescence immunoassay, Enzyme-linked immunosorbent assay

서 론

B형간염 만연지역인 국내에서 성인의 약 5%가 B형간염 만성

보균자로 알려져 있고[1], B형간염은 만성간질환의 주요 원인을 차지하고 있다. 국외에서도 과거에 비해 수혈 등으로 인한 감염이 감소하고 있지만, 여전히 수혈을 통한 전파가 보고되고 있는 실정으로, 간염의 만성보균자가 많은 국내에서는 특히 B형간염의 정확한 진단은 중요하다[2].

표면항원은 B형간염 감염 후 2-8주에 혈청에서 처음 발견되고 보균자로 진행 시 계속 남아있어 B형간염 면역측정법의 기본이 되는 검사로, 과거보다 검사법들의 검출 민감도가 증가하였지만, 위음성 결과들이 보고되고 있으므로 정확하고 민감한 방법으로 B

접 수 : 2007년 2월 21일 접수번호 : KJLM2020
수정본접수 : 2007년 6월 19일
게재승인일 : 2007년 6월 23일
교 신 저 자 : 차 영 주
우 156-755 서울시 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 진단검사의학과
전화 : 02-6299-2720, Fax : 02-6298-8630
E-mail : chayoung@cau.ac.kr

형간염 진단이나 헌혈자 검사를 시행하는 것이 필수적이다. B형 간염표면항원 검사에서 위음성을 보일 수 있는 원인으로는 B형 간염 보균자의 혈중에 검사법의 검출한계보다 낮은 농도로 표면항원이 존재하거나[3], 바이러스의 특정부위 변이로 인한 돌연변이가 검사 시약의 항체와 반응하지 않는 경우[4] 등을 들 수 있다. 또한, 표면항원의 생성 감소와 상관 있는 유전자 부위의 돌연변이도 위음성의 원인으로 보고되고 있다[5]. 국내에서 시행된 한 연구에서 만성 B형간염 환자의 46.5%가 S 유전자의 major hydrophilic region의 돌연변이를 갖고 있는 것으로 보고된 바 있다[6]. B형간염 만연 지역에서는 돌연변이 빈도가 높으므로, 국내에서는 B형간염 바이러스 유전자 돌연변이들이 검사에서 위음성을 초래하여 문제가 될 수 있다.

B형간염표면항원 검사로는 효소결합면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 미세입자 효소면역측정법(microparticle enzyme immunoassay), 방사면역검사법(radioimmunoassay, RIA) 등이 사용되고 있고, 민감도가 높고 자동화가 가능한 검사법인 화학발광면역측정법(Chemiluminescence immunoassay)이 개발되어 사용되고 있다. 현재 많이 이용되고 있는 효소면역측정법을 이용한 시약들과 화학발광면역측정법을 이용한 장비는 분석 능력, 검사비용, 검사시간 등에 차이가 있어 검사실 실정에 맞는 방법으로 B형간염표면항원 검사를 시행하기 위해서는 시약, 장비별 분석능력을 비교해 볼 필요가 있다.

상기와 같이 우리나라는 B형간염 양성을 및 돌연변이 빈도가 높으므로 가능한 한 돌연변이 유무에 상관없이 민감한 시약을 사용하는 것이 안전하기 때문에, 저자들은 국내에서 이용되고 있는 화학발광면역측정법을 이용한 자동화 장비들과 효소면역측정법을 이용한 시약들의 민감도와 돌연변이 검출 정도를 비교하여 B형간염표면항원 검사에 대한 분석능력을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 평가 장비와 시약

국내에서 이용되는 화학발광면역측정법을 이용한 B형간염표면항원 검사 중 Architect i2000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA; 이하 Architect), Elecsys 2010 immunoanalyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany; 이하 Elecsys), Advia Centaur (Bayer Healthcare LLC, Diagnostics Division, NY, USA; 이하 Advia)를 평가하였고 각각의 B형간염표면항원 검사 시약을 사용하였다. Architect은 미세입자에 결합된 단클론 항체인 anti-HBs가 B형간염표면항원에 반응하여 검사되는 chemiluminescent microparticle immunoassay를 원리로 하고 있고 측정범위는 0.05-250 IU/mL이고 0.05 IU/mL 이상을 양성으로 판정한다. Elecsys는 electrochemiluminescence immunoassay를 원리로 하고 전극에 전류를 가하는 순간 화학발광

이 유도되고 이 신호를 검출기로 측정하여 보정을 통해 구해진 기준치(cutoff value)와 검체에서 측정된 신호를 이용해 계산된 지수값(index value)으로 결과를 판정하며 1.0 이상인 경우 양성으로 판정하고 검출한계는 0.04 IU/mL이다. Advia는 화학발광면역측정법을 원리로 하고 있고 지수값이 1.0 이상인 경우 양성으로 판정한다.

Microplate 법을 이용하는 ELISA 시약으로는 Murex HBsAg version 3 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA; 이하 Murex), Enzygnost HBsAg 5.0 (DADE Behring, Marburg, Germany; 이하 Enzygnost), LG HBsAg ELISA (LG생명과학, 서울, 대한민국; 이하 LG), 제네디아 에취비에스에이지 엘리자 3.0 (녹십자상아, 서울, 대한민국; 이하 제네디아)을 평가하였다. ELISA reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)와 ELISA washer (Tecan, Groedig, Austria)를 이용해 검사하였다. Enzygnost의 검출한계는 0.05 IU/mL이고 제네디아의 검출한계는 0.08 IU/mL이다.

2. 평가 방법

B형간염표면항원 검사의 각 시약별 평가를 위해서 민감도와 돌연변이 검출 정도를 비교하였다. 모든 검사는 두 번 연속 측정하여 두 번 다 양성일 때 양성으로 판정하였고, 두 번 측정된 결과에 차이가 있을 때는 한번 더 측정하여 세 번의 결과 중 두 번 이상 양성일 때 양성으로 판정하였다. Architect의 BBI PHM-935B 246일 검체 결과는 각각 양성과 음성을 보여 세 번째 측정된 결과 양성으로 최종 양성으로 판정하였고, 그 외는 모두 두 번 측정된 결과가 일치하였다.

1) 민감도 평가

민감도 평가는 World Health Organization (WHO) 표준 물질(HBsAg subtype adw2, genotype A reference panel, 2nd International Standard 2004, code 03/262, 33 IU/mL, National Institute for Biological Standards and Controls, South Mimms, UK)을 이용하여 시행하였다. WHO 표준 물질을 B형간염표면항원과 B형간염표면항체 음성인 혈청과 계대 희석하여 3.3, 0.33, 0.2, 0.1, 0.75, 0.05, 0.025, 그리고 0.0125 IU/mL의 최종 농도로 제조한 후 각각의 장비와 시약으로 측정하였다.

두 종류의 상품화된 역가 반전 패널을 이용하여 진단 민감도를 측정하였다: Hepatitis B seroconversion panel PHM935B (Boston Biomedica Inc. (BBI), West Bridgewater, MA); Hepatitis seroconversion panel Catalog No. HBV 11000 (Zepto-Metrix Corporation, New York, USA). 역가 반전 패널 BBI PHM935B는 최초 검체 채취일을 0일로 하여 128일, 135일, 151일, 165일 175일, 189일, 203일, 217일, 231일, 246일, 262일, 273일에 채취한 혈청으로 구성되어 있어, 간염표면항원이 양성에서 음성으로 역전되기 시작하는 민감도를 예측할 수 있다. Zepto-

Metrix HBV 11000는 최초 검체 채취일을 0일로 하여 0일, 3일, 12일, 14일, 19일, 21일, 26일, 29일, 33일에 채취한 혈청으로 구성되어 있어, 간염표면항원이 양성을 보이기 시작하는 민감도를 예측할 수 있다.

2) 돌연변이 검출 평가

3종의 'a' 결정기 돌연변이로 구성된 B형간염표면항원 재조합 검체를 각각의 장비와 시약으로 측정하였다. 각각의 재조합 표면항원 돌연변이는 129번 아미노산인 glutamine이 histidine으로 치환, 133번 아미노산인 methionine이 leucine으로 치환, 또는 145번 아미노산인 glycine이 arginine으로 치환되어 생성된 것으로 Coleman에 의해 제공된 것이다[4].

결 과

각각의 시약들로 WHO 표준물질 계대 회석 검체를 검사한 결과 Murex와 Advia B형간염표면항원 시약의 최소 검출 농도는 0.05 IU/mL로 가장 낮았다. Architect, Elecsys와 LG의 B형간염표면항원 시약은 0.075 IU/mL의 최소 검출 농도를 보였고, Enzygnost와 체네디아 시약은 0.2 IU/mL의 최소 검출 농도를 보였다(Table 1).

Murex B형간염표면항원 시약은 BBI PHM935B 246일까지 양성이고 ZeptoMetrix HBV 11000 19일부터 양성으로 역가 반전 패널 검체 21개 중 15검체가 양성되었고, Architect B형간염표면항원 시약은 BBI PHM935B 246일까지 양성이고 ZeptoMetrix HBV 11000 21일부터 양성으로 14검체 양성이었다. 그 외 시약들은 10검체에서 13검체까지 다양한 양성 정도를 보였다(Table 1).

Murex와 LG 그리고 Architect의 B형간염표면항원 시약은 재조합 B형간염표면항원 돌연변이 3종을 모두 검출하였고, 다른 시약들은 3종 중 2종만을 검출하였고 모두 145번 아미노산인 glycine이 arginine으로 치환되어 생성된 돌연변이를 검출하지 못하였다(Table 1).

고 찰

B형간염의 진단에 있어 표면항원의 존재를 정확히 검사하는 것은 환자의 진단뿐만 아니라, 증상이 없는 보균자들을 선별하여 감염을 막는 데에도 중요하다. 간염의 진단을 위해 이용되는 여러 B형간염표자자 중 anti-HBc만 양성인 경우는 낮은 농도의 B형간염 DNA를 가지는 보균자나 간염 바이러스 돌연변이를 갖는 간염 환자에서 보고되고 있다[7, 8]. 그러므로 B형간염 감염 빈도가 낮은 지역에서는 anti-HBc 결과로 보균자의 가능성을 예측할 수 있지만, B형간염의 만연 지역인 국내에서 anti-HBc 검사로 보균자를 예측하는 것은 불가능하다. 이런 문제를 보완하기 위해 일부 국가에서는 B형간염 DNA를 검출하는 nucleic acid amplification technique을 수혈 전 선별 검사로 시행하고 있지만 국내에서는 아직 시행되고 있지 않아, 수혈을 위한 선별검사는 표면항원 검사에만 의존하고 있다.

이와 같이 국내에서의 보균자 진단은 표면항원 양성 정도에만 의존하고 있는 경우가 많아 국내에서 이용되는 시약들의 표면항원 검사 시약 민감도를 평가할 필요가 있다. 면역크로마토그래피법 B형간염표면항원 검사의 민감도와 자동화측정시스템 간의 일치율을 환자검체를 이용해 비교한 보고가 있지만, 표준물질을 이용해 시약의 민감도를 평가하고 비교한 국내보고는 없다[9-11]. 비록 역가 반전 패널이 검사 민감도를 정확히 반영하지는 못하지만 검사의 전반적인 수행능력(performance)을 예측할 수 있기 때문에 저자들은 표준물질과 역가 반전 패널을 이용해 B형간염표면항원 검출 시약들의 민감도를 비교해 보았다. 본 연구 결과에서 B형간염 바이러스 감염 후 B형간염표면항원을 검출하는 시점은 19-26일까지 시약 간에 7일간의 차이가 있었고, B형간염표면항원 양성에서 음성으로 전환되는 기간이 203-246일까지로 시약 간에 43일간의 차이를 보였다. WHO 표준 물질을 이용한 민감도 평가에서 Elecsys와 Architect은 시약회사에서 제시된 검출한계와 본 연구의 결과가 거의 일치하였지만, Enzygnost와 체네디아의 최소 검출 농도는 0.2 IU/mL로서 제시된 검출한계와 차이가 있었다. B형간염표면항원 검출 민감도는 시약마다 달랐으므로 검사실에서 검사법의 민감도 차이를 인지하고 검사실 자체 민감

Table 1. Overview of the results obtained with chemiluminescence enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay

	Assay						
	Architect	Elecsys	Advia	Murex	Enzygnost	LG	Genedia
Lowest HBsAg level detected in serial dilution of WHO standard (IU/mL)	0.075	0.075	0.05	0.05	0.2	0.075	0.2
Positive detection rate (%) of two seroconversion panel (n=21)	66% (14/21)	57% (12/21)	57% (12/21)	71% (15/21)	52% (11/21)	62% (13/21)	48% (10/21)
HBsAg positive to negative conversion day on BBI PHM935B	246	231	231	246	217	217	203
HBsAg negative to positive conversion day on ZeptoMetrix HBV 11000	21	26	26	19	26	19	26
No. of positive samples of recombinant HBsAg mutant samples (n=3)	3	2	2	3	2	3	2

도를 설정하는 것이 중요할 것으로 사료된다.

돌연변이 검출 정도의 비교를 위해 이용된 3종류의 재조합 검체 모두를 검출해 낸 시약은 Architect, Murex와 LG였으며, 나머지 시약들은 가장 흔한 돌연변이로 알려진 145번 아미노산인 glycine이 arginine으로 치환되어 생성된 돌연변이를 검출하지 못하였다[12]. 본 연구가 다양한 재조합 돌연변이를 검사를 시행하지 못해 모든 변이형에 대한 검출력을 종합적으로 판단할 수는 없지만, 최근 다른 연구에서도 이 돌연변이를 Elecsys와 Advia 등이 검출하지 못함을 보고하였고, 각기 다른 항체를 사용하고 있는 면역검사법에서 일부의 항체로는 B형간염표면항원 'a' 결정기 변이가 검출되지 않을 수 있다고 설명하고 있다[13]. 한국인의 B형간염 바이러스의 거의 대부분은 유전자형 C이고[14-16], 유전자형 C는 높은 S 유전자 돌연변이와 상관성이 높다[17]. 일본에서 유전자형 C의 B형간염 바이러스 S 유전자 major hydrophilic region의 돌연변이 빈도는 24%인 반면[18], 국내 빈도는 46.5%로 같은 유전자 C형임에도 국내가 더 높은 것으로 보고되고 있다[6]. 간염 바이러스의 돌연변이 빈도는 만성 감염환자가 많은 곳에서 높고, 미성숙한 면역 반응을 보이는 신생아의 수직 감염 환자군에서 높고, 특히 B형간염 만연지역에서 감염의 예방을 위해 예방접종을 시행하는 지역에서는 vaccine escape mutant가 증가할 가능성이 높다[19]. 돌연변이의 검출은 시약마다 차이가 있어 무증상 보균자에서 B형간염 DNA검사 양성인면서 표면항원 음성인 원인은 돌연변이를 일으킨 바이러스들을 상품화된 진단 시약이 검출하지 못하기 때문인 것으로 보고되고 있다[20]. 또 돌연변이를 검출할 수 있는 시약이라 하더라도 민감도에 따라 돌연변이 바이러스의 표면항원 농도가 낮을 때는 음성 결과를 보일 수 있다[21]. 이러한 원인으로 실제 B형간염표면항원 양성이나 검사상 음성으로 판정된 혈액이 수혈된 예가 보고되고 있다[22]. 그러므로 우리나라와 같이 돌연변이 빈도 가능성이 높은 지역에서는 다양한 변이 바이러스들을 검출할 수 있는 진단 시약을 쓰는 것이 바람직하다고 생각된다.

B형간염표면항원을 포획하는 항체가 단클론 항체인지 다클론 항체인지에 따라 돌연변이 검출 정도에 차이가 있어 단클론 항체인 경우 돌연변이 검출 정도가 낮고, 다클론 항체인 경우 돌연변이 검출률은 높지만 특이도는 낮은 단점이 있다[19, 23]. 저자들의 연구에 이용된 시약 중 단클론 항체로 구성된 시약은 Elecsys, Murex, 제네디아, LG, Advia이고 다클론 항체로 구성된 시약은 Architect, Enzygnost였다. 이번 연구에서 단클론 항체 시약과 다클론 항체 시약의 돌연변이 검출 차이는 보이지 않았다.

본 연구에서는 화학발광면역측정법을 이용한 자동화 장비와 Microplate법을 이용하는 ELISA 키트의 B형간염표면항원 검출 민감도와 돌연변이 검출 능력은 효소결합면역측정법, 화학발광면역측정법 등 검사방법 간의 차이보다는 제조사의 시약 별로 차이가 있음을 보여주었다. 하지만 본 연구는 B형간염표면항원검사의 민감도에만 국한하여 비교하였고 특이도에 대한 비교평가를 수행하지 못하였기 때문에 이 결과만으로 시약 간의 우열을 평가하기

에는 무리가 있다. 특히 B형간염 만성지역인 국내에는 낮은 농도의 B형간염표면항원을 가지고 있는 건강보균자 수가 적지 않으며, B형간염표면항원 농도가 낮은 영역일수록 시약에 따라 특이도의 차이도 상당히 있으리라 예상되기 때문에 검사실에서의 시약 선정 시 세심한 주의가 필요하다.

검사실에서는 B형간염의 진단 시 B형간염표면항원검사에만 의존하기 보다는 HBV-DNA 검사 등 다른 표지자를 이용한 보완적 해석이 필요하며, B형간염표면항원 진단 시약의 차이점과 검사속도, 자동화 가능성 등의 장비 성능을 고려하여 각 검사실의 필요에 따라 적절한 시약을 선택해야 할 것이다.

요 약

배경 : B형간염표면항원 검사는 B형간염 환자 진단 및 무증상인의 선별검사를 위한 가장 기본이 된다. 저자들은 국내에서 이용되는 효소면역측정법과 화학발광면역측정법을 적용한 표면항원 검사 장비와 시약들을 비교하였다.

방법 : Architect i2000 (Abbott Laboratories, USA), Elecsys 2010 immunoanalyzer (Roche Diagnostics, Germany), Advia Centaur (Bayer Healthcare LLC, USA), Murex HBsAg version 3 (Abbott Laboratories), Enzygnost HBsAg 5.0 (DADE Behring, Germany), LG HBsAg ELISA (LG생명과학, 대한민국)와 제네디아 에취비에스에이지 엘리자 3.0 (녹십자상아, 대한민국)의 7종류 시약들을 비교하였다. 민감도를 평가하기 위해 두 종류의 역가 반전 패널, WHO 표준물질의 계대 희석 혈청과 3종류의 'a' 결정기 돌연변이로 구성된 B형간염표면항원 재조합 물질을 사용하였다.

결과 : Murex와 Advia B형간염표면항원 시약의 WHO 표준 물질을 이용한 최소검출 농도는 0.05 IU/mL, 그의 시약의 농도는 0.075 IU/mL에서 0.2 IU/mL로 다양했다. 역가 반전 패널 검체 21검체 중 Murex B형간염표면항원 시약은 15검체에서 양성하였고 Architect B형간염표면항원 시약은 14검체, 그의 시약들은 10검체에서 13검체까지 다양한 양성 정도를 보였다. Murex와 LG 그리고 Architect의 B형간염표면항원 시약은 재조합 B형간염표면항원 돌연변이 3종을 검출하였다.

결론 : B형간염표면항원 검사 시약마다 민감도 및 돌연변이 검출 정도에 차이를 보였으며, 이는 효소면역측정법, 화학발광면역측정법 등 방법 간의 차이이기 보다는 제조사의 시약에 따른 차이였다. 검사 시약의 선정 시 시약의 분석적 성능 및 장비의 검사 수행 능력 분석에 기초해서 적절한 시약 선택이 중요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological find-

- ings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:457-62.
2. Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, Di-Marco A, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion* 2003;43:696-704.
 3. Jilg W, Sieger E, Zachoval R, Schatzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. *J Hepatol* 1995;23:14-20.
 4. Coleman PF, Chen YC, Mushahwar IK. Immunoassay detection of hepatitis B surface antigen mutants. *J Med Virol* 1999;59:19-24.
 5. 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.
 6. Song BC, Kim SH, Kim H, Ying YH, Kim HJ, Kim YJ, 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.
 7. Drosten C, Nippraschk T, Manegold C, Meisel H, Brixner V, Roth WK, et al. Prevalence of hepatitis B virus DNA in anti-HBc-positive/HBsAg-negative sera correlates with HCV but not HIV serostatus. *J Clin Virol* 2004;29:59-68.
 8. Alhababi F, Sallam TA, Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-9.
 9. Whang DH and Um TH. Comparison of immunochromatography assays and quantitative immunoassays for detecting HBsAg and Anti-HBs. *Korean J Lab Med* 2005;25:186-91. (황동희 및 엄태현. B형간염항원 및 항체 검사를 위한 신속검사법과 정량적 효소면역법의 비교. *대한진단검사의학회지* 2005;25:186-91.)
 10. Yoo SJ, Oh HJ, Shin BM. Comparison of 3 automated immunoassays for Hepatitis B surface antigen. *Korean J Lab Med* 2006;26:282-6. (유수진, 오혜진, 신보문. B형간염표면항원 측정을 위한 세가지 자동화 면역측정법의 비교. *대한진단검사의학회지* 2006;26:282-6.)
 11. Cha YJ, Yang JS, Chae SL. Evaluation of indigenously manufactured immunochromatographic assay systems for rapid detection of Hepatitis B surface antigen and antibody. *Korean J Lab Med* 2006;26:52-7. (차영주, 양주석, 채석래. 국내에서 생산되는 면역크로마토그래피법을 이용한 B형간염표면 항원 및 항체 검사 제품의 평가. *대한진단검사의학회지* 2006;26:52-7.)
 12. Fujii H, Moriyama K, Sakamoto N, Kondo T, Yasuda K, Hiraizumi Y, et al. Gly145 to Arg substitution in HBs antigen of immune escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:1152-7.
 13. Cha YJ. 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.)
 14. Song BC, Cui XJ, Kim H. Hepatitis B virus genotypes in Korea: an endemic area of hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2005;48:133-7.
 15. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. *Intervirology* 2007;50:52-7.
 16. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. *J Korean Med Sci* 2005;20:816-20.
 17. Hou J, Wang Z, Cheng J, Lin Y, Lau GK, Sun J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. *Hepatology* 2001;34:1027-34.
 18. Ogura Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Prevalence and significance of naturally occurring mutations in the surface and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1999;180:1444-51.
 19. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. *J Clin Virol* 2005;32:102-12.
 20. Koyanagi T, Nakamuta M, Sakai H, Sugimoto R, Enjoji M, Koto K, et al. Analysis of HBs antigen negative variant of hepatitis B virus: unique substitutions, Glu129 to Asp and Gly145 to Ala in the surface antigen gene. *Med Sci Monit* 2000;6:1165-9.
 21. Jeantet D, Chemin I, Mandrand B, Tran A, Zoulim F, Merle P, et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays. *J Med Virol* 2004;73:508-15.
 22. Levicnik-Stezinar S. Hepatitis B surface antigen escape mutant in a first time blood donor potentially missed by a routine screening assay. *Clin Lab* 2004;50:49-51.
 23. 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.