

Evaluation of ARCHITECT HCV Core Antigen Assay

Dual Song, M.D.¹, Jeong Eun Kang, M.D.¹, Shine Young Kim, M.D.¹, Sang-Hyun Hwang, M.D.¹, Hyung Hoi Kim, M.D.^{1,2}, Eun Yup Lee, M.D.¹, and Han Chul Son, M.D.¹

Department of Laboratory Medicine¹, Pusan National University School of Medicine; Medical Research Institute², Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Background : Hepatitis C virus (HCV) core antigen (Ag) levels are known to be well correlating with HCV RNA levels, and may be used as an alternative marker of HCV replication for monitoring the response to HCV treatment. However, the low sensitivity of HCV core Ag assay has been an obstacle for clinical use. In this study, recently developed ARCHITECT HCV Ag assay (Abbott Laboratories, USA) was evaluated for analytical performance and clinical usefulness.

Methods : A total of 109 sera from HCV infected patients including various genotypes of HCV (1b, 2, 2a/2c, 2b, and 3a) and 20 sera from healthy donors were used for evaluating the sensitivity, precision, and linearity of the HCV core Ag assay. The cross reactivity with HIV, hepatitis B virus and myeloma proteins (N=5, each) and correlation with HCV RNA PCR assay were also evaluated.

Results : The sensitivity of the HCV core Ag assay was 97.2% (106/109) and there were no false positive results and cross reactivity. The within-run, between-run and between-day CVs were 3.0%, 2.5% and 3.0%, respectively. The levels of HCV core antigen showed a good correlation with those of HCV RNA quantification ($r=0.940$). The HCV Ag assay showed an excellent linearity in the range from 0.63 to 17,114 fmol/L ($r=0.999$).

Conclusions : The ARCHITECT HCV Ag assay was good in sensitivity, precision, and linearity and its results well correlated with HCV RNA levels. This assay could be used as a good marker of viral replication for monitoring the therapy response in chronically HCV infected patients. (*Korean J Lab Med* 2010;30:654-9)

Key Words : HCV core antigen, Hepatitis C virus, RNA, PCR

서 론

C형 간염바이러스(Hepatitis C virus, HCV)는 flaviviridae family에 속하는 RNA 바이러스로서 혈액을 매개로 전파된다. 지속적인 HCV 감염은 만성 간염을 유발하고, 간경변이나 간암으로 진행할 수 있다[1-3].

HCV 감염의 진단은 효소면역측정법이나 방사선면역측정법으로 혈청 내에 존재하는 HCV 항체(anti-HCV antibody)를 측정하는 선별검사와 면역점적법(immunoblot assay)으로 HCV

항체를 측정하거나, 핵산증폭검사로 HCV RNA를 정성 또는 정량적으로 측정하는 확진검사, 그리고 HCV 유전자형을 결정하기 위한 검사가 있다[4]. HCV 항체는 감염 후 45-68일 후에 측정 가능하며, 이후 평생 지속되므로 항체미검출기간(window period) 동안 위음성 결과를 나타낼 수 있고, 활동성 감염과 급성 감염 후 회복기를 감별할 수 없다[5]. 그러므로 미검출기간의 C형 간염, 약 2달 전에 HCV 감염환자 혈액에 노출된 의료인, HCV에 감염된 산모로부터 출생한 신생아, 그리고 면역이 저하된 환자에서 HCV 감염여부를 진단하고자 할 때는 선별검사로서의 HCV 항체 검사 결과를 신뢰하기 어렵다[6]. 반면 핵산증폭검사는 활동성 감염 진단에서 더 높은 정확성을 보인다. HCV RNA 정성검사의 검출한계는 50 IU/mL로 HCV 항체 검사의 위양성 감별에 이용되고, HCV RNA 정량검사는 활동성 감염의 진단 및 항바이러스 치료 후 추적 관찰에 중요한 역할을 한다[6]. 하지만 검사에 고도의 전문성이 요구되고, 오염의 가능성이 높고, 비용이 비싼 것이 단점이다.

Received : March 8, 2010

Manuscript No : KJLM10-044

Revision received : July 23, 2010

Accepted : September 19, 2010

Corresponding author : Hyung Hoi Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University
School of Medicine, 305 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739,
Korea

Tel : +82-51-240-7403, Fax : +82-51-247-6560

E-mail : hhhkim@pusan.ac.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

최근 소개된 HCV core 항원 검사는 HCV 단백 중 유전자형에 따른 변이가 가장 적은 HCV core 단백을 측정하는 것이다 [7, 8]. HCV core 항원은 항체미검출기간에도 검출이 가능하고 [9], 바이러스 혈증이 동반된 HCV 감염환자에서 HCV core 항원 정량값과 HCV RNA 정량값의 상관성이 좋다고 알려져 있다 [10]. 그리고 HCV core 항원은 만성 C형 간염의 임상적 경과나 항바이러스제 치료 후 반응 평가에도 유용하다고 한다 [11, 12].

이번 연구에서는 ARCHITECT HCV 항원 검사의 정밀도, 직선성, 민감도, 교차반응 및 HCV RNA 정량검사와의 상관성을 분석하여 검사의 성능평가를 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 1월부터 7월까지 부산대학교병원 및 양산 부산대학교병원에서 HCV RNA 정량검사와 HCV 유전자형검사가 동시에 의뢰된 109검체를 대상으로 HCV 항원 검사의 성능을 평가하였다. 검체는 무균적으로 채혈하였으며, 혈청분리 후 1.5 mL 튜브에 분주하여 -70°C 에서 냉동보관하였다. 평가에 포함된 HCV 유전자형은 1b (56예), 2 (20예), 2a/2c (27예), 2b (5예), 3a (1예)이며, HCV 유전자형검사는 Versant HCV genotype assay 2.0 (LiPA, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA)으로 실시하였다. HCV RNA 정량검사는 COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (CAP/CTM) HCV test (Roche Diagnostics System, Branchburg, NJ, USA)로 측정하였다.

2. 방법

1) HCV core 항원 정량검사

ARCHITECT HCV 항원 검사는 화학발광면역검사법(chemiluminescent microparticle immunoassay)을 기반으로 HCV core 항원을 정량적으로 측정하는 두 단계의 면역검사로 Architect (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 장비로 측정하였다. 검사는 전처리(pretreatment) 과정을 통하여 HCV 항체의 유무와 관계없이 HCV 감염의 모든 단계에서 HCV core 항원을 검출할 수 있다. 첫 번째 단계는 전 처리된 검체와 HCV 항체가 도포된 소입자를 넣어 반응 후 세척한다. 두 번째 단계는 acridinium이 결합된 HCV 항체를 첨가 후 pre-trigger와 trigger 용액을 넣고 화학발광체를 relative light unit (RLU)

로 측정하며 이는 검체에 있는 HCV core 항원 농도에 비례한다. 양성 및 음성 판정을 위한 결정치(cutoff value)는 제조회사에서 제시한 3 fmol/L를 사용하였다.

2) 정밀도 평가

HCV 감염 환자의 혈청을 모아 약 4.47×10^6 IU/mL 농도의 환자 혼주 검체를 사용하여 CLSI EP5-A2 [13]에 따라 20일간 하루에 2시간 이상의 간격으로 2회씩 시행하였고, 매번 실시할 때마다 두 번 반복 측정하여 검사차레내(within-run), 검사차레간(between-run), 검사일간(between-day) 정밀도를 평가하였다.

3) 직선성 평가

CLSI EP6-A [14]에 따라 환자 검체 중 고농도(17,114 fmol/L)와 저농도(0.63 fmol/L)를 0:4, 1:3, 2:2, 3:1, 4:0 비의 다섯 단계의 농도로 제조하고, 각 농도마다 2회씩 반복 측정하여 직선성을 평가하였다.

4) 교차반응 평가

교차반응을 평가하기 위해 HCV 항체 음성 검체 20예와 B형 바이러스표면(HBs) 항원 양성검체, 인간면역결핍바이러스(HIV) 항체 양성 검체 및 다발성 골수종 환자 검체 각각 5예씩을 사용하였다.

5) 상관성 평가

임상성능평가에 사용된 109 검체를 대상으로 HCV RNA 정량값과 HCV 항원 검사와의 상관성을 평가하였으며 또한 HCV 유전자형에 따른 상관성도 알아보았다.

6) 통계

직선성과 검사간 상관성 분석은 선형회귀분석을 이용하였다. 통계 및 상관성은 Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA)과 Analyse-it Standard Edition (Analyse-it Software, Ltd., Leeds, UK)을 이용하였다.

결 과

1. 정밀도 평가

ARCHITECT HCV 항원 검사의 검사차레내 정밀도 변이계수(CV)는 3.0%, 검사차레간 정밀도 변이계수 2.5%, 검사일간

정밀도 변이계수는 3.0% 그리고 총 변이계수는 4.9%이었다.

2. 직선성 평가

ARCHITECT HCV 항원 검사의 0.63-17,114 fmol/L 범위에서 선형회귀 모델($y=a+b1X$)에서 $b1=0.998$ 이면서 측정치와 기대치 값 사이의 상관계수(r)는 0.999로 직선성이 유지되었다(Fig. 1).

3. 교차 반응

HCV 항체 음성 혈청 20예와 B형바이러스표면(HBs) 항원 양성 혈청, 인간면역결핍바이러스(HIV) 항체 양성 혈청 및 다발성 골수종 환자 혈청을 포함한 총 15예는 모두 HCV core 항원이 검출되지 않아 교차반응은 없었다.

4. 상관성 비교

임상성능평가 대상 109예의 HCV core 항원 정량값과 HCV RNA 정량값과의 상관성 비교에서 상관계수(r)는 0.940로 양호한 상관성을 보였다(Fig. 2). HCV 유전자형별 상관성은 유전자형 2a/2c의 상관계수가 0.956으로 가장 높았고, 유전자형 2는 상관계수가 0.908로 가장 낮았다.

5. 임상 성능

임상성능 평가대상 109예 중 106예가 양성으로 민감도는 97.2%이었으며, 음성 결과를 보인 3예는 모두 유전자형 2a/2c였다(Table 1). 이들의 HCV RNA 정량값의 범위는 602-3,790

IU/mL으로 다른 유전자형의 범위인 $5,180-6.6 \times 10^7$ IU/mL 보다는 낮은 값을 보였다.

고 찰

최근 HCV 감염을 나타내는 또 다른 지표로서 HCV core 항원이 소개되고 있다. 이는 HCV 감염 후 RNA가 검출되는 1-2 일 후부터 나타나고, HCV 항체에 비해 평균 35.8일(23-65일) 정도 일찍 측정이 가능하다[15]. HCV core 항원 검사에는 두 가지 종류가 있는데, 먼저 개발된 것이 HCV 항체가 생기기 전에 존재하는 비결합 항원만을 측정하는 검사법이다. 이후 이를 보완하기 위하여 결합된 항체와 항원을 분리시키는 전처리 과정을 통해 비결합 항원과 항체가 결합되어 있는 항원 모두를 정량적으로 측정할 수 있는 total HCV core 항원 측정법이 개발되었다. 따라서 후자는 급성 HCV 감염의 진단뿐 아니라 항바이러스 치료 후 경과관찰에도 유용하게 이용할 수 있다[16]. 비결합 항원만을 측정하는 검사법을 이용한 연구에서의 특이도는 95% 이상이었으나, 민감도는 50% 정도까지 보고된 바 있으며 [17, 18], total HCV core 항원 측정법을 이용한 연구에서의 민

Table 1. HCV antigen detection by ARCHITECT HCV Ag assay in sera with various genotypes of HCV

Geno- type	N of spec- imens	% detection of HCV Ag	HCV RNA median (range) (IU/mL)
1b	56	100 (56/56)	2.26×10^6 ($5.18 \times 10^3-6.65 \times 10^7$)
2	20	100 (20/20)	1.41×10^6 ($1.41 \times 10^4-2.29 \times 10^7$)
2a/2c	27	88.8 (24/27)	1.93×10^5 ($6.02 \times 10^2-1.65 \times 10^7$)
2b	5	100 (5/5)	3.38×10^6 ($6.07 \times 10^4-8.31 \times 10^8$)
3a	1	100 (1/1)	5.90×10^6
Total	109	97.2 (106/109)	1.53×10^6 ($6.02 \times 10^2-6.65 \times 10^7$)

Abbreviation: HCV, Hepatitis C virus.

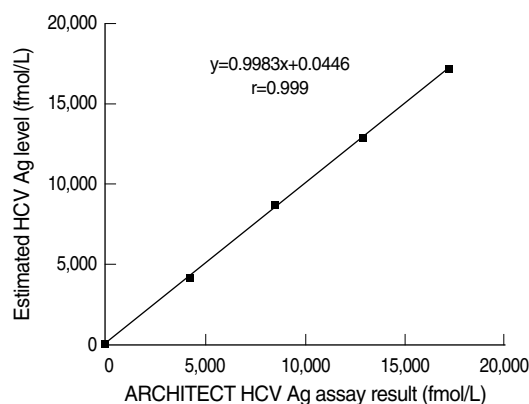


Fig. 1. Linearity analysis of ARCHITECT HCV Ag assay.

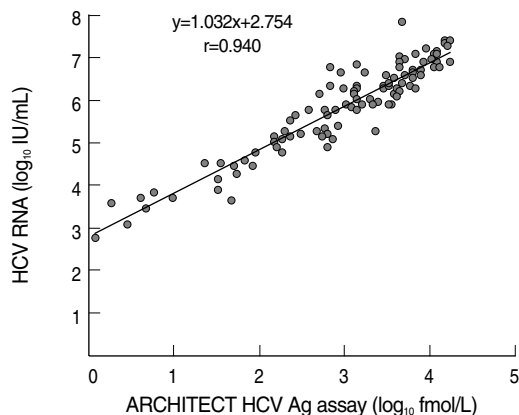


Fig. 2. Correlation between ARCHITECT HCV Ag assay and COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test.

감도는 56-94.3%, 특이도는 86-100%이었다[19-22].

이번 연구에서 평가한 ARCHITECT HCV 항원 검사는 total HCV core 항원을 측정하는 것으로, HCV RNA 검사를 기준으로 민감도는 97.2% (106/109), 위양성이나 교차반응은 없어 이전 연구들에 비해 더 좋은 성적을 보였다. 음성으로 나온 3검체는 모두 유전자형 2a/2c로 HCV RNA 정량값의 범위는 602-3,790 IU/mL로 실험군 중 가장 낮은 HCV RNA값을 보인 3검체였다. HCV core 항원검사의 결정치인 3 fmol/L을 다른 상관성 연구에 의해 HCV RNA 값으로 환산하면 약 588 IU/mL이고, 또 다른 연구에 의하면 약 475 IU/mL이다[23, 24]. 그러므로 낮은 바이러스 농도가 위음성의 원인일 수도 있지만, 특정 유전자형의 특성일 가능성을 배제할 수 없다. 하지만 연구에 포함된 유전자형 2a/2c의 수가 적어 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. Ortho Track C assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA)를 이용한 이전 연구에서 위음성으로 나온 32검체의 정량값의 범위는 818-68,700 IU/mL으로 보고된 것에 비해 이번 연구에서의 위음성 검체의 HCV RNA 정량값이 상대적으로 낮은 값을 보였다[25]. 실제로 본 검사의 기능적 민감도(측정값의 변이계수가 20% 이내로 안정적인 결과를 보고할 수 있는 최소농도)는 1.88-2.77 fmol/L으로, 재조합(recombinant) c11 Ag의 농도로 환산하면 약 0.038-0.055 pg/mL에 해당된다[15]. 이는 이전에 개발된 검사에 비해 약 16-25배 더 민감하다고 할 수 있다. 하지만 이번 연구에서 민감도가 높게 나온 원인은 검사자체의 민감도가 개선된 것 외에 실험군의 특성 때문일 것으로 생각된다. 이번 연구의 대상은 HCV 감염 진단 후 치료 시작 전 유전자형검사와 HCV RNA 정량검사가 동시에 의뢰된 검체를 이용하였기 때문에 다른 연구에 비해 상대적으로 바이러스 농도가 높은 검체가 많이 포함되었을 것으로 생각된다. ARCHITECT HCV 항원검사의 민감도를 정확히 평가하기 위해서는 임상적으로 HCV 감염이 의심되는 경우를 대상으로 핵산증폭검사와 비교하여 검사의 성능을 평가하는 전향적인 연구가 필요할 것이다.

정밀도는 검사차례내 정밀도가 3.0%, 검사차례간 정밀도가 2.5%, 검사일간 정밀도가 3.0%, 그리고 총 변이계수는 4.9%이었다. 이전연구에 의하면 비결합 항원만을 측정하는 검사법의 검사차례내 정밀도가 9.4%, 검사차례간 정밀도는 9.7-10%이었으며[26], total HCV core 항원 측정법의 경우 검사차례내 정밀도는 1.0-33.2%, 검사차례간 정밀도는 6.0-26.7%로 본 검사의 정밀도가 우수한 것으로 판단되었다[20, 21]. 이번 연구의 정밀도 평가에서는 한가지 농도의 검체로만 측정하였지만, 다섯 가지의 농도로 ARCHITECT HCV 항원 검사의 정밀도를

평가한 연구에서의 검사차례내 정밀도는 3.4-9.2%, 총 변이계수는 4.3-9.5%로 보고하였다[15].

CAP/CTM HCV test와의 비교에서는 $r=0.940$ 로 Ortho Track C assay로 검사한 이전 연구들에($r=0.799-0.884$) 비해 우수한 상관성을 보였다[12, 16, 27]. 유전자형에 따른 상관계수의 차이는 있으나 연구에 포함된 유전자형 모두에서 양호한 상관성을 보여 HCV 감염의 진단뿐 아니라 항바이러스제 치료 후 반응 평가에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. Ortho Track C assay를 이용한 연구에서 peginterferon alpha-2a와 ribavirin 병합요법으로 치료한 환자에서 치료 전 HCV core 항원 농도가 HCV RNA 농도보다 더 좋은 치료 반응 예측 인자로 보고하였다[12]. 다른 연구에서는 peginterferon alpha-2a와 ribavirin 병합요법으로 치료 12주에 측정된 HCV core 항원과 HCV RNA 농도 모두 100%의 양성예측도를 보였다(cut-off, 1.5 pg/mL)[28]. 또한 치료 12주에 측정된 HCV core 항원의 음성예측도는 100%이었으나, HCV RNA는 80%이었다. HCV core 항원의 치료 4주째 농도의 양성예측도는 95%, 음성예측도는 100%로 이는 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response)을 보다 조기에 예측할 수 있는 지표로 사용될 수 있음을 의미한다. 하지만 낮은 바이러스농도에서 핵산증폭검사는 양성이나 HCV core 항원 검사에서는 음성으로 나오는 경우가 있어 치료 종료 반응(end of treatment response)을 결정하기는 어렵다. ARCHITECT HCV 항원 검사는 Ortho Track C assay보다 민감도를 개선하였지만, HCV RNA 정량검사 또한 이전 연구시점 보다 검출한계 등 성능이 개선되었으므로 현재 시점에서 두 검사의 치료반응 예측 정도에 대한 재평가가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 ARCHITECT HCV 항원 검사는 직선성, 정밀도 및 민감도에서 좋은 성능을 보였으며, HCV RNA 정량검사와의 상관성도 우수하여 만성 C형 간염의 치료반응 평가 및 추적 관찰에 유용할 것으로 판단된다.

요 약

배경 : 혈청에서 측정된 HCV core 항원 값은 C형 간염 바이러스의 증식을 간접적으로 반영하는 지표로서, HCV RNA 정량값과의 상관성이 높아 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스제 치료 후 반응평가에 유용한 것으로 알려져 왔으나 이전에 개발된 검사의 민감도는 만족스럽지 못하여 임상적으로 거의 사용되지 못했다. 최근 ARCHITECT HCV 항원 검사(Abbott Laboratories, USA)가 개발되어 이 검사법의 검사 성능 및 임상적

유용성을 평가해 보고자 한다.

방법 : ARCHITECT HCV 항원 검사의 민감도, 정밀도 및 직선성 평가를 시행하였다. HCV RNA 정량검사와 유전자형 검사가 동시에 의뢰된 환자의 109검체를 대상으로 HCV 항원 검사의 민감도 및 HCV 유전자형별 검출능 평가를 하였다. 평가에 포함된 HCV 유전자형은 1b (56예), 2 (20예), 2a/2c (27예), 2b (5예), 3a (1예)였다. 교차반응성을 평가하기 위해 HCV 항체 음성 검체 20예 및 HBs 항원 양성 검체, HIV 항체 양성 검체, 그리고 다발성 골수종 환자의 검체를 각각 5예씩 포함 시켰으며, HCV RNA 정량값과의 상관성을 분석하였다.

결과 : 임상 성능 평가 대상 109예 중 106예가 양성으로 민감도는 97.2%이었고, 위양성이나 교차반응은 없었다. 정밀도는 검사차례내 정밀도 변이계수는 3.0%, 검사차례간 정밀도 변이계수 2.5%, 검사일간 정밀도 변이계수는 3.0%이었다. 또한 HCV RNA 정량값과 양호한 상관성을 나타냈으며($r=0.940$), 검사 결과의 직선성 분석에서는 0.63-17,114 fmol/L 범위에서 우수한 직선성을 보였다($r=0.999$).

결론 : ARCHITECT HCV 항원 검사는 검사의 민감도, 정밀도 및 직선성에서 좋은 성능을 보였으며, HCV RNA 정량검사와의 상관성도 비교적 우수하여 만성 C형 간염의 치료 반응 평가 및 추적관찰에 유용할 것으로 판단된다.

감 사

본 실험을 위해 시약을 제공해 주신 한국에보트에 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-5.
- Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-63.
- Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:4407-12.
- Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, Hirschhorn D, Tu Y, Heldebrant C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 2005;45:994-1002.
- Pawlotsky JM. Clinical virology of hepatitis C. In: Marcellin P, ed. *Management of patients with viral hepatitis*. Paris: APMAHV, 2004: 21-34.
- Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999;31(S1):54-60.
- Mondelli MU. Monitoring response to antiviral treatment by serum hepatitis C virus core antigen: too early to take shortcuts? *J Hepatol* 2004;40:536-8.
- Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Atsukawa K, Ishii H. Benefit of hepatitis C virus core antigen assay in prediction of therapeutic response to interferon and ribavirin combination therapy. *J Clin Microbiol* 2005;43:186-91.
- Zanetti AR, Romano L, Brunetto M, Colombo M, Bellati G, Tackney C. Total HCV core antigen assay: a new marker of hepatitis C viremia for monitoring the progress of therapy. *J Med Virol* 2003; 70:27-30.
- Tanaka E, Kiyosawa K, Matsumoto A, Kashiwakuma T, Hasegawa A, Mori H, et al. Serum levels of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa. *Hepatology* 1996;23:1330-3.
- González V, Padilla E, Diago M, Giménez MD, Solà R, Matas L, et al. Clinical usefulness of total hepatitis C virus core antigen quantification to monitor the response to treatment with peginterferon alpha-2a plus ribavirin*. *J Viral Hepat* 2005;12:481-7.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the precision performance of clinical chemistry devices: approved guideline (EP5-A2). 2nd ed. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach: approved guideline (EP6-A). Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- Morota K, Fujinami R, Kinukawa H, Machida T, Ohno K, Saegusa H, et al. A new sensitive and automated chemiluminescent micro-particle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *J Virol Methods* 2009;157:8-14.
- Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocilnik T, Vince A. The role of core

- antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Virol* 2005;32:92-101.
17. Lee SY, Huh JW, Lee MA, Chung WS. Usefulness of HCV core protein for detection of HCV viremia. *Korean J Clin Pathol* 2002;22:114-8. (이수연 허정원 이미애 정화순. C형 간염 바이러스 혈증 검출을 위한 HCV core 단백 검사의 유용성. *대한임상병리학회지* 2002;22:114-8.)
 18. Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000;40:1198-202.
 19. Tanaka T, Lau JY, Mizokami M, Orito E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Simple fluorescent enzyme immunoassay for detection and quantification of hepatitis C viremia. *J Hepatol* 1995;23:742-5.
 20. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for 'total' hepatitis C core antigen. *J Virol Methods* 2001;96:127-32.
 21. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002;36:211-8.
 22. Yang SJ, Shin MG, Kim SH, Cho D, Kee SJ, Shin JH, et al. Usefulness of Track-C (total HCV core antigen) assays in anti-HCV positive patients. *Korean J Lab Med* 2004;24:244-9. (양성진 신명근 김수현 조덕 기승정 신종희 등. Anti-HCV 양성 환자에서 Track-C (total HCV core antigen) 검사의 유용성. *대한진단검사의학회지* 2004;24:244-9.)
 23. Park Y, Lee JH, Kim BS, Kim do Y, Han KH, Kim HS. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2010;48:2253-6.
 24. Ross RS, Viazov S, Salloum S, Hilgard P, Gerken G, Roggendorf M. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. *J Clin Microbiol* 2010;48:1161-8.
 25. Valcavi P, Medici MC, Casula F, Arcangeletti MC, De Conto F, Pinardi F, et al. Evaluation of a total hepatitis C virus (HCV) core antigen assay for the detection of antigenaemia in anti-HCV positive individuals. *J Med Virol* 2004;73:397-403.
 26. Icardi G, Ansaldi F, Bruzzzone BM, Durando P, Lee S, de Luigi C, et al. Novel approach to reduce the hepatitis C virus (HCV) window period: clinical evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay for HCV core antigen. *J Clin Microbiol* 2001;39:3110-4.
 27. Buti M, Mendez C, Schaper M, Sauleda S, Valdes A, Rodriguez-Frias F, et al. Hepatitis C virus Core Antigen as a predictor of non-response in genotype 1 chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2004;40:527-32.
 28. Maynard M, Pradat P, Berthillon P, Picchio G, Voirin N, Martinot M, et al. Clinical relevance of total HCV core antigen testing for hepatitis C monitoring and for predicting patients' response to therapy. *J Viral Hepat* 2003;10:318-23.