Original Article

CEA 키트들 간의 성능 평가에 대한 고찰

서울대학교병원 핵의학과
하동혁 · 신희정 · 유태민 · 노경운

A Study on Performance Evaluation of CEA kits

Dong hyuk Ha, Hee Jung Sin, Tae min You and Kyoung Woon Noh
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose Carcinoembryonic antigen (CEA) is cell-surface 180-200 kDa glycoprotein that is overexpressed in breast, stomach pancreas, lung, and colorectal cancers. CEA was first described in 1965 by Gold and Freedman and then serum CEA of colorectal cancer patients was first measured in 1969 by radioimmunoassay by Thomson. CEA is currently most widely used tumor marker in the clinic for management of colorectal cancer. Various CEA test kits have been developed and commercialized. CEA kits from different manufacturers might have different test results because of different reagents and protocol.
The purpose of this study was to compare results of four commercial available CEA kits.

Materials and Methods This study was designed to evaluate four commercially available CEA kits using serum samples acquired from 120 patients who visited our clinic. Test results were compared and analyzed according to the respective test methods. High concentration samples were diluted with saline and diluted solution.

Results All of the four kits showed a significant correlation within the reference value. However, three of the four kits used for the dilution test using high concentration samples showed the hook effect.

Conclusion Results of the present study showed that It is important to establish the standardized dilution standards for the high-concentration specimens to manage the error of the test result by the hook effect.

Key Words Carcinoembryonic antigen (CEA), Radioimmunoassay, hook effect

서 론

태아성암항원 (carcinoembryonic antigen, CEA)은 분자량이 180-200 kDa인 당단백으로 태아의 발달을 위하여 태생기 때 장, 췌장, 간에서 생성되지만 출생과 동시에 생산이 중단된다. CEA는 1965년 Gold과 Freedman에 의해 처음 발견되었고, 1969년 Thomson 등이 혈중 CEA농도를 방사면역측정법 (Radioimmunoassay)으로 측정한 이후 현재는 위장관암 진단의 종양표지자로 가장 흔히 사용되고 있다.[1,2] CEA는 정상성인의 혈액에서 아주 낮은 농도로 존재하지만 대장암, 폐암, 췌장암, 위암, 유방암 환자의 혈액에서는 정상인 보다 높게 측정되는 것으로 보고되고 있으며,[3] 흡연, 만성 간염, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 등에서도 증가되는 것으로 알려져 있다[4].

CEA 검사는 여러 종류의 키트 및 장비로 시행되고 있으므로 검사 결과간의 차이가 있을 수 있다. 특히 고농도 검체의 경우 검사시약에 따른 hook effect 영향을 최소화 하여야 하며, 여러 종류의 키트 및 장비사용에 따른 결과값의 차이를 관리하기 위해 검사시약, 검사시스템의 성능을 평가하는 과정이 필요하다. 본 연구에서는 다양한 제조사에서 생산되는 CEA 검사 키트간의 결과값을 비교하여 정확한 결과값을 얻는데 도움이 되고자 한다.

· Received: April 14, 2018 Accepted: April 30, 2018
· Correspoding author : **Dong Hyuk HA**
Department of nuclear medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yeongondong, Jongno-gu, Seoul, 110-744, Korea
Tel.: +82-2-2072-2537, Fax.: +82-2-745-7690
E-mail: 21113@snuh.org

Table 1. Comparison of commercial radioimmunoassay kits for CEA

	A	B	C	D
KIT LOT	R151719A	IM2204	BP84175	RK-39CT
원리	IRMA	IRMA	IRMA	IRMA
분리방법	coated tube	coated tube	coated tube	coated tube
검체종류	serum,plasma	serum,plasma	serum,plasma	serum,plasma
검체량(μ l)	25	20	50	50
Tracer량(μ l)	100	300	300	200
반응시간	45min 200~300pm	2hrs 280rpm이상	1hr 400rpm	1hr 600rpm
(B/F분리)	D.W 3ml 3회	W.SOL 2ml 2회	W.SOL 2ml 2회	W.SOL 2ml 2회
분석적민감도 (manual 표기)	0.1	0.19	0.03	0.01
STD set	6	6	6	7
참고범위	0.4~4.0	0.4~4.0	0.25~4.0	0.4~4.0
단위	ng/ml	ng/ml	ng/ml	ng/ml

대상 및 방법

1. 연구 대상

2017년 5월부터 7월까지 서울대학교병원에서 내원 혹은 입원한 환자중 CEA 검사를 시행한 120명(평균연령 45.5±12.2세, 남자 60명, 여자 60명)의 CEA검사 결과값을 분석하였다.

2. 검사방법 및 분석 방법

동일한 검체를 사용하여 본원에서 사용하고 있는 CEA검사 키트와 타제조사 키트 3종류 (A사, B사, C사, D사)를 사용하여 결과값을 비교 분석 하였다 (Fig. 1). 검사에 사용된 검체는 본원 검사실 결과 확인 후 농도별 분류하여 냉동보관하였으며, 15일 이내에 비교검사를 시행하였다. 변인 통제를 위하여 검사는 하루에 실시하였다. 환자혈액에서 채취한 고농도의 검체는 생리식염수 및 희석용액으로 계단희석하여 검사하였으며, 정확한 결과를 산출하기 위해 고농도의 검체의 경우 반복측정을 하였다. CEA검사는 본원에서 사용하고 있는 자동화 장비 MASSIA (SHINJN MEDICS, KOREA)를 사용하여 분주하였고, 방사능 측정은 DREAM10 (SHINJN MEDICS, KOREA)를 사용하여 실시하였다.

3. 결과 분석

통계분석은 선형 회귀 분석을 실시하였고 SPSS를 사용하여 결정 계수 값을 확인하였다. 특정 CEA검사 결과데이터의 변화과정을 확인 후 hook effect의 가능성을 파악하여 분석하였다.

결 과

1. 평가

측정에 사용된 네가지 종류의 키트는 모두 참고치내에서 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 고농도 검체의 희석 검사에서는 사용된 네가지 종류 중 세 종류의 키트 (B, C, D사)가 hook effect를 보였다(Table 2).

Table 2. Observation of a high dose hook effect

	A	B	C	D
원액	>200	67.2	106.5	102.2
2배수 희석	>400	122	>700	195
4배수 희석	>800	362	>1400	>800
8배수 희석	>1600	>1440	>2800	>1600
16배수 희석	>3200	>2880	>5600	>3200
32배수 희석	>6400	>5760	>11200	>6400
64배수 희석	>12800	7536	17540	>12800
128배수 희석	14240	9560	18220	14960

2. 참고 범위내 결과 데이터 추이

참고 범위내의 검사 결과값은 네 종류의 키트 모두 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

Fig. 1. Comparison of reference range value among CEA Kits (A,B,C,D사).

3. 고농도 검체 결과 추이

참고 범위내의 검사 결과값은 네 종류의 키트 모두 유의한 차이가 없었지만 STD. 농도 이상의 데이터 값에서는 차이가 제조회사별 차이가 큰 것으로 보여진다(Fig. 2).

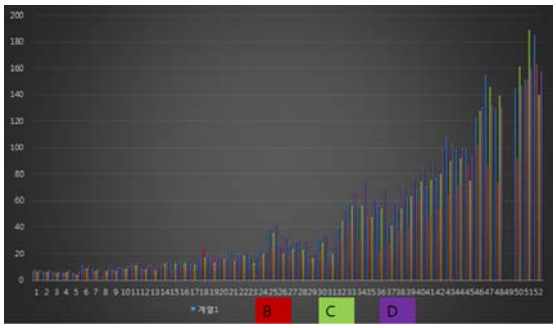

Fig. 2. Comparison of high concentration value among CEA Kits (A,B,C,D사).

4. 키트들 간의 회귀분석 그래프

A사 키트와 B사 키트 간의 선형 회귀분석에서 결정계수의 값이 r^2=0.9827 로서 두 키트간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

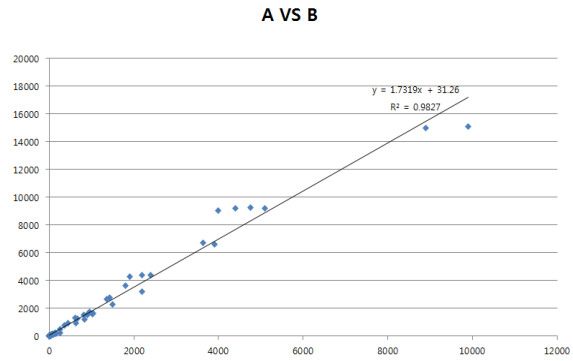

Fig. 3. Linear regression analysis between A kit and B kit.

A사 키트와 C사 키트 간의 선형 회귀분석에서 결정계수의 값이 결정계수의 값이 r^2=0.99 로서 두 키트간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 4).

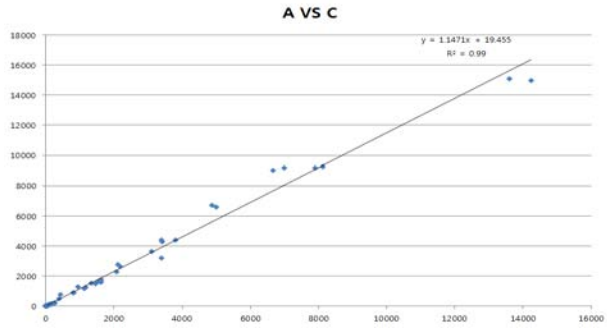

Fig. 4. Linear regression analysis between A kit and C kit.

A사 kit와 D사 kit 간에도 회귀분석 시 결정계수의 값이 r^2=0.9696 로서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

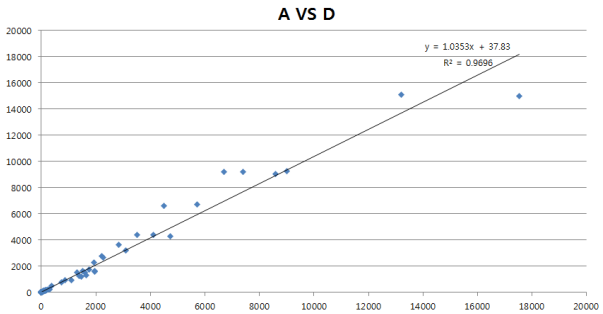

Fig. 5. Linear regression analysis between A kit and D kit.

고찰 및 결론

국내 서울소재의 대학병원에서 사용되고 있는 네 가지 종류의 CEA 키트들을 동일한 환자 검체를 사용하여 결과값을 비교하였다. 시험결과 참고 범위내의 결과값은 각 키트간에 상관관계가 높았고 유의한 차이가 없었지만 고농도 희석 검사에서는 세 종류의 검사 키트에서 hook effect가 일어나는 것을 확인 할 수 있었다.

본 논문을 통해 CEA검사 키트를 사용하여 검사결과를 판독할 경우 각 검사실에서 사용되는 키트의 제조사마다 고농도 검체에 대한 표준화된 희석검사 기준을 각각 확립하는 것이 후크효과 (hook effect)로 인한 검사결과 오류를 관리하는데 있어 중요하다는 결론을 도출할 수 있었다. 또한, 검사실별 환경 및 여건에 따라 각각 독립적인 표준화된 기준을 적용한다면 CEA검사를 비롯한 다양한 종양 표지자 검사에서 보다 정확한 정보의 제공이 가능할 것으로 사료 된다.

REFERENCE

1. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J *Exp Med.* 1965;122:467-481.
2. Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The Radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Natl Acad Sci USA* 1969;64:164-167.
3. Bagaria B, Sood S, Sharma R, Lalwani S. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis. *Cancer Biol Med.* 2013;10:148-157.
4. Stevens DP, Mackay IR Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. The Lancet 1973;2:1238-1239.