

# 보건예방사업을 위한 B형간염 표면항체 검사방법 비교

손혜숙, 이정너<sup>1)</sup>, 엄상화, 이종태, 전진호

인제대학교 의과대학 예방의학교실, 인제대학교 부산백병원 임상병리학과<sup>1)</sup>

## Comparison of Methods for the Detection of Anti-HBs for Hepatitis B Vaccination Program in Korea

Hae-Sook Sohn, Jeong-Nyeo Lee<sup>1)</sup>, Sang-Hwa Urm, Jong-Tae Lee, Jin-Ho Chun

Department of Preventive Medicine, Inje University  
Department of Clinical Pathology, Pusan Paik Hospital, Inje University<sup>1)</sup>

**Objectives :** The purpose of this study was to suggest a proper method for the detection of hepatitis B surface antibody(anti-HBs) in a screening program for hepatitis B vaccination.

**Methods :** Sensitivity, specificity and predictive values were compared between Immunochromatographic assay (ICA) and passive hemagglutination(PHA) in 978 subjects(565 males, 413 females, 19-78 years ranging in age, mean 46.5 years old). EIA was used as a standard method for the detection of HBsAb.

**Results :** Sensitivity in the detection of anti-HBs of PHA and ICA was 88.7% and 94.9%, specificity was 94.3% and 96.6%, negative predictive value was 96.5% and 98.0%, and positive predictive value

was 82.3% and 91.3%, respectively. False negative rate(11.3%) of PHA was higher than that(5.1%) of ICA. The higher the titer of anti-HBs in EIA was, the lower the false negative rate was. There was no false negative result in the cases with 101mIU/βc or more in EIA.

**Conclusion :** We suggest that ICA should be the choice of screening method in the detection of anti-HBs in Hepatitis B vaccination program.

Korean J Prev Med 2000;33(2):226-230

**Key Words:** Anti-HBs, Immunochromatographic assay(ICA), Passive hemagglutination(PHA)

## 서 론

사망통계에 의하면 우리 나라의 간질 환에 의한 사망률은 인구 10만명 당 26.1명(남자 41.9명, 여자 10.2명)으로 일본의 남자 18.4명, 여자 8.3명과 미국의 남자 13.0명, 여자 6.7명과 비교하여 높으며, 간암 사망률은 인구 10만명 당 21.2명으로 세계에서 가장 높아, 간질환은 중요한 보건문제 중 하나이다(통계청, 1996; WHO, 1997).

특히 B형 간염 보균자는 약 7%로 높

으며, B형간염 항원 양성의 경우 만성 간 질환으로 진행되는 경우가 높으며, 급, 만성 간질환자에서 B형간염 항원이 50-60%에서 검출되며, 간암에 의한 사망도 B형간염 항원 비보유자에 비하여 높은 것으로 알려져 있어(김정순 등, 1985; 천병렬 등, 1992; 서원태와 이승세, 1998; 전진호 등, 1999), 간질환의 관리에서 바이러스성 간염 관리가 중요한 의미를 지닌다.

우리나라의 B형 간염의 예방사업은 1984년 B형 간염 표면항원 및 항체 검사

를 '공무원 및 사립학교 교직원에 대한 건강진단'에 포함시켜 50세 미만 대상에서 실시하기 시작하여, 그 대상을 '직장 및 지역의료보험' 피보험자와 부양가족으로 확대하여 실시되었으며, 1996년 이후부터는 B형 간염 검사 결과에 따라 3차의 무료 예방접종을 '공무원 및 사립학교에 대한 건강진단'에서는 모든 예방접종대상자에 대하여, '직장 및 지역의료보험'에서는 조합에 따라 선택적으로 실시하고 있다.

1996년 공무원 및 사립학교 교직원에 대한 건강진단에서 실시한 B형 간염 표면항원 및 항체 검사자는 총 759,675명이며 그 중 예방접종 대상자는 413,788

명(54.5%)으로 공무원 및 사립학교 교직원, 직장의료보험과 지역의료보험이 통합될 경우 그 대상이 전체적으로 증가할 것으로 생각된다(의료보험관리공단, 1996).

현재 B형 간염 예방사업에서는 B형 간염 표면항원과 항체를 검출하기 위하여 혈구응집법(heamagglutination : RPHA와 PHA)을 사용하고 있다. 이 방법은 B형 간염 표면항원의 검출에서는 정확도가 높으나 표면항체 검출에서는 민감도가 낮아(위음성률이 높아) (김재식 등, 1981; 김현숙 등, 1985; 박병주, 1987; 홍경표와 김세중, 1987; Seizaburo et al., 1994; Seizaburo et al., 1995), B형 간염 예방사업을 위한 집단 검사에서 예방접종 대상자를 과대 평가하게 되어 경제적 손실과 함께 부적절한 예방접종을 유도하게 되므로, 집단 건강검진에서 사용하기에 적절한 B형 간염의 표면항체의 검출방법에 대한 검토가 필요할 것으로 생각된다.

일본에는 1996년 수동혈구응집법(passive heamagglutination, PHA)과 immunochromatographic assay(ICA)를 비교하여 B형 간염 표면항체 검출을 위하여 PHA보다 ICA방법이 더 적절하다는 보고가 있었다(Kumiko et al., 1996).

본 연구에서는 PHA과 ICA의 정확도와 예측도를 관찰하여 우리나라의 집단 건강검진에서 B형 간염 표면항체 검출을 위한 적절한 검사방법을 제안하고자 한다.

### 연구 방법

건강진단을 목적으로 부산지역 모병원을 방문한 일반 성인 중 특이한 임상 증후 및 증상이 없는 건강인 978명에 대하여 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)으로 B형 간염 표면항원 및 항체를 검사하고, PHA과 ICA로 B형 간염 표면항체를 검사하였다

효소면역검사는 microparticle enzyme immunoassay(MEIA) 방법을 이용하여 Abbott사의 AUSAB EIA kit를 사용하여 Axysm 장비(Abbott, IL, USA)로 측정하였고, PHA은 아산제약(주)의 ASAN-

Anti HBs kit를 사용하여 제조사에서 제시한대로 혈청을 microplate에서 5배, 10배, 20배로 단계적으로 희석한 다음 첨부된 dropper로 대조혈구와 감작혈구를 각각 해당 well에 25ul씩 떨어뜨린 다음 잘 혼합하여 실온에서 1시간 방치한 다음 판정하였다.

ICA법은 Genedia Anti-HBs Rapid kit (녹십자)을 사용하였는데 그 원리와 검사방법은 다음과 같다. 원리는 Sandwich 면역 검사법으로 고정상은 nitrocellulose strip을 사용하였으며, strip의 한 쪽 끝에는 gold conjugated monoclonal HBsAg이 부착되어 있어 혈청내의 B형간염 표면항체가 반응하여 복합체를 형성하게 되고, 형성된 복합체가 모세혈관 현상에 의하여 이동하여 goat anti-mouse IgG가 부착되어있는 부분에서 포착되어진다. 이 부위에서 gold가 축적되어지면 붉은 선으로 양성반응이 나타난다. 검사방법은 시험관에 약 100ul의 혈청을 떨어뜨린 다음 strip을 아래로 떨어뜨리고 약 30분간 실온에서 방치한 다음 결과를 판정하는

데 양성인 경우 대조선과 함께 두 개의 붉은 선이 나타나고 음성에서는 대조선에만 한 개의 붉은 선이 나타난다.

자료분석은 PC SAS(window version 6.12)를 이용하였으며, 민감도, 특이도 및 예측도를 계산하기 위한 참값으로는 EIA 결과를 사용하였으며, B형 간염 표면항체 양성은 B형 간염 표면항체 역가 11mIU/ml 이상으로 하였다.

### 결 과

EIA 시행결과 조사대상자의 B형 간염 표면항원 양성률은 4.5%였으며, 표면항체 양성률은 64.3%였다(표 1). B형 간염 표면항체 양성률은 남자가 65.8%, 여자가 62.2%로 여자가 조금 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 연령에 따른 B형 간염 표면항체 양성률은 연령이 증가할수록 유의하게 감소하였고(p < 0.05)(표 2), B형 간염 표면항체 역가도 연령이 증가할수록 낮게 관찰되었다(표 3). EIA에서 B형 간염 표면항체 양성자

**Table 1.** Positive Rate of HBsAg and anti-HBs by EIA\*, Pusan, 1998

HBsAg	anti-HBs	Number	%
Positive	Positive	0	0.0
Positive	Negative	44	4.5
Negative	Positive	629	64.3
Negative	Negative	305	31.2
Total		978	100.0

\* EIA : enzyme immunoassay

**Table 2.** Positive Rate of anti-HBs by Gender and Age Group by EIA\*, Pusan, 1998

	anti-HBs		Total	p-value
	Negative	Positive		
Gender				0.244†
Male	193(34.2)	372(65.8)	565(100.0)	
Female	156(37.8)	257(62.2)	413(100.0)	
Age group				0.033†
-29	16(33.3)	32(66.7)	48(100.0)	
30-39	79(29.5)	189(70.5)	268(100.0)	
40-49	102(35.1)	189(65.0)	291(100.0)	
50-59	92(38.8)	145(61.2)	237(100.0)	
60-	60(44.8)	74(55.2)	134(100.0)	
Total	349(35.7)	629(64.3)	978(100.0)	

† : Chi-Square test

‡ : Mantel-Haenzel Chi-Square

\* EIA : enzyme immunoassay

629명 중 PHA에서는 71명이 음성으로 관찰되어 위음성률이 11.3%였고, EIA결과 B형 간염 표면항체 역가에 따른 위음성률은 항체 역가 11-20mIU/ml에서 51%, 21-50mIU/ml에서 44.6%, 51-100mIU/ml에서 12.5%로 B형 간염 표면항체 역가가 낮을수록 위음성률이 높았으며, B형 간염 표면항체 역가 101mIU/ml 이상에서 위음성 예가 없었다(표 4).

ICA에서는 EIA결과 B형 간염 표면항체 양성자 629명 중 32명이 음성자로 위음성률이 5.1%였으며, B형 간염 표면항체 역가가 낮을수록 위음성률이 높았으나(11-20mIU/ml: 38.8%, 21-50mIU/ml: 12.2%, 51-100mIU/ml에서 4.2%) PHA에 비하여 위음성률이 낮았다. B형 간염 표면항체 역가가 101mIU/ml 이상에서는 PHA 결과와 마찬가지로 위음성 예가 없었다(표 5).

EIA을 참값으로 한 PHA과 ICA의 음성예측도, 양성예측도, 민감도와 특이도는 각각에서 음성예측도 96.5%과 98.0%, 양성예측도 82.3%와 91.3%, 민감도 88.7%와 94.9%, 특이도 94.3%와 96.6%로 ICA가 PHA에 비하여 정확도와 예측도가 높았다(표 6).

**고 찰**

우리나라에서 B형 간염은 질병자 및 보균자가 많으며, 중요한 사망원인인 만성간질환 및 간암과 관련이 있어, 만성 B형 간염을 제2종 법정전염병으로 관리하고 있다(김정순 등, 1985; 의료보험관리공단, 1996; 이준상, 1998). 전염성 질환의 일반적인 관리방법은 질병자 또는 보균자를 색출하여 질병 및 전파관리를 하거나, 미감염자를 대상으로 예방접종을 실시하는 것이다. 현재 우리나라에서는 B형 간염의 관리 방법으로 질병자 및 보균자 관리보다는 출생아 및 선별검사를 통한 미감염자에 대한 예방접종에 중점을 두고 있다. 예방접종을 전염성 질환 관리의 주요 방법으로 선택하여 시행할 때 예방접종자를 선별하기 위한 검사는 정확도가 높아야 한다. 현재 우리나라에서는 보

**Table 3. EIA\* Detection Level of anti-HBs Positive by Age Group<sup>†</sup>, Pusan, 1998**

EIA(mIU/ml) Age group	11-20	21-50	51-100	101-150	151-	Total
-29	2( 6.3)	3( 9.4)	6(18.8)	2( 6.3)	19(59.4)	32(100.0)
30-39	9( 4.8)	23(12.2)	17( 9.0)	15( 7.9)	125(66.1)	189(100.0)
40-49	18( 9.5)	22(11.6)	18( 9.5)	13( 6.9)	118(62.4)	189(100.0)
50-59	13( 9.0)	21(14.5)	8( 5.5)	5( 3.5)	98(67.6)	145(100.0)
60-	11(14.9)	15(20.3)	6( 8.1)	3( 4.1)	39(52.7)	74(100.0)
Total	53( 8.4)	84(13.4)	55( 8.7)	38( 6.0)	399(63.4)	629(100.0)

<sup>†</sup> : Mantel-Haenzel Chi-Square value=7.281, p-value=0.007  
\* EIA : enzyme immunoassay

**Table 4. Comparison between EIA\* and PHA\*\* for Detection of anti-HBs, Pusan, 1998**

EIA(mIU/ml)	PHA		Total
	Negative	Positive	
Negative	329(94.3)	20( 5.7)	349(100.0)
Positive	71(11.3)	558( 88.7)	629(100.0)
11-20	27(51.0)	26( 49.0)	53(100.0)
21-50	37(44.6)	47( 55.4)	84(100.0)
51-100	7(12.5)	48( 81.3)	55(100.0)
101-149	0( 0.0)	38(100.0)	38(100.0)
150-	0( 0.0)	339(100.0)	339(100.0)
Total	400(40.9)	578( 59.1)	978(100.0)

\* EIA : enzyme immunoassay      \*\* PHA : passive heamagglutination

**Table 5. Comparison between EIA\* and ICA\*\* for Detection of anti-HBs, Pusan, 1998**

EIA(mIU/ml)	ICA		Total
	Negative	Positive	
Negative	337( 96.6)	12( 3.4)	349(100.0)
Positive	32( 5.1)	597( 94.9)	629(100.0)
11-20	20( 38.8)	33( 61.2)	53(100.0)
21-50	10( 12.2)	74( 87.8)	84(100.0)
51-100	2( 4.2)	53( 95.8)	55(100.0)
101-149	0( 0.0)	38(100.0)	38(100.0)
150-	0( 0.0)	339(100.0)	339(100.0)
Total	369( 37.7)	609( 62.3)	978(100.0)

\* EIA : enzyme immunoassay      \*\* ICA: immunochromatographic assay

**Table 6. Validity and Predictive Values of PHA\* and ICA\*\*, Pusan, 1998**

	PHA	ICA
Negative predictive value	96.5	98.0
Positive predictive value	82.3	91.3
False negative	11.3	5.1
Sensitivity	88.7	94.9
Specificity	94.3	96.6

\* PHA : passive heamagglutination      \*\* ICA: immunochromatographic assay

건예방사업으로 실시하는 집단건강진단 면항원과 항체의 검사방법으로 혈구응집과 대부분의 기업의원에서는 B형간염 표 법(heamagglutination)을 사용하며, 종합

병원 및 대학병원에서는 진료자를 대상으로 B형 간염 표면항원과 항체 검사로 EIA를 주로 사용한다. 혈구응집법에 의한 B형 간염 표면항원 검사는 정확도가 높은 것으로 보고되고 있으나, 표면항체의 검사에서는 민감도가 낮아(김재식 등, 1981; 김현숙 등, 1985; 박병주, 1987; 홍경표와 김세종, 1987; Seizaburo et al., 1994; Seizaburo et al., 1995), 여러 가지 부정적인 결과를 초래할 수 있다. 예상되는 부정적 결과로는 첫째 PHA 결과 B형 간염 표면항체 위음성자는 불필요한 B형 간염 예방접종을 실시하게 하며, 둘째 많은 사람이 B형간염 검사를 정기적 신체 검사, 입사신검, 질병에 대한 진료 등의 이유로 수회 실시하게 되는데, 검사를 받는 의료기관 또는 검사의 종류에 따라 그 결과가 일치하지 않는 경우로 인하여 의료기관과 신체검사와 같은 의료행위 자체를 불신하게 되며, 셋째 정확한 결과를 얻기 위하여 B형 간염 검사만을 위하여 3차 병원을 이용하게 되는 경우이다.

과거에도 B형 간염 표면항체 검사방법으로 PHA의 적절성 여부에 대하여 검토한 연구결과가 다수 보고되었으나, 대체 검사법으로 선별검사를 위하여 사용하기에는 고가인 EIA 방법을 제시하거나 적절한 대체 검사법을 제안하고 있지 않아, 아직까지 집단선별검사에서 B형 간염 표면항체 검사를 위하여 PHA를 사용하고 있다(김현숙 등, 1985; 홍경표와 김세종, 1987).

일본에서는 B형 간염 표면항체 검출방법으로 PHA의 문제점을 지적하고, PHA와 ICA의 결과를 비교하여 B형 간염 표면항체 검출방법으로 ICA를 제안하는 연구가 보고되었다(Kumiko et al., 1996).

우리나라에서는 자체 생산되고 있는 B형 간염 표면항체 검사를 위한 ICA용 시약이 있으며, ICA가 PHA와 비교하여 시약비, 검사방법의 간편성 및 검사 시간에 큰 차이가 없음에도 불구하고 실제 널리 사용되고 있지 않다.

B형 간염 검사법 중 RIA법이 표준방법이나, 검사비가 고가이며, 검사법이 까다롭고 방사선동위원소 취급상의 문제점

등이 있어, 미국에서는 B형 간염 항원 및 항체의 선별검사로 EIA검사의 타당도를 검정한 보고가 있다. 이 보고에서는 B형 간염 표면 항원과 항체 각각의 EIA 민감도는 97.8%와 90.3%, 특이도는 97.9%와 96.0%로 매우 높아 B형간염 선별검사로 EIA를 추천하고 있다(McCready et al., 1991). 현재 우리나라에서도 EIA 검사법이 종합병원급에서 B형간염 항원 및 항체 검사를 위하여 널리 사용되고 있으며, 실제 사용이 가능하며, 검사법으로 타당도가 높은 EIA법을 표준검사법으로 사용하였다.

본 연구 결과 EIA 검사결과에 준한 PHA의 B형 간염 표면항체 위음성률은 11.3%로 1987년 EIA 검사결과와 비교한 23%보다는 낮았으나, 본 연구에서 관찰한 ICA의 위음성률인 5.0%보다는 2배 이상 높았다. 과거 연구결과와의 차이는 PHA 검사시약의 차이로 생각된다. PHA법에 사용되는 시약간의 B형 간염 표면항체 검출률은 1985년 김 등에 의하여 비교되었는데 연구결과 유의한 차이가 없었으며(김현숙 등, 1985), 본 연구에서 사용된 시약도 현재 시판 중인 시약들과 검출률에 차이가 없음을 연구 검체가 분석된 검사실의 정도관리 과정에서 확인하였다.

본 연구결과로 추산하면 1996년 실시한 공무원 및 사립학교 교직원에 대한 B형 간염 표면항체 검사결과 B형 간염 항체 음성자 413,788명 중 73,240명은 실제 B형 간염 표면항체 양성자로 불필요한 B형 간염 예방접종을 실시하였을 것이며, 보험공단이 통합될 경우 불필요한 예방접종자는 더 증가할 것으로 예상된다(의료보험관리공단, 1996).

ICA는 PHA와 비교하여 예측도, 특이도와 민감도가 모두 높고, 검사의 간편성, 검사시간 및 검사비에 차이가 나지 않으므로 B형 간염 예방접종자를 선별하기 위한 집단검진에서는 B형 간염 표면항체 검사방법으로 ICA를 사용하는 것이 타당한 것으로 생각된다.

## 요약 및 결론

B형 간염 관리를 위하여 시행되고 있는 보건예방사업을 위하여 적절한 B형 간염 표면항체 검출방법을 검토하기 위하여 건강진단을 목적으로 병원을 방문한 978명을 대상으로 EIA으로 B형 간염 표면항원 및 항체를 검사하고 그 결과를 참값으로 하여, PHA와 ICA의 B형 간염 표면항체 검사결과에 대한 각각의 민감도, 특이도, 예측도를 관찰하였다.

PHA은 현재 보건예방사업에서 B형간염 표면항체 검사법으로 사용되고 있으며 ICA는 PHA와 비교하여 검사의 간편성, 검사시간 및 검사비는 비슷한 방법이다. EIA을 참값으로 한 PHA와 ICA 각각의 음성예측도는 96.5%과 98.0%, 양성예측도는 82.3%와 91.3%, 민감도는 88.7%와 94.9%, 그리고 특이도는 94.3%와 96.6%로 ICA가 PHA에 비하여 정확도와 예측도가 높았다. PHA에서는 위음성률이 11.3%로, ICA에서의 위음성률이 5.1%보다 높았다.

PHA와 ICA 모두에서 B형 간염 표면항체 역가가 증가할수록 위음성률이 감소하였으며, 항체 역가 101mIU/ml이상에서 위음성 예는 없었다. ICA는 PHA와 비교하여 예측도, 특이도와 민감도가 모두 높으며, 검사방법의 간편성, 검사시간 및 검사비가 PHA와 비교하여 큰 차이가 없으므로 B형 간염 예방접종자를 선별하기 위한 보건예방사업에서는 B형 간염 표면항체검사 방법으로 ICA를 제안한다.

## 참고문헌

- 김재식, 최성만, 김경선, 김영태, 이진우, 이해숙, 배규옥, 김명중. RPHA법과 EIA법에 의한 HBsAg 검출률. 대한임상병리학회지 1981; 1: 17-21
- 김정순, 이원영, 이승욱, 윤희섭, 양숙자, 이두호, 김형철. 일부 농촌지역 주민의 HBsAg 및 Anti-HBs 양성률과 간기능검사 결과와의 상관성에 관한 연구. 한국역학회지 1985; 7(1): 16-27
- 김현숙, 권오현, 이상열. HBs 항원 및 Anti-HBs 항체 검출을 위한 RPHA 및 PHA법의 세가지 검사시약의 비교 검토. 대한임상병리학회

- 지 1985; 5(2): 497-503
- 박병주. B형 간염 바이러스 표면 항체 검출을 위한 Passive Hemagglutination(PHA) 방법의 정확도에 관한 연구. 예방의학회지 1987; 20(1): 114-119
- 서원태, 이승세. 한국 성인에서 B형 간염 바이러스 항원 및 항체 양성률과 C형 간염 바이러스 항체 양성률에 관한 고찰. 대한수혈학회지 1998; 9(2): 259-272
- 의료보험관리공단. 피보험자 건강진단 결과분석. 양우인쇄; 1996, 67-68쪽
- 이준상. 보건의약관계법규: 전염병예방법. 고려의학; 1998, 256쪽
- 전진호, 이종태, 손혜숙. 간효소치 증가로 정의된 만성간염의 관련인자. 한국역학회지 1999; 21(1): 53-63
- 천병렬, 이미경, 노윤경. 문헌분석에 의한 한국인의 B형 간염 바이러스 표면항원 양성률. 한국역학회지 1992; 14(1): 70-78
- 통계청. 사망원인 통계연보. 통계청; 1996, 66-77쪽
- 홍경표, 김세종. HBsAg 및 anti-HBs 검출에 있어 EIA법과 RPHA법 및 PHA법의 비교. 대한소화기병학회지 1987; 19(1): 129-133
- J.A. McCready, D. Morens, H.A. Fields, P.J. Coleman, M. Kane, G. Schatz. Evaluation of Enzyme Immunoassay(EIA) as a Screening Method for Hepatitis B Markers in an Open population. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 673-684
- Kumiko Sato, Satoshi Ichiyama, Yoshitsugu Inuma, Toshi Nada, Kaoru Shimokata, Nobuo Nakashima. Evaluation of Immunochromatographic Assay for Rapid Detection of Hepatitis B Surface Antigen and Antibody, Dainascreen HBsAg and Dainascreen Ausab. *J Clinical Microbiology* 1996; 34(6): 1420-1422
- Seizaburo Kashiwagi, Jun Hayashi, Akinori Noguchi, Koya Nakashima, Yasuhiro Kishihara. Evaluation of Immunochromatography Assay Technique for Detection of Hepatitis B Surface Antigen. *Kansenshogaku-Zasshi* 1994; 68(7): 916-922
- Seizaburo Kashiwagi, Jun Hayashi, Kyoji Kakuda, Kozaburo Yamaji, Kumiko Ueno, Yoshiki Tani. Evaluation of Immunochromatography Assay Technique for Detection of Antibody to Hepatitis B Surface Antigen. *Kansenshogaku-Zasshi* 1995; 69(3): 297-302
- WHO. 1996 World Health Statistics Annual. WHO; 1997.