Performance Evaluation of the HM-JACKarc Analyser for Fecal Occult Blood Test

Yumi Park, Qute Choi,
Gye Cheol Kwon, and
Sun Hoe Koo

Department of Laboratory
Medicine, Chungnam
National University College
of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Fecal occult blood tests have been widely used as a means of gastrointestinal bleeding and colorectal cancer screening. HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Japan) is a recently introduced automated fecal occult blood test analyser, which uses latex agglutination method. We evaluated the analytical performance of HM-JACKarc.

Methods: The linearity and precision for HM-JACKarc were evaluated according to the corresponding Clinical and Laboratory Standard Institute guidelines. The comparison study between HM-JACKarc and OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Japan) was done with stool specimens.

Results: The linearity was good ($R^2=0.999$) and the coefficients of variation of within-day precision and between-day precision were 5.2% and 4.9%, respectively, in low concentration and 2.7% each in high concentration. The concordance rate between HM-JACKarc and OC-SENSOR DIANA was 99.0% (198 out of 200).

Conclusions: HM-JACKarc showed excellent performance in linearity, precision, and comparison studies. Therefore, it appears to be a useful automated fecal occult blood test analyser.

(J Lab Med Qual Assur 2016;38:137-142)

Corresponding author:

Sun Hoe Koo

Department of Laboratory
Medicine, Chungnam National
University Hospital, Chungnam
National University College of
Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-
gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7798
Fax: +82-42-280-5365
E-mail: shkoo@cnu.ac.kr

Key Words: Fecal occult blood test, Colorectal neoplasms, HM-JACKarc

pISSN: 2384-2458
eISSN: 2288-7261

Received April 6, 2016, Revision received May 31, 2016, Accepted June 7, 2016

서론

대변잠혈검사(fecal occult blood test)는 대변 내 존재하는 혈액을 검출하여 소화기관 내의 출혈 여부를 확인하는 검사로, 대장암을 조기 발견하여 사망률을 감소시킬 수 있음이 증명된 검사이다[1-3]. 대변잠혈검사는 간단하고 비침습적이며 비용이 저렴하여 대장암의 선별검사로 널리 이용되고 있으며 크게 생화학적 방법과 면역화학적 방법으로 구분된다[1-4].

생화학적 방법인 guaiac법은 guaiac이 포함된 종이 산화 반응 시 청색으로 발색되는 것을 확인하여 대변 내 존재하는

혈색소의 가성과산화효소(pseudoperoxidase)의 활성을 측정하는 검사이다[4]. 이 방법은 과산화효소(peroxidase)를 포함하는 식이(붉은 고기, 홍당무 등)와 위장관 출혈을 유발할 수 있는 아스피린, nonsteroidal anti-inflammatory drug과 같은 약물에 의한 위양성 또는 비타민 C 복용에 의한 위음성 반응 등의 문제점이 있다[3]. 이러한 단점을 보완하기 위해 사람의 혈색소에 특이적인 항체를 이용하는 방법인 면역화학적 방법이 개발되었다.

면역화학적 방법을 이용한 검사는 식이제한이 필요 없고 생화학적 방법보다 민감도와 양성 예측도가 우수하여 최근에는

이를 이용한 자동화 대변잠혈검사가기가 보편화되고 있다[5-7].

대변잠혈검사의 면역화학적 방법 중 라텍스 응집법(latex agglutination)을 이용한 HM-JACK 시리즈는 헤모글로빈 항체를 흡착시킨 라텍스 입자와 대변에 존재하는 헤모글로빈 항원이 결합하면 응집반응이 나타나고, 이를 산란광으로 측정하여 헤모글로빈을 정량적으로 계산하는 자동화 대변잠혈검사가기이다. 최근 도입된 HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan)는 이전의 자동화 장비인 HM-JACK에 비해 조작적 성능, 검체 처리속도, 용기의 구조 등을 개선한 장비로 아직까지 국내에서 HM-JACKarc의 정확한 수행능에 대해 평가된 바가 없다. 이에 저자들은 200명 환자의 대변 검체를 이용하여 HM-JACKarc의 직선성, 정밀도 및 현재 충남대학교병원에서 대변잠혈검사에 사용 중인 OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan)와의 상관성을 비교 평가하였다.

재료 및 방법

1. 측정방법

제조사에서 공급하는 전용 채변용기의 채변봉을 사용하여 대변의 여러 부위를 채취 후 HM-JACKarc의 검체대에 장착하면 기기에서 다음의 과정이 자동으로 진행되었다. 기기가 검체보존액과 혼합된 대변 검체 1방울(20 μ L)을 흡인하여 완충액 190 μ L와 사람 HbA α 를 흡착시킨 라텍스 입자 현탁액 90 μ L를 첨가한다. 이후 대변 내 혈색소와 항인혈색소 항체를 감작시킨 라텍스 입자가 반응하여 응집반응이 일어나면 두 시점에서 산란강도의 차이를 측정하여 헤모글로빈의 농도로 산출한다. 측정 단위는 채변용기 중 혈색소 농도(ng/mL)이며 측정 가능범위는 7-400 ng/mL이다. 제조회사에서 권고한 cut-off 수치인 30 ng/mL 이상을 양성으로 판정하였다.

2. 직선성

제조사에서 공급하는 저농도 calibrator (26.0 ng/mL, EXTEL HEMO-AUTO HS Calibrator; Kyowa Medex Co.

Ltd.)와 고농도 calibrator (400.0 ng/mL, EXTEL HEMO-AUTO HS Calibrator; Kyowa Medex Co. Ltd.)를 각각 0:4, 1:3, 2:2, 3:1, 4:0의 비율로 단계적으로 혼합하여 5가지 농도의 검체를 만들고 각각 2회씩 반복하여 측정한 후 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) EP6-A에 따라 직선성(linearity)을 평가하였다[8].

3. 정밀도

제조사에서 공급하는 저농도 정도관리물질(정도관리 허용범위 22-32 ng/mL)과 고농도 정도관리물질(정도관리 허용범위 80-120 ng/mL)을 이용하여, 20일에 걸쳐 오전과 오후 각각 2차례씩 반복 측정하였다. CLSI EP5-A2에 따라 측정된 농도에 대한 결과값의 평균, 검사 내 정밀도(within-day precision), 검사일 간 정밀도(between-day precision) 및 총정밀도(total precision)의 변이계수를 각각 구하였다[9].

4. 상관성

2015년 8월부터 9월까지 대변잠혈검사가 의뢰되었던 200개

Fig. 1. Linearity of hemoglobin (Hb) concentration by HM-JACKarc.

Table 1. Precision for HM-JACKarc

	Mean $\pm$ SD (ng/mL)	CV (%)		
		Within-day	Between-day	Total
Low (n=80)	25.1 $\pm$ 1.8	5.2	4.9	7.1
High (n=80)	97.3 $\pm$ 3.7	2.7	2.7	3.8

The following test was used: HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan).

의 환자 검체를 대상으로, CLSI EP9-A2에 따라 2시간 안에 HM-JACKarc와 OC-SENSOR DIANA 장비로 두 차례 반복 측정하여 얻은 결과로 상관성(comparison)을 평가하였다 [10]. 두 장비의 검사결과가 불일치한 경우 대상 환자의 의무 기록을 후향적으로 검토하여 소화기계 출혈 가능성 여부를 확인하였다.

결과

1. 직선성

계단 희석한 5가지 농도의 검체를 반복 측정한 결과 혈색

Table 2. Comparison of fecal occult blood test results between HM-JACKarc and OC-SENSOR DIANA

	OC-SENSOR DIANA	
	(+)	(-)
HM-JACKarc (+)	40	1
HM-JACKarc (-)	1	158

The following fecal occult blood test was used: HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan) and OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan).

Table 3. Clinical diagnosis of two patients with discrepant results obtained from HM-JACKarc and OC-SENSOR DIANA (cut-off: 30 ng/mL for HM-JACKarc, 100 ng/mL for OC-SENSOR DIANA)

	Clinical diagnosis	HM-JACKarc (ng/mL)	OC-SENSOR DIANA (ng/mL)
Case 1	Liver cirrhosis Esophageal varix	37	29
Case 2	Alcoholic liver cirrhosis Gastric ulcer bleeding	11	191

The following fecal occult blood test was used: HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan) and OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan).

Table 4. Specifications of HM-JACKarc and OC-SENSOR DIANA

	HM-JACKarc	OC-SENSOR DIANA
Analysis method	Polyclonal antibodies, latex immunoturbidimetry	Polyclonal antibodies, latex immunoturbidimetry
Reagent	Extel Hemo-Auto HS Latex	OC-SENSOR DIANA
Throughput (samples/hr)	200	500
Measurement range (ng/mL)	7–400	50–1,000
Sample mass (mg)	2	10
Buffer volume (mL)	2	2
Cut-off (ng/mL)	30	100
Linearity (0–500 µg/g)	$y=1.20x-3.64$, $R^2=0.996$	$y=1.48x-2.73$, $R^2=0.996$
Precision CV % (5–400 µg/g)	0.7–5.3	2.0–27.2

The following fecal occult blood test was used: HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Tokyo, Japan) and OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan).

소 농도의 평균값은 각각 405.5 ng/mL, 302 ng/mL, 209.5 ng/mL, 115.5 ng/mL, 25 ng/mL였으며, 26.0–400.0 ng/mL 농도범위 안에서 우수한 직선성을 보였다($y=1.013x-4.348$, $R^2=0.999$) (Fig. 1).

2. 정밀도

20일간 저농도와 고농도 표준물질을 사용하여 측정한 검사 내 정밀도, 검사일 간 정밀도의 변이계수는 각각 5.2%, 2.7%와 4.9%, 2.7%였고 총 변이계수는 7.1%, 3.8%였다(Table 1).

3. 상관성

200개의 검체를 대상으로 시행한 검사에서 40검체는 두 장비에서 모두 양성을 나타내었고, 158검체는 두 장비에서 모두 음성결과를 나타내 총 200검체 중 198검체(99.0%)에서 일치된 결과를 나타내었다(Table 2). 장비 간 불일치는 200검체 중 두 검체(1%)에서 관찰되었는데, 한 검체는 HM-JACKarc에서만 양성결과를 나타내었고, 간경화의 기저질환을 가진 환자의 검체였다. 다른 한 검체는 OC-SENSOR DIANA에서만 양성결과를 나타내었고, 위궤양에 의한 출혈을 보인 환자의 검체였다(Table 3).

고찰

대장암은 우리나라에서 3번째로 발생이 많은 암으로 1999년 이후 발생률이 매년 증가하고 있으나 조기 발견하여 치료하면 생존율이 높아 대장암의 조기발견을 위한 선별검사의 중요성은 점차 커지고 있다[11,12]. 대변잠혈검사는 대장암의 조기검사방법으로 가장 쉽고 흔히 사용되는 검사방법으로 전통적으로 guaiac 방법이 많이 이용되었으나 최근에는 정확도를 높일 수 있는 면역화학적 검사방법이 주로 이용되고 있다[5].

본 연구에서 저자들이 평가한 자동화 대변잠혈검사기기 HM-JACKarc는 본원에서 사용 중인 OC-SENSOR DIANA와 동일하게 면역화학적 방법을 이용하여 대변잠혈을 검사하는 기기로서 직선성 및 정밀도 평가에서 양호한 성적을 나타내었다는 보고가 있다(Table 4) [13]. 하지만 아직 국내에서는 평가된 적이 없기에 본 연구에서 환자 검체를 이용하여 직선성, 정밀도 및 상관성을 평가하였다.

직선성 평가에서 HM-JACKarc의 측정범위인 7-400 ng/mL에서의 결정계수는 $R^2=0.999$ 로 우수한 직선성을 보여주었다. 이는 Carroll 등[13]이 0-500 µg/g과 0-120 µg/g의 범위에서 각각 평가한 직선성의 결정계수 $R^2=0.996$, $R^2=0.998$ 과 유사하였다.

정밀도검사에서 저농도와 고농도 표준물질을 사용해 20일간 측정된 검사 간 정밀도의 변이계수는 각각 5.2%, 2.7%, 검사일 간 정밀도는 각각 4.9%, 2.7%였고 총 변이계수는 7.1%, 3.8%였다. 저농도의 변이계수가 고농도에 비해 조금 더 높았지만 이는 예측 가능한 결과로 변이계수가 10% 이하이면 임상검사실에서 사용하기에는 크게 문제가 없을 것으로 판단되었다. Carroll 등[13]은 면역화학적 방법을 이용한 여러 대변잠혈검사기기의 정밀도 비교평가에서 HM-JACKarc가 5-400 µg/g의 측정범위에서 모든 변이계수가 6% 미만으로 그 중 가장 우수한 정밀도를 나타낸다고 보고하였다.

상관성 평가를 위해 동일한 200개의 검체를 기준장비인 OC-SENSOR DIANA와 HM-JACKarc에서 각각 평가하여 비교한 결과, 두 기기 모두에서 음성을 나타낸 검체는 158개, 두 기기 모두에서 양성을 나타낸 검체는 40개로 99.0% (198/200)의 일치율을 보였으며, 총 2검체에서 불일치 결과를 보였다. 불일치 결과를 나타낸 검체 중 HM-JACKarc에서만 양성결과를 나타낸 case 1의 경우, 80세 남자로 철결핍성 빈혈을 진단받고 원인 평가 위해 시행한 computed tomography에서 간경화와 위내시경에서 식도정맥류가 발견된 환자였다. OC-SENSOR DIANA에서만 양성결과를 나타낸 case 2의 경우, 알코올성 간경화의 기저질환이 있는 55세 남자로 위궤양

에 의한 출혈로 내시경적 지혈술을 시행한 병력이 있는 환자였다. 동일한 환자 검체에서 이런 상이한 결과가 나타나는 것은 HM-JACKarc의 경우 2 mg의 극히 소량의 대변 검체를 사용하기 때문에 적은 양의 검체에도 민감하지만, 저농도 양성검체의 경우 대변 검체가 균일하지 않고 검체의 성상이나 채취부위에 따라 포함된 혈액의 양이 다를 수 있기 때문에 동일한 검체라도 위음성의 결과가 나올 수 있다는 것으로 설명할 수 있겠다. Horiuchi 등[14]은 검체 성상에 따라 동일 검체, 동일 장비에서의 결과값이 달라질 수 있음을 보고하여 검체 채취과정의 중요성을 설명하였다. 따라서 정확한 결과를 얻기 위해 적정량의 변을 균일하게 채취하는 방법을 검사자가 숙지하는 것이 필요하겠다.

이 연구의 제한점은 환자기록에 의존하여 병력을 조사하고 환자에 대한 추가적인 검사를 실시하지 않아 소화기계 출혈 여부가 부정확할 수 있다는 점과 두 장비에서 다른 결과를 보이는 경우 한정된 검체의 양으로 인해 재검증을 하지 못하였다는 점이다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 서로 상이한 결과를 보이는 검체의 재검사 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 HM-JACKarc는 직선성, 정밀도 및 기존 장비와의 상관성이 우수하여 임상검사실에서 대변잠혈검사기기로서 사용하기에 유용할 것으로 생각되었다.

REFERENCES

1. 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.
2. Park DI. The significance of fecal immunochemical test in National Cancer Screening Program. *Intest Res* 2010;8:200-1.
3. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;289:1288-96.
4. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015;64:1327-37.
5. Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, Nicolas D, Moreno SG, Jimenez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests

- for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol* 2010; 45:703-12.
6. 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.
7. Wilkins T, Reynolds PL. Colorectal cancer: a summary of the evidence for screening and prevention. *Am Fam Physician* 2008;78:1385-92.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedure: a statistical approach: approved guideline. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods: approved guideline. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples: approved guidelines. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
11. National Cancer Center, National Cancer Information Center. Cancer incidence rate. http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040104000000 (Accessed March 2, 2016).
12. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:659-69.
13. Carroll M, Piggott C, Pearson S, Seaman H, Halloran S. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford: Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC), 2013.
14. 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 J* 2003;28:40-6.

대변잠혈검사기기 HM-JACKarc의 검사성능평가

박유미 • 최규태 • 권계철 • 구선희

충남대학교 의과대학 진단검사의학교실

배경: 대변 내 잠혈 검사는 소화기계 출혈 및 대장암의 선별검사에 널리 이용되고 있다. 최근 도입된 HM-JACKarc (Kyowa Medex Co. Ltd, Japan)는 라텍스 응집법을 이용한 자동화 대변잠혈검사기 기이다. 이에 본 연구에서는 HM-JACKarc의 수행능을 평가하였다.

방법: Clinical and Laboratory Standard Institute 지침에 근거하여 HM-JACKarc의 직선성, 정밀도를 평가하였다. 또한 200개의 대변 검체를 이용하여 OC-SENSOR DIANA (Eiken Chemical Co. Ltd., Japan)와의 상관성을 평가하였다.

결과: HM-JACKarc은 우수한 직선성($R^2=0.999$)을 보였으며 저농도와 고농도 물질에서 검사 간, 검사일 간 정밀도의 변이계수는 각각 5.2%, 4.9%와 2.7%, 2.7%였다. HM-JACKarc와 OC-SENSOR DIANA의 일치율은 99.0% (198/200)였다.

결론: HM-JACKarc는 정밀도, 직선성 및 기존 장비와의 상관성이 우수하여 자동화 대변잠혈검사기 기로서 유용할 것으로 판단되었다.

(J Lab Med Qual Assur 2016;38:137-142)

교신저자: 구선희

우)35015 대전시 중구 문화로 282, 충남대학교 의과대학 충남대학교병원 진단검사의학과

Tel: 042)280-7798, Fax: 042)280-5365, E-mail: shkoo@cnu.ac.kr