

자동 혈구분석기(XE-2100)를 이용한 WBC 과다측정의 확인방법 및 사례 분석

Methodology and Case Analysis of the Erroneously High Counts in Automated Hematology Analyzer(XE-2100) using WBC

조영국*, 동경래**

광양보건대학 임상병리과*, 광주보건대학 방사선과**

Young-Kuk Cho(TERAN2004@paran.com)*, Kyung-Rae Dong(krdong@hanmail.net)**

요약

2007년 1월부터 8월까지의 8개월 동안 삼성서울병원에서 병동 및 외래에서 의뢰된 전 혈구검사 검체를 대상으로 하여 S사의 자동혈액장비의 4 Diff channel과 WBC channel의 결과 비교를 통해 총 백혈구의 과다측정 여부를 판단하였다. 장기적 임상치료를 받는 환자 중 8개월간의 백혈구 수 비교를 통해 over count라고 판단된 증례는 총 25건이었다. 해당 검체와 동일한 날짜에 실시한 생화학적 검사 중 간 기능(liver function test)의 지표가 되는 AST와 ALT에서 정상범위를 벗어나는 경우가 전체 환자의 68%였으며, 총 빌리루빈 범위도 전체 검체 중 60%가 허용범위를 넘는 결과를 보였다. 백혈구가 과다 측정된 시점에 환자의 임상정보 결과 Cephalosporin계 4세대 항생제인 cefepime을 98%의 환자들이 투여 받은 상태에 있었다. 백혈구 과다측정은 하나의 원인보다 다양한 원인들이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 사료된다.

■ 중심어 : | CBC | 백혈구 | AST | ALT | Cefepime |

Abstract

During an 8 month period from January to August 2007, complete blood count (CBC) samples were taken from various wards and from the outpatient department at Samsung Medical Center. In order to determine whether or not the total white blood cells were over counted, results were obtained from both the 4Diff/channel and the white blood cell channel from the automated blood analysis equipment from S company for comparison. Among patients who were on long term treatments, the number of cases determined to be over counted by comparing the WBC counts during this 8 month period was 25. Clinical chemistry tests were also conducted on the same day on the 25 samples taken. 68% of the patients showed to exceed normal range of aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) indicating abnormal liver function, and the total bilirubin range were also in excess in 60% of the total samples taken. Further clinical information which was obtained from the patients showed 98% of the patients were administered with cefepime which is the 4th generation cephalosporin at the time when the WBC were over counted. It is assumed that a multiple of factors investigated caused the over count of the WBC rather than a single factor.

■ keyword : | CBC | WBC | AST | ALT | Cefepime |

I. 서론

자동 혈구 분석 장비인 XE-2100(Sysmex corporation, Kobe, Japan)를 이용한 혈구 분석 시 백혈구(WBC, White Blood Cell) 수와 이를 바탕으로 산출되는 절대호중구 수(ANC, Absolute Neutrophil Counts)는 비정상적으로 증가되거나 감소된 경우 혈액학적 질환이나 면역결핍상태 등을 판단하는 주요인자로 임상적으로 환자 치료에 있어 중요한 검사항목이다[1]. 특히 절대호중구 수는 환자의 임상치료에 절대적으로 영향을 미치므로 보다 정확한 WBC수의 계산이 요구된다. 절대호중구 수 계산은 장비에서 측정되어지는 WBC 수 \times 호중구 수(%)이며[2][3], 절대호중구 수를 임상에서 활용하기 위한 임상적 판단 기준은 절대호중구수가 500이하로 감소하면 감염의 위험성이 증가하고, 절대호중구 수의 보고결과가 500이하인 경우는 환자의 면역기능이 저하된 것으로 판단하며, 500이상의 수치를 나타내는 경우는 면역력 회복 단계, ANC가 1000이상 되면 면역력을 어느 정도 회복한 것으로 판단한다[4]. 환자의 절대호중구 수는 장비상의 계산되는 WBC의 수에 따라 변화될 수 있으므로 장비상의 측정되어지는 WBC의 계산이 무엇보다 중요하다. WBC의 수적인 증가는 환자의 임상적인 병변을 통한 정상적인 증가 이외에 WBC 측정 자동화 장비에 의한 과 측정 되는 경우가 임상에서 빈번히 발생함으로써 환자상태 판정에 치명적인 오류를 발생하고 있다[5][6]. WBC 수는 환자의 면역 상태를 판단하고 임상치료를 결정할 수 있는 중요한 요소로 활용되므로, 임상에서 WBC수가 과다측정되었던 환자 검체 분석 분포도 histogram과 WBC 감별의 수작업을 통해 과 측정의 내부 판단 기준을 설정하였다. 또한 과다측정 검체의 증례 등을 모아 그 양상을 판단하고 환자의 임상정보를 통해 검사장비상에서 WBC 수 과다 측정의 원인들을 찾고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

2007년 1월부터 8월까지의 8개월 동안 삼성서울병원 혈액종양내과 및 소아암 병동에서 의뢰된 CBC 검체 중 임상으로부터 재검사요청 받고, 다시 검사한 결과 WBC 과다 측정을 최종 확인된 25검체를 대상으로 하였으며, 과다 측정된 25검체의 원인 분석 및 과다 측정 원인을 검사과정에서 확인할 수 있는 방법 등을 조사하였다. 해당 검사실에서 6개월 동안 WBC 과다 측정으로 인해 임상적으로 보고사례는 총 25건에 불과하였지만, 검사과정에서 실제 과다 측정의 발생건수는 훨씬 많은 건수가 발생한 것으로 판단하였다. WBC 과다 측정 대상 환자들에게서 공통점은 원내 입원환자들로 정기적인 임상치료를 받고 있었으며, 환자 평균 연령은 15세 이하가 많았다. 또한 대상 환자들 모두 면역력이 저하된 상태로 면역력 감소로 인한 감염 예방을 위해 특정 항생제를 일정기간 투여 받고 있었으며, 환자의 20%는 골수이식 후 무균실에서 회복중인 상태에 있었다. WBC수가 과다 측정된 릫수는 본원의 경우 확인된 경우만 월평균 3~4건이 발생 하였으나, 대상 환자들의 WBC수가 평균 $1.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ 개 이하의 낮은 수치를 보임으로 일부 검사실에서 확인하지 못한 사례도 있었다.

2. 연구방법

WBC 수에 대한 과다 측정의 확인방법은 검사실 환경에 맞게 네 가지 별도 내부기준을 설정하였다. 첫 번째로 혈구 분석 장비인 XE-2100이 가지고 있는 2개 분석 channel을 통한 측정되어지는 WBC 수를 비교하였으며, WBC 측정 시 관찰되는 histogram과 XE-2100에서 WBC분석 시 발생하는 suspect flags message(Q-Flag)를 조사하였다. 또한 CBC & differential count를 시행한 후 Blood film을 제작하여 Wright-Giemsa 염색법(Diff-Quick stain : Sysmex Corporation, Kobe, Japan)으로 염색하였다. 제작된 blood film은 네 사람에게 의해 광학현미경 1,000배의 배율로 각각 20시약을 관찰하여 계수된 평균치를 비교하였으며, 마지막으로 결과를 보고를 위한 전산프로그램을 통해 환자의 과거 검사 결과와 당일결과에 대한 백혈구의 수적인 비교를 통해 과다 측정을 예측할 수 있도록 하였다.

III. 결 과

1 WBC 과다측정의 확인 방법

1.1 XE-2100분석 channel간 WBC수 비교

자동혈구 분석기 XE-2100은 WBC 측정 시 WBC 및 호염기구 WBC/BASO channel과 4 Diffe channel이 있으며, 각 channel을 통해 WBC 수적인 결과를 비교분석할 수 있는 것이 자동혈구분석기인 XE-2100의 큰 장점으로 이용된다. 두 channel 결과 중 임상환자의 WBC수로 보고 되는 것은 WBC/BASO channel의 측정값이다. WBC/BASO channel에서의 WBC측정원리는 산성용혈성의 시약인 Stromatolyzer-FBII(Sysmex corporation, Kobe, Japan)에 의해서 먼저 적혈구 성분을 용혈 시킴으로써 용혈 되지 않고 남아있는 세포들은 모두 WBC로 계산되며, 일부 호염기구는 탈 과립이 선택적으로 억제된다. 산성시약은 용혈성이 강하여 혈소판 응집의 영향을 받지 않고서도 WBC 수 측정이 가능하다. 산성시약에 의한 용혈 후 남은 세포들은 반도체 레이저를

이용하여 유세포 분석 flow cytometry법으로 발생하는 전방과 측방 산란광을 이용하여 WBC를 측정한다[그림 1]. XE-2100의 WBC측정의 또 다른 channel인 WBC/4Diff channel에서는 산성용혈시약인 Stromatolyzer-4DL (Sysmex corporation, Kobe, Japan)이 적혈구를 용혈한 후 동시에 WBC 세포막에도 작용하여 색소가 투과 가능하도록 세포막에 손상을 준다. 또한 혼합 첨가된 염색시약인 Stromatolyzer-4DS (Sysmex corporation, Kobe, Japan)에 의해 WBC 세포막에 손상된 부분을 통하여 색소가 세포내부로 진입하게 되고, 세포내 DNA, RNA성분을 염색한다. 이렇게 반응한 검체를 반도체 레이저를 이용한 flow cytometry에서 측정하여 측방산란광과 측방형광의 정보를 검출하는 것으로서 4 diffe 분포도 scattergram을 얻는다.

이 scattergram을 해석하는 것에 의해 림프구(lymphocyte), 단구(monocyte), 호산구(eosinophil), 과립구(granulocyte)인 호중구(neutrophil)와 호염기구

표 1. WBC count between automated hematology analyzers

(unit: $\times 10^3/\mu\text{l}$)

XE-2100 (WBC/ 4 Diffe channel)	XE-2100 (WBC/BASO channel)	G automated hematology analyzer	A automated hematology analyzer
0.02	0.29	0.3	0.30
0.06	5.53	5.9	5.61
0.51	2.49	2.6	2.51
0.21	2.77	2.9	2.75
0.55	3.40	3.5	3.43
0.15	3.27	3.4	3.30
0.08	0.83	1.1	0.91
0.01	1.69	1.7	1.70
0.20	3.97	4.0	3.99
0.45	3.59	3.7	3.60
0.11	4.20	4.4	4.21
0.04	3.80	4.0	3.82
0.04	0.38	1.0	0.35
0.05	0.23	0.5	0.30
0.04	0.10	0.2	0.11
0.02	0.09	0.1	0.10
0.02	0.18	0.2	0.20
0.04	0.09	0.1	0.10
0.06	0.17	0.2	0.17
0.04	0.37	0.5	0.39
0.06	1.76	2.1	1.81
0.19	1.20	1.3	1.19
0.03	2.35	2.5	2.30
0.94	1.05	1.1	1.10
0.85	1.12	1.2	1.12

(basophil)의 4 diffe 세포를 구분 할 수 있으며, 단일 검사항목 중 WBC 수만을 보다 정확하게 측정할 수는 channel이다. 다음에서 보여 지는 것은 XE-2100 두개의 Channel을 통해 측정되는 WBC수와 다른 자동 혈구 분석 장비 간 WBC 측정수를 비교하였다[그림 2]. 분석을 위한 비교 검체는 WBC 수가 과다측정 확인된 25명의 환자 검체를 대상으로 하였으며 [표 1], 동일검체를 각기 다른 자동화장비에 검사한 결과이다.

1.2 검체별 histogram 분석

검사 시 XE-2100 분석 장비는 검체별로 해당 histogram

존재하고 이를 통해 WBC가 과다측정된 것을 검사자가 확인 할 수 있다. WBC histogram에서 그래프의 끝이 회색을 띄고 그래프의 형태가 정규분포형태를 보이지 않는 현상을 25검체 모두 확인하였다. 결과적으로 histogram에서 다음의 설명한 특징이 발생하는 검체는 WBC수의 과다측정이 발생한 검체이다[그림 3]. 그러나 histogram을 활용한 과다측정의 확인 방법은 모든 검체를 검사 시 마다 검사자가 자동 혈구분석 장비에서 산출되는 histogram을 확인하여야 함으로 업무처리과 정에서 검사에 많은 시간이 소요될 수 있다.

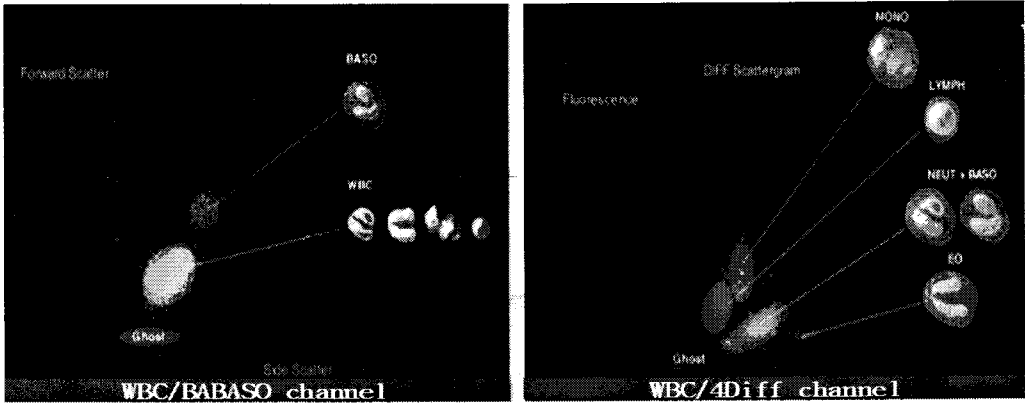


그림 1. Principle of WBC measurement in WBC/BASO and WBC/4Diffe channel

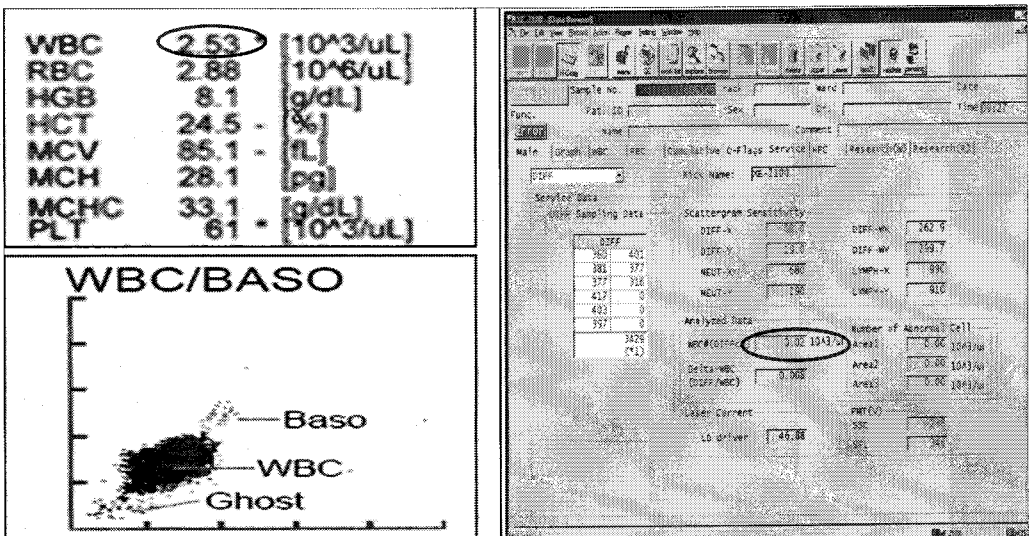


그림 2. Comparative results of WBC/BASO and WBC/4Diffe channel

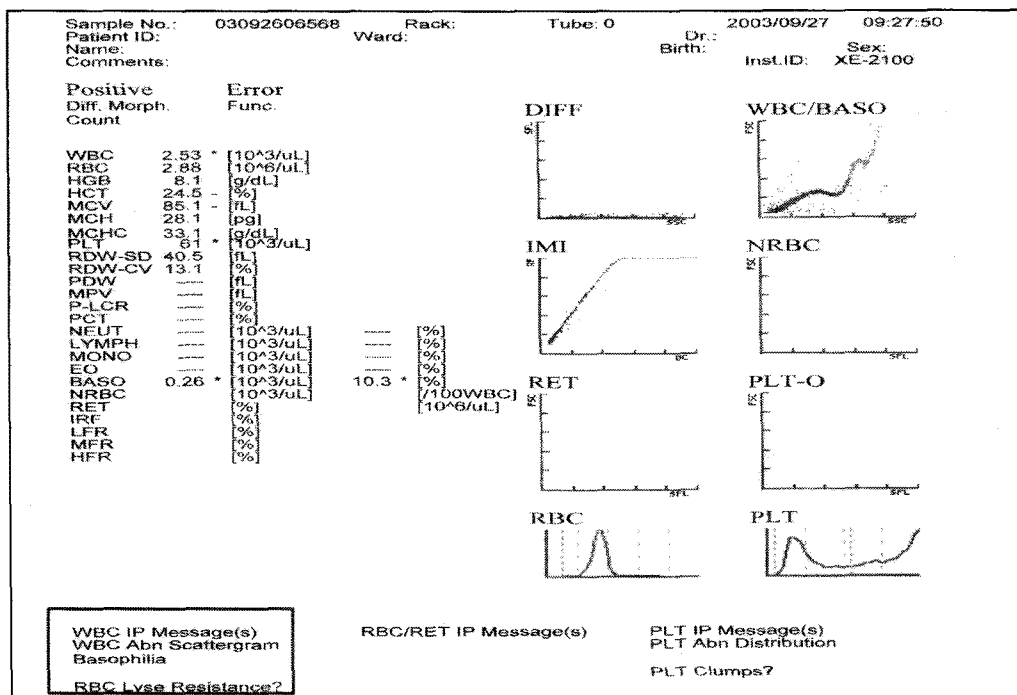


그림 3. XE-2100 histogram in WBC/BASO channel

1.3 검체별 suspect flags message 분석

혈액분석 검체의 경우 XE-2100 분석 장비에서는 분석검체마다 histogram과 같이 검사 상에서 발생하는 예상 경고치를 제시하여준다(그림 4).

이것을 “suspect flags message”라 하는데 XE-2100에서 WBC 과다측정 시 제공되는 suspect flags message 종류로는 “WBC over count”, “ghost RBC” 및 “RBC lyse resistance”등의 비정상 message가 출현하였다. 문제가 된 25검체 경우 이중” RBC lyse resistance”라는 message를 보이는 검체는 23검체였으며, 나머지 2검체에서는 “ghost RBC” 라는 flag message를 얻을 수 있었다. 측정되는 WBC수가 수적인 이상변화를 나타내는 경우 분석 장비 상 출현하는 flag message와 관련하여 과다측정의 경우를 확인할 수 있었다. 그러나 suspect flags message를 활용한 과다측정의 확인 방법은 검사실별로 설정된 자동분석 장비의 기준 값에 따라 suspect flags message의 출현유무가 달라 질수 있으므로 각 검사실에서는 많은 CBC검체분석을 통해 자동 분석 장비의 최적의 측정 기준 값을 설정할 필요성이 있다.

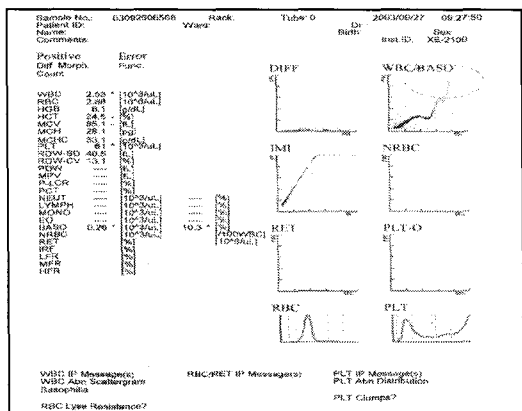


그림 4. XE-2100 suspect flags message in WBC/BASO channel

1.4 Wright-Geimsa stain의한 수기법 비교

XE-2100에서 WBC수 과다측정으로 확인된 환자의 검체를 도말한 후 Wright-Geimsa 염색을 하여 해당 환자의 WBC 수를 수기법으로 계측하였다. WBC 과다측정이 의심되는 25건의 검체를 대상으로, 4명의 현미경 관찰자의 WBC 수를 비교하였으며, 이용되는 수적비교는 검사실에서 많은 현미경적 분석 경험을 바탕으로 자체내부 기준을 설정하였다. 과다측정 유무를 확인하기 위해 광학현미경의 1000배 유침렌즈를 이용하여 20시야를 관찰한 후 관찰자 4명의 WBC수를 계측 평균을 구하였다. 1000배의 유침렌즈 하에서 관찰되는 WBC수에 따라 0~5개는 L (low), 5~10개는 M (medium), 10 이상 H (high)로 별도로 구분하여 자동혈구 분석 장비와의 수를 비교하였다. 현미경을 이용한 수작업결과를 비교한 결과 자동혈구 분석 장비에서 측정된 값과 정확한 결과 값이 일치할 수는 없었으며, 수작업의 비교를 통해 얻은 결과는 수작업 분석을 통한 해당 환자의 WBC수는 WBC/BASO channel에서 얻은 결과보다

WBC/4 diff channel에서 얻은 결과와 더 상관성이 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다[표 2]. 이것으로 임상에 보고된 환자별 WBC 수는 과다측정 되었음을 구체적으로 확인하였다.

1.5 과거검사결과 비교

과다 측정된 환자들의 본원에 입원중인 혈액종양내과와 소아암 환자들로서 정기적으로 CBC검사를 실시하여 환자의 면역상태를 파악하고 있다. 그러므로 계속적으로 발생하는 환자 결과에 대해 컴퓨터시스템을 활용하여 누적된 결과와 당일결과를 쉽게 비교함으로써 결과에 대한 변화추이를 짐작할 수 있으며, 비교과정에서 과거의 결과와 상이한 결과가 산출되면 재검사를 실시하여 환자의 결과보고에 대한 오류를 방지할 수 있었다[그림 5]. 환자의 WBC누적결과를 당일의 결과와 비교함으로써 과다측정을 확인 할 수 있다. 검사결과와 변화가 상이한 경우는 해당 환자의 입원병실의 임상사와 통화 하여 환자검사결과에 영향을 줄 수 있는 인

표 2. Comparison of manual counting number and automatic analyser XE-2100 about WBC

XE-2100(unit: $\times 10^3/\mu l$) (WBC/ 4 Diffe channel)	Correlation coefficient	XE-2100(unit: $\times 10^3/\mu l$) (WBC/Baso channel)	Correlation coefficient	Light Microscope Manual counting number($\times 100$)
0.02	r=0.70	0.29	r=0.432	L*(2.3)
0.06		5.53		L(2.0)
0.51		2.49		M(6.1)
0.21		2.77		M(5.3)
0.55		3.40		M(5.0)
0.15		3.27		L(3.0)
0.08		0.83		L(2.2)
0.01		1.69		L(1.0)
0.20		3.97		M(5.2)
0.45		3.59		M(6.0)
0.11		4.20		M(5.0)
0.04		3.80		L(1.0)
0.04		0.38		L(1.2)
0.05		0.23		L(1.0)
0.04		0.10		L(2.0)
0.02		0.09		L(1.0)
0.02		0.18		L(1.0)
0.04		0.09		L(1.0)
0.06		0.17		L(1.5)
0.04		0.37		L(2.0)
0.06		1.76		L(3.0)
0.19		1.20		M(5.0)
0.03		2.35		L(2.2)
0.94		1.05		M(6.0)
0.85		1.12		M(5.5)

*() = WBC Manual counting number by Light Microscop

검사명	결과	단위	과거검사일	검사결과	단위
RBC Count, Blood	2.62	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.54	$\times 10^9 / \mu l$
Hemoglobin, Blood	8.0	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.49	$\times 10^9 / \mu l$
Hematocrit, Blood	24.4	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.53	$\times 10^9 / \mu l$
MCV	93.1	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.63	$\times 10^9 / \mu l$
MCH	30.5	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.43	$\times 10^9 / \mu l$
MCHC	32.8	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.23	$\times 10^9 / \mu l$
Platelets, EDTA	15	$\times 10^9 / \mu l$	2007-08-09	0.21	$\times 10^9 / \mu l$
				0.18	$\times 10^9 / \mu l$

그림 5. Comparison of accumulation data and present data

자에 대해 정보 공유가 필요하며, 현재 모든 임상 검사실은 결과보고에 대해 전산화 시스템을 갖추고 있으므로 과거결과에 비교분석이 가능하다.

의간기능과 관련된 검사항목들을 조사하였으며, 환자의 연령과 성별, 해당 환자들에게 투여된 항생제의 종류와 양 및 횟수를 비교하였다[그림 3][그림 4].

2. 과다 측정의 원인 분석

WBC 과다측정 원인을 찾고자 25명 환자들에 대한 임상정보들을 조사하였다. WBC 과다측정 된 환자들에 대하여 동일 시간대 의뢰된 임상화학 검사 중에서 환자

2.1 성별 및 연령과 관련성

WBC가 과다측정 된 환자들의 성별과 연령을 조사하여 관련성의 유무를 확인하고자 하였다. 과다측정 된 환자의 연령은 15세 이하가 23명이었고 15세 이상이 2

표 3. Distribution of study subjects by sex and age

Age group	Male		Female	
	No	%	No	%
0~10	10	77	11	92
11~20	2	15	0	0
21~30	0	0	0	0
31~40	0	0	0	0
41~50	1	8	0	0
51~60	0	0	0	0
60 above	0	0	1	8
Total	13	100	12	100

표 4. Correlation of antibiotics volume, patient number and time

Types of Antibiotics	Patient number	Dose	day / Time
Cefepime	24	1.1g	1day / three times
U prin	9	80mg/400mg	1day / twice
Ciprofloxacin	3	125mg	1day / twice
Seprtrin(R)syrup	4	7ml	3day / twice
Cepdinir	1	0.7g	4day / three times
Gentamycine	1	6mg	1day / three times
Roxithromycin	1	150mg	1day / twice
Fluconazole	5	60mg	1day / twice

명이었다. 또한 여성이 12명 남성 환자가 13명으로 WBC 과다측정은 성별은 관련성이 없는 것으로 판단되며, 환자의 연령은 과다 측정이 15세까지 관찰되어 연령의 상한선을 설정하였다.

2.2 간 기능과 관련성

WBC 과다측정 결과를 가져온 25명의 환자는 모두 동일 시간대 간 기능검사를 의뢰 하였다. 간 기능이 저하된 환자의 대부분은 발생 시 염증이나 괴사를 동반하게 되고, 간세포는 몇 종류의 세포내효소(Intracellular enzyme)를 순환계로 방출한다. 이렇게 방출된 세포내효소가 과다측정의 원인으로 작용할 수 있어 그 관련성 유무를 확인하기 위해 환자의 간 기능 검사결과를 조사하였다. 간 기능검사는 ALT와 AST 효소 검출물로 정상범위는 30u/L이하이다. 환자의 간 기능검사 결과 WBC가 과다 측정된 환자의 68%는 간 기능검사에 비정상적인 결과를 얻었다. 과다 측정된 환자의 중 일부는 간이식이후 면역력이 저하가 확인된 경우는 2건이었으며, 지속적인 항생제 투여가 혈구 측정에 영향을 주는 것으로 판단하였다[표 5].

2.3 항생제 종류 및 양 투여횟수

WBC가 과다측정 된 환자들의 임상정보 중 관련 조사에서 주목할 만한 것은 면역력이 저하된 환자에 과다 측정 되는 과정에서 지속적으로 투여된 항생제는 2종류이상의 항생제가 복합투여 되거나 또는 단일 항생제가 반복적으로 투여되고 있었으며, 그 중 세파계열의 4세대 항생제는 Cefepime의 투여가 가장 많았다 그 외

에도 다양한 항생제들이 정기적으로 환자들에게 투여되고 있었으며, 세파계열 항생제는 β -lactam계 약물로서 1세대, 2세대, 3세대, 4세대로 분류되며, 현재는 6세대 항생제까지도 개발되어 임상치료에 활용되고 있다. 또한 β -lactam계열의 항생제에 대한 안정성이 높아져 임상에서도 그 활용도가 높다. 현재 임상에 적용되고 있는 4세대 세파계 항생제 종류에는 Cefpirome, Cefepime, Ceftazidime 등이 있으며, 새로운 항생제들이 지금도 개발되고 계속적으로 임상환자를 위한 치료 목적으로 활용 될 것이다. WBC 과다측정이 문제된 환자의 96%가 단일 항생제의 경우 평균1일 3회 2개 이상의 복합항생제의 경우 1일1회 이상 정기적으로 투여 받고 있었다. 이러한 항생제들은 WBC측정을 위한 적혈구 용혈과정에서 적혈구용혈을 방해할 수 있으며, 용혈되지 않는 적혈구들이 WBC로 측정과정에서 WBC로 측정될 수 있을 것이다.

IV. 고찰 및 결론

WBC의 과다측정을 분석하기 위한 것은 확인방법과 원인 분석으로 구분할 수 있는데, WBC 과다측정 사례를 임상 검사실에서 확인하기위한 네 가지 방법을 설정하였다. 첫 번째로 XE-2100 분석 시 WBC/4diff channel과 WBC/BASO channel에서 측정되는 수적 비교방법으로 단일 검사항목인 WBC는 그 정확성 면에서 WBC/4diff channel이 훨씬 높았다[그림 1]. 두 번째 과다측정 확인방법으로 WBC 측정 시 histogram을 이용

표 5. Distribution of study subjects by AST/ ALT and total bilirubin(n=25) (unit:U/L,mg/l)

*LFT value unit(U/L)	Patient number	Total bilirubin(mg/dl)	Patient number
< 30 (normal range)	8	0.1 ~ 1.0(normal)	10
30 ~ 50	2	1.0 ~ 2.0	12
50 ~ 100	11	2.0 ~ 3.0	2
100 ~ 200	3	3.0 ~ 4.0	1
200 ~ 500	1	4.0 ~ 5.0	0
> 500	0	5.0 <	0
Total	25	Total	25

*LFT: Liver Function Test(ALT or AST)

하는 방법[그림 3]과 WBC 측정 시 suspect flags message 이용한 방법[그림 4]으로 과다측정을 확인할 수 있으나, 단점으로는 검사 때마다 검사자가 자동분석 장비에서 보여 지는 histogram과 flags message를 관찰해야 하므로 많은 시간과 노력을 요구한다. 세 번째 확인 방법으로는 해당검체를 Wright-Geimsa 염색을 한 후 현미경을 이용한 수적비교법으로[표 2]. 검사자의 현미경적 경험을 바탕으로 하여 도말상에서 과다측정을 육안적으로 직접 확인하는 비교분석법이다. 마지막 과다측정 확인방법으로 과거 환자 누적결과를 비교하여 해당 환자의 WBC변화 추이를 관찰하여[그림 5]. 과거자료와 상이한 결과가 산출되면 임상과 정보공유를 함으로서 과다측정 확인할 수 있었다. 또한 WBC 과다측정 되는 원인을 분석을 위해 정기적 임상치료를 받는 환자 중 8개월간의 WBC 수 비교를 통해 과다측정으로 판단된 사례는 총 25건 이었다[표 1]. 검체의 WBC 수와 비교하여 그 차이가 $0.50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하인 경우는 9건으로 25검체 중 36%를 차지하였으며, $0.50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이상의 차이를 보이는 경우 16건으로 64%였다. 25검체에 대해서 해당 환자의 연령을 조사한 결과 15세 이하가 23명이었고 15세 이상이 2명이었다. 또한 여성이 12명, 남성 환자가 13명을 차지하였으며, 해당검체와 동일 시간대 실시한 화학적 검사 중 간 기능의 지표가 되는 AST와 ALT에서 정상범위를 조사한 결과 그 값을 벗어나는 경우가 전체 환자의 68%였으며, 32%는 허용범위에 모두 포함되는 결과를 보였다[표 5]. WBC가 과다측정 된 환자의 임상정보 결과 다양한 항생제를 복합적으로 투여 받고 있었으며 그중에서도 Cephalosporin 계열의 4세대 항생제인 Cefepime은 98%의 환자들이 투여 받고 있었다[표 4]. Cephalosporin 계열의 항생제는 WBC 검사 시 적혈구의 막을 강화시켜 자동혈구분석기를 통한 분석과정에서 막 강화로 인해 용해되지 않는 적혈구가 WBC로 환산 되었던 사례도 보고된 바 있다. 이러한 원인들이 복합적으로 상호 작용하여 WBC 수의 과다측정이 발생한 것으로 사료된다. CBC 검사는 진단검사의학과에서 가장 기본이 되는 검사이다[7]. 또한 많은 자동화된 분석 장비들이 개발되고 있으며, 검사방법역시 최신의 검사법을 접목한 다양한 분석 장비

들이 소개되고 있다. 그러나 기본검사인 만큼 검사결과에 대해서는 더 높은 정확성과 신속성을 요구한다. 백혈구(WBC) 수와 이를 바탕으로 산출되는 절대호중구수는 비정상적으로 감소된 경우 혈액학적 질환이나 면역결핍상태 등을 판단하게 하는 주요인자로 임상환자 치료에 있어 중요한 지표로 활용되고 있다[8-10]. 자동혈구장비에서의 WBC 과다측정은 임상적으로 매우 중요한 현상이며, 임상 검사실에서 빈번하게 발생하고 있으나, 혈액종양내과나 소아암 환자의 경우 면역력이 저하되어 WBC값이 낮게 산출되므로 간과하기 쉽다[11-13]. 본 조사를 통하여 그 원인으로 투여되는 항생제종류와 수 및 투여횟수와 환자별 간 기능장애 등의 복합적 요인이 존재함으로서 과다측정이 발생한 것으로 생각되며, 이러한 요인들이 적혈구 막에 존재하는 단백질과 반응하여 적혈구 용혈과정에서 미 용혈 된 적혈구가 분석 시 WBC 측정의 간섭요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 간 기능이 저하된 환자 검체와 Cephalosporin 계열의 4세대 항생제인 Cefepime을 정기적 투여한 환자와 다양한 항생제를 복합적으로 투여 받는 환등에서도 이러한 원인의 상호작용으로 인해 WBC 과다측정이 발생할 가능성이 있다. WBC 과다측정이 발생하는 검체의 관리 및 이들 환자의 추후 CBC 검사 의뢰 시 정확한 결과를 보고할 수 있도록 검사실 내부적으로 관리 시스템을 확보하는 것이 무엇보다 중요할 것으로 생각된다. WBC 과다측정으로 임상에 문제가 되는 경우는 본원 검사실의 경우 월평균 2~3건이 발생하였으나 실질적으로는 낮은 WBC수에서 과다측정이 주로 발생되기 때문에 검사자가 간과한 경우까지 모두정리 한다면 과다측정의 발생건수는 훨씬 많았을 것으로 생각된다. WBC 과다측정의 90%는 모두가 소아암환자들이거나 골수를 이식한 환자로 면역력이 저하된 환자들의 검체이다. WBC 과다측정으로 인해 절대호중구수가 비정상적으로 감소되는 경우 혈액학적 질환의 오판을 유도할 수 있다는 점이 가장 큰 문제점이라 할 수 있을 것이다. 환자가 현재 면역력이 저하되어 있으며, WBC 감소로 인해 계속적으로 항생제를 투여 받고 있는 경우 위에서 설명하는 다양한 원인에 의해 WBC 과다측정이 발생할 수 있으며, 과다측정이 발

생하면 해당 환자의 혈액 검사결과 중 WBC수를 다시 점검 할 수 있도록 관련 업무를 개선해야 할 필요성 있을 것이다. 또한 과다 측정된 환자의 증례를 별도 관리하여 혈액검사 결과에 대한 임상 신뢰성 확보에 기여 할 수 있어야 한다. 혈액분석 장비에서 산출된 검체의 분석결과(혈액종양내과 및 소아암병동)에 대해 각 검사실에서는 재검할 수 있는 시스템을 갖추고 과다 측정된 사례를 별도로 정리하여 보다 신뢰성 있는 자료를 임상에 제공해야 할 것이다. 현 검사실에서 혈구검사를 목적으로 사용하는 장비들에 대해서도 WBC 과다측정의 문제발생시 해결 할 수 있도록 별도의 정도관리 방법을 개발하여 검사결과보고에 일관성을 유지해야 한다. 과다측정은 환자들에게 정확한 검사결과를 보고해야 하는 차원에서 검사실의 신뢰도 하락뿐 아니라 환자의 치료방향에 악영향을 미칠 수 있다는 점에서 그 문제의 심각성이 있다할 것이다. 이번 조사를 통해 과다 측정의 정확한 원인 분석을 규명하기 위한 구체적인 실험이 추가적으로 진행되어야 할 것으로 생각되며, 각 검사실에서는 보다 안정적인 검사결과를 산출하고 결과에 대한 검사실의 신뢰도를 향상시키기 위해서라도 과다측정에 대한 각 검사실별 환경에 맞게 결과에 대한 정도관리를 진행하여 향후 발생될 수 있는 WBC 과다측정에 대한 효율적인 대처가 요구된다.

참고 문헌

- [1] J. Mayer, Z. Pospisil, and J. Litzman, "The mechanism of erythrocyte sedimentation in Westergren's examination," *J. of Biorheology*, Vol.29, No.2, pp.261-271, 1992.
- [2] C. Briggs, P. Harrison, D. Grant, J. Staves, N. Chavada, and S. Jmuel, "Performance evaluation of the sysmex XE-2100 automated haematology analyser," *Sysmex Japan Int*, Vol.9, pp.113-119, 1999.
- [3] W. Meer, W. Jacqueline, M. Dinnessen, C. Keijzer, and S. Scott, "Comparative evaluation of ABBOTT CELL-DYN CD3700, BAYER ADVIA 120 and SYSMEX XE-2100 automated leucocyte differentials and flagging," *ABBOTT diagnostics, Issue3*. Vol1, p.22, 2001.
- [4] K. Abraham, R. Krowke, and D. Neubert, "Pharmacokinetics and biological activity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin," *Arch toxicol*, "J of Chin. Med. Vol.10, No.5, pp.23-27, 1988.
- [5] R. Herklotz and A. R. Huber, "Precision and accuracy of the leukocyte differential on the Sysmex XE-2100," *Sysmex Japan Int*, Vol.11, pp.113-119, 2001.
- [6] J. Kenneth, "Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin," *J. of Nature*, Vol.1, No.13, p.452, 1985.
- [7] S. Marjorie, Sirridge, and S. Reaner, "Laboratory evaluation of hemostasis and thrombosis," *Rinsho Byori*. Vol.43, No.5, pp.426-31, 1983.
- [8] A. C. Roden, W. G. Morice, and C. A. Hanson, "Immunophenotypic attributes of benign peripheral blood gammadelta T cells and conditions associated with their increase," *Arch Pathol Lab Med*. Vol.132, No.11, pp.1774-1780, 2008.
- [9] K. T. Liu, T. J. Lin, and H. M. Chan, "Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency," *J. of Med. Sci.*, Vol.24, pp.248-253, 2008.
- [10] A. V. Page and W. C. Liles, "Granulocyte-colony stimulating factor producing rectal cancer," *J of Med. Sci*, Vol.32, No.1, pp.138-153, 2008.
- [11] J. H. Liu, C. C. Chen, L. Y. Bai, S. C. Chao, M. S. Chang, and J. S. Lin, "Predictors for

successful mobilization of peripheral blood progenitor cells with ESHAP +G-CSF in patients with pretreated non-hodgkin's lymphoma," J of Chin. Med. Assoc., Vol.71, No.6, pp.279-285, 2008.

[12] S. Matsumoto, K. Tsuji, and S. Shirahama, "Rebamipide enema therapy for left-sided ischemic colitis patients accompanied by ulcers: Open label study," J of Gastroenterol., Vol.14, No.25, pp.4059-4064, 2008.

[13] Y. Oka, J. Kameoka, Y. Hirabayashi, R. Takahashi, T. Ishii, T. Sasaki, and H. Harigae, "Reversible bone marrow dysplasia in patients with systemic lupus erythematosus," J. of Intern. Med., Vol.47, No.8, pp.737-742, 2008.

동 경 래(Kyung-Rae Dong)

종신회원



- 2003년 2월 : 연세대학교 산업보건학과(보건학석사)
 - 2008년 ~ 현재 : 조선대학교 원자력공학과(공학박사수료)
 - 1996년 ~ 2003년 4월 : 서울아산병원 핵의학과
 - 2008년 ~ 현재 : 광주보건대학 방사선과 교수
 - 2004년 ~ 2008년 2월 : 광양보건대학 방사선과 교수
- <관심분야> : 핵의학, 원자력, 방사선계측

저 자 소 개

조 영 국(Young-Kuk Cho)

정회원



- 2005년 2월 : 고려대학교 생명환경과학대학원 생명유전공학과(이학석사)
- 2008년 ~ 현재 : 순천대학교 생물학과 박사과정
- 1996년 ~ 2006년 2월 : 삼성서울병원 진단검사의학과

- 2006년 ~ 현재 : 광양보건대학 임상병리과 교수
- <관심분야> : 혈액·수혈학, 조직학, 공중보건학