대한임상검사학회지 : 39권 제1호, 31-36, 2007
ISSN 1738-3544

임상보고 가능범위의 실증적 연구

녹십자의료재단, 품질관리부[1], 검사부[3], 화학혈액 검사실[2], 면역검사실[4]

장 상 우[1] · 이 상 곤[2] · 최 호 성[3] · 송 은 영[4] · 박 용 원[2] · 이 인 애[2]

An Empirical Study of the Clinically Reportable Range in Clinical Chemistry

Sang-Wu Chang[1], Sang-Gon Lee[2], Ho-Seong Choi[3], Eun-Young Song[1], Yong-Won Park[2], and In-Ae Lee[2]

Quality Management Division[1], and Clinical Chemistry Departmentt[2], Laboratory Division[3]
Green Cross Reference Laboratories, Yong In 449-913, Korea

The purpose of the clinically reportable range (CRR) in clinical chemistry is to estimate linearity in working range. The reportable range includes all results that may be reliably reported, and embraces two types of ranges: the analytical measurement range (AMR) is the range of analyte values that a method can directly measure on the specimen without any dilution, concentration, or other pretreatment not part of the usual assay process. CAP and JCAHO require linearity on analyzers every six months. The clinically reportable range is the range of analyte values that a method can measure, allowing for specimen dilution, concentration, or other pretreatment used to extend the direct analytical measurement range. The AMR cannot exceed the manufacturer's limits. Establishing AMR is easily accomplished with Calibration Verification Assessment and experimental Linearity. For example: The manufacturer states that the limits of the AST on their instrument are 0-1100. The lowest level that could be verified is 2. The upper level is 1241. The verified AMR of the instrument is 2-1241. The lower limit of the range is 2, because that is the lowest level that could be verified by the laboratory. The laboratory could not use the manufacturer's lower limit of 2 because they have not proven that the instrument values below 2 are valid. The upper limit of the range is 1241, because although the lab has shown that the instrument is linear to 1241, the manufacturer does not make that claim. The laboratory needs to demonstrate the accuracy and precision of the analyzer, as well the validation of the patient AMR. Linearity requirements have been eliminated from the CLIA regulations and from the CAP inspection criteria, however, many inspectors continue to feel that linearity studies are a part of good lab practice and should be encouraged. If a lab chooses to continue linearity studies, these studies must fully comply with the calibration/calibration verification requirements of CLIA and/or CAP. The results of lower limit and upper limit of clinically reportable range were total protein (2.1 - 79.9), albumin (1.3 - 39), total bilirubin (0.2 - 106.2), alkaline phosphatase (13 - 6928.2), aspartate aminotransferase (24 - 7446), alanine aminotransferase (13 - 6724.2), gamma glutamyl transpeptidase (16.64 - 9904.2), creatine kinase (15.26 - 4723.8), lactate dehydrogenase (127.66 - 13231.8), creatinine (0.4 - 129.6), blood urea nitrogen (8.67 - 925.8), uric acid (1.6 - 151.2), total cholesterol (48.52 - 3162), triglycerides (36.91 - 3367.8), glucose (31 - 4218), amylase (21 - 6694.2), calcium (3.1 - 118.2), inorganic phosphorus (1.11 - 108), HDL (11.74 - 666), NA (58.3 - 1800), K (1.0 - 69.6), CL (38 - 1230).

Key words: Analytical measurement range, Linearity, Clinically reportable range, Calibration, Calibration verification

교신저자 : 장상우, (우)449-913 경기도 용인시 기흥구 보정동 314번지 녹십자의료재단, 품질관리부
Tel : 031-260-9206.
E-mail : johnmadams@hanmail.net

Ⅰ. 서 론

측정검사 시스템이란 투입과 산출의 변환과정을 말하며, 최적의 측정검사 시스템이란 분석측정범위를 관리하는데 제약이 존재하므로 최저치와 최고치 농도의 실측범위의 직선성을 설정하고 그 실측범위(working range: WR)를 초과하는 검사에 대하여 희석하여 보고하는 임상보고 가능 범위를 설정하는 것을 말한다.

측정검사 시스템이란 관리도를 통해서 반복성과 재현성을 관리하는 것 뿐 만이 아니고 최저치와 최고치의 활성치의 범위의 검증과 실측범위를 초과하는 시료에 대하여도 임상적 의사결정을 위해서 희석을 하고 보고하는 임상보고 가능범위가 설정되어 있어야 한다.

검사 공정관리는 측정된 검사결과의 자료에 근거하여 검사공정을 관리하므로 정확한 데이터의 수집과 분석이 매우 중요하다. 만일 측정된 데이터가 정확하지 못하고, 측정과정이 충분히 조사되어 있지 못하면 측정된 결과가 실질적인 특성을 나타내고 있는지를 알 수 없고 정확히 공정을 이해할 수 없게 된다. 측정된 데이터의 질에 따라서 공정관리의 효율성과 정도관리 비용이 크게 좌우된다.

미국병리학회(CAP)에서는 보고 가능범위(reportable range)로 대체로 분석측정범위(analytical measurement range: AMR)를 채택하고 측정범위로 인한 AMR의 한계에 걸치기 위해서 환자시료의 희석으로 인한 AMR의 확장을 고려하여 임상보고 가능범위(clinically reportable range: CRR)란 어휘를 추가적으로 규정하였다(Westgard. 2003).

검사방법과정 중에서 마지막 특성은 검사방법의 평가이다(문과 장, 2004). 임상보고 가능범위(CRR)란 검사방법이 직접 분석측정범위를 제공할 수 있도록 사용되는 어떤 희석이나, 농축, 일상적인 측정공정에 따른 전처리를 허용하는 정량적 검사결과치로서 보고될 수 있는 분석수치의 범위이다(문과 장, 2004).

검사실 자체에서 설정한 분석측정범위(AMR)를 초과하는 모든 검사들은 임상보고 가능범위를 설정하고 희석방법과 보고방법이 정의되고 문서화되어 검사편람에 철해 있어야 한다. 모든 검사실은 임상보고 가능범위는 자신의 검사실 마다 희석방법과 자동분석기의 검사공정과 보고방법이 다르므로 그 설정범위는 임상적 의사결정과 경제성을 고려해서 결정해야 한다.

본 실험은 임상화학검사실에서 일상적으로 사용되는 total protein(TP), albumin(ALB), total bilirubin(TB), alkaline phosphatase(ALP), aspartate aminotranferase(AST), alanine aminotransferase (ALT), creatnine kinase(CK), lactic dehydrogenase(LD), creatinine(CRE), blood urea nitrogen(BUN), total cholesterol(TC), glucose(GLU), amylase(AML), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), triglyceride(TG), calcium(CA), inorganic phosphorus (IP), chloride(CL) 검사에 대하여 임상보고 가능범위를 실증적으로 산출하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구 방법

임상보고 가능범위에 대한 연구를 위해서 생화학자동분석기는 ADVIA 1650 System으로(Bayer Diagnostics Corporation, USA), 검사시약은 Boehringer Mannheim GmbH에서 제조한 검사키트를 이용하였으며 검사항목들은 임상화학검사실에서 일상적으로 시행하는 검사로 TP, ALB, TB, ALP, AST, ALT, CL, CK, LD, CRE, BUN, TC, IP, GLU, AML, GGT, TG, CA를 대상으로 하여 실험을 실시하였다.

1) QC Materials

검사의 공정상태를 확인하기 위해서 정도관리물질은 Bio Rad Laboratory에서 제조한 unassay abnormal & normal control를 사용하고 매일 검사공정을 확인하기 위하여 실험계획의 설계변수에 따른 자체통계량의 관리 허용범위 내에 들어옴을 확인하고 실험시료를 올바르게 검사하였다.

2) Calibrator

Calibrator는 Bayer Diagnostics Corporation에서 제조한 chemistry CAL를 사용하여 calibration을 하고 일내 검량보정은 매 시약의 vial to vial에 대한 검사변이를 감소하기 위하여 교체할 때마다 calibration을 제조회사에서 권

장하는 방법으로 실행하였다.

3) Autoanalyzer

Autoanalyzer는 Bayer Corporation의 Health Care Diagnostics Division의 ADVIA 1650 System(Tarrytown, New York, 10591-5097, USA)을 사용하여 일상보전을 하고 검사를 실행하였다.

4) 실험재료

임상보고 가능범위의 하한치(lower limit of clinical reportable range: LLO CRR)를 계산하기 위해서는 환자 시료 중에서 대부분 가장 낮다고 생각되는 시료를 선택하여 사용하고 실험의 편의성과 활용성을 위해서 정상치 관리시료를 0.85% saline으로 5:1로 6배를 희석하여 사용하고 실험결과를 분석하였다.

5) 임상보고 가능범위의 계산방법

임상보고 가능범위 하한치(lower limit of CRR)는 환자 시료 중에서 최소측정가능한 낮은 수치의 시료를 10일간 10회 동일한 조건 하에서 반복측정하고 그 범위를 95% 신뢰수준에서 $\overline{X}$+2SD으로 하였으며 임상보고 가능범위 상한치(upper limit of CRR)는 희석배수에 대한 theoretical value로 계산을 하였다.

AMR을 초과하는 시료는 일상적으로 임상적 의의가 있는 상한범위를 결정하고 그 범위를 초과하는 검사 결과는 일정한 배수로 한번만 희석하여 검사하고 임상보고 가능범위를 초과하거나 낮은 검사항목의 결과는 이하(<), 이상(>)이라고 보고해야한다(CAP 2006).

6) 임상보고 가능범위 (CRR)의 보고방법

국・내외의 검사실인증심사에서는 분석측정범위를 초과할 때에 임상보고 가능범위(CRR)를 산출하기 위하여 희석방법이 명문화되어 있어야한다(CAP 2006). 효소검사들은 5:1로 희석하고 비효소검사는 3:1로 희석하며 그 배수만큼 곱해준다는 희석술식이나 계산법이 검사술식편람이나 질 편람에 기록되어 있어야한다. 최신의 자동분석기에서 자동희석장치가 있는 경우에도 AMR과 CRR에 대한 실행과정의 내용이 편람에 기술되어 있어야한다.

임상보고 가능범위는 검사실 마다 다르므로 그 결과치가 "더 작다 또는 더 크다(〈 , 〉 "로 표시함으로 각 검사실 마다 다르다. Table 1과 2을 보면 uric acid의 경우 CRR는 1.6~151.2 mg/dL인 경우 희석결과치가 151.2 mg/dL를 초과하는 결과치는 〉151.2 mg/dL으로 보고한다.

Ⅲ. 결 과

1. 측정범위의 경제성

분석측정범위를 초과하는 경우 모든 검사를 재 희석하여 재검사하는 시스템이 있다면 그 정확성이 증가하겠지만 재검사에 따른 검사시간의 낭비와 시약과 소모품비의 증가로 경제성이 떨어지기 마련이다. 그래서 검사과정 중에서 분석측정범위를 초과하는 검사들은 진단의 경과 관찰과 예후의 판정 등을 고려하여 임상적으로 의의가 있는 검사 수치를 정해놓고서 단 한번만 희석하여 검사를 함으로써 시간과 경제성을 고려하기 위하여 미국병리학회에서 도입한 기법에 의하였다.

Table 1과 2에서와 같이 임상보고 가능범위의 하한치(LLO CRR)는 검사결과치가 낮게 나오는 환자시료를 10회를 측정하고 평균치와 표준편차를 구하고 하한치범위는 그 평균치로부터 표준편차에 2를 곱하고 더한 수치이다. 분석측정범위(AMR)는 시료의 희석이나 농축 또는 전처리가 없이 측정시스템의 최소 하한치로서 측정이 가능한 최소범위와 직선성을 보이는 최대 측정치의 범위에 논리적인 희석배수를 곱하여 산출한 수치가 임상보고 가능범위의 상한치이다.

2. 자체 검사실에서 실증적 검증을 한 실험결과의 분석

분석측정범위의 상한치는 Table 1과 2처럼 TP-13.3, ALB-6.5, TB-17.7, ALP-1154.7, AST-1241, ALT-1120.7, GGT-1650.7, CP-787.3, LD-2205.3, CRE-21.6, BUN-154.3, UA-25.3, TC-527, TG-561.3, GLU-703, AMY-1115.7, CA-19.7, IP-18.0, HDL-111.0, NA-300, K-11.6, CL-205이다.

Table 1. Summary clinically reportable range on 12 items

item / No.	TP	ALB	TB	ALP	AST	ALT	GGT	CP	LD	CRE	BUN
1	2.1	1.3	0.2	13	24	13	15	44	124	0.4	8.4
2	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	44	125	0.4	8.3
3	2.1	1.3	0.2	13	24	13	15	44	125	0.4	8.0
4	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	44	126	0.4	8.3
5	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	44	125	0.4	7.7
6	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	43	125	0.4	8.3
7	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	44	127	0.4	8.5
8	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16	43	127	0.4	8.0
9	2.1	1.3	0.2	13	24	13	15	44	123	0.4	7.9
10	2.1	1.3	0.2	13	24	13	15	43	125	0.4	8.3
mean	2.1	1.3	0.2	13	24	13	15.6	14.3	125.2	0.4	8.17
SD	0	0	0	0	0	0	0.52	0.48	1.23	0	0.25
M+2SD	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16.64	15.26	127.66	0.4	8.67
ULO AMR	13.3	6.5	17.7	1154.7	1241	1120.7	1650.7	787.3	2205.3	21.6	154.3
LLO CRR	2.1	1.3	0.2	13	24	13	16.64	15.26	127.66	0.4	8.67
ULO CRR	79.8	39	106.2	6928.2	7446	6724.2	9904.2	4723.8	13231.8	129.6	925.8

Table 2. Summary clinically reportable range on 10 items

item / No.	UA	TC	TG	GLU	AMY	CA	IP	HDL	NA	K	CL
1	1.6	48	35	31		3.1	0.8	11	58	1.0	38
2	1.6	48	35	31	21	3.1	0.9	11	57	1.0	37
3	1.6	48	36	31	21	3.1	1.0	11	58	1.0	37
4	1.6	48	36	31	21	3.1	1.0	11	57	1.0	36
5	1.6	48	35	31	21	3.1	1.0	11	57	1.0	36
6	1.6	47	37	31	21	3.1	1.0	11	57	1.0	36
7	1.6	48	35	31	21	3.1	1.0	11	57	1.0	37
8	1.6	48	35	31	21	3.1	1.0	11	57	1.0	36
9	1.6	48	356	31	21	3.1	1.0	12	57	1.0	36
10	1.6	48	35	31	21	3.1	1.0	11	58	1.0	37
mean	1.6	47.9	35.5	31	21	3.1	0.97	11.1	57.3	1.0	36.6
SD	0	0.32	0.71	0	0	0	0.07	0.32	0.48	0	0.7
M+2SD	1.6	48.52	36.91	31	21	3.1	1.11	11.74	58.3	1.0	38
ULO AMR	25.3	527	561.3	703	1115.7	19.7	18	111	300	11.6	205
LLO CRR	1.6	48.52	36.91	31	21	3.1	1.11	11.74	58.3	1.0	38
ULO CRR	151.2	3162	3367.8	4218	6694.2	118.2	108	666	1800	69.6	1230

Legend : ULO AMR : upper limit of analytical measurement range, LLO CRR : lower limit of clinically reportable range, ULO CRR : upper limit of clinically reportable range, SD: standard deviation, M: mean

임상보고 가능범위를 분석한 실험결과의 하한치와 상한치를 보면 각각 그 범위는 TP(2.1-79.9), ALB(1.3-39), TB(0.2 - 106.2), ALP(13.0 - 6928.2), AST(24.0 - 7446), ALT(13.0 - 6724.2), GGT(16.64 - 9904.2), CP(15.26 - 4723.8), LD(127.66 - 13231.8), CRE(0.4 - 129.6), BUN(8.67 - 925.8), UA(1.6 - 151.2), TC(48.52 - 3162), TG(36.91 - 3367.8), GLU(31- 4218), AMY(21 - 6694.2), CA(3.1 - 118.2), IP(1.11 - 108), HDL(11.74 - 666), NA(58.3 - 1800), K(1.0 - 69.6), CL(38 - 1230)로 나타났다.

Ⅳ. 고 찰

1. 분석측정범위와 임상보고 가능범위의 관계

오차란 모집단의 참값과 그것을 추정하기 위하여 얻어지는 측정 자료와의 차이이다(장 등, 1999). AMR도 측정공정의 요인들의 변화로 인하여 그 범위는 달라질 수 있다.

Reportable range의 연구에 의하면 시약의 로트번호의 변경과 calibration으로 인한 요인이 직선성의 범위에 영향을 주며 serum acetaminophen/paracetalmol(Bayer reagents)에서 시약을 대기의 공기에 1주일간 접촉한 결과 그 상한치는 145 mg/L를 보였으나, 신선한 시약을 사용한 경우에는 상한치가 200 mg/L 초과를 보였다 (Marquis, 2007).

분석측정범위와 임상보고 가능범위는 고전적인 용어의 보고가능범위(reportable range)를 세분화하여 새로이 규정한 개념으로서 임상적인 의의와 경제성을 고려한 새로운 기법이다. 전자는 환자시료를 어떤 희석이나 농축이 없이 또한 전처치도 없이 측정한 최소 측정 가능한 측정범위와 최대로 직선성을 보이는 측정범위를 말하며, 후자는 재검사에 따른 검사소요 시간의 절감과 재검사에 수반되는 비용을 고려하여 경제성을 고려한 임상적 의의를 배려한 것이라고 생각된다.

임상보고 가능범위의 상한치는 분석측정범위의 상한치의 희석결과에 따라서 실행검사실의 범위는 상이하고 임상적 의의를 규정하는 범위에 따라서 다르며 실험에 사용된 실험시료의 농도에 따라서 그 범위는 다르다는 것을 인식하였다. 측정의 민감도란 시약과 분석기의 성능 그리고 calibration process에 따라서 그 측정범위가 상이함으로 주기적으로 분석측정범위의 상한치를 실험적인 검증을 하는 것이 좋으리라고 사료되며 calibration verification도 정규적으로 시행하는 것이 매유 유익하다고 본다.

2. 임상보고 가능범위에 대한 분석결과의 요약

1) 임상보고 가능범위의 상한치 범위는 분석측정범위의 상한치 결과에 따라서 다소 결과 치를 높거나 낮게 만든다는 것을 인식하였다.

2) 임상보고 가능범위의 하한치의 범위는 환자시료 중에서 어떤 실험시료를 사용하느냐에 따라서 약간의 차이가 존재한다고 사료된다.

3) 임상보고 가능범위는 새로운 개념으로 분석측정범위를 초과하는 환자결과의 검사에 소요되는 검사시간의 단축에 따른 효율성과 임상적인 의의를 고려하여 재검사에 수반되는 비용을 감소하기 위해서 경제성을 고려한 것이라고 생각한다.

4) 환자의 경과관찰이나 치료의 판단을 고려하여 일단 한번 임상적인 의의를 규정해 두면 지속적으로 임상보고 가능범위를 사용할 수 있다는 것이 매우 유익하다고 본다.

참 고 문 헌

1. College of American Pathologists. Commission on Laboratory Accreditation, Laboratory Accreditation Program, Chemistry and Toxicology Checklist P45-46, College of American Pathologists, Chicago, 2006.
2. College of American Pathologists. Commission on Laboratory Accreditation, Laboratory Accreditation Program, Immunology Checklist P32-33, College of American Pathologists, Chicago, 2006.
3. Westgard JO. Basic Method Validation, 2nd Edition, Training in Analytical Quality Management for Healthcare Laboratories, P89, Westgard QC, Inc., Madison, 2003.

4. Marquis P, Verifying the reportable range of an analytical method in clinical chemistry p1-7, 2007. http://www.multiqc.com.
5. 문해란, 장상우. 6 시그마 정도경영: 인증중심의 정도경영. p580-3, 퍼냄 홍, 서울, 2004.
6. 문해란, 장상우. 6 시그마 정도관리: 인증중심의 정도경영. p237, 퍼냄 홍, 서울, 2004.
7. 장상우, 김완, 정수경, 이남희, 임상병리경영관리, P552, 하나의학사, 서울, 1999.