

## PCR 과정의 오류 관리를 위한 Fault Tree Analysis 적용에 관한 시범적 연구

임지수 · 박애리 · 이승주\* · 홍광원

동국대학교 식품공학과

## Feasibility Study on the Fault Tree Analysis Approach for the Management of the Faults in Running PCR Analysis

Ji Su Lim, Aeri Park, Seung Ju Lee\* and Kwang Won Hong

Department of Food Science and Technology, Dongguk University

Received September 11, 2007; Accepted November 16, 2007

FTA (fault tree analysis), an analytical method for system failure management, was employed in the management of faults in running PCR analysis. PCR is executed through several processes, in which the process of PCR machine operation was selected for the analysis by FTA. The reason for choosing the simplest process in the PCR analysis was to adopt it as a first trial to test a feasibility of the FTA approach. First, fault events-top event, intermediate event, basic events-were identified by survey on expert knowledge of PCR. Then those events were correlated deductively to build a fault tree in hierarchical structure. The fault tree was evaluated qualitatively and quantitatively, yielding minimal cut sets, structural importance, common cause vulnerability, simulation of probability of occurrence of top event, cut set importance, item importance and sensitivity. The top event was 'errors in the step of PCR machine operation in running PCR analysis'. The major intermediate events were 'failures in instrument' and 'errors in actions in experiment'. The basic events were four events, one event and one event based on human errors, instrument failure and energy source failure, respectively. Those events were combined with Boolean logic gates-AND or OR, constructing a fault tree. In the qualitative evaluation of the tree, the basic events-'errors in preparing the reaction mixture', 'errors in setting temperature and time of PCR machine', 'failure of electrical power during running PCR machine', 'errors in selecting adequate PCR machine'-proved the most critical in the occurrence of the fault of the top event. In the quantitative evaluation, the list of the critical events were not the same as that from the qualitative evaluation. It was because the probability value of PCR machine failure, not on the list above though, increased with used time, and the probability of the events of electricity failure and defective of PCR machine were given zero due to rare likelihood of the events in general. It was concluded that this feasibility study is worth being a means to introduce the novel technique, FTA, to the management of faults in running PCR analysis.

**Key words:** PCR analysis, fault tree analysis, system management, failure probability

### 서 론

Polymerase chain reaction(PCR)은 1980년대 중반에 개발된 이래 의학, 약학, 법의학 등의 분야에서 유전병의 진단, genetic fingerprinting, 유전자 cloning, 친자확인, 감염성 질병의 진단 등 여러 목적으로 폭넓게 이용되어 왔으며 그 활용 가능성이 점차

증대되고 있다.<sup>1)</sup> PCR은 DNA denaturation, primer annealing, Taq polymerase에 의한 extension의 세 단계를 반복하며 원하는 유전자 부위를 대량으로 증폭시키는 반응이다.<sup>2)</sup> 일반적인 과정은 준비 단계로써 프라이머를 제작하고 목적으로 하는 DNA 정제 후 반응액을 제조한다. 그리고 PCR machine을 이용해 증폭 반응을 수행한 다음 전기영동을 통해 결과물을 확인 및 분석한다(Fig. 1).<sup>3)</sup> PCR은 극미량의 유전자 및 시약을 사용하여 모든 과정에서 정확성이 요구되고 실험 환경 및 실험자의 사소한 판단 실수도 결과에 영향을 미칠 수 있으며 온도 조절, 시간에 민감하게 반응을 한다. 따라서 각 단계마다 오류를 일으

\*Corresponding author  
Phone & Fax: +82-2-2260-3372  
E-mail: Lseungju@dongguk.edu

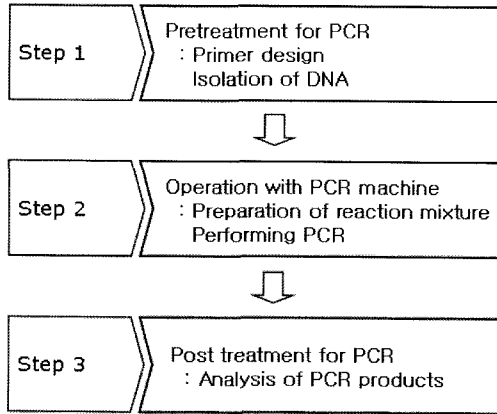


Fig. 1. General outline of PCR analysis steps.

킬 가능성을 가진 요소들이 존재한다. 즉, PCR 전처리 과정에서는 프라이머 제작 및 시약, 재료에 관련된 오류, 반응액 조제과정의 실수가 발생할 수 있으며 PCR machine에 의한 반응 수행 중에는 기기의 내구성 및 조작에 의한 오류, 결과물의 분석 시 gel 제조와 전기영동 기계 조작의 실수 등이 일어날 수 있다. 하지만 이 요소들을 체계적으로 관리하여 오류를 최소화할 수 있는 system의 구축이 시도된 바 없다.

Fault tree analysis(FTA)는 system에 오류를 유발시키는데 영향력 있는 여러 가지 요인들을 연역적 방법으로 추론하고 관계를 Boolean logic gate를 이용, 도해적으로 표현하여 분석하는 기법으로 복잡한 system의 신뢰도를 모델링하고 계산하는데 매우 효과적이다.<sup>4)</sup> System 분석을 위해 구상된 fault tree는 분석하고자 하는 오류가 top event가 되고 그것을 발생시킬 수 있는 원인들의 경로를 나타낸 diagram으로서 발생 가능성이 있는 모든 요소들을 예측함으로써 사전에 오류를 방지할 수 있다는 장점이 있다.<sup>5)</sup> 1962년 미사일 발사 제어 시스템의 안전관리를 위하여 최초로 개발되어 현재 원자력 발전소 등 안전을 중요시 하는 여러 산업 현장에서 실용화 되어있고, 최근에는 air conditioning과 같은 자동화 기기에 적용하려는 시도와 식품 산업에서 안전 관리를 위한 FTA의 도입 가능성이 보고 되었다.<sup>6)</sup> 따라서 FTA가 여러 단계로 이루어진 PCR 과정에서 오류를 일으킬 수 있는 문제점들을 체계적으로 분석하고 해결하기 위한 수단으로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 PCR의 오류 방지 관리 system을 궁극적으로 개발하기 위하여 그 시범적 단계로서 PCR 절차 중 가장 간단한 과정에 FTA를 적용하여 오류 인자 및 중요 관리점을 규명하는 분석 방법을 제시하였다. 즉, 프라이머 및 반응에 필요한 시약, 정제된 DNA에는 문제가 없다는 가정하에 Fig. 1에서 나타낸 과정 중 제 2단계인 '반응액 제조 및 PCR machine을 통한 반응의 수행'에서 문제를 일으킬 수 있는 요소들을 연역적인 논리 방법으로 추론하여 fault tree를 완성하였고 정성적/정량적 분석을 통해 이 요소들을 관리할 때 필요한 우선 순위 및 기초 자료를 마련하였다.

재료 및 방법

**Fault tree의 구축.** Fault tree의 events를 구성하기 위해

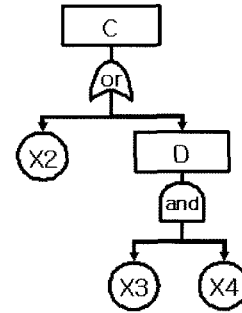


Fig. 2. Example of fault tree diagram with top event (C) as a part of the whole fault tree diagram shown in Fig. 3.

PCR 실험 경력 1년 이상의 연구원 5명을 대상으로 조사를 실시하여 PCR machine에 의한 반응 수행 과정에서 일어날 수 있는 오류에 대한 구체적인 정보를 수집하였다.

Fault tree는 먼저 top event를 정하고 연역적인 논리방식으로 잘못을 일으킬 수 있는 오류의 원인을 단계적으로 탐색하여 tree 시스템을 구축하였다.<sup>8)</sup> Fault tree의 최 하단부는 소 단위의 작업 요소로 구성된다.<sup>9)</sup> Fault tree의 논리연산에는 Boolean 대수를 사용하며, 논리요소로서 AND gate는 상부 event가 일어나기 위해 논리 기호 밑에 연결되어 있는 하부 사건이 동시에 일어나야 하므로 곱셈의 의미를 갖는 Boolean 기호인 (\*)로 나타내며, OR gate는 상부 사건이 일어나려면 논리 기호에 연결된 여러 하부 사건 중 최소한 임의의 한 사건만 일어나도 가능하므로 덧셈의 의미와 유사한 Boolean 기호인 (+)로 나타낸다.<sup>10)</sup>

Fig. 2는 PCR machine 작동에서의 기기 성능 event에 대한 fault tree로써 이를 예로 하여 fault tree 구축 방법을 설명하였다. Top event는 중간 event로 구성되며, 중간 event는 최종적으로 basic event로 조합된다. 본 예에서 top event(C)는 중간 event(D)와 basic event(X2)로 구성되었으며 (D)는 두 개의 basic events(X3)와 (X4)로 구성되었다.

**정성적 분석.** Fault tree의 정성적 분석으로 minimal cut sets, structural importance, common cause vulnerability를 결정하였다. Minimal cut sets란 top event가 잘못될 수 있는 가장 단순하고 논리적으로 동일한 작업요소를 모아놓은 집합을 의미한다.<sup>11)</sup> 각각의 minimal cut sets는 모두 OR gate로 연결되며 각 minimal cut set을 구성하는 basic events는 AND gate로 연결되어 fault tree를 구성한다.<sup>10)</sup> Fig. 2의 fault tree 예에서 top event(C)에 대한 gate 식은 다음과 같다.

$$\text{Top} = D + X2 \tag{1}$$

여기서,  $D = X3 * X4$ 이다. 중간 event(D)의 basic events까지 모두 적용시킨 gate 식은 다음과 같다. 즉, top event는 basic events만으로 표시된다.

$$\text{Top} = D + X2 = X3 * X4 + X2 \tag{2}$$

상기의 경우에는 Boolean 대수를 사용하여 불필요한 과잉사건들을 소거할 대상이 없으므로 Boolean-indicated cut set이 그대로 최종 2개의 minimal cut sets이 된다.

$$\text{Top} = X_3 * X_4 + X_2 \quad (3)$$

Structural importance는 각각의 minimal cut sets가 top event의 오류에 기여하는 기여도로서 만약 각 basic events의 잘못될 확률( $P < 1$ )이 모두 같다고 가정하면 여러 항의 곱이 단일 항의 곱보다 더 작아지므로 적은 수의 basic events로 구성된 minimal cut set이 더 큰 importance를 갖는다.<sup>10)</sup> 식(3)에 나타난 2개의 minimal cut sets의 각 basic events의 오류 확률이 모두 같다고 가정하면 top event(C)의 fault tree 예에서 structural importance의 1순위는 minimal cut set X2이며, 2순위는 minimal cut set X3 \* X4로 평가된다.

Common cause vulnerability 분석에서 minimal cut sets를 구성하는 basic events 오류의 근원을 분석하여 top event 오류에 대한 공통의 원인을 결정할 수 있다.<sup>10)</sup> 우선 Fig. 2의 예에서 top event(C)에 대한 2개의 minimal cut sets를 구성하는 각각의 basic events의 근본적 원인을 파악한다. Minimal cut set X2와 minimal cut set X3 \* X4의 basic event X3는 'human', 그리고 minimal cut set X3 \* X4의 basic event X4는 'instrument'가 오류 발생의 근본적인 원인이 된다. 따라서 식(3)은 식(4)와 같이 표현할 수 있다.

$$\text{Top} = X_{3h} * X_4 + X_2 \quad (4)$$

여기서 minimal cut set X2는 하나의 basic event로 구성되어 있으므로 이 basic event X2의 근본 원인인 'human'이 top event의 공통적인 원인이 된다. 그러나 2개의 basic events로 구성된 minimal cut set X3 \* X4는 'human'의 오류에 근원하는 basic event X3와 'instrument'의 오류에 근원하는 basic event X4로 구성되어 이 minimal cut set에서는 top event의 오류를 일으키는 공통의 원인이 없다. 만약, minimal cut set을 구성하는 모든 basic events가 근본적 원인이 동일하다면 그것을 top event의 공통적인 원인으로 판정하며 동일한 공통적 원인을 지니는 minimal cut sets이 다수 존재한다면 그 공통적 원인이 중점 관리대상이 된다.

**Failure probability( $P_f$ ) 산출.** PF는 작업요소가 잘못될 확률으로써 예를 들면,  $P_{X_i}$ 은 최하단의  $X_i$ 으로 표시된 basic event가 잘못될 확률을 의미한다.<sup>5)</sup>

일반적인 기기의 system에서 failure rate function ' $\lambda(t)$ '와 경과시간( $t$ )의 관계를 도식화하면 'bathtub curve'를 얻을 수 있으며 이는 infancy, useful life, wearout 기간의 세 구역으로 나누어진다.<sup>12)</sup> 기기는 useful life에 해당하는 기간에 있을 때 고장이 random하게 일어나며 이때 일정한 failure rate constant인 ' $\lambda$ '를 갖는다.<sup>12)</sup> ' $\lambda$ '란 단위 시간 동안 오류가 일어나는 빈도로 정의된다.<sup>5)</sup> 본 연구에서는 PCR machine이 useful life 기간에 있다고 가정하고 failure probability를 산출하였다.

Poisson distribution은 기기의 system이 useful life 기간의 정상 상태에 있을 때 시간의 경과에 따른 고장율을 나타내는데 널리 이용된다.<sup>10)</sup>

$$R(t) = e^{-\lambda t} \quad (5)$$

Reliability 함수  $R(t)$ 는 특정한 시간  $t$ 까지 고장 없이 system이 작동할 확률을 의미한다.<sup>13)</sup>

$$F(t) = 1 - e^{-\lambda t} \quad (6)$$

Failure 함수  $F(t)$ 는 reliability와 반대되는 개념으로  $t$  시간 이전에 고장을 일으킬 확률이다.<sup>5)</sup>

정량적 분석에 사용될 PCR machine이 고장 날 확률  $P_{X_4}$  (Table 1)를 산출하기 위하여 상위 기종의 유사한 기기를 사용하고 있는 대형 연구소, 중소 기업체, 대학교 실험실 각각 1곳을 대상으로 하여 기기 구입을 시점으로 하여 최초로 고장이 날 때까지의 경과 시간을 조사하여  $\lambda$ (= $1/\text{'최초 고장까지의 경과 시간'}$ )의 산출에 사용하였다. 단, 경과 시간은 순수 기기 작동 시간을 의미하는 것이 아니며 기기의 사용 개시 이후 경과 시간을 의미한다. 즉, 단체별 기기의 사용빈도는 각각 일정하다는 가정하에 단순히 기기구입 후 가동을 시작한 시점부터 경과된 시간을 적용하였다.

**정량적 분석.** Fault tree의 정량적 분석으로 top event의 오류 확률을 simulation하였으며 cut set importance와 item importance, sensitivity를 결정하였다. Fault tree의 정량적 분석의 기본이 되는 연산은 식(7)과 식(8)과 같으며 이 식에 표기된 basic event ( $x$ )와 basic event ( $y$ )의 오류확률은 모두 0.01로 가정하였다. 식(7)은 AND gate로 연결된 2개의 basic events의 tree 연산의 예이며 식(8)은 OR gate로 연결된 2개의 basic events의 tree

Table 1. Basic events or causes of faults and their probability of occurrence in PCR

Cause Identification	Cause description	$P_f$ <sup>a)</sup>
A	Failures in instrument	
X1	Failure of electrical power	0
C	Failure of PCR machine's performance	
X2	Errors in selecting adequate PCR machine	0
D	Failure of PCR machine working properly	
X3	Errors in maintenance	$3 \times 10^{-3}$
X4	Failure of PCR machine	$(1 - e^{-\lambda t})$ <sup>b)</sup>
B	Errors in actions in experiment	
X5	Errors in preparing the reaction mixture	$3 \times 10^{-3}$
X6	Errors in setting temperature and time of PCR machine	$3 \times 10^{-3}$

<sup>a)</sup>Failure probability.

<sup>b)</sup>Failure fuction.  $\lambda$  is failure rate constant.  $t$  is the used time of PCR machine.

연산의 예이다.

$$P_x * P_y = 0.01^2 = 0.0001 \quad (7)$$

$$P_x + P_y = 1 - \Pi(1 - P_{xi}) = 1 - (1 - 0.01)(1 - 0.01) = 0.0199 \quad (8)$$

여기서 (\*)의 논리 기호는 식(2)에서와 같이 확률 계산시에 일반 곱셈의 의미를 갖지만 (+)의 논리 기호는 일반 덧셈이 아닌 식(8)과 같이 특수하게 연산된다.<sup>9)</sup>

Fig. 2의 예에서 top event(C)의 오류 확률의 simulation 결과는 식(7)과 식(8)에서 설명한 tree 연산 방법을 식(3)에 적용시켜서 산출한 식(9)와 같다. 단, Fig. 2의 각 basic events의 오류 확률은 Table 1에 나타난 실제 P<sub>F</sub>를 적용하지 않고, P<sub>X2</sub> = P<sub>X3</sub> = P<sub>X4</sub> = 0.01로 가정하여 설명하였다.

$$P_{top} = P_{X3} * P_{X4} + P_{X2}$$

$$= 1 - (1 - P_{X3} * P_{X4})(1 - P_{X2})$$

$$= 1 - (1 - 0.0001)(1 - 0.01) = 0.010099 \quad (9)$$

Cut set importance(I<sub>k</sub>)는 전체 오류 확률에 대한 각 minimal cut sets 오류 확률의 비율이며 각 minimal cut sets의 중요도를 나타낸다.<sup>10)</sup> 식(3)의 2개 minimal cut sets 오류 확률 각각의 비율은 다음과 같이 계산된다.

$$I_k(X2) = P_{X2}/P_{top} \quad (10)$$

$$I_k(X3 * X4) = P_{X3} * P_{X4}/P_{top} \quad (11)$$

여기서, 식(10)은 하나의 basic event로 구성된 minimal cut set, 식(11)은 두 개의 basic event로 구성된 minimal cut set의 importance의 예이다.

Item importance(I<sub>e</sub>)는 전체 오류 확률에 대한 특정 basic event가 포함된 모든 minimal cut sets 오류 확률 합에 비율로서 각 basic event의 중요도를 의미한다.<sup>10)</sup>

$$I_e(X2) = P_{X2}/P_{top} \quad (12)$$

$$I_e(X3) = P_{X3} * P_{X4}/P_{top} \quad (13)$$

여기서, 식(12)와 식(13)은 1개의 minimal cut set에만 포함되는 basic event의 importance를 계산한 예이다.

Sensitivity(S)는 각 basic event의 오류 확률 변화에 대한 전체 오류 확률의 변화율을 의미하며 편미분 함수로 표현되고 이는 각 basic event의 중요도 순위를 산출한다.<sup>10)</sup> 즉, 식(9)에 나타난 P<sub>top</sub>을 전개하여 다음과 같이 적용한다.

$$S_{X2} = \partial(P_{top})/\partial(P_{X2}) = 1 - P_{X3} * P_{X4} = 0.9999 \quad (14)$$

$$S_{X3} = \partial(P_{top})/\partial(P_{X3}) = P_{X4} - P_{X2} * P_{X4} = 0.0099 \quad (15)$$

식(14)과 식(15)는 X2와 X3의 sensitivity를 계산한 예이다.

### 결과 및 고찰

**Fault tree의 개발.** Fault tree의 작성은 Fig. 1에서 두 번째 단계의 top event인 ‘반응액 제조 및 PCR machine을 이용한 반응 수행 과정의 오류’의 원인을 연역적 논리 방식에 따라 추적하여 최 하단의 basic events를 그 종점으로 하여 완성하였다(Fig. 3). PCR 실험 경험자들을 대상으로 top event를 일으킬

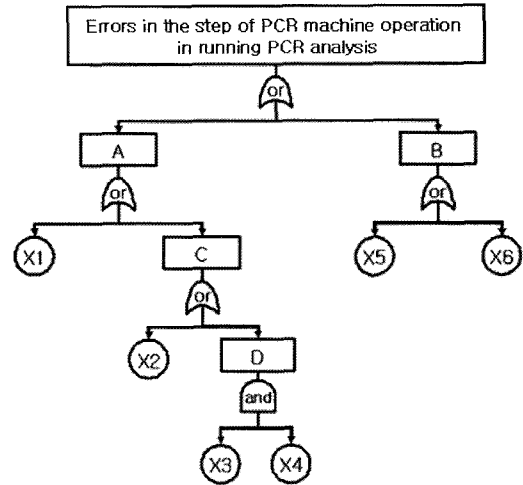


Fig. 3. Fault tree diagram with top event of errors in the step of PCR machine operation in running PCR analysis.

수 있는 원인들을 조사한 결과 ‘실험기기 유래의 오류’(A)와 ‘실험 행위 유래의 오류’(B)가 주원인으로 나타났다. 기기에 오류가 발생하면 절대적으로 증폭반응이 일어나지 않게 되며 실험자가 오류를 범하면 기기가 정확히 작동하더라도 결과에 문제를 일으키게 된다. 따라서 A와 B의 관계는 독립적 논리 관계를 나타내므로 OR gate로 연결하였다.

‘실험 기기 유래의 오류’(A)는 ‘정전 상황’(X1)과 ‘기기 성능의 오류’(C)에 의하며 이 두 가지의 논리 관계는 서로 독립적으로 A에 작용하므로 OR gate로 연결하였다.

‘기기 성능의 오류’(C)를 야기하는 원인으로는 ‘기기 선정의 오류’(X2)와 ‘기기 정상 작동의 오류’(D)을 들 수 있는데 성능을 고려하지 않고 기기를 선정한 경우와 올바른 기기임에도 관리의 부주의와 내구성이 원인이 되어 기기가 정상적으로 작동되지 않을 경우는 서로 독립적이므로 OR gate로 연결하였다. 여기서 ‘기기 선정의 오류’란 규격이 미달되는 일종의 불량품을 선정하는 경우를 의미한다. 단, 실제 일어날 가능성은 오류 확률의 결정에서 언급되는 바와 같이 매우 낮다. ‘기기 정상 작동의 오류’는 사용 중 관리 상태가 좋다면 기기 자체의 내구성이 떨어져도 기기의 성능에 영향을 미치지 않으며, 기기의 내구성이 좋다면 사용 중 관리를 부주의하게 하였다더라도 성능에 큰 영향을 미치지 어렵다. 따라서 이 두 가지 basic events인 ‘기기 관리의 오류’(X3)와 ‘기기 내구성에 의한 오류’(X4)가 동시에 발생할 경우 D가 일어난다고 보는 것이 타당하여 AND gate로 연결하였다.

‘실험 행위 유래 오류’(B)의 원인을 분석한 결과 ‘시료 구분의 오류’(X5)와 ‘기기 조작의 오류’(X6) 두 가지 basic events로 나눌 수 있었다. 여기서 시료 구분의 오류란 연구소나 중소 기업체의 조사 결과 template가 되는 다수의 시료를 동시에 처리해야 하는 경우가 매우 일반적으로 나타났는데 그에 따른 반응액 제조 시 시료와 시약을 PCR tube에 섞을 때 다수의 시료로부터 해당하는 시료를 다른 시료와 혼동하여 섞는 오류를 의미한다. 또한 기기 조작의 오류란 PCR machine은 94, 40~72, 72°C의 3단계 온도 조절 과정을 30~40 cycle을 반복하는데 기

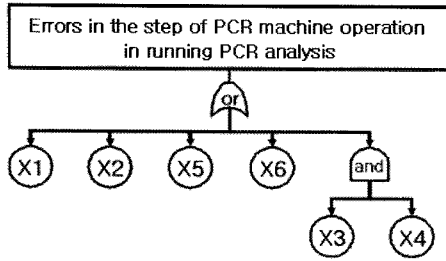


Fig. 4. Fault tree diagram with reformed structure consisting of minimal cut sets.

기 조작 시 각 단계의 온도와 시간 설정을 잘못할 경우를 의미한다. X5와 X6의 관계를 보면 PCR을 위한 반응액이 올바르게 제조되었다고 해도 기기 조작에 오류가 있다면 결과에 영향을 미치게 된다. 또한 반응액 제조 시 시료를 구분할 때 오류를 범하였다면 기기의 온도 및 시간 설정이 잘 되었어도 필연적으로 결과에 오류가 발생하게 된다. 따라서 이 두 원인의 논리 관계는 서로 독립적이므로 OR gate로 연결하였다.

최종적으로 Fig. 3과 같은 fault tree를 완성하였으며 이는 중간 events인 A, B, C, D와 basic events인 X1~X6으로 구성되었다.

**정성적 분석.** Fault tree에 대하여 정성적으로 minimal cut sets, structural importance, common cause vulnerability를 분석하였다. PCR의 오류 원인 분석을 통해 완성된 Fig. 3에 대하여 먼저 minimal cut sets를 식(1)~식(3)와 같은 방식으로 산출한 결과는 Fig. 4와 같다. 즉, 1개의 basic event로 구성된 minimal cut sets 4개, 2개의 basic events로 구성된 minimal cut set 1개로 분석되었다.

Minimal cut sets란 top event 오류를 일으키는데 적어도 필요한 basic events의 sets로서 각 set는 오류 발생에 독립적인 관계에 있으므로 모두 OR 논리의 관계로 구성된다.<sup>8)</sup> Minimal cut sets 내의 basic events는 동시에 오류가 발생해야만 top event의 오류를 야기시키므로 모두 AND 논리 기호로 연결된다.<sup>8)</sup> 결국 최초로 만들어진 구조적으로 복잡한 fault tree인 Fig. 3의 논리 관계를 minimal cut sets의 정성적 분석을 통하여 보다 단순하고 이해하기 쉬운 fault tree인 Fig. 4로 변환할 수 있었다. 따라서 기기 유래의 오류에 포함된 basic events와 실험 행위 유래의 오류에 포함된 basic events가 직접 top event의 오류에 소속되어 Fig. 4와 같이 작용하는 관계를 도출할 수 있었다. 즉, ‘정전상황’(X1), ‘기기 선정의 오류’(X2), ‘시료 구분의 오류’(X5), ‘기기 조작의 오류’(X6)가 하나라도 일어나거나 ‘사용 관리의 오류’(X3) 및 ‘기기 내구성의 오류’(X4)가 동시에 일어나면 top event인 반응액 제조 및 PCR machine 사용 단계에서의 오류가 발생할 수 있음을 알 수 있었다.

Structural importance의 분석에서는 각 minimal cut set 내 basic events의 수가 많을수록 top event의 오류 확률에 대한 minimal cut sets의 기여도가 낮아짐을 의미한다(단, basic events의 오류 확률이 모두 동일할 경우).<sup>9)</sup> 따라서 1개 basic event로 구성된 4개의 sets X1, X2, X5, X6는 2개의 basic events로 구성된 set X3 \* X4 보다 top event의 오류 발생에 더 큰 기여를 한다(Table 2). 이로부터 오류 발생을 방지하기 위해

Table 2. Results of qualitative analysis: structural importance and common cause vulnerability according to minimal cut sets

Minimal cut sets	Structural importance <sup>b)</sup>	Common cause vulnerability <sup>c)</sup>
X1 <sup>a)</sup>	High	X1 <sub>e</sub>
X2	High	X2 <sub>h</sub>
X5	High	X5 <sub>h</sub>
X6	High	X6 <sub>h</sub>
X3 * X4	Low	X3 <sub>h</sub> /X4 <sub>i</sub>

<sup>a)</sup>Refer to Table 1.

<sup>b)</sup>High: higher vulnerability, Low: low vulnerability.

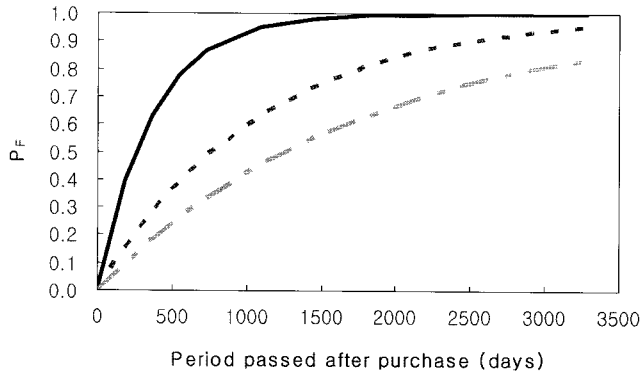
<sup>c)</sup>h, i, e represent human, instrument, energy source in common cause categories, respectively.

중요하게 관리해야 될 대상은 정전, 기기 선정, 실험자의 시료 구분 및 기기 조작임을 알 수 있었다.

Common cause vulnerability의 분석을 통하여 minimal cut sets의 basic events에 오류를 일으키는 근본적인 원인을 분석하여 top event 오류에 대한 공통의 원인을 결정하였다. PCR의 오류에 영향을 미치는 모든 basic events(Table 1)는 실험자의 판단으로 인한 행위, 기계의 내구성, 전기적 오류 등의 근본적 원인에 의하여 발생하는 오류로 간주할 수 있다. 즉, ‘human’이 근본적인 원인이 되는 basic events는 X2<sub>h</sub>, X3<sub>h</sub>, X5<sub>h</sub>, X6<sub>h</sub>이며 ‘instrument’가 원인이 되는 basic event는 X4<sub>i</sub>, ‘energy source’가 원인이 되는 basic event는 X1<sub>e</sub>로 분석되었다. Table 2의 2개의 basic events로 구성된 minimal cut set 내의 X3<sub>h</sub>, X4<sub>i</sub>는 각 basic events의 오류를 발생시키는 근본적인 원인이 각각 ‘human’과 ‘instrument’로 동일하지 않아 top event의 오류를 일으키는 공통적 원인이 존재하지 않는다. 반면에 X1, X2, X5, X6은 각각의 basic event가 곧 minimal cut sets이기 때문에 이 basic cut sets 중 하나라도 오류가 일어난다면 top event의 오류가 발생하는 것으로 각 basic events의 근본적 오류의 원인이 top event의 오류에 대한 공통의 원인으로 간주된다. 즉, X1의 근본적 원인이 되는 ‘energy source’, X2, X5, X6의 근본적 원인이 되는 ‘human’이 top event 오류에 대한 공통의 원인으로 분석되었다. 특히, 3개의 minimal cut sets의 근본적인 원인이 ‘human’으로 분석되어 PCR의 취약점이 ‘human’임을 알 수 있었다. 즉, PCR machine 사용 단계에서의 오류는 사람의 판단 및 행위에 의한 오류를 최소화함으로써 방지할 수 있다.

**Failure probability(P<sub>F</sub>) 산출.** 각 basic event의 오류 확률(P<sub>F</sub>)을 다음과 같이 결정하였다. ‘기기 관리의 오류’(X3), ‘시료 구분의 오류’(X5) 및 ‘기기 조작의 오류’(X6)는 사람에 의한 판단 및 행위에 대한 것으로 일반적으로 사람에 의한 오류 확률로 보고된 0.003으로 가정하였다.<sup>14)</sup> ‘정전 상황’(X1)과 ‘기기 선정의 오류’(X2)는 그 상황 및 환경에 따라 달라지며 발생빈도가 매우 적은 오류이므로 확률을 0으로 지정하였다.

PCR machine의 내구성에 의한 오류(X4) 확률을 구하기 위해 대형 연구소, 중소 기업체, 대학교의 실험실을 대상으로 한 survey 결과를 식(6)에 대입하여 산출하였다(Fig. 5). 연구소의 경우 하루 24시간씩 1년을 사용, 중소 기업에서는 하루 8시간씩 3년, 대학교에서는 하루 5시간씩 5년을 사용 후 고장이 발생한 것으로 조사되었다. λ는 기기 작동에 소요된 시간이 아



**Fig. 5. Poisson distribution: failure probability ( $P_f$ ) of PCR machines according to period passed after purchase by different laboratories.** Research institute (—):  $1 - e^{-t/365}$ , small and medium enterprise (---):  $1 - e^{-t/1095}$ , university (·····):  $1 - e^{-t/1825}$ , where  $t$  is in days.

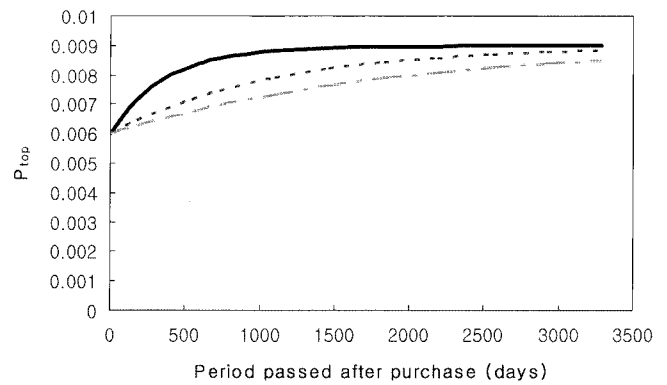
년 기기 구입 후 고장 시점까지 경과한 시간(day)에 따른 고장율로 적용하였으며 따라서 연구소의 경우 1/365로 계산된다. 단, 조사된 자료는 매우 제한된 출처로부터 수집된 것으로 그 객관성을 위해서는  $P_f$ 의 절대적인 값을 산출하기 위한 더 큰 규모의 survey를 바탕으로 한 추가적인 연구가 시도되어야 할 것이다. 그러나 본 연구는 PCR의 오류 관리에 대한 FTA의 적용 가능성을 타진하는데 근본 목적을 두었으므로 그 방법론의 전개와 상대비교 분석에 이용하였다. 따라서 실질적인  $P_f$ 의 절대적인 수치의 산출을 위해서는 추가적인 연구가 더 시도되어야 할 것이다.

사용 기간에 따른 고장 확률을 Poisson distribution에 적용하여 얻은 curve에서 확률이 1에 근접하는 속도는 각 기관에 따라 다르게 나타났다(Fig. 5). 기기 고장이 발생 할 때까지 실질적인 총 작동 시간을 산출한 결과 연구소와 중소기업체가 8760시간이었으며 대학교는 9125시간이었다. 여기서 각 기관의 순 작동 시간이 동일해야 이상적이겠지만 사용 환경에 따라서 그 차이가 발생한 것으로 추정된다.

본 연구에서는 단체별 기기의 사용빈도는 각각 일정하다는 가정하에 사용 기간을 단순히 기기구입 후 가동을 시작한 시점부터 경과된 시간으로 정의하였으나 추후에 순수한 작동시간만을 고려한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다. 이와 같이 단순화된 정의는 본 연구의 PCR에 대한 FTA의 첫 시도적인 면과 실제 조사할 수 있는 자료의 제한성에 근거하여 이루어졌다.

**정량적 분석.** Fault tree에 대하여 정량적으로 top event의 발생 확률을 simulation하였고, cut set importance, item importance, sensitivity를 산출하였다.<sup>10)</sup> Top event의 오류 확률을 식(9)와 같은 방식으로 simulation 하였다. 기기 내구성에 대한 오류 확률은 사용 기간에 따라 변화하므로  $P_{top}$ 도 그에 따라 변하게 된다(Fig. 6). 연구소, 중소기업체, 대학교의 결과는 같은 경향을 보이거나 짧은 기간 내에  $P_{top}$ 의 변화의 경향이 가장 뚜렷한 연구소의 경우에 대하여 사용 기간을 1일, 6개월, 1년, 2년으로 구분하여(Table 3) 추가적인 정량적 분석을 실시하였다.

Cut set importance( $I_k$ )는 각 minimal cut set이 top event 오류 확률에 기여하는 정도를 의미하는 수치로서 식(10)과 식(11)에 나타난 방식으로 산출하였다(Fig. 7). ‘정전상황’(X1)과 ‘기



**Fig. 6. Probability of the occurrence of the top event ( $P_{top}$ ) according to period passed after purchase by different laboratories.** Research institute (—), small and medium enterprise (---), university (·····).

**Table 3. Probability of the occurrence of top event ( $P_{top}$ ) in research institute laboratory for four points of period passed after purchase**

Period passed after purchase (days)	$P_f^{a)}$	$P_{top}$
1	0.00274	0.005999159
182	0.39264	0.007161857
365	0.63212	0.007876001
730	0.86466	0.008569454

<sup>a)</sup>Refer to Fig. 5.

기 선정의 오류’(X2)는 확률을 0으로 지정하였기 때문에 정량 분석에 포함시키지 않았다. ‘기기 관리의 오류’와 ‘기기의 내구성’인 X3 \* X4로 구성된 minimal cut set의 경우 경과 시간이 길어질수록  $I_k$ 가 증가하는 반면에 ‘시료 구분의 오류’(X5)와 ‘기기 조작의 오류’(X6) 단독의 minimal cut sets는  $I_k$ 가 감소하는 경향을 보였다. 따라서 경과 시간이 하루일 때 X3 \* X4의  $I_k(=0.0013682)$ 는 X5, X6의  $I_k(=0.5000701)$ 와 큰 차이를 보이지만 2년째(730 days)에는 X3 \* X4( $I_k=0.3027024$ )가 X5, X6( $I_k=0.3500807$ )와 거의 비슷한 수준까지 증가했다. 이 결과는 정성적 분석에서 X1, X2, X5, X6가 ‘high’, X3 \* X4는 ‘low’로 분석된 결과와 일치하지 않는다. 이것은 정량적 분석에서는 확률을 지정하여 직접 수치로 계산하기 때문에 확률이 0인 X1과 X2는 정량적으로 기여도가 없으며 X4의 확률은 시간의 경과에 따라서 증가하므로(Fig. 5) 정량적 분석에서 X4가 포함된 cut set의 기여도가 증가하면서 나머지 X5와 X6의 기여도는 감소하기 때문이다.

Item importance( $I_i$ )는 각 basic event가 top event의 오류 확률에 기여하는 정도를 의미하는 수치로서 식(12) 및 식(13)과 같은 방식으로 산출하였다(Fig. 8). 시간이 경과함에 따라 X3와 X4는 증가, X5와 X6는 감소하는 경향을 보였고 2년까지는 X5, X6가 우선 순위로 나타났다. X3와 X4의 증가는 기기의 관리와 기기의 내구성에 대한 오류가 사용 시간이 지날수록 증가하는 것을 나타내며, X5와 X6의 감소는 반응액 제조 및 기기 조작의 오류가 상대적으로 감소하는 사실을 반영한다. Item importance와 cut set importance의 산출 결과는 경향뿐만 아니

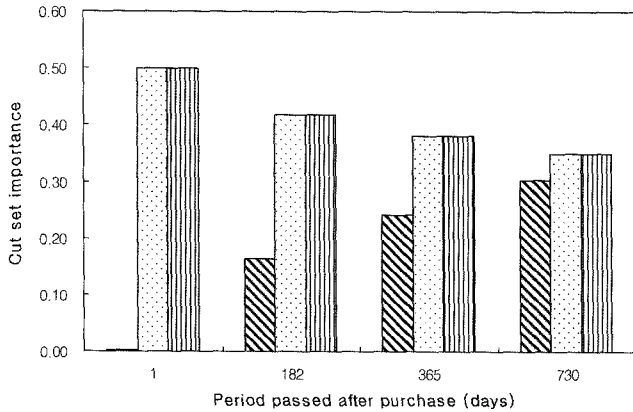


Fig. 7. Cut set importance of individual minimal cut sets according to period passed after purchase. X3 \* X4, X5, X6: refer to Table 1.

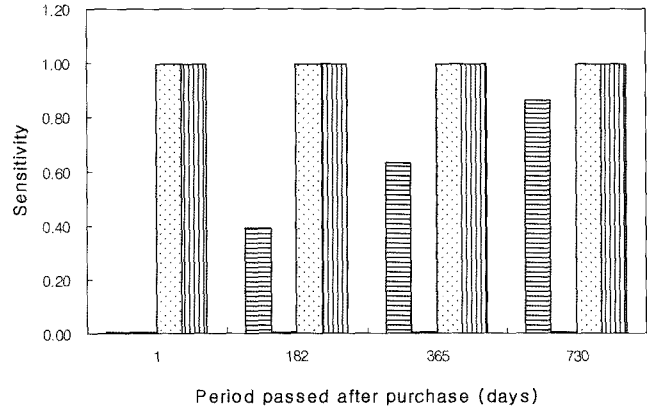


Fig. 9. Sensitivity of individual basic events according to period passed after purchase. X3, X4, X5, X6: refer to Table 1.

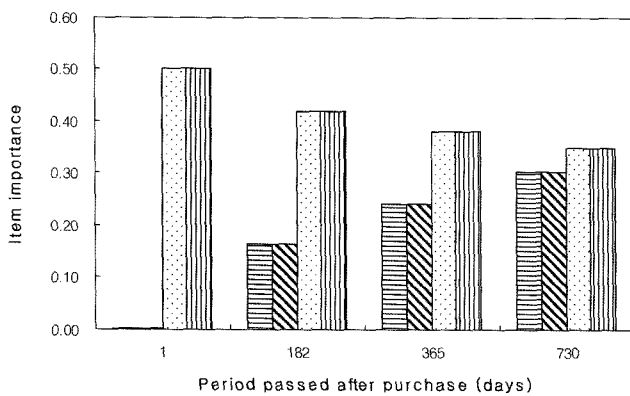


Fig. 8. Item importance of individual basic events according to period passed after purchase. X3, X4, X5, X6: refer to Table 1.

라 값 또한 일치하는데 이는 basic events가 두 개 이상의 minimal cut sets에 포함되어 있는 경우가 존재 하지 않기 때문에 basic events가 소속되어 있는 minimal cut sets의 분석이 곧 basic events의 분석을 대변하는 것으로 해석할 수 있다.

Sensitivity(S)는 각 basic event의 오류 확률의 변화에 대한 top event 오류 확률 변화의 민감도로서 식(14) 및 식(15)와 같은 방식으로 산출하였다(Fig. 9). Item importance는 top event 오류 확률 결정에 대한 각 basic event의 기여도를 나타내는데 비하여 sensitivity는 어느 시점에서 관리에 의해 야기될 수 있는 오류 확률의 변화(조정)에 의한 top event 오류 확률이 조정될 수 있는 각 event의 민감도를 반영하는 요소로서 중요 관리점의 결정에 직접적인 역할을 한다.

Sensitivity의 변화를 item importance의 변화(Fig. 8)와 비교할 때 그 차이점으로 사용 기간에 따른 X4의 변화는 거의 없었고 X5와 X6는 그 감소의 폭이 매우 경미하게 나타났다. X4는 사용 기간에 따른 기기가 고장 날 경우로서 그 확률은 Fig. 5에서와 같이 증가하는데 sensitivity가 오히려 매우 작은 값으로 유지되는 이유는 top event의 오류 확률의 결정에 차지하는 X4의 비율이 클지라도 관리 차원에서 X4의 확률 변화에 따른 top event의 확률 변화는 매우 경미함을 의미한다. X5와 X6의 경우 그 각각의 오류 확률이 top event의 오류 확률에 대한 기

여도는 경과 시간이 지남에 따라 감소하지만(Fig. 8) 역시 관리 차원에서 일어날 수 있는 확률 변화에 의한 top event의 변화는 거의 일정함을 나타낸다. 따라서 사용 초기에는 X5와 X6의 관리가 매우 중요하지만 시간의 경과에 따라 X3인 기기의 관리의 중요성이 증가함을 알 수 있다.

이와 같은 분석 결과를 통해 PCR 과정 중 반응액 제조 및 machine을 이용한 반응 수행 시에 발생할 수 있는 오류의 관리에서 시료 구분, 기기 동작의 온도 및 시간의 조작의 중요성과 경과 시간이 증가할수록 기기 관리에 주의를 기울여야 함을 인지할 수 있었으며 이는 모두 실험자의 판단 및 행위에 따라 발생할 수 있는 요소들이다. 따라서 PCR과 같이 정확성이 최우선으로 요구되는 작업에서는 실험자에 대한 철저한 교육이 우선적으로 이루어져야 함을 제시할 수 있었다.

본 연구를 통하여 PCR 과정의 오류 발생에 유기적 관계를 맺는 basic events의 분석을 수행하였고 중요하게 관리해야 될 요소에 순위를 부여함으로써 단순한 기본 작업에 대한 관리를 통해서 최종 결과의 오류를 방지할 수 있는 방법론을 제시하였다. 향후 PCR 과정의 오류 관리를 위해서 반응에 사용되는 시약을 포함한 구성 성분 등 보다 폭 넓은 범위에서 FTA를 적용하고 더 세부적인 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

### 초 록

FTA(fault tree analysis)는 system 오류 관리를 위한 정성적/정량적 기법으로 적용되고 있다. FTA를 적용한 PCR의 오류 관리 system의 구축을 위한 시범적 단계로서 PCR 실행의 여러 단계 중 가장 간단한 단계인 '반응액의 제조 및 PCR 기기 사용 단계'를 모델로 하여 분석하였다. PCR 실행시 발생할 수 있는 오류를 연역적 논리 방식에 의해 fault tree의 형태로 규명하였다. Fault tree는 오류 관리의 최상위 요소인 top event를 중심으로 중간 계층을 이루는 intermediate events와 최하위의 요소인 basic events로 세분하여 구성하였다. Top event는 '반응액의 제조 및 PCR 기기 사용 단계에서의 오류'; 중간계층 events는 '기기 유래 오류', '실험행위 유래 오류'; basic events는 '정전상황', 'PCR 기기 선정', '기기 사용 관리', '기기 내구

성', '조작의 오류', '시료 구분의 오류'로 분석되었다. 이로부터 top event의 원인 분석 및 중요 관리점을 도출하기 위하여 정성적/정량적 분석을 실시하였다. 정성적 기법으로 minimal cut sets, structural importance, common cause vulnerability를 분석하였고, 정량적 기법으로 simulation, cut set importance, item importance, sensitivity를 분석하였다. 정성적 분석과 정량적 분석의 결과에서 '시료 구분의 오류'와 '기기 조작의 오류'가 제 1중요관리점; '기기 관리의 오류'와 '내구성에 의한 오류'는 제 2중요관리점으로 일치되게 나타났다. 그러나 '정전상황'과 '기기 선정의 오류'는 정성적 분석에서만 중요관리점으로 분석되었다. 특히 sensitivity 분석에서 '기기 관리의 오류'는 사용 시간이 경과함에 따라 가장 중요한 관리점으로 부각되었다. 결론적으로 FTA는 PCR 모델 case에 대한 오류의 원인 분석 및 그 방지를 위한 중요관리점을 제시함에 따라, 궁극적으로 미래에 PCR의 오류 관리 system을 완성할 수 있는 효과적인 방법으로 사료된다.

**Key words:** PCR analysis, fault tree analysis, system management, failure probability

### 참고문헌

- Hong, K. W. (2006) Rapid detection method for foodborne pathogens-PCR. *Safe Food*, 1, 16-23.
- Schneegaß, I. and Kohler, J. M. (2001) Flow-through polymerase chain reactions in chip thermocyclers. *Molecular Biotech*, 82, 101-121.
- White, B. A. (1993) In PCR protocols: Current methods and applications. Humana press inc., New Jersey.
- Lee, K. H., and Lee, D. H. (1990) An approximate approach for computing fault-tree probabilities. *J. KSQC*, 18, 25-32.
- Lee, W. S., Grosh, D. L., Tillman F. A. and Lie, C. H. (1985) Fault tree analysis, methods, and applications-a review. *IEEE Trans. Reliability*, 34, 194-203.
- James, J. J., Reynaldo, F. Jr. and Reva, R. (2001) Fault tree analysis for exposure to refrigerants used for automotive air conditioning in the united states. *Risk Analysis*, 21, 157-170.
- Bertolinia, M., Rizzia, A. and Bevilacqua, M. (2007) An alternative approach to HACCP system implementation. *J. Food Engineering*, 79, 1322-1328.
- Kaiser, B., Gramlich, C. and Foster, M. (2007) State/event fault trees-A safety analysis model for software-controlled system. *Reliability Engineering & System Safety*, 92, 1521-1537.
- Jung, W. D. and Hwang, M., J. (1997) Safety and reliability assessment for nuclear power plants. *J. Korea Safety*, 12, 143-152.
- Vesely, W. E. and Goldberg, F. F. (1981) In Fault tree handbook. U.S. Nuclear regulatory commission.
- Ortmeier, F. and Schellhorn, G. (2007) Formal fault tree analysis-practical experiences. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, 185, 139-151.
- John, R., Yan, Li and Landers, T. L. (1996) A modified bathtub curve with latent failures. *Microelectronics and Reliability*, 36, 217-220.
- Huang, C., Y. and Chang, Y., R. (2007) An improved decomposition scheme for assessing the reliability of embedded systems by using dynamic fault trees. *Reliability Engineering & System Safety*, 92, 1403-1412.
- Serra, J.,A., Domenech, E., Escriche, I. and Martorell, S. (1999) Risk assessment and critical control points from the production perspective. *Inter. J. Food Microbiology*, 46, 9-26.