

# 호르몬 방사면역측정법의 정도관리

서울대학교병원 의과대학

## 정 준 기

방사면역측정법은 높은 예민도와 특이도를 가지고 미량의 물질을 측정할 수 있기 때문에, 각종 호르몬을 위시한 대사 산물을 측정할 수 있어 내분비 핵의학에서 많이 사용되고 있는 검사법이다. 미량의 농도를 측정하기 때문에 특히 정도 관리가 필수적이다. 정도관리는 검사 결과를 신뢰성 있는 수준에서 정확도(accuracy)와 정밀도(precision)를 허용 범위 이내로 유지하면서, 오차가 있는 경우 원인을 찾아 교정해 주는 것을 목적으로 한다. 정도관리는 각 실험실 내에서 검사간의 재현성을 증가시키는 목적을 주도하는 내부 정도관리와, 검사실간의 정도 관리인 외부 정도관리로 나눌 수 있다.

### 내부 정도관리(Internal Quality Control)

#### 1. 정 의

내부 정도관리는 어떤 검사실에서 방사면역측정법의 신뢰성을 꾸준히 평가하기 위해서 이루어지는 일련의 정도관리를 뜻하게 된다. 이 정도관리는 한 검사내의 정도관리(뱃치내 오차)와 검사간의 정도관리(뱃치간 오차)로 또 나눌 수가 있다.

#### 2. 오차의 원인

정도관리에서 나타나는 오차는 우연오차(random error)와 계통오차(systemic error)로 나눌 수 있다. 계통오차는 방사면역측정법의 키트나 감마, 베타 계측기 이상에 의해서 생기는 오차로 기기 및 시약을 검증하여 교정할 수가 있다. 우연오차는 이러한 계통오차가 없이도 피할 수 없이 생기는 오차이다. 피펫의 조작, 결합형과 유리형의 분리 과정 등 검사 과정에서 어쩔 수 없이 생기는 오차(계수의오차)와 검사 시료를 계측기에서 계측하면서 생기는 계수오차로 나눌 수 있다. 이들 사이의 관계는 다음과 같이 표시할 수 있다.

$$\text{우연오차}^2 = \text{계수오차}^2 + \text{계수의오차}^2$$

이러한 오차를 표현하는 방법으로 여러 번 검사측정에서 생기는 평균 및 표준편차로 표시할 수 있고, 흔히 표준편차를 평균으로 나눈 변이계수(Coefficient of Variation: CV)로 표시하게 된다.

### 3. 정확도와 정밀도

정확도(accuracy)는 검체의 참값을 얼마나 정확하게 측정하는가 하는 것이다. 즉, Fig. 1에서와 같이 우리가 측정한 검체의 값과 참값의 치우침(bias)을 측정하는 것이다. 정밀도(precision)는 검체를 반복하여 측정할 때 얻는 재현성(reproducibility)이다. 즉, 동일한 검체를 여러 번 측정하였을 때 얼마나 비슷한 측정치를 얻어낼 수 있는가 하는 것이다. 따라서, 정확한 검사는 정밀도도 높고 치우침도 적은 상태를 표시하게 된다.

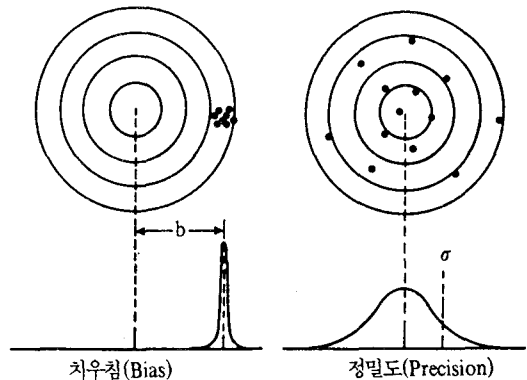


Fig. 1. 정확도와 정밀도의 개념.

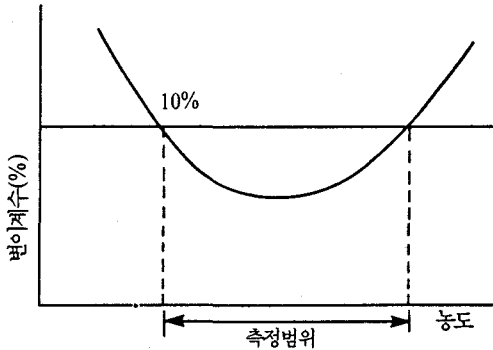


Fig. 2. 정밀도 프로파일에서 신뢰성이 있는 측정범위의 산출.

#### 4. 뱃치내 오차(Within-Batch Error)

##### 1) 정 의

뱃치내 오차란 한 번 검사하는 도중에 검사 과정에서 생길 수 있는 오차를 의미한다. 이것 역시 피펫 조작이나 분리 방법에서 생기는 계수외오차와 섬광계측기에서 생기는 계수오차로 나눌 수가 있다. 보통은 한 검사 사이에 같은 정도관리 시료(QC pool)를 여러 번 측정하여 뱃치내 오차를 찾아낼 수가 있다.

##### 2) 측정 방법

뱃치내 정확도는 관리시료의 참값과 측정치를 비교하여 판단한다. 뱃치내 정밀도를 측정하는 방법으로 최적조건 변이측정, 평균 뱃치 변이계수 측정, 정밀도 프로파일 세 가지 방법이 있다.

최적조건 변이(optimal condition variance)는 같은 시료를 10번 내지 20번 측정하여 얻은 변이계수이다. 이것은 일상 검사에서 나타나는 재현성보다는 좋게 평가되기 때문에 최적조건 변이라고 불린다.

평균 뱃치 변이계수(average batch coefficient of variation)는 검사 내에서 반복쌍 측정(duplicate)으로 얻은 표준 시료 및 환자 검체의 총 평균 변이계수를 말한다.

정밀도 프로파일은 분석 시료의 농도를 가로축으로 하고 농도의 변이 계수를 세로축으로 하여 작성한다(Fig. 2). 검사에서 얻은 표준 시료나 환자 검체의 반복쌍 검사 값에서 얻은 농도와 표준편차와의 관계(반응 오차 관계, response error relationship: RER)에서 얻을 수가 있다. 정밀도 프로파일(precision profile)은 검사 시스템에서 분석하는 물질의 농도에 따라 오

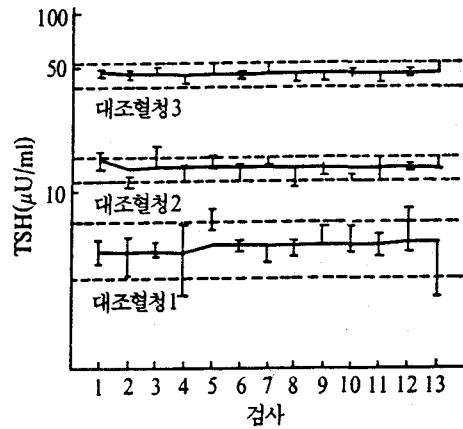


Fig. 3. 정도관리도(Shewhart chart).

차가 변할 수 있기 때문에(이분산성 : heteroscedasticity) 평균 뱃치 변이계수보다 흔히 쓰이고 있는 방법이다. 특히 정밀도 프로파일에서 검사의 신뢰성이 있는 측정 범위를 산출할 수 있다. 일반적으로는 변이계수가 10%미만인 부위를 신뢰성 있는 측정 범위로 판단한다.

##### 3) 검사의 적격 여부 판정

이러한 뱃치내 오차가 너무 커서 측정치를 배제(rejection)하여야 하는 경우가 있다. 반복 측정값이 평균치의 10%이상 다르거나, 정밀도 프로파일에서 변이계수가 통상적인 수치보다 2-3배 증가되어 있으면 그 측정치를 배제한다. 평균 뱃치 변이계수나 RER이 보통의 경우보다 3배 이상 크면 그 검사 뱃치를 모두 버려야 한다.

#### 5. 뱃치간 오차(Between-Batch Error)

##### 1) 정 의

어떤 검사에서 한 시료 측정치가 뱃치간에 생길 수 있는 오차이다. 뱃치간 오차는 뱃치내 오차를 포함하여 나타난다. 이외에도 표준 시료, 추적자, 항체 등 시약이 바뀌거나 시간, 온도, 반응 요건 등 검사 조건이 바뀌어서 생기는 오차도 포함한다.

##### 2) 측정 방법

뱃치간 오차를 측정하게 위해서는 정도관리 시료를 사용한다. 보통 사용하는 방법은 일정한 정도관리 검사 뱃치마다 측정하여 정도관리도로 표시하는 She-

whart chart이다(Fig. 3). 보통 측정 범위내에서 낮은 값, 중간 값, 높은 값이 있는 세 종류의 QC pool를 매일 측정한다. 관리현황 측정 결과의 평균값과 표준편차로 측정간의 오차를 계산한 다음 매 측정값, 누적 평균값을 기록한다. 보통 평균값에서 표준편차의 두배 사이에서 값이 존재해야 되고, 때로는 측정치의 15% 이내의 오차를 허용 범위로 한다. 측정치가 20번 검사 중 한 번 그 표준편차 한계선 밖으로 나오거나, 50번 검사 중 한 번 3 표준편차 밖으로 나오는 것이 정상적인 현상이고, 검사치가 어떤 한 방향으로 이동하고 있으면 계통오차 즉 치우침(bias)이 있는 것을 의심하여야 한다.

### 3) 검사의 적격 여부 판정

어떤 검사에서 적합한 정도관리가 이루어져 있지 않다는 것을 평가하는 것은 쉽지가 않다. 보통 한 개의 정도관리 혈청풀이 3 표준편차 이상으로 벗어나거나, 두 개의 정도관리 혈청풀 값이 2 표준편차 밖으로 벗어나면서 같은 방향으로 있거나, 세 개의 정도관리 혈청풀이 1 표준편차 밖으로 나타나면서 역시 같은 방향으로 있을 때, 정도관리 문제가 있는 것으로 판정한다.

## 6. 오차의 교정

어떤 검사에서 오차가 받아들일 수 없는 범위 내에서 생길 때 그 원인을 분석하여 교정시킬 필요가 있다. 우선 오차가 참값에서 어느 한쪽으로 계속 생기는 경우에는 계통오차를 의심하여 그 원인을 찾아 낼 수가 있다. 우연오차는 참값에서 양쪽 방향으로 나타난다. 우연오차가 있는 경우에 계수오차는 감마나 베타 계측치가 Poisson 분포를 한다는 가정에서 계산할 수가 있다. 즉, 여러 번 측정한 계측의 평균값의 제곱은 표준편차로 나타나는 것이 Poisson 분포이기 때문에 계측치 평균에서 표준편차와 변이계수를 산출할 수가 있다. 계수의 오차는 전체 우연 오차와 계수오차에서 공식에 의하여 산출할 수가 있다. 계수오차가 허용 범위 이상으로 큰 경우에는 계측치를 높이기 위해서 더 많은 방사성 핵종을 투여하든지, 또는 계수 시간을 증가시켜서 해결할 수가 있다. 보통 10,000cpm 이상의 계수가 나타나도록 한다. 계수의 오차가 있는 경우에는 의료기사의 실험기술 즉 피펫 조작 능력이나 결합형과 유리형의 분리 과정에서의 정확도를 측정하고 교정하

도록 노력하여야 한다.

## 외부 정도관리(External Quality Control)

외부 정도관리는 여러 검사실에서 같은 QC pool를 사용하여 측정 결과를 비교함으로써 검사실간을 정도관리하는 방법이다. 외부 정도관리의 목적은 각 검사실의 검사 값이 같은 검사를 하는 검사실과 비교해서 얼마나 치우친 값을 보이는지를 아는데 있다. 따라서 외부 정도관리만 가지고 내부 정도관리를 대신할 수 없다.

우리 나라에서도 본 학회 주관으로 1989년부터 갑상선 호르몬을 위시한 여러 방사면역측정법의 외부 정도관리를 시행하고 있다.

### 1. 외부 정도관리 방법

자체에서 생산 혹은 상품화된 정도관리 시료를 사용하여 각 병원 검사실에 검사를 의뢰한다. 이러한 검체의 참값을 구하기는 어려운 형편이므로 전체 검사기관의 검사 값에서 높고 낮은 5%를 제외한 추린 평균(all laboratories trimmed mean: ALTM)을 표준 값으로 사용한다. 검사 방법이나 키트에 따라 측정치가 차이가 많을 때에는 방법내 추린 평균(group laboratories trimmed mean: GLTM)을 사용한다. 각 검사실은 측정치가 전체 추린 평균과 어떻게 다른가를 회답을 받게 되어 치우침을 확인할 수 있다. 보통 측정치와 ALTM와의 차이(치우침, bias)를 %로 표시한다( $100 \times (\text{측정치} - \text{ALTM}) / \text{ALTM}$ ). 외부 정도관리에 참가한 검사실의 성능 향상을 확인하기 위해서는 전체 변이계수 분포(variability of bias: VAR), 변이계수의 평균, 방법내 변이계수 분포 및 평균 등을 사용할 수 있다.

### 2. 우리나라의 외부 정도관리

1989년부터 외부 정도 관리를 시작하여 올해 7년째 외부 정도 관리를 시행하고 있다. 초창기에는 28개 검사실이 외부정도에 참여하였으나 현재는 70개 검사실이 포함되어 있다. 검사 종목도 초기에는 T3, T4, TSH 만을 대상으로 하였으나 현재에는 이외에도 AFP, CEA, ferritin, prolactin, free T4, IgE, c-peptide 등으로 10개의 방사면역측정법을 포함하고

있다. 초기에는 ALTM 값도 변동이 심하고 검사실간의 변이계수 분포도 14-45%의 값을 보였으나 정도관리 함에 따라, 점차 오차가 줄어들고 있다.

## REFERENCES

- 1) 손 인, 서일택, 이동수: 방사면역측정법. 고창순편저. 핵의학 pp789-830, 서울. 고려의학 1992
- 2) Chung J-K, Koong SS, Lee MH, Chung SK, Lee MC, Cho BY, Kim C-Y, Koh C-S: *Computerized quality control of radioimmunoassay in Korea. J Korean Med Scien* 1988;3:117-211
- 3) 이동수, 조보연, 광철은, 서일택, 정준기, 이명철, 고창순: 갑상선호르몬의 외부정도관리. 대한핵의학회지 1991;25:266-279
- 4) Hunter WM, McKenzie I: *Quality control of radioimmunoassays for proteins. Ann Clin Biochem* 1979;16:131-146
- 5) Bacon RRA, Hunter WM, McKenzie I: *The UK external quality assessment for peptide hormones. In Immunoassays for clinical chemistry (2nd ed), ed by Hunter WM, Corrie JET, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983; pp690-693*
- 6) Seth J: *The external quality assessment of hormones assays. J Clin Biochem Nutr* 1987;2:111-139