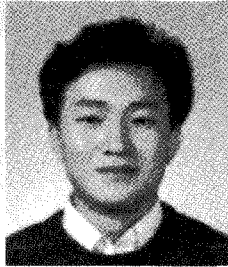


## 의학적 진단에서 ROC 곡선의 활용 (Receiver Operating Characteristic)



박 선 일

서울대학교 수의대 내과학교실

의학적 진단에서 검사결과가 연속형으로 측정되는 예는 매우 많다. 예를 들어 ELISA 검사, 혈청화학적 검사, 방사선 검사 (이 경우에는 음성, 의양성, 양성 등의 척도로 표현될 수 있음) 등에서는 적절한 판정 기준을 설정한 후 이 기준점을 근거로 양성과 음성으로 판정하게 된다. 여기에서 한 가지 문제는 기준점 설정에 있다. 소위 정상 혹은 참고범위 (normal or reference range)가 분명히 있는 경우라고 하더라도 실제 판정에 있어서는 질병이 없음에도 불구하고 검사결과 질병이 있는 것으로 판정할 오류 (혹은 그 반대)가 분명히 존재한다. 본 논문에서는 이러한 상황에서 접근할 수 있는 한가지 방법인 ROC 곡선에 대하여 설명하고자 한다.

어떤 질병을 진단하기 위해 사용하는 진단검사의 정확도를 평가하기 위해서는 필수적으로 그 검사의 민감도, 특이도 및 예측도를 계산하는 과정을 거치게 되는데 이들 지표는 검사결과를 양성 혹은 음성과 같은 이분적인 결과 (dichotomous outcome)로 요약한 후에야 계산이 가능하다. 그러나 John's disease나 Brucella 질병에서와 같이 ELISA 검사로 진단하는 경우 즉, 연속형으로 표현되는 자료에서는 양성과 음성의 기준점 (cut-off value)을 어디로 정하느냐에 따라 결과는 달라진다. 특히 임상에서 실험실 검사에 근거하여 치료의 시작 시점을 정하거나 예후를 예측할 때 판단의 기준점을 정확하게 설정하는 것은 매우 중요하다. 이러한 논의는 의사결정 이론 (decision making theory)을 의학에 접목시킨 소위 ROC 분석으로 접근할 수 있는데 이 이론은 signal detection theory에서 출발하여 1960년대 심리학과 정신물리학에서 지각실험 (sensory experiment)에 적용된 이래 인의학에서 진단검사의 능력을 평가하는 수단으로 광범위하게 이용되고 있는 반면 수의학에서는 극히 제한적으로 활용되고 있으며 국내에서는 아직 이 기법을 이용한 논문이 한편도 없다.

본 논문에서는 몇 가지 예제를 바탕으로 ROC 곡선에서 기준점을 선택하는 방법에 대해 설명한다. 첫 번째 예제는 진단검사의 특성과 관련하여 Mycobacterium paratuberculosis에 의한 소의 가성결핵 (bovine paratuberculosis or John's disease)의 진단에 이용되는 ELISA 방법의 정확도 (accuracy)와 신뢰도 (reproducibility) 및 예측

도 (predictive value)를 추정하는 과정으로서 ROC와 우도비 (likelihood ratio)의 활용 가능성을 예시한다(1). 두 번째는 집중치료실에 입원한 개에서 파종성 혈관내 응고 (disseminated intravascular coagulation, DIC)를 진단하기 위한 point-of-care test의 정확성을 평가하기 위한 전향적 연구(2) 마지막으로 위확장-염전 (gastric dilatation-volvulus, GDV)이 있는 개에서 위 과사와 생존율의 예측인자로 혈장내 lactate 농도를 평가하는 후향적 연구 사례(3)를 예로 들어 설명하고자 한다.

### ROC 곡선의 이론적인 배경

어느 radiologist가 CT scan에서 종양의 증거가 있는지를 판독하는 상황을 가정하여 보자. CT상 (image)을 판독하는 것은 많은 훈련을 필요로 하는 어려운 작업이기 때문에 종양의 signal이 있는지 (present) 혹은 signal이 없는지 (absent)를 판정하는 과정에는 항상 어느 정도의 불확실성이 내재되어 있다고 할 수 있다. 어떻든 의사의 판정 (혹은 반응, response)은 yes 아니면 no가 되며 판정결과를 요약하면 첫째, hit (종양이 있을 때 yes로 판정하는 경우) 둘째, miss (종양이 있음에도 불구하고 no로 판정하는 경우) 셋째, false alarm (종양이 없음에도 불구하고 yes로 판정하는 경우) 넷째, correct rejection (종양이 없을 때 no로 판정하는 경우) 등 네 가지 형태가 있다. 여기에서 hit와 correct rejection은 정확한 판단이지만 miss와 false alarm은 잘못된 판단이라 할 수 있으며 이를 정리하면 그림 1과 같다.

		Signal	
		Present	Absent
Response	Yes	hit	false alarm
	No	miss	correct rejection

그림 1. CT 상에서 종양을 판정할 때의 가능한 결과

위와 같은 의사결정 과정에는 두 가지 요인이 관련된다. 첫째는 정보의 획득 (information acquisition)으로서 CT image에 대하여 판독자가 사전에 획득한 정보의 양을 의미한다. 즉 정상적인 폐 조직과 종양이 있는 폐 조직의 image에 대한 정보에 대하여 어느 정도 구분할 능력이 있는지에 대한 것으로 이는 교육, 훈련 및 경험과도 관련이 있다. 따라서 정보의 양이 크면 클수록 hit와 correct rejection 중 어느 하나로 판정할 가능성이 높아짐은 당연하다. 두 번째는 판정과 관련된 기준 (criterion)으로 동일한 image에 대하여 의사마다 판정하는 결과가 다른데 이는 이미 알고 있는 지식을 종합하여 판단하는 능력이 의사마다 차이가 있기 때문이다. 두 명의 의사가 동일한 교육과 훈련과정을 거친 경우 동일한 크기의 정보를 갖고 있다고 할 수 있지만 최종적인 사고의 종합적인 판단에서는 개인의 편견과 기준이 다르게 작용할 수 있다. 이러한 잘못된 판독의 가능성은 경우에 조기진단의 기회를 놓쳐 환축을 삶과 죽음의 양극단으로 몰아 갈 수 있다. 예를 들어 yes로 판정하는 경향이 있는 의사는 불필요한 생검이나 수술을 받게 하여 축주의 비용과 환축의 스트레스를 가중시키는 결과를 낳고, 반대로 보수적인 경향이 있는 의사는 no로 판정함으로써 종양을

발견할 기회를 놓치게 할 수도 있을 것이다. 한편, 판정과 관련된 불확실성을 증가시키는 요인을 잡음 (noise)이라 하며 external noise와 internal noise 두 가지 성분으로 구분된다. 전자 는 CT image의 선명성이 떨어지거나 인화과정에서 나타난 오점 (bad spot)으로 인해 판독에 영향을 미치거나 혹은 폐의 image가 환축마다 약간씩 차이가 있을 가능성도 배제할 수 없다. 후자의 경우는 판독자의 신경망과 관련된 잡음으로서 이를 테면 image를 시각적으로 관찰한 내용에 대한 정보가 판독자의 뇌에 전달되어 종양의 유무를 판정하는 총체적인 시스템의 차이로 인해 발생하며 이를 doctor's internal response라고 한다. external noise는 인위적으로 상당부분 줄일 수 있지만 internal noise는 거의 불가능하다.

그림 2는 두 개의 가상적인 internal response curve를 도식화한 것으로 이 그림에서 A는 noise-alone (정상 폐), B는 signal-plus-noise (종양이 있는 폐)에 대한 그림이다. x축은 internal response, y축은 확률, 곡선의 높이는 internal response의 수준이 얼마나 자주 발생하는지의 빈도를 나타낸다. noise를 완전히 제거하는 것은 불가능하며 signal-plus-noise의 internal response가 일반적으로 크지만 항상 그런 것은 아니다.

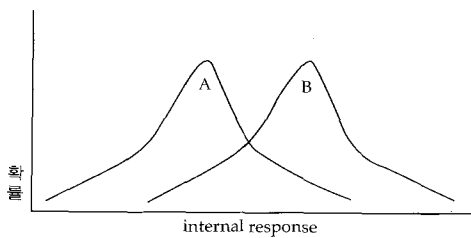


그림2. 두 개의 가상적인 internal response curve의 예  
 A: 종양이 없을 때의 internal response의 분포  
 B: 종양이 있을 때의 internal response의 분포

## 수의학강좌

기준점의 역할 : 의사가 종양의 유무를 판정하는 가장 간단한 방법은 internal response 즉 x 축에서 적절한 기준점을 정한 후 internal response가 이 기준보다 크면 yes로 판정하고, 이 기준 보다 작으면 no로 판정하는 것이다. 예를 들어 어떤 기준점을 선택할 경우 이 그래프는 앞에서 언급한바와 같이 4개의 성분으로 분할된다 (그림 3). 예를 들어 hit와 false alarm인 경우 internal response는 기준점 보다 더 큰데 그 이유는 의사가 yes (즉 종양)로 판정하기 때문이다

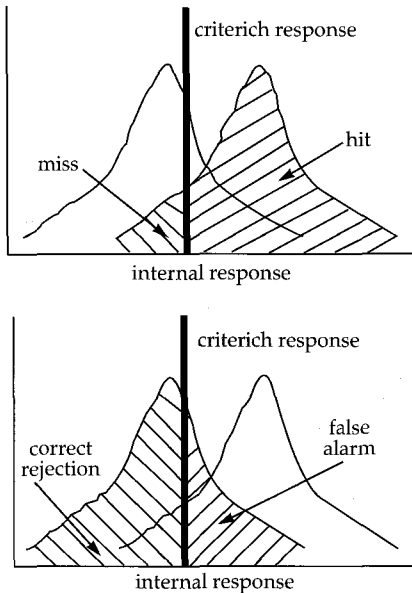


그림3. 기준점의 선택과 internal response probability

예를 들어 종양의 판정기준을 낮춘다고 하면 거의 대부분의 의사는 yes로 판정할 것이다. 이 경우 종양이 있을 때 이들의 대부분이 검출될 것이므로 hit rate는 매우 높아진다. 거의 대부분의 경우가 yes로 판정됨으로 인해 상대적으로 false alarm의 수도 증가하므로 이에 따른 비용 (불필요한 수술을 받는 경우가 증가하므로)을 감수해야 한다. 반대로 기준점을 상향으로 조정할 경우 거의 대부분의 경

우 no로 판정되므로 false alarm은 줄어들지만 종양을 놓쳐버릴 가능성이 증가하게 된다(그림 4).

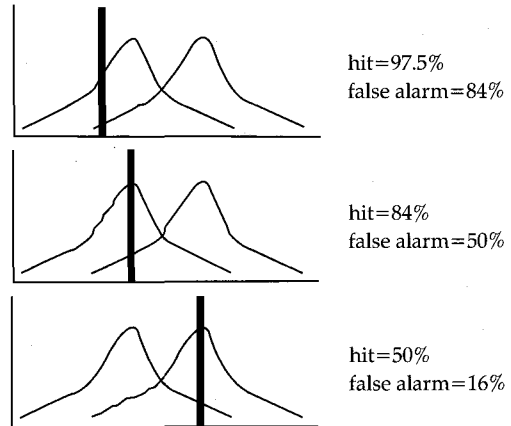


그림4. 기준점 이동에 따른 hit 및 false alarmrate의 변화

위의 그림 4에서 알 수 있듯이 hit만 존재하고 false alarm이 없는 기준점을 정하는 것은 대부분의 경우 불가능하므로 이러한 오류를 최소화하여 정확한 판정을 할 수 있는 기준점을 선택하는 것이 바람직할 것이다.

ROC 곡선은 x축에 false alarm rate [가양성률 (false-positive rate or fraction)]를, y축에 hit rate [진양성률 (true positive rate or fraction)]로 표현한 그림으로 모든 수준에서의 민감도와 특이도의 상호관계를 파악할 수 있는 장점이 있다(4). 앞서서도 설명하였듯이 기준점을 높이면 hit rate는 낮아지고, 기준점을 내리면 hit rate는 높아지고, 대부분의 이상적인 기준점에서는 hit rate가 false alarm rate 보다 항상 크므로 ROC 곡선은 위로 경사진 모양을 취하게 된다. 일반적으로 signal이 강할수록 두 곡선이 겹치는 부분이 작아 지며 굽어지는 정도가 커져 대각선에서 멀어지게 된다. ROC 곡선 밑의 면적 (full and partial area under the curve, AUC)은 특정한 진단검사의 정확도를 나타

낸다. 어떤 진단검사의 full AUC가 1이라는 것은 그 검사의 모든 가능한 cut-off에 대하여 100%의 정확성을 갖는다는 것을 의미하고, full AUC가 0.5라는 것은 전혀 쓸모가 없는 검사임을 의미한다. 따라서 여러 가지 진단법의 AUC를 계산함으로써 상대적인 정확도를 비교할 수 있다. ROC 곡선을 작성하는 방법으로는 모수적 방법 (parametric method), 유사 모수적 방법 (semi-parametric method) 및 비모수적 방법 (nonparametric method) 등 세가지가 사용되고 있다 (4-6). 각각의 방법은 장점과 단점을 동시에 갖고 있다. 비모수적 방법은 경험적 분포(주로 histogram)를 이용하여 진양성률과 가양성률의 각 쌍을 나타내는 방법이다. 이 방법은 구조적인 가정을 전제로 하지 않기 때문에 robust한 방법이지만 그 결과로 얻는 ROC 곡선은 일정성이 없기 때문에 smooth curve와 비교할 때 AUC가 과소 평가될 위험이 있고 오직 관찰된 민감도와 특이도만이 비교된다. 가장 흔한 모수적 방법은 각 측정치가 서로 다른 평균과 분산을 갖는 정규분포하는 것으로 가정한다 (5). 이러한 접근법은 모든 가능한 민감도와 특이도 쌍에 대하여 ROC곡선을 평활하게(smooth curve) 만들어 주는 효과가 있지만 분포의 가정을 전제로 하기 때문에 보다 복잡한 계산 과정을 요구한다 (7). 유사 모수적 방법에서 연속형 자료는 순위형으로 그룹화되므로 평활한 ROC 곡선이 만들어지며 이 방법은 모수적 방법에 비하여 비정규형 자료에 덜 민감하지만 적합성이 저하되는 단점이 있다(8). 한편, ROC 곡선이외에 진단검사 자료를 분석하는 방법으로 예측도 (predictive value)와 우도비 (likelihood ratio)가 있다 (9-10). 예측도는 검사결과 양성일 때 실제로 그 질병에 이환되어 있을 비율로서 진단시험의 결과가 옳을 확률을 의미하며 이 값

은 대상 질병의 유병률에 영향을 받는다(9). 우도비는 특정한 검사결과 (양성 혹은 음성)가 그 질병을 갖고 있지 않은 개체에서 기대되는 값에 대하여 질병을 갖고 있는 동물에서 기대되는 값의 오즈(odds)로 표현된다. 즉 질병에 이환되지 않은 개체와 비교할 때 질병에 이환된 개체에서 특정한 결과 (양성 혹은 음성)가 나오는 빈도가 어느 정도 높은지를 말해주는 지표라 할 수 있다. 우도비는 첫째, 우군에서 질병의 유병률에 영향을 받지 않고 둘째, 진단결과를 양성 혹은 음성으로 이분하지 않고 결과를 수치로 통합될 수 있다는 두 가지 중요한 특성을 갖기 때문에 예측도 보다 유용한 수단이 된다. 따라서 일단 우도비가 결정되면 임상가로 하여금 개별 환자를 진단하는데 어떠한 진단법을 사용할 것인지 그리고 그 검사결과를 어떻게 해석하는지에 대한 지침을 제공해 준다. 양성우도비 (LR+)는 민감도를 가양성률 즉 (1-특이도)로 나눈 값이며 음성우도비 (LR-)는 가음성률 즉 (-민감도)를 특이도로 나눈 값이다. 이를 도식화하면 그림 5와 같다.

		질병의 유무	
		D+	D-
진단검사	T+	a	b
결과	T-	c	d
계	a+c	b+d	
LR(+)	$\frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$	LR(-) = $\frac{c/(a+c)}{d/(b+d)}$	

그림 5. 진단검사 결과에 대한 우도비 계산

**진단검사의 해석에서 ROC 곡선의 활용**  
**사례분석1: Johne's disease 진단을 위한 ELISA 검사의 정확도 연구**  
 ◇ 정확도 : 진단검사의 정확도는 민감도와 특

이도의 두 가지 성분으로 구성된다. 이들 값을 정확히 추정하는 것은 특히 질병 예방 프로그램의 경제적 분석을 수행하는데 필수적으로 요구된다. Johne's disease의 경우 질병의 진행 경과가 점진적이며 만성적인 특성을 갖기 때문에 감염으로부터 현성 질병으로 진행되기까지의 잠복기는 매우 길고 우군에서 이 질병에 이환된 대부분의 소는 전 임상 단계(preclinical stage)에 해당된다. 따라서 준임상형 질병에 대한 진단검사의 민감도와 특이도를 추정하는 것은 연구자에게 대단히 어려운 작업이다. 특히 이 질병의 경우 진단과 관련된 검사의 정확도에 영향을 미치는 요인으로는 대상집단의 특성, 진단검사 자체에 기인된 다양한 편견(bias), 질병 경과와 스펙트럼 등을 비롯하여 연구자간 감염과 비감염을 정의하는데 사용된 기준의 다양성 등이 보고되었다(11-12).

◇ **민감도** : Johne's disease에 감염된 소가 실제로 진단검사서 양성으로 나타나는 비율로서 검사 대상 집단에서 감염단계(infection stage)에 대한 함수라고 할 수 있다. 감염은 비교적 단기간(2년)이거나 장기간(10년)일 수 있기 때문에 감염단계가 환축의 연령과 반드시 관련이 있는 것은 아니다. 감염의 경과에 영향을 미치는 요인은 폭로된 균량(infection dose)과 폭로시 연령을 비롯한 유전적인 감수성 등이다. 이 질병은 3단계로 구분되는데 1단계는 전 임상단계로서 임상적으로 정상이고 균을 분변으로 배출하지 않는 단계이다. 2단계는 준임상형 단계로서 분변으로 균을 배출하는 단계이다(분변배양 양성). 마지막으로 3단계는 임상형으로 진행된 상태에서 설사와 체중감소를 보인다(13). 감염의 단계가 진행될수록 ELISA 검사의 민감도는 증가한

다. 민감도의 대략적인 추정치는 1단계에서  $24.6 \pm 10.2\%$  (95% 신뢰구간), 2단계에서  $56.5 \pm 9.3\%$ , 3단계에서  $88.2 \pm 5.5\%$ 를 보인다(14-15). 연구에 의하면 검사 후 도태 프로그램(test-and-cull program)이 적용되는 우군에서 준임상형인 1-2 단계에서의 민감도는 대략적으로  $45.5 \pm 6.7\%$ 이다. 다른 진단검사를 적용한 연구를 보면 분변검사의 경우  $54.5 \pm 7.3\%$ , 중합효소연쇄반응의 경우  $33.5 \pm 6.9\%$ , agar-gel immunodiffusion test와 보체결합반응의 경우(양성 역가:  $\geq 1:16$ )  $26.6 \pm 6.5\%$ 으로 보고되었다(14, 16).

◇ **특이도** : 실제로 Johne's disease에 감염되어(가음성)이 있다는 뜻이다. 실제로 많은 연구에서 진단검사의 특이도를 추정할 때 대상으로 선정된 우군(이론적으로는 절대적으로 비감염우군으로 확신되는 우군을 대상으로 함)이 분변배양에서 원인균이 분리되지 않았지만 사실은 감염된 우군에 속해있는 소들을 대상집단으로 선정하였기 때문이었다(12, 18). 장기간의 잠복기를 갖는 Johne's disease의 임상적 단계로 인하여 실제로 감염된 소가 존재하는 우군을 잘못하여 비감염 우군으로 판단할 가능성이 있으며 이러한 문제는 표본의 크기가 작은 대다수의 연구에서 볼 수 있는 현상이다. 따라서 이러한 오분류 편견(misclassification bias)은 특이도 추정치에 상당한 영향을 미친다. 감염이 없는 것으로 확신되는 우군을 대상으로 특이도를 추정한 결과( $n=1194$ )를 보면  $99.7 \pm 0.3\%$ 로 보고되었다(14, 15).

◇ **신뢰도** : 진단검사의 결과는 재현성이 높아야 한다. 즉 동일한 kit를 이용할 때(intra-kit variation) 변동이 작아야 하며 lot별(inter-kit

variation) 혹은 실험실별(between laboratories) 오차가 작아야 하며 이는 정도관리 (quality control)와 관련이 있다. 96-well plate를 이용하여 ELISA 방법의 신뢰도를 변이계수 (coefficient of variation)로 측정한 연구보고에 따르면 well별로 6.5%와 일별 13.4%, 결과의 일치도는 98.6%로 조사되어 Johne's disease에 대한 ELISA의 신뢰도가 상당히 높은 것으로 보고되었다 (19).

◇ ELISA 결과의 해석에서 ROC기법의 활용 :

ELISA 기법의 중요한 이점은 검사결과가 optical density 단위로써 0에서부터 2까지의 연속형 자료로 표현된다는 것이다. 이 척도상의 어떠한 지점도 양성 결과의 기준점으로 가정할 수 있다. ROC 기법을 활용할 경우 관찰된 범위내의 다양한 기준점에서 민감도와 특이도의 변화를 동시에 비교적 간단하게 판단할 수 있다. kit 제조회사의 설명에 따르면 2개의 음성대조군 OD 값의 평균을 취한 후 0.1을 더하면 양성결과의 기준점이 된다고 한다. 즉 이 값보다 큰 값은 양성으로 분류하고, 이 값보다 작은 값은 음성으로 분류한다는 것이다 (20). 회사에서 권고하는 기준점을 하향으로 이동하면 민감도는 증가하지만 가양성결과 또한 증가한다. 반대로 기준점을 더 올리게 되면 특이도는 약간 증가하지만 민감도는 상당히 떨어진다 (그림 6). 어떤 우균에서 Johne's disease의 유병률이 3% 이상일 때 양성 ELISA 결과가 옳을 확률은 80% 이상이며, 우균의 유병률이 6% 일 때 이 확률은 90% 가 된다. 실용적인 의미에서 이는 감염율이 6% 이상인 우균에서 양성 ELISA 결과의 신뢰성이 매우 높다는 것을 의미하므로 (진단이 올바른 확률이 90% 이상) 도태가 적극적으로 추천될 수 있음을 시사한다.

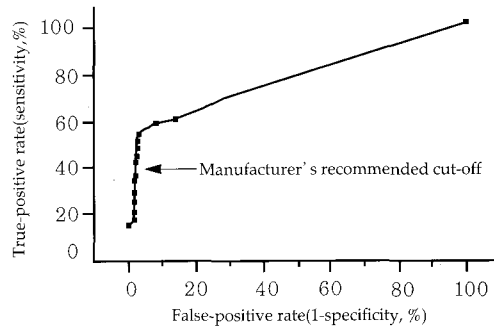


그림 6. Johne's disease 진단용 kit의 민감도와 가양성률 (1-특이도)

우균의 유병률이 3% 이하일 때 음성 ELISA 결과는 98% 이상의 예측도를 갖는다. 그러나 우균의 유병률이 증가함에 따라 음성예측도는 점진적으로 감소한다.

이 결과는 우균을 스크리닝하기 위한 용도로 이 kit를 사용한다는 사실을 뒷받침하는 결과이다. 우균의 2% 이하가 양성 결과를 보이는 상황 즉 Johne's disease의 유병률이 낮을 때 우균에서 음성결과를 갖는 어떤 개체가 Johne's disease이 아닐 확률은 99% 이상으로 매우 높다. 따라서 전체우균에 대한 ELISA 검사 결과가 유지되어 있는 우균으로부터 대체우 (replacement)를 구매하는 것이 이 질병에 이환된 개체가 포함될 확률을 2% 미만으로 줄이는데 효과적임을 시사한다 (21). 예측도를 활용함에 있어 한가지 문제는 우균에서 Johne's disease의 유병률을 알지 못할 때 이를 추정하기가 매우 어렵다는 것이다. 유병률을 추정하기 위하여 전체 우균에 대하여 혈청학적 검사를 시행해야 하지만 이러한 추정법은 혈청학적 검사의 잠재적인 오차를 부풀리는 결과를 초래할 수 있다. 예를 들어, M. avium에 심하게 폭로된 우균은 두 균종간의 교차반응 때문에 이론적으로 높은 ELISA 양성결과를 초래한다. 정확한 임상적인 증거를 수집하지 않고 ELISA

검사만으로 양성율이 높은 우군으로 판명된 우군의 경우 분변검사를 비롯한 기타의 방법으로 질병의 유무를 재차 확인하는 것이 바람직하다.

표 1. Johne's disease에 대한 ELISA 결과에서 여러 가지 값에 대한 우도비

ELISA 결과와 음성대조군 간의 차이 (OD)	감염에 대한 우도비 *	분변시료로부터 원인균 분리에 대한 우도비
0.0	1	1.0
0.05 - 0.099	15	1.2
0.10 - 0.149	29	1.5
0.15 - 0.199	78	1.7
0.20 - 0.249	64	2.0
0.25 - 0.299	55	2.4
0.30 - 0.349	51	2.4
0.35 - 0.399	246	2.4
0.40 - 0.449	217	2.5
0.45 - 0.499	194	2.8
> 0.50	177	3.0

\* 우도비 = 각각의 ELISA 결과에 대하여 감염되지 않은 개체와 비교할 때 감염된 개체로부터 그러한 결과가 나타날 빈도수 (예, 음성 대조군보다 ELISA의 OD값이 0.15 높은 값을 보이는 소는 Johne's disease에 감염될 가능성이 78배 더 크고, 분변에서 원인균을 배출할 가능성은 음성 ELISA 결과를 보이는 소에 비하여 1.7배 크다는 것을 의미함). 원인균에 감염은 되었지만 원인균을 배출하지 않는 소는 외과적으로(혹은 도태시) 회장 혹은 국소 임파절 시료에서 원인균 배양으로 검출하였음. OD=optical density.

ELISA 검사결과의 해석과 관련하여 수치의 크기를 고려하는 것은 특정한 개체가 조사 대상질병에 감염되어 있을 확률을 추정하는데 도움을 준다(표 1). 양성우군에서의 ELISA OD 값이 음성 대조군에 비해 0.05-0.099 단위 높을 경우 Johne's disease에 감염되지 않은 소의 혈청에 비하여 이 질병에 감염된 소의 혈청에서 관찰할 가능성이 15배 높고, 음성 대조군에 비해 OD값이 0.35 단위 높은 혈청은 Johne's disease에 감염된 소의 혈청에서 관찰할 가능성이 약 200배 이상 높다는 것을 의미한다. 이 자료에서 우도비는 OD 값이 증가함에 따라 일정하게 증가하지

않았는데 이는 집단의 크기가 작았기 때문이다. 그러나 OD 값을 분석한 결과와 Johne's disease 감염 여부와 관련된 우도비 간의 연관성은 비교적 높게 나타났다 ( $r^2 = 0.717$ ). 원인균을 분변으로 배출하는 소들간 OD 값에 대한 우도비는 그다지 높지 않지만 그 값들의 관련성은 매우 높은 것으로 나타났다 ( $r^2 = 0.957$ ).

◇ 진단검사법 간의 일치도 검정 : 동일한 혈청시료에 대하여 ELISA 검사결과와 다른 진단검사법에 의한 결과의 일치성은 비교적 높다 ( $\kappa > 0.5$ ) (22). 진단시험의 민감도에서 차이가 나타나는 것은 진단검사법 간의 항체검출한계 (antibody detection limit)가 다르기 때문이다. 예를 들어 항체 검출한계가 매우 높은 agar gel immunodif-fusion test의 경우 80개의 시료 중 1개에서 양성으로 판명될 경우, 항체검출한계가 비교적 낮은 ELISA법에서는 모두 음성으로 나타날 수 있다. 이러한 결과가 나타나는 이유는 진단법간의 항원제조에서의 차이, 일부 개체에서 감염에 의한 특정한 항체 계열 (antibody class)의 생산, 여러 가지 진단법에서 반응하는 항체의 형 (type) 등의 차이로도 설명될 수 있다. 분변시료에서 원인균을 검출하는 검사법과 ELISA 결과의 일치성은 다른 혈청학적인 진단법에 비하여 낮은 것으로 보고되었다. 143두의 소에 대하여 ELISA 방법과 분변검사간의 일치도를 조사한 연구에서 다음과 같은 결과를 얻었다 (23).

		분변검사	
		양성	음성
ELISA 검사	양성	46	21
	음성	31	45
계		77	66



위의 자료에 대하여 McNemar Chi-square 검정을 시행하면 준임상형 Johne's disease 진단에 대한 정확성 측면에서 볼 때 두 검사법간에 유의한 차이가 없고 ( $p=0.166$ ), kappa 통계량을 보면 0.276으로 매우 낮는데 이는 두 검사가 사실은 서로 다른 집단의 동물을 검출한 것으로 짐작할 수 있다. 즉 분변배양 검사는 분변으로 생존한 원인균을 배출하는 동물을 검출한 것이고, ELISA 검사는 전염성 단계(원인균 배출)로 진행되기 이전의 동물을 검출한 결과이며 또한 분변으로 원인균을 배출하는 일부의 개체는 놓쳤을 가능성도 배제할 수 없다. 한편 Johne's disease에 감염된 개체의 검출률을 증가시키기 위해서는 분변검사와 ELISA 검사를 수평적으로 동시에 사용하면 될 것이다. 즉 합동민감도 (combined sensitivity)로서 두 검사법 중 어느 한가지에 양성반응을 보이면 양성으로 판정하는 방법인데 예를 들어 위에서 언급한 자료의 경우 전체적으로 양성으로 판정될 개체가 46두 (32.2%)에서 98두 (68.5%)로 증가한다.

## 사례분석 2 : DIC 진단을 위한 point-of-care test의 정확도 평가

◇ 연구목적 : 사람과 마찬가지로 동물에서의 DIC는 일상적인 실험실 검사로 확진하기 어렵기 때문에 임상가에게는 매우 곤혹스러운 질병의 하나이다. 이 질병은 비정상적인 지혈 기능을 보이는 중후균으로서 흔히 다른 원발성 질병의 병리적 과정으로 촉발되는 속발증으로 간주된다. DIC를 일으키는 촉발원인으로는 전신성 염증반응 증후군(systematic inflammatory response syndrome)으로 여기에는 창상, 췌장염, 면역 매개성 질환, 쇼크,

전이성 및 골수증식성 질환 등이 포함된다 (24-26). 혈액응고상(coagulogram)과 혈장 AT III 활성도를 측정하여 진단하지만 이러한 진단과정과 관련하여 전문가들의 의견이 분분하며 더군다나 대부분의 임상가들이 이 질환을 진단하기 위하여 통상적인 실험실 검사를 의뢰하지 않을 뿐만 아니라 시설 면에서 여건이 갖추어지지 않기 때문에 정확한 예후와 치료를 어렵게 만들고 있다. 최근들어 이러한 문제를 해결하기 위한 방안으로서 전문적인 기술을 요구하지 않는 point-of-care test가 추천되고 있는데 (27) 이 검사는 혈액도말 표본에서 혈소판과 schizocyte 수를 추정하기 위한 조직화적인 평가, activated clotting time(ACT), 수용성 fibrin monomer를 검출하기 위한 protamine sulfate 검사를 포함한다. 연구자들은 DIC 진단에서 point-of-care test의 정확성을 평가하고 지혈 기능을 측정하는 실험실 검사(혈청 albumin 농도와 plasma total solids)와의 상관성과 일치성을 평가하였다 (2).

◇ 연구대상 : 1995년 8월부터 1996년 11월 사이에 Ontario 수의과대학 동물병원의 집중치료실에 입원한 환축으로서 입원 당시 DIC의 소인이 되는 임상적 증거가 있으면서 실험실 검사결과가 있거나 혹은 그렇지 못한 59두를 대상으로 하였다. 연구대상자로 선정되기 48시간 이내에 heparin을 포함한 혈액 관련 제재를 투여받은 경우, 연구대상으로 선정되기 4시간 이내에 체중 kg 당 15ml를 초과하는 속도로 체액을 정맥내로 투여받은 경우, 연구용으로 시료를 채취하는 것이 환축의 관리나 예후에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 것으로 판단되는 경우는 제외하였다. 건강 대조군은 축주나 학생들이 소유한 개로서 신체검사와 실험실 소견에서 임상적으로 건강하다고 판단되는 52두를 선정하였다.

## 수의백강좌

◇ 연구계획 및 자료분석 : 52두의 대조군과 DIC와 관련이 있는 임상증상을 보이는 59두의 환측군에 대하여 point-of-care test를 이용하여 지혈 기능을 평가하였다. activated clotting time, 혈소판과 schizocyte 수, 혈장 total solid (TS) 농도, protamine sulfate test를 비롯하여 혈액응고상과 관련된 실험실 검사로서 aPTT, prothrombin time, thrombin clotting time, plasma fibrinogen 농도, 혈장의 fibrin과 fibrinogen-related 항원의 농도, 혈장의 plasma AT III 농도를 측정하였다. 실험실 검사와 비교하여 point-of-care test의 ROC, 민감도, 특이도 및 우도비를 평가하였다.

◇ 결과 : 59두의 환측 중 16두 (27.1%)가 실험실 검사상 DIC로 판정되었다. DIC를 진단하기 위한 protamine sulfate 검사의 유용성은 다른 연구자의 결과에서도 낮은 것으로 보고되었다. 즉 DIC로 판정된 41두 중 23두 (55%)에서만 양성으로 나타났으며 본 연구에서도 우도비는 1.19로 이는 DIC가 있을 때 protamine sulfate 검사상 양성으로 나타날 가능성이 1.19배에 불과하다는 의미이다. ROC 분석에서 AUC를 측정한 결과 혈장 TS 농도는 0.626, schizocyte 수는 0.626, 혈소판 수 0.747, ACT는 0.685로 나타났다 (그림 7-10). 표 2는 각 기준점에서 point-of-care test의 우도비, 특이도 및 민감도를 계산한 결과이다. 치료를 시작해야 하는 역치점으로서 DIC의 사후확률을 65% 이하로 간주할 경우 59두의 환측은 22두의 치료군과 37두의 비치료군으로 분류되었다. 치료군으로 포함된 개의 특성을 보면 실험실 검사상 DIC로 판정받은 16두 중 12두, 혈장 AT III 활성도가 70% 미만인 이환된 27두 중 16두(59%), 미세 혈관 내 혈전(microvascular thrombosis)의 조직학적인

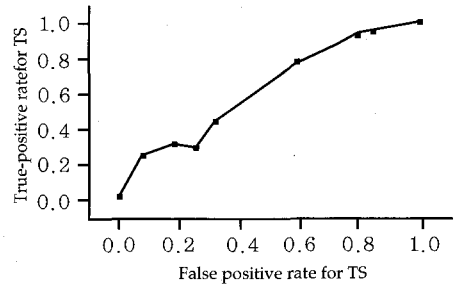


그림 7. 59두의 환측에 대하여 DIC를 진단하기 위해 혈장 총 TS 농도 (g/l)의 정확도를 평가한 ROC 곡선. 곡선에 제시된 수치는 각 환측에 대한 기준점을 나타낸다. AUC=곡선밑의 면적 (0.626).

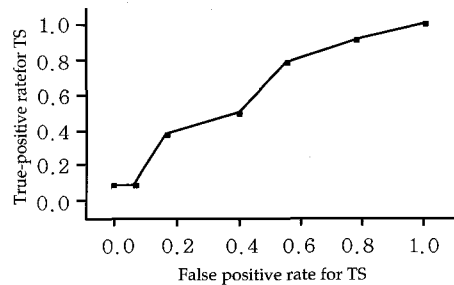


그림 8. 59두의 환측에 대하여 DIC를 진단하기 위해 schizocyte 수의 정확도를 평가한 ROC 곡선. schizocyte의 수는 1000배율에서 10개 시야를 관찰한 수임 AUC=곡선밑의 면적 (0.626).

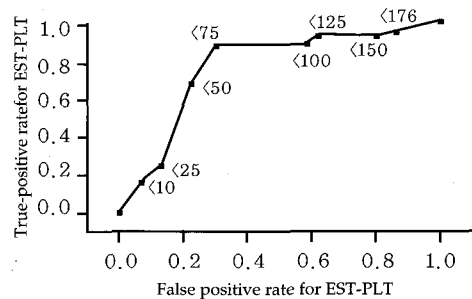


그림 9. 59두의 환측에 대하여 DIC를 진단하기 위해 혈소판수의 정확도를 평가한 ROC 곡선. 혈소판수는 1000배율에서 10개 시야를 관찰한 수임. AUC=곡선 밑의 면적 (0.747).

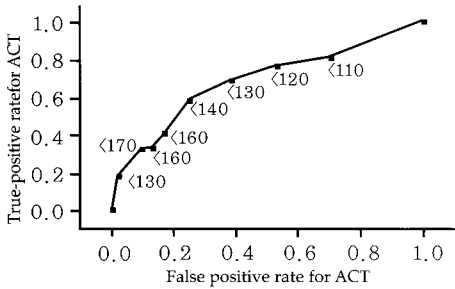


그림10. 59두의 환축에 대하여 DIC를 진단하기 위해 ACT (단위:초)의 정확도를 평가 ROC 곡선. AUC=곡선면적의 면적 (0.685).

표 2. 59두의 환축 중 실험실 검사상 DIC로판정된 16두에서 DIC 진단을 위한 point-of-care test의 민감도, 특이도 및 우도비

검사	기준점	민감도	특이도	우도비
PS	양성	0.5	0.58	1.19
	음성	-	-	0.86
TS	< 5.0	0.25	0.93	3.58
	< 5.5	0.31	0.84	1.92
	< 6.0	0.31	0.74	1.22
	< 6.5	0.44	0.67	1.34
	< 7.0	0.75	0.42	1.29
	< 7.5	0.88	0.26	1.18
	< 8.0	0.94	0.21	1.19
	≥ 8.0	-	-	0.3
SZO	> 9	0.06	0.98	2.56
	> 7	0.13	0.95	2.56
	> 5	0.31	0.88	2.56
	> 3	0.50	0.61	1.28
	> 2	0.75	0.49	1.46
	> 1	0.88	0.20	1.09
	≤ 1	-	-	0.64
PLT	< 10	0.14	0.92	1.86
	< 25	0.29	0.87	2.23
	< 50	0.64	0.77	2.79
	< 75	0.86	0.67	2.57
	< 100	0.86	0.46	1.59
	< 125	0.93	0.36	1.45
	< 150	0.93	0.26	1.25
	< 175	0.93	0.15	1.10
	≥ 175	-	-	0.46
ACT	> 180	0.19	0.98	8.06
	> 170	0.31	0.91	3.36
	> 160	0.31	0.88	2.69
	> 150	0.38	0.86	2.69
	> 140	0.56	0.74	2.20
	> 130	0.69	0.63	1.85
	> 120	0.75	0.49	1.47
	> 110	0.81	0.33	1.20
	≤ 110	-	-	0.58

PS= protamine sulfate test; SZO= schizocyte 수; PLT=혈소판수; ACT=activating clotting time (unit: sec)

증거가 있는 이환된 12두 중 8두가 포함되었다. 또한 DIC가 아니면서 이환된 43두 중 10두 (23%), 혈장 AT III 활성도가 70% 이상인 이환된 32두 중 6두 (19%)가 해당되었다. 한편, 비치료군으로 분류된 개는 실험실 검사상 DIC로 판정받은 16두의 환축 중 4두, 혈장 AT III 활성도가 70% 미만인 이환된 27두 중 11두(41%), 미세 혈관내 혈전의 조직학적인 증거가 있는 이환된 12두 중 4두가 포함되었고, DIC가 아니면서 이환된 43두 중 33두(77%), 혈장 AT III 활성도가 70% 이상이면서 이환된 32두 중 26두(81%)가 해당되었다.

### 사례분석 3 : GDV가 있는 개에서 위 괴사와 생존율에 대한 혈장내 lactate 농도 평가

◇ 연구목적 : GDV가 있는 개의 생존율은 67-87%로 다양하게 보고되고 있으며 수술 후 생존율은 어느 정도 향상되지만 위 괴사가 있는 개의 생존율은 여전히 낮은 수준을 보인다 (28-29). 합병증과 폐사에 대한 가장 중요한 예측인자 (predictor)는 위 괴사로 알려져 있는데 예를 들어 위 괴사가 없는 GDV인 경우 생존율이 86-95%인 반면 위 괴사로 진행된 경우에는 10-54%의 낮은 생존율을 보인다 (30). 환축이 위 괴사로 진행될 가능성을 정확히 예측하는 것은 예후를 결정하는데 매우 중요하기 때문에 정맥내 fluorescein 투여, 표면 산소 분압 측정 (surface oxygen tension), nuclear imaging 등과 같은 예측방법에 대한 연구가 보고되었지만 이러한 방법들은 수술을 필요로 하는 단점을 가지고 있다 (31-33). 인의학에서는 혈장 lactate 농도, hyperlactatemia 등이 이 질환과 관련된 중요한 지표로 사용되고 있기 때문에 (34-36) 저자들은 혈장 lactate 농도

## 수의학강좌

와 위 괴사의 관계 및 혈장 lactate 농도와 GDV 환축에서 예후와의 관련성을 평가하였다 (3).

◇ 연구대상 : 1995-1998년 사이에 GDV로 Pennsylvania 수의과대학 동물병원에 내원한 경력이 있는 모든 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 연구대상 선정시 24시간 이내에 임상증상을 보이는 경우, GDV에 대한 확진은 수술이나 부검을 통하여 확진된 경우, 수술 전에 혈장 lactate 농도가 기록되어 있는 경우로 제한하였다.

◇ 결과 : 이 기간 동안 GDV로 진단된 145두의 환축 중에서 연구대상 선정 기준에 부합되는 환축은 102두였으며 이 중 38두 (37%)는 위 괴사가 있는 것으로 확인되었다. 위 괴사가 있는 환축의 평균 혈장 농도는 6.6mmol/L(참고범위: 0.3-2.5 mmol/L)로 위 괴사가 없는 동물(3.3mmol/L)에 비해 유일하게 높았다 ( $p < 0.001$ ). 혈장 lactate 농도가 6.0 이상인 31두의 환축 중 23두(74%)가 위 괴사를 보인 반면에 6.0 이하인 71두의 환축에서는 15두(21%)만이 위 괴사를 가지고 있었다. 혈장 lactate 농도가 7.0 이상인 20두의 환축 중 16두(80%)에서, 8.0 이상인 12두의 환축 중 11두(92%)에서 위 괴사가 확인되었다. ROC 분석에 의하면(그림 11) 위 괴사를 예측하기에 가장 적당한 혈장 lactate 농도의 기준점은 6.0 mmol/L이었으며 이 기준을 근거로 할 때 민감도는 61%, 특이도는 88%, 양성예측도는 75%, 음성예측도는 79%로 분석되었다. 102두의 연구대상 환축 중 혈장 lactate 농도를 측정하기 이전에 수액요법을 받은 23두를 제외할 경우 민감도는 68%, 특이도는 86%, 양성예측도는 72%, 음성예측도는 83%로 나타났다. 생존율을 보면 101두 중(1두는 경제적인 이유로 안락사됨) 87두(86%)가 생존하였다. 위 괴사가 없는

환축의 생존율이 98%(63두 중 62두)인 반면 위 괴사가 있는 환축에서는 66%(38두 중 25두)로 전자에서 유의하게 높은 생존율을 보이는 것으로 나타났다. 혈장 lactate 농도로 볼 때 6.0이하인 환축의 생존율이 99%(70두 중 69두)로 6.0 이상인 환축의 생존율58%(31두 중 18두)에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 이상의 결과로 볼 때 혈장 lactate 농도는 GDV 환축의 예측인자로 매우 우수하며 혈장 lactate 농도를 6.0 미만으로 정하는 것이 생존율을 예측하기 위한 가장 적당한 기준점으로 판단된다고 보고하였다. 저자들이 설정한 기준점은 특이도를 증가시킬 목적으로 약간의 민감도를 희생한 것인데 그 이유는 위 괴사일 경우 예후가 매우 불량하기 때문에 환축이 위 괴사로 잘못 예측될 가능성을 최소화 하기위한 것이라고 설명하였다.

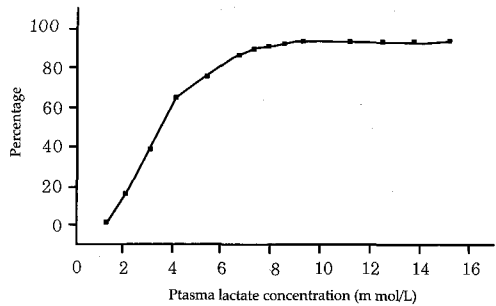


그림 11. GDV 환축에서 위 괴사의 예측인자로 혈장 lactate 농도에 대한 민감도

## ROC 곡선 작성의 예

감염 여부	진단 결과					계
	-	±	+	++		
D+	2	4	10	14	20	50
D-	28	14	5	2	1	50
누적확률 (%)						
D+	4	12	32	60	100	
D-	56	84	94	98	100	

gold standard 검사법으로 확인된 50두의 건강한 개와 질병에 감염된 50두의 환축에 대하여 새로운 검사법으로 진단한 결과 다음과 같은 자료를 얻었다고 가정하자. 이 자료에서 ++ 쪽으로 갈수록 감염의 확률이 높음을 의미한다.

진단의 기준점을 -- 로 가정하면 4%의 가음성률과 44%의 가양성률을 얻고, 기준점을 -로 설정한다면 가음성률과 가양성률은 각각 12%와 16%가 되며, 기준점을 ±로 정한다면 각각 32%와 6%가 된다는 것을 알 수 있다. 한편 진단검사를 무시하고 모두 건강하다고 하면 가음성률은 0%이고 가양성률은 100%가 될 것이며, 반대로 모두 감염된 것으로 가정하면 100%의 가음성률과 0%의 가양성률이 된다. 이 결과를 요약하면 다음과 같고 이 자료에 대하여 ROC 곡선을 작성하면 된다.

진단 결과	확 률 (%)					
진양성률 (TP)	100	96	88	68	40	0
가음성률 (FN)	0	4	12	32	60	100
가양성률 (FP)	100	44	16	6	2	0

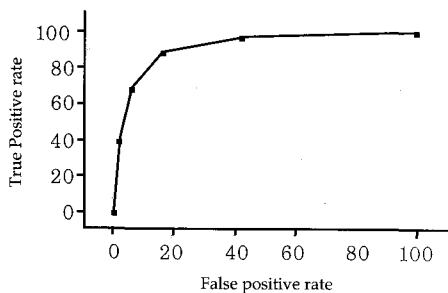


그림 12. 가상자료에 대한 ROC 곡선

## 결 론

지금까지의 설명을 요약하면 ROC 곡선은 의사결정 과정에서 발생하는 네 가지 가능한 결과 중에서 진양성률과 가양성률을 그래프로 나타낸 것으로

로 곡선 아래의 면적은 진단의 정확성을 의미한다. 특히 위의 두 가지 특성은 진단검사가 적용되는 모집단의 유병률에 영향을 받지 않기 때문에 질병을 검출하는 수단으로 활용할 수 있다. 특히 유병률이 낮을 경우 가양성률을 낮게 유지해야 하는데 그 이유는 검사상 양성으로 판정된 거의 대부분은 가양성일 가능성이 높아 불필요한 치료를 받아야 하기 때문이다. 따라서 이 경우에는 민감도와 가음성률이 감소하는 희생을 감수하면서 ROC 곡선의 왼쪽 아랫부분을 기준점으로 선택하는 것이 바람직할 것이다. 반대로 유병률이 높을 경우에는 진양성률을 높이고 가음성률을 낮추기 위하여 가양성률이 높아지는 희생을 하면서 ROC 곡선의 오른쪽 윗부분을 기준점으로 선택해야 할 것이다.

의사결정에서 모든 결과를 이분적으로 표현하는 것이 매우 어렵다. 예를 들어 방사선 사진을 판독하는 경우 판독자의 주관적인 판단으로 종양 양성 혹은 음성으로 분류하기보다는 분명한 양성, 양성일 가능성이 매우 높음, 양성일 가능성이 있음, 음성일 가능성이 있음, 음성일 가능성이 매우 높음, 분명한 음성 등과 같이 표현하는 것이 타당할 것이다. 이러한 자료에 대하여 ROC 곡선을 작성하는 방법을 rating method 라하며 curve fitting 과 작동지점에 대한 표준편차에 대하여는 Metz (5, 37)의 논문을 참고하면 된다. 한편 ROC 곡선에서 기준점을 선택할 때 고려해야 할 사항으로 검사와 결과에 이르기까지 소요되는 비용 (37, 38)과 ROC 분석에서 요구되는 표본의 크기 (39)로서 이에 대한 연구 논문은 많이 있으므로 관심이 있는 독자는 참고하기 바란다.

## 참 고 자 료

1. Collins MT, Sockett DC. Accuracy and economics of the USDA-licensed enzyme-linked immunosorbent assay for bovine paratuberculosis. J Am Vet Med Assoc, 1993; 203:1456-1463.

2. Bateman S, Mathews KA, Abrams-Ogg ACG, et al. Evaluation of point-of-care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, 1999; 215:805-810.
3. Papp E, Drobatz KJ, Hughes D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus:102 cases(1995-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 1999; 215:49-52.
4. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of area under a receiver operating characteristics (ROC) curve. *Radiology*, 1982;143:29-36.
5. Dorfman DD, Alf E. Maximum-likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals - rating method data. *J Math Psychol*, 1969; 6:487-496.
6. Metz CE, Herman BA, Shen JH. Maximum-likelihood estimation of receiver-operating characteristic (ROC) curves from continuously distributed data. *Med Dec Making*, 1998; 17:1033-1053.
7. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, 1993; 39:561-577.
8. Zou KH, Hall WJ, Shapiro DE. Smooth non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curves for continuous diagnostic tests. *Stat Med*, 1997;16:2143-2156.
9. Knapp RG, Miller MC. Clinical epidemiology and biostatistics. *Williams & Wilkins*. 38-41, 1992.
10. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 3rd ed. *Williams & Wilkins*. 64-67, 1996.
11. Colgrove CS, Theon CO, Blackburn BO, et al. Paratuberculosis in cattle: a comparison of three serologic tests with results of fecal culture. *Vet Microbiol*, 1989; 19:183-187.
12. Sherman DM, Gay JM, Bouley DS, et al. Comparison of the complement fixation and agar gel immunodiffusion tests for the diagnosis of subclinical bovine paratuberculosis. *Am J Vet Res*, 1990;51:461-465.
13. Sherman DM. Current concepts in Johne's disease. *Vet Med*, 1985; 80:77-84.
14. Sockett DC, Conrad TA, Thomas CB, et al. Evaluation of four serological tests for bovine paratuberculosis. *J Clin Microbiol*, 1992;30:1134-1139.
15. Ridge SE, Morgan IR, Sockett DC, et al. Comparison of the Johne's absorbed EIA and the complement fixation test for the diagnosis of Johne's disease in cattle. *Aust Vet J*, 1991; 68:253-257.
16. Sockett DC, Carr DJ, Collins MT. Evaluation of conventional and radiometric fecal culture and a commercial DNA probe for diagnosis of Mycobacterium paratuberculosis infections in cattle. *Can J Vet Res*, 1992;56:148-153.
17. Chiodini RJ, Van Kruiningen JJ, Merkal RS. Ruminant paratuberculosis(Johne's disease): the current status and future prospects. *Cornell Vet*, 1984;74:217-262.
18. Spangler E, Bech-Nielsen S, Heider LE. A prospective evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and agar gel immunodiffusion(AGID) relative to fecal culture in the diagnosis of clinical and subclinical paratuberculosis in cattle in central Ohio. *Acta Vet Scand*, 1988;84:243-245.
19. Collins MT, Angulo A, Buergelt CD, et al. Reproducibility of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for bovine paratuberculosis among eight laboratories. *J Vet Diagn Invest*, 1993;5:52-55.
20. Sockett DC, Carr DJ, Richards WD, et al. A repository of specimens for comparison of the diagnostic testing procedures for bovine paratuberculosis. *J Vet Diagn Invest*, 1992; 4:188-192.
21. Barum PK, Buergelt CD, Little RC, et al. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay to estimate prevalence of paratuberculosis in Florida. *J Am Vet Med Assoc*, 1990; 196:1251-1254.
22. Martin SW, Meek AH, Willeberg P. Measurement of disease frequency and production. In: veterinary epidemiology-principles and methods. Ames Iowa:Iowa state university Press, 48-76, 1987.
23. Collins MT, Sockett DC, Ridge S, et al. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for Johne's disease. *J Clin Microbiol* 29:272-276, 1991.
24. Slappendel RJ. Disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1988;18:169-184.
25. Feldman BF. Disseminated intravascular coagulation. *Compend Contin Edu Pract Vet*, 1981; 3:46-54.
26. Drazner FH. Clinical implications of disseminated intravascular coagulation. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 1982;4:974-981.
27. Green RA. Hemostasis and disorders of coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1981;11:289-319.
28. Glickman L, Glickman N, Perez C, et al. Analysis of risk factors for gastric dilatation and gastric dilatation-volvulus in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1994;204:1465-1471.
29. Glickman L, Lantz G, Schellenberg D, et al. A prospective study of survival and recurrence following the acute gastric dilatation-volvulus syndrome in 136 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998;34:253-259.
30. Bourman J, Schertel E, Allen D, et al. Factors associated with perioperative mortality in dogs with surgically managed gastric dilatation-volvulus:137 cases(1988-1993). *J Am Vet Med Assoc*, 1996;208:1855-1858.
31. Komtebedde J, Guilford W, Haskins S, et al. Surface oxygen tension of splanchnic viscera in experimental gastric dilatation volvulus. *Vet Surg*, 1990;19:70.
32. Wheaton L, Thacker H, Caldwell S. Intravenous fluorescein as an indicator of gastric viability in gastric dilatation-volvulus. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1986; 22:197-204.
33. Beradi C, Wjeaton L, Twardock R, et al. Nuclear imaging to evaluate gastric mucosal viability following surgical correction of gastric dilatation/volvulus. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1993;29:239-246.
34. Broder G, Weil M. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*, 1964; 143:1457-1459.
35. Liao X, She Y, Shi C, et al. Changes in body fluid markers in intestinal ischemia. *J Pediatr Surg*, 1995; 30:1412-1415.
36. Lange H, Jackel P. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg*, 1994; 160:381-384.
37. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nuclear Med*, 1978;8:283-298.
38. Doubilet PM. Statistical techniques for medical decision making: applications to diagnostic radiology. *Am J Radiol*, 1988;150:745-750.
39. Obuchowski NA, McClish DK. Sample size determination for diagnostic accuracy studies involving binormal ROC curve indices. *Stat Med*, 1997;16:1529-1542.

저자연락처

서울시 관악구 신림9동 산 56-1 서울대학교  
수의과대학 부속동물병원 내과학교실  
(O): 02-880-8685 (HP): 016-208-2944