

Original Article

IRMA 검사법 중 알고리즘 변경에 따른 장비 간 결과값 비교분석

분당서울대학교 병원 핵의학과

김정인 · 권원현 · 이경재

Comparison Analysis of The results of IRMA Test among Different Equipment According to Algorithm change.

Jung In Kim, Won Hyun Kwon and Kyung Jae Lee

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital

Purpose The principle of nuclear medicine test is divided into two main categories: competition(radioimmunoassay, RIA) and noncompetitive reaction(Immunoradiometric assay, IRMA). It is known that the curve fitting method, which is commonly used in inspection field, uses Spline interpolation in RIA method and Linear interpolation method in IRMA method. Among them, the insulin test using the IRMA test showed a significant difference, especially at low concentrations, despite the same algorithm of linear interpolation between fully automated radio immunoassay analyzers. In this study, we aim to obtain results from applying two different of algorithm using fully automated radio immunoassay analyzers including Gamma pro, Gamma 10, Cobra, and SR300.

Materials and Methods A total of 30 test samples were selected for the test of TSH, ferritin, C-peptide, and insulin serum levels. Test was performed by IRMA method. We compared the difference in the results of applying the linear interpolation method and the spline interpolation method to Gamma Pro, Gamma 10, Cobra, and SR300 equipment.

Results Two-way ANOVA was used for statistical analysis. The significance level was applied as $P < 0.05$. The results of TSH, ferritin, C-peptide, and insulin tests were compared between the fully automated radio immunoassay analyzers. There was a significant difference between ferritin, C-peptide, and insulin serum levels ($P < 0.001$). TSH didn't show any significant different between the devices ($P = 0.29$). In the difference between linear and spline interpolation, there was no significant difference between insulin test ($P = 0.08$), TSH test ($P = 0.81$), and Ferritin test ($P = 0.06$). However, C-peptide test showed a significant difference ($P = 0.03$). Especially, the insulin test showed significant difference in lower ranges. As a result of comparing and analyzing the difference between the two interpolation methods, the devices in the low concentration group showed significant difference ($P < 0.001$).

Conclusion In case of new equipment in the laboratory it is necessary to recognize that there is a difference in the curve fitting method for each automated radio immunoassay analyzers in the low concentration area when the principle of inspection is IRMA method..

Key Words IRMA method, Linear interpolation, Spline interpolation

서론

핵의학 검체검사의 측정원리는 크게 항체에 대한 비표지항원과 표지항원과의 사이에 일어나는 경쟁반응을 응용한 방사면역 측정법(Radio immuno assay, RIA)과 다량의 표지항체로 항원을 모두 결합시킨 후 표지항체 분포를 조사하는 비경쟁반응을 응용한 면역방사계수 측정법(Immunoradiometric

• Received: September 16, 2019 Accepted: October 27, 2019
• Corresponding author: **Jung In Kim**
• Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82,Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Sengnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-2950, Fax: +82-31-787-4018
E-mail: ice0205@snuh.org

assay, IRMA)으로 나뉜다³⁾. 일반적으로 검사현장에서 환자 검체에 대한 결과값을 도출해내는 표준곡선 방식으로는 RIA 검사법에서는 Spline 보간법, IRMA 검사법에서는 Linear 보간법을 주로 사용한다. 대부분의 검사시약은 검사 설정 시 제조사에서 공급하는 시약 설명서(insert)에 따라 곡선 적합(curve fitting)방식을 따르거나 과거 검사 결과값 이력을 활용하여 그래프곡선을 맞추고 있다.

곡선 적합이란 현실적으로 얻을 수 있는 데이터를 이용하여 그 데이터들이 표현할 수 있는 가장 이상적인 수학적 직선이나 곡선을 얻어내는 기술, 또는 이산적인 값 사이에 있는 점들을 근사화 하는 추정 곡선(함수)을 얻는 것을 의미한다²⁾. 곡선 적합법은 보간법과 회귀분석법으로 구분된다. 보간법(interpolation)은 기지 값들에 의해, 미지값에 대한 근사모형 추구하는 방식으로 기지의 두 점 사이를 지나는 함수를 구해 임의의 점의 함수 값을 추정하는 방법으로 내삽법이라고도 한다. 즉 주변의 이미 알려진 값들로부터 미지 값을 보간 함수(보간 다항식)을 이용하여 추정하는 방식이다²⁾.

회귀분석(Regression Analysis)은 데이터 집단이 갖는 추세 모형을 추구하는 방식으로 각 점들을 정확히 통과하지는 않지만, 데이터 집단의 경향을 보이는 하나의 곡선을 찾아주고, 데이터들이 상당한 크기의 오차를 포함하거나 산재되어 있는 경우에 데이터들의 일반적인 경향을 찾아내는 방식이다. 즉, 점들로 이루어진 집단의 경향을 따르도록 하는 곡선을 유도하는 방식이다²⁾.

검사현장에서 카운터 장비에 많이 적용 되고 있는 보간법(Interpolation, 내삽법)은 알려진 지점의 값 사이(중간)에 위치한 값을 알려진 값으로부터 추정하는 방식이고, 외삽법(Extrapolation, 보외법)은 알려진 값들 사이의 값이 아닌 벗어난 외부의 위치에서의 값을 추정하는 방식이다²⁾.

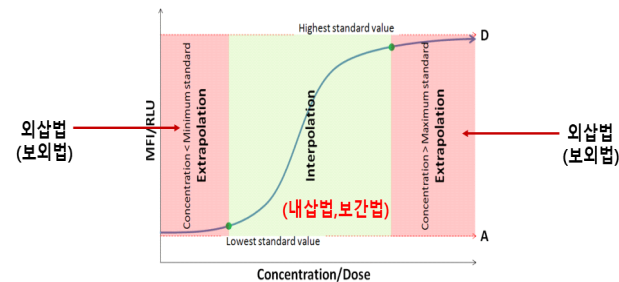


Fig. 1. Interpolation and extrapolation cases.

통상적으로 각 검사실마다 감마카운터 장비의 곡선 적합방식을 적용함에 있어서 가장 많이 사용되는 보간법 방식으로는 선형 보간법(linear interpolation)과 스플라인 보간법(spline interpolation)을 가장 많이 적용한다. 선형 보간법은 각 점을

직선으로 연결하여 마치 연속된 그래프로 보이는 수치해석법으로 주어진 두 점을 이은 직선의 방정식을 근사 함수로 사용하여 1차 보간법이라고도 한다. 스플라인 보간법은 소구간으로 나누어 저차수의 다항식으로 매끄러운 함수를 구하는 방법으로 구간별 다항식 보간법이라고도 한다²⁾.

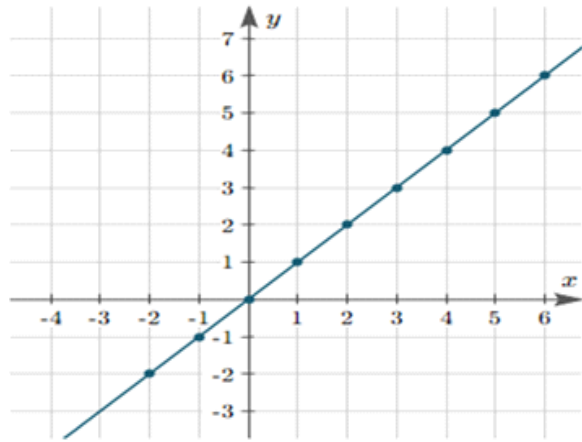


Fig. 2. Linear interpolation graph.

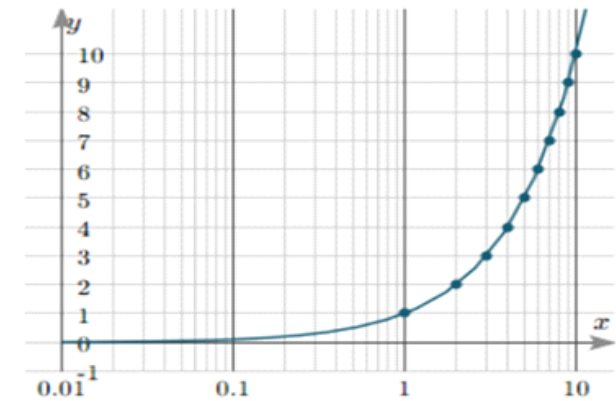


Fig. 3. Spline interpolation graph.

검사현장에서 사용되고 있는 검사장비가 다양하고, 검사장비마다 프로그램 안에 내장된 곡선 적합 방식에 따라 결과 값을 구현해 내는 방법도 다르므로, 동일한 곡선 적합 방식을 사용하여 비교실험을 하게 되어도 장비간의 결과값에 차이가 발생하는 것 같다.

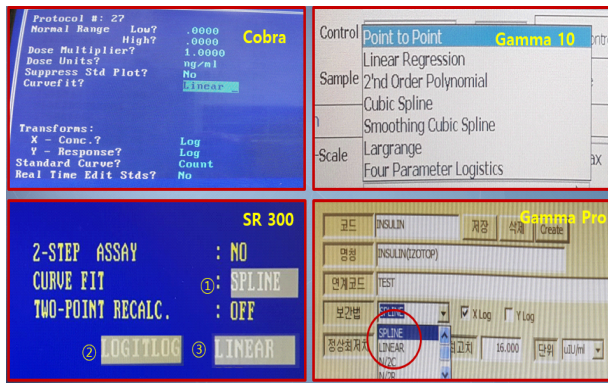


Fig. 4. Various curve fitting method by equipment.

최근 분당서울대병원 검체 검사실에서는 노후화된 전자동 방사면역측정기 SR300(제조사:stratec, 제조국:germany)의 교체로 인하여 새로운 자동화 장비인 Gamma Pro (제조사:kaien, 제조국:korea)가 도입이 되어 장비 간 비교실험을 위하여 검사원리가 IRMA법인 insulin 검사항목을 실시하였다. 실험결과 장비간에 동일한 알고리즘인 Linear보간법을 적용 하였음에도 불구하고, 특히 저농도값에서 현저한 값 차이를 보여 이에 실험실내 보유중인 SR300, Gamma 10, Gamma Pro, Cobra 감마카운터 각각의 장비에 2가지의 알고리즘을 다르게 적용시켰을 때 값 차이를 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험대상

검사원리가 IRMA법인 검사법 중 주로 자동화 장비에 검사 가 시행 되고 있는 TSH, Ferritin, C-peptide, Insulin 4종목을 각각 10개의 검체씩 저(TSH, C-peptide, Insulin: 0~1, Ferritin: 1~5), 중(TSH: 1~7, Ferritin: 10~50, C-peptide: 2~4, Insulin: 4~15) 고농도(TSH: 10~140, Ferritin: 100~1900, C-peptide: 7~30 Insulin: 30~136)값으로 선별하여 총 30개씩 동일한 검사항목에 대해서 SR300, Gamma 10, Gamma Pro, Cobra 카운터 장비에 Linear보간법과 Spline보간법으로 적용했을 때의 결과 값을 비교하여 보았다.

2. 방법

카운터 장비간 동등성 평가 및 장비간 상관성 비교, 통계처리를 이용한 장비간, 선형 보간법 및 스플라인 보간법간의 유의한 차이를 알아보하고자 하였다.



Fig. 5. Comparison between TSH, Ferritin, C-Peptide, and Insulin test equipment.

3. 통계처리

통계방식은 R 언어를 이용한 반복측정 2-way ANOVA (이원변량 분석)를 통해서 TSH, ferritin, C-peptide, insulin 검사 항목의 결과 값에 대해서 장비간의 차이와, 선형 보간법, 스플라인 보간법에 따른 결과 값 차이를 비교 분석하였고 기준 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 적용하였다.

결 과

1. 장비간 동등성 평가 결과

Gamma Pro, Gamma 10, Cobra, SR300 카운터 장비의 장비 간 결과값을 비교하기 전에 장비간 동등성 평가를 시행하여 장비간 CV값 차이를 알아보았다. 동등성 평가방법은 650 KBq의 I-125 Tracer를 사용하여 200 μ l 씩 10개의 튜브에 동량 분주하여 각 카운터 장비의 동일한 detector에 위치시켜 1번부터 10번까지의 detector에서 카운트 되어진 cpm의 평균

Table 1. Evaluation result of equivalence between counter equipment

2 Counter 장비간 동등성 평가 (650 KBq : 200 μ l)		Gamma-10	Cobra	Gamma-Pro	SR-300	Average	SD	CV %
Detector 1		96987	102895	93946	92663	96623	4557.72	4.72
Detector 2		98185	102482	94172	92445	96821	4474.89	4.62
Detector 3		97822	102819	92998	93867	96877	4483.57	4.63
Detector 4		98098	103302	93802	93483	97171	4597.10	4.73
Detector 5		98567	103881	93130	94131	97427	4908.55	5.04
Detector 6		97932	102141	92893		97655	4630.20	4.74
Detector 7		98492	103207	94878		98859	4176.61	4.22
Detector 8		98559	102931	92831		98107	5065.15	5.16
Detector 9		98478	103319	94051		98616	4635.54	4.70
Detector 10		97177	102679	92936		97597	4885.08	5.01

(Average)값과 표준편차(SD)값을 구하여 CV%를 구하였다. 예외적으로 SR 300장비는 5개의 detector만 장착된 장비로 1번부터 5번 detector만 측정하여 CV%를 구하였다. Table 1.에서 보는 바와 같이 CV값은 4~5%정도 내외로 양호한 결과 수준을 보였다.

2. Linear 보간법 VS spline 보간법을 이용한 장비간 상관성 비교

TSH, ferritin, C-peptide, insulin 항목의 결과값에 선형 보간법과 스플라인 보간법을 다르게 적용시켜 장비간 상관성 검사를 시행한 결과 Fig. 6-9에서 보는바와 같이 결정계수 R² 값은 0.9이상으로 모든 장비에서 상관성은 우수한 결과를 나타내었다.

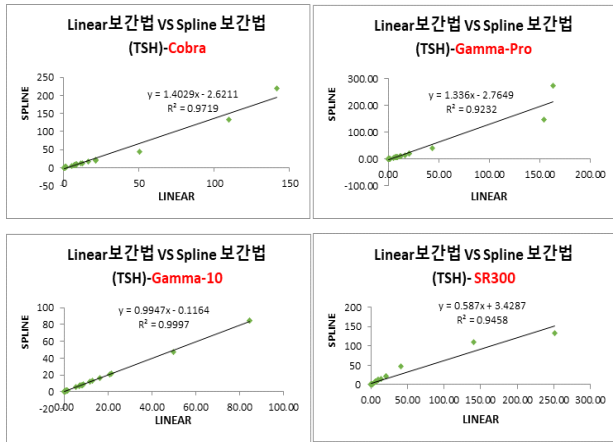


Fig. 6. Correlation results between equipment of linear and spline interpolation in TSH test.

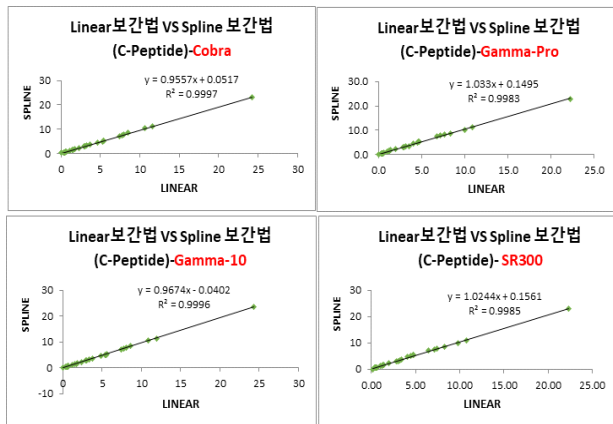


Fig. 7. Correlation results between equipment of linear and spline interpolation in C-peptide test.

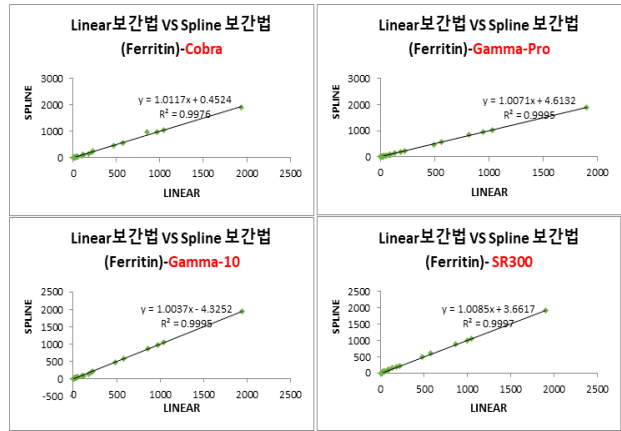


Fig. 8. Correlation results between equipment of linear and spline interpolation in Ferritin test.

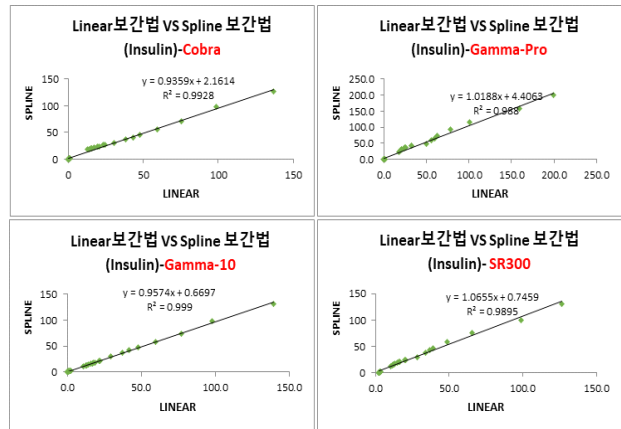


Fig. 9. Correlation results between equipment of linear and spline interpolation in Insulin test.

하지만 이번 실험에서 가장 중요하게 작용했던 insulin 항목의 검사결과와 경우 Gamma Pro 장비와 SR300에 동일 알고리즘인 선형 보간법을 적용시켰을 때 SR300 장비의 linear보간법 적용 시, zero standard 실측치 값이 2.25와 Gamma Pro 장비의 linear 보간법 적용시의 실측치 값이 0.1로 장비간의 기대치와 실측치를 구현하는 차이가 원인이 되어 결과적으로 저농도 값들에서 현저한 차이가 보임을 알 수 있었다 (Table 2). 이러한 이유로 장비간의 상관성은 단순히 저농도 값에서 고농도 값까지의 경향성만 보여주기 때문에 좋아 보이는 결과인 것처럼 오인 할 수가 있어서 통계적으로 어떠한 유의한 차이가 있는지 알아보하고자 통계프로그램을 통해서 장비간 유의성을 추가적으로 검증해 보고자 하였다.

Table 2. Comparison of low concentration results Between Gamma Pro and SR 300 Counter devices.

Insulin Gamma Pro 카운터					Insulin SR300 카운터					
Standard	B/Bmax%	기대치	Linear 보간법 실측치	Spline 보간법 실측치	Standard	B/Bmax%	기대치	Linear 보간법 실측치	Spline 보간법 실측치	
S0	76	0.3	0	0.1	0	55	0.2	0	2.25	0.001
S1	287	1.0	4.6	4.6	S1	295	1.1	4.6	4.6	4.6
S2	542	1.9	9.4	9.4	S2	489	1.8	9.4	9.4	9.4
S3	2000	7.1	31.1	31.1	S3	1904	7.0	31.1	31.1	31.1
S4	10069	35.5	95.5	95.5	S4	9506	35.2	95.5	95.5	95.5
S5	28331	100.0	321	321	S5	27044	100.0	321	321	321
NO	Linear 보간법	NO	Spline 보간법	NO	Linear 보간법	NO	Spline 보간법	NO	Spline 보간법	
1	0.2	1	0.6	1	2.5	1	0.72	1	0.72	
2	0.3	2	1.6	2	3.0	2	1.72	2	1.72	
3	0.2	3	0.18	3	2.4	3	0.45	3	0.45	
4	0.3	4	0.8	4	2.7	4	1.12	4	1.12	
5	0.2	5	0.7	5	2.7	5	1.15	5	1.15	
6	0.9	6	1.3	6	3.3	6	2.36	6	2.36	
7	0.2	7	0.4	7	2.5	7	0.73	7	0.73	
8	0.1	8	0.1	8	2.3	8	0.28	8	0.28	
9	0.1	9	0.1	9	2.6	9	0.79	9	0.79	
10	0.1	10	0.0	10	2.3	10	0.01	10	0.01	
11	0.3	11	1.0	11	2.8	11	1.41	11	1.41	
12	0.8	12	1.5	12	2.9	12	1.52	12	1.52	
13	17.8	13	23.0	13	10.6	13	12.6	13	12.6	
14	19.7	14	29.0	14	12.2	14	15.7	14	15.7	
15	18.3	15	26.0	15	11.5	15	14.4	15	14.4	
16	21.0	16	31.0	16	13.4	16	17.8	16	17.8	
17	20.7	17	31.0	17	12.7	17	16.5	17	16.5	
18	25.0	18	38.0	18	16.6	18	21.6	18	21.6	
19	25.4	19	36.0	19	15.7	19	20.6	19	20.6	
20	23.3	20	34.0	20	14.8	20	19.6	20	19.6	

3. 검사항목 VS 장비간 결과값 비교,

반복측정 Two-way ANOVA 이원변량분석 결과 장비간 결과값 비교에서는 TSH를 제외하고 Ferritin, C-peptide, Insulin 항목은 P값의 유의성이 0.001미만으로 유의한 차이가 있었다 (Table 3).

4. 검사항목에 대해서 Linear 보간법 VS Spline 보간법 결과값 비교

선형 보간법과 스플라인 보간법 간의 결과값 비교에서는 Table 4.에서 보는바와 같이 TSH, Ferritin, Insulin을 제외하고, C-peptide 항목만 P값의 유의성이 0.03으로 보간법들 간에 차이가 있음을 알 수 있었다.

Table 3. Comparison of results between test items and equipment

	Gamma Pro	Gamma 10	Cobra	SR300
TSH	P-Value: 0.29			
Ferritin	P-Value <0.001			
C-Peptide	P-Value <0.001			
Insulin	P-Value <0.001			

(유의수준: P<0.05) P<0.05)

Table 4. Comparison of linear and spline interpolation results by inspection Items

	Linear 보간법	Spline 보간법
TSH	P-Value : 0.81	
Ferritin	P-Value : 0.06	
C-Peptide	P-Value : 0.03	
Insulin	P-Value : 0.08	

(유의수준: P<0.05)

5. Insulin low group 대상으로 장비간 결과 값 비교

Insulin 낮은 값 영역에서 장비간 비교한 결과 Table 5.에서 보는바와 같이 P값의 유의성이 0.001미만으로 Gamma Pro, Gamma 10, Cobra, SR300 카운터 장비간에 서로가 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다.

Table 5. Comparison of the differences between equipment in the Insulin low group

	Gamma Pro	Gamma 10	Cobra	SR300
Insulin 저농도	P-Value <0.001			

(유의수준: P<0.05)

6. Insulin low group 대상으로 Linear 보간법 VS Spline 보간법 결과값 비교

Insulin 낮은 값 영역에서 linear보간법과 Spline 보간법 간의 결과값 비교에서는 Table 6.에서

보는 바와 같이 P값의 유의성이 0.001미만으로 보간법간에 서로 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다.

Table 6. Comparison of linear and spline interpolation methods for insulin low group

	Linear 보간법	Spline 보간법
Insulin 저농도	P-Value <0.001	

(유의수준: P<0.05)

7. SR 300 장비에서 Insulin 결과값 분석결과

본 연구에서 가장 의문점을 갖고 시작한 실험의 계기가 동일 알고리즘인 Linear보간법을 적용시켰음에도 불구하고 SR 300장비에서의 낮은 수치의 결과 값과 Gamma Pro 에서의 결과 값이 일치하지 않아 장비 간 2가지 알고리즘을 다르게 적용시켰을 때의 결과 값을 비교분석하게 되었다.

Fig. 10에서 SR300 장비의 기대치가 Standard 0값이 0가 아닌 실측치가 2.25로 계산되어 산출된 결과를

볼 수 있다. S0 값이 Standard 2, 3번째 값의 비율 계산에 의해서 실측치인 Standard 0값에 반영되고 있음을 알 수 있다. 따라서 SR300 장비에서 Linear 보간법 적용시의 실측치 S0값과 Spline 보간법 적용시의 실측치 S0값이 Table 7에서 보는바와 같이 일치하지 않아 Insulin 검사의 결과값이 동일한 cpm일 지라도 실측치의 차이로 인하여 저농도 값에서 현저한 차이가 있음을 알 수 있다. Spline 보간법을 적용 했을 때는 실측치가 0.001로 기대치와 차이가 없이 반영됨을 알 수 있다. Insulin 검사항목 뿐만 아니라 Ferritin 결과지(Fig. 11)와 SR300 장비의 Ferritin low group결과 (Table 8)에서 보는 바와 같이 Ferritin 검사결과의 Linear 보간법 결과에서도 Insulin 검사결과에서 처럼 S1, S2 비율계산에 의해서 S0값이 1.25로 반영 되고 있음을 알 수가 있다. 물론 SR300 장비에서 모든 IRMA 검사항목 이 본 결과와 같이 비율계산에 의해서 반영 되는 것은 아니지만, 통상적으로 S0값과 S1사이의 농도 값이 차이가 나는 검사 시약들의 경우 이런 현상이 있는 것으로 보인다. 그래서 시약 설명서에 소개된 알고리즘대로 프로그램에 설정을 해도 맞지 않는 현상이 발생 하는 것으로 사료된다. 본 실험의 결과와 같이 검사 방법이 IRMA 법이면서 Linear 보간법을 적용 시켰을 때 SR300 장비가 실측치를 구현하는 방식이 Spline 보간법과도 차이가 발생되고 다른 장비와도 장비간 구현차이가 발생되므로 검사 현장에서 새로운 장비가 도입되어 장비 간 비교실험을 시행 할 때 이러한 차이점을 고려해야 할 것이다.

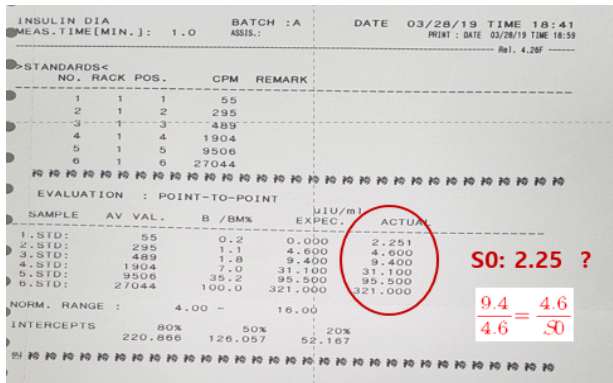


Fig. 10. Insulin results of the SR300 instrument.

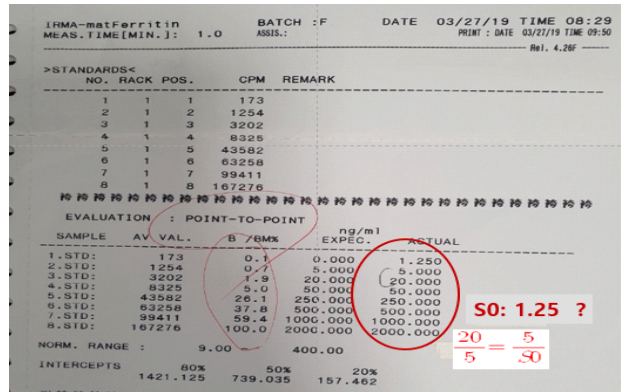


Fig. 11. Ferritin results of the SR300 instrument.

Table 7. Insulin low group results of SR 300 instrument

Standard	cpm	B/Bmax%	기대치	실측치	기대치	실측치
S0	55	0.2	0	2.25	0	0.001
S1	295	1.1	4.6	4.6	4.6	4.6
S2	489	1.8	9.4	9.4	9.4	9.4
S3	1904	7.0	31.1	31.1	31.1	31.1
S4	9506	35.2	95.5	95.5	95.5	95.5
S5	27044	100.0	321	321	321	321
Linear 보간법 결과치			Spline 보간법 결과치			
sample	cpm	dose	cpm	dose	cpm	dose
1	95	2.5	9.4 = 4.6	95	0.72	0.72
2	150	3.0	4.6 = 50	150	1.72	1.72
3	80	2.4		80	0.45	0.45
4	117	2.7		117	1.12	1.12
5	119	2.7		119	1.15	1.15
6	184	3.3		184	2.36	2.36
7	96	2.5		96	0.73	0.73
8	71	2.3		71	0.28	0.28
9	99	2.6		99	0.79	0.79
10	55	2.3		55	0.01	0.01

Table 8. Ferritin low group results of SR300 instrument

Standard	cpm	B/Bmax%	기대치	실측치	기대치	실측치
S0	173	0.1	0	1.25	0	0.001
S1	1254	0.7	5	5	5	5
S2	3202	1.9	20	20	20	20
S3	8325	5.0	50	50	50	50
S4	43582	26.1	250	250	250	250
S5	63258	37.8	500	500	500	500
S6	99411	59.4	1000	1000	1000	1000
S7	167276	100.0	2000	2000	2000	2000
Linear 보간법 결과치			Spline 보간법 결과치			
sample	cpm	dose	cpm	dose	cpm	dose
1	436	2	20 = 5	436	0.8	0.8
2	451	2	5 = 50	451	0.9	0.9
3	738	3		738	2	2
4	772	3		772	2	2
5	1168	5		1168	4	4
6	917	3		917	3	3
7	1274	5		1274	5	5
8	1516	6		1516	6	6
9	3171	20		3171	20	20
10	3268	20		3268	21	21

8. 검사원리가 IRMA법이면서 Linear 보간법을 적용했을 때 장비 간 구현차이

본 연구를 통해 검사원리가 IRMA법이면서 linear 보간법인 검사결과를 살펴보면 장비마다 Curve Fitting 방식에 따라 Standard 0값을 설정해주는 기대치와 실측치의 값에 차이가 있음을 알 수 있었다. 이러한 차이로 인해 저 농도 검사 결과값에 영향을 미치고, 장비 간에 검사 결과값에 차이가 유발됨을 알 수 있었다. Fig. 12에서 보는 바와 같이 Gamma 10 장비는 내부 프로그램에 의해서 모든 Standard 농도값에 1씩 가산을 해 주고 log를 취해서 원하는 표준곡선을 그려준 다음 마지막에 도출되는 결과 값들은 자동으로 1씩 차감을 해서 결과 값을 산출해 주는 원리를 적용한다. 다시 말해 standard의 zero값은 1을 더한 후 log를 취해주면 항상 0이 나온다. Gamma Pro 장비의 S0값 설정 기준은 기대치인 Standard 농도값들을 시약 설명서에 설정된 값에 따라서 내부 프로그램에 입력하면 실측치 반영은 Standard 0 다음의 S1 농도값 자리 숫자의 1/10 자릿수로 계산을 해서 도출해내는 방식이다. 즉, S1 농도값이 1~9일 경우 S0값은 0.1, 0~0.9일 경우 S0값은 0.01이 되는 방식이다. 예를 들어 S1 농도값이 0.16이면 S0값은 0.01로 반영되어 기대치 0값은 실측치 0.01로 반영되는 셈이다. SR300 장비는 Standard 0, S1, S2, S3, S4, S5가 있을 경우 기대치가 0인 S0값은 0이 아닌 S2,S3의 비율 계산에 의해서 S1과 S0값 사이의 비율로 다시 계산되어 반영되는 원리로 장비 중에서 유일하게 외삽법에 의한 원리가 적용되고 있음을 알 수 있었다. Cobra 감마카운터 장비는 기대치인 0값에 준해서 Standard 0값이 그대로 반영되는 결과를 보여주었다. 이렇듯 검사원리가 IRMA법이면서 선형 보간법을 적용시켰을 때 장비마다 Standard의 0 시작점을 어디에서 부터 그려주느냐에 따라서 측정시약의 민감도와 저농도 결과값에 영향을 준다는 것을 유의하여 검사를 시행해야 할 것이다.

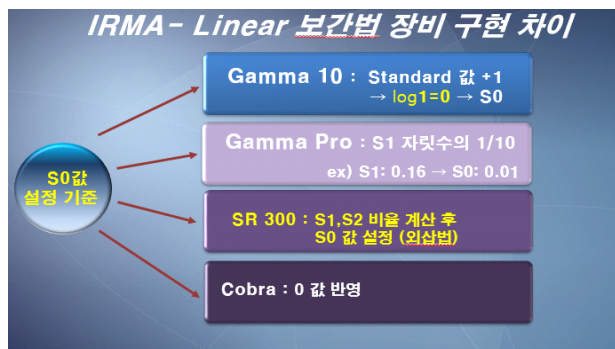


Fig. 12. Implementation difference between devices when applying linear interpolation.

고찰 및 결론

최근 핵의학 검체검사실에 국내산 자동화 장비의 보급이 증가됨에 따라 외산 검사키트 결과에 대한 알고리즘 적용 시 표준곡선 선정이 모호한 경우가 발생하게 된다. 각 검사실에서 사용하고 있는 각종 외산시약의 시약 설명서에 소개된 다양한 Curve Fitting 방식을 국내산 자동화 장비가 구현해 내는 정도가 서로 매칭이 안 될 때 현장에서 검사하는 검사자들은 난감한 경우가 생긴다. 일반적으로 선형 보간법 혹은 스플라인 보간법을 사용하여 자동화 장비를 사용하다 보니 장비간 결과값에 차이가 발생 될 때 정확한 원인에 대한 자문을 구할 전문화된 정보 제공처나 표준화된 지침이 부족하다는 것이 현실이다.

하루가 다르게 발전해 가는 효소면역측정법 (enzyme immunoassay) 자동화 장비들은 검사방법에 따른 표준화된 Curve Fitting 방식을 적용하여 검사 세팅 당시부터 장비 프로그램 안에 정해진 알고리즘에 따라 측정 장비가 공급되고 있다. 이번 연구를 통해서 다양한 국산시약과 외산시약을 포함해 검사실에서 사용되고 있는 검사시약 변경이 있거나 새로운 자동화장비가 도입 되어 장비 간 비교 평가를 시행 할 때 검사원리가 IRMA법이면서 선형 보간법을 적용 할 경우 insulin이나 ferritin 사례처럼 S0와 S1 농도값이 크게 차이나는 시약들은 장비마다 Curve Fitting방식이 다를 수 있음을 인지하고 장비 간의 동등성 평가를 시행해야 할 것이다.

요 약

목적: 분당서울대병원 검체 검사실에서는 노후화된 전자동 방사면역측정기의 교체로 인하여 새로운 자동화 장비가 도입이 되어, 검사원리가 IRMA법인 Insulin 검사로 장비 간 비교 실험을 하게 되었다. 실험결과 장비간에 동일한 알고리즘인 선형 보간법을 적용하였음에도 불구하고 특히 저농도값에서 현저한 값 차이를 보였다. 이에 실험실내 보유중인 SR300, Gamma 10, Gamma Pro, Cobra 감마카운터 각각의 장비에 2가지의 알고리즘을 다르게 적용시켰을 때 값 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 검사원리가 IRMA법인 검사법 중 주로 자동화 장비에 검사가 시행 되고 있는 TSH, Ferritin, C-peptide, Insulin 4종목을 각각 10검체씩 저, 중, 고농도 값으로 선별하여 총 30개씩 동일한 검사항목에 대해서 SR300, Gamma 10, Gamma Pro, Cobra 카운터 장비에 선형 보간법과 스플라인 보간법으로 적용했을 때의 결과 값 차이를 비교하여 보았다.

결과: TSH, Ferritin, C-Peptide, Insulin 항목의 결과값에 선형 보간법과 스플라인 보간법을 다르게 적용시켜 장비간 상관성 검사를 시행한 결과 결정계수 R^2 값은 0.9이상으로 모든 장비에서 상관성은 우수한 결과를 나타내었지만 통계적으로 유의성 검증결과 장비간 비교에서는 TSH를 제외하고 Ferritin, C-Peptide, Insulin 항목은 P 값의 유의성이 0.001 미만으로 유의한 차이가 있었다.

선형 보간법과 스플라인 보간법 간의 결과값 비교에서는 TSH, ferritin, insulin을 제외하고 C-peptide 항목만 P 값의 유의성이 0.03으로 보간법 간에 차이가 있음을 알 수 있었다. Insulin 낮은 값 영역에서 장비간 비교한 결과 P 값의 유의성이 0.001 미만으로 Gamma Pro, Gamma 10, Cobra, SR300 카운터 장비간에 유의한 차이가 있었고 선형 보간법과 스플라인 보간법 간의 결과값 비교에서도 P 값의 유의성이 0.001 미만으로 보간법간에 서로 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다.

결론: 연구결과 검사원리가 IRMA법이면서 linear 보간법인 검사결과를 살펴보면 장비마다 Curve Fitting 방식 차이에 따라 Standard 0값을 설정해주는 기대치와 실측치의 값에 차이가 있음을 알 수 있었다. 이러한 원인으로 인해서 저농도 결과값에 영향을 미치고 장비 간에 차이가 유발됨을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 장현영, 신선영, 이현주, 우재룡, 이호영. IRMA법 Curve에 관하여. 대한핵의학기술학회지.2012;16(3):161
2. [수치해석]곡선적합(Curve Fitting), 보간법, 보외법, 선형 보간법, 스플라인 보간법, 회귀분석:
<http://www.google.co.kr>
3. 서일택. 핵의학 검사기술학. 제4판. 고려의학. 2010.
4. DREAM Gamma-10 USER MANUAL p.37-38