Establishing Reference Intervals for Complete Blood Cell Count in Healthy Korean Elderly Individuals

Eun Jin Lee, Miyoung Kim, Eunyup Lee, Kibum Jeon, Jiwon Lee, Han-Sung Kim, Hee Jung Kang, and Young Kyung Lee

Department of Laboratory Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Corresponding author:

Miyoung Kim

Department of Laboratory Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-1795

Fax: +82-31-380-1798

E-mail: rabbit790622@gmail.com

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

Background: Different age groups may have different reference intervals. However, the currently used reference interval for complete blood count (CBC) in clinical laboratories is based on results from healthy adults between 20 and 50 years of age. In this study, we aimed to establish reference intervals for 16 CBC parameters in Korean healthy elderly individuals.

Methods: A total of 3,359 healthy adults were selected from 4,253 adults (aged ≥ 20 years) who underwent regular health check-ups, based on a medical examination by interview. The reference intervals for CBC in two groups (aged < 60 and ≥ 60 years), and the partitioning of reference intervals between the two age groups were established.

Results: Most CBC parameters showed no significant differences in reference intervals between the two age groups. Among the men, platelet distribution width (PDW) was the only parameter that required a separate reference interval between the two age groups. Among the women, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), and eosinophil % required separate reference intervals between the two age groups.

Conclusions: The reference intervals for most CBC parameters were not significantly different between the two age groups. Except for PDW in men and MCV, MCHC, RDW, and eosinophil % in women, reference intervals for CBC parameters in individuals younger than 60 years of age could also be applied to those that are 60 years of age or older.

(J Lab Med Qual Assur 2018;40:27-37)

Key Words: Complete blood cell count, Elderlies, Reference interval

Received November 30, 2017, Revision received January 15, 2018, Accepted February 1, 2018

서론

참고구간(reference interval)은 참고 표본군의 관측값이나 모집단에서의 예측치의 간격으로 하한 참고치와 상한 참고치 값 간의 간격으로 정의되어 있다[1]. 혈액검사를 통해 얻은 측정결과는 환자의 진단 및 치료결정을 위해 참고구간과의 비교 과정을 거친다. 이와 같이 혈액검사결과의 해석은 비교를 통한 의사결정과정이므로 모든 검사항목에 대하여 기준이 되는 참고구간이 필요하다. 만약 적합하지 않은 참고구간을 임상결과의 해석에 적용할 경우 잘못된 진단 및 치료결정의 위험이 있다. 따라서 신뢰성 있는 참고구간을 확립하는 것은 임상검사의 중요한 업무이다.

현대사회는 급속한 인구의 고령화가 진행되고 있으며 평균 수명의 연장과 의학이 발달함에 따라 의료기관을 방문하는 노인 인구의 비율이 지속적으로 상승하는 추세이다[2]. 하지만 현재 임상검사에서 사용하고 있는 참고구간은 대부분 20-50세의 건강한 성인을 대상으로 정립한 경우가 많다[3,4]. Alkaline phosphatase 등 많은 혈액검사항목에서 연령에 따른 정상 참고구간이 달라진다는 연구결과가 보고되어 있으며 [5], 이에 따라 유·소아의 경우 성별, 연령별로 국제적 참고구간 및 한국인의 참고구간이 거의 모든 혈액검사항목에서 정립되어 있다[6-9]. 반면에 60세 이상 노인 인구를 대상으로 한 혈액검사 참고구간에 관한 연구는 국내·외적으로 거의 이루어져 있지 않은 실정이다.

이에 본 연구에서는 국내 최초로 건강한 한국 노인을 대상으로 하여 가장 기본이 되는 16가지 일반혈액검사항목에 대한 참고치를 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP28-A3에서 제시하는 비모수방법(nonparametric method)에 따라 정립하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

건강증진센터에서 2010년 1월부터 2016년 3월까지 건강검진을 받은 수진자 중 20세 이상 성인 남녀를 대상으로 하였다. 건강한 대상을 선별하기 위하여 과거 병력, 복용약물, 검사 소견 등의 기록을 참조하여 제외기준을 다음과 같이 설정하였다.

1) 최근(6개월 이내) 감염질환

- (1) 염증반응이 일어날 수 있는 전신질환(폐렴 등)을 진단받았거나 치료약물을 복용한 경우
- (2) 수술력이 있는 경우

2) 간질환

A형간염, 활동성 B형간염, C형간염 및 간암, 알코올성 간질환, 간경화 등을 진단받았거나 현재 치료 중인 간 수치 상승이 있는 경우

3) 만성질환

고혈압, 당뇨, 심장병(협심증, 심근경색, 부정맥), 신증후군을 진단받았거나 치료 중인 경우

4) 악성종양

혈액종양(백혈병 등), 빈혈, 말라리아 진단을 받은 경우

5) 약물복용

피부과 질환, 정신과 질환, 알코올중독, 갑상선질환, 류마티스질환, 만성폐쇄성폐질환 등의 치료약물을 복용 중이거나 면역억제제, 한약 등을 복용하는 경우

6) 검사결과 이상소견

- (1) 심전도검사: ST 분절의 상승, 심근경색, pacemaker 삽입, 허혈성 심질환 의심소견을 보인 경우
- (2) 흉부방사선: 갑상선, 종격동 종양, 활동성 결핵, 폐렴, 폐암 의심소견을 보인 경우
- (3) 복부초음파: 간경화, 만성간염, 췌장염, 알코올성 간질

환 소견을 보인 경우

- (4) 내시경검사: 위암, 대장암, 출혈성 위염 소견을 보인 경우

7) 임신 중인 경우

2. 측정방법

진단검사의학과에서 일반혈액검사에 이용하고 있는 자동화검사기기인 Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)으로 측정한 일반혈액검사결과를 이용하였다. 적혈구(red blood cells), 혈색소(hemoglobin), 헤마토크리트(hematocrit), 평균 적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균 적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 적혈구 크기분포(red cell distribution width, RDW), 백혈구(white blood cells), 호중구(neutrophil %), 호산구(eosinophil %), 림프구(lymphocyte %), 호염기구(basophil %), 단구(monocyte %), 혈소판(platelet), 평균 혈소판용적(mean platelet volume, MPV), 혈소판 크기분포(platelet distribution width, PDW)의 16가지 항목에 대하여 측정하였다.

3. 참고구간의 설정 및 평균 비교

60세 미만과 60세 이상 두 연령군의 성별, 항목별 검사결과와 분포를 살펴보고 연령군과 성별에 따라 항목별 결과에 차이가 있는지 여부를 Mann-Whitney U-test와 independent samples t-test를 통해 평균 비교하였다. 각 환자군의 평균 비교 시에는 $P < 0.05$ 일 때 통계적 의미가 있는 것으로 평가하였다.

참고구간은 CLSI EP28A-3C에서 제시하는 비모수방법에 따라 60세 미만과 60세 이상군으로 나누어 설정하였다[1,10]. 비모수방법에서는 하한 참고한계치(r_1)를 2.5번째 백분위 수($r_1 = 0.025 \cdot (n+1)$)에 해당하는 관측치로 산출하고, 상한 참고한계치(r_2)를 97.5번째 백분위수($r_2 = 0.975 \cdot (n+1)$)에 해당하는 관측치로 산출한다. 비모수방법에서 90% 신뢰도를 가지는 참고치를 설정하기 위한 최소 관측 수를 120명으로 설정하고 있으므로 성별과 연령에 따라 분류한 각 아군을 120명 이상으로 구성하였다. 이상치(outlier) 검출에는 Reed 등[11]이 제안한 방법을 사용하였다.

또한 CLSI EP28A-3C에서 제시하는 참고치 분할방법인 Harris와 Boyd 방법에 따라 두 연령군의 참고치 분할에 통계적 유의성이 있는지 평가하였다[12]. 이 방법에서는 다음의 세 가지로 아군의 참고치 분할을 권장하고 있다.

- 1) Standard normal deviation (z) 값이 유의치($z^*=3$ ($n_{\text{average}}/120)^{1/2}$)를 넘어서는 경우
 n_{average} = 각각의 집단의 수(n_1 과 n_2)의 평균
- 2) 큰 표준편차(s_2)가 작은 표준편차(s_1)의 1.5배보다 크거나 같은 경우
- 3) $s_2/(s_2-s_1)$ 이 3보다 작은 경우

사용된 통계프로그램은 MedCalc ver. 17.9.7 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA), 및 PASW SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)였다.

Fig. 1. Distributions for complete blood cell count in male healthy geriatric population (≥ 60 years old). The solid lines represent the median values, and the dotted lines denote lower and upper reference limit, respectively. (A) WBC, (B) RBC, (C) hemoglobin, (D) hematocrit, (E) RDW, (F) platelet, (G) MCV, (H) MCH, (I) MCHC, (J) PDW, (K) MPV, (L) neutrophil, (M) eosinophil (N) basophil, (O) lymphocyte, and (P) monocyte. Abbreviations: WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PDW, platelet distribution width; MPV, mean platelet volume.

결과

1. 연구대상군의 선정

건강증진센터에서 2010년 1월부터 2016년 3월까지 건강검진을 받은 20세 이상 수진자 중 Coulter LH 750으로 측정된 일반혈액검사결과가 있는 수진자는 총 4,253명이었다. 이 중에서 제외기준에 의해 894명이 제외되었으며 총 3,359명의 수

진자가 건강한 대상자에 포함되었다. 이 중 60세 이상은 374명이었으며 평균 연령은 65.9 ± 5.88 세였다. 남성의 경우 226명으로 평균 연령은 65.0 ± 5.31 세였으며, 여성은 148명으로 평균 연령은 67.2 ± 6.42 였다. 60세 미만 대상자는 2,985명이었으며 평균 연령은 46.4 ± 7.11 세였다. 남성은 1,861명이었으며 평균 연령은 47.3 ± 6.77 세였고, 여성은 1,124명으로 평균 연령은 45.1 ± 7.32 세였다.

Fig. 2. Distributions for complete blood cell count in female healthy geriatric population (≥ 60 years old). The solid lines represent the median values, and the dotted lines denote lower and upper reference limit, respectively. (A) WBC, (B) RBC, (C) hemoglobin, (D) hematocrit, (E) RDW, (F) platelet, (G) MCV, (H) MCH, (I) MCHC, (J) PDW, (K) MPV, (L) neutrophil, (M) eosinophil (N) basophil, (O) lymphocyte, and (P) monocyte. Abbreviations: WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PDW, platelet distribution width; MPV, mean platelet volume.

2. 항목별 일반혈액검사결과의 분포

60세 이상 연령군의 일반혈액검사항목별 분포는 Figs. 1, 2와 같았다. 많은 검사항목에서 연령증가에 따른 뚜렷한 방향성을 관찰할 수는 없었다. 60세 이상 연령군의 평균을 Mann-Whitney *U*-test를 통해 60세 미만군과 비교하였을 때 다수

의 항목에서 연령군별 평균에 유의한 차이를 보였다(Table 1). 유의한 차이를 보이지 않은 항목은 남성의 백혈구, 호산구, 호염기구, 단구와 여성의 백혈구, 적혈구, PDW, 호염기구, 단구였다. 60세 이상 연령군에서 남성과 여성의 아군으로 나누어 independent samples *t*-test로 평균을 비교하였을 때 역시 성

Table 1. The comparison of the median between age groups ≥ 60 and < 60 years using Mann-Whitney *U*-test

Variable	Age (yr)	Male			Female		
		Number	Median (range)	<i>P</i> -value*	Number	Median (range)	<i>P</i> -value*
White blood cells ($\times 10^9/L$)	≥ 60	226	6.1 (3.3–14.0)	0.05	148	5.5 (2.8–12.2)	0.17
	< 60	1,861	5.9 (2.7–16.1)		1,124	5.3 (2.6–17.5)	
Red blood cell ($\times 10^{12}/L$)	≥ 60	226	4.66 (3.51–5.6)	< 0.001	148	4.16 (3.4–5.3)	0.33
	< 60	1,861	4.85 (3.1–6.9)		1,124	4.21 (2.9–5.4)	
Hemoglobin (g/dL)	≥ 60	226	15.0 (10.0–18.0)	< 0.001	148	13.2 (11.3–16.0)	< 0.001
	< 60	1,861	15.3 (8.0–19.0)		1,124	13.0 (8.2–16.5)	
Hematocrit (%)	≥ 60	226	44.7 (32.2–53.2)	< 0.001	148	39.3 (33.5–50.2)	0.001
	< 60	1,861	45.2 (27.6–56.7)		1,124	38.8 (24.8–48.9)	
Red cell distribution width (%)	≥ 60	226	13.1 (11.9–19.6)	< 0.001	148	12.9 (11.7–14.9)	0.14
	< 60	1,861	12.9 (11.4–20.7)		1,124	13.0 (11.1–22.4)	
Platelet ($\times 10^9/L$)	≥ 60	226	212.5 (96.0–441.0)	< 0.001	148	223.0 (105.0–376.0)	0.06
	< 60	1,861	228.0 (68.0–450.0)		1,124	233.0 (85.0–591.0)	
Mean corpuscular volume (fL)	≥ 60	225	95.7 (65.5–111.8)	< 0.001	148	94.2 (85.6–101.6)	< 0.001
	< 60	1,861	93.4 (55.8–113.3)		1,124	92.2 (62.0–105.8)	
MCH (pg)	≥ 60	225	32.1 (20.1–37.5)	< 0.001	148	31.6 (28.9–34.5)	< 0.001
	< 60	1,861	31.5 (17.3–39.0)		1,124	31.0 (18.7–36.0)	
MCH concentration (g/dL)	≥ 60	226	33.6 (30.7–35.2)	< 0.001	148	33.7 (31.9–35.3)	0.03
	< 60	1,860	33.7 (26.8–36.1)		1,124	33.5 (29.9–36.2)	
Platelet distribution width (fL)	≥ 60	226	16.4 (10.1–18.1)	0.003	148	16.1 (8.9–17.8)	0.79
	< 60	1,861	16.3 (9.0–18.9)		1,124	16.2 (8.4–19.0)	
Mean platelet volume (fL)	≥ 60	226	8.4 (6.3–11.7)	0.13	148	8.4 (6.2–11.9)	0.003
	< 60	1,861	8.4 (5.7–13.1)		1,124	8.7 (6.3–13.2)	
Neutrophil (%)	≥ 60	226	56.1 (34.3–86.4)	0.01	148	53.4 (29.2–77.6)	< 0.001
	< 60	1,861	54.1 (26.2–87.5)		1,124	56.8 (27.7–89.4)	
Eosinophil (%)	≥ 60	226	2.5 (0–18.5)	0.67	148	1.8 (0.3–7.2)	0.18
	< 60	1,861	2.6 (0–21.8)		1,124	1.8 (0–18.4)	
Basophil (%)	≥ 60	226	0.5 (0–1.9)	0.94	148	0.5 (0.1–2.8)	0.01
	< 60	1,861	0.6 (0–2.6)		1,124	0.6 (0–2.9)	
Lymphocyte (%)	≥ 60	226	32.4 (4.0–57.1)	0.003	148	36.9 (15.7–61.8)	< 0.001
	< 60	1,861	34.7 (8.4–60.3)		1,124	33.6 (5.9–57.0)	
Monocyte (%)	≥ 60	226	7.2 (3.0–12.6)	0.05	148	6.7 (4.0–13.5)	0.19
	< 60	1,861	7.0 (2.1–19.1)		1,124	6.6 (2.6–15.0)	

Values are presented as number or median (range).

Abbreviation: MCH, mean corpuscular hemoglobin.

*For each variable, two age groups were compared using the Mann-Whitney *U*-test. *P*-values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

별에 따른 평균에 유의한 차이를 보였다. 유의한 차이를 보이지 않은 항목은 혈소판, MCHC, MPV, 호염기구였다(Fig. 3).

3. 참고구간의 설정

비모수방법에 따라 성별, 연령별로 설정된 참고구간은 Tables 2, 3에 나타내었다. 남성의 일반혈액검사의 경우 거의 모든 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인과 60세

미만군과의 참고구간을 분할하는 것은 통계적 의의가 없었다(Table 4). PDW에서만 큰 표준편차(s_2)가 작은 표준편차(s_1)의 1.5배보다 커서 참고구간의 통계적 차이를 보였다. 여성에서 $z > z^*$ 의 결과를 보였거나, $s_2/(s_2-s_1)$ 이 3보다 작은 결과를 보여 참고구간의 통계적 차이가 관찰된 항목은 MCV와 MCH, RDW 및 호산구였다. 이외의 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인과 60세 미만군과의 참고구간은 통계적 차이가

Fig. 3. Comparison of complete blood cell count between males and females in healthy geriatric population (≥60 years old). For each variable, the two gender groups were compared using Student *t*-test. *P*-values ≤0.05 were considered statistically significant. (A) WBC, (B) RBC, (C) hemoglobin, (D) hematocrit, (E) RDW, (F) platelet, (G) MCV, (H) MCH, (I) MCHC, (J) PDW, (K) MPV, (L) neutrophil, (M) eosinophil (N) basophil, (O) lymphocyte, and (P) monocyte. Abbreviations: WBC, white blood cells; RBC, red blood cells; RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PDW, platelet distribution width; MPV, mean platelet volume.

Table 2. The RIs in healthy geriatric population (≥60 years old)

Variable	Male			Female		
	RI	Lower 90% CI	Higher 90% CI	RI	Lower 90% CI	Higher 90% CI
White blood cells ($\times 10^9/L$)	3.6–9.8	3.5–4.0	9.3–12.7	3.3–8.6	2.8–3.7	7.9–12.2
Red blood cells ($\times 10^{12}/L$)	3.91–5.46	3.68–3.99	5.30–5.61	3.64–4.8	3.42–3.75	4.72–5.34
Hemoglobin (g/dL)	12.9–17.2	10.8–13.1	16.9–17.6	11.8–15.1	11.3–12.1	14.8–16.0
Hematocrit (%)	38.2–51.2	32.6–39.2	50.1–52.2	35–45.2	33.5–35.9	44.1–50.2
Red cell distribution width (%)	12.1–15.6	11.9–12.2	14.5–17.3	11.9–14.5	11.7–12.1	14.1–14.9
Platelet ($\times 10^9/L$)	125.4–325.8	110–151.0	305.0–391.0	127.6–322.6	105–159	310–376
Mean corpuscular volume (fL)	86.2–103.7	83.8–88.8	102.3–107.8	87.8–100.5	85.6–88.7	99–101.6
MCH (pg)	28.1–35	27.1–29.7	34.5–36.9	29.2–34.3	28.9–29.6	33.8–34.5
MCH concentration (g/dL)	32.5–34.7	32–32.8	34.6–35.1	32.6–35	31.9–32.7	34.7–35.3
Platelet distribution width (fL)	13–17.6	10.2–15.7	17.3–18.0	11.7–17	8.9–13.7	16.9–17.8
Mean platelet volume (fL)	6.8–10.7	6.6–7.1	10.2–11.3	6.8–11.3	6.2–7.1	10.6–11.9
Neutrophil (%)	36.9–74.7	35.8–40.3	72.6–85.1	34.6–73.4	29.2–37.8	67.6–77.6
Eosinophil (%)	0.4–10.3	0–0.7	9.0–14.0	0.4–6.5	0.3–0.5	4.9–7.2
Basophil (%)	0.2–1.4	0–0.3	1.1–1.6	0.2–1.4	0.1–0.3	1.3–2.8
Lymphocyte (%)	16.5–50.6	11.9–18.9	47.6–53.5	19.1–53.5	15.7–23.0	50.3–61.8
Monocyte (%)	4.2–10.5	3.1–5.0	9.9–11.9	4.2–10.5	4.0–4.5	9.8–13.5

All RIs were established according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guideline EP28-A3c and 2.5th–97.5th percentile. The 90% CI was calculated according to the following formula: $\text{mean} \pm 1.645 \times \text{standard deviation} \div \sqrt{\text{number}}$.

Abbreviations: RI, reference interval; CI, confidence interval; MCH, mean corpuscular hemoglobin.

Table 3. The RIs in healthy adult population (≥20 and <60 years old)

Variable	Male			Female		
	RI	Lower 90% CI	Higher 90% CI	RI	Lower 90% CI	Higher 90% CI
White blood cells ($\times 10^9/L$)	3.8–10.2	3.7–3.9	9.9–10.6	3.3–8.8	3.1–3.3	8.5–9.2
Red blood cells ($\times 10^{12}/L$)	4.2–5.6	4.15–4.23	5.53–5.61	3.7–4.9	3.66–3.73	4.77–4.88
Hemoglobin (g/dL)	13.4–17.2	13.3–13.6	17.1–17.3	10–14.6	9.6–10.3	14.5–14.7
Hematocrit (%)	39.9–51	39.3–40.2	50.6–51.3	31.3–43.4	30.1–31.9	43.1–43.9
Red cell distribution width (%)	11.9–14.1	11.8–14.1	14.1–14.3	11.8–17.9	11.8–11.9	17.2–18.7
Platelet ($\times 10^9/L$)	149–346.5	145–153	333–357	146.1–366.4	140.0–150.0	352.0–383.0
Mean corpuscular volume (fL)	86.6–101	85.8–86.9	100.4–101.7	75.6–99.8	73.1–77.2	99.1–100.2
MCH (pg)	29–34.3	28.8–29.2	34.1–34.4	24–34	23.4–24.8	33.7–34.1
MCH concentration (g/dL)	32.7–35	32.6–32.8	34.9–35.1	31.6–34.8	31.3–31.8	34.7–34.9
Platelet distribution width (fL)	10.7–17.4	10.6–11.0	17.3–17.5	10.6–17.3	10.3–10.9	17.1–17.4
Mean platelet volume (fL)	6.8–11	6.8–6.9	10.8–11.1	7–11.2	6.9–7.1	11.0–11.3
Neutrophil (%)	39.1–71.7	37.8–40.1	90.6–73.2	39.8–72.2	38.2–41.2	70.9–73.7
Eosinophil (%)	0.6–9.4	0.5–0.6	8.5–10.2	0.3–8.8	0.3–0.4	8.0–9.9
Basophil (%)	0.2–1.3	0.2–0.2	1.2–1.3	0.2–1.5	0.2–0.2	1.4–1.6
Lymphocyte (%)	19.1–49.2	18.3–20.4	48.6–50.2	20–48.1	19.0–20.8	47.4–49.4
Monocyte (%)	4.4–10.9	4.3–4.5	10.7–11.2	4.1–10.6	3.8–4.2	10.2–11.0

All reference ranges were established according to Clinical and Laboratory Standards Institute guideline EP28-A3c and 2.5th–97.5th percentile. The 90% CI was calculated according to the following formula: $\text{mean} \pm 1.645 \times \text{standard deviation} \div \sqrt{\text{number}}$.

Abbreviations: RI, reference interval; CI, confidence interval; MCH, mean corpuscular hemoglobin.

Table 4. Partitioning of RI for age groups (≥ 60 and < 60 years old) according to Harris and Boyd method

Variable	Male						Female					
	z	z*	s ₁	s ₂	1.5s ₁	s ₂ /(s ₂ -s ₁)	z	z*	s ₁	s ₂	1.5s ₁	s ₂ /(s ₂ -s ₁)
White blood cells ($\times 10^9/L$)	1.59	8.84	1.61	1.65	2.42	41.25	1.14	6.91	1.4	1.46	2.1	24.33
Red blood cells ($\times 10^{12}/L$)	6.76	8.85	0.36	0.38	0.54	19	0.65	6.91	0.29	0.3	0.44	30
Hemoglobin (g/dL)	4.23	8.85	0.98	1.12	1.47	8	5.27	6.91	0.85	1.09	1.28	4.48
Hematocrit (%)	3.34	8.85	2.91	3.36	4.36	7.42	4.61	6.91	2.59	2.89	3.89	9.63
Red cell distribution width [†] (%)	5.07	8.85	0.66	0.86	0.99	4.3	5.42	6.91	0.61	1.46	0.92	1.72 [†]
Platelet ($\times 10^9/L$)	3.93	8.85	48.96	49.5	73.44	91.67	2.43	6.91	48.54	56.45	72.81	7.14
Mean corpuscular volume [†] (fL)	6.03	8.85	3.87	4.57	5.81	6.53	9.49 [†]	6.91	3.12	5.69	4.68	2.21 [†]
MCH [†] (pg)	4.20	8.85	1.44	1.74	2.16	5.8	8.05	6.91	1.26	2.29	1.89	2.22 [†]
MCH concentration (g/dL)	3.72	8.84	0.57	0.59	0.86	29.5	3.14	6.91	0.6	0.77	0.9	4.53
Platelet distribution width [†] (fL)	5.03	8.85	0.91	1.48	1.37	2.6 [†]	1.94	6.91	1.1	1.59	1.65	3.24
Mean platelet volume (fL)	2.07	8.85	0.92	1.04	1.38	8.67	2.71	6.91	1.05	1.06	1.58	129.27
Neutrophil (%)	2.23	8.85	8.32	9.61	12.48	7.45	3.94	6.91	8.38	9.14	12.57	12.03
Eosinophil [†] (%)	0.14	8.85	2.38	2.62	3.57	10.73	3.22	6.91	1.44	2.25	2.16	2.78 [†]
Basophil (%)	0.10	8.85	0.28	0.29	0.42	36.44	1.14	6.91	0.31	0.36	0.47	7.26
Lymphocyte (%)	2.77	8.85	7.58	8.7	11.37	7.77	4.76	6.91	7.4	8.29	11.1	9.31
Monocyte (%)	1.42	8.85	1.54	1.65	2.31	15	1.29	6.91	1.66	1.69	2.49	56.33

Abbreviations: RI, reference interval; MCH, mean corpuscular hemoglobin.

We used the method of Harris and Boyd to decide whether it was necessary to separate the RIs for age groups. The standard normal deviation (z) and critical value {z = $3(n_{\text{average}}/120)^{1/2}$ } were calculated. [†]If the calculated z exceeds z*, or the larger standard deviation (s₂) exceeds 1.5 smaller standard deviation (s₁), or s₂/(s₂-s₁) is less than 3, it is recommended partitioning the RIs for age groups.

없었다.

고찰

평균 수명의 증가에 따른 노인 인구는 계속 증가추세에 있으며 2016년 통계청의 조사에 따르면 한국의 60세 이상 노인 인구는 약 1,013만 명으로 전체 인구의 약 20%에 달한다[13]. 의료기관을 방문하는 노인의 비중은 인구 구성비율보다 더 높아, 건강보험심사평가원의 2016년 조사에 따르면 노인 인구(65세 이상)의 진료비가 건강보험 전체 진료비의 37.5%를 차지했다[2]. 이처럼 병원에서 노인의 참고구간에 대한 임상적 필요성은 증가하고 있지만 현재 임상검사실에서 사용하고 있는 참고구간은 대부분 20-50세의 건강한 성인을 대상으로 정립한 경우가 많다[3,4]. 전 세계적으로도 노인 인구의 참고구간에 관한 연구는 미미한 상태로, 본 연구에서 정립한 건강한 한국 노인 인구의 일반혈액검사 참고구간은 실제 임상검사실에서 유용하게 이용될 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서 정립한 한국 노인의 일반혈액검사 참고구간은 대부분의 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인과 60세 미만군 간에 통계적 차이가 관찰되지 않았다. 남성의 경우 PDW를 제외한 검사항목에서 참고구간의 통계적 차이가 보이지 않아 기존에 정립된 성인의 혈액검사 참고치를 대부분 그대로 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 여성에서도 많은 검사항목에서 참고구간이 통계적 차이를 보이지 않아 기존의 정립된 성인의 혈액검사 참고치를 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 다만 여성의 경우 60세 미만군에 비해 60세 이상군에서 MCV와 MCH가 증가하는 경향을 보였다. 또한 RDW의 참고구간은 좁아지고 호산구는 감소하는 경향을 보였다. 노인 인구에서 MCV 증가의 경우 기존의 문헌에서 보고한 결과들과 일치하는 결과를 보였으며[14,15], 이는 연령의 증가에 따른 적혈구의 수명 변화가 원인인 것으로 추측되고 있다[14]. 그 밖에 통계적 의의가 있는 차이가 관찰된 항목의 경우 현재까지 그 의의가 연구된 경우는 거의 없으며 노인 인구의 다른 특징적인 요소와의 관련성 및 임상적인 유용성 등의 분석이 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

노인의 일반혈액검사 참고구간에 대해 기존에 보고된 연구는 미국과 중국 등 몇몇 소수의 국가에서만 존재하였으며[16-18], 이 결과들은 대부분의 항목에서 본 연구에서 정립한 결과와 큰 차이를 보이지 않았다. 혈색소를 예시로 살펴보면, 본 연구에서는 60세 이상군에서 남성은 12.9-17.2, 여성은 11.8-15.1의 참고구간을 보였는데, 미국의 65세 이상 인구를 대상으로 연구한 결과에 의하면 남성의 경우 12.6-17.4, 여성의 경

우 11.7-16.1의 참고구간을 보였다[16]. 반면 본 연구결과보다 다소 낮은 혈색소 참고구간을 보이는 경우도 있었는데, 중국의 60세 이상 인구를 대상으로 연구한 결과에 의하면 남성은 12.1-16.5, 여성은 10.7-15.0의 참고구간을 보였다[17]. 이처럼 다른 국가의 구성원 간의 일반혈액검사 참고구간은 인종이나 경제수준 등에 따라 다를 수 있으므로 한국인을 대상으로 한 노인 인구의 참고구간을 정립하여 이용하는 것이 필요하며, 본 연구결과는 실제 한국인을 대상으로 한 진료에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 보인다.

참고구간의 설정에서 가장 중요한 부분은 건강군의 참고치를 설정하는 것이다. 건강은 보편적 정의가 없는 상대적인 상태로, 건강하다는 것을 어떻게 정의하는지가 참고치 설정의 기본이 된다[1]. 그러나 노인의 경우 젊은 성인에 비해 기저 질병을 가지고 있는 경우가 많으며, 약물을 복용하고 있는 경우가 많아 그 필요성에 비해 참고구간 설정에 관한 연구에 어려움이 있었다. 본 연구에서는 장기간의 건강검진 환자 데이터를 바탕으로 건강검진 시 작성한 문진결과에 따라 제외기준을 설정하여 참고치 설정에 필요한 비교적 많은 수의 건강 노인의 데이터를 수집할 수 있었다.

요약하면, 본 연구에서 정립한 건강한 한국 노인의 일반혈액검사 참고구간은 남성의 경우 대부분의 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인과 미만군 사이에 통계적 차이를 보이지 않았다. 다만 여성에서는 60세 이상 건강 노인과 미만군 사이에 통계적 차이를 보이는 구간이 다소 존재하였다. 따라서 임상검사실에서는 특히 여성 노인의 혈액검사 해석 시 기준이 되는 참고치를 검사실의 사정에 맞추어 재설정하는 과정이 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 대한임상검사정도관리협회 2016년 학술연구비 지원에 의해 이루어졌다(2016-12).

REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline: EP28-A3c. 3rd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
2. National Health Insurance Service, Health Insurance Review and Assessment Service. 2016 Korea health insurance statistics. <http://www.nhis.or.kr/menu/retrieveMenu->

- Set.xx?menuId=F3323 (Accessed November 18, 2017).
3. Wu X, Zhao M, Pan B, Zhang J, Peng M, Wang L, et al. Complete blood count reference intervals for healthy Han Chinese adults. *PLoS One* 2015;10:e0119669.
4. Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, Han MY, Cho YU, et al. Establishment of age- and gender-specific reference ranges for 36 routine and 57 cell population data items in a new automated blood cell analyzer, Sysmex XN-2000. *Ann Lab Med* 2016;36:244-9.
5. Turan S, Topcu B, Gokce I, Guran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:7-11.
6. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-68.
7. Ridefelt P, Hellberg D, Aldrimer M, Gustafsson J. Estimating reliable paediatric reference intervals in clinical chemistry and haematology. *Acta Paediatr* 2014;103:10-5.
8. Lee HR, Shin S, Yoon JH, Roh EY, Chang JY. Reference intervals of hematology and clinical chemistry analytes for 1-year-old Korean children. *Ann Lab Med* 2016;36:481-8.
9. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem* 2015;61:964-73.
10. Solberg HE. Approved recommendations (1987) on the theory of reference values: part 5. statistical treatment of collected reference values: determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:645-56.
11. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971;17:275-84.
12. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36:265-70.
13. Korean Statistical Information Service. http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/1/index.board?bmode=read&aSeq=362609 (Accessed November 18, 2017).
14. Gamaldo AA, Ferrucci L, Rifkind JM, Zonderman AB. Age-related changes in mean corpuscular volume in adult whites and African Americans. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1763-4.
15. Danon D, Bologna NB, Gavendo S. Memory performance of young and old subjects related to their erythrocyte characteristics. *Exp Gerontol* 1992;27:275-85.
16. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984;39:427-36.
17. Woo J, Arumanayagam M, Ho SC, Swaminathan R. Hematological indices and the prevalence of anemia in an elderly Chinese population. *Pathology* 1989;21:31-4.
18. Tsang CW, Lazarus R, Smith W, Mitchell P, Koutts J, Burnett L. Hematological indices in an older population sample: derivation of healthy reference values. *Clin Chem* 1998;44:96-101.

건강 노인에서의 일반혈액검사 참고구간의 설정

이은진 • 김미영 • 이은엽 • 전기범 • 이지원 • 김한성 • 강희정 • 이영경

한림대학교성심병원 진단검사의학과

배경: 많은 혈액검사항목에서 연령에 따른 정상 참고구간이 달라진다는 연구결과가 보고되어 있다. 그러나 현재 사용하고 있는 참고구간은 대부분 20–50세의 건강한 성인을 대상으로 정립한 경우가 많다. 이에 본 연구에서는 건강한 한국 노인을 대상으로 하여 16가지 일반혈액검사항목에 대한 참고치를 정립하고자 하였다.

방법: 건강검진을 받은 20세 이상 수진자 4,253명 중 문진결과를 바탕으로 3,359명의 건강한 성인을 선정하였다. 일반혈액검사항목별로 Clinical and Laboratory Standards Institute EP28–A3에서 제시하는 비모수방법에 따라 60세 미만 연령군과 60세 이상 연령군의 참고구간을 설정하였다. 또한 남성과 여성에서 각각 Harris와 Boyd 방법에 따라 두 연령군의 참고치 분할에 통계적 유의성이 있는지 평가하였다.

결과: 다수의 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인군과 60세 미만 연령군의 참고구간은 통계적 차이가 없었다. 남성의 경우 platelet distribution width을 제외한 거의 모든 일반혈액검사항목에서 60세 이상 건강 노인과 60세 미만군과의 참고구간을 분할하는 것은 통계적 의의가 없었다. 여성의 경우에는 mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, red cell distribution width 및 호산구에서 연령군별 통계적 차이가 관찰되었다.

결론: 건강한 한국 노인의 일반혈액검사 참고구간은 대부분 60세 미만군의 참고구간과 유사하였으나, 여성에서는 두 연령군의 참고구간에 통계적 차이를 보이는 구간이 존재하였다. 따라서 특히 여성 노인에서 일반혈액검사 참고구간을 재설정하는 과정이 필요할 것으로 생각된다.

(J Lab Med Qual Assur 2018;40:27–37)

교신저자: 김미영

우)14068 안양시 동안구 관평로170번길 22, 한림대학교성심병원 진단검사의학과
Tel: 031)380–1795, Fax: 031)380–1798, E-mail: rabbit790622@gmail.com

Journal of
LABORATORY
MEDICINE
and
QUALITY
ASSURANCE