Usefulness of Reference Change Values for Delta Check Limits in Clinical Laboratory Testing

Seungok Lee^{1,2}, Jung O Son¹, Hyuk Kwon¹, Kang Hoon Park¹, Gyong Gi Yu¹, Eunhee Han^{1,2}, Dong Wook Jekarl^{2,3}, and Yeongsic Kim^{2,4}

¹Department of Laboratory Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon; ²Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ⁴Department of Laboratory Medicine, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

Corresponding author:

Seungok Lee
Department of Laboratory Medicine,
Incheon St. Mary's Hospital, College
of Medicine, The Catholic University
of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu,
Incheon 21431, Korea
Tel +82-32-280-5512
Fax +82-32-280-5520
E-mail lsok@catholic.ac.kr

Received: April 10, 2020

Revised: June 30, 2020

Accepted: July 17, 2020

Background: In this study, the usefulness of within-subject biological coefficient of variation (CV_i) and reference change values (RCVs) for delta check limits were investigated by comparing the population distribution-based delta check limits.

Methods: For six tests, including aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyl transferase, glucose, creatinine, and hemoglobin, the RCV_{95%}, RCV_{99%}, and RCV_{99.9%} delta limits were obtained. The nonparametric 95% and 99% delta limits were obtained from the population distribution of the delta percentage difference of the health examination group (January 2014 to December 2018) and the outpatient and inpatient groups (January to December 2018). Delta check alerts (%) in total and all three subgroups were examined according to the five different delta check limits. Additionally, we analyzed the correlation of the median CV_i estimates with population-delta check limits for the six tests.

Results: The delta percentage difference of the six tests showed a non-normal distribution, and median value significantly differed among the health examination, outpatient, and inpatient groups (all, $P < 0.001$). The overall delta check alerts of six tests decreased in the order of RCV_{95%}, RCV_{99%}, and RCV_{99.9%}, population distribution -95%, and -99% delta limits; the proportion of the health examination group gradually decreased and that of inpatients increased. A good correlation was observed between median CV_i (range, 2.7% to 10.1%) and population distribution delta limits ($r = 0.96$ to 0.99).

Conclusions: The RCV delta check limits should be applied differently depending on the health and disease group. CV_i can be useful for estimating the delta check limits of the population.

(Lab Med Qual Assur 2020;42:121-129)

Key Words Reference change value, Delta check limits, Quality control, Biological variation

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

변화치 검색(delta check)은 환자의 과거 검사치와 현재 검사치의 차이를 확인하는 것으로, 임상적으로는 환자에서 임상적으로 유의한 변화를 감지할 수 있으며, 검사실에서는 한 개체로부터 나온 두 개의 연속적인 결과의 차이가 클 경우 검체 또는 검사 분석과정의 오류를 점검하기 위한 도구로 이용되고 있다[1]. 변화치 검색 적용방법은 델타 차이(delta difference), 델타백분율 차이(delta percentage difference), 비율 차이(rate difference), 비율백분율 차이(rate percentage difference) 등이 있다[2]. 변화치 검색한계(delta check limit)의 설정은 문헌보고 또는 임상경험에 의하여 수집된 한계를 사용하거나 델타값의 모집단분포(population distribution)로부터 도출된 한계 또는 생물학적 변이(biological variation)에 기초한 변화기준값(reference change value, RCV) 등을 이용하여 설정한다[1]. 검사실에서는 변화치 검색의 목적과 변화치 검색한계를 벗어난 결과의 점검에 소요되는 업무량의 효율성을 고려하여 변화치 검색한계를 설정하여 사용하는 것이 중요하다[2].

임상검사실에서 측정되는 대부분의 정량검사에는 개인의 고유한 생물학적 변이가 존재하며, 이는 개체 내 생물학적 변이계수(within-subject biological coefficient of variation, CV_i)와 개체 간 생물학적 변이계수(between-subject biological coefficient of variation, CV_b)로 표현된다[1,3]. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group on Biological Variation and the Task Group for the Biological Variation Database에서는 메타분석에 의한 최신 생물학적 변이 정보가 제공되고 있다[4].

RCV는 두 개의 연속적인 검사의 변화 차이(%)가 생물학적 변이한계를 넘는지를 평가하는 기준값으로 임상적으로 유의한 변화를 조기에 검출할 수 있다는 장점이 주장된 바 있지만[5], 아직 변화치 검색도구로 RCV의 사용은 드물다.

본 연구에서는 델타백분율 차이를 적용한 변화치 검색에서 RCV에 의한 변화치 검색한계와 모집단분포로부터 도출된 변화치 검색한계 적용에 따른 변화치 검색경보(delta check alerts, %)를 비교하고, 건강검진군(health screen group), 외래환자군(outpatient group), 입원환자군(inpatient group)의 세 대상 모집단에서 변화치 검색한계 적용에 따른 변화치 검색경보를 비교하여 RCV의 유용성을 조사하였다. 또한 Lee 등[6]은 CV_i <5%인 경우에 모집단분포 변화치 검색한계와 상관성이 좋다고 보고하였는데, 본 연구에서도 대상항목의 CV_i가 모집단분포 변화치 검색한계와 어떠한 상관성을 보이는지를 추가적으로 더 조사하였다.

재료 및 방법

이 연구는 가톨릭중앙의료원 임상연구심사위원회의 심의를 통과하였다(OC19RESI0015).

1. 변화치 검색재료

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transferase (GGT), 크레아티닌(creatinine), 포도당(glucose) 및 혈색소(hemoglobin)의 6가지 검사항목을 대상으로 정하였다. 검사항목의 변화치가 질병상태에 따라 영향이 클 것으로 판단되는 간담도내과, 내분비내과 및 신장내과에 대하여 2018년 1월부터 2018년 12월까지의 외래 및 입원 환자의 연속검사 자료를 수집하였다. 본원을 방문하는 건강검진자 수가 진료환자 수보다 적은 점을 고려하여 2014년 1월부터 2018년 12월까지의 건강검진자로부터 6가지 검사항목을 대상으로 검사자료를 수집하였다. 수집된 자료로부터 연속데이터의 델타백분율 차이 값(%)을 다음과 같은 공식으로 구하였다: {(최근 결과-이전 결과)×100}/이전 결과. 최근 결과값이 이전 결과값보다 클 경우 델타백분율 차이 값은 양수로, 최근 결과값이 이전 결과값보다 작을 경우 델타백분율 차이 값은 음수로 계산되었다.

동일한 환자의 경우 외래 방문기간과 입원기간에 검사한 자료가 분리되어 계산되었으며, 2회 이상의 검사빈도가 있는 모든 횟수의 델타백분율 차이 값이 포함되었다. 예를 들어, 한 환자가 AST를 총 6회(1-2-3-4-5-6) 검사한 경우 2-1, 3-2, 4-3, 5-4, 6-5 각 5회에 해당하는 델타백분율 차이 값이 연구에 포함되었다. 용혈 및 고지혈증 등 검사결과 보고 시의 검체 상태기록을 확인하지는 않았으므로 검체 상태와 무관하게 모든 자료가 포함된 것으로 간주하였다. 외래 및 입원환자의 검사횟수와 환자수의 분포를 Fig. 1에 나타내었다. 외래의 경우 90% 이상(AST, 6,899/7,402건[93.2%]; ALT, 6,901/7,404건[93.2%]; GGT, 5,914/6,382건[92.7%]; 크레아티닌, 6,510/7,037건[92.5%]; 포도당, 4,608/4,726건[97.5%]; 혈색소, 5,944/6,470건[91.9%])의 환자가 6회 이하의 검사횟수를 보였으나, 입원의 경우 60.8%~87.0% (AST, 1,182/1,825건[64.8%]; ALT, 1,182/1,825건[64.8%]; GGT, 856/1,336건[64.1%]; 크레아티닌, 1,209/1,981건[61.0%]; 포도당, 436/501건[87.0%]; 혈색소, 1,279/2,105건[60.8%])의 환자가 6회 이하의 검사횟수를 보였고, 6회 초과 검사횟수가 외래환자군보다 더 많았다.

Fig. 1. Total number of serial tests of outpatient (A) and inpatient (B) individuals for six analytes including AST, ALT, GGT, Cr, Glu, and Hb. Abbreviations: O, outpatient group; P, inpatient group; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; Cr, creatinine; Glu, glucose; Hb, hemoglobin.

2. 변화치 검색한계 설정

1) Reference change value 변화치 검색한계

검사실의 측정법 비정밀도(measurement procedure imprecision, CV_A)는 AST, ALT, GGT, 크레아티닌 및 포도당 검사용 AU5800 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) 기기와 혈액소 검사용 Sysmex XN-9000 (Sysmex Corp., Kobe, Japan) 기기에 대하여 최근 6개월 평균 $CV\%$ 수치를 구하였다. 상기 6가지 검사항목에 대하여 EFLM Biological Variation Database에서

제공된 중앙 CV_I 추정치(median CV_I estimate)와 검사실의 CV_A 로부터 $RCV_{95\%}$, $RCV_{99\%}$ 및 $RCV_{99.9\%}$ 를 계산하였다[4]: $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$; 95%, 99% 및 99.9% 확률에 대한 양방향 z점수는 각각 1.96, 2.58 및 3.29이다.

2) 모집단분포 변화치 검색한계

6가지 검사항목에 대하여 델타백분율 차이 모집단분포의 정규성(normality)을 확인하고 극이상치(far outliers)를 제거한 다음, 95% 범위(2.5 및 97.5백분위 수)와 99% 범위(0.5 및 99.5백분위

수) 변화치 검색한계를 구하였다.

3. 통계분석

델타백분율 차이 모집단분포의 정규성을 Kolmogorov-

Smirnov test를 이용하여 확인하였으며 Tukey 방법으로 극이 상치를 제거하였다. 세 군 간의 비교는 비모수적 검증(Kruskal-Wallis test, $P<0.05$)을 이용하였다. 건강검진군, 외래환자군, 입원환자군에서 RCV에 의한 변화치 검색한계와 모집단분포 변화

Table 1. RCV delta check limits (%) at 95%, 99%, and 99.9% probabilities for six analytes

Analyte	Median CV _i estimate*	Last updated [†] on EFLM Biological Variation Database	CV _A within-lab	RCV _{95%}	RCV _{99%}	RCV _{99.9%}
AST	9.8	2020-2-23	2.86	±28.3	±37.2	±47.5
ALT	10.1	2020-2-23	3.58	±29.7	±39.1	±49.9
GGT	8.6	2020-2-23	2.70	±25.0	±32.9	±41.9
Creatinine	4.4	2020-2-23	2.96	±14.7	±19.3	±24.7
Glucose	4.9	2020-2-23	1.53	±14.2	±18.7	±23.9
Hemoglobin	2.7	2020-2-23	1.20	±8.2	±10.8	±13.7

Abbreviations: RCV, reference change value; CV_i, within-subject biological variation; CV_A, measurement procedure imprecision; RCV_{95%}, RCV_{99%}, and RCV_{99.9%}, reference change values delta check limits for 95%, 99%, and 99.9% probabilities; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase.

*EFLM Biological Variation Database. [†] Date visited on February 23, 2020.

Table 2. Nonparametric delta check limits (%) derived from the population distribution of total delta percentage differences

Analyte	95% limit		99% limit		No. of delta percentage differences			
	Lower 2.5th percentile	Upper 97.5th percentile	Lower 0.5th percentile	Upper 99.5th percentile	Total	Health screen	Outpatient	Inpatient
AST	-55.2	69.2	-76.9	100.0	49,682	22,299	16,896	10,487
ALT	-63.8	100.0	-82.2	137.7	49,692	22,308	16,908	10,476
GGT	-56.5	66.7	-79.0	92.9	44,504	21,672	15,081	7,752
Creatinine	-28.6	33.3	-41.7	50.0	51,168	22,282	16,607	12,279
Glucose	-26.9	29.3	-41.3	43.1	31,888	22,177	8,242	1,470
Hemoglobin	-13.9	14.3	-21.0	21.8	51,259	22,361	15,829	13,069

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase.

Table 3. Total delta check alerts count (%) according to five different delta check limits for six analytes

Analyte	No. of delta	Reference change value			Population distribution		99% limit-RCV _{95%}
		RCV _{95%}	RCV _{99%}	RCV _{99.9%}	95% limit	99% limit	
AST	49,682	13,467 (27.1)	9,061 (18.2)	6,005 (12.1)	3,713 (7.5)	1,779 (3.6)	- 11,688 (-23.5)
ALT	49,692	18,360 (36.9)	13,139 (26.4)	9,445 (19.0)	3,988 (8.0)	1,870 (3.7)	-16,490 (-33.2)
GGT	44,504	13,957 (31.4)	9,752 (21.9)	6,715 (15.1)	3,371 (7.6)	1,552 (3.5)	-12,405 (-27.9)
Creatinine	51,168	14,670 (28.7)	9,753 (19.1)	6,233 (12.2)	3,702 (7.2)	1,005 (2.0)	-13,665 (-25.7)
Glucose	31,888	7,333 (23.0)	4,771 (15.0)	3,132 (9.8)	2,365 (7.4)	1,120 (3.5)	-6,213 (-19.5)
Hemoglobin	51,259	9,930 (19.4)	5,884 (11.5)	3,585 (7.0)	3,396 (6.6)	1,380 (2.5)	-8,550 (-16.9)

Abbreviations: RCV, reference change value; RCV_{95%}, RCV_{99%}, and RCV_{99.9%}, reference change values delta check limits for 95%, 99%, and 99.9% probabilities; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase.

치 검색한계의 벗어남 정도, 즉 변화치 검색경보(delta check alerts) 건수(백분율, %)를 비교하였다. 6가지 항목의 중앙 CV_I 추정치와 모집단분포 변화치 검색한계와의 상관성을 회귀방정식으로 구하였다. 통계프로그램은 MedCalc ver. 19.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 이용하였다.

결과

1. 전체 델타백분율 차이의 변화치 검색한계에 따른 변화치 검색경보 비교

AST, ALT, GGT, 크레아티닌, 포도당 및 혈색소, 6가지 검사항목별 중앙 CV_I 추정치 및 본 검사실의 CVA로부터 계산된 RCV_{95%}, RCV_{99%} 및 RCV_{99.9%} 변화치 검색한계는 Table 1에 요약되었다. 전체 변화치 검색 수는 AST 49,682건, ALT 49,692건, GGT 44,504건, 크레아티닌 51,168건, 포도당 31,888건, 혈색소 51,259건이었다(Table 2). 6가지 항목의 델타백분율 차이 모두 비정규분포를

Fig. 2. Violin plot distribution of delta percentage differences for six analytes including AST (A), ALT (B), GGT (C), Cr (D), Glu (E), and Hb (F) among three subject groups. The horizontal and box plots show the median and quartiles, respectively. Nonparametric test, all $P < 0.001$. Abbreviations: H, health screen (green color); O, outpatient (orange color); P, inpatient groups (purple color); AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; Cr, creatinine; Glu, glucose; Hb, hemoglobin.

보였으며, 95% 범위(2.5 및 97.5백분위 수)와 99% 범위(2.5 및 97.5백분위 수) 변화치 검색한계가 Table 2에 요약되었다. 6가지 항목의 변화치 검색한계 값은 $RCV_{95\%} < RCV_{99\%} < RCV_{99.9\%} < \text{모집단분포 } 95\% \text{ 한계} < \text{모집단분포 } 99\% \text{ 한계}$ 순으로 높았다.

반면, 상기 5가지 변화치 검색한계 적용에 따른 변화치 검색경보 건수(%)는 $RCV_{95\%} > RCV_{99\%} > RCV_{99.9\%} > \text{모집단분포 } 95\% \text{ 한계} > \text{모집단분포 } 99\% \text{ 한계}$ 순으로 낮았다(Table 3). 6가지 항목에 대하여 최소 모집단분포 99% 한계와 최대 $RCV_{95\%}$ 변화치 검색경보 건수의 차이는 AST -11,688건(-23.5%), ALT -16,490건(-33.2%), -12,405건(-27.9%), 크레아티닌 -13,665 (-25.7%), 포도당 -6,213 (-19.5%), 혈색소 -8,550 (-16.9%)이었다.

2. 건강검진군, 외래환자군 및 입원환자군에서 델타백분율 차이의 변화치 검색한계에 따른 변화치 검색경보 비교

건강검진군, 외래환자군 및 입원환자군에서 AST, ALT, GGT, 포도당, 크레아티닌 및 혈색소 6가지 항목의 델타백분율 차이 분포도를 비교하였다(Fig. 2). 6가지 항목 델타백분율 차이는 세 군에서 모두 비정규분포를 보였으며 세 군의 중앙값이 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$).

6가지 검사항목에서 $RCV_{95\%}$, $RCV_{99\%}$, $RCV_{99.9\%}$, 모집단분포 95% 한계 및 모집단분포 99% 한계 순서로 적용함에 따른 변화치 검색경보 건수는 감소(-6,213 to -16,490)하였으나, 세 군의 변화치 검색경보 조성비율(%)의 변화를 살펴보면 건강검진군에서 점

Table 4. Delta check alerts proportion (%) of three subject groups according to five different delta limits for six analytes

Analytes	Group	Reference change value			Population distribution		99% limit- $RCV_{95\%}$
		$RCV_{95\%}$	$RCV_{99\%}$	$RCV_{99.9\%}$	95% limit	99% limit	
AST	Count	13,467	9,061	6,005	3,713	1,779	-11,688
	H (%)	38.7	36.2	34.5	30.6	28.3	-10.4
	O (%)	35.2	35.6	35.4	35.2	32.4	-2.7
	P (%)	26.2	28.2	30.1	34.2	39.3	13.1
ALT	Count	18,360	13,139	9,445	3,988	1,870	-16,490
	H (%)	48.9	48.7	47.2	40.7	36.9	-12.0
	O (%)	36.7	37.5	38.2	40.7	38.4	1.7
	P (%)	14.4	13.8	14.6	18.6	24.7	10.3
GGT	Count	13,957	9,752	6,715	3,371	1,552	-12,405
	H (%)	56.1	56.4	55.7	53.3	52.2	-3.9
	O (%)	36.5	36.7	37.2	38.6	38.2	1.7
	P (%)	7.5	6.9	7.1	8.1	9.6	2.1
Creatinine	Count	14,670	9,753	6,233	3,702	1,005	-13,665
	H (%)	33.8	29.5	29.7	27.5	12.3	-21.5
	O (%)	32.4	31.9	30.1	29.6	34.4	2.0
	P (%)	33.7	38.5	40.2	42.9	53.2	19.5
Glucose	Count	7,333	4,771	3,132	2,365	1,120	-6,213
	H (%)	55.1	48.4	41.1	37.4	31.9	-23.3
	O (%)	34.0	37.9	41.3	42.5	43.5	9.5
	P (%)	10.9	13.7	17.6	20.1	24.6	13.7
Hemoglobin	Count	9,930	5,884	3,585	3,396	1,380	-8,550
	H (%)	29.7	24.6	22.0	21.5	21.6	-8.1
	O (%)	36.3	38.4	40.0	40.2	35.6	-0.7
	P (%)	34.0	36.9	38.0	38.3	42.8	8.8

Abbreviations: RCV, reference change value; $RCV_{95\%}$, $RCV_{99\%}$, and $RCV_{99.9\%}$, reference change values delta check limits for 95%, 99%, and 99.9% probabilities; H, health screen group; O, outpatient group; P, inpatient group; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase.

Fig. 3. Correlation between six median CV_I values and nonparametric 95% percentile (A, B), and 99% percentile (C, D) limits from the population distribution of delta percentage differences for six analytes including aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ -glutamyl transferase, creatinine, glucose, and hemoglobin. Abbreviation: CV_I , within-subject biological variation.

차적으로 감소하였고(-3.9 to -23.3%), 입원환자군에서 점차적으로 증가되었으며(2.1% to 19.5%), 외래환자군에서는 감소 또는 증가를 보였다(-2.7% to 9.5%) (Table 4).

3. 6가지 검사항목의 CV_I 중앙값과 모집단분포 변화치 검색한계와의 상관성

6가지 검사항목의 CV_I 중앙값(AST, 9.8; ALT, 10.1; GGT, 8.6; 크레아티닌, 4.4; 포도당, 4.9; 혈색소, 2.7) (Table 1)과 비모수적 모집단분포 변화치 검색 95% 범위(2.5 및 97.5백분위 수) 및 99% 범위(0.5 및 99.5백분위 수) 한계 값(Table 2) 사이의 회귀 방정식은 각각 다음과 같이 상관성을 보였다: 2.5백분위 수 한계, $2.090 - 6.357 CV_I$ ($r = 0.99$); 97.5백분위 수 한계, $-13.467 + 9.719 CV_I$ ($r = 0.96$); 0.5백분위 수 한계, $-2.708 - 8.046 CV_I$ ($r = 0.98$); 99.5백분위 수 한계, $-15.116 + 13.239 CV_I$ ($r = 0.96$) (Fig. 3).

고찰

본 연구에서는 AST, ALT, GGT, 포도당, 크레아티닌 및 혈색소 6가지 검사에서 델타백분율 차이를 적용한 변화치 검색도구로 $RCV_{95\%}$, $RCV_{99\%}$ 및 $RCV_{99.9\%}$ 한계는 모집단분포의 변화치 검색 95% 한계 및 99% 한계보다 더 많은 변화치 검색경보를 보였다(Table 3). 또한 6가지 검사항목의 전체 델타백분율 차이는 모두 비정규분포를 보였고, 이 결과는 몇몇 연구자들이 델타백분율 차이 분포의 비대칭성과 모집단분포 한계가 RCV 한계보다 높다고 보고한 결과와 일치하였다[6,7].

변화치 검색한계가 낮을수록 변화치 검색경보가 많아지게 되므로 검사실의 점검과정이 늘어나게 되며, 이는 결과보고 지연, 검사 업무시간과 비용의 증가로 나타날 수 있으므로 RCV 변화치 검색 한계를 선택할 시 고려되어야 할 것이다[8]. 신장이식 거부반응과 심부전 등 임상적으로 중요한 변화를 조기에 발견하는 것이 치료와 예후에 영향을 많이 미치는 검사항목에서 RCV 활용이 제안되기도 지만[9,10], 이러한 RCV가 임상적으로 중요한 변화를 조기에

감지할 수 있다는 이론적인 가치에도 불구하고, 본 연구결과에 따르면 RCV_{95%}의 경우는 변화치 검색경보 건수가 가장 많아서 실제 업무효율성은 낮아 보였다(Table 3).

Ko 등[7]은 응급환자의 델타백분율 차이가 다른 환자 및 건강검진그룹보다 크다고 보고하였는데, 본 연구에서도 건강검진, 외래 환자 및 입원환자, 세 그룹에서 델타백분율 차이 분포의 중앙값이 차이를 보였으며(Fig. 2), 변화치 검색한계가 높아질수록 검진군의 비율이 줄어드는 반면 입원환자군의 비율이 증가되었다(Table 4). 이는 건강검진군, 외래환자 및 입원환자군의 델타백분율 차이의 분포가 서로 차이가 있음을 의미하므로, 대상 모집단에 따라 변화치 검색한계를 다르게 적용하는 것이 대상 그룹에서의 의미 있는 변화를 감지하는 데 더 효과적이다. CV_i는 일반적으로 건강인으로 부터 일정한 간격(몇 주에서 몇 개월의 간격)의 검체 수집을 통하여 얻어진 값이기 때문에 RCV를 이용한 변화치 검색이 건강군에서 질환군의 경우보다 더 정확하게 환자의 변화치의 의미를 보고할 수 있는 반면, 질환군의 CV_i 경우 건강군과 차이를 보일 수 있고 입원환자의 경우 잦은 추적검사로 인하여 부정확할 가능성이 높을 것으로 추정된다[5,8].

이 연구에서는 변화치 검색경보 결과에 대하여 후향적 검토를 통한 진양성, 위양성 검증은 수행하지 않았다. 일반적으로 변화치 검색경보 점검절차는 검체 및 결과 정보 검토, 의무기록 검토, 현재와 이전 검체 검색 및 재검, 임상과의 의료부서에 문의, 분석시약 또는 기기 문제 조사 순서로 진행된다[8]. Randell과 Yenice [8]의 연구에 의하면 변화치 검색경보의 대부분이 위양성으로 환자상태의 실제 변화에 인한 것이며, Schiffman 등[11]의 연구에서는 델타 체크 경보 점검을 통하여 약 5%의 결과에서 검체 검사 관련 오류를 발견할 수 있었다. 이 중 검체 식별오류는 1% 미만으로, 검체의 잘못된 라벨링이 변화치 검색으로 발견되는 가장

흔한 오류이나, 최근 환자 식별을 위한 2개의 고유식별자의 사용과 laboratory information system 도입으로 크게 감소되었다[8,11,12].

한편, 검사항목의 CV_i와 모집단분포 변화치 검색한계와 어떠한 상관성을 보이는지 조사하였다. Lee 등[6]의 연구에서 CV_i <5%인 경우에 모집단분포 변화치 검색한계와 상관성이 좋음을 보고하였는데, 본 연구에서는 CV_i 범위가 2.7%~10.1%인 경우에도 좋은 상관성을 보였다(Fig. 3). 이는 대부분의 검사실에서 델타백분율 차이의 모집단분포 변화치 검색한계를 구하는 데 많은 시간과 노력이 요구됨을 고려할 때 비슷한 CV_i를 갖는 다른 검사항목에서도 회귀방정식을 통하여 간단히 모집단분포 변화치 검색한계 값을 추정할 수 있을 것으로 예상된다. 다만, 6가지 항목에 대해서만 도출된 결론이므로 앞으로 좀 더 검사종목을 확대하여 검증할 필요가 있다.

결론적으로, RCV가 연속검사의 델타백분율 차이의 변화치 검색 도구로 사용되기 위해서는 검사항목의 변화치 검색경보 양의 증가에 따른 업무의 효율성을 고려하여 RCV 한계가 선택되어야 하며, RCV 한계가 건강인 또는 질병 대상 모집단에 따라 다르게 적용되는 것이 대상 그룹에서의 의미 있는 변화를 감지하는 데 더 효과적일 것으로 판단된다. 이를 검증하기 위하여 검사실에서 실제적인 변화치 검색경보 점검절차를 통한 후속연구가 필요할 것이다.

감사의 글

이 논문은 대한임상검사정도관리협회 2019년 학술연구비(2019-9) 지원에 의해 이루어진 것이다. 데이터 분석에 도움을 주신 천석봉 선생님께 감사드립니다.

REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Use of delta checks in the medical laboratory: CLSI guideline EP33. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
2. Korean Society for Laboratory Medicine. Laboratory quality management. In: Korean Society for Laboratory Medicine, editor. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmun Education, 2014:41-8.
3. Fraser CG. The nature of biological variation. In: Fraser CG, editor. Biological variation: from principles to practice. Washington (DC): AACC Press, 2013:1-27.
4. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group on Biological Variation (WG-BV) and the Task Group for the Biological Variation Database (TG-BVD). EFLM Biological Variation Database. https://biologicalvariation.eu/meta_calculations (Accessed February 23, 2020).
5. Fraser CG. Changes in serial results. In: Fraser CG, editor. Biological variation: from principles to practice. Washington (DC): AACC Press, 2013:67-90.

6. Lee J, Kim SY, Kwon HJ, Lee HK, Kim Y, Kim Y. Usefulness of biological variation in the establishment of delta check limits. *Clin Chim Acta* 2016;463:18-21.
7. Ko DH, Park HI, Hyun J, Kim HS, Park MJ, Shin DH. Utility of reference change values for delta check limits. *Am J Clin Pathol* 2017;148:323-9.
8. Randell EW, Yenice S. Delta checks in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019;56:75-97.
9. Biosca C, Ricos C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem* 2001;47:2146-8.
10. Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FA, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem* 2006;52:1602-3.
11. Schiffman RB, Talbert M, Souers RJ. Delta check practices and outcomes: a Q-probes study involving 49 health care facilities and 6541 delta check alerts. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:813-23.
12. Carraro P, Zago T, Plebani M. Exploring the initial steps of the testing process: frequency and nature of pre-preanalytic errors. *Clin Chem* 2012;58:638-42.