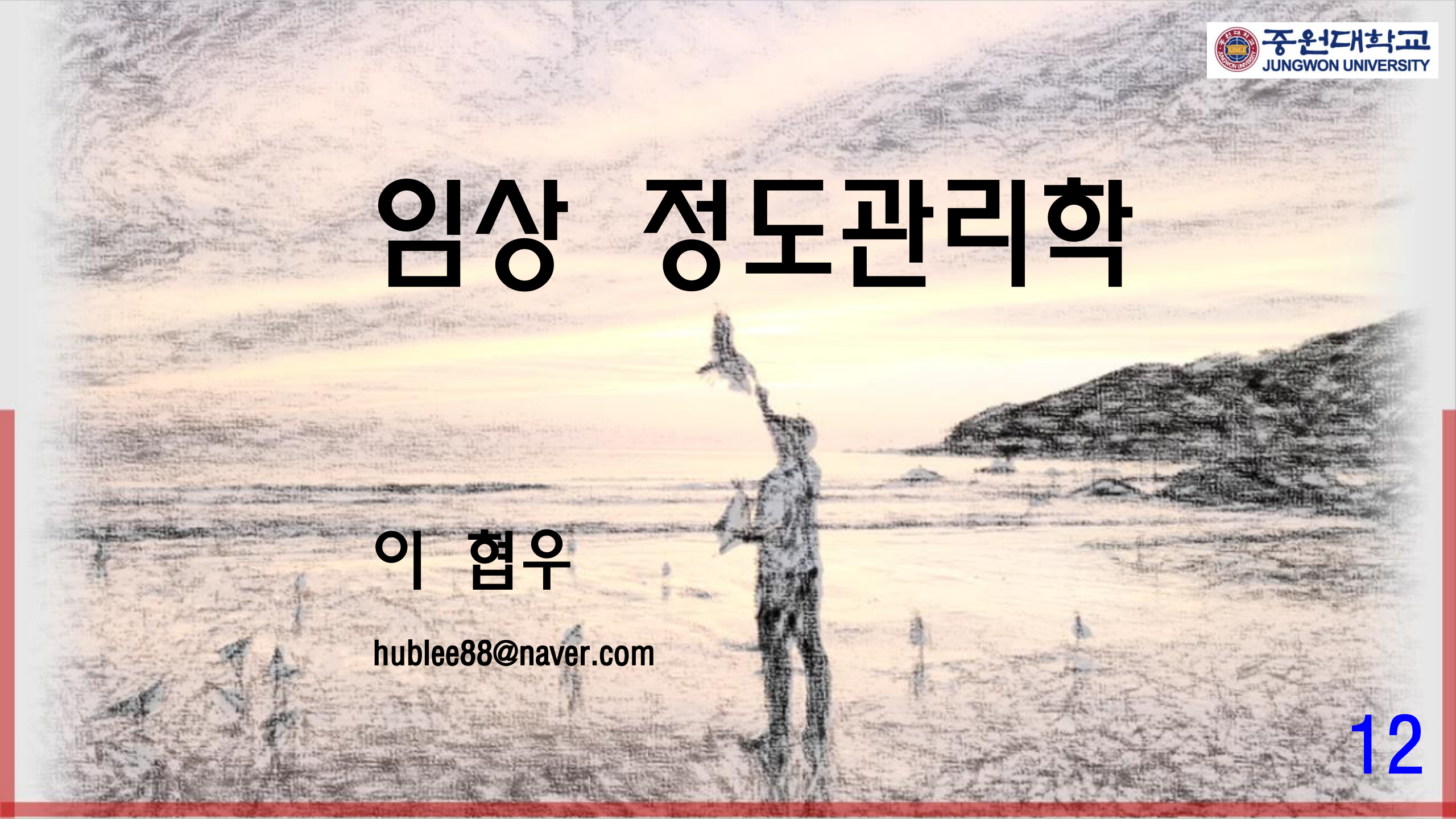


# 임상 정도관리학

이 협우

hublee88@naver.com

# 질 경영(QM)과 질 보증(QA)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY









# 질 경영(QM)과 질 보증(QA)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 신규 검사의 검증 절차

- 다양한 특성 분석

*정확도와 정밀도: 반복 측정 시 일치 율(Mean, SD, CV)

→ 동일한 batch에 여러 번(within run): 자동화의 흐름에 따라 batch개념없이 연속검사 (within run 생략 가능)

→ 같은 날 여러 batch(within day, 오전과 오후)

→ 서로 다른 날(between day)

*분석 민감도와 분석 특이도: 제조사 제공 → 사용자 검증(최소농도와 간섭 물질 영향 확인)

*측정범위(분석 가능 범위, Analytical Measurement Range, AMR): 희석이나 농축 등 전처리 없이 원래 검체를 분석하여 얻을 수 있는 유효한 결과의 범위

*보고가능범위(Clinical Reportable Range, CRR): 희석이나 농축 후 직선성 검증

→ CRR 범위 내에서 임상의와 상의 후 보고 범위(최소값 ~ 최대값, ~이하 ~ 이상)

# 질 경영(QM)과 질 보증(QA)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 신규 검사의 검증 절차

- 다양한 특성 분석

*참고치 설정: 사용자가 설정(정상인 대상 ex: 건강검진 검체)

*검량선(calibration) 작성

*대조시약의 사용에 관한 사항

# 질 경영(QM)과 질 보증(QA)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 질보증을 위한 실행 요소

- 정도관리
- 계통오차 발생 시
  *Control을 반복 분석한다.
  *시약의 lot 번호를 확인한다.
  *검량선이 정확히 유지되고 있는지 확인한다.
  *이전 control 값을 확인하고 결과들이 경향을 갖는지를 분석한다.
  *다른 분석기에 control을 분석하여 결과값을 확인한다.
  *충분한 경험이 있는 검사자와 문제에 대해 논의한다.
  *검량선을 다시 그린다.
  *제조사에 문의한다.
- 외부정도관리(external quality assurance, proficiency testing)
- 환자 결과의 재검토
  *생명을 위협할 수 있는 결과(경고치, panic value)가 나온 경우 고지 후 반복검사 시행
  *다양한 정도관리 방법 사용

# 현장검사(POCT)의 질 경영체계(QMS)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 현장검사(point of care testing, POCT)의 일반적인 정의

- 별도의 전문검사실에서 검사를 진행하지 않고 환자가 있는 장소에서 진단을 수행하는 검사
  코로나-19, 혈당, 혈압 등의 검사

- 환자가 처치(care)받는 위치와 근접한 곳(bed side)에서 실시하는,
  피검자(환자) 가까이에서 원심분리 등 검체의 전 처치 없이 신속하게 시행하여
  진단 및 치료에 이용할 수 있는 검사

CLIA '88 난이도에 따른 검사분류

- 면제 검사(waved test): 수동으로 결과를 읽을 수 있는 카세트 또는 일회용 스트립 또는 카드에서 정성적 및 반정량적 결과를 제공하는 검사(즉, 결과를 읽는 자동화 장치가 없음).
  예: 소변 hCG, 약물검사, 혈당검사, 신속항원검사 등
- 중등도의 난이도 검사(moderate complexity): 중등난이도 검사에는 정성적, 반정량적 또는 정량적 결과를 제공하는 테스트가 포함되며 사용장비가 간단하거나 중간 정도의 난이도를 갖는 검사.
  예: 자동분석기로 실시하는 화학, 면역, 헤모글로빈 A1c 등
- 고난이도 검사(high complexity): 다면적인 내부 부품 또는 인터페이스가 있으며 정량적 결과를 생성하는 검사. 예: 조직화학, 유세포, PCR검사, 혈액학검사 등

# 현장검사(POCT)의 질 경영체계(QMS)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 현장검사(point of care testing, POCT)
- 신속한 결과 필요(응급상황, 응급실), 진단검사실을 사용할 수 없는 때와 장소에서 검사
- 전문 검사실이나 병원이 아닌 다른 장소, 환자(사용자, 필요자) 바로 옆(bed side)에서
- 비전문가인 의사, 간호사, 앰블런스(구급대원), 약국(약사), 마약 단속반, 사용자 자신 등이 직접 시행하는 검사

- 병원 내에서 시행될 때는 전문 검사실 외에서, 전문가(임상병리사)가 시행하지 않는 검사

- 현장검사의 범위나 장소도 점점 확대 중
- 장비나 방법 면에서 점점 고도화(중등난이도)
- 사용이 간편해지고 사용 건수 증가 추세

- 검사의 질적인 면을 위해 검사관리가 필수적
- 전문가(임상병리사)에 의한 정도관리 포함 질 관리와 질 경영이 필수적

CLIA '88 난이도에 따른 검사분류

- 면제 검사(waved test): 수동으로 결과를 읽을 수 있는 카세트 또는 일회용 스트립 또는 카드에서 정성적 및 반정량적 결과를 제공하는 검사(즉, 결과를 읽는 자동화 장치가 없음).
  예: 소변 hCG, 약물검사, 혈당검사, 신속항원검사 등
- 중등도의 난이도 검사(moderate complexity): 중등난이도 검사에는 정성적, 반정량적 또는 정량적 결과를 제공하는 테스트가 포함되며 사용장비가 간단하거나 중간 정도의 난이도를 갖는 검사.
  예: 자동분석기로 실시하는 화학, 면역, 헤모글로빈 A1c 등
- 고난이도 검사(high complexity): 다면적인 내부 부품 또는 인터페이스가 있으며 정량적 결과를 생성하는 검사. 예: 조직화학, 유세포, PCR검사, 혈액학검사 등

# 현장검사(POCT)의 질 경영체계(QMS)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 현장검사(point of care testing, POCT) 질 경영 시스템의 구성요소

- 질 보증(quality assurance, QA)
- 내부정도관리(internal quality control, IQC): 담당 임상병리사가 시행
  *QC 빈도와 QC 실행 시간 설정
  *전문적인 정도관리 물질에 의한 정밀도와 정확도 관리
  *POCT 관리시스템(서버)을 구축하여 결과 모니터링
  *POCT 기기의 사용자의 역량 요구사항과 교육 등
- 외부정도관리(EQA) 및 신빙도 조사(proficiency testing)
- 결과 재확인
  *동일 검체의 POCT 결과와 검사실의 결과와 비교하여 확인
  *정성 검사는 양성 검체와 음성 검체 모두에 대해 재검 실시
- 감사
- 시약 및 기기의 우수제조관리기준(GMP) 확인
- 평가
- 훈련과 교육
- 문서화(기록)

**질보증의 주요 평가인자**

- 내부정도관리
- 외부정도관리 평가
- 검사 소요시간
- 장비 및 분석 방법 선택
- 시스템 평가 및 성능 평가
- 전문가 의존 정도
- 합리적 절차 및 부서 간 협조
- 운영자 교육
- 시료채취 및 식별
- 환자식별
- 훈련 및 재교육
- 역량 인증
- 시약 및 기기의 GMP 만족도
- 유지보수
- 소모품 공급의 지속성
- 검사자 건강과 안전 체계
- 결과기록 및 정보시스템

# 현장검사(POCT)의 질 경영체계(QMS)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 현장검사(point of care testing, POCT) 지원 체계

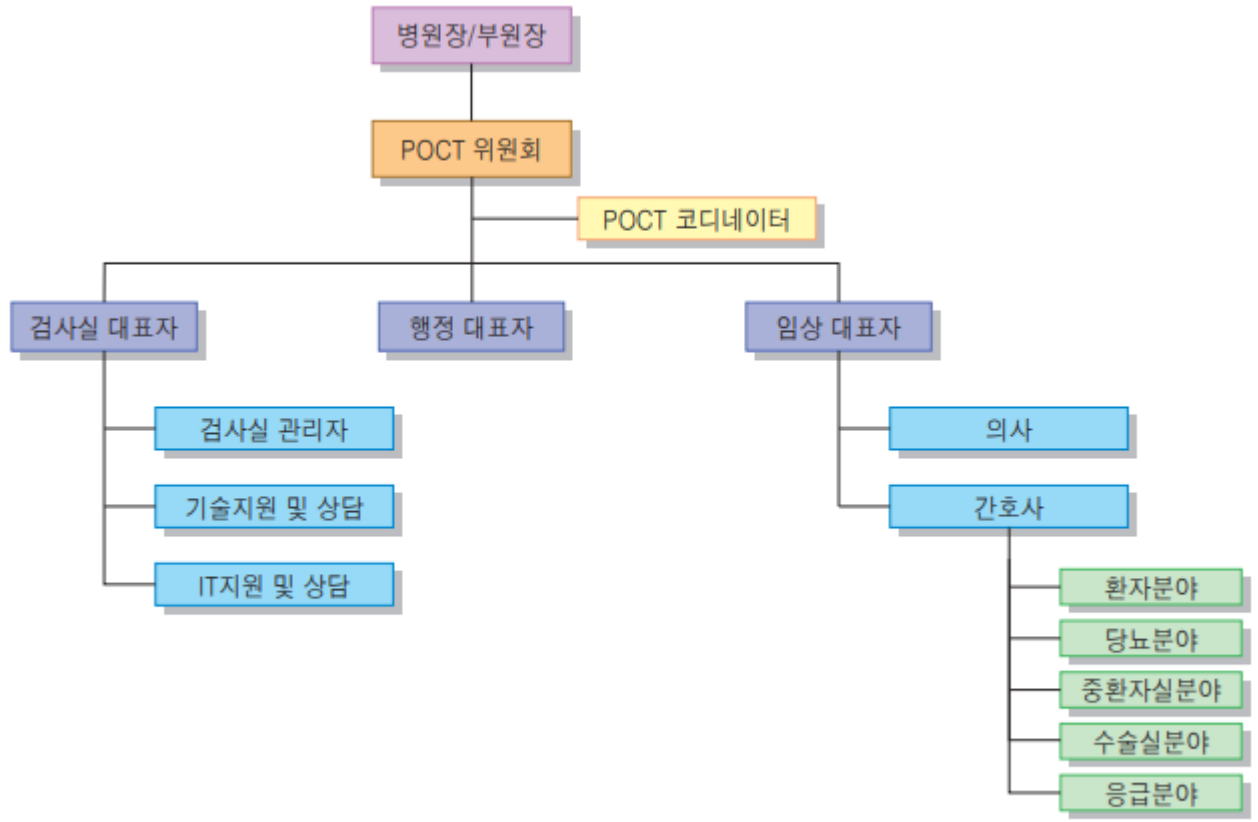



그림 9-1 현장검사(point of care testing) 관리체계의 예.

# 검사평가를 위한 통계 ☞ 상관성 분석

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 상관성 분석

- 두 변수가 함께 변화하는 경향을 분석하는 것
- 상관계수를 분석하면 상관관계의 정도와 방향을 분석 가능
- 상관계수(correlation coefficient, r)는 두 변수 (x, y)의 관계를 알아보기 위해 n개의 데이터쌍 (x1, y1) ... (xn, yn)을 측정하여 두 변수의 산점도를 plot한 후 두 변수의 관련성을 나타내는 척도로 이용
- 상관계수(correlation coefficient, r)

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n\sum x^2 - (\sum x)^2]\,[n\sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

- 진단검사에서 상관분석은 표준 또는 기준방법과 40개 이상의 검체를 비교

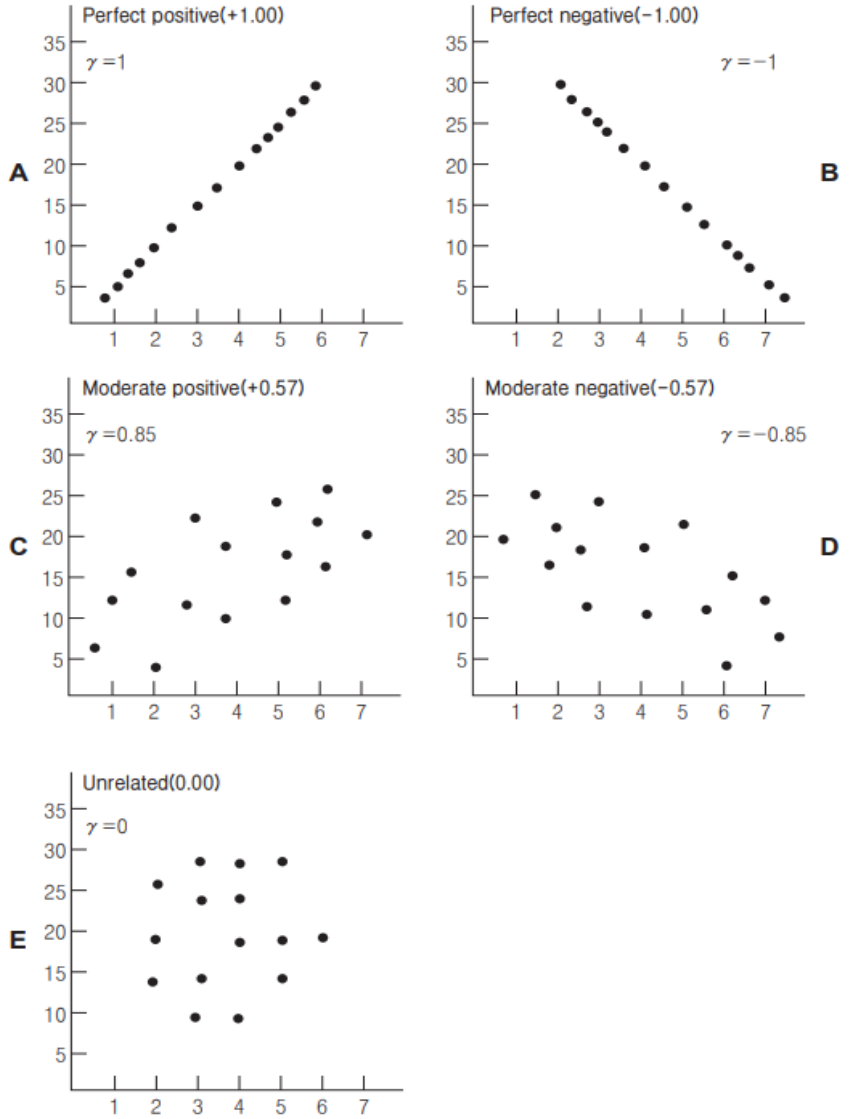



그림 12-6 상관계수 그래프와 상관계수 r값의 의미. r 값이 1이라는 것은 두 변수 간에 차이가 없다는 것을 의미하며, r 값이 0이라는 것은 두 변수 간에 상관성이 없음을 의미한다.

# 검사평가를 위한 통계 ☞ 회귀 분석

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

● 회귀분석(regression analysis)

- 관찰된 연속형 변수들에 대해 독립변수와 종속변수 사이의 상관관계를 나타내는 선형 관계식을 구하는 기법
- 모형의 적합도를 측정하는 분석 방법
- 하나 이상의 예측 변수와 반응 변수 사이의 통계적인 관계를 설명
- 새 관측치를 예측하는 분석법으로도 유용하게 사용
- 진단검사에서는 표준방법과의 비교테스트, 또는 두 가지 검사법 간 혹은 시약 간의 측정값 차이의 경향과 오차를 비교할 때 사용
- 회귀분석을 실시하면 상승오차(proportional error)와 상가오차(constant error)를 파악할 수 있다(그림 12-7)
- 회귀방정식은 y=bx+a의 1차방정식으로 표현할 수 있는데 b는 상승오차를 a는 상가오차를 의미
- b는 slope(경사, 구배)값이고 a는 y절편(intercept)값 이다.

Y= bx + a (회귀방정식에서 b와 a 구하기)

$$b = \frac{n\Sigma xy - (\Sigma x)(\Sigma y)}{n(\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2}$$

$$a = \frac{\Sigma y - b\Sigma x}{n}$$

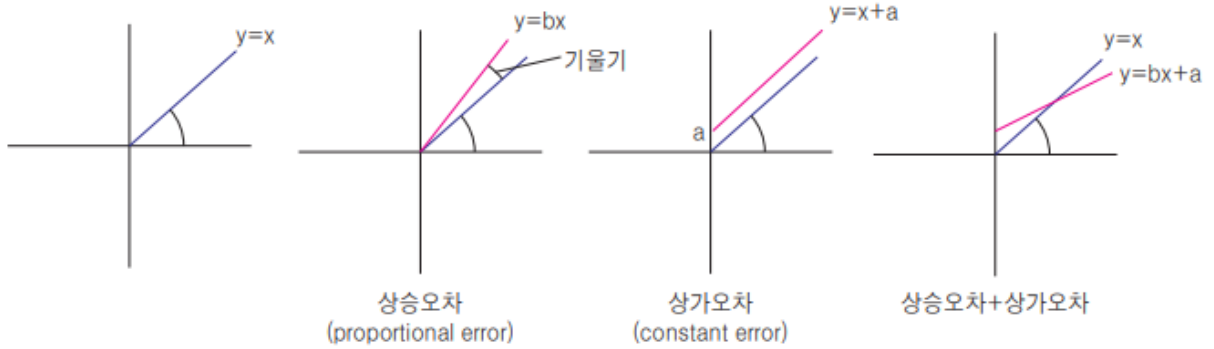


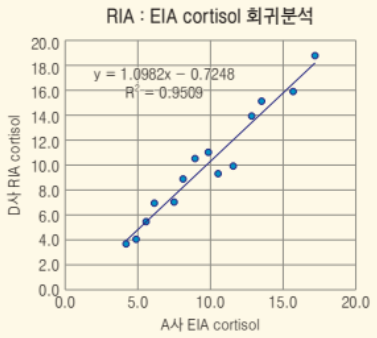

그림 12-7 상승오차와 상가오차의 비교.

# 검사평가를 위한 통계 ☞ 회귀 분석

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

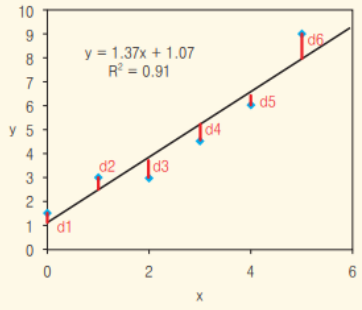
## ● 회귀분석(regression analysis)

### 검사방법 간 결과 차이 분석을 위한 회귀분석의 예




RIA로 분석하던 cortisol을 EIA법으로 바꾸어 분석을 할 때 새로 도입된 EIA법으로 측정한 결과가 과거 RIA법으로 측정하였을 때 예측되는 값이 얼마인지 알기 위하여 회귀분석을 실시한 결과이다. 즉, EIA 측정결과 x를 RIA측정결과 y로 변환하면 얼마인지를 계산하기 위해서 slope와 intercept를 구한 회귀방정식이 y=1.0982x + 0.7248이다.

### 회귀직선(최소자승직선) 그리기




산점도, 최소자승직선, 수직편차

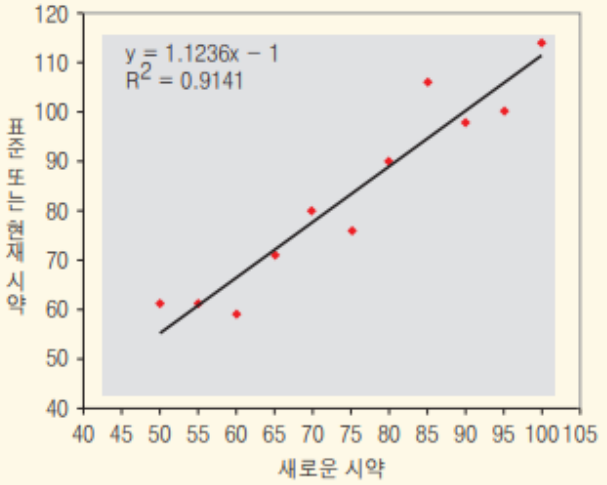
**회귀직선 또는 최소자승직선이란?**

회귀분석을 통하여 얻은 x와 y 두 변수의 관계를 나타내는 선을 최적합선이라 한다. 최소자승직선은 그래프에 나타난 모든 관찰점을 통과하지 않는다. 바꾸어 말하면 최소자승직선(least-squaros line)으로부터 다소간 편차가 있음을 알 수 있다.

관찰점들을 가로질러 그은 직선이 최적이란 다음과 같은 경우를 의미한다. '최소자승직선에서 관찰지점(yi)에 이르는 수직편차의 자승합이 다른 어떤 직선에서 그은 그 관찰치에 이르는 수직편차의 자승합보다 작다'. 즉, 각 관찰점(yi)로부터 최소자승직선에 이루는 수직편차의 자승을 구하여 그 합을 모두 더하면, 산점도 내에서 그을 수 있는 다른 어떤 직선에서의 수직편차의 자승의 합보다 작다는 것이다. 이런 이유로 그 직선을 최소자승직선이라 부른다.

### 회귀직선(최소자승직선) 그리기

**최소자승직선 그리기 예**




| | 새로운 시약(x) | 표준 또는 현재 시약(y) |
|---|---|---|
| 1 | 50 | 61 |
| 2 | 55 | 61 |
| 3 | 60 | 59 |
| 4 | 65 | 71 |
| 5 | 70 | 80 |
| 6 | 75 | 76 |
| 7 | 80 | 90 |
| 8 | 85 | 106 |
| 9 | 90 | 98 |
| 10 | 95 | 100 |
| 11 | 100 | 114 |

**새로 도입예정인 시약과 표준 또는 현재 사용 중인 시 약간의 회귀분석 결과와 그래프**

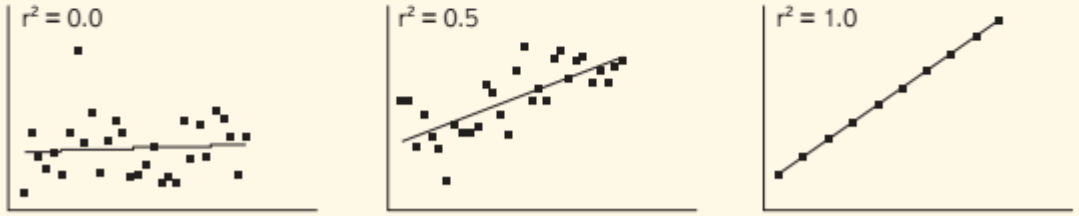
회귀분석을 통하여 b와 a를 구한 후 x값에 측정을 하여 얻은 결과값 중 2개를 넣어 각각 y값을 구한다. x와 y가 만나는 위치에 점을 plot하고 두 점을 연결하면 최소자승직선이 그려진다. 즉 y=1.1236x−1의 회귀식에 새로운 시약 측정값 중에서 50과 100을 넣어 각각 y값을 구한 후 만나는 점을 plot하고 이 점을 연결하면 최소자승직선이 된다. 이 회귀선을 이용하여 새로운 시약으로 측정한 결과가 표준 또는 현재사용 중인 시약으로 측정할 때 그 값이 얼마나 나오는지를 예측할 수 있게 된다.

# 검사평가를 위한 통계 ☞ 결정계수($r^2$)

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

## 결정계수 $r^2$, coefficient of determination

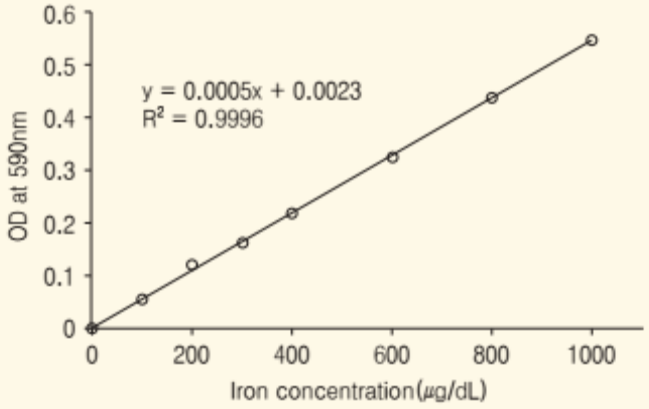
결정계수는 총 변동 중에서 회귀직선에 의해 설명되는 비율이고, 상관계수의 곱으로 계산한다. $r^2$은 x와의 관계에 의해 예측된 y의 변량 비율을 결정하기 때문에 $r^2$를 결정계수라 부르며, $r^2$의 범위는 $0 \le r^2 \le 1$ 이다. 만약 모든 관측점들이 회귀선상에 위치한다면 $r^2=1$이다. 이와 반대로 x와 y 사이에 회귀관계가 전혀 없으면 $r^2=0$이다. 결정계수가 1이라는 것은 독립변수(예: MCV)가 종속 변수(예: Hct)의 움직임을 완전하게 설명한다는 것을 의미한다.




**결정계수 값에 의해 설명되는 회귀직선의 설명력**

Hematocrit와 MCV의 상관관계를 분석하고 결정계수를 구하면 MCV 증가에 따른 hematocrit의 증가가 예측되므로 결정계수는 당연히 1에 가까운 결과를 보여줄 것이다. 그러나 예를 들어 몸무게와 키의 상관분석을 실시한 후 결정계수가 0.58이 나왔다고 하면 몸무게 변화의 58%는 키로 인한 증가로 설명되지만 나머지 42%는 성별, 나이, 체형 등에 의한 오차로 설명될 수 있다.

아래 그림은 혈청철을 측정하는데 가장 적합한 파장을 찾는 실험으로 590nm의 파장에서 흡광도 증가와 철농도 증가가 거의 1에 가까운 결정계수를 보여주고 있다. 즉, 590nm 파장을 사용하면 혈청철 농도 0~1,000μg/dL까지 농도변화에 따라 대응하는 흡광도의 변화가 선형적으로 일직선에 가까운 직선관계를 보여주어 590nm에서 가장 좋은 혈청철 농도를 측정할 수 있다는 연구결과이다.



# 검사평가 ☞ 민감도와 특이도의 평가

중원대학교 JUNGWON UNIVERSITY

## ● 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity) 평가

표 12-2. 분변잠혈검사의 진단민감도와 진단특이도 평가 예

| | | 대장암 환자(내시경검사로 확인) | |
|---|---|---|---|
| | | 양성 condition | 음성 condition |
| 분변 잠혈검사 결과 | 양성 | 진짜 양성(예: 20) | 가짜 양성(예: 180) |
| | 음성 | 가짜 음성(예: 10) | 진짜 음성(예: 1820) |
| | | **진단민감도** $= \frac{TP}{(TP + FN)}$ = 20 / (20 + 10) = 67% | **진단특이도** $= \frac{TN}{(TN + FP)}$ = 1820 / (180 + 1820) = 91% |

표 12-2는 내시경검사로 확인된 대장암환자의 분변을 이용하여 진단민감도와 진단특이도를 분석한 결과이다. 진단민감도의 경우 67%, 즉 대장암이 있는 환자 중 분변잠혈검사를 이용하여 67%를 찾아낼 수 있다는 것을 의미한다. 이것은 또한 33%의 위음성 오류를 범한다는 것이다. 진단특이도 91%는 대장암이 없는 환자를 대상으로 분변잠혈검사를 시행하였을 때 91%의 사람들을 대장암이 없는 환자로 판정한다는 것이다. 즉, 9%의 위양성 오류를 범한다는 것을 의미한다.

Try not to become a man of success, but rather try to become a man of value.

Albert Einstein

