

Original article

정성적 항-HBc 방사면역측정검사에서 측정불확도 기반 판정기준의 임상적 적용

차연호, 임상병리사^{†*}, 김동주, 임상병리사^{†*}, 박준모, 임상병리사²

¹가톨릭대학교 인천성모병원 핵의학과, ²가톨릭대학교 여의도성모병원 핵의학과

Clinical Application of Measurement Uncertainty-Based Decision Criteria for Qualitative Anti-HBc Radioimmunoassay

Yeon-Ho Cha, Medical Technologist^{1†*}, Dong-Ju Kim, Medical Technologist^{1†*}, and Jun-Mo Park, Medical Technologist²

¹Department of Nuclear Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

²Department of Nuclear Medicine, The Catholic University of Korea, Yeouido St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

[†]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding Author: Yeun-Ho Cha. Department of Nuclear Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon, 21431, Republic of Korea. Tel: +82-32-280-5249, E-mail: chachacha-123@hanmail.net

Abstract

Purpose: To estimate the measurement uncertainty (MU) of the qualitative Anti-HBc radioimmunoassay based on the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) and to redefine the gray zone near the cut-off using zeta-scores to improve the reliability of clinical decisions. **Materials and Methods:** The MU of the RIAKEY Anti-HBc RIA Tube assay using a Gamma 10 counter was evaluated using a bottom-up approach. Five uncertainty components were analyzed: repeatability, reproducibility, inter-detector efficiency, pipette accuracy, and inner-detector variability. Combined standard uncertainty was calculated using the root sum square method, and expanded uncertainty was estimated with a coverage factor ($k=2.10$) based on an approximately 95% confidence level. A zeta-score model and the cumulative distribution function (CDF) of the t -distribution were applied to establish a quantitative gray zone and calculate the probability of false classification. **Results:** Reproducibility was the largest contributor to MU (57.67%), followed by inter-detector efficiency (37.75%) and inner-detector variability (3.85%). The expanded uncertainty of the cut-off was calculated as $18,066 \pm 412$ cpm. The MU-based gray zone established using the zeta-score model reduced the indeterminate interval by approximately 67.76% compared to the conventional arbitrary criterion of cut-off $\pm 10\%$. Application of the zeta-score and t -CDF allowed for the quantitative reporting of clinical results, clearly distinguishing between definitive classifications and indeterminate cases requiring retesting based on a ± 2.10 zeta-score threshold. **Conclusion:** The MU-based gray zone optimized the decision interval and enhanced the precision of the qualitative Anti-HBc assay. The probabilistic approach utilizing zeta-scores and t -CDF provides an objective criterion for interpreting results, which is expected to strengthen the consistency and reliability of clinical decision-making in nuclear medicine in vitro diagnostics.

Keywords: Measurement uncertainty, Qualitative test, Radioimmunoassay, Anti-HBc, Zeta-score

서론

핵의학검체검사실에서 시행되는 정성검사는 특정 항원이나 항체의 유무를 판정하여 질환의 감염 여부 및 면역 상태를 결정하는데 중요한 역할을 한다[1]. 이 중 B형 간염 바이러스 감염의 혈청학적 지표인 B형간염핵심항체(Hepatitis B core antibody, HBcAb)는 과거 감염 이력과 현재의 감염 상태를 반영하는 핵심 지표로서 임상적 활용도가 높다[2]. 특히 HBcAb는 B형간염표면항원(Hepatitis B surface antigen)의 혈청소실 이후에도 장기간 지속되므로 잠복 감염이나 과거 노출 여부를 진단하는데 유용하므로 해당 검사 결과의 정확성 확보는 임상적으로 중요하다[3].

정성검사는 일반적으로 특정 판정기준치(Cut-off value)를 기준으로 양성과 음성을 판단한다. 그러나 모든 측정값에는 기기 성능이나 환경 요인 등에 의한 오차가 필연적으로 수반되므로 측정값이 판정기준치에 인접할 경우 오판정 발생 위험이 존재한다[4]. 이러한 불확실성은 검사자의 주관적 경험이나 관행에 의존한 해석을 유발하여 결과 판독의 객관성을 저해하는 요인이 된다. 따라서 검사결과의 신뢰성을 확보하고 임상적 해석의 일관성을 유지하기 위해서는 측정값의 불확실성을 고려하여 평가하는 접근이 필요하다[5].

최근 개정된 ISO 15189:2022 표준에서는 ‘리스크 관리’와 ‘환자 중심’의 진단 체계를 핵심 가치로 강조하고 있다. 이에 따라 임상적 의사결정의 경계가 되는 판정기준치 인근에서의 측정불확도를 양성과 음성 시료를 통해 추정 및 검증하도록 규정하고 있다[6]. 이러한 변화는 정성검사에서도 불확도 평가가 환자 안전을 위한 필수적인 리스크 관리 수단임을 시사한다[7].

최근 임상검사 분야에서는 측정불확도(Measurement uncertainty)를 도입하여 검사 과정의 변동성을 정량적으로 평가하려는 시도가 이어지고 있다. 선행 연구에서는 측정불확도를 시약 로트번호(Lot number) 변경에 따른 동등성 평가의 허용 기준으로 제시함으로써, 검사 과정의 다양한 변동 요인을 반영한 신뢰성 있는 기준 수립 가능성을 입증하였다[8]. 그러나 이러한 접근은 주로 정량검사에 국한되어 있으며, 정성검사 판정의 핵심인 판정기준치 인접 영역의 회색지대(Gray zone) 기준 설정에 관한 적용은 제한적인 실정이다. 현재 다수의 검사실에서 관례적으로 시약 제조사의 제품설명서(Package insert)에 기반하여 판정기준치의 $\pm 10\%$ 를 회색지대로 설정하고 있으나[9], 이는 개별 검사실의 장비 특성이나 분석 환경을 충분히 반영하지 못한다는 한계가 있다[10].

본 연구에서는 국제 지침인 측정불확도 표현 지침(Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, GUM)에 근거하여[11] B형간염핵심항체 정성검사의 측정불확도를 추정하고 이를 기반으로 판정기준치 인접 영역의 회색지대를 재설정하고자 하였다. 구체적인 분석 절차로서 반복성, 재현성, 검출기 간 효율, 피펫 정확성, 검출기 내 변동성 등 주요 불확도 요인을 다각적으로 검토하여 합성표준불확도(Combined standard uncertainty, u_c) 및 확장불확도(Expanded uncertainty, U)를 산출하였다[11-14]. 또한, 산출된 측정불확도를 바탕으로 Z-점수(Zeta-score, ζ)를 활용하여 오판정 확률(Probability of false classification)을 정량적으로 평가하였다[15, 16]. 이에 본 연구에서 제안하는 측정불확도 기반의 회색지대는 단순한 임의적 수치 범위가 아니라 측정값과 판정기준치를 동시에 고려한 정량적 판정 구간(Quantitative decision interval)으로 정의함으로써[16], 정성검사 결과 해석의 객관성과 임상적 일관성을 제고하는데 기여하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 설계

본 연구에서는 핵의학 정성검사의 신뢰성을 확보하고자 국제 지침 GUM에 근거하여 측정불확도를 추정하였다(Fig. 1)[11]. 불확도 분석은 검사 과정의 개별 변동 요인을 독립적으로 파악한 후 이를 통계적으로 합성하는 상향식(Bottom-up) 방식을 채택하여 수행하였으며 최종적으로 산출된 확장불확도를 기반으로 회색지대를 설정하였다[10, 11].

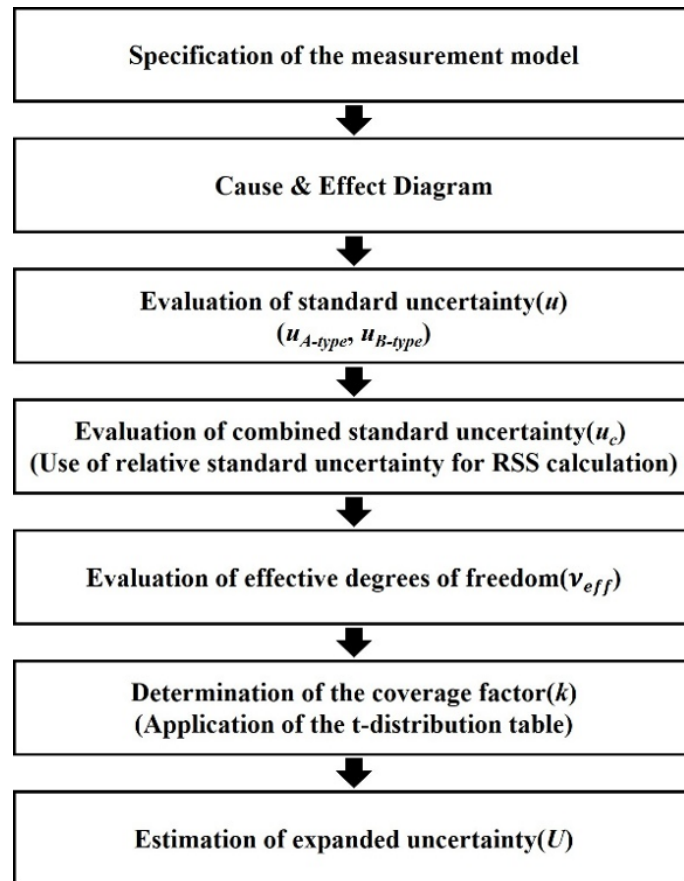


Fig. 1. Schematic flow chart of the procedure for estimating measurement uncertainty in qualitative RIA.

2. 장비 및 시약

본 연구를 위한 데이터 수집 및 실험 분석은 가톨릭대학교 여의도성모병원 핵의학과와 공동 연구를 통해 해당 기관에서 수행되었다. 방사능의 분당계수(Counts per minute, cpm) 측정은 가톨릭대학교 여의도성모병원에서 운용 중인 Gamma 10 (Shinjin Medics, Goyang, Korea) 감마선 계수기를 사용하였다. Gamma 10 장비는 10개의 검출기(Detector)가 장착되어 있어 검사 효율이 높지만 각 검출기 간의 미세한 물리적 성능 차이가 존재할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 장비 특성을 고려하여 검출기 간 효율 및 검출기 내 변동성을 주요 불확도 평가 요인으로 설정하여 분석에 반영하였다.

B형간염핵심항체 측정을 위한 분석 시약은 방사면역측정법(Radioimmunoassay, RIA) 원리를 이용하는 RIAKEY Anti-HBc RIA Tube (Shinjin Medics, Goyang, Korea)를 사용하였다. 불확도 추정에는 시약 제조사에서 제공되는 관리 물질을 시료로 활용하였으며, 측정 분석을 통해 불확도 산출에 필요한 반복성과 재현성 데이터를 수집하였다.

또한 시료 분주 과정에서 발생할 수 있는 분주 오차를 합성표준불확도에 반영하고자 자동 분주기의 분주 성능을 평가하였다. 분주량 측정에는 분해능 0.0001 g의 전자저울(OHAUS, New Jersey, USA)을 사용하여 중량분석법으로 측정되었으며, 도출된 분주 변동성 수치를 측정 모델의 입력 인자로 포함시켜 물리적 불확도를 정량화하였다.

3. 불확도 구성 요소 및 자료 수집

핵의학 정성검사 시스템의 복합적인 변동성을 정량화하기 위해 반복성, 재현성, 검출기 간 효율, 피펫 정확성, 검출기 내 변동성 등 다섯 가지 요인을 분석하였고(Fig. 2), 각 반복 측정 데이터가 정규 분포를 따르는지 확인하기 위해 샤피로-윌크 (Shapiro-Wilk) 검정을 실시하였다[17].

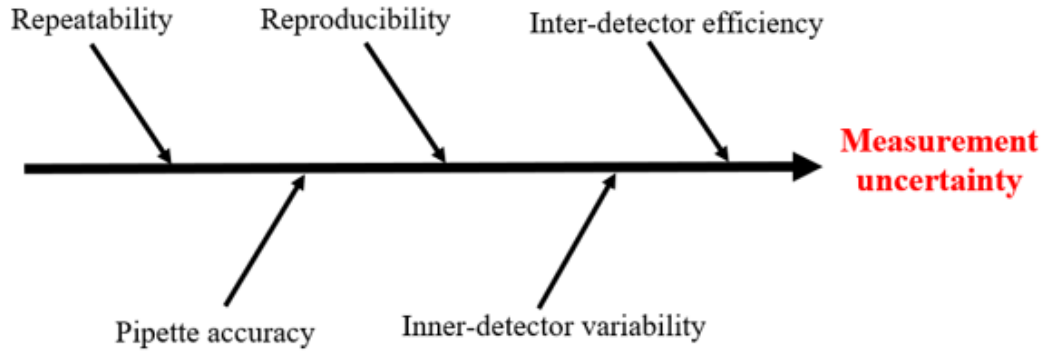


Fig. 2. Fishbone diagram illustrating the uncertainty components of the Anti-HBc assay.

3.1. 반복성(Repeatability)

반복성 평가는 시약 제조사의 관리물질을 20회 반복 측정하여 수행하였으며, 통계적 분산은 해당 시약의 제품설명서에 명시된 판정기준치 산출 공식을 적용하여 도출하였다[9].

3.2. 재현성(Reproducibility)

재현성 평가는 서로 다른 10개 배치(Batch)에서 측정된 데이터를 기반으로 수행되었다(Table 1). 본 연구에서 측정 횟수를 10회로 설정한 것은 핵의학검체검사의 물리적, 경제적 제약 조건을 고려한 결과이다. 방사성동위원소의 시간 경과에 따른 에너지 감쇠 특성상 과도한 횟수의 반복 측정은 오히려 데이터의 변동성을 높일 우려가 있다[18]. 또한, 검사 과정에서 발생하는 시약 소모의 경제성도 고려하였다. 이에 본 연구는 소표본 연구의 한계를 극복하고 회색지대 설정의 통계적 신뢰성을 보완하기 위하여 t -분포를 적용함으로써 보다 보수적이고 엄격한 신뢰수준을 유지하고자 하였다[11, 18].

Table 1. Measurement data for evaluation of reproducibility

Batch	Measurement(cpm)
1	21,875
2	21,386
3	21,758
4	22,498
5	21,704
6	22,329
7	22,946
8	21,752
9	21,304
10	21,128

3.3. 검출기 간 효율(Inter-detector Efficiency)

Gamma 10 감마선 계수기에 장착된 10개의 검출기 간의 효율(efficiency) 차이를 측정하여 물리적 편차를 분석하였다(Table 2). 다중 검출기를 사용하는 장비의 특성상 검출기 간 감도의 균일성은 측정 결과의 신뢰도를 결정하는 핵심 요소이므로 검출기별 방사선 검출 효율을 평가하여 이를 불확도에 반영하고자 하였다.

Table 2. Measurement data for evaluation of detector efficiency

No	D1*	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
1	82.0	79.8	78.9	80.7	79.3	83.8	78.8	78.6	78.3	79.8
2	81.7	79.7	79	80.6	79.3	83.2	78.9	78.5	78.6	79.1
3	81.4	79.5	78.9	80.7	78.9	84.1	78.4	78.5	78.5	79.2
4	81.4	79.6	78.7	80.6	79.2	84.1	78.3	78.7	78.7	79.9
5	81.8	79.6	78.8	80.6	78.9	83.8	78.6	78.5	78.5	79.6
6	82.2	79.8	79.2	81.0	79.6	83.9	79.1	78.8	78.8	79.4
7	81.8	80.1	78.8	80.8	79.3	84.1	78.8	78.9	78.7	79.9
8	81.6	79.5	79.0	80.5	79.1	83.1	78.7	78.4	78.9	78.5
9	81.8	79.7	78.9	80.5	79.2	83.7	78.6	78.6	78.3	79.4
10	81.8	80	78.9	80.7	78.9	83.9	79.0	78.8	78.2	79.6
mean	81.8	79.7	78.9	80.7	79.2	83.8	78.7	78.6	78.6	79.4

D1* : detector1

3.4. 피펫 정확성 (Pipette accuracy)

피펫(Pipette)의 정확도(Accuracy)를 평가하기 위해 100 μL 씩 40회 반복 분주하여 질량을 측정하였다. 분주된 부피는 물의 온도(25 $^{\circ}\text{C}$)에 따른 밀도(0.99707 g/cm^3)를 반영하여 환산하였다(Table 3, Eq. 1)[19]. 또한, 전자저울의 분해능(resolution)에 기인한 측정불확도를 분석에 포함하였다.

Table 3. Variation in dispensed volume measured by the gravimetric method

No	Measurement(g)	Volume(μL)
1	0.0996	99.8927
2	0.0993	99.5918
3	0.0994	99.6921
4	0.0996	99.8927
5	0.0992	99.4915
6	0.0994	99.6921
7	0.0995	99.7924
8	0.0994	99.6921
9	0.0994	99.6921
10	0.0994	99.6921
11	0.1000	100.2939
12	0.0999	100.1936
13	0.0997	99.9930
14	0.0999	100.1936
15	0.0997	99.9930
16	0.0999	100.1936
17	0.0997	99.9930
18	0.0999	100.1936
19	0.0999	100.1936
20	0.0999	100.1936
21	0.0984	98.6892
22	0.0992	99.4915
23	0.0991	99.3912
24	0.0988	99.0903
25	0.0991	99.3912
26	0.0989	99.1906

Table 3. Variation in dispensed volume measured by the gravimetric method(continued)

No	measurement(g)	Volume(μ l)
27	0.0992	99.4915
28	0.0994	99.6921
29	0.0992	99.4915
30	0.0985	98.7895
31	0.0996	99.8927
32	0.0993	99.5918
33	0.0993	99.5918
34	0.0997	99.9930
35	0.0989	99.1906
36	0.0996	99.8927
37	0.1002	100.4944
38	0.0992	99.4915
39	0.0987	98.9900
40	0.0992	99.4915

$$V_T^* = \frac{m^\dagger}{\rho_T^\ddagger} \quad \text{Eq. 1}$$

V_T^* : 온도 T에서의 부피, $m^\dagger$: 측정된 물의 질량, $\rho_T^\ddagger$: 온도 T에서의 물의 밀도

3.5. 검출기 내 변동성(Inner-detector Variability)

검출기 내 변동성 산출 시 측정 시스템이 가질 수 있는 최악의 조건을 반영하고자 10개의 검체를 교차 측정하여 도출된 측정값 중 최대 변동 폭을 입력 변수로 채택하였다. 이는 임상 판정의 안전성을 도모하기 위한 보수적 추정 방식이다. GUM의 지침에 의거하여 해당 변동 폭을 직사각형 분포의 반폭(Half-width)으로 정의하고 표준불확도를 계산하여 분석에 반영하였다(Table 4)[11].

Table 4. Comparison of measurement variability within ten individual detectors

No	D1*	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
1	34,142	34,263	34,628	34,392	34,817	34,082	34,287	34,345	34,522	34,493
2	34,735	34,282	34,795	34,597	34,664	33,950	34,215	34,518	34,331	34,704
3	34,372	34,049	34,442	34,494	34,753	34,183	34,126	34,398	34,314	34,737
4	34,542	34,356	34,304	34,075	34,535	34,488	34,168	34,346	34,389	34,264
5	34,550	34,015	34,448	34,516	34,629	33,943	34,000	34,282	34,571	34,428
6	34,248	34,175	34,625	34,505	34,754	34,583	34,083	34,449	34,621	34,572
7	34,621	34,130	34,728	34,443	34,504	34,426	33,961	34,241	34,413	34,297
8	34,312	34,452	34,672	34,496	34,545	34,251	34,097	34,432	34,735	34,292
9	34,510	34,220	34,489	34,473	34,579	34,493	33,949	34,516	34,734	34,470
10	34,412	34,169	34,587	34,410	34,468	34,353	34,061	34,286	34,480	34,408
mean	34,444	34,211	34,572	34,440	34,625	34,275	34,095	34,381	34,511	34,467
SD [†]	181	134	150	141	119	231	109	97	154	166
CV(%)*	0.53	0.39	0.43	0.41	0.34	0.67	0.32	0.28	0.45	0.48

D1* : detector1, SD[†] : standard deviation, CV(%)* : coefficient of variation(%)

4. 불확도 추정 및 통계 분석

실험 데이터의 유의성 검증 및 불확도 산출을 위해 다음과 같은 통계적 방법을 사용하였고, 모든 통계 분석은 Microsoft Excel 365 (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA)와 Jamovi (version 2.6.44, The jamovi Project, Sydney, Australia) 통계 소프트웨어를 활용하였다.

4.1. 불확도 산출 방법

5가지 인자에 대한 표준불확도는 동일한 조건에서 반복 측정을 통해 획득한 계측값을 통계적으로 분석하는 A형 평가 방식을 적용하여 산출하였다(Table 5, Eq. 2)[11].

Table 5. Summary of standard uncertainty for each factor based on Type A evaluation

Standard uncertainty	Repeatability	Reproducibility	Inter-detector efficiency	Pipette accuracy	Inner-detector variability
mean	18,066	21,868	79.9	99.697	34,275
SD*	53	570	1.7	0.414	231
N†	20	10	10	40	10
df‡	19	9	9	39	9
$u_{A-type}^{\S}$	11.774 264	180.185 891	0.532 887	0.065 428	72.936 776

SD* : standard deviation, N† : number, df‡ : degree of freedom, $u_{A-type}^{\S}$: A-type standard uncertainty

$$u_{A-type} = \frac{S}{\sqrt{N}} \quad \text{Eq. 2}$$

이후, 도출된 각 불확도 요인이 전체 측정값 대비 상대적으로 기여하는 변동성을 평가하기 위해, 각 인자의 표준불확도를 평균값으로 정규화하여 상대표준불확도(Relative standard uncertainty, u_r)를 구하였다(Eq. 3)[11]. 이후 산출된 각 인자의 상대표준불확도들을 제곱합의 제곱근(Root Sum Square, RSS) 방식을 적용하여 합성상대표준불확도(Combined relative standard uncertainty, $u_{c,rel}$)를 산출하였다(Eq. 4)[11]. 산출된 합성상대표준불확도는 단위가 없는 상대적 비율이므로 원래의 측정 단위로 변환하고자 대표값(판정기준치 및 계수기 측정값)을 곱하여 측정 단위가 반영된 합성표준불확도로 환산하였다. 최종 확장불확도는 서로 다른 불확도 성분을 하나의 통계적 자유도로 통합하는 Welch-Satterthwaite 공식을 통해 유효자유도(Effective degrees of freedom, v_{eff})를 도출한 후(Eq. 5)[11], 표준정규분포 근사를 적용하는 대신 해당 유효자유도에 부합하는 t -분포의 값을 반영하여 약 95% 신뢰수준에서 불확도 값을 도출하였다(Eq. 6)[11, 16].

$$u_r = \frac{u_{A-type}}{\text{mean}} \quad \text{Eq. 3}$$

$$u_{c,rel} = \sqrt{u_{r,Rep}^2 + u_{r,Pro}^2 + u_{r,eff}^2 + u_{r,Pip}^2 + u_{r,det}^2} \quad \text{Eq. 4}$$

$$v_{eff} = \frac{u_c^4(y)}{\sum_{i=1}^n \frac{u_i^4(y)}{v_i}} \quad \text{Eq. 5}$$

$$U = k \times u_c \quad \text{Eq. 6}$$

4.2. 합성표준불확도 산출을 통한 불확실성 평가

판정기준치 인근에서 발생하는 판정의 불확실성을 정량화하기 위해 측정값과 판정기준치의 개별 불확도를 결합한 합성표준불확도를 산출하였다. 합성표준불확도는 GUM의 불확도 전파 법칙(Law of propagation of uncertainty)에 의거하여 상호 독립적인 두 인자인 검체 측정값의 표준불확도(u_{sample})와 판정기준치의 표준불확도($u_{cut-off}$)에 제곱합의 제곱근 방식을 적용하여 도출하였다(Eq. 7).

$$u_c = \sqrt{u_{sample}^2 + u_{cut-off}^2} \quad \text{Eq. 7}$$

특히, 이 과정은 특정 측정값 지점에서 판정 리스크를 유발하는 통계적 변동성의 총량을 정의하기 위한 분석 단계로 수행되었다.

4.3. Zeta-score 모델을 이용한 회색지대 설정

산출된 합성표준불확도를 기반으로 ISO 13528:2022에 의거하여 ζ -점수를 산출하였다[15]. ζ -점수는 측정값이 판정기준치에서 표준불확도 대비 얼마나 떨어져 있는지를 나타내는 통계량이다. 본 논문에서는 측정값과 판정기준치 간의 차이가 통계적으로 얼마나 유의미한지를 정량적으로 평가하기 위해 도입하였다(Eq. 8)[11, 15].

$$Zeta - score(\zeta) = \frac{sample - cut-off}{\sqrt{u_{sample}^2 + u_{cut-off}^2}} \quad \text{Eq. 8}$$

4.4. 누적분포함수

회색지대로 분류된 구간 내 측정값의 결과 모호성을 해소하기 위해 t -분포의 누적분포함수(Student's t cumulative distribution function, t -CDF)를 이용한 확률 보고 모델을 구축하였다(Eq. 9)[16].

$$P(Negative) = \Phi(\zeta) \quad \text{Eq. 9}$$

본 모델은 회색지대 내 개별 측정값이 음성일 확률을 정량적인 수치(%)로 환산하여 보고할 수 있도록 설계하였다. 이러한 방법론을 바탕으로 오판정 확률을 정량적으로 평가함으로써 기존의 이분법적 판정 방식에서 탈피하여 정성적 판정 결과에 대한 신뢰 수준을 정량적으로 제시하고자 하였다[16].

결과

1. 불확도 요인별 산출 결과 및 기여도 분석

B형간염핵심항체 정성검사 시 불확도 요인 별 정규성을 평가한 결과 반복성($p=0.827$), 재현성($p=0.577$), 피펫 정확성($p=0.314$), 검출기 내 변동성($p=0.434$)은 모두 정규성을 만족하였으나 검출기 간 효율($p<0.01$)은 정규 분포를 따르지 않는 것으로 확인되었다. 하지만, 측정불확도 표현 지침 및 중심극한정리(Central limit theorem)에 의거하여 독립적인 다수의 불확도 성분이 합성될 경우 최종 분포는 정규분포에 근사하게 된다[11, 16]. 이에 따라 특정 인자의 비정규성이 유효자유도를 고려한 포함인자(Coverage factor, k)의 산출 및 확장불확도 평가에 미치는 영향은 극히 제한적일 것으로 판단하였다. 아울러 피펫 정확성에 대한 표준불확도 평가 시 고려한 전자저울의 분해능은 반복 측정을 통해 평가한 A형 불확도와 제조사 사양서에서 제공되는 정보를 기반으로 산정된 B형 불확도를 모두 고려하여 합성한 표준불확도와 유효자유도의 차이가 극히 미미하여 최종 분석에 반영하지 않았다.

측정불확도 표현 지침에 따라 B형간염핵심항체 정성검사의 측정불확도 요인을 분석한 결과 각 성분별 표준불확도와 기여율에서 명확한 차이가 확인되었다. 성분별 표준불확도의 경우 재현성은 57.67%, 검출기 간 효율은 37.75%로 나타났다. 또한 검출기 내 변동성은 3.85%, 피펫 정확성은 0.37%, 반복성은 0.36%로 산출되었다(Table 6). 즉, B형간염핵심항체 검사 시 발생할 수 있는 오차는 재현성 문제와 검출기 효율에 의한 장비 자체의 물리적 특성에 의해 주로 결정됨을 확인하였다.

Table 6. Standard uncertainty and relative contribution of each uncertainty component

Factors	Standard uncertainty	Relative standard uncertainty	Degree of freedom	Contribution (%)
repeatability	11.774	0.000 652	19	0.36
reproducibility	180.186	0.008 240	9	57.67
inter-detector efficiency	0.533	0.006 667	9	37.75
pipette accuracy	0.065	0.000 656	39	0.37
inner-detector variability	72.937	0.002 128	9	3.85

2. 측정불확도 기반 회색지대 설정 및 비교

시약 제조사 관리물질로 산출한 판정기준치의 확장불확도는 $18,066 \pm 412$ cpm ($k=2.10$, 신뢰수준 약 95%)이었다. 본 연구에서는 판정의 엄밀성과 신뢰성을 높이기 위해 판정기준치의 합성표준불확도 뿐만 아니라 개별 측정값에 내재된 합성표준불확도까지 통합적으로 고려하는 ζ -점수 기반의 접근 방식을 적용하였다. 회색지대 설정 시 제곱합의 제곱근 방식에 의한 확장불확도 대신 ζ -점수를 도입한 이유는 판정의 경계가 되는 판정기준치와 측정값의 불확도를 동시에 반영하여 95% 신뢰수준에서의 회색지대 범위를 보다 정밀하게 설정하기 위함이었다. 측정값에 일률적인 포함인자를 곱하는 기존 방식과 달리 ζ -점수를 도입 시 측정값과 판정기준치 간의 차이를 표준화된 확률변수로 변환함으로써 통계적 유의수준($\alpha=0.05$)에 근거한 오판정 리스크 관리가 가능하다[15]. 이에 따라 본 연구에서는 소표본 특성 및 유효자유도($v_{eff}=18$)를 고려하여 신뢰수준 95%에 해당하는 구간을 오판정 리스크가 상존하는 회색지대로 정의하였다. 그 결과 설정된 최종 불확도 기반 회색지대의 범위는 $-2.10 \leq \zeta \leq 2.10$ (17,493~18,658 cpm)이었으며, 기존의 관례적 방식(판정기준치 $\pm 10\%$)과 비교하여 구간의 정밀도에서 명확한 차이를 확인할 수 있었다(Table 7). 특히, 본 연구에서 제안한 ζ -점수 적용 방법은 기존 방식과 비교했을 때 판정이 불확실한 회색지대 범위를 약 67.76% 축소함으로써 판정 구간의 정밀성을 획기적으로 높일 수 있었다.

Table 7. Comparison of gray zone intervals between conventional and MU-based methods

Category	Basis of calculation	Interval (cpm)	Ratio (%)
Conventional gray zone	Cut-off $\pm 10\%$	16,259~19,873	100.00
Uncertainty-based gray zone	Cut-off $\pm (t_{\alpha/2, v})$ cpm	17,493~18,658	32.24

3. 불확도 기반의 회색지대 설정을 통한 판정예시

본 연구를 통해 확립된 불확도 모델을 적용하여 회색지대 내 특정 측정값에 대한 음성 확률을 분석한 결과 예시는 다음과 같다(Table 8). 본 검사에 사용된 경쟁법 기반 방사면역측정법은 측정된 방사능 값(cpm)과 항체 농도가 반비례하므로 cpm 값이 높을수록 항체 농도가 낮아 음성으로 해석된다는 점을 전제로 하였다[9].

Table 8. Quantitative decision results for clinical samples using the uncertainty-based model

Case	Value (cpm)	U	zeta-score	Criterion	t -CDF(%) [*]	Decision
A	18,330	418	0.945	-2.10~2.10	82.15	Indeterminate
B	19,250	439	4.134	>2.10	99.97	Negative

t -CDF(%)^{*} : $P(\text{Negative}) = T_{CDF}(\zeta, v_{eff})$

3.1. 판정예시 A (회색지대 판정)

판정예시 A는 측정값 18,330 cpm에 대해 $18,330 \pm 418$ cpm ($k=2.10$, 신뢰수준 약 95%)의 확장불확도를 나타냈으며, 이때 ζ -점수는 0.945로 산출되었다. ζ -점수가 판정 기준인 ± 2.10 범위 내에 해당하므로, 이는 측정값과 판정기준치의 불확도 범위가 중첩에 따른 판정 변동 가능성이 높아지는 회색지대에 해당하며, 임상적 판정보류(Indeterminate) 상태로 해석하는 것이 타당하다. 또한 t -분포의

누적분포함수를 적용하여 정량적 확률을 도출한 결과, 해당 검체가 음성일 확률은 82.15%로 평가되었다(Fig. 3). 이는 잔여 오판정 리스크가 17.85% 상존함을 뜻하지만 임상에게 해당 검체가 음성일 가능성이 우세하다는 과학적 근거를 제시한다는 점에서 의의가 있다.

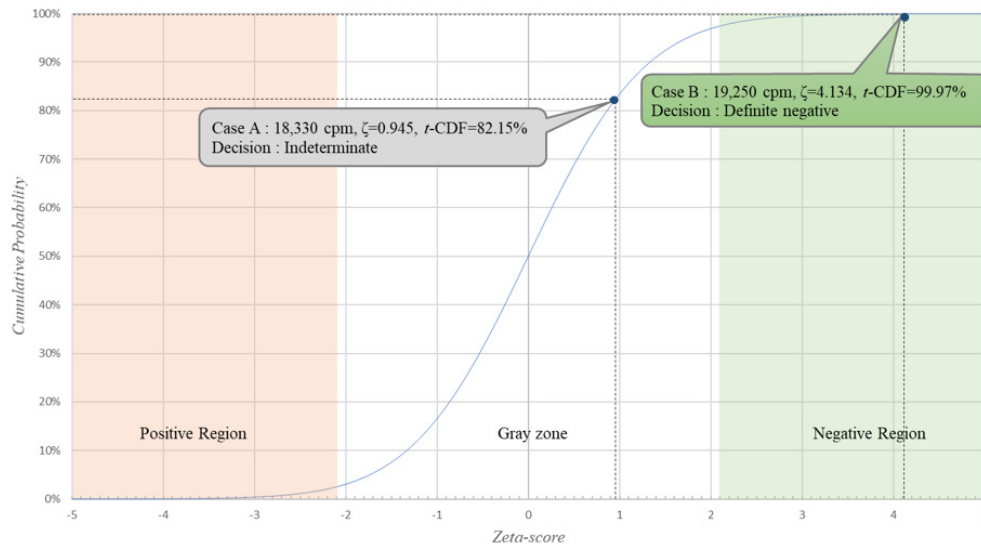


Fig. 3. Classification of cases based on zeta-score and t-CDF curves.

3.2. 판정예시 B(음성 판정 근거)

판정예시 B의 측정값 19,250 cpm인 경우 확장불확도는 $19,250 \pm 439$ cpm ($k=2.10$, 신뢰수준 약 95%)로 산출되었다. 통계분석결과 ζ -점수는 4.134, t -CDF는 99.97%로 나타났다(Fig. 3). 이는 판정 기준치인 2.10을 초과한 수치이며, 오판정 리스크가 5% 미만인 ‘확실한 음성’에 해당한다. 따라서 재검사 없이 환자에게 즉시 음성보고가 가능하다. 비록 판정기준치와 측정값의 불확도 구간이 통계적으로 일부 중첩되더라도, 실제 판정이 역전될 확률은 매우 낮음(0.03%)을 시사한다. 요약하면 판정예시 B는 기존의 관례적 평가 방식인 판정기준치 $\pm 10\%$ 를 적용할 경우 판정보류 혹은 재검 구간에 해당할 수 있으나 본 연구에서 제시한 불확도 기반 접근법을 적용함으로써 음성으로 해석할 수 있는 통계적으로 유의한 판정 근거를 제공한다.

고찰

본 연구는 핵의학 정성검사의 판정 신뢰도를 고도화하고자 확장불확도를 기반으로 판정기준치 인접 영역의 회색지대를 재정의 하였다. 특히 ISO 13528 및 JCGM 106 지침에 근거하여[15, 16], ζ -점수와 t -분포의 누적분포함수를 연계한 확률 기반 보고 체계를 제안함으로써 정성검사 결과를 정량적으로 해석할 수 있는 객관적 기준을 수립하였다는데 학술적 의의가 있다.

방사면역측정법을 이용한 B형간염핵심항체 정성검사의 불확도 요인을 분석한 결과 재현성이 가장 큰 기여 요인으로 확인되었으며, 검출기 간 효율과 검출기 내 변동성이 그 뒤를 이었다. 이는 정성검사의 판정 결과가 우연오차(Random error)보다 검사 간 변동성 및 장비 특성에 기인한 계통오차(Systematic error)에 의해 크게 좌우됨을 시사한다. 따라서 임상 현장에서는 검사 간 균질성 유지와 감마선 계수기의 철저한 품질 관리가 판정 오류를 최소화하기 위한 핵심 관리 지표로 고려되어야 한다.

선행 연구에서는 시약 로트(lot) 간 동등성 평가를 위해 확장불확도를 허용 기준으로 적용하는 방안이 제시된 바 있다[8]. 해당 선행 연구가 정량검사의 로트 간 변화에 따른 품질 관리 차원에서의 확장불확도 활용을 다루었다면, 본 연구는 정성검사 판정 경계면에서의 임상적 의사결정 모델을 구체화하고 정량적 리스크 정보까지 제공한다는 점에서 명확한 차별성을 가진다.

본 연구를 통해 도출된 확장불확도 기반의 회색지대는 기존의 관례적 기준인 판정기준치 $\pm 10\%$ 대비 대폭 축소된 범위를 나타냈다. 이는 판정기준치 인접 영역에서 불필요하게 넓게 설정되었던 판정보류 구간을 최적화하였음을 의미하며, 유효자유도($v_{\text{eff}}=18$)에 기초한 t -분포를 채택함으로써 소표본 연구에서 발생할 수 있는 통계적 과소평가 위험을 배제하였다[11, 16]. 특히, 확장불확도를 기반으로 ζ -점수 및 t -분포의 누적분포함수로 이어지는 연계 모델은 측정의 불확실성을 확률이라는 객관적 데이터로 전환했다는 점에서 학술적 의의가 있다.

이 모델을 통해 임상 현장에서는 다음과 같은 단계적 판정 전략 수립이 가능하다. 첫째, ζ -점수가 ± 2.10 을 초과하는 경우에는 측정값과 임계값의 불확도 범위가 중첩되지 않으므로 결과를 확정 판정(Positive 또는 negative)으로 해석할 수 있다. 둘째, ζ -점수가 ± 2.10 이내에 해당하는 경우에는 불확도 범위가 중첩될 가능성이 존재하므로 해당 결과는 판정보류 상태로 분류하고 재검사 또는 추적 관찰을 수행하는 것이 타당하다. 이러한 정량적 체계는 검사자의 주관적 판단을 최소화하고 결과 해석의 일관성과 신뢰성을 확보하는 데 크게 기여할 것으로 기대된다.

본 연구의 한계점으로는 단일 기관에서 운용 중인 특정 장비만 사용하여 1종의 시약 조건하에서 수행되어 산출된 측정불확도와 회색지대 결과를 모든 검사에 일반화하기 어렵다는 점을 들 수 있다. 또한 활용된 기준물질(Reference material)의 순도 정보가 불확도 산출 과정에 충분히 반영되지 못하여 합성표준불확도가 일부 과소 산출되었을 소지가 있다. 그러므로 향후 장비 및 시약의 다양성을 확보한 다기관 연구와 외부 검증을 거쳐 본 모델의 일반화 타당성을 검증해야 할 것이다.

결론

본 연구는 국제 지침인 측정불확도 표현 지침에 근거하여 핵의학 정성검사의 측정불확도를 체계적으로 추정하고, 이를 바탕으로 판정기준치 인근의 회색지대를 재설정하였다. 연구결과 불확도 기반의 회색지대는 기존의 관례적 기준 대비 최적화된 범위를 제시함으로써 판정 경계의 객관성과 명확성을 향상시켰다. 특히, ζ -점수와 t -분포의 누적분포함수 분석을 연계하여 판정기준치 인접 영역의 측정값에 대한 정량적 확률 정보를 제공함으로써 신뢰수준에 근거한 투명한 해석 기준을 마련했다는 점에서 학술적 가치가 크다. 이와 같은 정량화된 분석 접근법은 정성검사의 판단 모호성을 극복하고 임상적 의사결정의 일관성을 강화하는데 유용한 도구가 될 것이다. 본 모델이 향후 핵의학 검체검사실의 표준 판정 프로토콜로 정립된다면 데이터 기반의 리스크 관리 체계 구축과 더불어 검사의 신뢰성을 제고하는 데 크게 기여할 것으로 기대된다.

References

1. The Korean Society for Laboratory Medicine. Laboratory Medicine. 6th ed. Seoul: Bummoon Education; 2021. p. 889-940.
2. The Korean Society of Nuclear Medicine Technology. Clinical Nuclear Medicine Examination Technology. 4th ed. Seoul: Goryeo Medicine; 2012. p. 413-6.
3. Yano Y, Sato I, Imanishi T, Arai R, Sano S, Kodama Y. Clinical significance and remaining issues of anti-HBc antibody and HBV core-related antigen. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(7):728. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14070728>.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP12-A2: User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. USA.
5. Eurachem/CITAC. Use of uncertainty information in compliance assessment. 2nd ed. Eurachem. 2021. UK.
6. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022 Medical laboratories — Requirements for quality and competence. 4th ed. International Organization for Standardization. 2022. Switzerland.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. EP23-A: Laboratory Quality Control Based on Risk Management; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. USA.
8. Park JM, Kim JT, Park JY. Consideration of the application of measurement uncertainty as an acceptable criterion for reagent lot-to-lot comparability test in nuclear medicine. *Korean J Clin Lab Sci*. 2025;57(1):56-65. DOI: <https://doi.org/10.15324/kjcls.2025.57.1.56>

9. Shinjin Medics. RIAKEY Anti-HBc RIA Tube [package insert]. Goyang, Korea: Shinjin Medics; 2026.
10. International Organization for Standardization. ISO 20914:2019 Medical laboratories — Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty. International Organization for Standardization. 2019. Switzerland.
11. Korea Research Institute of Standards and Science. Guide to the expression of uncertainty in measurement (ISO/IEC GUIDE 98-3:2008). Korea Research Institute of Standards and Science. 2010. Korea.
12. Ministry of Food and Drug Safety. Detailed application guidelines for estimation of measurement uncertainty. Ministry of Food and Drug Safety. 2016. Korea.
13. Korea Laboratory Accreditation Scheme. KOLAS-G-005: Guidelines for the estimation of measurement uncertainty in the testing field. Korea Laboratory Accreditation Scheme. 2020. Korea.
14. An JH. Practical guide to fun and easy measurement uncertainty evaluation. Seoul: Korea Advanced Testing & Research Institute; 2022.
15. International Organization for Standardization. ISO 13528:2022 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison (Clause 9.6). International Organization for Standardization. 2022. Switzerland.
16. Joint Committee for Guides in Metrology. JCGM 106:2012 Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment (Clause 6.4). Joint Committee for Guides in Metrology. 2012. France.
17. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):486-9. DOI: <https://doi.org/10.5812/ijem.3505>.
18. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 31-42, 125-40.
19. International Organization for Standardization. ISO 8655-6:2022 Piston-operated volumetric apparatus — Part 6: Gravimetric reference measurement procedure for the determination of volume. International Organization for Standardization. 2022. Switzerland.