

## Proinsulin 참고치 설정에 관한 연구

삼성서울병원 핵의학과  
남이문 · 신용환 · 김지영 · 석재동

### Establishment of Reference Range of Proinsulin

Yee Moon Nam, Yong Hwan Shin, Ji Young Kim and Jae Dong Seok  
*Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

**Purpose:** It is very important to establish the appropriate reference range in the laboratory for preventing mistakes like false positive or false negative. Because the reference range in the laboratory is standard of patient test results interpretation. Proinsulin is precursor hormone of insulin, and the importance is increasing for diagnosing diabetes or insulinoma. Proinsulin reagent used in our laboratory is produced in the USA, and the reference range provided by manufacturer was adapted to our reference range after the validation test. But, it is generally recommend for the every laboratory to establish the their own reference range. So, we decided to re-evaluate the reference range with our patients' test results. **Materials and Methods:** Among 737 patients who had been to health promotion center in our hospital between Dec. 8<sup>th</sup> 2011 and Dec. 21<sup>st</sup> 2011, 563 patients are chosen with exception of diabetics patients and patients showing abnormal test results in Fasting Glucose, HbA1c, Insulin, and C-peptide. The 563 test results (275 males and 288 females) were classified with three groups(entire, male, female), and analysis of normal distribution was performed with aid of SPSS(version 19.0). Because Each group didn't show normal distribution, the reference range was set from the lowest limit of 2.5% to the highest limit of 97.5% with Percentile method used in non-normal distribution. **Results:** When evaluation values are sorted in ascending order, the entire range is 4.5~52.0 pM and 5.3~51.9 pM for male and 4.5~52.0 pM for female. The calculated reference range with percentile method shows 6.7~26.5 pM for entire group, 6.8~26.5 pM for male and 6.7~26.5 pM for female, respectively. **Conclusion:** The reference range provided by reagent manufacturer is 6.4~9.4 pM and the one established in this study is 6.7~26.5 pM. This difference might be caused by racial characteristics between Western people and Koreans. So an ideal reference range can be gotten with normal population visiting to every hospital. Our hospital has been using the newly re-establishing reference range under consultation with the department of endocrinology since Aug. 1<sup>st</sup> 2012. (**Korean J Nucl Med Technol 2013;17(1):76-79**)

**Key Words :** Proinsulin, Percentile, Reference range

## 서 론

참고치란 관측치로부터 얻어진 생리학적 정보를 더 크다든지 아니면 작다던지를 평가하는 기초로 사용되는 것<sup>1)</sup>으로 적절치 못한 경우 위양성이나 위음성과 같은 오류를 범할 수 있어 검사실에서 올바른 참고치 설정은 매우 중요하다. 검사실에서 참고치를 설정할 때는 지속적인 데이터 점

검을 통해 자체적으로 합리적인 수치를 산정하거나 검사 시약을 제공하는 제조사에서 제시하는 참고치를 검사실 환경에 맞게 검증을 통해 사용한다. 현재 본원 검사실에서 사용되는 Proinsulin 시약은 미국에서 제조되었고 참고치 또한 제조사에서 제공하는 수치를 검증을 통해 사용하였다. 그러나 통상적인 추천은 각 검사실에서 검사실 집단에 적합한 참고치를 도출하여 사용하는 것을 권고하고 있는데 이는 참고치에 영향을 주는 여러 요인들 즉 인종, 나이, 성별, 문화의 습성, 생활습성 등에 따라서 참고치가 다를 수 있기 때문이다.<sup>1)</sup> 본 검사실에서는 본원에 내원하는 수진자를 대상으로 CLSI 지침<sup>2)</sup>에 따라 참고치를 재평가하기로 하였다.

• Received: February 5, 2013. Accepted: February 28, 2013.  
• Corresponding author : **Yee Moon Nam**  
Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital,  
Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-2642, Fax: +82-2-3410-2639  
E-mail: yeemoon.nam@samsung.com

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2011년 12월 8일부터 21일까지 본원 건강의학센터에 내원한 수진자 737명 중 당뇨병 진단을 받은 환자와 Fasting Glucose, HbA1c, Insulin, C-peptide 검사에서 참고치를 벗어난 환자를 제외한 563명을 대상으로 하였다. 이중 남자는 275명, 여자는 288명이다.

### 2. 참고치 범위 설정

대상자 563명을 3가지 집단(전체, 남자, 여자)으로 구분하고, SPSS(version 19.0)를 사용하여 정규분포 검증을 실시하였다. 각각의 집단 모두 정규분포를 이루지 않아 2.5 percentile에서 97.5 percentile을 참고치 범위로 설정하였다.

### 3. 분석방법

Kolmogorov-Smirnov와 Shapiro-Wilk검정으로 정규분포를 검토하였고 두 군 사이의 참고치의 평균값에 유의한 차이가 있는 지는 CLSI 지침에 따라 다음 공식을 적용하여

계산한 z값이  $z^*$ 값보다 크거나 두 군의 표준편차의 비가 1.5 이상인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.<sup>3)</sup>  
 $z = (x_1 - x_2) / [(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)]^{1/2}$ ,  $z^* = 3[(n_1 + n_2) / 240]^{1/2}$  ( $x_1$ ,  $x_2$ , 각 군 참고치의 평균값 혹은 log 변환 값의 평균값;  $s_1$ ,  $s_2$ , 각 군의 표준편차 혹은 log 변환 값의 표준편차;  $n_1$ ,  $n_2$ : 각 군의 수).

## 결 과

대상자의 성별 분포는 남자 275명(48.8%), 여자 288명(51.2%)이었고 연령대별 분포는 20-29세 1명, 30-39세 33명, 40-49세 190명, 50-59세 227명, 60-69세 90명, 70-79세 21명, 80-89세 1명이다(Table 1). 건강의학센터 특성상 40대가 전체의 33.7%, 50대가 40.3%로 40대와 50대가 전체의 74%를 차지하였다. 연령대별 Proinsulin 범위는 전체 4.5~52.0 pM 이고 40-49세가 6.1~51.9 pM, 50-59세가 5.3~36.5 pM 이었다(Table 2). 이 중 남자의 경우는 5.3~51.9 pM 이고(Table 3) 여자의 경우는 4.5~52.0 pM 의 범위를 보였다(Table 4).

대상자를 전체, 남자, 여자의 3가지 집단으로 나누어 정규분포를 확인한 결과 세 집단 모두 정규분포를 이루지 않았다. 따라서 정규분포하지 않는 경우에 사용되는 2.5 퍼센

**Table 1.** Distribution of samples according to age and sex groups

Sex	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Male		15	88	104	54	14		275
Female	1	18	102	123	36	7	1	288
Total	1	33	190	227	90	21	1	563

**Table 2.** Range of proinsulin according to age group (Entire)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	33	190	227	90	21	1	563
Range of Proinsulin (pM)	11.9	4.5~52.0	6.1~51.9	5.3~36.5	5.5~31.6	5.8~20.9	12.6	4.5~52.0

**Table 3.** Range of proinsulin according to age group (Male)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples		15	88	104	54	14		275
Range of Proinsulin (pM)		7.0~30.9	6.8~51.9	5.3~36.5	5.5~27.6	8.5~20.9		5.3~51.9

**Table 4.** Range of proinsulin according to age group (Female)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	18	102	123	36	7	1	288
Range of Proinsulin (pM)	11.9	4.5~52.0	6.1~31.9	5.3~26.6	6.9~31.6	5.8~12.0	12.6	4.5~52.0

**Table 5.** Distribution of samples according to age and sex groups between 2.5% and 97.5%

Sex	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Male		13	84	96	52	14		259
Female	1	16	98	119	35	6	1	276
Total	1	29	182	215	87	20	1	535

**Table 6.** Range of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Entire)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	29	182	215	87	20	1	535
Range of Proinsulin (pM)	11.9	7.0~24.5	6.8~26.5	6.7~26.5	6.9~25.9	8.2~20.9	12.6	6.7~26.5

**Table 7.** Range of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Male)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples		13	84	96	52	14		259
Range of Proinsulin (pM)		7.0~14.3	6.8~26.5	6.9~24.5	7.0~25.9	8.5~20.9		6.8~26.5

**Table 8.** Range of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Female)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	16	98	119	35	6	1	276
Range of Proinsulin (pM)	11.9	7.3~24.5	7.0~26.0	6.7~26.5	6.9~24.8	8.2~12.0	12.6	6.7~26.5

**Table 9.** Average value of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Entire)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	29	182	215	87	20	1	535
Avg. value of Proinsulin (pM)	11.9	12.4	12.2	12.1	12.0	12.8	12.6	12.2

**Table 10.** Average value of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Male)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples		13	84	96	52	14		259
Avg. value of Proinsulin (pM)		11.6	13.1	12.7	12.2	14.0		12.7

**Table 11.** Average value of proinsulin according to age group between 2.5% and 97.5% (Female)

	Age group							Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
No. of samples	1	16	98	119	35	6	1	276
Avg. value of Proinsulin (pM)	11.9	13.1	11.4	11.7	11.8	9.8	12.6	11.7

타일(percentile)과 97.5 퍼센타일에 해당하는 결과를 각각 참고치의 하한과 상한으로 설정하였다. 설정된 참고치의 연령대별 분포는 40-49세 182명, 50-59세 215명으로 전체 535명이었고(Table 5) 설정된 Proinsulin 범위는 전체 6.7~26.5 pM 이며 40-49세가 6.8~26.5 pM, 50-59세가

6.7~26.5 pM 이었다(Table 6). 이 중 남자의 경우는 6.8~26.5 pM 이고(Table 7) 여자의 경우는 6.7~26.5 pM 이었다(Table 8).

성별간 참고치 평균값이 유의한 차이점이 있는지 살펴본 결과 남자의 경우 Proinsulin 평균값은 12.7 pM, 표준편차는 4.06이고 여자의 경우 평균값은 11.7 pM, 표준편차는

3.79이었다. 공식에 의해 구해진 z값은 3.18, z\*값은 4.48이다. CLSI C28-A3에 따라서 z값이 z\*값 보다 작으므로 두 군의 유의한 차이가 없고 두 군의 표준편차의 비가 1.07로 1.5 이하이므로 유의한 차가 없는 것으로 판정하였다. 성별과 연령대별 평균값은 Table 9, Table 10, Table 11에 정리하였다.

## 고찰 및 결론

참고치를 설정하는 여러 단계 중 가장 먼저 그리고 가장 중요한 단계가 참고 표본군의 선정이라고 생각한다. 그러나 CLSI 지침에 따라 ‘건강한 사람들’로부터 참고치(health-associated reference value)를 도출해 내는 바 대상군 선정에서 정상인이 많은 건강의학센터가 선정되었고 센터 특성상 40대와 50대가 집중되었다. 본 연구의 제한점은 다른 연령군에 충분한 표본수가 포함 되지 못한 점이다.

Proinsulin 시약(Human Proinsulin RIA Kit. Millipore, U.S.A.) 제조사에서 제공된 참고치는 6.4~9.4 pM이며 본 연구에서 재설정된 참고치는 6.7~26.5 pM이다. 이 차이는 서양인과 한국인의 인종간 특이성 때문인 것으로 추정된다. 따라서 가장 이상적인 참고치 설정은 각자의 병원에 내원하는 정상인들을 대상으로 검사실 환경에 맞게 설정하는 것이다. 올바른 참고치 관리 또한 검사의 신뢰성을 보장하는데 중요한 역할을 하므로 시약이 변동 될 때는 물론 주기적으로 참고치를 점검하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

본원은 내분비내과와 협의를 통해 2012년 8월 1일부터 재설정된 6.7~26.5 pM 을 삼성서울병원 Proinsulin 참고치로 사용하고 있다.

## 요 약

검사실에서 사용하는 참고치는 검사결과의 해석에 기준이 되는 것으로 적절치 못한 경우 위양성이나 위음성과 같은 오류를 범할 수 있어 올바른 참고치 설정은 매우 중요하다. Proinsulin은 insulin의 전구체물질로서 당뇨병과 인슐린종의 판단에 중요한 검사로 사용되고 있다. 현재 본원 검사실에서

사용되는 Proinsulin 시약은 미국에서 제조되었고 참고치 또한 제조사에서 제공하는 수치를 검증을 통해 사용하였다. 그러나 통상적인 추천은 각 검사실에서 검사실 집단에 적합한 참고치를 도출하여 사용하는 것을 권고하고 있다. 따라서 본원에 내원하는 수진자를 대상으로 참고치를 재평가하기로 하였다. 2011년 12월 8일부터 21일까지 본원 건강의학센터에 내원한 수진자 737명 중 당뇨병 진단을 받은 환자와 Fasting Glucose, HbA1c, Insulin, C-peptide 검사에서 참고치를 벗어난 환자를 제외한 563명을 대상으로 하였다. 대상자 563명(남자 275명, 여자 288명)을 3가지 집단(전체, 남자, 여자)으로 구분하고, SPSS(version 19.0)를 사용하여 정규분포 검증을 실시하였다. 각각의 집단 모두 정규분포를 이루지 않아 비정규분포 시 사용하는 Percentile법으로 하한 2.5%에서 상한 97.5%를 참고치 범위로 설정하였다. 전체 대상의 측정값을 크기 순으로 나열하면 4.5~52.0 pM의 범위로 남자 5.3~51.9 pM, 여자 4.5~52.0 pM의 범위를 보였다. Percentile법으로 하한 2.5%에서 상한 97.5%로 설정한 경우에는 전체 535명(남자 259명, 여자 276명)으로 6.7~26.5 pM의 범위였으며 남자 6.8~26.5 pM, 여자 6.7~26.5 pM의 범위를 보였다. Proinsulin 시약 제조사에서 제공된 참고치는 6.4~9.4 pM이며 본 연구에서 재설정된 참고치는 6.7~26.5 pM이다. 이 차이는 서양인과 한국인의 인종간 특이성 때문인 것으로 추정된다. 따라서 가장 이상적인 참고치는 각자의 병원에 내원하는 정상인들을 대상으로 설정하는 것이다. 본원은 내분비내과와 협의를 통해 2012년 8월 1일부터 재설정된 참고치를 사용하고 있다.

## REFERENCES

1. 문해란, 장상우. 6시그마정도경영. 퍼넴홍 2004.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. C28-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
3. Woo HY, Kim YJ, Park HS. Establishment of Reference Intervals of Tumor Markers in Korean Adults. Korean J Lab Med 2008;28:179-184.