



ORIGINAL ARTICLE

Comparison of WBCs and RBCs Concordance between the Cobas u 701 Analyzer and Three Manual Microscopy Methods in Urine Sediment

Hyeok-Jae LEE¹, Min-Hyeok LEE²¹Department of Biomedical Laboratory Science, Gwangju Health University, Gwangju, Korea²Department of Laboratory Medicine, Suncheon Hankook Hospital, Suncheon, Korea

소변 침전물에서 Cobas u 701 Analyzer와 세 가지 수동 현미경검사법의 백혈구와 적혈구의 일치도 비교

이혁재¹, 이민혁²¹광주보건대학교 임상병리학과, ²순천한국병원 진단검사의학과

ARTICLE INFO

Received May 8, 2023
Revised 1st June 2, 2023
Revised 2nd June 19, 2023
Revised 3rd June 19, 2023
Accepted June 19, 2023

Key words

Concordance
Manual microscopy
Sediment preparation procedure

ABSTRACT

Urine sediments are performed by a microscopic examination of centrifuged urine by medical technologists. This study examined different urine sediment preparation procedures. The 107 fresh urine specimens that tested positive from white blood cells (WBCs) and red blood cells (RBCs) in the urine dipstick test and the cobas u 701 analyzer, respectively, were selected for manual microscopy. This study evaluated an automated urine sediment analyzer and three manual microscopy methods for WBCs and RBCs. The methods were performed according to the test guidelines. The coefficients of determination between the cobas u 701 analyzer and the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory (KAQACL) for WBCs and RBCs were $r^2=0.977$ and $r^2=0.970$, respectively. The concordance rates between the cobas u 701 analyzer and KAQACL for WBCs and RBCs were 74.8% and 77.6%, respectively. A good correlation and concordance with the automatic analyzer were shown when the specimens were prepared and examined using the KAQACL method. Consequently, the differences in the urine sediment preparation procedures affected the sediment concentrations, influencing the cell number per high power field (HPF).

Copyright © 2023 The Korean Society for Clinical Laboratory Science.

서론

일상적인 소변검사(routine urinalysis)는 검체 채취가 용이하여 환자에게 주는 부담이 적으며, 비교적 간단한 검사장비와 조작으로 검사가 이루어질 뿐만 아니라 검사에 소요되는 시간이 짧고 콩팥 및 비뇨계통(urinary system) 질환의 진단, 치료 및

예후 결정에 중요한 정보를 제공하므로 보편화된 기본 검사 가운데 하나로 일반적으로 널리 이용되고 있다[1-3].

일반적인 소변검사는 색깔, 혼탁도와 같은 물리적 검사, 소변 중에 존재하는 단백, 포도당 등을 검출하는 화학적 검사와 원심 분리한 침전물을 현미경을 이용하여 적혈구(red blood cells, RBC), 백혈구(white blood cells, WBC), 세균, 각종 결정체(crystals) 및 원주(casts) 등을 관찰하는 요 침전물 현미경검사(manual microscopy) 영역으로 나눌 수 있다[4].

현재 임상에서 사용하는 소변의 화학적 검사는 요시험지(urine dipstick)와 자동분석기를 이용하여 여러 항목을 동시

Corresponding author: Hyeok-Jae LEE

Department of Biomedical Laboratory Science, Gwangju Health University, 73

Bungmun-daero, 419 beon-gil, Gwangsan-gu, Gwangju 62287, Korea

E-mail: primo-uomo@ghu.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8211-9352>

에 측정하고 있다. 요시험지법은 매우 간편하기에 거의 모든 의료기관에서 사용되고 있다[5]. 하지만 소변에 존재하는 다양한 산화·환원물질 등의 영향을 받아 거짓양성(false positive) 또는 거짓음성(false negative) 반응이 발생할 수 있어 반드시 요 침전물 현미경검사를 통한 확인이 절대적으로 필요하다[6].

소변에는 적혈구, 백혈구, 상피세포, 세균 등과 같은 각종 유기 성분(organic compound)과 염류, 결정 등의 무기성분(inorganic compound)이 존재한다. 요 침전물 현미경검사는 원심 분리한 침전물을 현미경으로 검경하는 방법으로 수십 년 동안 널리 시행되어 왔다. 수작업이 많이 요구되고 검사자 간 정밀도가 떨어지며, 검사 시간이 다소 오래 걸리는 등의 단점을 가지고 있다[7]. 또한 현미경 사용법에 대한 능숙함이 필요할 뿐만 아니라, 표준화된 요 침전물 표본제작과 침전물을 정확하게 감별할 수 있는 전문적인 지식이 요구된다. 따라서 요 침전물 현미경검사는 검사함에 있어 주의를 기울여야 할 점들이 많아 질관리가 쉽지 않고, 오류가 발생할 가능성이 높으며, 검사실간 표준화가 어렵다[4, 8-10]. 검사 결과의 정확도와 표준화를 향상시키기 위해 최근에는 유세포분석원리(flow cytometry)를 바탕으로 하는 Sysmex UF-100 (Sysmex)과 이미지분석기술(image based analysis system)을 바탕으로 한 Iris iQ 200 system (Iris Diagnostics) 등과 같은 여러 종류의 자동 요 침전물 분석장비(automated urine sediment analyzer)들이 일정 규모 이상의 의료기관에서 도입하여 운영하고 있으며, 점점 확대되고 있다.

2015년 대한임상검사정도관리협회 추계학술대회 요경검학 분과에서 제안한 요경검 가이드라인에 제시된 표본제작과 실제 중·소형 의료기관에서 시행되고 있는 표본제작 방법이 상이하고 임상병리학을 전공하는 학생들의 여러 교과서들의 내용도 서로 다른 부분이 많았다. 이에 연구자는 대형 의료기관 등에서 보편적으로 사용하고 있는 자동 요 침전물 분석기의 일종인 cobas[®] u 701 analyzer와 중·소형 의료기관에서 실제로 시행하고 있는 표본제작 방법을 통한 검경과 교과서에 많이 제시된 표본제작 방법으로 백혈구와 적혈구를 검경하여 cobas[®] u 701 analyzer와의 상관성, 바이어스(bias) 및 일치도(concordance)를 분석하였다. 검사기관 간, 검사자 간 일관성 있고 보다 정확한 검사 결과를 얻기 위한 일환으로 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2022년 10월부터 12월까지 전라남도 순천시 소재 순천 한국병원 진단검사의학과에 검사뢰된 입원 및 외래 환자의

소변 검체 중 요시험지검사에서 Leukocyte esterase 검사에서 양성이고 cobas[®] u 701 analyzer (Roche Diagnostics International)에서 백혈구가 계수(측정)된 107개 검체와 잠혈 반응검사에서 양성이고 cobas[®] u 701 analyzer에서 적혈구가 계수된 107개 검체를 대상으로 하였다. 세포수가 너무 많은 검체와 동시 양성인 검체는 수동 현미경검사에서 정확한 계수를 위해 선정하지 않았고 5개에서 50개 사이로 계수된 검체를 선정하였으며 모든 검체는 검사실에 접수된 지 1시간 이내에 분석하였다. 본 연구는 연구기관의 부서장 승인을 얻은 후 진행되었다.

2. 연구방법

cobas[®] 6500에 내장된 자동 요 침전물 분석기인 u 701 analyzer에서 백혈구와 적혈구가 계수된 검체를 세 가지 수기법으로 표본을 각각 제작하고 검경하여 u 701 analyzer로 계수된 결과와 서로 비교하였다. 표본제작을 위한 원심분리에는 angle head type rotor의 DMO412S centrifuge (Nasco)를 사용하였다. 검사는 1시간 이내에 구경이 22 mm인 Nikon ECLIPSE E400 (Nikon) 현미경으로 약확대(low power field, 100배)에서 전체 시야를 관찰한 후 강확대(high power field, 400배)로 검경하였다. 검사자 1명이 수기법에 제시된 방법으로 표본을 제작하여 강확대로 12시야를 검경하여 최소값과 최대값을 보인 시야를 제외한 10시야에 대한 평균으로 백혈구와 적혈구 수를 산정하고 이를 등급(grade)로 변환하여 검사방법 간 일치율(concordance rate)를 분석하였다. 등급은 대한진단검사의학회에서 2014년도에 발행한 진단검사의학 제5판에 제시된 grading system으로 보고하였다(Table 1). 또한, 자동화 분석기와 세 가지 수동 현미경 검사 방법 간의 상관분석(correlation analysis) 및 선형회귀분석(linear regression analysis)을 실시하였고 Bland-Altman 분석법을 이용하여 Bias와 일치도를 분석하였다.

1) cobas u 701 analyzer

자동 요 침전물 분석기인 cobas u 701 analyzer를 이용하여 제조사의 지침에 따라 검사를 하였다. 흡입 pipette을 통해 일회용 플라스틱 큐벳(cuvette)에 0.17 mL의 소변을 옮겨 260 G

Table 1. Cell grading systems of Laboratory Medicine (5th Edition)

Grade	Cells/HPF	Grade	Cells/HPF
Grade 1	<1	Grade 4	10~29
Grade 2	1~4	Grade 5	≥30
Grade 3	5~9	Grade 6	≥1/2 field of view

Abbreviations: HPF, high power field; LPF, low power field.
Source: Textbook of Laboratory Medicine, 5th ed, 2014.

(relative centrifugal force, RCF)에서 10초 동안 원심 침전시킨 후 디지털 현미경 이미징 기술을 이용해 세포들을 감별한다.

2) 대한임상검사정도관리협회(The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory, KQACL) 요검경 가이드라인 현미경검사

요 10 mL를 원심관에 넣고 400 ×g로 5분간 원심분리 후 상청액(supernatant fluid)을 버리고 남은 양이 0.33±0.1 mL가 되도록 한다. 침전물을 잔여 요와 균등히 혼합 후 피펫을 이용하여 slide에 0.02 mL를 옮긴 후 18 mm×18 mm cover glass를 덮어 침전물이 균등히 분포되도록 한 후 검경한다.

3) 연구기관의 현미경적 검사

표준안은 소변 10 mL를 원심관에 넣고 450 ×g로 5분간 원심분리 후 상청액을 버리고 남은 양이 0.4±0.1 mL가 되도록 한다. 잘 혼합시켜 슬라이드에 1방울(0.01~0.02 mL) 떨어뜨리고 18 mm×18 mm cover glass를 덮어 침전물이 균등히 분포되게 한 후 검경한다. 대안으로 상청액을 피펫으로 일일이 제거하기 쉽지 않아서 시험관을 순간적으로 약 1초간 거꾸로 하여 상청액을 버린 후 바로 세워 여분의 상청액(0.2~0.3 mL)을 모은 후 검경한다.

4) 국내 서적의 현미경적 검사(2023년 해진미디어 제2판)

원심관에 10 mL의 요를 넣고 400~500 ×g에서 5분간 원심분리 후 상청액을 버린 후 남은 양이 1 mL 또는 0.5 mL가 되게 한다. 가볍게 흔들어 잘 혼합한 후 슬라이드에 0.012 mL를 떨어뜨리고 18 mm×18 mm cover glass를 덮어 침전물이 균등히 분포되게 한 후 검경한다.

5) 통계 분석

자동 요 침전물 분석기와 세 가지 수동현미경 검사법 간의 비교를 위한 항목으로 백혈구, 적혈구를 선정하였다. 통계 분석에는 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc.) 소프트웨어와 Microsoft Excel 2013 (Microsoft.)을 사용하여 선형회귀 그래프와 Bland-Altman plot을 그렸다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. cobas® u 701 analyzer와 수동 현미경검사법과의 일치율 평가

세 가지 수동현미경 검사법에서 제시한 방법으로 표본을 제작하여 각 방법의 시야 당 평균 개수를 진단검사의학 제5판에 제

시된 cell grading system의 등급으로 변환하여 cobas u 701 analyzer와 서로 비교하였다. 백혈구와 적혈구에 대한 동일 등급 및 한 등급 차이 내에서의 결과 일치도를 Tables 2, 3과 Figure 1에 나타냈다. 대한임상검사정도관리협회에서 제안한 방법으로 검체 107개를 표본 제작하여 백혈구와 적혈구를 검정한 결과에서 동일 등급 일치율이 74.8% (N=80)와 77.6% (N=83)를 보였고 ±1 등급 차 이내의 일치율에서는 모두 100% (N=107)를 보여 가장 좋은 일치 수준을 보였다.

2. 백혈구, 적혈구에 대한 상관관계 및 선형회귀 분석

cobas u 701 analyzer와 세 가지 수동 현미경검사 방법을 비교한 Pearson's correlation coefficient (상관계수, r) 결과는 Table 4와 같으며, 선형회귀분석 결과는 Figures 2, 3에 나타내었다. 백혈구에 대한 cobas u 701 analyzer와 대한임상검사정도관리협회 방법 간의 상관관계 분석 결과 결정계수 (R-Squared, r²)는 0.977, P<0.001로 가장 높은 정(+) 상관관계를 나타냈고 요화학 및 체액분석 교과서 간의 r²는 0.851, P<0.001로 가장 낮은 정(+) 상관관계를 보였다. 또한 적혈구에 대한 cobas u 701 analyzer와 대한임상검사정도관리협회 방법 간의 상관관계 분석 결과 r²는 0.970, P<0.001로 가장 높

Table 2. Comparison of concordance between the cobas u 701 analyzer and the three different manual microscopy methods for WBCs

Method	cobas u 701 analyzer	
	Concordance rate of the same grade (%)	Concordance rate within grade difference (%)
KAQACL	74.8% (N=80)	100% (N=107)
HHLM	19.6% (N=21)	86.9% (N=93)
UBFA	0	23.4% (N=25)

Abbreviations: KAQACL, the korean association of quality assurance for clinical laboratory; HHLM, Suncheon Hankook Hospital Laboratory Medicine; UBFA, Textbook of Urinalysis and Body Fluid Analysis.

Table 3. Comparison of concordance between the cobas u 701 analyzer and the three different manual microscopy methods for RBCs

Method	cobas u 701 analyzer	
	Concordance rate of the same grade (%)	Concordance rate within grade difference (%)
KAQACL	77.6% (N=83)	100% (N=107)
HHLM	19.6% (N=21)	86.0% (N=92)
UBFA	0.9% (N=1)	45.8% (N=49)

Abbreviations: See Table 2.

Particles		cobas® u 701 analyzer					
		WBC			RBC		
		5-9	10-29	≥30	5-9	10-29	≥30
KAQACL	5-9	12	13		23	13	
	10-29	1	57	13		51	11
	≥30			11			9
HHLM	5-9						
	10-29	13	21		23	20	
	≥30		35			29	1
	≥1/2 field of view		14	24		15	19
UBFA	1-4	13	58		22	43	
	5-9		12	24	1	21	14
	10-29						6
	≥30						

Figure 1. Comparison of concordance between the cobas u 701 analyzer and three manual microscopy methods. The gray-shaded areas represent the number of cases within the same grade and the blue-shaded areas represent the number of cases within one grade difference and orange-shaded areas represent the number of cases within two grade difference. Abbreviations: See Table 2.

Table 4. Comparison of correlation between the cobas u 701 analyzer and the three different manual microscopy methods

Variable	KAQACL		HHLM		UBFA	
	r ²	P-value	r ²	P-value	r ²	P-value
WBC	0.977	<0.001	0.948	<0.001	0.851	<0.001
RBC	0.970	<0.001	0.952	<0.001	0.933	<0.001

Abbreviations: See Table 2.

은 정(+) 상관관계를 나타냈고 요화학 및 체액분석 교과서에서 제시한 방법 간의 r²는 0.933, P<0.001로 가장 낮은 정(+) 상관관계를 보였다. 백혈구, 적혈구 모두에서 아주 높은 상관성을 보였다.

3. 백혈구, 적혈구에 대한 bias 분석

cobas u 701 analyzer와 세 가지 수동 현미경검사 방법 간의 바이어스 분석은 Figures 4, 5에 나타났다. 두 측정치 중 cobas u 701 analyzer 결과를 x축으로 하고 y축을 두 측정치의 차이로 하여 산점도(scatter plot)를 작성하여 두 방법에 의해 측정된 결과가 어느 정도 차이를 보이는지 확인하였다. 대한임상검사정도관리협회에서 제안한 방법으로 표본을 제작하여 검정한 결과에서 측정값의 짝 간 차이가 0으로부터 -7 범위 이내에 주로 분포되어 있었다. 이는 대한임상검사정도관리협회 방법으로 검사한 결과가 cobas u 701 analyzer

에 비해 대부분 낮게 측정됨을 의미한다. 다른 두 검사법에 비해 적은 바이어스를 보였고 0 이하에서 비교적 고른 분포 양상을 보였다.

4. 백혈구, 적혈구에 대한 Bland-Altman 분석

cobas u 701 analyzer와 세 가지 수동현미경 검사방법 간의 Bland-Altman plot은 Figures 6, 7에 나타났다. 검사의 정확도를 나타내는 Bland-Altman plot에서 가운데 가로선은 차이평균(mean of difference) 즉, 측정값의 짝 간 차이의 평균을 나타내는데 0으로부터 이 값까지의 거리는 두 검사법 간 바이어스의 추정치라고 할 수 있다. plot B에서는 측정값 평균을 기준으로 측정값이 작을수록 짝진 두 측정값 간의 차이가 거의 양의 방향으로, 클수록 대부분 음의 방향으로 커지고 plot C에서는 plot B와 반대 현상을 보였다. plot A는 대한임상검사정도관리협회에서 제안한 방법으로 표본을 제작하여 검정한 결과로 측정값이 작을수록 짝진 두 측정값 간의 차이가 주로 음의 방향으로, 클수록 양의 방향의 분포를 보였고 0으로부터의 차이 평균은 3 정도의 작은 바이어스를 나타내어 가장 좋은 일치도를 보였다. 그러나 3가지 수동 현미경검사법에서 측정값 짝 간 차이의 변동이 측정값들의 전 범위에서 일정하지 않고 모두에서 x축 값(측정값 짝의 평균)의 크기에 따른 불일치 분포 양상을 보였다.

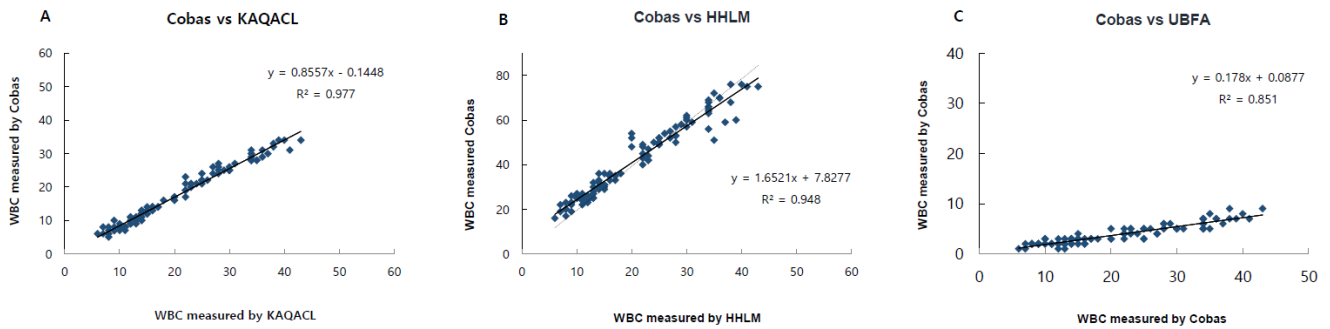


Figure 2. Comparison of the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for WBCs. Correlation between cobas u 701 analyzer and KAQACL were $r^2=0.977$ (A), HHLM $r^2=0.948$ (B), UBFA $r^2=0.851$ (C). Abbreviations: See Table 2.

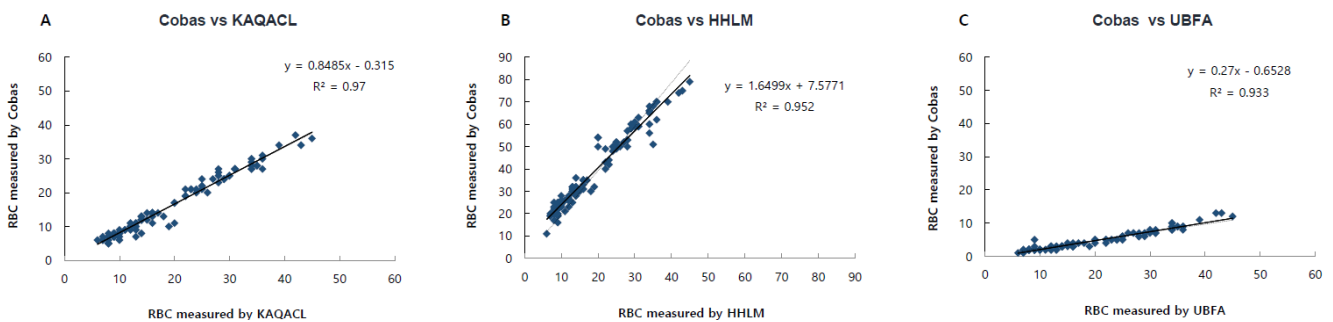


Figure 3. Comparison of the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for RBCs. Correlation between cobas u 701 analyzer and KAQACL were $r^2=0.970$ (A), HHLM $r^2=0.952$ (B), UBFA $r^2=0.933$ (C). Abbreviations: See Table 2.

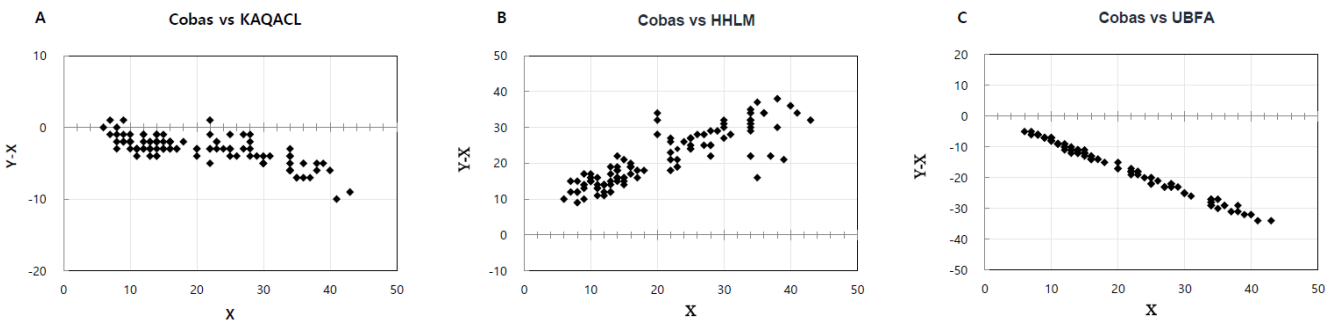


Figure 4. Comparison of the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for WBCs. Bias between cobas u 701 analyzer and KAQACL were (A), HHLM (B), UBFA (C). Abbreviations: See Table 2.

고찰

요 침전물의 현미경검사는 유익한 정보를 획득하여 요로계 질환을 진단하는데 필수적 이지만 표본을 제작하는 과정이 각기 상이하여 부정확한 결과를 초래할 수 있으며 검사자가 숙련도에 따라 결과의 차이가 발생할 수 있다[11-13]. 소변의 물리·화학적 검사와 현미경검사를 통합하기 위해 1970년대부터 자동 소

변 분석기가 개발되어 많은 발전을 거듭하고 있다. 수동방법에 비해 처리량이 대폭 증가하고 노동력이 감소하면서 검사자 간 가변성을 제거하여 신뢰성과 정밀도 향상을 도모할 수 있어 근래에는 많은 대형 의료기관에서 자동 요 침전 분석기가 도입·운영되고 있어 일상적인 소변검사에서 중요한 역할을 담당하고 있다. 유세포분석법이나 이미지분석법이 적용된 자동 요 침전물 분석기가 개발 보급됨에 따라 수동으로 요 침전물을 관찰해야

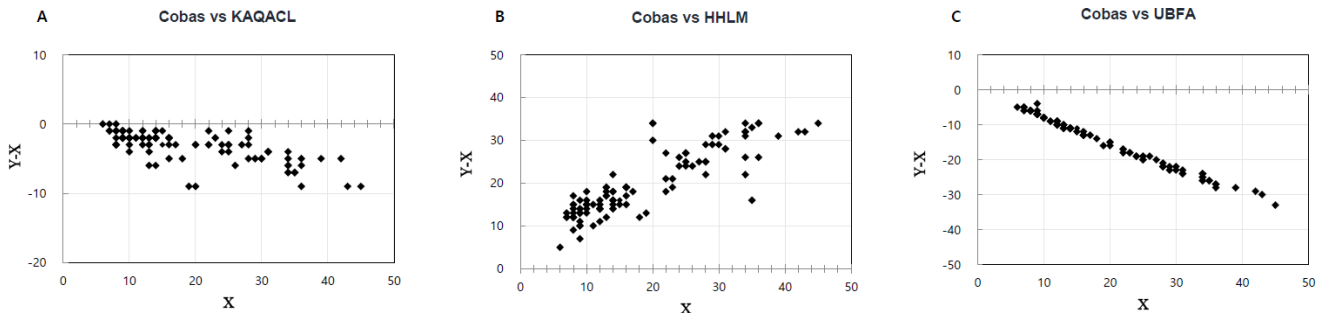


Figure 5. Comparison of the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for RBCs. Bias between cobas u 701 analyzer and KAQACL were (A), HHLM (B), UBFA (C). Abbreviations: See Table 2.

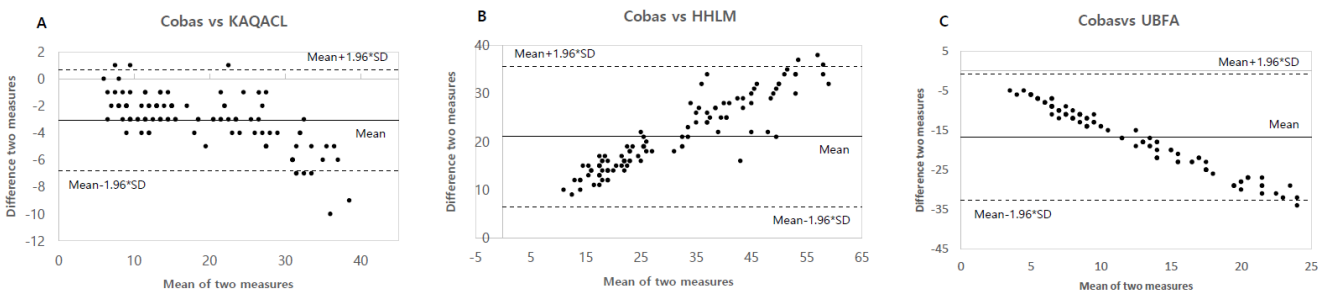


Figure 6. Comparison of Bland-Altman plot between the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for WBCs. between cobas u 701 analyzer and KAQACL were (A), HHLM (B), UBFA (C). Abbreviations: See Table 2.

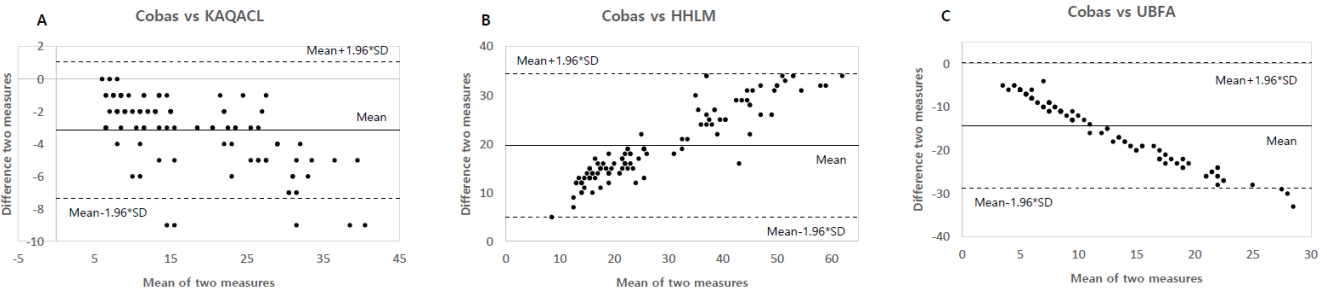


Figure 7. Comparison of Bland-Altman plot between the cobas u 701 analyzer and the three manual microscopy methods for RBCs. between cobas u 701 analyzer and KAQACL were (A), HHLM (B), UBFA (C). Abbreviations: See Table 2.

하는 빈도가 절대적으로 줄어든 것은 사실이다. 자동분석기를 이용하여 검사할 경우 높은 정확도, 재현성을 얻을 수 있어서 보다 객관적인 결과를 제공할 뿐만 아니라 처리 능력이 높아 생산성 향상을 기대할 수 있으며, 질 향상, 업무의 효율성 등 여러 가지 측면에서 상당한 도움이 되고 있다[14, 15]. 그러나 여러 가지 현실적인 문제로 대형 의료기관을 제외한 절대 다수의 의료기관에서의 자동 요 침전물 분석기 사용은 기대하기 어렵다. 따라서 앞으로도 수기법으로 표본을 제작하여 검사자에 의한 수동 현미경검사가 이루어질 것이다. 표본제작 과정의 표준화를 통

해 전통적인 수동 현미경검사 결과의 정확도와 재현성을 향상시키고자 자동 침전물 분석기와 임상에서 사용하고 있는 여러 방법을 이용하여 결과를 분석하였다.

이전 여러 연구에서 백혈구 적혈구 측정 능력에 대한 분석에서 자동 침전물 분석기와 수동 현미경검사 간의 서로 비슷하거나 좋은 일치성을 가진다고 보고하였다[13, 16-20]. 이처럼 여러 연구에서 자동 침전물 분석기와 수동 현미경검사가 비슷한 결과를 보이는 것으로 보고하였다.

요 침전물 현미경검사는 표본제작의 표준화와 정도관리가 어

렵고 판독에 주관적인 견해가 개입될 수 있어 검사실, 검사자 간 결과에 차이가 발생할 수 있다. 동일한 환자라도 표본제작 방법에 따라 결과가 다를 수 있어 정확도 및 재현성에 문제가 발생할 수 있다. 요 침전물 현미경검사를 위한 표본제작에 있어 중요한 인자는 첫째, 침전물의 농축계수이다. 이는 상청액을 얼마나 버리느냐에 따라 달라진다. 대부분 중·소형 의료기관의 현미경검사를 위한 표본제작 표준안은 요 10 mL를 원심관에 넣고 원심분리 후 상청액을 버리고 최종 침전물량이 0.4 ± 0.1 mL가 되도록 명시되어 있으나, 실제로는 상청액을 피펫으로 일일이 제거하기 쉽지 않아, 표준안 대신 시험관을 약 1초 정도 거꾸로 하여 버리고 남은 상청액으로 침전물을 부유시켜 검경하고 있었다. 대한임상검사정도관리협회 임상경검학분과에서 1996년도에 요 현미경검사를 시행하고 있는 262기관을 대상으로 실시한 조사에 의하면 요 침전물 잔류량은 0.1 mL가 25.4% (N=66), 0.2 mL가 37.3% (N=97), 0.3 mL가 16.9% (N=44)로 조사되었다 [15]. 또한 2008년도에 627기관을 대상으로 실시한 조사에 의하면 표본제작에 사용되는 침전물량이 0.2 mL에서 1.0 mL로 다양하다고 보고하였다[21]. 대한진단검사의학회 임상화학분과위원회와 대한임상화학학회에서 실시한 요 침전물 검사의 표준화를 위한 기초자료 수집 결과를 보면 최종 침전물의 양이 9기관에서 0.5 mL (농축계수: 20), 1기관에서 0.4 mL (농축계수: 25), 3기관에서 0.2 mL (농축계수: 50), 기타는 4기관으로 조사되었다. 이처럼 표본제작에 사용되는 침전물량이 검사실마다 차이를 확인할 수 있었다. 이런 연유로 2015년도 대한임상검사정도관리협회 추계학술대회에서 요 침전물 표본제작을 위해 원심관에 소변 10 mL을 넣고 400 ×g로 5분간 원심분리시킨 후 상청액을 버리고 남은 양이 0.33 ± 0.1 mL가 되도록 요경검학분과는 제안하였다.

요경검학분과에서는 침전물량을 0.33 ± 0.1 mL로 제안하였으나, 이번 연구에서는 제시한 용량으로 정확하게 맞추는게 어려워 임의로 0.4 mL로 설정하였고 실제 중·소형 의료기관에서 실시하는 표본제작 방법과 1종의 교과서에 제시된 방법으로 표본을 제작하여 검경하였다. 연구에 의하면 검사자에 따라 시험관을 거꾸로 하여 상청액을 버리는 시간, 상청액을 버릴 때 시험관 끝에 붙어 있는 상청액을 털어 내는 행위, 시험관 벽에 묻어 있는 여분의 상청액이 바닥으로 흘러 내려 모이게 하는 시간 등의 다양한 요인에 의해 침전물의 최종 농축계수가 상이하게 달라져서 결과에 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 서로 다른 검사자를 통해 시험관을 1초간 거꾸로 상청액을 버린 후 남은 상청액으로 침전물을 부유시킨 후 그 양을 측정해 보았다. 작게는 약 0.2 mL에서 많게는 0.3 mL 정도로 측정되었으나 버릴 때 마다

그 양이 달라져 재현성이 많이 떨어짐을 확인할 수 있었다. 이는 요경검학분과에서 제안한 범위 내에 포함되는 정도의 양이나 침전물의 농축계수가 달라져서 결과에 영향을 줄 수 있다. 학생들의 교재로 사용되는 5종의 교과서에서도 원심분리에 사용되는 용량은 10~15 mL, 원심속도는 rpm 또는 g 값으로 표기되어 있었고 원심분리 시간은 5종이 동일하였다. 그러나 침전물량은 1 mL가 3종, 0.5~1.0 mL 1종, 0.2~0.5 mL가 1종으로 표기되었다. 대한진단검사의학회에서 2014년에 편찬한 진단검사의학에서도 침전물량이 1 mL 또는 0.5 mL이고 슬라이드에 떨어뜨리는 침전물량은 용량이 특정되지 않는 한 방울로 되어 있었다. 이처럼 교재마다 상이함을 확인할 수 있었다. 이 중에서 가장 많이 기재된 방법을 선택하여 실험하였다. Lee 등[22]의 이전 연구에서 버리는 상청액 차이에 따라 침전물의 농축계수가 달라져 결과가 다르다고 보고 하였다.

표본제작에 있어 중요한 인자로 둘째, 부유시켜 슬라이드에 떨어뜨리는 침전물의 양이다. 잘 부유시켜 0.012~0.020 mL를 떨어뜨리거나 1방울(0.01~0.02 mL) 또는 용량이 특정되지 않는 1방울 등 다양한 침전물의 양이 검사기관의 지침서나 교과서에 명시되어 있었다. 대부분의 중·소형 검사실에서는 침전물을 잘 부유시킨 후 원심관을 거꾸로 잡고 슬라이드에 똑 쳐서 한 방울을 떨어뜨린 후 검경하고 있었다. 대한진단검사의학회 임상화학분과위원회와 대한임상화학학회에서 요 침전물 검사의 표준화를 위한 기초자료 수집 결과에서도 18기관 중 17기관에서 슬라이드에 떨어뜨리는 양이 정해져 있지 않았다고 보고하였다. 저자의 연구에 의하면 슬라이드에 똑 쳐서 떨어뜨리는 용량이 증가할수록 슬라이드와 cover glass 사이의 높이가 증가하여 검경 결과값도 증가함을 확인할 수 있었다. 떨어뜨리는 용량도 검사자마다 달랐고 같은 검체를 같은 검사자가 연속하여 떨어뜨렸을 때도 매번 용량이 달라졌다. 또한 슬라이드에 놓인 침전물 방울에 cover glass 한쪽 면이 닿게 하여 덮는 방식과 침전물 방울 위에서 떨어뜨려 덮는 방식에 따라 결과값이 달라짐도 확인할 수 있었다. Lee 등[22]의 연구에서는 슬라이드에 떨어뜨린 용량의 차이 즉, 용량이 증가하면 결과도 같이 높아진다고 보고 하였다.

cobas u 701 analyzer와의 일치도 확인을 위해 세 가지 수동 현미경검사법에서 제시한 표본제작 방법으로 검경한 후 세포수/HPF로 계수한 결과를 진단검사의학 제5판에 제시된 grading system의 등급으로 변환하여 cobas u 701 analyzer와 일치 정도를 동일 등급 일치율과 ± 1 등급차 이내의 일치율로 평가하였다. 결과를 보고하는 방식은 의료기관 별로 상이하여 저자는 많은 기관에서 적용하고 있는 진단검사의학회에서 제시

한 grading system를 적용하였다. 분석결과는 Tables 2, 3, Figure 1에 나타났다. 저자는 연구에서 10시야 평균 세포수/HPF를 각각 정의된 등급의 cells/HPF 범위 내에 들면 해당 등급으로 산정하였다. 대한임상검사정도관리협회에서 제안한 표본제작 방법으로 백혈구와 적혈구를 검정한 결과에서 동일 등급 일치율은 74.8%와 77.6%로 가장 높았으며 ± 1 등급 차 이내의 일치율에서는 모두 100%를 보였다. 모든 검체에서 ± 1 등급 차 이내의 일치율을 보였다. 그러나 중·소형의료기관에서 보편적으로 시행하고 있는 표본제작 방식으로 검정한 동일 등급의 백혈구, 적혈구 일치율은 각각 19.6%로 나타났고 ± 1 등급 차 이내의 일치율은 86.9%와 86.0%로 확인되었다. 교과서에 기재된 표본제작 방식으로 백혈구와 적혈구를 검정한 결과에서는 한 등급 차이 내의 일치율이 23.4%와 45.8%로 다른 수동 현미경검사법보다 훨씬 낮은 결과를 보였다. Lee 등[19]의 연구에서 수동 현미경검사와 cobas u 701 analyzer 간 한 등급 차이 내의 쌍별 (pairwise) 일치율에서 백혈구는 88.7%, 적혈구는 86.0%의 일치율을 보였다. 저자의 연구에 적용된 진단검사의학 제5판의 grading system 대신 Choi 등[23]의 연구에 적용된 grading system을 이용하여 일치율을 다시 확인해 보았다. cobas u 701 analyzer와 중·소형의료기관에서 보편적으로 시행하고 있는 표본제작 방식으로 검정한 백혈구의 동일 등급 일치율은 1.9% (N=2), ± 1 등급 차 이내의 일치율은 19.6% (N=21)로 확인되었고 적혈구의 동일 등급 일치율은 2.8% (N=3), ± 1 등급 차 이내의 일치율은 19.6% (N=21)로 확인되었다. ± 2 등급 차 이내의 일치율로 더 확대하여도 78.5% (N=84)와 73.8% (N=79)로 확인되었다. 방법 간 비교에 적용된 등급체계에 따라 일치율에 차이가 있음을 확인하였다. Park 등[24]의 연구에서도 IQ200의 자동분석기와 현미경 수기법 간의 비교에서 1등급 이내의 일치율은 적혈구, 백혈구에서 각각 93.8%와 94.2%라고 보고하였다. Jung 등[25]의 연구에서 적혈구, 백혈구에 대한 일치도 분석 결과 PluScope 장비와 수기법 간의 1등급 내 일치도는 98.5%와 97.0%이며 UF-1000i와 수기법 간의 적혈구와 백혈구에 대한 1등급 내 일치도는 96.3%와 98.0%라고 보고하였다. 일치율을 평가한 다른 연구자의 연구 결과도 유사한 결과를 보고하였다[13, 23, 26].

상관분석과 선형회귀분석에서 백혈구에 대한 자동분석기와 대한임상검사정도관리협회 요경검학분과에서 제시한 방법 간의 r^2 는 0.977로 아주 높았다. 또한 적혈구에서도 r^2 는 0.970으로 아주 높았다. 측정치들이 선형 추세선에 근접하여 분포하고 있기에 측정 방법 간의 차이의 정도를 구분하기 쉽지 않다. 상관분석은 두 방법 간 선형적 연관성의 강도가 높은 것이지 일치도

가 높다고 해석할 수는 없다. 그러므로 상관분석을 이용하여 일치하는 정도를 평가하는 경우는 부적절하다. Park 등[27]은 일치도 평가를 위한 분석기법으로 t 검정이나 상관분석을 사용하는데 이는 흔히 범하는 오류라고 지적하였다. 동일 대상에 대해 값을 측정함에 있어 동일한 조건하에서 서로 다른 검사법이나 서로 다른 측정 장비로 측정했을 때 일치 여부의 확인을 위해 측정값들의 비교가 필요하며 대부분 평가한 결과가 일치하는 정도를 일치도로 나타내 두 검사 법이나 분석 장비를 평가하게 된다. 바이어스는 많은 검체를 사용하여 기준이 되는 분석기(분석법)와 평가하고자 하는 분석기(검사법)로 검사하고 바이어스를 계산하여 정확도를 평가할 수 있다. Bland-Altman 분석법은 동일한 대상을 두 가지 서로 다른 방법(A, B)으로 각각 측정된 검사 결과의 일치 여부를 판단하는 수단으로 널리 사용되고 있다. 각 측정값의 짝마다 평균과 차이를 계산한 후 평균 $[(A + B) / 2]$ 을 x축, 차이(A-B)를 y축으로 하는 산점도로 재현성뿐만 아니라 서로 다른 두 검사법에 의한 측정값들 간의 일치 양상을 살펴보기에 매우 유용해서 검사법 비교 연구에서 많이 사용된다[28, 29]. 또한 Bland-Altman 분석법은 두 측정치 중 표준검사 결과를 x축으로 하고 y축을 두 측정치의 차이로 하여 산점도(scatter plot)를 작성하면 표준검사에 대하여 다른 검사가 어느 정도 편향되어 있는지도 파악할 수 있다. 이에 저자는 자동 침전물 분석기와 수동 현미경검사 방법 간의 결과가 어느 정도 일치하는지 보기 위해서 상관분석을 통해 두 검사법의 연관성의 강도를 확인하였고 계수된 세포수/HPF를 등급으로 변환하여 일치도를 확인하였다. 또한, Bland-Altman 분석기법을 사용하여 바이어스와 일치도도 확인하였다. 저자는 자동 침전물 분석기에 의한 측정을 표준검사로 간주하고 산점도를 작성하였다. 바이어스 분석 결과, 자동 침전물 분석기에 대해 다른 세 가지 수동 현미경검사 결과가 어떻게 편향되어 분포하고 있는지 그림 4, 5에서 확인할 수 있었다. 대한임상검사정도관리협회에서 제시한 방법으로 표본을 제작하여 검정했을 때 거의 대부분의 값들이 자동 침전물 분석기에 비해 적게 계수되어 낮게 편향됨을 알 수 있었으나 다른 두 가지 현미경검사법에 비하면 바이어스가 작음을 확인할 수 있었다. 중·소형 의료기관의 표본제작 과정으로 검정했을 때는 모든 검체에서 10 이상의 높은 차이를 보인 과다 추정되는 경향을 보였고 교과서 방법은 이와 반대로 과소 추정되는 경향을 보였다. 검체에 세포수가 많을수록 세 가지 현미경검사법에서 과소, 과다 추정되는 경향이 심함을 알 수 있었다. 평균 차이는 두 검사법 간 바이어스가 있는지, 한 방법이 다른 방법에 비해 평균적으로 과다 혹은 과소 추정하는 경향이 있는지 알려 주며 평균 차이가 0에 가깝다면 바이어스의 가능성이 적다고 해

석할 수 있다[30]. Bland-Altman 분석기법을 이용한 일치도 평가에서도 대한임상검사정도관리협회에서 제시한 방법으로 표본을 제작하여 검경했을 때 차이 평균이 -3 (백혈구 -3.0개, 적혈구 -3.1개)으로 나타났는데 이는 자동 침전물 분석기에 비해 평균 3개 정도 낮게 측정되었음을 의미한다. 차이 평균을 중심으로 측정값들이 상·하로 분포되어 있었으며 95% 신뢰구간을 벗어난 값은 5개로 분석되었다. 다른 두 가지 현미경검사법에 비하여 자동 침전물 분석기와의 차이가 작음을 확인할 수 있었다. 중·소형 의료기관의 방법으로 표본을 제작하여 검경한 결과는 차이 평균이 20 (백혈구 21개, 적혈구 19개)으로 나타났는데 이는 평균적으로 20개 정도 높게 측정되었음을 의미한다. 1종의 교과서에서 제시한 방법으로 표본을 제작하여 검경한 결과는 차이 평균이 -15 (백혈구 -16개, 적혈구 -14개)로 나타났는데 이는 평균적으로 15개 정도 낮게 측정되었음을 의미한다. 검체에 세포가 많을수록 세 가지 현미경검사법에서 과소, 과다 추정되는 경향이 심함을 알 수 있었다.

대부분의 중·소형 검사실은 일반적으로 문헌에 기록된 표본제작 방법이나 다른 검사실에서 사용하는 표본제작 방법을 그대로 적용하여 요 침전물 현미경검사를 실시하고 있다. 표본제작 과정에서 원심분리 조건, 상청액을 제거하는 양 등에서 차이가 발생하여 결과의 부정확성을 유발하고 재현성을 떨어뜨린다. 이러한 문제들을 해결하기 위하여 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)나 European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM) 등의 국제 지침은 표준화된 혈구계산판(counting chamber)을 이용하는 방법이나 자동화 기기 사용을 권고하고 있다[31]. 현실적으로 중·소형 검사실에서 혈구계산판이나 자동화 기기를 사용할 수 없는 여건을 감안하여 볼 때 대한임상검사정도관리협회에서 2015년도에 제시한 요검경 가이드라인을 적용하여 표본을 제작하고 검경하는 것이 정확성과 재현성을 높일 수 있는 현실적인 대안이지만 여전히 대부분의 중·소형 검사실은 이전의 방식으로 표본을 제작하여 검경하고 있다. 저자의 연구에서 중·소형 검사실 표본제작 방법으로 검경한 백혈구, 적혈구의 ± 1 등급 차 이내의 일치율은 86.9%와 86.0%로 확인되었으나 다른 연구에 사용한 등급체계를 적용하여 분석한 결과에서는 백혈구와 적혈구의 ± 1 등급 차 이내의 일치율은 19.6%로 확인되었다. 뿐만 아니라 Bland-Altman 분석기법을 이용한 일치도 평가에서도 차이 평균이 20 (백혈구 21개, 적혈구 19개)으로 나타났는데 이는 평균적으로 20개 정도 높게 측정되었음을 의미한다. 따라서 검사기관 간, 검사자 간, 검사방법 간 차이 등의 발생 요인을 줄여 보다 정확하고 일관된 검사 결과를 제공할 수 있도록 표본제작 과정

의 표준화가 이루어져야 할 것이다.

본 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 원심분리 후 상청액을 제거하고 침전물량을 정확하게 0.4 mL로 맞추는게 쉽지 않았으며, 많은 표본을 대상으로 실험이 진행되지 않아 연구 결과의 일반화에 한계가 있을 수 있어 결과의 검증에 위해서 더 많은 표본에 대한 추가 연구가 필요할 것이다. 둘째, 검사자가 표본을 제작하여 약화대에서 세포의 분포 정도를 확인 후 검경하였으나, 같은 검체에서도 세포의 분포 정도가 달라서 검사자 간 어떤 시야를 선택하여 검경하느냐에 따라서도 서로 다른 결과가 도출될 수 있다. 따라서 제한점들을 보완하는 연구가 포함된다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

소변 침전물은 일반적으로 검사자가 원심분리한 소변을 현미경으로 검사한다. 따라서 소변 침전물 표본제작 과정의 차이가 검사 결과에 영향을 미치지 않는지 확인했다. 요시험지 검사와 cobas u 701 analyzer에서 각각 백혈구 및 적혈구가 양성 반응으로 나온 107개의 신선한 검체를 수동 현미경검사를 위해 선택했다. 연구에서는 백혈구와 적혈구에 대해 자동분석기와 세 가지 수동 현미경검사법을 각각의 검사지침에 따라 평가하였다. 백혈구와 적혈구에 대한 cobas u 701 analyzer와 대한임상검사정도관리협회 간의 결정계수는 각각 $r^2=0.977$ 과 $r^2=0.970$ 이었다. 백혈구와 적혈구에 대한 cobas u 701 analyzer와 대한임상검사정도관리협회 간의 일치도는 각각 74.8%, 77.6%였다. 대한임상검사정도관리협회 방법으로 표본을 제작하여 검사한 결과에서 자동분석기와 가장 좋은 상관성 및 일치도를 보였다. 결과적으로 소변 침전물 표본제작 방법의 차이는 침전물 농도에 영향을 미쳤으며 이는 HPP당 세포 등급과 수에 영향을 미쳤다. 따라서 보다 일관되고 정확한 검사 결과를 위해 소변 침전물 표본제작 과정을 표준화하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

Funding: None

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Lee HJ¹, Professor; Lee MH², M.T.

Author Contributions

- Conceptualization: Lee HJ.
- Data curation: Lee HJ.
- Formal analysis: Lee HJ, Lee MH.

- Methodology: Lee HJ, Lee MH.
- Validation: Lee HJ.
- Investigation: Lee HJ.
- Writing - original draft: Lee HJ.
- Writing - review & editing: Lee HJ, Lee MH.

Ethics approval

All procedures were performed in accordance with approved by Suncheon Hankook Hospital (Department of Laboratory Medicine).

REFERENCES

1. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010;303:423-429. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.39>
2. Huussen J, Koene RA, Hilbrands LB. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med*. 2004;62:4-9.
3. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71:1153-1162. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2006;74:1096.
4. Urinalysis and body fluid analysis. In: Kim KD, editor. *Korean society for laboratory medicine, Laboratory Medicine*. 5th ed. E-public: 2014. p. 497-508.
5. Shin SY, Kwon MJ, Woo HY, Park H, Kim YJ. Preliminary evaluation of the URiSCAN SUPER and usefulness of a new urine reagent strip to detect ascorbic acid. *J Lab Med Qual Assur*. 2011;33:63-69.
6. Han TH. Urinalysis: the usefulness and limitations of urine dipstick testing. *J Korean Soc Pediatr Nephrol*. 2013;17:42-48. <https://doi.org/10.3339/jkspn.2013.17.2.42>
7. Ben-Ezra J, Bork L, McPherson RA. Evaluation of the Sysmex UF-100 automated urinalysis analyzer. *Clin Chem*. 1998;44:92-95.
8. Winkel P, Statland BE, Jorgensen K. Urine microscopy, an ill-defined method, examined by a multifactorial technique. *Clin Chem*. 1974;20:436-439.
9. Elin RJ, Hosseini JM, Kestner J, Rawe M, Ruddel M, Nishi HH. Comparison of automated and manual methods for urinalysis. *Am J Clin Pathol*. 1986;86:731-737. <https://doi.org/10.1093/ajcp/86.6.731>
10. Jeon CH, Lee AJ, Kim KD. Annual report on external quality assessment scheme for urinalysis and faecal occult blood testing in Korea (2014). *J Lab Med Qual Assur*. 2015;37:179-189. <https://doi.org/10.15263/jlmqa.2015.37.4.179>
11. Delanghe JR, Speeckaert MM. Preanalytics in urinalysis. *Clin Biochem*. 2016;49:1346-1350. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.10.016>
12. Lee AJ, Park CG, Bae YC, Jeon CH. Quality improvement of urinalysis results based on automatic sediment urinalysis and urine strip results. *J Lab Med Qual Assur*. 2017;39:154-161. <https://doi.org/10.15263/jlmqa.2017.39.4.154>
13. Lamchiaghchase P, Preechaborisutkul K, Lomsomboon P, Srisuchart P, Tantinitini P, Khan-u-Ra N, et al. Urine sediment examination: a comparison between the manual method and the iQ200 automated urine microscopy analyzer. *Clin Chim Acta*. 2005;358:167-174. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.02.021>
14. Kim KD, Koo SH, Kim EC, Kim JM, Kim CH, Kim JQ, et al. Annual report on external quality assessment in urinalysis in Korea (1998). *J Clin Pathol Qual Control*. 1999;21:81-93.
15. Kim JQ, Kim DC, Jo SS. The present situation of quality assurance of urinalysis including urinary sediment analysis based on Korean external quality assurance survey and its prospective. *J Clin Pathol Qual Control*. 2000;22:265-270.
16. Chien TI, Kao JT, Liu HL, Lin PC, Hong JS, Hsieh HP, et al. Urine sediment examination: a comparison of automated urinalysis systems and manual microscopy. *Clin Chim Acta*. 2007;384:28-34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.05.012>
17. Bakan E, Ozturk N, Baygatalp NK, Polat E, Akpınar K, Dorman E, et al. Comparison of Cobas 6500 and Iris IQ200 fully-automated urine analyzers to manual urine microscopy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26:365-375. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.040>
18. Bakan E, Bayraktutan Z, Baygatalp NK, Gul MA, Umudum FZ, Bakan N. Evaluation of the analytical performances of Cobas 6500 and Sysmex UN series automated urinalysis systems with manual microscopic particle counting. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28:020712. <https://doi.org/10.11613/BM.2018.020712>
19. Lee W, Ha JS, Ryoo NH. Comparison of the automated cobas u701 urine microscopy and UF-1000i flow cytometry systems and manual microscopy in the examination of urine sediments. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:663-671. <https://doi.org/10.1002/jcla.21919>
20. Yalcinkaya E, Erman H, Kirac E, Serifoglu A, Aksoy A, Isman FK, et al. Comparative performance analysis of Urised 3 and DIRUI FUS-200 automated urine sediment analyzers and manual microscopic method. *Medeni Med J*. 2019;34:244-251. <https://doi.org/10.5222/mmj.2019.23169>
21. Kim KD, Koo SH, Kim EC, Kim JM, Kim JH, Kim JQ, et al. Annual report on external quality assessment in urinalysis in Korea (2008). *J Lab Med Qual Assur*. 2009;31:73-98.
22. Lee HJ, Park C, Seo MY. Study on the difference of urine sediment preparation for microscopic examination. *Korean J Clin Lab Sci*. 2017;49:366-373. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2017.49.4.366>
23. Choi H, Yang D, Kwon SJ, Kang PR, Park H, Kim T, et al. Comparison of IRIS Iq200, UF-1000i, and Cobas u701 module automated urine sediment analyzers. *Lab Med Online*. 2020;10:283-294. <https://doi.org/10.47429/lmo.2020.10.4.283>
24. Park J, Kim J. Evaluation of iQ200 automated urine microscopy analyzer. *Korean J Lab Med*. 2008;28:267-273. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2008.28.4.267>
25. Jung JW, Oh AC, Chang YH, Lee JK, Hong YJ. Comparison of YD URiSCAN PluScope urine microscopic analyzer and Sysmex UF-1000i flow cytometry systems. *J Lab Med Qual Assur*. 2018;40:223-229. <https://doi.org/10.15263/jlmqa.2018.40.4.223>
26. Shayanfar N, Tobler U, von Eckardstein A, Bestmann L. Automated urinalysis: first experiences and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1251-1256. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.503> Erratum in: *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1570.
27. Pak SI, Oh TH. Statistical test of agreement between measurements in method-comparison study. *J Vet Clin*. 2011;28:108-112.

28. Kim CH, Chung CK, Hong HS, Kim EH, Kim MJ, Park BJ. Validation of a simple computerized tool for measuring spinal and pelvic parameters. *J Neurosurg Spine*. 2012;16:154-162. <https://doi.org/10.3171/2011.10.SPINE11367>
29. Johnsson ÅA, Fagman E, Vikgren J, Fisichella VA, Boijesen M, Flinck A, et al. Pulmonary nodule size evaluation with chest tomosynthesis. *Radiology*. 2012;265:273-282. <https://doi.org/10.1148/radiol.12111459>
30. Bartlett JW, Frost C. Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:466-475. <https://doi.org/10.1002/uog.5256>
31. Jung CL, Kim SG, Moon HW, Lee MA, Chung WS. Evaluation and establishment of reference range of automated urine cell analyzer UF-100. *J Lab Med Qual Assur*. 2008;30:209-215.