

진단검사의학의 기원과 역사

Origins and History of Laboratory Medicine

이현지^{1,*} · 오승환^{2,*} · 장철훈¹

Hyun-Ji Lee, M.D.^{1,*}, Seung-Hwan Oh, M.D.^{2,*}, Chulhun L. Chang, M.D.¹

양산부산대학교병원 진단검사의학과¹, 인제대학교 의과대학 진단검사의학교실²

Department of Laboratory Medicine¹, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan;

Department of Laboratory Medicine², Inje University College of Medicine, Medicine, Busan, Korea

Medical diagnostics plays a significant role in clinical decisions. The first medical laboratory test to be developed was urine analysis, in which urine properties were analyzed for diagnosis. Urine analysis has been long used as a routine laboratory test that was improved with the development of sampling and test methods. As the field of hematology progressed with the invention of the microscope, blood tests were developed. Demands for tests based on clinical chemistry have existed since the 17th century, and research using patient blood began in the 18th century. In the 20th century, with the development of the spectrophotometer, chemical analyses were performed for diagnostic purposes. With the appearance of cholera outbreaks, the identification of microorganisms was necessary for patient diagnosis, and the development of specific test methods contributed to microorganism detection in the laboratory. Blood transfusion, which started with blood collection in the 15th century, is currently used as a therapeutic method in medicine. Moreover, once the hypothesis of acquired immunity was proven in the 18th century, various methods for measuring immunity were developed. Molecular diagnosis, which was established during the 20th century after the presentation of Mendel's Genetic Laws in the 19th century, developed rapidly and became the predominant field in medical laboratory diagnostics. Thus, medical laboratory technology became an academic field, with foundations based on basic sciences. Modern medicine will further progress thanks to medical advancements, leading to an extension of average human lifespan up to 100 years. Laboratory medicine will provide significant support for this development.

Key Words: Laboratory medicine, History, Urine, Microbiology, Hematology, Clinical chemistry, Molecular diagnostics

서론

진단검사의학은 의학적 의사결정에 영향을 미치는 중요한 체외 검사를 시행하는 근거중심의학에 기반을 둔 학문이다. 한 보고에 따르면 진단검사의학의 체외검사에 소요되는 비용이 전체 의료비의 5% 미만이지만, 그 검사 결과는 전체 의료비의 70%의 사용을

좌우한다고 한다[1]. 그만큼 진단검사의학이 현대의 의료에서 차지하는 비중이 크다고 할 수 있다. 하지만 진단검사의학을 위한 검사가 병원 내에 정착한 것은 19세기 존스홉킨스 병원과 영국의 Guys Hospital을 시작으로 불과 200년 남짓 되었다[2, 3]. 또한 19세기 말 최초의 진단검사의학 교과서라 할 수 있는 “A Manual of Clinical Diagnosis” (Friedrich von Müller)가 출판되어 현재의 진단검사의학 기본 교과서인 “Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods”로 이어지고 있어[4], 이때부터 진단검사의학이 의학의 한 분야로서 인정되었다고 생각된다. 이러한 진단검사의학이 의학의 한 학문으로 발전하기까지 과학의 많은 분야들의 발전이 그 토대가 되었다. 과학의 각 분야에서 발견된 여러 기술들이 의학적인 유용성을 가지게 되면서 진단검사의학의 한 분야로 환자의 진료 및 치료에 사용되었다.

본 종설에서는 진단검사의학이 의학의 한 분야로 자리잡기 이전에 의학에서 환자의 진단 및 치료에서 검사가 사용되었던 역사를 살펴보고자 한다. 본 종설은 편집인의 허락을 얻어 진단검사의학의 역사를 기술한 각종 참고 문헌을 바탕으로 “부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실 50년사” 책자에 정리한 ‘세계 진단검

Corresponding author: Chulhun L. Chang

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, 20 Geumo-ro, Yangsan 50612, Korea

Tel: +82-55-360-1887, Fax: +82-55-360-1880, E-mail: cchl@pusan.ac.kr

*These authors contributed equally to this study.

Received: June 28, 2016

Revision received: August 3, 2016

Accepted: August 4, 2016

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2017, Laboratory Medicine Online

© 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.

사의학의 역사' 부분을 재정리한 것임을 밝혀 둔다.

체외검사의 역사

1. 소변검사

가장 먼저 체외검사로써 의미를 가지게 된 것은 소변검사였다. 고대의 의사는 환자에게 침습적 시술을 시행할 수가 없었기 때문에 소변을 포함한 자연스럽게 흘러나온 체액이 연구 대상이 되었다[5]. 그 중에서도 쉽게 채취할 수 있는 소변은 의사와 학자들의 주요한 분석 대상물이었다. 기원전 4000년경 사마리아인들과 바베리안들은 환자의 진단에 소변을 이용하였다. 이집트인들은 임신 여성의 소변으로 씨앗을 틔웠으며, 힌두인들은 임신한 여성의 소변은 달달한 맛이 있어 소변을 땅에 뿌리면 개미가 모여든다고 하였다[5]. 기원전 400년경 Hippocrates (460-370 BC)는 만성 신장 질환 환자들의 소변에는 거품이 있다고 하였다[2]. 이후 Galen (129-200)은 소변은 혈액이 여과된 것으로 소변이 질병의 종류와 위치를 알려줄 수 있다고 밝혔다[5]. 800년경에는 Theophilus Protospatharius가 소변을 이용한 화학 검사에 대해서 기술하고 또 신장질환 환자의 소변을 끓이면 뿌옇게 됨을 언급한 논문을 발표하였다[4, 5].

또한, 11세기부터 소변검사를 위해서는 소변을 정확히 채취하는 것이 필요하다고 인식되기 시작하여 아침 첫 소변이 중요하다는 것과 24시간 수집하는 소변은 차광이 필요하다는 것이 알려졌다[5]. 이 시기에 Gilles de Corbeil (1140-12??)이 고안한 matula라고 불리는 방광 모양의 유리관으로 소변의 색 변화와 요침사를 분석하였다. 이후 Urine wheel이라는 장치가 개발되었고 이는 현대의 dipstick과 비슷한 개념으로 소변의 변색을 보는 것이었다. 이어서 소변검사는 환자 진단을 위한 검사로 자리를 잡게 되었다[2, 5].

17세기 후반부터 현미경을 통한 소변검사가 활발히 이루어졌다[4]. 18세기 후반의 J. W. Tichy는 현미경을 이용한 요침사 분석에 대한 연구를 하였다[2, 4]. 1827년 Richard Bright (1789-1858)는 부종 환자의 소변에서 알부민이 존재하는 것을 “Reports of Medical Cases”에 발표하였다[3]. Bright는 환자의 해부학적 검사 결과와 화학 검사의 이상 수치들이 질병의 상태와 관계가 있다고 생각하였지만 이 이론이 받아들여지기까지 오랜 시간이 걸렸다. 이후 20세기 초반에는 병원 내 검사실에서 소변검사가 정규검사가 되었다[5].

2. 진단혈액학

현미경은 진단검사의학의 발전에도 한 획을 긋는 발명물이다[2, 4]. 현미경은 1590년에 Hans Lippershey (1570-1619) 또는 Zacharias Jansen (1585-1632)에 의해 발명되었다는 주장과 Galileo Galilei (1564-1642)가 1609년에 발명했다는 주장이 있으며[6, 7], 17세기 후반에 이르러 오늘날과 비슷한 현미경의 형태를 갖춘 현미경으로

발전하였다[4, 5]. Marcello Malpighi (1628-1694)가 1661년에서 1665년 사이에 혈액 내에 세포 성분이 있다는 것을 밝힌 것도 현미경의 발전 덕분이었다[2, 4]. 뒤를 이어 William Hewson (1739-1774)은 혈액 내 세포 성분을 제외하면 응고 물질이 존재한다는 것을 증명하였다[2, 4]. Gabriel Andral (1797-1876)은 “Pathological Hematology”라는 저서에서 건강인과 환자들에서 시행한 육안검사, 현미경검사, 혈액화학 검사 결과를 저술하여, 빈혈 환자에서는 적혈구량이 감소되어 있고, 알부민뇨 환자의 혈액 내에는 알부민이 감소하고, 피브린, 적혈구, 수분들의 혈액 내 농도가 다르도 기술하였다[3, 5]. 그의 업적들은 Louis Denis Gavarret (1809-1890)이 더욱 발전시켜 질병 별로 혈액 내 성분들이 변화한다고 하였다[3].

3. 임상화학

17세기에 이르러 임상화학검사에 대한 필요성이 대두되었다. John Locke (1632-1702)는 혈액에 대해 화학검사를 해야 한다고 주장하였다[3]. 이에 Robert Boyle (1627-1691)은 혈액을 이용한 화학 연구를 하여 혈액 내의 나트륨을 최초로 증명하였고, 이 외에도 많은 연구들을 하였지만 의사가 아니었기 때문에 환자의 혈액을 이용할 수 없어서 건강인의 혈액 검사를 시행하였다[3]. 18세기에 Boyle의 연구결과들을 환자에게서 증명한 의사는 Browne Langrish (?-1759)로, “New practice of physics”라는 책에서 환자 혈액을 이용한 화학검사에 대해 기술하였다[3]. Mathew Dobson (1735-1784)은 당뇨병 환자의 혈액에서 당을 검출하였다[2, 3]. Claude Bernard (1813-1878)는 이를 더 발전시켜 혈액 내 당과 연관된 물질들에 관하여 연구하였다[3]. 1854년 Jules Dubosq (1817-1886)는 색도계(colorimeter)를 발명하였고[7], 이를 이용하여 1885년과 1889년에 Liebermann과 Burchard가 콜레스테롤을 측정할 수 있게 되었고, 1886년에 Max Jaffe (1841-1911)가 크레아티닌을 측정할 수 있었다[3]. 19세기 후반에 spectrophotometer가 발명되어 Felix Hoppe-Seyler (1824-1895)가 oxyhemoglobin과 methemoglobin을 발견하였다[3]. 1900년경 Almoth Wright (1861-1947)가 1845년 발명된 피하주사침을 장티푸스 환자의 혈액 배양을 위해 사용하면서 정맥 채혈이 임상에 적용되었다[3, 7]. 정맥 채혈이 활성화되고 많은 종류의 화학검사가 가능하게 되면서[3], 임상자들은 환자를 진단하기 위해 검사를 하고자 하였고, 한 번에 많은 검사를 빠른 시간 안에 시행하기를 원하였다[5]. 그러나 이 시대의 화학검사는 요산 하나를 측정하기 위해 검체가 20-25 mL이 필요했으며 정량이 아닌 정성검사였다[3]. 1941년 개발된 Beckman사의 분광광도계는 화학 분석과정을 실제 임상에서 적용 가능하도록 간단하고 신속하게 바꾸어 놓았다[7]. 이후 여러 형태로 개선된 분광광도계는 자동화 기기에 접목되어 오늘날 검체 검사 분석의 근간을 이루고 있다[7].

4. 임상미생물

임상미생물 분야의 발전은 미생물의 발견에서 시작되었다. 1676년 Antony Leeuwenhoek (1632-1723)는 자신이 제작한 단안현미경을 통하여 미생물의 형태를 관찰하였다[2]. Robert Hooke (1635-1703)가 복합렌즈를 사용한 현미경으로 Leeuwenhoek의 발견을 재확인하였다[8]. 1831년 영국에서 첫 번째 콜레라 유행은 William O'Shaughnessy (1673-1744)가 정상인과 콜레라 환자의 혈액 수분 함량이 다르고 탈수 증상이 심한 환자에서는 요독증이 존재함을 밝히는 기회를 제공하였고[3], 1854년 런던에서의 콜레라 대유행은 John Snow (1813-1858)가 공공위생과 역학을 발전시키는 계기가 되었다[4]. Snow의 업적은 이후 1860-1870년대에 Louis Pasteur (1822-1895)와 Robert Koch (1843-1910)가 미생물을 발견하고 이에 대한 연구를 발전시키는 원동력이 되었다[2]. Pasteur는 1861년 버터 발효를 통해 호기성세균과 혐기성세균을 소개하였고, 와인으로부터 식초를 만들기 위해서는 아세트박테의 박피가 필요함을 밝혀 이는 저온살균법(Pasteurization)의 기초가 되었고, 몇 세대에 걸쳐 계대배양하면서 약독화시킨 세균이 면역력을 갖게 한다는 것을 이용하여 1881년에는 탄저균 백신을 통해 양과 소의 사망률을 줄이는 데 기여하였다[2]. 동시대의 Koch는 탄저균의 포자형성과 일생에 대해 1876년에 보고한 것을 시작으로 1887년에는 탄저균의 순수배양법, 1882년에는 결핵균을 발견하였다. 이어서 1883년에는 콜레라균을 발견하고 음료수, 음식, 옷 등으로 전염된다는 것을 밝혔다. 또한 1893년에는 여과를 통해 수인성 감염을 예방할 수 있다고 밝혔다. 또한 Koch는 고형배지와 순수배양 등에 대한 업적이 있다. 두 세균학자의 업적으로 모래 여과법을 이용하여 장티푸스를 예방하고, 영아 사망률을 줄이고, 수술 과정에 소독이 도입되어 수술 후 사망률을 크게 줄일 수 있었다[2]. 또한 현재 임상미생물의 근간이 되는 그람염색, 배양 검사법 등의 기술이 이 시대에 시작되었는데, 1884년 Christian Gram (1853-1935)이 그람염색을 개발하였고 이후 Hucker와 Kopeloff 등에 의해 발전하였다. 1896년에 Geroges Widal (1862-1929)이 Widal test를 개발하였다[2].

5. 수혈의학

수혈의학은 히포크라테스의 4 체액설에서부터 시작되었다고 생각하면 지나치게 멀리 나간 것일 수는 있다. 그러나 4 체액설의 영향을 받은 Galen [2]이 광견병을 치료하기 위해서는 개나 족제비의 혈액을 섭취해야 한다고 하였으며, 인간의 건강을 유지하기 위해서는 혈액을 마셔야 한다는 생각은 다양한 문화권이나 종교에서 유지되었다. 이 시기의 수혈의 개념은 혈관 내에 혈액을 주입한 것이 아니고, 혈액을 섭취한 것이었다[9].

영국의사인 William Harvey (1578-1657)는 혈액이 혈관 내를 한 방향으로 흐른다고 혈액의 전신순환을 처음으로 기술하였다[2].

실제 사람간 수혈을 시행한 기록은 없지만, Andreas Libavious (155-1616)는 두 사람의 동맥을 은색관으로 연결하여 수혈한다는 이론을 기술하였다[9]. Francis Potter (1594-1678)는 두 사람의 정맥을 관으로 연결한다는 수혈의 이론을 정립하였다[9]. Francesco Folli (1624-1685)는 Harvey의 영향을 받아 환자의 정맥에 금 또는 은의 관을 꽂고 염소의 동맥으로 연결하여 수혈을 할 수 있다고 기술하였다[9]. Richard Lower (1631-1691)에 의해 동물과 동물 간의 직접 수혈이 시도되어 수혈에 관한 연구도 시작되었다[2]. Jean Denis는 1667년에 양의 피를 15세 남자에게 수혈하였다[9].

James Blundell (1790-1877)은 산과 의사로서 사람과 사람 간의 수혈을 처음 시도하여, 현대 수혈의학의 아버지라 여겨진다[10]. 사람의 혈액 수혈은 두통, 열, 갈색뇨 등의 수혈 부작용을 일으킨 것으로 기록되어 있다. 그러나 Blundell은 사람의 혈액을 수혈하는 것이 출혈 환자의 유일한 치료법이라 여겼고 수혈 시술 과정을 연구하여 이는 오늘날 수혈 시술의 근간이 되었다[10]. 1897년에 A. E. Wright가 다양한 종류의 항응고제를 개발하고, 1900년에 Karl Landsteiner가 ABO 혈액형을 발견함으로써 현대의 수혈이 시작되었다[10, 11].

6. 면역

기원전 430년경 Thucydides는 전염병을 앓고 회복한 사람들은 면역을 획득하였다고 하였다. 1000년경 중국인들은 천연두를 앓고 회복되는 과정에서 상처에 가피가 생김으로 면역을 획득하는 것을 판단하였다[12]. 15세기에는 천연두를 앓은 사람의 가피를 피부에 주입하여 천연두를 치료하려는 시도가 있었으나, 환자가 죽거나 거의 죽을뻔하였다. Benjamin Jesty가 1774년에 천연두와 유사한 우두를 이용한 천연두 면역능력 획득을 위한 안전한 방법이 시도되었다[12]. 영국의 Edward Jenner (1749-1823)는 현대의 우두법을 연구하였고[12], 우두법에 공헌한 공로를 영국의회가 1802년에 인정하였다[13]. Pasteur는 약독화시킨 세균을 이용한 백신을 생산하였다[2]. 1890년 Emil von Behring (1854-1917)은 디프테리아 항독소를 발견하였고, humoral theory of immunity를 주장하였다. 1891년 Koch는 지연성 피부과민반응을 증명하였다. John Marrack (1886-1976)은 항원 항체 결합 가설을 제시하였다[12]. 1958년 Jean Dausset은 혈청 내에 다른 사람의 백혈구와 반응하는 물질이 존재한다고 하였다. 이후 이 물질은 major histocompatibility complex (MHC)라고 명명되고 백혈구에 존재하는 것은 human leukocyte antigen (HLA)이라고 명명되었다[12, 14]. 면역측정방법은 1959년 Solomon Berson과 Rosalyn S. Yalow가 인슐린 측정을 위한 1세대 면역분석법을 시작으로 발전하였다[15]. 인슐린 치료를 한 개체에서 인슐린 항체를 분리하여 기질로 사용한 방사면역측정법(radioimmunoassay)이었다. 1975년 Kohler와 Milestein은 항원에 노출시킨 쥐의 비

장에서 항체를 생성하는 B 림프구와 myeloma cell을 결합하는 데 성공하였다. 이를 통해 비경쟁면역측정법이 발전하였다[15].

7. 유전학의 발전에 따른 분자유전, 세포유전

유전학의 발전은 기원전 5000년경부터 2000년경 사이 아시리아 인들과 바빌로니아인들이 종려나무의 인공수분과정을 통해 나무의 성별이 존재함을 인지하였고, 기원전 6-4세기의 그리스인들이 선천성 기형의 유전적 영향에 대해 논의하면서부터 시작되었다고 할 수 있을 것이다[5].

이후 1752년 Pierre Louis Maupertuis (1698-1759)가 한 집안의 4 세대에 걸쳐 유전되는 유전질환을 기술한 것을 시작으로 Matthias Schleiden (1804-1881)과 Theodor Schwann (1810-1882)은 세포가 생명의 기초임을 밝혔고, 1859년에는 Charles Darwin (1809-1882)이 “종의 기원”을 발표하였다[5]. Gregor Mendel (1822-1884)은 유전 성향이 세대에 걸쳐 유전되는 것에 대한 실험을 하여 그 결과 멘델의 유전법칙을 1865년에 발표하였다[5, 16]. 그러나 당시의 과학계는 그의 연구에 관심을 보이지 않았다[16].

20세기에 이르러 유럽의 과학자인 Carl Correns (1864-1933)와 Erich von Tschermak (1871-1962)가 Mendel의 발견을 다시 주목하여 현대 유전학이 시작되었다[15]. 이후 Thomas Morgan (1866-1945)이 1910년에 초파리에서 흰색 눈이 성염색체연관 유전양상을 보이는 돌연변이임을 발견하였다[5, 16]. 이보다 앞선 1869년 스위스의 화학자인 Friedrich Meischer (1844-1895)는 DNA를 처음 발견했다[15]. DNA는 처음에는 주목을 받지 못하다가 Mendel 이후 유전의 기초가 세워지면서 주목을 받게 되었다. 수많은 과학자들이 유전에 관해 조금씩 연구를 하기 시작하여 학문이 발전하기 시작했다. 1950년 Erwin Chargaff (1905-2002)는 DNA를 구성하는 아데닌과 티민, 구아닌과 시토신은 항상 같은 양으로 존재한다는 염기동량설을 증명했다[2, 5]. Linus Pauling (1901-1994)은 화학결합론의 기초를 구축한 공로로 1954년에 노벨화학상을 받은 화학자로 1948년에 DNA가 삼중나선구조라고 가정하였다[5, 16]. 그러나 James Watson (1928-)과 Francis Crick (1916-2004)은 Pauling의 가설은 유전을 설명하기에 부족하다고 생각하고 DNA 구조를 밝히는 연구를 하였다[16]. 동시대의 Frederick Wilkins (1916-2004)와 Rosalind Franklin (1920-1958)은 X-선 결정학연구를 하고 있었다[15]. Wilkins와 Franklin이 찍은 DNA 구조 사진을 보면서 Watson은 DNA가 이중 나선 구조일거라고 생각하게 되어 염기동량설도 만족하는 DNA 이중 나선 모형을 완성하였다[16]. 이는 세포가 분열하는 과정은 두 가닥의 DNA가 서로 상보적으로 결합되어 있어 구조의 변화 없이 복제가 가능하여 유전정보가 전달되는 것을 증명한 중요한 업적으로 1953년 4월 Nature에 논문을 발표하였다. 이 업적은 향후 분자 진단학이 발전하는 밑거름이 되었으며 Watson,

Crick 그리고 Wilkins는 각각 1962년에 노벨 생리학, 노벨 의학상을 받았고 Franklin은 이미 세상을 떠나 노벨상은 생존하고 있는 사람에게만 주는 원칙에 의해 상을 받지 못하였다[16]. 이후 분자진단기법의 발달은 1990년대 이후 검사실의 가장 큰 변화를 이끌었다. 1976년 분리된 Taq 중합효소와 1985년 고안된 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 핵산증폭방법의 개발은 많은 시간과 노력이 필요한 분자생물학 실험을 획기적으로 개선시켰으며, 1988년 상용화된 PCR 장비인 PCR-1000 Thermal cycler (Cetus, Perkin-Elmer)의 등장 이후, 핵산증폭방법을 이용한 분자진단 검사항목이 폭발적으로 늘어났으며, PCR 기법은 이후로도 중합효소의 개선, real-time PCR의 개발, digital PCR의 개발 등으로 이어져 많은 검사법이 과학분야에서 개발 이후 검사실 내로 속속히 도입되었다[14, 16].

결 어

인간은 태초부터 자신에게 관심이 있었으나 그 당시의 문화나 종교, 정책들이 허용하는 범위 내에서 인체를 탐구하였다. 인체를 비롯한 산업혁명을 계기로 과학이 급속도로 발전하며 인체를 탐구하는 범위가 늘어났다. 그 결과 진단검사의학의 근간을 이루는 임상화학, 진단혈액, 임상미생물, 수혈의학, 분자유전, 그리고 세포유전 등의 분야들이 더 넓고 깊게 발전하였다. 진단검사의학은 근간을 이루는 기초의학의 발전을 토대로 하나의 학문이 되었고 많은 발전이 있었다. Table 1에서 진단검사의학의 주요 사건들을 요약하였다. 인간 수명 100세를 앞둔 현 시대에 현대의학은 더욱 더 발전할 것이다. 그 발전의 길에 진단검사의학이 든든한 버팀목이 될 것이라 생각한다.

요 약

진단검사의학은 의학적 의사결정에 중요한 역할을 한다. 가장 먼저 사용된 검사는 소변검사로 환자의 진단에 소변의 양상을 이용하여 진단하였고, 이후 채취방법 및 검사법의 발전으로 20세기부터 검사실에서 정구검사로 사용되었다. 현미경의 발명으로 혈액학이 발전하여 혈액 내 성분의 검사들이 시행되었다. 17세기부터 임상화학검사의 요구가 있어왔고, 18세기부터는 환자 혈액을 이용한 화학검사에 대한 연구가 시작되어 20세기에는 분광광도계의 발전으로 의학에서 사용하기 쉬운 검사법으로 화학검사가 시행되었다. 콜레라의 대유행 이후 많은 환자의 진단에 필요한 미생물 발견 및 검사법의 발전으로 검사실에서 미생물을 검출하는 데 기여하였다. 수혈의학은 혈액을 섭취하는 데서 시작하여 15세기 수혈이 시작되어 현재에는 의학의 치료요법 중 하나로 자리잡았다. 먼

Table 1. History of laboratory medicine

Year	Event	Diagnostic fields	
4000 BCE	Egyptians, Pregnancy diagnosed using urine to germinate seed	Urinalysis	
460-355 BCE	Hippocrates, Urine bubbles in patients with kidney diseases		
129-200 AD	Galen, Urine is a filtrate of blood		
800	Theophilus Protospatharius, First treatise on urine test		
1661-1665	Marcello Malpighi, Recognition of the cellular components of blood by microscopy	Hematology	
18th century	William Hewson, Discovered the presence of a coagulable substance in blood		
18th century	J.W. Tichy, Microscopic analysis of urine sediment		
1827	Richard Bright, Albumin in the urine of patients with edema		
1831	First cholera outbreak in UK William O'Shaughnessy, Blood of dehydrated patients contained less water than normal	Microbiology	
1843	Gabriel Andral, Published Pathological Hematology		
1854	John Snow, Advanced public hygiene and epidemiology after cholera outbreak Jules Dobpsq, Designed the colorimeter		
1859	Charles Darwin, The Origin of Species		
1866	Gregor Mendel, Discovered the inheritance of "factors" in pea plants		
1881	Pasteur, Produced a vaccine against anthrax		
1882	Robert Koch, Discovered Tuberculosis		
1883	Robert Koch, Discovered the tubercle bacillus		
1884	Robert Koch, Formulated the Koch's law		
1886	Max Jaffe, Quantitated creatinine using the alkaline picrate method		
1890	Behring, Discovered the antitoxin of diphtheria		
1891	Robert Koch, Discovered cutaneous (delayed-type) hypersensitivity		
1893	T.W. Richards, Invented the nephelometer		
1895	Franz Ziehl and Friedrich Neelsen, Modified the acid-fast staining process for the diagnosis of tuberculosis William Röntgen, Discovered X-rays.		
1896	Ferdinand Widal, Developed agglutination test for typhoid bacillus		
1900	K. Lansteiner, Discovered the ABO groups	Clinical Chemistry	
1905	H.J. Bechtold, Discovered immunodiffusion		
1908	Todd and Sanford, First edition of <i>Clinical Diagnosis by Laboratory Methods</i>		
1910	Thomas Hunt Morgan, Discovered the sex-linked inheritance of the first mutation in the fruit fly, <i>Drosophila</i>		
1920-1939	Tests for serum phosphorus (1920), serum magnesium (1921), protein electrophoresis (1926), erythrocyte sedimentation rate (1929), alkaline phosphatase (1930), lipase (1932), amylase and acid phosphatase (1938), and ammonia (1939)		
1941	Beckman, Commercialized DU spectrophotometers		
1946	Becton Dickinson Co., Commercialized Vacutainer®, evacuated serum collection tubes		
1950	Development of radioimmunoassay		
1952	Development of immunoelectrophoresis		
1953	Francis Crick and James Watson, Discovered the three-dimensional structure of DNA		
1959	Technicon Corp, Commercialized the single channel "Auto-Analyzer", the first clinical laboratory chemical analyzer Solomon Berson and Rosalyn Yalow, Developed the first immunoassay for insulin	Molecular Diagnostics	
1961	Becton Dickinson Co., Commercialized disposable hypodermic syringes and needles		
1969	Development of high-performance liquid chromatography		
1985	Invention of PCR		
1992	Conception of real time PCR		
1996	First application of DNA microarrays		
2001	First draft versions of the human genome sequence		

역회독에 관한 가설이 18세기에 증명이 되면서 발전하여 다양한 면역측정법이 개발되었다. 19세기 멘델의 유전법칙의 발표 이후 20세기부터 발전된 현대 유전학의 기틀 위에 분자진단은 급속도로 발전하여 진단검사의학에서 현재 가장 발전하는 분야가 되었다.

이렇게 진단검사의학은 근간을 이루는 기초의학의 발전을 토대로 하나의 학문이 되었다. 인간 수명 100세를 앞둔 현 시대에 현대의 학은 더욱 더 발전할 것이고, 그 발전의 길목에서 진단검사의학이 중요한 근거를 제시할 것이다.

감사의 글

본 연구는 2016년도 양산부산대학교병원 임상 연구비의 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996;42:813-6.
2. Berger D. A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 1--Ancient times through the 19th century. *MLO Med Lab Obs* 1999;31:28-30, 32, 34-40.
3. Bolodeoku J, Olukoga A, Donaldson D. Historical perspectives on health. Origins of blood analysis in clinical diagnosis. *J R Soc Promot Health* 1998;118:231-6.
4. Copeland DD. Polishing the crystal ball: emerging trends in contemporary clinical laboratory medicine. *NC Med J* 2007;68:101-8.
5. Robert EM. *Molecular diagnostics: for the clinical laboratorian*. 2nd ed. Totowa: Humana Press, 2005:3-10.
6. Helden AV, Dupré S, Gent RV, Zuidervaart H. The origins of the telescope. *Amsterdam: KNAW Press*, 2010:32-43.
7. Bolodeoku J, Olukoga AO, Donaldson D. Laboratory instrumentation in clinical biochemistry: an historical perspective. *J R Soc Med* 1997; 90:570-7.
8. Cho MJ, Choi IH, et al. *Medical microbiology*. 5th ed. Seoul: Elsevier

Korea LLC, 2007:5.

9. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century – Part 1. *Transfus Med* 2012;22:308-14.
10. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century – Part 2. *Transfus Med* 2012;22:372-6.
11. Berger D. A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 2--Laboratory science and professional certification in the 20th century. *MLO Med Lab Obs* 1999;31:32-4, 36, 38.
12. Turgeon ML. *Immunology and serology in laboratory medicine*. 14th ed. China: Mosby Inc. and Elsevier Inc, 2008:1-2.
13. Hammarsten JF, Tattersall W, Hammarsten JE. Who discovered smallpox vaccination? Edward Jenner or Benjamin Jesty? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1979;90:44-55.
14. Hakim G. What is on the molecular diagnostics horizon? Part 5b--a brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. *MLO Med Lab Obs* 2008;40:18-20, 22-4, 26-8.
15. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 2006;369:119-24.
16. Bersch C. A brief history medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory Part 5a- the foundation of molecular science and genetics. *MLO Med Lab Obs* 2006;38:16-8, 21-2.

Further reading

이은엽, 장철훈 등. 부산대학교 의과대학 진단검사의학교실 오십년사. 제1판. 부산: 세리움, 2016:230-46.