혈액원 임상화학 검사의 정도관리

임춘화¹ · 임환섭²

을지대학교병원 진단검사의학과¹, 서울의과학연구소²

Quality Management of Clinical Chemistry Tests in Blood Center

Chunhwa Ihm¹, Hwan Sub Lim²

Department of Laboratory Medicine, Eulji University Hospital¹, Daejeon, Seoul Clinical Laboratories², Yongin, Korea

The main goal of transfusion medicine is safe and appropriate blood transfusion in all situations. To accomplish this, it is essential to have a high level quality management system for the entire process from blood donation to transfusion. Regulations regarding blood management have been adopted and strictly managed in Korea since 2007. Blood center's blood management tasks should establish appropriate quality management systems to ensure the safe supply of blood, as well as the basic resources of personnel, facilities and equipment in accordance with laws and regulations governed by the Ministry of Health and Welfare in Korea. The purpose of this review is to examine the contents and processes for quality control of clinical chemistry tests in Korean blood centers. (Korean J Blood Transfus 2017;28:1-12)

Key words: Quality management, Quality control, Clinical chemistry, Blood banking

서론

혈액은 생명유지를 위한 기본적이고 필수적인 요소이다. 수혈용 혈액은 일반 약제와는 달리, 오직 헌혈에 의해서만 얻을 수 있는 귀중한 자원이기 때문에 소중히 다루어져야 한다. 안전한 수혈이 이루어지기 위해서는 헌혈에서 수혈까지의 전 과정이 표준화된 방법으로 관리되어야 하며, 모든 과정에 대한 전반적인 질관리가 중요하다.¹⁻⁴⁾ 혈액원의 질관리도 일반적인 임상 검사의 품질관리 체계와 동일하지만, 헌혈과 수혈이라는 특수

한 상황에 맞는 내용을 포함해야만 한다. 적절한 헌혈자의 선택과 동의, 헌혈과정과 헌혈 혈액의 운송, 혈액제제의 제조와 보관, 운반 등 일련의 과정에서 수혈혈액의 안전과 효과를 보증할 수 있는 질관리 체계를 갖추어야 한다.^{2,4)}

현재 우리나라의 헌혈과 수혈에 대한 품질관리체계는 혈액관리법, 시행령, 시행규칙과 보건복지부 고시 등을 통하여 법으로 규정되어 있다.⁵⁾ 보건복지부 혈액관리업무 표준관리규정을 토대로 질병관리본부 혈액안전감시팀에서는 혈액관리업무 전반에 대한 현장심사 평가를 실시하

Received on March 29, 2017. Revised on April 12, 2017. Accepted on April 12, 2017

Correspondence to: Hwan Sub Lim

Seoul Clinical Laboratories, 13 Heungdeok 1-ro, Gilheung-gu, Yongin 16954, Korea

Tel: 82-2-330-2130, Fax: 82-2-790-6509, E-mail: capt95@hitel.net

© 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.
Copyright ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

여 적합 평가를 받은 혈액원에 한하여 혈액관리 업무 수행을 하도록 허가해 주고 있다.²⁾ 또한 혈액 제제의 안전성 확보와 품질관리를 위한 심사 평가제도도 실시하고 있다.⁶⁾ 혈액관리법 시행령 제7조의2 제5항의 규정에 의한 보건복지부 고시 제2007-23호 “혈액관리업무 심사평가 규정”을 제정 · 고시하고 2007년부터 혈액원 개설허가를 받은 지 3개월이 경과한 시점부터 매2년마다 정기적인 평가를 실시하고 있다.⁵⁾ 심사평가 항목으로는 혈액원 일반 현황, 품질관리, 헌혈자 보호 등 채혈 과정의 적정성, 혈액검사의 정확성, 혈액제제의 제조, 보존, 공급의 안전성에 관한 사항들이 포함되어 있어 혈액관련 업무 전반에 대한 평가가 이루어지고 있다(혈액관리업무 심사평가 규정, 2012. 6.28. 보건복지부 고시 제2012-86호). 헌혈 혈액의 적격여부를 판단하는 검사에 대한 심사 평가도 같이 이루어지기 때문에 혈액관리법에서 정하는 관련 검사에 대한 내용도 포함되어 있다. 대한적십자사 혈액원이나 노동부 산하의 한마음 혈액원은 혈액원 단독으로 설치 운영되고 있으며, 나머지 혈액원들은 의료기관의 진단검사의학과 소속의 혈액원으로 운영되고 있으며 대부분의 혈액원들은 품질관리를 위하여 진단검사의학재단의 우수검사실 신임인증사업⁷⁾에는 기본적으로 참여하고 있으나, 미국의 CAP (college of American Pathologists) survey⁸⁾와 같은 국외외부심사 평가는 선택적으로 일부 기관에서만 제한적으로 수행하고 있다.

혈액원에서의 헌혈과 수혈이라는 특수성이 강조가 되다 보면 임상 검사에 대한 질관리의 일반적인 원칙에 대한 관심과 노력이 상대적으로 감소할 수도 있어, 본 종설을 통해 한번 더 검토하는 계기를 마련하고자 한다. 특히, 본 종설에서는 혈액관리법에서 규정되어 혈액원에서 실시하도록 되어 있는 임상화학검사의 정도관리 및 관련

실무지침에 대하여 살펴보고자 한다.

헌혈자에 대한 임상화학 검사 항목

헌혈자의 기준은 혈액관리법과 시행규칙에 채혈금지의 범위로 정해져 있다.⁵⁾ 이 중 임상화학 검사와 연관된 내용은 두가지이다. 혈액관리법 시행규칙 제2조의 부적격혈액 및 판정기준에서 간 기능검사인 ALT (alanine aminotransferase) 검사를 시행하고 이의 결과가 65 IU/L 이상인 경우 부적격 처리 되는 기준이 명시되어 있으며 제7조 혈장제제의 총단백 6.0 g/dL 미만인 경우 혈장 채혈을 금지하고 있다. 혈액관리법에서 명시되어 있는 헌혈자용 임상화학검사는 총단백과 ALT뿐이지만 대한적십자사 혈액사업본부에서는 그 외에도 AST (aspartate transaminase), 알부민, 총콜레스테롤, 요소 질소 검사를 추가적으로 실시하고 있다.⁹⁾ 일반 혈액원에서는 헌혈 혈액에 대해 대부분 혈액관리법에 명시된 검사만을 시행하고 있다.

한편, 최근 여러번 헌혈을 하는 헌혈자에 대한 연구들에 의하면 정상 혈색소량을 보이고 헌혈자 기준에 적합할지라도, 혈청 페리틴 농도가 감소한 보고들이 있어, 체내의 철 저장 상태를 알기 위한 지표로서 혈청 페리틴 검사를 추가해야 할 필요성이 제기되고 있다.¹⁰⁾ 특히, 다회 헌혈을 하거나 혈청 페리틴 농도가 감소된 경우에는 헌혈 간격을 늘리거나 헌혈 횟수를 제한하고, 일정 기간 동안 철분제를 복용하도록 권고하는 보고도 있다.^{11,12)}

혈액원에서 시행하는 임상화학검사의 정도관리

정도관리란 검사의 모든 과정에 관여하는 요

소들을 잘 관리하여 오류의 원인을 조기 감지, 예방하고 오류가 검사결과에 미치는 영향의 최소화로 신뢰성 있는 정확하고 정밀한 결과를 만들고자 하는 모든 노력을 말한다.¹³⁾ 검사의 기본적인 질관리 요소로는 인력, 시설과 장비 외에도 검사과정의 운영 및 검사지침서, 결과 보고 및 수행의 증거 등을 포함하고 있다. 즉, 정도관리는 검사실의 수행능력을 객관적 지표로 산출하는 과정이라고 할 수 있다. 이를 근거로 임상 검사실은 정도평가 및 개선을 통해 검사 수행능 향상을 도모하고, 정도 계획을 수립하는 순환구조를 통해 검사실의 종합적 질관리 시스템을 운영해야 한다.

정도관리는 일반적으로 외부정도관리와 내부정도관리로 구분한다. 외부정도관리는 검사실의 정확도를 확인하기 위해 수행하고, 정밀도를 보장하기 위해서는 적절한 내부정도관리 프로그램을 운영해야 한다. 다음에서는 혈액원에서 시행해야 할 정도관리방법과 지침들에 대해 알아보고자 한다.

1. 외부정도관리

외부정도관리는 공인된 기관을 통하여 검사실의 정확도를 간접적으로 확인할 수 있는 방법¹¹⁾으로 국내에서는 대한임상검사정도관리협회,¹⁴⁾ CAP (college of American Pathologists) survey (USA),⁸⁾ AQuAS (Asian Quality Assurance Survey Program),¹⁵⁾ NEQAS (UK)¹⁶⁾ 등의 프로그램과 BioRad사와 같은 시약 제조회사에서 제공하는 상업용 프로그램도 사용되고 있다. 미국은 모든 임상 검사에 대해 1988년 제정된 Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) 법률에 의해 Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)와 같은 의료보험청구기관 등으로부터 규제를 받는다.¹⁷⁾ 미국의 CLIA는 매우 강력한 법률로서 질관리 인증을 받지 못할 경우, 보험 청구를 못하게

되거나 임상검사실 개설이 취소될 수도 있다.¹⁷⁾ 혈액관리업무 심사평가 규정 제10조에서는 심사평가에서 부적합 판정을 받은 혈액원에 대해 개설허가를 취소하거나 일정기간 동안 업무의 정지 또는 위반사항의 시정을 명할 수 있도록 되어 있다. 다만, 미국의 CLIA가 제시하고 있는 개별 검사 등에 대한 기준은 국내 심사평가 규정에서는 제시하고 있지 않으며 혈액원의 전반적인 질관리를 평가하도록 되어 있다.

실제 검사자가 환자 검체와 동일한 방법으로 정도관리검체를 사용하여 동일한 장비에서 검사를 실시하며 이렇게 얻은 검사 결과는 환자 검체와 동일하게 다른 기관과 공유하지 않는 등의 외부정도관리에 대한 일반 원칙은 여러 인증 평가 등을 통해 대부분의 검사실에서 문서화된 것으로 되어있다.^{18,19)} 외부정도관리의 구체적인 수행 방법에 대한 문서화는 검사실 별로 상황에 맞게 사용하면 된다.

외부정도관리결과의 평가방법은 평균과 표준편차를 이용하는 표준편차지수법(standard deviation index, SDI) 또는 영국의 화학검사 정도관리의 평가를 위해 이용하는 선택변이계수(chosen coefficient of variation, CCV)로 계산하는 변동지수점수법(variation index score, VIS)를 사용한다.²⁰⁾ VIS는 각 검사종목별로 정해진 선택변이계수를 활용하는 것으로서 이는 1971년 United Kingdom National Quality Control Scheme에서 만들어진 것이다. 반면 SDI는 전체 참가기관 또는 분류별로 구한 평균에서의 표준편차의 차이를 평가하는 기법으로서 객관적인 평가가 가능한 지표로 거의 모든 검사종목에 적용되고 있는 현실이다.²⁰⁾

$$SDI = (\text{Laboratory Mean} - \text{Consensus group Mean}) / \text{Consensus group standard deviation}$$

SDI의 절대값이 1 이하이면 양호한 결과로 판정하며 절대값이 1보다 커질수록 개별 기관 측정값이 전체 참가기관의 평균과 차이가 많이 난다고 할 수 있다.²⁰⁾

대한임상검사정도관리협회의 임상화학분과 위원회에서는 지난 30여년간 사용해온 VIS 평가 기준을 2016년 말까지만 사용하고 2017년부터는 SDI 방법으로 평가지침을 변경하였다.¹⁴⁾ 이는 VIS에서 사용되는 선택변이계수가 오래 전에 만들어진 것으로서 최신 장비의 정확성 평가에 적합하지 않을 수 있고, 보다 객관적인 표준편차의 차이를 평가하기 위하여 도입하는 것으로 추정된다.

CLIA에서 제공하는 임상화학 검사 종목에 대한 외부정도관리 판정 기준은 각 검사종목별로 정해져 있으며 국내 혈액원에서 사용되는 검사종목들의 허용 범위는 목표값에서 ALT $\pm$ 20%, 알부민 $\pm$ 10%, AST $\pm$ 20%, 총콜레스테롤 $\pm$ 10%, 총단백 $\pm$ 10%, 요소질소 2 mg/dL 또는 9%¹⁹⁾로 사용되고 있다. 다만, 각 항목들이 허용범위 이내일지라도 SDI가 높다면 원인을 검토하도록 되어 있다. 국

가별로 사용하는 외부정도관리프로그램의 허용 범위 기준은 약간의 차이가 있으나 대부분 유사한 허용범위를 제시하고 있다(Table 1).²¹⁾

외부정도관리결과에서 발생할 수 있는 오류의 원인은²²⁾ 사무적 오류, 검사과정의 오류, 분석상의 문제, 검체 취급시의 오류 및 정도관리물질 자체검사의 각 과정에서 일어날 수 있다(Table 2). 검사결과를 입력할 때, 자릿수를 잘못 입력한다든지, 정도관리물질의 번호와 결과를 바꾸어 입력하는 사무적 오차도 발생할 수 있고, 검사과정이나 내부정도관리, 칼리브레이션 등의 분석과 관련된 오류도 발생할 수 있다. 때로는 외부정도관리물질의 보관이나 운송으로 인한 문제가 발생하기도 한다. 각 검사실에서는 오류와 해결방안에 따른 지침을 만들고 수행해야 할 것이다. 외부정도관리결과에서 분석 과정의 오류가 발생했다면, 이는 헌혈자 검사에도 영향이 있을 수 있으므로 이에 대한 평가도 시행해야 할 것이다. 예를 들면, 잘 보관된 검체의 재검사, 문제 발생 전후의 동일한 검체에 대한 검사결과의 검토, 다른 의

Table 1. Allowable requirements for analytical quality by external quality control programs

Measurand	Criteria by CLIA '88	RCPA (Royal College of Pathologists of Australia)		ProBioQual Acceptance Limits (France)	2014 Ricos goal (biologic variation goal)
		Lower goal	Upper goal		
ALT	$\pm$ 20%	$\pm$ 5 U/L, $\leq$ 40 U/L	$\pm$ 12%, >40 U/L	$\pm$ 10%	$\pm$ 27.48%
Protein (total)	$\pm$ 10%	$\pm$ 3.0 g/L, $\leq$ 60 g/L	$\pm$ 5%, >60 g/L	$\pm$ 5%	$\pm$ 3.63%
Albumin	$\pm$ 10%	$\pm$ 2.0 g/L, $\leq$ 33.0 g/L	$\pm$ 6%, >20 g/L	$\pm$ 6%	$\pm$ 4.07%
AST	$\pm$ 20%	$\pm$ 5 U/L, $\leq$ 40 U/L	$\pm$ 12%, >60 U/L	$\pm$ 10%	$\pm$ 16.69%
Cholesterol	$\pm$ 10%	$\pm$ 0.3 mmol/L, $\leq$ 5 mmol/L	$\pm$ 6%, >5 mmol/L	$\pm$ 6%	$\pm$ 9.01%
Urea nitrogen	$\pm$ 2 mg/dL or $\pm$ 9% (greater)	$\pm$ 0.5 mmol/L, $\leq$ 4.0 mmol/L	$\pm$ 12%, >4.0 mmol/L	$\pm$ 12%	$\pm$ 15.5%

Adapted from Westgard website, <https://www.westgard.com/quality-requirements.htm>.

Abbreviations: CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendment; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate transaminase.

Table 2. Evaluation of possible error sources of proficiency test

Type of error	Phase of error	Causes
Specimen handling	Preanalytical	Check the reconstitution of proficiency test as indicated in the kit Instructions Check storage status of proficiency test materials Check the any special instructions performance for proficiency test materials Check the selection of the correct vials for proficiency test materials
Proficiency test material	Preanalytical	Check the status of proficiency test materials such as receiving and storage temperature Check stability limits of proficiency test material
	Postanalytical	Check the peer group of the proficiency test results based on the method reported on the result form
Procedural	Analytical	Check the followed written procedure Check the reagents used according to procedure Check the acceptable range of reagents Check the acceptance of quality control results Check the storage of reagents according manufacturer's instructions
Analytical	Analytical	Check the dilutions Check the acceptability of calibration at the time proficiency testing was performed Check the intended result within the measuring range for the instrument Check the maintenance performance of instruments
Clerical	Postanalytical	Check a review of the past proficiency testing results
	Postanalytical	Compare the result between reported result and the instrument read-out or report Check the correctness of reagent/method/instrument reported on the result form Compare the used measured units between the reported result and the instrument results Check the decimal place correct Compare the reported result and the result recorded on the proficiency testing evaluation report

Adapted from CAP PT exception investigation checklist, http://www.cap.org/apps/docs/proficiency_testing/pt_exception_investigation_checklist.doc.

무기록을 포함한 검사결과의 검토 등을 시행해서 외부정도관리를 통한 검사의 정확도를 보증하는 것이 필요하다.

외부정도관리 결과가 허용범위를 벗어난 경우 원인과 대책에 대한 지침 마련 등에 대해서도 실제로 사용 가능한 구체적 지침이 마련되어 있어야 한다. 이는 재단법인 진단검사의학재단의 “우수검사실신임인증사업” 중 임상화학 심사점검표 문항번호 21.101.120에서도 “평가결과에 대한 분석, 전문의 검토 및 대책 수립, 대책의 적절한 시행여부”에 대하여 점검하도록 평가문항에 대한

지침이 마련되어 있다.¹⁹⁾ “결과를 확인한 날로부터 늦어도 1달 이내에는 원인을 분석하고 대책을 마련한다”와 같은 구체적인 일정이나 실행 가능한 방법을 기술하고 있어 심사원이나 피검 기관의 피심사원도 지문에 따라 수행한 기록을 제시하도록 하고 있다.

외부정도관리 결과가 허용범위를 벗어났을 때, 검토해야 하는 항목들로서는 전달받은 검체 상태, 검체 처리 방법, 지침 준수 여부, 적절한 시약과 정도관리물질의 사용, 장비의 유지관리, 외부 정도관리 실시일의 정도관리 결과 및 환자 결과

검토 기록 등 구체적인 내용을 지침에 기록하고 평가에 사용할 필요가 있다.^{19,23)} 혈액원에서는 대부분 정상 범위의 검체를 검사하기 때문에, 부적격한 헌혈 혈액을 검출하기 위해서는 이상결과의 검체가 포함된 외부정도관리를 통한 주기적인 검사의 정확성 평가가 매우 중요하다.

외부정도관리의 모니터링을 위해서는 단일 결과의 평가보다는 여러 번의 결과와 시간에 따른 추이를 고려한 해석이 필요하다. 모든 값이 허용 범위보다 높거나 낮은 경우는 정확도의 문제일 수 있으므로 칼리브레이션을 고려한다거나, 허용 범위 내에 속할지라도 평균과의 차이가 큰 경우에는 직선성이나 검사과정에서의 변화 등을 원인으로 고려해볼 수 있다.²⁴⁾

전반적인 외부정도관리 결과의 추이 변화를 보다 쉽게 알기 위하여 각 검사종목별로 외부정도관리 회차별 결과 추이 그래프를 작성함으로써 보다 체계적인 변화의 양상을 관찰할 수도 있다.²⁰⁾ 표준화된 점수 즉 % error, z-score 혹은 SDI 등을 Y-축에 놓고 각 회차별 결과를 검사항목별로 표시를 하는 방법이 모든 외부정도관리 참여 결과에 대한 양상을 관찰하는 가장 쉬운 방법이 될 것이다. 예를 들어 어떤 기관에서 특정 항목의 외부정도관리 결과 평가를 위해 SDI를 Y축에 놓고, 각 회차별 결과를 표시하여 그림(Fig. 1)과 같은 그래프로 모니터링할 수 있다. 이 그래프에서 지속적으로 목표값보다 높거나 낮은 점수가 나온다면, 계통적 오차나 칼리브레이션 오차가 있음을 의미하며, 갑작스런 정도관리 결과값의 변화가 관찰된다면 이는 관리번호 변화, 재칼리브레이션(re-calibration) 혹은 장비 자체의 결함이 있음을 의미하는 것으로 추정해 볼 수 있다.²⁴⁾

2. 내부정도관리

외부정도관리가 정확도를 반영한다면, 내부정

도관리는 검사실의 검사 수행에서 발생하는 분석 오차 중에서 부정밀성(imprecision)의 크기를 정도관리물질의 반복 측정과 통계분석을 이용하여 객관적인 지표로 계량화하고 최종적으로는 검사 결과의 정밀성에 대한 문제를 확인하는 것을 목적으로 한다.²⁵⁾ 내부정도관리의 방법은 적절한 내부정도관리물질을 선정하고, 평균과 표준편차로 허용범위를 설정하여 정도관리물질의 측정시기와 빈도를 결정하고 결과에 대한 판정과 수정 조치를 시행하는 것으로 이루어진다.¹⁸⁾

내부정도관리를 위해서는 우선 적절한 정도관리물질을 선정하는 것이 매우 중요하다. 대한임상검사정도관리협회에서 제시한 국내 임상검사 정도관리 가이드라인¹⁸⁾과 미국의 CLIA 지침 C24-A3 정량적 측정법의 통계적 정도관리²⁶⁾의 권고사항에서는 물질의 기질(matrix), 안정성, 농도 설정 여부, 분석 범위, 비용 등을 고려하여 검사실의 사정에 적합한 정도관리물질을 선정하도록 권고하고 있다. 기질의 변화는 시약과 정도관

Fig. 1. Example for monitoring of proficiency test (PT) results using standard deviation index (SDI). —, Mean SDI for each PT event; - - -, Upper and lower limits of SDI; ♦, Corresponds to the result of one challenge; ▲, Refers to unacceptable result.

리물질의 관리번호 변경에 따라 정도관리 결과에 변화를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어 시약의 새로운 관리번호(lot number)와 기존 사용 중인 관리번호를 비교할 때는 정도관리물질과 환자 검체를 함께 사용하여 환자 검사 결과의 일관성이 유지되고 있음을 검증하여야 한다.²⁷⁾ 일반적으로 보관의 편의성과 장기적인 물질의 안정성 때문에 상품화된 정도관리물질의 사용을 권장하며, 상품화된 정도관리물질을 구하기 어려운 경우에는 환자검체를 내부정도관리물질로 사용할 수도 있다. 상품화된 정도관리물질은 동결건조분 말이나 액체상태의 물질이 사용되는데, 환자 유래의 물질과 다른 기질적 차이로 인한 상호전환성(commutability)의 제한점에 유의해야 한다. 계통적 수행능 평가를 위하여 검사장비나 시약제조사와는 다른 독립적인 제조사의 제품을 사용하는 것이 추천된다.²⁴⁾ 또한 최소 1년 이상 동일한 관리번호의 정도관리물질이 공급되어야만 안정적인 조건에서 검사가 이루어질 수 있다.¹⁸⁾ 현혈자 선별 검사를 실시하는 검사실에서는 정상 범위의 검체가 대부분일지라도 이상 결과를 발견할 수 있도록 고농도나 저농도의 정도관리물질을 반드시 포함해야만 이상 결과의 발생과 종류를 검출할 수 있다. 일반적으로는 최소한 2가지 농도 이상의, 임상적으로 중요한 농도를 포함하는 정도관리물질의 선정을 권장한다. 상품화되거나 자체 제작한 정도관리물질을 이용한 내부정도관리는 현혈자의 검체를 분석하기 전에 반드시 시행되어야 하며, 검사 조건이 변경될 수 있는 모든 시약의 교체 후, 장비의 주요 유지 보수 또는 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 주요 부품의 교체 이후에도 수행해야 한다.¹⁹⁾

진단검사의학재단의 우수검사실 신임인증 사업에서 사용 중인 임상화학 심사점검포 문항번호 21.301.180에서는 정도관리물질의 자체 허용범위

설정에 대한 문항이 있다. 해당 문항의 지문에서는 내부정도관리물질의 허용범위는 제품설명서의 범위를 그대로 사용하면 안되고, 최소한 20일 동안, 최적의 동일한 조건에서 반복적으로 측정된 결과의 실제 평균과 표준편차를 구하여 자체 허용범위를 설정해서 사용하도록 설명하고 있다.¹⁹⁾

내부정도관리에 대한 결과 해석은 적절한 규칙을 이용하여 가능하면 위양성과 위음성을 감소시킬 수 있는 방법을 혼합하여 사용하여야 한다. 내부정도관리 해석에 주로 사용되는 방법들은 Levey-Jennings Control Chart와 Westgard multirules technique이 가장 대표적인 방법이라고 할 수 있다.²⁸⁾

Westgard multirules에 사용되는 정도관리 원칙에는 다양한 원칙들이 있다. 이 중에서 가장 중요한 점은 계통적 오차와 우발적 오차를 찾을 수 있는 원칙을 적용하여야 한다. 일반적으로 검사실에서 다양한 Westgard multirules 사용에 다소 소극적이거나 어려워하는 경우를 우수검사실 인증 사업을 통하여 경험한 바 있다. 다양한 원칙을 사용함으로써 실질적인 오류나 불필요한 정도관리를 시행하고 있음으로 착각하고 있는 것으로 추정된다. 그러나 정도관리를 통하여 사전에 잘못 보고될 수 있는 결과를 바로 잡을 수 있음을 인지하여 최소 계통적 오차와 무작위 오차를 찾을 수 있는 원칙 2가지씩은 사용하여야 할 것이다. Westgard multirules 중 1_{2s} 원칙은 더 이상 적용되지 않음을 알 수 있다, 이는 최근 Westgard multirules에 6시그마 원칙이 도입됨에 따라 sigma-scale로의 전환이 이루어지고 있기 때문이다.²⁹⁾ 검사 결과의 신뢰성을 유지함에 있어 필요한 오류 검출율을 유지하며 낮은 위거부율(false rejection)을 유지할 수 있다면 단 하나의 원칙을 사용할 수도 있다. 1_{2s} 원칙은 높은 위거부율을 가지고 있어 일반적으로

적용하기에 어려움이 있으므로 상대적으로 낮은 위거부율을 가진 $1_{2.5s}$, 1_{3s} , $1_{3.5}$ 와 같은 방법을 사용할 것을 추천한다.³⁰⁾ 만약 의학적으로 중요한 오류 검출율을 90% 이상 유지할 수 있다면 단 한 개의 원칙을 사용할 수도 있으며 이는 자동화가 완벽히 이루어지고 정밀성이 높은 임상화학 장비나 진단혈액학 장비에 적용할 수 있을 것이다. 그러나 폐기율을 최소화하거나 원가 절감을 위한 방법으로서 1_{2s} 원칙을 사용하는 것은 지양하여야 한다. 만약 단 한 개의 원칙을 사용하고자 한다면 오류 검출율 90% 이상, 위거부율 5% 미만의 목표를 설정한 후에 적합한 원칙을 적용하는 방법이 타당할 것이다.³⁰⁾ 정도관리업무를 실시함에 있어 계통적 오차와 무작위 오차를 검출할 수 있는 원칙들을 나열하였다(Table 3).³¹⁾ 각 검사실에 적합한 원칙을 선택적으로 선정하여 적용하는 것이 적합할 것으로 생각된다.

사용되는 정도관리물질의 숫자에 따라 적용되는 원칙을 다르게 가져갈 것을 권장하고 있는 추세이다. 그러나 임상화학 관련 검사에서 사용되는 정도관리물질의 수는 보편적으로 정상과 비정상 농도를 가진 2가지를 사용하고 있으므로 이를 참고하여 적합한 원칙을 적용하면 될 것이다. 사용되는 정도관리물질의 수가 2, 4, 8개인 경우, 통상적인 원칙인 $1_{2s}/2_{2s}/R_{4s}/4_s/10_x$ 을 사용할 수 있지만, 정도관리물질의 수가 3 혹은 6개인 경우에는 3의 배수가 적용되는 원칙인 $1_{3s}/2_{of3_{2s}}/R_{4s}/3_{1s}/12_x$ 와 같은 원칙을 사용할 것을 권장하고 있다.³¹⁾ 이

러한 원칙들은 동일한 물질 농도하에서만 적용하는 것이 아니라 물질간, 검사 횟수간에도 적용하여 다시 한번 오류를 찾을 수 있는 기회로 사용될 수 있다.³¹⁾

그 외에 관리번호 변경에 따른 비교 검사, 동일 검사실의 다른 검사기기 간의 비교 평가 등에 대한 내용도 구체적인 지침으로 문서화하고 적절하게 수행되어야 할 것이다. 검사에 사용되는 시약, 정도관리물질 등의 변경이 있는 경우 비교 검사를 실시하고 가능하면 검사실의 조건을 항상 일정하게 유지하는 것이 필요하다. 비교 검사에 사용하는 검체(헌혈자 검체 또는 정도관리물질), 검사 횟수와 허용기준을 기관별로 설정하여 시행하여야 한다. 또한 검사실 내에서 동일 검사 항목에 대해 같은 기종의 다른 장비나 다른 기종의 검사 장비를 사용하는 경우에는 적절한 검증주기를 통해 동일한 헌혈자에 대한 검사실의 결과가 항상 일정하게 유지될 수 있도록 해야 할 것이다. 참고할 수 있는 지침으로는 CLSI EP9-A3: 환자 검체를 이용한 검사법 비교 및 바이어스 추정,³²⁾ CLSI EP26-A: 시약 관리번호 간 변이에 따른 사용자 평가,³³⁾ CLSI EP31 동일 의료기관 내에서 환자 결과의 동등성 검증(CLSI C54-A가 변경됨)³⁴⁾ 등이 있다.

시약 관리번호 변이에 따른 사용자 평가에 대해 CLSI EP26-A에서 지침을 제시하고 있다. 관리번호는 상품의 제조이력을 추적할 수 있게 제조자가 붙인 문자, 숫자 또는 기호로 표지된 것을

Table 3. Type of error and control rule that detects the errors in internal quality control

Type of error	Control rule that detects it
Random error	$1_{2.5s}$, 1_{3s} , $1_{3.5s}$, R_{4s} , $R_{0.05}$, $R_{0.01}$
Systemic error	2_{2s} , 4_{1s} , $2_{of3_{2s}}$, 3_{1s} , 6_x , 8_x , 9_x , 10_x , 12_x , $X_{0.05}$, $X_{0.01}$, $cusum$

Adapted from Westgard website, <https://www.westgard.com/lesson74.htm>.

말하며, 검사 시약, 정도관리물질 또는 보정 물질의 관리번호 변화는 검사결과에도 영향을 주기 때문에 가능한 한, 동일하게 유지하는 것이 필요하다.³⁵⁾ 관리번호의 변경이 있는 경우에는 이에 대한 검증과정이 필요하며, 관리번호 변경의 검증에 대한 실행시기, 허용기준에 대한 정의, 비교검사를 위한 검체의 농도 범위 설정 등을 검사실 별로 설정하여 적용해야 한다. 비교검사를 위해서는 환자 검체나 혼주된 환자 검체의 사용을 권장하며, 경우에 따라서는 정도관리물질도 사용할 수 있다. 비교검사에 사용하는 물질의 농도와 수량은 각 검사실의 상황에 따라 적용해야 하며 임상적으로 중요한 농도를 포함해서 결정해야 한다. CLSI EP26-A에서는 필요한 검체 수 및 거절 기준 정의를 부록의 표에 제시하고 있으므로 이를 참고하면 될 것이다.

대량의 헌혈자 검사를 시행하기 때문에 혈액원의 임상화학검사도 한 대 이상의 장비로 검사를 수행하게 된다. 동일 검사항목을 검사하는 장비 및 방법 간의 검사기기 간의 상관성 검증은 일관된 결과 보고와 양질의 검사결과를 제공하기 위하여 필요하다. 우수검사실 신임인증 사업에서 사용 중인 임상화학 심사점검표 21.301.420에서는 내부정도관리항목 중 동일검사종목에 대하여 서로 다른 방법이나 두 대 이상의 장비로 검사를 시행하는 경우, 검사결과를 비교 평가하는가라는 문항¹⁹⁾이 있다. 여기에서는 매6개월마다 비교평가의 시행을 권장하고 장비간 방법간 일치도에 대한 자체 기준을 마련하도록 하고 있다. 또한 심사점검표 21.620.240에는 두가지 이상의 기기로 검사하는 항목¹⁹⁾의 경우 적어도 연2회 이상 적절한 숫자의 환자 검체로 상관관계를 평가하는가라는 문항이 있고, 매일 최소한 하나의 검체로 시행하는 것을 권장하며, 비교평가는 최소 6개월마다 시행하여야 하고, 정상범위 이하, 정상범위,

정상범위 이상의 농도를 포함하는 검체를 사용하도록 권장하고 있다.

동일 원리와 동일한 시약을 사용하는 장비일 지라도 칼리브레이션의 차이, 시약 관리번호의 차이, 장비 간의 파라미터와 비정밀도의 차이 등으로 결과 불일치가 발생할 수 있다. 검증 주기, 검증 시에 사용하는 검체 수량과 종류, 평가방법 및 허용기준 그리고 검사법 간의 차이에 대한 조치 등이 문서화되고 기록되어야 한다. 동일 의료기관 내에서 환자 결과의 동등성 검증의 비교 평가를 위해서는 CLSI EP9-A3³²⁾과 CLSI EP31³⁴⁾를 사용할 수 있다. 동등성 검증을 위한 프로토콜은 비교할 분석물질과 검사장비 선정, 두가지 농도 이상의 분석물질의 농도 결정, 검체 선택을 위한 필요 농도 또는 활성도 계산, 허용기준의 적절한 수준 선택, 임계차(critical difference) 계산, 검사수행 횟수와 반복 횟수, 거절한계 결정, 비교검사 수행, 임상적 적합성 평가 및 비동등성의 문제해결에 대한 내용으로 구성된다. 동등성 검증을 위한 허용기준은 임상 결과, 임상치의 설문, 생물학적 변이, 공인된 전문가의 권고사항, 인증기구가 설정한 목표에 근거한 내용, 내외부정도관리의 변동계수(coefficient of variation, CV)의 1.5~2배 정도, 통상적인 성능에 근거한 기준 등을 적용할 수 있다. 비교평가에 대한 내용을 종합해보면, 하나의 검체 또는 정도관리물질로 매일 시행한 누적 결과의 평가로 동등성을 입증하고, 검사실의 규모에 따라 검체수는 달라지더라도 최소한 6개월에 한번은 비교 검사를 수행하는 것이 필요하다. 또한 정상범위 이상이나 이하에 대한 농도를 포함하는 검체로 시행하도록 하고, 검사실 사정에 맞는 기준 평가방법과 차별화된 지침을 설정하고 적용해야 한다.

참고치 설정과 검증에 대해서는 우수검사실 신임인증사업의 심사점검표에서도 검사실은 성

별, 나이 등을 고려하여 검증한 참고치를 가지고 있어야 하며, 새로운 검사의 도입, 검사방법의 변경 또는 환자 유형의 변경이 있을 경우, 참고치를 설정하거나 검증¹⁹⁾하도록 하고 있다. 검사실에서의 참고구간의 정의, 설정 및 검증에 대한 추가적인 내용은 CLSI C28-A3 지침³⁶⁾을 참고하면 될 것이다.

결론

혈액관리업무를 담당하는 혈액원에서의 사소한 실수나 오류는 수혈을 받는 환자의 생명과 직결될 수 있기 때문에 정확하고 안전한 관리가 최우선이다. 우리나라는 2004년 혈액안전관리개선종합대책을 발표하고 국가 차원의 혈액 품질관리체계를 발전시켜왔으며 혈액관리업무 심사평가제도를 통해 이를 유지하고 개선하는 노력을 하고 있다. 또한 외부정도관리나 전반적 질관리 프로그램에 적극적으로 참여하여 종합적 질관리를 시행하는 것은 가장 기본적이며 필요한 사항이라고 할 수 있다.

안전한 혈액관리는 건강한 헌혈자의 채혈로부터 시작되며, 부적격 혈액을 찾아낼 수 있는 검사실의 능력과 직결된다. 일관된 검사결과를 산출할 수 있는 환경을 구성하고 이상 결과를 검출할 수 있는 정도관리시스템을 유지, 발전시킬 수 있을 때, 비로소 안전한 혈액을 공급할 수 있는 국가 혈액관리체계가 구축될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이를 유지하기 위한 검사자들의 기본적인 마음자세가 그 무엇보다 더 중요하다고 할 수 있다. 검사자가 실시한 검사 결과에 따라 국민의 건강과 희망이 좌우될 수 있음을 명심하여야 할 것이다.

요약

수혈의학의 최종 목표는 어떠한 경우에도 안전하고 적절한 수혈이 이루어지게 하는 것이다. 이를 달성하기 위하여 헌혈로부터 수혈에 이르기까지 높은 수준의 질관리 체계가 필수적이다. 국내에서는 지난 2007년부터 혈액의 품질관리체계를 법으로 정하여 엄격한 관리를 하고 있다. 혈액관리업무를 담당하는 혈액원은 보건복지부에서 정한 법과 규정에 따라 인력, 시설과 장비의 기본 자원만이 아니라, 혈액의 안전한 공급을 보장할 수 있는 적절한 품질관리시스템을 구축해야 한다. 본 중설에서는 현재 국내의 혈액원에서 실시하고 있는 임상화학검사의 정도관리에 대한 내용과 실제에 대해 고찰하였다.

References

1. Gibbs WN, Britten AFH, World Health Organization. Guidelines for the organization of a blood transfusion service. Geneva: WHO, 1992
2. Han KS, Park KW, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:1-27
3. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 2014:1-38
4. Korea Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmuneducation, 2014:905-28
5. Korea Ministry of Government Legislation. Blood management act. <http://www.law.go.kr/lsSc.do?menuId=0&p1=&subMenu=1&nwYn=1§ion=&tabNo=&query=%ED%98%88%EC%95%A1%EA%B4%80%EB%A6%AC%EB%B>

- 2%95#undefined [Online] (last visited on 25 March 2017).
6. Shin JW, Shin HB, Roh KH, Hur M, Jang CH, Lee SW, et al. Development of an inspector training program for Korean blood establishments. *Korean J Blood Transfus* 2011;22:237-63
7. Laboratory Medicine Foundation. Assessment for certification in laboratory excellence. <http://lmf.or.kr/sub/catalog.php?CatNo=65> [Online] (last visited on 25 March 2017).
8. College of American Pathologists. 2017 surveys catalog. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/2017-surveys-catalog.pdf> [Online] (last visited on 24 March 2017).
9. Korean Red Cross. Blood tests for donation. https://www.bloodinfo.net/bldtest_type.do [Online] (last visited on 25 March 2017).
10. Kim JH, Choi KY, Yang JH, Kwon SY, Oh DJ. Assessment of serum ferritin levels in plateletpheresis donors. *Korean J Blood Transfus* 2015;26:282-90
11. Han M, Chang HE, Park KU, Song J, Han KS. Serum ferritin levels for normal hemoglobin blood donors in a Korean population. *Korean J Blood Transfus* 2011;22:127-33
12. Goldman M, Uzicanin S, Osmond L, Scalia V, O'Brien SF. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. *Transfusion* 2017;57:564-70
13. Korea Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmuneducation, 2014:41-7
14. Korean Association of External Quality Assessment Service. <http://keqas.org/sub/catalog.php?CatNo=54> [Online] (last visited on 25 March 2017).
15. ANCLS. Asian Quality Assurance Survey Program. <http://ancls.org/> [Online] (last visited on 25 March 2017).
16. United Kingdom National External Quality Assessment. <http://www.ukneqas.org.uk/> [Online] (last visited on 25 March 2017).
17. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html?redirect=/Clia/> [Online] (last visited on 25 March 2017).
18. Korean Association of External Quality Assessment Service. The national quality assurance guideline. <http://keqas.org/sub/catalog.php?CatNo=53> [Online] (last visited on 25 March 2017).
19. Laboratory Medicine Foundation. Assessment for certification in laboratory excellence-clinical chemistry. http://lmf.or.kr/sub/catalog.php?boardid=boardCLSI&operation=view&no=106&start=0&search_str=&Sname=&Ssubject=&Scontents=&CatNo=65&head= [Online] (last visited on 25 March 2017).
20. Korea Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmuneducation, 2014:46-7
21. Westgard QC. Quality requirements. <https://www.westgard.com/quality-requirements.htm> [Online] (last visited on 25 March 2017).
22. College of American Pathologists. PT exception investigation worksheet. http://www.cap.org/apps/docs/proficiency_testing/pt_exception_investigation_checklist.doc [Online] (last visited on 25 March 2017).
23. Edson DC, Russell D, Massey LD. Proficiency testing: a guide to maintaining successful performance. *Lab Med* 2007;38:3:184-6
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Using proficiency testing to improve the clinical laboratory: approved guideline. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007

25. Korea Society of Laboratory Medicine. Laboratory medicine. 5th ed. Seoul: Panmuneducation, 2014:41-5
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions. 4th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016
27. Miller GW. Verifying quality control evaluation parameters following a reagent lot change. In: McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 23rd ed. St. Louis: Elsevier, 2017:122
28. Westgard QC. Quality requirements. Desirable biological variation database specifications. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> [Online] (last visited on 25 March 2017).
29. Westgard QC. Westgard sigma rules. <https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm> [Online] (last visited 7 April, 2017).
30. Westgard QC. Westgard rules and multirules. <https://www.westgard.com/mltirule.htm> [Online] (last visited 7 April, 2017).
31. Westgard QC. Best practices for "westgard rules". <https://www.westgard.com/lesson74.htm> [Online] (last visited 7 April, 2017).
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples: approved guideline. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. User evaluation of between-reagent lot variation: approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. Verification of comparability of patient results within one health care system; approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012
35. Stavelin A, Riksheim BO, Christensen NG, Sandberg S. The importance of reagent lot registration in external quality assurance/proficiency testing schemes Clin Chem 2016; 62:708-15
36. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010