



Newsletter from Korean
Association of External Quality
Assessment Service

TRBC1 기반 T세포 클론성 평가..... 01

다발성 골수종환자에서 FISH검사의
경험과 적용 02

어쩌다 ICG 04

진단검사실에서 알아야 할 법률 및
건강보험 관련 정보(2025-II) 05

대한진단검사정도관리협회

05854 서울시 송파구 법원로 128
문정역SKV1 A동 1505호
TEL 02)744-6841

TRBC1 기반 T세포 클론성 평가

연세의대
정윤서
(간행위원)

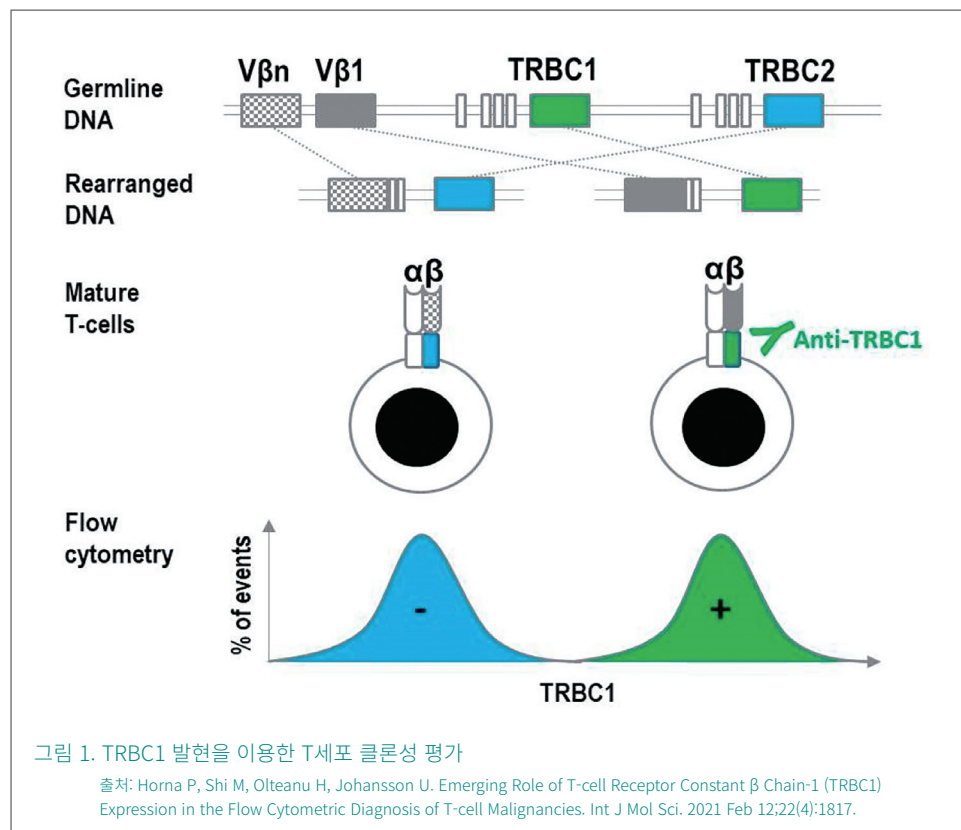
유세포분석을 통해 T림프구종양의 클론성(clonality) 확인을 하는 방법으로는 정상과 다른 마커의 획득이나 소실, 발현 강도의 변화 등이 있다. CD4:CD8 비율을 확인하는 방법도 있으나, 뚜렷한 차이가 나타나지 않거나 감염, 자가면역, 이식 후 반응 등 다양한 반응성 상황에서도 변할 수 있어, 참고범위를 벗어난 결과가 반드시 종양을 의미하지는 않는다.

T세포 수용체(T cell receptor, TCR)는 세포막에 부착된 이합체(heterodimer)로, $\alpha\beta$ 또는 $\gamma\delta$ 폴리펩타이드 사슬로 구성되며, 세포의 도메인에는 불변영역(constant region)과 가변영역(variable region)이 존재한다. TCR은 CD3 복합체와 연관되어 세포 내 신호를 전달하며, 이를 통해 항원 특이적 T세포 활성화를 개시한다. 말초혈액 내 대부분의 T세포는 $\alpha\beta$ T세포이며, 약 15% 정도는 $\gamma\delta$ T세포이다.

TCR 분석은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 기반의 모세관 전기영동(capillary electrophoresis) 방법이나, 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing, NGS) 기반의 TCR 시퀀싱 기법을 통해 수행될 수 있다. 모세관 전기영동 방법은 PCR 산물의 크기 분포를 분석하여 다클론성(polyclonality)과 단클론성(monoclonality)을 구별한다. NGS는 증폭된 산물의 염기서열을 분석하여 클론을 식별하며, TCR 레퍼토리(repertoire)의 다양성과 각 클론의 빈도를 정량화할 수 있어 보다 정밀한 해석이 가능하다.

최근에는 항-T-cell receptor β constant 1 (TRBC1) 항체를 이용한 유세포분석 기반의 T세포 클론성분석이 임상에 도입되었다. 흉선에서 TCR 전구 T세포가 TCR 유전자 재배열을 거치는 과정에서 TCR β 사슬(TCR β chain)의 불변영역은 TRBC1 또는 TRBC2 중 하나가 발현된다. 따라서 정상 T세포 집단에서는 두 분획이 섞인 이분형 분포를 보인다(그림 1). 이에 반해, 단클론성 T세포 증식에서는 TRBC1 혹은 TRBC2 한쪽으로만 제한(restriction)되는 양상을 보인다. 따라서 항-TRBC1 항체를 이용한 유세포분석은 T세포 종양에서 클론성을 평가하기 위한 유용한 도구로 활용될 수 있다.

이 검사는 기존 유세포분석 패널에 한 가지 항체만 추가하면 되므로 실제 검사에 손쉽게 적용할 수 있다. 그러나 세포 아형별 TRBC1 양성 비율에 대한 보편적인 참고치나 cutoff가 확립되어 있지 않으며, $\gamma\delta$ T세포에 대해서는 평가가 불가능하다는 제한점도 존재한다. 그럼에도 불구하고, TRBC1 분석은 분자유전학적 검사 방법에 상응하는 민감도와 특이도를 보이면서도 검사 속도가 빠르고 비용이 저렴하여 임상적으로 실용적이고 유용한 검사로 평가된다.



참고 문헌

1. Morath A, Schamel WW. $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell receptors: Similar but different. J Leukoc Biol. 2020 Jun;107(6):1045-1055.
2. Horna P, Shi M, Olteanu H, Johansson U. Emerging Role of T-cell Receptor Constant Chain-1 (TRBC1) Expression in the Flow Cytometric Diagnosis of T-cell Malignancies. Int J Mol Sci. 2021 Feb 12;22(4):1817.
3. Nguyen PC, Nguyen T, Wilson C, Tiong IS, Baldwin K, Nguyen V, Came N, Blombery P, Westerman DA. Evaluation of T-cell clonality by anti-TRBC1 antibody-based flow cytometry and correlation with T-cell receptor sequencing. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):910-920.

다발성 골수종환자에서 FISH검사의 경험과 적용

서울아산병원
임성은
(간행위원)

다발성 골수종(Multiple Myeloma, MM)은 형질세포에서 발생하는 종양성 질환으로, 임상 경과와 예후가 매우 다양하다. 이러한 차이는 종종 염색체 이상에 의해 설명되며, 따라서 진단 시 세포유전학적 검사는 환자 위험도 평가에 필수적이다. 현재 임상에서 가장 널리 활용되는 방법은 골수검체에서 시행하는 형광 제자리 부합법(Fluorescence in situ hybridisation, FISH)이다.

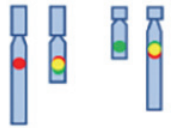
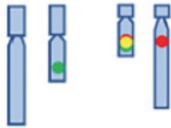
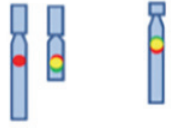
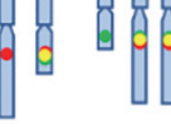
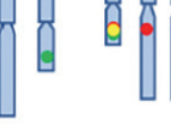
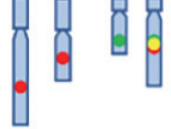
FISH 검사를 통해 확인되는 주요 이상은 크게 두 가지로 구분된다. 첫째, primary abnormality로는 hyperdiploidy와 immunoglobulin heavy chain (IGH) 유전자 전좌가 대표적이다. Hyperdiploidy는 전체 환자의 약 절반에서 발견되며, 비교적 예후가 양호한 표준위험군으로 분류된다. 반면, t(4;14), t(14;16), t(14;20)과 같은 IGH 전좌는 고위험군으로 분류되어 환자의 생존율에 큰 영향을 미친다. 둘째, secondary abnormality로는 1q21 증폭, del(17p), MYC 전좌 등이 있으며, 이는 질병 진행이나 재발 시 흔히 관찰되며 불량한 예후와 연관된다. 특히 del(17p)는 TP53 유전자 소실과 관련되어 대표적인 고위험 인자로 평가된다.

실제 검사실에서 중요한 점은 충분한 형질세포 확보와 적절한 probe 선택이다. 골수 내 형질세포 분리를 위해 CD138 positive selection kit를 사용하면 분석 정확도를 높일 수 있다. 또한 FISH 판독 과정에서는

정상 또는 전형적 패턴 외에도 다양한 variant signal pattern(예: split signal, atypical fusion 등)이 나타나며, 이는 clonal heterogeneity를 반영하고 환자의 장기 예후를 설명하는 단서가 될 수 있다.

최근 우리 검사실에서는 기존보다 형질세포 분리, 수율이 향상된 CD138 positive selection kit를 도입하고, panel에 IGH, MYC break apart probe를 추가하였다. 그 결과, 기존 probe(IGH/FGFR3, IGH/CCND1, IGH/MAF, IGH/MAFB, CKS1B, D13S319, TP53)에 비해 평균 비정상 검출률이 약 6~8% 증가하였다. 특히 IGH Dual fusion probe와 IGH break apart probe의 동시 판독은 IGH 유전자 재배열의 다양한 패턴을 이해하고 결과의 일치성을 확인하는 데 유용하였다.

특히 IGH Dual fusion probe와 IGH break apart probe의 동시판독은 IGH유전자 재배열의 다양한 패턴을 이해하고 결과의 일치성을 보여야 한다. 이에 몇가지 양상을 살펴볼까 한다.

Dual Fusion Probe		Break-apart Probe		Interpretation
Metaphase Chromosome	interphase nuclei	Metaphase Chromosome	interphase nuclei	
	 1R1G2F		 1R1G1F	Balanced translocation between IGH and partner gene
	 1R0G2F		 1R1G0F	Balanced translocation between IGH and partner gene with loss of the unrearranged IGH
	 1R1G3F		 2R1G1F	Gain of the additional copy of the derivative 14
	 2R1G1F		 1R0G1F	Unbalanced translocation between IGH and partner gene due to deletion of IGH sequence from the partner derivative chromosome

* F = fusion signal, G = green signal, R = red signal. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.) modified from Chromosomal defects in multiple myeloma.

결론적으로, 다발성 골수종 환자에서 FISH 검사는 여전히 가장 신뢰할 수 있는 세포유전학적 평가 도구이며, 향후 NGS 기반 검사와 병행하여 통합 진단의 역할이 강화될 것으로 여겨진다. 본 검사실 경험을 통해, 염색체 이상 검출은 단순한 진단적 의미를 넘어 치료 방향과 환자 예후 예측에 결정적 역할을 하고 있음을 확인하였다. 앞으로 보다 민감한 기술이 도입된다면, 환자 맞춤형 관리에 한층 기여할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Sarah E. Clarke , Kathryn A. Fuller , Wendy N. Erber. Chromosomal defects in multiple myeloma. Blood Reviews 64 (2024) 101168
2. Horna P, Shi M, Olteanu H, Johansson U. Emerging Role of T-cell Receptor Constant Chain-1 (TRBC1) Expression in the Flow Cytometric Diagnosis of T-cell Malignancies. Int J Mol Sci. 2021 Feb 12;22(4):1817.

어쩌다 ICG

이원의료재단
문수영
(간행위원)

1. 관심의 시작

어쩌다보니 ICG test의 외부정도관리 물질을 제조하는 프로그램의 책임자가 된지 5년차가 되었다. 그 전에 전국의 ICG test 현황을 조사하겠다고 50여개 대학병원에 설문지를 보낸 것까지 합하면 7년쯤 되었다. 이렇게 지난 날을 술회할 지면을 주시니 잠깐 그 시작과 수고해주었던 사람들을 돌켜보게 된다.

시작은 14년전 전공의 2년차였다. 당시 ICG test는 R 15 %값 하나만 달랑 나감에도 전공의가 직접 검증해야 하는 항목이었다. 간으로 가는 혈류 및 간의 색소 흡수 능력을 보는 검사니, 대략 15분 흡수 후 잔량이 5% 이하면 정상이고 30% 이상이면 간 절제하다가 간기능부전에도 빠질 수 있다는 문구를 추가해서 결과를 내고 있었다.

그러다 한번은 60%? 정도로, 사람에서 나오기 굉장히 힘든 수치가 한번 올라온 적 있었다. 지금도 남아있는 호기심이 발동하여, 이전에 이런 수치가 나온 적이 있는가 검색을 해봤다. 거기서 200%가 넘는 수치를 본 광경은 지금도 생생하다. 아니 어쩌다 이런 결과가 나갔단 말인가? 이를 해석하면 환자 몸에서 이 초록색 색소를 더 생산해서 혈중으로 내보냈단 이야기였다 (당시 했던 드립도 생각난다. 이 사람 슈퍼인가?).

일단 엑셀과 흡광도 수치 등에 별 이상이 없는 걸 확인하고 검사실에 가서 자초지종을 물었다. 들은즉슨 장비나 결과나 QC나 이상이 없는데, 가끔 주사후 15분 검체에서 초록색이 과도해질때가 있다고 하였다. 이에 해당 병동에게 연락했더니, 0분과 15분에 인턴 선생님이 매우 정확하게 주사하고 채혈하여 보내고 있다고 이야기하였다.

이때부터 생긴 버릇일 수도 있는데, 일단 검사실에서 뭔가 오류가 터지면, 책임자의 이야기를 먼저 들어 보고, 검사실로 가서 실무자가 이 일을 어떻게 하는지 똑같이 재현해본다. 보통 본인이 잘 인지하지 못하는 어떤 과정에서 우연히 실수가 섞여 들어간 경우가 많고, 그에 대해 3자의 눈으로 함께 보면 상세한 원인이나 해결의 실마리를 찾기도 한다.

아무튼 올라가보니 상기된 표정의 여름철 외과 인턴 선생님이 본인은 시간 딱 맞춰서 양도 맞춰서 채혈을 잘했는데 왜 이런 일이 생겼는지 모르겠다는 반응이었다 (당시 우리 과 인턴 선생님과 같이 갔던 듯한 기억도 있다). 그래서 인턴 선생님이 ICG 용액을 어떻게 제조하고 15분 검체를 어떻게 채혈하고 튜브에 넣는지까지 관찰했는데 몇번 봐도 별다른 오류의 실마리는 보이지 않았다.

그러다 이 선생님이 ICG 용액을 만들 때 사용한 주사기와 니들팁을 바로 버리지 않고, 15분 후 환자로부터 채혈할 때 사용하는 것을 보았다 (사실 같이 간 인턴 선생님이 발견했을 수도 있다). 이러면 니들에 남아있는 초록색 원액이, 환자 몸에서 희석되지 않고 채혈 시 검체에 섞여 들어가서 초록색 serum으로 동등 뜨게되는 것이었다. 유레카! 눈에 보이지 않아도 초록색 색소가 팁에 남아 있는 것이니, 이 팁과 주사기는 깔끔하게 버리고 새 주사기를 쓰라고 한 후에는 이런 결과가 다시 나오지 않았다. 절약 정신이 투철한 인턴에게는 크게 뭐라고 하지 않았다. 이런 내용을 과 내에서 발표하니 신기하다 하면서 결과를 계속 열심히 볼 것을 격려해주셨던 김의종 선생님이 아직 기억에 남는다.

사실 우리 과에서 내보내는 수많은 검사들 중에 저런 것이 많을 것이다. 그래도 검사자 및 전공의의 눈으로 보고 한번 더 의심하는 과정을 거치면 좋겠다는 의미로, 몇 번 이야기하곤 했었는데. 요새는 어떻게 흘러가고 있을지 모르겠다.

2. 정도관리의 시작

그렇게 전임의를 마치고 또 어쩌다보니 머나먼 부산에 3살 아들, 100일 딸의 아빠가 부임하게 되었다. 당시 서울 아파트 급등의 시기에 전세 주말 부부가 어찌 살았는지는 차치하고... 와이프 일기의 표현으로는 나름 청운의 꿈 같은게 있던 시기였다. 날마다 밤늦게까지 열일하고 있던 와중에, 검사실에서 ICG 결과지를 들고와서 묻는다, 이거 QC를 어떻게 할까요? 양산에 있던 같은 뿌리의 병원에서도 같은 이야기길 한다, 똑 같은 프로토콜로 채혈 및 검사하고 똑 같은 엑셀로 계산하는데 어찌 이렇게 다른 값이 나올까요? 여기

서 정도관리가 시작되었다.

양 병원은 0, 5, 10, 15분 채혈을 고수하고 있었다. 아마 위 병원에서 인턴이 힘들다고 공시령대고시간을 못 맞추는 일이 잦다보니 믿을 수 없는 결과들이 나가게 되면서 5, 10분 채혈이 빠졌다는 게 덜 알려졌을 수도 있겠다. 일단 엑셀에서 뭐가 수정되어 달라졌는지 파악하고, 한 흡광도 값을 넣으면 그래도 거의 같은 값이 나오게끔 수정하였다. 이리다 보니 지역의 다른 병원 선생님들이 이를 어떻게 해결했냐고, 본인 병원의 엑셀을 보내어 묻기 시작했다. 그럴 바엔 아예 전국적인 설문조사를 하고, 정도관리 물질을 만들 어보고자 하였고, 부산 지역 여러 전문의 선생님께서 힘을 보태주셨다.

그래서 본인 게으름의 소치로 아직 논문화가 되지 못한 ICG 정도관리 프로그램이 탄생하게 되었다. 몇 가지 실험을 하면서 알게 된 것은, 빛에 민감하므로 반드시 차광해야한다는 알려져 있던 사실과 다르게, ICG가 혈중 알부민에 붙으면 온도 및 빛에 둔감해져서 차광 및 냉동이 꼭 필요하지는 않다는 것이었다. 그러나 검체를 제대로 섞지 않으면 결과 값의 차이가 꽤 나니, 최대한 잘 섞으라고 안내문에 추가하였다 만, 이를 잘 지키고 있는지는 잘 모르겠다.

전국적으로 대부분 대학병원에 설문조사를 하면서 하나 재미있었던 것은, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12분 이렇게 7 번 채혈을 하는 병원이 몇군데 있다는 사실이었다. 제대로 채혈이 가능할까 싶으면서도 대단하다는 생각을 한다.

이렇게 어쩌다 보니 ICG에 관심을 가지고, 어쩌다 보니 정도관리 프로그램 책임자를 맡아 5년째 하게 된 썰을 풀어보았다. 그간 이직을 4번 하면서, 이 작업을 도와주신 분들이 참 많다. (선생님 생략) 부산대병원 연구원 양윤경, 이진현, 서울의료원 임상병리사 김해옥, 동국대 일산병원 연구원 정혜란에 이어 이원의료 재단 임상병리사 김은영 선생님까지, 그야말로 정도관리 물질 제조의 표준화를 위해 애써주신 분들께 지 면을 빌려 감사를 드린다. 정도관리협회를 비롯하여 언급되지 않은 전문의 선생님께는 학회에서 얼굴을 보며 감사를 드릴 예정이니 또 건강한 모습으로 뵙길 고대한다.

나쁘지 않은 기억이 되었으면 좋겠다.

진단검사실에서 알아야 할 법률 및 건강보험 관련 정보(2025-II)

랩지노믹스
서동희
(간행위원)

혈장성분채혈(plasmapheresis)

유럽 수혈위원회(European Committee on Blood Transfusion)에서 2025년에 발행한 혈액제제의 준비, 사용 그리고 품질보증 가이드라인 22판에서는 혈장성분 헌혈자의 안전을 위해, 혈장성분채혈의 횟수를 기존의 연 33회 허용에서, 최소 2주 간격으로 채혈할 것을 권장하고 있다. 유럽 국가의 혈장성분 최대 허용횟수 정책은 표 1과 같았다. 또한 혈청 총단백질을 최소 연 1회 측정해야 하며, 그 레벨은 6.0g/dL 이상이어야 한다(지침2004/33/EC, Annex III). 혈액 IgG 수치는 최소 연 1회 측정해야 하고, 지역 인구의 참고치 내에 있어야 하며, 0.6 g/dL 이상이어야 한다고 규정하고 있다.

가이드라인 22판에서는 보건 당국이 채혈 간격이 2주 미만인 혈장 프로그램을 승인하는 경우에는 추가 요건이 필요하며, 채혈 프로그램이 안전하고 지속 가능하도록 헌혈자에 대한 모니터링을 강화해야 한다. 채혈 간격이 1주에서 2주 사이로 허용되는 경우, 빈번한 채혈이 개인 헌혈자에게 미치는 건강 영향을 확인하기 위해 추가적인 모니터링이 필요하며, 다음이 포함되어야 한다.

- 1) 헌혈자의 부작용을 기록하고 정기적으로 추적 관찰하여, 헌혈자의 건강 이상 경향과 헌혈자 손실에 대한 문제를 파악해야 한다. 이상 건강 트렌드에 대해서는 보건 당국에 보고해야 하며, 대책을 마련해야 한다.
- 2) 헌혈자의 IgG 수치가 정상 범위 내에서 유지될 수 있도록, 채혈 빈도를 결정하기 위해 최소 여섯 번째

기증마다 IgG 수치를 측정해야 한다.

3) 채혈 간격은 최소 1주 이상이어야 한다.

이러한 권장은 유럽의 SUPPLY 연구 프로젝트의 결과에 따른 것이다. 이 프로젝트는 EU4Health 프로그램의 지원을 받아 EU 내 자발적 무보수 혈장 헌혈 체계 강화를 목표로 진행된 대규모 연구이다. 연구 결과에 의하면 혈장성분채혈 빈도가 증가할수록 IgG 감소율이 심하였다. 주 2회 혈장성분 헌혈자의 경우에는 IgG가 평균 38% 감소하였고, 월 3회 헌혈자는 IgG가 평균 16% 감소, 월 1회 헌혈자는 IgG가 평균 5% 감소하였다. 국내에서는 IgG 검사에 대한 규정은 아직 없으나, 오래전부터 혈장성분채혈 횟수를 연 24회로 제한하고 있다(표 2). 미국에서는 4주에 1회 이상 혈장을 채혈하는 경우를 'frequent plasmapheresis program'으로 규정하고 있고, FDA 요구에 적합한 제공자에 대해 1주에 2회까지 혈장을 채혈할 수 있다.

표 1. 국가별 혈장성분채혈 빈도 정책 비교

국 가	최대 채혈 횟수/년	최소 간격
독일	60회	2일
오스트리아	50회	72시간
헝가리	45회	72시간
미국	104회	주 2회
벨기에 / 프랑스 / 네덜란드	24~26회	2주

표 2. 국내 혈장성분채혈 금지 기준

채혈 종류	기 준
혈장 성분채혈	1. 17세 미만인 자 또는 70세 이상인 자 2. 혈액의 비중이 1.052 미만 또는 혈액 100밀리리터당 혈색소량이 12.0그램 미만인 자 3. 직전 헌혈혈액검사 결과 혈액 100밀리리터당 혈청단백량이 6.0그램 미만인 자
혈소판 혈장 성분채혈	1. 17세 미만인 자 또는 60세 이상인 자 2. 혈액의 비중이 1.052 미만 또는 혈액 100밀리리터당 혈색소량이 12.0그램 미만인 자 3. 직전 헌혈혈액검사 결과 혈액 100밀리리터당 혈청단백량이 6.0그램 미만인 자 4. 혈액 1마이크로리터당 혈소판수가 15만개 미만인 자 5. 과거 1년 이내에 성분채혈횟수가 24회 이상인 자

*65세 이상인 자의 헌혈은 60세부터 64세까지 헌혈한 경험이 있는 자에만 가능함

신의료기술 인정 검사 및 의료행위

보건복지부는 신의료기술평가위원회에서 평가된 의료 행위를 고시하고 있다. 검사항목의 자세한 사항은 신의료기술평가사업본부 홈페이지에서 평가보고서를 조회하면 된다. 고시 전문(신의료기술의 안전성 유효성 평가결과 고시, 2025. 7. 18. 제2025-121호)은 보건복지부 홈페이지에서 볼 수 있다.

가. 기술명

한글명 : 다라투무맙 간섭 제거 단백면역고정전기영동 검사[분획분석]

영문명 : Daratumumab-specific protein immunofixation electrophoresis

나. 사용목적

다라투무맙 간섭 여부 확인을 통해 치료 경과를 모니터링하기 위함

다. 사용대상

다발골수종 환자 중 다라투무맙 약제 투여 환자

라. 시술방법

환자의 혈청 검체에서 단백면역고정전기영동으로 다라투무맙 밴드의 위치를 이동시켜 내인성 M-단백질의 밴드와 정성적으로 구별함

마. 안전성·유효성 평가결과

다라투무맙 간섭 제거 단백면역고정전기영동 검사[분획분석]은 대상자의 체외에서 이루어지는 검사이며, 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위험을 초래하지 않으므로 안전한 검사이고, 검사 결과에 따른 기존 판독보고서 변경이 확인되었고, 완전 관해 추가 식별이 가능하여 다라투무맙으로 인한 간섭 여부 확인을 통해 치료 경과를 모니터링하는데 유효한 검사이다. 이에 다라투무맙 간섭 제거 단백면역고정전기영동 검사[분획분석]은 다발골수종 환자 중 다라투무맙 약제 투여 환자를 대상으로 다라투무맙으로 인한 간섭 여부 확인을 통해 치료 경과를 모니터링하는 데 있어 안전하고 유효한 기술이다.

참고 문헌

1. European Committee on Blood Transfusion. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 2025. 22nd ed.
2. AABB. Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 2024. 34th ed. 38-39