



임상검사실의 체외진단의료기기 이상사례 보고 경험

순천향의대
김용균·박희용·최수인
(간행위원)

**Newsletter from Korean
Association of External Quality
Assessment Service**

임상검사실의 체외진단의료기기	
이상사례 보고 경험	01
PRE-ANALYTICAL ERROR	05
O RhD(+) 적혈구 대량수혈 후 동일한 검체로 시행한 ABO typing에서 자동화 장비와 수기법에서의 불일치 원인 분석	06
활성탄 기반 직접작용 경구항응고제 흡착제를 사용한 응고검사 검체의 전처리	08

임상검사실에서는 시약, 대조·보정물질, 기구·장치, 소프트웨어 등 다양한 체외진단의료기기(IVD)가 사용된다. 4주기 급성기병원 인증기준에 따라 의료기관은 의료기기(심의)위원회를 통해 안전 관리와 이상사례 모니터링을 수행하며, 이상사례 발생 시 원내 조치와 더불어 필요한 경우 식약처에 외부보고를 해야 한다. 중대한 이상사례는 의료기관 개설자가 직접 식약처장에게 보고해야 하며, 전자민원창구를 통한 전자보고 또는 서면보고 방식이 가능하다. 보고 시에는 식약처 「의료기기 이상사례 표준코드」와 「의료기기 이상사례 보고 가이드라인」을 따른다.

순천향대학교 부속 부천병원은 의료기기안전정보 모니터링센터 지정 기관으로서, 진단검사의학과에서도 검사실에서 발생하는 체외진단의료기기 이상사례를 지속적으로 수집·관리하고 있다. 이러한 활동은 검사실 내 안전성 확보와 재발 방지, 나아가 국가 의료기기 안전관리 체계의 신뢰도를 높이는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 본 기고에서는 우리 병원의 이상사례 보고 체계와 운영 절차를 간략히 소개하고자 한다.

이상사례가 발생하면 네이버 랜드 플랫폼에 의료기기 정보, 이상사례 내용 및 사진 등을 우선 업로드한다(그림 1). 이렇게 축적된 자료는 매월 말 개최되는 의료기기이상사례 판별위원회에서 다양한 직종의 판별위원들이 검토하여 식약처 보고 여부와 이상사례 표준코드를 결정한다(그림 2). 보고 대상으로 확정된 이상사례는 회의 직후 식약처 의료기기 전자민원창구를 통해 최종 보고한다(<https://emedi.mfds.go.kr/msismext/emd/min/mainView.do>).

NO.16 2025-356		안건명	큐벳이 끼어 에러 발생			
보고일자	2025-10-29		발생일자	2025-09-03		
환자정보	ID	-	성명	JJS	진료과	GS
	성별	F	나이	66	발생장소	진단검사의학과
	PMHx					
의료기기 정보	품목명	의료용효소면역검사장치	모델명	Unicel Dxi 800 ACCESS Immunoassay System		
	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 효소가 접합된 황체 또는 항원을 반응시키고 발색기질을 첨가하여 발색의 강도에 따라 특정 성분을 정량하는 자동 또는 반자동 장치.					
	분류번호	K01010.01	등급	1	Disposable	N
	허가번호	서울 체외 수신 03-2814 호	Lot번호	607576		
	판매원	한국백크만클러(주)	제조원	Beckman Coulter, Inc.		
UDI						
이상사례 내용	장비에 공급되는 반응용 cuvette의 이동통로에 Cuvette이 끼어 에러 발생 후속 조치: 엔지니어와 통화하며 이동통로에 끼어 있는 cuvette 제거 후 사용 환자 영향 유무: 장비의 기동이 잠시 지연되었으나 환자결과에는 크게 영향 없음. 권장사용기간 : 5년					
경과 및 후속조치	기기교체여부		업체회신			
	환자의 상태 및 경과	변화없음	환자에게 취한 조치			
식약처 보고코드	의료기기 문제코드	A050703(순환 실패)		비고		
	건강영향코드	E2403(임상 증상, 징후 혹은 상태 없음)				
	건강결과코드	F26(건강 결과 혹은 영향 없음)				




<에러발생부위> 장비에 반응용 cuvette를 공급하는 부위

그림 2. 의료기기 이상사례 판별위원회 검토 자료 예시

2024년 1월부터 2025년 8월까지 진단검사의학과에서 보고된 체외진단의료기기 이상사례는 총 162건이었다. 표 1에 반복적으로 발생한 이상사례의 일부를 예시로 제시하였다. 주요 유형은 '순환 실패'와 '재료 분리·절단·찢어짐'이었으며, 순환 실패는 검체 또는 시약 흐름이 원활하지 않을 때, 재료 분리·절단·찢어짐은 장비 내부 부품의 노후화와 관련하여 주로 보고되었다. 표에 기재하지는 않았으나, 이러한 이상사례는 검사결과 보고가 지연되어 진단 및 치료 결정의 지연으로 이어지는 경우가 종종 있었다.

체외진단의료기를 활용한 일부 검사에서는 결과 지연이 환자 진단·치료에 직접적인 영향을 미칠 수 있어, 이상사례 발생 시 즉각적인 파악과 조치가 필수적이다. 또한 이상사례를 체계적으로 수집·분석하는 과정은 장비 노후화로 인한 성능 저하를 조기에 발견하여 적절한 조치를 가능하게 하고, 대응 절차를 문서화함으로써 유사 상황 발생 시 신속하고 일관된 대응을 뒷받침한다. 자동화 장비를 사용하더라도 실제 검사 과정에서 발생하는 세부 이상 징후는 임상병리사가 가장 먼저 확인하게 되므로, 정확한 이상사례 기록·보고는 검사실 장비의 안정적 운영과 재발 예방에 실질적인 도움이 된다.

본 기관의 이상사례 보고 경험이 의료기관에서 보다 체계적인 이상사례 관리체계 구축과 신속 대응 문화 정착에 참고가 되기를 바란다.

표 1. 진단검사의학과에서 보고된 체외진단의료기기 이상사례 유형별 사례 요약

체외진단의료기기	의료기기 문제코드	이상사례 설명
Alinity i system (Abbott Laboratories)	A050703 - Failure to Cycle	렉 자동 이송 구동부 동작 불량
	A0709 - Device Sensing Problem	센서보드 이상으로 파이펫팅 오류 반복
	A1801 - Contamination	반응용기 로더 이물질 혼입
	A050401 - Fluid/Blood Leak	시약 흐름 제어 밸브 파손
Cobas 6500 urine analyzer series (Roche Diagnostics)	A050301 - Failure to Eject	큐벳 불출 실패
	A050401 - Fluid/Blood Leak	장비 내부 누수(2), 폐액 라인 막힘으로 인한 외부 누수
	A0709 - Device Sensing Problem	바코드 인식 실패, 큐벳 인식 센서 오류 바코드 인식 실패 및 큐벳 오류
	A1502 - Positioning Problem	바코드 인식 실패 및 큐벳 오류, 큐벳 인식 센서 오류
IH-500 (DiaMed GmbH)	A040607 - Material Too Rigid or Stiff	시스템 액체 라인 결착부 뻑뻑해서 결착불가
	A050301 - Failure to Eject	세척 스테이션 막힘으로 장비 정지
	A0507 - Mechanics Altered	시스템 액체 라인의 O-링 이상
	A050703 - Failure to Cycle	판독 중 장비 멈춤, 피브린 존재로 피펫 오류, 피펫팅 암 동선 겹침으로 장비 정지
	A1408 - No Flow	폐액 라인 이물질
	A1409 - Obstruction of Flow	세척 스테이션 막힘으로 장비 정지, 폐액 매니폴드 막힘
	A2204 - Inadequate User Interface	터치스크린 미작동
Ortho VISION Analyzer (Ortho Clinical Diagnostics)	A050703 - Failure to Cycle	시약 교반 오류, 피펫 암 미동작
	A070908 - Failure to Sense	시약 잔량 인식 오류
	A0719 - Unexpected Shutdown	검사 중 장비 깨짐(2)
	A090206 - No Display/Image	이미지 오류로 결과 지연
	A1102 - Application Program Problem	장치 소프트웨어 오류
Power Express TLA System (Beckman Coulter)	A040605 - Material Frayed	검체 렉 이동 밸브 마모로 검체이동 불가, 라인 롤러 베어링 마모(3), 라인 벨트 찢어짐으로 검체이동 불가

Power Express TLA System (Beckman Coulter)	A0414 - Material Split, Cut or Torn	검체 인식 케이블 단선, 라인 벨트 변성으로 검체이동 불가(2), 라인 벨트 찢어짐으로 검체이동 불가, 보관냉장고 센서 케이블 단선으로 검체이동 불가, 보관냉장고 실린더 전원 케이블 단선으로 검체이동 불가, 보관냉장고 집개 연결선 단선(2), 보관냉장고 케이블 단선으로 검체이동 불가, 아웃렛 센서 배선 단선
	A0501 - Detachment of Device or Device Component	아웃렛 구간 펍 이탈, 집개 분리로 검체이동 불가(2)
	A0507 - Mechanics Altered	롤러 고장, 모터 고장, 모터·센서 이상, 장비 진입구간 벨브 이상, 장비 진입구간 차단 펌프 이상, 회전 모듈 모터 고장
	A050703 - Failure to Cycle	검체 렉 밀어주는 클립 위치 이상, 라인 롤러 베어링 마모, 라인 벨트 찢어짐으로 검체이동 불가, 라인 주입부 모터 이상, 라인 진입구간 벨브 마모, 롤러 마모로 인한 정지, 밸브 가스압 저하로 이송 불량, 베어링 고장, 보관냉장고 실린더 벨브 이상, 보관냉장고 케이블 단선, 실린더 고장으로 검체이동 불가, 운반 벨트 미작동, 체인저 오류
	A0709 - Device Sensing Problem	보관냉장고 센서 케이블 단선, 센서 위치 이상, 센서 접촉 불량, 장비 진입구간 센서 이상, 회전 모터 고장으로 바코드 인식 불가
	A150201 - Positioning Failure	보관냉장고 벨브 압력 이상, 보관냉장고 실린더 전원 케이블 단선
STA-R Max 3 (DIAGNOSTICA STAGO S.A.S)	A040103 - Material Fragmentation	깨진 큐벳 조각으로 모터 방해
	A050701 - Failure to Align	렉 정렬 불량
	A050703 - Failure to Cycle	깨진 큐벳 조각으로 모터 방해, 대조 물질 인식 오류, 장비 내부 이물질로 이동 오류, 큐벳 이동 모터 고장
	A070801 - Complete Loss of Power	장비 구동 중 전원 소실
	A1102 - Application Program Problem	시스템 초기화 실패
UniCel DxH Slidemarker Stainer II Coulter Cellular Analysis System (Beckman Coulter)	A0414 - Material Split, Cut or Torn	감열지 리본 끊어짐(4)
	A050703 - Failure to Cycle	유리파편 다향으로 동작 불량
	A0513 - Inadequate Lubrication	베어링 마모, 염색시약巴斯켓 레일 마찰로 이동 불량
	A0709 - Device Sensing Problem	센서 위치 이상으로 시약 넘침, 슬라이드 감지 센서 감도 저하, 슬라이드 이송 센서 고장
	A140901 - Complete Blockage	염색장비 튜빙 막힘

참고문헌

- 식품의약품안전처 의료기기안전평가과. 의료기기 이상사례 보고 가이드라인 [민원인 안내서] (2024.12.)
- 식품의약품안전처 의료기기안전평가과. 의료기기 부작용 등 안전성 정보 업무처리 지침 [공무원 지침서] (2022.07.)
- 보건복지부, 의료기관평가인증원. 4주기 급성기병원 인증기준 (2021.10.29.)

PRE-ANALYTICAL ERROR

세브란스병원
박정용
(간행위원)

진단검사의학분야에서 전처치 오류(PRE-ANALYTICAL ERROR)는 전체 검사 오류 중 60~70%를 차지하며, 환자 위해 사건의 상당수가 이 단계에서 발생한다. 잘못된 검체는 잘못된 진단을 야기하고, 잘못된 치료결정, 예후 악화를 초래한다. 혈액형 오기나 환자 식별 오류는 즉시 의료사고로 이어지게 된다. 즉 환자안전에 직결되는 문제다. 이 전처치단계는 의료기관의 품질지표와 신뢰성에 핵심 요소이기도 하다. ISO15189에서 가장 강조되는 영역이며 CAP Q-track이나 IFCC Pre-analytical Committee에서도 병원이 반드시 관리해야 할 핵심지표로 제시하고 있다. 경제적인 측면에서도 재채혈, 재검사, 추가 입원일수 증가, 의료분쟁 등의 문제가 있으며 체계화가 어려워 지표 표준화 및 프로세스 개선이 중요하다. 구성 요소로는 검사의뢰 단계, 채혈준비단계, 검체 채취단계, 검체라벨링단계, 운반보관단계, 전처리단계로 크게 나눌 수 있다. PRE-analytical quality는 특정 지표(KPI)로 정량 평가할 수 있다. 대표적 지표는 다음과 같은 것이다. DPMO (Defects Per Million Opportunities)는 전처치 오류 전체건수를 1,000,000건으로 환산한 값이고 6 Sigma 관리에 유용하며 월별추세나 채혈실별 추세분석에 적절하다. QI-PRE지표는 IFCC가 제시하는 전처치 지표다. 대표적으로 잘못 라벨링된 검체 비율, 잘못된 용기 사용률, 용혈 발생률, 응고 발생률, 채혈량 부족률(QNS), 검체 수송지연률, 원심분리 오류율, 검사 전 금식 미준수율, 재채혈률(% Repeat collections), 오더 입력 오류율 등이 있다. 또한 CAP에서는 CAP Q-Tracks라고 하여 지표를 제시하는데 혈액배양 오염율(국제기준은 3%이하, Best practice는 1-2%), 검체 라벨링오류율(1,000건당 라벨링 오류), 검체 재검률(용혈율, 응고율, 채혈량 부족률)등이 있다. ISO 15189 기반 지표는 TAT(전처치 단계별), 접수 전 지연률, 보관조건 준수율, 용혈/응고/오염률(Sample integrity rate), 재채혈률(Recollection rate), Clinical risk classification (high-risk vs low-risk error) 등이 있다. 전처치 오류발생 시에 CUSP(Comprehensive Unit-Based Safety Program) 프레임워크로 RCA(Root cause analysis) 분석을 수행하는 것이 최신 경향이고 사람 문제가 아닌 프로세스 설계의 결함으로 문제를 찾아 수정하는 것을 우선시한다. 최신 장비들은 AI 기반의 검체적정성평가(용혈자동판정 또는 HIL check) 등을 탑재하여 분석전단계에서 오류를 막고자 하며, Pneumatic tube + IoT 센서로 온도/충격 실시간 모니터를 한다거나 환자 사전 준비사항(금식, 약물 중단 등)을 app으로 확인하는 시스템 등을 활용하고, Pre-analytical 단계의 Sigma 수준 관리를 적극적으로 시행하고 있다. Autoverification, preanalytical flag 적용을 확대하는 등의 방향으로 발전하고 있다.

이 글은 특히 채혈실에서 외래환자 위주로 지표와 건수 등을 검토한 것이다. 본 병원에는 2개의 major 채혈실과 2개의 minor 채혈실이 있고 각 채혈실의 6시그마값을 비교할 수 있었다. 오류(검체취소요청, specimen rejection rate)의 사유로는 환자검체오류(A환자의 용기에 B환자 혈액을 채취), 채취시간오류, 용혈, 응고, 검체량 부족, 채취시간 오류 등의 '채혈자 요인'으로 구분되는 오류가 있으며 처방과, 처방의 검사취소사유로 구분되는 '처방자 요인', 환자의 요청인 '환자요인', 그 외의 '기타 요인'으로 구분하였다. 본 병원에서는 6시그마값이 4.8 이상일 때 우수하다고 평가한다. 업무량이 가장 많은 major 채혈실인 암병원 채혈실의 6시그마가 가장 낮았고, 변동성도 가장 커다. 또 다른 major 채혈실의 6시그마는 중간정도를 보였고 2개의 minor 채혈실의 6시그마가 비교적 높았다. 1인당 채혈건수와 6시그마를 비교하기 위해 피어슨 상관계수 r 를 비교해 본 결과, 상관관계가 거의 나타나지 않았으며($r=0.229$, $p\text{-value}: 0.199$) 업무량이 많아서 6시그마가 낮은 것은 아닌 것으로 판단하였다. Minor 채혈실의 6시그마가 가장 높은 것은 채혈프로세스가 표준화되어 있다는 것을 의미하며 1인당 채혈량과 상관성이 없는 것은 아마도 환자군이 비교적 정형화되어 있고 월간 건수 변동이 안정적인 것이 그 원인으로 생각된다. 암병원 채혈실의 낮은 6시그마는 업무량 문제라기보다 환자 나이도, 혼잡경향(오전에 몰리는 현상), 후도착환자의 환자대응, tray 혼동 등의 문제가 겹쳐진 결과라고 할 수 있다. 암병원 채혈실의 경우 6시그마값이 1인당 채혈건수가 1,800건 이하로 떨어지면 오히려 낮아지고 2,800건 이상으로 늘어나면 변동성이 증가한다. 이는 절대건수가 채혈의 질에 영향을 준다기보다 환자 나이도, 밀집도의 영향이 큰 것으로 유추할 수 있고 채혈하는 직원의 숙련도와 채혈시스템이 일정한 적정 인력의 배치가 품질유지에 중요하다고 생각할 수 있다.

참고 문헌

1. Chang J, Choi S, Cho H, et al. Standards and practice guidelines for venous blood collection: Consensus recommendations from the Korean society for laboratory Medicine. Ann Lab Med 2025;45:343-357
2. Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, et al. Q-Tracks, A college of American pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal performance tracking. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1036-44
3. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Pre-analytical quality indicators in laboratory medicine: Performance of laboratories participating in the IFCC working group "Lobatory errors and patient safety" project. Clinica Chimica Acta 2019;497:35-40
4. <https://www.iacld.com/UpFiles/Documents/2e096ce5-485b-4f22-b7be-e557fb7d0f8.pdf>
5. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza ML. Harmonization of pre-analytical quality indicators. Biochimia Medica 2014;24(1):105-13

O RhD(+) 적혈구 대량수혈 후 동일한 검체로 시행한 ABO typing에서 자동화 장비와 수기법에서의 불일치 원인 분석

서울아산병원
김은기

2010년 이후 Massive Transfusion Protocol(MTP)의 효과가 검증되면서 미국, 영국, 호주 등에서 표준화된 지침으로 정착되었다. 이러한 국제적 흐름에 따라 국내에서도 외상센터를 중심으로 MTP가 도입되었고 현재는 대량출혈 환자를 위한 체계적 대응 시스템으로 발전하고 있다.

본원에서는 환자의 RBC 수혈력에 따라 수혈 혈액형을 다르게 불출하고 있으며, 혈액형 검사 이력과 RBC 수혈력이 없는 환자에게 MTP 처방 발생 시 RBC는 O RhD(+), FFP와 PLT는 AB RhD(+)로 신속하게 수혈하는 체계를 운영하고 있다. 이러한 이형수혈 발생 비율은 매년 전체 MTP의 30~50%로 적지 않은 비율을 차지하고 있다.

이번 사례는 RBC 수혈력이 없어 이형수혈(O형 RBC)을 받은 A형 환자에서 발생한 ABO discrepancy이다.

1. 환자 정보 및 검사 결과

62세 여성, A형 RhD(+) 환자(키: 156.7 cm, 몸무게: 52.7 kg)는 MTP가 처방되어 O RhD(+) 농축적혈구(pRBC) 4단위를 수혈 받음

표 1. 수혈 전, 후 환자의 혈액검사 결과

	Hb(g/dL)	MCV(fL)
수혈 전	8.5	100.7
수혈 후	10.9	96.7

프로토콜상 수혈 전 검체 채취가 원칙이지만 긴박한 상황으로 인해 수혈 직후 채혈된 EDTA 검체로 검사를 시행하였다. 자동화 장비(IH-1000, Bio-Rad)의 CAT 검사 결과는 O RhD(+)로 판정되었고, 이전의 환자의 혈액형(A RhD(+)) 기록과 달라 확인을 위해 동일 검체로 수기 CAT으로 혈액형 검사를 다시 시행하였다. 수기 검사에서는 anti-A와의 반응에서 두 종류의 혈구가 공존하는 Double population(DP)이 확인되었고, 이로 인해 검사 방법 간 불일치가 발생했다.

2. 사례 재현을 위한 실험

- 1) 임상 상황 재현을 위해 환자의 총혈액량(TBV)을 Nadler 공식으로 3.29 L로 계산
 - (1) 수혈 전 A형 pRBC 부피: 0.89L
 - (2) 수혈된 O형 pRBC 4단위 부피: 0.70L
- 수혈 후 A형과 O형 RBC 비율을 약 52% : 48%로 설정

2) 적용 조건

표 2. A형과 O형 pRBC 혼합 비율 및 검사 방법

Case	비율(A형 : O형)	O형 RBC 채혈 후 경과 기간	검사 방식
1-3	52 : 48	3일/20일	자동화 검사: IH-1000 수기법(CAT): 검체 상층/검체 하층
4-5	10 : 90		

- (1) 최근 일주일 내 Ab screening test 음성이면서 수혈력이 없고 Hb가 유사한 A형 검체 사용
- (2) O형 pRBC는 저장기간 차이를 반영해 채혈 후 3일 경과(fresh), 20일 경과(old) 혈액 사용
- (3) 혼합 검체를 원심 후 상층·하층에서 각각 동일 높이로 채취하여 수기 CAT법 시행
- (4) 수혈 직후 O형 RBC 비율 급증 가능성을 고려해 O형 RBC 90% 조건도 추가 진행

3. 검사 결과

표 3. A형 검체와 O형 pRBC(52% : 48%(case 1-3), 10% : 90%(case 4-5)) 혼합 비율에 따른 결과

		3일 경과 pRBC		20일 경과 pRBC		
		Case1-3	Case4-5	Case1-3	Case4	Case5
자동화법(CAT)		DP	O형	DP	O형	DP
수기법 (CAT)	상층	DP	DP	DP	DP	DP
	하층	DP	O형	DP	O형	DP

- 1) 자동화법과 수기법 모두 DP 반응이 관찰되었으나 임상과 완전히 동일한 결과는 보이지 않음
- 2) 하층에서 채취한 검체는 DP 중 침강된 O형 RBC 비율이 상대적으로 높게 나타남
- 3) 20일 경과 pRBC가 3일 경과 pRBC보다 침강 정도가 더 커 하층 O형 RBC 비율 증가 양상이 두드러짐
- 4) pRBC의 저장 기간, 적혈구의 침강 정도, 검체 채취 위치가 ABO 혈구형 판정에 모두 영향을 미칠 수 있음을 확인함

	A형 52% : O형 48% 혼합 검체				A형 10% : O형 90% 혼합 검체			
	Anti-A	Anti-B	Anti-D VI-	Ctl	Anti-A	Anti-B	Anti-D VI-	Ctl
자동화법 (IH-1000)	DP	-	++++	-	-	-	++++	-
수기법 (CAT) 상층 검체								
수기법 (CAT) 하층 검체								

그림 1. A형과 O형 검체 혼합 비율에 따른 검사 결과 비교

4.고찰

본 연구는 MTP 적용 직후 채혈된 검체에서 관찰된 ABO 혈구형 불일치 현상을 재현하고 원인을 분석하기 위한 시도였으며, 그 결과, 동일 검체 내에서도 검체 채취 위치에 따라 ABO 판정이 달라질 수 있음을 확인하였다. 이는 자동화 검사와 수기 검사 간의 불일치 뿐 아니라, 수기 검사에서도 검사자 간 결과 해석 차이를 유발할 가능성을 시사한다.

따라서 MTP 환자의 검체를 처리할 때는 검체의 특성을 반드시 고려해야 한다는 점을 강조하고자 한다. 특히 자동화 검사 결과만으로 혈액형 최종 판정을 내리지 않도록 주의해야 하며, 필요 시 수기 재검 및 임상정보(수혈 시점, 수혈량, 환자 상태) 연계를 통해 신뢰도를 높이는 절차가 필요하다.

본 연구는 *in vitro* 조건에서 진행하여 응급상황으로 약제와 혈액의 수혈 등에 의한 인체 순환계 내 생리적 변수를 온전히 반영할 수 없다는 한계점이 있지만, 이형수혈 환자 검체 검사 시 주의사항을 제시했다는 점에서 의의가 있으며, 향후 자동화 장비 알고리즘 개선과 표준화된 검사 절차 마련의 필요성을 제기한다.

참고 문헌

- Sprogøe U, Rasmussen K, Antonsen B, Yazer M. Top down thinking: how uncrossmatched RBCs confounded ABO typing. *Transfusion*. 2020 Jun;60(Suppl 3):S173–S175.

활성탄 기반 직접작용 경구항응고제 흡착제를 사용한 응고검사 검체의 전처리

직접작용 경구항응고제(direct oral anticoagulant, DOAC)는 2010년 전후 임상에 도입된 이후 짧은 기간 내 혈전증의 표준 1차 치료 약제로 자리잡았다. 넓은 치료역을 가지며 warfarin과 달리 INR 검사를 통한 면밀한 치료적 모니터링이 필요하지 않다는 점이 임상 진료의 편의성을 크게 향상시켰기 때문이다. 그러나, 이와 별개로, DOAC의 사용 증가는 임상 검사실에 새로운 문제를 제기하고 있다. Thrombin 또는 활성응고인자 10번(Factor Xa, FXa)을 직접적이고 선택적으로 억제하는 약리기전으로 인해, 혈액 내 DOAC은 섬유소 형성이나 FXa 활성에 기반한 다양한 응고검사에서 간섭 현상을 유발할 수 있다.

이러한 간섭 현상은 단순한 응고시간 및 효소 활성의 측정 오류를 넘어, 루푸스 항응고인자 검사(lupus anticoagulant, LA)의 위양성과 응고인자 활성의 가성 저하를 유발하고, antithrombin 등의 혈전성향 선별검사의 가성 증가를 일으키는 것으로 알려져 있다. 이로 인해 항인지질 증후군(antiphospholipid syndrome, APS) 의심, 출혈 평가, 혈전 성향 검사 등 중요한 임상 상황에서 진단 결정을 어렵게 만든다. 하지만 DOAC 치료의 중단 없이 APS 진단이 필요하거나, 혈전 성향 선별검사 또는 수술 전 평가와 같이 DOAC 간섭 현상과 기저 응고 이상 질환을 감별해야 하는 경우가 있는데, DOAC 흡착 기술은 검사 전 혈장에서 DOAC 분자를 제거함으로써 이러한 문제를 해결할 수 있는 현실적 해결 방안이다.

DOAC-Stop 구성과 작용 기전

DOAC 흡착제는 활성탄 분말 또는 비드 제형(예: DOAC-Stop)으로 시판되고 있다. 혈소판제거혈장에 첨가하면 부유물을 형성하여 저분자 항응고 물질을 흡착한다. 추가 원심분리를 통해 활성탄-DOAC 복합체를 침전시키면 혈장 내 유리 DOAC를 물리적으로 제거되며 상층 혈장을 분리하여 응고검사에 사용한다. 이 과정을 수작업으로 진행할 경우 약 10~15분이 소요된다. 상층 혈장의 DOAC 제거율은 97.1~99.5%로

DOAC 농도가 응고검사 간섭을 유발하지 않는 수준으로 감소한다(그림 1, 표 1). 해외에서 소개된 항응고제 흡착제로 DOAC-Stop 외에 DOAC-Remove, DOAC Filter 등이 있으며 항응고제 별 제거율이나 DOAC 간섭으로부터 응고검사 결과의 정상화 성능에 차이가 있음이 보고되었다. 흡착제 자체는 PT, APTT, thrombin time, 응고인자 8번 및 9번, LA 검사 결과에는 유의한 영향을 주지 않으나, antithrombin 측정 결과의 경미한 감소를 유발한다.

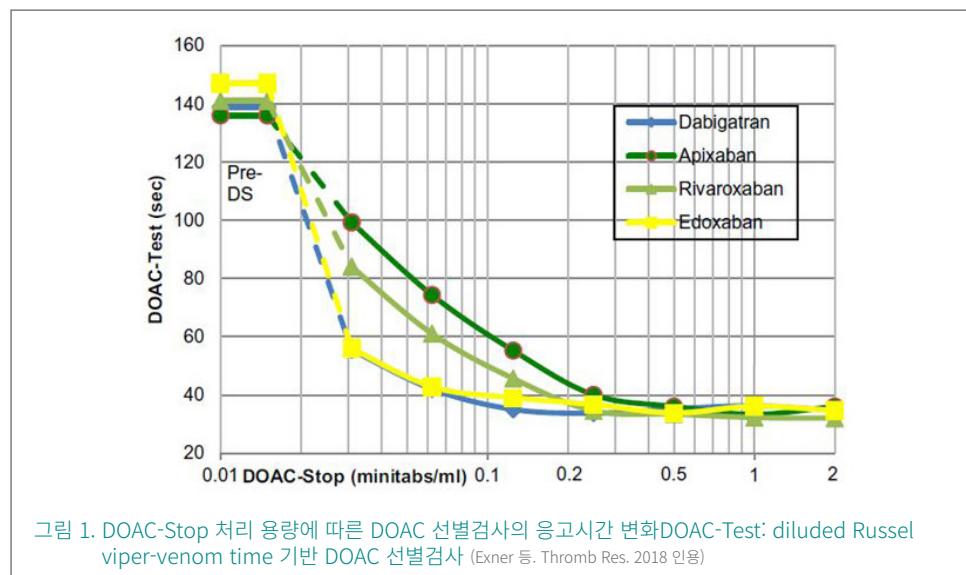


표 1. 다양한 DOAC 농도 하 DOAC-Stop (DS) 처리 전후 APTT 및 dRVVT-DOAC Test 결과

DOAC		APTT (sec)		dRVVT-DCT (sec)	
ng/ml		Before DS	After DS	Before DS	After DS
None (PNP)	0	33.3	32.9	36.1	35.8
Dabigatran	44	46.1	35.4	48.6	35.7
Dabigatran	286	78.8	34.9	99.5	36.8
Dabigatran	550	98.2	35.9	166	36.2
Apixaban	0	35.2	35.1	40.8	40.5
Apixaban	274	50.1	36.1	149	39.1
Apixaban	615	56.2	38.1	>200	39.6
Rivaroxaban	0	30.4	33.5	35.8	35.8
Rivaroxaban	300	46.9	30.6	155	36.1
Rivaroxaban	525	59.1	31.2	>200	34.1
Edoxaban	500	61.1	32.5	>200	36.1

(Exner 등. Thromb Res. 2018 인용)

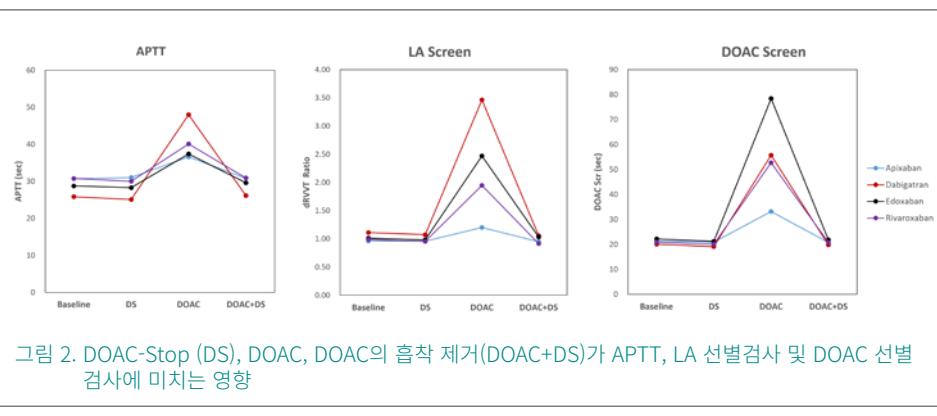
임상적 의미

DOAC 흡착제를 사용해 DOAC으로 인한 LA 위양성을 감별할 수 있다는 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있다. 하지만 모든 DOAC 검체에서 항응고제 흡착제를 사용해 LA 위양성을 배제할 수 있는 것은 아니며, 제품에 따른 차이도 있는 것으로 알려져 도입을 위해선 사전 평가가 필요할 것으로 생각된다. DOAC-Stop 처리 후 DOAC에 의한 위음성 결과가 양성으로 전환되는 사례가 보고되기도 하였다. Antithrombin 활성 및 응고시간-기반 protein C, protein S 활성과 같은 혈전성향 선별검사들은 DOAC의 간섭에 의해 높게 측정될 수 있다. DOAC-Stop을 처리함으로써 이러한 간섭 효과를 역전시킬 수 있고 결과적으로 혈정성향 평가의 정확성이 향상됨이 보고되었다. 다만 전술한 바와 같이 DOAC-Stop 자체가 thrombin-기반 antithrombin 활성 검사에는 영향이 없지만 FXa-기반 antithrombin 활성을 감소시킨다는 사실은 주의해야 할 점이다. Dabigatran은 응고인자 활성의 가성 저하를 유발하며, FXa 억제제는 시약에 따라 인자 활성치를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. DOAC-Stop 처리 후 이러한 왜곡은 상당 부분 교정되어 실제 인자 활성에 근접한 값이 회복됨이 보고되었다.

검사실 도입

모든 응고검사 검체에 일괄적으로 항응고제 흡착제를 적용할 수는 없기 때문에, 이를 임상검사실 도입하기 위해선 흡착제 처리 검체를 선정하기 위한 구조화된 알고리즘을 적용이 필요하다. 우선 DOAC 노출 가능성을 의무기록 상의 약물 투여력 및 복용 시간 등을 조회함으로써 확인하도록 한다. 또한 diluted thrombin time (dTT)이나 anti-Xa 활성 등 선별검사를 통해 혈액 내 DOAC를 확인할 수도 있다. DOAC 노출과 혈액내 간섭 농도 이상의 DOAC이 확인된 상태인데도, 응고검사 결과가 임상적 의사결정에 즉시 필요하거나 약물 중단 없이 LA, 혈전성향 선별검사, 응고인자 검사가 필요한 경우 DOAC-Stop 사용을 고려한다. 반면 DOAC 선별검사가 음성이거나 약물 중단 후 재채혈이 가능한 경우 DOAC-Stop을 적용할 필요가 없다. 검사 결과 보고서에는 DOAC 흡착제의 사용 사실과 잔존 간섭의 가능성을 명시해야 한다. LA 검사의 경우 의뢰된 모든 검체에서 DOAC 선별검사(dTT, anti-Xa) 시행을 권장하는 추세이며 DOAC 선별 양성인 검체는 DOAC 흡착제 처리 사실을 검사 결과 보고서에 이를 명시하도록 한다.

DOAC 흡착제 처리 과정이 모두 수기로 구성되어 있다는 점에서 각 단계의 술기가 모두 적절히 이루어지고 실제로 검체 내 DOAC이 제거되는지 확인하는 일종의 정도관리 절차가 동반되어야 한다. DOAC 흡착제 평가 연구들의 실험 방법으로부터 다음과 같은 검사들을 정도관리 목적으로 추가할 수 있을 것이다. 가능하면 DOAC 흡착 처리 전후 검체를 병행하여 분석한다. 또한 DOAC 흡착제의 검사실 도입 전 DOAC에 노출되지 않은 대조 혈장을 사용해 DOAC 흡착 처리가 응고검사 결과에 영향을 미치는지 평가를 하고, DOAC-spiked 혈장이나 DOAC 치료 환자 혈장을 사용하여 DOAC 제거 효과를 검증하고 잔존 간섭 양상을 확인한다. 그림 2는 응고검사에 대한 DOAC-Stop, DOAC의 영향과 DOAC-Stop을 사용한 DOAC 제거의 효과를 간단히 확인한 측정 결과를 나타낸다.



DOAC 흡착 처리는 검체 처리 시간과 인력, 추적 관리 면에서 검사실 업무 흐름에 부담이 될 수 있다. 비용 측면에서는 시약 비용뿐 아니라 추가 소모품, 품질관리, 검증에 필요한 간접 비용이 발생할 수 있다. 따라서 검사실 도입을 고려한다면 적절한 임상적 판단 또는 DOAC 선별검사를 통한 적용 검체 선정이 필요할 것이다.

참고문헌

- Baker SA, Jin J, Pfaffroth C, Vu T, Zehnder JL. DOAC-Stop in lupus anticoagulant testing: Direct oral anticoagulant interference removed in most samples. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):314-25.
- Cox-Morton S, MacDonald S, Thomas W. A diagnostic solution for haemostasis laboratories for patients taking direct oral anticoagulants using DOAC-Remove. *Br J Haematol*. 2019;187(3):377-85.
- Exner T, Michalopoulos N, Pearce J, Xavier R, Ahuja M. Simple method for removing DOACs from plasma samples. *Thromb Res*. 2018;163:117-22.
- Favaloro EJ, Gilmore G, Bonar R, Dean E, Arunachalam S, Mohammed S, et al. Reducing the effect of DOAC interference in laboratory testing for factor VIII and factor IX: A comparative study using DOAC Stop and andexanet alfa to neutralize rivaroxaban effects. *Haemophilia*. 2020;26(2):354-62.
- Frackiewicz A, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The methods for removal of direct oral anticoagulants and heparins to improve the monitoring of hemostasis: a narrative literature review. *Thromb J*. 2023;21(1):58.
- Sevenet PO, Cucini V, Herv T, Depasse F, Carlo A, Contant G, et al. Evaluation of DOAC Filter, a new device to remove direct oral anticoagulants from plasma samples. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(5):636-642.
- Zbczyk M, Natorska J, Kopytek M, Malinowski KP, Undas A. The Effect of Direct Oral Anticoagulants on Antithrombin Activity Testing Is Abolished by DOAC-Stop in Venous Thromboembolism Patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(1):99-104.