

Newsletter from Korean
Association of External Quality
Assessment Service

CBC flag에 따른 슬라이드 검경 효율화 전략	01
유전자검사기관의 생명윤리법 이해와 실무 적용	02
정도관리의 추억	04
NETosis	06

CBC flag에 따른 슬라이드 검경 효율화 전략

한양의대
하지혜
(간행위원)

최근 CBC 장비 교체를 준비하면서 슬라이드 검경을 시행할 flag 기준을 어떻게 설정할 것인지 고민하게 되었다. Blast 검출의 안전성을 유지하면서 불필요한 슬라이드 리뷰를 줄이기 위해 CBC flag 검경 기준을 조정했던 문헌들을 찾아보게 되었고 검사실에 적용할 수 있을만한 전략들을 소개하고자 한다.

먼저 이전에 false-positive로 확인된 flag의 단기간 반복검경을 제한하는 방법이 있다. Paridaens 등은 Blast / Abn Lymph flag로 시행한 최초 smear에서 abnormal cell이 없었던 경우, 동일한 isolated Blast / Abn Lymph flag가 72시간 이내 반복되면 slide review를 생략하였다. 단, 이 기간 중 다른 WBC flag가 새롭게 발생하면 다시 검경하였다. 이를 통해 isolated Blast / Abn Lymph flag로 인한 smear의 14.3%를 줄였으며, 72시간 rule이 적용된 검체에서 새로운 abnormal cell은 확인되지 않았다¹⁾.

검경 빈도는 높지만 새롭게 얻는 정보가 적은 검경 기준의 threshold를 재평가하는 방법도 있다. Starks 등은 Immature granulocyte (IG) $\geq 2\%$ 를 이유로 슬라이드 검경한 804건을 분석하였으며, 이 중 570건이 IG 2-5%였다. 일부 검체에서 blast 또는 promyelocyte가 관찰되었지만 모두 이미 혈액학적 이상으로 추적 중인 환자였으며, 해당 기준의 슬라이드 리뷰를 통해 blast가 새롭게 발견된 사례는 없었다. 이에 IG threshold를 2%에서 5%로 상향하였고, 해당 범위의 검체는 연간 약 6,840건으로 추정되었다²⁾.

Cornet 등은 두 대학병원의 31,836검체를 분석하여 IG review threshold를 5%에서 10%로 상향하고, 단독으로 발생한 PLT HIGH와 MCV LOW flag는 slide review 대상에서 제외하였다. 또한 Blast / Abn Lymph 및 Atypical Lymph flag의 경우에도 최근 72시간 이내 smear에서 abnormal cell이 없었던 경우 반복 review를 생략하도록 하였다. 이러한 기준을 함께 적용한 결과 전체 slide review rate는 21.3%에서 15.0%로 감소하였으며, 혈액종양 환자군에서도 48.7%에서 38.0%로 감소하였다³⁾.

관련 연구들을 찾아보면서 검경 기준을 평가하고 재설정 하게되면 상당량의 슬라이드 리뷰를 줄일 수 있음을 알 수 있었다. 우리 검사실의 슬라이드 검경율이 어느정도 되는지, 각 검경기준이 발생시키는 슬라이드양과 각 기준의 효율성 등을 평가하고 각 검사실 상황에 맞게 기준을 재설정하는 방법을 통하여 많은 불필요한 슬라이드 리뷰를 줄일 수 있을것로 보인다.

참고 문헌

1. Paridaens H, Sabor L, Simar J, et al. Can the 72-hour rule based on "Blast/Abn Lymph" flag on Sysmex XN-10 optimize the workflow in hematology laboratory? Ann Biol Clin. 2019;77:422-428. doi:10.1684/abc.2019.1462.
2. Starks RD, Merrill AE, Davis SR, et al. Use of middleware data to dissect and optimize hematology autoverification. J Pathol Inform. 2021;12:19. doi:10.4103/jpi.jpi_89_20.
3. Cornet E, Mullier F, Despas N, et al. Evaluation and optimization of the extended information process unit validation module integrating the Sysmex flag systems and the recommendations of the French-speaking cellular hematology group. Scand J Clin Lab Invest. 2016;76:465-471. doi:10.1080/00365513.2016.1199049.

유전자 검사기관의 생명윤리법 이해와 실무 적용

서울아산병원
임 성 은
(간행위원)

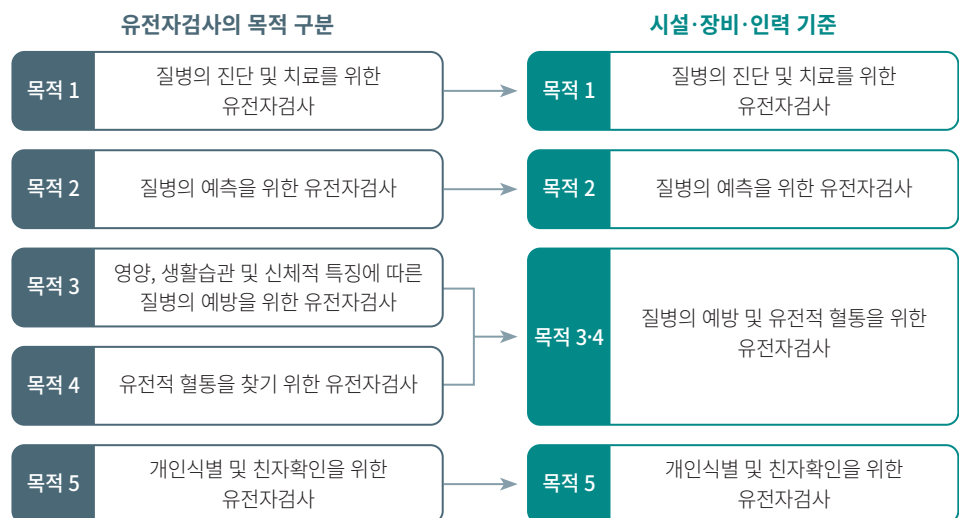
유전자검사는 한 번의 분석으로 개인의 질병 상태뿐 아니라 미래의 건강 위험, 가족 구성원과 공유되는 유전적 특성까지 드러낼 수 있다. 따라서 매우 민감한 개인정보이자 정확성이 확보되어야 하는 검사이다. 검사를 시작하기 전 적법한 동의를 받았는지, 신고된 범위 안에서 검사가 이루어지는지, 검사대상물과 유전정보가 안전하게 관리되는지, 결과가 필요한 기간 동안 보존되고 정당한 요청에 따라 제공되는 지까지 포함해야 비로소 유전자검사 전 과정의 신뢰성이 확보된다.

2005년부터 시행된 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」(이하 ‘생명윤리법’)은 인간의 유전자 등을 취급할 때 인간의 존엄과 가치를 침해하거나 인체에 위해(危害)를 끼치는 것을 방지함으로써 생명윤리 및 안전을 확보하고 국민의 건강과 삶의 질 향상에 이바지함을 목적으로 한다. 유전자검사기관의 입장에서는 이 법을 행정적 규제로만 이해하기보다 검사 전·중·후 과정에 적용되는 품질 및 위험관리 기준으로 받아들일 필요가 있다. 본고에서는 생명윤리법에 따른 유전자 검사실의 유전자검사기관의 신고, 숙련도평가와 교육, 유전자 검사의 동의, 기록 보관 등 실무 관점에서 살펴보고자 한다.

유전자검사기관의 신고는 한 번으로 끝나지 않는다

생명윤리법 제49조에 따라 유전자검사를 하려는 기관은 검사 목적에 따라 필요한 시설·인력 등을 갖추어 신고해야 한다. 시행규칙 [별표5]는 검사 목적을 질병의 진단·치료, 질병의 예측, 질병 예방·유전적 혈통, 개인식별·친자확인 등으로 구분하고 목적별 시설, 장비 및 담당 인력 기준을 제시한다.

유전자검사의 목적 구분과 시설·장비·인력 기준



※ 목적 3과 4는 동일한 시설·장비·인력 기준을 적용합니다.

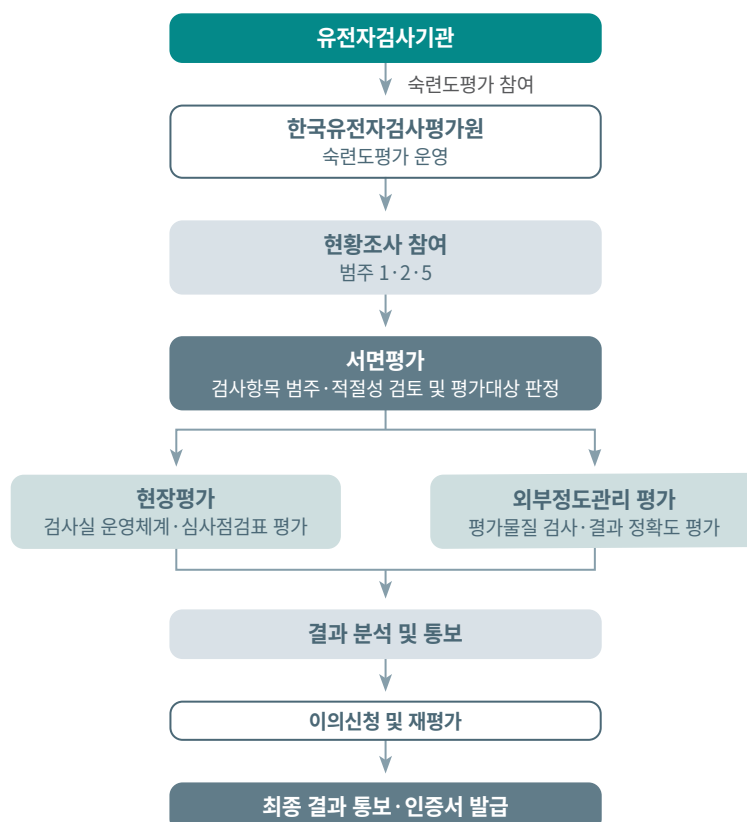
최초신고는 유전자검사목적에 따라 보건복지부령으로 정하는 시설 및 인력 등을 갖추고 보건복지부 장관에게 신고해야 하는데 현재는 질병관리청장에게 위임되어 있어 질병관리청에 유전자 검사기관 신고서와 증빙서류를 제출해야 한다. 사실 실무에서 더 자주하는 신고는 최초 신고보다 변경신고이다. 기관 소재지, 기관장, 기관 명칭뿐 아니라 검사 목적, 목적별 검사항목, 시설과 인력 등 중요 사항이 바뀌면 변경 신고 대상이 될 수 있다. 신규 패널이나 검사법의 도입을 단순한 검사실 내부의 기술 변경으로만 처리하거나, 책임자와 담당 인력이 변경되었음에도 신고 자료를 갱신하지 않으면 실제 운영에 지장이 있을 수 있다. 따라서 원내 신규 검사 도입 승인서나 인사변경 시 ‘유전자검사기관 변경신고 검토’ 항목을 포함하는 것이 업무 진행 상 효율적이다.

숙련도평가와 종사자 교육은 지속적 운영조건이다

유전자검사기관의 장은 검사 목적별 검사항목에 대해 숙련도평가를 받아야 한다. 평가 범위는 결과의 정

확성에 국한되지 않고 유전자검사 설명과 동의의 적절성, 검사대상물 처리, 분석 및 처리 관리, 검사항목의 적절성, 시설과 인력의 적절성 등을 포함한다. 의료기관에서 질병의 진단·치료 목적으로 실시하는 유전자검사는 관련 전문기관(대한병리학회, 진단검사의학회 및 대한진단검사정도관리협회)의 인증을 받은 경우 고시에서 정한 범위에 따라 일부 평가가 면제될 수 있다.

유전자검사기관 숙련도평가 절차



유전자검사기관의 종사자는 유전자검사 및 그 정보의 안전한 관리를 위하여 유전자검사 교육을 받아야 한다. 최초 유전자검사 종사자 교육과 정기 유전자 검사교육을 이수하여 유전자검사 관련 윤리적 쟁점, 유전자검사 관련 법령 및 제도, 검사대상물 취급방법, 유전정보 관리방법, 개인정보보호 및 처리 방법 등을 숙지하고 있어야 한다.

검사대상물을 채취하기 전 서면동의를 받아야 한다

생명윤리법 제51조는 유전자검사기관이 검사대상물을 직접 채취하거나 채취를 의뢰할 때 채취 전에 검사대상자로부터 유전자검사의 목적, 검사대상물의 관리, 동의 철회와 권리 및 정보보호 등에 관한 서면동의를 받도록 한다. 시행규칙은 휴·폐업 시 검사대상물과 기록물의 처리, 결과기록 보존기간, 검사항목, 검사결과와 한계 등도 동의의 내용에 포함하도록 구체화하고 있다. 최근에는 전자동의서로 구득도 많이 하고 있다. 의료기관이 질병의 진단 또는 치료를 목적으로 검사하고 결과 획득 후 검사대상물을 즉시 폐기하는 등 법령상 요건을 충족하면 서면동의가 면제될 수 있다.

기록·유전정보·검사대상물은 서로 다른 보존 기준으로 관리한다

생명윤리법 제52조에 따라 유전자검사기관은 동의서, 유전자검사 결과, 검사대상물 제공 기록을 기록·보관해야 하며, 검사대상자 또는 법정대리인이 적법한 절차로 열람이나 사본 발급을 요청하면 이에 따라야 한다. 시행규칙상 유전자검사 동의서와 검사 결과는 10년, 검사대상물 제공 및 폐기에 관한 기록은 5년

보관이 기본이다. 검사대상물은 기록과 달리 무기한 보관할 수 있는 것이 아니다. 제53조는 적법한 제공의 경우를 제외하고 검사 결과 획득 후 즉시 폐기하도록 하고, 폐기 사실을 기록하도록 한다.

NGS·CMA 등은 생명윤리법 외 연계 제도로 확인해야 한다

생명윤리법상 신고를 마쳤다고 해서 유전자검사 도입에 필요한 모든 행정절차가 완료되는 것은 아니다. NGS 임상검사는 체외진단의료기기 관련 인증·평가 기준과 연결될 수 있고, 염색체 마이크로 어레이검사(CMA)는 건강보험 선별급여 실시기관 신고 등 별도 요건이 적용될 수 있다. 검사실 이전, 장비·플랫폼 교체, 신규 패널 도입, 검체 종류나 분석 파이프라인 변경 시에는 생명윤리법상 변경신고뿐 아니라 식품의약품안전처, 건강보험심사평가원 등 관련 제도의 변경 절차도 동시에 검토해야 한다.

이를 위해 신규 검사 도입 및 변경관리 양식에 ‘생명윤리법’, ‘체외진단의료기기 관련 제도’, ‘건강보험 실시기관 신고’, ‘기관 인증 및 외부정도관리’ 항목을 정리해두면 신고 누락을 방지할 수 있다.

생명윤리법은 유전자검사기관에 신고, 평가, 교육, 동의, 정보 공개, 기록 보관, 검사대상물 제공과 폐기라는 연속된 책임을 부여한다. 이 의무들은 검사 결과의 정확성과 별개의 행정업무가 아니라 검사 전 과정의 신뢰성을 구성하는 요소이다. 검사실은 법령 준수를 일회성 점검이 아니라 변경관리와 내부심사의 정규 항목으로 운영해야 한다. ‘법을 알고 있는가’보다 중요한 질문은 ‘법적 요구사항이 접수 화면, SOP, 교육대장, 검체폐기 기록과 결과관리 시스템에서 실제로 작동하고 있는가’이다. 이러한 체계가 정착될 때 생명윤리법은 규제를 넘어 검사대상자의 권리와 검사기관의 신뢰를 함께 지키는 실질적인 정도관리 도구가 될 수 있다.

참고 문헌 및 관련 자료

1. 국가법령정보센터. 생명윤리 및 안전에 관한 법률. 법률 제21065호, 2025. 10. 1. 시행.
2. 국가법령정보센터. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행령.
3. 국가법령정보센터. 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙. 보건복지부령 제1115호, 2025. 12. 3. 시행.
4. 보건복지부. 유전자검사기관의 숙련도 평가 관련 고시 및 유전자검사기관 종사자 교육 관련 규정.
5. 질병관리청. 유전자검사기관 신고·변경신고 및 종사자 교육 안내 자료.

정도관리의 추억

이원의료재단
문수영
(간행위원)

관리급여 제도의 법적 근거를 마련

요새 LLM (chatGPT codex, claude code)를 매달 3만원 결제를 끊어놓고, 토큰을 매일 한도까지 몰아서 쓰는 일명 토큰 맥싱에 재미를 붙이고 있다. 사람이라면 저는 더 이상 못하겠어요 혹은 저 휴직해요 저 퇴사해요 등이 나올 법한데 그런 반응이 없는 대신, 돈을 더 내라고 하니 사뭇 다르다. 여기에 붙여붙만한 데이터가 검사실에도 여기저기 많은데 들어오는 대로 하나씩 붙여보고, 주로는 팀장 혹은 검사법 개발 담당 임상병리사에게 알려주고 독려하는 방식으로 쓰고 있다. 물론 기존 검사실 전산과 맞물리게 하거나, 개인용이 아닌 배포용으로 만드는 건 완전히 다른 문제라 아직 건드리지 못하고 있지만.

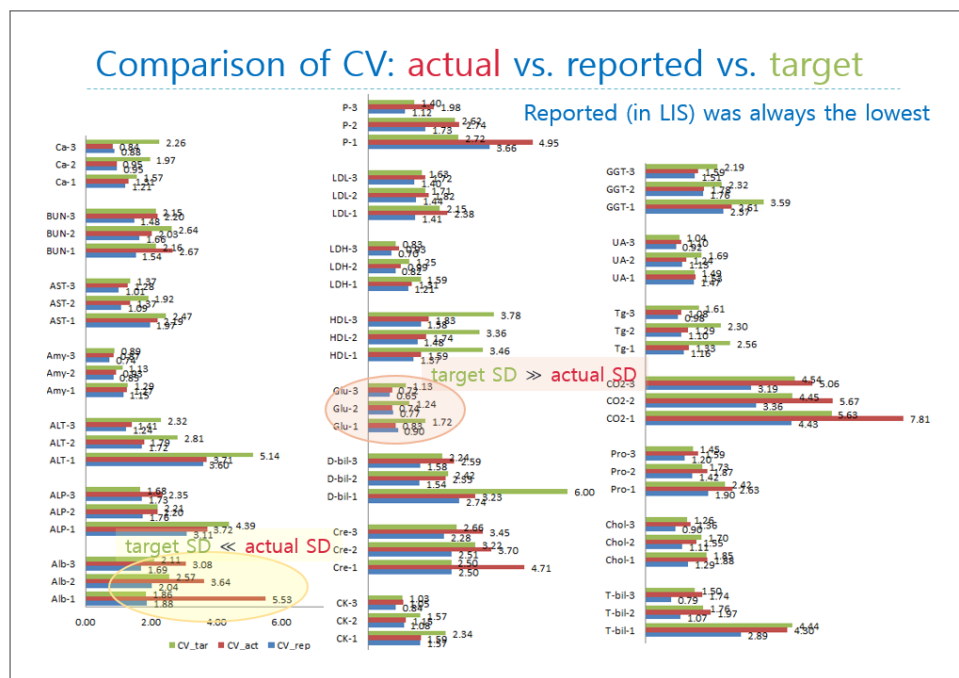
정도관리의 추억 이라고 해놓고 어쩌다 이런 시작을 했는가 하면, 2018-2020년 부산대병원에서 임상화학 파트를 맡았을 때 아무도 몰랐겠지만 꽤 많은 시간을 들여서 했던 일이 화학검사 내부정도관리 보고서 작성이었다. 로슈 서버 뒷편에 작은 방이 배정되었는데, 거기 앉아서 30여종의 검사항목의 3레벨 매달의 내부정도관리 기록을 모두 검토했었다. 다른 일들도 비슷하지만, 사실 본인이 어떤 파트의 보고서 책임자가 되기 전에는 실제 데이터에 자주 접근하기도 이해하기도 쉽지 않다. 전공의 때 Westgard 아들을 만난

다던지 하여 정도관리에 대해 막연히 배웠던 내용들이 실제로는 매달 30개 이상의 엑셀로 쏟아지고 이에 대해 코멘트를 남겨야 하니 알게 된 것이다. 그래서 부산에 가서 처음 가을 학회에서 분석하고 발표했던 내용이 target SD를 어떻게 설정할 것인가였다. 소수점 천국인 화학 정도관리를 영어로 8분만에 이야기 하는 것은 꽤 힘들었지만.

2020년 1월에 코로나가 우한에서부터 시작되었는데, 진단검사 전문의도 하루 선별진료소 당직을 배정받아 level D를 입고 야외 당직을 선 적이 있었다. 러시아 선원을 제외하면 병원에 개미 한마리 얼씬하지 않던 때라, 야외 선별진료소 컴퓨터에서 새벽까지 정도관리 엑셀들을 수십개 보고 있자하니 간호사 분들이 아무도 말도 안 걸었던 기억이 난다. 요새 같으면 좀더 유연성있게(?) 행동했겠지만 아무튼 당시는 그랬다. 아마도 전산프로그램인 phis의 당시 내부정도관리 평가 기록을 보면 이것저것 해석하면서 몸부림을 친 흔적이 보일 것이다. 다시 보면 틀린 해석이거나 잠결에 완전히 헛소리를 쓴 것도 꽤 될것인데, 아무튼 LLM 회사들이 관심을 보일만한, 사람이 해석한 데이터 셋이다.

이제는 매달 엑셀을 LLM에 넣으면 알아서 mean SD CV에 어떤 값이 무슨 법칙에 의해 튀었고 언제부터 어떤 SD를 쓰면 된다고 다 알려줄 것이다. 오히려 LLM에 넣게끔 각 임상병리사 분들을 독려하고, 다양한 LLM을 사용하는 분들을 한 검사실 내에서 일관된 시스템을 만들어가는 것이 일이다. 이런 상황에 들어서다 보니, 비록 10년도 채 안된 일이지만 저렇게 엑셀을 눈으로 보가며 통계 프로그램 돌리던 시절도 어느새 추억같이 느껴지는 요즘이다. 요새는 다른 분석에 온 힘을 쏟고 있어서 그런지 왜 저렇게 열심히었는지 나도 잘 모르겠지만, 덕분에 나에게 최적화된 LLM을 사용할 수 없는 인증심사에 나가면 내부 정도관리를 빨리 파악하는 눈은 갖고 있다. 이것도 얼마나 갈런지는 잘 모르겠지만...

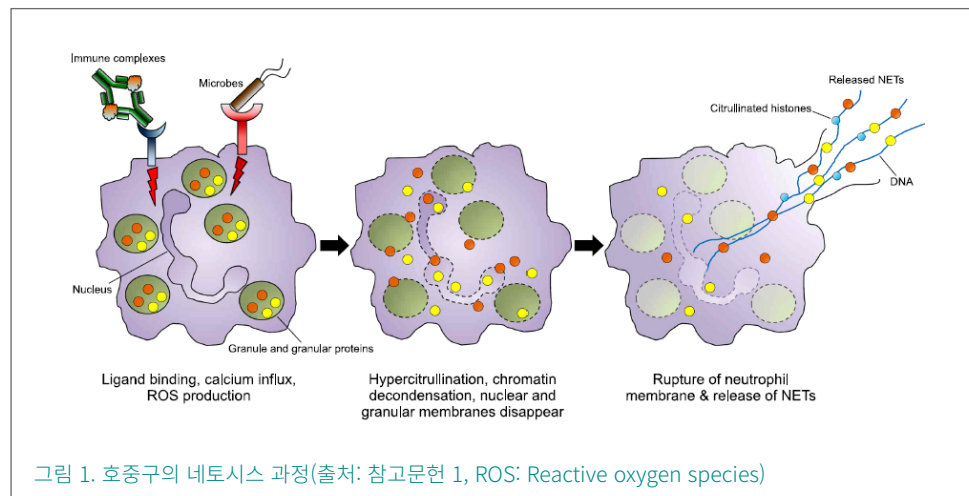
8년 전 LMCE oral presentation 에서 발표했던 PPT 중 하나를 보여본다.



NETosis

서울의과과학연구소(SCL)
서동희
(간행위원)

NETosis는 호중구가 외부 병원체에 대응하는 과정에서, 자신의 염색질(Chromatin)을 세포 밖으로 방출해 **호중구 세포외 트랩(NETs: Neutrophil Extracellular Traps)**을 형성하는 특수한 세포 사멸 과정이다(그림 1). 2004년 아르투로 자클린스키(Arturo Zychlinsky) 연구팀에 의해 처음 보고되었다. NETs는 탈응축된 염색질과 히스톤 단백질이 그물망을 이루고, 여기에 neutrophil elastrase, myeloperoxidase, cathepsin G 같은 효소가 부착되어 있다. NETs는 혈류나 조직 내에서 박테리아, 바이러스, 진균이 확산되는 것을 물리적으로 차단하고, 그물망에 있는 고농도의 항균 단백질을 통해 포획된 병원체를 국소적으로 사멸시키는 역할을 한다. 네토시스는 자극원의 종류와 기전에 따라 크게 자살성과 생존형의 두 가지 경로로 나눌 수 있다(표 1). 네토시스는 선천 면역계의 강력한 방어 기전이지만, 현대 의학에서는 다양한 만성 염증성 질환과 자가면역 질환을 심화시키는 요인으로도 주목받고 있다.



PAD4(Peptidylarginine deiminase 4) 효소

PAD4는 호중구의 네토시스에 관여하는 중요한 효소로, 세포 내 칼슘 이온(Ca^{2+})의 농도에 의존하여 활성화되는 효소이다. 활성화된 PAD4는 핵산과 결합된 단백질을 시트룰린화(Citrullination) 시킨다. 이는 유전 정보(DNA)의 변형 없이 단백질의 구조만 바꾸는 대표적인 '번역 후 변형(Post-translational modification, PTM)'이다. 세포의 DNA 뼈대는 인산기로 강력한 음전하(-)를 띠고 있다. 이를 감싸고 있는 히스톤(Histone) 단백질(특히 H3, H4)은 아르기닌과 라이신이 많아 강력한 양전하(+)를 띤다. 둘은 자석처럼 강하게 붙어 있어 단단한 구조(염색질)를 유지하게 된다. 활성화된 PAD4가 핵 내부로 들어가 히스톤 단백질의 아르기닌 잔기들을 시트룰린으로 바꾸면, 히스톤의 양전하(+)가 순식간에 사라져 중성이 된다. 음전하와 양전하의 인력이 사라지면, DNA 분자들이 서로의 음전하 때문에 밀어내기 시작하고, 이로 인해 핵 내부의 염색사가 폭발하듯 팽창하며 풀어지게(탈응축) 된다(그림 1, 2).

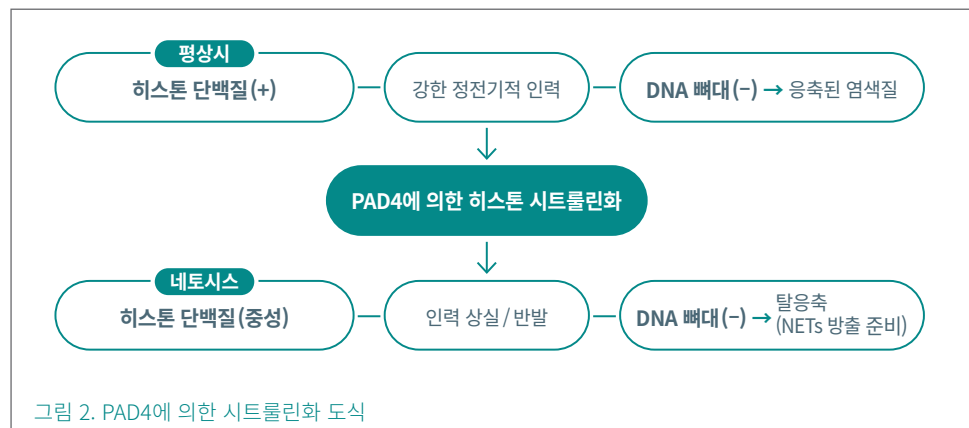


표 1. 네토시스의 종류

	자살성 네토시스(Suicidal NETosis)	생존형 네토시스(Vital NETosis)
유도 물질	PMA(Phorbol myristate acetate), 세균의 내독소(LPS) 등	특정 세균, Toll-like receptor(TLR) 자극원 등
소요 시간	약 2 ~ 4시간 (비교적 느림)	수 분 ~ 수십 분 내 (매우 신속함)
과정	1.세포막 수용체가 자극을 받아 NADPH 산화효소(NADPH Oxidase)가 활성화. 2.활성산소종(ROS)이 생성되어 세포 내 소기관을 자극. 3.MPO(Myeloperoxidase)와 NE(Neutrophil Elastase), PAD4 효소가 핵 내부로 이동하여, 핵 내부에서 단백질과 결합한 염색질을 풀어헤침. 4.최종적으로 세포막이 파괴되면서 DNA 그물망이 외부로 방출되고 호중구는 사멸.	호중구의 세포막과 핵막이 파괴되지 않고, 수포(Vesicle) 형태로 DNA를 포장하여 세포 밖으로 배출.
Antibacterial activity	감소	유지

네토시스에 의해 세포 외부로 노출된 호중구의 핵산은 루프스 질환 등에서 항핵항체를 유도하는 주요한 항원으로 파악되고 있고, 인체에서 충분하게 제거되지 않아 남은 NETs는 자가면역질환에서 조직 손상이나 염증 반응을 유발할 수 있다. NETs는 자가면역질환에서 biomarker로 사용될 수 있지만, 아직 검사가 상용화되어 있지는 않다.

참고 문헌

1. Sohn DH. NETosis in autoimmune diseases. J Rheum Dis 2016;23:82-87.
2. Zheng Q, Osunsade A, David Y. Protein arginine deiminase 4 antagonizes methylglyoxal-induced histone glycation. Nature Communication (2020)11:3241, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17066-y>.