



Newsletter from Korean
Association of External Quality
Assessment Service

2024년도
신빙도조사사업 소개 01

임상미생물 분석 장비
도입에 따른 평가 03

선별응고검사
응고곡선 분석의 소개 05

FVIII Chromogenic Assay
방법의 소개 07

혈청 페리틴 검사의 의미와
임상적 중요성 08

임상검사실에서 알아야 할
법률 및 건강보험 관련 정보
(2023-II) 10

신빙도조사사업 관련
자주 묻는 질문들 (FAQ) 12

사단법인 대한임상검사정도관리협회

05854 서울시 송파구 법원로 128
문정 SK V1 GL 메트로시티 A동 1505호
TEL 02)744-6841

2024년도 신빙도조사사업 소개

대한임상검사정도관리협회가 더 나은 임상검사실로 이끌어 드립니다.

대한임상정도관리협회는 진단검사의학 분야의 신뢰도 향상을 목표로 1976년 설립 이래 국내 의료 기관 진단검사실의 표준화와 품질관리에 기여하고 있습니다. 23년 현재 92개 프로그램, 492개 검사 항목에 대한 신빙도조사사업을 운영하고 있으며, 지속적으로 검사항목의 확대를 위해 노력하고 있습니다. 약 2,000여 개 기관이 참여하고 있으며 매년 참여기관은 꾸준히 증가하고 있습니다.

2024년 신규로 추가될 프로그램은 모두 시범사업 형태로 진행되며, Creatinine 데이터 인 증평가(creatinine linearity), 항경련제 약물검사(gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, rufinamide, topiramate, zonisamide, vigabatrin, perampanel), 호르몬검사 7(aldosterone, renin, aldosterone to renin ratio), 검사전단계 품질 지표가 있습니다. 검사전단계 품질지표로는 재채혈비율, 용기오류율, 검체오류율 등이 있으며, 검사단계 위주로 품질관리하는 신빙도조사에서 검사전단계 품질관리로 영역을 확장하는 것을 시도 함으로써 올해 기대가 되는 프로그램입니다. 각 검사실의 지표를 입력하는 것으로 실제 검체를 발송하지는 않습니다. 실제 검사오류 빈도의 절반 이상이 검사전단계라고 보고되고 있는 실정을 고려 하면 검사전단계 품질지표를 도입함으로써 실제 검사실의 품질관리에 도움을 주고자 하였습니다.

대분류	중분류	소분류 (프로그램)	검사항목	사업 형태
임상화학	데이터 품질평가	Creatinine 데이터 품질평가검사	Creatinine	시범
임상화학	약물검사	항경련제 약물검사	Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Pregabalin, Rufinamide, Topiramate, Zonisamide, Vigabatrin, Perampanel	시범
임상화학	호르몬검사	호르몬검사 7	Aldosterone, Renin Aldosterone to renin ratio (ARR)	시범
특별사업	검사운영	검사 전 단계 품질지표	환자확인오류율, 접수취소율 응혈비율(육안), 응혈비율(장비) 재채혈비율(응혈), 용량부족 검체비율 항응고제 비율이 적절하지 않은 응고검사 비율 응고가 발견된 일반혈액검사 (CBC)비율 용기오류율 검체재채취 환자비율(검사실오류) 검체재채취 환자비율(검사실 외 오류) 운반 중 파손된 검체비율 운반 지연 검체비율 검체종류 오류 검체비율	시범

2024년도 신빙도조사 사업 소개

순천향의대
윤 영 안
(홍보섭외부장)

2024년 기존 프로그램에 추가된 검사항목으로는 말라리아 도말검사의 Gametocyte, 특수염색검사의 Iron staining (ring sideroblast), 자가면역질환 4의 Anti-myeloperoxidase (MPO) antibody, Anti-proteinase-3 (PR3) antibody가 있습니다.

대분류	중분류	소분류 (프로그램)	추가 검사항목
진단 혈액학	혈액학검사	말라리아 도말검사	- Gametocyte
진단 혈액학	혈액학검사	특수염색 검사	- Iron stain (ring sideroblast)
진단 면역학	자가 면역검사	자가 면역질환 4	- Anti-myeloperoxidase (MPO) antibody - Anti-proteinase-3 (PR3) antibody

2023년 시범사업 프로그램에서 2024년 정규사업 프로그램으로 전환하는 검사항목은 아래와 같습니다.

대분류	중분류	소분류 (프로그램)	추가 검사항목
임상화학	일반화학검사	Cystatin C검사	- Cystatin C
임상화학	호르몬검사	호르몬검사 5	- Thyroid stimulating hormone (TSH) - Total thyroxine (T4) - Free thyroxine (T4) - Total triiodothyronine (T3)
임상화학	호르몬검사	호르몬검사 6	- C-peptide - Insulin
진단면역학	감염성 항원-항체검사	간염바이러스 항원정량검사	- Hepatitis B virus surface antigen_정량
진단면역학	자가면역검사	자가면역질환 3	- Extractable nuclear antigen antibodies (ENA)
진단면역학	자가면역검사	자가면역질환 4	- Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)
분자유전학	유전학검사	분자세포유전검사 2	- Chromosome microarray (CMA)
분자유전학	유전학검사	기타 진단유전검사 2	- Monitoring engraftment (STR)

바이러스 분자검사 2 프로그램의 SARS-CoV-2 검사의 경우, 2023년에는 질병관리청 민간위탁사업(감염 병원체 확인기관 숙련도평가)으로 진행하였으나, 2024년부터는 질병관리청 사업으로 진행되지 않게 됨으로써 검체수가 5개에서 3개로 줄어들었고, 참가비는 100,000원에서 300,000원으로 상향 조정되었습니다. 2024년 참가신청 기간은 10월 16일부터 11월 10일까지로 예년과 비슷하며, 참가비 납부기간은 24년 1월까지입니다.

매년 추가되는 신규 시범사업 프로그램과 정규사업 프로그램을 꼼꼼히 확인하셔서 2024년도 신빙도조사사업에 참가신청해 주시기 바랍니다. 저희 대한임상검사정도관리협회는 내년에도 회원님들의 기대에 부응할 수 있도록 더욱 노력하겠습니다. 감사합니다.

임상미생물 분석 장비 도입에 따른 평가

서울대학교병원
윤인선

새로운 장비를 검사실에 도입하여 환자 검체 검사를 수행하기 위해서는 도입 장비가 제조사에서 제공하는 정보와 동일한 기능을 수행하는지와 장비의 검사 결과를 신뢰할 수 있는지를 확인할 필요가 있다.

일반적으로 장비 검정은 정확도, 정밀도(재현성), 검사결과와 보고 가능 범위, 참고범위의 적합성 평가를 수행해야 하나, 참고치를 수치로 표기하기 어려운 미생물분석 장비의 검정은 정확도와 정밀도(재현성)로 평가 하는 것이 적합하다.

지난 2023년 1월 그람 양성균의 검사에 사용하고 있던 Microscan Walkaway96을 DxM MicroScan W/A 1096으로 교체하면서 시행하였던 장비 평가에 대한 자료를 공유하고자 한다.

아래와 같이 CLSI M52는 미생물 분석 장비 신규도입에 따른 평가에 대한 내용을 제시하고 있고, 동일 제조사의 다른 장비로의 교체에 해당하여 장비검정을 위해 QC Recommendation 과 Testing Recommendation에 제시 된 평가를 시행하였다. 정도관리군주로 15-replicate plan 및 정밀도 검사를 시행하였고 환자분리 군 34군주로 장비 비교 평가를 시행하였다.

Table 1A. Verification Recommendations for MIS

Category of Change and Study Scope	Type of Change	Example	QC Recommendations	Testing Recommendations
New system (comprehensive)	New system for new testing	Laboratory introduces new MIS	System should pass QC before starting the verification study.	Accuracy: Minimum of 30 clinical isolates; compare to existing system or reference method (see Subchapter 3.7.1) Reproducibility: Test 5 isolates (QC strains and/or clinical isolates) 3 times (see Subchapter 3.7.2) Optional testing: Additional clinical isolates or stock strains with known IDs
	Change from one manufacturer's system to another manufacturer's system	Manufacturer A to Manufacturer B	Daily QC may not be required after passing initial QC unless lot shipment changes (see manufacturer's instructions).	
	Change in instrument from same manufacturer	Manufacturer A model 1 to Manufacturer A model 2	For streamlined QC, see CLSI document M50 ¹⁹ and manufacturer's instructions.*	
	Change in testing method	Conversion from conventional overnight method to MALDI-TOF MS		
	Testing added for a new organism group using new panel type	Adding a panel to identify fastidious organisms		

Table 1B. Verification Recommendation for ASTS

Category of Change and Study Scope	Type of Change	Example	QC Recommendations	Testing Recommendations
New system (comprehensive)	New system for new testing	Laboratory introduces new ASTS	System should pass QC before starting the verification study.	Accuracy (CA and/or EA): Minimum of 30 clinical isolates; compare to existing system or reference method (see Subchapter 3.8.5). NOTE: The goal is to generate 30 results per antimicrobial agent.
	Change from one manufacturer's system to another manufacturer's system	Manufacturer A to Manufacturer B		
	Change in testing method	Manufacturer A model 1 to Manufacturer A model 2		
	Change in testing method	Conversion from manual to automated system	Perform CLSI or manufacturer's QC daily during verification.	Reproducibility: Test 5 isolates (QC strains and/or clinical isolates) 3 times (see Subchapter 3.8.4). Optional testing: Additional clinical isolates or stock strains with known resistance phenotypes
	Testing added for a new organism group using new panel type	Adding a panel to perform AST for <i>Streptococcus pneumoniae</i>	To convert to weekly testing, perform 20- or 30-day plan or 15-replicate plan.*	

1. 정도관리 균주의 평가

정도관리 균주인 ATCC 29212 *Enterococcus faecalis*와 ATCC 29213 *Staphylococcus aureus* 균을 검사시약(PBC28)을 사용하여 5일간 3회 반복 검사하였다. DxM MicroScan W/A 1096으로 시행한 두 균주의 검사 결과는 동정 결과 100% 일치, 항생제 감수성검사 결과의 MIC와 해석 값이 모두 기대 값 범위와 일치하여 정밀도 검사 결과 100% 일치하였다.

Table 2. 정도관리 균주의 검사결과

Panel	Lot	Organism	RESULT
PSC28	20230810	ATCC 29212 <i>E. faecalis</i>	Pass
		ATCC 29213 <i>S. aureus</i>	Pass

2. 장비 비교 평가

장비 비교 평가는 임상균주 34주를 (*S. aureus* 10주, CNS 10주, *Enterococcus* spp. 14주) 기존 장비인 MicroScan WalkAway 96 Plus와 신규 장비 DxM MicroScan WalkAway 1096으로 동시에 검사하여 결과를 비교하였다.

균명은 두 장비에서 모두 일치하였으며, 항생제감수성검사결과는 MIC 비교 대상 항생제 개수 총 730개 가운데 720개가 일치하였고 10개의 결과가 일치하지 않아 Essential Agreement: 98.63% $((730-10)/730) \times 100 = 98.63\%$ 였으며, 해석 값의 비교는 총 715개 중 711개가 일치하여 Category Agreement: 98.6% $((715-4)/715) \times 100 = 99.44\%$ 였다.

Table 3. 장비 비교 결과

항생제감수성 결과	비교대상 항생제 수		
AST (MIC)	일치	720	98.63
	불일치	10	1.37
	Essential Agreement (EA):98.63%		
AST(Interpretation)	일치	711	99.44
	불일치	4	0.56
	Categorical Agreement(CA):99.44%		

Very Major Error 없었으며 Minor error 4건이었다.

3. 평가 결과

정도관리 균주를 이용하여 5일간 반복 검사한 정밀도 평가는 100%로 기대값과 일치하였으며, 장비 비교 평가는 Essential Agreement: 98.63%, Category Agreement: 98.6%로 90%이상의 일치도를 보여 검사실에서 환자 검체 검사에 사용할 수 있음을 확인하였다.

참고 문헌

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI M100-S23. CLSI, Wayne, Pennsylvania.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition. CLSI M07-A9. CLSI,
- Cumitech 31A "Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory". 2009. ASM Press.
- Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2007. ASM Press.
- Dept. of Health and Human Services, CLIA, 1998: final rule. Fed Register. 2003 (Jan 24):3708 [42CFR493.1253 (a), (b) (1) (i) (A), and (2) (i)].
- CLSI M52, 1st ed. August 2015

선별응고검사 응고곡선 분석의 소개

연세의대
송재우
(간행위원)

선별응고검사는 수술이나 침습적 시술 전 출혈 위험 환자를 미리 선별하기 위해 시행하는 통상 체외진단 검사로, 처방 건수 기준으로 임상 검사실에서 비중이 높은 검사이다.

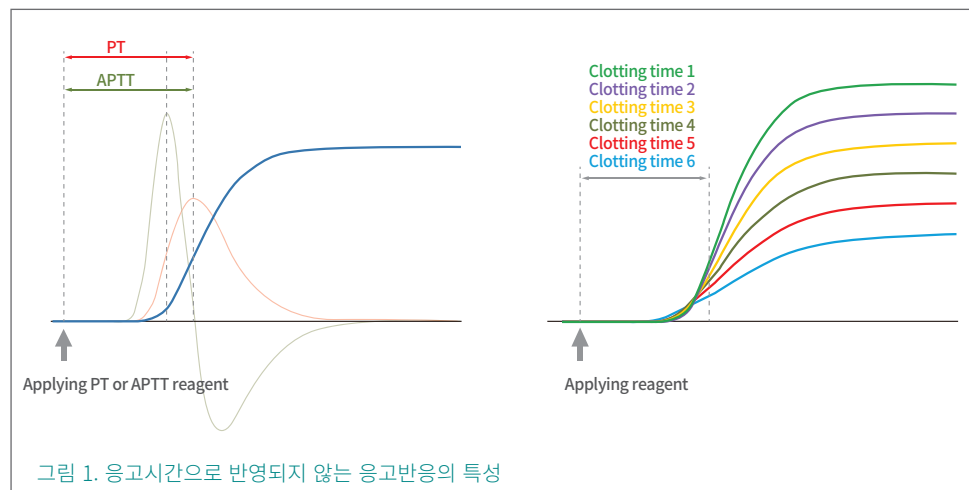
대표적 검사 항목이, 외인계응고경로 이상 선별을 위한 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)과 내인 계경로와 관련된 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, APTT)이다.

응고시간 측정은 역사가 긴 검사로, 원법인 수기 검사는 매우 간단하게 고안되었는데 시험관에 환자의 혈장과 시약을 섞은 후 항온 상태에서 응고가 생성되기까지의 시간을 측정한다. 검사방법은 간단하지만 측정 대상이 되는 응고 형성 또는 응고반응은 생체에서 실제로 일어나는 매우 복잡한 생리적 생화학 반응을 시험관 내에서 재현한다는 면에서 다른 체외진단검사와 차이점을 갖고 있다.

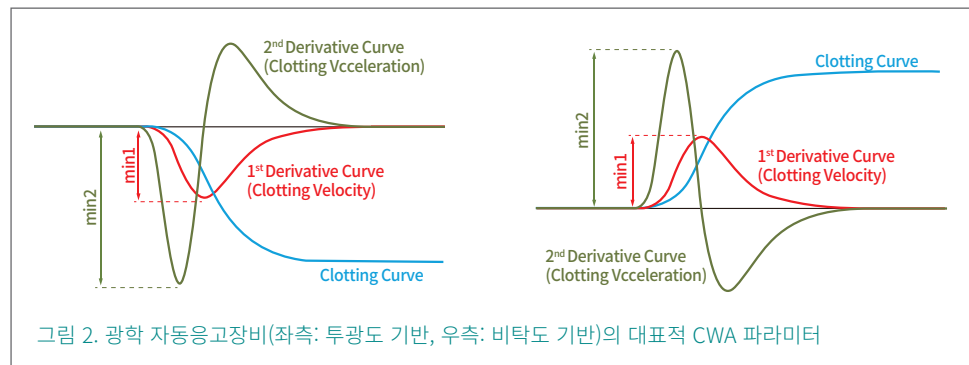
다빈도 선별 검사로서 현대 검사 환경에서 PT, APTT를 수기 검사로 시행하는 것은 불가능하기 때문에 자동화된 응고검사장비가 도입되었다. 자동화 응고검사장비 역시 오래 전에 개발되었기 때문에 응고 생성을 육안적 관찰을 동일하게 재현하는 감지 기법 대신 이를 대체할 기술을 도입하였다.

응고 생성 감지는 응고 반응의 진행에 따라 증가하는 혈장의 점탄성 또는 비탁도(또는 감소하는 투광도)를 연속적으로 측정하는 기법으로 양분되며, 각각 간섭현상이나 검사비용 면에서 장단점이 있다. 특히 광학적 감지 방식을 채택한 많은 응고검사장비들은 연속적으로 측정된 비탁도 또는 투광도를 그래프로 확인할 수 있게 해주는 기능을 탑재하고 있다. 이로부터 일정한 측정시간 동안 검체인 혈장에서 일어나는 응고 반응이 어떠한 양상으로 진행되는지 파악할 수 있다.

비탁도(투광도) 곡선의 형태는 응고 반응 진행에 따라 변해가는 섬유소 응고의 현미경적 구조와 관련이 있다. 수기 검사의 자동화로 인해 기존에 육안 관찰로는 인식하기 힘든 응고 반응의 시각적 표현이 가능해졌다. 광학적 응고검사장비는 응고 곡선 상승이 가장 가파르거나 또는 상승이 시작되는 시점을 골라 PT 또는 APTT의 응고시간으로 보고한다. 이 시간이 임상적 판단의 기준이 되고, 검사실 정보시스템이과 의무 기록에 등록되는 PT, APTT 결과다. 반면 응고 곡선은 응고시간 외의 응고 반응 관련 정보를 내포하고 있어, 응고시간에만 의존하는 기존의 응고검사 해석 체계는 환자의 출혈 또는 혈전질환 발생 위험과 관련되었을 수 있는 잠재적 유용 정보를 놓치고 있다고 볼 수 있다(그림 1).



실제 응고반응 마지막 단계의 작용 응고인자인 트롬빈은 검사결과로 보고되는 응고시간 이후 대부분 생성되는 것으로 알려져 있다. 응고시간으로 드러나지 않는 응고 반응의 전체적 윤곽을 파악하기 위해 트롬빈생성분석법이 개발되기도 하였다. 이러한 배경에서 응고시간에 더해 clot waveform analysis (CWA)로 알려진 파라미터들이 소개되었다. 이는 응고 곡선의 일/이차 미분 곡선 상의 최대(최소)값으로 각각 응고 형성의 최대 속도 및 가속도로 해석할 수 있다(그림 2).



응고 속도 및 가속도는 응고시간과 유사하게 매우 직관적인 개념으로 추가 검사장비의 도입 없이 얻을 수 있는 정보이며, 주로 일본에서 혈우병 진단 및 치료와 관련하여 많은 연구 결과가 보고되었다. 최근 출혈예방요법 치료중인 환자의 급성 출혈 치료를 위해 응고인자를 투여할 때 치료 모니터링에 유용함이 보고되기도 하였다. 동일한 응고인자 활성을 보이는 환자 간에도 CWA 파라미터 값이 다를 수 있다는 점은 응고시간 외에 환자의 임상 상황을 설명할 수 있는 추가 정보의 가능성을 의미한다고 볼 수 있다. CWA 파라미터를 기존 선별응고검사와 별도의 검사로 임상 현장에 적용하기 위해서는 더 많은 임상적 평가를 필요로 한다. 하지만 이러한 평가 연구의 진행과 함께 정도관리 이슈에 대한 연구가 임상검사실을 중심으로 진행되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. Chernysh IN, Weisel JW. Dynamic imaging of fibrin network formation correlated with other measures of polymerization. *Blood*. 2008;111(10):4854-61.
2. Shima M, Thachil J, Nair SC, Srivastava A, Scientific, Standardization C. Towards standardization of clot waveform analysis and recommendations for its clinical applications. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1417-20.
3. Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, Soeda T, Arai N, Kitazawa T et al. Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1078-88.
4. Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Emmi M, Shima M et al. Inhibitor Index in the Clot Waveform Analysis-Based Mixing Test Differentiates among Hemophilia A without and with Inhibitors, and Lupus Anticoagulant. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):792-9.
5. Shimonishi N, Ogiwara K, Oda Y, Kawabe T, Okazaki S, Shima M et al. A Novel Assessment of Factor VIII Activity by Template Matching Utilizing Weighted Average Parameters from Comprehensive Clot Waveform Analysis. *Thromb Haemost*. 2021;121(2):164-73.

FVIII Chromogenic Assay 방법의 소개

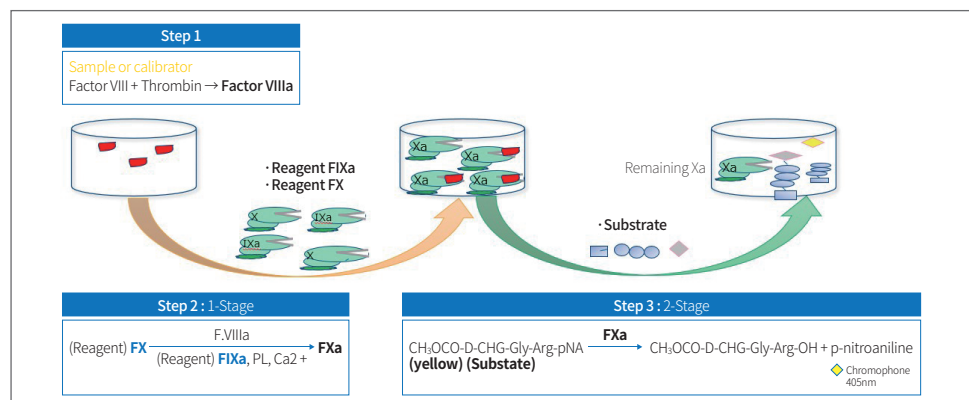
세브란스병원
안 미 숙
(간행위원)

혈우병(hemophilia)은 유전자돌연변이로 인해 응고인자 활성이 감소되어 발병하는 유전성 출혈 질환이다. 혈우병 A는 8번 응고인자(factor VIII, FVIII), 혈우병 B는 9번 응고인자(factor IX, FIX), 혈우병 C는 11번 응고인자(factor XI, FXI)의 유전적 결핍 또는 기능 이상이 원인이다. 반성유전에 의한 혈우병 A, B는 혈우병의 95% 이상을 차지하고, 상염색체 열성유전에 의한 혈우병 C는 2~3% 정도를 차지한다.

A형 혈우병 환자의 진단이나 치료제 투여 후 환자 모니터링을 위해 FVIII 활성 측정은 필수적이다(Tripodi 1986). FVIII 활성을 측정하는 방법으로 가장 많이 사용되는 방법은 FVIII 활성(농도)과 APTT 간의 역상관 관계를 이용한 정량 기법인 1단계 응고시간측정법(one-stage clotting assay)이며, 이 외에 2단계 응고시간측정법(two-stage clotting assay) 또한 소개가 되었다. 2단계 응고시간측정법은 후에 발색기질을 사용하는 발색측정법(chromogenic assay)으로 변형되어 사용되고 있으며, 혈우병 치료제의 역가 측정에 많이 사용되고 있다(Barrowcliffe et al 2002). 2단계 FVIII 측정법은 환자 검체 내 FVIII 을 모두 활성형(FVIIIa)으로 전환시키는 배양단계를 거치기 때문에 APTT 반응 도중 FVIII 이 활성형으로 전환되는 1단계 측정법에 비해 검체 내 FVIII 양을 좀 더 정확히 반영할 수 있다. FVIIIa 는 FIX의 효소보조인자로 활성 10번 응고인자 (FXa) 생성에 작용하는데, 검체 내 FVIII 양에 따라 배양액 내 FXa가 FXa로 전환된다. 2단계 측정 원법은 응고시간, 발색측정법은 FXa 발색기질을 사용해 생성된 FXa를 측정한다. 응고시간 및 발색기질에 의한 흡광도 변화율이 검체 내 FVIII 양에 의해 결정되기 때문에 칼리브레이션을 통해 FVIII 농도 또는 활성을 정량 할 수 있다.

2020년 A형 혈우병에 대한 비응고인자 치료제인 emicizumab (Hemlibra)이 국내에서도 요양급여인정을 받으면서, 그 사용량이 점차 증가되고 있는데, hemlibra가 응고검사 간섭물질이기 때문에 hemlibra 투여환자의 검사 시행 및 그 해석에 많은 주의가 필요하다. Hemlibra는 이중특이성항체(bispecific antibody)로, 소단위체 한 체인은 10번 응고인자(FX), 다른 하나는 활성형 9번 응고인자(FIXa)와 결합하도록 제작 되었다. 그러므로 FX와 FIXa를 가깝게 이어주는 활성 FVIII의 역할을 대체하는 효과를 얻을 수 있으며, A형 혈우병의 출혈 예방 목적으로 사용된다. Hemlibra의 작용기전 때문에 내인성경로와 관련된 응고검사에서는 혈액응고시간의 단축에 의한 심각한 간섭현상을 초래 할 수 있다.

Hemlibra의 간섭효과를 배제한 환자의 내제적 FVIII 활성 및 FVIII inhibitor를 측정 할 수 있는 검사기법이 2단계 발색측정법(Chromogenic assay)으로 국내 공급되고 있는데, 이를 간단히 소개하고자 한다. 앞 내용과 같이 2단계 검사법 배양단계에 FIXa와 FX이 FVIIIa와 결합한 상태에서 FIXa에 의해 FX이 FXa로 전환되는 반응이 일어나야 하기 때문에 FIX와 FX은 발색반응검사 시약의 주요 성분이다. 소의 FIX, FX이 인간 FIX, FX와 단백질구조가 유사하기 때문에 소 혈액에서 정제한 FIX와 FX을 사용해도 2단계검사법으로 인간 FVIII 활성을 측정 할 수 있다. 반면 hemlibra는 오직 인간 FIXa 및 FX 만 특이적으로 결합 할 수 있도록 만든 항체이기 때문에, 소의 FIX, FX와는 결합하지않아 FVIIIa 유사 활성을 나타내지 않는다. 따라서 소의 FIX, FX로 제조한 FVIII 발색검사법을 사용하면 hemlibra 투여환자에서 간섭현상없이 FVIII 활성이나 FVIII inhibitor를 측정 할 수 있다. 물론 이러한 측정 특성이 소와 인간 FIX, FX의 미세한 구조차에 의한 것이기 때문에 인간 FIX, FX을 사용해 제조한 2단계(발색) FVIII검사는 hemlibra의 간섭현상에 여전히 취약



한데, 이는 Hemlibra가 시약내 FIXa, FX와 결합하기 때문이다. 많은 국내외 FVIII 발색검사 시약이 소 FIX, FX를 사용하여 제조 하고, FVIII 발색검사 자체가 hemlibra의 간섭현상을 받지않는 것으로 오인 할 수 있으므로, 사용 전 시약 조성의 확인이 반드시 필요하다.

Hemlibra 활성 측정 응고검사도 최근 소개 되었지만 이는 일부 검사실에서 연구목적으로만 시행되고 있으며, 검사 도입 필요시 면밀한 평가가 선행 되어야 할 것 이다.

참고 문헌

1. Tripodi A, Mannucci PM. Factor FVIII activity as measured by an amidolytic assay compared with a one-stage clotting assay. *American journal of clinical pathology* 1986; 86: 341.
2. Barrowcliffe TW. Recommendations for the assay of high-purity FVIII concentrates. *Thrombosis and haemostasis* 1993; 70: 876-877.
3. 신의료기술평가서, 크로모제닉에세이의한 혈액응고 VIII인자의 활성 측정 2008;9-14

혈청 페리틴 검사의 의미와 임상적 중요성

서울의료원
인 지 원
(간행위원)

페리틴 (ferritin)은 세포 내 철분 (iron)을 저장하는 450 kDa의 단백질로 신체 내 총 철분의 약 25%가 결합되어 있으며 간, 비장, 그리고 골수의 macrophage에 주로 존재한다. 1972년 높은 민감도의 방사면역학적 측정법이 도입된 이래 serum ferritin은 체내 철 저장량의 좋은 지표이며 serum iron, 총철결합능 (total iron binding capacity, TIBC), 그리고 트랜스페린 (transferrin) 검사와 함께 널리 이용되고 있다.

Serum ferritin의 감소는 대부분의 경우 체내 철 저장량이 감소하였다는 의미이다. 따라서 serum iron 및 ferritin이 감소한 상태라면 철결핍 빈혈 (iron deficiency anemia, IDA)에 준하여 진단 및 치료를 시행할 수 있다. 갑상선 기능이 저하된 경우 체내 철분이 부족한 상황임에도 hemoglobin 및 RBC 수치가 정상일 수 있는데 이 경우 ferritin 검사를 시행하면 농도가 감소한 것을 확인할 수 있기 때문에 갑상선기능 저하증이 의심되는 환자에서는 serum ferritin 수치를 확인하는 것이 중요하다.

Serum iron 농도가 감소되어 있는데 serum ferritin이 증가된 경우에는 주의를 요한다. Ferritin은 주요 급성기단백질 (acute phase reactant) 중 하나로 염증성 질환 또는 악성 종양 환자 등에서 혈중 농도가 증가할 수 있다. WHO 가이드라인은 IDA 진단의 cutoff로 serum ferritin <15 g/L 를 제시하고 있으나, 높은 민감도 (92%) 및 특이도 (98%) 때문에 serum ferritin <30 g/L 의 cutoff가 널리 적용되고 있다. 그러나 감염이나 염증성 질환이 동반된 환자에서는 철결핍의 cutoff 농도로 <70 g/L 가 권장된다. 또한 만성 신질환, 염증성장질환 등 만성 염증성 질환자의 철분 상태를 평가할 때에는 반드시 트랜스페린 포화도 (transferrin saturation)를 함께 확인할 필요가 있다. 감염 및 세포 손상이 발생하면 proinflammatory cytokine (IL-6, IL-1, TNF 등)에 의해 급성기단백질인 ferritin과 헵시딘 (hepcidin)의 세포 내 합성이 증가하게 되는데 이 단백질들의 역할 중 하나는 병원체에 의해 철분이 제거되는 것을 방지하는 것이다. Hecpudin은 세포막 수용체에 작용하여 세포 내에서 철이 방출되지 않도록 하며 혈중 철 농도를 감소시키고 ferritin이 세포 내 안전하게 철을 저장할 수 있도록 한다. 이것이 기능적인 철결핍 상태이다. 절대적인 철결핍 상태일 경우에는 반대로 철분을 보충하기 위한 메커니즘이 활성화 되는데, 낮은 농도의 hepcidin 단백질은 철분의 흡수를 증가시키고 transferrin 농도가 상승하여 TIBC가 증가하게 되며 각 조직으로의 철분 공급이 증가한다. 이처럼, IDA와 같은 절대적인 철결핍 상태와 만성 염증성 질환에서의 기능적인 철결핍 상태는 모두 serum iron 농도와 ferritin 농도가 감소한 결과를 보이지만 기능적인 철결핍 상태에서

는 낮은 TIBC 농도를 보이는 것이 특징이다. 따라서 이러한 경우 환자 상태 평가를 위해서 serum iron 및 ferritin과 함께 TIBC 및 transferrin saturation을 검사하는 것이 필요하다.

Serum ferritin이 증가하는 경우 철분 과다 상태뿐 아니라 염증성 질환, 신부전, 간질환 및 대사증후군 등의 원인을 고려해야 하는데 이는 철분 과다 상태보다도 오히려 더 흔한 원인일 수 있으며 1,000~1,500 µg/L 이상의 매우 높은 농도를 보이기도 한다. WHO 가이드라인에서는 정상인에서 serum ferritin 농도가 200 µg/L 이상, 환자군에서 500 µg/L 이상인 경우 철분 과부하의 위험성을 나타낼 수 있다고 제시하고 있다. 10,000 µg/L 이상의 매우 높은 수치를 보이는 경우에는 감염 및 악성 종양뿐 아니라 성인형 스틸병 (adult onset Still's disease)이나 혈구탐식성 림프조직구증 (haemophagocytic lymphohistiocytosis) 같은 드문 질환도 고려해 볼 필요가 있다.

Serum ferritin 농도는 연령, 성별 및 인종의 영향을 받는데 흑인 및 아시아인에서 백인보다 높은 농도를 보이는 것으로 알려져 있다. 남자에서 약 15%, 여자에서 약 27%의 일중 변동이 있을 수 있으며 transferrin saturation과 비교 시 더 큰 일중 변동을 보인다는 보고가 있다. 현재 serum ferritin의 측정법은 immunoassay 또는 immunoturbidimetric assay 방법이 널리 이용되고 있으며 대부분의 immunoassay 시약은 간 및 비장 ferritin에 대한 항체를 사용하고 있다. 각 시약들은 WHO 국제표준 물질인 80/602 (1st), 80/57 (2nd) 그리고 94/572 (3rd)를 이용하여 보정되고 있으나 (최근 2022년 4세대 표준물질인 19/118 선정됨), 아직까지는 장비간(시약간) 차이가 비교적 크기 때문에 개인에서 serum ferritin 농도의 변이를 추적할 때에는 생물학적인 변동뿐 아니라 검체 (혈장 또는 혈청 등) 및 검사 방법 (장비 또는 시약 등)의 일관성 여부를 고려할 필요가 있다.

참고 문헌

1. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. PMID: 33909381.
2. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018 Mar 18;2018:9394060.
3. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW, British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018 May;181(3):331-340.
4. Braga F, Pasqualetti S, Frusciante E, Borillo F, Chibireva M, Panteghini M. Harmonization Status of Serum Ferritin Measurements and Implications for Use as Marker of Iron-Related Disorders. *Clin Chem*. 2022 Sep 1;68(9):1202-1210.

임상검사실에서 알아야 할 법률 및 건강보험 관련 정보 (2023-II)

랩지노믹스
서 동 희
(간행위원)

신의료기술 인정 검사

보건복지부는 신의료기술
평가위원회에서 평가된 의
료 행위를 고시하고 있다.

검사항목의 자세한 사항은
신의료기술평가사업본부
홈페이지에서 평가보고서
를 조회하면 된다.

고시 전문(신의료기술의
안전성 유효성 평가결과
고시, 2023.8.22. 제2023-
154호)은 보건복지부 홈페
이지에서 볼 수 있다.

885. sdLDL 콜레스테롤 검사 [화학반응-장비측정]

가. 기술명

한글명 : sdLDL 콜레스테롤 검사 [화학반응-장비측정]

영문명 : small dense Low Density Lipoprotein Cholesterol Test
[Chemical reaction Instrument assisted reading]

나. 사용목적

주요심혈관사건(의심환자: 심혈관 질환 포함) 발생 예측 및 위험도 평가

다. 사용대상

심혈관 질환(의심) 환자

라. 검사방법

환자의 혈액 검체에서 sdLDL 콜레스테롤을 화학반응-장비측정으로 정량함

마. 안전성 · 유효성 평가결과

sdLDL 콜레스테롤 검사는 환자의 혈액 검체를 채취하여 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접
적인 위해를 가하지 않아 안전한 기술이고, 주요 심혈관사건(의심환자: 심혈관 질환 포함) 예후를
예측하는 데 있어 임상적 유용성이 있고 발생 위험비가 수용 가능한 수준으로 유효한 검사임.

903. 결핵균 및 비결핵항산균 동시검출검사 [실시간중합효소연쇄반응법]

가. 기술명

한글명 : 결핵균 및 비결핵항산균 동시검출검사 [실시간중합효소연쇄반응법]

영문명 : Simultaneous Detection of Mycobacterium Tuberculosis Complex and
Nontuberculous Mycobacteria [Real-time PCR]

나. 사용목적

결핵균 및 비결핵항산균 감염을 감별 진단함

다. 사용대상

결핵균 및 비결핵항산균 감염(의심) 환자

라. 검사방법

비배양 검체에서 실시간중합효소연쇄반응법을 이용하여 결핵균 및 비결핵항산균을 동시에 검출함

마. 안전성 · 유효성 평가결과

본 검사는 환자의 배균량에 관계없이 신속하게 결핵균 음성, 비결핵항산균 음성인 경우를 선별하
여 보다 적절한 임상적 판단을 도와줄 수 있고, 진단정확성이 임상적으로 수용가능한 수준으로 유효
한 기술임.

911. 공여자유래 세포유리핵산 단일염기다형성 검사 [염기서열검사]

가. 기술명

한글명 : 공여자유래 세포유리핵산 단일염기다형성 검사 [염기서열검사]

영문명 : Single Nucleotide Polymorphisms Markers Analysis in Donor Derived Cell-Free
DNA [Sequencing]

나. 사용목적

급성거부반응 조기진단 보조 및 치료방향 결정에 도움

다. 사용대상

- 신장, 심장, 폐 이식환자
- 간 이식환자와 공여자*

* 간 이식의 경우 이식 전 환자 또는 공여자의 DNA 정보를 미리 확인해야 함

라. 검사방법

대상자 혈장 검체에서 세포유리핵산을 추출한 후 공여자유래 구분을 위해 선별된 단일염기다형성 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 마커를 증폭하고 차세대염기서열검사로 분석하여 공여자유래 세포유리핵산의 비율을 확인함

※ 구체적 검사법 : NGS (Next Generation Sequencing), 정량

923. IGH 유전자 가변부위 돌연변이 [염기서열검사]**가. 기술명**

한글명: IGH 유전자 가변부위 돌연변이 [염기서열검사]

영문명: IGH Gene Variable Region Mutation [Sequencing]

나. 사용목적

예후 예측 및 치료방침 결정

다. 사용대상

만성 림프구 백혈병 및 소림프구 림프종 환자

라. 검사방법

조직, 혈액 및 골수 검체에서 추출한 DNA를 증폭 후 염기서열을 분석하여 IGH 유전자 가변부위의 돌연변이 유무를 확인함

마. 안전성 · 유효성 평가결과

IGH 유전자 가변부위 돌연변이 [염기서열검사]는 관련 의학교과서 및 가이드라인에서 만성 림프구 백혈병 및 소림프구 림프종 환자를 대상으로 진단 시점 또는 치료 시작 전 IGH 유전자 가변부위 돌연변이 평가를 권고하고 있고, 돌연변이 보유 여부에 따라 환자의 예후를 예측하고 치료방침 결정에 도움을 줄 수 있으므로 유효한 기술임.

924. 항ENA 항체(항HMGCR 항체) [정밀면역검사]**가. 기술명**

한글명 : 항ENA 항체(항HMGCR 항체) [정밀면역검사]

영문명 : Anti-ENA Antibody (Anti-HMGCR Antibody) [High Quality Immunoassay]

나. 사용목적

괴사성 근육병증 진단 보조

다. 사용대상

괴사성 근육병증 의심환자

라. 검사방법

혈청에서 HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A reductase) 항원에 대한 IgG 자가항체를 정밀면역검사로 측정

※ 구체적 검사법: CIA (Chemiluminescence Immunoassay), 정성

신빙도조사 사업 관련 자주 묻는 질문들 (FAQ)

GC녹십자의료재단
안 선 현

검사실 정보 입력

Q1. 병원 주소 변경

A 기관대표 아이디로 로그인 후 사용자 정보에서 주소지 변경 가능 합니다. 신빙도조사 물질 발송 4일 전에 변경하시면 변경된 주소로 물질이 발송되며, 그 이후에 변경 하셔야 한다면 협회 홈페이지 문의게시판으로 변경 사항 남겨주십시오.

Q2. 상근 전문의 또는 임상병리사 수 변경

A 협회 홈페이지 내 첨부된 ‘상근 전문의/임상병리사 수 변경신청서, 공지사항 [2020-018]’를 다운 받으신 후, 작성하시어 반드시 기관장의 직인을 받아 본 협회로 등기발송 바랍니다.
(05854, 서울시 송파구 법원로 128, SK V1 GL메트로시티 A동 1505호)

Q3. 신규전문의 정보 업데이트 요청

A 적정전문인력 및 전문성(교육) 기준 적용 시, 신규전문의 정보가 없는 경우에는 공지사항의 “[2021-069] 신빙도조사 검체검사수탁기관 인증 신규전문의 정보 업데이트 요청”에 첨부된 Excel 파일을 다운받아 기본정보 입력 후 증빙자료(의사면허증, 전문의 면허증)와 함께 이메일(keqas@keqas.org) 또는 신빙도조사사업 문의게시판에 남겨주십시오.

Q4. 요양기관번호 및 전문의 정보 변경

A 변경 전, 변경 후 사항 및 변경 일자를 기재한 공문을 이메일(keqas@keqas.org)로 접수하여 주시기 바랍니다.

Q5. 요양기관번호가 변동되었으나 동일 요양기관 확인 요청

A 아래 서류 작성하여 FAX : 02-745-6653 또는 keqas@keqas.org으로 보내주십시오.

[제출서류]

1. 협회 홈페이지 내 첨부된 ‘요양기관 동일성 확인요청서’ 작성, 기관장 직인
2. 사업자등록증
3. 장비 및 인력변동 확인 양식 (장비 및 인력의 변동 없음을 확인 위함)

※ 보내주신 자료는 협회 내부 검토 후, 진단검사의학회로 송부하며, 심평원으로 전달됩니다.
2주 정도 소요되며, 변경사항에 대해서는 건강보험심사평가원에서 확인하실 수 있습니다.

검사 정보 입력

Q1. 시행조사 누락

A 신빙도조사사업 신청 시 일부 프로그램은 검사항목별 시행 여부를 조사하고 있습니다.

시행조사에서 미시행으로 입력되거나 시행조사 참여 누락 시, 검체가 발송되지 않을 수 있으니 협회 홈페이지 왼쪽 메뉴의 '참가기관 - 검사항목별 시행조사'에서 시행 여부를 다시 한번 확인하십시오.

Q2. 각 프로그램별 검사정보 설정

A 신빙도조사사업의 각 프로그램별로 기기, 시약, 검사방법 등 입력해야 할 검사정보의 종류가 다릅니다. 각 프로그램 별로 '검사정보 입력화면'에서 해당 검사실의 정보를 입력하시기 바랍니다.

Q3. 기기 및 시약추가

A 신빙도조사사업에서 선택 가능한 기기/시약 종류는 협회, 해당 업체 및 프로그램 운영자의 논의를 거쳐 추가됩니다. (추가를 요청하신 모든 사항이 반영되지 않을 수 있습니다.) 검사실에서 사용하고 있는 기기/시약이 선택사항에 없다면 'Others'로 체크하십시오.

신빙도조사사업/프로그램 신청, 추가, 취소

Q1. 사업신청 기간이 지났는데, 사업신청이 가능한가요?

A 전년도 신빙도조사사업 참가기관 중 당해 연도 사업신청기간 이후에 참가신청을 원하는 기관 또는 전년도 미참가기관 중 당해 연도 사업신청을 원하는 기관은 재등록을 통하여 사업신청이 가능하며, 재등록비 500,000원이 부과됩니다. 재등록 시에는 기존에 부여된 기관아이디를 사용하여 사업신청을 진행하실 수 있습니다.

Q2. 시범사업도 신청해야 하나요?

A 시범사업 참여는 협회 규정에 명시된 각종 평가대상 (신빙도조사 참가증, 검체검사질가산물 숙련도영역 평가, 신빙도조사 품질인증)에서는 제외되기 때문에, 기관의 필요에 따라 신청 하시면 됩니다.

Q3. 프로그램 추가

A 협회 홈페이지 게시판에 '프로그램 추가' 게시글을 접수 시켜주십시오. 신빙도조사 물질의 재고 여부 확인과 내부 논의를 걸친 후 가능 여부와 절차를 도와드리겠습니다.

Q4. 프로그램 취소

A 협회 홈페이지 게시판에 취소 접수 시켜주시기 바랍니다. 협회 담당자가 문의 내용 확인 후 프로그램 취소에 대한 절차를 도와드리겠습니다.

[제출서류] 1. 프로그램 중지 요청서, 2. 참가비 환불 요청서, 3. 통장 사본 및 입금내역서

Q5. Creatinine 검사 프로그램 신청

A 2020년도부터 ‘일반화학 프로그램’에 포함되었던 Creatinine 항목은 삭제되고, 정확도기반 Creatinine검사가 기본프로그램에 포함되었습니다. Creatinine 항목에 참여하고자 하신다면 ‘정확도기반 Creatinine검사 프로그램’을 신청해 주십시오.

Q6. 검체를 이미 받았으나 검사 불가능 할 때

A 검체를 이미 받았으나 검사실 상황으로 검사가 불가능 할 경우에는 검체를 ‘미접수’ 해주시기 바랍니다. 검체를 접수하신 경우에는 협회로 ‘검체 접수 취소 요청’을 꼭 진행해주시기 바라며, 접수 취소 요청을 하지 않으신다면 평가에 불이익이 있을 수 있습니다.

신빙도조사 검체 관련

Q1. 검체를 받았는데 검체 온도 이탈, 파손, 또는 상태 이상이 의심됩니다.

A 검체 사진과 함께 검체 상태를 기재하여 게시판 문의/답변에 남겨 주시면 확인후 재발송 해드리겠습니다. 결과입력 마감일이 임박(결과 입력 마감일 D-2일 까지만 가능)해서는 재발송이 불가능 하니, 검체 수령 즉시 검체 상태를 확인 바랍니다.

Q2. 혈액가스 및 혈액가스 현장검사 검체 보관 조건

A 실온/냉장 모두 가능합니다. 단, 냉장 보관 후에는 실온에서 1시간 이상 방치 후에 검사를 하여 주십시오.

Q3. 검체 발송 중지 요청

A 검체 발송 중지 요청서를 작성 후 FAX 02-745-6653 으로 보내주시면 감사하겠습니다.

[제출서류] 검체 발송 중지 요청서

Q4. 00 프로그램의 검체가 누락되었습니다.

A 프로그램의 전체 검체가 도착하지 않았다면 문의 게시판에 접수 부탁드립니다. 협회에서 검체 포장 시 촬영해 둔 동영상 확인 후 재발송 해드리겠습니다.

A 검체가 낱개로 누락된 경우에는 누락된 사진을 첨부하여 문의게시판에 접수 해주시면 확인 후 재발송 해 드리겠습니다.

Q5. 00 프로그램 내 일부 항목에 대한 검체가 같이 오지 않았습니다.

A 시행조사 참여 누락 시 검체가 발생되지 않을 수 있습니다. 기관대표 아이디로 로그인 후 왼쪽메뉴의 ‘참가기관 - 검사항목별 시행조사’에서 귀 기관에서 시행하시는 검사항목을 확인하시어 시행조사를 잘 체크해 주셔야 합니다. 만약 프로그램 결과입력기간 중에 시행조사를 변경하신 경우에는 게시판 문의/답변에 요청하시고자 하는 검체를 말씀하여 주시기 바라며, 시행조사를 변경하셨다는 내용을 기재하여 주시기 바랍니다.

신빙도조사 검체 접수

Q1. 이미지 사용 프로그램 접수 방법

A 이미지 사용 프로그램 (가상 시스템: 말라리아 도말검사, 혈구형태검사, 체액세포검사, 특수염색검사, 단순 이미지: 소변검사, 기생충 검사) 프로그램은 이미지 확인 후 결과를 입력하는 프로그램입니다. 따라서, 검체가 배송되지는 않지만, 일반 검체와 동일하게 접수하면 됩니다.

예: 협회 홈페이지 왼쪽메뉴의 '검체관리-검체접수관리'에서 이미지 검체 접수 시행

Q2. OO 프로그램의 검체 접수를 어디서 해야 할 지 결과 입력창에도 보이지 않습니다.

A 기관대표 아이디로 로그인 한 경우 검체접수 및 결과입력이 불가능합니다. 프로그램 담당자 아이디를 먼저 생성하셔야 합니다.

로그인하신 아이디의 왼쪽 메뉴에서 사용자정보 → 검사실 프로그램 담당자 등록 → 신규 버튼 클릭 → 접수 및 결과입력 하시고자 하는 프로그램의 [대분류 → 중분류 → 프로그램]을 선택하시고 담당자 정보를 입력 후 저장하여 주시기 바랍니다.

저장하시면 아래에 아이디가 생성되며 생성된 아이디로 로그인 초기비밀번호(11111111)하시면 검체접수 및 결과입력부분이 확인 가능합니다.

Q3. 시행하지 않는 검사항목의 검체 접수 오류

A 시행하지 않는 검사항목을 접수하셨을 경우에는 협회 홈페이지 '검사정보입력' 메뉴에서 '미시행'으로 선택 후 진행하여 주시기 바랍니다. (평가에 반영 되지 않습니다.)