

임상검사실 측정방법의 일치화를 위한 추진방향*

Roadmap for Harmonization of Clinical Laboratory Measurement Procedures

W. Greg Miller¹, Gary L. Myers², Mary Lou Gantzer³, Stephen E. Kahn⁴, E. Ralf Schönbrunner⁵, Linda M. Thienpont⁶, David M. Bunk⁷, Robert H. Christenson⁸, John H. Eckfeldt⁹, Stanley F. Lo¹⁰, C. Micha Nübling¹¹, Catharine M. Sturgeon¹²

Virginia Commonwealth University¹, Richmond, VA; AACC², Washington; Siemens Healthcare Diagnostics³, Newark, DE; Loyola University Health System⁴, Maywood, IL; Life Technologies⁵, Benicia, CA, USA; Ghent University⁶, Ghent, Belgium; National Institute of Standards and Technology⁷, Gaithersburg, MD; University of Maryland⁸, Baltimore, MD; University of Minnesota⁹, Minneapolis, MN; Medical College of Wisconsin¹⁰, Milwaukee, WI, USA; Paul-Ehrlich Institut¹¹, Langen, Germany; Royal Infirmary of Edinburgh¹², Edinburgh, UK

Results between different clinical laboratory measurement procedures (CLMP) should be equivalent, within clinically meaningful limits, to enable optimal use of clinical guidelines for disease diagnosis and patient management. When laboratory test results are neither standardized nor harmonized, a different numeric result may be obtained for the same clinical sample. Unfortunately, some guidelines are based on test results from a specific laboratory measurement procedure without consideration of the possibility or likelihood of differences between various procedures. When this happens, aggregation of data from different clinical research investigations and development of appropriate clinical practice guidelines will be flawed. A lack of recognition that results are neither standardized nor harmonized may lead to erroneous clinical, financial, regulatory, or technical decisions.

Standardization of CLMPs has been accomplished for several measurands for which primary (pure substance) reference materials exist and/or reference measurement procedures (RMPs) have been developed. However, the harmonization of clinical laboratory procedures for measurands that do not have RMPs has been problematic owing to inadequate definition of the measurand, inadequate analytical specificity for the measurand, inadequate attention to the commutability of reference materials, and lack of a systematic approach for harmonization. To address these problems, an infrastructure must be developed to enable a systematic approach for identification and prioritization of measurands to be harmonized on the basis of clinical importance and technical feasibility, and for management of the technical implementation of a harmonization process for a specific measurand.

환자의 진단이나 치료하는 데 임상지침을 최적화하여 사용할 수 있도록 하기 위해서는 서로 다른 임상검사실 측정방법(clinical laboratory measurement procedures, CLMPs) 사이의 검사결과들은 임상적으로 의미있는 범위 안에서 일치해야 한다. 진단의학적 검사 결과가 표준화(standardization) 또는 일치화(harmonization)되어 있지 않으면, 같은 검체로 측정한 결과가 방법마다 다른 결과를 보이게 된다. 불행하게도 일부 임상지침들은 측정방법에 따른 결

과 차이의 가능성을 고려하지 않고, 특정 검사실의 방법으로 연구한 검사결과를 기초로 만들어졌다. 이 경우 다른 임상연구결과 자료를 통합하거나 적합한 임상수행지침(clinical practice guidelines)을 개발하는 과정에 문제가 될 수 있다. 표준화 또는 일치화되어 있지 않은 결과들에 대한 인식의 부족은 임상적, 재정적, 규정적, 기술적인 면에서 잘못된 결정을 내리게 될 수 있다.

일차표준물질과(또는) 표준측정방법이 존재하는 측정물질(measurands)의 경우에는 CLMPs의 표준화가 시행되어 왔다. 그러나 표준측정방법이 없는 측정물질의 경우에는 CLMPs의 일치화를 하여야 하는데 이 과정에 어려움이 있다. 왜냐하면 측정물질에 대한 부적절한 정의와 부적절한 분석특이성(analytical specificity),

번역: 이경훈, 송정환

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 진단검사의학과
E-mail: songjhcp@snu.ac.kr

Received: October 28, 2011

Revision received: October 28, 2011

Accepted: October 28, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*본 원고는 양 잡지의 발행인 사이의 협약에 의하여 Clinical Chemistry에 실린 영문 논문을 번역하여 게재하는 것으로, 본 논문을 인용하고자 할 때는 다음과 같이 원 논문을 인용하여야 함. 원 논문의 저자 사사표기 및 기타 원고의 내용과 관련이 없는 부분은 번역 과정에서 생략하였음. 참고문헌 표기 방식은 원문 방식을 그대로 사용하였음.

원문 인용: Miller WG, Myers GL, Gantzer ML, Kahn SE, Schönbrunner ER, Thienpont LM, et al. Roadmap for Harmonization of Clinical Laboratory Measurement Procedures. Clin Chem 2011;57(8):1108-17.

표준물질의 교환가능성(commutability)에 대한 잘못된 인식, 그리고 일치화에 대한 체계적인 접근의 부족 때문이다. 이러한 문제들을 해결하기 위해서는 임상적 중요성과 기술적 실현 가능성에 근거하여 일치화가 필요한 측정물질을 선정한 후, 우선 순위를 정하고(prioritization) 측정물질에 대한 일치화의 과정의 기술적 시행을 관리하여야 하는데, 이를 위한 체계적인 접근이 가능하도록 하는 기반시설(infrastructure)이 개발되어야 한다.

상위의 표준검사방법이 없고, 그러한 방법을 개발하기 쉽지 않은 검사들의 결과를 어떻게 일치화(harmonization)시킬 것인지를 논의하기 위하여, 2010년 10월에 미국임상화학회(AACC)에서 주관하는 회의가 개최되었다. 이 회의의 참가자 명단은 인터넷 보충 자료에 있다(<http://www.clinchem.org/content/vol57/issue8>). 이러한 검사에 해당하는 항목에는 갑상선자극호르몬, human chorionic gonadotropin (HCG), 전립선특이항원, troponin I, natriuretic peptides, 암배아성 항원, 황체 호르몬, hydroxylated vitamin D vitamers, Epstein-Barr 바이러스, BK 바이러스 등이 있다. 위 측정물질은 모두 병리생리학적 상태가 달라짐에 따라 복잡한 분자 형태를 가지고 있고, 연관된 다양한 물질들이 존재한다. 회의의 기본적인 목적은 임상검사실에서 이러한 형태의 측정물질의 검사결과를 일치화하기 위한 구조적, 기술적 과정을 합의(consensus)하고자 함에 있다. ‘측정물질 또는 측정량(measurand)’이란 ‘측정하려는 물질의 분량(quantity)’을 의미한다. 이 논문에서 다루는 측정물질의 용어에는 임상적으로 중요한 요소가 무엇인지 잘 알려져 있지 않은 다양한 분자 형태들을 포함한다.

서로 다른 측정방법을 사용하는 검사실에서 측정된 검사 결과들은 임상적으로 의미있는 범위 내에서 일치해야 한다. ‘표준화되었다(standardized)’라는 말은 측정물질의 결과들이 상호 일치할 뿐만 아니라, 그 결과가 상위의 일차표준물질이나 표준측정방법을 통해서 International System of Units (SI)에 추적될(traceable) 수 있을 때 사용된다. 일반적으로 ‘일치화되었다(harmonized)’라는 말은 더 상위의 일차표준물질 또는 표준측정방법이 없는 측정물질의 결과들을 임의의 표준 물질에 추적(traceable)하여 일치시키거나 또는 합의를 통해 일치시키는(예를 들어 모든 방법의 평균에

일치시키는) 경우에 사용된다.

표준화된 또는 일치화된 검사를 기초로 제정된 임상수행지침은 더 나은 치료를 제공하고, 총 의료비를 줄일 수 있다. 검사 결과가 표준화 또는 일치화되어 있지 않으면, 동일 임상검체임에도 불구하고 서로 다른 결과값이 나올 수 있다. 불행하게도 진단 및 치료에 대한 일부 임상수행지침은 임상검사실 측정방법(clinical laboratory measurement procedure, CLMP)들이 서로 다른 결과를 낼 수 있다는 가능성을 고려하지 않고, 특정 CLMP 검사결과를 근거로 제정되었다. 이 경우 검사결과가 표준화 또는 일치화되어 있지 않기 때문에, 다른 임상시험연구에서 얻은 자료를 통합하거나 적절한 임상수행지침들을 개발하는 과정에 문제가 될 수 있다. 임상과 연구자들은 서로 다른 CLMP 간의 측정결과가 얼마나 차이가 날 수 있는지, 이로 인해 임상수행지침을 효과적으로 사용하지 못하고 잘못된 환자 치료의 잠재적 근원이 될 수 있는지를 잘 모르는 것 같다. 표준화 또는 일치화되어 있지 않은 결과들에 대한 인식의 부족으로 인해 임상적, 재정적, 규정적, 기술적인 면에서 잘못된 결정을 내릴 수 있다.

측정물질을 구하는 데는 일정기간이 필요하고 또한 임상수행지침을 사용 및 적용할 때 생기는 문제점을 인식한 후에야, 일치화 노력을 시작할 수 있다는 사실을 경험적으로 알 수 있다. 통일된 임상수행지침이 일치된 검사결과에 근거하여 개발되고 적용될 수 있도록 하기 위해서, 검사결과와 일치화가 얼마나 중요한지를 계몽하고 지지하여야 한다. US Institute of Medicine Report에서[1] 의료 서비스에 대한 6개의 목적으로 ① 안전한, ② 시기 적절한, ③ 효율적인, ④ 효과적인, ⑤ 일치하는, 그리고 ⑥ 환자 중심적인 의료 서비스를 규정하고 있다. 이러한 목적은 일치화과정 목표에 훌륭한 방향을 제시하고 있다.

1. 검사 결과의 측정추적성(Traceability)

오늘날, 표준화와 일치화는 국제표준화기구(ISO) 17511 표준에서 명시하고 있는 측정추적성 원칙에 근거하고 있다. ISO 17511에서는 표준시스템을 5개의 범주로 나누고 있다(Table 1) [2, 3]. 범주 1, 2, 3에 속하는 측정물질에 대한 보정추적성(calibration trace-

Table 1. ISO 17511:2003 categories for reference systems.

Category	Reference measurement procedure	Primary (pure-substance) reference material	Secondary (value-assigned) reference material*	Examples
1	Yes	Yes	Possible	Electrolytes, glucose, cortisol
2	Yes	No	Possible	Enzymes
3	Yes	No	No	Hemostatic factors
4	No	No	Yes	Proteins, tumor markers. HIV
5	No	No	No	Epstein-Barr virus, varicella zoster virus

*More than 1 secondary reference material, with potentially different properties, may be available for the same measurand.

ability)은 표준측정방법에 기초를 두고 있다. 이 범주에 속하는 측정물질은 표준물질 및 표준측정방법이 개발되어 있고 표준화과정이 잘 정립되어 있다. 국제임상화학회(IFCC)와 Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)는 이 범주에 속하는 물질의 측정추적성에 대한 국제적 시행을 주관하고 있다[4, 5]. 가능하다면 표준측정방법을 사용하여 보정 추적성을 SI에 맞추어 시행하는 것이 바람직하다. 범주 1, 2, 3에 대해서는 전세계적으로 적극적인 표준화 노력이 경주되고 있기 때문에, 이 보고서에서는 다루지 않겠다.

보정을 위한 표준물질은 한 개 이상 있으나 표준측정방법은 없는 측정물질은 ISO 측정추적성 범주 4에 속한다. 범주 5에는 보정을 위한 표준물질과 표준측정방법이 모두 없는 측정물질이 속한다. 범주 4와 5에 속한 측정물질은 기술적으로 접근하기가 더 어렵다[6]. 이 범주의 일치화를 위해 효과적으로 수행된 방법은 거의 없다[7].

범주 1, 4에서 속하는 측정물질을 위한 표준물질의 측정추적성을 성공적으로 시행한 사례로는, 12개의 측정물질의 일치화를 위해 효과적으로 사용된 European Reference Materials (ERM)/IFCC-DA470k Proteins in Human Serum from the Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) 등을 들 수 있다[8]. 그러나 범주 4의 측정물질을 위해 상용되고 있는 많은 표준물질들은 임상 검체와의 교환가능성(commutability)에 대해 검증받지 못하였고, 따라서 이런 표준물질에 측정추적성을 갖고 있는 CLMP의 경우 일부 측정항목에서 일치화되지 않은 환자 검사결과를 보이는 경우가 있었다[9-12].

범주 4에 속하는 표준물질 경우, 새로운 로트를 제조할 때 이전 로트와는 분자 종류(molecular species)의 양이 다르거나 기질 특성이 다르게 제조될 수 있다는 문제점이 있다. 이러한 문제점으로, 표준물질 로트 간에 주어진 농도값이나 임상 검체와의 교환가능성에 차이를 보일 수 있다[13].

범주 4 측정물질을 위해 개발된 많은 기존 표준물질들은 임상검체와의 교환가능성에 대해 검증을 받지 못했다는 기술적 한계를 가지고 있다. 결과적으로 임상검사실, 체외 진단시약 제조회사, 의료공급자의 요구에 맞도록 현재의 방법을 수정할 필요가 있다. 또한 범주 5에 속하는 측정물질에 대한 일치화에 대해서도, 합의된 방법이 필요하다.

2. ISO 범주 4, 5 측정물질의 일치화를 위한 시도

1) 측정물질의 정의

ISO 범주 4, 5에서 중요한 기술적인 문제는, 임상적으로 의미있는 측정물질에 대한 정의가 잘 되어 있지 않으면 방법 간에 서로 다른 분석물질을 측정하게 될 수 있다는 점이다. 예를 들면, troponin I와[14] HCG는[15] 임상상태에 따라 서로 다른 분자 형태를 가지고 있다. 따라서 임상적으로 의미있는 분자형태를 명확하게 알고 있어야만, 이러한 형태에 대한 특이적인 측정방법을 개발할 수 있다. HCG의 예에서 수행된 자세한 연구는, 다른 어떤 복잡한 측정물질에 대해서도 일치화될 수 있다는 가능성을 보여주었다[15]. 일부 항목에 대해서는 주어진 임상 조건에 적합하고 특이적인 분석을 하기 위해서 한 개 이상의 측정 방법들이 필요할 수도 있다. 일부 측정물질의 경우 임상적으로 중요한 분자형태가 명확하게 밝혀질 때까지는 일치화가 불가능할 수 있다는 것을 알아야 한다.

2) 측정물질에 대한 분석특이성(analytical specificity)

항체에 의해 인식되는 항원결정인자와 같이 분석특이성은 CLMP마다 다를 수 있다. 임상적으로 중요한 분자 형태에 대한 특이성을 향상시키기 위해서 기존의 CLMP를 수정하거나 새로운 방법을 개발하는 것이, 일치화 과정에 필요할 수 있다. 최근에 복잡한 단백질 혼합물의 측정을 다른 접근 방안이 발표되었고[16, 17], 이들 물질의 일치화를 위한 기술적 계획을 수립할 때에는 이러한 방안을 고려하여야 한다. 일부 측정항목에 대해서는 기술적인 진보로 좀 더 특이적인 측정방법이 개발될 때까지, 일치화가 불가능할 수 있다는 사실을 알아야 한다.

3) 표준물질의 측정 교환가능성

1967년 Radin은 서로 다른 CLMP의 검사결과 간에 일치화를 이루기 위해서는 표준물질에 대한 보정추적성이 필요하다고 제안하였다[18]. 그러나 당시에는 교환가능성이 없는 표준물질로 인한 기질 관련 바이어스(matrix-related biases)의 가능성에 대해서는 인식하지 못했다. 그 후로 보정추적성과 CLMP의 일치화 평가를 위해서는 오직 교환가능성이 있는 표준물질만을 사용해야 한다는 중요성은 인식하게 되었다[2, 19-21].

3) 표준물질의 측정 교환가능성

교환가능성이란, 2개 또는 그 이상의 측정방법들이 임상적으로 의미있는 범위 안에서 표준물질과 대표 환자의 검체 패널 두 가지 모두에 대해 같은 수적 관계를 보이는 것을 의미한다[3, 19, 20]. Fig. 1에 교환가능성의 개념을 도식화하였는데, 표준물질과 환자검체의 결과 사이에 수적 관계가 일치하는지를 확인하는 몇 가지 방법 중 하나를 보여주고 있다[22]. Fig. 1A에서는 두 개의 측정방법 사이에서, 교환가능성이 있는 표준물질은 환자검체와 같은 수적인 관계를 보이고 있다. 교환가능성 있는 표준물질에 측정추적성을 가지도록 CLMP를 보정하게 되면, 환자검체 결과의 일치화를 유도할 수 있다. Fig. 1B에서 보는 것같이, 교환가능성이 없는 표준물질은 환자 검체와는 다른 수적 관계를 가지게 된다.

교환가능성이 없는 표준물질은, 측정방법 사이에 환자 검체와는 다른 수적관계를 갖고 있기 때문에, 보정추적성에 사용할 수 없

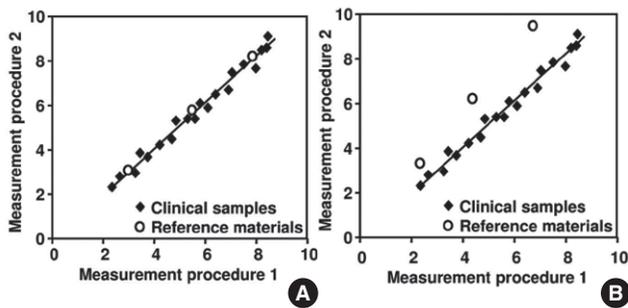


Fig. 1. Concept of commutability of results for reference materials with results for a panel of individual clinical samples. (A) results for commutable reference materials that have the same numeric relationship between 2 measurement procedures as observed for a panel of patient samples. (B) results for noncommutable reference materials that have a different numeric relationship between 2 measurement procedures than observed for the patient samples.

다. 교환가능성이 없는 표준물질에 대해 보정추적성을 시행하게 되면, CLMP 간 보정에 차이가 생길 수 있고 측정결과가 일치하지 않을 수 있다[19, 23, 24]. 최근까지도 2차 표준물질에 대한 측정 교환가능성 검증 작업이 제대로 이루어지지 않았지만, 이제는 이러한 검증 작업이 중요하다는 것을 인식하고 있다[2, 19-22]. 검사방법 간 결과의 불일치는 부적합한 분석 특이성에 기인하고, 부적합한 분석 특이성은 일부 CLMP가 검체물질 또는 측정하려는 물질과 다른 분자 형태의 영향에 의해 초래된다. 또한 이러한 부적합한 분석 특이성 때문에 특정 표준물질이 일부 CLMP에 대해 교환가능성을 가지지 못하게 되기도 한다.

측정 교환가능성이 없어지는 이유는 1) 검체를 인체 자원으로 부터 만들었다 해도 제조과정에서 검체 기질이 조작 및 변성될 수 있고, 2) 측정물질과 다른 측정결과를 보이는 형태의 물질이 첨가되거나, 3) 정제과정에서 임상적으로 중요한 형태가 없어져 버릴 수 있기 때문이다[2, 25]. “기질에 따른 바이어스”와 “기질 효과”라는 용어는 측정방법 간 보정에서 생기는 차이보다는 표준물질의 비교교환가능성 때문에 생기는 바이어스를 언급하는 데 사용된다.

3. 일치화를 하기 위한 조직적인 접근에 대한 권고

일치화가 필요한 측정물질을 규정하고, 임상적인 중요도와 기술적 시행 가능성에 근거하여 우선 순위를 매기고, 일치화 활동의 이행을 위한 조직을 구성하는 등 체계적인 접근방법의 개발이 필요하다. ISO 범주 1, 2, 3에서와 같이 가능하다면 더 상위의 표준물질이나 표준측정방법을 통한 SI로 표준화하는 접근방법이 더 좋다는 사실을 알아야 한다. 그러나 표준측정방법이 없는 ISO 범주 4, 5의 측정물질의 경우에는, 이 논문에서 다루고 있는 일치화 접근방법이 필요하다.

1) 일치화가 필요한 측정물질의 우선 순위 정하기

Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)의 모델에[26] 근거하여 만들어진 측정물질의 우선 순위 체크리스트는 모든 관련있는 정보를 이용하여 철저히 평가하도록 만들어져 있다. 인터넷 보충자료 Table S2에는 ‘영역 (Domains)’과 각 영역을 평가하는 데 도움을 주기 위해서 질문형태로 되어 있는 ‘요소(Elements)’라는 부제목이 나와 있다. 각 영역에 대하여 총점 값을 쉽게 조정함으로써 가중치의 높고 낮음을 조절할 수 있다. 상, 중, 하 우선 순위에 대한 점수 범위를 주어서 상위에 속하는 측정물질은 그 순위와는 독립적으로 적극적으로 일치화가 가능하도록 할 수 있다.

2) 일치화를 위한 임상적 요구에 대한 정립

검사에 대한 임상적인 요구들은 국제적인 동의보다는 검사실내, 지역, 한 국가에서의 경험에서 주로 나오게 된다. 검사 결과의 작은 변화에 의해서 치료 여부를 결정해야 될 경우, 해당 검사의 수행능력에 대한 임상적 규정은 매우 중요하다. 응급실에서 진단을 위한 troponin의 이용[14], 집단 선별검사에서의 전립선특이항원(PSA) [10, 27], 또는 C형 간염 바이러스부하량 모니터링[28] 등을 이러한 예로 들 수가 있다. 검사결과로 환자를 모니터링하는 경우, 임상적으로 의미있는 농도의 변화를 결정하는 요소가 무엇인지를 파악하는 것이 필요하다[29]. 다양한 CLMP 간의 오차에 대한 임상적 허용기준을 만드는 전제조건으로, 검사가 임상적으로 어떻게 이용되는지 파악하는 것이 중요하다. 적절하게 잘 구성된 컴퓨터 시뮬레이션 연구를 통해 CLMP 간 검사결과와의 차이가 임상적 해석에 어느 정도 영향을 미치는 것을 알 수 있다[27, 30].

Fig. 2를 보면 검사에서 오차 허용범위(bias)와 비정밀도(imprecision)를 결정하기 위한 계층적 접근방법이 도식화되어 있다[31]. 임상결과에 근거한 총허용오차(total allowable error, TEa)를 통해 이러한 결정을 하는 것이 이상적이나 이것이 가능한 경우는 많지 않다. 임상의견은 중요하지만, 임상시나리오와 분석조건이 부적절하게 제시될 수 있으므로 제한점이 있다. STARD 기준을 충족하는 연구에서 제시된 생물학적 변이(biological variability) 자료들은 TEa를 정의하는데 유용할 수 있다[26]. 적절하게 산출한 개체내 생물학적 변이(within-subject biological variation, CVi)의 자료는 ‘전형적인’ 개인에서 관찰될 수 있는 무작위 평균 변동(random average fluctuation)의 정도를 제공한다[32]. CVi를 유용하게 사용하기 위해서는 건강한 집단과 병에 걸린 집단에 대한 알려진 CVi가 필요하다. 기존에 보고된 생물학 변이에 대한 자료는 부적절한 경우가 많다[33, 34]. 기존에 발표된 CVi 연구자료의 근거 수준은 천차만별이고, 총체적 접근방법을 통해 이루어진 것도 거의 없다. CVi의 불확실성에 영향을 줄 만큼, CLMP에 특이성이 있는 측정물

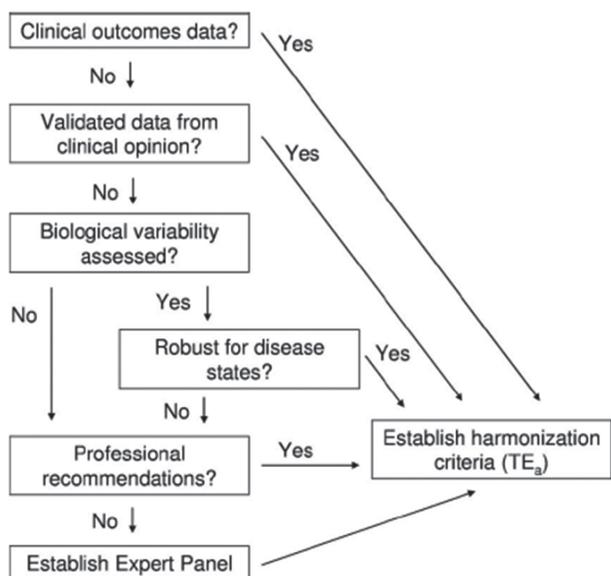


Fig. 2. Proposed schema for developing method harmonization criteria based on Kenny et al. (31). TE_a derived from allowable bias and imprecision, for the agreement of results among different measurement procedures.

질의 경우, 생물학적 변이를 구하는 것은 더욱 어렵다. 건강인과 환자를 감별하기 위해 이용할 수 있는 자료들은 유용할 수 있다. 이용이 가능한 다른 자료가 없을 때에는 TE_a를 결정하는 데 전문적인 기관이나 전문가 집단의 추천을 근거로 한 접근방법을 마지막으로 사용할 수 있다.

3) CLMP에 대한 분석능력 평가

일치화 정도를 평가하는 자료로는 다음과 같은 항목이 포함된다.

- (1) 잘 특성화된 환자 검체 패널을 사용하여 발표된 논문
- (2) 신병도조사/외부정도관리에서 제공한 교환가능 검체를 이용한 검사실 간의 비교
- (3) 시판 승인을 위해 시행되거나 제출된 독립적인 보고서나 리뷰(review)
- (4) 시판 후 조사 보고서

이러한 정보의 자료들은 모두 여러 가지 제한점을 가지고 있고 오직 일정 시점의 성능에 대한 예측 정보만을 제공한다. 논문에 보고된 자료들이 타당하다라는 것을 보장하기 위해서는 면밀한 조사가 필요하다. 즉, 환자검체의 수와 질, 그리고 서로 다른 CLMP 간의 관계에 대한 적절한 실험적 설계가 뒤따라야 한다. 진단의 정확성 평가 연구를 위한 STARD 지침에 나와 있는 환자와 분석에 대한 고려할 점을 이용하면[26] 출판된 논문의 질을 평가하는 데 도움을 받을 수 있다. 임상 환자검체를 이용한 연구의 자료는 가장 믿을 만하다. 또한 교환가능성이 있고 임상적으로 의미있는 농도

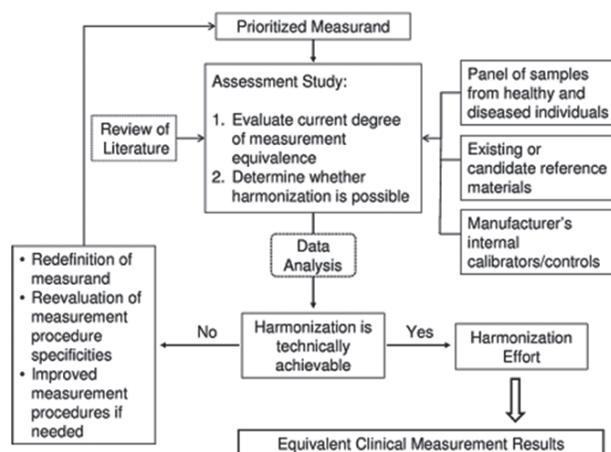


Fig. 3. General process for assessing and achieving harmonization (equivalency) of clinical laboratory measurement results.

범위를 가진 검체를 이용한 PT/EQA 자료나 검사실 간의 비교 평가 자료도 사용될 수 있다[19, 20, 23-25, 35-37]. 그러나 교환가능성이 없는 PT/EQA 검체로 얻은 자료는 잘못된 정보를 제공할 수 있다. 시판 승인을 위해 제출된 자료는 보통 임상검사실 조건보다도 임상적인 변수들이 더 엄격하게 통제된 조건하에서 얻게 된다. 그와는 달리 시판 후 조사(postmarket surveillance)는 보통 개인 사용자의 보고서에 의존하기 때문에 대표적이기 어렵다.

4) 측정물질의 일치화를 위한 일반적인 접근 방법

일치화 활동(harmonization effort)의 세부적인 내용은 측정물질마다 다를 수 있다. Fig. 3에서는 측정물질에 특이적인 일치화 절차 개발에 대한 일반적인 체계를 보여 주고 있다. 측정물질을 정의 하고 측정방법들 사이에 있을 수 있는 불일치에 대한 잠재적으로 원인을 규명하는 데 도움이 될 수 있도록, 측정물질에 대한 측정방법들 간의 비교자료와 생리화학적 정보들을 축적하여야 한다. 적절한 자료가 없는 경우, 일치화 정도(harmonization status)를 알기 위한 실험 평가를 하여야 한다. 모든 CLMP에 대한 평가는 정상인, 환자, 그리고 측정물질에 영향을 줄 수 있는 병리화적인 조건을 갖고 있는 사람들의 검체패널을 이용하여 이루어져야 한다. 이 평가의 두 가지 목적은 현재 사용되는 측정방법 간의 일치도를 평가하고, 일치화가 실현 가능한지를 실험적으로 결정하는 데 있다. 편리성과 효율성을 고려하여, 적절한 측정 기간 동안의 정상 및 환자 검체 모두를 평가에 포함하여야 한다. 왜냐하면 일부 측정물질은 정상에서는 존재하지 않거나, 정상과 환자 사이에서 매우 다른 농도나 다른 분자 형태로 존재하기 때문이다. 따라서 적절한 검체 패널에는 상당수 퍼센트의 환자 검체가 포함되어 있어야 한다. 정상과 환자 검체를 모두 포함시킨다면, 건강한 상태와 병에 걸린 상태에서 측정물질의 생리화학적인 차이를 확인할 수 있다. 환자 검체

패널은 이상적이고 모든 가능한 CLMP를 포함한 분주검체(split-sample)를 비교 평가하는 데 이용할 수 있다. 또한 이 평가는 측정 물질에 대한 상위 표준물질의 존재가능성과 교환가능성에 대한 평가 기회와 추후에 일치화활동에 사용될 수 있는 후보 표준물질(candidate reference materials)에 대한 평가 기회도 제공해 준다. 어떤 측정물질에 대한 후보 표준물질(candidate reference materials)이 필요하다면, 그것을 미리 만들어 분주 검체 평가에서 포함시키는 것이 좋다.

평가 조사에 대한 자료는 다음과 같이 적절한 통계적인 방법을 이용하여 검증하여야한다.

- (1) 회귀선, 차이 도표(difference plots), 회귀선 주변 자료 분포(data scatter around regression lines), 그리고 기타 관련 통계 지표를 포함하는 각 측정방법 결과 간의 쌍별 비교(pairwise comparisons)
- (2) 모든 측정방법들의 조정평균(trimmed mean)과의 비교
- (3) 임의적으로 선택된 비교 측정방법과의 비교

측정결과 간의 일치 여부를 확인하기 위한 이러한 노력은 성공하기 쉽지 않다. 왜냐하면 측정물질이 생화학적으로 이질적이고, 다양한 CLMP는 서로 다른 물질을 측정할 수 있기 때문이다(즉, 측정방법 간의 검사결과가 과도한 흠집 현상을 보이거나 이상한 결과 값을 보임). 이런 현상은 측정물질의 서로 다른 분자 형태가 정상과 환자의 검체에서 다르게 존재하기 때문이다. 이러한 경우에는, 분자적 이형성에 근거하여 임상적으로 관심이 있는 측정물질에 대한 정의를 다시 설정(redefinition)하여야 한다. 측정물질의 정의를 다시 하게 되면 CLMP의 규격도 다시 평가하여야 하고 일부 CLMP는 일치화가 성공하기 위해서 재설계하여야 한다. 만약 평가 결과에서 CLMP 간에 일관된 수직 관계를 보인다면, 일치화 활동이 기술적으로 이행 가능하다고 판단할 수 있다.

측정 결과의 불일치가 관찰되었을 때에는 임상검체에서 존재할 수 있는 간섭물질 또는 다른 분자 형태(alternate molecular forms)와 같은 영향 요인에 대한 조사를 반드시 실시하여야 한다. 성상이 충분히 규명되지 않은 측정물질에 대해서는, CLMP의 결과가 일치하지 않는 이유를 설명하기 위한 추가적인 조사가 필요하다. 이 조사는 측정물질의 성상을 더 잘 알게 해주고, 교환가능한 표준물질의 개발과 가능한 표준검사방법이나 지정된 비교검사방법의 개발에 도움을 줄 것이다.

평가를 통해 일치화가 기술적으로 가능하다고 판정되면, 일치화를 위해 많은 자원들이 필요하다. 사람 검체 패널은 CLMP의 재보정(recalibration)을 위해 필요하다. 대부분의 경우 “보정용” 검체 패널은 초기 평가 연구에서 사용한 검체 패널과 같기 때문에 평가 자료를 재보정(recalibration)하는 데 사용될 수 있다. 따라서 회사

제조 보정물질과 정도관리물질에서 축적된 자료는, 추후 일치화하기 위한 추가 재보정 시 필요하기 때문에, 이 자료를 초기 실험 설계에 포함시키는 것을 권장한다. 또한 임상 검체 풀(pool)이나 후보 표준 물질이, 제조회사 캘리브레이터 값을 제공하는 과정에 이용할 만큼의 교환가능성을 가지고 있다면, 이 물질 역시 평가 절차에 포함시켜야 한다. 방해물질 또는 다른 영향 물질들이 평가용 검체 패널에 존재하는 것으로 의심되는 경우가 있을 수 있다. 그래서 이러한 경우 보정 패널과 두 번째 분주 검체 연구에서는 개선된 수집 방법이 요구된다. 합의된 임상 요구 범위 내에서 CLMP 결과를 일치시키기 위해서 재보정을 시행하는데, 이때 얻은 자료를 비교하기 위한 통계적으로 유의한 절차가 있어야 한다[12]. 결과가 보고되는 단위도 일치화하여야 하는데, 왜냐하면 단위가 다르면 잘못된 임상적 해석을 야기시킬 수 있기 때문이다.

측정물질의 생리화학적 특성 자료, 평가와 일치화 연구를 위해 필요한 검체 패널을 만드는 데 사용된 개인들에 대한 임상적 자료, 그리고 분주-검체 비교 및 평가 자료와 같이 일치화 작업 과정에서 얻은 정보는 공개적으로 이용 가능한 자료 저장소에 보관되어야 한다.

5) 일치화의 유지

일치화의 효과에 대한 감시(surveillance)는 교환가능한 검체를 사용하는 PT/EQA 프로그램을 통해서 시행되는 것이 가장 좋다. 일치화 성공 평가에 대한 기준은 보통 임상에서 요구하는 TEa의 바이어스 요소(bias component)를 기반으로 한다. 제조회사와 임상 검사실은 적어도 일년에 한 번 가능할 때 교환가능한 검체를 사용하는 프로그램에 참가해야 한다. PT/EQA 제공자는 교환가능한 검체를 사용한 프로그램을 가능한 한 개발해야 한다. 이 검체들의 농도는 임상적으로 중요한 농도 범위를 포함해야 하며, 특히 임상적 결정 포인트(decision points)에 집중되어 있어야 한다. 범주 4, 5의 측정물질은 표준측정방법이 없기 때문에, 대개 모든 방법의 조정 평균을 목표치(target value)로 설정하게 된다[12, 16]. 시간이 지남에 따라 결과의 분산(dispersion)이 줄어드는 것을 일치화가 향상되는 기준으로 삼을 수 있기 때문에, 분산의 허용기준을 또 다른 옵션으로 사용할 수 있다. 교환가능한 검체를 사용하는 PT/EQA 자료를 다른 자료들과 쉽게 비교할 수 있도록 공개한다면, 더 더욱 유용할 수 있다. 이들 자료에는, 사용된 검체의 교환가능성에 관한 명확한 설명, 어떻게 자료를 분석하였는지, 그리고 자료에 필요한 추가 설명 등이 포함되어야 한다.

교환가능한 PT/EQA 물질은 보통 한 명의 공여자 검체 또는 환자 검체의 풀로 만든다. 한 명의 공여 검체를 사용하는 경우에는, 해당 공여자 검체에 CLMP 간에 다른 결과를 유발할 수 있는 내인성(예: human antimouse antibodies) 또는 외인성 인자(예: 공여자

가 복용한 약)가 존재할 수 있다는 위험이 있다. 분자 검사에서 하나의 아형이나 유전자형의 핵산이 필요할 경우에는, 검체의 혼주(pooling)는 하지 말아야 한다. 주어진 측정물질의 일치화 프로그램에 필요한 측정추적성을 유지하기 위해서는, 제조회사에서는 내부 보정 과정(internal calibration procedure)을 지원하는 자원이 필요하다. 일치화 프로그램의 기술적인 시행을 위해서는, 그 일환으로 하나 또는 그 이상의 교환가능한 표준물질이나 환자 검체 패널을 만들어야 한다. 많은 경우, CLMP의 적합성을 평가하기 위해서 측정물질이나 방해 물질의 분자 형태를 포함하고 있는 잘 규명된 표준물질이 필요하다. 이런 형태의 표준물질을 지속적으로 제조하고 평가하는 것은 일치화 프로그램의 유지를 위해 필요하다.

제조회사에 대한 조직화된 인증과정은 일치화를 뒷받침하는데 도움이 될 것이다. 이러한 프로그램들은, 일반적으로 PT/EQA와 유사하게 진행되지만, 대개 이미 만들어진 기준에 적합하다는 인증서를 발행하는 국가나 국제적인 기구에 의해서 이루어진다. 이전의 문단에서 기술하였던 자료를 사용한 제조회사의 자가 인증 또한 가능하다. 어떤 종류의 인증 프로그램에서도, CLMP의 일치화에 대한 자료나 물질의 교환가능성에 대한 자료는 쉽게 접근하여 검토할 수 있도록 공개되어야 한다.

6) 일치화를 위한 기반 시설

일치화를 하기 위해서 요구되는 복잡한 과정에는, 잘 정리된 과정, 투명한 운영, 이해관계자들 간의 효과적인 교류, 국제적인 참여, 협력에 대한 의견일치 등을 포함하는 기반시설이 필요하다. Fig. 4에서는 측정물질의 일치화를 위해 제안된 과정을 도식화하여 보여주고 있다. 표준화 감독기구(Harmonization Oversight Group)는 후보 측정물질에 대한 제안을 받고, 우선 순위를 결정하고, 측

정물질의 일치화 과정을 시행 감독하고, 관계자들 간의 교류를 유도하는 등의 모든 과정을 관리하게 된다. 의료기관, 검사기관, 체외 진단시약 제조회사, 정부, 규제기관(regulatory agencies), 잡지 편집장, 연구기관들은 측정물질에 대한 정보와 일치화에 필요한 여러 정보를 제공한다. 공개적으로 접근 가능한 자료 저장소(repository)에는 최근 및 과거의 일치화 노력에 관한 정보를 포함하고 있어야 한다.

표준화 감독기구는 일치화시켜야 하는 측정물질의 우선순위에 대한 정리된 목록을 만들어야 한다. 어떤 그룹이 특정 측정물질의 일치화를 이미 다루고 있다면, 일의 중복을 피하기 위해서 그 그룹이 그 일을 맡아 지속할 수 있도록 해야 한다. 아직 다루어지지 않고 있는 측정물질의 경우, 측정물질의 임상적 중요성, 임상에서 요구하는 수준과 현재 측정 수준과의 차이, 그 측정물질의 일치화가 기술적으로 가능한지를 평가하기 위해서 임상적 활용 전문가 및 검사실 측정 전문가 집단으로 구성된 전문가 실행 그룹(Specialty Work Group)이 만들어져야 한다.

기술적으로 일치화 가능성이 높은 측정물질에 대해 일치화를 위해 재정적 지원이 얼마나 필요한지는, 측정물질의 일치화에 대한 임상적 또는 재정적인 관심도에 의해 결정된다. 보장된 재정을 확보한 후에는, 일치화 실행 그룹(Harmonization Implementation Group)을 통해 일치화 활동을 시행한다. 이 그룹은 임상, 검사 전문가, 체외 진단시약 제조회사, 규제 기관 담당자, 환자 대표자로 구성되어야 한다. 일치화 실행 그룹은 CLMP 간의 일치 허용기준, 기술적인 계획, 필요한 표준 물질과 일치화하기 위한 시행 과정을 개발한다. 또한 이 그룹은 일치화를 유지하기 위한 감독과정도 개발하여야 한다.

또한 일치화 과정의 중요한 목적 중 하나는 만들어진 모든 새로운 표준물질과 일치화를 위해 만들었던 모든 과정들은 문헌으로 문서화하고(JCTLM의 질적 시스템에 부합하고 JCTLM 전문가 집단의 검토를 받은 후), JCTLM 명단(listing)에 오르도록 하는 것이다. 체외 진단시약 제조업자가 시약 허가 요구조건을 충족하고 표준물질 또는 일치화 과정에 추적성이 있는 보정물질을 체외 진단시약으로 팔기 위해서, JCTLM 명단에 오르는 것이 중요하다[38]. 규제 기관은 재보정과 연관된 제도적인 문제점을 해결하기 위해 일치화 과정에 참여해야만 한다. 체외 진단시약 제조회사는 CLMP의 재보정에 필요한 재정적인 부담에 직면하게 될 것이다. 그러나 이러한 재정적인 비용은 궁극적으로 이익이라는 것을 알아야 한다.

일치화 과정의 시행은 국제적인 임상 의료 기관, 체외 진단시약 제조회사, 임상검사실, 측정기구, 표준화기구, 규제기구들의 참여를 요구한다. 일치화가 오랜 기간 동안 성공하기 위해서는, 향상된 환자 치료를 제공하려는 신념을 가지고 있는 사람들과 특정 측정물질에 대한 일치화 시행에 필요한 재정적 자원을 가지고 있는 사

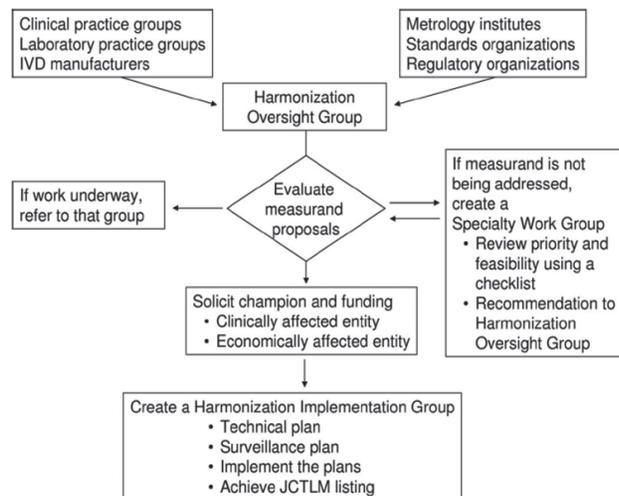


Fig. 4. Overview of a general approach to manage harmonization of a measurand.

람들 간의 상호 협조가 필요하다. 검사실과 의료공동체는 CLMP 사이의 불일치가 환자 치료에 미치는 영향, 일치화의 장점, 일치화 이후 보고될 결과 값의 변화에 대해서도 잘 알고 있어야만 한다. 특히 결과-해석의 변화를 일반 의사들에게 교육하는 임상 대가들을 조기에 참여시키는 것은 일치화된 검사결과가 적절하게 시행될 수 있도록 하는 데 중요하다.

참고문헌

- Kohn LT, Corrigan JM, et al. eds. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press; 2000:287.
- Vesper HW and Thienpont LM. Traceability in laboratory medicine. *Clin Chem* 2009;55:1067-75.
- ISO. In vitro diagnostic medical devices-measurement of quantities in biological samples-metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. 1st ed. ISO 17511:2003(E). Geneva: ISO; 2003.
- Armbruster D and Miller RR. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. *Clin Biochem Rev* 2007;28:105-13.
- Panteghini M. Traceability as a unique tool to improve standardization in laboratory medicine. *Clin Biochem* 2009;42:236-40.
- Ekins R. Immunoassay standardization. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51(Suppl 205):33-46.
- Thienpont LM. Accuracy in clinical chemistry: who will kiss Sleeping Beauty awake? *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1220-2.
- Zegers I, Keller T, Schreiber W, Sheldon J, Albertini R, Blirup-Jensen S, et al. Characterization of the new serum protein reference material ERM-DA470k/IFCC: value assignment by immunoassay. *Clin Chem* 2010;56:1880-8.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Madsen RW, Polonsky KS, Myers GL, et al. Standardization of C-peptide measurements. *Clin Chem* 2008;54: 1023-6.
- Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64.
- Miller WG, Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem* 2009;55:1011-8.
- Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Jeiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 1: thyroid-stimulating hormone. *Clin Chem* 2010;56:902-11.
- Rose MP. Follicle stimulating hormone international standards and reference preparations for the calibration of immunoassays and bioassays. *Clin Chim Acta* 1998;273:103-17.
- Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, et al. Standardisation of cardiac troponin I measurement: past and present. *Pathology* 2010;42:402-8.
- Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, et al. Differences in recognition of the 1st WHO international reference reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human chorionic gonadotropin. *Clin Chem* 2009;55:1484-91.
- Thienpont LM and Van Houcke SK. Traceability to a common standard for protein measurements by immunoassay for in-vitro diagnostic purposes. *Clin Chim Acta* 2010;411:2058-61.
- Schimmel H, Zegers I, Emons H. Standardization of protein biomarker measurements: is it feasible? *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(Suppl 242): 27-33.
- Radin N. What is a standard. *Clin Chem* 1967;13:55-76.
- Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters. *Clin Chem* 2006;52:553-4.
- Vesper HW, Miller WG, Myers GL. Reference materials and commutability. *Clin Biochem Rev* 2007;28:139-47.
- Caliendo AM, Shahbazian MD, Schaper C, Ingersoll J, Abdul-Ali D, Boonyaratanakornkit J, et al. A commutable cytomegalovirus calibrator is required to improve the agreement of viral load values between laboratories. *Clin Chem* 2009;55:1701-10.
- CLSI. Characterization and qualification of commutable reference materials for laboratory medicine: approved guideline. CLSI document C53-A. Wayne, (PA): CLSI; 2010.
- Franzini C and Ceriotti F. Impact of reference materials on accuracy in clinical chemistry. *Clin Biochem* 1998;31:449-57.
- Thienpont LM, Stockl D, Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. True-ness verification in European external quality assessment schemes: time to care about the quality of the samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:195-202.
- Miller WG. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clin Chim Acta* 2003;327:25-37.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diag-

- nostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4.
27. Roddam AW, Price CP, Allen NE, Ward AM. Assessing the clinical impact of prostate-specific antigen assay variability and nonequimolarity: a simulation study based on the population of the United Kingdom. *Clin Chem* 2004;50:1012-6.
 28. NIH consensus statement on management of hepatitis C. 2002. NIH Consens State Sci Statements. 2002;19:1-46.
 29. Petersen PH, Sandberg S, Iglesias N, Sölétormos G, Aarsand AK, Brandslund I, et al. 'Likelihood-ratio' and 'odds' applied to monitoring of patients as a supplement to 'reference change value' (RCV). *Clin Chem Lab Med* 2007;46:157-64.
 30. Karon BS, Boyd JC, Klee GG. Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modeling. *Clin Chem* 2010;56:1091-7.
 31. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Consensus agreement. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-585.
 32. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington (DC): AACC Press; 2001.
 33. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2010;411:1606-10.
 34. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009;55:24-38.
 35. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AK, Wang E, Ehlers GW, et al. State of the art in trueness and inter-laboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:838-46.
 36. Palmer-Toy DE. Comparison of pooled fresh frozen serum to proficiency testing material in College of American Pathologists surveys: cortisol and immunoglobulin E. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:305-9.
 37. Schreiber WE. Comparison of fresh frozen serum to proficiency testing material in College of American Pathologists Surveys: α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin, and prostate-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:331-7.
 38. Blirup-Jensen S. Protein standardization III: method optimization. Basic principles for quantitative determination of human serum proteins on automated instruments based on turbidimetry or nephelometry. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:1098-109.