

유전자검사의 질 관리

Quality Assurance of Genetic Testing

신 보 문

인제의대 진단검사의학과

Bo Moon Shin, MD

Department of Laboratory Medicine

Inje University College of Medicine

E-mail : bmschin@unitel.co.kr

Abstract

The proper quality control and quality assurance of clinical laboratory require not only ceaseless efforts of all lab—related personnel but also systematic programs supported and monitored by institutions or academic societies nationwide. For an external quality control program, ‘The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory’ is performing proficiency tests and inter—laboratory comparison programs twice a year. This program includes cytogenetics for prenatal tests, constitutional abnormalities and neoplasia, molecular genetics for viruses, tuberculosis, leukemia, genotyping and diagnosis of muscular dystrophy, and neonatal screening of congenital metabolic diseases. For an internal quality control program, each laboratory is mandatory to make the policies for validation of protocols and reagents, training and credentials of individuals performing analysis, sample identification, safety for laboratory staff, and other compliance issues. In addition to those programs, proper testing of quality control materials, periodic monitoring of failure rates, careful review of laboratory errors, statistical analysis of the results, comparison with clinical information, and other programs for quality improvement are also needed. For those purposes, clinical laboratories must be enrolled in an approved external inspection program. ‘Laboratory Accreditation Program’ of ‘Korean Society of Laboratory Medicine’ gives an accreditation to each laboratory on a one— or two—year basis. A laboratory’s ability to perform proper genetic testing is inspected for hundreds of checklist items encompassing laboratory management, chemistry, cytogenetics and molecular genetics. The programs above have been enhancing the lab quality and welcomed by most institutions and labs that experienced the inspection.

Keywords : Genetic test; Quality assurance; Proficiency test; Laboratory accreditation

핵심용어 : 유전자검사; 질관리; 신임도조사; 신임인증

서론

유전자검사는 유전학적, 분자생물학적 기법을 이용하는 진단 검사를 총칭하며 크게 염색체검사를 통해 진단하는 세포유전학, DNA 분석을 통해 유전질환 및 유전자형을 진단하는 분자유전학, 유전성 대사질환을 다루는 유전생화학으로 분류된다(1). 유전자검사는 이제까지 형태학적 분석이나 생화학적 검사로는 진단이 어려웠던 많은 질병들의 진단을 가능하게 하였고, 질병의 예후 판정, 치료 방향의 설정, 치료 경과의 관찰, 질병 발생 전의 발병 가능성 예측 등에서도 중요한 역할을 하고 있다. 또한 유전정보는 개체 내에서 변하지 않는다는 점에서 개인 및 그 친족에게까지 큰 신체적·정신적·사회적 영향을 미칠 수 있다. 따라서 유전자검사는 진단, 치료 및 감시 등에 중요한 척도가 되는 중요한 의료행위의

하나로서 정확한 검사와 올바른 해석을 위해 철저한 질 관리가 필요하다. 진단의학 검사실에서는 정도관리(quality control)란 단어를 흔히 사용하며 최근에는 정도보증(quality assurance), 정도경영(quality management), 그리고 검사에 참여하는 모든 팀원에 의해 좋은 검사 성적을 유지할 수 있다는 의미에서 종합적 정도관리(total quality management)가 강조되고 있다. 정도관리가 성공적으로 유지되려면 정도관리 프로그램의 개발, 평가와 추적, 그리고 그에 따른 질적 개선의 세가지 요소가 필수적이며 성공적인 관리를 위해서는 검사실 뿐 아니라 의료기관, 학회, 국가 등의 차원에서 유기적 노력이 필요하다(2, 3).

유전자검사 질 관리의 내용

검사에 대한 오류는 검사 전, 검사중, 검사 후 등 어느 경우에도 발생할 수 있다. 검사 전 오차는 검사의 부적절한 처방, 검사에 합당한 환자 준비의 오류, 채취 과정상의 오류, 검체 라벨 오류, 부적절한 보관 등 수 많은 원인들이 있다. 이러한 부분은 주치의, 간호사 등 의료진의 협조가 전적으로 필요하며 이를 최소화하기 위해 검사실에서도 적절한 교육과 홍보 등의 노력을 기울여야 한다. 현재 진단검사의학과에서 실시하는 정도관리는 대개 검사중에 발생하는 검사상 오차를 예방하는 데 주안점을 두게 되며 정도관리활동은 크게 외부정도관리와 내부정도관리로 나누어 생각해 볼 수 있다.

1. 외부정도관리

외부정도관리는 외부 신빙도 평가 조사(proficiency testing survey)로 흔히 대변되는데, 많은 검사기관이 동일 시료를 측정하여 검사기관 간의 정확도와 정밀도 등을 조사하는 방법으로 검사실의 수행능력을 평가하여 검사

의 정확도를 유지하도록 하는 데 있다.

국내에서는 1976년 창립된 대한임상검사정도관리협회에서 외부정도관리프로그램의 일환으로 외부신빙도평가 조사 사업을 운영하고 있다. 평가에 합당한 검체를 선정하고 정도관리물질을 제작하여 변질되지 않도록 배송하고, 결과를 수집하고 통계적으로 분석하는 일은 많은 인력과 시간 그리고 전문지식을 필요로 한다. 각 분야마다 지정된 기관에서 결과를 아는 검체 또는 이미지 등을 각 기관 내 진단검사의학과에 발송하고 주어진 기간 내에 회송된 답을 분석하여 각 기관을 평가하고 결과를 다시 각 기관에 발표한다. 이 때 다른 기관의 평균, 표준편차 등의 통계분석이 함께 제시되므로 평가 결과를 받아본 검사실에서는 문제점이 무엇인지 분석할 수 있고 이를 개선하기 위한 노력을 하게 된다. 현재 유전학 관련 프로그램으로는 세포유전 분야에서 연 2회 총 10문항으로 핵형분석능력 및 핵형표기의 정확성에 관한 평가를 위주로 하며, 검체를 이용하여 배양, 수확, 슬라이드 제작 및 염색, 판독까지 일련의 과정에 대한 평가와 형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH)에 대한 평가도 연 2문항 이상 실시하고 있다. 말초혈액을 이용한 선천성 염색체 이상과 양수, 제대혈, 용모막 등을 이용한 산전 염색체 검사, 골수 등 종양 염색체 검사도 모두 포함하고 있으며, 2005년까지 국내 37기관이 참여하고 있다. 분자유전 분야에서는 결핵균, 간염바이러스, 인유두종바이러스, 백혈병 관련 유전자 변이 및 ApoE 유전자형, MTHFR 유전자형, 근이영양증 관련 유전자 분석 등 국내에서 비교적 많이 시행되는 몇가지 유전 질환에 대한 유전자 검사에 대해 정기적으로 평가하고 있다. 염기서열분석이나 중합효소연쇄반응 및 제한효소분석을 통한 유전자 분석은 점차 시행하는 종목과 시행하는 기관이 증가하는 추세에 맞추어 계속 종목을 추가하고 있

다(4). 또한 유전생화학 분야에서는 1997년부터 선천성 대사 질환 선별검사에 대한 신빙도 조사를 시작하여 현재 40여 기관이 참여하며, 연 2회 10검체를 이용해 평가하고 있다. 최근 tandem mass spectrometry(MS/MS)를 이용하여 신생아 선별검사를 하는 기관이 늘어남에 따라 2004년부터는 이를 신빙도 조사에 포함시켜 시행하고 있다(5).

2. 내부정도관리

이러한 외부정도관리 활동만으로는 적절한 질 관리가 부족하며 앞서 말한 내부정도관리 활동이 지속적으로 이루어져야 하고 질 향상을 위한 체계화된 프로그램이 필요하다. 내부정도관리는 정도관리물질의 분석, 자료의 통계적 분석, 검사 전후의 수행능 평가, 기구 및 장비의 유지 및 검사수행 능력 추적, 시약의 관리, 인력관리, 검사자의 검사수행에 대한 지침 제공 등의 활동을 통해 각 검사실의 정확도와 정밀도 목표에 따라 검사의 신뢰성을 감시하는 활동이라 요약할 수 있겠으며, 이의 성공 여부는 정도관리와 관련된 활동들의 성실하고 꾸준한 시행에 달려있다 하겠다.

세포유전 분야에서 질향상을 위한 활동으로는 세포배양의 성공률 및 분석에 충분한 분열중기세포 수확 여부를 모니터링하기 위한 검사성공률의 추적 관리, 배양 또는 수확 실패 증례에 대한 원인 분석, 핵형 분석의 적절성을 감시하기 위해 임상상 별로 비정상 핵형의 비율 및 그 종류를 분석하고 교과서적으로 알려진 분포와 비교 분석하는 활동, 비정상 핵형이 나온 환자의 결과와 임상상의 비교 분석, 검사소요시간의 감시, 검사 오류 사항의 점검 및 개선방안 마련 등이 있다. 다른 검사에 비해 검사실 환경 및 검사 장비의 온도와 습도, 시약의 농도 및 온도 등에 민감한 검사이므로 매일 이러한 사항을 점검

하고 체크리스트에 기록하고 허용범위를 유지하는 것도 다른 검사실보다 더 중요하다. 또한 핵형 분석은 사람의 눈과 경험으로 이루어지므로 정확도의 제고를 위해 판독자를 지속적으로 교육하는 것이 특히 중요하다. 상대적으로 자동화가 되어 있지 않고 수작업으로 이루어지는데, 사무적 착오에 의해 검체나 결과가 바뀔 경우 다른 검사에 비해 그 미치는 영향이 크므로 이러한 착오를 막기 위한 여러 단계의 확인 절차 및 주기적인 무작위 감시도 요구된다(6).

분자유전 및 유전생화학 분야에서는 모든 검사시 음성 대조 물질 및 양성 대조 물질을 함께 검사하고 그 결과가 허용범위 내에 있는지 확인하는 과정 및 housekeeping 유전자를 함께 검사하여 위양성 혹은 위음성 결과를 방지한다. 또한 증폭된 산물은 소량이 오염되어도 다른 환자의 검사에 큰 영향을 줄 수 있으므로 작업 공간의 분리, 작업자의 손이나 검사 용기를 통한 오염을 막기 위한 관리도 필수적이다. 또한 주기적으로 검사 결과를 통계 분석하고, 동일 환자에서 같은 목적으로 시행된 다른 검사 소견 및 임상 소견과 비교 분석 하는 등의 노력을 통해 질 향상을 꾀한다(7).

유전자검사 질 관리의 평가

1. 국내 검사실 신임인증제도의 개요 및 현황

외부 및 내부정도관리의 총괄적 질관리 활동의 적절성은 객관적인 외부 평가를 통해 문제점을 파악하고 개선할 수 있다. 1999년 대한진단검사의학회는 검사실 신임위원회를 설립하여, 1960년부터 미국에서 운영되고 있는 CAP (College of American Pathologists)의 Lab Accreditation Program을 참고로 하여 우리나라의 실정에 맞는 심사점검표를 개발, 진단검사의학 전문의가 상근하는

Table 1. Survey for the effects of laboratory accreditation programs (% , n=247) (9)

Effects of accreditation programs	strongly disagree	disagree	uncertain	agree	strongly agree	No response
We could Improve equipments	6.48	17.98	31.98	39.27	4.86	2.43
We could Improve instruments	4.86	14.17	28.74	32.79	17.00	2.43
We could establish Laboratory Information System	10.12	17.00	34.82	27.94	5.67	4.45
We could improve the qualities of tests	2.02	2.83	21.05	55.87	15.38	2.83
We could increase the numbers of technicians	32.79	27.94	27.53	8.10	1.21	2.43
We intensified the Internal Quality Control programs	1.21	1.21	13.36	58.70	23.89	1.62
We recognized the importance of documentations	0.81	1.62	6.88	55.47	33.60	1.62
We became to have more interests in laboratory safety	1.62	4.45	25.51	53.44	13.36	1.62
We became to have more interests in qualities of tests	0.40	1.62	10.93	59.11	26.72	1.21

검사실에 한해 심사(inspection)를 해왔다. 1999년도에 심사점검표 초판이 발간된 이후 지속적인 개정을 거쳐 2006년 현재 완전 개정 4판이 완성, 점검표로 사용되고 있다. 점검 리스트는 13개 분야 1,700여 문항으로 각 문항은 까다롭고 엄격한 기준을 적용하여 이루어져 있고 현장 실사를 통해 검사실 운영의 적정성, 인력 및 시설의 적정성 및 안전 관리, 정도관리, 장비 및 시약의 관리, 검사수행과정 및 결과보고 등의 전반적인 검사 과정을 평가하며, 다음 인증심사시 이전에 지적 및 권고된 사항들이 제대로 반영되었는지 확인하는 과정을 기관마다 1~2년 주기로 실시하고 있다(8). 인증을 받은 기관은 1999년 138기관에서 2006년 현재 204개 이상의 기관으로 증가하여 전국 규모의 사업으로 시행되고 있다. 이 중 인증 취소 혹은 재심사를 받은 기관의 수는 매년 10% 내외이다(9).

2. 유전자검사의 검사실 신임인증 내용

13개 분야 중 검사실 운영에서 전반적인 평가와 수탁 검사 부분에서 외부 의뢰 검체의 취급에 대해 점검받고

있으며, 유전자검사에 대해서 중점적으로 다루는 것은 세포유전학 분야와 분자생물학 분야가 있다. 유전생화학 분야는 임상화학 분야의 심사를 통해 평가받고 있다(7). 유전자 검사에 대한 문항의 내용은 유전자 검사 인력의 적절성, 외부 및 내부 정도관리 프로그램의 적극적인 참여 여부, 질향상 지침을 통한 검사 신뢰도 개선 노력, 검사지침서의 표준화, 시약 및 장비의 관리, 결과 판독의 객관성 및 정확성, 검체 채취—접수—전처리—검사 수행과정—분석과정—해석적 보고까지 일련 과정의 적절성, 결과보고의 내용과 시기, 유전정보를 함유하고 있는 검체 및 보고서의 보관에 이르기까지 검사 수행 과정 뿐 아니라 검사 전후의 과정까지 다루고 있다. 또한 유전자 검사 결과의 정확도 제고를 위한 질 관리 프로그램과 교육프로그램의 내용 및 증거를 확인하는 절차를 포함한다.

3. 검사실 신임인증의 의의 및 효과

7년간의 현장심사 경험이 누적되면서 실질적인 교육이 필요하다는 판단 하에 실무 교육 및 워크숍을 총 10차례

시행하여, 등록 참가인원이 총 1,734명 이상으로 폭발적인 호응을 얻었다. 2006년 초에 시행한 검사실인증심사에 대한 설문조사에서도, 인증심사를 통해 심사 실시 전보다 검사실의 질이 실질적으로 향상되었으며 내부정도관리를 철저히 하게 되었다는 응답률이 80%를 상회하는 결과를 보여 주었다(Table 1)(9). 또한 다기관 연구 등의 수요에 의한 임상의학의 인증서 사본 발급 요구도가 꾸준히 있었다(10). 이러한 결과는 인증심사 워크숍 및 교육을 통해 진단검사의학회의 300명 이상의 전문의가 심사위원으로 참여하여 상호간 엄격한 심사를 시행한 노력의 결실이며, 10회 이상 심사를 한 전문의가 140명 이상, 20회 이상의 심사를 한 전문의가 60명 이상으로 인증심사에 대한 이론과 경험을 실질적으로 축적한 전문가적 능력을 가진 집단으로 성장할 수 있었다. 이러한 풍부한 질관리 경험과 노력이 있었으므로 2005년 시행된 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」에 의거한 유전자검사평가원의 설립에 진단검사의학회가 대한임상정도관리협회 및 병리학회와 더불어 주도적인 역할을 담당해 의료기관 뿐 아니라 벤처기업 등에서 시행하는 유전자검사의 질관리에 기여할 수 있게 되었다.

결 론

대한진단검사의학회의 검사실신임인증의 인증심사 항목은 4차례의 문항 개정을 통해 미국의 CAP 인증항목 등 외국의 수준과 비교하여 손색이 없는 내용으로, 국내 실정에 적합한 문항으로 개발되어 7년간에 걸친 현장검사의 풍부한 경험과 300여명의 심사위원단 및 연인원 1,700여명이 넘는 전문의 및 실무자 교육 등을 토대로 객관적인 검사실 질 관리 적정한 판정 기준을 정립하여 그 효과가 아주 만족할만한 것으로 평가되고 있다. 따라

서 향후 다른 인증심사의 평가항목 및 유전자검사의 질 관리에도 대한진단검사의학회의 심사점검표가 인용되어 영향을 줄 것으로 예상되며, 이를 통해 같은 종류의 중복 심사항목 및 준비 과정에서의 인력과 심사비용 등의 불필요한 낭비를 막을 수 있는 기반이 될 것으로 사료된다. ㉠

참 고 문 헌

1. Unger ER, Piper MA. Molecular diagnosis: basic principles and techniques. In Henry JB, ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1275 - 80
2. Travers EM, McClatchey KD. Basic laboratory management. In McClatchey KD, eds. Clinical laboratory medicine, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 2002: 3 - 48
3. 박연식. 외국 진단검사의학의 현황과 진단검사의학의 국제적 표준화. 대한진단검사의학회지 2006; 26(Suppl 1): S47 - 53
4. 김선희, 김종원, 박수연, 조은혜, 김은지, 조현찬 등. 진단유전학분과 신빙도조사 결과보고(2004). 임상검사와 정도관리 2005; 27: 141 - 66
5. 송정환, 권계철, 김정호, 김종원, 민원기, 최태윤 등. 선천성 대사질환검사 신빙도조사 결과보고(2004). 임상검사와 정도관리 2005; 27: 125 - 40
6. Watson M, Gersen SL. Quality control and quality assurance. In Gersen SL, Keagle MB, eds. The principles of clinical cytogenetics, 2nd ed. Totowa: Human Press, 2005: 93 - 112
7. Ferreira—Gonzalez A, Wilkinson DS. Establishing a molecular diagnosis laboratory. In Henry JB, ed. Clinical diagnosis and

- management by laboratory methods, 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1333 - 43
8. 대한진단검사의학회 검사실신임위원회. 검사실운영, 수탁검사, 임상화학, 세포유전, 분자생물학검사. In: 검사실신임위원회 심사점검표. 3rd ed. 서울: 대한진단검사의학회, 2006
9. 채석래. 대한진단검사의학회 인증심사 발전방향. 대한진단검사의학회지 2006; 26(Suppl 1): s78 - 81
10. 신보문. 인증심사의 홍보 및 활용. 대한진단검사의학회지 2006; 26(Suppl 1): s16 - 7



Peer Reviewer Commentary

송 정 한 (서울의대 진단검사의학과)

최근 유전자검사의 종류 및 검사 건수가 점점 늘어나면서 이들 검사의 적절한 이용 및 질 관리의 중요성이 부각되고 있다. 이러한 시점에서 본 논문은 유전자검사의 질 관리에 대해 국내 현황을 소개하고 향후 발전 방향을 제시하고 있다. 유전자검사의 질 관리는 올바른 외부정도관리 및 내부정도관리를 통해 이루어져야 하고 이에 대한 적절한 현장 평가가 있어야 한다. 필자는 유전자검사의 외부정도관리 및 내부정도관리에 대한 국내 현황 및 방법을 밝히고 있고, 대한진단검사의학회 신임인증을 통한 그동안의 유전자검사실 질 평가과정 및 방향을 제시하고 있다. 최근 2005년에 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」에 근거하여 한국유전자검사평가원이 설립되었고 2006년도부터 유전자검사의 정확도 평가 및 질 관리를 시행하려고 하는 시점에서 기존의 유전자검사 질 관리 및 평가 시스템과의 상호 연계 및 협조가 필요하리라 사료된다.