종설
Lab Med Online
Vol. 13, No. 4: 255-262, October 2023
https://doi.org/10.47429/lmo.2023.13.4.255

임상화학 LMO

임상화학검사 품질관리를 위한 분석수행사양 활용

Application of the Analytical Performance Specification for Quality Management of Clinical Chemistry Tests

임지숙[1,8*] · 임정훈[2,8*] · 임용관[3,8] · 조용근[4,8] · 박용정[5,8] · 김솔잎[6,8] · 윤여민[7,8]
Jisook Yim, M.D.[1,8*], John Hoon Rim, M.D.[2,8*], Yong Kwan Lim, M.D.[3,8], Yonggeun Cho, M.D.[4,8], Yongjung Park, M.D.[5,8], Sollip Kim, M.D.[6,8], Yeo-Min Yun, M.D.[7,8]

고려대학교 안암병원 진단검사의학과[1], 연세의대 세브란스병원 진단검사의학과[2], 중앙대학교 의과대학 진단검사의학과[3], 한림대학교성심병원 진단검사의학과[4], 연세의대 강남세브란스병원 진단검사의학과[5], 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과[6], 건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실[7], 대한임상화학회 검사표준화및질향상연구위원회[8]
Department of Laboratory Medicine[1], Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine[2], Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine[3], Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine[4], Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; Department of Laboratory Medicine[5], Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine[6], University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine[7], Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea; Korean Society of Clinical Chemistry the Committee on Standardization and Quality Improvement 2023[8]

In the realm of clinical laboratories, the implementation of a quality management system is vital for the quality management of various test results for patient treatment. Analytical performance specifications (APS) serve as the critical criteria for assessing whether clinical requirements have been fulfilled, and ensuring that these standards are based on appropriate evidence is crucial to effectively estimate the processes and outcomes of the quality management system. Our aim was to define practical APS goals as acceptability criteria for evaluating test quality. This would make it straightforward for laboratories to apply these guidelines. To this end, we examined relevant Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines employed in the quality management of clinical laboratories, such as encompassing precision, linearity, comparison between measurement procedures or samples, comparison between reagent lots, delta check of patients' results, bias evaluation of test methods, among others. Furthermore, after discussion with the Committee on Standardization and Quality Improvement of Korean Society of Clinical Chemistry, we proposed definitions on the evaluation criteria provided in each guideline and the types of APS such as imprecision, bias, and the total allowable error corresponding to them. Setting multiple evidence-based APS goals for each clinical chemistry test would assist in establishing a range of performance levels that clinical laboratories should aim for. We expect the data suggested in this review to facilitate effective quality management for various clinical chemistry tests and simplify the selection and application of APS for the unique circumstances of each laboratory.

Key Words: Analytical performance specification, Biological variation, Clinical chemistry, Quality management

Corresponding author: Yongjung Park, M.D., Ph.D.
https://orcid.org/0000-0001-5668-4120
Department of Laboratory Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3533, Fax: +82-2-2057-8926, E-mail: ypark119@yuhs.ac

Co-corresponding author: Sollip Kim, M.D., Ph.D.
https://orcid.org/0000-0003-0474-5897
Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-4553, Fax: +82-2-2045-3081, E-mail: sollip_kim@amc.seoul.kr

*These authors contributed equally to this work.

Received: May 23, 2023
Revision received: June 30, 2023
Accepted: June 30, 2023

This article is available from https://www.labmedonline.org
© 2023, Laboratory Medicine Online
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

우수한 품질의 검사결과를 보고함으로써 환자 안전을 확보하기 위해서 임상 검사실에 품질관리 체계 도입은 필수적이다[1]. 임상화학검사 결과의 품질관리를 위하여 정밀도 및 직선성 검정, 검사방법 또는 검체 간 비교, 시약 로트 간 비교, 변화치검색 등 다양한 평가가 활용되고 있다. 평가 결과를 적절하게 판단하기 위해서 평가 시행 전에 분석수행사양(analytical performance specification, APS) 목표를 설정해 두어야 한다.

임상화학검사 항목별로 임상적 중요성이 다르고 다양한 방식으로 평가되므로 임상적으로 허용되는 품질관리 수준도 검사 항목별로 다르다. 그러나 아직 임상 검사실에서는 검사 항목이나 평가의 종류에 관계없이 검사 품질관리를 위한 목표를 획일적으로 또는 임의로 정하는 경우가 많다. 적절한 판정기준이 없는 평가는 불

필요하고 무효할 뿐 아니라 자원을 비효율적으로 활용하는 것이다[2-5]. 따라서 각 임상화학검사 항목별로, 또 평가 종류별로 적절한 근거 기반 품질관리 목표를 적용함으로써 검사 품질을 유지관리 해야 한다[6, 7]. 잘 확립된 목표를 기반으로 한 분석수행사양 및 품질관리지표(quality indicator)의 도입과 감시를 통하여 임상 검사실에서 수행하는 각종 검사의 품질은 꾸준히 개선되어 왔다[8].

검사 항목별 분석수행사양 목표를 결정하기 위한 몇 가지 방법이 제안되어 왔다. 현재 가장 추천되는 방법은 품질관리 목표에 따라 환자의 진단이나 치료 성과가 개선되는지를 분석한 연구에 기반한 품질관리 목표(Milan model 1)이다[9-11]. 그러나 성과 연구(outcome study)는 시행에 시간과 비용 등의 현실적 어려움이 있으므로 대다수의 검사 항목에 대한 성과 연구가 이루어지지 않았다. 이에 따라, 다음으로 추천되는 방법은 분석물질(analyte)의 생물학적 변이(biological variation, BV)를 기반으로 분석수행사양 목표(Milan model 2)를 설정하는 것이다. 이 방법은 현 시점에서 대다수의 임상화학 검사 항목에 적용될 수 있다[12, 13]. 생물학적 변이에 관한 자료가 거의 없거나, 현존하는 검사방법의 성능이 생물학적 변이 기반의 품질관리 목표를 달성하기 어려운 경우에는 현재 기술 수준으로 달성 가능한 성능(state-of-the-art)을 분석수행사양 목표(Milan model 3)로 설정할 수 있다[12, 14, 15]. 현재의 기술 수준은 여러 참여 기관의 외부정도관리 결과 자료를 참고하여 추정할 수 있다.

이번 종설에서는 임상화학검사에 대한 여러가지 평가 지침 및 문헌을 검토하고[16-34] '대한임상화학회 검사표준화및질향상연구위원회'의 토의를 거쳐 다양한 평가에서 활용될 수 있는 분석수행사양 목표를 정리하고자 하였으며, 정밀도 및 직선성 검정, 검사방법 또는 검체 간 비교, 시약 로트 간 비교, 변화치검색, 검사방법의 바이어스 평가 등 검사실 품질관리에 활용되는 다양한 평가를 포함하였다. 또한, 복수의 분석수행사양 유형을 목표로 적용할 수 있는 평가 지침의 경우 각 검사실에서 상황에 따라 선택할 수 있도록 여러 유형을 제안하였다.

임상화학검사에 대한 분석수행사양 및 적용

1. 성과 연구 기반 분석수행사양 목표

문헌 고찰을 통하여 대표적인 성과 연구 기반 분석수행사양 측정 불확도(measurement uncertainty) 목표를 Table 1에 정리하였다[9, 10].

2. 생물학적 변이 관련 용어 정의

각 검사별 분석수행사양 목표 설정을 위한 근거 자료로 흔히 활용되고 있는 생물학적 변이에 대한 용어와 정의는 다음과 같다(Table 2).

CV_I: 개체 내 생물학적 변이(within-subject BV), 개체로 이루어진 집단의 합동 변이(pooled variation)로 추정되는 단일 개체 내 변이[35].

CV_G: 개체 간 생물학적 변이(between-subject BV), 여러 개체들로 구성된 집단에서 각 개체의 평균 추정값 간의 변이[35].

CV_A: 분석변이(analytical variation, analytical imprecision), 특정 조건에서 검사방법의 비정밀도 추정치[35].

Table 1. Representative examples of analytical performance specifications as measurement uncertainty based on outcome studies (Milan model 1)

Measurand	APS for standard MU, %		MU_{result}*
	Desirable	Minimum	
Blood HbA1c	3.00	3.70	1.50% at 48.5 mmol/mol
Blood total hemoglobin	2.80	4.20	0.90% at 131.2 g/L
Plasma glucose	2.00	3.00	1.20% at 276 mg/dL
Serum 25-hydroxyvitamin D3	10.0	15.0	9.20% at 30 μg/L
Serum total cholesterol	3.00	7.00	1.21% at 255.1 mg/dL
Urine albumin	9.00	17.0	4.28% at 194.3 mg/L

*Representative MU associated with laboratory results.
Abbreviations: APS, analytical performance specification; MU, measurement uncertainty.

Table 2. Standard terms and definitions related to biological variation (modified with permission from reference [35])

Symbol	Term	Definition
CV_I	Within-subject biological variation	Variation within a single individual estimated as a pooled variation from a group of individuals
CV_G	Between-subject biological variation	Variation between the central tendencies of a group of individuals
CV_A	Analytical variation	Analytical imprecision; should always be clarified, giving mode of derivation and type (such as reproducibility, reliability, or total), and number of analyses, runs, and time period
RCV	Reference change value	Difference required for significance for 2 serial results from an individual RCV should always be accompanied by the formula used, $\sqrt{2} \times Z \times \sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}$ The Z-score should be defined to state the probability and whether unidirectional or bidirectional differences were calculated
II	Index of individuality	Ratio of analytical+within-subject to between-subject biological variation II should always be accompanied with the formula used for calculation: the preferred $\frac{\sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}}{CV_G}$ or the more common $\frac{CV_I}{CV_G}$

https://doi.org/10.47429/lmo.2023.13.4.255

RCV: 변화기준값(reference change value, RCV), 같은 대상자에서 다른 시점에 2회 시행한 결과에 유의미한 차이가 있는지 판정하는 기준값[29, 35].

II: 개체변이지수(index of individuality, II), 개체 간 생물학적 변이에 대한 분석변이와 개체 내 생물학적 변이의 합의 비, $\frac{\sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}}{CV_G}$ 또는 $CV_A < 0.5CV_I$인 경우 $\frac{CV_I}{CV_G}$ [29, 35].

3. 임상화학검사 항목별 분석수행사양 목표

임상화학검사 항목별 분석수행사양을 생물학적 변이 자료와 문헌을 검토하여 Supplementary Table 1 및 Supplementary Table 2에 정리하였다[15, 36-40]. 검사실 품질관리에 사용되는 각종 평가 지침에 대한 판정기준으로 Supplementary Table 1에 정리된 분석수행사양의 유형을 선택하여 적용할 수 있다. 특정 분석물질의 생물학적 변이에 대한 신뢰할 만한 연구가 충분하게 이루어지지 않은 경우에는 Supplementary Table 1의 자료에 포함되지 않았을 것이므로 Supplementary Table 2에 제시한 분석수행사양 기준을 참고한다.

4. 정밀도 평가 및 검정

검사방법의 정밀도 평가를 위해 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침 EP05-A3 Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures 3판과 EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias 3판이 주로 활용된다. EP05-A3에서는 여러 농도의 검체를 정해진 조건과 주기에 따라 반복 측정하여 반복 정밀도(repeatability)/검사차례내비정밀도(within-run imprecision), 검사일간비정밀도(between-day imprecision) 및 검사실내비정밀도(within-laboratory imprecision)를 표준편차(standard deviation, SD) 또는 변이계수(coefficient of variation, CV)로 제시한다[31]. EP05-A3은 검사방법의 정밀도를 직접 평가하여 제시할 때 사용하는 지침이다. 산출된 비정밀도가 해당 검사에서 요구하는 기준에 부합하는지 확인할 때에 분석수행사양의 비정밀도 목표와 비교할 수 있다(Table 3).

EP15-A3에서는 두 가지 농도 이상의 검체를 연속으로 5회씩 5일간 반복 측정하여 도출한 반복 정밀도(repeatability)와 검사실내비정밀도(within-laboratory imprecision)가 각각 해당 시약 제조사에서 제시한 비정밀도 성능(manufacturer claim)보다 유의하게 크지 않음을 검정한다[24, 30]. 제조사가 제시하는 비정밀도 성능이 판정의 기준이 되므로 통상적으로는 다른 분석수행사양과 비교하지 않는다. 다만, 제조사 기준이 없거나 해당 검사에 대하여 일반적으로 요구되는 비정밀도 기준에 부합하는지 확인하려는 경우라면 분석수행사양의 비정밀도 목표와 비교할 수 있다(Table 3).

5. 직선성 검정

정량검사의 분석측정구간(analytical measurement interval, AMI) 내 직선성 검정을 위하여 CLSI 지침 EP06-Ed2 Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures 2판을 이용할 수 있다[20, 25]. 이전의 EP06 승인 지침과 달리 2020년에 개정된 2판에서는 직선성 검정 판정기준으로 직선으로부터의 허용 편차(allowable deviation from linearity, ADL) 개념을 도입하였다. 직선성이 있다고 판정하기 위해서 ADL 목표 값을 총허용오차(allowable total error, TEa)의 1/2 이하로 설정하는 것이 권장된다[25]. 정량검사에서 검사결과의 반응량이 분석물질의 농도에 정비례하지 않는(선형적으로 증가하지 않는) 현상인 비직선성(non-linearity)이 검사의 바이어스 요인 중 일부를 차지하기 때문에 허용 바이어스(allowable bias)를 ADL에 대한 판정기준으로 적용할 수도 있다(Table 3).

6. 검사방법 간 비교와 바이어스 추정

정량검사방법 간 결과 비교를 통한 바이어스 추정을 위하여 CLSI 지침 EP09C-Ed3 Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples 3판이 흔히 사용된다[27]. 이 지침에서는 두 가지 비교대상 검사방법들로 다양한 농도의 검체를 여러 번 측정한 후 이 결과를 회귀분석 함으로써 두 검사방법간의 비례치우침(proportional bias)과 상존치우침(constant bias)을 추정한다. 또 의학적 의사결정에 중요한 농도(medical decision point, MDP)에서 비교대상 검사방법 간 차이가 허용할 수 있는 수준인지 판정한다. 이때 허용 바이어스(allowable bias)를 판정기준으로 적용할 수 있다(Table 3).

평가에 사용되는 표준물질의 참값을 알고 있는 경우에는 CLSI EP15-A3 지침에 따라 두 가지 농도 이상의 검체를 연속으로 5회씩 5일간 반복 측정한 결과를 참값과 비교하여 검사방법의 바이어스를 추정할 수 있다[23, 30]. 평가 결과의 바이어스 추정값을 허용 바이어스와 비교하여 수용할 수 있는 수준인지 판정한다(Table 3).

7. 시약 로트 변경

검사에 사용 중인 시약 로트가 변경되는 경우에는 새로 사용할 로트의 시약을 사용 전에 미리 평가하여 수용 여부를 판정하여야 한다. 로트 변경이 잦은 경우 새로운 로트 평가에 많은 자원이 소요되므로 CLSI 지침 EP26-Ed2 User Evaluation of Acceptability of a Reagent Lot Change 2판에서는 로트 간 임계차이(critical difference, CD) 개념을 활용하여 최소 검체 수를 산정하는 간소화된 방법을 소개하고 있다. 검사방법의 비정밀도에 비해 CD가 크면 유의미한 로트 간 차이를 발견하기 위해 통계적으로 필요한 검체 수가 적다[17, 18]. 검사방법의 검사실내비정밀도(within-laboratory im-

Table 3. Key terms and definitions in the CLSI guidelines and the types of analytical performance specifications

CLSI document No. (year of publication)	Subject of evaluation	Key term	Definition	Applicable APS type
EP05-A3 (2014)	Precision of quantitative measurement procedures	Imprecision	The random dispersion of a set of replicate measurements and/or values expressed quantitatively by a statistic, such as standard deviation or coefficient of variation	Desirable specifications for imprecision ($< 1/2 \times CV_I$)
EP15-A3 (2014) EP15-ED3IG1 (2021) EP15-ED3IG2 (2021)	Verification of precision and estimation of bias	Bias	Estimate of a systematic measurement error	Allowable bias 1. Manufacturer's claim 2. Desirable specifications for imprecision ($< 1/2 \times CV_I$)
		Repeatability	Measurement precision under a set of repeatability conditions	
		Within-laboratory imprecision	Imprecision over a defined time and operators, within the same facility and using the same equipment. Calibration and reagents may vary	1. Manufacturer's claim 2. Desirable specifications for imprecision ($< 1/2 \times CV_I$)
EP06-ED2 (2020) EP06-ED2IG (2022)	Linearity of quantitative measurement procedures	Allowable deviation from linearity (ADL)	The amount (in concentration units or %) the results can vary from the straight line but still be considered medically acceptable	1. $\leq 0.5 \times$ TEa 2. Allowable bias
EP09C-ED3 (2018)	Measurement procedure comparison and bias estimation	Bias	Difference between the expectation of the test results and an accepted reference value; estimate of a systematic measurement error	Allowable bias
EP26-ED2 (2022) EP26-ED2IG (2022)	Acceptability of a reagent lot change	Critical difference (CD)	The maximum acceptable average difference between reported results from a set of patient samples	Allowable bias
EP33-ED1 (2016)	Use of delta checks	Reference change value (RCV)	RCV represents the statistically significant difference between consecutive results based on the combined inherent variation of both results. The total variation of a result is a combination of pre-examination, examination, post-examination, and within-subject biological variation	-
EP14-ED4 (2022)	Commutability of processed samples	Commutability (of a material)	Property of a given reference material, demonstrated by the closeness of agreement between the relation among the measurement results for a stated quantity in this material, obtained according to two measurement procedures, and the relation obtained among the measurement results for other specified materials	1. Prediction interval (statistical interval) 2. Allowable bias
EP17-A2 (2012) EP17-ED2IG (2021)	Detection capability for clinical laboratory measurement procedures	Limit of detection (LoD)	Measured quantity value, obtained by a given measurement procedure, for which the probability of falsely claiming the absence of a measurand in a material is β, given a probability α of falsely claiming its presence	-
		Limit of quantitation (LoQ)	Lowest amount of a measurand in a material that can be quantitatively determined with stated accuracy (as total error or as independent requirements for bias and precision), under stated experimental conditions	TEa
EP31-ED1IG (2022) EP31 A-IR (2012)	Comparability of patient results within one health care system	Comparability	Agreement between patient results obtained for an analyte using different measurement procedures within a health care system	1. Allowable bias 2. Allowable difference ($< 0.33 \times CV_I$)
EP21-ED2 (2016) EP21-ED2IG (2021)	Total analytical error for quantitative medical laboratory measurement procedures	Allowable total error	An analytical quality goal that sets a limit for both the imprecision (random error) and bias (systematic error) that are tolerable in a single measurement or single test result	TEa
EP29-A (2012)	Expression of measurement uncertainty	Measurement uncertainty	Non-negative parameter characterizing the dispersion of the quantity values being attributed to a measurand, based on the information used	-
EP35-ED1 (2019)	Equivalence or suitability of specimen types	Systematic difference	The mathematical difference between the mean of measurement procedure results for the primary specimen and the mean of measurement procedure results for the candidate specimen	Allowable bias

Abbreviations: CLSI, The Clinical & Laboratory Standard Institute; APS, analytical performance specifications; CV_I, within-subject biological variation; TEa, allowable total error.

precision)에 비하여 CD가 작거나 검사실내비정밀도 대비 반복 정밀도(repeatability)가 작은 경우에는 유의미한 로트 간 차이를 발견하기 위하여 필요한 검체 수가 많아진다. 진단검사의학과 전문의는 각 검사별로 CD를 정해야 하는데, 통상적으로 시약의 로트 간 차이는 총허용오차의 일부에 해당하므로 각 검사의 허용 바이어스 목표를 CD에 적용할 수 있다(Table 3).

8. 변화치검색

환자 검사결과를 보고하기 전 검증 방법의 하나로 변화치검색(delta check)이 널리 사용되고 있다. CLSI 지침 EP33-Ed1에 따르면 개체변이지수가 0.6 미만인 검사는 각 개인에서 다른 시기에 반복적으로 시행한 검사결과 변화의 정도가 집단의 검사결과 분포에 비하여 작으므로 집단의 검사결과 분포로부터 도출한 참고구간과 각 개인의 검사결과를 비교하여 검사결과의 오류 가능성을 판정하는 것이 부적절하다[29]. 이런 경우에는 특정 시점에서 시행한 검사결과와 해당 이전 검사결과의 차이를 변화기준값과 비교하여 유의미한 검사결과의 변화가 발생하였는지 확인하는 것이 필요하다. 변화기준값은 다음의 공식으로 산출할 수 있다[29, 36].

$$\text{변화기준값(RCV)} = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}$$

위 공식에서 양측검정의 Z값은 95% 확률분포에 대하여 1.96, 99% 확률분포에 대하여 2.58이며, 검체 뒤바뀜 등 오류를 발견하기 위한 목적이라면 양측검정의 Z값을 적용할 수 있다. 개인에서 검사결과의 유의미한 변화를 판정하기 위한 목적으로 변화기준값을 적용하는 경우 95% 확률분포에 대하여 단측검정의 Z값인 1.65나 99% 확률분포에 대한 단측검정의 Z값인 2.33을 적용할 수 있다. 개인의 검사결과 변화를 판정하는 경우에는 일반적으로 95% 확률분포 이상의 차이를 유의미한 변화의 기준으로 적용할 수 있다[41].

변화기준값을 산출하기 위하여 각 검사방법의 비정밀도 추정치인 분석변이(CV_A)가 필요하며 이는 각 검사실에서 사용 중인 검사방법에 따라 다르기 때문에 일반적으로 통용하여 적용할 수 있는 변화기준값은 산출할 수 없고, 각 검사실에서 사용하고 있는 검사방법의 정밀도에 따라 변화기준값을 산출하여 적용하여야 한다.

9. 기타 평가

원 검체 구성성분 이외의 물질이 첨가되거나 가공된 검체에서 시행한 검사결과와 원 검체에서 시행한 검사결과 간의 교환가능성(commutability)을 평가하기 위하여 CLSI 지침 EP14-Ed4 Evaluation of Commutability of Processed Samples 4판을 활용할 수 있다[19]. 교환가능성을 판정하는 기준으로 통계분석으로 도출한 신뢰구간인 예측구간(prediction interval) 이내에 가공된 검체의 결과가 분포하는지 확인한다. 경우에 따라서는 통계적 예측구간 대신 허용 바이어스를 판정기준으로 적용할 수 있다(Table 3).

정량검사의 검출한계(limit of detection, LoD) 또는 정량한계(limit of quantitation, LoQ)를 평가 또는 검정하는 경우 CLSI 지침 EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures 2판이나[22, 34] EURACHEM/CITAC Guide - Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement를 이용할 수 있다[42]. 검출한계는 저농도 검체를 반복 측정한 후 통계적으로 산출한다. 제조사가 제시한 검출한계를 검사실에서 검정할 때에도 이 지침을 활용한다. 정량한계는 정확도가 보장되는 검사결과의 최저/최고 농도이므로 검사방법의 정량한계를 검정하는 경우 총허용오차를 해당 농도에서 허용되는 오차 목표로 적용할 수 있다(Table 3).

하나의 의료기관 내에서 동일 검사 종목에 대하여 보고되는 결과의 동등성(comparability)을 검정하기 위해서 CLSI 지침 EP31 Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System을 이용할 수 있다[16, 32]. 통상적으로는 여러가지 장비나 검사방법에 의하여 보고되는 검사결과의 차이를 검사 항목별 허용 바이어스 이내로 유지하는 것이 바람직하다(Table 3). 하지만, 검사방법 간 차이가 작아서 검사실에서 해당 검사결과에 대한 허용 차이 기준을 엄격하게 적용하려는 경우에는 허용 차이에 대한 목표로 $<0.33 \times CV_I$ 값을 적용할 수 있다[43].

10. 분석수행사양 적용 시 고려사항

이 종설에서는 임상 검사실에서 품질관리에 사용되는 각종 평가 지침을 검토하여 각 지침에서 판정기준으로 적용할 수 있는 분석수행사양의 종류와 각 임상화학검사 항목별 분석수행사양 목표를 정리하였다. 그러나 각 지침의 평가 수행 절차를 세부적으로 다루지 않았으므로 지침을 적용하고자 하는 검사실에서는 먼저 해당 평가 지침의 목적과 절차를 숙지하여야 한다. 또한 이 종설에 정리된 품질관리 목표는 어떠한 상황에서든 적용 가능한 것은 아니므로 각 검사실에서 실제로 해당 분석성능사양 목표를 달성하기 어렵거나 여타 이유로 필요한 경우에는 적절한 품질관리를 위하여 다른 근거나 품질관리 방법에 기반한 목표를 적용하여야 할 것이다[14]. 이 종설에 별도로 요약하지 않았으나 적절한 목표를 설정하기 어려운 경우에는 국내외의 대표적인 외부정도관리 운영기관에서 제시하는 신빙도조사(proficiency testing) 판정기준값을 검사실 품질관리 시 총허용오차 목표로 적용할 수 있다. 대표적인 임상화학검사에 대한 여러가지 문헌 및 자료의 총허용오차를 취합하여 제시하고 있는 Westgard QC 웹사이트의 예시도 참고할 수 있다[44].

각 검사실에서는 사용 중인 검사방법의 성능에 맞추어 실제 달

성 가능한 목표를 적용하되 다양한 분석수행사양이 제시되어 있는 경우라면 유의미한 검사 오류 발생을 보다 민감하게 발견하여 검사 품질 향상을 도모할 수 있도록 가급적이면 엄격한 기준을 적용하는 것이 좋다. 특히, 동일 의료기관 내에서 동일한 검사 항목을 여러 검사장비로 보고하고 있는 경우에서 검사방법 및 기기간 상관성 평가나 시약의 로트 변경 전후 평가는 최소 요구조건(minimum requirement)보다는 바람직한(desirable) 또는 최적의(optimal) 요구조건과 같은 엄격한 기준을 적용하는 것이 바람직하다.

결 론

이 종설을 통하여 각 임상 검사실에서 여러 평가 지침별 품질관리 목표를 설정하는 방법과 다양한 자료를 조사 및 요약하여 검사실 품질관리에 실제 적용 가능한 각 검사별 분석수행사양 목표를 제시하였다. 이를 통하여 각 검사실에서 근거에 기반한 분석수행사양 목표를 설정함으로써 품질관리 과정의 편이를 도모하고 검사 품질을 향상시키는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

임상 검사실에서 품질관리 시스템의 구현은 환자 진료를 위한 다양한 검사결과의 품질관리에 필수적이다. 분석수행사양(analytical performance specification)은 임상적 요구사항이 충족되었는지를 평가하는 중요한 기준이 되며, 품질관리 결과를 효과적으로 평가하기 위해서 적절한 근거에 기반한 판정기준을 설정하는 것이 중요하다. 본 종설에서는 각 평가 지침에 대한 일련의 판정기준으로 분석수행사양의 목표를 제공하여 검사실에서 이를 보다 쉽게 활용할 수 있도록 하고자 하였다. 이를 위해 정밀도, 직선성 검정, 측정 방법 또는 검체 간의 비교, 시약 로트 간 비교, 변화치검색, 검사방법의 바이어스 평가를 포함하여 임상 검사실의 품질관리에 사용되는 CLSI (임상 및 검사실 표준 연구소) 평가 지침을 조사하였다. '대한임상학회 검사표준화및질향상위원회'의 토의를 거쳐 각 지침에서 제시하는 평가기준의 정의와 각 지침과 관련된 비정밀도, 바이어스, 총허용오차 등 분석수행사양의 종류를 제안하였다. 또한, 각 임상화학검사에 대하여 다양한 근거를 기반으로 한 복수의 분석수행사양 목표를 제시함으로써 임상 검사실이 목표로 설정해야 할 검사 성능 수준에 대한 일반적인 범위를 제공하고자 하였다. 본 종설에서 제안된 자료를 통하여 다양한 임상화학검사에 대한 효과적인 품질관리를 촉진하고 각 검사실의 고유한 상황에 맞는 분석수행사양 목표 선택 및 적용 과정을 용이하게 할 것으로 기대된다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

이 논문은 대한임상화학회 2023년 학술연구비 지원으로 수행되었습니다(2023-01).

REFERENCES

1. Allen LC. Role of a quality management system in improving patient safety - laboratory aspects. Clin Biochem 2013;46:1187-93.
2. Schmidt RL, Moore RA, Walker BS, Rudolf JW. Precision quality control: a dynamic model for risk-based analysis of analytical quality. Clin Chem Lab Med 2023;61:679-87.
3. Lim CY, Lee JJS, Choy KW, Badrick T, Markus C, Loh TP. Between and within calibration variation: implications for internal quality control rules. Pathology 2023;55:525-30.
4. Tan RZ, Markus C, Loh TP. An approach to optimize delta checks in test panels - The effect of the number of rules included. Ann Clin Biochem 2020;57:215-22.
5. Walker BS, Pearson LN, Schmidt RL. An analysis of multirules for monitoring assay quality control. Lab Med 2020;51:94-8.
6. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem 2003;40:593-611.
7. Song Z, Zhang J, Liu B, Wang H, Bi L, Xu Q. Practical application of European biological variation combined with Westgard Sigma Rules in internal quality control. Clin Chem Lab Med 2022;60:1729-35.
8. Plebani M. Quality in laboratory medicine: 50years on. Clin Biochem 2017;50:101-4.
9. Braga F, Pasqualetti S, Borrillo F, Capoferri A, Chibireva M, Rovegno L, et al. Definition and application of performance specifications for measurement uncertainty of 23 common laboratory tests: linking theory to daily practice. Clin Chem Lab Med 2022;61:213-23.
10. Braga F and Panteghini M. Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models. Clin Chem Lab Med 2021:59;1362-8.
11. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. Clin Chem Lab Med 2017;55:189-94.

https://doi.org/10.47429/lmo.2023.13.4.255

12. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: consensus statement from the 1st strategic conference of the European federation of clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2015;53:833-5.
13. Ricós C, Álvarez V, Perich C, Fernández-Calle P, Minchinela J, Cava F, et al. Rationale for using data on biological variation. Clin Chem Lab Med 2015;53:863-70.
14. Keleş M. Evaluation of the clinical chemistry tests analytical performance with Sigma Metric by using different quality specifications - Comparison of analyser actual performance with manufacturer data. Biochem Med (Zagreb) 2022;32:010703.
15. The Royal College of Pathologists of Australasia. Analytical performance specifications. https://rcpaqap.com.au/resources/ (Updated on Dec 2022).
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Verification of comparability of patient results within one health care system implementation guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP31-Ed1-IG. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. User evaluation of acceptability of a reagent lot change implementation guide. CLSI implementation guide EP26-Ed2-IG. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. User evaluation of acceptability of a reagent lot change. 2nd ed. CLSI guideline EP26. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of commutability of processed samples. 4th ed. CLSI guideline EP14. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. User VERIFICATION OF LINEARITY IMPLEMENTATION Guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP06-Ed2-IG. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of total analytical error for quantitative medical laboratory measurement procedures implementation guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP21-Ed2-IG. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of detection capability implementation guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP17-Ed2-IG. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of bias (trueness) implementation guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP15-Ed3-IG2. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision implementation guide. 1st ed. CLSI implementation guide EP15-Ed3-IG1. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of linearity of quantitative measurement procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Assessment of equivalence or suitability of specimen types for medical laboratory measurement procedures. 1st ed. CLSI guideline EP35. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of total analytical error for quantitative medical laboratory measurement procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. Use of delta checks in the medical laboratory. 1st ed. CLSI guideline EP33. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias; Approved guideline—Third edition. CLSI document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; Approved guideline—Third edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. Verification of comparability of patient results within one health care system; Approved guideline (interim revision). CLSI document EP31-A-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; Approved guideline. CLSI document EP29-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; Approved guideline—Second edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clin-

ical and Laboratory Standards Institute, 2012.
35. Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. Terms and symbols used in studies on biological variation: the need for harmonization. Clin Chem 2015;61:438-9.
36. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, et al. The EFLM Biological Variation Database. https://biologicalvariation.eu/ (Last accessed on May 2023).
37. Westgard QC. Desirable biological variation database specifications. https://www.westgard.com/biodatabase1.htm (Updated on 2014).
38. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500.
39. Caudill SP, Cooper GR, Smith SJ, Myers GL. Assessment of current National Cholesterol Education Program guidelines for total cholesterol triglyceride, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol measurements. Clin Chem 1998;44:1650-8.
40. The Association for Diagnostics & Laboratory Medicine. NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Thyroid-Disease/ThyroidArchived2010.pdf?la=en&hash=0556298535B60C441FBB6AC742E3A4652E0332F8 (Updated on Jan 2002).
41. Lund F, Petersen PH, Fraser CG, Sölétormos G. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. Ann Clin Biochem 2015;52:237-44.
42. Bettencourt da Silva R and Williams A. Eurachem/CITAC guide: setting and using target uncertainty in chemical measurement. 1st ed. https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/STMU_2015_EN.pdf (Updated on 2015).
43. Petersen PH, Fraser CG, Westgard JO, Larsen ML. Analytical goal-setting for monitoring patients when two analytical methods are used. Clin Chem 1992;38:2256-60.
44. Westgard QC. Consolidated comparison of chemistry performance specifications. https://www.westgard.com/consolidated-goals-chemistry.htm (Updated on Oct 2022).

https://doi.org/10.47429/lmo.2023.13.4.255