Six Years' Experience of Accuracy-Based Proficiency Testing for HbA1c in Korea

Soie Chung^{1,2}, Sun Hee Jun³, Woon Heung Song⁴, and Junghan Song^{1,3}

¹Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine; ²Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, Healthcare System Gangnam Center, Seoul; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Department of Biomedical Laboratory Science, Shinhan University, Uijeongbu, Korea

Corresponding author:

Junghan Song
Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7691
Fax: +82-31-787-4015
E-mail: songjhcp@snu.ac.kr

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

Background: The proficiency testing (PT) program for HbA1c, performed by the Korean Association of External Quality Assessment Service (KAEQAS), first started in 2007. From 2007 to 2008, the results were assessed using means as the standard within a peer group (identical method group). However, the assessment method changed to accuracy-based PT in 2009. This study aimed to analyse the results of an external quality assessment of HbA1c from 2009 to 2014.

Methods: Based on the data obtained from the external quality assessment of HbA1c from 2009 to 2014, we analysed the number of participating institutions, response rate, 'unacceptable' result rate, bias from the target value, and CVs according to each instrument code.

Results: The number of participating institutions was only 180 in 2009. However, it increased over the next 5 years, and as of 2014, 345 institutions were enrolled. The response rates were 93.8% to 99.1%. Since 2009, the measurement method changed and most of the participating institutions now use the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. As of 2014, the HPLC method showed small bias from the target value and inter-laboratory CVs (<3.5%), demonstrating satisfactory performance. Immunoassays and point-of-care testing (POCT) demonstrated relatively unsatisfactory performance, showing larger inter-laboratory CVs compared to those obtained with the HPLC method, with some of them exceeding the acceptance limit of $\pm 8\%$ of the target value.

Conclusions: As of 2014, relatively large-scale laboratories are participating in the accuracy-based PT for HbA1c. According to the accuracy-based PT for HbA1c, POCT showed the highest 'unacceptable' rate and imprecision. Therefore, small-scale laboratories mostly using POCT for HbA1c measurement should be encouraged to participate in the accuracy-based PT program for HbA1c, and the external quality assessment program undertaken by KAEQAS should be expanded.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:92-100)

Key Words: Glycated hemoglobin, HbA1c, Laboratory proficiency testing

Received March 25, 2015, **Revision received** April 26, 2015, **Accepted** May 19, 2015

서론

2014년 현재 전 세계적 당뇨병 유병률은 8.3%로 약 3억8천7백만 명이 당뇨병을 앓고 있으며 이는 폭발적으로 증가하여 2035년에는 5억9천2백만 명에 이를 것으로 추산된다[1]. 우리나라의 경우 2011년 현재 30세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 12.4%로 약 4백만 명이 당뇨병을 앓고 있으며 2050년 당뇨병 인구는 6백만 명에 이를 것으로 추산된다[2]. 또한 당뇨병은 만성신부전 및 성인 시력손실의 가장 높은 원인이며, 심혈관질

환의 사망률을 2-4배 증가시키므로 국가적 관리가 필요한 질환이다[3].

당화혈색소(HbA1c)는 최근 120일간의 평균 혈당농도를 반영하고 당뇨병 합병증 발병 위험도를 파악하는 중요한 지표로, 모든 당뇨병 환자를 대상으로 측정하여야 한다[4]. 또한 HbA1c는 당뇨병의 추적 관찰뿐만 아니라 진단에도 사용되는데, 이전까지 World Health Organization에서는 측정의 표준화와 민감도 결여로 HbA1c의 진단적 가치를 고려하지 않았으나[5], 2009년 International Expert Committee에서

6.5%를 당뇨병 진단의 기준점으로 제시하였다[6]. 이후 2010년 American Diabetes Association (ADA)에서도 HbA1c 6.5% 이상을 당뇨의 진단기준에 추가함으로써 HbA1c의 진단적 가치가 공식적으로 확립되었는데, 단 HbA1c를 당뇨병 진단기준으로 사용할 경우 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)에 의해 인증되고 Diabetes Control and Complications Trial Research Group 참고법으로 표준화된 검사로 측정되어야 한다고 명시하였다[7].

전 세계적으로 HbA1c의 표준화와 정확한 측정이 중요해지고 있는 시점에서 우리나라에서는 대한임상검사정도관리협회가 2007년에 HbA1c의 신빙도조사를 처음으로 시행하였으며 2008년까지는 동일 장비군 내 평균을 기준으로 평가하는 방식이었다. 2009년부터는 참고기관과 연계해서 자가제조한 외부정도관리물질을 참고기관에 동시에 보내 표준방법으로 측정한 참값을 기준으로 평가하는 정확도에 근거한 신빙도조사(accuracy-based proficiency testing)를 시행하게 되었다. 저자들은 2014년을 기준으로 대한임상검사정도관리협회 HbA1c의 정확도에 근거한 신빙도조사를 시작한 지 6년이 되어 그동안의 데이터를 바탕으로 HbA1c 신빙도조사결과를 분석하고 현재의 상황을 점검해보고자 한다.

재료 및 방법

1. 대상

2009년부터 2014년까지 해당 연도에 HbA1c 신빙도조사를 신청한 기관을 대상으로 하여 저농도, 중간농도, 고농도의 3개의 검체를 1, 2차에 걸쳐 발송하였다. 2009년도에는 1차에 180기관에 발송하였고, 참여기관이 점점 증가하여 2014년도에는 2차에 345기관에 발송하였다.

2. 검체

정확도에 근거한 신빙도조사를 위한 외부정도관리물질은 기질효과(matrix effect)가 없는 측정호환성(commutable)이 있는 물질을 사용하여야 한다. 이를 위해 혈액형이 같은 정상인과 당뇨병환자에게서 전혈을 기증받아 자가제조한 신선 EDTA 전혈 검체를 사용하였고, 기증받은 전혈은 HIV 항체, B형간염항원, C형간염항체가 모두 음성임을 확인하였다. 헌혈받은 정상인과 당뇨병환자의 전혈을 적당량 섞어 중간 수치의 검체를 제조한 후 하루 동안 냉장상태에서 용혈이 일어나지 않도록 조심스럽게 혼합하였다. 다음날 혼합된 검체 풀을 500 μ L씩 분주한 후 당일 또는 익일 택배를 이용하여 냉장상태로 참여기관에 발송하였다. 참값을 얻기 위해 2009년부터 2011년까지는

외국 참고기관인 Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standard (ReCCS)에도 동시에 검체를 발송하였다. 2012년에 우리나라 질병관리본부 내 국가표준의학검사실이 국제임상화학회(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) HbA1c Network Laboratory로 승인됨에 따라 2012년부터 2014년까지는 질병관리본부 내 국가표준의학검사실에 동시에 검체를 발송하였다.

3. 결과 판정 및 분석

각 검사기관에서는 사용하는 장비 및 방법과 NGSP 결과 값(%) 등을 회신하도록 하였다. 2009년도까지는 외국 참고기관인 ReCCS에서 IFCC 참고방법으로 측정된 결과 값(mmol/mol)을 master equation에 의해 NGSP 값(%)으로 전환한 것을 참값으로 하였다. 그러나 2010년 1차에는 참고기관인 ReCCS에 검체를 보내는 과정에서 검체에 문제가 발생하여 참값을 얻을 수 없었고, 2010년도 2차와 2011년에는 Japanese Diabetes Society (JDS) 참고방법으로 측정된 참값을 얻기는 하였으나 대부분 NGSP에 측정소급성이 있는 장비로 측정하는 국내 기관들의 데이터와 0.1-0.3% 정도의 차이를 보여서 JSD 참값 측정에 문제가 있었거나 검체 운송과정에서의 변질이 있었던 것으로 추정되어 참값을 기준으로 한 평가는 유보하였다. 2012년부터는 질병관리본부 내의 국가진단의학 표준검사실로부터 참값을 얻어 평가하였다.

전체 사용장비의 방법 코드별 평균, 표준편차(SD), 변이계수(CV, %), 참값과의 바이어스를 분석하였다. 참가기관의 허용범위는 2009년에 참값의 12% 이내로 판정하였으며 점차 허용범위를 좁혀 2010년과 2011년에는 참값의 10% 이내, 2012년부터는 참값의 8% 이내로 판정하였다.

결과

2009년부터 2014년까지 각 1, 2차에 걸쳐 신빙도조사에 참여한 기관 수 및 결과는 Table 1에 정리하였다. 2009년 180여 기관이 참여하였던 것이 점차 참여기관 수가 늘어 2014년 현재 345기관이 참여하고 있다. 응답률은 93.8-99.1% 정도이다. 허용범위를 벗어난 기관은 'unacceptable'로 판정하였는데, 그 비율은 2009년에 4.0, 5.2%였다. 2010년에 허용범위를 참값의 12% 이내에서 10% 이내로 조정하였으나 참값 측정과정에 문제가 있다고 판단하여 2010년과 2011년에는 참값을 기준으로 한 평가는 유보하였다. 2012년도에 허용범위를 참값의 8% 이내로 좁히면서 'unacceptable'로 판정된 비율은 7.8,

Table 1. Summary of results for HbA1c accuracy-based proficiency testing conducted by the Korean Association of External Quality Assessment Service from 2009 to 2014

Variable	2009A*	2009B	2010A	2010B	2011A	2011B	2012A	2012B	2013A	2013B	2014A	2014B
No. of participated institution	180	196	245	256	266	273	307	305	326	327	342	345
Response rate (%)	97.2	98.5	96.7	94.5	95.1	97.4	93.8	98.0	98.2	97.3	99.1	96.2
No. of institution with unacceptable result (n, %) [†]	7 (4.0)	10 (5.2)	*	-	-	-	24 (7.8)	34 (11.2)	17 (5.3)	27 (8.5)	24 (7.1)	29 (8.7)

*1st and 2nd survey for each year are presented as A and B, respectively. [†]The acceptance limit (percentage bias from target value) has been tightened from 12% to 10% in 2010 and to 8% in 2012. *Data from surveys from year 2010 and 2011 were not analysed since the target value could not be obtained for these two years.

11.2%로 증가하였다. 2014년 현재는 7.1, 8.7%이다.

2009년부터 2014년까지 연도에 따른 방법의 분포는 Fig. 1과 같다. 2009년 초기에 비해 면역측정법의 비율이 줄어 2014년 현재는 고성능 액체크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC)법이 대다수의 기관에서 사용하는 측정법임을 알 수 있다. 2014년 현재 참여기관 중 가장 많이 사용하는 측정법은 HPLC법이며 HLC-723 G7, G8 (Tosoh Corporation, Tokyo, Japan), D-10, Variant II, Variant II Turbo, Variant II Turbo 2.0 (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA), HA-8160, HA-8180 (Akray Inc., Kyoto, Japan) 등이 이용되고 있다. 다음으로는 면역측정법인 Cobas Integra Tina-Quant G2, Cobas c501 Tina-Quant G2 (Roche diagnostics Ltd., Rotkreuz, Switzerland) 제품이 많이 사용되고 있으며 point-of-care testing (POCT) 측정법에서는 Nycocard HbA1c (Axis-Shield, Dundee, Scotland)가 많이 사용되고 있으나 그 사용빈도는 점점 줄어들고 있다.

2009년부터 2014년까지의 방법별 참값으로부터의 바이어스는 Table 2와 같다. 2010년과 2011년은 참값을 얻을 수가 없어서 분석에서 제외하였고, 5개 이상의 참여기관이 있는 방법만을 분석하였다. 2009년 초기에는 Nordia HbA1c (Sekisui Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan) 등 일부 방법에서 바이어스가 $\pm 8\%$ 를 벗어나는 경우가 관찰되었으나 정확도가 점점 향

Fig. 1. Change in the utilisation frequency of each HbA1c instrument from 2009 to 2014. 1st and 2nd survey for each year are presented as A and B, respectively.

Table 2. Percentage Bias (%) from the target values according to the peer group (instrument/method groups)

Instrument (method group)	2009						2012						2013						2014													
	A*			B			A			B			A			B			A			B										
	No.	5.39 [†]	8.22	9.77	No.	5.11	7.32	10.58	No.	5.07	7.02	9.72	No.	5.00	6.90	8.89	No.	4.92	6.67	9.52	No.	5.18	8.34	10.78	No.	5.25	7.20	10.22	No.	5.30	8.20	10.01
HLC-723 G8 (ion-exchange HPLC)	0	-	-	-	14	1.0	7.4	2.6	51	-1.8	1.6	3.4	56	2.4	1.0	1.2	64	1.8	-1.8	0.0	70	1.7	0.1	0.1	74	0.6	2.1	0.6	73	2.8	1.6	0.8
	15	-1.3	2.8	1.9	18	1.4	9.7	5.9	32	-1.2	2.0	4.6	35	1.2	2.9	3.4	37	-1.2	-3.6	-0.3	39	-1.7	-3.0	-1.6	43	-0.8	-0.4	-2.2	46	0.6	-0.2	-0.8
Variant II Turbo 2.0 (ion-exchange HPLC)	0	-	-	-	0	-	-	-	42	-0.2	2.1	4.1	42	2.8	2.9	2.7	39	-1.4	-3.6	-0.7	39	-2.7	-3.1	-2.1	45	-2.1	0.3	-2.2	42	0.2	0.2	-0.9
	41	-1.1	1.0	-1.1	41	3.3	11.1	4.0	37	-2.2	1.6	3.7	33	2.8	1.7	2.2	32	1.8	-1.6	0.0	29	1.9	0.8	0.7	28	1.7	2.6	0.6	29	2.3	1.5	0.5
HLC-723 G7 (ion-exchange HPLC)	9	0.9	-0.6	-0.7	12	3.3	8.7	4.0	22	0.8	0.3	2.4	21	4.8	-0.7	-1	21	4.1	-2.4	-1.3	21	1.9	-0.7	-1.8	20	1.3	1.0	-1.8	18	3.2	-0.1	-1.3
	4	2.6	5.6	-3.5	4	8.2	11.3	5.2	14	0.4	-0.1	1.4	15	3.0	-0.4	-0.9	14	1.4	-3.7	-1.3	16	1.2	-2.4	-3.7	18	1.9	1.9	0.0	17	2.8	1.1	-0.2
Cobas c501 Tina-Quant G2 (Immunoassay)	43	-2.6	1.8	0.6	49	3.5	9.6	4.2	17	-1.2	2.0	3.8	16	2.2	1.9	1.1	19	-1.4	-3.4	-0.6	16	-1.2	-2.3	-2.5	16	-0.8	0.6	-1.4	16	0.8	0.4	-0.7
	0	-	-	-	0	-	-	-	1	-1.4	2.6	6.0	3	5.4	2.5	-0.2	9	3.5	-0.9	1.3	9	-1.9	-3.1	-2.5	11	1.3	0.7	-2.6	15	3.6	0.4	-2.2
HA-8180 (ion-exchange HPLC)	2	1.1	-2.1	-5.8	1	-4.1	3.8	-2.6	6	-0.4	2.6	2.4	9	3.2	1.0	-1.1	11	2.6	-3.6	-1.8	8	-2.5	-4.2	-3.2	15	-3.0	-2.6	-4.6	14	-2.3	-4.9	-3.9
	1	-12.8	-7.5	-8.9	2	-11.0	-1.6	-3.1	12	-0.6	0.9	0.8	13	6.2	3.2	0.7	14	1.8	-3.7	-1.7	14	0.4	-0.8	-1.3	14	-1.5	-1.0	-1.0	13	0	-1.5	-0.3
Nordia HbA1c (Immunoassay)	11	2.2	1.8	-1.1	12	5.1	10.4	4.7	9	2.6	-2.8	-5.7	9	4.2	0.3	-1.5	9	3.5	-3.9	-5.6	9	[‡]	-	-	7	1.1	-2.4	1.2	8	2.6	10.7	13.2

Values are presented as percentage bias (%). Data from surveys from year 2010 and 2011 were not included since the target value could not be obtained for these two years.

Abbreviations: HPLC, high-performance liquid chromatography; No., number of institution using each instrument.

*1st and 2nd survey for each year are presented as A and B, respectively. [†]Target values of survey material. [‡]Data of NycoCard HbA1c was omitted in 2013 2nd survey due to inaccurate measurement, resulting from specimen haemolysis.

Fig. 2. CV trends for 2009 through 2014 surveys according to (A) low-, (B) mid-, and (C) high-level. 1st and 2nd survey for each year are presented as A and B, respectively. Data from Nycocard HbA1c were omitted in 2013 2nd survey due to inaccurate measurement, resulting from specimen haemolysis.

상되어 2014년에는 대부분의 장비가 $\pm 8\%$ 이내에 드는 우수한 결과를 보였다.

2009년부터 2014년까지 세 가지 농도에 따라 주로 사용하는 측정법별로 변이계수의 변화를 분석하였다(Fig. 2). 신병도조사가 해를 거듭할수록 대부분의 측정법의 변이계수가 5% 이내로 줄어들고 대부분의 HPLC법은 3.5% 이내였으나 일부 POCT 장비는 5%를 상회하였다.

가장 최근의 2014년 2차 신병도조사에서 참값으로부터의 바이어스와 변이($\pm 2SD$)는 각 방법별로 Fig. 3에 제시하였다. 2012년부터 현재까지 허용범위를 참값 $\pm 8\%$ (percentage bias)로 정하고 있으므로 해당 범위를 음영이 있는 사각형으로 표시하였다. 참여한 기관 중 대다수는 HPLC법을 사용하고 있

었고 HPLC의 경우 대부분 허용범위 안에 들고 있으나 일부 면역측정법과 POCT 측정법에서는 허용범위를 벗어나는 경우가 있었다. 특히 POCT 측정법 중 Nycocard HbA1c (Axis-Shield)가 고농도와 중간농도에서 표준편차가 각각 2.56%와 2.97%로 타 검사법에 비해 크고, 변이계수 또한 22.6, 32.7%로 검사실 간 차이가 큰 것으로 나타났다.

고찰

HbA1c는 당뇨병 치료효과를 판정하는 데 중요한 지표이고 당뇨병을 진단하는 새로운 진단기준으로 2010년에 포함되었다[7]. 따라서 당뇨병의 정확한 치료 및 진단을 위해서

Fig. 3. Bias and variability from target value depicted by mean $\pm$ 2SD for each method according to (A) high-, (B) mid-, and (C) low-level of the most recent survey (2014, 2nd). Mean $\pm$ 2SD values for each instrument code are presented as open rectangle ($\square$) and upper and lower line (—), respectively. The target range ($\pm 8\%$) is presented as a yellow box.

는 HbA1c 검사결과의 표준화가 매우 중요하다. HbA1c의 표준화는 미국의 NGSP의 BioRex70 HPLC, 일본의 JDS/Japanese Society of Clinical Chemistry의 KO-500 HPLC, 스웨덴의 Mono S system 등의 방법을 기준으로 해서 각자의 국가별로 일치화(harmonization)를 수행해 왔으나 이들 방법 간에는 검사결과에 상당한 차이를 보이고 있었다[8,9]. 이에 전 세계적인 표준화를 위하여 1994년에 IFCC에서는 HbA1c 표준화에 대한 Working Group을 결정하였고, 참고물질을 제

조하였으며 표준검사법(HPLC-mass spectrometry, HPLC-capillary electrophoresis)을 개발하였다[10-13]. 또한 표준 검사법을 유지하고 체외진단시약회사, 외부정도관리기관 및 기타 기관에 표준검사법을 적용, 활용하기 위해 HbA1c 표준검사실 IFCC Network을 결성하였다. 현재 IFCC HbA1c Network 검사실은 승인 검사실(approved laboratory)이 16 개가 있으며 후보 검사실(candidate laboratory)이 2개가 있고 우리나라 질병관리본부도 2012년에 15번째로 승인 검사실

에 합류하였다.

정확도에 근거한 신빙도조사는 개별 검사실로 하여금 검사 결과 값이 참값에 근접하도록 하여 정확도를 높이고 질 향상에 기여한다[14]. 이를 위해서 외부정도관리물질로는 기질효과가 없는 즉 측정호환성이 있는 검체를 사용하여야 하고, 설정값(target value)으로는 인증된 표준 물질(certified reference material)에 측정소급성(traceability)이 있으며 표준검사방법(reference measurement procedure)에 의해 측정된 참값을 사용하여야 한다. College of American Pathologists (CAP)을 비롯한 대부분의 정확도에 근거한 신빙도조사의 경우 신선 전혈 검체를 냉장상태로 1-3일 이내에 참가기관에 발송하는 것이 현실적으로 불가능하기 때문에 냉동된 검체를 사용할 수밖에 없다. 이 경우 신선 전혈을 검체로 사용하여야만 하는 일부 검사방법에서는(예, NycoCard HbA1c POCT 방법) 기질효과로 인해 올바른 값을 측정할 수 없다는 문제점이 있다. 그러나 우리나라의 신빙도조사는 신선 전혈을 냉장상태로 1-3일 내에 발송이 가능하기 때문에 이러한 문제로부터 자유로울 수가 있어 어떤 방법이든 신빙도조사에 참여할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 또한 정확도에 근거한 신빙도조사를 위해서는 참값 측정이 매우 중요한데, 2010년과 2011년에는 참값 측정을 위해 일본으로 검체를 보내는 과정에서 문제가 있어 제대로 된 참값을 얻지 못하였다. 다행히 2012년부터는 국내 질병관리본부 내에 표준검사실이 생겨서 이러한 문제점을 해결할 수 있었다. 따라서 효율적이고 경제적인 정확도에 근거한 신빙도조사를 실시하려면 국내에 참값 측정을 해줄 수 있는 표준검사실이 반드시 필요하다.

검사의 정확도 측면으로 보면 미국 CAP의 정확도에 근거한 신빙도조사의 합격기준은 2006년에는 참값의 15% 이내에서 2013년에는 6% 이내로 엄격해졌고, 대한임상정도관리협회 합격기준은 2008년에는 12% 이내로 시작했지만 현재는 8% 이내를 사용하고 있다. 최근 HbA1c가 당뇨병의 진단 기준에 포함이 되었고, 치료 모니터링에 사용되는데 임상적으론 HbA1c의 변화가 0.35-0.5% 정도되는 경우 임상적으로 의미가 있다고 판단한다[15]. 이는 현 시점에서 percent bias $\pm$ 8% 범위 안에 충분히 들게 되기 때문에 임상의 요구도를 고려한다면 향후 점차적으로 합격기준을 미국 CAP과 동일하게 6% 이내로 좁힐 필요가 있겠다. 정밀도의 측면으로 보면 2007년 발표된 Australasian Association of Clinical Biochemists, Australian Diabetes Society, Royal College of Pathologists of Australasia, Endocrine Society of Australia, Australian Diabetes Educators Association의 합의안에 따르면 HbA1c의 검사실 내의 변이계수는 2% 미만으로 설정하는 것이 합당

하며 자동화된 HPLC법을 사용하면 이에 도달할 수 있다고 하였다[15]. 초기의 전문가 그룹에서 검사실 간 변이계수는 5% 미만으로 권고하였으나[16], 2011년 미국 National Academy of Clinical Biochemistry는 검사실 내의 변이계수는 2% 미만, 검사실 간 변이계수는 3.5% 미만으로 좀 더 엄격한 기준을 권고하고 있다[4]. 본 신빙도조사결과에 의한 검사장비별 참값과의 바이어스와 정밀도를 보면 2014년 현재 신빙도조사 참여기관 중 가장 많은 기관이 사용하고 있는 HPLC법이 참값과의 바이어스와 검사실 간 차이가 적어 양호한 성적을 보였다. 다음으로 사용기관이 많은 면역측정법은 HPLC법에 비하면 검사실 간 차이가 크고 방법에 따라서는 참값과의 차이 목표 한계인 $\pm$ 8%를 벗어나는 것이 있어 성능이 상대적으로 좋지 않았다. 사용 빈도가 높은 11가지 측정장비에 대해 2009년부터 2014년까지의 변이계수의 변동을 분석하였는데 대부분의 측정법에서 변이계수가 점차적으로 좋아지는 경향을 보였다. 그러나 POCT 측정법의 변이계수는 2012년까지 10%대로 좋지 않았고, 2013년 2차에는 냉장 배송 시 일부 검체가 용혈이 되어 POCT 측정법의 변이계수가 21.0-42.5%로 증가하는 일이 있었다. 이를 해결하기 위해 검체 제조와 배송 등에 좀 더 신중을 기하였고, 2014년 1차에 다시 평가한 결과 POCT 측정법의 변이계수가 1.7-6.7% 정도로 조정되었으나 아직도 타 검사법에 비해 정밀도가 불량하며 2014년 2차에 Nycocard HbA1c (Axis-Shield)의 변이계수가 고농도 및 중간농도에서 22.6, 32.7%를 보이며 검사실 간 큰 차이를 보였다. POCT 측정법은 시약 로트 간 변이가 큰 것으로 알려져 있다. 기존 연구에 따르면 8개의 POCT 장비를 비교한 결과 이 중 2개만 허용기준(CV<3%)을 만족시켰고 나머지 6개 중 특히 Nycocard HbA1c (Axis-Shield)의 정밀도가 가장 불량한 것으로 나타났다[17]. ADA에서도 POCT로 측정된 HbA1c로 당뇨병을 진단하는 것은 현시점에서 부적절하다고 보고 있으며[7], 보건복지부에서는 POCT 측정법의 문제점을 인식해 2012년 6월에 2013년부터 한국에서 사용하는 POCT 측정장비는 NGSP 또는 질병관리본부의 국가진단의학표준검사실로부터 인증을 받아야 된다고 고시하였다. 따라서 검사실에서 장비를 선정하거나 현재 사용 중인 장비를 평가할 때에는 이러한 정확도에 근거한 신빙도조사 성적을 참고하고, 특히 POCT 장비를 사용할 경우에 표준기관으로부터 인증을 받아야 할 것이다.

현재 대한임상정도관리협회 신빙도조사사업에 참여하고 있는 검사실은 350여 개인데, 주로 비교적 큰 검사실에서 참가하고 있다. 본 연구에서 알 수 있듯이 대형 검사실의 HPLC법에 비해 POCT법의 정확도 및 정밀도가 불량하므로 앞으로의 신빙도조사사업에는 규모가 작고 주로 POCT를 사용하고 있는

검사실에서 정확도에 근거한 신빙도조사에 참여할 수 있도록 독려하는 방안을 마련해야 하고 사업을 확대할 필요가 있겠다.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 6th ed. <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014> (Accessed March 21, 2015).
2. Korean Diabetes Association; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes fact sheet in Korea 2012. http://www.diabetes.or.kr/temp/Diabetes_Fact_sheet2012.pdf (Accessed March 21, 2015).
3. Ministry of Health, Welfare and Family Affairs; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea health statistics 2009: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Seoul: Ministry of Health, Welfare and Family Affairs, 2010.
4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1-e47.
5. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization, 2006.
6. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev* 2009;30:197-200.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
8. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE, et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
9. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.
10. Kobold U, Jeppsson JO, Dulffer T, Finke A, Hoelzel W, Miedema K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997; 43:1944-51.
11. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardization of HbA1c determinations. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:299-308.
12. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
13. Kaiser P, Akerboom T, Ohlendorf R, Reinauer H. Liquid chromatography-isotope dilution-mass spectrometry as a new basis for the reference measurement procedure for hemoglobin A1c determination. *Clin Chem* 2010;56:750-4.
14. Holmes EW, Ersahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, Murrell JV, et al. Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1c: a cause for concern? *Am J Clin Pathol* 2008;129:540-7.
15. Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. Desirable performance standards for HbA(1c) analysis - precision, accuracy and standardisation: consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA). *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1083-97.
16. Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements: a consensus statement. *Diabet Med* 2000; 17:5-6.
17. Leters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2010;56:44-52.

당화혈색소에 대한 정확도 기반 신빙도조사의 6년간 경험

정소이^{1,2} • 전선희³ • 송운홍⁴ • 송정한^{1,3}

¹서울대학교 의과대학 검사학교실, ²서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 진단검사의학과, ³분당서울대학교병원 진단검사의학과, ⁴신한대학교 보건과학대학 임상병리학과

배경: 대한임상검사정도관리협회에서 주관하는 당화혈색소(HbA1c)의 신빙도조사사업은 2007년에 처음 시작하였고 2007년부터 2008년까지는 동일 장비군 내 평균을 기준으로 평가하는 방식으로 진행하다가 2009년부터 정확도에 근거한 외부정도관리(accuracy-based proficiency testing)를 시행하였다. 본 연구는 2009년부터 2014년 현재까지 신빙도조사의 결과를 분석하고자 하였다.

방법: 2009년부터 2014년 현재까지 당화혈색소 신빙도조사사업의 결과를 바탕으로 각 연도별 참여 기관 수, 응답률, 허용범위를 벗어난 참여기관 수, 각 방법 코드별 참값으로부터의 바이어스와 변이계수 등을 분석하였다.

결과: 2009년 신빙도조사사업의 초기단계에서 참여기관의 수는 180개에 불과하였으나 차기 5년 동안 점차 그 수가 늘어 2014년 현재 345기관이 참여하고 있고, 응답률은 93.8-99.1% 정도였다. 2009년 신빙도조사사업 초기에 비해 측정방법의 변화가 있었고 현재는 대부분의 기관이 high-performance liquid chromatography (HPLC) 측정법을 사용하고 있다. HPLC법은 참값과의 바이어스와 검사실 간 변이계수가 적어(<3.5%) 양호한 성적을 보였다. 면역측정법과 point-of-care testing (POCT)법은 HPLC법에 비하면 검사실 간 변이계수가 크고 방법에 따라서는 참값과의 차이 목표 한계인 $\pm 8\%$ 를 벗어나는 것이 있어 성능이 상대적으로 좋지 않았다.

결론: 2014년 현재 신빙도조사사업은 규모가 비교적 큰 검사실에서 참여하고 있다. 신빙도조사결과에 따르면 POCT법은 허용범위를 벗어난 비율이 가장 높고 정밀도가 좋지 않아 POCT법을 사용하는 소규모 검사실의 신빙도조사사업 참여를 독려하고 사업을 확대할 필요성이 있다.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:92-100)

교신저자: 송정한

우)463-707 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82, 분당서울대학교병원 진단검사의학과

Tel: 031)787-7691, Fax: 031)787-4015, E-mail: songjihcp@snu.ac.kr