Annual Report on the External Quality Assessment Scheme for Biochemical Genetics in Korea (2015)

Soo-Youn Lee¹, Ok Ja Ji¹, Gye Cheol Kwon², Jong-Won Kim¹, Hyung-Doo Park¹, Junghan Song³, Sang-Guk Lee⁴, Yong-Wha Lee⁵, Eun Hee Lee⁶, Sail Chun⁷, and Tae Youn Choi⁸, as the Biochemical Genetics Subcommittee, Korean Association of External Quality Assessment Service

¹Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul;

²Department of Laboratory Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul Natinal University Bundang Hospital, Seongnam;

⁴Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Laboratory Medicine and Genetics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon;

⁶Green Cross Laboratories, Yongin; ⁷Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine;

⁸Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author:

Soo-Youn Lee

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-1834

Fax: +82-2-3410-2719

E-mail: suddenbz@skku.edu

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

Two external quality assessment (EQA) trials of conventional newborn screening tests for phenylketonuria, galactosemia, congenital adrenal hyperplasia, maple syrup urine disease, homocystinuria, and congenital hypothyroidism, as well as newborn screening tests using tandem mass spectrometry, were performed in 2015. A total of 44 specimens in the form of dried blood spots were distributed to 16 laboratories and the response rate of these laboratories was 100%. The mean, standard deviation, coefficient of variation, median, and cut-offs were evaluated for each analyte in the newborn screening tests. Two EQA trials for the analyses of methylmalonic acid, vanillylmandelic acid, catecholamines, metanephrines, organic acids, and amino acids were also performed. A well-designed EQA program and continuous education would improve the performance of biochemical genetics tests.

(J Lab Med Qual Assur 2016;38:68-76)

Key Words: External quality assessment, Newborn screening, Tandem mass spectrometry, Biochemical genetics

서론

대한임상검사정도관리협회 생화학유전학분과에서는 1997년도부터 선천성대사질환 선별검사에 대한 신빙도조사사업을 시작하여 매년 2회의 신빙도조사를 시행해오고 있다. 탠덤 질량분석기(tandem mass spectrometry, MS/MS)를 이용한 광범위 선별검사에 대한 신빙도조사사업은 2004년도에 예비 신빙도조사를 실시한 이래 2007년도부터 정규항목으로 포함하여 시행 중이다[1]. 2011년도부터는 예비 신빙도조사를 거쳐 소변 메틸말론산(methylmalonic acid, MMA)와 바닐만델산(vanillylmandelic acid, VMA), 소변 유기산 분석을 추가하였고, 2012년도부터는 혈장 아미노산 및 유기산 종목을 추가하였으며, 2014년도에는 요중 카테콜라민(catecholamines), 메타네프린(metanephrines) 종목을 추가하는 등 점차 사업대상종목을 확대해오고 있다[2-5]. 저자들은 2015년 실시된 생화학유전학분과 신빙도조사결과를 분석하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 대상 및 검체

2015년도 2회의 생화학유전학분과 선천성대사이상 검사 신빙도조사대상항목 및 정도관리 검체 현황은 Table 1에 정리하였다. 정도관리 검체는 상품화된 정도관리물질과 자가제조 검

체를 혼용하였고, 항목별 정상과 비정상 수치가 모두 포함되도록 하였으며, 일부 검체에 대해서는 특정 대사질환에 특이적인 성분 다수를 동시에 포함시켰다.

기본 선별검사의 대상질환으로는 페닐케톤뇨증(phenylketonuria, PKU), 갈락토오스혈증(galactosemia), 선천성 부신과형성증(congenital adrenal hyperplasia), 단풍당뇨증(maple syrup urine disease, MSUD), 호모시스틴뇨증(homocystinuria, HCY), 선천성갑상선기능저하증(congenital hypothyroidism) 등 6가지가 포함되었으며, 총 16기관을 대상으로 총 44개(NST15-1-01-12, T4/thyroid-stimulating hormone [TSH]15-1-01-10, NST15-2-01-12, T4/TSH15-2-01-10)의 건조혈액여과지(dried blood spot, DBS) 검체를 발송하였다. MS/MS를 이용한 광범위 선별검사항목으로 아실카르니틴(acylcarnitine, AC)은 1차와 2차에 각각 14종목이 포함되었고, 아미노산은 14종목이 포함되었다. DBS 정도관리 검체는 대부분 자가제조하여 준비하였고, 질환 양성 검체를 구하기 어려운 경우 상품화된 정도관리물질(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)을 일부 사용하였다. DBS 자가제조를 위해 HIV 항체와 B형간염 항원이 음성인 혼합혈청에 식염수로 세척한 O형 적혈구 적당량을 첨가하여 헤마토크릿을 약 55%가 되도록 맞춘 전혈을 준비한 후 측정대상 성분을 첨가하였다. 이를 여과지에 75 μ L씩 분주하여 DBS를 만든 다음 실온의 암실에서 충분히 말린 후 보관하였다.

아미노산, 유기산 검사를 위한 정도관리 검체는 혼합 혈

Table 1. Test items and specimens included in the proficiency tests in 2015

Test items		Category	Specimen	Number
Neonatal screening				
Conventional	Phenylketonuria		Dried blood spot	24
	Congenital hypothyroidism (thyroid-stimulating hormone, total or free T4)			20
	Galactosemia			24
	Congenital adrenal hyperplasia (17-hydroxyprogesterone)			24
	Maple syrup urine disease			24
	Homocystinuria			24
Expanded	About 40 inherited metabolic disorders (13 amino acids, 18 acylcarnitines)		Dried blood spot	24
Other items				
Vanillylmandelic acid			Urine	6
Methylmalonic acid			Urine	6
Organic acids	About 70 organic acids		Urine	4
Amino acids	About 40 amino acids		Plasma	4
Catecholamines	Dopamine, epinephrine, norepinephrine		Urine	6
Metanephrines	Metanephrine, normetanephrine		Urine	6

청(pooled serum) 또는 혼합 소변(pooled urine)에 상품화된 표준물질(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 첨가하여 제조하였다. MMA 검사를 위해서는 정상 성인의 혼합 소변에 MMA 표준물질을 첨가하여 MMA 고농도인 검체(MMA15-1-01-03, MMA15-2-01-03)를 제조하였다. VMA 정도관리 검체(VMA15-1-01-03, VMA15-2-01-03)는 요중 VMA 수치가 높은 환자들의 혼합 소변을 이용하여 준비하였다. 유기산 검사를 위한 소변 검체(organic acid 15-1-01-02, organic acid 15-2-01-02)도 정상 성인의 혼합 소변에 각 표준물질(Sigma-Aldrich)을 첨가하여 제조하였다. 1차에 3-hydroxy propionic acid, MMA 표준물질을 첨가하였고, 2차에 2-hydroxyisovaleric acid, 2-keto-3-methylvaleric acid, 2-keto-isocaproic acid 표준물질을 첨가하였다. 혈장 아미노산 분석을 위해서는(amino acid 15-1-01-02, amino acid 15-2-01-02) 정상 성인의 혼합 혈장(pooled plasma)에 표준물질(Sigma-Aldrich)을 첨가한 혈장 검체를 제조하여 발송하였다. 1차에 arginine 표준물질을 첨가하였고, 2차에 tyrosine, alanine 표준물질을 첨가하였다.

2014년도부터 새로이 시작된 카테콜라민과 메타네프린 중목을 위한 검체(CAT15-1-01-03, MET15-1-01-03, CAT15-2-01-03, MET15-2-01-03)들은 환자들의 혼합 소변을 이용하여 제조하였다.

2. 결과 판정 및 분석

기본 선별검사의 경우에는 각 검사기관이 수행하고 있는 중목에 대해 검사를 실시하여 결과 수치와 함께 정상 및 비정상, 재검 여부 등을 판정하여 회신하도록 하였다. 결과분석 시 같은 검사방법을 이용한 응답기관이 3개 이상일 경우에 평균, 표준편차, 변이계수를 구하였다. 또한 검사결과로부터 각 검사기관에서 판독하는 정상 및 비정상, 재검 여부의 판정결과에

대해 분석하였다. MS/MS를 이용한 광범위 선별검사의 경우 AC 및 아미노산 결과 수치와 함께 정상 및 비정상 판정, 기준치(cut-off) 등을 회신하도록 하였다. 결과분석은 응답기관에 대해 판정결과 및 판정 일치율과 각 기관에서 사용하고 있는 기준치에 대한 평균, 중앙값, 최저값, 최고값에 대해 분석하였고, 각 기관의 검사성적에 대한 비교 평가 그래프를 제공하였다.

MMA 및 VMA 검사의 경우는 참여기관 수가 많지 않아 보고된 수치들의 범위를 제공하는 것으로 결과 판정을 대신하였으며, 측정값의 평균, 중앙값, 최저값, 최고값에 대해 분석한 표를 제공하였다. 유기산 및 아미노산 검사 역시 소수의 기관만 검사를 수행하므로 측정값을 비교할 수 있도록 각 기관이 보고한 항목과 측정값을 제공하는 것으로 결과 판정을 대신하였다. 수탁기관에 대한 정도관리인증 기준은 참가기관 수 5개 이상인면서, 결과판정 일치율이 70% 이상인 기본 선별검사중목을 대상으로, 중목별 보고결과의 정답 일치율 80% 이상, 참가한 중목 전체 보고결과의 정답 일치율 90% 이상인 경우로 하였다.

결과

1. 참여기관 및 회신율

2001년부터 2015년도까지의 연도별 참여기관 및 회신율은 Fig. 1과 같았다. 2015년도 1차와 2차 신빙도조사에서의 전체 16기관의 회신율은 100%로 각 기관에서 실제로 시행하고 있는 검사들에 대해 모두 신빙도조사에 참가 및 회신하였다. 기본 선별검사 6항목은 총 16기관, 일부 항목에 대해서는 15기관 또는 14기관이, MS/MS를 이용한 광범위 선별검사항목에 대해서는 해당 검사 시행 중인 총 15기관, 일부 항목에 대해서는 14기관이 해당하였다. MMA 검사 4기관, VMA 검사 7기

Fig. 1. The number of institutions that participated in the program conducted by the Korean Association of Quality Assurance for newborn screening tests and their corresponding response rates (2001–2015).

관, 아미노산 검사는 1차에 6기관, 2차에 5기관, 유기산 검사는 1차에 4기관, 2차에 3기관이 각각 참여하였다. 카테콜라민과 메타네프린 증폭에 대해서는 총 6개의 소변 검체를 발송하였는데, 각각 7개의 기관이 참여하였다.

2. 검사법 및 장비현황

6개 질환에 대한 기본 신생아 선별검사에 이용되는 검사방법은 Fig. 2 및 Fig. 3과 같았다. 기본 선별검사에는 효소비색법, 효소면역측정법, 방사선면역측정법과 MS/MS법 등이 이

Fig. 2. The analytical methods used for conventional neonatal screening tests of the first trial in 2015. Abbreviations: ECA-B, enzyme colourimetric assay using a Bio-Rad kit or others; ECA-M, enzyme colourimetric assay using an MP Biomedicals kit; EIA, enzyme immunoassay using a Bio-Rad kit; FIA, fluorometric immunoassay using a Perkin-Elmer kit; MS/MS, tandem mass spectrometry.

Fig. 3. The analytical methods used for conventional neonatal screening tests of the second trial in 2015. Abbreviations: ECA-B, enzyme colourimetric assay using a Bio-Rad kit or others; ECA-M, enzyme colourimetric assay using an MP Biomedicals kit; EIA, enzyme immunoassay using a Bio-Rad kit; FIA, fluorometric immunoassay using a Perkin-Elmer kit; MS/MS, tandem mass spectrometry.

Table 2. Results of the proficiency testing of conventional neonatal screening tests

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Phenylketonuria	16	191/192 (99)	16	192/192 (100)
Galactosemia	15	178/180 (99)	15	165/165 (100)
Congenital adrenal hyperplasia	14	168/168 (100)	14	168/168 (100)
Maple syrup urine disease	15	179/180 (99)	15	180/180 (100)
Homocystinuria	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Congenital hypothyroidism				
Thyroid-stimulating hormone	15	150/150 (100)	15	150/150 (100)
T4, total	8	80/80 (100)	9	81/81 (100)
T4, free	6	42/42 (100)	5	42/45 (93)

용되어 왔는데, MSUD, PKU, HCY 선별검사의 경우 먼역 분석법 대신 MS/MS법을 사용하는 기관 수가 해마다 증가하여 2015년 신병도조사에서는 총 16기관 중 15기관에서 MS/MS법을 사용하여 결과를 보고하였다. VMA, MMA, 유기산 검사에는 액체크로마토그래피(liquid chromatography) 또는 액체크로마토그래피-탠덤질량분석(liquid chromatography

tandem mass spectrometry)법, 가스크로마토그래피-질량분석(gas chromatography-mass spectrometry)법이 주로 이용되었으며, 아미노산 분석에는 액체크로마토그래피-탠덤질량 분석법 또는 아미노산분석기(amino acid analyzer)가 이용되었다. 카테콜라민과 메타네프린 검사에는 액체크로마토그래피 또는 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법이 이용되었다.

Table 3. Results of the proficiency testing of expanded neonatal screening tests using tandem mass spectrometry

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Amino acids				
Arginine	14	167/168 (99)	15	179/180 (99)
Tyrosine	15	165/165 (100)	15	165/165 (100)
Phenylalanine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Methionine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Citrulline	15	180/180 (100)	15	179/180 (99)
Glycine	15	179/180 (99)	15	180/180 (100)
Ornithine	15	162/165 (98)	15	161/165 (98)
Valine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Leucine+isoleucine	15	179/180 (99)	15	180/180 (100)
Phenylalanine/tyrosine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Methionine/phenylalanine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Alanine	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
Histidine	14	168/168 (100)	14	168/168 (100)
Proline	14	168/168 (100)	14	168/168 (100)
Aspartate	6	72/72 (100)	6	72/72 (100)
Glutamate	7	84/84 (100)	7	84/84 (100)
Acylcarnitines				
C0	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C2	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C3	15	180/180 (100)	15	179/180 (99)
C4	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C5	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C6	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C8	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C10	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C12	15	177/180 (98)	14	168/168 (100)
C14	15	178/180 (99)	15	179/180 (99)
C16	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C18	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C5DC	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C5-OH	14	164/168 (98)	14	166/168 (99)

Table 4. Cut-offs used in expanded neonatal screening tests using tandem mass spectrometry

Variable	Mean	Median	Minimum	Maximum
Amino acids (μmol/L)				
Arginine	58.28	59.50	39.43	79.16
Tyrosine	298.23	298.70	246.87	402.00
Phenylalanine	119.97	118.25	100.30	144.34
Methionine	60.19	60.00	46.00	81.20
Citrulline	51.27	46.88	40.00	67.90
Glycine	977.39	1,000.00	420.00	1,546.00
Ornithine	311.93	300.00	180.00	488.00
Valine	266.34	267.28	210.59	312.50
Leucine+isoleucine	293.35	300.00	222.00	351.40
Phenylalanine/tyrosine	2.48	2.27	1.24	4.80
Methionine/phenylalanine	1.07	1.00	0.47	2.00
Alanine	657.12	680.00	340.97	996.00
Histidine	202.99	143.52	1.46	925.00
Proline	455.75	400.05	5.52	1,523.00
Aspartate	168.21	160.32	124.34	239.30
Glutamate	735.35	784.87	466.24	1,000.00
Acylcarnitines (μmol/L)				
C0	66.06	64.35	40.00	95.66
C2	53.07	50.00	39.07	78.40
C3	5.40	5.40	3.80	6.90
C4	0.85	0.80	0.46	1.40
C5	0.73	0.71	0.40	1.00
C6	0.28	0.23	0.10	0.52
C8	0.40	0.43	0.15	0.61
C10	0.37	0.40	0.21	0.56
C12	0.47	0.43	0.25	0.90
C14	0.66	0.74	0.38	0.90
C16	6.78	6.69	5.08	9.69
C18	2.13	2.00	1.06	4.46
C5DC	0.25	0.26	0.14	0.39
C5-OH	0.60	0.60	0.50	0.81
C3/C2	0.26	0.30	0.10	0.38
C5/C0	0.30	0.03	0.01	1.52
C5/C2	0.12	0.05	0.01	0.40
C5/C3	1.11	0.54	0.20	2.82
C8/C2	0.04	0.03	0.01	0.11
C8/C10	4.01	3.55	2.00	8.57

3. 신빙도조사결과

6종 기본 선별검사와 MS/MS를 이용한 광범위 신생아 선별검사 및 각 항목별 정답률 현황은 Tables 2, 3에 정리하였다. MS/MS 검사상 포함된 각 항목에 대한 기준치의 분포는 Table 4와 같았다.

신생아 선별검사에 대한 상세 자료는 Supplemental Tables 1-16에 정리된 내용을 참조하기 바란다. MMA 및 VMA에 대한 결과는 Supplemental Tables 17, 18, 유기산 분석 결과는 Supplemental Tables 19, 20, 아미노산 분석결과는 Supplemental Tables 21, 22, 카테콜라민과 메타네프린 분석 결과는 Supplemental Tables 23, 24에 제시하였다.

고찰

생화학유전학분과 신빙도조사사업은 1997년에 처음 시행되었으며 1998년에 1회, 1999년 2회, 2000년에 2회, 2001년 1회 시행하였고 2002년도부터는 매년 2회씩 시행하고 있다. MS/MS를 이용한 광범위 선별검사에 대한 신빙도조사사업은 2007년도부터 시작하였고, 2011년도부터는 아미노산, 유기산, MMA, VMA 등을 포함하여 종목 확대를 위해 노력하고 있다. 정도관리 검체는 상품화된 정도관리 검체와 자가제조 검체를 혼용하여 사용하였으며 정상과 비정상 수치가 모두 포함되도록 하고 있다.

2014년부터는 항목별 검체의 수를 더욱 증가시키고 cut-off 보다 약간 높은 수치를 보이는 검체를 포함시켜 신빙도조사를 통한 각 기관의 검사수행능을 보다 정확히 파악하는 데 도움을 주고자 하였다. 그 결과 판정의 불일치를 보인 항목들이 일부 항목들에서 또는 일부 기관에서 발견되었다. MSUD와 갈락토오스혈증의 경우 판정 불일치를 보인 기관들은 cut-off보다 약간 높은 수치를 보이는 검체에서 cut-off는 타 기관과 별로 차이가 없었으나 검사결과 수치가 타 기관에 비해 낮은 것으로 나타났다. T4나 TSH 항목의 경우에는 다양한 종류의 정도관리물질 확보가 힘들며 기관별 검사방법이 달라 항상 어려움을 겪는데, 특히 기준치에 인접한 측정값을 나타내는 항목들은 결과판정 일치율이 70% 미만으로 낮아 판정 보류를 한 항목들이 있었다. 이러한 검체들에 대한 분석결과들에 대해서는 기관별 측정값, 측정방법, 기준치의 차이와 그에 따른 판정결과의 차이, 재검율에 대해 각 기관 자체적으로 면밀한 고찰이 필요하겠다. PKU의 경우 특정 기관에서만 타 기관과 다른 검사방법을 이용하고 있었고, 양성 검체에서 타 기관에 비해 결과값이 낮게 분포되어 있는 것으로 나타나 검사방법의 재검토를 권유하였다.

MS/MS를 이용한 광범위 선별검사에서도 일부 종목에서 판정 불일치가 관찰되었으며, 이들 기관에서는 기관 내 cut-off 및 검사방법에 대한 검토가 필요할 것으로 판단되었다. C12, C14, C5-OH, ornithine, glycine 등의 종목에 대해서 판정 불일치를 보인 기관들이 관찰되었으며, 일부 기관에서는 cut-off가 타 기관에 비해 유의하게 다른 것으로 나타났다. Aspartate, histidine, proline 등의 종목에 대해서는 일부 기관에서 타 기관과 유의하게 다른 cut-off와 검사결과 수치를 보고하여 기관별 cut-off와 결과 수치 자료 비교 시 유의가 필요할 것으로 판단되었다. 또한 MS/MS 검사에서 일부 항목들에 대하여 보고하지 않는 기관의 경우 자체적인 검토를 통하여 보고 항목으로 추가를 검토할 것이 권장된다.

유기산 검사는 1차와 2차에서 각 2검체를 발송하였으며, 모든 기관이 질환명과 cut-off 이상의 증가를 보이는 유기산들을 보고하였으나, 그 상승 정도는 기관별로 큰 차이를 보였고 증가한 것으로 보고한 성분이 다소 차이를 보이는 경우도 있었다. 해당 대사이상질환에 대한 전형적인 양상을 보이는 검체에 대해서는 각 기관에서 보고한 진단명이 일치하였으나 일부 기관에서 중요한 성분이 검출되지 않은 경우도 있었다.

아미노산 검사는 1차 및 2차 각각 2검체를 발송하였으며, 각 기관이 제출한 측정값을 제시하는 것으로 평가를 대신하였다. 1차의 경우 arginine이 증가한 혈장 검체와 정상 혈장 검체가 출제되었고, 2차의 경우 정상 혈장 검체, tyrosine과 alanine이 증가한 혈장 검체가 출제되었다. 특정 아미노산이 증가한 혈장 검체에 대해서는 모든 기관이 유의한 증가를 보이는 아미노산들과 합당한 질환명을 보고하였으나, 그 상승 정도는 기관별로 차이를 보였으며, 정상 혈장 검체의 경우 검체 전달과정에서 실온에 방치되면서 일부 아미노산의 정도 증감으로 인하여 다양한 질환명으로 보고하여 검체 전달과정에서의 주의가 필요할 것으로 생각되었다.

MMA, VMA 항목의 경우 예년과 마찬가지로 참여한 모든 기관에서 유사한 측정결과값을 보고하였다. 2014년부터 시행한 카테콜라민과 메타네프린 항목에 대해 2015년도에는 총 7개 기관에서 신빙도조사에 참여하였으며, 응답한 모든 기관에서 유사한 측정결과값을 보고하였다.

선천성대사질환에 대한 신생아 선별검사는 검사 수치뿐 아니라 결과에 대한 정상 및 비정상에 대한 적절한 판독이 매우 중요하다. 그러나 각 기관에서 검사에 사용하는 시약과 검사방법이 다양하고 정상 및 비정상을 평가할 기준치가 서로 다른 경우가 많았다. 또한 생화학유전학분과 신빙도조사에서 겪는 애로사항으로 동일검사법 이용기관의 수가 적은 경우 비교 불가능한 점, 다양한 질환 양성 검체를 대량 확보하기 어려운 점,

단일 성분만이 아닌 다수의 증감 양상이 조합된 검체를 준비해야 하는 점 등이 있었다. 각 기관에서는 신빙도조사결과를 자체적으로도 면밀히 검토 분석하여 분석법의 신뢰성을 확인하고 내부정도관리를 강화함과 동시에 주기적으로 기준치를 검증하고 결과보고종목 및 결과해석의 차이도 점검해보는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 앞으로도 종목 확대, 적절한 정도관리물질의 확보, 워크숍 개최를 통한 관련 인력교육을 포함하여 지속적으로 신빙도조사 프로그램을 개선 발전시킬 수 있는 방향을 모색한다면 생화학유전 검사의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 전망한다.

감사의 글

정도관리물질 제조관리와 결과자료분석 등 본 신빙도조사를 위해 수고해주신 삼성서울병원 진단검사의학과 특수화학검사실 직원 여러분들과 임상강사 선생님께 감사드립니다.

생화학유전분과위원회 위원(2015)

이수연(위원장, 성균관대학교 의과대학), 지옥자(간사, 삼성서울병원), 권계철(충남대학교 의과대학), 김종원(성균관대학교 의과대학), 박형두(성균관대학교 의과대학), 송정환(서울대학교 의과대학), 이상국(연세대학교 의과대학), 이용화(순천향대학교 의과대학), 이은희(녹십자의료재단), 전사일(울산대학교 의과대학), 최태운(순천향대학교 의과대학)

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials can be found via <http://dx.doi.org/10.15263/jlmqa.2016.38.2.68>.

REFERENCES

1. Song J, Kwon KC, Kim JH, Kim JW, Min WK, Lee SY, et al. Annual report on external quality assessment in metabolic disorders in Korea (2007). J Lab Med Qual Assur 2008;30:151-66.
2. Lee SY, Kwon KC, Kim JH, Kim JW, Park BT, Park HD, et al. Annual report on external quality assessment in biochemical genetics in Korea (2011). J Lab Med Qual Assur 2012;34:S25-49.
3. Lee SY, Kwon KC, Kim JH, Kim JW, Park BT, Park HD, et al. Annual report on external quality assessment in biochemical genetics in Korea (2012). J Lab Med Qual Assur 2013;35:S29-63.
4. Lee SY; Biochemical Genetics Subcommittee, The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory. Annual report on external quality assessment of biochemical genetics in Korea (2013). J Lab Med Qual Assur 2014;36:64-70.
5. Lee SY. Annual report on external quality assessment in biochemical genetics in Korea (2014). J Lab Med Qual Assur 2015;37:56-63.

생화학유전분과 신빙도조사 결과보고(2015)

이수연¹ • 지옥자¹ • 권계철² • 김종원¹ • 박형두¹ • 송정환³ • 이상국⁴ • 이용화⁵
이은희⁶ • 전사일⁷ • 최태윤⁸ • 대한임상검사정도관리협회 생화학유전분과위원회

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과, ²충남대학교병원 진단검사의학과, ³분당서울대학교병원 진단검사의학과, ⁴연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과, ⁵순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 진단검사의학과, ⁶녹십자의료재단, ⁷울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과, ⁸순천향대학교 의과대학 순천향대학교 서울병원 진단검사의학과

2015년도 생화학유전분과 신빙도조사사업은 총 2회 시행되었다. 페닐케톤뇨증, 갈락토오스혈증, 선천성 부신형성과다증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 선천성 갑상선기능저하증을 포함하는 선천성 대사질환 기본 선별검사와 탠덤질량분석기를 이용한 광범위 선별검사를 위한 총 44개의 건조혈액여과지 검체를 16기관에 발송하였다. 회신율은 100%로, 타 기관으로 위탁을 보내는 검사항목은 제외하고 각 기관에서 실제로 시행하고 있는 검사들은 모두 참가하였다. 특히 기준치에 인접한 값을 보이는 검체들이 포함되어 결과판정 일치율이 70% 미만으로 낮아 판정 보류를 한 항목들이 관찰되었다. 타 기관과 차이 나는 측정값 또는 판정을 보이는 경우에는 기관별 측정값, 측정방법, 기준치의 차이와 그에 따른 판정결과의 차이나 결과해석방법 등에 대해 각 기관별로 면밀한 자체 검토가 필요할 것으로 판단되었다. 이외 메틸말론산과 바닐만델산, 유기산, 아미노산, 카테콜라민 및 메타네프린 항목에 대한 신빙도조사도 시행되었으며 대부분 만족스러운 결과를 보였다. 외부정도관리 프로그램과 지속적인 교육을 통하여 생화학유전 검사의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

(J Lab Med Qual Assur 2016;38:68-76)

교신저자: 이수연

우)06351 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과
Tel: 02)3410-1834, Fax: 02)3410-2719, E-mail: suddenbz@skku.edu

SUPPLEMENTARY INFORMATION

Annual Report on the External Quality Assessment Scheme for Biochemical Genetics in Korea (2015)

Soo-Youn Lee¹, Ok Ja Ji¹, Gye Cheol Kwon², Jong-Won Kim¹, Hyung-Doo Park¹, Junghan Song³, Sang-Guk Lee⁴, Yong-Wha Lee⁵, Eun Hee Lee⁶, Sail Chun⁷, and Tae Youn Choi⁸, as the Biochemical Genetics Subcommittee, Korean Association of External Quality Assessment Service

¹Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Department of Laboratory Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁴Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Laboratory Medicine and Genetics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; ⁶Green Cross Laboratories, Yongin; ⁷Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; ⁸Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Supplemental Table 1. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for phenylketonuria screening by detection of phenylalanine (µmol/L)

Variable	Specimen	NST15-1-01	NST15-1-02	NST15-1-03	NST15-1-04	NST15-1-05	NST15-1-06	NST15-1-07	NST15-1-08	NST15-1-09	NST15-1-10	NST15-1-11	NST15-1-12
MS/MS [*]	Mean	243.39	57.09	53.76	310.62	63.63	51.55	374.56	59.49	61.50	58.48	55.14	52.05
	SD	26.21	9.45	9.47	37.58	11.62	9.98	41.86	12.92	11.60	10.45	7.55	7.92
	CV (%)	10.8	16.6	17.6	12.1	18.3	19.4	11.2	21.7	18.9	17.9	13.7	15.2
	Median	241.04	54.54	50.48	308.69	60.72	48.85	358.79	54.83	58.78	57.04	52.95	51.68
	Min	202.00	46.90	43.52	243.00	47.37	42.30	313.74	43.61	47.74	48.91	45.46	42.51
	Max	282.80	78.82	77.21	378.68	90.85	80.03	450.80	91.02	92.09	90.14	69.19	72.77
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	0	15	15	0	15	15	0	15	15	15	15	15
	Abnormal	15	0	0	15	0	0	15	0	0	0	0	0
ECA [†]	Mean	84.7	30.2	24.2	211.7	30.2	18.1	242	24.2	24.2	18.1	18.1	18.1
	SD												
	CV (%)												
	Median												
	Min												
	Max												
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
	Abnormal	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

^{*}Tandem mass spectrometry. [†]Enzyme colourimetric assay using Bayer or MP Biomedicals reagents.

Supplemental Table 2. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for phenylketonuria screening by detection of phenylalanine (µmol/L)

Variable	Specimen	NST15- 2-01	NST15- 2-02	NST15- 2-03	NST15- 2-04	NST15- 2-05	NST15- 2-06	NST15- 2-07	NST15- 2-08	NST15- 2-09	NST15- 2-10	NST15- 2-11	NST15- 2-12
MS/MS*	Mean	49.16	50.00	314.33	59.54	48.05	385.26	55.51	59.22	53.50	55.26	51.39	239.71
	SD	6.76	6.27	46.67	5.65	5.12	46.33	13.10	6.53	5.68	7.44	5.97	36.87
	CV (%)	13.7	12.5	14.8	9.5	10.6	12.0	23.6	11.0	10.6	13.5	11.6	15.4
	Median	50.70	50.58	309.08	59.41	48.79	388.49	53.87	60.48	54.66	52.68	53.03	234.96
	Min	34.46	40.56	248.25	48.58	39.65	303.33	38.01	43.62	44.22	41.55	43.65	183.60
	Max	57.02	62.41	418.11	67.46	56.28	466.46	94.09	68.68	64.21	69.47	60.56	299.21
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	15	15	0	15	15	0	15	15	15	15	15	0
	Abnormal	0	0	15	0	0	15	0	0	0	0	0	15
ECA†	Mean	46	59.9	171.8	58.1	56.9	263.2	42.9	44.8	41.1	47.8	58.1	125.8
	SD												
	CV (%)												
	Median												
	Min												
	Max												
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0
	Abnormal	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1

*Tandem mass spectrometry. †Enzyme colourimetric assay using MP Biomedicals reagents.

Supplemental Table 3. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for galactosemia screening by detection of total galactose (mg/dL)

Variable	Specimen	NST15-1-01	NST15-1-02	NST15-1-03	NST15-1-04	NST15-1-05	NST15-1-06	NST15-1-07	NST15-1-08	NST15-1-09	NST15-1-10	NST15-1-11	NST15-1-12
ECA [*]	Mean	3.67	0.89	0.97	0.92	0.95	37.54	31.78	1.13	0.89	0.85	0.87	17.37
	SD	0.50	0.61	0.53	0.49	0.50	5.41	5.12	0.60	0.39	0.52	0.49	3.64
	CV (%)	13.6	69.0	54.8	52.9	52.3	14.4	16.1	52.7	44.1	60.6	56.1	21.0
	Median	3.85	0.75	1.15	0.86	1.00	37.57	31.09	1.20	0.80	0.80	0.95	17.91
	Min	2.80	0.10	0.10	0.40	0.18	31.90	25.40	0.18	0.50	0.10	0.10	12.00
	Max	4.10	1.90	1.60	1.60	1.60	46.50	39.40	1.80	1.60	1.60	1.40	21.30
	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Normal	6	6	6	6	6	0	0	6	6	6	6	0
	Abnormal	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	6
EIA [†]	Mean	3.20	1.50	0.65	0.80	0.80	38.40	28.85	0.80	1.55	0.85	0.75	17.80
	SD	0.00	1.27	0.07	0.28	0.28	5.94	7.85	0.28	0.92	0.21	0.21	3.54
	CV (%)	0.00	84.9	10.9	35.4	35.4	15.5	27.2	35.4	59.3	25.0	28.3	19.9
	Median	3.20	1.50	0.65	0.80	0.80	38.40	28.85	0.80	1.55	0.85	0.75	17.80
	Min	3.20	0.60	0.60	0.60	0.60	34.20	23.30	0.60	0.90	0.70	0.60	15.30
	Max	3.20	2.40	0.70	1.00	1.00	42.60	34.40	1.00	2.20	1.00	0.90	20.30
	No.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Normal	2	2	2	2	2	0	0	2	2	2	2	0
	Abnormal	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2
FIA [‡]	Mean	3.25	1.78	1.87	1.85	1.88	23.68	18.83	1.88	1.92	2.08	1.92	11.95
	SD	1.61	1.80	1.78	1.72	1.78	7.04	4.23	1.85	2.21	2.29	1.86	4.40
	CV (%)	49.7	101.2	95.2	93.2	94.6	29.7	22.4	98.2	115.4	109.7	97.2	36.9
	Median	2.70	1.20	1.25	1.10	1.15	22.25	17.15	1.15	1.00	1.15	1.15	10.80
	Min	2.30	0.50	0.60	0.80	1.00	17.30	15.70	0.70	0.70	0.90	0.90	8.90
	Max	6.50	5.40	5.40	5.30	5.50	37.30	26.70	5.60	6.40	6.70	5.70	20.70
	No.	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Normal	7	7	7	7	7	0	0	7	7	7	7	2
	Abnormal	0	0	0	0	0	7	7	0	0	0	0	5

*Enzyme colourimetric assay using Bio-Rad reagents. †Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents or others. ‡Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

Supplemental Table 4. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for galactosemia screening by detection of total galactose (mg/dL)

Variable	Specimen	NST15- 2-01	NST15- 2-02	NST15- 2-03	NST15- 2-04	NST15- 2-05	NST15- 2-06	NST15- 2-07	NST15- 2-08	NST15- 2-09	NST15- 2-10	NST15- 2-11	NST15- 2-12
ECA [*]	Mean	1.13	0.95	1.20	1.08	28.47	23.42	0.89	0.92	0.77	0.78	14.46	3.01
	SD	0.25	0.22	0.40	0.46	6.93	7.43	0.33	0.49	0.28	0.25	3.91	0.78
	CV (%)	22.1	23.5	33.5	42.3	24.3	31.7	36.9	53.3	36.7	32.1	27.1	26.0
	Median	1.10	0.90	1.10	0.95	29.05	22.60	1.00	0.85	0.85	0.80	13.58	3.15
	Min	0.80	0.70	0.70	0.49	16.71	13.38	0.25	0.34	0.25	0.34	8.72	1.81
	Max	1.50	1.23	1.80	1.80	38.30	34.00	1.20	1.50	1.00	1.10	19.40	3.90
	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Normal	6	6	6	6	0	0	6	6	6	6	1	6
	Abnormal	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0	5	0
FIA [†]	Mean	0.91	0.76	0.80	0.90	19.40	15.26	1.95	0.89	1.16	0.89	8.91	2.19
	SD	1.03	0.73	0.80	0.84	2.31	1.84	3.16	0.91	1.28	1.04	2.03	1.26
	CV (%)	112.9	96.4	99.8	93.0	11.9	12.0	161.8	102.6	109.8	117.5	22.8	57.5
	Median	0.55	0.55	0.60	0.65	18.55	14.60	0.60	0.55	0.75	0.50	9.20	1.95
	Min	0.10	0.10	0.10	0.10	17.10	13.30	0.20	0.10	0.10	0.10	5.40	0.40
	Max	3.10	2.40	2.50	2.70	23.40	18.30	9.40	2.90	4.20	3.30	12.30	4.50
	No.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Normal	8	8	8	8	0	0	8	8	8	8	6	8
	Abnormal	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	2	0
EIA [‡]	Mean	0.13	0.1	0.19	0.04	25.82	19.3	0.07	0.53	0.36	0.02	11.4	1.69
	SD												
	CV (%)												
	Median												
	Min												
	Max												
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1
	Abnormal	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0

*Enzyme colourimetric assay using Bio-Rad reagents or others. [†]Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents. [‡]Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents or others.

Supplemental Table 5. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for congenital adrenal hyperplasia screening by detection of 17-hydroxyprogesterone (ng/mL)

Variable	Specimen	NST15-1-01	NST15-1-02	NST15-1-03	NST15-1-04	NST15-1-05	NST15-1-06	NST15-1-07	NST15-1-08	NST15-1-09	NST15-1-10	NST15-1-11	NST15-1-12
EIA*	Mean	1.32	1.47	15.51	19.26	1.81	3.15	1.32	22.83	1.29	1.25	1.16	3.18
	SD	0.24	0.28	2.88	4.06	0.21	0.24	0.08	1.65	0.34	0.13	0.35	0.58
	CV (%)	18.1	18.8	18.6	21.1	11.8	7.7	5.7	7.2	26.7	10.6	30.0	18.2
	Median	1.42	1.60	15.20	18.90	1.85	3.28	1.32	23.30	1.34	1.22	1.10	3.10
	Min	1.05	1.15	12.80	15.40	1.58	2.87	1.25	21.00	0.92	1.14	0.85	2.65
	Max	1.50	1.65	18.54	23.49	2.00	3.30	1.40	24.19	1.60	1.40	1.54	3.80
	No.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Normal	3	3	0	0	3	3	3	0	3	3	3	3
	Abnormal	0	0	3	3	0	0	0	3	0	0	0	0
FIA†	Mean	0.63	0.85	17.11	23.39	0.90	1.91	0.58	27.26	0.66	0.71	0.66	1.97
	SD	0.37	0.51	8.02	9.94	0.41	0.81	0.45	12.48	0.33	0.37	0.61	1.11
	CV (%)	59.1	60.0	46.9	42.5	45.5	42.2	77.4	45.8	50.5	52.3	92.5	56.4
	Median	0.60	0.60	14.06	20.60	0.70	1.45	0.40	23.10	0.59	0.60	0.47	1.70
	Min	0.19	0.40	11.70	16.20	0.56	1.20	0.06	16.90	0.30	0.31	0.09	1.15
	Max	1.40	2.10	35.30	46.10	1.70	3.30	1.40	57.20	1.40	1.40	2.30	5.00
	No.	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Normal	11	11	0	0	11	11	11	0	11	11	11	11
	Abnormal	0	0	11	11	0	0	0	11	0	0	0	0

*Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. †Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

Supplemental Table 6. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for congenital adrenal hyperplasia screening by detection of 17-hydroxyprogesterone (ng/mL)

Variable	Specimen	NST15-2-01	NST15-2-02	NST15-2-03	NST15-2-04	NST15-2-05	NST15-2-06	NST15-2-07	NST15-2-08	NST15-2-09	NST15-2-10	NST15-2-11	NST15-2-12
EIA*	Mean	0.99	15.23	16.79	1.11	2.62	0.74	29.76	1.75	0.35	1.41	2.33	0.65
	SD	0.55	1.80	1.72	0.57	0.88	0.62	6.30	1.90	0.08	0.55	0.18	0.50
	CV (%)	55.7	11.8	10.2	51.8	33.5	84.1	21.2	109.0	22.5	39.1	7.6	77.8
	Median	0.99	15.23	16.79	1.11	2.62	0.74	29.76	1.75	0.35	1.41	2.33	0.65
	Min	0.60	13.95	15.57	0.70	2.00	0.30	25.30	0.40	0.29	1.02	2.20	0.29
	Max	1.38	16.50	18.00	1.51	3.24	1.18	34.21	3.09	0.40	1.80	2.45	1.00
	No.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Normal	2	0	0	2	2	2	0	2	2	2	2	2
	Abnormal	0	2	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
FIA†	Mean	0.89	17.27	21.92	0.91	1.81	0.57	26.74	0.63	0.63	0.59	2.05	0.68
	SD	0.45	6.66	7.08	0.51	0.77	0.40	10.49	0.42	0.33	0.40	0.72	0.43
	CV (%)	50.3	38.5	32.3	56.3	42.7	69.5	39.2	67.1	52.4	67.0	35.3	63.8
	Median	0.71	15.00	19.52	0.69	1.48	0.40	23.15	0.44	0.50	0.42	1.90	0.46
	Min	0.44	12.30	16.20	0.49	1.12	0.19	18.70	0.30	0.30	0.28	1.21	0.36
	Max	1.80	35.60	42.00	1.91	3.20	1.30	57.00	1.40	1.30	1.40	3.50	1.54
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Normal	12	0	0	12	12	12	0	12	12	12	12	12
	Abnormal	0	12	12	0	0	0	12	0	0	0	0	0

* Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. † Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

Supplemental Table7. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for homocystinuria screening by detection of methionine (μmol/L)

Variable	Specimen	NST15- 1-01	NST15- 1-02	NST15- 1-03	NST15- 1-04	NST15- 1-05	NST15- 1-06	NST15- 1-07	NST15- 1-08	NST15- 1-09	NST15- 1-10	NST15- 1-11	NST15- 1-12
MS/MS*	Mean	15.21	14.59	134.49	17.48	15.44	184.00	15.96	15.12	16.52	14.81	13.80	264.55
	SD	2.97	3.23	14.64	4.02	3.24	26.00	4.92	4.86	2.99	3.21	3.27	34.73
	CV (%)	19.5	22.1	10.9	23.0	21.0	14.1	30.8	32.1	18.1	21.7	23.7	13.1
	Median	14.62	13.63	134.00	16.10	15.03	179.30	14.06	12.90	16.08	14.20	12.54	261.28
	Min	11.26	9.30	102.78	13.05	9.44	144.23	10.81	10.67	12.41	11.86	10.93	192.96
	Max	22.34	22.67	156.30	25.39	22.56	235.02	28.31	28.38	25.04	25.22	23.83	329.59
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	15	15	0	15	15	0	15	15	15	15	15	0
	Abnormal	0	0	15	0	0	15	0	0	0	0	0	15

*Tandem mass spectrometry.

Supplemental Table 8. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for homocystinuria screening by detection of methionine (μmol/L)

Variable	Specimen	NST15- 2-01	NST15- 2-02	NST15- 2-03	NST15- 2-04	NST15- 2-05	NST15- 2-06	NST15- 2-07	NST15- 2-08	NST15- 2-09	NST15- 2-10	NST15- 2-11	NST15- 2-12
MS/MS*	Mean	13.34	165.65	15.35	14.86	184.55	14.83	13.35	16.86	12.83	12.80	257.86	16.39
	SD	3.59	103.16	4.53	2.55	31.56	4.01	2.18	5.25	3.50	2.09	43.80	5.05
	CV (%)	26.9	62.3	29.5	17.2	17.1	27.0	16.3	31.1	27.3	16.3	17.0	30.8
	Median	12.04	130.29	16.20	14.14	173.69	12.98	13.30	15.78	12.83	13.42	255.51	15.50
	Min	8.35	102.33	6.25	8.74	132.82	9.18	9.07	9.92	6.67	8.75	183.80	9.95
	Max	21.66	519.20	23.54	20.11	242.31	22.58	17.75	28.21	18.93	15.69	333.65	28.55
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	15	0	15	15	0	15	15	15	15	15	0	15
	Abnormal	0	15	0	0	15	0	0	0	0	0	15	0

*Tandem mass spectrometry.

Supplemental Table 9. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for maple syrup urine disease screening by detection of leucine+isoleucine (μmol/L)

Variable	Specimen	NST15-1-01	NST15-1-02	NST15-1-03	NST15-1-04	NST15-1-05	NST15-1-06	NST15-1-07	NST15-1-08	NST15-1-09	NST15-1-10	NST15-1-11	NST15-1-12
MS/MS*	Mean	120.41	654.77	99.98	115.55	624.98	107.65	106.08	480.35	128.06	118.21	104.87	106.88
	SD	10.05	91.29	16.84	16.74	94.65	20.23	16.92	75.26	19.08	20.21	18.27	14.86
	CV (%)	8.3	13.9	16.8	14.5	15.1	18.8	15.9	15.7	14.9	17.1	17.4	13.9
	Median	117.73	673.60	100.76	110.60	640.51	109.40	103.03	471.48	125.66	112.80	101.90	108.36
	Min	102.34	513.69	70.69	93.64	471.82	67.74	76.25	372.57	97.55	86.40	76.83	78.52
	Max	144.90	806.22	139.30	146.65	756.00	152.19	133.16	630.51	161.94	168.19	148.45	131.74
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	15	0	15	15	0	15	15	1	15	15	15	15
	Abnormal	0	15	0	0	15	0	0	14	0	0	0	0

*Tandem mass spectrometry.

Supplemental Table 10. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for maple syrup urine disease screening by detection of leucine+isoleucine (μmol/L)

Variable	Specimen	NST15- 2-01	NST15- 2-02	NST15- 2-03	NST15- 2-04	NST15- 2-05	NST15- 2-06	NST15- 2-07	NST15- 2-08	NST15- 2-09	NST15- 2-10	NST15- 2-11	NST15- 2-12
MS/MS [*]	Mean	594.86	100.32	111.74	579.91	100.61	106.51	486.01	122.31	109.79	107.56	103.91	111.89
	SD	108.38	15.16	15.28	78.89	13.37	14.40	69.51	12.42	13.26	12.55	15.57	19.56
	CV (%)	18.2	15.1	13.7	13.6	13.3	13.5	14.3	10.2	12.1	11.7	15.0	17.5
	Median	613.60	96.65	109.59	570.59	101.23	105.88	497.26	124.00	111.48	107.28	110.80	112.93
	Min	341.86	79.07	88.28	447.41	78.92	83.00	340.29	98.70	85.66	88.67	70.89	81.19
	Max	744.26	127.08	143.51	719.00	126.15	132.00	609.00	137.58	128.00	132.54	120.00	143.80
	No.	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Normal	0	15	15	0	15	15	0	15	15	15	15	15
	Abnormal	15	0	0	15	0	0	15	0	0	0	0	0

*Tandem mass spectrometry.

Supplemental Table 11. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of TSH (mIU/L)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -1-01	T4/TSH15 -1-02	T4/TSH15 -1-03	T4/TSH15 -1-04	T4/TSH15 -1-05	T4/TSH15 -1-06	T4/TSH15 -1-07	T4/TSH15 -1-08	T4/TSH15 -1-09	T4/TSH15 -1-10
EIA*	Mean	39.05	66.95	2.38	74.78	3.57	5.55	60.14	4.98	34.24	2.63
	SD	15.92	22.13	2.16	24.29	0.19	4.03	7.55	1.95	4.33	0.81
	CV (%)	40.8	33.1	90.8	32.5	5.4	72.6	12.6	39.2	12.6	30.7
	Median	39.05	66.95	2.38	74.78	3.57	5.55	60.14	4.98	34.24	2.63
	Min	27.79	51.30	0.85	57.60	3.43	2.70	54.80	3.60	31.18	2.06
	Max	50.30	82.60	3.90	91.95	3.70	8.40	65.48	6.36	37.30	3.20
	No.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Normal	0	0	2	0	2	2	0	2	0	2
	Abnormal	2	2	0	2	0	0	2	0	2	0
FIA†	Mean	32.41	42.73	0.85	45.02	1.00	0.77	44.97	0.71	34.50	1.03
	SD	13.04	16.87	0.53	17.18	0.52	0.75	16.25	0.33	12.93	0.69
	CV (%)	40.2	39.5	61.8	38.2	52.0	98.3	36.1	46.0	37.5	66.8
	Median	26.75	35.15	0.65	37.15	0.83	0.55	36.70	0.60	29.00	0.80
	Min	22.00	29.40	0.30	32.10	0.50	0.25	30.60	0.40	21.80	0.35
	Max	56.00	77.30	2.10	75.40	2.20	2.90	75.90	1.50	60.10	2.90
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Normal	0	0	12	0	12	12	0	12	0	12
	Abnormal	12	12	0	12	0	0	12	0	12	0
Others‡	Mean	35.8	47.9	1.6	43.7	2	2.2	41.6	1.4	32.2	2
	SD										
	CV (%)										
	Median										
	Min										
	Max										
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1
	Abnormal	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0

Abbreviation: TSH, thyroid-stimulating hormone.

*Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. †Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

‡Electrochemiluminescent immunoassay using Roche reagents.

Supplemental Table 12. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of TSH (mIU/L)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -2-01	T4/TSH15 -2-02	T4/TSH15 -2-03	T4/TSH15 -2-04	T4/TSH15 -2-05	T4/TSH15 -2-06	T4/TSH15 -2-07	T4/TSH15 -2-08	T4/TSH15 -2-09	T4/TSH15 -2-10
EIA*	Mean	44.59	49.95	3.60	2.81	33.20	3.70	6.25	31.18	4.72	16.38
	SD	13.31	26.10	0.56	1.42	13.30	1.70	2.33	6.53	1.58	5.83
	CV (%)	29.8	52.3	15.5	50.7	40.1	46.1	37.3	21.0	33.6	35.6
	Median	44.59	49.95	3.60	2.81	33.20	3.70	6.25	31.18	4.72	16.38
	Min	35.18	31.49	3.20	1.80	23.79	2.49	4.60	26.56	3.60	12.25
	Max	54.00	68.40	3.99	3.81	42.60	4.90	7.89	35.80	5.84	20.50
	No.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Normal	0	0	2	2	0	2	2	0	2	0
	Abnormal	2	2	0	0	2	0	0	2	0	2
FIA†	Mean	44.94	59.41	0.92	0.63	34.99	1.08	0.74	31.88	1.21	18.55
	SD	17.20	24.95	0.41	0.41	13.90	0.66	0.37	13.66	0.58	9.58
	CV (%)	38.3	42.0	44.2	64.5	39.7	61.5	50.8	42.8	47.6	51.7
	Median	37.96	47.95	0.80	0.52	28.20	0.83	0.69	26.16	0.97	14.00
	Min	28.30	35.30	0.56	0.20	24.10	0.47	0.30	21.40	0.65	12.00
	Max	81.30	116.00	2.00	1.70	63.50	2.60	1.60	62.90	2.50	41.60
	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Normal	0	0	12	12	0	12	12	0	12	0
	Abnormal	12	12	0	0	12	0	0	12	0	12
Others‡	Mean	44.2	52.6	1.9	1.4	29.6	1.7	1.5	30.9	2	16.2
	SD										
	CV (%)										
	Median										
	Min										
	Max										
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0
	Abnormal	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1

Abbreviation: TSH, thyroid-stimulating hormone.

*Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. †Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

‡Electrochemiluminescent immunoassay using Roche reagents.

Supplemental Table 13. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of total T4 (µg/dL)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -1-01	T4/TSH15 -1-02	T4/TSH15 -1-03	T4/TSH15 -1-04	T4/TSH15 -1-05	T4/TSH15 -1-06	T4/TSH15 -1-07	T4/TSH15 -1-08	T4/TSH15 -1-09	T4/TSH15 -1-10
FIA*	Mean	6.16	0.83	10.85	0.79	15.78	1.36	0.81	7.82	0.72	15.41
	SD	2.23	0.50	3.90	0.26	5.47	0.55	0.47	2.53	0.32	5.55
	CV (%)	36.1	60.3	36.0	33.4	34.7	40.2	58.7	32.3	43.8	36.0
	Median	6.70	0.69	12.30	0.75	18.55	1.23	0.55	8.46	0.67	18.50
	Min	3.30	0.37	5.70	0.50	8.30	0.80	0.43	4.70	0.30	7.60
	Max	8.50	1.80	15.60	1.20	20.90	2.30	1.70	10.60	1.30	20.50
	No.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Normal	8	0	8	0	8	0	0	8	0	8
	Abnormal	0	8	0	8	0	8	8	0	8	0

*Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

Supplemental Table 14. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of total T4 (µg/dL)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -2-01	T4/TSH15 -2-02	T4/TSH15 -2-03	T4/TSH15 -2-04	T4/TSH15 -2-05	T4/TSH15 -2-06	T4/TSH15 -2-07	T4/TSH15 -2-08	T4/TSH15 -2-09	T4/TSH15 -2-10
FIA*	Mean	0.91	1.14	14.58	7.45	0.84	6.03	9.80	6.62	16.68	0.45
	SD	0.37	0.47	5.49	2.52	0.37	2.25	3.62	11.14	6.19	0.27
	CV (%)	40.9	40.8	37.7	33.8	43.7	37.3	37.0	168.2	37.1	59.3
	Median	0.70	1.00	13.70	8.10	0.80	6.90	10.90	3.40	16.40	0.30
	Min	0.53	0.69	7.98	4.42	0.38	3.14	5.66	1.60	9.87	0.22
	Max	1.50	2.10	22.80	10.70	1.30	8.70	16.10	36.20	27.60	1.00
	No.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Normal	0	0	9	9	0	9	9	3	9	0
	Abnormal	9	9	0	0	9	0	0	6	0	9

*Fluorometric immunoassay using Perkin-Elmer reagents.

Supplemental Table 15. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of free T4 (ng/dL)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -1-01	T4/TSH15 -1-02	T4/TSH15 -1-03	T4/TSH15 -1-04	T4/TSH15 -1-05	T4/TSH15 -1-06	T4/TSH15 -1-07	T4/TSH15 -1-08	T4/TSH15 -1-09	T4/TSH15 -1-10
EIA*	Mean	1.12	0.80	3.98	0.80	5.69	0.32	0.84	3.55	0.65	5.76
	SD	0.07	0.09	0.39	0.09	0.88	0.08	0.13	1.32	0.09	0.96
	CV (%)	5.9	10.8	9.9	11.7	15.4	26.5	15.9	37.2	13.4	16.7
	Median	1.11	0.81	4.15	0.80	5.72	0.33	0.82	4.11	0.69	6.01
	Min	1.04	0.70	3.40	0.70	4.60	0.20	0.70	1.58	0.52	4.40
	Max	1.20	0.90	4.23	0.90	6.73	0.40	1.00	4.40	0.70	6.61
	No.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Normal	4	2	4	2	4	0	2	4	0	0
	Abnormal	0	2	0	2	0	4	2	0	4	0
ECA†	Mean	1.10	0.95	3.65	0.70	4.80	0.35	1.00	3.10	0.70	5.00
	SD	0.14	0.21	1.20	0.00	1.13	0.21	0.00	0.14	0.00	1.98
	CV (%)	12.9	22.3	32.9	0.0	23.6	60.6	0.0	4.6	0.0	39.6
	Median	1.10	0.95	3.65	0.70	4.80	0.35	1.00	3.10	0.70	5.00
	Min	1.00	0.80	2.80	0.70	4.00	0.20	1.00	3.00	0.70	3.60
	Max	1.20	1.10	4.50	0.70	5.60	0.50	1.00	3.20	0.70	6.40
	No.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Normal	2	2	2	0	2	0	2	2	0	2
	Abnormal	0	0	0	2	0	2	0	0	2	0

*Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. †Enzyme colourimetric assay using Bio-Rad reagents.

Supplemental Table 16. Summary of the second trial of 2015 external quality assessment for congenital hypothyroidism screening by detection of free T4 (ng/dL)

Variable	Specimen	T4/TSH15 -2-01	T4/TSH15 -2-02	T4/TSH15 -2-03	T4/TSH15 -2-04	T4/TSH15 -2-05	T4/TSH15 -2-06	T4/TSH15 -2-07	T4/TSH15 -2-08	T4/TSH15 -2-09	T4/TSH15 -2-10
EIA*	Mean	0.83	0.88	5.58	3.07	0.75	1.59	3.80	1.14	8.71	0.14
	SD	0.12	0.20	0.51	0.14	0.05	0.20	0.35	0.12	2.04	0.05
	CV (%)	14.2	23.3	9.1	4.6	6.7	12.7	9.1	10.1	23.4	38.5
	Median	0.85	0.80	5.70	3.08	0.75	1.55	3.85	1.16	9.01	0.12
	Min	0.67	0.73	4.90	2.90	0.70	1.40	3.40	1.00	6.30	0.10
	Max	0.93	1.18	6.03	3.20	0.80	1.87	4.10	1.25	10.50	0.21
	No.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Normal	3	3	4	4	1	4	4	4	3	0
	Abnormal	1	1	0	0	3	0	0	0	1	4
ECA†	Mean	0.9	0.9	5.2	3.2	0.9	1.7	4.1	1.3	7.7	0.3
	SD										
	CV (%)										
	Median										
	Min										
	Max										
	No.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Normal	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	Abnormal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

*Enzyme immunoassay using Bio-Rad reagents. †Enzyme colourimetric assay using Bio-Rad reagents.

Supplemental Table 17. Summary of the two 2015 external quality assessment trials for analysis of urinary methylmalonic acid (mg/L)

Variable	Specimen	MMA15-1-01	MMA15-1-02	MMA15-1-03	MMA15-2-01	MMA15-2-02	MMA15-2-03
Methylmalonic acid	Mean	1.05	4.29	1.05	3.12	5.82	10.86
	SD	0.04	0.61	0.04	0.17	0.55	0.63
	CV (%)	4.2	14.3	3.6	5.6	9.4	5.8
	Median	1.05	3.97	1.06	3.11	5.65	10.79
	Min	1.00	3.80	1.00	2.95	5.40	10.30
	Max	1.11	5.30	1.10	3.32	6.59	11.56
	No.	4	4	4	4	4	4

Supplemental Table 18. Summary of the two 2015 external quality assessment trials for analysis of urinary vanillylmandelic acid (mg/L)

Variable	Specimen	VMA15-1-01	VMA15-1-02	VMA15-1-03	VMA15-2-01	VMA15-2-02	VMA15-2-03
Vanillylmandelic acid	Mean	4.84	36.55	13.56	4.97	12.13	39.35
	SD	0.29	1.86	1.40	0.37	0.63	2.32
	CV (%)	6.0	5.1	10.4	7.5	5.2	5.9
	Median	4.80	37.51	13.30	5.01	12.12	39.60
	Min	4.45	33.30	11.90	4.17	11.40	35.25
	Max	5.28	38.50	16.09	5.28	12.99	42.92
	No.	7	7	7	7	7	7

Supplemental Table 19. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for analysis of organic acids (mmol/molCr)

Specimen	Compound	Expected value	Institute 1	Institute 2	Institute 3	Institute 4
Organic acids (2015-1-01)	3-Hydroxypropionic acid	112	62.6	83.8	98.6	64.6
	Methylmalonic acid	150	122.2	203.9	143.6	106.7
	Diagnosis	Methylmalonic aciduria	Methylmalonic aciduria	Methylmalonic aciduria	Methylmalonic aciduria	Methylmalonic aciduria
Organic acids (2015-1-02)	-	-	-	-	-	-
	Diagnosis	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Supplemental Table 20. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for analysis of organic acids (mmol/molCr)

Specimen	Compound	Institute 1	Institute 2	Institute 3
Organic acids (2015-2-01)	-	-	-	-
	Diagnosis	Normal	Normal	Normal
Organic acids (2015-2-02)	2-Hydroxyisovaleric acid	70	57.5	38.1
	2-Keto-3-methylvaleric acid	33		
	2-Ketoisocaproic acid	41		
	Diagnosis	MSUD	MSUD	MSUD

MSUD, maple syrup urine disease.

Supplemental Table 21. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for analysis of amino acids (μmol/L)

Variable	Amino acids 2015-1-01						Amino acids 2015-1-02					
	Institute 1	Institute 2	Institute 3	Institute 4	Institute 5	Institute 6	Institute 1	Institute 2	Institute 3	Institute 4	Institute 5	Institute 6
Alanine	448	429	421	357	328	426	555	427	518	414	436	504
β-Alanine		4	6	0	4	6		4	7	0	4	
Anserine		0	0	0	0			0	0	0	0	
α-Aminoadipic acid		0	1	0	1			2	2	0	2	
α-Amino-n-butyric acid		16	17	12	16	24		18	21	15	21	49
γ-Aminobutyric acid		0	0	0	0			0	0	0	0	
β-Aminoisobutyric acid		0	0	0	1			3	0	0	5	
Arginine	2,471	3,041	2,665	2,494	1,347	3,026	82	83	79	63	70	97
Asparagine	36	40	32	37	34		69	64	56	62	54	
Aspartic acid	14	11	16	13	19	18	9	2	8	6	9	13
Carnosine		0	0	0	0			0	0	0	0	
Citrulline	23	24	24	19	24	14	67	60	61	52	80	66
Cystathionine		1	0	0	0			9	1	0	1	
Cystine	1	42	2	0	0		28	46	12	9	11	14
Ethanolamine		37	8	0	2			36	7	0	3	
Glutamic acid	161	156	173	192	214	191	513	69	495	482	457	547
Glutamine	293	353	297	252	300	639	85	711	95	84	49	82
Glycine	170	199	205	173	182	195	340	241	253	211	247	250
Histidine	49	77	74	67	77	78	100	89	85	79	90	91
Homocysteine	10	0	0	0	0		15	0	0	0	0	
Hydroxylysine		2	0	0	0			1	0	0	0	
Hydroxyproline		7	11	0	11			26	42	21	43	45
Isoleucine	59	63	66	53	62	63	97	85	94	68	90	84
Leucine	149	190	183	172	186	150	149	159	162	135	166	125
Lysine	151	156	159	130	176	170	222	225	227	183	233	244
Methionine	34	85	35	30	36	36	28	74	35	23	34	32
1-Methylhistidine		9	6	10	9			5	3	5	6	
3-Methylhistidine		3	5	0	4			9	14	0	11	10
Ornithine	72	86	83	71	89	85	200	178	180	145	171	196
Phenylalanine	71	82	79	73	91	86	70	80	81	69	93	89
Phosphoethanolamine		0	0	0	0			2	7	0	0	
Phosphoserine		3	2	0	0			2	2	0	0	
Proline	264	213	227	204	201	233	234	220	222	184	198	214
Sarcosine		1	0	0	1			10	0	0	14	
Serine	106	94	98	87	98	93	168	131	159	119	158	141
Taurine	30	37	38	32	108	28	207	75	161	144	78	111
Threonine	120	117	107	112	118	113	157	133	133	121	153	138
Tryptophan	51	44	46	46	48		60	45	49	41	63	
Tyrosine	66	60	55	52	59	59	83	70	66	60	73	72
Valine	172	211	230	185	192	209	280	316	342	257	293	307
Diagnosis	Hyperar gininemi a	Hyperar gininem ia	Hyperar gininem ia	Hyperar gininem ia	Hyperar gininem ia	Hyperar gininem ia	*	*	*	*	*	*

*Not decisive.

Supplemental Table 22. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for analysis of amino acids (μmol/L)

Variable	Amino acids 2015-2-01					Amino acids 2015-2-02				
	Institute 1	Institute 2	Institute 3	Institute 4	Institute 5	Institute 1	Institute 2	Institute 3	Institute 4	Institute 5
Alanine	452	530	464.7	381.2	475.7	1,101	1,055	1,071.0	785.0	1,027.3
β-Alanine		7	0.0	4.5	8.4		6	0.0	4.3	19.6
Anserine		0	0.0	ND			0	0.0	ND	
α-Aminoadipic acid		1	0.0	0.8	6.0		1	0.0	1.0	4.8
α-Amino-n-butyric acid		24	17.8	18.4	28.0		22	20.1	18.5	20
γ-Aminobutyric acid		0	0.0	0.2			0	0.0	0.3	
β-Aminoisobutyric acid		38	0.0	31.4	37.8		39	0.0	29.8	33.1
Arginine	81	79	69.9	70.4	80.8	74	75	66.4	69.3	75.3
Asparagine	67	69	88.1	62.1		61	65	76.6	58.8	
Aspartic acid	7	6	7.1	6.5	11.7	6	5	8.7	6.6	12
Carnosine		0	0.0	ND			0	0.0	ND	
Citrulline	66	69	69.3	51.7	60.0	57	63	63.5	54.2	62
Cystathionine		0	0.0	0.5			0	0.0	0.5	
Cystine		25	13.6	14.4	14.6		45	35.4	37.9	46.7
Ethanolamine		9	0.0	2.2			9	0.0	1.5	
Glutamic acid	252	123	174.9	159.0	158.7	107	66	97.1	81.4	59.1
Glutamine	583	664	527.4	473.8	370.8	729	737	606.4	557.4	458.9
Glycine	333	294	302.4	311.5	315.8	271	284	296.7	283.1	290.9
Histidine	107	101	92.3	91.7	99.6	93	88	85.1	91.3	92.3
Homocysteine		0	0.0	ND			0	0.0	ND	
Hydroxylysine		0	0.0	ND			0	0.0	ND	
Hydroxyproline		37	0.0	29.1	28.7		36	12.6	26.9	27.4
Isoleucine	80	77	81.3	69.3	80.6	71	77	59.7	67.4	74.2
Leucine	132	138	135.2	137.1	139.4	117	129	125.6	130.7	128.2
Lysine	223	212	198.8	198.8	120.3	150	246	186.4	208.0	110.9
Methionine	39	29	23.4	36.6	31.9	36	27	30.0	35.5	29.7
1-Methylhistidine		11	8.8	12.2			9	6.2	10.9	
3-Methylhistidine		8	0.0	9.3	9.1		8	0.0	8.8	8
Ornithine	114	159	133.0	125.9	153.5	117	120	124.4	133.6	139.9
Phenylalanine	70	74	69.9	83.1	84.9	73	72	73.2	82.9	79.4
Phosphoethanolamine		4	27.0	ND			4	3.3	ND	
Phosphoserine		2	0.0	ND	67.1		2	0.0	ND	70
Proline	184	202	148.9	174.1	192.0	158	200	156.3	165.9	172.2
Sarcosine		0	0.0	1.9	33.1		0	0.0	2.4	24.9
Serine	134	166	137.6	140.3	148.1	105	145	126.9	129.0	136.8
Taurine	129	97	87.4	66.6	63.3	250	93	83.7	59.1	60.5
Threonine	178	150	169.5	166.8	175.6	158	146	160.5	158.5	162.3
Tryptophan	43	41	56.6	45.8	25.0	44	40	46.2	45.4	20
Tyrosine	56	64	64.8	73.3	79.3	260	307	311.6	249.1	320.4
Valine	264	279	241.9	206.3	250.2	255	258	226.8	204.7	230.5
Diagnosis	Normal ^a	Normal	Normal	Normal	HHH syndrome	Liver dysfunction/tyrosinemia	Tyrosinemia	Tyrosinemia	Tyrosinemia	Tyrosinemia

Abbreviations: ND, not detected; HHH syndrome, hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome.

*Normal (but repeated test is required).

Supplemental Table 23. Summary of the first trial of the 2015 external quality assessment for the analysis of catecholamines and metanephrines (ng/mL)

Variable	Specimen	CAT15-1-01			CAT15-1-02			CAT15-1-03		
Catecholamines		EPI	NEP	DA	EPI	NEP	DA	EPI	NEP	DA
	Mean	85.4	200.6	506.6	85.0	201.0	508.9	14.6	50.1	100.5
	SD	12.9	13.0	42.1	8.7	12.4	33.9	0.8	2.0	5.6
	CV (%)	15.1	6.5	8.3	10.2	6.2	6.7	5.4	4.0	5.5
	Median	84.3	201.4	510.4	85.5	200.3	513.6	14.8	50.4	102.8
	Min	73.2	179.3	469.9	77.8	181.2	488.6	13.3	46.9	96.1
	Max	112.8	222.1	603.8	103.6	218.8	593.6	16.0	52.1	106.6
	No.	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Specimen	MET15-1-01			MET15-1-02			MET15-1-03		
Metanephrines		MN	NMN		MN	NMN		MN	NMN	
	Mean	539.7	1,319.1		540.4	1,321.2		102.1	333.1	
	SD	36.1	148.6		20.3	148.8		12.2	12.8	
	CV (%)	6.7	11.3		3.8	11.3		12.0	3.9	
	Median	546.7	1,380.3		556.3	1,358.6		101.2	331.5	
	Min	484.0	984.7		515.0	989.4		89.1	313.8	
	Max	595.5	1,412.0		566.1	1,449.0		120.5	348.0	
	No.	7	7		7	7		7	7	

Abbreviations: EPI, epinephrine; NEP, norepinephrine; DA, dopamine; MN, metanephrine; NMN, normetanephrine.

Supplemental Table 24. Summary of the second trial of the 2015 external quality assessment for analysis of catecholamines and metanephprines (ng/mL)

Variable	Specimen	CAT15-2-01			CAT15-2-02			CAT15-2-03		
Catecholamines		EPI	NEP	DA	EPI	NEP	DA	EPI	NEP	DA
	Mean	66.6	185.7	456.0	14.6	51.4	93.2	67.5	188.9	460.3
	SD	11.2	21.7	49.4	0.6	1.9	5.5	11.4	22.2	60.6
	CV (%)	16.7	11.7	10.8	4.3	3.8	5.9	16.9	11.8	13.2
	Median	66.9	183.8	469.4	14.5	52.0	94.7	70.3	185.6	465.7
	Min	51.4	154.2	392.9	14.0	49.4	86.9	53.8	161.9	413.6
	Max	87.2	219.8	550.4	15.9	55.5	104.6	89.8	229.6	568.5
	No.	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Specimen	MET15-2-01			MET15-2-02			MET15-2-03		
Metanephprines		MN	NMN		MN	NMN		MN	NMN	
	Mean	529.7	1,381.5		103.7	351.6		540.9	1,452.0	
	SD	25.2	79.5		4.9	41.6		25.1	196.6	
	CV (%)	4.8	5.8		4.7	11.8		4.6	13.5	
	Median	536.7	1,381.2		100.3	340.4		541.8	1,390.9	
	Min	495.7	1,284.4		98.0	301.9		497.0	1,305.1	
	Max	566.8	1,538.9		112.4	438.1		572.0	1,922.8	
	No.	7	7		7	7		7	7	

Abbreviations: EPI, epinephrine; NEP, norepinephrine; DA, dopamine; MN, metanephprine; NMN, normetanephprine.