Report of the Korean Association of External Quality Assessment Service on Metabolite Testing (2018–2019)

Soo-Youn Lee

Department of Laboratory Medicine & Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author:

Soo-Youn Lee
Department of Laboratory Medicine
& 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

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://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.

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 extended newborn screening tests using tandem mass spectrometry, were performed twice in 2018 and 2019. A total of 44 dried blood spot specimens were analyzed in each trial in 14–16 laboratories. Median, mean, standard deviation, minimum and maximum values, and cut-off values were evaluated for each analyte in the newborn screening tests. The proportion of correct answers was 95%–100%. EQA trials for the analyses of methylmalonic acid, vanillylmandelic acid, catecholamines, metanephrines, organic acids, and amino acids were also performed using two or three specimens per trial. A well-designed EQA program and continuous education can help improve the performance of metabolite testing.

(Lab Med Qual Assur 2020;42:10-25)

Key Words External quality assessment, Newborn screening, Tandem mass spectrometry, Amino acid, Organic acid, Metabolite

서론

대한임상검사정도관리협회에서는 1997년도부터 선천성대사 질환 선별검사에 대한 신빙도조사사업을 시작하여 매년 2회의 신빙도조사를 시행해오고 있다. 탠덤질량분석기(tandem mass spectrometry, MS/MS)를 이용한 광범위선별검사에 대한 신빙도조사사업은 2004년도에 예비 신빙도조사를 실시한 이래 2007년도부터 정규항목으로 포함하여 시행 중이다[1]. 2011년도부터는 예비 신빙도조사를 거쳐 소변 메틸말론산(methylmalonic acid, MMA)과 바닐만델산(vanillylmandelic acid, VMA), 소변 유기산 분석을 추가하였고, 2012년도부터는 혈장 아미노산 및 유기산 종목을 추가하였으며, 2014년도에는 요중 카테콜라민(catecholamines), 메타네프린(metanephrines) 종목을, 2016

년도부터는 혈중 카테콜라민 및 메타네프린 종목까지 추가하면서 점차 사업대상 종목을 확대해 시행하였다[2-7]. 이에 상기 검사항목들에 대해 2018년 및 2019년 실시된 총 4회의 신빙도조사결과를 분석 요약하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 대상 및 검체

2018년도 및 2019년도 총 4회의 대사물질검사 신빙도조사대상항목 및 정도관리 검체 현황은 Table 1에 정리하였다. 정도관리 검체는 모두 자가제조 검체였으며, 성분별 표준물질 및 상품화된 정도관리물질을 활용하여 준비하였다. 검체 제조에 사용된 표준물질은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), Toronto Research

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

Test items	Category	Specimen	No. of specimens			
			Year 2018		Year 2019	
			1st trial	2nd trial	1st trial	2nd trial
Neonatal screening						
Conventional	Phenylketonuria	DBS	12	12	12	12
	Congenital hypothyroidism (TSH, T4-total or free)		10	10	10	10
	Galactosemia		12	12	12	12
	Congenital adrenal hyperplasia (17-hydroxyprogesterone)		12	12	12	12
	Maple syrup urine disease		12	12	12	12
	Homocystinuria		12	12	12	12
Expanded (by MS/MS)	Approximately 40 inherited metabolic disorders	DBS	12	12	12	12
Vanillylmandelic acid		Urine	3	3	3	3
Methylmalonic acid		Urine	3	3	3	3
Organic acids	Approximately 70 organic acids	Urine	3	3	3	3
Amino acids	Approximately 40 amino acids	Plasma	2	2	2	2
Catecholamines	Dopamin, epinephrine, norepinephrine	Urine	3	3	3	3
		Plasma	3	3	3	3
Metanephrines	Metanephrine, normetanephrine	Urine	3	3	3	3
		Plasma	3	3	3	3

Abbreviations: DBS, dried blood spot; TSH, thyroid-stimulating hormone; T4, thyroxine; MS/MS, tandem mass spectrometry.

Chemicals Inc (North York, ON, Canada), International Laboratory USA (South San Francisco, CA, USA), Crystal Chem USA (Elk Grove Village, IL, USA) 등으로부터 구매하였다. 또한 Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA, USA), Simens Healthcare Diagnostcs Inc. (Tarrytown, NY, USA) 등으로부터 구매한 보정물질이나 정도관리물질도 검체 제조에 일부 활용하였다. 모든 신빙도조사 회차별로 항목별 정상과 비정상 수치가 모두 포함되도록 하였으며, 일부 검체에 대해서는 특정 대사질환에 특이적인 성분 다수를 동시에 포함시켰다. 대사산물검사를 위한 검체들은 냉동상태로 운반되었으며, 각 기관에서 검체를 수령한 즉시 냉동 보관하도록 권고하였다.

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 각 회차별 총 22개, 연도별 총 44개의 건조혈액여과지(dried

blood spot, DBS) 검체를 발송하였다. MS/MS를 이용한 광범위 선별검사 항목으로 아실카르니틴(acylcarnitine, AC) 및 아미노산 14종목과 8종의 상대적 비율(ratio)이 포함되었다. DBS 정도관리 검체는 모두 자가제조하여 준비하였다. DBS 자가제조를 위해 human immunodeficiency virus 항체와 B형간염 항원이 음성인 혼합혈청에 식염수로 세척한 O형 적혈구 적당량을 첨가하여 헤마토크릿을 약 55%가 되도록 맞춘 전혈을 준비한 후 측정대상 성분에 대한 표준품을 목표한 농도로 첨가하였다. 이를 여과지에 75 μ L씩 분주하여 DBS를 만든 다음 실온의 암실에서 충분히 말린 후 보관하였다.

유기산검사를 위한 소변 검체는 정상 성인의 혼합 소변에 특정 질환에서 대표적으로 상승하는 성분에 대한 표준물질을 고농도로 첨가하여 제조하였다. 혈장 아미노산 분석을 위해서는 정상 성인의 혼합 혈장(pooled plasma)에 특정 질환에서 대표적으로 상승하는 아미노산 성분에 대한 표준물질(Sigma-Aldrich)을 첨가한 혈장 검체를 제조하여 발송하였다. 혼합 혈청(pooled serum) 또는 혼합 소변(pooled urine)에 상품화된 표준물질을 첨가하여 제조하였다. MMA 및 VMA 신빙도조사 물질로는 정상 성인의 혼합

소변에 해당 표준물질을 다양한 농도로 첨가하여 각 회차별로 각각 3개씩 제조 및 발송하였다. 카테콜라민과 메타네프린 종목 신빙도조사를 검체들 역시 환자들의 혼합 소변 또는 혈액에 해당 표준물질을 첨가하여 목표농도로 제조 및 발송하였다.

2. 결과 판정 및 분석

기본선별검사의 경우에는 각 검사기관이 수행하고 있는 종목에 대해 검사를 실시하여 결과 수치와 함께 정상 및 비정상 여부를 판정하여 회신하도록 하였다. 검사결과로부터 각 검사기관에서 판독하는 정상 및 비정상 여부의 판정결과에 대해 분석하였다. MS/MS를 이용한 광범위선별검사의 경우 AC 및 아미노산 결과 수치와 함께 정상 및 비정상 여부 판정, 판정기준치(cut-off) 등을 회신하도록 하였다. 결과분석 시 수치결과에 대해서는 해당 검사방법을 이용한 응답기관이 3개 이상인 경우 중앙값, 최소 및 최대값을 제공하며, 10개 이상일 경우에 평균, 표준편차, 변이계수를 제공하는 것을 원칙으로 하였다. 결과분석은 응답기관에 대해 판정결과 및 판정일치율과 각 기관에서 사용하고 있는 판정기준치에 대한 평균, 중앙값, 최저값, 최고값에 대해 분석하였고, 각 기관의 검사성적에 대한 비교평가 그래프를 제공하였다.

유기산 및 아미노산검사는 소수의 기관만 검사를 수행하므로 측정값을 비교할 수 있도록 각 기관이 보고한 주요 성분에 대한 항목과 측정값을 제공하였으며, 신빙도조사물질 제조 시 의도한 진단명을 정답으로 간주하고 각 기관에서 제출한 최종 진단명에 대하여 정오답 여부를 판정하였다. 기타 정량 결과값에 대해서도 대부분의 종목이 참여기관 수가 많지 않아 통계분석이 어려우므로, 해당 기관에서 보고한 결과값을 전체 기관 결과값의 중앙값 및 수치 분포범위를 확인할 수 있도록 하였다. 수탁기관에 대한 정도관

리 인증기준은 참가기관 수 5개 이상이면서 결과판정 일치율이 70% 이상인 기본선별검사 종목을 대상으로, 종목별 보고결과의 정답일치율 80% 이상, 참가한 종목 전체 보고결과의 정답일치율 90% 이상인 경우이다.

결과

1. 참여기관 및 회신율

2018년도 및 2019년도 신빙도조사에서 신생아선별검사 대상 정도관리물질을 발송한 전체 기관으로부터의 회신율은 100%로 나타났다. 이들 선별검사항목에 대해서 2018년에는 16기관, 2019년 1차에는 15기관, 2차에는 14기관이 신빙도조사에 참여하였다.

소변VMA검사는 회차별로 6-7개 기관, MMA검사는 4-5개 기관이 참여하였다. 아미노산검사는 회차별로 5-6개 기관, 유기산검사는 2-4개 기관이 참여하였다. 카테콜라민과 메타네프린 종목에 대해서는 각 회차별로 소변과 혈액 검체를 각각 3개씩 발송하였으며, 6-7개 기관이 회신하였다.

2. 검사법 및 장비현황

6개 질환에 대한 기본 신생아선별검사에 이용되는 검사방법은 Fig. 1과 같았다. 기본선별검사에는 효소비색법, 효소면역측정법, 형광면역법, MS/MS법 등이 이용되어 왔다. 갈락토오스혈증, 선천성부신과형성증, 선천성갑상선기능저하증 선별검사는 모든 참여기관에서 면역분석법으로 검사를 시행하고 있다. 한편, PKU, MSUD, HCY 선별검사의 경우 현재 모든 기관에서 MS/MS법을, 이외 항목들은 면역분석법을 이용해 검사하고 있는 것으로 나타났

Fig. 1. Analytical methods used for conventional neonatal screening tests of the first trial in 2018. Abbreviations: MS/MS, tandem mass spectrometry; FIA, fluorometric immunoassay using a Perkin-Elmer kit; ECA, enzyme colorimetric assay; EIA, enzyme immunoassay; T4, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone.

다.

VMA, MMA, 유기산검사에는 액체크로마토그래피(liquid chromatography) 또는 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법(liquid chromatography tandem mass spectrometry), 가스 크로마토그래피-질량분석법(gas chromatography-mass spectrometry)이 주로 이용되었으며, 아미노산분석에는 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법 또는 아미노산분석기(amino acid analyzer)가 이용되었다. 요중 및 혈중 카테콜라민과 메타네프린 검사에 있어서는 액체크로마토그래피 또는 액체크로마토그래피-탠덤질량분석법이 이용되었다.

3. 신빙도조사결과

6종 기본선별검사의 각 항목별 정답률 현황은 Table 2와 Table 3에 정리하였다. 선천성갑상선기능저하증 선별검사로 모든 기관에서 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)을 이용하고 있으며, 2/3 정도의 기관에서는 T4검사를 동시에 시행하고 있었다. Free T4검사를 시행하는 기관은 2018년도 2개, 2019년도 1개 기관뿐이었고 이외의 기관에서는 total T4항목을 검사하고 있었다. 갈락토스혈증 선별검사에 있어서 일부 기관에서 다수의 검체에 대한 판정에서 불일치를 보였는데, 전체적으로 낮은 수치를 보고하면서 비정상 검체를 정상으로 판정하였다. 선천성부신과형성증 선별검사에 대해서도 1개 기관에서만 다수의 검체에 대해 비정상 검체를 정상으로 보고한 것이 판정 불일치를 초

Table 2. Results of the proficiency testing of conventional neonatal screening tests in 2018

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Phenylketonuria	16	192/192 (100)	16	192/192 (100)
Galactosemia	15	168/180 (95)	15	150/150 (100)
Congenital adrenal hyperplasia	14	177/180 (98)	15	178/180 (99)
Maple syrup urine disease	15	169/176 (96)	16	189/192 (98)
Homocystinuria	15	191/192 (99)	16	192/192 (100)
Congenital hypothyroidism				
TSH	15	148/150 (99)	15	150/150 (100)
T4, total	11	110/110 (100)	10	89/90 (99)
T4, free	2		1	

Abbreviations: TSH, thyroid-stimulating hormone; T4, thyroxine.

Table 3. Results of the proficiency testing of conventional neonatal screening tests in 2019

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Phenylketonuria	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Galactosemia	14	165/168 (98)	14	167/168 (99)
Congenital adrenal hyperplasia	14	164/168 (98)	14	166/168 (99)
Maple syrup urine disease	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Homocystinuria	15	178/180 (99)	14	168/168 (100)
Congenital hypothyroidism				
TSH	14	168/168 (100)	14	168/168 (100)
T4, total	8	80/80 (100)	8	79/80 (99)
T4, free	1		1	

Abbreviations: TSH, thyroid-stimulating hormone; T4, thyroxine.

Table 4. Cut-off values used in expanded neonatal screening tests using tandem mass spectrometry in the second trial in 2019

Variable	Unit	Mean	Median	Minimum	Maximum	No. of institutions
Amino acids						
Alanine	umol/L	698.2	690.8	440.1	996.0	14
Arginine	umol/L	57.1	59.1	31.0	89.9	14
Aspartate	umol/L		156.1	150.0	175.0	3
Citrulline	umol/L	48.0	44.7	27.8	67.9	14
Glutamate	umol/L		670.1	256.7	859.7	8
Glycine	umol/L	893.0	990.0	372.9	1,377.7	14
Histidine	umol/L	249.2	184.5	58.9	1,030.8	12
Leucine+isoleucine	umol/L	288.5	304.5	222.0	349.1	14
Methionine	umol/L	58.6	60.0	28.0	86.5	14
Ornithine	umol/L	280.2	288.0	180.0	386.9	14
Phenylalanine	umol/L	118.2	118.9	86.7	139.3	14
Proline	umol/L	362.3	384.5	147.9	500.0	13
Tyrosine	umol/L	287.0	292.6	169.7	402.0	14
Valine	umol/L	269.6	266.6	187.6	368.6	14
Methionine/phenylalanine		1.0	1.0	0.7	1.6	10
Phenylalanine/tyrosine		2.9	2.1	1.9	8.7	10
Acylcarnitines						
C0	umol/L	62.47	61.03	39.70	90.00	14
C2	umol/L	55.45	49.78	35.74	80.00	14
C3	umol/L	5.45	5.39	3.69	6.90	14
C4	umol/L	0.72	0.63	0.41	1.40	14
C5	umol/L	0.67	0.68	0.27	1.15	14
C6	umol/L	0.28	0.22	0.10	0.52	14
C8	umol/L	0.33	0.35	0.12	0.52	14
C10	umol/L	0.37	0.40	0.17	0.56	14
C12	umol/L	0.41	0.41	0.16	0.80	14
C14	umol/L	0.62	0.62	0.37	0.92	14
C16	umol/L	6.21	5.94	4.70	8.00	14
C18	umol/L	1.98	1.87	1.59	2.76	14
C5DC	umol/L	0.28	0.30	0.14	0.35	13
C5OH	umol/L	0.66	0.63	0.38	1.03	12
C3/C2		0.29	0.29	0.20	0.38	10
C5/C3			0.99	0.23	2.36	9
C8/C10			3.28	2.14	7.18	6
C5/C0			0.03	0.02	0.06	6
C5/C2			0.05	0.02	0.32	9
C8/C2			0.02	0.01	0.09	9

Table 5. Results of the proficiency testing of expanded neonatal screening tests using tandem mass spectrometry in 2018

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Amino acids				
Arginine	16	189/192 (98)	16	192/192 (100)
Tyrosine	16	174/176 (99)	16	192/192 (100)
Phenylalanine	16	192/192 (100)	16	192/192 (100)
Methionine	16	191/192 (99)	16	192/192 (100)
Citrulline	16	191/192 (99)	16	192/192 (100)
Glycine	16	174/176 (99)	16	192/192 (100)
Ornithine	16	151/160 (94)	16	179/192 (93)
Valine	16	159/160 (99)	16	191/192 (99)
Leucine+isoleucine	16	169/176 (96)	16	189/192 (98)
Phenylalanine/tyrosine	16	189/192 (98)	16	191/192 (99)
Methionine/phenylalanine	16	182/192 (95)	15	180/180 (100)
Alanine	16	154/160 (96)	16	192/192 (100)
Histidine	15	173/180 (96)	15	180/180 (100)
Proline	15	174/180 (97)	15	180/180 (100)
Aspartate	6	72/72 (100)	7	84/84 (100)
Glutamate	8	72/72 (100)	9	108/108 (100)
Acylcarnitines				
C0	16	168/176 (95)	16	168/176 (95)
C2	16	192/192 (100)	16	190/192 (99)
C3	16	176/176 (100)	16	192/192 (100)
C4	16	188/192 (98)	16	192/192 (100)
C5	16	188/192 (98)	16	192/192 (100)
C6	16	192/192 (100)	16	192/192 (100)
C8	16	191/192 (99)	16	192/192 (100)
C10	16	192/192 (100)	16	192/192 (100)
C12	16	190/192 (99)	16	187/192 (97)
C14	16	175/176 (99)	16	191/192 (99)
C16	16	191/192 (99)	16	192/192 (100)
C18	16	176/176 (100)	16	192/192 (100)
C5DC	16	187/192 (97)	16	192/192 (100)
C5-OH	15	180/180 (100)	15	180/180 (100)
C3/C2	16	192/192 (100)	15	180/180 (100)
C5/C3	15	159/165 (96)	14	168/168 (100)
C8/C10	9	104/108 (96)	9	108/108 (100)
C5/C0	10	100/100 (100)	9	99/99 (100)
C5/C2	14	152/154 (99)	13	155/156 (99)
C8/C2	16	190/192 (99)	14	167/168 (99)

Table 6. Results of the proficiency testing of expanded neonatal screening tests using tandem mass spectrometry in 2019

Variable	1st trial		2nd trial	
	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)	No. of institutions	Proportion of correct answers (%)
Amino acids				
Arginine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Tyrosine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Phenylalanine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Methionine	15	178/180 (99)	14	168/168 (100)
Citrulline	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Glycine	15	179/180 (99)	14	168/168 (100)
Ornithine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Valine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Leucine+isoleucine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Phenylalanine/tyrosine	13	155/156 (99)	10	120/120 (100)
Methionine/phenylalanine	13	155/156 (99)	10	120/120 (100)
Alanine	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
Histidine	14	165/168 (98)	12	138/144 (96)
Proline	14	168/168 (100)	13	156/156 (100)
Aspartate	5	58/60 (97)	3	36/36 (100)
Glutamate	8	96/96 (100)	8	96/96 (100)
Acylcarnitines				
C0	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C2	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C3	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C4	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C5	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C6	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C8	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C10	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C12	15	178/180 (99)	14	168/168 (100)
C14	15	179/180 (99)	14	168/168 (100)
C16	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C18	15	180/180 (100)	14	168/168 (100)
C5DC	15	177/180 (98)	13	156/156 (100)
C5-OH	14	165/168 (98)	12	144/144 (100)
C3/C2	13	156/156 (100)	10	120/120 (100)
C5/C3	11	132/132 (100)	9	108/108 (100)
C8/C10	7	82/84 (98)	6	72/72 (100)
C5/C0	8	96/96 (100)	6	72/72 (100)
C5/C2	12	142/144 (99)	9	108/108 (100)
C8/C2	12	142/144 (99)	9	108/108 (100)

래하였다.

MS/MS검사상 포함된 각 항목에 대한 판정기준치의 분포는 Table 4와 같았으며, 항목별 정답률 현황은 Table 5와 Table 6에 정리하였다. 신생아선별검사에 대해서는 모든 검사항목별로 각 기관들에서 보고한 결과 수치와 해당 판정기준치를 상대적으로 비교 가능하도록 그래프로 제공하였다. 각 기관별로 결과보고하는 검사 항목이 다소 차이가 있으며, 결과판정에 사용하는 항목별 기준치는 상당히 차이가 큰 것으로 확인되었다. 판정기준치 주변의 농도를 갖는 검체에 대해서는 판정일치율이 낮아 결과분석에서는 제외 처리하였다.

요중MMA 및 VMA에 대한 신빙도조사 결과는 Table 7, 카테콜라민과 메타네프린 검사결과는 Table 8 및 Table 9에 제시하였

다. 이 항목들은 매년 5-7기관이 신빙도조사에 참여하므로 표준편차나 변이계수 등의 통계지표를 산출하지는 않으나, 보고된 결과값들의 분포와 중앙값, 최소 및 최대값을 확인할 수 있도록 하였다.

아미노산 분석결과는 Table 10, 유기산 분석결과는 Table 11에 제시하였다. 아미노산이나 유기산검사의 경우 해당 대사이상질환에 대한 전형적인 양상을 보이는 검체들에 대해서는 모든 기관에서 보고한 진단명이 일치하였다. 그러나 양성으로 보고한 대상 성분들의 수치결과를 보면, 그 상승 정도는 기관별로 상당한 차이를 보이는 경우가 있었다.

Table 7. Proficiency testing results for methylmalonic acid and vanillylmandelic acid

Variable	Trial	Specimen no.	No.	Median	Minimum	Maximum
Methylmalonic acid (mg/L)						
2018	1st	CMM-18-01	5	1.00	1.00	1.00
		CMM-18-02		5.00	5.00	6.00
		CMM-18-03		13.00	12.00	18.00
	2nd	CMM-18-04	4	29.50	24.10	36.90
		CMM-18-05		1.00	0.70	1.10
		CMM-18-06		10.30	8.40	12.50
2019	1st	CMM-19-01	4	15.10	14.80	15.50
		CMM-19-02		1.00	0.90	1.00
		CMM-19-03		26.10	24.40	26.70
	2nd	CMM-19-04	4	4.20	4.00	4.30
		CMM-19-05		25.40	22.90	27.80
		CMM-19-06		11.70	10.90	13.50
Vannillymandelic acid (mg/L)						
2018	1st	CMV-18-01	7	5.00	5.00	6.00
		CMV-18-02		11.00	10.00	11.00
		CMV-18-03		21.00	19.00	22.00
	2nd	CMV-18-04	6	15.20	13.70	15.70
		CMV-18-05		3.00	2.90	3.30
		CMV-18-06		45.00	37.40	50.50
2019	1st	CMV-19-01	7	47.90	42.90	50.80
		CMV-19-02		3.30	2.50	3.50
		CMV-19-03		9.70	9.30	10.90
	2nd	CMV-19-04	7	47.40	42.30	50.60
		CMV-19-05		4.80	4.70	5.40
		CMV-19-06		9.90	9.20	10.70

Table 8. Proficiency testing results for catecholamines

Variable	Year	Trial	Specimen no.	No.	Median	Minimum	Maximum
Catecholamines, plasma (pg/mL)							
Dopamine	2018	1st	CMCP-18-01	6	390.0	311.0	455.0
			CMCP-18-02		80.0	53.0	166.0
			CMCP-18-03		220.0	190.0	391.0
		2nd	CMCP-18-04	5	79.00	78.50	132.60
			CMCP-18-05		394.20	341.00	485.50
			CMCP-18-06		29.80	0.00	64.20
	2019	1st	CMCP-19-01	6	320.2	306.2	540.4
			CMCP-19-02		177.7	135.5	317.0
			CMCP-19-03		65.6	23.5	95.6
		2nd	CMCP-19-04	5	673.9	478.8	700.0
			CMCP-19-05		832.8	693.5	977.2
			CMCP-19-06		347.0	227.3	365.8
Epinephrine	2018	1st	CMCP-18-01	6	1040.0	965.0	1337.0
			CMCP-18-02		66.0	62.0	93.0
			CMCP-18-03		536.0	515.0	756.0
		2nd	CMCP-18-04	6	94.0	67.0	114.7
			CMCP-18-05		1389.7	969.0	1537.5
			CMCP-18-06		24.8	0.0	56.0
	2019	1st	CMCP-19-01	7	1099.0	893.2	1462.0
			CMCP-19-02		587.4	414.3	836.2
			CMCP-19-03		81.1	57.7	118.7
		2nd	CMCP-19-04	6	373.0	284.7	383.0
			CMCP-19-05		600.0	527.3	645.0
			CMCP-19-06		116.4	72.4	131.1
Norepinephrine	2018	1st	CMCP-18-01	6	1253.0	1215.0	1493.0
			CMCP-18-02		281.0	249.0	311.0
			CMCP-18-03		788.0	688.0	859.0
		2nd	CMCP-18-04	6	317.5	280.0	349.0
			CMCP-18-05		1312.4	1156.0	1488.1
			CMCP-18-06		28.0	0.0	37.0
	2019	1st	CMCP-19-01	7	1223.8	1152.1	1541.6
			CMCP-19-02		744.3	618.0	1013.0
			CMCP-19-03		283.4	248.8	395.4
		2nd	CMCP-19-04	6	1151.2	1063.3	1253.0
			CMCP-19-05		2028.3	1785.3	2134.0
			CMCP-19-06		302.4	279.5	316.7

(Continued to the next page)

Table 8. Continued

Variable	Year	Trial	Specimen no.	No.	Median	Minimum	Maximum
Catecholamines, urine (ng/mL)							
Dopamine	2018	1st	CMU-18-01	8	79.0	72.0	189.0
			CMU-18-02		80.0	77.0	143.0
			CMU-18-03		487.0	363.0	565.0
		2nd	CMU-18-04	6	70.7	60.5	77.7
			CMU-18-05		414.6	350.6	511.8
			CMU-18-06		700.1	658.6	784.6
	2019	1st	CMU-19-01	7	716.6	672.9	816.8
			CMU-19-02		416.5	370.8	441.4
			CMU-19-03		73.0	63.1	90.9
		2nd	CMU-19-04	6	405.4	383.9	422.0
			CMU-19-05		73.8	62.9	79.2
			CMU-19-06		708.6	613.9	769.3
Epinephrine	2018	1st	CMU-18-01	8	14.0	13.0	28.0
			CMU-18-02		14.0	12.0	24.0
			CMU-18-03		82.0	69.0	98.0
		2nd	CMU-18-04	6	12.0	10.5	13.7
			CMU-18-05		77.9	62.5	86.5
			CMU-18-06		130.7	105.1	141.4
	2019	1st	CMU-19-01	7	110.3	89.8	132.6
			CMU-19-02		69.9	57.3	75.5
			CMU-19-03		13.6	10.5	14.5
		2nd	CMU-19-04	6	64.0	60.7	71.6
			CMU-19-05		12.3	10.9	14.0
			CMU-19-06		111.8	92.8	125.4
Norepinephrine	2018	1st	CMU-18-01	8	45.0	42.0	76.0
			CMU-18-02		45.0	42.0	112.0
			CMU-18-03		202.0	175.0	216.0
		2nd	CMU-18-04	6	40.4	36.8	43.2
			CMU-18-05		182.7	167.1	200.6
			CMU-18-06		294.1	284.3	329.9
	2019	1st	CMU-19-01	7	299.8	266.6	325.1
			CMU-19-02		166.5	156.8	180.5
			CMU-19-03		41.5	36.7	45.0
		2nd	CMU-19-04	6	166.7	159.5	170.9
			CMU-19-05		41.6	39.2	45.3
			CMU-19-06		296.5	280.4	326.9

Table 9. Proficiency testing results for metanephrines

Variable	Year	Trial	Specimen no.	No.	Median	Minimum	Maximum
Metanephrines, plasma (nmol/L)							
Metanephrine	2018	1st	CMMP-16-01	6	0.00	0.00	1.00
			CMMP-16-02		4.00	3.00	4.00
			CMMP-16-03		2.00	2.00	2.00
		2nd	CMMP-16-04	5	0.12	0.01	1.97
			CMMP-16-05		1.14	1.11	1.56
			CMMP-16-06		2.36	2.23	3.03
2019	1st	CMMP-17-01	6	0.16	0.03	1.96	
		CMMP-17-02		2.16	1.86	3.85	
		CMMP-17-03		1.11	1.03	3.37	
		2nd	CMMP-17-04	6	0.17	0.14	1.33
			CMMP-17-05		1.24	1.17	8.71
			CMMP-17-06		0.75	0.71	5.28
Normaetanephrine	2018	1st	CMMP-16-01	6	1.00	1.00	2.00
			CMMP-16-02		19.00	16.00	21.00
			CMMP-16-03		10.00	8.00	11.00
		2nd	CMMP-16-04	5	0.37	0.17	4.47
			CMMP-16-05		3.73	3.56	4.75
			CMMP-16-06		7.65	7.55	8.66
2019	1st	CMMP-17-01	6	0.35	0.18	3.90	
		CMMP-17-02		10.43	9.68	13.41	
		CMMP-17-03		5.34	4.91	9.78	
		2nd	CMMP-17-04	6	0.38	0.35	2.83
			CMMP-17-05		4.78	4.50	30.59
			CMMP-17-06		2.66	2.49	18.25
Metanephrines, urine (ng/mL)							
Metanephrine	2018	1st	CMU-16-01	7	104.0	95.0	109.0
			CMU-16-02		103.0	95.0	112.0
			CMU-16-03		522.0	499.0	540.0
		2nd	CMU-16-04	6	91.8	74.4	99.1
			CMU-16-05		473.8	436.5	508.6
			CMU-16-06		741.0	662.4	776.0
2019	1st	CMU-17-01	7	774.9	717.3	885.9	
		CMU-17-02		461.5	438.4	485.0	
		CMU-17-03		92.9	90.7	99.3	
		2nd	CMU-17-04	7	457.0	424.3	516.7
			CMU-17-05		96.3	86.5	110.0
			CMU-17-06		778.0	659.4	818.8

(Continued to the next page)

Table 9. Continued

Variable	Year	Trial	Specimen no.	No.	Median	Minimum	Maximum
Normaetanephrene	2018	1st	CMU-16-01	7	323.0	306.0	340.0
			CMU-16-02		324.0	308.0	334.0
			CMU-16-03		1374.0	1317.0	1497.0
		2nd	CMU-16-04	6	314.3	273.3	319.0
			CMU-16-05		1342.5	1168.5	1392.8
			CMU-16-06		2168.0	1959.0	2287.2
	2019	1st	CMU-17-01	7	2164.8	2069.0	2291.3
			CMU-17-02		1260.9	1161.9	1325.0
			CMU-17-03		314.0	297.1	346.7
		2nd	CMU-17-04	7	1172.6	1122.0	1286.0
			CMU-17-05		312.0	286.0	358.6
			CMU-17-06		2100.0	1835.2	2179.7

고찰

선천성 대사이상질환 조기발견을 위한 신생아선별검사 대상 신병도조사사업은 1997년에 처음 시행되었으며, 2002년도부터는 매년 2회씩 시행되고 있다. MS/MS를 이용한 광범위선별검사에 대한 신병도조사사업은 2007년도부터 시작하였고, 2011년도부터는 아미노산, 유기산, MMA, VMA 등을 포함하여 종목 확대를 위한 노력이 계속되었다. 2014년도에는 요중 카테콜라민, 메타네프린 종목을, 2016년도부터는 혈중 카테콜라민 및 메타네프린 종목까지 추가되었다. 정도관리 검체는 상품화된 정도관리 검체와 자가제조 검체를 혼용하여 사용해 왔는데, 정상과 비정상 수치, 판정 기준치 주변 수치가 모두 포함되도록 하기 위해 자가제조 검체의 비중을 점차 더욱 높게 되었다.

특히 신생아선별검사의 경우, 각 항목별 검체의 수를 증가시키고 판정기준치보다 경미한 상승수치를 보이는 검체까지도 포함시키므로써 신병도조사를 통한 각 기관의 검사수행능 및 문제점을 보다 정확히 파악하고 개선하는 데 도움을 주고자 하였다. 그 결과, 판정의 불일치를 보인 항목들이 일부 항목들 또는 일부 기관에서 발견되었다. 판정 불일치를 보인 기관들은 판정기준치 주변 수치를 보이는 검체에 대해 판정기준치는 타기관과 별로 차이가 없으면서 수치결과가 타기관에 비해 차이를 보이거나, 수치결과는 비슷하지만 해당기관에서 이용 중인 판정기준치가 타기관과 차이가 있어 최종 판정이 달라지는 경우였다. 기본 신생아선별검사 종목과 MS/MS를 이용한 광범위선별검사에 대한 결과판정 시, 결과를 보고한 기관들에서 80% 이상의 일치율을 보이는 결과를 의도된 정답으로 간주하였고, 기관 간 일치율이 낮은 경우와 검체 이상이

의심되는 경우 등에 대해서는 판정 보류대상으로 결정하였다.

기본 6종 검사 중 MS/MS로 검사가 가능한 3가지 항목들에 대해서는 수년 전부터 페닐케톤뇨증검사를만 면역분석법으로 시행하는 1개 기관을 제외하고는 모두 MS/MS 검사법이 활용되고 있으며 검사의 일치율이 높았다. T4나 TSH항목의 경우에는 다양한 종류의 정도관리물질 확보가 힘들며 기관별 검사방법이 달라 항상 어려움을 겪는데, 특히 판정기준치에 인접한 측정값을 나타내는 항목들은 결과 판정일치율이 낮아 판정 보류로 결정된 항목들이 있었다. 이러한 검체들에 대한 분석결과들에 대해서는 기관별 측정값, 측정방법, 판정기준치의 차이와 그에 따른 판정결과의 차이, 재검율에 대해 각 기관 자체적으로 면밀한 고찰이 필요하겠다. 특히 대부분의 기관에서 선별검사 양성으로 보고한 비정상 검체에 대해 위음성 결과를 보인다면 문제가 될 수 있다. 선천성갑상선기능저하증 선별검사로 total T4가 아닌 free T4검사를 시행하는 기관은 2019년에 들어서는 1개 기관으로 줄어들어, 타기관과의 비교평거나 결과 적정성 판정이 불가능하므로 본 신병도조사의 참여가 실질적인 도움이 되지 않을 것으로 판단되어 검사법 재검토를 권유하기도 하였다. 보험정책 변화에 따라 2019년부터는 기본 6종 선별검사와 광범위선별검사가 통합된 상황이므로, 향후에는 PKU, MSUD, HCY의 경우 MS/MS검사 쪽으로 포함시켜 분류하여야 할 것으로 보인다.

MS/MS를 이용한 광범위선별검사는 수십 종의 항목을 동시에 분석하고 관련 성분들과 해당 질환에서의 증감 양상 등을 고려하여 종합적으로 판정하는 검사이기 때문에 개별 성분의 수치값 자체가 절대적으로 중요한 것은 아니다. 또한 표준화된 검사가 아니라 각 기관에서 사용하는 장비와 시약, 분석조건이 달라 얻어지는

Table 10. Proficiency testing results for amino acid analysis (unit, $\mu\text{mol/L}$)

Year	Trial	Specimen no.	Intended response	Reported respons	No.	Reported components	No.	Median	Minimum	Maximum
2018	1st	CMA-18-01	Argininosuccinic aciduria	Argininosuccinic aciduria	6	Alanine	6	1,226	1,059	1,340
	2nd	CMA-18-02	Hepatic disease	Hepatic disease	6	Citrulline	6	437	314	484
						Glutamine				
						Methionine				
						Ornithine				
						Phenylalanine				
						Tyrosine				
						Phenylalanine				
						Homocystine				
2019	1st	CMA-19-01	Citrullinemia	Citrullinemia	5	Allo-isoleucine	4	4,882	3,515	7,344
	2nd	CMA-19-02	Tyrosinemia type I	Tyrosinemia type I	5	Isoleucine	5	790.1	626.7	877
						Leucine				
						Valine				
						Methionine				
						No abnormality				
						Homocystinuria				
						Homocystinuria/methylmalonic aciduria				
						Citrullinemia				
						Maple syrup urine disease				

Table 11. Proficiency testing results for organic acid analysis (unit, mmol/mol creatinine)

Year	Trial	Specimen no.	Intended response	Reported respons	No.	Reported components	No.	Median	Minimum	Maximum
2018	1st	CMO-18-01	Tyrosinemia type I	Tyrosinemia type I	5	4-Hydroxyphenylacetic acid	5	350	145.7	903.4
					5	4-Hydroxyphenylpyruvic acid	5	1,224.6	281.5	1,527.8
						Succinylacetone	5	347.3	157.5	465.6
	2nd	CMO-18-02	Propionic aciuria	Propionic acidemia	5	3-Hydroxypropionic acid	5	324.3	104.2	467.2
						Methylcitric acid	5	55.1	15.6	422.8
		CMO-18-03	No abnormality	No abnormality	5					
2019	2nd	CMO-18-04	Glutaric acidemia type II	Glutaric acidemia type II	4	Ethylmalonic acid	4	345.5	122.9	486.3
						Glutaric acid	4	583.6	190.2	1,116.4
						Lactic acid	3	265.1	171.4	954.1
		CMO-18-05	Combined malonic/methylmalonic aciduria	Combined malonic/methylmalonic aciduria	3	Malonic acid	3	40.2	40.1	188.2
						Methylmalonic acidemia	1	312.1	130.1	364.5
					4	No abnormality				
2019	1st	CMO-19-01	Methylmalonic acidemia	Methylmalonic acidemia	4	3-Hydroxypropionic acid	4	207.3	131.2	395.4
						Methylcitric acid	3	35.1	19.6	40.9
						Methylmalonic acid	4	707.2	150	898
		CMO-19-02	Ornithine transcarbamylase deficiency/urea cycle disorder	Ornithine transcarbamylase deficiency	2	Orotic acid	4	835.1	86.6	4,482.4
					1	Oxalic acid	2	117.7	822.2	
					1	Uracil	4	1,183.3	88.3	2,042.6
2019	2nd	CMO-19-03	No abnormality	No abnormality	4	Others	3			
					4	3-Hydroxyglutaric acid	3	48.8	22.6	62.1
						Glutaconic acid	3	192.3	123.4	220.2
		CMO-19-04	Glutaric acidemia type I	Glutaric acidemia type I		Glutaric acid	4	240.6	134.9	280
					4	2-Hydroxyisovaleric acid	4	296.5	251.9	1,347.6
						2-keto isocaproic acid	4	484.8	9.9	1,031.2
2019	CMO-19-06		No abnormality	No abnormality	3	2-keto-3-methylvaleric acid	3	201.9	4.9	382.5
					4					

결과 수치도 차이를 보일 수 있고, 해당 기관의 검사자료를 기반으로 자체적으로 설정한 판정기준치를 활용해 이상결과 여부를 판정하게 된다. 2017년도부터는 정도관리협회 방침에 따라 수치결과에 대한 상세 통계분석결과도 제공되었는데, 본 신빙도조사에서 수치결과는 최종 판정대상이 아니며 참고자료로서 이용하면 도움이 될 수도 있다. 광범위선별검사에서도 개별 종목별로 보면 일부 종목에서 판정 불일치가 관찰되었으며, 이들 기관에서는 자체적으로 기관 내 판정기준치 및 검사방법에 대한 검토 후 필요 시 조치할 것이 권장된다. 특정 종목에서 반복적으로 판정 불일치를 보이는 경우라든가 판정기준치가 타기관에 비해 유의하게 다른 경우에는 전체 검사결과에 대한 분포 그래프를 타기관들과 비교하면서 살펴보는 것이 도움이 될 것이다. 신빙도 사에서 나타난 바와 같이 현재 각 기관들에서 사용 중인 판정기준치 수치는 종목에 따라 2배 이상 차이를 보이는 경우가 흔하다. 기관 자체적으로 주기적인 판정기준치 검증을 시행하는 것이 필수적인 사항이며, 본 신빙도조사 결과분석 자료를 타기관과의 판정기준치 차이, 검사결과 수치 분포의 차이를 파악하는 데 활용하면 되겠다. 또한 MS/MS검사서 일부 항목들에 대하여 보고하지 않는 기관의 경우 자체적인 검토를 통하여 보고 항목으로 추가를 검토할 것이 권장된다. 관련 성분의 상대적 비율을 관찰하면 진단의 정확성을 향상시키는 데 도움이 되며, 신빙도조사 결과에 따르면 phenylalanine/tyrosine과 C3/C2 비율 등 주요 항목은 현재 모든 기관에서 적용하고 있는 것으로 나타났다.

유기산검사는 각 회차별 2검체씩을 발송해 오다가 2017년 2차 시기부터 3검체씩으로 증가시켰으며, 질환명과 판정기준치 이상의 증가를 보이는 유기산들을 보고하도록 하였다. Propionic acidemia, MSUD, glutaric aciduria, PKU와 같은 전형적인 증감 양상을 보이는 검체와 정상인 검체, 그리고 urea cycle defect의 진단 및 감별진단을 위한 orotic acid의 검출을 요하는 검체도 포함되었다. 원래 검체 제조 시 의도한 질환명을 정답으로 간주하였는데, 거의 모든 기관에서 합당한 질환명을 정확하게 제시하였다. 하지만 해당 검출물질에 대한 상승 정도는 10배 이상까지 기관별로 상당한 농도의 차이를 보였고 증가한 것으로 보고한 검출성분이 다소 차이를 보이는 경우도 있었다. 다만 제조 시 양성으로 의도한 성분이 검출되지 않거나 다른 농도를 보인 경우도 있는데, 검체운송이나 취급상의 문제일 가능성을 완전히 배제할 수 없으나, 유기산검사법의 차이, 분석결과 확인 및 해석상의 문제가 없는지 재검토할 필요도 있겠다.

아미노산검사는 회차별 2개 검체를 발송하였다. 2016년 신빙도조사부터는 각 기관이 제출한 최종 결과해석을 중심으로 판정하고 있다. 유기산검사와 마찬가지로 원래 검체 제조 시 의도한 질환명을 정답으로 간주하였는데, 해당 대사이상질환에 대한 전형적인

양상을 보이는 검체들에 대해서는 모든 기관에서 보고한 진단명이 일치하였다. 양성으로 보고한 아미노산 성분들의 수치결과를 보면, 그 상승 정도는 기관별로 2-5배 정도까지 차이를 보인 경우가 있었다.

MMA, VMA 항목의 경우 매 회차마다 각각 4-5기관, 6-7기관이 참여하였다. 다른 종목들에 비하면 모든 기관에서 비교적 유사한 측정결과값을 보고하였는데, 이는 상품화된 보정물질 및 키트의 사용에 기인한 것으로 생각되었다. 혈중 및 요중 카테콜라민과 요중 메타네프린 항목은 응답한 모든 기관에서 비교적 유사한 측정결과값을 보고하였다. 단, 실제 임상검사에서는 카테콜라민과 메타네프린이 무작위뇨가 아닌 24시간 요를 대상으로 하기 때문에 요수집의 적정성이 검사결과에 영향을 미치는 다른 변수가 될 것이고, 본 신빙도조사에서는 최종 보고결과와 참고치는 비교해 볼 수 없는 한계점이 있다. 혈중 메타네프린은 일부 기관에서 보고결과 수치가 타기관과 상당한 차이를 보인 경우도 있었는데, 검사대상인 혈중농도 자체가 낮은 범위에 있고 검사가 표준화되지 않았으며, 검체안정성의 문제도 배제할 수 없으나, 진단의 판정기준치 자체는 기존 문헌 자료를 바탕으로 대부분의 기관에서 비슷한 수치를 적용하고 있을 것으로 생각되므로 각 기관에서는 본 신빙도조사를 참고하되 반드시 자체적으로 분석적 및 임상적 검증을 시행하여야 하겠다. 또한 물질의 안정성 문제를 고려하여 신빙도조사용 물질을 수령한 이후 검체의 취급과 보관조건을 엄격히 지켜 분석 전 오류(prenalalytical error)가 발생하지 않도록 유의하여야 할 것이다.

선천성대사이상질환 조기진단을 위한 신생아선별검사는 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 본 신빙도조사에서 겪는 애로사항으로 동일검사법 이용기관의 수가 적은 경우 비교 불가한 점, 다양한 질환 양성 검체를 대량 확보하기 어려운 점, 단일 성분만이 아닌 다수의 증감 양상이 조합된 검체를 준비해야 하는 점 등이 있었다. 아미노산이나 유기산은 대사이상질환의 확진에 중요하므로 주요 성분의 검출과 적절한 결과해석이 이루어지도록 검사를 시행하는 소수의 기관에서는 각별한 주의를 기울여야 하겠다. 검사의 특성을 고려한 내부정도관리 프로그램의 마련과 운영, 검사자 교육, 장비관리, 그리고 판독의사의 전문성이 필수적으로 요구됨은 물론이고 특수 대사산물의 경우 최근 검사에 대한 관심과 요구도가 높아지고 있으며 앞으로 시행기관이 더 늘어날 것으로 전망해본다.

각 기관에서는 신빙도조사 결과를 자체적으로도 면밀히 검토 분석하여 분석법의 신뢰성을 확인하고 내부정도관리를 강화함과 동시에 주기적으로 기준치를 검증하고 결과보고 종목 및 결과해석

의 차이도 점검해보는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 앞으로
도 종목 확대, 적절한 정도관리물질의 확보, 관련 인력교육을 포함
하여 지속적으로 신빙도조사 프로그램을 개선 및 발전시킬 수 있
는 방향을 모색한다면 검사의 질 향상에 기여할 수 있을 것으로 생
각된다.

감사의 글

정도관리물질 제조관리와 결과자료정리 등 본 신빙도조사를 위
해 수고해주신 삼성서울병원 진단검사의학과 특수화학검사실 지
옥자 선생님을 비롯한 직원 여러분들과 임상강사 선생님께 감사드
린다.

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, Ji OJ, Kwon GC, Kim JW, Park HD, Song J, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for biochemical genetics in Korea (2014). J Lab Med Qual Assur 2015;37:56-63.
6. Lee SY, Ji OJ, Kwon GC, Kim JW, Park HD, Song J, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for biochemical genetics in Korea (2015). J Lab Med Qual Assur 2016;38:68-76.
7. Lee SY. Report on the external quality assessment scheme for metabolite testing in Korea (2016-2017). J Lab Med Qual Assur 2018;40:136-48.