Exploratory Investigation for Improvement of the External Quality Assessment Scheme for Transfusion Medicine

John Jeongseok Yang¹, Jin Seok Kim¹, Yousun Chung², Hyungsuk Kim³, Dae-Hyun Ko¹, Sang-Hyun Hwang¹, and Heung-Bum Oh¹

¹Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; ²Department of Laboratory Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital; ³Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Corresponding author:

Dae-Hyun Ko
Department of Laboratory Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-
gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel +82-2-3010-4504
Fax +82-2-478-0884
E-mail daehyuni1118@amc.seoul.kr

Received: November 27, 2020

Revised: December 21, 2020

Accepted: January 5, 2021

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.

Background: This study summarizes a survey conducted to improve and expand the external quality assessment (EQA) scheme for transfusion in Korea.

Methods: The EQA items provided by the College of American Pathologists, Royal College of Pathologists of Australasia, National External Quality Assessment Service, and German program were explored. A commercially operated EQA program was also included in the survey.

Results: Items not included in the Korean EQA programs included extended antigen typing, electronic cross-matching, eluate survey, and fetal red cell detection. Granulocyte- and platelet-related testing was also not covered by the Korean program. There were issues regarding establishing the criteria for acceptable ranges and manufacturing of EQA materials.

Conclusions: We successfully conducted a survey for the improvement and expansion of EQA for transfusion medicine. A pilot project for extended antigen typing is expected to be implemented in 2021, and ongoing expansion will continue in the following years.

(Lab Med Qual Assur 2021;43:19-24)

Key Words Transfusion medicine, Proficiency testing, External quality assessment

서론

대한임상검사정도관리협회에서는 2016년부터 차세대 정도관리 프로그램을 개발, 대상항목을 300여 종 이상으로 대폭 확장하였다. 그러나 수혈의학 검사분야에서는 현재 일반수혈검사, 수혈항원검사(특수), 수혈항체검사(일반), 수혈항체검사(특수) 총 4가지 분야에서 10종의 항목에 대해서만 신빙도조사사업이 시행되고 있다(Table 1). 이는 수혈의학분야의 검사종류가 다양하지 않기 때문이지만 외국 신빙도조사사업 프로그램에는 시행되고 있으나 국내 신빙도조사사업 프로그램에서 시행하지 않는 일부 검사항목

도 존재한다.

이에 본 연구에서는 국내외 자료조사 및 전문가 자문을 토대로 국내 수혈의학분야 신빙도조사사업 개선을 위한 기초 자료 조사를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 국외 신빙도조사사업 프로그램 조사

국외 신빙도조사사업 프로그램 조사를 위하여 미국(The College of American Pathologists, CAP), 호주(The Royal

Table 1. Current test items for proficiency testing in Korea

Major category	Minor category	Test name	No. of trials per year
Transfusion medicine	General transfusion testing	Blood crossmatching	2
		ABO typing	2
		RhD typing	2
	Transfusion antigen testing, special	ABO subtyping	2
		Rh CcEe antigen test	2
		Weak D test	2
		Unexpected antibody, screening	2
	Transfusion antibody testing, general	Direct anti-human globulin test	2
		Unexpected antibody, identification	2
	Transfusion antibody testing, special	ABO antibody titration	2
Molecular genetics	Other genetic testing	ABO genotyping	2

College of Pathologists of Australasia, RCPA), 독일(INSTAND e.V.) 및 영국(UK National External Quality Assessment Service, UK NEQAS) 프로그램의 자료를 조사하였다. 각 나라별 신빙도조사사업 프로그램 중 수혈의학분야 관련 검사항목에 대하여 자료를 수집하였다. 그리고 민간기업인 Bio-Rad사(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)에서 시행하는 신빙도조사사업(Bio-Rad External Quality Assurance Services, Bio-Rad Laboratories) 프로그램에 포함된 수혈의학 관련 검사항목 자료를 수집하였다. 수집된 자료를 국내 신빙도조사사업 프로그램과 비교하여 검사항목 및 판정기준 등에 대한 비교를 실시하였다[1].

2. 국내 신빙도조사물질 개선점 모색

2016년 이후 시행되고 있는 차세대 신빙도조사사업 프로그램에서 사용하고 있는 신빙도조사물질에 대하여 물질 제조방법 및 그에 대한 문제점을 파악하고 개선점을 모색하였다.

3. 전문가 의견 수렴

대한수혈학회 산하 면역혈액학위원회 운영위원(10명)에게 국내외 신빙도조사사업 프로그램 항목을 안내하고 국내 신빙도조사사업 프로그램에 추가를 원하거나 필요하다고 생각되는 항목에 대해 온라인으로 의견 수렴을 실시하였다.

결과

1. 국외 신빙도조사사업 프로그램

국외 신빙도조사사업 프로그램에서 수혈의학 관련 검사항목

을 Table 2에 요약하였다. 국내에서 시행하고 있지 않은 항목으로 Kell 등의 extended antigen typing, electronic cross-matching, eluate survey, fetal red cell detection 등이 있음을 확인하였다. 그 외 특수검사로 granulocyte/platelet 관련 검사들(granulocyte genotyping, granulocyte immunology, platelet genotyping, platelet crossmatching 등)이 국외에서 시행되고 있지만 국내 임상검사실에서는 거의 시행하고 있지 않거나 보험급여로 등재되어 있지 않은 항목들이 있었다.

또한 CAP에서만 제공하고 있는 프로그램인 Educational Challenge는 각종 임상적 상황을 제시하고 이에 대하여 적절한 해석 및 대처방안을 묻는 프로그램도 제공하고 있었다. 이에 해당하는 내용으로 수혈부작용, 면역혈액학적 기본지식 등 수혈의학의 다양한 분야가 다뤄지고 있었다.

독일의 INSTAND e.V.에서는 다른 나라에서 제공하고 있지 않은 과립구 유전형 검사 및 항체검사, 그리고 다양한 적혈구 항원에 대한 유전형 검사(ABO, MNS, RHD, RHD-deletion, RHCE, LU, KEL [K/k, Kp, Js], FY, JK, DI, YT, DO, CO, LW, KN, VEL)에 대한 프로그램을 제공하는 점이 주목할 만하였다.

판정기준에 있어서 유의할 부분은 혈액형 항원에 대한 항체역가검사에서 국내 신빙도조사사업에서는 반정량검사 판정기준인 최빈값 ± 1 역가 이내를 acceptable로 판정하지만, CAP의 동일한 검사 판정기준은 최빈값 ± 2 역가 이내를 acceptable로 판정한다는 점에서 차이를 나타냈다.

판정기준에 대해서는 정보 접근 가능한 CAP의 판정기준과 비교하여 Table 3에 나타냈다. 국내 신빙도조사사업의 경우 대원칙에 의거하여 intended response를 기준으로 하되, 참여기관의

Table 2. Comparison of proficiency testing items among various providers

Category	KEQAS	CAP	RCPA	INSTAND e.V.	UK NEQAS	Bio-Rad
Blood group phenotype	ABO typing	ABO grouping	Blood grouping	ABO typing	ABO & RhD grouping	ABO group
	RhD typing	Rh typing	Rh/K phenotyping	Rh(D) factor	Red cell phenotyping	RhD typing
				Kell antigen		Antigen typing
	ABO subtyping	ABO subgroup typing		A-subtyping	Rh-subtyping	
	Rh CcEe	Red blood cell antigen typing, C, E, c, and e				
	Weak D test					
Unexpected antibody testing	Unexpected antibody, screening	Antibody detection		Antibody screening	Antibody screening	Antibody screening
	Unexpected antibody, identification	Antibody identification	Antibody screen and identification	Antibody identification	Antibody identification	Antibody identification
Cross-matching	Blood crossmatching	Compatibility testing	Crossmatch/compatibility testing		Crossmatch	Compatibility
		Electronic crossmatch				
	Direct antiglobulin test	Direct antiglobulin test	Direct antiglobulin test	Direct antiglobulin test	Direct antiglobulin test	Direct antiglobulin test
Others	Eluate survey	Elution study				
	ABO Ab titration	Anti-blood group titer (ABO, RhD)	Anti-D titer			
Genotyping	ABO genotyping	Red blood cell genotyping with predictive phenotype		Red cell genotyping		
Fetal red cell tests		Fetal red cell detection	Feto-maternal hemorrhage estimation		Feto-maternal hemorrhage screening/quantification	
Platelet testing		Platelet antibody/crossmatch		Platelet immunology		
				Platelet genotyping		
Granulocyte testing				Granulocyte genotyping		
				Granulocyte immunology		
Dry challenge		Educational challenge				

Abbreviations: KEQAS, Korean Association of External Quality Assessment Service; CAP, College of American Pathologists; RCPA, Royal College of Pathologists of Australasia; INSTAND e.V., Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.; UK NEQAS, United Kingdom National External Quality Assessment Service.

Table 3. Comparison of acceptable criteria between KEQAS and CAP

Variable	KEQAS	CAP
ABO typing	Intended response (80% consensus)	95% participant or 100% referee consensus
RhD typing	Intended response (80% consensus)	95% participant or 100% referee consensus
ABO subgroup typing	Intended response (80% consensus)	No consensus criteria
RhCcEe typing	Intended response (80% consensus)	No consensus criteria
Unexpected antibody screening	Intended response (80% consensus)	95% participant or 95% referee consensus
Unexpected antibody identification	Intended response (80% consensus)	95% participant or 95% referee consensus
Crossmatch	Intended response (80% consensus)	95% participant or 100% referee consensus
Direct antiglobulin test	Intended response (80% consensus)	90% participant consensus
ABO antibody titration	Mode $\pm$ 1 titers	Mode $\pm$ 2 titers

Abbreviations: KEQAS, Korean Association of External Quality Assessment Service; CAP, College of American Pathologists.

Table 4. Candidate items for expansion of proficiency testing in transfusion medicine

Major category	Minor category	Test name
Transfusion medicine	Transfusion antigen testing, special	Special antigen test (Kidd, Duffy, Lewis, etc.)
	Transfusion antibody testing, special	Rh antibody titration
		Dithiothreitol treatment for eliminating drug interferences
Molecular genetics	Other genetic testing	RhD genotyping

80% 이상에서 합의가 이루어져야 판정을 내리나 CAP의 경우 검사항목별로 약간씩 차이가 있었다. 또 CAP에서는 응집강도나 ABO 아형, Rh CcEe typing 등에 대해서는 참여기관들의 분포만 제시하고 판정은 내리지 않는 것이 국내 프로그램과 차이가 있었다.

2. 국내 신빙도조사물질의 제조현황 및 문제점

국내의 수혈의학분야에서는 신빙도조사물질을 거의 전적으로 자가제조물질을 이용하여 제조하여 왔다. 혈액형 검사물질은 공급 혈액원에서 폐기 예정인 농축적혈구 제제와 신선동결혈장을 혼합, 적정량의 보존제를 첨가 후 혼합하여 분주하는 방법으로 제조하였다. 비예기항체 선별 및 동정검사용 검체는 폐기 예정인 신선동결혈장에 상용화된 항혈청을 첨가하여 혼합 후 분주하는 방식으로 제조하였다. 그리고 ABO 아형 및 RhD 변이형 검체의 경우에는 폐기 예정인 농축적혈구 제제에 신선동결혈장을 혼합하여 제조하였다. 이러한 물질 제조방식의 경우, 특히 혈액형 아형 및 RhD 음성 검체가 신빙도조사물질 제조기간에 얻을 수 없는 경우에는 원하는 혈액형을 가진 정도관리물질을 제조하는 데에 어려움이 있었다.

3. 전문가 의견 수렴

국내 전문가 의견 수렴 결과, 국내에서 추가적으로 실시하기를 원하는 검사항목을 Table 4에 정리하여 나타냈다. 대개 국외 신빙도조사사업에서 시행하고 있는 항목이었고, DTT (dithio-

threitol)/Rh genotyping은 국외 신빙도조사사업에서도 시행하고 있지 않은 항목이었다. 기타 의견으로 추가적인 검사항목은 아니지만 비예기항체 선별검사에서 Diego 항체를 포함하는 검체를 사용한 신빙도조사물질을 제조 필요성에 대한 의견도 있었다.

고찰

본 연구에서는 국내 신빙도조사사업 확장을 위하여 국내외 수혈의학분야 신빙도조사사업 프로그램을 조사하고, 관련 전문가 의견을 수렴하였다. 국내 신빙도조사사업 프로그램에 포함되어 있지 않은 검사항목에 대한 많은 의견이 있었다.

다발성 골수종의 치료제로 쓰이는 Daratumumab (Darzalex; Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA)은 항-CD38 항체로, 형질세포의 표면에 발현하는 CD38을 표적으로 하는 약이며 현재 임상에서 널리 쓰이고 있다[2]. 그러나 CD38은 림프구 이외에 적혈구 표면에서도 발현하여 Daratumumab이 적혈구 관련 수혈 전 검사에 간섭을 일으킴이 잘 알려져 있다[3]. 이러한 약물 간섭은 DTT로 처리한 적혈구를 사용하면 제거되어, 현재 국내에서도 많은 의료기관에서 이러한 처리를 시행하고 있다[4,5]. 하지만 이에 대한 정도관리는 아직 이루어지고 있지 않아 새로운 신빙도조사 프로그램으로 이러한 약물간섭 처리를 추가하자는 의견도 있었다. 항-CD38 항체 이외에도 CD47 표적치료제 등의 경우에도

이러한 간섭을 일으키는 것이 알려져 있고[6], 향후 유사한 약물제제들이 계속 도입될 것으로 예상되므로 향후 이에 대한 준비도 필요할 것으로 생각된다.

독일 프로그램에서 특이한 점은 ABO, Rh 뿐만 아니라 10여 개가 넘는 혈액형 군에 대한 유전형 검사에 대한 신빙도조사 프로그램을 운영하고 있다는 점이었다. 이는 몇 가지 상품화된 유전형 검사키트를 위한 프로그램으로 생각된다[7,8]. 일반적으로는 ABO/RhD 이외의 혈액형에 대한 검사는 필요하지 않지만 일부 만성적으로 적혈구 수혈이 예상되는 환자들에 대해 여러 혈액형 군의 혈액형을 미리 확인하여 이에 맞춘 적혈구 수혈을 시행함으로써 감각의 가능성을 미리 예방하는 전략을 취할 수 있다[9,10]. 대표적으로 이에 해당되는 질환은 지중해빈혈이나 겸상적혈구 빈혈같은 헤모글로빈병증이며, 해당 질환들의 치료 가이드라인에서 이러한 extended antigen matched transfusion을 권장하고 있다[11]. 국내에서는 이러한 질환들이 거의 없는 것으로 알려져 extended antigen matched transfusion에 대하여 관심이 없었으나 향후 국내에서도 인종의 다양성이 증대함에 따라 해당 질환 환자들이 늘어날 것으로 예상된다[12]. 또한 CD38, CD47 등을 목표로 하는 치료제 사용의 경우에도 미리 extended antigen typing을 이용한 수혈을 시도하는 움직임도 있다[13]. 따라서 선제적으로 이러한 extended antigen typing에 대한 관리 프로그램도 필요할 것으로 생각된다.

또한 독일에서 시행하고 있는 신빙도조사사업으로 과립구 유전형 및 항체검사가 있었다. 과립구 항체는 수혈 관련 급성폐손상(transfusion-related acute lung injury) 및 신생아동중면역호중구감소증(neonatal alloimmune neutropenia)의 주요 원인으로 알려져 있으나 아직 국내에서는 임상검사로써 사용되고 있지 않거나 보험급여로 등재되지 않은 항목도 다수 포함되어 있었다. 오히려 수혈부작용 원인조사를 위하여 환자가 아닌 공여자 혈액에서 항체검사를 시행하는 경우가 있으며 국내에서도 질병관리연구용역사업으로 과립구 항체검사가 막 시작되었다. 향후 과립구 유전형 검사까지 확대 시행될 예정으로, 해당 항목들이 국내 신빙도조사사업에 포함될 것인가에 대해서는 면밀한 검토가 필요할 것으로 생각된다.

수혈의학분야 신빙도조사물질은 전적으로 자가제조물질을 이용하고 있기 때문에 혈액형 아형 및 RhD 변이형 검체의 획득이 어려운 경우가 많았다는 점을 생각하면 신빙도조사사업 프로그램의 항목 확대는 제한적일 수밖에 없다. 혈액형 아형처럼 구하기 어려운 혈액의 경우 연중 모집하여 동결보관이 가능한 기관의 도움을 받아 동결보관하였다가 추후 정도관리사업에 활용하는 방법을 고려할 수 있을 것이다.

추가적인 의견으로 판정기준에 있어서 차이를 나타낸 점이 지

적되었다. 현재 국내 신빙도조사사업의 반정량검사의 평가기준은 최빈값 ± 1 grade로 규정되어 있고, 이에 따라 혈액형항원 항체역가검사도 같은 판정기준을 따르고 있다. 그러나 혈액형 항원 항체는 CAP에서 최빈값 ± 2 titer를 acceptable로 판정한다는 점에서 차이가 있었다. 이는 혈액형 항원에 대한 항체역가검사가 표준화가 되지 않고 검사실 간 차이가 크게 나타날 수 있다는 점을 감안해 결정된 판정기준 때문이라고 생각된다[14]. 역가검사의 특성을 감안해 geometric mean (GM) $\pm$ geometric standard deviation (GSD)을 사용한 simulation study 결과에 따르면 CAP에서 적용하고 있는 최빈값 ± 2 titer 기준은 GM ± 2 GSD와 유사한 수준의 분포를 보였다[15]. 국내 신빙도조사사업 정량평가의 기준이 평균 ± 3 SD임을 감안할 때에 현행 anti-A/B titer검사의 평가기준은 지나치게 좁은 것으로 생각되어, 향후 국내 신빙도조사사업 결과에 대해 GM을 활용한 방법과 같은 분석이 필요할 것이다.

요약하면, 본 연구는 수혈의학분야 신빙도조사사업 확대를 위한 기초자료 조사를 시행하였다. 국외의 신빙도조사사업에서 시행 중인 항목들과 비교하였을 때 국내 외부정도관리 프로그램의 수가 적었고, 국내 검사실의 다양한 요구에 부응할 필요가 있음을 확인하였다. 이를 바탕으로 2020년도 수혈의학분야 신빙도조사사업에 추가할 항목 중 antigen typing에 대한 시범사업이 우선적으로 선정되어 추진 중이며 해당 수혈의학 외부정도관리 프로그램 확장을 위한 시범사업은 2020년도 대한임상검사정도관리협회 학술연구과제로 선정되어 시행될 예정이다.

감사의 글

이 논문은 대한임상검사정도관리협회의 2019년 학술연구비 지원을 받아 시행한 결과를 바탕으로 작성되었다(과제번호: 2019-2). 적혈구 동결 보관에 도움을 준 세브란스병원 혈액은행 관계자 분들께 감사드립니다.

ORCID

John Jeongseok Yang

<https://orcid.org/0000-0002-7739-1009>

Jin Seok Kim

<https://orcid.org/0000-0003-0166-2084>

Yousun Chung

<https://orcid.org/0000-0002-5197-6340>

Hyungsuk Kim

<https://orcid.org/0000-0002-0574-9200>

Dae-Hyun Ko

<https://orcid.org/0000-0002-9781-0928>

Sang-Hyun Hwang

<https://orcid.org/0000-0003-3201-5728>

Heung-Bum Oh

<https://orcid.org/0000-0001-6728-4640>

REFERENCES

1. Lim YA, Cho HS. Annual report on the external quality assessment scheme for transfusion medicine in Korea (2017). *J Lab Med Qual Assur* 2018;40:9-20.
2. De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186:1840-8.
3. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. *Transfusion* 2015;55:2770.
4. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, Chapuy B, Laubach JP, Richardson PG, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55(6 Pt 2):1545-54.
5. Cho J, Nah H, Kim D, Lee E, Kim JS, Kim HO. A case of panagglutination on antibody identification in a multiple myeloma patient receiving daratumumab. *Korean J Blood Transfus* 2016;27:164-8.
6. Velliquette RW, Aeschlimann J, Kirkegaard J, Shakarian G, Lomas-Francis C, Westhoff CM. Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing. *Transfusion* 2019;59:730-7.
7. Bonet Bub C, Castilho L. ID CORE XT as a tool for molecular red blood cell typing. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:777-83.
8. Finning K, Bhandari R, Sellers F, Revelli N, Villa MA, Muniz-Diaz E, et al. Evaluation of red blood cell and platelet antigen genotyping platforms (ID CORE XT/ID HPA XT) in routine clinical practice. *Blood Transfus* 2016;14:160-7.
9. Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, Cole L, Hassell K, Murphy JR, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion* 2011;51:1732-9.
10. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Driscoll C, Pegelow CH, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001;41:1086-92.
11. Compennolle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion* 2018;58:1555-66.
12. Lee HJ, Shin KH, Kim H, Jeong S, Kong SG, Kim HH. A case of sickle cell anemia with a lack of high frequency red blood cell antigen. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:188-93.
13. Daniels G, Finning K, Lozano M, Hyland CA, Liew YW, Powley T, et al. Vox Sanguinis International Forum on application of fetal blood grouping. *Vox Sang* 2018;113:e26-35.
14. Bachegowda LS, Cheng YH, Long T, Shaz BH. Impact of uniform methods on interlaboratory antibody titration variability: antibody titration and uniform methods. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:131-8.
15. Yang JJ, Chung Y, Kim H, Ko DH, Hwang SH, Oh HB. Retrospection of anti-blood group antibody proficiency testing data using the geometric mean and standard deviation. *Am J Clin Pathol* 2020;153:530-6.