

Report of Korean Association of External Quality Assessment Service on the Accuracy-Based Lipid Proficiency Testing (2016-2018)

Jeong-Ho Kim¹,
Yonggeun Cho¹,
Sang-Guk Lee¹, and
Yeo-Min Yun²

¹Department of Laboratory
Medicine, Yonsei University
College of Medicine;

²Department of Laboratory
Medicine, Konkuk
University School of
Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author:

Jeong-Ho Kim
Department of Laboratory
Medicine, Severance Hospital,
Yonsei University College of
Medicine, 50-1 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 03722,
Korea

Tel: +82-2-2228-2448

Fax: +82-2-313-0956

E-mail: jeongho@yuhs.ac

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

The accuracy-based lipid (ABL) proficiency testing (PT) program was started in 2016 by the Korean External Quality Assessment Service to minimize the matrix effect. We analyzed 3 years of the program. We made or purchased six kinds of commutable frozen sera based on the Clinical and Laboratory Standards Institute 37A guideline and distributed it in two rounds per year from 2016 to 2018. We obtained reference values for levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), total glycerides, and triglycerides in each fresh frozen pool at the reference-measurement laboratories. We evaluated the average percent bias of the participating laboratories based on the National Cholesterol Education Program (NCEP) bias limit. The number of participating laboratories evaluating TC, HDL, LDL, total glycerides, and triglycerides increased from 164 to 223, 163 to 223, 158 to 214, 98 to 139, and 61 to 82, respectively. The average percent bias of all participating laboratories for TC, HDL, LDL, total glycerides, and triglycerides was +0.14%, -0.54%, +2.9%, -1.08%, and -1.32%, respectively. The average percent bias exceeded the NCEP bias limit only once or twice for TC, HDL, and total glycerides but frequently for LDL (eight out of 18 pools). The manufacturer-specific bias estimation report seemed useful for traceability. Although the average percent bias of participating laboratories for TC, HDL, LDL, total glycerides, and triglycerides was mostly within the bias limit provided by NCEP, cases of bias limit exceeding the NCEP bias limit occurred occasionally, especially for LDL during the 3 years of the ABL PT program in Korea, suggesting that ABL PT can be used to keep maintaining traceability.

(J Lab Med Qual Assur 2019;41:121-129)

Key Words: Laboratory proficiency testing, Accuracy-based proficiency testing, Cholesterol, High-density lipoprotein cholesterol, Low-density lipoprotein cholesterol, Triglycerides

서론

지질(脂質)검사는 이상지혈증의 진단, 심혈관질환의 위험도 예측 및 치료효과 추적에 사용되는 중요한 검사이다. 심혈관질환은 전 세계적으로 사망을 유발하는 중요한 원인들 중 하나이며, 정확한 검사실 검사결과는 심혈관질환의 진단 및 치료방침 결정에 필수적이다[1]. 미국에서 연구된 자료에 따르면, 미국 질병관리본부에서 진행한 지질검사 표준화 사업을 통해 매년 최소 3억3천8백만 달러에 해당하는 경제적 효과(총 콜레스테

롤 검사 표준화로 인한 총 콜레스테롤 관리 개선 기여도를 최소 0.5%로 가정하고, 이로 인한 기대수명 연장의 가치를 5만 불로 산정함)를 거두었다고 한다[2]. 따라서 지질검사의 정확도를 높이고자 하는 노력은 적은 비용으로도 국민 건강 향상에 큰 기여를 할 수 있다.

대한임상검사정도관리협회는 정확도기반지질검사에 대한 신빙도사업 프로그램(accuracy-based lipids proficiency testing program)을 2016년부터 시행하였다. 정확도기반지질검사 신빙도사업 프로그램은 기질효과(matrix effect)를 최소

화하고 외부정도관리물질의 교환성(commutability)을 유지하여 지질검사의 정확도 평가에 적합하다[3-5]. 미국 병리학회(College of American Pathologists)에서는 2008년부터 이미 정확도기반지질검사를 정확도 평가를 위한 외부정도관리 프로그램으로 시행하였다[6]. 임상검사실에서는 지질검사의 정확도를 유지하기 위해 측정소급성이 확보된 검사시스템(장비, 칼리브레이터, 시약의 조합)을 사용하고, 주기적으로 검사의 정확도를 검증할 수 있도록 정확도기반 외부정도관리에 참여할 필요가 있다. 크레아티닌 경우에 이미 지난 7년간의 정확도기반 외부정도관리의 사업을 통해 오차가 줄어들고 있음을 확인한 바 있다[7].

저자들은 대한임상검사정도관리협회에서 주관한 정확도기반지질검사 신빙도조사사업 자료(2016-2018)를 분석하여 국내 임상검사실과 주요 검사시스템의 지질검사 정확도 현황을 파악하고자 하였다.

재료 및 방법

기질 효과를 최소화하기 위해 Clinical Laboratory Standard Institute 37A 지침에 따라 1회당 3가지 농도의 교환성 냉동 혈청(commutable frozen serum, CFS)을 직접 만들거나 Solomon Park Research Laboratories (Burien, WA, USA)로부터 구매하여 사용하였다[8]. 이를 위해 세브란스병원 및 건국대학교병원 임상시험심사위원회의 검토 및 허락을 받았다(과제번호 4-2016-0328, 4-2017-0351, KUH1200060,

KUH1200066). 이 CFS를 가지고 총 콜레스테롤, 고밀도지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 저밀도지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 중성지방 등 정확도기반지질검사 신빙도조사에 사용했으며, 2016년부터 연 2회씩 3년간 평가하였다. 2016년 1회차, 2회차 및 2017년 1회차 정도관리물질은 건국대학교병원에서 제조하였고, 2017년 2회차는 세브란스병원에서, 2018년 1회차는 Solomon Park Research Laboratories에서 구매한 것을, 2018년 2회차는 분당서울대병원에서 제조한 것을 사용하였다. 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방 등의 참고값(reference value) 또는 목표값(target value)은 참고측정방법을 사용하는 참고측정검사실로서 Table 1과 같이 각 종목별로 국제적으로 인정받는 검사실에 의뢰하였다. 즉 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 경우에는 미국 질병관리본부에 본부를 둔 콜레스테롤 표준검사 네트워크검사실(Cholesterol Reference Measurement Laboratory Network, CRMLN)인 캐나다 CEQAL 또는 미국 Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories에 의뢰하여 미국 Centers for Disease Control and Prevention 표준검사법인 Abell Kendall법 및 베타정량법(beta-quantification법)으로 측정하였다[9]. 중성지방 및 유리글리세롤의 경우에는 일본의 사단법인 검사의학표준물질기구(Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards)와 CRMLN 인증을 받은 우리나라 질병관리본부 만성질환예방과 국가진단의학표준검사실(National Medical

Table 1. List of reference-measurement laboratories and acceptable limits of accuracy-based lipid assays

Test item	Reference measurement laboratories	Acceptable limits	NCEP performance criteria for inaccuracy [10]
Total cholesterol	CEQAL*, NWRL [†]	±9%	±3%
High-density lipoprotein cholesterol	CEQAL, NWRL	±13%	±5%
Low-density lipoprotein cholesterol	CEQAL, NWRL	±12%	±4%
Total glycerides	ReCCS [‡] , NMRL [§]	±15%	±5%
Free glycerol	ReCCS, HSA	±15%	±5%
Apolipoprotein A1	- [¶]	±15%	-
Apolipoprotein B	- [¶]	±15%	-
Lipoprotein (a)	- [¶]	±3 SD	-

Acceptable limits based on the NCEP performance criteria [10].

Abbreviations: NCEP, National Cholesterol Education Program; SD, standard deviation.

*CEQAL (Canada, <https://www.ceqal.com/>). [†]Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories (<https://endocrinology.uw.edu/research/institutes>). [‡]Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards (Japan, <http://www.reccs.or.jp/en/>). [§]National Medical Reference Laboratory (Korea, from the second round of 2017; <http://www.cdc.go.kr/CDC/eng/>). ^{||}Health Sciences Authority, Singapore.

[¶]Consensus (average of each test of all participants excluding outlier).

Reference Laboratory), 또는 싱가포르의 Health Sciences Authority 표준검사실에 의뢰하였다. 중성지방 중에 글리세롤 소거법(glycerol blanking)의 참고값은 총 글리세라이드(total glyceride)에서 유리 글리세롤을 뺀 값으로 하였고, 글리세롤 비소거법(glycerol non-blanking)의 참고값은 총 글리세라이드 값으로 하였다. 각 참가기관의 종목별 허용기준은 Table 1에 있는 대로 National Cholesterol Education Program (NCEP) 총 오차기준으로 평가하였다. Apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a) 종목은 아직 뚜렷한 참고측정방법 의뢰가 어려워서 참가기관들의 합의 평균(consensus mean)을 참고값으로 하였다. 또한 각 종목별 허용범위는 Table 1과 같이 정하였다[10]. 단, 합의 평균 및 표준편차 산정은 참가기관의 사분위간범위(interquartile range, IQR)의 1.5배를 초과하여 Q1보다 낮거나 IQR의 1.5배를 초과하여 Q3보다 높은 결과값을 벗어난 것을 이상점(outlier)으로 간주하여 제거한 후에 산정하였다.

결과

정확도기반지질검사에 참가하는 기관 수는 첫 해에 164기관으로 2016년도 일반화학검사 프로그램 총 콜레스테롤 참가기관 수 1,366개 기관의 12%에 불과하였으나 3년째인 2018년도에는 223기관이 참여하여 약 15%로 증가하였다[11,12]. 참가기관 수의 증가는 Table 2와 같았다. 3년간 NCEP 오차허용범위 기준으로 볼 때에 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 총 글리세라이드(글리세롤 비소거법)의 참가기관 평균오차는 1-2회만 NCEP 허용오차를 벗어난 데 비해 중성지방(글리세롤 소

거법), 특히 LDL 콜레스테롤은 더 여러 차례 NCEP 허용오차를 벗어났다(Tables 3, 4). 참가기관 중에 10개 이상의 기관이 사용한 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 총 글리세라이드, 중성지방 시약의 제조사별 오차의 3개년 동안의 추이는 Fig. 1부터 Fig. 5에 기술하였다. CAL-17-03 검체의 경우에 중성지방이 277 mg/dL로 높은 검체였는데, LDL 콜레스테롤의 오차기준을 넘어서는 기관이 많아 평가에서 제외하였다. Apolipoprotein A1, apolipoprotein B, 및 lipoprotein (a)의 경우에는 참고방법으로 참고값을 구하기 힘들어 합의 평균을 기초로 각 기관의 오차와 평균오차를 구하였고 3개년간의 그 추이는 Supplementary Figs. 1-4까지 기술하였다. 한편, 각 기관별로 Table 1에 기술한 오차허용범위 내에 들어가는 기관의 비율의 추이는 Fig. 6에 기술하였는데, 총 콜레스테롤 및 중성지방(글리세롤 비소거법)의 경우에는 허용범위 내에 대부분의 기관이 들었으나, HDL 콜레스테롤은 허용범위를 벗어나는 기관도 꽤 있었고, 특히 LDL 콜레스테롤의 경우에는 허용범위 이내의 값을 보인 기관이 약 90% 내외를 유지하다가 마지막 회차에 허용범위 내에 들어가는 기관이 98%로 높아졌다.

고찰

대한임상검사정도관리협회는 혈청의 기질효과(matrix effect)를 최소화하고 교환성(commutability)을 유지하기 위하여 2016년도부터 정확도기반지질검사 신빙도사업 프로그램을 시작하였다. 매년 참가기관이 증가하여 3차연도 참여기관은 1차연도 참여기관에 비해 13.6%-41.8% 증가하였다. 한

Table 2. Number of participating laboratories for accuracy-based lipids programs of the Korean Association of External Quality Assessment Service from 2016 to 2018

Variable	Year-round						Increase (%) [*]
	2016-1st	2016-2nd	2017-1st	2017-2nd	2018-1st	2018-2nd	
Total cholesterol	164	165	169	185	219	223	36.0
High-density lipoprotein cholesterol	163	164	168	184	219	223	36.8
Low-density lipoprotein cholesterol	158	159	164	178	210	214	35.4
Triglycerides [†]	159	163	167	184	217	221	39.0
Total glycerides (glycerol non-blanking)	98	101	108	118	134	139	41.8
Triglycerides (glycerol blanking)	61	62	59	66	83	82	34.4
Apolipoprotein A1	67	70	77	77	79	77	14.9
Apolipoprotein B	79	83	93	94	99	98	24.1
Lipoprotein (a)	59	59	65	65	68	67	13.6

^{*}Percent increase in the number of participating laboratories for each item from 2016 to 2018. [†]The number of participating laboratories for triglycerides, including total glycerides (glycerol non-blanking) and triglycerides (glycerol blanking).

Table 3. Average percent bias change of participants of the accuracy-based lipids external quality assurance program based on the Korea External Quality Assessment Scheme from 2016 to 2018 for total cholesterol, direct HDL cholesterol, and direct LDL cholesterol

Year-round	Pool	Total cholesterol			HDL cholesterol			LDL cholesterol		
		Target value	Average of all participants	Average bias (%)	Target value	Average of all participants	Average bias (%)	Target value	Average of all participants	Average bias (%)
2016-1st	CAL-16-01	189.1	189.6	0.26	49.6	48.9	-1.41	111.8	119.9	7.25
2016-1st	CAL-16-02	175.6	175.8	0.11	61.9	62.7	1.29	97.5	99.2	1.74
2016-1st	CAL-16-03	227	227.6	0.26	47	47.2	0.43	146.2	153.7	5.13
2016-2nd	CAL-16-04	212.5	213.9	0.66	58.9	59	0.17	134.9	137.6	2.00
2016-2nd	CAL-16-05	191.5	191.6	0.05	49	48.9	-0.20	121.1	123.5	1.98
2016-2nd	CAL-16-06	152.4	153	0.39	38.3	36.2	-5.48	85.2	92.4	8.45
2017-1st	CAL-17-01	185.3	186.2	0.49	70.7	70.4	-0.42	98.8	100.4	1.62
2017-1st	CAL-17-02	164.6	164.4	-0.12	55.3	55.8	0.90	88.5	92.7	4.75
2017-1st	CAL-17-03	178.6	184.5	3.30	43	42.8	-0.47	87.2	99.1	13.65
2017-2nd	CAL-17-04	184.3	185.3	0.54	50.7	49.2	-2.96	102.2	107.5	5.19
2017-2nd	CAL-17-05	211.6	213.2	0.76	52	51.6	-0.77	129.7	133.2	2.70
2017-2nd	CAL-17-06	229.3	230.6	0.57	43.2	43.2	0.00	147.1	154.6	5.10
2018-1st	CAL-18-01	61	60.4	-0.98	23	22.9	-0.43	32.5	30.4	-6.46
2018-1st	CAL-18-02	226	222.8	-1.42	54	53.4	-1.11	130	134.6	3.54
2018-1st	CAL-18-03	160	157.9	-1.31	42	42.7	1.67	99	97	-2.02
2018-2nd	CAL-18-04	140.8	139.8	-0.71	41.2	40.4	-1.94	83.1	83.1	0.00
2018-2nd	CAL-18-05	201.4	200.8	-0.30	56.2	55.7	-0.89	118.6	120.2	1.35
2018-2nd	CAL-18-06	241.2	240.9	-0.12	64.5	65.7	1.86	164.7	158.4	-3.83
Average				0.14			-0.54			2.90

NCEP inaccuracy performance criteria for total cholesterol, HDL cholesterol, and LDL cholesterol are $\pm 3\%$, $\pm 5\%$, and $\pm 4\%$, respectively [10]. Bold type signifies all cells which exceeded NCEP inaccuracy performance criteria for each test item.

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NCEP, National Cholesterol Education Program.

Table 4. Average percent bias change of participants of the accuracy-based lipids external quality assurance program based in Korea External Quality Assessment Scheme from 2016 to 2018 for total glycerides (glycerol non-blanking) and triglycerides (glycerol blanking) assay

Year-round	Pool	Total glycerides (glycerol non-blanking)			Triglycerides (glycerol blanking)		
		Target value	Average of all participants	Average bias (%)	Target value	Average of all participants	Average bias (%)
2016-1st	CAL-16-01	134.5	130.4	-3.05	127.6	127.4	-0.16
2016-1st	CAL-16-02	69	65	-5.80	61.7	57.9	-6.16
2016-1st	CAL-16-03	145.4	144.4	-0.69	139.1	141.6	1.80
2016-2nd	CAL-16-04	84.6	83.7	-1.06	72.6	70.4	-3.03
2016-2nd	CAL-16-05	100.1	97	-3.10	91.3	87.7	-3.94
2016-2nd	CAL-16-06	154.8	158.9	2.65	143.9	150.1	4.31
2017-1st	CAL-17-01	76.6	74.9	-2.22	67.3	63.7	-5.35
2017-1st	CAL-17-02	86.2	84.8	-1.62	76.9	74.8	-2.73
2017-1st	CAL-17-03	277.1	279.1	0.72	260.7	265.9	1.99
2017-2nd	CAL-17-04	180.9	182.2	0.72	174.5	177.7	1.83
2017-2nd	CAL-17-05	149.8	150.9	0.73	145.3	148.6	2.27
2017-2nd	CAL-17-06	178.9	181.5	1.45	172.9	177.7	2.78
2018-1st	CAL-18-01	35.05	34.4	-1.85	32.5	28.4	-12.62
2018-1st	CAL-18-02	178.81	178.5	-0.17	130	134.6	3.54
2018-1st	CAL-18-03	98.92	98.7	-0.22	99	97	-2.02
2018-2nd	CAL-18-04	92.9	91.7	-1.29	86.4	86	-0.46
2018-2nd	CAL-18-05	137.8	139.1	0.94	129.5	132.8	2.55
2018-2nd	CAL-18-06	63.6	60.1	-5.50	54.8	50.2	-8.39
Average				-1.08			-1.32

NCEP inaccuracy performance criteria for triglycerides was $\pm 5\%$ [10]. Bold type signifies all cells which exceeded NCEP inaccuracy performance criteria for each test item.

Abbreviation: NCEP, National Cholesterol Education Program.

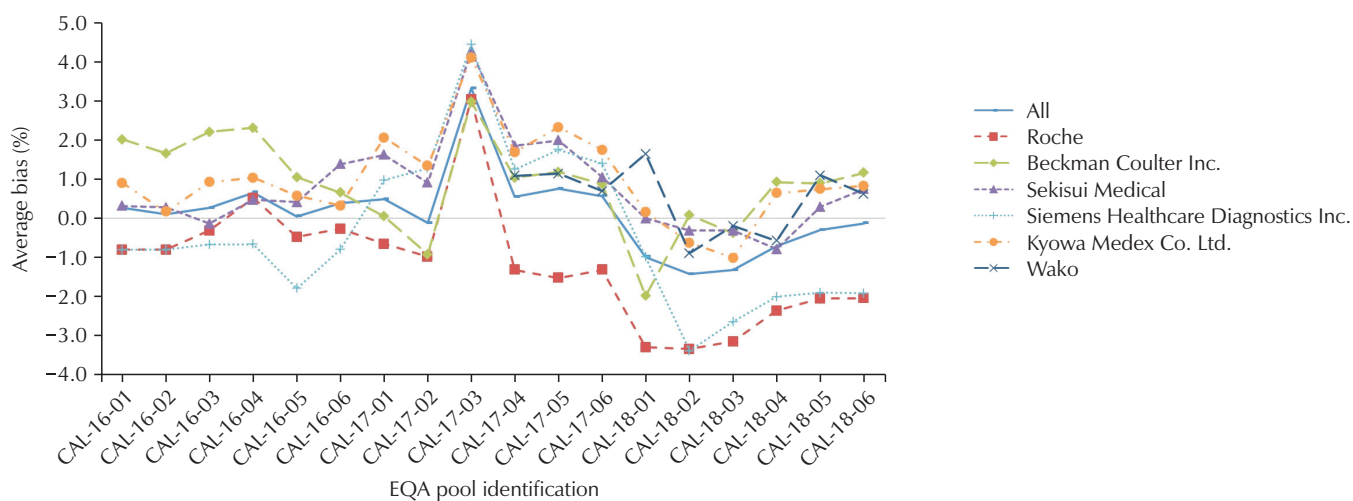


Fig. 1. Average percent bias change for total cholesterol of each manufacturer in the accuracy-based lipids EQA program (2016–2018). Abbreviation: EQA, external quality assessment. The instruments were from the following companies: Roche Diagnostics (Mannheim, Germany); Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA); Sekisui Medical Co. Ltd. (Tokyo, Japan); Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Erlangen, Germany); Kyowa Medex Co. Ltd. (Tokyo, Japan); and Fujifilm Wako Pure Chemical Corp. (Osaka, Japan).

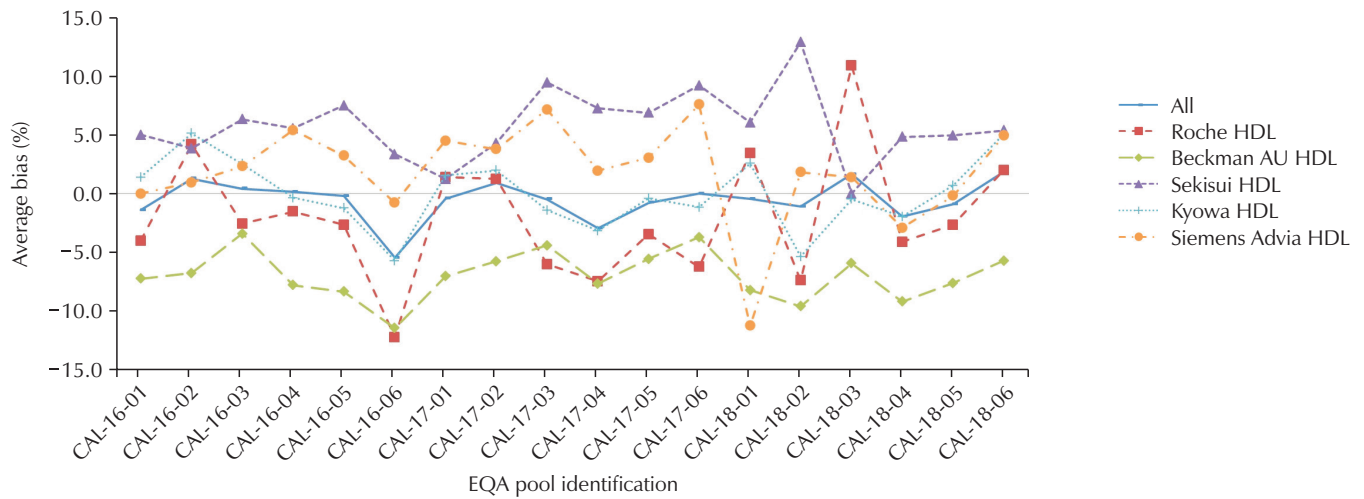


Fig. 2. Average percent bias change in the direct HDL cholesterol assay of each manufacturer in the accuracy-based lipid EQA program (2016–2018). Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; EQA, external quality assessment. The instruments were from the following companies: Roche Diagnostics (Mannheim, Germany); Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA); Sekisui Medical Co. Ltd. (Tokyo, Japan); Kyowa Medex Co. Ltd. (Tokyo, Japan); and Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Erlangen, Germany).

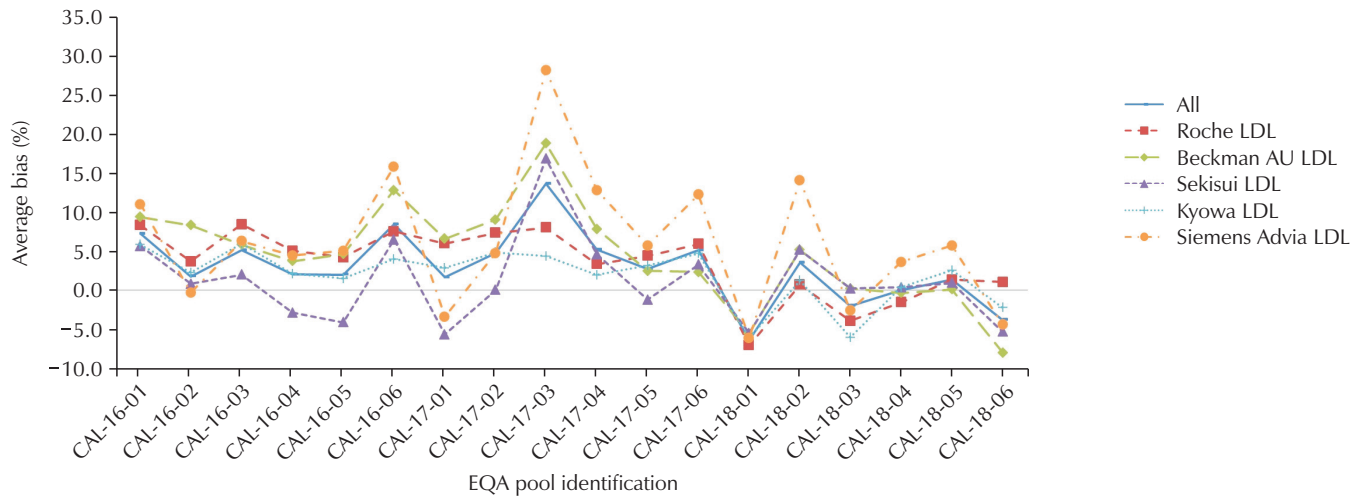


Fig. 3. Average percent bias change in the direct LDL cholesterol assay of each manufacturer in the accuracy-based lipid EQA program (2016–2018). We excluded the CAL-17-03 pool, as it may not be suitable for the evaluation of LDL cholesterol in the external quality assurance program. Abbreviations: LDL, low-density lipoprotein; EQA, external quality assessment. The instruments were from the following companies: Roche Diagnostics (Mannheim, Germany); Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA); Sekisui Medical Co. Ltd. (Tokyo, Japan); Kyowa Medex Co. Ltd. (Tokyo, Japan); and Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Erlangen, Germany).

편, 3차연도에는 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방(글리세롤 비소거법 및 글리세롤 소거법) 모두에서 참가기관들의 평균 %오차는 대부분 NCEP 검사별 수행 정확도 기준범위 내에 들어 왔으나, 3년간 연 2회 각 회 차마다 3가지 농도의 총 18개의 CFS 검체를 종합적으로 평가하였을 때, 총 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤은 각 1회,

LDL 콜레스테롤은 8회, 중성지방(글리세롤 비소거법)은 2회, 중성지방(글리세롤 소거법)은 4회에서 NCEP 허용기준을 벗어났다. 한편, 총 콜레스테롤의 경우에 제조사 간의 정확도에 약간의 차이가 있었는데 Roche사(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)의 경우에 1%~2%의 음성오차를 보이는데, 이는 시약 및 칼리브레이터 제조 시 참고방법을 isotope

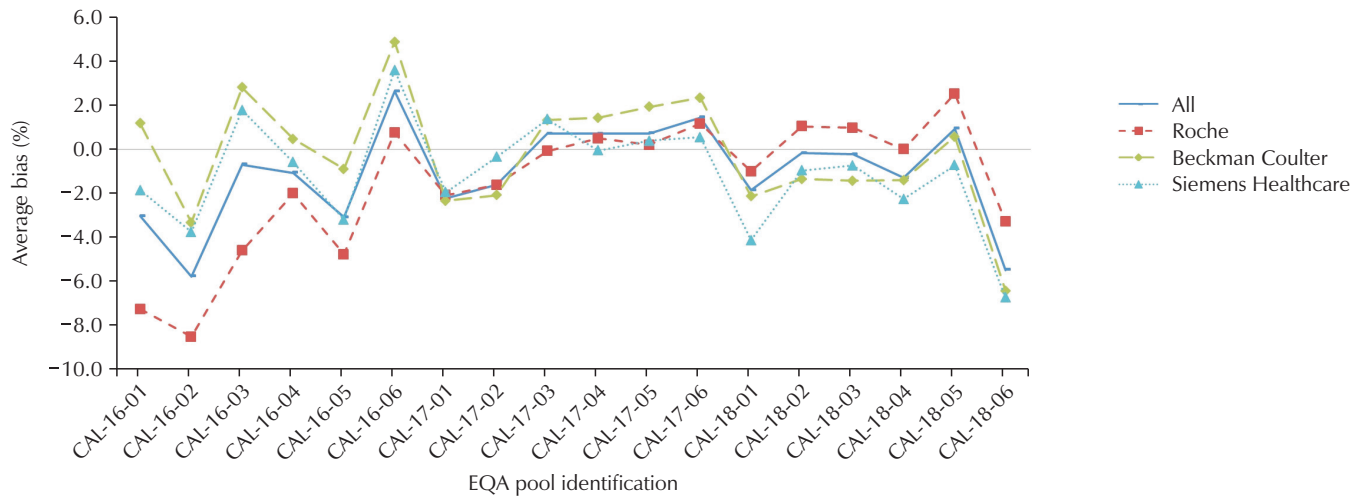


Fig. 4. Average percent bias change in the total glycerides (glycerol non-blanking) assay of each manufacturer in the accuracy-based lipids EQA program (2016–2018). Abbreviation: EQA, external quality assessment. The instruments were from the following companies: Roche Diagnostics (Mannheim, Germany); Beckman Coulter Inc. (Brea, CA, USA); and Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (Erlangen, Germany).

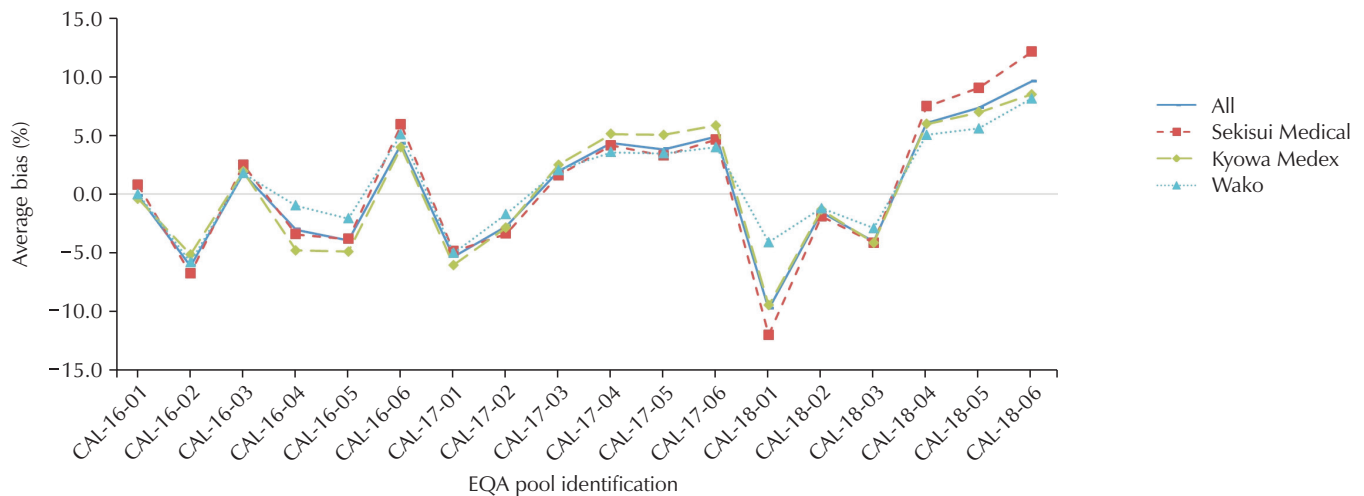


Fig. 5. Average percent bias change in the triglycerides (glycerol blanking) assay of each manufacturer in the accuracy-based lipids EQA program (2016–2018). Abbreviation: EQA, external quality assessment. The instruments were from the following companies: Sekisui Medical Co. Ltd. (Tokyo, Japan); Kyowa Medex Co. Ltd. (Tokyo, Japan); and Fujifilm Wako Pure Chemical Corp. (Osaka, Japan).

dilution gas chromatography-mass spectrometry (ID-GC-MS)법을 기준으로 하기 때문으로 보인다(Fig. 1). 대한임상검사정도관리협회 프로그램에서는 비록 ID-GC-MS법에 비해 비특이적인 양성오차를 보이지만, 미국, 일본 등지에서 많이 쓰이는 Abell Kendall법을 참고검사법으로 사용하였다. 아직 미국, 일본 등에서는 Abell Kendall법의 정확도 문제를 인지하고 있음에도 불구하고 과거부터 역학연구에서 많이 사용

되었던 Abell Kendall법을 참고방법으로 고수하고 있는 실정이다. HDL 콜레스테롤의 경우에 Sekisui사(Sekisui Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan)는 양성오차를, Beckman Coulter 사(Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA)는 음성오차를 보이는 경향이 있었다(Fig. 2). LDL 콜레스테롤의 경우에는 전체적으로 양성오차를 보이는 경향이 있었고 특히 Siemens 제품(Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Erlangen,

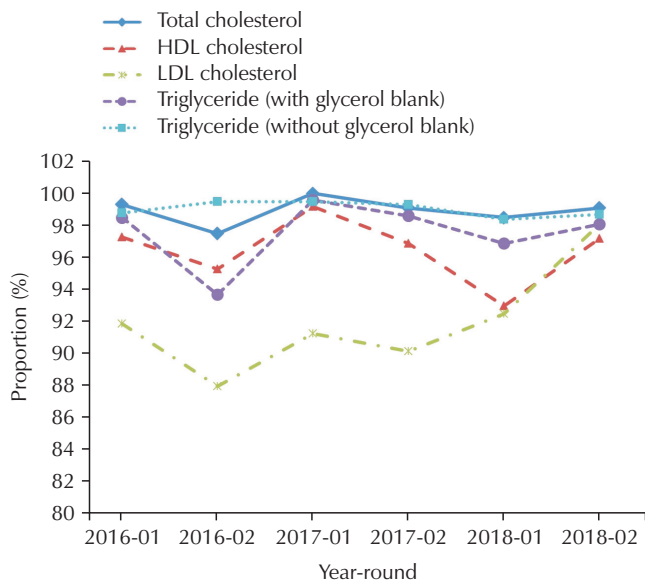


Fig. 6. Change in the proportion of participating laboratories with an acceptable performance in each test in the accuracy-based lipids proficiency testing from 2016 to 2018 in the Korean External Quality Assurance Scheme. We excluded the CAL-17-03 pool among three pools of the 2017-01 round, as it may not be suitable for the evaluation of LDL cholesterol performance in the external quality assurance program. Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

Germany)의 양성오차가 컸다(Fig. 3). 그러나 LDL 콜레스테롤의 경우에 냉동 혈청을 사용하는 경우에 정확도 평가에 문제가 있고 신선 혈청이나 혈장을 비교평가에 추천하기 때문에 결론을 내리기 힘든 항목이라 하겠다[13]. 특히 CAL-17-03 검체의 경우에 중성지방이 277 mg/dL로 높고 각 기관별 LDL 오차범위를 벗어난 기관이 매우 많이 발생하였기에, 외부정도관리물질로는 부적합하다고 판정하여 평가에 사용하지 않았다. 이 검체를 LDL 아형분석을 해 보니 초저밀도지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)이 22.2%이었고 VLDL 비율이 높을수록 LDL 콜레스테롤 직접법의 평균오차를 증가시키는 것으로 추정되었다. 그러나 VLDL은 오히려 LDL 콜레스테롤의 음성오차를 일으킨다는 문헌과는 서로 배치되는 결과로서, 측정에 사용되는 시약에 따라 간섭을 일으키는 기전이 달라질 수 있을 것으로 추정되며 추가연구가 필요할 것으로 생각되었다[14]. 중성지방의 경우에는 대부분 가수분해하여 글리세롤을 측정하는 방법이 많이 사용되고 있다. 그러나 혈액에는 유리 글리세롤이 약 5% 정도 소량 존재하며 경우에 따라 글리세롤을 약제로 사용하는 경우에는 그 양이 많을 수

있어 글리세롤 소거법(glycerol blanking)이 정확한 방법이라 할 수 있고 일본에서는 대부분의 임상검사실에서 이 방법을 사용하지만 전 세계적으로는 글리세롤 비소거법(glycerol non-blanking)을 더 많이 사용한다[15,16]. 우리나라에서는 글리세롤 소거법을 사용하는 기관이 참여기관 중에 35%-38% 정도를 차지하였다(Table 2). 이렇게 두 가지 방법이 사용된다 보니 전국적인 연구나 빅 데이터 연구에 혼동을 일으키는 문제가 있다. 또한 외부정도관리사업을 하는 입장에서 각 참여기관이 글리세롤 소거법을 쓰는지 비소거법을 쓰는지 명확한 확인이 필요하다. 그리고 본 프로그램과 같이 정확도기반지질검사의 경우에 총 글리세리드(total glycerides)뿐만 아니라 유리 글리세롤을 참고방법을 이용하여 별도로 측정해야 하는 문제가 발생한다[17-19]. 한편, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a)와 같은 아포단백은 현재 참고방법을 개발하는 단계이고 참고검사실 의뢰가 어려운 면이 있어 합의 평균을 기준으로 정확도를 평가하였다[20,21] (Supplementary Figs. 1-3).

결론적으로, 이 정확도기반지질검사는 기질효과를 최소화하여 교환성이 있는 냉동혈청을 사용하여 우리나라 임상검사실의 지질검사의 정확도를 평가하고 있으며, 제조사별로 통계를 내어 정확도 향상에 기여하고 있다고 생각한다.

감사의 글

저자들은 이 정확도기반지질검사 사업과 보고서 작성까지 많은 도움을 주신 충남대학교 의과대학 진단검사의학교실 권계철 교수님, 임진숙 교수님과 건국대학교병원 김하나 교수님, 그리고 질병관리본부 조찬익 선생님 등 여러분들께 감사를 드립니다.

REFERENCES

1. Da Silva PM, Duarte JS, von Hafe P, Gil V, de Oliveira JN, de Sousa G. Standardization of laboratory and lipid profile evaluation: a call for action with a special focus in 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines: full report. *Atheroscler Suppl* 2018;31:e1-e12.
2. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Young W. A cost-benefit analysis of lipid standardization in the United States. *Prev Chronic Dis* 2011;8:A136.
3. Klee GG, Killeen AA. College of American Pathologists 2003 fresh frozen serum proficiency testing studies. *Arch*

- Pathol Lab Med 2005;129:292-3.
4. Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. *Clin Chem* 2011;57:1670-80.
 5. Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:587-608.
 6. College of American Pathologists. 2008 ABL-B participant summary. http://webapps.cap.org/apps/docs/committees/chemistry/accuracy_based_lipid_survey.pdf (Accessed September 23, 2019).
 7. Jeong TD, Lee HA, Lee K, Yun YM. Accuracy-based proficiency testing of creatinine measurement: 7 years' experience in Korea. *J Lab Med Qual Assur* 2019;41:13-23.
 8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures; approved guideline: NCCLS document C37-A. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute, 1999.
 9. Centers for Disease Control and Prevention. Cholesterol reference method laboratory network (CRMLN): analytical services provided by CRMLN member laboratories. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/crmln/CRMLN_Analytical_Services_List-508.pdf (Accessed September 23, 2019).
 10. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Lab Med* 2008;39:481-90.
 11. Lee YW. Annual report on the external quality assessment scheme for general chemistry in Korea (2017). *J Lab Med Qual Assur* 2018;40:113-27.
 12. Lee YW, Jeon BR, Kim JG, Jun SH, Yun YM, Chun S, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for routine clinical chemistry in Korea (2016). *J Lab Med Qual Assur* 2017;39:61-75.
 13. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-86.
 14. Wagner AM, Zapico E, Bonet R, Perez A, Ordonez-Llanos J. The effect of VLDL particles on the accuracy of a direct LDL-cholesterol method in type 2 diabetic patients. *Clin Biochem* 2003;36:177-83.
 15. Nakamura M, Iso H, Kitamura A, Imano H, Noda H, Kiyama M, et al. Comparison between the triglycerides standardization of routine methods used in Japan and the chromotropic acid reference measurement procedure used by the CDC Lipid Standardization Programme. *Ann Clin Biochem* 2016;53:632-9.
 16. Cole TG. Glycerol blanking in triglyceride assays: is it necessary? *Clin Chem* 1990;36:1267-8.
 17. Li H, Dong J, Chen W, Wang S, Guo H, Man Y, et al. Measurement of serum total glycerides and free glycerol by high-performance liquid chromatography. *J Lipid Res* 2006;47:2089-96.
 18. Edwards SH, Stribling SL, Pyatt SD, Kimberly MM. Reference measurement procedure for total glycerides by isotope dilution GC-MS. *Clin Chem* 2012;58:768-76.
 19. Chen Y, Teo HL, Liu Q, Lee TK. Developing a reference measurement procedure for free glycerol in human serum by two-step gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Clin Biochem* 2015;48:897-903.
 20. Tate JR, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, Marcovina SM, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a): phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:949-58.
 21. Van den Broek I, Romijn FP, Nouta J, van der Laarse A, Drijfhout JW, Smit NP, et al. Automated multiplex LC-MS/MS assay for quantifying serum apolipoproteins A-I, B, C-I, C-II, C-III, and E with qualitative apolipoprotein E phenotyping. *Clin Chem* 2016;62:188-97.