

ANNUAL REPORTS ON EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT FOR CLINICAL LABORATORIES IN KOREA (2013)

임상검사와 정도관리

Journal of
LABORATORY / and
MEDICINE / QUALITY
ASSURANCE

Annual Report on the External Quality Assessment of Therapeutic Drug Monitoring and Testing for Drugs of Abuse in Korea (2013)

Tae-Dong Jeong¹,
Gum-Gyoung Gu¹, Sail
Chun¹, and Jeong-Ho
Kim², as Therapeutic
Drug Monitoring
Subcommittee, The
Korean Association of
Quality Assurance for
Clinical Laboratory

¹Department of Laboratory
Medicine, Asan Medical
Center, University of
Ulsan College of Medicine;

²Department of Laboratory
Medicine, Severance
Hospital, Yonsei University
College of Medicine, Seoul,
Korea

Corresponding author:

Sail Chun

Department of Laboratory
Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of
Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil,
Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-4513
Fax: +82-2-478-0884
E-mail: sailchun@amc.seoul.kr

pISSN: 1225-097X

eISSN: 2288-7261

We performed two trials on the external quality assessment for therapeutic drug monitoring (TDM) and testing for drugs of abuse (DOA) organized by the Therapeutic Drug Monitoring (TDM) subcommittee of the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories (KAQACL) in 2013. In each trial, two levels of control material for TDM, and positive and negative control material for DOA testing, were requested from candidate institutions. The number of participating laboratories was 106 and 105 for the first and second trials, respectively. The average number of drug items was 5.6 per institution. The most commonly tested substances were valproic acid, followed by digoxin, phenytoin, carbamazepine, and tacrolimus, in descending order. The mean inter-laboratory coefficients of variation for low- and high-level control materials were 9.3% and 6.7%, respectively. The most widely used TDM analysers were Architect i System (Abbott Diagnostics, USA), followed by Cobas Integra (Roche Diagnostics, Switzerland) and Cobas c501 analyser (Roche Diagnostics). The number of participating laboratories for DOA testing increased by 30% compared with that in 2012. We received 100% and 98.2% correct answers from the participating DOA laboratories in each trial, respectively. In the external quality assessment for TDM by the TDM subcommittee of KAQACL in 2013, the overall performance of TDM was similar to previous years and the inter-laboratory precision was improved compared with that in 2012. Continuous quality improvement for TDM testing is needed through participation in a proficiency-testing program.

(*J Lab Med Qual Assur* 2014;36:12-22)

Key Words : Quality assurance, Laboratory proficiency testing, Drug monitoring

서론

대한임상검사정도관리협회 약물검사분과위원회는 1995년 부터 혈중 치료적약물농도(therapeutic drug monitoring)검사에 대한 신빙도조사를 시작하였고, 2007년부터는 남용약물(drug of abuse)검사에 대한 신빙도조사를 실시하고 있다[1-4]. 저자들은 2013년 실시되었던 치료적약물농도검사 및 남용

약물검사의 신빙도조사결과를 분석하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 정도관리물질 및 대상기관

총 2회에 걸쳐 치료적약물농도검사 및 남용약물검사 신빙도조사를 실시하였다. 제1회차 신빙도조사대상 정도관리물질

은 2013년 6월 3일 발송하였다. Lyphocheck TDM Control (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) level 1 (13-01) 및 level 3 (13-02) 두 종류의 물질을 총 107개 참여기관에 발송하였고 Lyphocheck whole blood (WB) control (Bio-Rad Laboratories) level 1 (13-01 WB) 및 level 3 (13-02 WB) 두 종류 물질은 cyclosporine, tacrolimus, sirolimus 검사를 시행하는 총 63개 기관을 대상으로 발송하였다. 그리고 Liquicheck Qualitative Urine Toxicology Control (Bio-Rad Laboratories) negative (13-01 urine) 및 positive (13-02 urine) 두 종류 물질을 30개 기관에 발송하였다. 제2회차 정도관리물질 발송은 2013년 9월 24일에 시행하였다. Drug Control (Randox Laboratories, Northern Ireland, UK) level 1 (13-03) 및 level 2 (13-04) 두 종류의 물질을 총 107개 참여기관을 대상으로 발송하였고 Lyphocheck whole blood control (Bio-Rad Laboratories) level 1 (13-03 WB) 및 level 2 (13-04 WB) 두 종류의 물질을 cyclosporine, tacrolimus, sirolimus 검사를 시행하는 총 63개 기관을 대상으로 발송하였다. 그리고 Liquicheck Qualitative Urine Toxicology Control (Bio-Rad Laboratories) negative (13-03 urine) 및 positive (13-04 urine) 두 종류의 물질을 30개 기관에 발송하였다.

2. 신빙도조사 약물종목

2013년도 대한임상검사정도관리협회 약물검사분과에서 실시한 치료적약물농도검사 신빙도조사 약물종목은 acetaminophen, amikacin, amitriptyline, carbamazepine, digoxin, free phenytoin, free valproic acid, gentamicin, lithium, methotrexate, phenobarbital, phenytoin, salicylate, theophylline, tobramycin, valproic acid, vancomycin, cyclosporine, tacrolimus (FK-506), sirolimus 등 총 20항목으로 제1회와 제2회차 모두 동일한 약물을 대상으로 하였다. 남용약물검사 신빙도조사종목은 3,4-methylenedioxymethamphetamine, 9-COOH-11-nor- Δ^9 -THC, benzoylecgonine, d-amphetamine, d-methamphetamine, ethanol, lysergic acid diethylamide, methadone, methaqualone, free morphine, nordiazepam, nortriptyline, oxazepam, phencyclidine, propoxyphene, secobarbital 등 16항목으로 제1회와 제2회차 모두 동일한 약물을 대상으로 하였다.

3. 정도관리물질 제조방법

정도관리물질 제조는 제조사의 지침대로 시행하도록 하였다. 1회차에 발송된 치료적약물농도검사 정도관리물질 Lyphocheck TDM control (Bio-Rad Laboratories)은 검사

당일 Class-A 용적피펫(volumetric pipet)을 사용하여 탈이온수 5.0 mL를 넣어 용해시켜 실온에 15분간 세워 둔 후 검사 전 혼합하여 사용하도록 하였다. 2회차에 발송된 Drug Control (Randox Laboratories)은 검사 당일 Class-A 용적피펫을 사용하여 탈이온수 5.0 mL를 넣어 용해시켜 실온에 30분간 세워 둔 후 검사 전 혼합하여 사용하도록 하였다. Lyphocheck whole blood control (Bio-Rad Laboratories)은 검사 당일 Class-A 용적피펫을 사용하여 탈이온수 2.0 mL를 넣어 용해시켜 실온에 20분간 세워 둔 후 검사 전 혼합하여 사용하도록 하였다. 남용약물검사물질은 액상으로 전처리 없이 검사하도록 하였다.

4. 수탁기관 인정기준

본 분과위원회에서 정한 치료약물농도검사의 수탁기관 인정기준은 다음과 같았다. 첫째, 특정 회차에서 약물종목 중 'unacceptable'인 약물종목이 2건 이하이어야 한다. 단 장비별 peer group이 5기관 이하일 경우 'unacceptable'인 약물종목이 3건 이하이어야 한다. 둘째, 참여한 약물종목 중 해당 약물종목이 2회 연속으로 모든 정도관리물질결과(연속된 4개 검사)가 'unacceptable'인 종목이 없어야 한다. 단 장비별 peer group이 5기관 이하일 경우 해당 약물종목이 3회 연속으로 모든 정도관리물질결과(연속된 6개 검사)가 'unacceptable'인 종목이 없어야 한다. 'Unacceptable'의 기준은 약물검사분과 'acceptable' 판정 허용범위기준을 벗어난 경우를 말한다. 약물종목별 허용기준은 다음과 같다. Acetaminophen, amikacin, amitriptyline, carbamazepine, cyclosporine, free phenytoin, free valproic acid, methotrexate, salicylate, sirolimus, tacrolimus (FK-506), vancomycin 등의 허용기준은 $\pm 3SD$ 또는 $\pm 10\%$ 이고, gentamicin, phenobarbital, phenytoin, theophylline, tobramycin, valproic acid 등의 약물 허용기준은 $\pm 25\%$ 이다. Digoxin은 $\pm 20\%$ 또는 0.2 ng/mL이고 lithium은 $\pm 20\%$ 또는 0.3 mmol/L이다.

5. 결과분석 및 통계

약물농도의 보고단위 및 소수점 유효숫자를 약물검사분과위원회에서 제시한 것으로 하지 않고 임의대로 한 기관에 대해서는 본 위원회 제시 안을 참고하여 일괄 환산 처리하였다. 또한 검사장비코드를 기록하지 않은 기관은 2012년과 동일 코드로 처리하였으며 통계분석은 각 검사종목별로 장비의 차이를 고려하지 않은 전체 통계와 각 장비별(peer group)로 평균, 표준편차, 표준편차지수(standard deviation index) 값을 내되, 표준편차지수 값이 +3.0 또는 -3.0을 벗어나는 기관의 결과 값

은 제외하고 다시 평균, 표준편차, 및 표준편차지수 값을 계산하였다. 단, 참여기관이 단일기관인 경우 통계에서 제외하였다. 또한 각 군별로 변이계수(coefficient of variation), 최댓값 및 최솟값을 산출하였다. 결과분석 및 통계처리는 Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA, USA) 프로그램과 Microsoft Access 2010 (Microsoft) 프로그램을 사용하였다.

결과

1. 신빙도조사 참여기관 및 검사종목

1회차는 107기관 중 106기관이 회신하여 회신율 99.1%, 2회차는 107기관 중 105기관이 회신을 하여 회신율 98.1%였다. 기관당 평균 검사종목 수는 5.6종목이었다. 가장 많은 기

관에서 회신한 약물농도검사종목은 valproic acid 86.4%, digoxin 70.6%, phenytoin 55.1%, carbamazepine 50.9% 등 4종목으로서 50.0% 이상의 기관에서 응답하였다. 다음으로 tacrolimus 49.5%, vancomycin 48.1%, theophylline 47.7%, cyclosporine 43.9% 순이었고, 10% 미만의 회신을 보인 종목은 sirolimus, amikacin, acetaminophen, gentamicin, salicylate, tobramycin, free phenytoin, free valproic acid 등의 종목이었다. Amitriptyline과 pirimidon 두 약물의 응답률은 1회차, 2회차 모두 0%였다(Table 1).

2. 검사장비 이용현황

치료약물농도감시 검사장비는 Architect i System (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)의 사용률이 37.4%로 가

Table 1. Response rate of the 2013 therapeutic drug monitoring proficiency testing by the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories, including the previous three years

Test substances	Year								Response rate	
	2010		2011		2012		2013		2013	2010-2012
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd		
Acetaminophen	7	7	7	7	7	7	7	6	6.1	6.5
Amikacin	12	12	10	10	9	8	8	7	7.0	9.4
Amitriptyline	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Carbamazepine	67	65	60	59	58	55	55	54	50.9	56.0
Cyclosporine	45	46	46	47	46	47	47	47	43.9	42.6
Digoxin	83	83	80	80	78	77	76	75	70.6	74.0
Ethosuximide	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.3
Free phenytoin	3	4	3	2	2	2	2	2	1.9	2.5
Free valproic acid	1	2	1	1	1	1	2	1	1.4	1.1
Gentamicin	8	7	7	7	7	7	6	5	5.1	6.6
Lithium	31	31	32	31	33	32	33	33	30.8	29.2
Methotrexate	18	17	17	17	17	17	18	18	16.8	15.8
Phenobarbital	49	48	46	46	45	43	43	41	39.3	42.6
Phenytoin	68	65	63	63	62	60	59	59	55.1	58.6
Primidone	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.3
Salicylate	5	5	5	5	6	6	5	5	4.7	4.9
Sirolimus	-	-	8	8	9	9	9	9	8.4	7.8
Tacrolimus	45	47	46	46	51	53	53	53	49.5	44.3
Theophylline	64	64	60	59	56	51	52	50	47.7	54.5
Tobramycin	6	6	6	6	5	5	5	4	4.2	5.2
Valproic acid	91	91	92	92	91	92	93	92	86.4	84.5
Vancomycin	44	45	46	47	48	49	52	51	48.1	42.9
Total N of institutions	110	110	108	108	107	107	106	105	26.3	26.8

Values are presented as %.

장 높았고, 그 다음으로 Cobas Integra (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), Cobas c501 (Roche Diagnostics) 순이었다(Table 2). 리튬(lithium)검사의 경우 검사방법이나 장비의 사용에 있어서 전체 리튬 검사기관의 78.1%인 25기관에서 이온선택전극(ion selective electrode)법이 이용되고 있었고, 건식 슬라이드(dry slide)법을 사용하는 기관은 15.6%인 5기관, 6.3%인 2기관에서는 원자흡광광도계(atomic absorption

spectrometer)법을 사용하였다.

3. 치료적약물농도검사

치료적약물농도검사의 검사실 간 평균 변이계수는 저농도 9.3%였고 고농도 6.7%였다(Table 3). 약물 종류별 신빙도조사결과는 장비를 고려하지 않은 전체 참가기관의 평균, 표준편차 및 변이계수와 장비를 고려한 평균, 표준편차 및 변이계수

Table 2. Distribution of the instruments used for therapeutic drug monitoring for the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories proficiency testing during 2013

Name of instrument	Year			
	2010	2011	2012	2013
Abbott Architect i System	14.5	21.1	33.2	37.4
Roche Cobas Integra	16.9	17.6	19.5	19.9
Roche Cobas c501 (Cobas 6000)	6.5	6.9	6.0	6.5
Roche/Hitachi Systems	5.1	5.7	5.8	5.7
Abbott AxSym	25.4	19.5	8.2	5.5
Siemens Diagnostics Advia Centaur	2.0	1.8	2.6	3.9
Siemens Diagnostics Viva-E	5.5	5.2	3.2	3.4
Siemens Diagnostics Dimension	4.0	3.5	4.0	2.7
Beckman UniCel DxC Synchron	2.3	2.4	2.4	2.3
Abbott TDx/TDxFLx	7.0	3.3	2.3	2.3
Toshiba chemistry analyzer	2.8	2.5	2.1	1.8
Waters LC/MS/MS	0.5	1.6	1.1	1.2
AVL Scientific	-	0.6	0.8	1.0
Beckman Synchron LX Systems	1.8	1.7	1.8	0.9
Nova CRT/Nucleus	-	0.9	0.8	0.9
Roche Cobas e601/E170	1.0	0.9	0.8	0.9
Abbott Architect c system/Aeroset	1.8	0.6	0.5	0.7
Vitros 5,1 FS Chemistry System	0.2	0.9	0.8	0.6
Agilent technologies	0.2	0.0	0.5	0.5
Siemens Diagnostics Vista	-	-	0.4	0.5
Radioimmunoassay	0.3	0.0	0.3	0.3
Nova	-	0.2	0.2	0.2
Siemens Diagnostics Advia Centaur CP	0.1	0.1	0.2	0.2
Konelab	-	-	0.3	0.2
Roche 9100 Series (ISE Mode)	-	0.1	0.5	0.2
Varian (AAS)	-	0.2	0.2	0.2
Vitros DT60 II Chemistry System	-	0.2	0.2	0.1
BioMerieux VIDAS	1.0	1.0	1.1	0.1
Other methods	0.3	0.5	0.3	0.1
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

Values are presented as %.

Table 3. Mean inter-laboratory CV for each substance using low- and high-level control materials during the last 5 years

Substance	Inter-laboratory CV for low-level control materials						Inter-laboratory CV for high-level control materials					
	N of labs	Average 2008 to 2012	2012 (1st)	2012 (2nd)	2013 (1st)	2013 (2nd)	N of labs	Average 2008 to 2012	2012 (1st)	2012 (2nd)	2013 (1st)	2013 (2nd)
Acetaminophen	7	26.3	30.8	8.2	3.8	3.0	7	4.7	3.1	4.0	2.4	2.3
Amikacin	8	8.0	10.2	4.8	5.2	13.0	8	6.8	5.1	8.1	6.3	5.4
Amitriptyline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepine	55	6.9	6.1	7.4	6.6	5.6	55	6.9	7.3	7.4	6.2	6.8
Cyclosporine	47	11.4	11.1	13.6	11.9	10.5	47	9.5	10.1	10.4	9.9	9.5
Digoxin	76	16.3	13.6	15.4	15.4	25.2	77	8.8	9.8	7.3	9.1	10.8
Free phenytoin	2	11.7	10.1	0.8	9.5	4.9	2	20.7	24.2	15.5	12.9	7.1
Free valproic acid	1	-	-	-	-	-	1	18.2	-	-	-	-
Gentamicin	6	6.7	6.1	7.9	4.7	4.0	7	8.1	6.2	8.2	7.2	10.2
Lithium	33	15.2	11.7	11.4	10.4	18.1	32	13.6	10.6	12.2	10.3	6.7
Methotrexate	18	7.5	3.9	8.7	4.3	4.1	17	6.9	6.3	4.3	2.9	5.3
Phenobarbital	43	6.8	6.7	6.3	6.9	7.2	43	7.4	6.7	6.9	6.7	5.5
Phenytoin	59	6.1	5.4	5.0	7.2	5.4	60	5.0	4.6	4.6	7.5	6.4
Primidone	-	-	-	-	-	-	-	7.0	-	-	-	-
Salicylate	5	8.4	10.7	9.5	5.9	6.7	6	2.5	2.2	2.0	1.1	0.5
Sirolimus	9	13.2	10.7	4.4	13.6	12.0	9	13.2	13.5	13.0	8.8	7.9
Tacrolimus	53	18.3	9.2	19.1	9.1	7.4	53	9.3	9.1	7.8	7.3	7.3
Theophylline	52	5.9	5.0	5.0	4.4	4.6	51	5.3	5.2	5.9	4.9	4.9
Tobramycin	5	20.3	26.5	20.4	39.5	11.6	5	15.3	15.1	13.4	16.1	2.3
Valproic acid	93	7.5	8.4	8.4	7.9	6.3	92	5.8	6.0	5.0	4.8	3.5
Vancomycin	52	7.1	8.5	6.9	6.4	11.7	49	8.6	7.8	9.4	7.6	8.3
Total mean CV		11.3	10.8	9.1	9.6	9.0		9.2	8.5	8.1	7.3	6.1

Abbreviation: labs, laboratories.

Values are presented as %.

를 구분하여 요약하였다(Tables 4–7). 2013년 시행된 치료적 약물농도검사 신빙도조사에 참여한 모든 기관은 수탁기관 인정기준을 만족하였다.

4. 남용약물검사

남용약물검사 신빙성조사에 참여한 기관 수는 1차 25기관, 2차 26기관이었다. 13-01 (urine), 13-02 (urine), 13-03 (urine) 검체는 모든 기관에서 정답을 보고하였다. 13-04 (urine) 검체는 d-methamphetamine 두 기관, free morphine과 lysergic acid diethylamide은 각각 1개의 기관에서 오답을 보고하였다(Table 8). 남용약물검사의 신빙도조사 결과 모든 기관이 수탁기관 인정기준을 만족하였다.

고찰

대한임상정도관리협회 약물검사분과위원회의 치료적약물 농도검사 신빙도조사사업 참여기관 수는 사업이 시작된 이후 2007년까지 꾸준히 증가하다가 이후 유사한 수준을 보였다. 2013년 참가기관 수는 1회차에 106기관, 2회차에 105기관으로 2012년에 107기관에 비해 1–2기관 감소하였다. 2013년 평균 회신율은 98.6%로 2012년 100%에 비해 1.4% 감소하였다. 기관당 평균 검사종목 수는 5.6종목으로 2008–2012년 최근 5개년간 평균 5.7종목과 유사하였다. 최근 5년간 가장 많은 기관에서 회신한 약물종목은 valproic acid였다. 대체적으로 각 기관에서 회신한 약물종목은 예년과 유사한 수준이었다. Cyclosporine, vancomycin, tacrolimus 등 약물들의 응답률은 최근 3년(2010–2012) 간 평균 응답률에 비해 증가

Table 4. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of acetaminophen, amikacin, carbamazepine, and digoxin during 2013

Test substances	Method	13-01				13-02				13-03				13-04			
		N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	
Acetaminophen	All methods (Cobas Integra)	7	9.86±0.38	3.83	7	111±2.63	2.36	6	24.8±0.75	3.03	6	201±4.71	2.34	6	201±4.71	2.34	
Amikacin	All methods	8	4.8±0.25	5.22	8	26.7±1.69	6.34	7	3.59±0.47	13	7	26.7±1.44	5.38	7	26.7±1.44	5.38	
	Cobas Integra	4	4.8±0.22	4.5	4	25.4±0.61	2.38	4	3.8±0.36	9.37	4	26.3±0.64	2.43	4	26.3±0.64	2.43	
Carbamazepine	All methods	55	3.08±0.2	6.59	55	14.9±0.92	6.16	54	2.89±0.16	5.6	54	15.8±1.07	6.81	54	15.8±1.07	6.81	
	Architect i	13	3.25±0.11	3.23	13	15.3±0.64	4.22	14	2.79±0.06	2.2	14	14.9±0.31	2.07	14	14.9±0.31	2.07	
	Cobas Integra	13	2.91±0.1	3.28	13	14.7±0.95	6.42	13	2.92±0.11	3.74	13	17±0.66	3.86	13	17±0.66	3.86	
	Abbott AxSym	7	3.1±0.27	8.74	7	14.8±1.16	7.88	6	2.88±0.16	5.56	6	15.1±0.42	2.81	6	15.1±0.42	2.81	
	Cobas 6000	6	2.98±0.1	3.3	6	14.9±0.78	5.23	6	2.88±0.2	7.08	6	15.7±0.81	5.2	6	15.7±0.81	5.2	
	Hitachi	6	2.65±1.3	49.2	6	13.6±2.47	18.1	6	3±0.27	8.94	6	15.7±0.67	4.26	6	15.7±0.67	4.26	
	Centauro	3	3.13±0.15	4.88	3	16.3±1.06	6.49	3	3±0.2	6.67	3	16.6±1.36	8.16	3	16.6±1.36	8.16	
	DxC Synchron	2	2.7±0.14	5.24	2	13.7±0.99	7.23	2	2.9±0.57	19.5	2	14.7±0.42	2.89	2	14.7±0.42	2.89	
	VIVA-E	2	3.15±0.21	6.73	2	14.8±0.57	3.82	2	3.15±0.07	2.24	2	16.5±2.33	14.2	2	16.5±2.33	14.2	
	Toshiba	2	3.15±0.21	6.73	2	14.9±0.64	4.29	2	3.05±0.07	2.32	2	15.9±0.21	1.34	2	15.9±0.21	1.34	
Digoxin	All methods	76	0.67±0.1	15.4	76	2.64±0.24	9.13	75	0.42±0.11	25.2	75	2.97±0.32	10.8	75	2.97±0.32	10.8	
	Architect i	25	0.6±0.03	4.91	25	2.53±0.07	2.73	26	0.32±0.04	11.7	26	2.76±0.06	2.33	26	2.76±0.06	2.33	
	Cobas Integra	14	0.71±0.09	13.3	14	2.55±0.16	6.3	14	0.45±0.08	16.9	14	2.89±0.17	6.06	14	2.89±0.17	6.06	
	Centauro	7	0.77±0.1	12.3	7	2.93±0.2	6.75	7	0.49±0.07	14.2	7	3.26±0.27	8.29	7	3.26±0.27	8.29	
	Cobas 6000	6	0.67±0.05	7.75	6	2.48±0.08	3.03	6	0.45±0.05	12.2	6	2.77±0.15	5.44	6	2.77±0.15	5.44	
	Abbott AxSym	5	0.68±0.11	16.1	5	2.76±0.38	13.7	6	0.48±0.04	8.33	6	3.67±0.11	2.92	6	3.67±0.11	2.92	
	Modular E-170	5	0.7±0.07	10.1	5	3.16±0.15	4.8	4	0.5±0.14	28.3	4	2.85±0.26	9.28	4	2.85±0.26	9.28	
	Hitachi	4	0.7±0.16	23.3	4	2.53±0.26	10.4	3	0.63±0.15	24.1	3	3.27±0.42	12.7	3	3.27±0.42	12.7	
	DxC Synchron	2	0.65±0.07	10.9	2	2.55±0.07	2.77	2	0.6±0.14	23.6	2	3.05±0.07	2.32	2	3.05±0.07	2.32	
	VIVA-E	2	0.5±0.14	28.3	2	2.6±0.14	5.44	2	0.45±0.07	15.7	2	3.15±0.21	6.73	2	3.15±0.21	6.73	

Abbreviation: labs, laboratories.

Table 5. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of free phenytoin, gentamicin, lithium, methotrexate, phenobarbital, and phenytoin during 2013

Test substances	Method	13-01			13-02			13-03			13-04		
		N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)
Free phenytoin	All methods (Cobas Integra)	2	0.89±0.08	9.53	2	4.11±0.53	12.9	2	0.58±0.03	4.88	2	4.66±0.33	7.12
Gentamicin	All methods	6	2.95±0.14	4.67	6	7.98±0.58	7.24	5	2.24±0.09	3.99	5	8.04±0.82	10.2
	Architect i	3	2.83±0.06	2.04	3	8.13±0.21	2.56	3	2.2±0.1	4.55	3	8.4±0.92	10.9
	Cobas Integra	2	3.1±0	0.02	2	7.35±0.21	2.89	2	2.3±0	0.03	2	7.5±0.14	1.89
Lithium	All methods	33	0.51±0.05	10.4	33	2.16±0.22	10.3	33	0.48±0.09	18.1	33	1.74±0.12	6.68
	AVL Scientific	6	0.56±0.11	19.8	6	2.28±0.23	10	6	0.49±0.06	11.7	6	1.75±0.07	3.92
	Nova CRT	5	0.49±0.04	7.92	5	2.46±0.1	4	6	0.41±0.04	9.14	6	1.76±0.09	5.21
	Cobas Integra	4	0.5±0	0.99	4	2.05±0.1	4.91	4	0.46±0.02	5.41	4	1.68±0.06	3.52
	Vitros 5.1 FS	4	0.58±0.07	12.4	4	2.21±0.19	8.58	2	0.7±0	0.01	2	2.15±0.07	3.29
	Roche 9100 series	3	0.53±0.02	4.38	3	2.22±0.12	5.38	3	0.47±0.04	9.27	3	1.79±0.12	6.7
	Cobas 6000	2	0.48±0.02	4.37	2	1.89±0.01	0.37	2	0.53±0.1	18.7	2	1.74±0.08	4.88
Methotrexate	All methods	18	0.39±0.02	4.26	18	8.77±0.26	2.93	18	0.32±0.01	4.06	18	7.37±0.39	5.28
	Abbott TDX	14	0.39±0.01	3.73	14	8.89±0.43	4.79	14	0.32±0.01	4.29	14	7.25±0.18	2.5
	Cobas Integra	2	0.38±0.02	5.66	2	8.44±0.23	2.77	2	0.33±0.01	4.29	2	7.28±0.04	0.58
Phenobarbital	All methods	43	9.33±0.64	6.88	43	50.5±3.39	6.71	41	8.13±0.59	7.19	41	48.5±2.68	5.52
	Architect i	16	9.69±0.53	5.47	16	51.8±2.09	4.03	16	8.38±0.27	3.27	16	49.7±1.03	2.07
	Cobas Integra	9	9.16±0.21	2.26	9	49.5±1.75	3.53	9	7.97±0.14	1.78	9	48±1.76	3.66
	Cobas 6000	5	8.86±0.27	3.05	5	50.2±1.73	3.44	5	8.02±0.76	9.47	5	48.8±2.77	5.67
	Abbott AxSym	4	9.13±0.36	3.94	4	47.3±6.05	12.8	3	8.13±0.15	1.88	3	45.1±4.73	10.5
	Hitachi	3	9.33±1.6	17.2	3	53.6±5.52	10.3	3	8.53±1.27	14.8	3	52±6.87	13.2
	DxC Synchron	2	9.05±0.49	5.47	2	45±0.99	2.2	2	7.25±0.64	8.78	2	43±0.35	0.82
Phenytoin	All methods	59	6.8±0.49	7.19	59	23.3±1.74	7.47	59	4.44±0.24	5.43	59	22.5±1.43	6.37
	Architect i	22	7±0.21	3.06	22	23.5±0.62	2.66	23	4.54±0.1	2.31	23	22.6±0.52	2.29
	Cobas Integra	14	6.6±60.39	5.81	14	23.2±1.82	7.83	14	4.21±0.13	3.16	14	21.8±0.91	4.16
	Hitachi	5	7.08±0.08	1.18	5	22.4±0.87	3.87	5	4.48±0.11	2.45	5	23.3±4.14	17.8
	Abbott AxSym	5	6.38±0.29	4.62	5	23±1.29	5.62	4	4.53±0.26	5.81	4	21.2±0.7	3.3
	Cobas 6000	4	5.88±0.54	9.26	4	21.3±1.43	6.72	4	4.38±0.15	3.43	4	22.8±1.38	6.07
	Centauro	3	7.93±0.7	8.85	3	30.2±2.34	7.76	3	5.23±0.35	6.71	3	28.4±3.3	11.6
	DxC Synchron	2	6.45±0.07	1.1	2	20.8±0.78	3.75	2	4.3±0.14	3.29	2	22.5±1.41	6.29
	VIVA-E	2	6.75±0.78	11.5	2	25.1±0.28	1.13	2	4.25±0.21	4.99	2	23.1±1.91	8.28

Abbreviation: labs, laboratories.

Table 6. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of salicylate, theophylline, tobramycin, valproic acid, and vancomycin during 2013

Test substances	Method	13-01				13-02				13-03				13-04			
		N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	
Salicylate	All methods (Cobas Integra)	5	5.96±0.35	5.88	5	42.7±0.47	1.1	5	3.44±0.23	6.69	5	37.2±0.18	0.48				
Theophylline	All methods	52	4.74±0.21	4.43	52	29.3±1.42	4.85	50	5.19±0.24	4.56	50	30.1±1.48	4.93				
	Architect i	21	4.69±0.21	4.39	21	28.9±1.47	5.09	22	5.17±0.14	2.68	22	29.5±1.04	3.52				
	Cobas Integra	11	5±0.29	5.87	11	30±1.22	4.08	11	5.38±0.13	2.47	11	31±0.63	2.04				
	Cobas 6000	4	4.72±0.13	2.66	4	29.5±0.66	2.24	4	5.32±0.19	3.55	4	30.4±0.05	0.16				
	Hitachi	4	4.75±0.31	6.55	4	29.6±0.57	1.93	4	5.1±0.26	5.06	4	30.2±0.96	3.18				
	Architect c	2	4.85±0.21	4.37	2	27.3±0.49	1.82	1	4.6±0	-	1	27.4±0	-				
	DxC Synchron	2	4.35±0.07	1.63	2	28±0.92	3.29	2	4.8±0.14	2.95	2	27.9±0.78	2.79				
	Centaur	2	4.75±0.07	1.49	2	29.5±0.57	1.92	2	5.2±0.42	8.16	2	33±3.54	10.7				
	VIVA-E	2	4.8±0	0.03	2	31.6±2.76	8.74	2	5.4±0.14	2.62	2	36.1±3.96	11				
Tobramycin	All methods	5	0.66±0.26	39.5	5	5.78±0.93	16.1	4	1.65±0.19	11.6	4	7.42±0.17	2.3				
	Cobas Integra	2	0.6±0	0.03	2	5.5±0	0	2	1.8±0	0.02	2	7.3±0.14	1.94				
Valproic acid	All methods	93	33.6±2.65	7.88	93	134±6.47	4.81	92	31.1±1.97	6.33	92	143±5.01	3.5				
	Architect i	30	31.1±1.01	3.25	30	131±3.77	2.86	31	29.6±1.07	3.6	31	144±3.01	2.08				
	Cobas Integra	19	34.2±0.63	1.84	19	135±3.04	2.25	19	31.3±0.82	2.62	19	142±3.68	2.58				
	Abbott AxSym	10	34.9±2.47	7.08	10	131±8	6.09	8	32.3±1.58	4.9	8	140±4.34	3.09				
	Cobas 6000	7	35.1±1.68	4.77	7	139±6.85	4.94	7	32.4±2.3	7.09	7	144±7.16	4.98				
	Hitachi	6	33.2±3.54	10.7	6	135±8.02	5.92	6	32.2±1.94	6.03	6	143±4.32	3.01				
	Centaur	5	36.4±1.52	4.17	5	131±5.59	4.28	5	32.2±0.84	2.6	5	137±10.6	7.71				
	VIVA-E	5	36.8±2.59	7.03	5	141±1.64	1.16	5	34.8±2.68	7.71	5	148±6.44	4.35				
	DxC Synchron	2	33.5±0.71	2.11	2	135±1.41	1.05	2	29.5±2.12	7.19	2	138±17.7	12.9				
	Dimension	2	39±1.41	3.63	2	140±19.8	14.1	2	32.5±0.71	2.18	2	142±3.54	2.5				
Vancomycin	All methods	52	13.5±0.85	6.35	52	79±6.02	7.63	51	4.9±0.57	11.65	51	30.8±2.56	8.3				
	Architect i	21	13.8±0.55	4.01	21	80.8±2.7	3.34	22	4.6±0.14	3	22	29.6±0.78	2.64				
	Cobas Integra	13	13.9±0.51	3.65	13	84±8.54	10.2	13	5.5±0.44	8	13	33.3±1.55	4.64				
	Cobas 6000	4	12.2±0.45	3.71	4	69.2±3.28	4.74	4	5.4±0.62	11.67	4	32.2±2.93	9.11				
	Abbott AxSym	3	12.8±0.67	5.22	3	75.7±3.38	4.47	2	4.7±1.13	24.07	2	29.4±1.41	4.81				
	Centaur	2	10.8±0.71	6.55	2	65.5±7.42	11.3	2	4.1±0.21	5.24	2	24.2±1.13	4.68				
	Dimension	2	13.1±1.27	9.72	2	74.7±9.05	12.1	2	4.4±0.14	3.21	2	28.8±0.64	2.21				
	Toshiba	2	12.3±0.49	4.04	2	73±2.62	3.59	2	4.3±0.42	9.87	2	30.8±1.91	6.21				

Abbreviation: labs, laboratories.

Table 7. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of cyclosporine, sirolimus, and tacrolimus during 2013

Test substances	Method	13-01				13-02				13-03				13-04			
		N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	N labs	Mean±SD	CV (%)	
Cyclosporine	All methods	47	84.5±10.1	11.9	47	332±32.9	9.93	47	83.7±8.78	10.5	47	316±30	9.49				
	Architect i	23	88.8±5.6	6.31	23	343±30.1	8.75	23	86.3±7.89	9.14	23	329±27.7	8.43				
	Dimension	7	85.8±10.6	12.3	7	334±13	3.89	8	84±5.49	6.54	8	321±13	4.06				
	Abbott AxSym	3	74.4±7.32	9.84	3	294±26.8	9.14	2	88.7±9.97	11.3	2	279±48.2	17.3				
	Radioimmunoassay	2	77.5±38.9	50.2	2	306±99.7	32.6	2	74±22.6	30.6	2	274±58.7	21.5				
Sirolimus	Hitachi	2	65.1±5.73	8.8	2	316±20.9	6.63	2	80±4.17	5.22	2	306±16.5	5.38				
	VIVA-E	2	82.7±3.11	3.76	2	356±5.3	1.49	2	89.8±1.13	1.26	2	317±8.91	2.81				
	Waters	2	86.1±1.48	1.73	2	315±9.33	2.96	2	80.6±6.86	8.52	2	293±9.33	3.19				
	All methods	9	4.77±0.65	13.6	9	9.43±0.83	8.79	9	4.87±0.59	12	9	9.23±0.73	7.9				
	Architect i	4	5.08±0.17	3.37	4	9.97±0.33	3.31	4	5.27±0.3	5.66	4	9.63±0.32	3.33				
Tacrolimus	Waters	3	4.8±0.92	19.1	3	9.43±0.87	9.26	3	4.73±0.7	14.8	3	9.23±1.03	11.1				
	All methods	53	4.59±0.42	9.14	53	8.5±0.62	7.26	53	4.65±0.35	7.43	53	10.6±0.77	7.29				
	Architect i	40	4.66±0.27	5.78	40	8.57±0.47	5.47	44	4.68±0.23	4.92	44	10.6±0.52	4.85				
	Dimension	3	3.83±0.61	15.9	3	8.33±0.21	2.5										
	VIVA-E	3	5.07±0.4	7.98	3	9.27±0.55	5.94	3	5.57±1.31	23.5	3	11.1±2.35	21.2				
Hitachi	Waters	3	4.53±0.32	7.09	3	8.3±0.1	1.2	3	4.5±0.1	2.22	3	9.53±0.47	4.96				
	Hitachi	2	2.6±0.85	32.6	2	5.75±2.19	38.1	2	2.8±0.99	35.4	2	7.55±2.47	32.8				

Abbreviation: labs, laboratories.

Table 8. Drugs of abuse and the number of participating laboratories showing the percentage of correct answers gained in the proficiency testing by the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories during 2013

Test substances	Participating laboratories during 2013			
	13-01 (urine)	13-02 (urine)	1303 (urine)	13-04 (urine)
d-Methamphetamine	24 (100)	24 (100)	26 (100)	26 (92)
d-Amphetamine	14 (100)	14 (100)	15 (100)	15 (100)
Morphine, Free	19 (100)	19 (100)	20 (100)	20 (95)
9-COOH-11-nor- Δ 9-THC	17 (100)	17 (100)	18 (100)	18 (100)
Benzoylcegonine	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)
Phencyclidine	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
3,4-Methylenedioxyamphetamine	7 (100)	7 (100)	8 (100)	8 (100)
Oxazepam	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
Secobarbital	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Methadone	3 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
Nordiazepam	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)
Ethanol	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Nortriptyline	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Lysergic acid diethylamide	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (50)
Propoxyphene	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)
Methaqualone	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Values are presented as number (% of correct answers).

된 반면 digoxin, phenytoin, carbamazepine, theophylline, phenobarbital 등의 약물들은 응답률이 감소하였다. 2013년 전체 참여기관의 tacrolimus 약물에 대한 평균 응답률은 49.5%로 2010-2012년 평균 응답률 44.3%에서 5.2%가 상승하여 증가 폭이 가장 컸다. 반면 응답률 감소폭이 가장 큰 약물은 theophylline으로 2010-2012년 평균 응답률이 54.5%였지만 2013년 응답률은 47.7%로 6.8% 감소하였다.

약물검사분과에서는 각 기관에 기관별 평가를 위해서 검사 장비 차이를 고려하지 않은 종목별 표준편차지수 값과 검사장비별 표준편차지수 값을 별도로 계산하여 보고하였다. 2013년 저농도와 고농도 정도관리물질의 검사실 간 평균 변이계수는 각각 9.3%, 6.7%로 최근 5개년의 평균 검사실 간 변이계수인 저농도 11.3%, 고농도 9.2%에 비해 변이계수가 감소하여 정밀도가 향상된 소견을 보였다. 약물별 검사실 간 변이계수는 대체로 예년과 유사하였다. Cyclosporine의 경우 radioimmunoassay법을 사용하는 기관은 두 기관으로 평균 검사실 간 변이계수는 33.7%였다. 이는 cyclosporine 검사에서 참여기관 수가 동일한 다른 장비를 사용하는 기관의 평균 변이계수 4.3%보다 매우 높았다. 그리고 Hitachi 장비를 사용하여 tacrolimus 약물농도검사를 시행하는 검사실의 검사실 간 변이계수는 평균 34.7%로, 장비를 고려하지 않은 전체 평균

7.8%보다 높았다. 비록 참여기관 수가 적다고 하더라도 동일 검사법을 사용하는 검사실 간 변이계수가 큰 종목들은 정밀도의 재평가가 필요할 것으로 판단되었다.

2013년 남용약물검사 신빙도조사 참여기관 수는 1회차 25기관, 2회차 26기관으로 2012년 1회차 21기관, 2회차 18기관에 비해 약 30% 증가하였다. 증가된 참여기관은 대부분 3차의료기관의 검사실이었다. 남용약물검사 신빙도조사 정답률은 예년과 유사하였지만 d-methamphetamine 2기관, free morphine과 lysergic acid diethylamide이 각각 1기관에서 오답을 보고하였다. D-methamphetamine의 음성 정도관리물질농도는 50.0 ng/mL 미만이었고 양성 정도관리물질농도는 1,901 ng/mL이었다. Free morphine과 lysergic acid diethylamide 약물 역시 양성 및 음성 정도관리물질농도 차이가 매우 크므로 정성검사에서도 오답을 보고한 기관은 결과보고 시 사무적 오차가 있었는지 여부와 남용약물검사의 cut-off를 점검할 필요가 있었다. 또한 남용약물검사 의뢰건수가 적은 기관에서는 검사 kit의 유통기한을 확인한 후 남용약물검사를 실시해야 할 것으로 생각되었다.

결론적으로 2013년 치료적약물농도검사 신빙도조사에서 참여기관 수는 최근 5년간 유사하였고, 저농도 및 고농도 정도관리물질검사의 검사실 간 변이계수는 2010-2012년보다 감소하

여 전반적으로 약물검사의 정밀도가 향상된 소견을 보였다. 남용약물검사 참여기관 수는 2012년에 비해 30% 가량 증가하였다. 치료적약물농도검사는 환자 개개인의 적정약물요법을 위해 필수적인 검사로 각 검사실에서는 지속적인 신빙도조사사업 참여를 통하여 검사의 질을 높여나가야 할 것으로 생각되었다.

약물검사분과 위원(2013)

전사일(위원장, 울산의대), 구금경(간사, 서울아산병원), 권계철(충남의대), 김병광(세브란스병원), 김승완(건국대학교병원), 김정호(연세의대), 서순팔(전남의대), 송경은(경북의대), 송정환(서울의대), 윤여민(건국의대), 이수연(성균관의대), 이용화(순천향의대), 정태동(울산의대), 홍수지(서울대학교병원)

REFERENCES

1. Kim JQ, Jung YS, Kwon OH, Kwon HJ, Kim YK, Kim JW, et al. Annual report on 2008 external quality assessment in therapeutic drug monitoring in Korea (1995). J Clin Pathol Qual Control 2009;18:119-25.
2. Kim JH, Lee W, Kim BK, Lee SY, Chun S, Kwon GC, et al. Annual report on 2008 external quality assessment in therapeutic drug monitoring and drug of abuse in Korea (2008). J Lab Med Qual Assur 2009;31:125-41.
3. Kim JH, Kim BK, Lee W, Lee SY, Chun S, Kwon GC, et al. Annual report 2010 external quality assessment in therapeutic drug monitoring and drug of abuse in Korea. J Lab Med Qual Assur 2011;33:S115-30.
4. Kim JH, Kim BK, Kim KW, Lee SY, Kwon GC, Chun S, et al. Annual report 2011 external quality assessment in therapeutic drug monitoring and drug of abuse in Korea. J Lab Med Qual Assur 2012;34:S129-47.

치료적약물농도검사 및 남용약물검사 신빙도조사 결과보고 (2013)

정태동¹ • 구금경¹ • 전사일¹ • 김정호² • 대한임상검사정도관리협회 약물검사분과 위원회

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과, ²연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과

대한임상검사정도관리협회 약물검사분과에서는 2013년 총 2회에 걸쳐 치료적약물농도검사 및 남용약물검사의 신빙도조사사업을 시행하였다. 1회차 및 2회차 모두 두 가지 농도의 치료적약물농도검사 정도관리물질 그리고 양성 및 음성의 남용약물검사 정도관리물질을 대상기관에 발송하여 평가하였다. 치료적약물농도검사 신빙도조사에 참여한 기관은 1차 106기관이었다. 기관당 약물농도 검사종목 수는 평균 5.6종목이었다. 가장 많은 기관에서 회신한 약물농도 검사종목은 valproic acid 로 그 다음은 digoxin, phenytoin, carbamazepine, tacrolimus (FK506) 순이었다. 저농도와 고농도 정도관리물질의 검사실 간 변이 계수는 각각 9.3%, 6.7%였다. 검사장비는 Architect i System (Abbott Diagnostics, USA)을 가장 많이 사용하였고, Cobas Integra (Roche Diagnostics, Switzerland), Cobas c501 (Roche Diagnostics) 순이었다. 남용약물검사 신빙도조사 참여기관은 2012년보다 약 30% 증가하였고, 정답률은 1회차 때에는 100.0%였고, 2회차 때에는 98.2%였다. 2013년도 약물검사분과 위원회 신빙도조사사업결과 치료적약물농도검사의 정밀도가 향상되었다. 약물검사를 실시하는 각 검사실에서는 지속적인 신빙도조사사업 참여를 통해 검사의 질을 높여나가야 할 것으로 생각되었다.

(J Lab Med Qual Assur 2014;36:12-22)

교신저자: 전사일

우)138-736 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과
Tel: 02)3010-4513 Fax: 02)478-0884 E-mail: sailchun@amc.seoul.kr

