View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Yonsei University Medical Library Open Access Repository

ANNUAL REPORT
임상검사와 정도관리
Journal of LABORATORY MEDICINE and QUALITY ASSURANCE

Annual Report on the External Quality Assessment Scheme for Therapeutic Drug Monitoring and Testing for Drugs of Abuse in Korea (2014)

Dae-Hyun Ko[1], Tae-Dong Jeong[1], Gum-Gyoung Gu[1], Sail Chun[1], and Jeong-Ho Kim[2], as Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee, The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories

[1]Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine; [2]Department of Laboratory Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

As the Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee (TDMS) of the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories (KAQACL), we organised two trials as an external quality assessment of therapeutic drug monitoring (TDM) and testing for drugs of abuse (DOA) in 2014. In each trial, low and high level control materials for TDM testing, and positive and negative control materials for DOA testing, were requested from institutions. The number of participating laboratories was 107 for the first trial and 106 for the second. The average number of drug items provided was 5.7 per institution. The most commonly tested substances were, in descending order, valproic acid, digoxin, tacrolimus, phenytoin, and vancomycin. The mean inter-laboratory coefficients of variation for low- and high-level TDM control materials were 8.5% and 7.2%, respectively. The most widely used TDM analysers were the Architect i System (Abbott Diagnostics, USA), followed by the Cobas Integra (Roche Diagnostics, Switzerland) and the Cobas c501 analyser (Roche Diagnostics). The number of participating laboratories for DOA testing was 23% higher that than in 2013. In 96.9% of cases, our analysis confirmed the suitability of the tests at participating DOA laboratories in both trials. In the external quality assessment of TDM by the TDMS of KAQACL in 2014, the overall performance of TDM testing was found to be similar to that observed in the previous years, and inter-laboratory precision was higher than that in 2013. Continuous quality improvement of TDM testing by participation in a proficiency-testing program is necessary.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:12-22)

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

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

서론

대한임상검사정도관리협회 약물검사분과위원회는 1995년부터 혈중 치료적약물농도(therapeutic drug monitoring)검사에 대한 신빙도조사를 시작하였고, 2007년부터는 남용약물(drug of abuse)검사에 대한 신빙도조사를 실시하고 있다[1-3]. 저자들은 2014년 실시되었던 치료적약물농도검사 및 남용약물검사의 신빙도조사결과를 분석하여 보고하고자 한다.

Copyright © 2015 The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory

재료 및 방법

1. 정도관리물질 및 대상기관

총 2회에 걸쳐 치료적약물농도검사 및 남용약물검사 신빙도 조사를 실시하였다. 제1회차 신빙도조사대상 정도관리물질은 2014년 5월 13일 발송하였다. Therapeutic drug monitoring (TDM)검사 인혈청(人血淸) 정도관리물질인 Lyphocheck TDM Control (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) level 1 (14-01) 및 level 3 (14-02) 두 종류의 물질을 총 101개 참여기관에 발송하였다. 같은 날에 전혈(全血) 정도관리물질인 Lyphocheck whole blood control (Bio-Rad Laboratories) level 1 (14-01 WB) 및 level 3 (14-02 WB) 두 종류의 물질을 Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus검사를 시행하는 총 57개 기관을 대상으로 발송하였다. 그리고 약물남용 정도관리물질인 Liquicheck Qualitative Urine Toxicology Control (Bio-Rad Laboratories) negative (14-01 urine) 및 positive (14-02 urine) 두 종류의 물질을 37개 기관에 발송하였다. 제2회차 정도관리물질 발송은 2014년 9월 16일에 시행하였다. TDM 검사 정도관리물질 Lyphocheck TDM Control (Bio-Rad Laboratories) level 1 (14-03) 및 level 3 (14-04) 두 종류의 물질을 총 102개 참여기관을 대상으로 발송하였다. 같은 날에 Lyphocheck whole blood control (Bio-Rad Laboratories) level 1 (14-03 WB) 및 level 3 (14-04 WB) 두 종류의 물질을 Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus검사를 시행하는 총 60개 기관을 대상으로 발송하였다. 그리고 약물남용 정도관리물질인 Liquicheck Qualitative Urine Toxicology Control (Bio-Rad Laboratories) negative (14-03 urine) 및 positive (14-04 urine) 두 종류의 물질을 40개 기관에 발송하였다.

Table 1. Response rate of the 2014 therapeutic drug monitoring proficiency testing by the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories, including data from the previous three years

Test substances	Year								Response rate (%)	
	2011		2012		2013		2014			
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	2014	2011–2013
Acetaminophen	7	7	7	7	7	6	7	7	6.6	6.4
Amikacin	10	10	9	8	8	7	7	8	7.0	8.1
Amitriptyline	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Carbamazepine	60	59	58	55	55	54	52	53	49.3	53.2
Cyclosporine	46	47	46	47	47	47	45	46	42.7	43.7
Digoxin	80	80	78	77	76	75	73	73	68.5	72.7
Ethosuximide	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Free phenytoin	3	2	2	2	2	2	2	1	1.4	2.0
Free valproic acid	1	1	1	1	2	1	1	1	0.9	1.1
Gentamicin	7	7	7	7	6	5	5	5	4.7	6.1
Lithium	32	31	33	32	33	33	36	34	32.9	30.3
Methotrexate	17	17	17	17	18	18	18	16	16.0	16.2
Phenobarbital	46	46	45	43	43	41	39	37	35.7	41.2
Phenytoin	63	63	62	60	59	59	56	54	51.6	57.1
Primidone	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Salicylate	5	5	6	6	5	5	5	5	4.7	5.0
Sirolimus	8	8	9	9	9	9	10	10	9.4	8.1
Tacrolimus	46	46	51	53	53	53	55	56	52.1	47.1
Theophylline	60	59	56	51	52	50	48	46	44.1	51.2
Tobramycin	6	6	5	5	5	4	4	4	3.8	4.8
Valproic acid	92	92	91	92	93	92	92	91	85.9	86.1
Vancomycin	46	47	48	49	52	51	55	54	51.2	45.7
Total no. of institutions	108	108	107	107	106	105	107	106	25.8	26.6

2. 신빙도조사 약물종목

2014년도 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-△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. Lyphocheck TDM Control (Bio-Rad Laboratories)은 검사 당일에 탈이온수를 정확히 5.0 mL을 넣어 용해시키며 실온에 15분간 세워 둔 후 잘 섞어 사용하도록 하였다. Lyphocheck whole blood control (Bio-Rad Laboratories)은 검사 당일에 탈이온수를 2.0 mL를 넣어 용해시키며 실온에 20분간 세우 둔 후 잘 섞어 사용하도록 하였다. 남용약물검사물질인 Liquicheck Qualitative Urine Toxicology Control (Bio-Rad Laboratories)은 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 ±3SD 또는 ±10%이고, gentamicin, phenobarbital, phenytoin, theophylline, tobramycin, valproic acid 등의 약물 허용기준은 ±25%이다. Digoxin은 ±20% 또는 0.2 ng/mL이고 lithium은 ±20% 또는 0.3 mmol/L이다.

Table 2. Percentage of tests carried out using a given instrument for therapeutic drug monitoring at participating institutions as assessed by the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories proficiency testing 2011-2014

Name of instrument	Year			
	2011	2012	2013	2014
Abbott Architect i System	21.1	33.2	37.4	42.1
Roche Cobas Integra	17.6	19.5	19.9	17.5
Roche Cobas c501 (Cobas 6000)	6.9	6.0	6.5	7.2
Roche/Hitachi Systems	5.7	5.8	5.7	4.2
Siemens Diagnostics Advia Centaur	1.8	2.6	3.9	4.2
Siemens Diagnostics Dimension	3.5	4.0	2.7	3.7
Beckman UniCel DxC Synchron	2.4	2.4	2.3	3.4
Siemens Diagnostics Viva-E	5.2	3.2	3.4	2.7
Abbott TDx/TDxFLx	3.3	2.3	2.3	2.0
Abbott AxSym	19.5	8.2	5.5	1.5
Toshiba chemistry analyzer	2.5	2.1	1.8	1.3
AVL Scientific	0.6	0.8	1.0	1.2
Waters LC/MS/MS	1.6	1.1	1.2	1.2
Olympus AU	1.7	1.8	0.9	1.0
Roche Cobas e601/E170	0.9	0.8	0.9	1.0
Nova CRT/Nucleus	0.9	0.8	0.9	0.7
Abbott Architect c system/Aeroset	0.6	0.5	0.7	0.5
Agilent technologies	0	0.5	0.5	0.5
Siemens Diagnostics Vista	-	0.4	0.5	0.5
Nova	0.2	0.2	0.2	0.3
Radioimmunoassay	0	0.3	0.3	0.3
Roche 9100 Series (ISE Mode)	0.1	0.5	0.2	0.3
Vitros 5,1 FS Chemistry System	0.9	0.8	0.6	0.3
Varian (AAS)	0.2	0.2	0.2	0.2
Other Methods	0.5	0.3	0.1	2.0
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

Values are presented as %.

Table 3. Mean inter-laboratory CV for therapeutic drug testing 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					
	No. of labs	Average 2009 to 2013	2013 (1st)	2013 (2nd)	2014 (1st)	2014 (2nd)	No. of labs	Average 2009 to 2013	2013 (1st)	2013 (2nd)	2014 (1st)	2014 (2nd)
Acetaminophen	7	16.6	3.8	3.0	17.0	5.7	7	3.3	2.4	2.3	3.4	4.1
Amikacin	8	8.1	5.2	13.0	5.1	9.0	8	6.7	6.3	5.4	7.5	6.7
Amitriptyline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepine	53	6.6	6.6	5.6	9.0	7.6	53	6.6	6.2	6.8	5.5	4.7
Cyclosporine	46	11.1	11.9	10.5	9.1	14.0	46	9.8	9.9	9.5	8.2	8.7
Digoxin	73	17.8	15.4	25.2	17.2	18.6	73	9.0	9.1	10.8	7.7	11.0
Free phenytoin	2	9.9	9.5	4.9	0	-	2	17.0	12.9	7.1	3.9	-
Free valproic acid	1	-	-	-	-	-	1	-			-	-
Gentamicin	5	6.4	4.7	4.0	3.5	8.2	5	8.0	7.2	10.2	12.2	6.9
Lithium	34	13.7	10.4	18.1	17.7	10.8	34	11.4	10.3	6.7	13.4	11.7
Methotrexate	18	6.4	4.3	4.1	8.7	3.9	18	5.5	2.9	5.3	27.8	3.9
Phenobarbital	39	6.5	6.9	7.2	7.7	5.4	39	6.6	6.7	5.5	6.6	5.1
Phenytoin	56	5.8	7.2	5.4	5.8	4.6	56	5.7	7.5	6.4	7.8	7.5
Primidone	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-
Salicylate	5	7.1	5.9	6.7	4.9	7.7	5	1.7	1.1	0.5	1.8	1.4
Sirolimus	10	13.1	13.6	12.0	9.9	8.7	10	10.8	8.8	7.9	8.0	8.6
Tacrolimus	56	15.0	9.1	7.4	9.2	5.8	56	7.8	7.3	7.3	7.4	5.3
Theophylline	48	5.5	4.4	4.6	6.0	6.7	48	5.5	4.9	4.9	4.7	5.5
Tobramycin	4	22.9	39.5	11.6	7.2	8.9	4	13.0	16.1	2.3	6.5	3.2
Valproic acid	92	7.6	7.9	6.3	10.7	8.0	92	5.3	4.8	3.5	5.4	4.4
Vancomycin	55	7.2	6.4	11.7	5.5	8.0	55	8.1	7.6	8.3	8.8	8.9
Total mean CV		10.4	9.6	9.0	8.6	8.3		7.9	7.3	6.1	8.1	6.3

Values are presented as %.

Table 4. Proficiency testing results for therapeutic drug monitoring of acetaminophen, amikacin, carbamazepine and digoxin during 2014

Test substances	Method	14-01			14-02			14-03			14-04		
		No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)
Acetaminophen	All methods (Cobas Integra)	7	5.37±0.91	17.00	7	108.40±3.65	3.40	7	112.7±4.61	4.10	7	9.43±0.53	5.70
Amikacin	All methods	7	4.70±0.24	5.10	7	26.40±1.97	7.50	8	27.4±1.85	6.70	8	4.90±0.44	9.00
	Cobas Integra	4	4.90±0.21	4.40	4	25.60±1.22	4.80	4	26.0±0.36	1.40	4	5.10±0.43	8.40
Carbamazepine	All methods	52	3.30±0.30	9.03	52	14.93±0.83	5.53	53	14.43±0.68	4.68	53	2.96±0.23	7.60
	Architect i	17	3.50±0.10	2.82	17	15.18±0.29	1.93	17	14.83±0.64	4.30	17	3.16±0.10	3.18
	Cobas Integra	12	3.10±0.10	3.25	12	14.96±0.61	4.06	14	14.31±0.38	2.62	14	2.86±0.06	2.21
	Cobas 6000	7	3.00±0.17	5.81	7	13.99±0.30	2.16	7	13.81±0.43	3.08	7	2.66±0.19	7.16
	Hitachi	5	3.60±0.55	15.46	5	14.40±0.57	3.99	4	14.67±0.68	4.67	4	3.37±0.57	16.83
	Abbott AxSym	3	3.20±0.20	6.25	3	15.20±0.78	5.14	3	14.27±0.91	6.36	3	3.07±0.25	8.21
	Centaur	2	2.70±0	0	2	15.15±2.47	16.34	2	14.45±1.34	9.30	2	3.10±0.28	9.12
	DxC Synchron	2	3.30±0.71	21.43	2	14.80±0	0	2	13.90±0.14	1.02	2	2.70±0.14	5.24
	VIVA-E	2	3.40±0	0	2	16.75±0.35	2.11	2	14.15±0.78	5.50	2	2.90±0	0
Digoxin	All methods	73	0.61±0.10	17.16	73	2.74±0.21	7.72	73	2.64±0.29	10.96	73	0.66±0.12	18.60
	Architect i	29	0.57±0.04	7.76	29	2.65±0.09	3.39	29	2.43±0.07	2.93	29	0.58±0.04	6.60
	Cobas Integra	12	0.61±0.11	18.08	12	2.61±0.05	2.05	11	2.66±0.15	5.75	11	0.69±0.09	12.77
	Centaur	8	0.71±0.10	13.91	8	2.96±0.18	5.97	8	2.96±0.16	5.39	8	0.85±0.05	6.29
	Cobas 6000	6	0.65±0.08	12.87	6	2.68±0.04	1.52	6	2.60±0.13	4.87	6	0.68±0.04	5.97
	Modular E-170	6	0.67±0.08	11.38	6	3.42±0.16	4.68	6	2.80±1.28	45.85	6	0.67±0.23	35.07
	DxC Synchron	3	0.60±0	0	3	2.67±0.06	2.17	3	2.60±0.10	3.85	3	0.63±0.06	9.12
	Hitachi	3	0.70±0.20	28.57	3	2.70±0.30	11.11	2	2.70±0.28	10.48	2	0.70±0.28	40.41
	VIVA-E	2	0.40±0	0	2	2.85±0.07	2.48	2	2.60±0.28	10.88	2	0.50±0.14	28.28

Table 5. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of free phenytoin, gentamicin, lithium, methotrexate, phenobarbital and phenytoin during 2014

Test substances	Method	14-01			14-02			14-03			14-04		
		No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)
Free phenytoin	All methods (Cobas Integra)	2	1.26±0	0	2	4.30±0.17	3.85	1	4.1	-	1	0.88	-
Gentamicin	All methods	5	2.99±0.10	3.48	5	7.46±0.91	12.17	5	7.74±0.53	6.87	5	3.00±0.24	8.16
	Architect i	3	2.97±0.06	1.95	3	8.07±0.31	3.79	3	8.07±0.4	5.01	3	2.87±0.12	4.03
	Cobas Integra	2	3.04±0.18	5.82	2	6.56±0.62	9.49	2	7.25±0.07	0.98	2	3.20±0.28	8.84
Lithium	All methods	36	0.51±0.09	17.69	36	2.08±0.28	13.44	34	2.11±0.25	11.74	34	0.51±0.06	10.83
	AVL Scientific	6	0.52±0.11	20.83	6	2.24±0.08	3.72	7	2.19±0.10	4.79	7	0.52±0.03	5.26
	Nova CRT	4	1.06±1.11	105.00	4	2.03±1.05	51.92	4	2.50±0.20	8.02	4	0.49±0.04	7.92
	Cobas Integra	4	0.51±0.05	9.87	4	2.05±0.12	5.97	4	2.14±0.10	4.49	4	0.51±0.02	4.02
	Cobas 6000	4	0.55±0.10	18.70	4	1.88±0.12	6.61	4	1.87±0.08	4.18	4	0.52±0.07	12.54
	Olympus AU	3	0.40±0.06	16.21	3	1.67±0.13	8.06	2	1.84±0.11	5.75	2	0.55±0.05	8.92
	Roche 9100 series	3	0.54±0.03	5.56	3	2.21±0.08	3.45	2	2.08±0.01	0.68	2	0.48±0.01	2.95
	Nova	2	0.52±0	0	2	2.35±0.14	6.02	2	2.40±0.30	12.64	2	0.52±0.08	14.82
	Vitros 5.1 FS	2	0.65±0.07	10.88	2	2.30±0	0	2	2.10±0	0	2	0.60±0	0
	Vista	2	0.46±0.02	4.66	2	1.79±0.13	7.53	2	1.88±0.01	0.75	2	0.51±0.01	1.40
Methotrexate	All methods	18	0.44±0.04	8.70	18	9.04±2.51	27.81	16	8.84±0.34	3.85	16	0.39±0.02	3.93
	Abbott TDx	14	0.44±0.04	8.35	14	9.19±0.41	4.50	12	8.93±0.29	3.19	12	0.40±0.02	3.95
	Cobas Integra	2	0.40±0.03	7.07	2	8.14±0.08	0.96	2	8.37±0.27	3.21	2	0.39±0.02	5.37
Phenobarbital	All methods	39	9.19±0.71	7.72	39	51.29±3.37	6.56	37	52.26±2.69	5.14	37	9.59±0.52	5.37
	Architect i	17	9.58±0.47	4.87	17	53.23±2.2	4.14	18	53.43±1.48	2.78	18	9.86±0.41	4.18
	Cobas Integra	9	8.62±0.12	1.39	9	48.20±1.64	3.41	8	50.65±1.00	1.97	8	9.21±0.31	3.40
	Cobas 6000	4	8.77±0.94	10.71	4	49.82±4.05	8.14	4	51.05±1.45	2.84	4	9.50±0.45	4.79
	Hitachi	2	9.30±0	0	2	54.50±1.13	2.08	2	56.10±3.68	6.55	2	9.95±0.49	4.97
	DxC Synchron	2	8.45±0.07	0.84	2	46.50±1.41	3.04	2	47.20±0.28	0.60	2	8.90±0.28	3.18
	Centaur	2	10.55±0.49	4.69	2	55.75±2.05	3.68	1	57.00	-	1	11.50	-
Phenytoin	All methods	56	6.25±0.36	5.76	56	26.19±2.03	7.76	54	23.08±1.74	7.53	54	6.66±0.31	4.60
	Architect i	24	6.39±0.14	2.23	24	26.21±0.75	2.88	24	22.49±0.88	3.89	24	6.67±0.25	3.80
	Cobas Integra	13	5.88±0.30	5.13	13	25.02±1.27	5.09	13	23.34±0.96	4.10	13	6.58±0.16	2.49
	Cobas 6000	4	5.70±0.75	13.21	4	25.00±1.33	5.34	4	21.60±1.88	8.72	4	6.03±0.45	7.47
	Hitachi	4	6.57±0.43	6.61	4	27.00±2.07	7.67	3	24.30±3.49	14.35	3	6.40±0.17	2.71
	DxC Synchron	3	5.93±0.06	0.97	3	25.03±0.72	2.89	3	22.83±1.31	5.72	3	6.70±0.17	2.59
	Centaur	3	6.37±0.32	5.05	3	31.13±0.64	2.06	2	26.95±2.76	10.23	2	7.15±0.35	4.94
	VIVA-E	2	6.95±0.07	1.02	2	31.25±0.07	0.23	2	28.65±2.33	8.14	2	7.45±0.21	2.85
	Abbott AxSym	2	6.00±0	0	2	23.20±1.27	5.49	1	21.30	-	1	6.70	-

Table 6. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of salicylate, theophylline, tobramycin, valproic acid and vancomycin during 2014

Test substances	Method	14-01			14-02			14-03			14-04		
		No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)
Salicylate	All methods (Cobas Integra)	5	4.80±0.23	4.89	5	42.12±0.77	1.83	5	42.44±0.57	1.35	5	5.52±0.43	7.73
Theophylline	All methods	48	5.42±0.33	6.01	48	27.26±1.29	4.72	46	28.97±1.59	5.48	46	4.74±0.32	6.71
	Architect i	21	5.49±0.17	3.18	21	27.59±1.29	4.68	22	27.74±2.07	7.46	22	4.72±0.31	6.63
	Cobas Integra	11	5.62±0.21	3.67	11	27.15±0.59	2.18	10	30.14±0.55	1.84	10	4.94±0.22	4.50
	Cobas 6000	3	5.33±0.31	5.73	3	27.77±1.01	3.64	3	29.97±1.06	3.54	3	4.73±0.06	1.22
	Centaur	3	5.07±0.38	7.47	3	27.13±2.05	7.56	3	30.60±0.70	2.29	3	4.87±0.31	6.28
	Hitachi	3	5.37±0.71	13.22	3	27.47±0.4	1.47	2	29.80±1.56	5.22	2	4.35±0.78	17.88
	VIVA-E	2	5.00±0.28	5.66	2	24.10±0.14	0.59	2	28.85±2.33	8.09	2	4.75±0.07	1.49
	DxC Synchron	2	5.15±0.07	1.37	2	26.50±0	0	2	28.15±0.64	2.26	2	4.40±0.14	3.21
	Olympus AU	2	4.90±0.42	8.66	2	26.80±1.70	6.33	1	29.00	-	1	4.40	-
Tobramycin	All methods	4	0.72±0.05	7.18	4	5.80±0.37	6.45	4	5.33±0.17	3.21	4	0.65±0.06	8.88
	Cobas Integra	2	0.69±0.01	1.02	2	5.75±0.07	1.23	2	5.35±0.07	1.32	2	0.65±0.07	10.88
Valproic acid	All methods	92	38.96±4.18	10.74	92	140.95±7.61	5.40	91	134.26±5.93	4.42	91	33.74±2.68	7.95
	Architect i	35	43.31±1.52	3.52	35	145.81±3.70	2.54	38	133.97±3.93	2.93	38	31.84±1.17	3.67
	Cobas Integra	17	34.24±0.74	2.17	17	135.59±3.88	2.86	16	134.32±4.28	3.19	16	33.91±0.82	2.42
	Cobas 6000	9	36.89±1.90	5.15	9	138.78±5.76	4.15	9	135.67±11.39	8.40	9	35.33±3.00	8.49
	Centaur	5	35.80±1.10	3.06	5	128.60±4.16	3.23	5	131.00±5.10	3.89	5	36.80±1.30	3.54
	Hitachi	6	37.17±2.56	6.89	6	144.33±10.23	7.09	4	135.75±12.61	9.29	4	33.50±3.42	10.20
	VIVA-E	4	40.75±0.96	2.35	4	145.00±3.37	2.32	4	139.75±9.29	6.65	4	38.25±3.40	8.90
	Abbott AxSym	5	37.00±3.67	9.93	5	134.60±8.85	6.57	3	129.67±6.43	4.96	3	33.67±3.79	11.25
	DxC Synchron	3	31.67±2.31	7.29	3	114.33±17.10	14.95	3	133.00±2.65	1.99	3	33.33±2.89	8.66
	Dimension	2	37.50±0.71	1.89	2	140.00±1.40	1.01	2	132.15±1.63	1.23	2	37.05±0.07	0.19
Vancomycin	All methods	55	14.20±0.78	5.49	55	81.59±7.19	8.81	54	77.75±6.95	8.93	54	13.26±1.06	8.00
	Architect i	24	14.20±0.58	4.06	24	84.63±3.94	4.66	26	80.02±4.64	5.80	26	13.82±0.54	3.91
	Cobas Integra	13	14.32±0.49	3.44	13	81.11±2.96	3.65	11	85.62±10.39	12.13	11	13.76±0.40	2.93
	Cobas 6000	4	13.27±0.61	4.62	4	73.60±3.28	4.45	4	69.65±4.79	6.88	4	12.20±0.67	5.52
	Centaur	3	9.57±0.67	6.96	3	60.30±2.70	4.48	3	71.27±5.32	7.46	3	11.17±0.58	5.17
	DxC Synchron	2	14.65±0.64	4.34	2	86.40±4.24	4.91	2	65.75±10.11	15.38	2	12.45±0.92	7.38
	Dimension	2	13.50±1.27	9.43	2	82.40±12.16	14.76	2	64.20±0.01	0.01	2	11.30±0.14	1.25
	Hitachi	2	13.75±0.92	6.69	2	84.00±1.84	2.19	2	77.80±5.23	6.73	2	12.20±0.28	2.32

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 2013년과 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 값은 제외하고 다시 평균, 표준편차, 및 표준편차지수 값을 계산하였다. 단, 참여기관이 단일기관인 경우 통계에서 제외하였다. 또한 각 군별로 변이계수(coefficient of variation), 최젓값, 및 최댓값을 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 109기관 중 107기관이 회신하여 회신율 98.2%, 2회차는 108기관 중 106기관이 회신을 하여 회신율 98.1%였다. 기관당 평균 검사종목 수는 5.7종목이었다. 가장 많은 기관에서 회신한 약물농도검사종목은 valproic acid 85.9%, digoxin 68.5%, tacrolimus 52.1%, phenytoin 51.6%, vancomycin 51.2% 등 5종목으로서 50.0% 이상의 기관에서 응답하였다. 다음으로 carbamazepine 49.3%, theophylline 44.1%, cyclosporine 42.7% 순이었고, 10% 미만의 회신을 보인 종목은 sirolimus, amikacin, acetaminophen, gentamicin, salicylate, tobramycin, free phenytoin, free valproic acid 등의 종목이었다. Amitriptyline과 pirimidone 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 42.1%로 가장 높았고, 그 다음으로 Cobas Integra (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), Cobas c501 (Roche Diagnostics) 순이었다(Table 2).

3. 치료적약물농도검사

치료적약물농도검사의 검사실 간 평균 변이계수는 저농도 8.5%였고 고농도 7.2%였다(Table 3). 약물 종류별 신빙도조

Table 7. Proficiency testing results for the therapeutic drug monitoring of cyclosporine, sirolimus, and tacrolimus during 2014

Test substances	Method	14-01			14-02			14-03			14-04		
		No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)	No. labs	Mean±SD	CV (%)
Cyclosporine	All methods	45	80.87±7.33	9.06	45	326.30±26.75	8.20	46	412.36±35.89	8.70	46	84.21±11.77	13.98
	Architect i	24	82.71±6.35	7.68	24	323.60±34.98	10.81	26	435.34±39.48	9.07	26	92.05±7.55	8.20
	Dimension	8	79.41±5.88	7.40	8	325.40±13.26	4.07	8	399.60±17.47	4.37	8	76.34±3.07	4.02
	Hitachi	2	68.90±5.23	7.59	2	310.40±1.56	0.50	3	380.60±18.31	4.81	3	55.93±11.31	20.21
	DxC Synchron	2	73.60±5.09	6.92	2	326.40±30.19	9.25	2	388.60±40.16	10.34	2	68.00±12.73	18.72
	Waters	2	81.80±0.85	1.04	2	341.30±29.84	8.74	2	394.85±25.95	6.57	2	80.80±5.52	6.83
	Radioimmunoassay	2	74.75±6.72	8.99	2	311.70±37.76	12.11	2	374.80±59.11	15.77	2	69.95±4.17	5.96
Sirolimus	All methods	10	5.15±0.51	9.87	10	9.80±0.78	7.95	10	9.78±0.84	8.59	10	5.27±0.46	8.67
	Architect i	5	5.18±0.47	8.99	5	9.74±0.82	8.39	5	10.10±0.29	2.89	5	5.36±0.23	4.30
	Waters	3	4.93±0.59	11.88	3	9.70±0.89	9.16	3	9.03±0.78	8.60	3	4.90±0.10	2.04
Tacrolimus	All methods	55	4.73±0.44	9.21	55	8.76±0.65	7.39	56	8.44±0.45	5.29	56	4.48±0.26	5.83
	Architect i	44	4.64±0.28	6.10	44	8.68±0.43	5.00	42	8.52±0.40	4.69	42	4.45±0.19	4.29
	Dimension	4	5.63±0.34	6.05	4	9.88±0.45	4.56	7	8.01±0.23	2.92	7	4.44±0.27	6.08
	VIVA-E	2	6.45±0.78	12.06	2	10.20±0	0	2	8.95±0.64	7.11	2	4.95±0.49	10.00
	Waters	2	4.95±0.64	12.86	2	7.60±0.57	7.44	2	8.30±0.28	3.41	2	4.65±0.07	1.52
	Hitachi	2	4.10±0	0	2	8.00±0.14	1.77	2	8.30±1.13	13.63	2	3.75±0.78	20.74

Table 8. Drugs of abuse and the number of participating laboratories showing the percentage of tests that were deemed suitable following the proficiency testing by the Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratories during 2014

Test substances	Participating laboratories during 2014			
	14-01 (urine)	14-02 (urine)	14-03 (urine)	14-04 (urine)
d-Methamphetamine	29 (100)	29 (100)	30 (97)	30 (97)
Morphine, Free	25 (100)	25 (100)	26 (100)	26 (100)
9-COOH-11-nor-Δ9-THC	23 (100)	23 (100)	24 (100)	24 (100)
Benzoylecgonine	21 (100)	21 (100)	22 (100)	22 (100)
d -Amphetamine	19 (100)	19 (95)	19 (100)	19 (100)
Phencyclidine (PCP)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
3,4-Methylenedioxymethamphetamine	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
Oxazepam	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Methadone	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Nordiazepam	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Ethanol	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Nortriptyline	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Secobarbital	2 (100)	2 (100)	3 (100)	3 (100)
Propoxyphene	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Lysergic acid diethylamide (LSD)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Values are presented as no. of laboratories examined (% of laboratories passing).

사결과는 장비를 고려하지 않은 전체 참가기관의 평균, 표준편차 및 변이계수와 장비를 고려한 평균, 표준편차 및 변이계수를 구분하여 요약하였다(Tables 4-7). 2014년 시행된 치료적 약물농도검사 신빙도조사에 참여한 모든 기관은 수탁기관 인정기준을 만족하였다.

4. 남용약물검사

남용약물검사 신빙성조사에 참여한 기관 수는 1차 32기관, 2차 32기관이었다. 14-01 (urine) 검체는 모든 기관에서 정답을 보고하였다. 첫 번째 회차에서는 14-02 (urine) 검체에서 d-amphetamine에 대해서 1기관이 오답을 보고하였다. 두 번째 회차에서는 d-methamphetamine에 대하여 한 기관에서 14-03 (urine) 검체와 14-04 (urine) 검체 모두 오답을 하여 사무적 오차가 의심되었다. 그 외 대부분의 기관에서는 정답을 맞추었다(Table 8).

고찰

대한임상정도관리협회 약물검사분과위원회의 치료적약물농도검사 신빙도조사사업 참여기관 수는 사업이 시작된 이후 2007년까지 꾸준히 증가하다가 이후 유사한 수준을 보였다. 2014년 참가기관 수는 1회차에 108기관, 2회차에 106기관으로 2013년에 비해 1-2기관 증가하였다. 2014년 평균 회신율은 98.2%로 2013년 98.6%와 유사하였다. 기관당 평균 검사종목 수는 5.7종목으로 2009-2013년 최근 5개년간 평균 5.9종목과 유사하였다. 대체적으로 각 기관에서 회신한 약물종목은 예년과 유사한 수준이었다. Vancomycin, tacrolimus 등 약물들의 응답률은 최근 3년간(2011-2013) 평균 응답률에 비해 증가된 반면 digoxin, phenytoin, carbamazepine, theophylline, phenobarbital 등의 약물들은 응답률이 감소하였다. 2014년 전체 참여기관의 tacrolimus 약물에 대한 평균 응답률은 52.1%로 처음으로 50%를 넘겼다. 이는 장기 이식이 점차 활성화되고 있는 상황을 반영하는 것으로 생각된다. 반면 응답률 감소폭이 가장 큰 약물은 theophylline으로 2011-2013년 평균 응답률이 51.2%였지만 2014년 응답률은 44.1%로 7.1% 감소하였다.

약물검사분과에서는 각 기관에 기관별 평가를 위해서 검사장비 차이를 고려하지 않은 종목별 표준편차지수 값과 검사장비별 표준편차지수 값을 별도로 계산하여 보고하였다. 2014년 저농도와 고농도 정도관리물질의 검사실 간 평균 변이계수는 각각 8.5%, 7.2%로 최근 5개년의 평균 검사실 간 변이계수인 저농도 10.4%, 고농도 7.9%에 비해 변이계수가 감소하여 정밀도가 향상된 소견을 보였다. 약물별 검사실 간 변이계수는 대체로 예년과 유사하였다. Lithium의 경우 1회차에서

Nova CRT를 사용하는 한 기관에서 사무적 오류로 추정되는 값을 입력하여 CV가 매우 높게 나왔으나 2차에서는 올바른 값을 입력하였다. Cyclosporine의 경우 radioimmunoassay법을 사용하는 기관의 변이계수가 평균보다 높은 경향을 보였다. Siemens ADVIA Centaur를 이용하여 vancomycin을 측정하는 기관에서 1회차 저농도 물질에서는 전체 평균보다 5 μg/mL 가까이 낮은 농도를 나타내었으나 2회차에서는 전체 평균과 가까워진 결과를 보여주었다.

2014년 남용약물검사 신빙도조사 참여기관 수는 1, 2회차 모두 32기관으로 2013년 1회차 25기관, 2회차 26기관에 비해 약 23% 증가하였다. 남용약물검사 신빙도조사 정답률은 예년과 유사하였지만 1차에서 d-amphetamine에 대하여 1기관에서 오답을 보고하였고, 2차에서 d-methamphetamine에 대하여 1기관에서 양성, 음성 검체 모두에서 오답을 보여 사무적 오차가 의심되었다. 양성 및 음성 정도관리물질농도 차이가 매우 크므로 정성검사에서 오답을 보고한 기관은 결과보고 시 사무적 오차가 있었는지 여부와 남용약물검사의 cut-off를 점검할 필요가 있었다. 특히 2차에서 d-methamphetamine에 대하여 오답을 실시한 기관의 경우 이 한 종류의 약물에 대해서만 검사를 실시하여 검체 뒤바뀜의 사무적 오류를 걸러내지 못한 것으로 생각된다. 또한 남용약물검사 의뢰건수가 적은 기관에서는 검사 kit의 유통기한을 확인한 후 남용약물검사를 실시해야 할 것으로 생각되었다.

결론적으로 2014년 치료적약물농도검사 신빙도조사에서 참여기관 수는 최근 5년간 유사하였고, 저농도 및 고농도 정도관리물질검사의 검사실 간 변이계수는 2011-2013년보다 감소하여 전반적으로 약물검사의 정밀도가 향상된 소견을 보였다. 남용약물검사 참여기관 수는 2013년에 비해 23% 가량 증가하였다. 치료적약물농도검사는 환자 개개인의 적정약물요법을 위해 필수적인 검사로 각 검사실에서는 지속적인 신빙도조사사업 참여를 통하여 검사의 질을 높여나가야 할 것으로 생각된다.

약물검사분과위원회 위원(2014)

전사일(위원장, 울산의대), 구금경(간사, 서울아산병원), 권계철(충남의대), 김병광(세브란스병원), 김승완(건국대학교병원), 김정호(연세의대), 서순팔(전남의대), 송경은(경북의대), 송정한(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 external quality assessment in therapeutic drug monitoring in Korea (1995). J Clin Pathol Qual Control 2009;18:119-25.
2. Kim JH, Kim BK, Lee SY, Chun S, Kwon GC, et al. Annual report on quality assessment in therapeutic drug monitoring and drug of abuse in Korea (2007). J Lab Med Qual Assur 2008;30:133-49.
3. Jeong TD, Gu GG, Chun S, Kim JH; Therapeutic Drug Monitoring Subcommittee, The Korean Association of Quality Assurance for Clinical Laboratory. Annual report on the external quality assessment of therapeutic drug monitoring and testing for drugs of abuse in Korea (2013). J Lab Med Qual Assur 2014;36:12-22.

약물검사분과 신빙도조사 결과보고(2014)

고대현[1] • 정태동[1] • 구금경[1] • 전사일[1] • 김정호[2] • 대한임상검사정도관리협회 약물검사분과위원회

[1]울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과, [2]연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과

대한임상검사정도관리협회 약물검사분과에서는 2014년 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. 치료약물농도검사 신빙도조사에 참여한 기관은 1차 107기관, 2차 106기관이었다. 기관당 약물농도 검사종목 수는 평균 5.7종목이었다. 가장 많은 기관에서 회신한 약물농도 검사종목은 valproic acid이고 그 다음은 digoxin, tacrolimus, phenytoin, vancomycin 순이었다. 저농도와 고농도 정도관리물질의 검사실 간 변이계수는 각각 8.5%, 7.2%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 2013년보다 약 23% 증가하였고, 정답률은 1, 2회차 모두 96.7%였다. 2014년도 약물검사분과위원회 신빙도조사사업결과 치료적약물농도검사의 정밀도가 향상되었다. 약물검사를 실시하는 각 검사실에서는 지속적인 신빙도조사사업 참여를 통해 검사의 질을 높여나가야 할 것으로 생각되었다.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:12–22)

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