

연구자료
센터95-4-21

복합유기용제 및 중금속 폭로 근로자의 생물학적 모니터링에 관한 연구

- 생물학적 모니터링에 관한 분석의 정도관리 프로그램 -

1995



한국산업안전공단
산업보건연구원

제 출 문

한국산업안전공단 이사장 귀하

본 연구결과를 1995년도 산업보건연구원의 연구사업중 “복합 유기용제 및 중금속 폭로 근로자의 생물학적 모니터링에 관한 연구”에 대한 최종 결과보고서로 제출합니다.

이 연구보고서에 수록된 내용은 연구자 개인의 의견
이며 본 연구원의 공식견해가 아님을 밝혀 드립니다.

1995년 12월 31일

제출자 : 산업보건연구원장 문 영한

연구책임자 : 책임연구원 양 정선

공동연구자 : 수석연구원 강 성규

선임연구원 이 미영

연구원 박 인정

목 차

(국문) 복합유기용제 및 중금속 폭로 근로자의 생물학적 모니터링에 관한 연구 - 생물학적 모니터링에 관한 분석의 정도관리 프로그램

초록	1
서론	3
1. 산업독성물질에 의한 노출 평가 모니터링 시스템	3
2. 생물학적 모니터링에 관한 외국의 정도관리 프로그램	3
3. 우리나라 정도관리의 실시 배경	7
연구방법	9
1. 정도관리용 표준시료의 제조 및 검증	9
2. 정도관리의 절차	9
3. 기준값 및 적합 범위 설정	10
4. 혈중납 분석의 실제	10
4.1 불꽃법과 비불꽃법의 비교	11
4.2 불꽃법에 의한 혈중 납 분석(NIOSH analytical method)	11
4.3 비불꽃법에 의한 혈중 납 분석(흑연로)	12
4.4. 분석시 주의 사항	14
5. 요중 마노산 분석의 실제	14
5.1 HPLC법 및 UV법의 선택	15
5.2 UV법에 의한 요중 마노산의 분석(NIOSH analytical method)	16
5.3 HPLC법에 의한 방법(NIOSH analytical method)	16
연구결과	17
1. 정도관리용 표준시료의 검증 결과	17
1.1 표준시료 검증 - 연구원 및 덴마크 산업보건연구소 예비실험결과	18
1.2 표준시료 검증 - 실험실간 측정값 비교를 위한 덴마크 정도관리 시료 분석	20
1.3 표준시료 검증 - 연구원 조제시료와 균질성 비교를 위한 독일	

시료 분석	21
1.4 표준시료 검증 - 연구원 조제시료의 균질성 검증을 위한 시료분석 (순천향대, 카대, 연대, 연구원, 보건협회, 독일 엘랑겐대학) . . .	28
1.5 표준시료 검증 - 안정성 시험 (연구원 자체검증)	38
1.6 표준시료 검증 - 안정성 시험(95년 상반기시료 기준실험실 분석결과) (순천향대, 카대, 연대, 연구원, 보건협회, 독일 엘랑겐대학) . . .	41
1.7 예비정도관리 결과	42
1.8 외국의 표준 시료와 균질성 비교	43
2. 95년 상반기 정도관리 결과	44
2.1 기준값 및 적합범위 설정	44
2.2 항목별, 농도 수준별 분석 결과	46
3. 95년 하반기 정도관리 결과	49
2.1 참가기관 현황	49
2.2 기준값 설정	50
고찰	54
1. 정도관리를 위한 표준시료의 검증	54
2. 95년 정도관리 결과 고찰	58
결론	60
감사의 글	61
참고문헌	62
Figures	
Fig.1. Preparation of blood pool from the donor blood.	65
Fig.2. Preparation of standard samples from the blood pool.	66
Fig.3. Data distribution of PbB for 1st QC program(1995).	67
Fig.4. Data distribution of HAU for 1st QC program(1995).	68
Fig.5. Data distribution of PbB for 2nd QC program(1995).	69
Fig.6. Data distribution of HAU for 1st QC program(1995).	70
Fig.7. A example of QC result sheet for PbB and HAU.	71

(영문1) **Lead concentrations in blood for general populations in Korea**

Summary	72
Introduction	72
Materials and methods	74
Results	75
Discussion	76
References	79

Tables

Table 1. The result of interlaboratory quality control for Pb-B determination.	81
Table 2. Regional comparison of mean blood lead values for Korean normal population.	82
Table 3. Differences of the concentration of lead in blood between smoking and non-smoking group.	83
Table 4. Mean ambient lead levels of 4 cities in Korea (Ministry of Environment, 1995, unit: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	84
Table 5. Values of lead in blood of normal population by AA with graphite furnace.	85

(영문2) **Korean analytical quality assurance(KAQUA) program**
on the biological monitoring

Summary	86
Introduction	87
Materials and Methods	88
Results	90
Discussion	92
References	96
Tables	
Table 1. QC result of pre- and 1st round for PbB and HAU by each concentration level.	98
Table 2. QC results of pre-and 1st round for PbB by the analytical methods and organization classified participants according to laboratory type.	99
Table 3. QC results of pre-and 1st round for HAU by the analytical methods and organization classified participants according to laboratory type.	100
Table 4. The evaluation of back data by analytical methods.	101
Table 5. Classification of A group according to the laboratory type. .	102

(영문3) **Homogeneity and Stability test of reference samples for
interlaboratory quality control program on the biological
monitoring**

Summary	103
Introduction	104
Materials and methods	104
Result and discussion	105
References	108
Tables	
Table 1. External quality control result on blood lead between 4 laboratories in Korea(unit: ug/dl).	109
Table 2. Comparison of homogeneity test result for two reference samples of PbB and HAU analyzed 7 reference laboratories in Korea and Europe.	110
Table 3. Results of stability test for 8 months at -80C for reference samples of PbB and HAU analyzed in 5 reference laboratories.	111
Table 4. Results of stability test at 3 different conditions for reference samples of PbB and HAU.	112
Table 5. Mean values of reference samples for PbB and HAU by the analytical methods.	113

(Abstract)

**Korean analytical quality assurance(KAQUA) program
on the biological monitoring**

Jeong Sun Yang*, Seong Kyu Kang, Mi Young Lee,
In Jeong Park, Young Hahn Moon

Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation(KISCO),
34-6 Kusan-dong, Bupyeong-Ku, Inchon 403-120, Korea

Summary. Korean analytical quality assurance(KAQUA) program on the biological monitoring was performed by the Industrial Health Research Institute in Korea on 1995 spring. The items of first round were chosen as analyses of lead in blood (PbB) and of hippuric acid in urine (HAU). 88 participants among Korean laboratories related industrial health research participated in this program. The object of KAQUA program is to improve the ability of analysis for the biological monitoring of hazardous chemicals and to confirm the reliability of data from each laboratory. Not only the analytical results but also raw data were also reviewed to find out problems which might be happened during analytical process. Reference samples were made from human blood and urine by spiking standard stock solution. Preparation method was simple and the matrix of reference sample was well matched with original sample. The homogeneity and stability for reference samples were checked by 7 laboratories in Korea and Europe. Interlaboratory quality control result between 7 laboratories was also shown. Mean variation coefficients between vials were 2.12-7.5% for PbB 8-50 ug/dl, and 0.92-1.21% for HAU 0.2-1.5 g/l concentration range. The stability of reference samples

at -80 C for 8 months and at room temperature for 20 days were confirmed. Mean value measured by different analytical methods such as flame & flameless methods for PbB and HPLC & UV for HAU were also compared. Two concentration level of samples randomly chosen among 6 levels for each items were sent to the participants. Reference value was determined by statistical analysis of data from participants and reference laboratories, as the mean value with elimination of outlier with 95% confidence level. The tolerance range was $\pm 15\%$ (± 6 ug/dl for PbB below 40 ug/dl) of reference value. Mean accuracy(%variation from reference value) was increased dramatically in the first round after pre-round that was done as training program including analytical practices and education before performing 1st round. Mean success rates of PbB were 67%(mean accuracy 14.3%) at pre-round and increased to 91%(mean accuracy 9.2%) at 1st round. Mean success rates of HAU were 58%(mean accuracy 28.6%) at pr-round and increased to 88%(mean accuracy, 6.1%). The proficient rate by the analytical methods such as flame & flameless methods for PbB and HPLC & UV for HAU were also reviewed.

Key words Analytical quality assurance program - Biological monitoring - Industrial toxicant - Lead in blood- Hippuric acid in urine - Reference sample - Tolerance range

(국문초록)

복합유기용제 및 중금속 폭로 근로자의 생물학적 모니터링
- 생물학적 모니터링 관련 분석의 정도관리 프로그램

Korean analytical quality assurance(KAQUA) program
on the biological monitoring

양 정선, 이 미영, 박 인정, 강 성규, 문 영한
한국산업안전공단 산업보건연구원

최근 사업장에서 널리 사용되고 있는 납, 수은, 카드뮴등의 중금속과 톨루엔, 스티렌, 이황화탄소등 유기용제로 인한 직업병이 문제가 되면서 이들 산업독성물질에 노출되는 근로자의 보건관리를 위하여 혈액, 뇨와같은 생체시료중의 중금속 또는 유기용제 대사산물 측정이 중요한 과제가 되었다. 그러나 여러 실험실에서 분석한 분석값이 기관마다 큰 차이가 보여 문제점으로 대두되면서 대표적인 분석 대상 물질인 혈중납과 신나의 주성분인 톨루엔의 대사산물인 요중 마노산에 대한 분석의 정도관리를 실시하였다. 정도관리의 목적은 산업보건 관련 실험실들의 분석능력을 높이고 이들 데이터에 대한 신뢰도를 증진시키는데 있다.

정도관리를 위한 혈중납과 요중 마노산 표준시료는 사람의 혈액과 뇨를 균질화하여 각각 납과 마노산의 표준물질을 첨가한 후 국내 5개, 유럽의 2개 기준 실험실에서 균질도, 안정성 시험을 거친후 사용하였다. 각 항목별로 6~9개 농도 수준의 시료를 조제하여 임의로 2~3개 농도씩을 선별하여 88개 산업보건 관련 실험실에 보내 분석하게 한 후 분석값을 비교하였다. '참값'(기준값)은 각 대상 기관과 기준실험실에서 보고한 분석값들중 이상값을 제거한 평균값으로 하였으며 적합범위(정확도의 범위)는 미국 산업안전보건법에 규정된 기준값 $\pm 15\%$ (혈중납 40 $\mu\text{g/dl}$ 이하의 경우 $\pm 6 \mu\text{g/dl}$)로 하였다.

표준시료의 바이알간 균질도는 혈중납의 경우 8~80 $\mu\text{g/dl}$ 범위에서 CV v 2.12~7.52%, 요중 마노산의 경우 0.2~1.5 g/l의 범위에서 0.92~1.21%로 이미 외국에서 시판되는 표준시료와 비교할 때 그에 준하거나 보다 더 우수한 것으로 나타났다. 뿐만아니라 제조 방법이 간단하여 시간과 비용이 절약된다. 국내 5개 실험실에서 분석한 8개월 냉동보관한 시료의 안정성은 혈중납이 평균비(7개월 보관

후 시료 농도/최초 시료농도) 0.94 ~ 1.07, 요중 마노산은 0.97 ~ 1.06로 표준시료가 처음 제조된 시점부터 지금까지 8개월간 냉동보관시의 안정성을 검증하였다. 혈중납 시료는 냉장(4도)해서 34일, 상온(25도)에서 18일 보관한 시료의 안정성 시험결과를 제시하였고, 요중 마노산 시료는 냉장(4도)해서 20일, 상온(25도)에서 20일 보관한 시료의 안정성 시험결과를 제시하였는데 각 보관 온도에서 각 기간 동안 매우 안정하였다. 실제 실험실에서 시료를 냉동 또는 냉장 보관하는데 아무런 문제점이 없으므로 상온에서 20일 이상의 안정성 시험은 행하지 않았다.

88개 각기관의 합격율(전체 데이터수에 대해 적합 범위를 벗어난 데이터수의 비, %) 및 평균 정확도(기준값과의 편차, %)는 예비정도관리에 비하여 1차 정도관리에서 현저하게 양호해졌다. 혈중납의 경우 합격율 67%, 평균 정확도 14.3%에서, 합격율 91%, 평균 정확도 9.2%로, 요중 마노산의 경우 합격율 58%, 평균 정확도 28.6%에서, 합격율 88%, 평균 정확도 6.1%로 분석능력이 상승하였다. 86개 실험실이 참가한 2차 정도관리에서는 1차와 비교하여 혈중납의 경우 합격율 79.2%, 평균 정확도 14%, 요중 마노산의 경우 합격율 81.8%, 평균 정확도 10.2%로 합격율이 저하하였다. 이것은 시료의 농도범위가 1차때에 비해 넓어져 정상인~ 고폭로군 사이로 시료간 농도 차이가 크게 벌어지도록 제조하여 경우에 따라서는 시료마다 별도의 검량선을 작성해야하는 경우도 있었기 때문으로 생각된다.

예비 정도관리시 불꽃법으로 분석한 혈중납의 분석값과 UV법으로 분석한 요중 마노산의 분석값은 기준값에 비하여 각각 4%, 32% 과대 평가되었으나 1,2차 본정도관리에서는 분석 방법간 분석값의 차이는 거의 없이 양호한 것으로 나타났다. 기준실험실 평균값과 전체실험실 평균값과의 차이는 두항목 모두 전 농도 수준의 시료에대하여 거의 없었다.

서론

1. 산업독성물질에 의한 노출 평가 모니터링 시스템

사업장에서 근로자들이 어떤(정성분석, qualification) 산업독성물질에 어느 정도(정량분석, quantitation) 노출되어있는 가를 정확히 평가하는 것은 유해물질에 의한 직업병예방과 이를 위한 일련의 조치, 또는 직업병진단을 위하여 일차적으로 이루어져야하는 중요한 작업이다. 이러한 산업독성물질에 노출되는 정도를 파악하는 방법에는 작업장내의 산업독성물질의 양을 측정하는 작업환경모니터링과 근로자 개인의 노출 정도를 평가하기위한 생체시료중의 특정 생물학적 지표물질의 농도를 측정하는 생물학적 모니터링이 있다. 이들 노출평가 모니터링과 건강검진 (Medical surveillance)의 3가지 시스템의 종합적인 평가를 통해 근로자의 폭로정도와 건강장해에 대한 정보를 얻을 수있다¹⁾.

생물학적 모니터링은 산업독성물질의 체내 흡수 정도를 혈액, 뇨, 호기, 모발, 지방조직등 다양한 생체시료중에서 독성물질 자체 또는 대사산물, 기타 독성물질의 작용에의해 생성되는 다양한 생물학적 지표물질들의 양을 분석하고 평가한다. 그러므로 생물학적 모니터링은 생체시료의 채취시기 및 방법, 시료의 분석, 결과 평가등의 모든과정에 있어 분석화학, 독성학, 약물동력학, 산업위생학, 산업의학 등의 매우 다양한 학문영역을 포괄하고있어 이를 산업보건 관리체계에 도입하여 효율적으로 운영하는 것은 기술적으로 학문적으로 매우 어려운 일이다²⁾.

2. 생물학적 모니터링에 관한 외국의 정도관리 프로그램

생물학적 모니터링에 있어 가장 중요한 문제 중의 하나는 무엇을 생물학적 지표로하여(determination of analyte) 어떻게 분석하느냐 (validation of analytical method) 하는 점이다. 복잡한 matrix로 구성된 생체시료 중에 존재하는 미량의 물질을 선택적으로 분석하기 위하여 매년 새로운 분석장비 와 분석법이 보고되므로 공인된 분석법이 제시되어 있지 않는 경우가 많다. 따라서 분석자는 항상 새로운 문헌을 숙독하고 자신의 실험실 처지에 적용할 수 있게 변형시키는 절차를 거쳐야 하며 자신의 사용한 분석법에 대한 검증(variation within day or within run, variation between days or between runs)의 자료를 제시할 수 있어야 한다. 또한 생물학적 시료들은 그 불안정성으로인해 제한된 시간안에 분석을 완료해야 하는 문제점도 있다³⁾.

이와같이 생체시료 분석상의 어려움 때문에 분석자들의 실험실간 변이가 매

우 크며 국외의 우수한 실험실 간에서조차 그 변이가 크게 나타나고 있다. 그럼에도 불구하고 정도관리의 개념이 확실하지 않았던 70, 80년대에는 분석자 이외의 사람들에 의해서 실험실의 분석 데이터가 무조건 맹신 또는 무조건 불신되거나, 또는 분석자 자신의 경우 자기 실험 결과와 다른 사람의 실험 결과가 다르게 나올 경우 무조건 상대방 데이터에 문제가 있는 것으로 간주하려 드는 풍토마저 있었다. 숙달된 숙련자라 할 지라도 분석대상, 분석방법, 분석장비등에 따라 분석값의 변이가 있으며, 혈중 납의 경우 GF-AAS법에 의한 분석의 정밀도 (precision)는 5% 정도이며 미 산안법에서는 혈중납 sampling과 분석의 정확도 (accuracy)의 오차범위를 $\pm 15\%$ 로 규정하고 있다.

90년대의 분석 관련 문헌은 반드시 분석값의 검증 자료가 제시되고 있으며 특히 산업보건 분야와 같이 분석값이 근로자 건강진단에 매우 중요한 자료로 사용되는 경우는 분석값을 객관적으로 검증할 수 있는 정도관리가 필수적이다. 따라서 세계 각국에서도 산업보건 분야의 정도관리가 국가적 차원에서 시행되어 신뢰도를 객관적으로 인정할 수 있도록 제도화하고 있다⁴⁾.

1970-1980년대에 들어서면서 부터 생체시료 분석의 정도관리의 필요성이 인식되면서 각 국에서는 나름대로의 정도관리 프로그램을 개발하여 실시 하고 있다. 미국의 경우 작업 환경 시료에 대해 NIOSH의 PAT program을 국내외적으로 실시하고 있지만 포괄적인 의미의 생물학적 시료에 대한 정도관리 프로그램은 개발되어 있지 않다⁵⁾. 몇가지 제한된 analyte에 대하여 제한된 지역 내에서 실시하고 있다. 이것은 생체 시료의 interstate간의 이송을 위한 표준 시료의 제조, 송부에 따른 안정성 확보가 어렵기 때문으로 state 내의 일정 지역 단위에서 행해지고 있다. 분석 대상도 혈중 납과 cholinesterase testing 정도로 제한적이다. California 주에서는 Cholinesterase testing에 대하여 실시하고 있으며, OSHA-CDC (Occupational Safety and Health Administration - Centers for Disease Control)의 주관하에 혈중 납에 관한 정도 관리가 행해지고 있다. 미국의 혈중납 분석의 정도관리 프로그램은 주정부에서 관할하여 이루어지는 프로그램이 별도로 있고 연방정부 차원에서는 OSHA-CDC가 주관하여 NCEH(National Center for Environmental Health)에서 시행한다. 연방정부에서 주관하는 프로그램의 criteria가 OSHA-CDC program에 준하면 그대로 그 결과를 인정해준다. OSHA-CDC program의 계기는 MRP("Medical Removal Protection" - 근로자들이 더 이상 납에 폭로되지 않고 적절한 수준의 농도로 떨어질 때까지 현 작업 위치에서 격리시켜야하는 혈중 납농도)가 되는 혈중 납 농도인 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 를 critical하게 잘 잡아 내어야하는 필요에 의해서였다. OSHA-CDC program은 1976년 부터 시작되었으며 현재는 CLIA (Clinical Laboratory Improvement Act)

에 의거하여 HCFA (Health Care Finance Administration)에서 혈중납 분석 실험실에 대한 license를 주고 있으며 연방 관할구(federal jurisdiction) 이외의 실험실은 자발적으로 참여를 유도하고 있다. 대상 기관의 참여를 독려하기 위하여 OSHA에서는 “list of laboratories approved for blood lead analysis”를 작성하여 회람시키고 있으며, 근로자들은 자신들의 정확한 건강 check를 위하여 이러한 기관에서 검진 받을 것을 권유받고 있다. CDC에서는 혈중납 분석과 sampling의 오차 한계로 $\pm 15\%$ 나 $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 이하인 경우에는 $6 \mu\text{g}/\text{dl}$ 의 오차를 적정한 것으로 제시하고 있다(미 산안법, 29 CFR 1910. 1025).

캐나다의 경우 퀘벡에 있는 Toxicology center의 Dr. Weber의 정도관리 프로그램이 1979년 이래 혈중 중금속과 몇가지 요중 중금속들에 대해서 실시해오고있는데 세계적으로 가장 신뢰할 만한 정도관리 프로그램 중의 하나로 북미에서 약 80개의 실험실들이 참가하고있다⁶⁾. Dr. Weber 정도관리 프로그램에서 사용되는 표준시료는 유해 중금속에 노출된 근로자의 생체시료를 몇가지 조합으로 혼합한 것을 사용하고있다.

유럽에서는 독일, 영국, 덴마크, 핀란드등을 중심으로 1970년대부터 생체시료 분석에 관한 정도관리 프로그램들이 시행되어왔다. 1972년과 1974년 Berlin등이 유럽내 22개 실험실에 혈중납 시료를 보내 최초의 정도관리를 하였는데 한 시료에 대하여 15에서 $85 \mu\text{g}/\text{dl}$ 의 범위로 분석값이 분포되었다⁷⁾. 2년뒤 1974년 더 많은 기관을 대상으로 실시된 정도관리 결과는 interlaboratory CV가 43% 정도나 되었다⁸⁾. 그 이후 각 나라별로 각자의 정도관리 프로그램들이 개발되어 시행되고있다. 유럽에서는 북미에 비하여 실시 항목도 다양하고 이에관한 많은 연구들이 이루어져 논문들도 발표되었다⁷⁾⁻¹⁰⁾.

유럽에서뿐만아니라 전세계적으로 가장 다양한 항목에 대하여 정도관리를 실시하고있는 유럽의 국가는 독일이다⁹⁾. 독일 정도관리 실시 단체는 German Society of Occupational Medicine 이며 1979년 제정된 “Technical rule for dangerous agents”에 관한 노동부 법령(TRGS 410)에 의거하여 1982년 부터 시행하였다. 실시 항목은 3-6 가지 혈중 중금속 및 10-15 가지 요중 중금속, 2-8가지 요중 유기화합물등인데 참가 기관은 1982년 35개 기관에서 현재 96개 기관으로 많아졌으며 92년부터 혈중 유기용제 항목등이 추가되어 총 21가지 항목에 대하여 실시하고있다³⁴⁾.

영국의 경우 Queen Elizabeth Medical Center에서 주관하며 2주간격으로 실시되는 QUKNEQAS프로그램과 1달간격으로 실시되는 Roben프로그램이있다¹⁰⁾. QUKNEQAS프로그램은 영국 내외의 약 150개 실험실들이 참가하며, 2주에 간격으로 먼저번 정도관리 자료분석 결과와 함께 금회 정도관리 혈중납 1농도

수준의 시료를 우송한다. 최근 일정기간 동안의 분석값에 대한 분석자료가 보내 지므로 참가기관들은 별도의 내부정도관리에 대처가 가능하다. 가끔 이전에 보냈 던 것과 같은 시료를 보내 interlaboratory간의 between-days의 variation을 관찰 하기도한다.

덴마크의 작업환경 시료와 혈중 중금속 분석에 관한 정도관리 프로그램의 명칭은 'DEQUAS'이며 혈중납, 카드뮴, 크롬의 3가지 중금속에 대해 실험실에서 사람피를 사용해 제조된 냉동건조 표준시료를 사용해 실시하였다. 표준시료의 균 질도, 안정성 시험은 별도로 프로그램된 'DANREF'에 의해 검증한다.³⁹⁾

그외의 유럽 정도관리 프로그램으로는 핀란드의 The Institute of Occupational Health, Helsinki (by Ms. Sinikka Valkonen)의 요중 대사산물 분석에 관한 프로그램이 있다¹¹⁾. 몇가지 유기용제의 대사산물을 뇨중에서 분석하는 프로그램으로 실제 노출된 근로자의 뇨를 사용하거나 비노출된 사람의 뇨에 화학적으로 conjugated form으로 합성된 물질을 넣어 시료로 하며 대상기관에 charge한다. 또 Poland에서도 The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland의 주관으로 혈중납의 시료 채취, 분석의 정도관리 프로그램이 폴란드내의 9개 실험실에 대하여 실시된 보고가 있다⁸⁾.

일본의 경우 전국 노동위생 단체 연합회의 주관으로 1980년 이래 노동성에서 건강 진단업무 적정화를 위한 사업으로서 위탁을 받아 실시하고 있는데 1989년 부터 총합 정도 관리 사업으로서 근로자의 건강 진단을 실시하고 있는 전기 관에 참가할 것을 권유하고 있지만 의무적인 것은 아니다¹²⁾. 현재 1000 개 기관 중 약 1/3이 참가하고 있다. 실시 항목은 혈중 납, 요중 ALA, hippuric acid, Methylhippuric acid, Total trichlorocompound, Mandelic acid 등이며 항목을 선별하여 참가 할 수있다. 대상 기관에서 분석 할수 없는 경우 외부 기관에 위탁하여 분석할 수 있으며, 실제 외부기관에 위탁한 경우가 혈중 납의 경우 무려 75%, 요중 대사산물도 71-84%에 달한다.

중국에서는 산업보건연구소의 직업병연구소(Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine)에서 1994년부터 요 및 혈 중 중금속과 작업환경 시료에 대한 정도관리를 실시하고있다¹³⁾. 1995년 부터 특별히 납폭로 지표와 관련된 혈중납, FEP, 요중납, δ -ALA등의 항목을 추가하여 실시하고있다.

이와같이 유럽, 북미, 아시아등 각나라별로 정도관리 프로그램이 개발되어 시행되거왔다. 1992년 10월에는 세계적으로 산업 보건 분야에서 생물학적 모니터링에 관여하는 분석자(Toxicological analysts)들이 생체시료분석의 정도관리 프로그램에 대한 Harmonization의 필요성을 인식하여 일본에서 the WHO Global

Project로써 "Harmonization of Methods and Quality Assurance in Biological Monitoring"의 계획을 협의하였다²⁸⁾. 또한 1993년 Washinton D.C.에서 열린 IUPAC/ISO/AOAC 주최의 "Harmonization of Quality Assurance Systems in Chemical Analysis"에서 정도관리에 사용되고 있는 분석 용어들에 대한 재해석과 표준시료에 대한 구체적인 지침을 제시한바 있다¹⁴⁾. 표1에 혈중납 정도관리프로그램에 대한 11개국 13개 프로그램에 관하여 실었다.

표1. Schemes for proficiency testing covering lead in blood.

Scheme	Country	Matrix	Type	Number of vials	Frequency (months)
CTQ	Canada	human blood	liquid	3	2
UKNEQAS	England	human blood	liquid	1	1/2
Robens	England	human blood	liquid	3	1
SANSC	Australia	human blood	liquid	3	1
IQAP	Italy	human blood	liquid	4	3
CDC	USA	bovine blood	liquid	3	3
SNYPT	USA	goat blood	liquid	3	4
GEQ	German	sheep blood	liquid	2	12
NQC	RSA	ox blood	liquid	15	1.2
DEQAS	Denmark	human blood	lyophilized	5	6
JFOHO	Japan	bovine blood	lyophilized	6	6
NRC	China	human blood	lyophilized	2	6
KAQUA	Korea	human blood	liquid	2	6

3. 우리나라 정도관리의 실시 배경

우리나라의 경우 정도관리의 추진 과정을 살펴보면, 최근 10년간 수은 중독, 납중독, 카드뮴 중독 등 각종 유해화학 물질에 의한 직업병이 문제가 되면서 이들 유해 중금속에 폭로되는 근로자에 대한 보건관리는 물론 직업병 진단에서 혈중 및 요중 중금속 측정이 중요한 이슈가 되었다. 같은 근로자의 시료에 대하여 그 검사 결과가 기관마다 큰 차이를 보여 한 기관에서는 직업병이라고 하고 다른 기관에서는 직업병이 아니라고 하여 직업병 진단 자체에 대한 근로자들의 불신이 크게 증가하였다. 1990년에 국내의 5개 실험실에대해서 행해진 최초의 정도관리 개념의 분석값 비교 실험결과를 보면 40에서 70ug/dl의 농도 범위에서 분

석값의 상대변이계수는 무려 18%에서 100%에 달한다. 한 시료에 대한 분석값이 26 ug/dl에서 105 ug/dl까지 차이가 났다¹⁵⁾. 이에 노동부에서는 특수건강진단을 강화시키는 사업의 일환으로 특수건강진단기관에 대한 정도관리를 실시하게 되었다¹⁶⁾. 정도관리는 1992년부터 시작되었는데 초기에는 대한 산업보건협회에서 맡아서 정도관리를 시행하였으며 1995년 부터는 한국산업안전공단 산업보건연구원에서 실시하게 되었다.

특수건강진단 기관을 대상으로한 생체시료분석의 정도관리 항목은 혈중 중금속과 요중 대사산물의 2가지이다. 혈중 중금속 가운데서는 현재 우리나라에서 가장 폭로 정도가 광범위하고 측정횟수가 많은 납을 일차적 항목으로하였다. 우리나라에는 연간 약 2만 5천명의 근로자가 납에 직업적으로 폭로되어 있으며 연 30명에서 70명 정도가 납으로인한 직업병으로 인정받고있다¹⁷⁾. 또다른 정도관리 항목으로 요중 대사산물의 경우 가장 광범위하게 사용되고있는 톨루엔의 대사산물로서 정상인에서도 검출되며 대사산물 분석의 기본이 되는 마노산을 일차적 항목으로하였다¹⁸⁾.

정도관리의 목적은 산업보건 관련 실험실들의 분석능력을 높이고 이들 데이터에 대한 신뢰도를 증진시키는데 있다. 특수건강진단기관을 대상으로 혈액 및 요중 유해물질 분석의 정확도 및 신뢰도를 향상시켜 생물학적 모니터링을 통한 유해물질 폭로 근로자들의 효율적인 보건관리 방법을 구축하여 궁극적으로 효과적인 특수건강진단을 실시할 수있다.

본 보고서에서는 1995년 산업보건연구원에서 실시한 혈중납과 요중 마노산 분석에 대한 정도관리에 대하여 1) 표준시료의 제조 방법 및 검증 결과(국내5개, 국외2개 기준실험실 자료를 중심으로), 2) 혈중납, 요중 마노산 분석법, 3) 기준값과 적합범위 선정과정, 기준값의 비교 3) 기준실험실과 대상기관 분석값과 분포도를 제시, 4) 분석방법, 기관분류에 따른 평균 정확도(기준값과의 변이,%)와 합격율(적합범위 밖의 데이터수/전체데이터수, %)등 정도관리 결과 분석 자료등 95년에 산업보건연구원 직업병진단센터 정도관리실험실에서 행해진 생체 시료분석의 정도관리와 관련된 연구 결과를 종합하여 정리하였다.

연구 방법

1. 정도관리용 표준시료의 제조 및 검증

혈중납 제조용 혈액은 적십자 혈액원에서 구입하였으며 -80도에서 냉동 및 4도에서 해동을 3회 반복하여 균질화하였다. 미생물 발육을 억제하기 위해 방부제를 첨가한 후 여과하여 혈액 현탁액을 만든 후 일정 농도의 납표준액을 첨가하였다. 여과시 걸러지는 알갱이는 거의 없었다. 시료중의 납 농도는 후에 통계적인 방법에 의하여 정해지므로 지나치게 외부 오염을 신경 쓸 필요는 없다. 단, 최종 시료 보관용 바이알의 납 오염도는 별도로 check하였다.

요중 마요산 제조용 뇨는 건강한 자원자의 뇨를 모아 정제시 생긴 침전을 여과하여 제거한 후 pH를 4~5로 조정하고 일정 농도의 마요산 표준액을 첨가하였다.

시료 보관용기로는 -100도에서 100도까지 광범위한 온도 안정성을 가지고 있는 Nalgene cryogenic vial(Nalge company, New York) 2cc, 5cc를 사용하였다. 각 농도 batch의 시료는 2cc 바이알에 옮겨 담아 안정성 시험을 위하여 -80도, 4도, 25에 보관하였다(그림1, 2).

위와 같이 제조된 표준시료의 균질성 시험을 위하여 연구원 뿐 아니라 국내 4개, 국외 2개 실험실에 보내 시험하게 하였다. 특정 농도 수준(a batch)에서 임의로 3~5개씩(3~5개 바이알 x 7개 실험실)의 바이알을 뽑아 7개 실험실에 보내 분석하게 하였다. 같은 방법으로 6개 또는 9개 농도 수준(6 or 9 batches)에서 각각 3~5개씩의 바이알을 뽑아 7개 기준 실험실에서 분석하였다. 1 바이알에 대해서는 모두 3회 반복 실험하여 분석의 재현성을 구하고 평균값으로 그 바이알의 대표값을 삼았다. 안정성 시험을 위하여는 각 농도 수준의 시료 바이알들을 일부는 -80도에서, 일부는 4도에서, 일부는 25도에서 보관하고 일정 간격으로 비교 실험하였다. 8개월간의 안정성 시험은 국내 5개 기준 실험실에 의뢰해서 분석하고 결과를 비교하였다.

2. 정도관리의 절차

정도관리는 혈중 중금속, 요중 대사산물의 2가지 항목에 대하여 연 2회 실시한다. 95년 1,2회에서는 혈중납과 요중 마요산의 2가지 항목에 대하여 실시하

였다. 정도관리에 참여하고자 하는 기관은 연구원에 신청을 하고 신청된 기관에 대해서는 산업보건연구원에서 위에서와 같이 제조, 검증된 표준시료를 보냈다. 신청기관은 이를 분석하여 분석값과 분석자료를 산업보건연구원에 보고하며 연구원에서는 좀더 정확한 결과값을 얻기위한 비교 자료를 얻기위해 같은 시료를 기선정된 국내 5개 기준실험실 및 국외 2개 실험실에 보냈다. 대상기관의 분석값이 모두 접수되고난 뒤에 기준실험실에 시료를 보냈다. 시료의 농도는 정상인의 농도와 직업병 인정 기준치 근처의 농도 사이에서 모든 대상기관에 다른 조합의 시료가 보내지도록 충분히 많은 수준으로 제조하였다.

3. 기준값 및 적합 범위 설정

정도관리용 표준시료 조제에 사용되는 혈액에는 미지농도의 납이 포함되어 있다. 따라서 제조된 표준시료의 정확한 농도는 사실상 결정되어있지 않다. 대상기관의 값과 기준실험실 값이 모아지게되면 낮은 값에서 높은 값의 순서대로 배열을 하고 95% 유의수준에서 이상값을 제거하여 상대표준편차 10% 이하가 될때까지 이상값을 제거하였다. 더 이상 이상값이 없거나 상대표준편차 10% 이하가 되었을 때의 평균값을 기준값으로하였다. 적합범위 설정은 미국 산업안전보건법에 규정되어있는 ‘혈중납 시료 채취 및 분석의 정확도 범위’ $\pm 15\%$ (혈중납 40 ug/dl 이하에서는 ± 6 ug/dl)를 적용하였다.

4. 혈중납 분석의 실제

혈중납 분석을 위하여는 일반적으로 시료의 양이 적게들고 감도가 좋은 흑연로(graphite furnace)법이 쓰인다. 그러나 정도관리 대상기관의 1/3에 해당하는 기관들에서 아직도 시료의 양이 흑연로법에 비하여 10-100배가량 더 소요되는 불꽃법으로 분석을 하고있다. 1-2회 반복 측정을 위하여 실제 근로자의 혈액을 10cc이상 채취한다는 것은 사실상 불가능하며 가능한 소량의 혈액 채취로 수회 반복 측정이 가능한 흑연로법으로 대체되고 있다. 여기서는 다음에 제시된 혈중납의 분석을 위한 AAS(atomic absorption spectrometer)의 불꽃법과 흑연로법 2가지 분석법을 사용하여 분석하였다.

4.1. 불꽃법과 비불꽃법의 비교¹⁹⁾

	불꽃법	비불꽃법
원자화 원리	불꽃의 열	전류의 열
최고 온도	3000℃ (N ₂ O-아세틸렌 불꽃)	약 3000℃
원자화	약 10%	약 90%
시료 부피	약 1ml	5 - 50μ
신호 형태	plateau	peak
감도	낮다	높다
검출한계	Cd 0.5ppb, Al 20ppb	Cd 0.002ppb, Al 1.0ppb
최적조건에서의 재현성	CV 0.5 - 1.0%	CV 1.5 - 5%
매트릭스의 영향	작다	크다
분석시간	분당 20개까지 가능	분당 1개 정도
비용	싼 편이다	비싸다
시료상태	시료는 액체 또는 용액상태이어야 한다. 총 녹아있는 고체는 5% 이하이어야 한다. 불꽃에서 내화물을 형성하지 않고 쉽게 분해되어야 한다.	균질하기만하면 액체, 용액뿐 아니라 고체도 그대로 분석할 수 있다. 매질과 분석원소가 열을 가했을때 완전히 분해되어야 한다.

4.2 불꽃법에 의한 혈중 납 분석(NIOSH analytical method)²⁰⁾

1) 시약

① APDC-surfactant solution: 2% ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, 2.5% Triton X-100.

② water-saturated MIBK: methyl isobutyl ketone 900ml에 탈이온수 100ml를 가해 혼든 후 1시간 방치하여 상층액을 사용했다.

③ Pb 표준용액(20, 40, 60, 80, 100μg/dl)은 1000ppm 시판 lead nitrate 표준용액으로 조제했다.

2) 분석방법

① 전혈 2.0ml에 APDC-surfactant solution 0.8ml를 가하고 10초 동안 vibration mixing했다.

② water-saturated MIBK 2.0ml를 가하고 2분간 vibration mixing하여 추출

했다.

③ 2000rpm에서 10분간 원심분리한후 217nm에서 상층액의 흡광도를 측정했다.

④ blank(탈이온수),표준용액도 시료와 마찬가지로 측정하며 흡광도가 0.35를 초과하는 시료는 MIBK로 희석하여 측정했다.

4.3. 비불꽃법에 의한 혈중 납 분석(흑연로)²¹⁾

1) 기기 및 시약

Volumetric flask: 1000ml 1개, 100ml 1개, 10ml 4개

Pipet: 1ml

Autopipet & tip: 2000-5000ul, 100-1000ul, 100ul

Blood mixer

Dispenser

Dilution tube & rack

탁상형 원심분리기

AA autosampler용 sample cup & rack

Varian SpectrAA-400(Deuterium lamp correction) AAS with Varian GTA-96 graphite tube atomizer)

탈이온수

Triton X-100

(NH₄)₂HPO₄

Na₂-EDTA

Pb 표준용액(1000ppm)

HNO₃

① Matrix modifier solution: 0.2% Triton X-100, 0.2% (NH₄)₂HPO₄, 0.02% Na₂-EDTA.

*. Matrix modifier reagent 조제

Matrix modifier reagent 1000ml 중에

— Triton X-100	2ml
— (NH ₄) ₂ HPO ₄	2g
— 2.5%(w/v) Na ₂ -EDTA	8ml
— 탈이온수	

표선 1000ml가 되도록.

* Triton X-100은 계면활성제로 거품을 일으키므로 sonicator를 사용하여 용해시키거나 antifoaming agent를 첨가한다.

* 1.8ml로 맞춰진 Dispenser에 담아두고 사용한다.

② Pb 표준용액(30, 60, 90μg/dl)은 lead nitrate시판 표준용액을 사용하여 희석했다.

2) 방법

① Matrix modifier solution 1.8ml에 혈액 0.1ml와 Pb 표준용액 0.1ml를 가해 blood mixer를 사용하여 잘 섞었다.

② 건조단계 85-250℃, 회화단계 450-600℃, 원자화단계 2200℃로 흑연로 온도를 프로그래밍하여 최적조건을 설정했다.

③ 흑연로에 시료 15μl 주입하고 283.3nm에서 흡광도를 측정했다.

④ 표준물 첨가법에 의한 검량선 작성

동일한 시료용액을 여러개 만들어 기지량의 분석성분을 여러 농도로 첨가한 후 분석성분의 양에 비례하는 물리적 양을 측정한 결과로 그런 그래프에서 첨가량 0일 때의 값을 읽는 방법이다. 혈액과 같이 시료 조성이 복잡할 때 유용한 방법이며 이상적인 검량선 작성용 표준용액은 분석할 시료와 조성(①분석성분의 농도, ② 공존하는 불순물들의 농도)이 유사해야 한다.

* Pb 표준용액 조제

① Pb 1020μg/ml 원액 1ml를 탈이온수로 100ml로 희석하여 Pb 1020μg/dl 표준용액을 만들었다. 이것을 stock solution으로 하였다.

② Pb 1020μg/dl 표준용액을 탈이온수로 희석하여 Pb 10.20, 20.40, 30.60, 40.80μg/dl 표준용액을 만들었다.

Pb 표준용액 농도			조제법	
Pb 표준용액 번호	ppm	μg/dl	stock soln.(ml)	탈이온수
0	0	0	탈이온수	
1	0.1	10.20	0.1	표선 10ml 되도록
2	0.2	20.40	0.2	표선 10ml 되도록
3	0.3	30.60	0.3	표선 10ml 되도록
4	0.4	40.80	0.4	표선 10ml 되도록

*. 혈액 전처리

- 혈액은 blood mixer로 3분정도 잘 섞어준 후 취했다.

① 검량선작성용 혈액 처리[표준물 첨가법]

번호	Matrix modifier reagent 혈액		Pb 표준용액		Pb 농도
	(ml)	(ml)	(용액 번호)	(ml)	($\mu\text{g}/\text{dl}$)
addition 0	1.8	0.1	0	0.1	X + 0.00
addition 1	1.8	0.1	1	0.1	X + 10.20
addition 2	1.8	0.1	2	0.1	X + 20.40
addition 3	1.8	0.1	3	0.1	X + 30.60
addition 4	1.8	0.1	4	0.1	X + 40.80

② 시료혈액 처리

- addition 0와 같이 처리했다.
- (1),(2) 모두 잘 섞어 sample cup에 취하여 283.3nm에서 흡광도를 측정했다.
- Matrix modifier solution으로 Blank(Instrument zero)를 잡고 측정했다.

4.4. 분석시 주의 사항

- ① 사용하는 모든 기구는 $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}=1:1$ 용액에 4시간 이상 담가두었다가 탈이온수로 행군다.
- ② 용기는 금속이온을 흡착하거나 용출시키지 말아야 한다.
- ③ Borosilicate 유리는 Na,K,Si 등의 미량분석에 사용할 수 없다.
- ④ HF나 강한 알칼리성 용액은 유리용기를 부식시킨다.
- ⑤ 플라스틱 용기 중 polyethylene이 가장 좋고 Teflon은 좋지만 값이 비싸다. Polypropylene 용기는 낮은 농도의 금속이온 저장에 가장 적당치 못하다.
- ⑥ 금속이 용기의 내벽에 흡착되지 않도록 pH 2 이하로 유지시키는 것이 바람직하다. 대부분의 금속 질산화물은 잘 녹기 때문에 질산을 많이 사용한다.
- ⑦ 1ppm 정도의 농도가 낮은 용액은 1-2일밖에 안정하지 못하다.
- ⑧ Pb는 비교적 휘발성이 큰 원소이며 특히 염화물의 휘발성이 크다.
- ⑨ 혈액이나 소변과 같은 생체 시료는 병원체를 포함하고 있을 수 있다.

5.. 요중 마노산 분석의 실제

요중마노산은 톨루엔, 에틸벤젠의 주 대사산물이지만 이러한 유해물질에 노출되지않은 정상인에게서도 약 0.6 g/l 정도 검출된다. 그러므로 HPLC를 이용한

유기용제 대사산물 분석시 기본적으로 분석이 이루어지는 기준 물질이기도하다. 요중 마노산은 HPLC법과 UV법으로 분석할 수 있는데 정도관리에 참여하는 실험실의 약 30%가 HPLC법으로, 나머지 70%는 UV법으로 분석하고있다. 마노산 하나만을 UV법으로 분석하는데는 정확도와 분석의 간편성으로 아무 문제가 없으나 그외의 다른 유기산 대사산물 배설 패턴이나 크실렌, 스티렌등 다른 유기용제 대사산물을 동시에 분석 할 수 있으므로 HPLC법으로 대체되고있는 추세이다. 본 연구에서는 분석방법에 따른 분석값의 차이를 비교하고 대상기관과 동일한 분석방법을 채택하여 분석값을 비교하고자 UV법 및 HPLC법을 모두 사용하여 분석하였다.

5.1 HPLC법 및 UV법의 선택²²⁾

가. UV - Lambert-Beer의 법칙

여러 성분 물질중 마노산에만 특이하게 반응하는 발색단을 붙여 410 nm에서 검출한다. 전처리 과정을 거치는 번거로움이 있으나, 한꺼번에 여러 시료를 분석할 수 있다.

나. HPLC

여러 성분에 대하여 서로 다른 친화력으로 작용하는 고정상(컬럼)과 이동상(용출 용매)을 사용하여, 복합물질을 단일 물질로 분리해 254 nm에서 검출한다. 단일성분으로 분리하여 분석하므로 정확한 분석이 가능하고 시료 소요량이 적으나 복합 유기용제의 경우 몇가지 대사산물에 대한 동시 분석이 가능하다.

HPLC법과 UV법의 비교

	HPLC법	UV법
분석물질	마노산	마노산과 반응한 발색화합물
검출과장	254 nm	410 nm
분석범위	0.2-1.0 g/l	0.005-0.5 g/l
검출한계	0.015 mg/l	0.002 g/l
정밀도	0.04	0.06
시료량	수십 ul	2 - 3 cc

5.2. UV법에 의한 요중 마노산의 분석(NIOSH nalalytical method)²⁰⁾

가. 측정 방법

① 0.5ml의 시료(요나 표준용액)에 0.5ml의 pyridine을 가하고 0.2ml의 benzenesulfonyl chloride를 가한 후 vibration mixer에서 5초 동안 섞었다.

② 20 - 30℃에서 30분 방치했다.

③ 5ml의 ethanol을 가해 반응을 종결시키고 vibration mixer에서 섞었다.

④ 침전이 있으면 원심분리하여 제거하고, ethanol을 blank로 하여 410nm에서 상층액의 흡광도를 측정했다.

⑤ 시료(검액)의 흡광도가 검량선의 범위를 벗어나면 시료를 더 희석하여 측정했다.

나. 측정 범위

0.005 - 0.5g/L 의 요중 마노산(시료를 1/5로 희석한 경우)

검출 한계 : 0.002 g/L의 요중 마노산

정밀도 : 0.06

5.3. HPLC법에 의한 방법(NIOSH analytical method)²³⁾

가. 측정 조건

이동상 ; 탈이온수 : acetonitrile : Acetic acid(glacial) = 90 : 10 : 0.02(v/v)

컬 럼 ; RP-18 컬럼

유 속 ; 0.5 ml/min

검출기 ; UV 254nm

나. 측정 방법

① 0.2 ml의 소변에 1.8ml의 증류수를 가해 HPLC 용 검액으로 하였다.

② 마노산 표준용액, 희석한 소변검액을 0.45μm membrane filter에 여과하고 5μl를 HPLC에 주입하여 분석했다. 표준용액과 시료는 각 3회씩 주입하고 그 평균값을 구했다.

다. 측정 범위

o 0.2 - 1.0 g/L의 요중 마노산

o 검출 한계 : 0.015 mg/L의 요중 마노산

o 정밀도 : 0.04

연구 결과

1. 정도관리용 표준시료의 검증 결과

연구원에서는 사람의 혈액을 재료로하여 연구방법에서 설명한 바와같이 정도관리용 표준시료를 자체 개발하여 국내 5개 실험실(순천향대학 산업보건연구소, 가톨릭대 산업의학 센타, 연대 산업보건센타, 산업보건협회 중앙분석실, 산업보건연구원) 및 국외 2개 실험실 (덴마크 산업보건 연구소, 독일 산업의학회)에서 균질성과 안정성을 검증 받았다.

국내 5개 기준실험실들에 대해서는 1) 독일 산업의학회에서 주최하는 프로그램 중 혈중납, 요중 마노산의 2가지 항목, 2) 덴마크 국립산업보건연구소에서 주최하는 혈중납 정도관리 프로그램의 협조를 얻어 실험실간 정도관리(interlaboratory QC)를 실시하였고 그 결과를 제시하였다.

표준시료에 대한 검증결과는 1) 균질도 및 안정성 시험 - 연구원 및 덴마크 국립산업보건 연구소의 예비 실험 결과 2) 기준실험실에 대한 정도관리 - 국내 5개 기준실험실들의 국제실험실간 정도관리(international interlaboratory quality control) 결과, 3) 비교실험 - 국내 5개 기준실험실의 독일 산업의학회 제조 표준시료에 대한 안정성, 균질성 시험 결과, 4) 국내 5개, 국외 2개 기준 실험실의 연구원 제조 표준시료에 대한 안정성, 균질성 시험, 5) 보관 온도에 따른 안정성 시험 결과 순으로 제시하였다.

1-1. 표준시료 검증 - 연구원 및 덴마크 산업보건연구소 예비 실험 결과

가. 균질성 시험

95년 1월 산업보건연구원에서 조제된 4가지 농도 수준의 표준시료(AB9501-AB9504)에 대해 덴마크 국립산업보건연구원과 공동으로 균질성 시험을 하였으며 그 결과를 표2에 실었다.

표2. Homogeneity of the IHRI quality control material.

Code	연구원 실험 결과			덴마크 AMI 실험결과		
	Mean ^a ± SD	CV	F	Mean ^b ± SD	CV	F
AB9501	8.19±0.31	3.74	0.32 ^c	8.01±0.14	1.86	0.06 ^c
AB9502	18.29±0.47	2.59	0.84 ^c	17.99±0.66	3.68	1.10 ^c
AB9503	29.96±0.63	2.10	1.50 ^c	28.03±0.40	1.44	0.28 ^c
AB9504	50.27±1.02	2.03	1.75 ^c	48.77±0.33	0.68	0.15 ^c

^a Mean values from five independent determinations by D-AAS method (five replicates for each run).

^b Mean values from five independent determinations by Z-AAS method (two replicates for each run)

^c p>0.05

표 3. Comparison between acid-washed container and non-treated one.

Code	Mean±SD(CV, %) ^a	
	acid-washed	not-treated
AB9501	7.86±0.09(1.2)	7.80±0.19(2.5)
AB9502	19.43±0.63(3.2)	19.10±0.22(1.1)
AB9503	32.57±0.83(2.5)	31.75±1.17(3.6)
AB9504	52.70±0.78(1.5)	52.29±2.40(4.6)

^a Mean value from five independent determinations by D-AAS method(three replicates for each run)

나. 안정성 시험

-80℃, 4℃, 25℃에서 15일간 보관했을때의 표준시료 안정성과 -80℃에서 1, 5, 14, 30일간 보관했을 때의 안정성에 대한 분석 결과는 “Stable”한 것으로 판정 되었으며 이에 대한 결과 자료는 표4에 실었다.

표4-1. Stability study of IHRI AB9501-9504 after storage at 3 temperatures for 15 days.

Code	Mean value ^a ±SD(CV, %), µg/dl			F
	-80℃	4℃	25℃	
AB9501	8.19±0.31(3.8)	8.56±0.36(3.7)	8.38±0.45(5.3)	0.95 ^b
AB9502	18.54±0.67(3.6)	20.02±0.39(1.9)	20.13±1.17(5.8)	0.98 ^b
AB9503	30.31±1.18(3.9)	29.10±0.80(2.7)	30.61±0.73(2.3)	3.67 ^b
AB9504	53.00±1.42(2.6)	53.09±1.42(2.6)	54.77±1.08(1.9)	2.68 ^b

^a Mean value from five independent determinations by D-AAS method (three replicates for each run)

표4-2. Stability study on lead measured in the IHRI quality control materials AB9501-AB9504 during a month at -80℃.

days	Mean ^a ±SD(CV, %), µg/dl			
	AB9501	AB9502	AB9503	AB9504
1 day	8.19±0.31(3.7)	18.29±0.47(2.5)	29.96±0.63(2.1)	50.27±1.02(2.0)
5 days	7.86±0.19(2.5)	19.10±0.22(2.1)	31.75±1.17(3.6)	52.29±2.40(4.6)
14 days	8.27±0.25(3.0)	19.18±0.68(3.5)	31.31±0.61(1.9)	51.74±1.00(2.0)
30 days	8.19±0.31(3.8)	18.54±0.67(3.6)	30.31±1.18(3.9)	53.09±1.42(2.6)
F	1.69 ^b	2.54 ^b	1.55 ^b	1.77 ^b

^a Mean values from five independent determinations by D-AAS method (three replicates for each run)

^b p>0.05

1-2. 표준시료 검증 - 실험실간 측정값 비교를 위한 덴마크 정도관리 시료 분석

(국내 4개 기준실험실: 순천향대, 카대, 연대, 연구원)

국내 실험실간의 측정값 비교를 위하여 덴마크 산업보건연구소의 정도관리 시료 (6농도 수준)를 3개 기관 및 연구원에서 분석하였으며 그 결과를 표 5에 실었다.

표5-1. 국내 4개 실험실간의 덴마크 혈중납 시료 분석값 비교 (단위: ug/dl)

Code	Ref. value	국내평균±SD	A	B	C	D
AMIB1321	3.16	3.78±0.93	2.88	3.81	5.29	3.17
AMIB132	12.0	11.88±0.35	11.86	12.02	11.35	12.30
AMIB1323	16.8	16.89±0.76	17.32	18.80	19.14	17.67
AMIB1324	34.6	34.70±0.54	34.35	35.31	34.01	35.12
AMIB1325	55.1	53.81±1.03	52.31	55.04	53.46	54.43
AMI105	49.7	51.05±1.94	47.50	52.45	53.20	-

표5-2. 국내 4개 실험실의 덴마크 혈중납 시료 분석의 재현성(CV_m) 비교

Code	ref. value	평균 CV _m	A	B	C	D
AMIB1321	3.16 ug/dl	13.19%	19.79%	16.7%	9.41%	6.86%
AMIB1322	12.0	4.13	3.88	4.9	5.95	1.79
AMIB1323	16.8	9.25	3.75	3.6	1.65	1.00
AMIB1324	34.6	4.37	6.29	5.0	5.25	0.93
AMIB1325	55.1	2.97	5.20	3.8	1.55	1.31
AMI105	49.7	3.78	1.41	7.7	2.23	-

1-3. 표준시료 검증 - 연구원 조제 시료와 균질성 비교를 위한 독일 시료 분석

(95년 3월 -3월 18일, 순천향대, 카대, 연대, 연구원)

연구원 조제 시료의 균질성 검증시 상대적인 비교를 위하여 독일 정도관리 에 쓰이는 표준시료를 국내 3개 기관에 분석을 의뢰하였으며 그 결과를 표 6 - 11에 실었다.

독일의 정도관리에서 적정값 범위(Tolerance range)의 산정은 독일 및 유럽 의 5개 실험실의 측정값의 $\pm 3SD$ 로 정하고있다. 우수한 기준 실험실들의 $\pm 3SD$ range는 대략 미국 CDC의 적정 범위인 15% 범위와 비슷한 값으로 나타난다. 우리나라 적정값의 범위산정을 위한 참고 자료로 우리나라 기준실험실들의 혈 중 납에 대한 $\pm 2SD$, $\pm 3SD$ 및 미국 CDC의 15% 범위를 표 10-1에 정리했다.

시료 분석에서 오는 오차 범위선정을 위하여 같은 바이알의 시료에 대하여 3회 측정하였으며 이때의 변이계수(CV_m)를 구하여 비교하였다(표 10-2). 국내 4 개 기관에대한 시료 분석의 평균 변이계수는 2.57-5.88로 일반적인 AAS에 의한 혈중 납 분석의 변이계수 5%에 적정하였다.

혈중 납 시료에 대한 바이알간의 균질도는 3회 측정 후 평균값을 그 바이알을 대표하는 농도로 하였으며 우리나라의 4개 실험실에서 측정한 독일 시료에 대한 바이알간 변이계수(CV_v)는 평균 1.22-5.59로 표4에서 제시한 다른 기준시료 와 비교할때 적정한 것으로 나타났다(표10-3).

HPLC에 의한 요중 마노산 시료 분석의 재현성은 혈중 납에 비하여 훨씬 좋았으며 같은 바이알의 시료에 대하여 3회 측정하였을 때의 변이계수(CV_m)를 구하여 비교하였다(표 11-2). 국내 4개 기관에대한 시료 분석의 평균 변이계수는 0.91-2.40으로 일반적인 HPLC에 의한 요중 마노산 분석의 변이계수 4%(NIOSH method, 1984)에 적정하였다.

요중 마노산 시료에 대한 바이알간의 균질도는 3회 측정 후 평균값을 그 바이알을 대표하는 농도로 하였으며 우리나라의 4개 실험실에서 측정한 독일 시료에 대한 바이알간 변이계수(CV_v)는 평균 1.72-2.14로 나타났다(표11-3).

표6-1. A 연구소에서 분석한 독일시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	25.5	25.5	27.9	26.3	5.29			
1-2	27.3	25.9	27.2	26.8	2.91			
1-3	24.8	24.7	24.2	24.6	1.30			
1-4	25.8	25.1	24.2	25.0	3.20	4.08	25.68	24.3
2-1	49.0	50.5	49.1	49.5	1.70			
2-2	50.5	50.1	50.3	50.3	0.40			
2-3	51.8	50.6	47.5	50.0	4.44			
2-4	50.6	50.2	50.4	50.4	0.40	0.78	50.05	49.4
3-1	104.8	109.9	107.4	107.4	2.37			
3-2	106.3	110.1	112.4	109.6	2.81			
3-3	110.1	109.6	106.1	108.6	2.01			
3-4	105.2	110.2	108.4	107.9	2.34	0.89	111.08	108.3
4-1	11.7	10.7	10.6	11.0	5.55			
4-2	12.3	12.9	12.7	12.6	2.46			
4-3	12.3	11.8	13.6	12.6	7.38			
4-4	11.6	11.7	11.0	11.4	3.33	6.87	11.9	11.5

표6-2. A 연구소에서 분석한 독일시료 요중마노산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	2.34	2.36	2.37	2.36	0.85			
1-2	2.40	2.39	2.43	2.41	0.83			
1-3	2.43	2.42	2.43	2.43	0.41			
1-4	2.36	2.38	2.37	2.37	0.42	1.35	2.39	1.96
2-1	0.69	0.69	0.69	0.69	0.00			
2-2	0.68	0.69	0.68	0.68	1.47			
2-3	0.67	0.68	0.68	0.68	1.47			
2-4	0.67	0.68	0.68	0.68	1.47	0.94	0.683	0.89
3-1	2.03	2.01	2.00	2.01	1.00			
3-2	1.97	2.02	1.98	1.99	1.51			
3-3	2.01	2.01	2.00	2.01	0.50			
3-4	2.00	2.01	2.00	2.00	0.50	0.49	2.00	1.56

표7-1. B 연구소에서 분석한 독일시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	24.4	28.8	23.61	25.6	10.99			
1-2	24.0	27.6	22.9	24.8	9.85			
1-3	23.1	27.1	26.3	25.5	8.23			
1-4	24.7	27.8	27.2	26.6	6.26	2.81	26.18	24.3
2-1	48.6	56.4	48.2	51.1	9.05			
2-2	47.1	57.0	49.1	51.1	10.33			
2-3	46.7	56.6	51.9	51.7	9.58			
2-4	47.3	56.0	50.9	51.4	8.54	0.61	51.31	49.4
3-1	111.6	116.6	115.6	114.6	2.32			
3-2	111.6	117.6	116.1	115.1	2.72			
3-3	110.5	115.5	114.5	113.5	2.32			
3-4	111.5	115.4	114.9	113.9	1.90	0.60	114.27	108.3
4-1	10.9	13.6	10.7	11.7	13.63			
4-2	13.5	13.1	11.9	12.9	6.80			
4-3	12.5	13.4	11.0	12.3	9.63			
4-4	11.3	13.1	11.1	11.8	9.24	4.30	12.18	11.5

표7-2. B 연구소에서 분석한 독일시료 요중마노산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	1.94	2.02	1.96	1.97	1.98			
1-2	1.94	2.00	1.97	1.97	1.37			
1-3	1.83	1.87	1.86	1.85	1.11			
1-4	1.99	2.02	2.01	2.01	0.77	3.40	1.956	1.96
2-1	0.81	0.80	0.84	0.82	2.36			
2-2	0.85	0.82	0.78	0.81	2.36			
2-3	0.81	0.83	0.91	0.85	6.16			
2-4	0.89	0.80	0.73	0.80	9.96	2.43	0.753	0.89
3-1	1.46	1.51	1.49	1.48	1.59			
3-2	1.38	1.48	1.43	1.43	3.36			
3-3	1.57	1.58	1.58	1.58	0.35			
3-4	1.54	1.57	1.56	1.56	0.77	4.52	1.511	1.56

표8-1. C 연구소에서 분석한 독일시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	23.7	22.1	23.3	23.0	3.61			
1-2	26.9	26.6	26.9	26.6	2.12			
1-3	25.4	25.5	27.4	26.1	4.45			
1-4	25.3	26.2	27.2	26.2	3.63	6.51	25.5	24.3
2-1	50.0	49.1	48.6	49.2	1.40			
2-2	49.0	49.4	50.7	49.7	1.78			
2-3	48.0	49.3	51.4	49.6	3.49			
2-4	48.8	51.5	52.0	50.8	3.47	1.32	49.8	49.4
3-1	105.6	111.8	112.6	110.0	3.48			
3-2	99.1	100.4	113.5	109.4	7.66			
3-3	108.6	104.9	114.8	109.4	4.56			
3-4	116.1	107.4	116.4	113.3	4.50	3.40	109.3	108.3
4-1	13.7	12.7	13.5	13.3	4.21			
4-2	14.0	12.7	13.6	13.4	4.73			
4-3	12.9	11.5	10.9	11.8	8.60			
4-4	12.2	13.7	11.1	12.4	10.55	6.23	12.7	11.5

표8-2. C 연구소에서 분석한 독일시료 요중마뇨산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	1.91	1.88	1.90	1.90	0.90			
1-2	1.89	1.89	1.87	1.89	0.59			
1-3	1.84	1.82	1.82	1.83	0.51			
1-4	1.84	1.82	1.82	1.83	0.68	1.98	1.86	1.96
2-1	0.50	0.51	0.50	0.50	0.98			
2-2	0.47	0.48	0.49	0.48	1.82			
2-3	0.52	0.52	0.53	0.52	1.37			
2-4	0.51	0.51	0.51	0.51	0.67	3.62	0.50	0.89
3-1	1.43	1.45	1.48	1.45	1.96			
3-2	1.49	1.45	1.41	1.45	2.72			
3-3	1.42	1.43	1.47	1.44	2.04			
3-4	1.38	1.44	1.40	1.41	2.31	1.49	1.49	1.56

표9-1. D 연구소에서 분석한 독일시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	21.2	21.3	21.2	21.2	0.17			
1-2	21.0	21.5	21.2	21.2	1.20			
1-3	21.4	22.0	21.7	21.7	1.27			
1-4	21.3	21.0	21.1	21.1	0.73	1.18	21.32	24.3
2-1	49.1	52.7	50.9	50.9	3.53			
2-2	50.2	50.4	50.3	50.3	0.19			
2-3	52.3	53.1	52.7	52.7	0.76			
2-4	50.5	50.4	50.5	50.5	0.10	2.16	51.09	49.4
3-1	102.2	104.3	103.3	103.3	1.02			
3-2	103.4	103.7	103.6	103.6	0.14			
3-3	103.3	104.1	103.7	103.7	0.39			
3-4	106.0	104.7	105.4	105.4	0.62	0.91	103.96	108.3
4-1	10.4	9.5	10.0	10.0	4.37			
4-2	9.1	9.4	9.2	9.2	1.68			
4-3	10.3	10.0	10.1	10.2	1.23			
4-4	9.26	9.47	9.30	9.34	0.59	4.94	9.66	11.5

표9-2. D 연구소에서 분석한 독일시료 요중마뇨산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	ref. value
1-1	2.26	2.22	2.18	2.22	1.80			
1-2	2.17	2.20	2.16	2.18	0.96			
1-3	2.17	2.15	2.14	2.15	0.71			
1-4	2.33	2.31	2.30	2.31	0.66	3.15	2.22	1.96
2-1	0.61	0.60	0.60	0.60	0.96			
2-2	0.60	0.61	0.59	0.60	1.67			
2-3	0.59	0.60	0.59	0.59	1.29			
2-4	0.61	0.60	0.59	0.60	2.10	0.80	0.60	0.89
3-1	1.61	1.62	1.63	1.62	0.62			
3-2	1.64	1.67	1.69	1.67	1.51			
3-3	1.60	1.56	1.60	1.59	1.38			
3-4	1.60	1.63	1.62	1.62	0.91	2.07	1.63	1.56

표10-1. 독일 혈중납 시료 적정값 (Tolerance range) 범위 비교

Code	Ref.value	Tol.range*	국내평균±SD	±2SD	±3SD	±15%
Ger-1	24.3	19.64-28.95	24.67±2.07	20.53-28.81	18.46-30.88	20.97-28.37
Ger-2	49.4	44.8-54.1	50.56±1.74	47.08-54.04	45.34-55.79	42.98-58.14
Ger-3	108.3	98.3-118.4	109.65±3.86	101.93-117.37	98.07-121.23	93.2-126.1
Ger-4	11.5	9.2-13.9	11.61±1.29	9.03-14.19	7.74-15.48	9.88-13.34

* 독일 및 유럽내 5개 기준실험실의 ±3SD

표10-2. 국내 4개 실험실의 독일 혈중납 시료 분석의 재현성(CV_m) 비교

Code	Ref. value	평균 CV _m	A	B	C	D
Ger-1	24.3 ug/dl	4.08%	3.18	8.83	3.45	0.84
Ger-2	49.4	3.70	1.74	9.38	2.54	1.15
Ger-3	108.3	2.57	2.38	2.32	5.05	0.54
Ger-4	11.5	5.88	4.68	9.83	7.02	1.97

표10-3. 국내 4개 실험실의 독일 혈중납 시료에 대한 바이알간 균절도
변이계수(CV_v) 비교

Code	Ref. value	평균 CV _v	A	B	C	D
Ger-1	24.3 ug/dl	3.65%	4.08	2.81	6.51	1.18
Ger-2	49.4	1.22	0.78	0.61	1.32	2.16
Ger-3	108.3	1.45	0.89	0.60	3.40	0.91
Ger-4	11.5	5.59	6.87	4.30	6.23	4.94

표11-1. 독일 요중 마노산 시료 적정값(Tolerance range) 범위 비교

Code	Ref.value	Tol.range*	국내평균±SD	±2SD	±3SD	±15%
Ger-1	1.96	1.75-2.17	2.11±0.216	1.68-2.54	1.46-2.33	1.79-2.43
Ger-2	0.89	0.72-1.07	0.63±0.117	0.40-0.86	0.28-0.98	0.54-0.72
Ger-3	1.56	1.31-1.80	1.66±0.220	1.22-2.10	1.00-2.32	1.41-1.91

* 독일 및 유럽내 5개 기준실험실의 ±3SD

표11-2. 국내 4개 실험실의 독일 요중 마노산 시료 분석의 재현성(CV_m) 비교

Code	Ref. value	평균 CV _m	A	B	C	D
Ger-1	1.96 g/l	0.91	0.63	1.31	0.67	1.03
Ger-2	0.89	2.40	1.10	5.78	1.21	1.50
Ger-3	1.56	1.44	0.88	1.52	2.26	1.10

표11-3. 국내 4개 실험실의 독일 요중 마노산 시료에 대한 바이알간 균질도 변이계수(CV_v) 비교

Code	Ref. value	평균 CV _v	A	B	C	D
Ger-1	1.96 g/l	1.72	1.35	3.40	1.98	3.15
Ger-2	0.89	1.95	0.94	2.43	3.62	0.80
Ger-3	1.56	2.14	0.49	4.52	1.49	2.07

1-4. 표준시료 검증 - 연구원 조제 시료의 균질성 검증을 위한 시료분석

(순천향대, 카대, 연대, 연구원, 보건협회, 독일 엘랑겐대학)

연구원 조제 시료의 균질성 검증을 위하여 국내 4개 기관 및 독일 엘랑겐 대학 실험실에 분석을 의뢰하였으며 그 결과를 표 12 - 18에 실었다.

국내 5개 및 독일, 덴마크 기준실험실에서 분석한 연구원 조제 혈중 납 시료의 분석값을 표18-1에 실었다. 각 기관 간의 값은 좋은 일치를 보이고 있다.

전술한 바와 같이 우수한 기준 실험실들의 $\pm 3SD$ range는 대략 미국 CDC의 적정 범위인 15% 범위와 비슷한 값으로 나타난다. 우리나라 적정값의 범위 산정을 위한 참고 자료로 우리나라 기준실험실들의 혈중 납에 대한 $\pm 2SD$, $\pm 3SD$ 및 미국 CDC의 15% 범위를 표 18-2에 정리했다.

시료 분석에서 오는 오차 범위선정을 위하여 같은 바이알의 시료에 대하여 3회 측정하였으며 이때의 변이계수(CV_m)를 구하여 비교하였다(표 18-3). 국내 4개 기관에대한 시료 분석의 평균 변이계수는 2.57-5.88로 일반적인 AAS에 의한 혈중 납 분석의 변이계수 5%에 적정하였다.

혈중 납 시료에 대한 바이알간의 균질도는 3회 측정 후 평균값을 그 바이알을 대표하는 농도로 하였으며 우리나라의 4개 실험실에서 측정한 연구원 시료에 대한 바이알간 변이계수(CV_v)는 평균 2.12~7.52로 표26에서 제시한 다른 기준시료와 비교할때 적정한 것으로 나타났다(표18-4). 또한 독일 엘랑겐대학의 실험 결과도 연구원 조제 시료의 균질도가 매우 우수한것으로 나타났다.

국내 5개 실험실에서 분석한 연구원 조제 요중 마노산 시료의 분석값을 표 19-1에 실었다. 각 기관 간의 값은 좋은 일치를 보이고 있다. 우리나라 적정값의 범위산정을 위한 참고 자료로 우리나라 기준실험실들의 요중 마노산에 대한 $\pm 2SD$, $\pm 3SD$ 및 15% 범위를 표 19-2에 정리했다.

HPLC에 의한 요중 마노산 시료 분석의 재현성은 혈중 납에 비하여 훨씬 좋았으며 같은 바이알의 시료에 대하여 3회 측정하였을 때의 변이계수(CV_m)를 구하여 비교하였다(표 19-3). 국내 4개 기관에대한 시료 분석의 평균 변이계수는 0.92-1.21로 일반적인 HPLC에 의한 요중 마노산 분석의 변이계수 4%(NIOSH method, 1984)에 적정하였다(표19-4).

요중 마노산 시료에 대한 바이알간의 균질도는 3회 측정 후 평균값을 그 바이알을 대표하는 농도로 하였으며 우리나라의 4개 실험실에서 측정한 연구원 시료에 대한 바이알간 변이계수(CV_v)는 평균 1.72-2.14로 나타났다(표19-4).

표12-1. A 연구소에서 분석한 연구원시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	5.98	6.04	5.90	5.97	1.17			
1-2	7.05	6.50	7.45	7.00	6.86			
1-3	5.57	5.86	5.64	5.69	2.64			
1-4	5.76	5.50	5.93	5.73	3.84	4.08	6.10	0
2-1	19.11	18.89	19.51	19.17	1.62			
2-2	18.70	18.96	19.22	18.96	1.37			
2-3	20.23	19.93	18.48	19.55	4.81			
2-4	17.35	17.77	17.27	17.46	1.55	0.78	18.79	12.0
3-1	29.54	29.38	28.26	29.06	2.41			
3-2	30.15	30.53	30.34	30.34	0.63			
3-3	28.37	28.37	28.19	28.31	0.35			
3-4	28.65	28.87	30.60	29.37	3.64	0.89	29.27	21.0
4-1	43.19	41.85	38.59	41.21	5.75			
4-2	41.67	43.15	42.15	42.32	1.80			
4-3	39.44	42.91	39.05	40.47	5.24			
4-4	41.42	40.52	41.07	41.00	1.10	6.87	41.25	35.0

표12-2. B 연구소에서 분석한 연구원시료 요중마뇨산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.39	0.39	0.41	0.40	2.91			
1-2	0.40	0.40	0.40	0.40	0.00			
1-3	0.40	0.40	0.40	0.40	0.00			
1-4	0.39	0.39	0.40	0.39	1.47	1.35	0.40	0
2-1	0.56	0.56	0.57	0.56	1.02			
2-2	0.56	0.56	0.56	0.56	0.00			
2-3	0.56	0.56	0.57	0.56	1.02			
2-4	0.56	0.57	0.56	0.56	1.02	0.94	0.56	0.154
3-1	0.77	0.77	0.78	0.77	0.75			
3-2	0.79	0.78	0.79	0.79	0.74			
3-3	0.78	0.79	0.79	0.79	0.73			
3-4	0.77	0.77	0.78	0.77	0.75	0.49	0.78	0.319
4-1	0.91	0.91	0.91	0.91	0.00			
4-2	0.92	0.92	0.92	0.92	0.00			
4-3	0.91	0.91	0.91	0.91	0.00			
4-4	0.90	0.90	0.91	0.90	0.64	0.64	0.91	0.555

표13-1. B 연구소에서 분석한 연구원시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	6.00	6.69	7.92	7.86	25.2			
1-2	6.17	5.17	6.53	6.35	11.1			
1-3	5.76	5.24	6.02	5.89	6.7			
1-4	5.99	5.24	5.87	5.93	6.8	12.31	6.51	0
2-1	19.75	19.59	18.32	19.04	4.1			
2-2	19.49	19.64	19.10	19.30	1.4			
2-3	18.22	20.34	19.52	18.87	5.7			
2-4	18.98	18.46	20.06	19.52	4.2	1.29	19.18	12.0
3-1	29.40	30.53	28.02	28.71	4.4			
3-2	29.65	28.39	29.22	29.44	2.2			
3-3	27.04	27.99	29.63	28.34	4.6			
3-4	28.33	27.73	28.52	28.43	1.5	1.50	28.73	21.0
4-1	44.35	44.73	40.79	42.57	5.1			
4-2	45.61	43.77	39.81	42.71	6.9			
4-3	37.32	42.96	40.24	38.78	7.3			
4-4	41.99	40.48	43.05	42.52	3.0	3.0	41.65	35.0

표13-2. B 연구소에서 분석한 연구원 시료 요충마노산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.375	0.402	0.379	0.377	3.90			
1-2	0.368	0.367	0.372	0.370	0.70			
1-3	0.372	0.369	0.375	0.374	0.80			
1-4	0.372	0.362	0.373	0.373	1.60	0.67	0.374	0
2-1	0.549	0.555	0.553	0.551	0.60			
2-2	0.550	0.544	0.542	0.546	0.80			
2-3	0.538	0.532	0.547	0.543	1.40			
2-4	0.548	0.543	0.552	0.550	0.80	0.58	0.548	0.154
3-1	0.782	0.786	0.790	0.786	0.50			
3-2	0.772	0.0716	0.763	0.768	3.90			
3-3	0.768	0.758	0.754	0.761	0.90			
3-4	0.769	0.752	0.765	0.767	1.20	1.21	0.771	0.319
4-1	0.915	0.883	0.874	0.895	2.40			
4-2	0.894	0.897	0.903	0.899	2.40			
4-3	0.899	0.901	0.918	0.904	1.60			
4-4	0.895	0.889	0.901	0.898	0.70	0.36	0.899	0.555

표14-1. C 연구소에서 분석한 연구원시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	5.72	5.45	6.24	5.80	5.65			
1-2	6.23	6.49	6.69	6.47	2.91			
1-3	5.07	5.78	5.25	5.37	5.62			
1-4	6.32	6.17	5.40	5.96	6.76	5.17	5.90	0
2-1	20.17	21.08	20.32	20.52	1.94			
2-2	20.42	18.48	19.42	19.44	4.07			
2-3	20.34	21.50	20.09	20.64	2.98			
2-4	17.54	17.78	19.11	18.14	3.81	3.17	19.69	12.0
3-1	30.84	29.92	29.45	30.07	1.92			
3-2	29.90	27.78	28.34	28.67	3.13			
3-3	30.20	29.74	28.42	29.45	2.56			
3-4	26.70	28.12	29.78	28.2	4.46	2.99	29.10	21.0
4-1	44.87	42.32	43.64	43.61	2.39			
4-2	40.24	41.34	40.44	40.67	1.18			
4-3	40.49	39.24	40.14	40.06	1.44			
4-4	40.14	43.32	44.01	42.49	3.97	2.26	41.71	35.0

표14-2. C 연구소에서 분석한 연구원시료 요중마뇨산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.3284	0.3255	0.3253	0.326	0.43			
1-2	0.3231	0.3127	0.3204	0.319	1.47			
1-3	0.3292	0.3381	0.3395	0.336	1.36			
1-4	0.3186	0.3253	0.3213	0.322	0.86	1.96	0.326	0
2-1	0.4853	0.5067	0.4919	0.494	1.83			
2-2	0.4908	0.4963	0.5079	0.498	1.43			
2-3	0.4999	0.4888	0.5079	0.499	1.57			
2-4	0.5070	0.5049	0.5110	0.508	0.50	0.96	0.500	0.154
3-1	0.7141	0.7103	0.7267	0.717	0.98			
3-2	0.7188	0.7111	0.7104	0.713	0.53			
3-3	0.7142	0.7170	0.7037	0.712	0.80			
3-4	0.7297	0.7325	0.7182	0.727	0.85	0.82	0.717	0.319
4-1	0.8685	0.8518	0.8594	0.860	0.79			
4-2	0.8434	0.8462	0.8470	0.845	0.20			
4-3	0.8524	0.8620	0.8519	0.855	0.54			
4-4	0.8632	0.8472	0.8540	0.855	0.77	0.58	0.854	0.555

표15-1. D 연구소에서 분석한 연구원시료 혈중연 결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	5.67	6.08	5.84	5.86	3.51			
1-2	5.29	5.30	5.43	5.34	1.46			
1-3	5.57	5.73	5.74	5.68	1.67			
1-4	5.89	5.64	5.54	5.69	3.16	4.08	5.64	0
2-1	18.32	18.57	19.28	18.72	2.65			
2-2	18.89	20.18	20.59	19.89	4.46			
2-3	18.93	19.19	19.75	19.29	2.17			
2-4	18.42	18.89	18.18	18.50	1.95	3.25	19.10	12.0
3-1	29.51	29.54	28.04	29.03	2.95			
3-2	28.84	29.88	30.77	29.83	3.79			
3-3	27.11	28.28	29.25	28.21	3.79			
3-4	29.37	28.37	29.74	29.14	2.37	2.28	29.06	21.0
4-1	40.16	40.02	40.71	40.30	0.90			
4-2	39.9	39.41	40.87	40.06	1.85			
4-3	39.93	40.27	38.9	39.7	1.80			
4-4	40.33	39.77	40.29	40.13	0.77	0.63	40.05	35.0

표15-2. D 연구소에서 분석한 연구원 시료 요중마노산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.377	0.375	0.368	0.373	1.27			
1-2	0.376	0.391	0.387	0.385	1.96			
1-3	0.345	0.382	0.348	0.358	5.47			
1-4	0.384	0.341	0.357	0.361	6.03	3.32	0.364	0
2-1	0.521	0.520	0.517	0.519	0.47			
2-2	0.536	0.528	0.541	0.535	1.24			
2-3	0.521	0.506	0.516	0.515	1.48			
2-4	0.509	0.508	0.555	0.524	5.12	1.68	0.523	0.154
3-1	0.776	0.751	0.757	0.761	1.70			
3-2	0.775	0.767	0.739	0.760	1.70			
3-3	0.742	0.710	0.760	0.738	3.45			
3-4	0.792	0.798	0.784	0.791	0.85	3.26	0.763	0.319
4-1	0.916	0.956	0.881	0.918	4.09			
4-2	0.899	0.929	0.876	0.901	2.98			
4-3	0.941	0.950	0.951	0.947	0.59			
4-4	0.930	0.942	0.919	0.930	1.25	2.09	0.924	0.555

표16-1. 독일 산업의학회 엘랑겐-뉘른베르그대학에서 분석한 연구원시료 혈중연
결과치

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	5.2	4.6	5.4	5.07	6.71			
1-2	5.8	4.9	5.9	5.53	8.12			
1-3	5.6	5.6	5.6	5.6	9.91			
1-4	4.5	4.7	5.8	5.0	11.4	9.53	5.21	0
2-1	15.2	16.6	15.0	15.6	4.56			
2-2	17.3	17.2	15.1	16.53	6.13			
2-3	16.0	16.0	16.0	16.0	0			
2-4	16.5	16.5	17.0	16.67	1.41	2.63	16.2	12.0
3-1	25.8	24.9	24.9	25.2	1.68			
3-2	25.5	25.9	24.7	25.4	1.95			
3-3	25.3	24.9	25.1	25.1	0.65			
3-4	25.7	25.8	24.7	25.4	1.95	0.76	25.27	21.0
4-1	39.2	39.1	37.6	38.63	1.89			
4-2	37.3	37.9	38.0	37.73	0.81			
4-3	37.6	38.0	39.0	38.20	1.54			
4-4	36.83	37.5	38.7	37.68	1.58	2.36	38.06	35.0

표16-2. 독일 산업의학회 엘랑겐-뉘른베르그 대학에서 분석한 연구원시료 요중마
뇨산 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.365	0.361	0.353	0.360	1.38			
1-2	0.346	0.361	0.358	0.355	1.82			
1-3	0.352	0.360	0.353	0.355	1.00			
1-4	0.349	0.367	0.370	0.362	2.56	0.84	0.358	0
2-1	0.525	0.527	0.529	0.527	0.31			
2-2	0.529	0.520	0.520	0.523	0.81			
2-3	0.522	0.521	0.527	0.523	0.50			
2-4	0.522	0.511	0.531	0.521	1.56	0.39	0.524	0.154
3-1	0.784	0.725	0.724	0.744	3.76			
3-2	0.691	0.735	0.732	0.719	2.79			
3-3	0.736	0.744	0.736	0.738	0.51			
3-4	0.724	0.734	0.751	0.736	1.51	1.26	0.735	0.319
4-1	0.870	0.869	0.866	0.868	0.19			
4-2	0.826	0.864	0.871	0.853	2.31			
4-3	0.870	0.865	0.875	0.870	0.46			
4-4	0.859	0.880	0.869	0.869	0.98	0.78	0.865	0.555

* 이 시료는 상온에서 10일간 우송된 시료임.

표17-1. 덴마크 국립 산업보건연구소에서 분석한 연구원시료* 혈중연 결과치

No	1회	2회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	6.09	4.50	5.30	15.01			
1-2	6.77	5.25	6.01	12.64			
1-3	6.65	4.67	5.66	17.49			
1-4	6.11	5.68	5.90	3.64	4.26	6.41	0
2-1	16.74	16.67	16.71	0.21			
2-2	19.56	16.96	18.26	7.11			
2-3	16.28	17.49	16.89	3.58			
2-4	16.31	16.86	16.59	1.65	3.90	17.22	12.0
3-1	28.05	26.96	27.51	1.98			
3-2	29.12	25.65	27.39	6.33			
3-3	25.56	26.49	26.03	1.78			
3-4	26.43	-	26.43	-	2.29	27.29	21.0
4-1	43.79	40.79	42.29	3.54			
4-2	44.22	-	44.22	-			
4-3	43.44	40.98	42.21	2.91			
4-4	39.80	-	39.80	-	3.66	42.81	35.0

* : 상온에서 25일간 우송된 후의 시료임.

표18-1. 국내 5개 및 독일, 덴마크 실험실간의 연구원 혈중납 시료분석값 비교

Code	Add.v	국내평균	A	B	C	D	E	독일*	덴마크**
IH-1	0	6.25±0.510	6.1	6.5	5.9	7.1	5.64	5.21	6.41
IH-2	12.0	19.38±0.426	18.8	19.3	19.7	20.0	19.10	16.20	17.22
IH-3	21.0	29.67±1.279	29.3	28.7	29.1	32.2	29.06	25.27	27.29
IH-4	35.0	42.63±2.948	41.3	41.7	41.7	48.4	40.05	38.06	42.82

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

** : 상온에서 25일간 우송된 후의 시료임.

표18-2. 연구원 조제 혈중납 시료 적정값 (Tolerance range) 범위 비교

Code	Add.amount	국내평균±SD	±2SD	±3SD	±15%
IH-1	0	6.25±0.510	5.23-7.27	4.72-7.78	5.31-7.19
IH-2	12.0	19.38±0.426	18.53-20.23	18.10-20.66	16.47-22.29
IH-3	21.0	29.67±1.279	27.11-32.23	25.83-33.51	25.22-34.12
IH-4	35.0	42.63±2.948	36.73-48.52	33.79-51.47	36.24-49.02

표18-3. 국내 5개 및 독일, 덴마크 실험실의 연구원 혈중납 시료 분석의 재현성(CV_m) 비교

Code	Add.v	평균CV _m	A	B	C	D	E	독일*	덴마크**
IH-1	0	5.52	3.62	12.45	5.24	3.86	2.45	9.04	12.19
IH-2	12.0	2.66	2.33	3.85	3.2	1.10	2.80	3.02	3.13
IH-3	21.0	2.71	1.75	3.18	3.02	2.52	3.06	1.56	3.36
IH-4	35.0	2.65	3.47	5.58	2.25	0.64	1.32	1.58	3.22

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

** : 상온에서 25일간 우송된 후의 시료임.

표18-4. 국내 4개 및 독일, 덴마크 실험실의 연구원 혈중납 시료에 대한 바
이알간 균질도 변이계수 (CVv) 비교

Code	Add.v	평균CVv	A	B	C	D	독일*	덴마크**
IH-1	0	7.52	8.72	12.31	5.17	3.88	9.53	4.26
IH-2	12.0	2.98	4.22	1.29	3.17	3.25	2.63	3.90
IH-3	21.0	2.31	2.48	1.50	2.99	2.28	0.76	2.29
IH-4	35.0	2.12	1.63	3.97	2.26	0.62	2.36	3.66

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

** : 상온에서 25일간 우송된 후의 시료임.

표19-1. 국내 4개 및 독일 실험실간의 연구원 요중 마노산 시료 분석값 비교

Code	Add.amount	국내평균±SD	A	B	C	D	독일*
IH-1	0	0.373±0.023	0.40	0.38	0.33	0.38	0.36
IH-2	0.154	0.533±0.021	0.56	0.55	0.50	0.52	0.52
IH-3	0.319	0.758±0.020	0.78	0.77	0.72	0.76	0.74
IH-4	0.555	0.895±0.024	0.91	0.90	0.85	0.92	0.87

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

표19-2. 연구원 조제 요중 마노산 시료 적정값 (Tolerance range) 범위 비교

Code	Add.amount	국내평균±SD	±2SD	±3SD	±15%
IH-1	0	0.368±0.023	0.368-0.023	0.299-0.437	0.312-0.424
IH-2	0.154	0.533±0.021	0.490-0.576	0.469-0.597	0.453-0.613
IH-3	0.319	0.758±0.020	0.717-0.799	0.697-0.819	0.644-0.872
IH-4	0.555	0.895±0.024	0.847-0.943	0.823-0.967	0.440-1.029

표19-3. 국내 4개 및 독일 실험실의 연구원 요중마노산 시료 분석의 재현성
(CV_m) 비교

Code	Add.amount	평균CV _m	A	B	C	D	독일*
IH-1	0	1.77	1.10	0.90	1.33	3.75	1.69
IH-2	0.154	1.31	0.77	1.63	0.79	2.07	0.79
IH-3	0.319	1.40	0.74	1.75	1.01	2.11	2.14
IH-4	0.555	1.06	0.16	1.30	0.56	2.23	0.99

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

표19-4. 국내 4개 실험실의 연구원 요중 마노산 시료에 대한 균질도
변이계수 (CV_v) 비교

Code	Add.amount	평균CV _v	A	B	C	D	독일*
IH-1	0	1.21	0	0.58	0.96	3.32	0.84
IH-2	0.14	0.92	0	1.21	0.82	1.68	0.39
IH-3	0.393	1.70	1.28	0.67	1.96	2.90	1.26
IH-4	0.544	0.95	0.77	0.36	0.58	2.09	0.78

* : 상온에서 10일간 우송된 후의 시료임.

1-5. 표준시료 검증 - 안정성 시험

(연구원 자체검증)

가. 혈중납

표20. 혈중납 표준시료(95년 하반기 정도관리 시료)에대한 3가지 온도조건에서의 안정성, 균질성 시험.

[stored at -80 C, 64 days]

sample	rep1	rep2	rep3	Avg(ug/dl)	Std.Dev.	CV(%)
95B1101-1	16.24	15.39	15.46	15.70	0.47184	3.005991
95B1101-2	24.92	25.56	24.98	25.15	0.353459	1.405218
95B1101-3	34.15	35.66	33.55	34.45	1.087214	3.155612
95B1101-4	45.77	43.82	44.98	44.86	0.980833	2.186594
95B1101-5	51.49	53.20	55.65	53.45	2.090941	3.912201
95B1101-6	62.98	62.31	65.51	63.60	1.687691	2.653602
95B1101-7	70.44	71.68	73.87	72.00	1.736788	2.412318
95B1101-8	78.61	82.84	82.32	81.26	2.30678	2.838881
95B1101-9	83.02	82.96	85.51	83.83	1.455232	1.735932

[stored at 4 C, 34 days]

sample	rep1	rep2	rep3	Avg(ug/dl)	Std.Dev.	CV(%)
95B1101-1	15.39	15.41	14.78	15.19	0.358097	2.356934
95B1101-2	27.91	24.95	25.13	26.00	1.659438	6.383271
95B1101-3	32.31	34.47	34.82	33.87	1.359424	4.014047
95B1101-4	43.81	43.65	46.63	44.70	1.676226	3.750226
95B1101-5	51.68	54.75	54.92	53.78	1.823522	3.390497
95B1101-6	63.98	64.35	63.70	64.01	0.326037	0.509353
95B1101-7	72.26	72.82	71.89	72.32	0.468224	0.647403
95B1101-8	80.95	79.25	76.52	78.91	2.234868	2.832293
95B1101-9	83.77	80.12	80.45	81.45	2.01882	2.478702

(뒷면계속)

표20 계속

[stored at room temperature, 18days]							
sample	rep1	rep2	rep3	Avg(ug/dl)	Std.Dev.	CV(%)	
95B1101-1	15.24	16.96	14.77	15.66	1.152924	7.363788	
95B1101-2	25.33	21.62	25.73	24.23	2.266282	9.354493	
95B1101-3	35.56	34.48	34.58	34.87	0.596769	1.711248	
95B1101-4	46.21	47.30	43.65	45.72	1.873686	4.098176	
95B1101-5	53.62	53.68	51.34	52.88	1.334016	2.522724	
95B1101-6	65.53	64.48	62.29	64.10	1.653088	2.57892	
95B1101-7	74.29	75.09	69.85	73.08	2.822859	3.862873	
95B1101-8	82.24	83.26	83.58	83.03	0.699809	0.842873	
95B1101-9	87.05	85.25	84.91	85.74	1.150014	1.341333	
[summary]							
Temperature	-80 C	4 C	RT				
storage days	64 days	34 days	18 days				
sample	Avg(ug/dl)	Avg(ug/dl)	Avg(ug/dl)				
95B1101-1	15.70	15.19	15.66				
95B1101-2	25.15	26.00	24.23				
95B1101-3	34.45	33.87	34.87				
95B1101-4	44.86	44.70	45.72				
95B1101-5	53.45	53.78	52.88				
95B1101-6	63.60	64.01	64.10				
95B1101-7	72.00	72.32	73.08				
95B1101-8	81.26	78.91	83.03				
95B1101-9	83.83	81.45	85.74				

나. 요중 마노산

요중 마노산 시료의 안정성 시험을 위하여 상온에서 20일간 보관한 시료에 대하여 안정성 및 균질성 시험을 하였으며 그 결과를 표 21에 실었다.

표 21-1. 상온 20일 보관한 요중 마노산 시료의 바이알간 균질성 시험 결과

No	1회	2회	3회	mean	CV _m	CV _h	m _v	Added amount
1-1	0.376	0.372	0.378	0.375	0.83			
1-2	0.372	0.378	0.376	0.375	0.80			
1-3	0.370	0.376	0.373	0.373	0.79	0.357	0.374	0
2-1	0.535	0.529	0.541	0.535	1.16			
2-2	0.513	0.512	0.519	0.515	0.76			
2-3	0.524	0.536	0.527	0.529	1.12	1.98	0.526	0.154
3-1	0.750	0.758	0.751	0.753	0.61			
3-2	0.758	0.750	0.750	0.753	0.62			
3-3	0.763	0.757	0.771	0.764	0.91	0.83	0.756	0.319
4-1	0.878	0.885	0.878	0.880	0.45			
4-2	0.866	0.871	0.875	0.871	0.51			
4-3	0.896	0.872	0.874	0.881	0.75	0.87	0.881	0.555

표21-2. 상온 20일 보관한 요중 마노산 시료의 안정성 시험 결과

Code	Add.amount	1일보관(국내평균)	20일 보관(연구원)
IH-1	0	0.373±0.023	0.374
IH-2	0.154	0.533±0.021	0.526
IH-3	0.319	0.758±0.020	0.756
IH-4	0.555	0.895±0.024	0.881

표21-3. -80도, 4도, 상온 보관 요중 마노산 시료(95년 하반기 시료)의 안정성 시험 결과

No	-80도			4도		25도
	기준값	1일	80일	10일	20일	20일
1	0.71	0.617	0.621	0.654	0.651	0.654
2	1.02	0.889	0.851	0.840	0.892	0.811
3	1.14	1.145	1.078	1.127	1.102	1.060
4	1.36	1.454	1.325	1.361	1.368	1.251
5	1.59	1.698	1.546	1.584	1.595	1.549
6	1.81	1.962	1.782	1.820	1.826	1.797
7	2.02	2.159	1.976	2.012	2.041	1.900
8	2.22	2.508	2.284	2.248	2.308	2.310
9	2.40	2.665	2.437	2.376	2.421	2.373

1-6. 표준시료 검증 - 안정성 시험(95년 상반기 시료 기준실험실 분석결과)
(순천향대, 카대, 연대, 연구원, 보건협회, 독일 엘랑겐대학)

95년 상반기 정도관리 시료의 안정성 시험을 위하여 -80도에서 8개월 보관한 시료를 국내 5개 기준실험실에 분배하여 분석하였다. 5개 기준실험실의 평균값을 상반기 기준값과 비교하였다.

표22. 혈중납 표준시료 안정성 시험 결과

	-80도에서 8개월보관후 시료 분석값								상반기 기준값			
	A	B	C	D	E	평균	SD	CV(%)	평균	SD	CV(%)	8개월/기준값
1	16.3	17.0	17.8	18.1	18.6	17.6	0.656	3.7	18.8	2.131	11.3	0.94
2	21.2	21.6	22.7	22.2	23.4	22.2	0.778	3.5	22.4	2.117	9.5	0.99
3	23.5	25.6	26.5	25.0	26.1	25.3	0.627	2.5	23.6	2.438	10.3	1.07
4	33.6	35.5	32.1	34.6	35.0	34.2	1.506	4.4	35.0	2.698	7.7	0.98
5	37.9	39.6	37.8	38.5	39.9	38.8	0.978	2.5	37.2	2.620	7.0	1.04
6	45.8	48.2	44.8	46.4	48.3	46.7	1.676	3.6	44.4	5.033	11.3	1.05

표23. 요중 마뇨산 시료 안정성 실험 결과

	-80도에서 8개월보관후 시료 분석값								상반기 기준값			
	A	B	C	D	E	평균	SD	CV(%)	평균	SD	CV(%)	8개월/기준값
1	0.77	0.86	0.76	0.84	0.90	0.83	0.057	6.9	0.86	0.047	9.7	0.97
2	1.00	1.12	1.13	1.11	1.18	1.11	0.031	2.8	1.09	0.090	8.2	1.02
3	1.19	1.32	1.36	1.34	1.40	1.32	0.034	2.6	1.27	0.106	8.4	1.04
4	1.46	1.61	1.62	1.61	1.62	1.58	0.008	0.5	1.61	0.090	5.6	0.98
5	1.65	1.76	1.80	1.73	1.83	1.76	0.044	2.5	1.75	0.076	4.3	1.01
6	1.99	2.11	2.07	2.14	2.20	2.10	0.056	2.7	1.98	0.148	7.5	1.06

1-7. 예비정도관리 결과

또한 이 시료를 사용하여 국내 특수건강진단 기관 52개소에 대하여 예비 정도관리를 실시하여 표준시료의 실제 적용가능성을 시험해 보고 대상기관에는 본 정도관리에 앞서 연습의 기회를 주었다. 그 결과, 혈중납 분석용 표준시료의 경우 Graphite furnace AAS, Flame AAS, ICP, Colorimetry 등 여러가지 분석방법에 따른 측정값이 어느정도 일치하였고, 고농도에서 불꽃법으로 분석한 혈중납의 분석값과 UV법으로 분석한 요중 마노산의 분석값이 기준값에 비하여 각각 4%, 32% 과대 평가되었으나 이것은 대상기관들이 처음 참가하는 정도관리라는 면에서 분석의 미숙에서 오는 것으로 생각된다. 실제 그 이후에 실시된 1,2차 본 정도관리에서는 분석 방법간 분석값의 차이는 거의 없었다.

표24. 분석 방법에 따른 혈중 연 분석값.

분석방법	기관수(%)	평균값(저)	평균값(고)
흑연로법	45(73%)	27.3 ug/dl	43.8 ug/dl
불꽃법	15(24%)	27.4	49.4
ICP	1(1.6%)	25.7	40.2
Chemical Analyzer	1(1.6%)	27.7	43.5
대상기관 평균값*	57	27.5	44.7
기준실험실 평균값**	5	26.0	43.2

표25. 분석 방법에 따른 요중 마노산 분석값.

분석 방법	기관수	평균값(저)	평균값(고)
HPLC	17(27%)	0.20 g/l	0.84 g/l
UV	46(73%)	0.26	0.83
대상기관 평균값*	56	0.23	0.81
기준실험실 평균값**	5	0.22	0.86

* 95% 유의수준에서 CV 20% 이내가 되도록 outlier를 제거한 평균값.

** 국내 5개 기준실험실 평균값(카대, 연대, 순천향대, 보건협회, 연구원).

1-8. 외국의 표준 시료와 균질성 비교

외국의 표준시료는 자체 정도관리용과 판매용의 두가지가 있다. 현재 시판되고 있는 표준시료는 기준값(reference value)과 균질도의 범위를 표시하고있다²⁹⁾. 이들 시판시료가 제시하는 균질도와 연구원에서 조제한 시료의 균질도 비교를 표 26에 실었다.

표26. Comparison of homogeneity between IHRI standard samples and other certified reference materials commercially available³²⁾.

Country/Supplier (Matrix)	Code	Reference value Mean±SD, ug/dl	CV _v ,%
USA ^a /NIST (bovine blood)	SRM 955a-1	5.01±0.09	0.09
	SRM 955a-2	13.53±0.13	0.96
	SRM 955a-3	30.63±0.32	1.04
	SRM 955a-4	54.43±0.38	0.69
Belgium/CBR (bovine blood)	CRM194	12.6±0.4	3.17
	CRM195	41.6±0.9	2.16
	CRM196	77.2±1.1	1.42
Sweden/AMI (human blood concentrate)	AMIB1001	3.8±0.78	20.5
	AMIB1002	8.0±1.17	14.62
	AMIB1003	15.5±1.59	10.25
Denmark/AMI (human blood)	AMII01	8.0±0.3	3.75
	AMII02	12.0±0.2	1.16
	AMII03	31.2±0.3	0.96
	AMII04	43.7±0.7	1.60
Norway/Nycomod (human blood)	S010010	4.1±0.39	9.42
	S010011	37.9±3.94	10.04
	S010012	67.1±3.63	5.41
Sweden /Nyegaard (human blood)	STE901	5.6±0.8	14.28
	STE902	33.8±1.0	2.95
	STE903	62.9±0.48	0.76
Korea/IHRI ^b (human blood)	AB9501	8.2±0.31	3.74
	AB9502	18.3±0.47	2.59
	AB9503	30.0±0.63	2.10
	AB9504	50.2±1.02	2.03

^a Certified values by IDMS method, ^b Assigned values by D-AAS method.

2. 95년 상반기 정도관리 결과

95년 4월 예비정도관리가 실시된 직후 95년 5월에 1회 정도관리가 실시되었다. 산업보건분야의 각 실험실들과 자율참여기관을 포함해서 전부 88개 기관이 참가하였다. 일부 사업장내 자체 측정기관으로써 해당항목 외의 유해인자가 없는 경우는 해당항목에 대해서만 참가하도록 했으므로³⁰⁾ 한항목만 참가한 사업장 자체 측정기관들이 있었다. 예비 정도관리가 있는 직후라서 많은 기관들이 예비정도관리용 표준시료로서 분석값을 비교검증하였으므로 합격율 및 정확도%는 예비정도관리에 비하여 현저하게 상승되었다. 뒤에서도 언급이 되겠지만 표준시료의 농도범위가 좁았던 것도 합격율이 높았던 이유중의 하나이었던 것 같다. 또한 분석자료의 세밀한 검토를 통해 분석 오차가 일어난 경우 원인을 조사하고 문제점을 토론하여 수정할 수있도록 하였다. 그림 3과 4에 혈중납과 요중 마요산의 분석값 분포도를 제시했다.

표 27. 95년 상반기(1차) 정도관리 참가기관 현황

기관별	계	혈중납	요중마요산
대학부설기관	20개소	20	20
비영리단체	19개소	19	19
병원	34개소	31	32
자체측정기관	14개소	12	12
자율 참여기관	1개소	1	-
계	88개소	83	85

2.1. 기준값 및 적합범위 설정

연구원의 정도관리 기준값 및 적합범위 설정은 미국 CDC의 혈중납 정도관리프로그램의 것을 거의 따르고 있다. 즉, 대상기관의 값과 기준실험실 값이 모이지게되던 낮은 값에서 높은 값의 순서대로 배열을 하고 95% 유의수준에서 이상값을 제거하여 상대표준편차 10% 이하가 될때까지 이상값을 제거하였다. 더 이상 이상값이 없거나 상대표준편차 10% 이하가 되었을 때의 평균값을 기준값으로하였다. 적합범위 설정은 미국 산업안전 보건법에 규정되어있는 '혈중납 시

료 채취 및 분석의 정확도 범위' $\pm 15\%$ (혈중납 40 ug/dl 이하에서는 ± 6 ug/dl)를 적용하였다³¹⁾.

- 기준값 및 적합범위 설정 -

- ① 분야별 농도 수준별로 대상기관값 및 기준실험실값을 순차적으로 배열.
- ② 이상값을 5% 유의 수준에서 제거하고 95% 신뢰구간 설정.
- ③ 신뢰구간내에서 평균과 표준편차를 구함.
- ④ 평균값의 $\pm 15\%$ (혈중납 40 ug/dl이하의 경우 ± 6)로 적합 범위설정.

2-2. 항목별, 농도 수준별 분석 결과

1) 기준실험실 분석결과

표28. 기준실험실 혈중연 분석 결과

분석기관	혈중연 (ug/dl)					
	1	2	3	4	5	6
Ref 1	17.8	21.8	22.0	30.4	37.4	37.9*
Ref 2	17.7	21.5	22.6	32.1	36.3	42.4
Ref 3	16.9	22.7	24.5	30.5	36.2	45.3
Ref 4	17.7	22.8	18.2*	35.3	34.1	48.7
Ref 5	17.9	22.0	25.4	36.0	40.9	47.3
기준실험실평균	17.6	22.2	23.6	32.9	37.0	45.1
대상기관평균**	18.78	22.38	23.60	34.98	37.27	44.40

표29. 기준실험실 요중 마노산 분석 결과.

분석기관	요중 마노산 (g/l)					
	1	2	3	4	5	6
Ref 1	0.86	1.13	1.34	1.62	1.76	2.10
Ref 2	0.87	1.13	1.35	1.61	1.80	2.15
Ref 3	0.83	1.01	1.34	1.56	1.74	2.07
Ref 4	0.84	1.08	0.81*	1.77	1.72	2.06
Ref 5	0.82	1.06	1.27	1.55	1.75	2.05
기준실험실평균	0.84	1.08	1.33	1.62	1.75	2.09
대상기관평균**	0.863	1.094	1.268	1.614	1.750	1.978

* outlier

** 95% 유의수준에서 outlier를 제거한 평균값

2) 대상기관 및 기준실험실 분석값

표30. 혈중납 농도 수준별 분석값

Code	혈중납 농도수준 (ug/dl)					
	1	2	3	4	5	6
1	12.4 *	16.3 *	18.2	23.6 *	31.2 *	34.1 *
2	15.3	16.6	18.8	25.8 *	32.6	35.6 *
3	15.3	17.7	19.8	30.4	32.9	35.9 *
4	15.8	18.5	20.5	30.5	35.0	36.0 *
5	15.8	18.9	21.0	31.4	35.3	37.9
6	16.9	20.1	21.3	31.8	35.4	39.6
7	16.9	20.1	22.0	32.1	35.7	41.0
8	17.3	20.4	22.1	33.5	36.1	41.3
9	17.7	21.0	22.6	33.8	36.1	42.3
10	17.7	21.1	22.6	34.4	36.2	42.4
11	17.7	21.3	22.7	34.7	36.3	42.6
12	17.8	21.4	22.8	34.8	36.7	42.7
13	17.9	21.5	23.8	35.3	36.8	42.8
14	17.9	21.7	24.1	35.4	36.8	44.2
15	18.4	21.8	24.2	35.6	37.1	44.9
16	18.5	22	24.4	35.6	37.3	45.0
17	18.5	22.3	24.5	35.8	37.4	45.3
18	18.6	22.4	24.5	35.8	37.5	45.5
19	18.6	22.4	24.9	36	38.0	45.6
20	19.1	22.7	24.9	36.2	38.0	45.6
21	19.5	22.8	25.0	36.2	38.2	45.8
22	19.5	23.1	25.0	36.3	39.9	47.1
23	19.7	23.6	25.4	36.8	39.9	47.1
24	20.0	24.1	25.6	36.8	40.0	47.3
25	20.0	24.2	25.6	36.8	40.9	48.3
26	20.6	24.8	25.9	36.9	41.0	48.4
27	21.8	24.9	26.0	37.0	41.3	48.6
28	22.3	24.9	26.7	37.1	42.5	48.7
29	22.5	25.2	29.4	37.5	56.6 *	48.8
30	22.6	25.4	42.1 *	37.7	-	50.0
31	23.3	25.4	-	37.9	-	53.4 *
32	25.8 *	25.6	-	38.5	-	56.7 *
33	-	-	-	62.3 *	-	-
전체평균	18.78	22.38	23.60	34.98	37.22	44.40
표준편차	2.131	2.117	2.438	2.698	2.620	13.799
변이계수(%)	11.34	9.461	10.33	7.723	7.041	34.320
이상값수	2	2	1	3	2	6

표31. 요중 마요산 농도 수준별 분석값

Code	요중 마요산 농도수준 (g/l)					
	1	2	3	4	5	6
1	0.73 *	0.73 *	0.81 *	1.43	1.52	1.25 *
2	0.81	0.86 *	0.87 *	1.52	1.57	1.60 *
3	0.81	0.88 *	1.04 *	1.52	1.64	1.71
4	0.82	1.01	1.08	1.53	1.64	1.76
5	0.82	1.01	1.10	1.55	1.64	1.78
6	0.83	1.03	1.12	1.55	1.66	1.82
7	0.83	1.05	1.13	1.55	1.67	1.83
8	0.83	1.06	1.14	1.56	1.67	1.83
9	0.83	1.07	1.20	1.56	1.68	1.84
10	0.84	1.08	1.21	1.56	1.72	1.89
11	0.85	1.08	1.26	1.57	1.72	1.89
12	0.85	1.08	1.26	1.57	1.73	2.00
13	0.85	1.08	1.27	1.59	1.74	2.04
14	0.85	1.09	1.27	1.59	1.74	2.05
15	0.86	1.09	1.29	1.59	1.75	2.05
16	0.86	1.10	1.29	1.60	1.75	2.05
17	0.86	1.10	1.30	1.61	1.75	2.06
18	0.86	1.11	1.30	1.62	1.75	2.06
19	0.86	1.11	1.30	1.62	1.75	2.06
20	0.86	1.11	1.32	1.66	1.75	2.07
21	0.86	1.12	1.33	1.66	1.76	2.07
22	0.87	1.13	1.34	1.66	1.76	2.07
23	0.87	1.13	1.34	1.68	1.76	2.10
24	0.88	1.13	1.35	1.70	1.77	2.10
25	0.88	1.13	1.36	1.74	1.77	2.11
26	0.89	1.20	1.36	1.79	1.78	2.12
27	0.90	1.23	1.41	1.80	1.78	2.13
28	0.91	1.25	1.41	1.82	1.79	2.14
29	0.91	1.30 *	1.46 *	1.95 *	1.79	2.15
30	0.92	1.35 *	1.62 *	-	1.79	2.42 *
31	0.93	1.38 *	-	-	1.80	-
32	0.95	-	-	-	1.82	-
33	1.00 *	-	-	-	1.82	-
34	1.09 *	-	-	-	1.90	-
35	1.24 *	-	-	-	1.90	-
36	-	-	-	-	1.95	-
37	-	-	-	-	2.14 *	-
전체평균	0.863	1.094	1.268	1.614	1.750	1.978
표준편차	0.0473	0.0899	0.1059	0.0901	0.0760	0.1484
변이계수(%)	9.736	8.223	8.351	5.584	4.339	7.5021
이상값수	4	6	5	1	1	3

3. 95년 하반기 정도관리 결과

95년 하반기 정도관리는 86개 실험실에 대하여 상반기때와 같은 혈중납, 요중 마뇨산 시료에 대하여 실시하였다. 86개 실험실이 참가한 2차 정도관리에서는 1차와 비교하여 혈중납의 경우 합격율 79.2%, 평균 정확도 14%, 요중 마뇨산의 경우 합격율 81.8%, 평균 정확도 10.2%로 합격율이 저하하였다. 이것은 시료의 농도범위가 1차때에 비해 넓어져 정상인 - 고폭로군 사이로 시료간 농도 차이가 크게 벌어지도록 제조하여 경우에 따라서는 시료마다 별도의 점량선을 작성해야하는 경우도 있었기 때문으로 생각된다. 시료의 갯수도 1차때 각 항목별 2개 농도수준에서 항목별 3개 농도 수준으로 늘여서 3개중 2개 이상이 적합 범위 내에 들어야 그 항목에 대하여 '적합' 한 것으로 판정하였다. 기준값 및 적합범위 선정은 1차때와 동일한 방법으로 처리하였다. 그림 5와 6에 혈중납과 요중 마뇨산 분석값의 분포도를 제시했다.

2-1. 참가기관 현황

표32-1. 95년 하반기(2차) 정도관리 참가기관 현황

기관별	계	혈중납	요중마뇨산
대학부설기관	19개소	19	19
비영리단체	19개소	19	19
병원	33개소	33	33
자체측정기관	11개소	10	11
신규기관	4개소	4	4
계	86개소	85	86

표 32-2. 분석장비현황

혈중납		요중마뇨산	
비불꽃법	55개소(65%)	HPLC법	27개소(31%)
불꽃법	28개소(32%)	UV법	59개소(69%)
ICP	1개소(1%)		
CA	1개소(1%)		
계	85개소		86개소

표32-3. 분석인력현황

전공분야	혈중납	요중마노산
산업위생	30개소(35%)	23개소(27%)
분석화학	27개소(32%)	22개소(26%)
임상병리	17개소(20%)	31개소(36%)
2인이상	7개소(8%)	6개소(7%)
무응답	4개소(5%)	4개소(5%)
계	85개소	86개소

2-2. 기준값 설정

상반기때와 마찬가지로 각 항목별 9개 농도 수준의 시료에 대해 대상기관과 6개 기준실험실(국내 5개소, 독일 산업의학회) 분석값의 평균으로하였다. 아래 표33, 34에 제시한 것과 마찬가지로 기준실험실 평균값과 대상기관 평균값 간의 차이는 거의 없었다.

가. 95년 하반기 기준실험실 분석결과

표33. 혈중납 기준값 비교

	대상기관평균, CV%		기준실험실평균, CV%,		전체 평균, CV%		Ratio
					(기준값)		(대상기관/기준실험실)
1	14.26±1.88	13.2	14.13±1.34	9.48	14.09±1.65	11.7	1.01
2	22.97±4.14	18.0	22.80±1.93	8.44	22.94±3.82	16.7	1.01
3	30.03±2.84	9.5	32.02±2.53	7.90	30.61±3.06	9.99	0.94
4	39.42±3.86	9.8	41.61±1.66	3.98	39.70±3.71	9.30	0.99
5	48.14±4.12	8.6	49.00±1.14	2.33	48.29±3.77	7.80	0.98
6	57.46±4.81	8.4	59.68±1.69	2.83	57.91±5.47	9.44	0.96
7	64.44±4.90	7.6	67.80±3.62	5.33	64.89±4.84	7.46	0.95
8	70.20±6.61	9.4	73.41±2.03	2.77	70.69±6.22	8.80	0.96
9	74.53±6.67	8.9	79.54±1.50	1.88	75.17±6.45	8.58	0.94

표34. 요중마노산 기준값 비교

	대상기관평균, CV%		기준실험실평균, CV%		전체 평균, CV% (기준값)		Ratio (대상기관/기준실험실)
1	0.72±0.08	11.4	0.65±0.04	5.7	0.71±0.08	11.4	1.11
2	1.04±0.14	13.9	0.91±0.06	6.3	1.02±0.14	14.0	1.13
3	1.14±0.09	7.9	1.16±0.09	8.1	1.14±0.09	7.8	0.98
4	1.37±0.13	9.4	1.38±0.08	6.1	1.36±0.11	8.1	0.99
5	1.59±0.11	6.8	1.59±0.10	6.4	1.59±0.11	6.7	1.00
6	1.82±0.15	8.1	1.77±0.06	3.7	1.81±0.14	7.9	1.03
7	2.02±0.20	9.7	2.02±0.10	4.8	2.02±0.18	8.9	1.00
8	2.24±0.21	9.3	2.26±0.02	0.9	2.22±0.21	9.6	0.99
9	2.40±0.18	7.5	2.44±0.10	4.2	2.40±0.17	7.1	0.98

3. 농도수준별 분석 결과
가. 혈중납 농도수준별 분석값

Code	혈중납 농도수준($\mu\text{g/dl}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	6.3 *	9.1 *	8.6 *	11.3 *	13.9 *	36.2 *	46.0 *	44.9 *	61.6 *
2	10.9	9.9 *	22.0 *	32.2 *	24.8 *	45.9 *	48.6 *	57.1 *	61.7 *
3	11.6	16.2 *	24.8	33.0 *	39.5 *	48.6 *	54.2 *	58.2 *	63.9
4	12.0	16.7 *	25.2	33.6 *	42.5	50.1	57.5	60.0 *	65.3
5	12.3	17.7	26.2	34.0	42.8	51.7	58.2	60.8	68.7
6	12.5	18.3	27.2	35.0	43.0	51.9	58.7	61.1	69.7
7	12.6	18.9	27.3	36.8	44.5	52.5	59.3	66.5	70.9
8	12.7	19.0	27.3	37.3	45.9	53.2	60.7	66.5	71.8
9	13	20.1	28.4	37.7	45.9	54.0	61.4	67.5	72.1
10	13.3	20.5	28.6	37.8	46.2	55.1	62.2	67.7	72.3
11	13.4	20.5	29.4	38.0	47.3	56.5	62.3	68.1	72.8
12	13.5	21.6	29.4	38.3	47.5	56.6	63.1	69.4	73.1
13	13.5	21.6	30.1	38.5	47.5	57.4	63.1	69.7	73.4
14	14.1	21.8	30.2	38.6	47.8	58.2	63.2	70.1	74.2
15	14.1	22.1	30.2	39.7	48.2	58.2	63.6	70.3	74.6
16	14.5	22.3	30.3	40.4	48.5	58.4	64.1	70.5	76.2
17	14.7	22.4	30.3	40.4	48.7	58.6	64.5	70.6	76.3
18	14.8	22.4	30.8	40.6	48.8	59.0	64.8	71.1	76.8
19	15	23.8	31.1	40.7	49	59.0	65.2	72.3	77.6
20	15.1	23.9	31.7	40.8	49.0	59.0	65.3	72.6	79.3
21	15.2	24.8	31.7	40.8	49.4	59.3	66.6	72.7	79.5
22	15.4	24.8	31.8	41	49.7	60.6	67.1	72.8	80.0
23	15.7	24.8	31.9	41.6	49.8	60.8	67.2	73.3	80
24	16.5	25.1	31.9	41.7	50.2	61.0	67.3	73.5	80.2
25	16.5	25.5	32.3	41.7	50.2	61.2	67.4	74.8	80.6
26	16.7	26.2	33.3	42.1	50.2	61.3	68.2	75.2	81.2
27	16.8	26.9	33.3	43.4	50.6	61.5	70.3	75.3	81.6
28	17.9	27.5	35.1	43.6	51.8	64.4	70.6	75.3	81.9
29	20.4 *	29.5 *	35.3	43.8	55.5	65.3	71.3	75.4	83.4
30	21.1 *	30.0 *	35.6	44.8	57.8 *	66.6	72.9	75.6	84.1
31	21.1 *	30.3 *	37.0 *	47.9 *	65.0 *	71.4 *	73.0	77.0	85.5
32	25.0 *	35.3 *	42.0 *	52.6 *	75.8 *	73.9 *	73.3	81.0	94.9 *
33	25.5 *	64.8 *	43.7 *	53.3 *			80.1 *	84.9 *	100.2 *
34	32.7 *		65.0 *						
평균	14.09	22.94	30.61	39.70	48.29	57.91	64.89	70.69	75.17
SD	1.65	3.82	3.06	3.71	3.77	5.47	4.84	6.22	6.45
CV(%)	11.7	16.7	9.99	9.30	7.80	9.44	7.46	8.80	8.58
이상값수	7	9	6	7	6	5	4	5	4
적합범위	8.1-20.1	16.9-28.9	24.6-36.6	33.7-45.7	41.0-56.5	49.2-66.6	55.2-74.6	60.1-81.3	63.9-86.4

나. 요중마노산 농도수준별 분석값

Code	요중마노산 농도수준(g/l)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0.56 *	0.65 *	0.90 *	1.03 *	0.94 *	1.27 *	1.36 *	1.47 *	1.81 *
2	0.59 *	0.84 *	0.97	1.13 *	1.14 *	1.48 *	1.49 *	1.65 *	2.12
3	0.62	0.85 *	1.00	1.16	1.42	1.57	1.65 *	1.74 *	2.17
4	0.62	0.85 *	1.01	1.23	1.43	1.61	1.71 *	1.78 *	2.24
5	0.63	0.85 *	1.04	1.28	1.44	1.68	1.78	1.86 *	2.26
6	0.64	0.85 *	1.05	1.28	1.44	1.69	1.79	1.93	2.31
7	0.64	0.87	1.07	1.29	1.46	1.71	1.79	2.02	2.31
8	0.65	0.87	1.07	1.30	1.48	1.71	1.86	2.03	2.32
9	0.66	0.89	1.08	1.31	1.49	1.72	1.89	2.13	2.35
10	0.66	0.89	1.08	1.31	1.52	1.75	1.91	2.13	2.35
11	0.66	0.90	1.10	1.31	1.52	1.76	1.93	2.15	2.35
12	0.67	0.91	1.11	1.32	1.53	1.76	1.95	2.20	2.36
13	0.67	0.91	1.12	1.32	1.53	1.77	1.96	2.20	2.37
14	0.70	0.95	1.13	1.32	1.55	1.78	1.96	2.21	2.38
15	0.71	0.96	1.13	1.33	1.55	1.79	1.96	2.21	2.38
16	0.72	0.97	1.14	1.33	1.55	1.80	1.98	2.24	2.38
17	0.72	0.97	1.14	1.34	1.56	1.80	1.99	2.24	2.38
18	0.73	0.97	1.14	1.35	1.56	1.83	1.99	2.24	2.39
19	0.73	1.00	1.14	1.36	1.56	1.83	2.00	2.26	2.43
20	0.74	1.06	1.15	1.36	1.56	1.84	2.00	2.26	2.44
21	0.75	1.10	1.16	1.36	1.58	1.84	2.04	2.28	2.44
22	0.76	1.12	1.17	1.37	1.62	1.86	2.06	2.28	2.47
23	0.77	1.14	1.18	1.38	1.62	1.87	2.07	2.29	2.49
24	0.78	1.15	1.21	1.41	1.65	1.87	2.12	2.30	2.51
25	0.80	1.15	1.21	1.43	1.65	1.88	2.13	2.31	2.51
26	0.81	1.16	1.22	1.49	1.67	1.98	2.20	2.32	2.55
27	0.84 *	1.16	1.22	1.53	1.67	1.98	2.21	2.41	2.58
28	0.84 *	1.17	1.25	1.56	1.68	2.00	2.21	2.47	2.58
29	0.85 *	1.20 *	1.25	1.57 *	1.69	2.06	2.22	2.48	2.60
30	0.87 *	1.23 *	1.30	1.62 *	1.72	2.07	2.23	2.52	2.60
31	1.13 *	1.26 *	1.31	1.66 *	1.75	2.08	2.23	2.55	2.60
32	1.49 *	1.27 *	1.32 *	1.69 *	1.77	2.47 *	2.29	2.64 *	2.61
33		2.09 *	1.56 *	2.51 *	1.77		2.30		2.71
34					1.78		2.37 *		
35							2.47 *		
평균	0.71	1.02	1.14	1.36	1.59	1.81	2.02	2.22	2.40
SD	0.09	0.14	0.09	0.11	0.11	0.14	0.18	0.21	0.17
CV(%)	12.0	14.0	7.8	8.2	6.7	7.9	8.9	9.6	7.1
이상값수	8	11	3	7	2	3	6	6	1
적합범위	0.60-0.82	0.87-1.17	0.97-1.31	1.16-1.56	1.35-1.83	1.54-2.08	1.72-2.32	1.89-2.55	2.04-2.76

고 찰

1. 정도관리용 표준시료의 검증

정도관리를 제대로 하기 위하여는 생물학적 지표물질들과 matrix가 유사하거나 거의 같은 표준 시료의 개발이 선행되어야 한다. 그러나 생체시료의 경우 노출된 근로자의 생체 시료를 표준 물질로 사용하거나 유해인자를 사람에게 인위적으로 노출 또는 투여하여 생체 시료를 채취하여 사업장에서 채취해 오는 시료와 완전하게 같은 matrix를 가진 시료로 한다고 해서 정도관리용 표준시료로 적용이 가능한 것은 아니다. 본질적으로 혈액 시료의 균질성, 안정성이 문제가 되는 것은 혈액 자체가 복잡한 matrix로 구성되어 있는데서 오는 것이지 표준시료를 외부에서 가했느냐 아니냐에서 오는 문제는 아니다²⁴⁾. 즉, 직접 근로자에서 채취한 ‘천연’시료라 할지라도 그 안정성은 냉장 보관시 3일 정도이며, ‘천연’시료라 할지라도 matrix가 균질하지 않은데서 오는 분석값의 변이는 당연히 존재한다. 그러므로 ‘천연’시료의 matrix를 변화시키지 않으면서 ‘천연’시료에는 없는 안정성과 균질성을 어떻게 부여하느냐가 실제 표준시료를 제조하는 가장 중요한 관건이 된다.

따라서 정도관리용 표준시료는 다음 4가지 조건을 만족시켜야 한다²⁵⁾.

즉, 1) 같은 농도 batch에서의 균질성 확보-절대적으로 중요하다., 2) 시료의 보관, 수송, 실험실 분석 조건에서 일정기간 동안의 안정성 확보, 3) 제조의 간편성과 경제성 - 단시간내에 다양한 농도의 시료를 값싸게 제조해야 한다. 4) ‘천연’시료와 matrix가 같아야 한다. 위의 4가지 조건이 만족되어야 실제 정도관리 프로그램에 적용성(availability)이 생기게 된다.

다른 실험 동물에 먹여서 제조하는 경우 비용과 시간이 많이 들어 비경제적이며 한꺼번에 많은 양의 시료를 얻을 수 없다. 또한 사람의 혈액과 실험동물의 혈액간의 matrix가 다르므로 농도 보정등의 물리적 처치를 하더라도 근본적인 혈액성분 차이에서 오는 변이는 여전히 남아있게 된다. 뿐만아니라 위에서 설명한대로 혈액이라는 복잡한 matrix로 구성된 고체와 액체의 혼합물에서 나타나는 균질성, 안정성의 문제는 여전히 해결되어야 한다²⁶⁾.

미국표준국(NIST)에서는 모든 표준시료를 ‘천연적으로’ 생산하는 것을 지침으로 하고 있으며, 많은 종류의 동,식물에 유해물질을 노출시켜 만든 표준시료를 생산하고있다. 소에게 먹여서 생산하는 혈중납 표준시료도 그 중의 하나이며 이러한 SRM은 기본적으로 실험실간 정도관리용 표준시료라기보다는 certified reference material로 분석값을 확증하거나 또다른 표준시료의 표준시료로서 분석

값을 비교하는데 사용된다²⁷⁾. 표준시료의 제조 목적에 따라 일정농도로 같은 농도 수준의 시료를 다량 제조하여 판매하고자 할때는, 사람과 matrix의 차이가 있을지라도 혈액원에서 250 cc단위로 사람피를 구해서 제조하는 것보다는 몸집이 큰 실험동물에게 먹여서 도축후 다량의 시료를 제조하는 것이 경제적인 경우도 있다. Schaller등³⁴⁾은 경험적으로 한 농도 batch에서 1000회 이상 측정할 경우 실험실적으로 첨가하는 것보다 native material을 사용하는 것이 경제적이라고 하였다.

우리나라 정도관리 프로그램에서는 약 90개 기관이 참가하지만 6~9 농도 수준의 시료를 제조하여 한 기관에 3개씩 보내지므로 한 농도 batch에서 측정 data point는 30~35개(page 52, 53)로 1000개에 훨씬 못미치고 제조 농도 batch 수도 많으므로 실험실적으로 첨가하는 방법이 훨씬 경제적이고 간편하다.

생체내에서 섭취되었을 때와는 달리 외부에서 실험실적으로 Pb 이온을 가해주게되면 화학적 binding이 아닌 혈구 표면에 물리적 흡착이 일어나 전혈 상태 그대로는 균질하게 분포되지 않는다. 혈중 납 분석과 같이 분석을 위한 시료의 전처리 과정에서 증류수나 계면활성제 용액을 가하여 용혈과정(hemolysis)을 거치게 되는 경우, 미리 용혈 과정을 거친 균질화된 혈액 현탁액(blood colloidal solution)에 실험실적으로 lead nitrate용액을 가함으로써 Pb 이온의 물리적 흡착을 막아 균질한 표준 시료를 조제할 수있다. 혈중납 분석을 위하여는 원자흡광광도계(AAS, Atomic Absorption Spectrometer)등의 Spectrometer를 사용하는데 이들 기기의 원리는, 재료를 1500도 이상의 매우 고온으로 회화시키고 이온 상태의 Pb^+ 를 원자가 0(zero)의 Pb^0 로 원자화하여 그 양을 검출하는 것이다¹⁹⁾. 따라서 위와같이 미리 용혈시켜 납을 가한 경우 납이 균질하게 분포하면서 기기가 검출하는데는 전혀 영향을 주지 않게 된다²¹⁾.

일부 연구자는 외부에서 가한 lead nitrate용액 중의 Pb 이온이 heme에 binding되어 시료의 균질화에 영향을 주며 냉동했다 해동한 시료가 실제 시료와 matrix가 같지 않다고 주장하나, 외부에서 가한 Pb 이온이 설령 heme과 binding된다 하더라도, 시료중의 모든 형태의 Pb를 Pb^0 로 검출하는 AAS의 원리상 Pb의 binding 유무는 시료의 균질화 및 분석값에 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(표12~22). 시료의 냉동자체가 matrix의 변화를 주어 AAS 분석시 실제 근로자의 혈액과 matrix가 달라지지는 않는다. AAS 측정을 위한 시료 전처리 과정의 기본 원리는 혈액속의 고체알갱이를 되도록 잘게 부수어 참용액(true solution, 입자크기 1um이하)이나 콜로이드 용액(입자크기 1~500 um)정도로 해주는 것이므로³³⁾, 저자의 경험으로는 오히려 실제 시료를 분석할 때도 냉동하여 고체 알갱이를 미리 잘게 부순 후 처리하게 되면 한 바이알에서 균질화되고 대

표성있는 시료를 pipetting하기 용이하다.

연구원에서는 사람의 혈액을 재료로하여 위와같이 정도관리용 표준시료를 자체 개발하여 국내 5개 실험실(순천향대학 산업보건연구소, 가톨릭대 산업의학센터, 연대 산업보건센터, 산업보건협회 중앙분석실, 산업보건연구원) 및 국외 2개 실험실(덴마크 산업보건 연구소, 독일 산업의학회)에서 균질성과 안정성을 검증 받았다.

국내 5개 기준실험실들에 대해서는 1) 독일 산업의학회에서 주최하는 프로그램 중 혈중납, 요중 마노산의 2가지 항목, 2) 덴마크 국립산업보건연구소에서 주최하는 혈중납 정도관리 프로그램의 협조를 얻어 실험실간 정도관리(interlaboratory QC)를 실시하였고 그 결과를 제시하였다.

표준시료에 대한 검증결과는 1) 균질도 및 안정성 시험 - 연구원 및 덴마크 국립산업보건 연구소의 예비 실험 결과 2) 기준실험실에 대한 정도관리 - 국내 5개 기준실험실들의 국제실험실간 정도관리(international interlaboratory quality control) 결과, 3) 비교실험 - 국내 5개 기준실험실의 독일 산업의학회 제조 표준시료에 대한 안정성, 균질성 시험 결과, 4) 국내 5개, 국외 2개 기준 실험실의 연구원 제조 표준시료에 대한 안정성, 균질성 시험, 5) 보관 온도에 따른 안정성 시험 결과 순으로 제시하였다.

표2~4까지 제시된 실험결과는 연구원에서 처음 제조된 혈중납 표준시료에 대해 연구원과 덴마크 산업보건연구소에서 행해진 안정성, 균질성 실험 결과이다. 실험방법에서 제시된바와 같이 한 농도 수준의 batch에서 임의로 5개의 바이알을 선택하여 측정한다면 이론적으로는 모두 같게 나와야 한다. 그러나 서로 다른 실험값을 나타내게 되고 이와같은 변이에는 1) 분석의 재현성, 2) 바이알간 시료의 불균일의 2가지 요인을 모두 내포하고 있게 된다. 따라서 순수하게 바이알간의 농도 불균질성을 대표하기위하여는 그 이외의 요인을 가능한 모두 배제시키거나 최소화해야한다. 따라서 같은 바이알의 시료에 대해 최적조건에서 전처리부터 측정까지 시료분석의 재현성(CVm)을 먼저 측정하고 서로다른 바이알간의 변이계수(CVv)가 분석의 재현성 범위에 들어오게 되면 균질한 것으로 인정하게 된다. 혈중납의 경우 시료분석의 재현성은 5% 정도이고 외국의 표준시료의 균질도 변이계수도 5% 내외이다.(표26) 이러한 수치들과 비교해 볼때 표2의 균질성 실험결과에서 나온 변이계수 2.03~3.74는 상당히 양호한 것으로 자체 평가되었다. 덴마크측의 실험결과도 만족스럽게 나왔으므로 연구원에서는 일단 표준시료 제조 방법에 대하여 자신감을 가지고 계속 안정성 시험에 들어갈 수있게 되었다.

표3에서는 시료보관용기에대한 중금속 오염도를 확인하기위해 시료보관용

Nalgene 바이알에 대하여 산세적인 용기와 그렇지않은 용기와의 분석값을 비교하였는데 차이가 없었으므로 이후 보관용기에 대한 산세척은 행하지않고 그대로 사용하였다.

표4-1은 3가지 온도에서 15일간 보관하였을때 결과로 3경우간의 차이는 없었다. 표4-2는 -80도에서 30일간의 안정성 시험결과로 일단 예비 실험에서는 상온, 4도에서 15일, -80도에서 한달간의 안정성은 확인할 수 있었다. 따라서 연구원에서는 안정성 시험의 객관적 검증을 위하여 연구원, 덴마크 산업보건 연구소 뿐만아니라 국내외의 다른 실험실 결과를 가지고 검증 자료를 제시할 수 있도록 실험 준비에 들어가게 되었다.

국내의 다른 산업보건 관련 여러 실험실 중에서 이 분야의 측정 횟수가 연 1000건을 넘고 본 연구에 동의한 실험실 4곳(연구원을 포함하여, 후에 보건협회가 추가되어 5곳으로됨.)에 대하여 안정성 시험에 들어가기전에 덴마크 정도관리 시료를 가지고 실험실간 정도관리를 실시하였다. 표5는 덴마크 시료에 대한 이들 4개 기준실험실의 정도관리 결과이다. 표 5-1의 결과를 보면 적합범위외의 값은 한개도 없어서 이들 기준실험실의 분석능력이 외국의 다른 실험실에 못지 않게 매우 우수한 것을 알 수있다. 표5-2는 분석의 재현성을 나타낸 것인데 특별히 저농도 시료(AMIB1321)를 제외하고는 5%내외를 나타냈다.

위에서 선정된 기준실험실에 연구원에서 제조한 시료를 보내기전에 독일에 서 제조한 시료를 먼저 보내 균질성 시험을 함으로써 상대적 비교자료로 사용할 수있었다. 표6~11이 독일 시료에 대한 국내 4개(순천향, 카대, 연대, 보건연구원) 실험실의 균질성 시험 결과이다. 표10-3과 표11-3에 균질도 실험 결과를 총정리 해서 제시하였다. 혈중납은 11.5에서 108 ug/dl범위에서 1.22~5.99, 요중 마뇨산은 0.89~1.96 g/l의 범위에서 1.72~2.14 정도로 나타났다.

연구원 시료에 대한 국내 5개 실험실과 국외 2개 실험실의 균질도 실험 결과는 표12~19에 나타냈는데 혈중납의 경우 표18-4에 6.25~42.63 ug/dl의 범위에서 2.12~7.52, 요중마뇨산의 경우 표 19-4에 0.373~0.895 g/l의 범위에서 0.92~1.21로 나타났다. 또한 독일 엘랑겐대학과 덴마크 국립산업보건연구소의 실험 결과도 연구원 조제 시료의 균질도가 매우 우수하며 상온에서의 안정성도 우수한것으로 나타났다(표16, 17). 위의 독일 시료에 비교할때 독일시료가 상대 변이계수가 비교적 적은 값이 나오는 고농도임을 감안하면 연구원 제조 시료의 균질도가 매우 우수한 것을 알 수있다. 표 26에 제시한 시판 외국 표준시료의 균질도와 비교할 때도 비슷하거나 보다더 우수하였다. 단 NIST의 혈중납 표준시료에 대한 변이계수가 낮은 것은 분석 방법자체가 정밀도가 높은 IDMS법으로 측정하였기 때문에 AAS로 측정한 다른 시료들에 비하여 측정오차가 적게 포함되었기 때문

이다.

연구원에서는 시료의 보관온도에서의 안정성 시험을 위하여 연구원 자체 검증과 기준실험실 검증을 병행하였다. 그 결과가 표 20부터 표23까지 제시되어 있다. 혈중납 시료에 대하여 -80도에서 64일, 4도에서 34일, 25도에서 18일 보관한 시료의 변이계수는 5%이내 였고 summary에 제시된 3가지 각기 다른 보관상태의 시료에 대한 분석값은 차이가 없었다. 요중 마노산도 표 21에 상온에서 20일 보관한 시료의 균질도 변이계수는 0.35~1.98로 나타났고 처음시료와 분석값의 차이가 없이 안정한 것으로 나타났다. 21-3에서는 다른 종류의 표준시료에 대해서도 마찬가지로 -80도에서 80일, 4도에서 20일, 25도에서 20일 동안 안정한 것으로서 나타났다. 표22의 국내5개 기준실험실에서 -80도에서 8개월 보관한 시료에 대해서 실시한 안정성 실험 결과도 5개 기관의 평균값이 상반기 시료 기준값과 비교 할때 거의 일치되어 -80도에서 8개월까지의 안정성이 검증되었다. 실제 실험실에서 시료를 냉동 또는 냉장 보관하는데 아무런 문제점이 없으므로 상온에서 20일 이상의 안정성 시험은 행하지 않았다.

또한 이 시료를 사용하여 국내 특수건강진단 기관 52개소에 대하여 예비 정도관리를 실시하여 표준시료의 실제 적용가능성을 시험해 보고 대상기관에는 본 정도관리에 앞서 연습의 기회를 주었다. 그 결과, 혈중납 분석용 표준시료의 경우 Graphite furnace AAS, Flame AAS, ICP, Colorimetry 등 여러가지 분석방법에 따른 측정값이 어느정도 일치하였고, 고농도에서 불꽃법으로 분석한 혈중납의 분석값과 UV법으로 분석한 요중 마노산의 분석값이 기준값에 비하여 각각 4%, 32% 과대 평가되었으나 이것은 대상기관들이 처음 참가하는 정도관리라는 면에서 분석의 미숙에서 오는 것으로 생각된다. 실제 그 이후에 실시된 1,2차 본 정도관리에서는 분석 방법간 분석값의 차이는 거의 없었다(p99, 영문Table 2, 3).

현재 연구원에서 제조한 시료의 안정성은 -80도에서 8개월까지, 4도, 상온에서 20일 까지 안정성이 검증되어있다. 따라서 시료를 우편으로 우송하고있으며 매회 기준실험실과 전체 대상기관의 분석값의 평균값으로 정하고있는 기준값도 별도로 기준실험실들만의 평균값, 독일 산업의학회 에르랑엔대학 분석값과 비교하여 확인하고 있는데 거의 차이가 없이 잘 일치하고있다(표33, 34).

2. 95년 정도관리 결과 고찰

95년 상반기(제1차) 정도관리는 혈중납, 요중 마노산의 2항목에 대하여 각각 2개 농도 수준의 시료를 가지고 실시하였다. 제조된 시료농도 범위는 혈중납 18.8~44.4ug/dl, 요중 마노산 0.86~1.98 g/l이었다. 기준값 선정은 연구방법에서 제

시한 바와 마찬가지로 대상기관과 기준실험실 분석값의 평균값으로 하였다. 기준 실험실만의 평균값과 전체 평균값 사이의 차이는 거의 없었다.

정도관리용 표준시료 조제에 사용되는 혈액에는 미지농도의 납이 포함되어 있다. 따라서 제조된 표준시료의 정확한 농도는 사실상 결정되어있지 않다. 일반적으로 표준시료의 분석값의 정확성을 입증할 수있는 방법은 다음과 같다²⁹⁾.

가. 같은 분석 장비를 사용할 경우는 다른 기기조건에서 다른 실험자가 측정 한 값을 비교하거나,

나. 분석 원리가 다른 2가지 장비 또는 분석법으로 측정한 값을 비교하거나,

다. Certified reference material(이를테면 NIST의 SRM)과 비교하는 방법 등이 있다.

생물학적 시료의 경우 대상 기관에서 보고된 농도값의 편차는 비교적 클 것으로 생각되고 있다. 이것은 AAS에 의한 혈중 납 분석시, 혈액이 복잡한 matrix로 구성되어 있기 때문에 기본적으로 분석의 재현성이 떨어지는 데도 기인한다. 숙련된 분석자가 같은 장비로 같은 조건에서 측정하는 경우 분석의 재현성은 5% 내외이다. 따라서 정도관리가 실시되고 있는 많은 나라에서는 분석 경험이 많은 몇 개의 기준실험실의 측정값들에서 이상값을 제거한 값들의 평균 값을 기준값으로 정하고 있다.

미국 CDC의 경우 대상기관들 중에서 4회이상 연속으로 합격한 기관에 대하여 기준실험실로 정하고 그들 값을 평균하여 사용한다(가 항의 방법)⁵⁾. 또한 ICP-MS를 이용한 IDMS(동위원소 희석법)으로 (나. 항의 방법)으로 표준시료의 농도를 확증했다. 기준실험실의 평균값과 NIST에 의뢰해서 IDMS법으로 확증한 값과는 거의 일치한다고 한다⁵⁾. 독일의 경우 5개의 기준실험실을 운영하고 있으며 이들이 평균값에서 $\pm 3SD$ 를 tolerance range로 하고 있다. 또한 자체 정도관리를 위해서 Norway 등에서 확증된 표준시료를 구매하여 사용하였다(다.항의 방법)⁹⁾. 그외 덴마크³⁰⁾, 캐나다⁶⁾, 영국¹⁰⁾ 등 대부분의 정도관리 프로그램에서는 2-5 개의 기준실험실을 운영하고 있으며 이들 값의 평균값을 기준값으로 하고 있고 $\pm 2SD$ 나 $\pm 3SD$ 로 tolerance range를 정하고 있다. 대상기관 평균값의 $\pm 2SD$ 나 $\pm 3SD$ 는 대개 CDC의 $\pm 15\%$ 범위 정도라고 한다.

연구원의 정도관리 기준값 및 적합범위 설정은 미국 CDC의 혈중납 정도관리프로그램의 것을 거의 따르고 있다. 즉, 대상기관의 값과 기준실험실 값이 모이지게되면 낮은 값에서 높은 값의 순서대로 배열을 하고 95% 유의수준에서 이상값을 제거하여 상대표준편차 10% 이하가 될때까지 이상값을 제거하였다. 더 이상 이상값이 없거나 상대표준편차 10% 이하가 되었을 때의 평균값을 기준값으로하였다. 적합범위 설정은 미국 산업안전 보건법에 규정되어있는 '혈중납 시

료 채취 및 분석의 정확도 범위' $\pm 15\%$ (혈중납 40 ug/dl 이하에서는 ± 6 ug/dl)를 적용하였다³¹⁾.

95년 하반기(제2회) 정도관리의 경우 상반기때와 마찬가지로 혈중납, 요중 마뇨산에 2가지 항목에 대하여 실시하였다. 시료는 우편으로 우송하였으며 한 항목당 3가지 농도 수준으로 늘려서 대상기관 항목별 평가가 용이하도록 하였다. 각 기관은 3개 농도 수준의 시료에 대하여 2개이상 적합 범위에 들어야 그 항목에 대하여 '적합' 판정을 받게 된다. 86개 실험실이 참가한 2차 정도관리에서는 1차와 비교하여 혈중납의 경우 합격율 79.2%, 평균 정확도 14%, 요중 마뇨산의 경우 합격율 81.8%, 평균 정확도 10.2%로 합격율이 저하하였다. 이것은 시료의 농도범위가 1차때에 비해 넓어져 정상인 - 고폭로군 사이로 시료간 농도 차이가 크게 벌어지도록 제조하여 경우에 따라서는 시료마다 별도의 검량선을 작성해야 하는 경우도 있었기 때문으로 생각된다.

그림 7에 대상기관에 보내지는 최종 정도관리 결과 sheet의 예시를 실었다. 결과 sheet에는 대상기관에서 보고한 분석값과 기준값, 적합범위, 평균정확도와 함께 분석자료 평가 결과와 항목별 평가 결과가 제시되어있다. 평균정확도는 기준값과의 변이%로 이값이 작을 수록 분석값의 정확도가 높은 것이다. 각 항목에 대하여 전체 기관의 분석값 분포와 자기 기관의 분석값 위치가 그림에 표시되어 있다.

결 론

1. 연구원에서 제조한 혈중납 분석용 표준시료와 요중 마뇨산 표준시료는 -80도에서 8개월, 상온에서 20일까지 안정하며 균질도 변이계수도 5% 내외로 한국내 산업보건 관련 실험실을 대상으로한 정도관리용 표준시료로서 사용하기에 적합하였다.
2. 참가기관의 합격율(전체 데이터수에 대해 적합 범위내에 있는 데이터수의 비, %)은 예비정도관리에 비하여 1차 정도관리에서 현저하게 양호해졌다. 혈중납의 경우 분석값의 평균 합격율 67%에서 91%로, 요중 마뇨산의 경우 평균 합격율 58%에서 88%로 상승하였다.
3. 95년 상반기 제 1,2차 정도관리 결과, 88개 참가 실험실에서 보고한 분석값의 평균합격율은 상반기 혈중납 91%, 요중 마뇨산 88%였고 하반기는 혈중납 79.2%, 요중 마뇨산 81.8%로 외국의 실험실에 비하여 분석능력이 뒤떨어지지 않는 것으로 나타났다.

감사의 글

이곳에서 제시된 자료는 모두 정도관리 운영위원회의 검증을 거쳤으며 연구원의 정도관리 프로그램의 정착을 위하여 수고해 주신 정도관리 운영위원들과 기준실험실로 수고해 주신 가톨릭대학 산업의학센터, 순천향대학 산업의학연구소, 연세대학 산업보건센터, 대한산업보건협회 서울지부 중앙분석실의 관계자분들, 독일 산업의학회 에르랑겐대학 Dr. K.H. Schaller, 덴마크 국립산업보건연구소 Dr. J.M. Christensen께 감사드린다. 적혈구내 금속 수송과 분포에 대한 실험을 위하여 수고해 주신 원광대학교 약학연구소 관련자분들과 대상기관에 대한 분석 기초자료 검토에 수고해 주신 실무위원들께 감사드린다.

참 고 문 헌

- 1) P.O. Droz(1989) Biological monitoring I: Sources of variability in human response to chemical exposure, Appl Ind Hyg F20-F24.
- 2) R.R. Lauwerys and P Hoet, 2nd ed.(1993) Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring, Lewis publishers.
- 3) T.J. Kneip and J.V. Crable(1987) Methods for biological monitoring: A manual for assessing human exposure to hazardous substances, American Public Health Association.
- 4) 양 정선(1995) 근로자 특수건강진단 방법 및 평가: 특수건강진단에서의 생체 시료분석의 정도관리, 한국산업안전공단 세미나자료 95-1-1.
- 5) Occupational Safety and Health Administration(1982) OSHA criteria for laboratory proficiency in blood lead analysis, Arch Environ Health 58-60.
- 6) J.P. Weber(1988) An interlaboratory comparison programme for several toxic substances in blood and urine, Sci Total Environ 111-123
- 7) A. Berlin, P. Castilho and J. Smeets(1973) European intercomparison programs. In: Proc Int Symp on Environmental Health Aspects of Lead. Luxemburg Commission of the European communities 1033-1046.
- 8) R. Lauwerys, J.P. Buchet, H. Roels, et al.(1975) Intercomparison programmes. of lead, mercury and cadmium analysis in blood, urine, and aqueous solutions, Clin Chem 24:1797-800.
- 9) K.H. Schaller, J. Angerer, G. Lehnert, H. Valentin and D. Wettle(1987) External quality control programmes in the toxicological analysis of biological material in the field of occupational medicine - experiences from three round-robins in the Federal Republic of Germany, Fresenius Z Anal Chem 326:643-646.
- 10) D.G. Bullock, N.J. Smith and T.P. Whitehead(1986) External quality assessment of assays of lead in blood, Clin Chem 32/10: 1884-1889.
- 11) S.Valkonen, J. Jarvisalo and A. Aitio(1987) Lyophilized and natural urine

specimens in the quality control of analyses of toxic metals, Anal Clin Lab Sci 17:145-149.

12) M. Sugita, A Harada, M. Taniguchi, M Saito, K. Imaizumi, M. Kitamura, Y. Kodama, Y. Mori, O. Wada and M. Ikeda(1991) Quality control program on biological monitoring by Japan Federation of occupational Health organizations, Occup Environ Health 62:569-577.

13) Yiqun Wu(1995), Inst of Occup Med, Chinese Academy of Preventive Medicine, Personal communication.

14) IUPAC IOS AOAC International(1994) Harmonized guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories, personal communication with M. Thompson, University of London, Pure Applied Chemistry(To be published).

15) 장 재연(1990) 납 취급 근로자의 건강 장애 - (혈중)납 분석의 정도관리, 세미나 보고서, 직연보 13-90-2, 50-64.

16) 산업안전보건법 제 43조 제 6항 및 동법 시행규칙 제 103조 및 근로자건강진단 관리규정(예규 제276호) 제 10조(1994)

17) 이 경용(1990) 납 취급 근로자의 건강 장애 - 업종별 납중독 유소견자 실태, 세미나 보고서, 직연보 13-90-2, 50-64.

OSHA Instruction CPL 2-2.48(1989) Approved blood lead laboratories.

18) ACGIH(1986) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.

19) D.A.Skoog, Principles of Instrumental Analysis, 3rd ed., Saunders College Publishing.

20) NIOSH, NIOSH Manual of Analytical Methods, 4th ed., 1994.

21) Varian, Analytical methods for graphite tube atomizers

22) 양 정선(1994) 생체시료의 취급 및 분석방법, 제2회 작업환경 측정기관의 정도관리 보수교육 자료집, 85-11

23) Cohr, K.J., Stockholm, J.,Toluene, a toxicological review Scand. J. work Environ. Health, 5, 71-90(1975)

- 24) K. Dahl, A. Hald, P. Jorgensen, I. Martinsen and Y. Thomassen(1990), Short and long term stability of the elemental composition of human body fluid reference materials and their use as master lots, *Fresenius J Anal Chem* 338:526-529.
- 25) S. Caroli(1993), Certified reference materials: use, manufacture and certification, *Analytica Chimica Acta*, 283: 573-582.
- 26) J.M. Christensen(1987) Application of standard materials and standard reference materials in the analysis of lead in blood.
- 27) SRM 995a 'lead in blood', catalog of NIST(1994)
- 28) L.K.Lowry, A general overview of existing methodology and quality assurance schemes in biological monitoring(1992), A working document prepared for the planning meeting: Harmonization of methods and quality assurance in biological monitoring of the WHO global project: Biological monitoring in assessment of risk from exposure to chemicals, Kyoto, Japan.
- 29) W. R. Wolf ed.(1985), Biological reference materials - Availability, uses and need for validation of nutrient measurement, John Wiley & Sons, New York.
- 30) T. Anglov, E. Holst and J.M. Christensen(1993), Danish external quality assessment scheme: an interlaboratory comparison study on lead, cadmium and chromium in lyophilized human blood concentrate, *Int Arch Occup Health* 64:431-438.
- 31) 미국 산업안전보건법 29CFR 1910.1025
- 32) A.T.B. Anglov and J.M. Christensen(1992), Comparative study of certified reference materials and quality control materials for the quality assurance of blood lead determination, *Analyst* 117:419-424.
- 33) 약품정성분석화학(1978), 중앙대학교 출판국
- 34) K.H. Schaller, J. Angerer and G. Lehnert(1995), Current status of the external quality assurance programmes of the German Society for Occupational and Environmental Medicine, *Toxicology letters* 77:213-217.

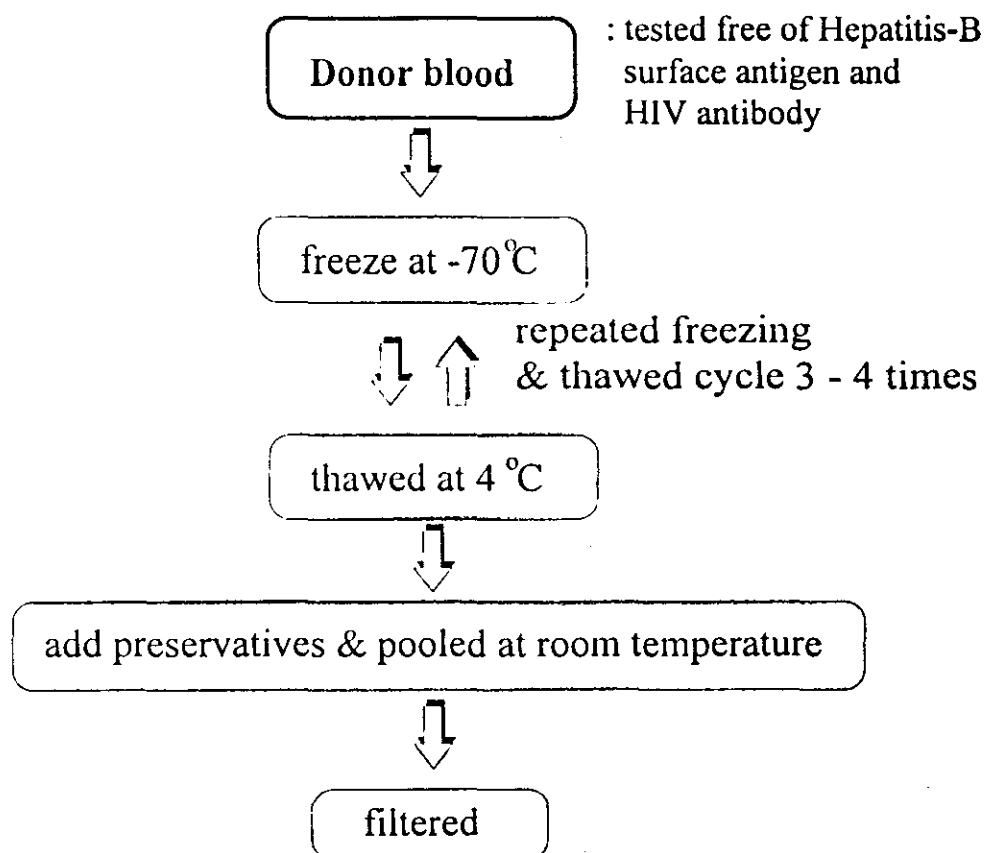


Fig.1. Preparation of blood pool from the donor blood.

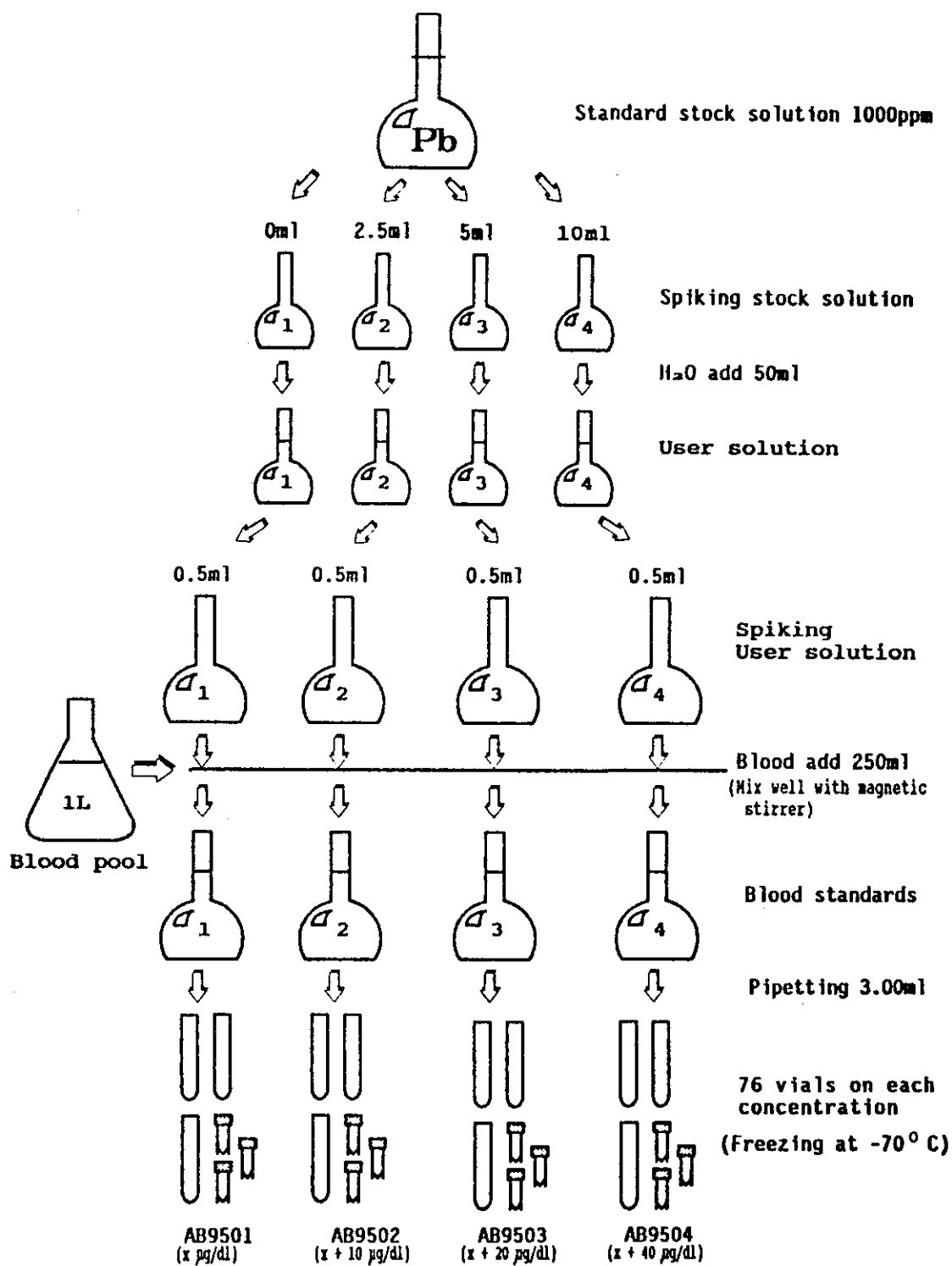


Fig.2. Preparation of standard samples from the blood pool.

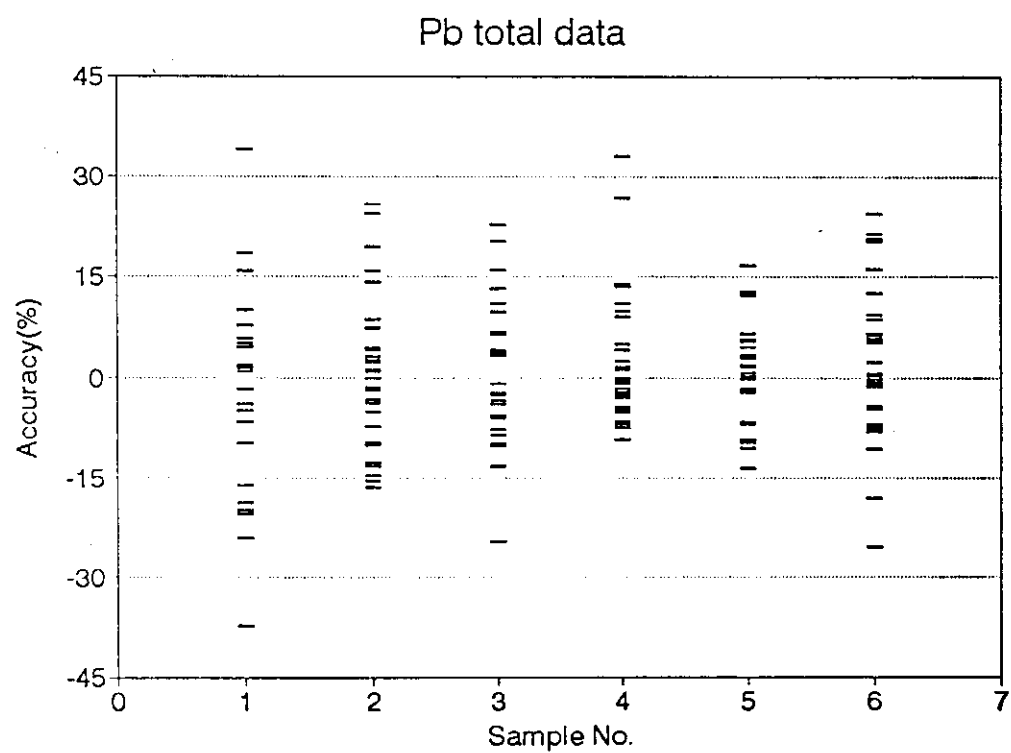


Fig.3. Data distribution of PbB for 1st QC program(1995).

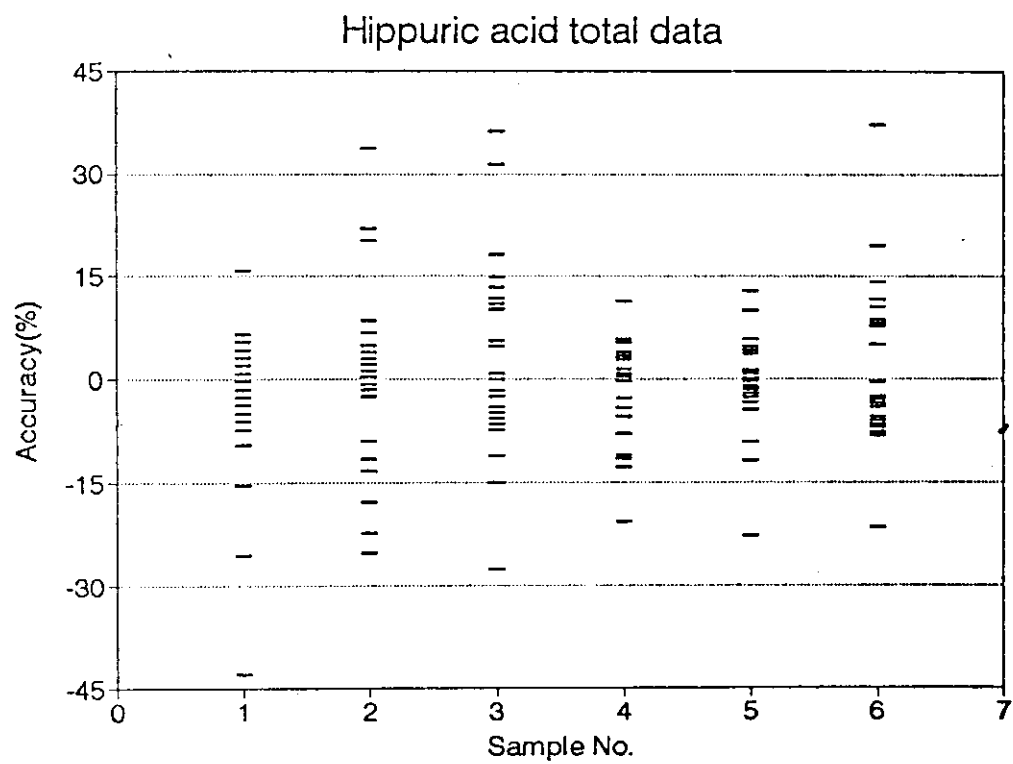


Fig.4. Data distribution of HAU for 1st QC program(1995).

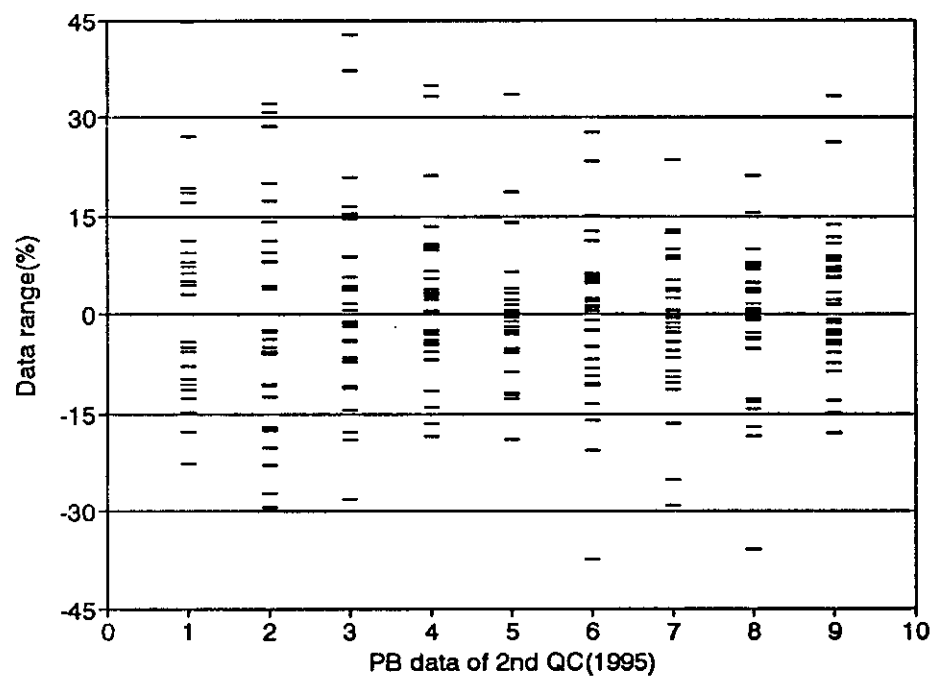


Fig.5. Data distribution of PbB for 2nd QC program(1995).

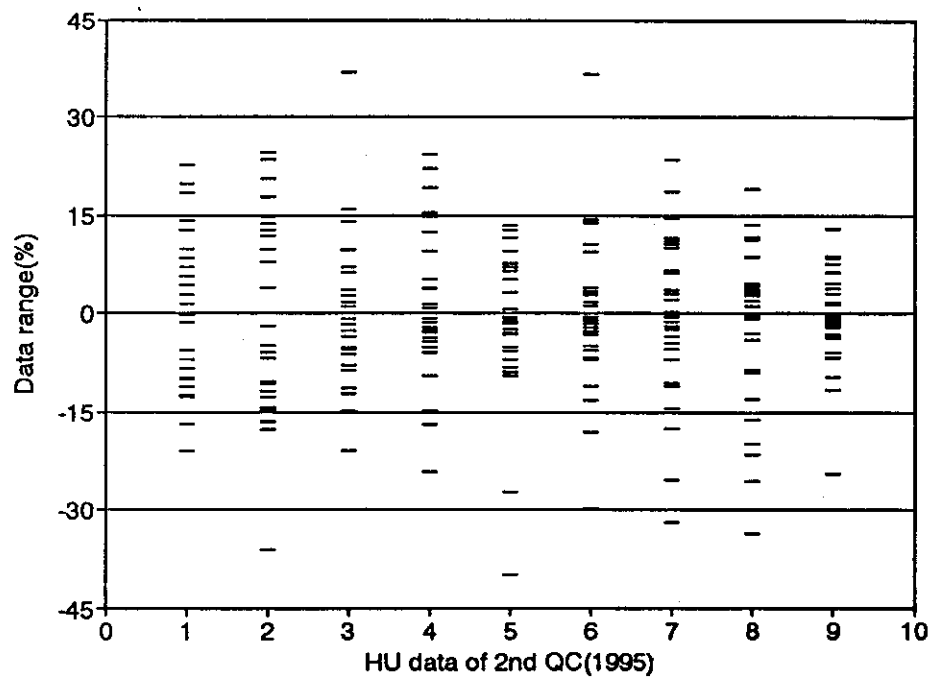


Fig.6. Data distribution of HAU for 1st QC program(1995).

'95년 제2회 정도관리 결과 sheet (예시)

항목	분석값	기준값 ¹⁾	적합범위 ²⁾	평균정확도% ³⁾	분석자료 ⁴⁾	평가결과 ⁵⁾
혈중납	41.6	39.7	33.7 - 45.7	2.43	S	적합
	59.0	57.9	49.2 - 66.6			
	65.3	64.9	55.2 - 74.6			
요중마노산	1.10	1.14	0.97 - 1.31	3.07	S	적합
	1.32	1.36	1.16 - 1.56			
	1.76	1.81	1.54 - 2.08			

1) 기준값 설정 과정

① 분야별 농도 수준별로 대상기관값(30-40 data point) 및 기준실험실값(3-4 data point)을 순차적으로 배열.

② 이상값을 5% 유의 수준에서 제거하고 95% 신뢰구간 설정하여 신뢰구간내에서 평균과 표준편차를 구함.

2) 적합범위 : 평균값의 $\pm 15\%$ (혈중납 40 $\mu\text{g/dl}$ 이하의 경우 1 $\mu\text{g/dl}$)로 적합 범위설정.

3) 평균정확도 : 각 농도별 $|M-x|/M \times 100\%$ 의 평균값.

4) 분석자료 평가기준

기지에서 출력되는 분석자료와 산출과정이 분석값을 잘 설명하고 있는 경우 S(Satisfactory),

그렇지 않은 경우 U(Unsatisfactory)로 평가.

5) 평가결과 - 혈중납, 요중 마노산 각각에 대해 3개 시료 중 2개 이상 적합범위에 드는 경우 적합,

2개 이상이 적합범위에서 벗어나는 경우 부적합으로 평가.

(단, 분석자료평가 U인 경우 분석값의 적합여부와 상관없이 부적합 처리함)

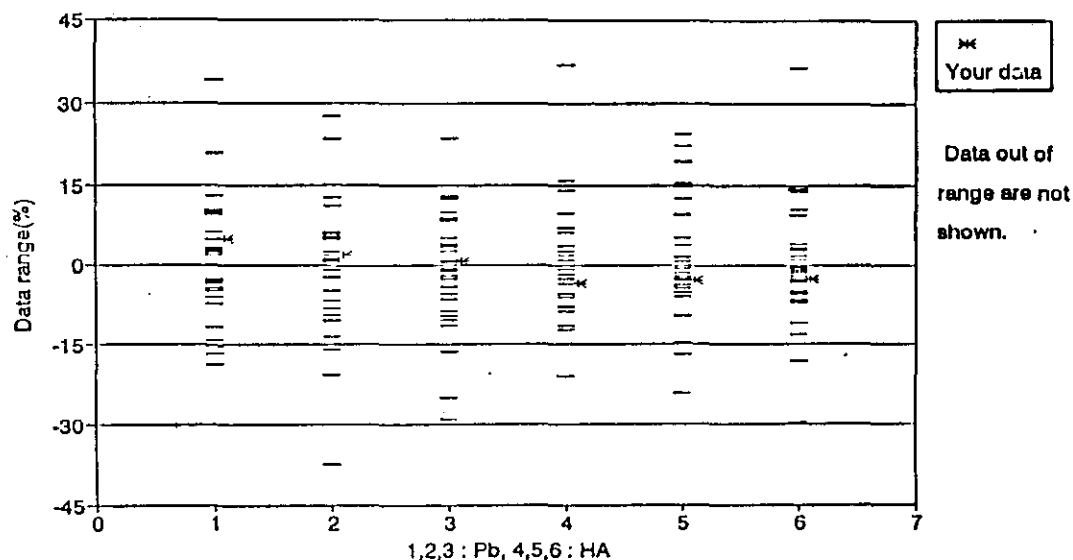


Fig.7. A example of QC result sheet for PbB and HAU.

Lead concentrations in blood for general populations in Korea

Jeong Sun Yang*, Seong Kyu Kang, In Jeong Park,
Kyung Yong Rhee, Young Hahn Moon

Industrial Health Research Institute, KISCO,
34-6, Kusan-dong, Bupyeong-ku, Incheon, 403-120, Korea

**(Received 10 July 1995/Accepted 3 November 1995
in Int Arch Occup Environ Health, 1996, 68)**

Summary. The purpose of this survey is to get the information about overall blood lead concentrations of Korean population by environmental exposure. As the normal population, 525 Korean adults from 4 provinces, in terms of ambient lead levels, who had no experience to be exposed to lead related with their job were chosen by random sampling with the proportion of population. Blood lead determinations were done by atomic absorption spectrometer with graphite furnace. Interlaboratory quality control for analysis of blood lead was done between 7 laboratories in Korea and Europe. The geometric mean were 6.36 µg/dl for male and 5.09 µg/dl for female. There was no correlation between blood lead concentration and age. The mean concentration of blood lead of smokers was higher than that of non-smokers ($p < 0.0005$). The mean concentration of male non-smokers was higher than that of female non-smokers ($p < 0.0005$). The differences of mean blood lead values according to living areas were observed and this result showed good agreement with the result of ambient monitoring.

Key words : Blood lead - Normal population - AAS - Quality control

Introduction

Man can be exposed to lead widely spread in earth surface naturally after birth. Blood lead is mostly used as indicator of lead exposure. Result from the third National Health and Nutrition Examination Surveys in U.S.(NHANES III) for the period of 1988 - 1991 showed that public health efforts to reduce lead in gasoline and soldered cans containing food have resulted in a dramatic 78% decrease in blood lead levels for the U.S. population (Pirkle JL et al., 1994). Median blood lead level in Danes for the period of 1976 -1989 showed similar results that blood lead level decreased from 12.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 1976 to 4.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 1989 (Christensen JM et al., 1988). Recent blood lead levels measured in the general population from European countries showed geographic differences from 4.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ of Sweden, the northeast region, to 16.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ of Italy, the southeast one (Holst E et al., 1992). In Japan, many researchers surveyed blood lead level of normal population (Horiguchi SI, 1990). Blood lead level varied from 4.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ to 29 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for normal population as varying their subjects, and methods of analysis.

In Korea, there have been several papers about blood lead level of normal population. Blood lead level of Korean normal population has been decreased from 17.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 1986 (Shin HR and Kim JY, 1986) to 9.46 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 1993 (Kim KY and Kim HY, 1993). Though the environmental condition of urban region in Korea had been improved during past few years, there were still a lot of sources for exposure to lead. The permitted limit value of ambient lead concentration in Korea was set at 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ as the average value of three months (Ministry of Environment, 1995). Lead concentration in ambient air of 7 large cities in Korea has been decreased from 1992 to 1994 mainly due to replacing gasoline to unleaded one after 1993.

As the indicator of lead exposure from the environment, blood lead levels of Korean normal population were determined by GF-AAS under the analytical data control by interlaboratory quality control. The purpose of this

survey is to get the information about blood lead concentrations of Korean normal population with their age, sex, residential province and smoking habit and to survey how much the efforts that make the air condition improved such as changing gasoline to unleaded one, have affected the people's body burden of lead.

Materials and methods

Subject. 525 teachers aged from 20 to 50 years who had not been exposed to lead related with their job and were evenly distributed through the whole country were selected as normal population. Random proportional sampling was done from the 4 provinces in terms of ambient lead levels. We selected 254 teachers from Seoul, as metropolitan area, and 118 from Kyungki, as highly industrialized area. 153 teachers were selected from Chungbuk and Chunbuk, as rural area by the proportion of population. Blood was collected from the people who came to the regional hospitals for the regular health examinations and agreed with our surveys. Everyone was asked about the smoking habit and medicine intake. The mean age of 316 men was 43.08 years and that of 209 women was 37.22 years. There were 156 smokers among 316 men. There was no smokers among women.

Reagents and Equipments. Varian Spectraa 400 with GTA model 96 was used for the analysis of lead in blood. Bloods were collected with vacutainer tube pre-treated with EDTA (Becton Dickinson Co.). Lead standard solution was purchased from Sigma Co. and used for calibration. Deionized water made from Milli Q system (Millipore Co.) was used for final washing and diluting procedure. NIST SRM 955a(standard reference materials) were used for internal quality assurance. IHRI reference samples prepared by spiking lead standard solution to blood pool and confirmed of the homogeneity and

stability were used for the interlaboratory QC program.

Procedure. Determination of lead in blood was followed with general method by atomic absorption spectrometer with graphite furnace by deuterium background correction mode (Varian AAS manual, 1988). The condition of instrument was as follows. Furnace parameters; drying step: 250°C, 25 sec, ashing step: 500 °C, 20 sec, atomizing step: 2200 °C, 3 sec. 200 µl of blood was diluted with 0.1% Triton X-100 solution containing diammonium hydrogenphosphate and ethylenediaminetetraacetic acid. Standard addition method was used to get a calibration curve. Every sample was analysed three times to get the average. Analytical accuracy was confirmed by internal quality control program using NIST-SRM. Average recovery was 99 to 105% with the concentration range of 5.01 to 54.43 µg/dl. Interlaboratory quality control was done between 7 laboratories in Korea and Europe. The analysis of every blood sample was done under the blind condition, without information such as sample donors' name, sex, age and place of residence.

Results

Interlaboratory quality control was performed between 7 laboratories in Korea and Europe by using the reference samples prepared by spiking lead nitrate solution to blood pool. The homogeneity and stability of reference samples were pre-checked (Yang JS, 1995). The result of intercomparison between laboratories is shown in Table 1.

The concentrations of lead in blood of the control group showed log normal distribution. The mean concentration of the control group is shown in Table 2.

The mean concentration of lead in blood of male group was 6.36 µg/dl and higher ($p < 0.0001$) than that of female group (5.09 µg/dl). There was regional differences in male between Seoul-Kyungki and Kyungki-Chungbuk.

Regional differences in female groups were also observed between Seoul-Kyungki and Kyungki-Chungbuk.

There was no correlation between age and the concentration of lead in blood in both sexes (male : $r = 0.026$, female : $r = 0.024$). Table 3 shows the result of T-test between smoking and non-smoking groups in male. The mean concentration of lead in blood for smoking male group differed from that of non-smoking group ($p < 0.05$). There was difference also between male non-smoking group and female non-smoking group ($p < 0.01$).

Discussion

Korea Ministry of Environment has been monitoring lead concentrations in ambient air of the whole country since 1992. Lead amount included in gasoline had been controlled below 0.3 g/l in 1991 and lowered again below 0.013 g/l in 1993. The results of air monitoring for lead of 4 large cities in Korea showed the inclination of decreasing lead amount.

We selected subjects from each different area in terms of ambient lead levels. Random proportional sampling was done from 20 to 50 year old teachers that had not been exposed to lead related with their job and were evenly distributed through the whole country. Sampling was done within a homogeneous group to minimize the possible variation from other factors except environment. The sizes of subjects were 0.00254% of 12,417,884 males and 0.00173% of 12,069,876 females among 20 to 50 year-old Korean people (National Statistical Office, Korea, 1990).

Blood lead level of Korean normal population was over 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ during 1980's but now it is lowered below 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Mean blood lead level of Korean normal population was lowered from 9.46 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in 1993 (Kim KY and Kim HY, 1993) to 6.36 $\mu\text{g}/\text{dl}$ in this survey. As the half life of lead in blood is known to be 40 days (Droz PO, 1989), reducing lead amount in gasoline from 0.3 to 0.013 g/l in 1993 could affect blood lead levels of Korean normal

population.

The regional comparison gave interesting results (Table 2). Seoul, as a metropolitan area, showed lower blood lead level than Kyungki or Chungbuk area. Kyungki including Incheon city has higher blood lead level for both sexes probably because it is one of the most industrialized area in Korea and the nearest area from Seoul. Many factories that caused air pollution were moved from Seoul to Kyungki, near outside of Seoul, during last few decades. This result shows good agreement with the results of ambient monitoring in Table 4.

Sexual difference was clear. That's because 94% of lead in blood is bound to haemoglobin whose values are lower in females than in males. Same conclusions were got from many papers that blood lead levels in females were generally 20-40% lower than in males (Milman N et al. 1990). But some previous works done in 1980's in Korea did not show the sexual difference in blood lead levels. It is assumed that other factors such as ambient lead levels affect mostly on blood lead values enough to overcome sexual difference. Smokers had higher blood lead level than non-smokers. But the correlation between age and blood lead level was not observed.

Blood lead concentration of normal population varied from 3 to 23 $\mu\text{g/dl}$ from the different papers of each country. The reported concentrations of lead in blood for normal populations are summarized in Table 5.

Recent papers reported the lower blood lead levels for normal population than the old ones. That was mainly because the environmental condition has improved. But the other reason is that the quality control programs for determination of blood lead were developed in many countries and the analytical data of blood lead concentration became under control (Schaller KH et al 1991). We also operated internal and external quality control program for the analysis of blood lead and controlled our data. The mean accuracy(%, deviation from the 'true value') was within 5-10%.

Conclusion

The geometric mean of Korean blood lead levels were 6.36 µg/dl for male and 5.09 µg/dl for female. There was no correlation between blood lead concentration and age. The mean concentration of blood lead of smokers was higher than that of non smokers ($p < 0.0005$). The mean concentration of male non-smokers was higher than that of female non-smokers ($p < 0.0005$). The differences according to living areas were observed. Better controlled ambient air might reduce health effects by ambient toxicants such as lead.

Acknowledgement

We thank Dr Schaller KH and Dr Christensen JM for their collaboration on the analysis of blood lead as ones of reference laboratories of our QC program. We also give our thanks to Ms Yeon UY, Dr Rho YM, Dr Kim CN and Dr Choi HC for their collaboration of QC program on blood lead determination. Thanks are also due to Mr Kim TK, Mr Song MK and Ms Cho YS for their help for collecting samples.

References

- Ahn KD, Lee SS, Lee BK, Kim DH (1993) Relationship between lead exposure indices and renal functions in lead exposed workers. *Kor J of Occup Med* 5:58-75
- Christensen JM, Holst E (1988) Evaluation of blood lead levels in Danes for the period 1976-1987. *Fresenius A Anal Chem* 332:710-713.
- Droz PO (1989) Biological monitoring I: Sources of variability in human response to chemical exposure. *App Ind Hyg* 4:F20-F24
- Holst E, Christensen JM (1992) Intervals for the description of the biological level of a trace element in a reference population. *The Statistician* 41:233-242
- Horiguchi SI (1991) Biological monitoring of lead. "Biological monitoring of exposure to industrial chemicals" Proceedings of U.S.-Japan cooperative seminar of biological monitoring. ed. Fiserova-Bergerova V and Ogata M, pp95-100
- Kaul B, Davidow B, Yee M, Gewirtz MH (1983) Lead, erythrocyte protoporphyrin, and ferritin levels in cord blood. *Arch Environ Health* 38:296-300
- Kawai M, Okamoto Y, Katagiri Y, (1987) Variation of blood lead levels with age in childhood. *Int Arch Occup Environ Health* 59:91-95
- Kim KY, Kim HW (1993) The relationship between zinc protoporphyrin and lead levels in normal adults' blood and comparison of zinc protoporphyrin values by high performance liquid chromatography and hematofluorometer. *Kor Ind Hyg Assoc J* 3:141-151
- Milman N, Christensen JM, Holst E, Kirchhoff M (1990) Blood lead levels in residents in Copenhagen County 1983. *Trace Element Med* 7:169-172
- Ministry of Environment, Korea (1995) Reports on environment of Korea p.42
- National Statistical Office, Korea (1995) Report on Korean population census

in 1990

- Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EK, Kramer RA, Pascal DC, Flegal KM, Matte TD (1994) The decline in blood lead levels in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveyes (NHANES), JAMA, 272:284-291
- Rabinowitz M, Leviton A (1984) Variability of blood lead concentrations during infancy. Arch Environ Health 39:74-77
- Sathwara NG, Shah GM, Pandya CB, Patel TS, Parikh DJ, Chatterjee SK (1991) Lead levels in blood from the general population of Ahmedabad. "Biological monitoring of exposure to chemicals" ed. Dillon HK and Ho MH, pp85-96
- Schaller KH, Angerer J, Lehnert G (1991) Internal and external quality control in the toxicological analysis of blood and urine samples in the Federal Republic of Germany. Int Arch Occup Environ Health 62:537-542
- Shin HR, Kim JY (1986) A study on the normal values of lead exposure indices. Kor J of Preventive Medicine 19:167-179
- Svartengren M, Friberg L, Lind B (1991) Assessment of human exposure to lead - comparison of exposure between Belgium, Malta, Mexico, and Sweden. "Biological monitoring of exposure to chemicals" ed. Dillon HK and Ho MH, pp73-84
- Varian AAS manual (1988) Analytical methods for graphite tube atomizers.
- Watanabe T, Fujita H, Koiaumi A, Miyasaka M, Ikeda M (1985) Baseline level of blood lead concentration among Japanese farmers. Arch. Environ. Health 40:170-176
- Yang JS (1995) Quality control program for the analyses of biological determinats. "Evaluation of medical effects to the workers exposed to hazardous chemicals in workplace" Proceedings of Industrial Safety and Health seminar on prevention of occupational disease. ed. Industrial Health Research Institute, KISCO, pp7-31

Table 1. The result of interlaboratory quality control for Pb-B determination.

Sample code	Added amount $\mu\text{g/dl}$	Mean $\pm$ SD $\mu\text{g/dl}$	Our value $\mu\text{g/dl}$	Variance %
IH-1	0	6.12 ± 0.57	5.6	8.5
IH-2	12.0	18.62 ± 1.29	19.1	2.6
IH-3	21.0	28.70 ± 1.95	29.1	1.4
IH-4	35.0	42.00 ± 2.97	40.1	4.5

Table 2. Regional comparison of mean blood lead values for Korean normal population.

Province	Sex	No	Mean* (min.-max.)	GSD
Seoul (capital)	M	121	5.79 (2.3 - 21.3)	1.42
	F	133	4.61 (1.8 - 18.7)	1.43
Kyungki (urban)	M	66	7.94 (3.6 - 12.8)	1.28
	F	52	6.66 (3.7 - 10.6)	1.29
Chungbuk (rural)	M	79	6.64 (3.4 - 29.63)	1.38
	F	21	3.83 (1.9 - 5.39)	1.31
Chunbuk (rural)	M	50	5.57 (1.9 - 18.98)	1.52
	F	3	6.10 (5.8 - 6.39)	0.23
Total	M	316	6.36 (1.9 - 29.63)	1.44
	F	209	5.09 (1.8 - 10.6)	1.45
Total		525	5.79 (1.8 - 29.63)	1.46

* Geometric mean, $\mu\text{g/dl}$

Table 3. Differences of the concentration of lead in blood between smoking and non-smoking group.

Sex	Group	Number	Mean conc.($\mu\text{g}/\text{dl}$)	SD
male	smoking	156	6.83(2.6-14.98)	1.39
male	non-smoking	160	6.03(2.3-21.3)	1.46
T value		3.5409	p<0.05	
male	non-smoking	160	6.03(2.3-21.3)	1.46
female	non-smoking	209	5.37(1.8-10.6)	1.45
T value		4.3583	p<0.01	

Table 4. Mean ambient lead levels of 4 cities in Korea
(Ministry of Environment, 1995, unit: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Year	Seoul	Incheon	Taeku	Kwangju
1992	0.2860	0.3947	0.1078	0.0870
1993	0.2090	0.2588	0.0476	0.0536
1994	0.1907	0.2455	0.0439	0.0470

Table 5. Values of lead in blood of normal population by AA
with graphite furnace.

Author	N	Subjects	Conc. of Pb-B ($\mu\text{g/dl}$)	Country, area
Kawai (1987)	461	Children	8.2(3.5-26.5)	Japan, urban
Watanabe(1985)	779	M	4.86 ± 0.15	Japan, rural
	1299	F	3.21 ± 0.15	
Kaul (1983)	300	Newborn	8 ± 4	USA, NewYork
Rabinowitz(1984)	200	Children	7.2 ± 5.3	USA, Pittsburgh
Svartengren(1991)	50		13.6 ± 1.3	Belgium
	195		23.2 ± 1.4	Malta
	21		18.9 ± 1.3	Mexico
	31		5.1 ± 1.7	Sweden
Sathwara(1991)	189	M	14.3 ± 1.6	India
	194	F	13.8 ± 1.6	
Shin H.R.(1986)	134	M	18.56 ± 7.59	Korea
	124	F	15.67 ± 7.93	
Ahn K.D.(1993)	212		14.5 ± 4.1	"
Kim K.Y.(1993)	131	M	9.46 ± 2.44	"
	68	F	8.09 ± 2.17	"

**Korean analytical quality assurance(KAQUA) program
on the biological monitoring**

Jeong Sun Yang*, Seong Kyu Kang, Mi Young Lee,
In Jeong Park, Young Hahn Moon

Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation(KISCO),
34-6 Kusan-dong, Bupyeong-Ku, Incheon 403-120, Korea

Summary. Korean analytical quality assurance(KAQUA) program on the biological monitoring was performed by the Industrial Health Research Institute in Korea on 1995 spring. The items of first round were chosen as analyses of lead in blood (PbB) and of hippuric acid in urine (HAU). 88 participants among Korean laboratories related industrial health research participated in this program. The object of KAQUA program is to improve the ability of analysis for the biological monitoring of hazardous chemicals and to confirm the reliability of data from each laboratory. Not only the analytical results but also raw data were also reviewed to find out problems which might be happened during analytical process. Two concentration level of samples randomly chosen among 6 levels for each items were sent to the participants. Reference value was determined by statistical analysis of data from participants and reference laboratories, as the mean value with elimination of outlier with 95% confidence level. The tolerance range was $\pm 15\%$ (± 6 ug/dl for PbB below 40 ug/dl) of reference value. Mean accuracy(%variation from reference value) was increased dramatically in the first round after pre-round that was done as training program including analytical practices and education before performing 1st round. Mean success rates of PbB were 67%(mean accuracy 14.3%) at pre-round and increased to

91%(mean accuracy 9.2%) at 1st round. Mean success rates of HAU were 58%(mean accuracy 28.6%) at pr-round and increased to 88%(mean accuracy, 6.1%). The proficient rate by the analytical methods such as flame & flameless methods for PbB and HPLC & UV for HAU were also reviewed.

Key words Analytical quality assurance program - Biological monitoring - Industrial toxicant - Lead in blood- Hippuric acid in urine - Reference value - Tolerance range

Introduction

There was little information about the interlaboratory comparisons of analytical data in Korea since late 1980. The needs of quality control program for blood lead determination in Korea was first suggested by Dr. Jang in 1990 (Seminar on "Health monitoring of workers in lead industry", 1990). He surveyed the blood lead level of same samples from 5 laboratories without any pre-explanation about QC program. The result was that the relative standard deviations of data from 5 laboratories from 18% to 100% for 40-70 ug/dl PbB concentration range. Same sample showed minimum value as 26 ug/dl and maximum one as 105 ug/dl.

After 2 years later, the regulations about analytical quality assurance program for industrial toxicology were selected by the Korean government (Ministry of Labor, 1992). From the regulations, laboratories in the hospitals involved industrial health examination for workers were under obligation to participate analytical quality assurance program. Preliminary quality control program on the biological monitoring was first started on 1992 September by Korean Industrial Health Association. But there were little information published about that results. The regulation was re-enforced on 1994 that the participants who fail to pass the proficient test for needed items were

restricted their analytical job(Ministry of Labor, 1994). And Korean Analytical Quality Assurance(KAQUA) program was formally started by Industrial Health Research Institute on 1995 May.

The items of KAQUA program include metal toxicants in blood and metabolites of organic toxicants in urine. The items of 1st rounding were chosen blood lead and urine hippuric acid. Blood lead determination is one of the most frequent and important items in occupational-toxicological analyses. In Korea, over 26 thousands of workers are working in lead industry and taken special health examination related lead exposure including blood lead determination. Over 50 workers were found to have lead toxicity per year (Health monitoring of workers in Korea, 1992, Ministry of Labor). Occupational disease recognition value for blood lead is 60 ug/dl in Korea(Ministry of Labor, 1994).

As for the organic solvents, Toluene is one of the most widely used organic solvents in industrial fields. Hippuric acid is not only the major metabolite of toluene but also one of the components found in normal urine. The accurate determination of hippuric acid is one of the basic job that the analyst should do at first when he/she use urine metabolite as a biological determinant.

We want to describe here about the overall Korean analytical quality assurance(KAQUA) program including operation process and the result and the result of variances in the view of analytical methods that was done on 1995 spring.

Materials and Methods

Reference samples were made from human blood and urine by spiking known amount of standard solution. Homogeneity and stability of reference samples were checked by 7 laboratories in Korea and Europe(Yang JS, 1995).

Pre-rounding of KAQUA program

Before starting the 1st round of KAQUA program, we operated pre-rounding as a part of training for our participants. We also gave an education program to explain our overall KAQUA program and the analytical method for blood lead and hippuric acid in urine. The objects of pre-rounding were 1) to give a chance to participant for experimental training, 2) to get an information about determination of reference value for us, 3) to confirm the availability of our reference samples.

We sent our reference samples of 2 items by express mail to 81 laboratories which answered they needed pre-test. Data analysis was done for 63 participants that sent us the analytical results among 81.

Operation of 1st rounding

We made 6 concentration level of reference samples for 2 items. The concentration range of blood lead samples was from 18 to 44 ug/dl and that of hippuric acid in urine was from 0.86 to 1.98 g/l. Random selection of 2 vials from 6 concentration level was done for each item. 1.8 cc of blood lead sample for graphite furnace AAS and 9.6 cc of that for flame AAS was filled in Nalgene cryogenic 2 cc or 5 cc vials respectively to reduce headspace of vial and to prevent possible solvent evaporation. 23(26%) participants among 88 analyzed by flame method for PbB. 1.8 cc of urine was filled in 2 cc capacity of Nalgene vial. Samples were given to participants right after one day training course. Detailed instructions about the handling and storage of reference samples were included. 88 laboratories in Korea related industrial health participated the 1st qc program. General classification of participants was shown in Table 4 and 5. 6 concentration levels of each items were also sent to 7 Reference laboratories in Korea and Europe to confirm the reference value.

Data analysis

Data from participants and reference laboratories were grouped to same concentration levels and sorted from low to high value. We ruled out outlier within 95% confidence level($z=1.96$) until the variation coefficient values were below 10%. Normality test was done by Shapiro-Wilk test for data. Consensus values of 88 participants and 7 reference laboratories were chosen as reference values. Mean values from 7 reference laboratories were used to confirm the reference values. Accuracy was calculated as a numeric tool such as M_{variance} (Mean % Variance of participants from the reference values, $| \text{reported value} - \text{reference value} | / \text{reference value} \times 100\%$) for comparison of analytical performance.

Criterion for the evaluation of analytical performance

Every participant was asked to submit the raw data such as chromatogram to explain the analytical results. We reviewed not only the analytical results but also the raw data to find out problems that might be happened during analysis. After reviewing the raw data, we discuss the problems with each participant not to repeat same faults afterwards if it might be. Same criterion with USA's OSHA lead standard(29 CFR 1910.1025, 1978) for the determination of tolerance range, that is the range of mean $\pm 15\%$ (when the concentration of blood lead below 40 ug/dl, the range of mean ± 6 ug/dl) was selected.

Results

Table 1 shows QC result of pre- and 1st round. At pre-round we made 2 levels of sample for each item, and at 1st round, 2 samples randomly selected from 6 levels of sample were sent to participants. So, numbers of

data at 1st round were between 26 to 32 from 88 participants for each 6 concentration level. As both for PbB and HAU, mean values from reference laboratories and those from participants were almost same at both pre- and 1st round. Ratios to M_t (Consensus value, Mean values reported by participants & reference laboratories) and M_{ref} (Mean value reported from 7 reference laboratories) of PbB were between 0.98 to 1.06 and those of HAU were between 0.91 to 1.06.

Mean % variances of data from participants between reference values for PbB was 14.3% and that of HAU was 28.6% at pre-round. Mean % variances of both items became lower to 9.2% for PbB and 6.1% for HAU at 1st round. The concentration dependent bias was not observed at the given range. M_{bias} (Mean % Bias of participants from reference values, reported value - reference value/ reference value x 100%) was in the range of +5.0 to -1.9 at 1st round.

Table 2 and 3 showed QC result for PbB and HAU by the analytical methods and organization classified participants according to laboratory type. M_{bias} of PbB by flame AAS method was +4.0 at pre-round and was controlled as -1.2 at 1st round. M_{bias} of HAU by UV method was +31.9 and was also controlled as -0.8 at 1st round.

Mean accuracy was increased dramatically in the first round after pre-round that was done as training program including analytical practices and education before performing 1st round. The proficient rate by the analytical methods such as flame & flameless methods for PbB and HPLC & UV for HAU were controlled after pre-round.

The result of evaluation of back data was shown in Table 4. 64% for PbB and 58% for HAU of participants were classified as A group. There were differences in success rate between analytical method. 67% of graphite furnace method for PbB and 84% of HPLC method for HAU were classified A group. But only 48% of flame method for PbB and 47% of UV method for

HAU were classified as A group. Table 5 shows the classification of A group according to the laboratory type. 34(39%) ones among 88 participants got the degree of A for both items.

Discussion

The Law about Industrial Safety and Health and regulations about Health examination for workers provide QC program for industrial toxicology that laboratories were under obligation to participate analytical quality control program and should pass the proficient test for needed items(Ministry of Labor, 1994). Korean analytical quality control(KAQUA) program started on 1995 spring. The object of KAQUA program is to improve the analytical ability of laboratories related industrial health research and to give reliability to their analytical data. The items of analytical quality assurance program on the toxicological analyses were included various metal toxicants and urine metabolites(Schaller, 1995). The first items of KAQUA program were chosen as lead in blood and hippuric acid in urine because they are mostly measured and basic items to be analyzed in the industrial health field in Korea. We have plane to extend to more items afterwards.

To perform the QC program, the availability of reference samples should be confirmed. Reference samples should, wherever possible, be homogeneous and stable for a specific time and over longer intervals. It also should have same matrix with original test samples(Alvarez and Uriano, 1985). We made reference samples from human specimen and checked homogeneity and stability under needed condition and could conclude that our reference samples were available for our purpose of interabulatory qc program(Yang JS, 1996).

Reference samples for proficiency testing were validated their reference values by analysing data statistically from many laboratories using various methods as possible(Bullock etc., 1986). Some qc programs operate reference

laboratories to validate 'true value' of reference samples(Anglove 1993). The consensus and reference values generally showed good accordance(OSHA, 1983). In our QC program, reference value was determined by statistical analysis of data from participants and reference laboratories, as the consensus value with elimination of outlier with 95% confidence level.

Criteria for the evaluation of laboratory performance were different in many analytical qc program. Some programs adapt $\pm 2SD$ or $\pm 3SD$ of assigned value as the tolerance range(Schaller 1991). Some of Canadian and American programs choosed "CDC" set of criteria(Weber,1988, OSHA,1983). Other programs provide the parameters reflected analytical performance by various methods(Bullock 1986, Anglov 1993, Sugita 1991).

We applied the tolerance range as $\pm 15\%$ (± 6 ug/dl for PbB below 40 ug/dl) of reference value, which was same with OSHA's criteria(OSHA, 1982). From the standard deviation shown in Table 1, SD values of reference laboratories were too narrow while ones of participants were too wide. So, the absolute values were more reasonable to accept rather than the relative ones such as SD.

Proficient rate was increased dramatically in the first round after pre-round that was done as training program including analytical practices and education before performing 1st round. Mean success rates of PbB were 67%(mean accuracy 14.3%) at pre-round and increased to 91%(mean accuracy 9.2%) at 1st round. Mean success rates of HAU were 58%(mean accuracy 28.6%) at pre-round and increased to 88%(mean accuracy, 6.1%).

KAQUA program was emphasized on the education for the participants. All the data such as chromatogram and calibration curves to explain the analytical data were carefully reviewed. Some participants were asked additional back data for more clear explanation of their analytical data. Participants were classified as 4 groups. Evaluation of back data was decided unanimously after reviewing individually by 3 referee. A group was that both

their analytical data and back data were satisfactory. B group was classified as both of their analytical data were proficient but back data was partially unsatisfactory. C group was that one of their analytical data was non-proficient or their back data was totally unsatisfactory. D group was both of their analytical data were non-proficient. The most cases of insufficient back data were 1) missing or unmatched back data, 2) mistakes in calculation, 3) mistakes in calibration application, 4) wrong application of analytical method.

B group had a chance to point out their problems and discuss about it individually by referee with phone. We gave a correspondence course of education about principle of instrument and a practice of analytical experiment for C and D groups. We asked them to submit the experimental reports of practical analyses of needed items. Their reports for correspondence course was carefully reviewed and degreed S(satisfactory) and U(unsatisfactory). Participants who got the degree of U and fail to pass the correspondence course were invited to our laboratory. Free discussion and the experimental practice on the analyses of needed items with reference samples were given to them finally.

To sum up, KAQUA program was initiated for two items of PbB and HAU on 1995 spring. The proficient rate of 88 participants was increased dramatically after pre-test and the adequate training. Mean success rate of PbB was increased to 91% and one of HAU was increased to 88%. An adequate training courses including analytical practice were helpful to achieve the purpose of analytical quality control program. KAQUA program will be developed for more various items on toxicological analyses and the training course for the participants.

Acknowledgement

We give our thanks to Dr Schaller KH in Erlangen-Nuremberg university for his helpful collaborations on the analyses of blood lead and hippuric acid in urine. We also thank Dr Christensen JM in Danish Industrial Health Research Institute for her collaboration on the analysis of blood lead. We also thank to Ms Yeon UY, Dr Rho YM, Dr Kim CN and Dr Choi HC for their serves as one of reference laboratories.

References

- Anglov T, Holst E, Christensen JM (1993), Danish external quality assessment scheme: an interlaboratory comparison study on lead, cadmium and chromium in lyophilized human blood concentrate. *Int Arch Occup Health* 64:431-438.
- Alvarez R, Uriano GA (1985) New developments in NBS biological and clinical standard reference materials. In: Wolf WR (eds) *Biological reference materials - Availability, uses, and need for validation of nutrient measurement*. pp 19-43
- Bullock DG, Smith NJ, Whitehead TP (1986) External quality assessment of assays of lead in blood. *Clin Chem* 32(10):1884-1889.
- Droz PO (1989) Biological monitoring I: Sources of variability in human response to chemical exposure. *Appl Ind Hyg* F20-F24.
- Jang JY(1990) Quality control on the analysis of lead in blood. In: Work Welfare Corporation in Korea (eds) *Seminar on Health monitoring of workers in lead industry* 13-90-2. pp 50-64.
- Ministry of Labor, Annual report on the Health monitoring of workers in Korea(1992). Regulations on industrial safety and health 103:2 and Notice about the guideline on health monitoring of workers (1994), 94-38.
- Occupational Safety and Health Administration (1982) OSHA criteria for laboratory proficiency in blood lead analysis, *Arch Environ Health* 58-60.
- Schaller KH, Angerer J and Lehnert G (1991), Internal and external quality control in the toxicological analysis of blood and urine samples in the Federal Republic of Germany, *Int Arch Occup Environ Health* 62: 537-542.
- Schaller KH, Angerer J and Lehnert G (1995) Current status of the external quality assurance programmes of the German Society for Occupational and environmental medicine, *Toxicology Letters* 77:213-217.
- Sugita M, Harada A, Taniguchi M, Saito M, Imaizumi K, Kitamura K,

- Kodama Y, Mori Y, Wada O and Ikeda M (1991) Quality control program on biological monitoring by Japan Federation of occupational Health organizations, *Occup Environ Health* 62:569-577.
- Yang JS (1995) Quality control program for the analyses of biological determinants. In: Industrial Health Research Institute, KISCO (eds) Seminar on the prevention of occupational disease. pp 7-31
- Yiqun Wu(1995), Inst of Occup Med, Chinese Academy of Preventive Medicine, Personal communication.
- Weber JP (1988) An interlaboratory comparison programme for several toxic substances in blood and urine, *Sci Total Environ* 111-123

Table 1. QC result of pre- and 1st round for PbB and HAU by each concentration level

Rounding	Item(unit)	M _{ref} ±SD	N _{pt}	M _t ±SD	N _{out} (%)	R	M _{bias}	M _{variance} ±SD
Pre-round	PbB(ug/dl)	26.0±2.85	62	27.5±4.77	19(30.6)	1.05	-1.1	15.2±14.4
		43.2±2.54	62	44.7±5.97	20(32.3)	1.03	+0.2	13.9±12.9
	HAU(g/l)	0.22±0.048	63	0.23±0.045	38(60.3)	1.04	+23.6	39.6±131.1
		0.86±0.044	63	0.81±0.10	15(23.8)	0.94	+17.7	28.4±124.3
	PbB(ug/dl)	17.6±0.36	27	18.8±2.13	2(7.4)	1.06	+1.3	9.6±7.7
		22.2±0.51	27	22.0±2.70	1(3.7)	0.99	-2.3	6.9±5.1
		23.6±1.38	29	24.2±4.16	1(3.4)	1.02	-0.6	16.6±16.5
		32.9±2.37	28	35.9±6.05	3(10.7)	1.09	+4.1	7.0±3.9
		37.0±2.04	26	37.9±4.56	2(7.7)	1.02	-1.4	6.8±3.9
		45.1±3.51	29	44.4±5.06	6(20.7)	0.98	+0.5	11.1±9.9
1st-round	HAU(g/l)	0.84±0.019	31	0.88±0.089	4(12.9)	1.04	+0.6	4.3±3.8
		1.08±0.045	28	1.10±0.134	6(21.4)	1.01	-1.2	3.7±3.1
		1.33±0.032	26	1.24±0.171	5(19.2)	0.91	-4.6	9.2±2.1
		1.62±0.079	26	1.63±0.112	1(3.8)	1.01	+5.0	9.7±8.4
		1.75±0.026	32	1.75±0.112	1(3.1)	1.00	+1.1	6.4±6.1
		2.09±0.036	27	1.96±0.218	3(11.1)	0.94	-1.9	10.6±5.8

M_{ref} : Mean value reported from 7 reference laboratories

N_{pt} : Number of data points from participants

M_t : Consensus value, Mean values reported by participants & reference laboratories

N_{out} : Number of data points that were out of tolerance range.

R : Ratio to M_t and M_{ref}, M_t/M_{ref}

M_{bias}: Mean % Bias of participants from reference values
(reported value - reference value)/ reference value) x 100%

M_{variance}: Mean % Variance of participants from reference values,
|reported value - reference value|/ reference value x 100%

Table 2. QC results of pre-and 1st round for PbB by the analytical methods and organization classified participants according to laboratory type.

Method	Pre-round				1st round			
	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ± SD	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ± SD
GF-AAS	45	22(48.9)	-2.2	14.9±12.2	58	8(14)	+1.8	9.8±9.8
FL-AAS	15	9(60.0)	+4.0	13.6±12.6	23	5(22)	-1.2	8.4±6.6
CA	1		+1.4	1.4	1		+10.5	10.5
ICP	1		-8.3	8.3	1		-1.2	1.2
Organization								
University	16	8(50.0)	-6.0	15.2±15.6	20	5(25.0)	+6.7	14.2±14.7
Public	16	9(56.3)	+9.9	16.0±14.8	20	2(10.0)	-1.8	7.9±6.1
Clinic	19	9(47.4)	+1.1	14.8±10.0	35	6(17.1)	-2.2	8.9±6.6
Industrial	11	5(45.5)	-10.2	12.3±6.0	11	0	+5.2	6.5±4.2

N_{pt} : Number of data points from participants

N_{out} : Number of data points that were out of tolerance range.

M_{bias}: Mean % Bias of participants from reference values

(reported value - reference value)/ reference value) x 100%

M_{variance}: Mean % Variance of participants from reference values,

|reported value - reference value|/ reference value x 100%

Table 3. QC results of pre-and 1st round for HAU by the analytical methods and organization classified participants according to laboratory type.

	Pre-round				1st round			
Method	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ±SD	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ±SD
HPLC	17	13(76)	-3.1	13.7±7.1	25	5(20)	+2.6	4.2±4.5
UV	45	35(78)	+31.9	43.5±153.7	59	11(19)	-0.8	7.9±7.3
GC	1		-10.9	10.9	1		-5.8	5.8
Organization								
University	16	13(81.3)	+79.6	93.5±257.8	20	3(15.0)	+6.9	14.2±14.7
Public	16	12(75.0)	+0.79	13.6±12.6	20	5(25.0)	-1.8	7.9±6.1
Clinic	19	13(68.4)	+0.85	13.4±8.5	35	6(17.1)	-2.2	8.9±6.6
Industrial	12	10(83.3)	+5.6	20.0±15.4	13	2(15.4)	+5.2	6.5±4.2

N_{pt} : Number of participants

N_{out} : Number of outliers at least one of whose reported values were out of tolerance range.

M_{bias}: Mean % Bias of participants from reference values

(reported value - reference value)/ reference value) x 100%

M_{variance}: Mean % Variance of participants from reference values,

|reported value - reference value|/ reference value x 100%

Table 4. The evaluation of back data by analytical methods.

Item		PbB		HAU		
Group	Flame	Graphite	Total	HPLC	UV	Total
A	12(48%)	41(67%)	53(64%)	21(84%)	28(47%)	49(58%)
B	7(28%)	8(14%)	14(17%)	2(8%)	15(25%)	17(20%)
C	6(24%)	7(12%)	13(16%)	-	14(23%)	14(17%)
D	-	2(3%)	3(4%)	2(8%)	3(5%)	5(6%)
total	25(30%)	58(70%)	83(100%)	25(29%)	60(71%)	85(100%)

Table 5. Classification of A group according to the laboratory type.

Institute	N	PbB	HAU	Both of them
University	20	11(55%)	16(80%)	10(50%)
Public	20	14(74%)	13(68%)	8(42%)
Clinic	35	19(54%)	13(37%)	12(34%)
Industrial	13	8(62%)	7(54%)	4(31%)
Total	88	53(64%)	49(58%)	34(39%)

**Homogeneity and Stability test of reference samples for interlaboratory
quality control program on the biological monitoring**

Jeong Sun Yang*, Seong Kyu Kang, Mi Young Lee,
In Jeong Park, Young Hahn Moon

Industrial Health Research Institute,
Korea Industrial Safety Corporation(KISCO),
34-6 Kusan-dong, Bupyeong-Ku, Incheon 403-120, Korea

Summary. To perform the interlaboratory quality assurance program on the biological monitoring, well qualified reference samples were prepared at first. Korean analytical quality assurance(KAQUA) program on the biological monitoring that was started on 1995 spring choosed the first items as lead in blood (PbB) and hippuric acid in urine (HAU). Reference samples were made from human blood and urine by spiking standard stock solution. Preparation method was simple and the matrix of reference sample was well matched with original sample. The homogeneity and stability for reference samples were checked by 7 laboratories in Korea and Europe. Interlaboratory quality control result between 7 laboratories was also shown. Mean variation coefficients between vials were 2.12-7.5% for PbB 8-50 ug/dl, and 0.92-1.21% for HAU 0.2-1.5 g/l concentration range. The stability of reference samples at -80 C for 8 months and at room temperature for 20 days were confirmed. Mean value measured by different analytical methods such as flame & flameless methods for PbB and HPLC & UV for HAU were also compared.

Key words: reference sample - lead in blood- hippuric acid in urine -
stability - homogeneity

Introduction

From the regulations about analytical quality assurance program for industrial toxicology, laboratories in the hospitals involved industrial health examination for workers were under obligation to participate the analytical quality assurance program and should pass the proficient test for needed items (Ministry of Labor, 1994).

The first items of KAQUA(Korean Analytical Quality Assurance) program were chosen as blood lead and urine hippuric acid(Yang JS, 1996). To operate interlaboratory quality control program, well confirmed reference sample was essential. Reference samples should, wherever possible, be homogeneous and stable for a specific time and over longer intervals. It also should have same matrix with original test samples(Alvarez and Uriano, 1985).

Some QC program use reference samples made from the exposed worker's specimen(Weber, 1988). But most of other QC programs use reference samples made by spiking to human(Anglov, 1992) or animal (Schaller, 1991) specimen. Dr. Schaller wrote that from the experience, for the carrying out of intercomparison programmes with numbers of participants of more than 100 laboratories and more than 1000 determinations per concentration setting it is better to use native materials(Schaller, 1995). Liquid form of samples were preferred rather than lyophilized one because it was easy to make.

We made reference samples from human blood and urine by spiking standard stock solution. Preparation method was simple and the matrixes of reference sample was well matched with original samples. We want here to validate the homogeneity and stability of our reference samples and to confirm the availability of them to KAQUA program.

Materials and methods

Control bloods for preparation of reference samples were got from Red Cross Hospital's blood bank located in Incheon city. Homogeneous blood pool was made by repeating freeze-thaw cycle at -80°C and filtered with cartridge filter. Reference blood sample for each concentration was made by spiking lead nitrate standard stock solution. Urine pool was made by eliminating precipitates and adjust pH at 4~5. Reference urine sample for each concentration was made by adding known amount of hippuric acid standard stock solution. Reference sample of each concentration batch was divided in 2cc or 5cc Nalgene cryogenic vials (Nalge company, New York) and kept at -80°C until use. Some vials were stored at 4°C or 25°C for stability test.

3~5 vials from each concentration batch were randomly chosen and sent to 7 laboratories in Korea and Europe for homogeneity and stability test. Stability test was done for samples under 3 different storage conditions in the same manner. Reference samples were sent to the laboratories outside of Korea by DHL, express air mail and sent by first class mail in Korea. Long term storage stability was checked by 5 laboratories for the samples which have stored for 8 months at -80°C from starting point. Standard reference samples (SRM 955a, NIST, USA) were used for internal quality control during stability and homogeneity study. Danish reference samples for blood lead were used for external quality control between 4 reference laboratories in Korea.

Result and discussion

Table 1 shows the results of external quality control between 4 laboratories in Korea before we started collaboration on the analyses related KAQUA program. Reference samples for blood lead were provided from

Danish Industrial Health Research Institute(AMI). Mean values were well coincided with reference values.

Table 2 shows the comparison of homogeneity test between 2 kind of reference samples analyzed in 7 reference laboratories. Upper one was used in German quality control program and provided us for collaboration. Lower one was made by our laboratory for KAQUA program. We select 3~5 vials per laboratory randomly from each concentration batch and asked to analyze 3 replicates. CV_m is the term of "repeatability within run" and CV_h is the term of "homogeneity" that means coefficient variance between vials. We calculate mean of CV_m and CV_h from 6~7 reference laboratories. Repeatability(CV_m) of measurement for blood lead was around 5% and that for urine hippuric acid was around 2%. Mean coefficients of variation between 5 vials(CV_h) in same concentration level were 2.12 to 7.52% for PbB in the concentration range of 6.25 to 42.63 ug/dl and 0.92 to 1.70% for HAU of 0.373 to 0.895 g/l. They showed acceptable range of variation being compared with German one. We concluded that our reference samples were homogeneous enough to be used for our purpose of KAQUA program.

Table 3 is the result of stability test for 8 months at -80°C for reference samples for PbB and HAU analyzed in 5 Korean reference laboratories. Consensus value(M_{con}) was mean value reported from 88 participants and reference laboratories before storage. Reference value(M_{ref}) was mean value reported from 5 reference laboratories after 8 months storage at -80°C . The ratios of M_{ref}/M_{con} were from 0.94 to 1.07 for PbB at 18.8~44.4 ug/dl and from 0.97 to 1.06 for HAU at 0.86~1.98 concentration range. There was not observed declined or increased tendency of analytical values and the mean bias was within acceptable range.

Table 4 shows the results of stability test at 3 different temperature for PbB and HAU for 18 to 64 days respectively. There were no bias observed in ratios. It shows that reference samples were stable enough for given

storage times.

Table 5 showed the consensus values for PbB and HAU by the analytical methods. Reference samples for proficiency testing were validated their reference values by analysing data statistically from many laboratories using various methods as possible (Bullock etc., 1986). M_{bias} of PbB by graphite furnace and flame AAS method was almost same. M_{bias} of HAU by HPLC and UV method showed no difference. There observed no differences in analytical values by analytical methods.

To sum up, our reference samples for PbB and HAU were homogeneous and stable enough to be used for our purpose of interlaboratory QC program. We made reference samples from human blood and urine. The preparation method was very simple and cheap. Stability and homogeneity were checked by 5 laboratories in Korea and 2 laboratories in Europe. The stability for 8 months at -80°C and 20 days at room temperature was confirmed. The mean variation coefficients between 5 vials from same batch measured in 7 reference laboratories were 2.12–7.5% for PbB 8–50 $\mu\text{g/dl}$, and 0.92–1.21% for HAU 0.2–1.5 g/l concentration range.

Acknowledgement

We thank Dr Christensen JM in Danish Industrial Health Research Institute for her collaboration on the analysis of blood lead and to provide reference samples. We also give our thanks to Dr Schaller KH in Erlangen–Nuremberg university for his helpful advice and collaborations on the analyses of blood lead and hippuric acid in urine and to provide reference samples. We also thank to Ms Yeon UY, Dr Rho YM, Dr Kim CN and Dr Choi HC for their analyses of reference samples.

References

- Anglov T. and Christensen J.M.(1992), Comparative study of certified reference materials and quality control materials for the quality assurance of blood lead determination, *Analyst* 117:419-424.
- Alvarez R. and Uriano G.A.(1985) New developments in NBS biological and clinical standard reference materials, in "Biological reference materials - Availability, uses, and need for validation of nutrient measurement" ed Wolf W.R., John Wiley & Sons, New York.
- Bullock D.G., Smith N.J. and Whitehead T.P.(1986) External quality assessment of assays of lead in blood, *Clin Chem* 32(10):1884-1889.
- Ministry of Labor(1994), Regulations on industrial safety and health 103:2 and Notice about the guideline on health monitoring of workers, 94-38.
- Occupational Safety and Health Administration(1982) OSHA criteria for laboratory proficiency in blood lead analysis, *Arch Environ Health* 58-60.
- Schaller K.H., Angerer J. and Lehnert G.(1991), Internal and external quality control in the toxicological analysis of blood and urine samples in the Federal Republic of Germany, *Int Arch Occup Environ Health* 62: 537-542.
- Schaller K.H., Angerer J. and Lehnert G.(1995) Current status of the external quality assurance programmes of the German Society for Occupational and environmental medicine, *Toxicology Letters* 77:213-217.
- Yang J.S.(1996) Korean analytical quality assurance(KAQUA) program on the biological monitoring(printed).
- Weber J.P.(1988) An interlaboratory comparison programme for several toxic substances in blood and urine, *Sci Total Environ* 111-123

Table 1. External quality control result on blood lead between 4 laboratories in Korea(unit: ug/dl).

Code	Ref. value	Mean±SD	A	B	C	D
AMIB1321	3.16	3.78±0.93	2.88	3.81	5.29	3.17
AMIB132	12.0	11.88±0.35	11.86	12.02	11.35	12.30
AMIB1323	16.8	16.89±0.76	17.32	18.80	19.14	17.67
AMIB1324	34.6	34.70±0.54	34.35	35.31	34.01	35.12
AMIB1325	55.1	53.81±1.03	52.31	55.04	53.46	54.43
AMI105	49.7	51.05±1.94	47.50	52.45	53.20	-

Table 2. Comparison of homogeneity test result for two reference samples of PbB and HAU analyzed 7 reference laboratories in Korea and Europe.

Code	PbB(ug/dl)			HAU(g/l)		
	Mean±SD	MC _{vm} ,%	MC _{vh} ,%	Mean±SD	MC _{vm} ,%	MC _{vh} ,%
Ger-1	24.67±2.07	4.08	3.65	2.11±0.216	0.91	1.72
Ger-2	50.56±1.74	3.70	1.22	0.63±0.117	2.40	1.95
Ger-3	109.65±3.86	2.57	1.45	1.66±0.220	1.44	2.14
Ger-4	11.61±1.29	5.88	5.56	-	-	-
IH-1	6.25±0.510	5.52	7.52	0.373±0.023	1.77	1.21
IH-2	19.38±0.426	2.66	2.98	0.533±0.021	1.31	0.92
IH-3	29.67±1.279	2.71	2.31	0.758±0.020	1.40	1.70
IH-4	42.63±2.948	2.65	2.12	0.895±0.024	1.06	0.95

Ger-* : A set of referene sample that was given from Germany.

IH-* : A set of reference sample that was made by IHRI(Industrail Health Reaserch Institute) in Korea for KAQUA program.

MC_{vm} : Term of repeatability within run, Mean coefficient variances between 3 measurements in same vial reported from 7 laboratories

MC_{vh} : Term of homogeniety, Mean coefficient variances between 3 vials in same concentration batch(CVv) reported from 7 laboratories

Table 3. Results of stability test for 8 months at -80C for reference samples of PbB and HAU analyzed in 5 reference laboratories.

Code	PbB(ug/dl)			HAU(g/l)		
	$M_{con} \pm SD$	$M_{ref} \pm SD$	Ratio	$M_{con} \pm SD$	$M_{ref} \pm SD$	Ratio
IH-1	18.8 ± 2.131	17.6 ± 0.656	0.94	0.86 ± 0.047	0.83 ± 0.057	0.97
IH-2	22.4 ± 1.117	22.2 ± 0.778	0.99	1.09 ± 0.090	1.11 ± 0.031	1.02
IH-3	23.6 ± 2.438	25.3 ± 0.627	1.07	1.27 ± 0.106	1.32 ± 0.034	1.04
IH-4	35.0 ± 2.698	34.2 ± 1.506	0.98	1.61 ± 0.090	1.58 ± 0.008	0.98
IH-5	37.2 ± 2.620	38.8 ± 0.978	1.04	1.75 ± 0.076	1.76 ± 0.044	1.01
IH-6	44.4 ± 5.033	46.7 ± 1.676	1.05	1.98 ± 0.148	2.10 ± 0.056	1.06

M_{con} : Consensus value, Mean value reported from participants and reference laboratories

M_{ref} : Mean value reported from 5 reference laboratories of same batch samples after having been stored in -80C for 8 months.

Table 4. Results of stability test at 3 different conditions for reference samples of PbB and HAU.

	PbB(ug/dl)				HAU(g/l)			
Temperature	-80℃	4℃	25℃	R	-80℃	4℃	25℃	R
Storage days	64	34	18	(25℃/-80℃)	80	20	20	(25℃/-80℃)
95B1101-1	15.70	15.19	15.66	0.997	0.621	0.651	0.654	1.053
95B1101-2	25.15	26.00	24.23	0.963	0.851	0.892	0.811	0.952
95B1101-3	34.45	33.87	34.87	1.012	1.078	1.102	1.060	0.983
95B1101-4	44.86	44.70	45.72	1.019	1.325	1.368	1.251	0.944
95B1101-5	53.45	53.78	52.88	0.989	1.546	1.595	1.549	1.002
95B1101-6	63.60	64.01	64.10	1.007	1.782	1.826	1.797	1.008
95B1101-7	72.00	72.32	73.08	1.015	1.976	2.041	1.900	0.961
95B1101-8	81.26	78.91	83.03	1.021	2.284	2.308	2.310	1.011
95B1101-9	83.83	81.45	85.74	1.022	2.437	2.421	2.373	0.974

Table 5. Mean values of reference samples for PbB and HAU by the analytical methods.

PbB(ug/dl)					HAU(g/l)				
Method	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ±SD	Method	N _{pt}	N _{out} (%)	M _{bias}	M _{variance} ±SD
GF-AAS	58	8(14)	+1.8	9.8±9.8	HPLC	25	5(20)	+2.6	4.2±4.5
FL-AAS	23	5(22)	-1.2	8.4±6.6	UV	59	11(19)	-0.8	7.9±7.3
CA	1		+10.5	10.5	GC	1		-5.8	5.8
ICP	1		-1.2	1.2					

N_{pt} : Number of participants

N_{out} : Number of data points that were out of tolerance range

M_{bias}: Mean % Bias from reference values

(reported value - reference value)/ reference value) x 100%

M_{variance}: Mean % Variance from reference values,

|reported value - reference value|/ reference value x 100%