

경구용 항응고제 복용환자의 자가 프로트롬빈시간 측정을 위한 CoaguChek® XS의 평가

이재현¹ · 이경석^{2,3} · 김달식^{1,3} · 이혜수^{1,3} · 최삼임^{1,3} · 조용곤^{1,3}

전북대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 순환기내과학교실², 전북대학교 임상의학연구소³

Evaluation of CoaguChek® XS for Measuring Prothrombin Time in Patients Receiving Long-term Oral Anticoagulant Therapy

Jae Hyeon Lee, M.D.¹, Kyoung Suk Lee, M.D.^{2,3}, Dal Sik Kim, M.D.^{1,3}, Hye Soo Lee, M.D.^{1,3}, Sam Im Choi, M.D.^{1,3},
and Yong Gon Cho, M.D.^{1,3}

Departments of Laboratory Medicine¹ and Division of Cardiology, Internal Medicine (Division of Cardiology)², Chonbuk National University Medical School; Research Institute of Clinical Medicine³, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

Background : Oral anticoagulation with warfarin requires routine monitoring of prothrombin time to maintain the international normalized ratio (INR) within the appropriate therapeutic range. CoaguChek XS (Roche Diagnositic, Germany) is a portable coagulometer that measures the INR. We evaluated the precision and accuracy of CoaguChek XS by comparing it with CA-1500 (Sysmex, Japan).

Methods : We analyzed the CV and the correlation of all INR results measured in 68 samples obtained from patients treated with warfarin and 10 samples from control subjects with no history of anticoagulant therapy with CoaguChek XS and CA-1500. We compared the turn-around time between two instruments and evaluated the differences between the results obtained with venous and capillary blood samples and those obtained with different lots of the test strip. We also evaluated the precision of the two instruments in 5 repeated tests with samples of normal and increased INR.

Results : Mean INR values of 5 repeated tests with the same samples were similar. The correlation of INR values between two instruments was excellent ($r^2=0.97$, $P=0.001$), and the difference in the values between the two instruments was mostly within the 95% limit of agreement, but was shown to increase in direct proportion to INR values. The turn-around time of CoaguChek XS was shorter than that of CA-1500. The differences between venous and capillary blood and between different lots of the test trip were not significant ($P>0.05$).

Conclusions : CoaguChek XS showed a good precision and correlation with CA-1500 with a very short turn-around time. This instrument should be clinically useful in monitoring INR of patients with oral anticoagulation. (*Korean J Lab Med* 2007;27:177-81)

Key Words : Prothrombin time, INR, Warfarin, CoaguChek XS

서론

접 수 : 2007년 2월 5일 접수번호 : KJLM2015
수정본접수 : 2007년 5월 21일
게재승인일 : 2007년 5월 23일
교신저자 : 조용곤
우 561-712 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18
전북대학교 의과대학 진단검사의학과
전화 : 063-250-2388, Fax : 063-250-1200
E-mail : cyk6772@chonbuk.ac.kr

최근 혈전 질환의 치료 및 예방을 위한 경구용 항응고제의 사용이 증가됨에 따라 휴대용 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 측정기의 필요성이 더욱 증대되었다. PT는 경구용 항응고제를 사용하는 환자에게 있어서 가장 안전한 용량을 결정하고, 부

작용의 위험성을 최소화하기 위해 자주 시행되어야하는 필수검사이다. 국제정상화비율(international normalized ratio, INR)의 도입으로 경구용 항응고제 치료시에 일어나는 출혈 또는 혈전에 의한 부작용의 위험성이 크게 감소되었으나, 항응고제의 오용을 줄이기 위해서는 더욱 철저한 모니터링이 필요하다는 주장이 제기되었다[1, 2]. 휴대용 PT 측정기는 이러한 요청에 부응하여 경구용 항응고제를 사용하는 환자의 상태를 더욱 철저하게 모니터링하는 대안으로 모색되었으며, 최근에 CoaguChek XS (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)가 소개되었다. 이에 저자들은 CoaguChek XS의 분석 성능을 중앙 검사실의 기기와 비교 평가함으로써, CoaguChek XS의 휴대용 PT 측정기로서의 임상 이용 가능성을 시험하고자 하였다.

대상 및 방법

1. CoaguChek XS의 측정 원리 및 특성

CoaguChek XS의 test strip의 표면에는 건조된 트롬보플라스틴(15U)과 펩티드 기질(peptide substrate)이 묻어있어, 검체가 적용되면 트롬보플라스틴이 혈액 응고를 활성화시켜 트롬빈을 형성하고, 트롬빈은 효소로 작용하여 펩티드 기질을 분해시켜 전기 화학적인 신호를 발생시킨다. 이 신호가 출현하는 시간에 따라 기기의 LCD 화면에 결과가 INR, %Quick (측정된 결과시간을 기기내의 평균 정상 프로트롬빈시간으로 나눈 백분율), 그리고 초로 표시된다. 기기내의 평균정상 PT는 12초, 국제민감도지수(international sensitivity index, ISI)는 1로 설정되어있다. 적용 가능한 검체는 10 μ L 이상의 정맥이나 모세혈관 유래의 전혈로 헤마토크리트가 25-55% 사이에 있어야하고, 빌리루빈은 30 mg/dL 미만, 중성지방 1,000 mg/dL 미만, 헤파린 1.0 U/mL 미만, 저분자량 헤파린은 anti-Xa 활성도가 2 IU/mL 미만이면서, 혈장 헤모글로빈이 500 mg/dL 미만인 경우이다.

2. 대상 검체 및 PT의 측정

2006년 8월부터 11월까지, warfarin sodium을 복용 중이면서 본원 순환기내과 외래에 내원하여 PT 검사를 의뢰한 68명의 환자

Table 1. Comparison of PT results of samples with normal and increased INR by 5 repeated tests using two instruments

	Normal INR sample		Increased INR sample	
	CoaguChek XS	CA-1500	CoaguChek XS	CA-1500
Mean	0.99	0.96	3.16	2.95
SD	0.03	0.01	0.08	0.02
CV	3.19	0.59	2.67	0.53

Abbreviations: PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio.

와 경구용 항응고제를 복용한 적이 없는 정상인 10명을 대상으로 하였다. 각 사람의 정맥으로부터 항응고제를 포함하지 않은 시험관과 3.2% sodium citrate를 포함한 시험관에 적정량의 전혈을 채혈하였다. 항응고제가 포함되지 않은 전혈은 채혈 즉시 CoaguChek XS에 적용하였고, 3.2% sodium citrate가 포함된 전혈은 1시간 이내에 혈장을 분리하여 CA-1500 (Sysmex, Kobe, Japan)에 적용하여 PT를 측정하였다. 모든 검체는 각 기기에 대해서 한 검체를 2회씩 측정하였다.

3. 비교

5대의 CoaguChek XS를 준비한 후, INR이 정상범위인 사람과 연장된 환자 각 1명으로부터 항응고제로 처리하지 않은 전혈을 채혈하여 즉시 적용하고, 3.2% sodium citrate로 처리한 전혈은 1시간 이내에 혈장을 분리한 후 CA-1500에 10회 적용하여 각 기기의 검사내정밀도의 변이계수를 구하였다. 상관계수를 구하기 위해 68명의 환자와 10명의 정상인의 검체로 두 기기에서 측정된 INR 결과를 가지고 상관분석을 시행하였고, 불일치 정도를 구하기 위해서 Bland-Altman bias plot을 사용하였다. 두 기기간의 검사 소요시간을 비교하기 위해 채혈 후 결과가 나오기까지 걸리는 시간을 측정하였다. 정맥혈과 모세혈 간의 비교는 10명의 정상인과 6명의 warfarin 복용 환자를 대상으로 정맥혈과 모세혈을 모두 채취하여 CoaguChek XS에 적용하고 그 결과를 Wilcoxon signed ranks test로 비교하였다. 검사띠(test strip)의 lot 간 비교도 시행하였는데, 정상인과 환자로부터 채혈한 5개의 검체를 lot가 다른 검사띠에 적용하고 각각의 결과를 Wilcoxon signed ranks test로 비교하였다.

결 과

INR이 정상 범위인 사람과 증가된 환자의 검체로 5회 반복 측정한 INR의 평균값은 두 기기간에 모두 유의한 차이가 없었고, 각각의 검사 내 변이계수는 CoaguChek XS가 CA-1500에 비해 더 높은 결과를 나타내었다(Table 1). 두 기기로부터 측정된 결

Table 2. Agreement of dual INR measurements (portable monitor and laboratory) as a function of increasing INR for all patients (N=68)

INR range	Dual measurements	
	Mean difference (INR units)	Percentage within 0.5 INR units
<2.0	0.05	100.0
2.0-2.9	0.16	92.9
3.0-4.0	0.26	85.7
>4.0	0.74	33.3

Abbreviation: INR, international normalized ratio.

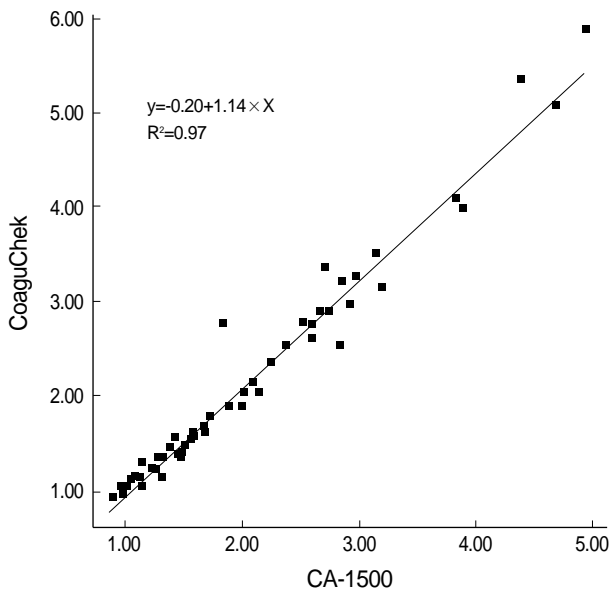


Fig. 1. Correlation curve (linear regression line) for CoaguChek INR versus CA-1500 INR.
Abbreviation: INR, international normalized ratio.

과의 상관계수는 매우 우수하였으며($r^2=0.97$, $P=0.001$) (Fig. 1), 두 기기 간 불일치 정도에 대한 평가로 Bland-Altman bias plot을 사용하였을 때, 대부분의 결과가 95% 신뢰구간(-0.381~0.507) 안에 위치하였다(Fig. 2). 측정된 INR의 수치가 클수록 기기 간의 차이가 커지는 경향을 보였는데, CoaguChek XS와 CA-1500으로부터 측정된 INR 결과의 평균을 4개의 군으로 나누어 보면, 평균치가 2.0 미만인 군은 두 기기 간의 차이가 평균 0.05 (range: 0.00-0.20)이었고, 2.0-2.9인 군은 0.16 (range: 0.00-0.86), 3.0-4.0인 군은 0.26 (range: 0.07-0.60), 4.0 이상인 군의 경우에는 0.74 (range: 0.39-0.93)로 나타났다(Table 2). INR이 4.0 이상인 환자 중 두 기기 간의 차이가 0.5 이상인 경우는 67.0%이었다. CoaguChek XS의 검사소요시간은 0.94 ± 0.04 min으로 모든 검체의 측정이 알려진대로 1분 이내에 이루어진 것에 비해, CA-1500은 20.48 ± 8.34 min으로 나타나, 매우 큰 차이를 보였다. 정맥혈과 모세혈의 차이에 따른 결과는 정상인과 환자 모두 유의한 차이를 보이지 않았고, 검사씨의 lot 간에도 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$).

고 찰

Warfarin은 치료범위가 좁으며 다양한 원인, 즉 비타민 K가 많이 함유되어있는 음식의 섭취 또는 진통소염제나 항생제 등 치료 목적의 약물병용, 음주 등에 의해 항응고효과가 변할 수 있는 약물로, 출혈 등의 위험한 부작용을 예방하기 위해서는 정기적인 INR 측정을 통해 환자의 항응고상태를 평가하는 것이 중요하다. 또한 약물의 효과를 얻기 위한 용량의 개인차가 120배까지 나타나

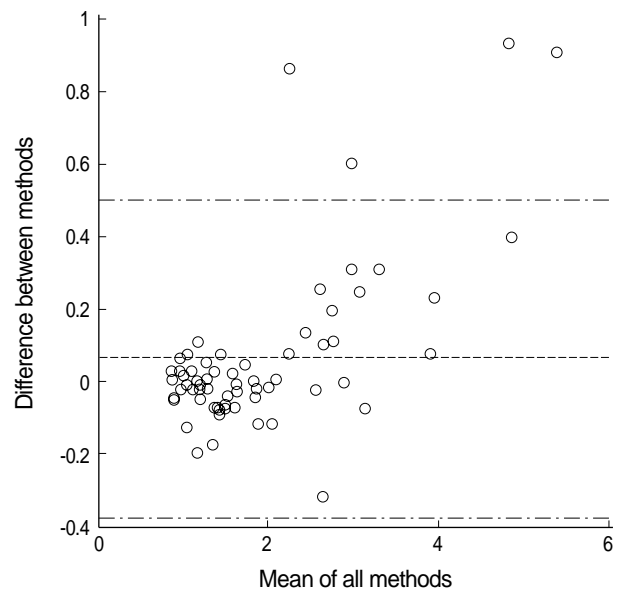


Fig. 2. Bias plot shows most of the value of difference between two methods are within the 95% limit of agreement (between upper and lower chain line).

므로, 환자 개개인에 맞는 용량을 결정하기 위해서는 빈번한 INR의 측정이 필요하다[3, 4]. INR의 측정을 자주 시행할수록 치료 효과범위를 유지하는 기간이 길어진다고 보고되어있으며[5, 6], INR이 5 이상으로 증가하는 경우에는 출혈의 위험성이 현저하게 증가하는 것으로 알려져 있다[7]. The American College of Chest Physicians (ACCP)은 항응고제를 안정된 용량으로 복용하는 환자들의 INR 측정 간격이 4주를 초과하면 안된다고 권고하였다[8]. 본 연구에서 분석된 환자들의 최근 1년 동안 외래에서 시행된 INR 측정은 총 33명 환자에서 265회 이루어졌으며, 그 시행 간격은 평균 7.6주이었고, 그 중 INR이 5 이상으로 증가된 경우는 5명의 환자에서 6회 관찰되었다.

Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에 따라 INR을 측정하기 위해서는 채혈 후 1시간 이내에 혈장을 분리해야 하고, 실온 보존인 경우 4시간 이내에 측정이 이루어져야 한다[9]. 따라서, 환자들은 당일 진료를 위해서 외래 진료실에 방문하기 전에 채혈을 먼저 시행하고, INR 결과에 따라 warfarin 용량을 결정해야 하므로, INR의 측정을 자주 시행하는 것은 현실적으로 쉽지 않다. 반면, 전혈을 이용하는 휴대용 INR 측정 기기는 혈장을 이용하는 기존의 검사실 INR 측정에 비해 검사수행이 간편하고 결과를 신속하게 얻을 수 있다는 장점을 갖고 있다. 이러한 장점을 활용하여 INR을 자주 측정함으로써 warfarin의 용량을 적절하게 조절할 수 있다. 실제, 환자에 의한 INR의 자가 모니터링은 많은 연구자들에 의해 임상적으로 이용 가능할 뿐만 아니라 더 우수하다는 보고도 있다[10, 11]. 본 연구의 결과를 보면, 대상 환자의 94% (64명)에서 두 기기의 INR 결과의 차이는 0.5 이하이었고, 나머지 6% (4명)에서도 차이값이 1.0을 넘지 않았으며, 정밀도 역시 우수한 결과를 나타내었다. INR이 정상 범위

인 사람과 증가된 환자의 정맥혈을 이용하여 전술한 바대로 반복 측정을 시행하였을 때, 3.2% citrate로 처리된 혈장으로 시행한 CA-1500의 결과에 비해 CoaguChek XS의 결과가 더 높은 변이 계수를 나타내었지만 통계적 유의성은 없었다. 실제 환자의 INR 측정은 모세혈로 이루어지므로, 정맥혈과 모세혈간의 차이를 조사해보았으나, INR이 정상인 검체와 warfarin을 복용하여 INR이 증가된 환자들의 검체에서 모두 유의한 차이가 없었다. 환자의 정맥혈로 얻어진 결과를 보면, INR이 증가함에 따라 기기 간의 차이가 커지는 경향이 관찰되었고(Table 2), 이는 다른 보고들과 일치하는 소견이었다[10-12]. 그러므로, 전혈을 이용하는 휴대용 INR 측정기에서 측정된 INR의 결과가 4.0을 초과하는 경우에는 혈장을 이용하는 중앙 검사실 기기를 통해 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 : Warfarin을 이용한 경구 항응고제 치료는 INR의 적정 치료범위를 유지하기 위해 프로트롬빈시간(PT)의 모니터링이 필요하다. CoaguChek XS는 국제정상화비율(INR)을 측정하는 휴대용 응고측정기이다. 저자들은 CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Germany)의 분석 정밀도 및 정확도를 중앙 검사실의 CA-1500 (Sysmex, Japan)과 비교 평가함으로써 임상적 이용 가능성을 알아보았다.

대상 및 방법 : 2006년 8월부터 11월까지 본원의 순환기 내과에 내원한 환자 중 warfarin을 복용한 환자 중 PT 검사가 의뢰된 68명과 항응고제를 복용한 적이 없는 10명의 정맥혈 검체를 대상으로 CoaguChek XS와 CA-1500을 이용하여 PT를 반복 측정하고, 측정된 INR 값을 토대로 두 기기의 변이계수와 상관계수를 구하였다. 또한, 기기 간의 검사소요시간을 비교하고, 정맥혈과 모세혈 검체 간의 차이 및 검사띠(test strip)의 lot 간 차이를 검사하였다. INR이 정상인 사람과 증가된 환자, 각 1명의 검체를 5회 반복 측정함으로써 두 기기의 정밀도를 조사하였다.

결과 : INR이 정상인 사람과 증가된 환자의 검체로 5회 반복 측정한 두 기기 INR의 평균값은 큰 차이가 없었다. 68명의 환자의 결과로 분석한 두 기기의 상관계수는 매우 우수하였으며($r^2=0.97$, $P=0.001$), 동일 검체의 두 기기로부터 측정된 INR 값의 불일치 정도는 대부분의 결과가 95% 신뢰구간 안에 위치하였으나, INR 값이 커질수록 차이도 커지는 경향을 보였다. 한 검체의 평균 검사 소요시간은 CoaguChek 0.94분, CA-1500 20.48분으로 큰 차이를 보였다. 정맥혈과 모세혈 간의 차이와, 검사띠의 lot 간의 차이는 유의하지 않았다($P>0.05$).

결론 : CoaguChek XS는 정밀도가 뛰어나고, 기존에 사용되어 온 중앙검사실의 CA-1500과 상관성이 우수하였으며, 검사소요시간이 매우 짧았다. 따라서, 경구 항응고제 치료를 받는 환자들의 INR 모니터링에 매우 유용한 장비로 생각된다.

감 사

CoaguChek XS에 대한 연구를 할 수 있도록 지원해 준 한국로슈진단에 감사한다.

참고문헌

- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
- Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997;78:1438-43.
- Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin chim Acta* 2001;308:9-15.
- Loebstein R, Yonath H, Peleg D, Almog S, Rotenberg M, Lubetsky A, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin--Nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:159-64.
- Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999;281:145-50.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5:19-24.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204-33.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, transport, and processing of blood specimen for testing plasma-based coagulation assays; approved guideline H21-A4, 4th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable International Normalization Ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. *Thromb Res* 1998;92:11-7.

11. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M, et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol* 2000;21:347-52.
12. Cosmi B, Palareti G, Moia M, Carpenedo M, Pengo V, Biasiolo A, et al. Accuracy of a portable prothrombin time monitor (Coagu-check) in patients on chronic oral anticoagulant therapy: a prospective multicenter study. *Thromb Res* 2000;100:279-86.