

약물분석장비 Viva-E의 평가

정혜선 · 이승태 · 이수연

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실

Evaluation of Viva-E Drug Testing System

Hae-Sun Chung, M.D., Seung-Tae Lee, M.D., and Soo-Youn Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : The importance and usefulness of therapeutic drug monitoring (TDM) have been emphasized, and analysis of drugs has been increased in clinical laboratories. We evaluated the analytical performance and clinical usefulness of a recently introduced enzyme multiplied immunoassay instrument, Viva-E Drug Testing System (Dade Behring Inc., USA).

Methods : Using patients' samples and quality control material, we evaluated the analytical performance of Viva-E for a total of 11 drugs (cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid, valproic acid, digoxin, theophylline, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, vancomycin, and gentamicin) with respect to linearity, precision, and correlations with other methods according to CLSI guidelines. Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Switzerland) and API 4000 LC-MS/MS System (Applied Biosystems, USA) were used to make a comparison. In addition, we analyzed analysis time.

Results : Viva-E showed a good linearity ($r^2 \geq 0.97$) for all items. Within-run CVs were within 5% and total CVs were within 10% for all drugs except for tacrolimus and digoxin at low concentrations. The system correlated well with the other methods ($r=0.9283-0.9778$). The time required for reporting the first sample was 11 min and the analysis time was 1.1 min.

Conclusions : Since Viva-E showed a good analytical performance required for TDM in its linearity, precision, and accuracy with its wide drug menus including cyclosporine, tacrolimus, and mycophenolic acid, stat and random accessing functions, and the consolidation to a single workstation, it could be very useful in the clinical laboratory for various needs. (*Korean J Lab Med* 2007;27:330-7)

Key Words : Therapeutic drug monitoring (TDM), Enzyme multiplied immunoassay (EMIT), Viva-E

서 론

치료적 약물 농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)은 약물 투여 용량과 용법의 조절에 중요한 정보를 제공해

준다. TDM의 적용 대상이 되는 경우는 좁은 치료적 지수(therapeutic index)를 가진 약물, 혈중약물농도가 임상적 반응과 명확하게 관계가 있는 약물, 혈중농도가 약물 투여량에 비례하지 않을 때, 환자의 순응(compliance)을 확인하고자 할 때 등이며, 대상 약물로는 cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid 등의 면역억제제, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, valproic acid 등의 항경련제, digoxin, amiodarone 등의 심혈관계 약물, theophylline, beta-adrenergic agonist 등의 기관지확장제, vancomycin, aminoglycosides 등의 항생제, TCA, clozapine 등의 항정신병약물, methotrexate 등의 항암제 등이 있다[1]. 적정약

접 수 : 2007년 6월 14일 접수번호 : KJLM2045
수정본접수 : 2007년 8월 10일
게재승인일 : 2007년 9월 20일
교 신 저 자 : 이 수 연
우 135-230 서울시 강남구 일원동 50
성균관대 삼성서울병원 진단검사의학과
전화 : 02-3410-1834, Fax : 02-3410-2719
E-mail : suddenbz@skku.edu

물치료를 위한 TDM의 중요성에 대한 인식이 높아짐에 따라, 약물농도측정은 임상검사실에서 수행하는 보편적인 검사로서 그 수요가 증가하고 있는 추세이다.

TDM에서의 약물농도측정에 사용되는 분석방법은 정확하고 재현성이 높아야 한다. 약물농도측정 방법은 크게 면역측정법(immunoassay)과 크로마토그래피법(chromatographic technique)으로 구분할 수 있다. 면역측정법에는 enzyme multiplied immunoassay (EMIT), fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 등이 있으며, 이 방법은 자동화되어 있고 짧은 시간에 약물농도 측정이 가능하기 때문에 임상에서 흔히 사용되고 있다. 크로마토그래피법에는 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC), liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 등이 있으며 높은 민감도를 요구하는 경우나 활성대사산물의 동시 측정이 필요한 경우에 이용되고 있다[1]. 현재 다양한 측정시약 및 장비가 소개 및 이용되고 있으나, 분석능이나 대상 약물 종목에 있어 부분적인 제한점들을 가지고 있다. 국내에서 흔히 쓰이는 검사 방법은 FPIA법이며 이 원리를 이용한 Abbott사(Abbott Laboratories, Abbott park, IL, USA)의 TDxFLx와 AxSym 기종이 국내 검사실 약물측정장비 중 약 60%를 차지하고 있는 것으로 조사되었다[2].

약물분석장비 Viva-E Drug Testing System (Dade Behring Inc., Deerfield, IL, USA)은 최근 국내에 소개된 면역측정 장비로서, 다양한 약물 검사를 동시에 시행할 수 있는 장점이 있다. 이에 본 연구자들은 이에 대한 분석능을 평가하고 검사실 적용 시 그 유용성을 검토하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 기기 및 평가 약물

각각의 약물을 측정하는 EMIT 2000 시약(Dade Behring Inc., Cupertino, CA, USA)을 이용하여 Viva-E (Dade Behring Inc.)를 평가하였다. 시약과 기기의 사용은 제조사의 지침에 따라 실시하였다. 평가대상 약물은 cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid, valproic acid, digoxin, theophylline, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, vancomycin, gentamicin을 포함한 총 11종목이었다.

2. 대상 검체

본원 진단검사의학과로 검진센터, 병동 및 외래 등에서 의뢰된 검체를 수집하여 이용하였다. 각 평가 항목에 필요한 농도군은 각 약물마다 기존 검사실 장비를 이용하여 측정된 값을 근거로 선정하였다. 정밀도 평가를 위해서는 각 약물마다 시약회사에서 제공

한 고농도와 저농도의 정도관리물질을 사용하였다.

3. 평가 방법

1) 직선성

기존 검사실 장비의 측정 결과에 근거하여 고농도와 저농도 검체를 선정하였다. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP 6-A의 지침[3]을 약간 변형하여 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 비율로 5가지 단계 농도물질을 제조한 후 각각 2회 측정하였다.

2) 정밀도

정도관리물질과 환자 검체를 이용하여 각각의 약물에 대하여 저농도, 중간농도, 고농도군의 3가지 농도군을 마련하였다. CLSI EP 5-A2의 지침[4]에 따라 각 군에 대하여 5일 동안 1일 2회, 1회 2번씩 반복 측정하여 평가하였다.

3) 방법간 비교

기존 검사실 장비로 사용 중인 Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), API 4000 LC-MS/MS System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)과의 상관성을 평가하였다. Cyclosporine과 tacrolimus는 API 4000 LC-MS/MS System (Applied Biosystems)과 비교 평가하였으며 그 외 약물들은 Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics)와 비교 평가하였다. CLSI EP9-A2의 지침[5]에 따라 다양한 측정치의 농도 분포를 고려하여 각각의 약물에 대하여 기존 검사실 장비로 측정된 값과 비교 분석하였다.

4) 검체 처리 능력

분석속도를 평가하기 위해 calibration과 정도관리를 끝낸 후 검체를 장비에 장착한 이후 첫 검체의 검사결과 획득까지의 시간과 총 40개의 검체의 처리에 소요되는 시간을 측정하여 검사당 소요 시간을 구하였다.

결 과

1. 직선성

평가한 모든 약물에 대해 임상적으로 의미 있는 농도 범위에서 결정계수 0.97 이상의 우수한 직선성이 관찰되었다(Fig. 1).

2. 정밀도

각 약물별 3가지 농도에 대한 정밀도 평가에서 tacrolimus와 digoxin 저농도군을 제외한 모든 약물에 대해 5% 이내의 검사차

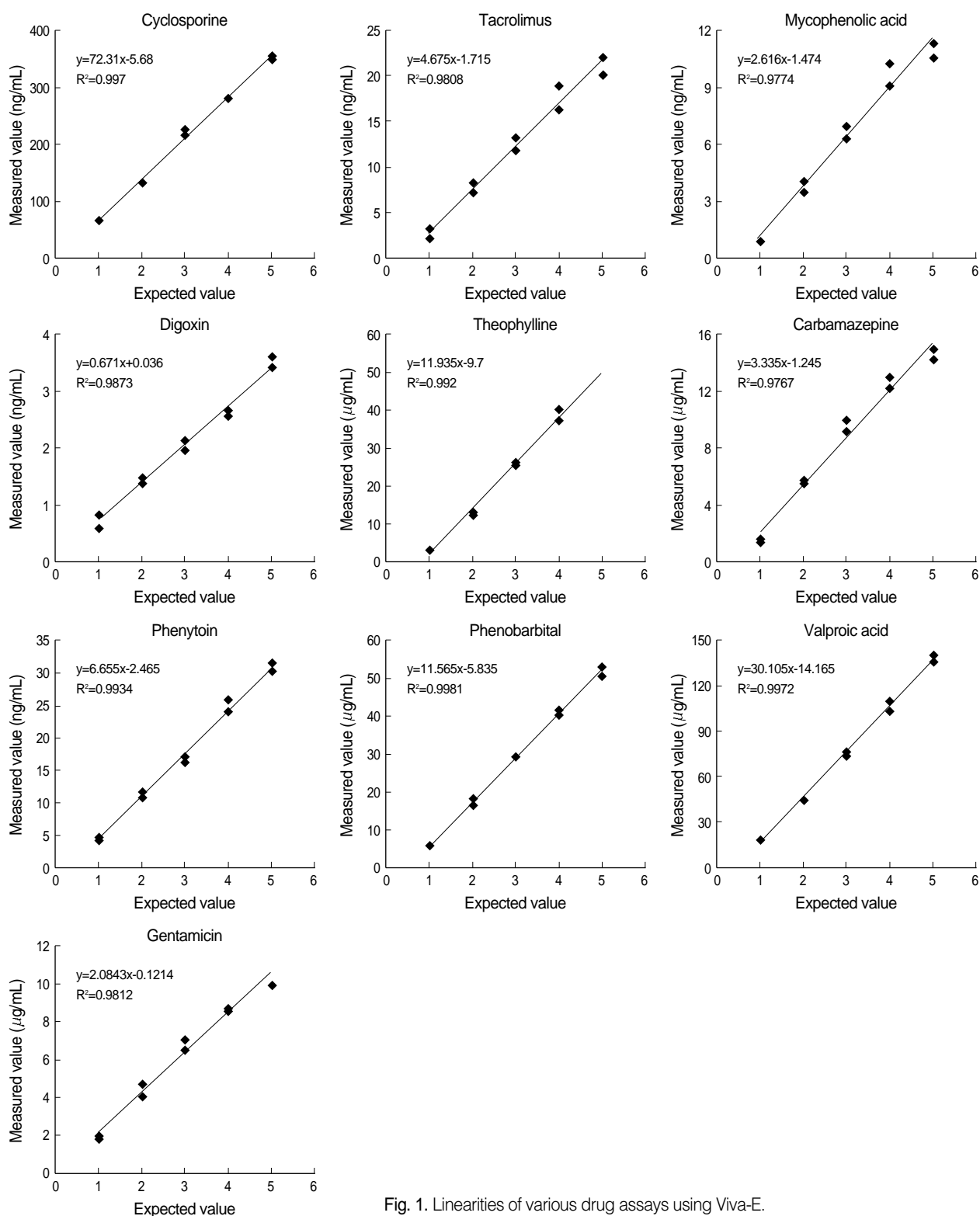


Fig. 1. Linearities of various drug assays using Viva-E.

레내 변이계수(within-run CV), 10% 이내의 총 변이계수(total CV)를 보였다(Table 1). 단, 저농도(평균, 4.93 ng/mL)에서 tacrolimus의 검사차레내 변이계수와 총 변이계수가 각각 6.02%,

12.85%였고, 저농도(평균, 0.62 ng/mL)에서의 digoxin의 총 변이계수가 14.45%였다.

Table 1. Precision of Viva-E

Drug	Level	N	Mean	SD	CV (%)	
					Within-run	Total
Cyclosporine (ng/mL)	Low	20	106.06	8.27	0.80	8.57
	Middle	20	216.94	14.52	2.24	7.55
	High	20	340.73	15.97	1.76	5.32
Tacrolimus (ng/mL)	Low	20	4.93	0.57	6.02	12.85
	Middle	20	12.23	0.40	2.52	6.35
	High	20	20.88	1.10	1.69	5.91
Mycophenolic acid (ng/mL)	Low	20	1.03	0.06	1.02	6.18
	Middle	20	8.70	0.18	1.40	2.64
	High	20	12.55	0.33	2.01	3.02
Digoxin (ng/mL)	Low	20	0.62	0.08	4.66	14.45
	Middle	20	1.65	0.08	3.26	6.32
	High	20	3.49	0.09	1.81	4.10
Theophylline (μ g/mL)	Low	20	5.00	0.31	1.89	6.59
	Middle	20	16.76	1.41	2.05	9.10
	High	20	34.50	2.69	3.77	8.46
Carbamazepine (μ g/mL)	Low	20	3.16	0.13	2.24	4.48
	Middle	20	9.56	0.39	1.30	4.47
	High	20	14.46	0.96	1.99	6.97
Phenytoin (ng/mL)	Low	20	8.12	0.60	1.33	7.66
	Middle	20	15.39	1.40	1.80	9.31
	High	20	30.09	2.35	2.46	8.33
Phenobarbital (μ g/mL)	Low	20	11.16	0.60	1.17	5.56
	Middle	20	26.70	1.16	1.95	4.85
	High	20	53.33	3.47	2.99	7.20
Valproic acid (μ g/dL)	Low	20	33.99	3.07	4.38	9.67
	Middle	20	76.90	4.14	2.89	6.31
	High	20	128.92	7.84	2.48	6.72
Vancomycin (μ g/mL)	Low	20	11.52	0.45	1.43	4.15
	High	20	31.38	0.72	1.41	2.57
Gentamicin (μ g/mL)	Low	20	3.57	0.33	2.24	9.49
	Middle	20	6.80	0.50	2.31	7.65
	High	20	8.44	0.61	1.63	7.33

3. 방법간 비교

기존 장비와의 상관성 평가에서는 상관계수 0.9283-0.9778으로 나타났다(Fig. 2).

4. 검체 처리 능력

분석속도는 첫 검체의 검사결과가 나올 때까지 약 11분이 소요되었으며, 그 이후 40개의 검체의 처리에 소요되는 시간은 약 45분으로 검사 당 소요 시간은 약 1.1분이었다.

고 찰

Viva-E (Dade Behring Inc.)는 EMIT법을 이용한 약물분석 장비이다. EMIT법은 1972년 처음으로 개발된 homogenous immunoassay로 세척단계를 제거함으로써 면역측정법을 자동화

분석기기에 쉽게 이용 가능하게 하였으며, 이후 임상화학 검사실과 독성학 연구실 등에서 전 세계적으로 이용되고 있다[6]. EMIT법에서는 항원이 효소와 복합체를 형성한 상태에서는 효소 활성에 영향을 미치지 않고 있다가 항원에 특이한 항체가 결합하게 되면 효소활성이 억제된다. 검체에 측정하고자 하는 항원이 존재하면 경쟁반응에 의해 효소-항체 복합체가 활성화된 형태로 되어 효소 반응을 일으키며 그 활성도는 항원의 양에 비례한다. 주로 쓰이는 효소는 glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)이며 색의 변화를 흡광도로 측정한다[7].

TDM에서는 지속적인 monitoring이 강조되며 이를 위한 약물농도측정 검사에서는 정밀도 평가가 중요하다[8]. TDM을 위한 약물농도측정에 있어서는 일반적으로 정밀도 수준이 검사차레간 변이계수(between-run CV) 5-10% 이내가 될 것을 권고한다[9]. Viva-E (Dade Behring Inc.)의 정밀도 평가에서 대부분의 약물에 대해 5% 내외의 검사차레내 변이계수와 10% 이내의 총 변이계수를 보여 TDM을 위한 충분한 분석능을 가진 것으로 판단되었다.

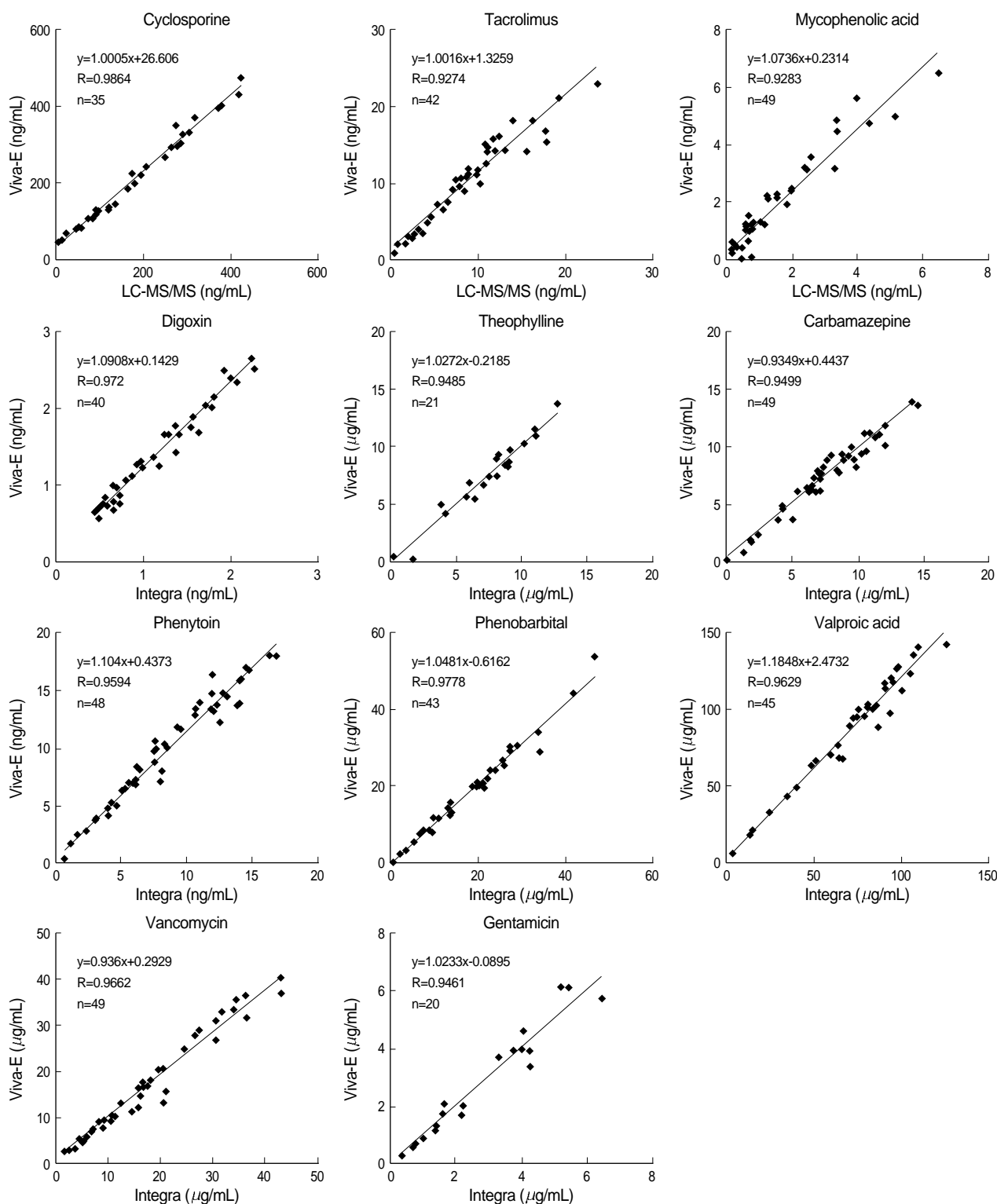


Fig. 2. Comparison studies of various drug assays using Viva-E vs LC-MS/MS or Cobas Integra 800.
Abbreviation: LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Integra, Cobas integra 800.

다양한 장비를 이용한 EMIT 2000 Tacrolimus assay (Dade Behring Inc.)에 대한 기존의 연구[10, 11]에서 저농도군에서의

정밀도 평가 결과, 5% 이상의 검사차례내 변이계수와 10% 이상의 총 변이계수가 보고된 바 있어, 본 연구와 정밀도가 비슷하였

다. 또한 Akbas 등[12]의 tacrolimus 농도 측정에 대한 연구에서 Cobas Integra 400 System (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)을 이용한 EMIT assay와 IMx Analyzer (Abbott Laboratories, Abbott park, IL, USA)를 이용한 MEIA II assay를 비교 평가한 결과, EMIT법과 MEIA법의 정밀도가 비슷한 수준임을 확인할 수 있었다. Napoli[13]의 MEIA법의 within-run analysis에서는 5 ng/mL에서 비정밀도가 평균 검사 차래내 변이계수 12.9% (9.5-15.1%)로 보고되었다. 또한 College of American Pathologists (CAP)에서 시행한 tacrolimus 외부정도관리 프로그램에 300개 이상의 검사실이 참여한 결과, MEIA법은 낮은 농도에서 큰 검사실 간 비정밀도(12-23%)를 보였다[12]. 한편, Dade Behring사에서 제공된 시약정보[14]에서 Level 1 (mean=4.4 μ g/L)에서의 검사차래내 변이계수와 총 변이계수가 각각 11.5%, 16.6%로서 본 연구에서의 측정 값보다 낮은 것으로 나타났다. 이상으로 본 연구에서 tacrolimus 저농도에서의 정밀도가 다소 낮은 수준이기는 하나, 기존의 평가 결과와 대동소이하며, 널리 쓰이고 있는 MEIA법에 비해서도 비슷하거나 더 우수한 것을 알 수 있었다.

한편, 기존의 EMIT 2000 Digoxin Assay (Dade Behring Inc.)의 연구[15, 16]에서 저농도군에서의 정밀도 평가 결과, 본 연구와 비슷한 수준의 변이계수를 보고하였다. 다른 측정 방법에서의 digoxin 약물농도 측정에 대한 평가를 살펴보면, 저농도군에서의 검사차래내 변이계수가 10% 이상(10.4-14.5%)으로 보고된 바 있었다[17-19]. 또한 Dade Behring사에서 제공된 시약정보[20]에서 Level 1 (mean=0.5 μ g/L)에서의 검사차래내 변이계수와 총 변이계수가 각각 12.7%, 13.8%로 본 연구에서의 값과 거의 비슷한 수준이었다. 따라서 본 연구에서 digoxin 저농도에서의 정밀도가 다소 낮은 수준이지만 기존의 평가 결과나 다른 측정 방법에서의 정밀도와 비슷한 것으로 판단되었다.

직선성 평가에서는 TDM을 위해 필요한 임상적으로 의미 있는 농도 범위를 포함하였으며, 전 구간에서 평가한 모든 약물이 결정계수 0.97 이상의 값을 보여 직선성이 충분히 유지된다고 판단되었다.

TDM에서의 약물농도측정은 약물 투여 용법을 정하고 추적 관찰하기 위해 시행하는 검사이므로 기존 기기와의 상관성 또한 중요하다. 본 연구에서 평가한 모든 약물에서 상관계수 0.9283-0.9778으로 나타나 기존 기기와의 높은 상관성을 보였다. 뿐만 아니라 회귀분석을 실시한 결과 기존 기기와의 유의한 계통 오차는 관찰되지 않았다. 따라서 기존의 치료적범위를 그대로 사용할 수 있을 것으로 판단되었고 기존 기기로 약물농도측정 중인 환자의 추적관찰에도 무리가 없을 것으로 생각되었다.

검사 소요 시간은 첫 검체의 결과 보고까지 약 11분이 소요되었고 검사 당 소요 시간은 약 1.1분으로, 신속한 보고가 가능하였다. 또한 임의처리방식(random access)이 가능하고 검사 도중 응급검사(stat) 기능이 있어 응급 검체의 검사에 유용하였다.

TDM 장비를 선정할 때에는 대상자, 처방 약제 등의 병원 환

경과 임상상의 요구도를 고려하여 대상 약물을 선정한다. 이때 약물의 특성, 검사소요시간, 검사 비용, 장비 및 시약 접근성, 검사자의 숙련도 등에 따라 각 검사실에서 적절한 방법을 선택한다[8].

대상 약물에 있어서 Viva-E (Dade Behring Inc.)는 3가지 면역억제제인 cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid를 포함한 다양한 약물을 동일한 장비에서 검사할 수 있는 장점이 있어서 여러 병원 환경과 임상상의 요구에 적절히 활용할 수 있다. 특히 면역억제제 3종은 장기 이식이 증가함에 따라 의뢰 건수가 많아졌고, 이식 직후에는 매일 추적 관찰하도록 권고되고 있다[21]. LC-MS/MS의 경우, 면역억제제 3종을 비롯한 다양한 약물의 측정이 가능하며 측정하고자 하는 약물을 가장 특이적으로 정확하게 측정하고 대사산물을 구분하여 측정할 수 있는 장점이 있다. 하지만 고가의 장비이어서 많은 검사실에서 구비하지 못하고 숙련된 기술을 요하며, 정규 시간 외에는 쉽게 가동하지 못하고 신속한 보고가 어려운 단점이 있다. 이에 반해 면역측정법은 자동화되어 있고 검사실에서 비교적 쉽고 간단하게 검사가 가능하며 신속한 결과보고가 가능하여 임상에서 더 흔히 사용되고 있다. 하지만 현재 쓰이고 있는 널리 쓰이고 있는 면역측정법을 이용한 장비 중에는 cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid 등 면역억제제 3종을 동시에 측정할 수 있는 것은 EMIT법을 이용한 이 장비가 유일하다.

현재 대부분의 검사실에서 cyclosporine은 TDxFLx (Abbott Laboratories) 또는 AxSym (Abbott Laboratories)으로, tacrolimus는 IMx (Abbott Laboratories)로 측정하고 있다. Mycophenolic acid의 경우 2006년도 CAP survey에 참여한 기관이 30여 기관 정도였는데, 대부분 HPLC나 mass spectrometry를 이용하여 측정하고 있었다. 이에 반해 본 연구에서 평가한 Viva-E (Dade Behring Inc.)가 이상의 3가지 면역억제제들을 한 장비 내에서 측정할 수 있다는 것은 검사실 운영 측면에서 큰 장점이 된다. 또한 동시에 12개의 시약이 동시 장착 가능하여 12종목의 다른 약물에 대한 검사를 이 장비로 시행할 수 있다. 이외 Viva-E (Dade Behring Inc.)는 탁상형으로 비교적 장비 크기가 작아서 검사실 내 설치가 용이하고 공간 활용 측면에서도 장점이 있다. 또한 검사 방법이 익히기 쉽고 간편하며 정도관리와 calibration 등의 유지 및 관리가 용이하다.

면역측정법은 측정하고자 하는 약물과 구조가 유사한 물질(전구물질, 대사물질 등)의 교차 반응에 의한 간섭효과에 취약하다[9]. Cyclosporine 측정에 있어서의 검사법 특이성(specificity)에 대한 여러 연구들[22-26]에 따르면 EMIT법은 FPIA법보다 낮은 교차반응을 보였다. 또한 HPLC로 측정한 값과의 평균값의 상대적 차이를 분석한 결과 FPIA법(TDx)이 가장 높은 치우침을 보였고 EMIT는 그보다 낮은 치우침을 보였다[9]. 이와 같이 EMIT법이 면역측정법 중에서는 cyclosporine에 대한 특이성이 높은 것으로 나타나 더 정확한 약물측정이 가능한 것으로 판단할 수 있다.

TDM을 실시함으로써 비록 이에 대한 비용이 소요되나, 약물

에 대한 이상반응 발생률, 사망률, 재원 기간을 줄이며, 환자의 진료의 질을 향상시키고 총체적 의료비를 절감시키는 효과를 가지고 있어 이의 중요성은 더욱 커지고 있다[2]. 이는 대형 병원에서만 필요한 것이 아니라 중소 병원이나 외래 환자를 진료하는 의료기관에서도 시행하는 것이 바람직하다. TDM을 위해 약물농도측정이 가능한 대형 병원이나 수탁 검사 기관에 검사를 의뢰하는 것도 가능하겠지만, 검사 결과를 얻는 데 시간과 비용이 더 소요되어 신속하고 적절한 조치가 어렵게 된다. 중소 규모의 검사실에서는 TDM을 위해 기존 장비를 활용할 수도 있지만, 대개 새로운 장비를 도입해야 하는데, 본 연구에서 평가한 Viva-E (Dade Behring Inc.)가 앞서 살펴 본 특성과 분석능, 실용성을 고려할 때 비교적 쉽게 적용될 수 있을 것으로 판단된다.

물론 큰 규모의 검사실에서도 Viva-E (Dade Behring Inc.)는 효과적으로 활용할 수 있다. 검사 도중에 응급으로 원하는 검사를 우선적으로 시행할 수 있으며 다양한 약물의 측정이 가능하여 다양한 검사 요구에 적합하게 사용될 수 있다.

Viva-E (Dade Behring Inc.)는 최근 국내에 새로이 소개되어 아직 이에 대한 평가가 이루어지지 않았으며, 특히 다양한 약물에 대해 종합적으로 평가 분석한 예는 없었다. 본 연구에서는 면역억제제 3종을 비롯하여, phenytoin 등의 항경련제, vancomycin, gentamicin 등의 항생제를 포함하여 총 11 종류의 약물을 평가하였다. 본 연구 결과 Viva-E (Dade Behring Inc.)는 직선성, 정밀도, 상관성, 분석속도 평가에서 만족할 만한 결과를 보였으며, 임상검사실에서 도입 시 신속하고 신뢰성 있는 약물분석 결과를 제공할 뿐 아니라 다양한 종류의 약물에 대한 통합적인 장비 운영 측면에 있어 매우 유용할 것으로 판단된다.

요 약

배경 : 적정약물치료를 위한 치료적약물농도측정(Therapeutic drug monitoring, TDM)의 중요성에 대한 인식이 높아짐에 따라, 약물농도측정은 임상검사실에서 수행하는 보편적인 검사로서 그 수요가 증가하고 있는 추세이다. 현재 다양한 측정시약 및 장비가 소개 및 이용되고 있으나, 분석능이나 대상약물종목에 있어 부분적인 제한점들을 가지고 있다. 저자들은 최근 국내 새로이 소개된 약물분석장비 Viva-E Drug Testing System (Dade Behring Inc., USA)의 분석능 및 유용성을 평가하였다.

방법 : Cyclosporine, tacrolimus, mycophenolic acid, valproic acid, digoxin, theophylline, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, vancomycin, gentamicin을 포함한 총 11종목의 약물에 대해, 약물농도측정이 의뢰되었던 임상 환자 검체 및 정도관리물질을 이용하여 CLSI 지침에 따라 직선성, 정밀도 및 검체처리능력을 평가하였으며 기존 검사실 장비인 Cobas Integra800 (Roche Diagnostics, Switzerland), API 4000 LC-MS/MS System (Applied Biosystems, USA)과 상관성 평가를 수행하였다.

결과 : 평가한 모든 약물에 대해 임상적으로 의미 있는 농도 범위에서 결정계수 0.97 이상의 우수한 직선성이 관찰되었다. 각 약물별 3가지 농도에 대한 정밀도 평가에서 tacrolimus와 digoxin 저농도군을 제외한 대부분의 약물에 대해 5% 이내의 검사차레내 변이계수, 10% 이내의 총 변이계수를 보였다. 기존 장비와의 상관성 평가에서는 상관계수 0.9283-0.9778으로 나타났다. 분석속도는 첫 검체의 검사결과가 나올 때까지 약 11분이 소요되었으며 검사 당 소요 시간은 약 1.1분이었다.

결론 : Viva-E는 직선성, 정밀도, 상관성, 분석속도 평가에서 만족할 만한 결과를 보였으며, 3종류의 면역억제제를 포함한 다양한 약물을 한 장비에서 검사할 수 있는 장점이 있었다. 따라서, Viva-E는 임상검사실에서 도입 시, 신속하고 신뢰성 있는 약물 분석을 제공할 뿐 아니라, 특히 다양한 종류의 약물에 대한 통합적인 장비 운영 측면에 있어 매우 유용할 것으로 판단되었다.

참고문헌

1. Kwon HJ and Lee EH. Therapeutic drug monitoring, heavy metals, toxicology. In: The Korean Society for Laboratory Medicine, ed. Laboratory medicine. 3rd ed. Seoul:Korea medical book publisher Co., 2001:169-73. (권희정 및 이은희. 치료적 약물농도 모니터링, 중금속, 독물검사. 대한진단검사의학회 편. 진단검사의학. 3판. 고려의학 2001: 169-173.)
2. Kim JH. 30 Years of the Korean association of quality assurance for clinical laboratory-TDM. J Lab Med Qual Assur 2006;28(S2):S425-33.(김정호. 임상검사정도관리 30년-TDM 분과. 임상검사와 정도관리 2006;28(부록2):S425-33.)
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; approved guideline. Document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2003.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the precision performance of clinical chemistry devices; approved guideline. Document EP05-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2004.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. Document EP09-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2002.
6. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. Clin Chim Acta 2006; 369:119-24.
7. Massey HD and McPherson RA. ed. Immunology and immunopathology. In: McPherson RA and Pincus MR. eds. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21th ed. Philadelphia:

- Saunders Elsevier 2007;793-818.
8. Lee SY. Evaluation of methods for TDM. Korean J Lab Med 2007; 27(S1):S200-5.(이수연. TDM 검사법 및 장비의 선택. 대한진단검사의학회지 2007;27(부록1):S200-5.)
9. Armstrong VW and Oellerich M. Critical evaluation of methods for therapeutic drug monitoring. In: Evans WE, ed. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2006:30-9.
10. Boer K, Deufel T, Schmidt D, Streck S, Kiehntopf M. Application of the EMIT 2000 tacrolimus assay on the Abbott Architect c8000 high volume clinical chemistry analyzer. Clin Biochem 2006;39:1041-3.
11. LeGatt DF, Shalapay CE, Cheng SB. The EMIT 2000 tacrolimus assay: an application protocol for the Beckman Synchron LX20 PRO analyzer. Clin Biochem 2004;37:1022-30.
12. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M, Yurdakonar E, Akcit F, Gurkan A, et al. Evaluation of the new EMIT tacrolimus assay in kidney and liver transplant recipients. Transplant Proc 2004;36:86-8.
13. Napoli KL. Is microparticle enzyme-linked immunoassay (MEIA) reliable for use in tacrolimus TDM? Comparison of MEIA to liquid chromatography with mass spectrometric detection using longitudinal trough samples from transplant recipients. Ther Drug Monit 2006;28:491-504.
14. EMIT 2000 Tacrolimus Application sheet (package insert). Dade Behring Inc 2004.
15. Saccoccia NC, Hackett LP, Morris RG, Ilett KK. Enzyme-multiplied immunoassay (EMIT 2000) digoxin assay compared with fluorescence polarization immunoassay and Amerlex ¹²⁵I-radioimmunoassay at two Australian centers. Ther Drug Monit 1996;18:672-7.
16. Alain J and Forest JC. Adaptation of the Syva EMIT-cad digoxin enzyme immunoassay technique on the Instrumentation Laboratory Multistat-III microcentrifugal analyzer. Ther Drug Monit 1984; 6:489-92.
17. Kim JP, Kim M, Yun M, Lee CJ, Shin JH, Suh SP, et al. Evaluation of Vitros 950 for quantitative analysis of digoxin and theophylline. Korean J Clin Pathol 1999;19:409-13. (김종필, 김민, 윤명, 이창재, 신중희, 서순팔 등. Vitros 950을 이용한 Digoxin 및 Theophylline 측정에 대한 평가. 대한임상병리학회지 1999;19:409-13.)
18. Jiang F, Wilhite TR, Smith CH, Landt M. A new digoxin immunoassay substantially free of interference by digoxin immunoreactive factor. Ther Drug Monit 1995;17:184-8.
19. Ferreri LF, Raisys VA, Opheim KE. Analysis of digoxin concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay: an evaluation. J Anal Toxicol 1984;8:138-40.
20. EMIT 2000 Digoxin Application sheet (package insert). Dade Behring Inc 2004.
21. Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. Clin Chim Acta 2001;313:241-53.
22. Holt DW, Johnston A, Roberts NB, Tredger JM, Trull AK. Methodological and clinical aspects of cyclosporin monitoring: report of the Association of Clinical Biochemists task force. Ann Clin Biochem 1994;31:420-46.
23. Schutz E, Svinarov D, Shipkova M, Niedmann PD, Armstrong VW, Wieland E, et al. Cyclosporin whole blood immunoassays (AxSYM, CEDIA, and Emit): a critical overview of performance characteristics and comparison with HPLC. Clin Chem 1998;44:2158-64.
24. Steimer W. Performance and specificity of monoclonal immunoassays for cyclosporine monitoring: how specific is specific? Clin Chem 1999;45:371-81.
25. Hamwi A, Veitl M, Männer G, Ruzicka K, Schweiger C, Szekeres T. Evaluation of four automated methods for determination of whole blood cyclosporine concentrations. Am J Clin Pathol 1999;112:358-65.
26. Terrell AR, Daly TM, Hock KG, Kilgore DC, Wei TQ, Hernandez S, et al. Evaluation of a no-pretreatment cyclosporin A assay on the Dade Behring dimension RxL clinical chemistry analyzer. Clin Chem 2002;48:1059-65.