

# T-KB-H와 3-HB 키트를 이용한 혈중 총 케톤과 베타-히드록시부틸산 측정법 평가

## Evaluation of the T-KB-H and 3-HB Kits for the Measurement of Serum Ketone and $\beta$ -Hydroxybutyric Acid

이경훈<sup>1,2</sup> · 전선희<sup>2</sup> · 이광우<sup>2</sup> · 한민제<sup>1,3</sup> · 송상훈<sup>1,3</sup> · 박경운<sup>1,2</sup> · 송정환<sup>1,2</sup>

Kyunghoon Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Sun-Hee Jun, M.T.<sup>2</sup>, Kwang Woo Lee, M.T.<sup>2</sup>, Minje Han, M.D.<sup>1,3</sup>, Sang Hoon Song, M.D.<sup>1,3</sup>, Kyoung Un Park, M.D.<sup>1,2</sup>, Junghan Song, M.D.<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 검사의학교실<sup>1</sup>, 분당서울대학교병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 서울대학교병원 진단검사의학과<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

**Background:** Diabetes mellitus and alcohol consumption are the most common causes of ketoacidosis in adults. Recently,  $\beta$ -hydroxybutyric acid ( $\beta$ HBA) was reported to be a potential serum biomarker in the diagnosis and monitoring of ketoacidosis. We evaluated the performance of T-KB-H and 3-HB kits for the measurement of ketone bodies [acetoacetate (AcAc) +  $\beta$ HBA] and  $\beta$ HBA, respectively.

**Methods:** Quantitative enzymatic assays were performed using the T-KB-H and 3-HB kits (Nittobo Medical Co., Japan) and the Architect ci16200 Integrated System (Abbott Laboratories, USA). Simultaneously, the ketone body levels in these serum samples were determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). We evaluated precision and linearity of these kits and correlation with GC-MS, and established reference intervals in children and adults.

**Results:** The coefficients of variation for the T-KB-H and 3-HB kits were less than 4.0% at analyte levels of 50, 100, and 400  $\mu$ mol/L. Linearity was observed for AcAc and  $\beta$ HBA over a 0-1,000  $\mu$ mol/L range ( $R^2 < 0.99$ ). Results from the T-KB-H and 3-HB kits were in good agreement with those from the GC-MS analysis, with correlation coefficients of 0.94 for AcAc and 0.96 for  $\beta$ HBA. Reference intervals determined for the T-KB-H kit were 9.8-270.1  $\mu$ mol/L and 18.5-531.8  $\mu$ mol/L in children and adults, respectively. For the 3-HB kit, the reference intervals were 6.4-234.0  $\mu$ mol/L and 16.0-437.2  $\mu$ mol/L in children and adults, respectively.

**Conclusions:** The T-KB-H and 3-HB kits displayed good precision, clinically acceptable linearity, and reliable correlation with an established assay. This indicates that the kits can be used clinically for measuring serum ketone bodies.

**Key Words:** Ketone bodies, Diabetic ketoacidosis, Acetoacetate, 3-hydroxybutyric acid, Gas chromatography-mass spectrometry

## 서론

인체는 주 에너지 원으로 당을 사용하고 있지만 당이 부족한 경

**Corresponding author:** Junghan Song

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 173-82 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea  
Tel: +82-31-787-7691, Fax: +82-31-787-4015, E-mail: songjhpc@snu.ac.kr

Received: June 21, 2013

Revision received: October 2, 2013

Accepted: October 2, 2013

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우 대체 에너지를 사용하는데 그 중 하나가 지질이다. 지질은 간에서 베타 산화를 통하여 acetyl coenzyme A를 생성하게 되는데 그 양이 많아지게 되면 케톤체를 생성하게 되며, 인체 내에 주로 관찰되는 3개의 케톤체는 아세톤(acetone), 아세토아세테이트(acetoacetate, AcAc), 베타-히드록시부틸산( $\beta$ -hydroxybutyric acid, 3-hydroxybutyric acid,  $\beta$ HBA)이다.

성인에서 케톤산증(ketoacidosis)은 당뇨병 환자나 알코올 중독자에서 많이 관찰되는데<sup>[1]</sup>, 당뇨병케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)은 혈청 중탄산염 감소( $< 17$  mmol/L), 동맥혈 pH 감소( $< 7.3$ ), 혈당 증가( $> 14.9$  mmol/L,  $> 250$  mg/dL), 음이온차이 증가( $> 10$  mEq/L) 등이 진단 기준으로 사용되고 있다. 그러나 이러한 검사 소견들은 DKA에만 나타나는 특이한 소견은 아니며, 호흡성산증 등의 다른 증상이 동반되는 경우 전형적인 검사 결과를 보이지 않는

경우도 있다. 최근 지침에 따르면 DKA를 진단하고 모니터링하는 지표로 소변보다는 혈중 케톤 측정을 권장하고 있고, 이중에서도 특히 혈중  $\beta$ HBA를 직접 측정해야 한다고 권장하고 있다[2].

또한 섭취된 알코올은 빨리 제거가 되는 반면  $\beta$ HBA는 알코올이 제거가 된 후에도 비교적 장기간 유지되어[3],  $\beta$ HBA는 알코올 케톤산증(alcoholic ketoacidosis, AKA)의 진단 및 감시에 사용할 수 있는 중요한 생물표지자가 될 수 있다[4].

이러한 케톤체를 측정하는 방법으로 비색법, 효소법, 가스 크로마토그래피-질량분석법 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 등이 있지만 세개의 케톤체를 동시에 측정하기는 쉽지 않다. 니트로푸루시드(Nitroprusside) 비색법을 이용한 케토스틱(ketostik) 검사의 경우는 AcAc는 측정할 수 있으나  $\beta$ HBA와 아세톤은 측정할 수가 없고, 또한 반정량만이 가능하다는 한계가 있다[5, 6].

현재 국내의 많은 검사실에서는 AcAc 케톤체만을 측정하는 케토스틱 니트로푸루시드 비색법을 주로 사용하고 있으므로 DKA를 진단하고 치료효과를 모니터링하는 검사로서의 임상적 유용성이 한계가 있다. 따라서 혈중  $\beta$ HBA를 정확히 측정할 수 있는 진단 시약의 평가 및 사용이 필요하다. 이에 본 연구에서는 효소법을 이용하여 AcAc와  $\beta$ HBA 모두를 측정할 수 있는 Nittobo사의 T-KB-H 키트와  $\beta$ HBA만 측정할 수 있는 3-HB 키트(Nittobo Medical Co., LTD, Tokyo, Japan)의 성능 평가와 표준검사법으로 알려진 GC-MS 법과의 상관성 평가 등을 통하여 임상검사실에서의 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. T-KB-H 및 3-HB 키트

D- $\beta$ -히드록시부틸산탈수효소(D- $\beta$ -hydroxybutyrate dehydrogenase,  $\beta$ HBDH)는 케톤체인 AcAc와  $\beta$ HBA를 상호 변환시킬 수 있는 효소이다. 3-HB 키트에서는 효소 반응에 필요한  $\text{NAD}^+$ 를 과량으로 첨가한 후,  $\beta$ HBDH를 넣어 주어  $\beta$ HBA가 AcAc로 산화되면서 환원되는 NADH의 양을 측정하여  $\beta$ HBA 농도를 구하게 된다. 반면에 T-KB-H 키트에서는 먼저  $\beta$ HBDH를 넣어 주어 AcAc가  $\beta$ HBA로 변환되도록 반응을 진행시킨 후, 3-HB 키트에서와 같이 과량의  $\text{NAD}^+$ 를 넣어  $\beta$ HBA가 다시 AcAc로 변환될 때 생성되는 NADH의 양을 측정함으로써 AcAc와  $\beta$ HBA를 합한 농도를 구할 수 있다.

T-KB-H 및 3-HB 키트 모두 Architect ci16200 Integrated System (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 기기를 이용하여, 제조사에서 제공한 지침서에 따라 측정하였다. T-KB-H 키트의 측정 과정은 혈청 검체 15  $\mu$ L에 효소시약(5.4 unit/mL  $\beta$ HBDH) 250  $\mu$ L

를 첨가하여 37°C에서 5분간 반응시킨 후, 보조시약 (10  $\mu$ mol/L  $\text{NAD}^+$ ) 50  $\mu$ L를 첨가하여 다시 37°C에서 5분간 반응시킨 후 340 nm 파장에서 측정하여 결과값을 구한다. 3-HB 키트의 측정과정은 검체 15  $\mu$ L에 보조시약(2  $\mu$ mol/L  $\text{NAD}^+$ ) 250  $\mu$ L를 첨가하여 37°C에서 5분간 반응시킨 후, 효소시약 (14.8 unit/mL  $\beta$ HBDH) 50  $\mu$ L를 첨가하고 다시 37°C에서 5분간 반응시킨 후 340 nm 파장에서 측정하여 결과값을 구한다.

### 2. GC-MS 법

혈청 검체의 케톤체는 에틸아세테이트를 이용한 용매추출법으로 추출하였다. 검체 200  $\mu$ L에 내부표준물질인 deuterated alpha-hydroxybutyric acid (sodium-2-hydroxy butyrate-2,3,3-d<sub>3</sub>, CDN isotopes, Quebec, Canada) 50  $\mu$ L를 첨가한 후 3N HCl을 첨가하여 pH를 2 이하로 만들었다. 에틸아세테이트 1 mL를 넣고 잘 섞은 후 15,700 g으로 2분간 원심분리하여 상층부를 추출하였다. 이를 질소가스로 건조시킨 후, O-bis (trimethylsilyl) trifluoroacetamide with 10% Trimethylchlorosilane (Regis technologies, Morton grove, IL, USA)를 넣고 잘 섞은 후 65°C에서 30분간 반응시켜 유도체를 만들었다.

GC-MS 분석은 HP 6890 가스 크로마토그래피와 HP 5975 질량분석기(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 이용하였다. 사용된 컬럼은 HP-5MS (30 m  $\times$  0.25 mm i.d., 0.25  $\mu$ m stationary phase, J&W, Agilent Technologies)이었다. 가스 크로마토그래피에서 처음 오븐의 온도는 2분간 60°C 유지하다가, 180°C에 도달할 때까지 분당 20°C가 올라가도록 하였으며, 다시 280°C에 도달할 때까지 분당 50°C가 올라가도록 하였다. 그 다음 1분간 280°C가 유지되도록 하였다. 질량분석기에서는 full scan mode를 사용하였으며 비전하값( $m/z$ )이 117인 peak는  $\beta$ HBA를, 비전하 값이 231인 peak는 AcAc를 정량분석하는데 사용하였다.

### 3. 정밀도(precision)

정밀도는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP5-A2 지침에 따라 평가하였다[7]. 낮은 농도의 사람의 혈청에 표준시약을 넣어서 고농도의 물질을 제조하여 각 검사 항목마다 낮은 농도 및 높은 농도의 물질을 20일간 연속해서 하루에 2회씩, 1회에 2번 반복 측정하였다. 하루 2회 검사는 2시간 이상의 간격을 두고 오전과 오후로 나누어 실시하였다. 검사내 변이계수(within-run CV), 검사간 변이계수(between-run CV), 검사일 간 변이계수(between-day CV)와 총 변이계수(total CV)를 구하였다.

### 4. 직선성(linearity)

직선성은 CLSI EP6-A 지침을 따라 제조사에서 제공하는 표준물

질을 이용하여 5가지 농도 (0, 250, 500, 750, 1,000  $\mu\text{mol/L}$ )를 제조한 후, 각각의 농도에 대해 4회씩 반복 측정하였다[8]. 측정값을 이용하여 회귀방정식과 결정계수( $R^2$ )를 구하였다.

## 5. 상관성(method comparison)

상관성은 CLSI EP9-A2 지침에 따라 평가하였다[9]. 직선성이 나타나는 모든 범위가 포함되도록 50검체를 수집, 분석하였으며, 각 검체는 1회 측정하였다.  $\beta\text{HBA}$ 의 값은 3-HB 키트 결과값과 GC-MS 방법으로 측정된 결과값을 비교하였으며, AcAc의 값은 T-KB-H 키트 결과값에서 3-HB 키트 결과값을 뺀 값과 GC-MS방법으로 측정된 결과값을 비교하였다. Passing-Bablok 회귀분석과 Bland-Altman plot을 사용하여 분석하였다. 비모수적 상관분석법으로 Spearman's rank correlation coefficient를 구하여 두가지 방법의 상관성을 평가하였다.

## 6. 참고범위설정

Skeikh-Ali 등에서 16세를 기준으로 소아와 성인의 참고범위를 구분한 것과 같이 소아의 참고범위 설정을 위하여 서울대학교 어린이병원 외래에 내원한 환자의 잔여검체 중 요시험지검사를 시행하여 케톤 결과값이 음성인 총 177검체를 선별하여 분석하였다 [10]. 그리고 성인의 참고범위 설정을 위하여 분당서울대학교병원 건강검진센터로 방문하여 채취한 검체 중 총 164검체를 선별하여 분석을 하였다. 소아와 성인의 검체 결과값이 정규분포를 따르는지 여부를 Shapiro-Wilk 검정을 통하여 확인하고, 검체의 평균값과 표준편차를 구하여 평균값에서 3배의 표준편차 값을 더한 값보다 더 큰 값을 이상값(outlier)으로 제외한 후 다시 백분위수 2.5%와 97.5%를 구하여 참고범위를 설정하였다.

## 7. 통계 분석

통계분석은 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)과 MedCalc version 12.2.1 (MedCalcSoftware, Mariakerke, Belgium) 프로그램을 사용하였다.

**Table 1.** Precision of the T-KB-H and 3-HB kits for total ketone and  $\beta$ -hydroxybutyric acid assays

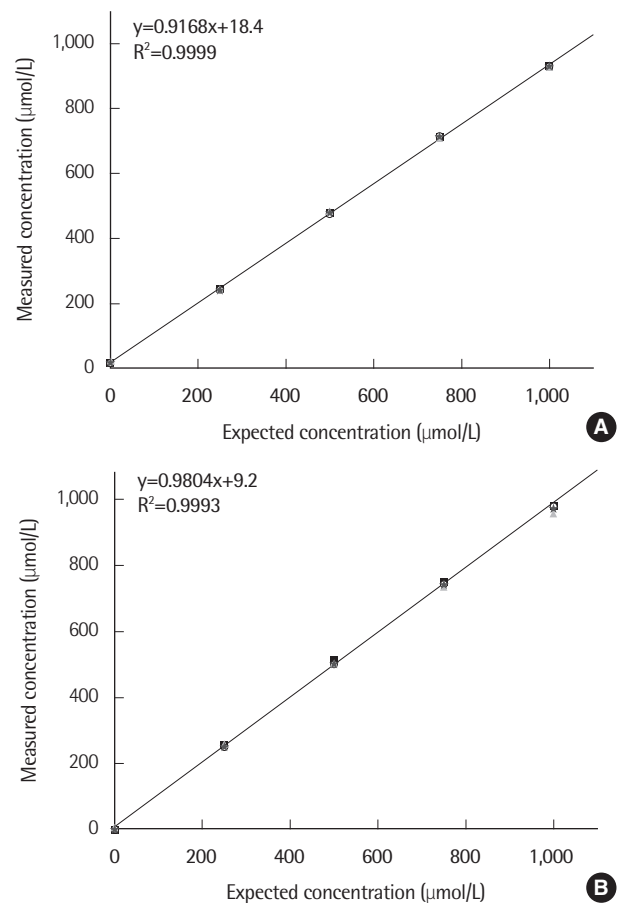
Kit	Level	Imprecision, CV (%)			
		Within-run	Between-day	Between-run	Total
T-KB-H	Low (100 $\mu\text{mol/L}$ )	0.82	0.55	0.45	1.09
	High (400 $\mu\text{mol/L}$ )	1.62	1.43	0.00	2.16
3-HB	Low (50 $\mu\text{mol/L}$ )	2.09	0.49	0.81	2.30
	High (400 $\mu\text{mol/L}$ )	3.55	0.64	0.00	3.61

Abbreviation: CV, coefficient of variation.

## 결 과

T-KB-H와 3-HB 키트의 총 정밀도의 변이계수는 각 키트마다 1.09-2.16%와 2.30-3.61% 범위를 보였다(Table 1). 직선성 평가결과 0-1,000  $\mu\text{mol/L}$  구간에서 두개의 키트 모두 linear fit 및 lack of fit 분석에서 유의한 직선성을 나타냈으며, 결정계수가 모두 0.99 이상으로 충분히 넓은 임상적 농도 범위에서 우수한 직선성을 나타내었다(Fig. 1, 2).

3-HB 키트와 GC-MS방법으로 측정된  $\beta\text{HBA}$  결과값에 대해 상관분석 결과 상관계수는 0.96 ( $P<0.001$ )이었고, Passing-Bablok 회귀 분석 결과  $y=1.125x+5.375$ 이었다. T-KB-H와 3-HB 키트의 결과값의 차이로 얻은 AcAc 값과 GC-MS방법으로 직접 측정된 결과값에 대해 상관분석 결과 상관계수는 0.94 ( $P<0.001$ )이었고, Passing-Bablok 회귀 분석 결과  $y=0.695x-21.393$ 이었다. Bland-Altman 분석결과 두 값 간의 바이어스는  $\beta\text{HBA}$ 의 경우  $57.2 \pm 222.0$  (mean  $\pm 1.96\text{SD}$ ), AcAc의 경우  $-122.6 \pm 208.6$  (mean  $\pm 1.96\text{SD}$ )이었다(Fig. 3).



**Fig. 1.** Linearity of concentrations measured by the T-KB-H kit. (A)  $\beta$ -hydroxybutyric acid, (B) acetoacetate.

소아와 성인의 검체 결과값을 Shapiro-Wilk 검정하였을 때 각각의 집단이 정규분포가 아님을 우선 확인하였다( $P < 0.001$ ). 소아의

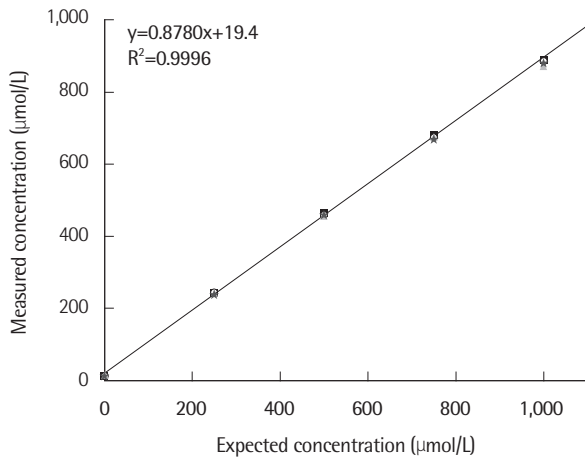


Fig. 2. Linearity of concentrations measured by the 3-HB kit for  $\beta$ -hydroxybutyric acid.

경우 총 177검체 중 16세 이상 22명의 검체와 이상값(outlier) 3개를 제외한 152검체의 백분위수 2.5%와 97.5% 값을 계산한 결과, T-KB-H 키트는 9.8-270.1  $\mu\text{mol/L}$ , 3-HB 키트는 6.4-234.0  $\mu\text{mol/L}$ 의 참고범위를 보였다. 성인의 경우 총 164검체 중 이상값(outlier) 15 검체를 제외한 149검체의 백분위수 2.5%와 97.5%값을 구하여 각 키트마다 참고범위를 18.5-531.8  $\mu\text{mol/L}$ , 16.0-437.2  $\mu\text{mol/L}$ 로 산정하였다.

## 고찰

혈중 케톤체 중에서  $\beta\text{HBA}$ 는 케톤산증이 발생하였을 때 정상치보다 최소 3배에서 그 이상 증가하게 되며, 치료를 시작하게 되면  $\beta\text{HBA}$ 의 농도는 감소하는 경향이 뚜렷하게 보이므로 진단 뿐만 아니라 모니터링에도 유용한 지표로 알려져 있다. 따라서 혈중  $\beta\text{HBA}$ 를 정량할 수 있는 방법이 점점 중요해지고 있고 현장검사를 포함하여 혈중  $\beta\text{HBA}$  키트들이 출시되고 있어 본 연구를 통하여 총케

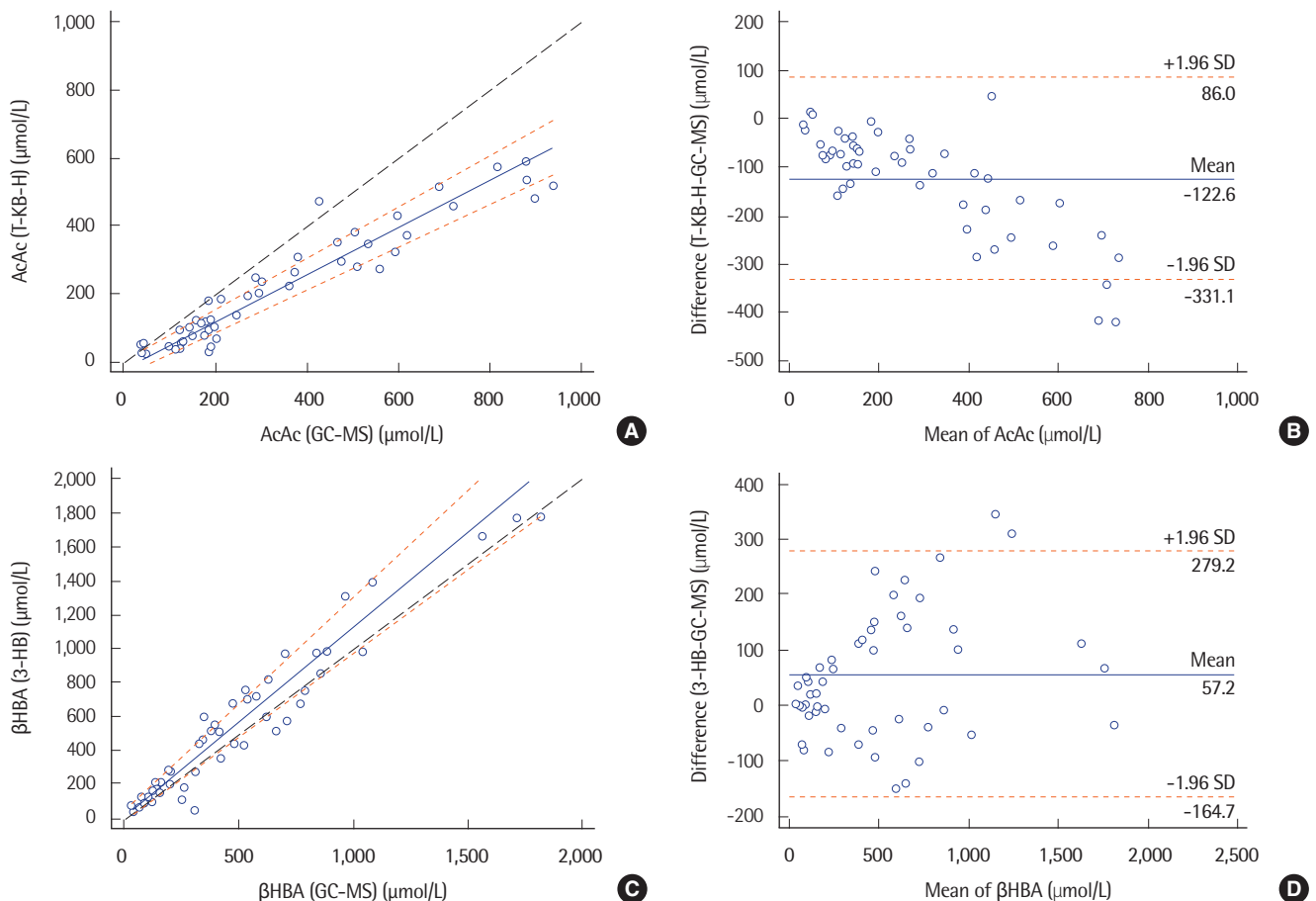


Fig. 3. Comparison of acetoacetate (AcAc) and  $\beta$ -hydroxybutyric acid ( $\beta\text{HBA}$ ) measurements obtained with the T-KB-H kit, the 3-HB kit, and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). (A) and (C), Scatter plots with ordinary linear fit with the Passing-Bablok regression analysis for AcAc and  $\beta\text{HBA}$ . (B) and (D), Bland-Altman plots for AcAc and  $\beta\text{HBA}$ .



톤체(AcAc+βHBA)와 βHBA를 측정할 수 있는 시약을 평가하였다.

Skeikh-Ali 등[10]과 Yu 등[11]의 보고에 의하면 Roche βHBA 시약(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), Stanbio βHBA 시약(Stanbio, Boerne, TX, USA), Abbott POCT 장비의 경우 각각 15-4%, 0.9-10.9%, 2.4-5.9%의 정밀도를 보였다. 이들 결과와 비교해 볼 때 3-HB 키트는 상대적으로 우수한 정밀도를 보였다.

표준검사방법으로 알려져 있는 GC-MS법과의 상관성을 비교하였을 때 βHBA의 경우 상관계수는 0.96 ( $P<0.001$ ), AcAc의 경우 상관계수는 0.94 ( $P<0.001$ )을 보여 통계적으로 유의한 상관성을 보였다. 케톤체 측정값의 허용오차(total allowable error)가 300 μmol/L로 두 방법의 결과값의 차이가 허용오차 이상 차이가 나는 경우는 βHBA의 경우 1개, AcAc의 경우 3개로 두 방법 간의 차이가 임상적으로 의미가 있을 정도의 차이가 나지 않는다는 것을 알 수 있었다[11]. AcAc 경우 βHBA보다 상관계수가 더 낮고, 회귀방정식의 기울기가 1에서 더 벗어난 0.695를 가지는 원인으로 T-KB-H 키트의 결과값이 GC-MS법으로 측정된 AcAc와 βHBA를 더한 값보다 상대적으로 낮게 나오기 때문이라고 생각된다. T-KB-H 키트에서 βHBDH를 먼저 넣어준 첫번째 반응에서 AcAc가 βHBA로 모두 변환이 되지 않아 케톤체 농도가 원래의 양보다 적게 측정된 것으로 추정된다. 왜냐하면 AcAc가 βHBA로 변환하는 반응은 열역학적으로는 자발적인 반응이지만 AcAc와 βHBA가 같이 존재하고 있을 때 모든 케톤체가 βHBA로만 존재하게 하는 원동력(driving force)을 명확하게 설명하기는 어렵기 때문이다.

참고범위는 보고문헌과 검사방법마다 차이를 보이고 있지만, 공복상태의 일반인의 βHBA 농도를 20-270 μmol/L로 제시하는 자료도 있고[12], 여러 연구에서 정상 혈청 βHBA 농도는 500 μmol/L 미만으로 받아 들여지고 있다. 케톤혈증(hyperketonemia)은 1,000 μmol/L 이상, 케톤산혈증(ketoacidosis)은 3,000 μmol/L 이상으로 정의 할 수 있다고 한다[13]. 본 연구에서는 성인의 경우 βHBA의 정상치로 16.0-437.2 μmol/L로 설정하여 외국의 다른 참고범위와는 큰 차이를 보이지 않았다.

본 연구에서 소아와 성인의 βHBA의 참고범위는 각각 6.4-234.0 μmol/L과 16.0-437.2 μmol/L로 성인에서 참고치의 범위가 더 넓고, 높았다. 소아와 성인 간의 케톤체 농도의 차이에 대한 문헌은 거의 없었지만, Sheikh-Ali 등[10]은 DKA 진단 기준으로 소아에서는 βHBA 농도가 3,000 μmol/L, 성인에서는 3,800 μmol/L 이용 하는 것으로 보아 성인이 소아에 비해 케톤체 농도가 상대적으로 더 높은 것을 알 수 있었고, 본 연구에서도 유사한 결과를 보였다.

DKA를 진단하고 치료 효과를 모니터링하는데 있어 혈중 βHBA가 가장 중요한 지표로 알려짐에 따라 이를 정확히 측정할 수 있는 진단시약의 필요성이 증가하고 있다. 이러한 시점에 T-KB-H와 3-HB 키트는 범용 자동화분석기를 이용하여 총케톤체(AcAc+

βHBA)와 βHBA 농도를 손쉽게, 정밀하게 측정할 수 있어 DKA를 진단 및 모니터링하는데 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

## 요 약

**배경:** 성인에서 케톤산증의 가장 많은 원인은 당뇨병과 알코올의 섭취에 의한 것이다. 이러한 케톤산증을 진단 및 치료 효과의 모니터링을 하는데 혈중 베타-히드록시부틸산(βHBA)의 측정을 권장하고 있다. 본 연구는 총케톤체[아세토아세테이트(AcAc)+βHBA]와 βHBA를 각각 측정할 수 있는 T-KB-H와 3-HB 키트의 유용성을 평가하고자 하였다.

**방법:** 효소법을 이용한 혈중 케톤 정량은 Nittobo 사의 T-KB-H와 3-HB 키트와 Abbott사의 Architect ci16200 기기를 사용하여 측정하였으며, 동시에 가스크로마토그래피-질량분석법(GC-MS)으로 측정하였다. CLSI의 지침에 따라서 정밀도, 직선성, 기존 장비와의 상관성과 소아 및 성인의 참고범위를 설정하였다.

**결과:** 각 키트마다의 측정한 두가지 농도에 대한 모든 정밀도는 4.00% 미만이었다. 직선성은 0-1,000 μmol/L 범위에서 우수하였다 ( $R^2<0.99$ ). GC-MS 결과와 비교하였을 때 AcAc의 경우 상관계수가 0.94, βHBA의 경우 0.96으로 양호한 상관관계를 보였다. 그리고 각각의 키트에서 구한 참고범위는 T-KB-H 키트의 경우 소아는 9.8-270.1 μmol/L, 성인은 18.5-531.8 μmol/L, 3-HB 키트의 경우 소아는 6.4-234.0 μmol/L, 성인은 16.0-437.2 μmol/L이었다.

**결론:** T-KB-H와 3-HB 키트는 정밀도 및 직선성이 우수하였고 기존 방법과의 상관성이 양호하므로, 임상적으로 혈중 케톤체의 농도를 측정하는데 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15: 412-26.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:e61-99.
- Helander A, Beck O, Jones AW. Laboratory testing for recent alcohol consumption: comparison of ethanol, methanol, and 5-hydroxytryptophol. *Clin Chem* 1996;42:618-24.
- Hassan HM and Cooper GA. Determination of β-hydroxybutyrate in blood and urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2009;33:502-7.

5. Marliss EB, Ohman JL Jr, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med* 1970;283:978-80.
6. Foreback CC.  $\beta$ -Hydroxybutyrate and acetoacetate levels. *Am J Clin Pathol* 1997;108:602-4.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline. 2nd ed. EP05-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. EP6-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved Guideline. 2nd ed. EP9-2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.
10. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, et al. Can serum  $\beta$ -hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*. 2008;31:643-7.
11. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro<sup>®</sup> ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes* 2011;12:649-55.
12. Burtis CA, Ashwood ER, et al. eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5th ed. St.Louis: Saunders/Elsevier, 2012: 1440-1.
13. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med* 1995;18:193-216.