

의료기관용 네트워크 혈당측정기 BAROZEN H의 성능 평가

Performance Evaluation of BAROZEN H, a Networking Blood Glucose Monitoring System for Medical Institutions

이준형 · 차영주

Jun Hyung Lee, M.D., Young Joo Cha, M.D.

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: We evaluated the analytical performance of Barozen H (i-SENS Inc., Korea), a new glucometer equipped with networking function for medical institutions, according to the ISO 15197:2003 and ISO/DIS 15197:2011 guidelines.

Methods: We measured the precision of 10 Barozen H glucometers, in terms of repeatability and intermediate precision, and determined their accuracy relative to that of automatic chemistry analyzer AU5421 (Beckman Coulter, USA). Three other glucometers-Precision PCx (Abbott, USA), Glucocard Sigma (Arkay, Japan), and SureStep Flexx (Johnson & Johnson, USA) were also evaluated, and their accuracies and hematocrit interferences were compared.

Results: The standard deviation and coefficient of variation of Barozen H for repeatability and intermediate precision were 0.11-0.15 mmol/L and 2.3-3.6%, respectively. With respect to accuracy, in accordance with ISO 15197:2003 criteria, Barozen H yielded 98.0% of results within ± 0.83 mmol/L or $\pm 20\%$. Further, per the ISO/DIS 15197:2011 criteria, 95.2% of results were within ± 0.83 mmol/L or $\pm 15\%$; Barozen H was the only glucometer satisfying the more stringent ISO/DIS 15197:2011 criteria. Error grid analysis showed that all results from Barozen H were in zone A, indicating its excellent clinical accuracy. Hematocrit, ranging from 20% to 60% did not cause any significant interference.

Conclusions: Barozen H showed excellent analytical performance, and it was the most clinically accurate glucometer tested. It can be expected to provide reliable results satisfying ISO/DIS 15197:2011 as well as ISO 15197:2003 criteria.

Key Words: Blood glucose, Blood glucose self-monitoring, Diabetes mellitus, Glucose oxidase, Hematocrit, Point-of-care systems

서론

당뇨병(diabetes mellitus)의 치료에 있어 엄격한 혈당 관리가 제1형과 제2형 당뇨병 모두에서 미세혈관 합병증의 위험을 줄인다는 것이 입증되었고[1, 2], 엄격한 혈당관리를 위해서는 혈당측정기(glucometer)를 이용한 지속적인 모니터링이 필수적이다. 비록 혈당측정기를 통해 얻은 결과로 당뇨병을 진단하는 것은 권장되지

않지만[3], 입원한 당뇨 환자의 주기적 혈당 모니터링과 저혈당 및 고혈당으로 인한 응급상황에서 신속한 진단을 위한 현장검사(point of care testing, POCT) 장비로써 혈당측정기의 사용은 매우 유용하다.

혈당측정기 Barozen H (i-SENS Inc., Seoul, Korea)는 포도당산화효소(glucose oxidase)와 바이오센서 전극(biosensor electrode)을 이용하여 모세전혈(capillary whole blood)의 혈당값을 측정하여 혈장등가값(plasma equivalent value)으로 결과를 보고하며[4], 0.5 μ L의 적은 검체량으로 5초 만에 검사를 수행할 수 있다. 또한 의료기관의 전산망과 통신이 가능한 네트워크 기능을 장착하여, 4,000건의 혈당 측정결과와 2,000건의 정도관리 데이터를 내부 메모리에 저장하였다가, universal serial bus (USB)로 전산망에 연결되면 자동으로 결과를 전송할 수 있다. 이와 같이 자동화된 네트워크 기능을 사용하여, 의료기관은 혈당 검사의 소요시간(turn-around time)과 사무적 오류(clerical error)를 획기적으로 줄일 수 있다[5].

본 연구에서는 ISO 15197:2003[6]과 ISO/DIS 15197:2011[7] 가이드

Corresponding author: Young Joo Cha

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-2720, Fax: +82-2-6298-8630, E-mail: chayoung@cau.ac.kr

Received: September 12, 2014

Revision received: October 27, 2014

Accepted: October 27, 2014

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

© 2015, 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.

라인을 따라 Barozen H의 정밀도(precision)와 정확도(accuracy)를 포함한 제반 성능을 평가하고, 정확도 및 적혈구용적률(hematocrit)에 의한 간섭 영향을 다른 3종의 혈당측정기와 비교하였다.

재료 및 방법

1. 대상 장비 및 검체

혈당측정기 Barozen H의 정밀도와 정확도, 적혈구용적률에 의한 간섭 영향을 평가하였다. ISO 15197 가이드라인에 따라 정밀도는 반복성(repeatability)과 중간정밀도(intermediate precision)의 두 가지 방법으로 평가하였다.

정확도와 적혈구용적률에 의한 간섭 영향은 현재 국내에서 시판 중인 3종의 외산 혈당측정기와 비교하였다. 비교평가를 위해 사용한 외산 혈당측정기는 Precision PCx (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA), Glucocard Sigma (Arkray, Kyoto, Japan), SureStep Flexx (Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA)였다.

반복성 및 정확도 평가에는 환자 검체를 이용하였다. 즉, 2012년 7월 3일부터 9월 17일까지 중앙대학교병원에 내원한 외래 또는 입원 환자 중 당뇨의 모니터링이나 당뇨병 의증으로 혈당검사가 의뢰되고 본 연구에 서면동의한 120명을 대상으로 모세혈과 정맥혈을 각각 채혈하였다. 본 연구는 중앙대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다.

환자군에는 남자 54명, 여자 66명이 포함되었고, 28-79세(평균 60세, 표준편차 11세)의 연령분포를 보였다. 이 중 명시적으로 당뇨병을 진단받은 사람은 100명(1형 당뇨 1명, 2형 당뇨 98명, 임신성 당뇨 1명)이었다. 채혈 전 공복시간은 2-17시간(평균 6.4시간, 표준편차 1.3시간)으로 다양하였다.

중간정밀도 평가에는 제조사에서 제공한 정도관리물질을 사용하였고 적혈구용적률에 의한 간섭 영향 평가에는 정맥혈을 이용하였다.

2. 평가 방법

모든 측정은 ISO 15197 가이드라인에 따라 기온 $23 \pm 5^\circ\text{C}$ 이내에 이루어졌고, 측정을 마칠 때까지 측정 시작 시 온도의 $\pm 2^\circ\text{C}$ 범위를 유지하였다. 실험에 사용한 모든 스트립은 단일 로트 제품이었으며, 평가 대상 혈당측정기들의 정도관리와 스트립 보관은 각 제조사의 권고에 따라 수행하였다.

1) 정밀도 평가

반복성 평가를 위한 검체는 ISO 15197 가이드라인에 따라 환자에게서 채취한 정맥혈을 사용하여 1.7-2.8, 2.9-6.1, 6.2-8.3, 8.4-13.9, 14.0-22.2 mmol/L (각각 30-50, 51-110, 111-150, 151-250, 251-400

mg/dL)의 5가지 농도 검체를 준비하였다.

ISO 15197 가이드라인에 따라, 저혈당의 검체를 만들기 위해서 일정시간 실온에서 해당과정(glycolysis)을 거치고, 고혈당의 검체를 만들기 위해서는 5% 포도당 생리식염수를 일정량 첨가하였다. 준비된 5가지 농도 검체를 10대의 Barozen H로 각 농도별로 10회씩 반복 측정하여 총 500회의 측정을 시행하였으며, 모든 측정은 24시간 이내에 완료하였다.

중간정밀도 평가는 제조사에서 제공한 3가지 농도 범위의 정도관리물질을 이용하여 10대의 Barozen H로 하루에 각 농도별 1회씩, 10일간 반복 측정하여 총 300회의 측정을 시행하였다. 정도관리물질의 농도 범위는 1.7-2.8, 5.3-8.0, 15.5-23.3 mmol/L (각각 30-50, 96-144, 280-420 mg/dL)의 3가지 농도였다.

2) 정확도 평가

ISO 15197:2003 및 ISO/DIS 15197:2011에 따라 총 120명 환자의 모세혈을 4종의 혈당측정기로 측정하였다. 혈당측정기의 측정치와 비교할 참고치(reference value)는 모세혈과 함께 채취한 정맥혈에 대한 자동화학검사기 AU5421 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)의 측정치를 이용하였는데, 이는 혈당측정의 참고법인 hexokinase법으로 혈장의 혈당을 측정하는 기기이다.

AU5421에서 측정한 참고치를 기준으로 검체는 다음의 7개 구간에 분포하였으며 2.77 mmol/L (50 mg/dL) 이하가 4.0% (5/125), 2.77-4.44 mmol/L (51-80 mg/dL) 구간이 12.8% (16/125), 4.44-6.66 mmol/L (81-120 mg/dL) 구간이 24.8% (31/125), 6.66-11.10 mmol/L (121-200 mg/dL) 구간이 30.4% (38/125), 11.10-16.65 mmol/L (201-300 mg/dL) 구간이 16.0% (20/125), 16.65-22.20 mmol/L (301-400 mg/dL) 구간이 8.0% (10/125), 그리고 22.20 mmol/L (400 mg/dL) 초과 구간이 4.0% (5/125)였다. 이 중 생리적 농도 범위를 크게 벗어나는 첫번째 구간(2.77 mmol/L 이하)의 다섯 개 검체와 7번째 구간(22.20 mmol/L 초과)의 두 검체는 ISO 15197에서 허용하는 방법대로, 혈당치를 조절한 정맥혈로 모세혈을 대체하여 평가하였다. 또한 4종 혈당측정기의 공통 측정가능범위(20-500 mg/dL) 및 공통 적혈구용적률 허용범위(25-60%)를 넘어서는 2명의 환자 검체는 평가에서 제외하였다.

모세혈의 혈당측정에는 4개 기종별 각 2대씩, 총 8대의 혈당측정기를 사용하였으며, 매 환자마다 혈당측정기의 측정순서를 순환하여 측정 순서에 의한 영향을 최소화하였다. 이러한 방식으로 모세혈 검체 118개와 당 농도를 조절한 정맥혈 검체 7개를 포함하여 총 125개 검체를 혈당측정기로 측정하였고, 혈당측정기 기종별로 각각 250건의 측정 결과를 얻었다.

혈당 참고치는 헤파린 채혈관에 채취한 정맥혈을 $2,000 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈장을 AU5421로 2회 반복 측정한 후

그 평균을 참고치로 정하였다.

각 혈당측정기의 측정치를 혈당 참고치와 비교하여 참고치와의 차이, 참고치와의 %차이를 구하였다. 또한 ISO/DIS 15197:2011에 제시된 방법대로 혈당측정기의 측정치와 참고치를 비교하여 임상적 정확도를 평가하는 error grid 분석을 실시하였고, consensus error grid의 A, B, C, D, E 5개 영역에 표시하였다[8].

3. 적혈구용적률에 의한 간섭 영향 평가

ISO/DIS 15197:2011에 따라 4종의 혈당측정기에 대해 적혈구용적률에 의한 영향을 평가하였다. 환자에게서 얻은 정맥혈을 원심 분리 후 혈장을 추가하거나 제거하는 방법으로 5개 구간의 적혈구용적률($20 \pm 1\%$, $30 \pm 1\%$, $40 \pm 1\%$, $50 \pm 1\%$, $60 \pm 1\%$)을 갖도록 하고, 해당 및 당 첨가 과정을 통해 각각 3개 구간의 당 농도(1.7-2.8, 5.3-8.0, 15.5-23.3 mmol/L)를 갖도록 해서 총 15종의 검체를 준비하였다. 각 검체에 대해 혈당측정기 기종별로 10회 반복측정하고 참고치와의 차이를 평가하였다. 또한, 각 검체의 적혈구용적률은 자동혈구측정기인 Sysmex XE-2100 (TOA medical electronics, Kobe, Japan)으로 측정하였다.

3. 통계 분석

일반 통계분석에는 Microsoft Excel 2010 (Microsoft, NY, USA) 소프트웨어를, consensus error grid 분석에는 EP Evaluator Release 10 (Data Innovations, South Burlington, VT, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 정밀도

반복성과 중간정밀도 평가 결과 각 농도에서의 평균, 표준편차,

변이계수를 Table 1에 정리하였다. 환자의 정맥혈 검체로 시행된 반복성 평가 결과 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 미만의 저농도(농도 1, 2)에서 표준편차는 각각 0.11, 0.15 mmol/L (각각 2.0, 2.7 mg/dL)이었고, 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 이상의 고농도(농도 3, 4, 5)에서 변이계수는 각각 3.0%, 3.6%, 2.5%였다.

중간정밀도 평가 결과 변이계수는 5.55 mmol/L 미만의 저농도(농도 1)에서 표준편차는 0.11 mmol/L (1.9 mg/dL)였고, 5.55 mmol/L 이상의 고농도(농도 2, 3)에서 변이계수는 각각 3.5%, 2.3%였다.

정밀도 평가 결과 저농도 구간에서는 표준편차 0.28 mmol/L (5 mg/dL) 미만, 고농도 구간에서는 변이계수 5% 미만의 정밀도를 보였다.

2. 정확도

정확도 평가는 ISO 15197:2003과 ISO/DIS 15197:2011의 허용 기준이 달라 두 가이드라인에서 요구하는 각각의 방법으로 결과를 평가하였다.

우선 ISO 15197:2003에 따르면, 혈당측정기 기준 당 농도 4.2 mmol/L (75 mg/dL) 미만인 검체들에서 참고치 대비 오차가 ± 0.83 mmol/L (± 15 mg/dL) 이내인 결과는 Barozen H, Precision PCx, Glucocard Sigma 세 기종에서는 모두 100%를, SureStep Flexx에서는 97.0%로 모든 혈당측정기가 95% 이상을 만족하였다(Table 2). 당 농도 4.2 mmol/L (75 mg/dL) 이상인 검체들에서는 참고치 대비 오차가 $\pm 20\%$ 이내인 결과는 Barozen H, Precision PCx와 SureStep Flexx에서는 각각 97.7%, 98.2%, 98.6%의 순으로 95% 이상을 만족한 반면 Glucocard Sigma에서는 94.2%였다. 전체 농도구간에 대해서는 Precision PCx와 SureStep Flexx에서는 전체 결과의 98.4%가 허용오차(± 0.83 mmol/L 또는 20%) 이내에 분포하는 가

Table 1. Precision of Barozen H

	Repeatability					Intermediate precision		
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 1	Level 2	Level 3
Mean (mmol/L)	1.87	4.08	6.79	11.02	20.47	2.38	7.19	18.58
SD (mmol/L)	0.11	0.15	0.21	0.39	0.52	0.11	0.26	0.43
CV (%)	5.9	3.7	3.0	3.6	2.5	4.4	3.5	2.3

Table 2. System accuracy according to ISO 15197:2003

Glucometers	<4.2 mmol/L			≥ 4.2 mmol/L				Total
	Within ± 0.28 mmol/L	Within ± 0.56 mmol/L	Within ± 0.83 mmol/L	Within ± 5%	Within ± 10%	Within ± 15%	Within ± 20%	
Barozen H	25/30* (83.3%) [†]	29/30 (96.7%)	30/30 (100%)	133/220 (60.5%)	189/220 (85.9%)	207/220 (94.1%)	215/220 (97.7%)	245/250 (98.0%)
Precision PCx	25/32 (78.1%)	32/32 (100%)	32/32 (100%)	95/218 (43.6%)	164/218 (75.2%)	203/218 (93.1%)	214/218 (98.2%)	246/250 (98.4%)
Glucocard Sigma	20/27 (74.1%)	27/27 (100%)	27/27 (100%)	103/223 (46.2%)	167/223 (74.9%)	201/223 (90.1%)	210/223 (94.2%)	237/250 (94.8%)
SureStep Flexx	16/33 (48.5%)	25/33 (75.8%)	32/33 (97.0%)	113/217 (52.1%)	171/217 (78.8%)	198/217 (91.2%)	214/217 (98.6%)	246/250 (98.4%)

*Number and [†]percentage of acceptable results among all results in each interval.

장 우수한 결과를 보였고, Barozen H에서는 98.0%로 이와 유사한 결과를 보였으나 Glucocard Sigma는 94.8%로 허용기준 95%를 만족하지 못하였다.

ISO/DIS 15197:2011의 강화된 정확도 허용기준을 적용해보면, 기준장비의 참고치가 5.55 mmol/L (100mg/dL) 미만인 검체들에서 참고치와의 오차가 ± 0.83 mmol/L (15 mg/dL) 이내인 경우는 Precision PCx가 96.7%로 우수하였다(Table 3). 당 농도 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 이상인 검체들에서는 참고치와의 오차가 $\pm 15\%$ 이내

이어야 하는데, Barozen H는 95.8%의 결과가 이 기준을 만족하여 평가장비 중 가장 우수하였다. 전체 농도 구간을 종합하였을 때 Barozen H는 측정결과와 ISO/DIS 15197:2011 허용오차 (± 0.83 mmol/L 또는 15%) 이내에 분포하여 유일하게 허용기준 95%를 만족하였고, 다른 3종의 혈당측정기 Precision PCx, Glucocard Sigma, SureStep Flexx에서는 순서대로 각각 94.4%, 92.0%, 92.4%의 측정결과가 허용오차 이내에 분포하여 95% 허용기준을 만족하지 못하였다. 각 혈당측정기의 편차 도표(difference plot)는

Table 3. System accuracy according to ISO/DIS 15197:2011

Glucometers	< 5.55 mmol/L			≥ 5.55 mmol/L			Total
	Within ± 0.28 mmol/L	Within ± 0.56 mmol/L	Within ± 0.83 mmol/L	Within $\pm 5\%$	Within $\pm 10\%$	Within $\pm 15\%$	
Barozen H	45/60* (75.0%) [†]	54/60 (90.0%)	56/60 (93.3%)	117/190 (61.6%)	164/190 (86.3%)	182/190 (95.8%)	238/250 (95.2%)
Precision PCx	37/60 (61.7%)	53/60 (88.3%)	58/60 (96.7%)	87/190 (45.8%)	145/190 (76.3%)	178/190 (93.7%)	236/250 (94.4%)
Glucocard Sigma	37/60 (61.7%)	51/60 (85.0%)	56/60 (93.3%)	89/190 (46.8%)	145/190 (76.3%)	174/190 (91.6%)	230/250 (92.0%)
SureStep Flexx	31/60 (51.7%)	46/60 (76.7%)	54/60 (90.0%)	98/190 (51.6%)	152/190 (80.0%)	177/190 (93.2%)	231/250 (92.4%)

*Number and [†]percentage of acceptable results among all results in each interval.

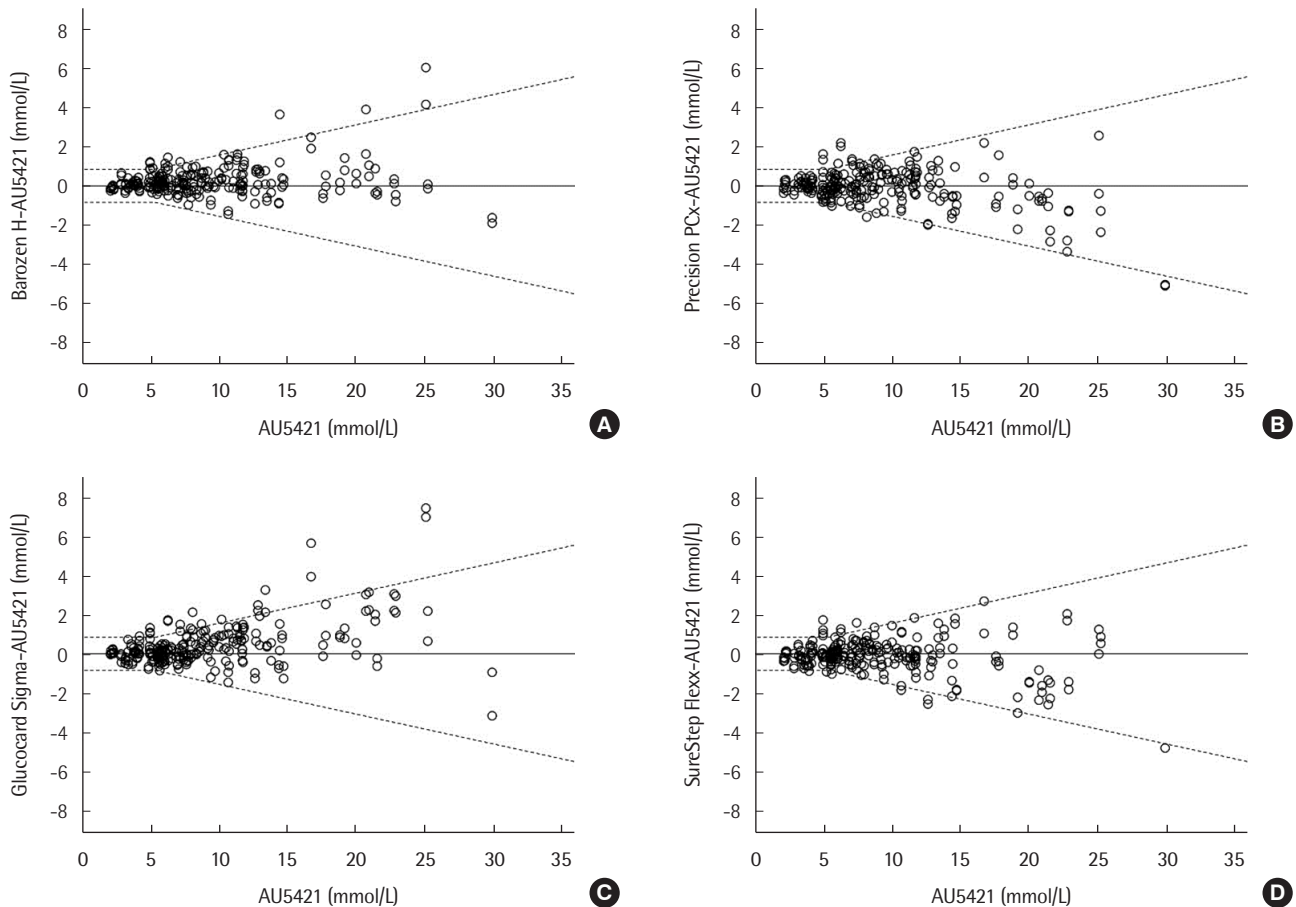


Fig. 1. Difference plots of Barozen H and 3 other glucometers. (A) Barozen H, (B) Precision PCx, (C) Glucocard Sigma, (D) SureStep Flexx. The X-axis represents the mean value of the duplicates from the AU5421 chemistry analyzer. The Y-axis shows the difference between the result of each glucometer and that of AU5421. The dotted lines represent the acceptance criteria of ISO/DIS 15197:2011 (± 0.83 mmol/L and $\pm 15\%$).

Fig. 1과 같았다.

Error grid 분석에서 consensus error grid를 이용한 분석결과 Barozen H는 분석대상의 모든 측정치가 A 영역에 속하는 가장 우수한 결과를 보여주었다(Fig. 2). 다른 기종의 경우는 A 영역에 속하는 측정치가 Precision PCx 98%, Glucocard Sigma 99%, SureStep Flexx 99%로서, Precision PCx의 경우 추가로 B 영역을 포함해야 '99% 이상의 측정치가 A 또는 B 영역에 포함되어야 한다'는 허용기준을 만족할 수 있었다.

3. 적혈구용적률에 의한 간섭 영향 평가

ISO/DIS 15197:2011에 따르면 적혈구용적률에 의한 오차는 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 미만의 당 농도에서는 ± 0.56 mmol/L (± 10 mg/dL) 미만으로, 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 이상의 당 농도에서는 $\pm 10\%$ 미만으로 규정되어 있다. Barozen H에서 관찰된 최대 음의 오차는 적혈구용적률 30%인 저농도 검체(1.7-2.8 mmol/L)에서는

-0.28 mmol/L (-5.1 mg/dL)였고, 최대 양의 오차는 적혈구용적률 60%인 중간농도 검체(5.3-8.0 mmol/L)에서 6.3%였다(Fig. 3). 따라서, Barozen H의 경우 적혈구용적률 20-60%의 전 구간에서 오차는 모두 허용범위 이내로서 검체의 적혈구용적률에 따른 영향이 크지 않았으나, 타사의 혈당측정기들은 적혈구용적률 및 당 농도에 따라 허용범위를 넘어서는 다양한 오차를 보였다.

고 찰

혈당측정기의 성능을 평가하는 데 있어 다양한 기준이 여러 표준화 기구들에 의해 제시되어 왔으나[4], 2003년에 International Organization for Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212에서 발표한 "당뇨병 관리를 위한 자가 시험용 혈당측정기의 요건(In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes

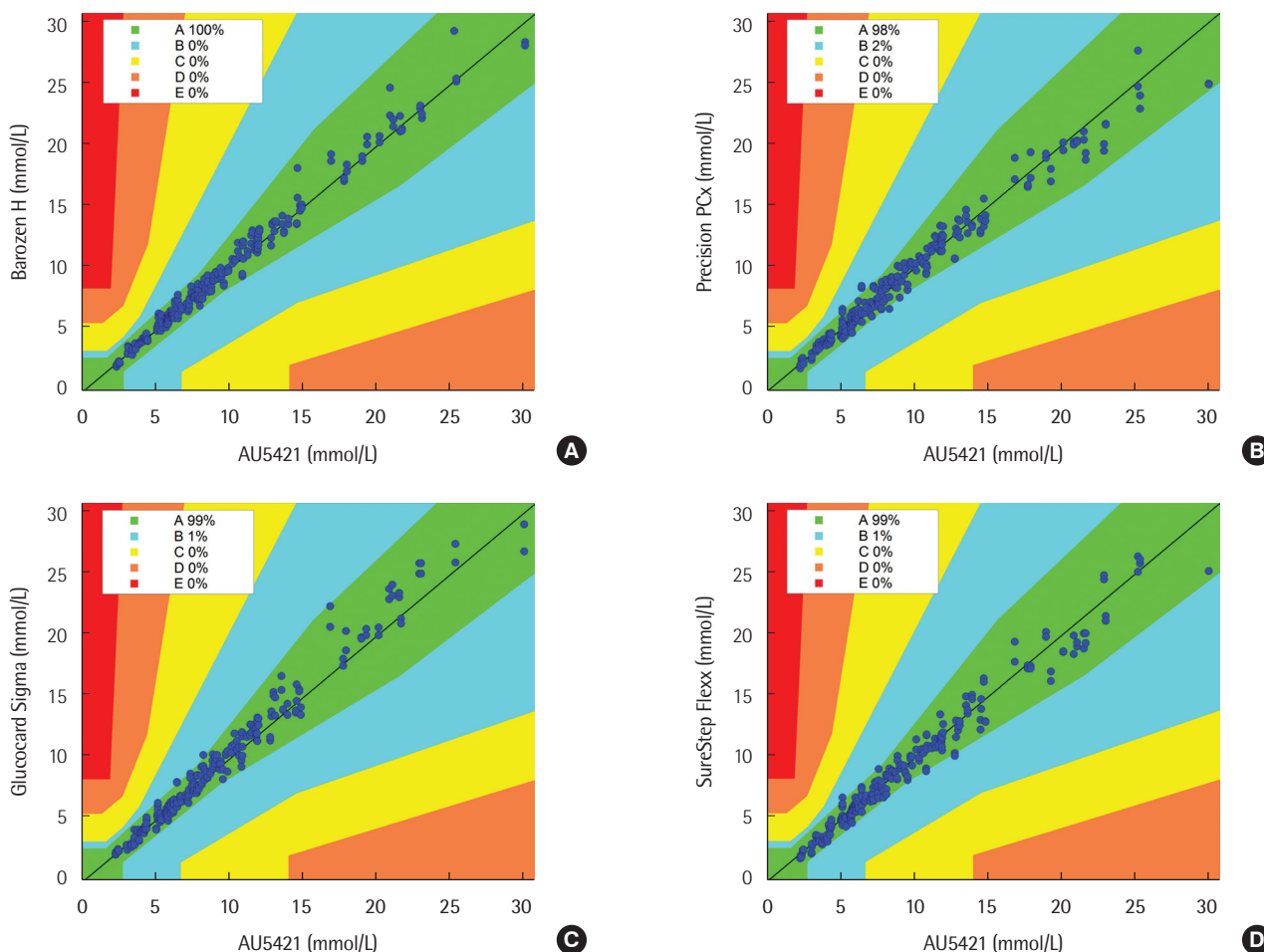


Fig. 2. Consensus error grids for Barozen H and 3 other glucometers. (A) Barozen H, (B) Precision PCx, (C) Glucocard Sigma, (D) SureStep Flexx. The X-axis represents the mean value of the duplicates from the AU5421 chemistry analyzer. The Y-axis shows the results of each glucometer. The percentage values in the box represent the proportion of results belonging to each zone.

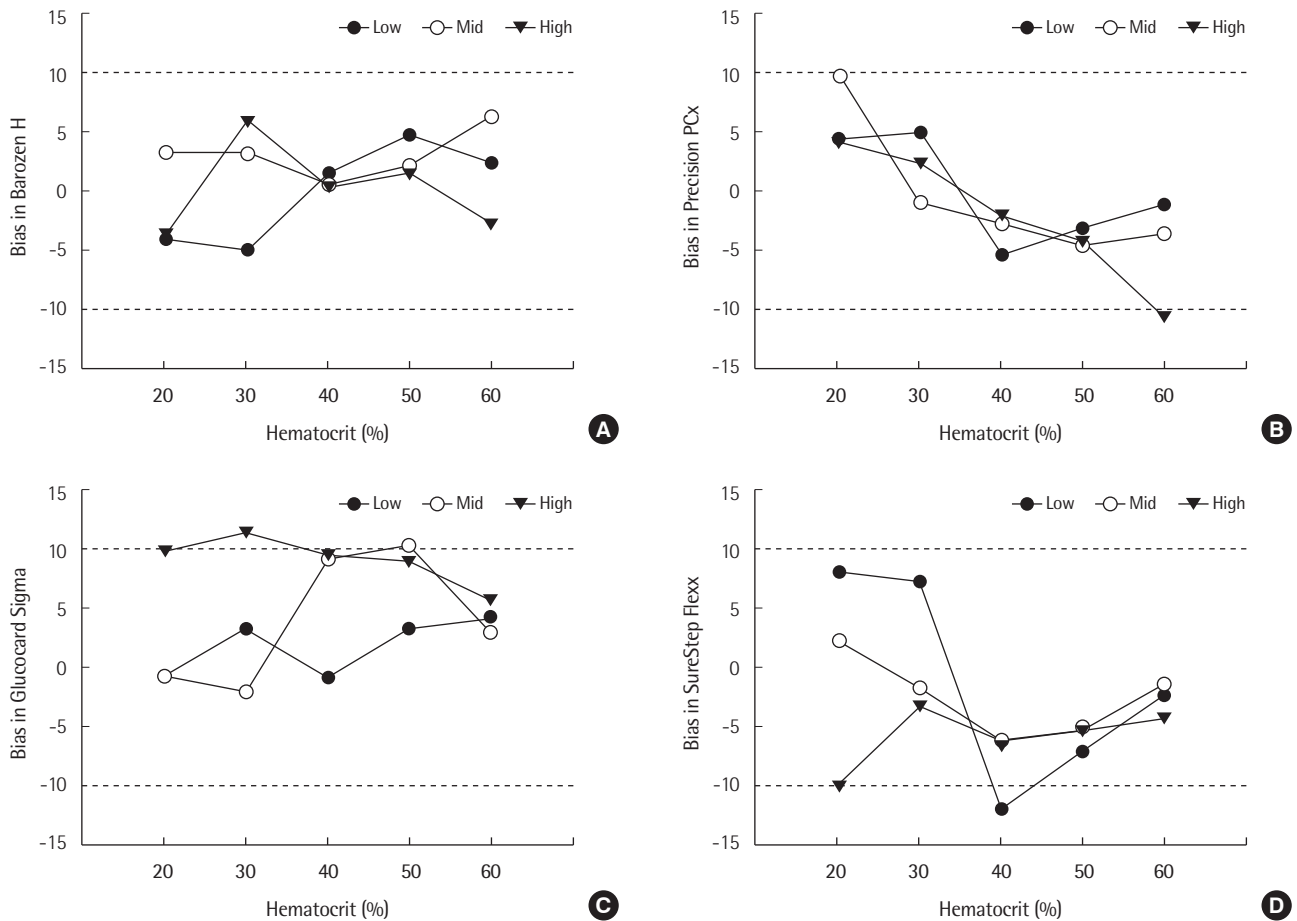


Fig. 3. Interference of the hematocrit in 4 glucometers. (A) Barozen H, (B) Precision PCx, (C) Glucocard Sigma, (D) SureStep Flexx. The X-axis shows the hematocrit (%) for each sample. The Y-axis shows the bias between each glucometer and the AU5421 chemistry analyzer as a reference measurement procedure. Each bias was presented in difference (mg/dL) at low glucose concentration (30–50 mg/dL, 1.7–2.8 mmol/L) and %difference (%) at mid (96–144 mg/dL, 5.3–8.0 mmol/L) and high (280–420 mg/dL, 15.5–23.3 mmol/L) glucose concentration.

mellitus: ISO 15197”이 표준으로 받아들여져 왔다[6, 9]. 국내에서는 2007년 11월 식품의약품안전처(Korea Food & Drug Administration, KFDA)에서 ISO 15197:2003에 기반한 “혈당측정기 성능평가 가이드라인”을 발표하였다. 그러나 최근에는 혈당측정기의 성능이 향상됨에 따라 더욱 정밀하고 정확한 결과를 얻을 수 있게 되었고 이에 따라 혈당측정기의 평가 기준도 강화되는 추세이다. 그 대표적인 예로 미국임상생화학학회(The National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)에서는 자가혈당측정기의 정확도 평가 허용기준에 있어 ‘혈당치 5.55 mmol/L (100 mg/dL) 미만에서 ± 0.83 mmol/L (± 15 mg/dL) 이내, 5.55 mmol/L 이상에서 $\pm 15\%$ 이내’로 이전보다 강화된 진단검사 가이드라인(Laboratory Medicine Practice Guidelines, LMPG)을 발표했고[10], ISO에서도 2011년 이와 동일하게 성능평가의 기준을 강화한 ISO 15197의 개정초안(Draft International Standard, ISO/DIS 15197:2011)을 발표하였다[7]. 2013년 5월에는 새로운 ISO 15197:2013이 공식적으로 승인되고 출판되었

는데[11], 이 새로운 ISO 15197:2013 가이드라인은 ISO/DIS 15197:2011 개정초안의 분석적 수행능 평가(analytical performance evaluation) 항목과 허용기준을 그대로 채택하고 있다.

정밀도 평가에서 Barozen H는 저농도 구간의 표준편차 및 고농도 구간의 변이계수가 각각 0.28 mmol/L (5 mg/dL), 5% 미만으로 나타났고, 이 결과는 ISO 15197:2003을 따른 이전의 다른 연구[12]와 비교해 볼 때 모든 농도 구간에서 더 우수하였다.

정확도 평가에 사용된 검체의 혈당 농도에 따른 구간 배정은 ISO 15197:2003과 ISO/DIS 15197:2011의 분류 기준이 서로 다른데, ISO 15197:2003은 혈당측정기의 측정치를, ISO/DIS 15197:2011은 기준장비에서 측정된 참고치를 기준으로 구간을 배정하도록 하고 있다. 본 연구에서는 여러 혈당측정기 간의 비교평가를 위해 ISO/DIS 15197:2011에 따라 기준장비의 참고치를 바탕으로 검체의 농도구간을 분류하였다.

정확도 평가에 있어 ISO 15197:2003을 따른 이전의 다른 연구

[12]가 있었으나, 혈당측정기의 검체로 모세혈이 아닌 정맥혈을 사용한 점, 2대의 혈당측정기의 측정치를 각각 평가하지 않고 그 평균을 구해 평가한 점 등에서 본 연구와는 차이가 있다. 본 연구에서는 ISO 15197:2011 가이드라인에서 명시된 대로 환자에게서 바로 채취한 신선 모세혈을 검사에 이용하였고 각 혈당측정기 기종마다 2대씩 측정하되 그 평균이 아닌 각각의 측정치를 평가에 적용하였다. 정확도 평가에서 Barozen H는 다른 장비들과 동일한 수준으로 ISO 15197:2003 허용기준을 만족하였으며 강화된 ISO/DIS 15197:2011을 적용할 경우 유일하게 허용기준을 만족하였다.

혈당측정에 있어 error grid 분석기법은 1980년대 중반 Clarke 등에 의해 처음 도입되었고 2000년 들어 Parkes 등[8]에 의해 개선된 consensus error grid가 제안되었다. 혈당측정기의 평가에 error grid 분석이 필요한 이유는 회귀분석의 상관계수나 오차의 절대값 또는 백분율로 성능을 판단하는 기존의 방법이 다양한 농도에서의 측정 오차를 동일한 기준으로 분석하고 있어서, 혈당 농도에 따른 검사결과의 임상적 중요도를 반영하지 못하기 때문이다. Consensus error grid의 5개 오류 영역(zone A, B, C, D, E)은 실제로 당뇨병환자를 진료하고 있는 100명의 내분비내과 의사에 의해 각 영역별 오류의 중요도가 평가되었다. Error grid 분석은 측정 오차가 지니는 임상적 중요도를 환자 진료에 미치는 영향을 고려하여 평가하였으므로, 혈당측정기의 정확도 허용범위를 벗어나는 이상결과(outlier)의 의미를 평가하는데 많은 도움이 된다. 따라서, ISO/DIS 15197:2011부터는 consensus error grid 분석을 요구하고 있으며 측정결과 99% 이상이 A 또는 B 영역에 들어와야 한다고 명시하고 있다. 단, consensus error grid의 분석범위는 당 농도 0-30.53 mmol/L (0-550 mg/dL) 이내로 한정되어 있어, 본 연구에서도 이 범위를 벗어나는 2개의 측정결과는 error grid 분석에서 제외하였다. Consensus error grid 분석 결과 Barozen H는 4종의 혈당측정기 중 유일하게 모든 측정결과가 A 영역에 속하였다. 특히 Barozen H의 경우 정확도 허용범위를 벗어난 이상결과들이 모두 A 영역에 해당하므로, 이들 이상결과에 의해 임상진료방향이 변경될 위험이 없어서, 임상적으로 가장 정확한 결과를 보고했다고 판단된다.

여러 연구에서 적혈구용적률이 혈당측정기의 측정결과에 미치는 영향을 보고하였고[13, 14], 그 영향으로 ISO/DIS 15197:2011부터는 적혈구용적률에 대한 평가가 추가되었다. 본 연구에서도 다양한 당 농도 구간과 적혈구용적률에서 측정결과에 미치는 영향을 평가하였고 Barozen H의 경우 그 영향이 허용기준 이내임을 확인하였다.

본 연구의 한계는 ISO/DIS 15197:2011부터 도입된 3개 이상의 스트립 로트에 대한 검증을 시행하지 못하고 1개의 스트립 로트만을 평가한 점을 들 수 있는데, 이는 4종류의 혈당측정기를 비교 평가한 관계로 말초혈 측정횟수에 현실적인 제한이 있었기 때문이다.

결론적으로 혈당측정기 Barozen H는 ISO 15197:2003과 ISO/DIS 15197:2011의 정확도 기준을 모두 충족하는 우수한 성능을 보였다. 새로운 ISO 15197:2013 가이드라인이 ISO/DIS 15197:2011의 성능 요구사항을 그대로 채택했음을 고려할 때 Barozen H는 기존의 ISO 15197:2003뿐만 아니라 새로운 ISO 15197:2013의 기준을 충족하는 신뢰할 만한 결과를 제공할 것으로 기대된다.

요 약

배경: 의료기관용 네트워크 기능을 탑재한 혈당측정기 Barozen H (i-SENS Inc., Korea)의 분석적 성능을 ISO 15197:2003 및 ISO/DIS 15197:2011 가이드라인에 따라 평가하였다.

방법: 10대의 Barozen H의 정밀도를 반복성 및 중간정밀도로 평가하고, 자동화화학분석기 AU5421 (Beckman Coulter, USA)을 기준으로 정확도를 평가하였다. 정확도, 적혈구용적률에 의한 간섭 영향을 3종의 외산 혈당측정기 Precision PCx (Abbott Diabetes Care, USA), Glucocard Sigma (Arkray, Japan), SureStep Flexx (Johnson & Johnson, USA)와 비교평가 하였다.

결과: Barozen H의 반복성 및 중간정밀도 평가 결과, 표준편차는 0.11-0.15 mmol/L, 변이계수는 2.3-3.6%였다. 정확도에 있어서 ISO 15197:2003에 따라 평가했을 때, 전체 결과의 98.0%가 ± 0.83 mmol/L 및 $\pm 20\%$ 이내의 오차를 보여 허용기준을 만족했다. ISO/DIS 15197:2011에 따라 평가할 경우, 전체 결과의 95.2%가 ± 0.83 mmol/L 및 $\pm 15\%$ 이내의 오차를 보여 평가대상 장비 중 유일하게, 강화된 ISO/DIS 15197:2011 허용기준을 만족하였다. Error grid 분석결과 모든 결과가 A 영역에 속하는 매우 우수한 임상적 정확도를 보였다. 적혈구용적률 20-60% 범위에서, 적혈구용적률에 의한 의미있는 간섭현상은 관찰되지 않았다.

결론: Barozen H는 우수한 혈당분석 성능을 보였고 비교 평가한 혈당측정기 중 임상적으로 가장 정확한 결과를 보여주었다. Barozen H는 기존의 ISO 15197:2003뿐만 아니라 ISO/DIS 15197:2011 기준을 만족하는 신뢰할 만한 결과를 제공할 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A100054).

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 해당 회사와 이해관계가 없음.

REFERENCES

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
3. 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.
4. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
5. Park AJ, Kim HR, Lee MK. [Networking experience of point-of-care test glucometer]. *Korean J Lab Med* 2006;26:294-8.
6. The International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. International Standard ISO 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2003.
7. The International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. Draft International Standard ISO/DIS 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2011.
8. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000;23:1143-8.
9. Tonyushkina K and Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:971-80.
10. 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. *Clin Chem* 2011;57:e1-e47.
11. The International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems -- Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. International Standard ISO 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2013.
12. An D, Chung HJ, Lee HW, Lee W, Chun S, Min WK. [Analytical performance evaluation of glucose monitoring system following ISO15197]. *Korean J Lab Med* 2009;29:423-9.
13. Hussain K and Sharief N. The inaccuracy of venous and capillary blood glucose measurement using reagent strips in the newborn period and the effect of haematocrit. *Early Hum Dev* 2000;57:111-21.
14. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1135-40.