



Pyridoxal-5'-Phosphate 시약이 아미노전이효소 측정에 미치는 영향

Effects of Pyridoxal-5'-Phosphate on Aminotransferase Activity Assay

이지수^{1,2} · 이경훈^{1,3} · 김성민³ · 최문석^{1,2} · 전선희³ · 송운홍⁴ · 송상훈^{1,2} · 박경운^{1,3} · 송정한^{1,3}

Jee-Soo Lee, M.D.^{1,2}, Kyunghoon Lee, M.D.^{1,3}, Sung Min Kim, M.T.³, Moon Suk Choi, M.D.^{1,2}, Sun Hee Jun, M.T.³, Woon Heung Song, Ph.D.⁴, Sang Hoon Song, M.D.^{1,2}, Kyoung Un Park, M.D.^{1,3}, Junghan Song, M.D.^{1,3}

서울대학교 의과대학 검사의학교실¹, 서울대학교병원 진단검사의학과², 분당서울대학교병원 진단검사의학과³, 신한대학교 보건과학대학 임상병리학과⁴

Department of Laboratory Medicine¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Biomedical Laboratory Science⁴, Shinhan University, Uijeongbu, Korea

Background: Pyridoxal-5'-phosphate (P5P), a coenzyme of the aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) reactions, is required to measure aminotransferase levels (IFCC method). However, a modified IFCC method that uses a reagent devoid of P5P is commonly used in laboratories in Korea. To determine the differences between the two methods, we compared aminotransferase levels measured by using the IFCC method and modified IFCC method.

Methods: Serum levels of AST and ALT, with and without P5P were measured in 2,318 patients. Based on the allowable limits of performance set by the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), differences between the two methods were analyzed under various conditions.

Results: Higher AST and ALT values were obtained by the IFCC method compared to modified IFCC method, showing significant differences between the two methods (AST, 5.8 ± 14.2 IU/L; ALT, 2.8 ± 6.9 IU/L) ($P < 0.001$). Values exceeding RCPA criteria were more frequently observed in emergency orders (AST, 65.8%; ALT, 14.4%) than in routine orders (AST, 3.2%; ALT, 9.6%), as well as in inpatient wards (AST, 70.4%; ALT, 18.5%) compared to outpatient clinics (AST, 56.6%; ALT, 10.0%). However, the differences between the two methods were not significant among the disease groups, except for the acute myocardial infarction group.

Conclusions: The method using reagents without P5P underestimated aminotransferase activity. The effect of P5P was more significant in patients with acute myocardial infarction, considered as P5P-deficient. In conclusion, the IFCC method with P5P should be applied for measuring AST and ALT serum levels.

Key Words: Liver function tests, Alanine aminotransferases, Aspartate aminotransferases, Pyridoxal phosphate

서론

간세포 손상을 반영하는 지표로, 아스파르테이트아미노전달효소(AST)와 알라닌아미노전달효소(ALT)가 유용하게 사용되고 있

Corresponding author: Kyunghoon Lee

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-7696, Fax: +82-31-787-4015, E-mail: khlee59023@gmail.com

Received: September 13, 2016

Revision received: October 26, 2016

Accepted: October 27, 2016

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

© 2017, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. ALT는 주로 간에만 존재하는 반면, AST는 심장, 근육, 혈구 등에 고루 분포하는데, 두 효소는 모두 반응을 위한 보조효소로 비타민 B6의 활성물질인 pyridoxal-5'-phosphate (P5P)를 필요로 한다. P5P는 아미노전이효소와 결합하여, 기질인 아스파르트산 혹은 알라닌의 반응을 촉매한다[1].

아미노전이효소활성을 측정하는 데 있어서 International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)의 권장사항에 따르면, 0.1 mmol/L의 P5P를 반응물에 첨가 시키는 것이 권고된다[2, 3]. 첨가된 P5P가 아포효소 형태인 아미노전이효소와 결합하여 포화상태에 이르면, 비로소 아미노전이효소가 충분히 활성화되는 것이다[4]. 하지만 임상검사에서 많이 사용하고 있는 AST와 ALT의 검사법들은 환자의 혈청에 P5P의 농도가 충분한 것으로 가정하여 P5P 첨가를 생략하는 modified IFCC 검사법을 사용한다. 대한임상검사정도관리협회 2014년도 보고에 따르면, 국내

1,355기관 중 오직 16기관만이 P5P를 첨가해주는 검사방법을 사용하고 있었다[5].

체내에 존재하는 P5P의 농도는 검사 대상자의 전반적인 영양상태 혹은 기저질환의 유무에 영향을 받는데, 특히 전신염증 혹은 관상동맥질환 환자들에게서 P5P 체내 결핍이 보고된 바 있다[6-8].

본 연구자들은 아미노전이효소 활성을 측정하는데 있어서 P5P의 첨가 유무가 검사 결과에 영향을 미칠 것이라는 가설을 가지고, 임상검사실에서 시행되는 AST, ALT 항목에 대해 IFCC법과 modified IFCC법을 비교 분석하고 실제 검사실에서 사용하고 있는 기준에서 벗어난 차이를 보이는 빈도를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 6월에서 10월까지 병원 진단검사의학과에 혈청 아미노전이효소 측정이 의뢰된 혈청 검체 중 검사가 완료된, 양이 충분한 총 2,318개의 잔여 검체를 이용하여 분석하였다. 이 중 응급검사로 의뢰된 검체는 총 985개, 정규검사로 의뢰된 검체는 총 1,333개였다.

2. 방법

AST는 아스파라진산염, 2-oxoglutarate와 반응하여 L-글루탐산염, oxalacetate를 생성한다. 그 후, oxalacetate와 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)는 말산탈수소효소 촉매 작용에 의해 각각 L-malate, NAD+로 변환되게 된다. 반면, ALT는 L-알라닌, 2-oxoglutarate와 반응하여 L-글루탐산염, 피루브산염을 생성한다. 피루브산염과 NADH는 젖산탈수소효소 촉매 작용에 의해 각각 L-젖산염, NAD+로 변환되게 된다. 이때 NADH의 감소 정도를 흡광광도법으로 측정함으로써 간접적으로 AST와 ALT의 활성도를 측정하게 된다. 두 효소(ALT, AST)는 모두 P5P를 보조인자로 필요로 하는데, 반응에 P5P를 첨가함으로써 두 효소의 반응을 최대화시켜 측정할 수 있게 된다.

AST 및 ALT 모두 AU5800 chemistry analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) 기기를 이용하여, 제조사에서 제공한 지침서에 따라 측정하였다. AST, ALT 측정은 제조사에서 제공하는 P5P 액체 시약(Cat no. OSR60180, Beckman Coulter Inc.)을 추가로 장착하여 검사를 진행한 IFCC법과 P5P 시약을 추가로 장착하지 않은 modified IFCC법을 모두 사용하여 두 검사법을 동시에, 각각 측정하였다.

3. IFCC법과 modified IFCC법 비교 평가

현재 검사실에서 사용되고 있는 modified IFCC법과 표준검사법으로 알려진 IFCC법과의 비교 평가를 위하여 대응표본 t검정

(paired t-test)을 이용하여 차이를 분석하였다.

Modified IFCC법을 기준으로 하였을 때 IFCC법과의 결과 차이를 RCPA (The Royal College of Pathologists of Australasia)에서 제공하고 있는 오차허용기준 (allowable limits of performance)을 적용하여 비교하였다. AST 검사와 ALT 검사의 RCPA 오차허용기준은 결과값이 40 IU/L 이하일 때 ± 5 IU/L, 40 IU/L 이상일 때 결과값의 $\pm 12\%$ 이다[9]. AST와 ALT 검사 결과값의 구간을 각각 모두 40 IU/L 기준으로 나누어서 두 검사법의 결과 차이가 오차허용기준을 벗어나는 빈도를 확인하였고, Bland-Altman plot을 이용하여 오차허용기준을 벗어난 결과값을 확인하였다.

P5P 첨가 유무에 따른 아미노전이효소 활성도 측정값의 차이에 영향을 주는 요인을 알아보기 위하여, AST와 ALT의 검사 처방의 종류(응급검사, 정규검사), 처방 발행처(병동, 응급실, 외래), 환자의 질환명을 기준으로 구분한 후, 기준마다 구분된 집단 간의 오차허용기준이 벗어난 빈도의 차이를 확인하고자 카이제곱검정 (chi-square test) 혹은 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 시행하였다.

4. 통계분석

대응표본 t검정, Bland-Altman plot, 카이제곱검정, Fisher의 정확한 검정은 SPSS version 22 (IBM Co., Armonk, NY, USA)와 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 사용하였다.

결 과

아미노전이효소 활성도를 IFCC법과 modified IFCC법으로 측정 한 결과값에서 AST의 경우 각각의 방법에 따른 평균은 41.6 IU/L 와 35.7 IU/L이었으며, 표준편차는 62.1 IU/L과 51.3 IU/L이었다. ALT의 경우 평균은 22.4 IU/L과 19.6 IU/L, 표준편차는 35.8 IU/L과 30.6 IU/L이었다. 각각의 검사마다 서로 다른 두 방법에 대한 대응 표본 t검정을 분석한 결과 유의확률이 0.001 미만으로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

AST의 경우 총 691개 검체에서 modified IFCC법을 기준으로 하였을 때 IFCC법의 값이 오차허용기준을 벗어났다. 오차허용기준

Table 1. Aminotransferase levels measured by the two methods

	IFCC	Modified IFCC	Difference* (IU/L)	P-value
AST (IU/L)	41.6 ± 62.1	35.7 ± 51.3	5.8 ± 14.2	<0.001
ALT (IU/L)	22.4 ± 35.8	19.6 ± 30.6	2.8 ± 6.9	<0.001

Values are presented as the mean±standard deviation. Paired t-test was used to compare mean values.

*Difference=|IFCC-Modified IFCC| (IU/L).

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

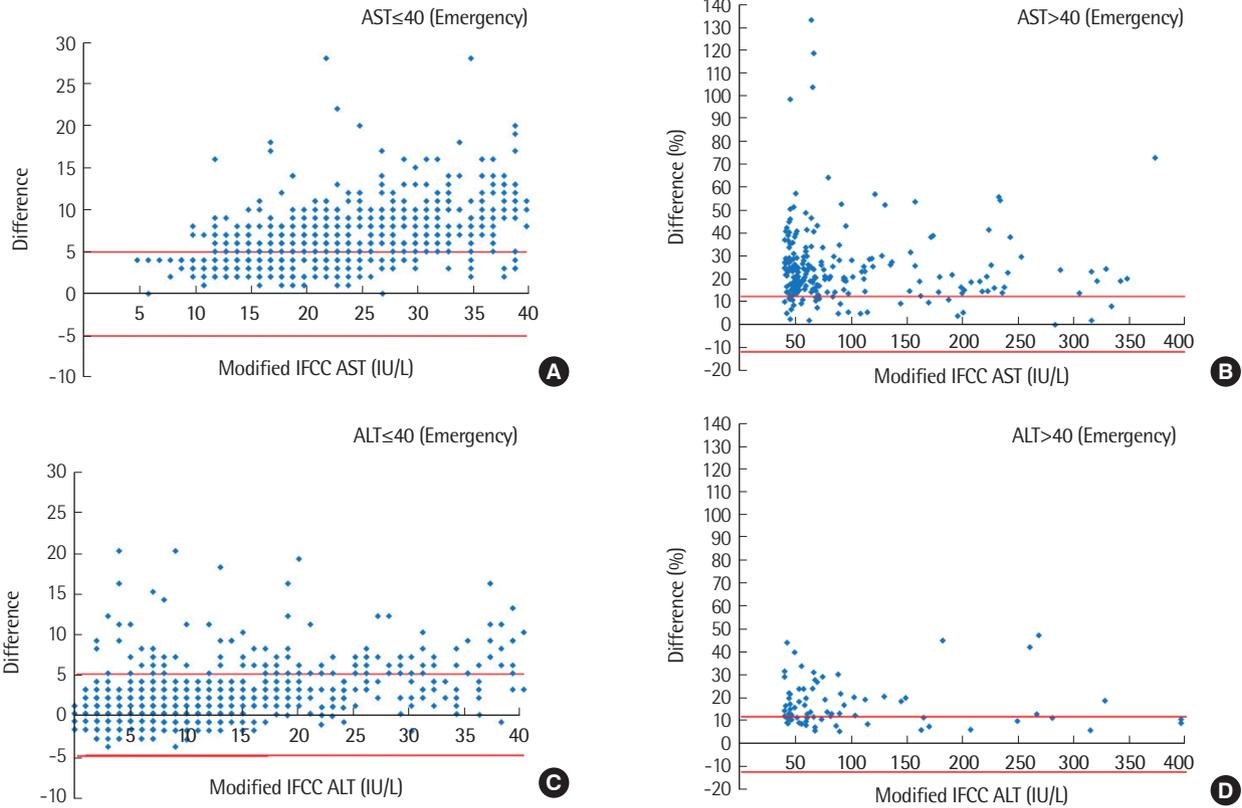


Fig. 1. Bland-Altman plots for AST (IU/L) (A and B) and ALT (IU/L) (C and D) performed as emergency tests. Red lines represent allowable limits of performance.

을 벗어난 응급검체는 전체 응급검체 총 985개 중 648개 (65.8%)로, 40 IU/L 이하 값에서는 440개, 40 IU/L 초과 값에서는 208개의 검체가 해당되었다(Fig. 1). 오차허용기준을 벗어난 정규검체는 전체 정규검체 총 1333개 중 43개(3.2%)로 40 IU/L 이하 값에서는 29개, 40 IU/L 초과 값에서는 14개의 검체가 해당되었다(Fig. 2). ALT의 경우 총 270개 검체에서 오차허용기준을 벗어났다. 오차허용기준을 벗어난 응급검체는, 전체 응급검체 총 985개 중 142개(14.4%)로 40 IU/L 이하 값에서는 91개, 40 IU/L 초과 값에서는 51개가 해당되었다(Fig. 1). 오차허용기준을 벗어난 정규검체는 전체 정규검체 총 1333개 중 128개(9.6%)로 40 IU/L 이하 값에서는 61개, 40 IU/L 초과 값에서는 67개가 해당되었다(Fig. 2).

AST와 ALT의 검사 처방의 종류, 그리고 처방 발행처를 기준으로 집단을 나누어서 확인하였을 때, 응급검사와 정규검사의 종류에 따라서 두 방법의 결과값의 차이의 분포가 통계적으로 유의하게 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다. AST와 ALT 모두, 응급검사의 경우에서 P5P 첨가 유무에 따른 결과값 차이가 정규검사에서보다 유의하게 높은 빈도로 오차허용기준을 벗어났다(AST, emergency order N=648 (65.8%) vs. routine order N=43 (3.2%), $P<0.001$; ALT, emergency order N=142 (14.4%) vs. routine order N=128 (9.6%),

$P<0.001$). 병동, 응급실, 외래로 처방을 발행한 곳을 나누었을 때에도 세 집단 간의 결과값의 차이의 분포가 통계적으로 같지 않다는 것을 확인할 수 있었다(AST, $P=0.001$; ALT, $P=0.004$) (Table 2).

환자들을 질환에 따라 만성신장질환, 간질환, 암, 감염, 급성심근경색증, 그 외 질환으로 나누어서, P5P 첨가 유무에 따른 아미노전이효소 결과값 차이의 분포가 각 질환 존재 여부에 따라 어떤 차이를 보이는지 알아보았다. 그 결과, 급성 심근경색증 환자와 급성 심근경색증이 아닌 환자 간의 결과값 차이의 분포가 통계적으로 같지 않았는데, 급성 심근경색증 환자의 경우 다른 환자들에 비해, 두 방법의 결과값 차이가 유의하게 높은 빈도로 오차허용기준을 벗어났다(AST, exceed the limits N=23 (100%), $P<0.001$; ALT, exceed the limits N=9 (39.1%), $P=0.002$) (Table 3).

고찰

본 연구에서는 아미노전이효소 활성을 측정하는데 P5P 시약을 첨가하는 표준 검사법인 IFCC법과 P5P 시약을 첨가하지 않는 modified IFCC법의 결과를 비교 분석하였다. AST와 ALT 항목 모두에서, 두 검사법 결과 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것

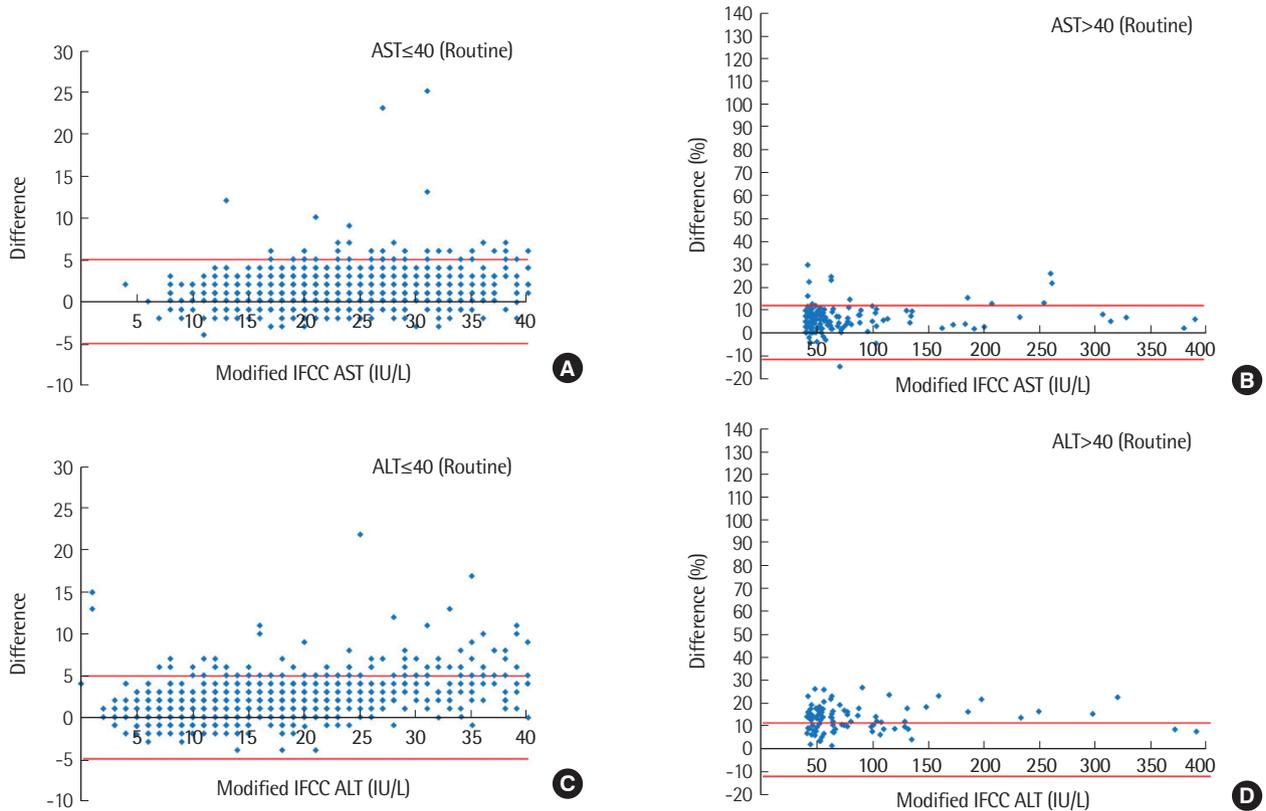


Fig. 2. Bland-Altman plots for AST (IU/L) (A and B) and ALT (IU/L) (C and D) performed as routine tests. Red lines represent allowable limits of performance.

Table 2. Distributions of aminotransferase results in subgroups according to the types of order and status

Group	AST			ALT		
	Difference* (IU/L)	Exceed the limits %	P value	Difference* (IU/L)	Exceed the limits N (%)	P value
Type of order			<0.001			<0.001
Emergency order	11.1 ± 19.9	65.8 (648/985)		3.0 ± 8.1	14.4 (142/985)	
Routine order	1.9 ± 5.0	3.2 (43/1333)		2.6 ± 5.8	9.6 (128/1333)	
Status			0.001			0.004
Inpatient ward	13.4 ± 20.9	70.4 (190/270)		4.1 ± 12.5	18.5 (50/270)	
Emergency room	13.6 ± 38.1	65.2 (86/132)		2.0 ± 3.7	9.8 (13/132)	
Outpatient clinic	7.6 ± 7.8	56.6 (141/249)		2.0 ± 3.2	10.0 (25/249)	

Chi-square test was used to compare percentages of exceeding the allowable limits of performance set by the RCPA.

*Difference=|IFCC-Modified IFCC| (IU/L). Values are presented as the mean±standard deviation.

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

을 확인하였다. 그 중, AST에서 두 검사법의 결과 차이가 ALT에서 보다 더 뚜렷하게 나타났는데, AST에서는 두 검사법의 결과값 차이가 평균 5.8 IU/L인 반면 ALT의 경우, 평균 2.8 IU/L였다. 이러한 결과는 이전에 발표되었던 논문에서 ALT보다는 AST에서 결과값이 차이가 더 뚜렷하게 나타났다는 결과와 동일하였다[10, 11].

이는 검사 대상자들의 AST와 ALT 농도 간의 차이에 의한 영향이라고 생각할 수 있는데, 실제로 검사 대상인 총 2,318검체의 평균 AST값은 35.7 IU/L인 반면, 평균 ALT 값은 19.6 IU/L로 AST의 아포효소 분율이 더 높음을 확인할 수 있었다. 이는 ALT가 주로 간

에만 존재하는 반면 AST는 전신에 고루 분포하는 점의 영향일 수 있으며, 따라서 AST가 조효소 P5P에 의해 상대적으로 더 많이 포화될 수 있다고 해석할 수 있겠다[1].

실제 응급 처방으로 AST, ALT 검사를 의뢰하는 경우는 대부분 병동이나 응급실에서 혹은 환자의 상태가 중한 응급 상황인 경우에 해당한다. 또한 정기적으로 병원을 찾는 외래 환자들에 비해, 응급실에 내원하거나, 입원해 있는 환자의 경우 체내에 비타민 B6의 농도가 충분하지 않을 경우가 많을 것이다. 비타민 B6의 경우 과일, 야채, 곡물 등의 식단으로 체내 필요 농도가 유지된다[12]. 미

Table 3. Distributions of aminotransferase results in subgroups according to various diseases

Disease	AST			ALT		
	Difference* (IU/L)	Exceed the limits, %	P value	Difference* (IU/L)	Exceed the limits, %	P value
CKD			0.121			0.059
Yes	6.8 ± 4.1	47.8 (11/23)		0.5 ± 2.0	0.0 (0/23)	
No	11.4 ± 22.9	64.6 (406/628)		2.9 ± 8.6	14.0 (88/628)	
Liver disease			0.295			0.054
Yes	20.8 ± 39.4	71.2 (37/52)		9.1 ± 25.1	23.1 (12/52)	
No	10.4 ± 20.2	63.4 (380/599)		2.3 ± 4.6	12.7 (76/599)	
Malignancy			0.141			0.253
Yes	10.1 ± 18.6	61.2 (200/327)		3.0 ± 10.7	11.9 (39/327)	
No	12.4 ± 25.8	67.0 (217/324)		2.7 ± 5.4	15.1 (49/324)	
Infection			0.115			0.461
Yes	10.9 ± 13.1	54.9 (39/71)		3.0 ± 5.9	9.9 (7/71)	
No	11.3 ± 23.4	65.2 (378/580)		2.8 ± 8.8	14.0 (81/580)	
AMI			<0.001			0.002
Yes	41.0 ± 82.0	100.0 (23/23)		6.0 ± 5.9	39.1 (9/23)	
No	10.1 ± 16.0	62.7 (394/628)		2.7 ± 8.6	12.6 (79/628)	
Other diseases			0.161			0.140
Yes	10.4 ± 13.0	68.0 (140/206)		2.7 ± 5.6	16.5 (34/206)	
No	11.6 ± 25.7	62.2 (277/445)		2.9 ± 9.5	12.1 (54/445)	

Fisher's exact test was used to compare percentages exceeding the allowable limits of performance set by the RCPA. Other diseases included 41 various diseases.

*Difference=[IFCC-Modified IFCC] (IU/L). Values are presented as the mean±standard deviation.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; AMI, acute myocardial infarction; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

국의 Food and Nutrition Board (FNB)에서 제공하는 Dietary Reference Intakes (DRIs)에 따르면, 성인의 비타민 하루 권장량이 1.3 mg에 해당하는데, 장기 재원환자이거나 완전정맥영양을 투여 받는 환자, 혹은 응급 상황의 경우 충분한 Vitamin B6의 보충이 이루어 지지 않을 수 있다[13]. 기존 연구에 따르면, 중환자실 체류 기간이 7일이 넘는 중환자의 경우 정상인에 비해 혈장 pyridoxine의 농도가 유의하게 낮았다[14]. Jamieson 등[15]은 응급으로 입원한 환자들을 대상으로 pyridoxine의 농도를 비교 분석한 결과 32%의 응급 입원 환자들에게서 혈장 pyridoxine 결핍이 있었음을 보고한 바 있다. 하지만 본 연구에서는 중환자실 혹은 완전정맥영양을 투여 받는 환자들을 선별하여, 실제 P5P의 혈장 농도를 측정해볼 수는 없었다.

질환군 별로 비교분석을 하였을 때, 급성 심근경색증 환자군에서 두 검사법 간의 차이가 오차허용기준을 유의하게 높은 빈도로 벗어남을 확인하였는데, 특히 AST의 경우, 모든 검체에서 오차허용기준을 벗어나는 결과를 보였다(Table 3). 기존 연구에 따르면, 급성 심근경색증 환자군에서는, 혈장 P5P 농도가 유의하게 감소한다[8, 11]. 이는 급성 심근경색증 상태가 일종의 catabolic state이기 때문인데, 혈장 P5P 농도가 고갈됨으로써 P5P를 첨가하지 않은 채로 검사를 시행한다면 아미노전이효소의 활성도는 실제보다 낮게 측정되는 것이다[16].

AST, ALT 검사는 임상에서 간세포 손상을 평가하는 중요한 지표이다. 본 연구에서는 P5P 시약을 첨가하지 않는 modified IFCC 검사법에서, 실제 아미노전이효소의 활성도가 낮게 측정되는 것을

확인할 수 있었다. 특히, 중증도가 높을 것으로 예상되는 환자군이나, 급성 심근경색증, 혹은 AST, ALT 상승이 있는 환자군에서는 IFCC 검사법과 modified IFCC 검사법 간의 차이가 오차허용기준을 넘는 경우가 유의하게 높은 빈도로 확인되었다.

AST, ALT 검사는 간질환의 진단, 중증도 평가, 치료 감시, 예후 평가 등에 이용되는데[17], 아미노전이효소의 활성도가 낮게 측정되는 경우, 필요한 치료가 적시에 적용되지 못할 수 있으며 치료 감시가 적절하게 이루어 지지 못하는 등, 진료의 차질로 이어질 수 있을 것이다. 분석을 시행한 총 2,318개의 검체 중 AST 측정 시에는 691개의 검체에서, ALT 측정 시에는 270개의 검체에서 두 검사법 간의 결과값 차이가 오차허용기준을 벗어났다. 특히, AST 상승이 있는 환자군에서는 56.6%에서, ALT 상승이 있는 환자군에서는 65.0%에서 두 검사법 간의 결과값 차이가 오차허용기준을 벗어났다는 점은 P5P 시약의 필요성을 시사해주는 바이다. 흥미로운 점은 AST 측정 시에는 총 2,318개의 검체 중 138개의 검체에서, ALT 측정 시에는 총 2,318개의 검체 중 53개의 검체에서 IFCC법으로는 그 결과가 실제로 참고범위를 벗어나지만 modified IFCC법으로는 그 결과가 참고범위 내에 포함되어 있었다. 이 역시 P5P 시약의 중요성을 시사해주는 결과라고 할 수 있겠다.

그리고 CLIA proficiency testing criteria에서 AST, ALT의 기준인 ±20%와 Westgard QC 웹페이지에서 제시하고 있는 AST, ALT의 생물학적 변이값을 근거로 계산한 desirable total allowable error 인 16.69%와 27.48%를 기준으로 하여 두 방법 간의 차이를 비교하였을 때 AST에서는 32.0% 이상, ALT에서는 10.6% 이상의 검체에

Table 4. Frequencies of exceeded limits according to three criteria

	Exceed the limits, %			
	AST ≤ 40 IU/L	AST > 40 IU/L	ALT ≤ 40 IU/L	ALT > 40 IU/L
RCPA [9]	24.4 (469/1926)	56.6 (222/392)	7.2 (153/2138)	65.0 (117/180)
CLIA [18]	32.0 (616/1926)	35.2 (138/392)	28.8 (616/2138)	21.7 (39/180)
Westgard [19]	40.2 (775/1926)	44.1 (173/392)	18.9 (405/2138)	10.6 (19/180)

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

서 기준을 초과하는 것을 확인하였다(Table 4).

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖는다. 첫째, 후향적 분석을 시행하였으므로 환자의 검체에서 P5P 농도와 비타민 B6의 농도를 측정하지는 못하였고, 본 연구에서 의미 있는 환자군들을 대상으로 분석을 함에 있어서 해당 환자군에서 P5P 농도의 감소를 보고한 기존 연구 결과들을 참고하였다[8, 11, 16]. 둘째, 후향적 분석을 시행함으로써 검사 처방 발행처와 환자의 질환명은 응급검사로 의뢰된 검체 중 652개의 검체에 한해서 확인이 가능하였다는 점이다. 위 두 가지 제한점은 추후 연구가 필요한 부분이라 사료된다.

P5P 감소가 예측되는 환자군에 있어서 modified IFCC 검사법으로는 아미노전이효소 활성도가 낮게 측정된다. AST 상승을 보이면서 오차허용기준을 벗어난 검체의 경우는 특히 응급검사 검체 중 21.1%로 높은 빈도를 보여주었다. 각 병원마다의 중증도에 따라 그 빈도는 다를 수 있겠지만, 정확한 아미노전이효소 활성도 측정을 위해서는 IFCC 검사법을 도입하는 것을 고려해야 한다. P5P 시약의 도입으로 검사비용이 다소 증가될 수는 있겠으나, 보다 정확한 아미노전이효소 활성도 측정을 기반으로 환자진료를 적절히 함으로써 의료비용의 효율적인 관리가 가능하게 될 것이다.

요 약

배경: Pyridoxal-5'-phosphate (P5P)는 AST와 ALT의 보조인자로, IFCC에서는 아미노전이효소 활성도 측정에 P5P 시약의 첨가를 권장하고 있다(IFCC법). 하지만 현재 국내 대부분의 임상검사실에서 P5P 시약을 첨가하지 않는 modified IFCC법을 사용하고 있다. 본 연구에서는 아미노전이효소 활성도 측정에 있어서 IFCC법과 modified IFCC법의 검사 결과를 비교 분석하고자 하였다.

방법: 총 2,318개의 잔여 검체를 대상으로 하였고, Beckman Coulter사의 AU5800 chemistry analyzer 기기를 이용하여 아미노전이효소 활성도를 측정 후, 두 검사법 간의 결과값 차이를 비교하였다. 또한 RCPA에서 제시한 오차허용기준을 벗어나는 결과 값들의 빈도를 처방의 종류, 처방 발행처, 환자들의 각 임상 양상 별로 나누어 분석하였다.

결과: IFCC법을 사용하였을 때, modified IFCC법을 사용하였을 때보다 높은 AST와 ALT 결과값을 확인하였고, 통계학적 유의한

차이가 확인되었다(AST, 5.8 ± 14.2 IU/L; ALT, 2.8 ± 6.9 IU/L). 오차허용기준을 벗어나는 값의 빈도는 응급처방 검체(AST, 65.8%; ALT, 14.4%), 병동 검체(AST, 70.4%; ALT, 18.5%)의 경우 각각 정규처방 검체(AST, 3.2%; ALT, 9.6%), 외래 검체(AST, 56.6%; ALT, 10.0%)보다 유의하게 높게 관찰되었다. 환자들의 각 임상 양상 별로 나누어 분석하였을 때, 급성 심근경색증 환자군에서만 오차허용기준을 벗어나는 값이 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다.

결론: P5P 시약을 첨가하지 않는 검사법의 경우 아미노전이효소 활성도가 낮게 측정되었다. 특히 P5P 시약의 영향은 임상적으로 혈장 P5P 농도가 떨어져 있을 것이라 예측되는 급성 심근경색증 환자군에서 더욱 뚜렷하였다. 따라서 AST, ALT 활성도를 측정하는데 있어서, P5P 시약을 첨가하는 표준 IFCC 검사법을 임상검사실에 도입하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Elsevier Health Sciences, 2016:295-6.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40:718-24.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. Clin Chem Lab Med 2002;40:725-33.
- Horder M, Moore RE, Bowers GN Jr. Aspartate aminotransferase activity in human serum. Factors to be considered in supplementation with pyridoxal 5'-phosphate in vitro. Clin Chem 1976;22:1876-83.
- Jun SH and Song J. Annual report on the external quality assessment scheme for clinical chemistry in Korea (2014). J Lab Med Qual Assur 2015;37:115-23.
- Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. J Am Coll Nutr 1996;15:136-43.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Selhub J, Nadeau MR, Cannon JG, Freeman LM, et al. Abnormal vitamin B6 status in rheumatoid cachexia. Association with spontaneous tumor necrosis factor alpha production

- and markers of inflammation. *Arthritis Rheum* 1995;38:105-9.
8. Kok FJ, Schrijver J, Hofman A, Witteman JC, Kruyssen DA, Remme WJ, et al. Low vitamin B6 status in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:513-6.
 9. Jones GR, Sikaris K, Gill J. 'Allowable limits of performance' for external quality assurance programs - an approach to application of the Stockholm Criteria by the RCPA Quality Assurance Programs. *Clin Biochem Rev* 2012;33:133-9.
 10. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Activation of serum aminotransferases by pyridoxal-5'-phosphate in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs. *Clin Biochem* 2004;37:714-7.
 11. Gressner AM and Sittel D. Plasma pyridoxal 5'-phosphate concentrations in relation to apo-aminotransferase levels in normal, uraemic, and post-myocardial infarct sera. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23: 631-6.
 12. Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014:452-9.
 13. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I, its Panel on Folate OBV, Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences, 1998.
 14. Molina-Lopez J, Florea D, Quintero-Osso B, de la Cruz AP, Rodriguez-Elvira M, Del Pozo EP. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency is associated with hyperhomocysteinemia regardless of antioxidant, thiamine, riboflavin, cobalamine, and folate status in critically ill patients. *Clin Nutr* 2016;35:706-12.
 15. Jamieson CP, Obeid OA, Powell-Tuck J. The thiamin, riboflavin and pyridoxine status of patients on emergency admission to hospital. *Clin Nutr* 1999;18:87-91.
 16. Labadarios D, Brink PA, Weich HF, Visser L, Louw ME, Shephard GS, et al. Plasma vitamin A, E, C and B6 levels in myocardial infarction. *S Af Med J* 1987;71:561-3.
 17. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172:367-79.
 18. CLIA Requirements for Analytical Quality. <https://www.westgard.com/cli.htm>
 19. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Updated on 2014).