



미세유체역학 혈액점도계 Viscore-300의 분석적 성능 평가 및 참고범위 설정

Analytical Performance and Reference Interval of a Microfluidic Viscometer, Viscore-300 for the Measurement of Whole Blood Viscosity

권용준¹ · 이준형¹ · 문형섭² · 김혜란³ · 최현정¹ · 김수현¹ · 원용관⁴ · 신명근^{1*}

Yong-Jun Kwon, M.D.¹, Jun Hyung Lee, M.D.¹, James Moon, B.S.², Hye-Ran Kim, Ph.D.³, Hyun-Jung Choi, M.D.¹,

Soo-Hyun Kim, M.D.¹, Yonggwon Won, Ph.D.⁴, Myung-Geun Shin, M.D.¹

화순전남대학교병원 진단검사의학과 · 전남대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 화순전남대학교병원 소아암 환경보건센터², 동신대학교 한의과대학³, 전남대학교 공과대학 전자컴퓨터공학부⁴

Department of Laboratory Medicine¹ and Environmental Health Center for Childhood Leukemia and Cancer², Chonnam National University Hwasun Hospital, and Chonnam National University Medical School, Hwasun; College of Korean Medicine³, Dongshin University, Naju; School of Electronics and Computer Engineering⁴, College of Engineering, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Background: Whole blood viscosity (WBV) refers to the internal resistance that occurs when blood flows through blood vessels. WBV is known to be related to many diseases including cardiovascular and neurovascular diseases. We have investigated the analytical performance and established reference intervals for a newly developed microfluidic viscometer, Viscore-300 (NanoBiz, Korea), used for the measurement of WBV.

Methods: We performed a precision test of 240 measurements over 20 days using three control materials. For evaluation of repeatability, a total of 60 WBV measurements were made in 3 whole blood samples 20 times a day. A total of 100 whole blood samples were used to evaluate the accuracy of the Viscore-300 in comparison to a rotating viscometer, DV3T (Brookfield, USA), in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute's guidelines. To establish the reference intervals, 122 healthy individuals were enrolled in this study.

Results: The precision and repeatability results showed that the CV was less than 5% for three samples and two shear rates. In the accuracy test, the mean differences between two viscometers were 0.09 cP (0.9%) and -0.07 cP (-1.4%) at shear rates of 10 s⁻¹ and 300 s⁻¹, respectively. The reference intervals of WBV for men were 6.88–13.52 cP at 10 s⁻¹ and 4.32–6.43 cP at 300 s⁻¹; those of women were 5.74–13.29 cP at 10 s⁻¹ and 3.60–6.12 cP at 300 s⁻¹.

Conclusions: Viscore-300 showed excellent precision and accuracy and it might be a good instrument for reporting WBV quickly and accurately.

Key Words: Whole blood viscosity, Microfluidic viscometer, Viscore-300

서론

혈액 점도는 인체의 혈관 내에서 혈액이 흐를 때 발생하는 내부

Corresponding author: Myung-Geun Shin

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School and Chonnam National University Hwasun Hospital, 322 Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun 58128, Korea

Tel: +82-61-379-7950, Fax: +82-61-397-7984, E-mail: mgshin@chonnam.ac.kr

Received: May 25, 2017

Revision received: July 3, 2017

Accepted: July 5, 2017

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

© 2018, 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.

저항을 의미하며 혈액의 흐름을 종합적으로 해석할 수 있는 지표로서 주목받아 왔다. 이러한 혈액점도는 기존의 연구를 통해 심혈관계 및 뇌혈관계질환과의 상관성이 밝혀져 왔으며[1-3], 혈액 점도 측정을 통한 혈액순환질환의 위험도 평가를 위해 다양한 혈액 점도 측정기기가 개발되었다[4]. 하지만 기존의 혈액 점도의 측정은 상대적으로 고비용이며, 저전단율하에서 측정이 어렵고, 조작법이 복잡하거나 측정시간이 길어 임상검사실에 널리 보급되지 못했다. 이러한 기존 문제들에 대응할 수 있는 미세유체역학 혈액점도계 Viscore-300 (NanoBiz, Gwangju, Korea)이 최근 개발되었기에, 본 연구에서는 Viscore-300의 분석적 성능을 평가하였다. 비교평가에 기준장비로 표준점도 측정장비인 회전식 점도계 DV3T (Brookfield AMETEK, Middleboro, MA, USA)를 사용하였다. 또한 Viscore-300으로 측정한 전혈 점도의 참고범위를 수립하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 검체

CLSI EP05-A3 가이드라인[5]에 따른 정밀도 평가는 20일간의 연속된 측정을 요구하므로, 전혈을 사용하지 않고 평가기기 제조사에서 제조한 저, 중, 고농도의 관리 물질을 사용하여 시행하였다. 재현성 평가에는 3명의 공여자로부터 채취한 전혈을 사용하였다. 정확도 평가에는 총 100개의 말초 전혈 검체를 이용하였다. 참고 범위 설정을 위해 총 122명의 건강인을 모집하여 이들의 전혈을 채취하였다. 이 연구는 화순전남대학교병원의 기관 윤리심의위원회의 승인을 받았고(IRB number: CNUHH-2016-017), 모든 피험자로부터 명시적 서면 동의를 받고 진행하였다.

혈액 검체는 EDTA 항응고제가 들어있는 진공채혈관에 채취하였다. 검체 채취 후 4시간 이내에 혈액 점도 측정을 하였으며 검체 보관은 실험 전까지 실온(20–24°C)에서 보관하였다. 측정 온도는 Viscore-300의 항온 기능을 이용하여 검체를 직접 37°C로 항온하여 인체의 심부체온과 동일한 조건에서 측정하였다. 1회 측정 시 0.5 mL의 검체를 사용하였다.

2. 점도 측정 방법

전혈 점도 측정에 사용한 Viscore-300은 미세유체역학의 원리에 기반하여 만들어졌는데, 실제 측정은 일회용 카트리지에 내에 장착된 V-Chip에서 진행되고, 이 V-Chip 내에 $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m} \times 8,000\mu\text{m}$ 크기의 미세채널 150개가 들어있다. 점도는 전혈과 참고 용액(phosphate buffered saline)이 동시에 칩 안에 주입될 때, 각각의 액체가 이 미세채널을 채운 개수를 세어 그 상대적 비율로부터 결정되고, 제조사에서 제공한 자료에 따르면 측정범위는 전단율 $10\text{--}1,000\text{s}^{-1}$ 의 조건에서 $1\text{--}149\text{ cP}$ 이며 점도의 보고 단위는 centipoises (cP)이다(Fig. 1). 비교평가장비로 사용된 DV3T (LV, cone spindle CPA-40Z)는 cone-and-plate 형태의 회전식 산업용 점도계로서 이미 여

러 점도계 연구에서 기준 분석기로 사용된 바 있고[7, 8], 점도 측정은 제조사 지침에 따라 실시되었다. 전혈은 전단율에 따라 점도가 변하는 비-뉴턴성 유체이기 때문에 점도와 전단율을 함께 고려해야 한다. 빠른 속도로 혈액이 흐르는 심실 수축기에는 고전단율이 발생하고, 혈액이 느리게 흐르는 이완기에는 저전단율이 발생한다. 본 연구에서는 전단율 10 s^{-1} 에서의 점도를 이완기 전혈 점도로, 전단율 300 s^{-1} 에서의 점도를 수축기 전혈 점도로 가정하였다[7].

3. 분석적 성능 평가

1) 정밀도

정밀도 평가는 CLSI EP05-A3 가이드라인에 따라, 제조사에서 제공한 3가지 농도의 점도관리물질을 이용하여 시행하였다[5]. 전단율 10 s^{-1} 과 300 s^{-1} 에서, 각 농도의 물질을 하루에 4회 측정하여 20일간 240회 측정을 시행하였다[6]. 또한 3명의 공여자로부터 채취한 3개의 전혈 검체로 전단율 10 s^{-1} 과 300 s^{-1} 에서 각 검체 당 20회 반복 측정을 하루 동안 시행하여 반복성 평가를 실시하였다.

2) 정확도

정확도 평가를 위해 심혈관계 또는 뇌혈관계 환자 50명과 건강한 50명을 포함하여 총 100명의 피험자의 전혈점도를 전단율 10 s^{-1} 과 300 s^{-1} 에서 측정했다. 정확도 평가 과정은 CLSI EP09-A3 가이드라인에 따라 수행했다[6]. 비교 측정법으로 표준점도 측정장비인 회전식 점도계 DV3T를 이용했다. 모든 측정은 실제 사용법과 같은 일 회 측정으로 시행하였다. 두 측정법 간의 상관성을 추정하기 위해 Passing-Bablok 회귀분석을 시행하였다.

4. 참고범위 설정

Viscore-300을 이용하여 측정한 전혈 점도의 참고범위는 CLSI EP28-A3c 가이드라인을 따라 수립하였다[9]. 총 122명의 건강한 자원자를 모집하였고, 이들은 심혈관질환, 뇌혈관질환, 간질환, 당

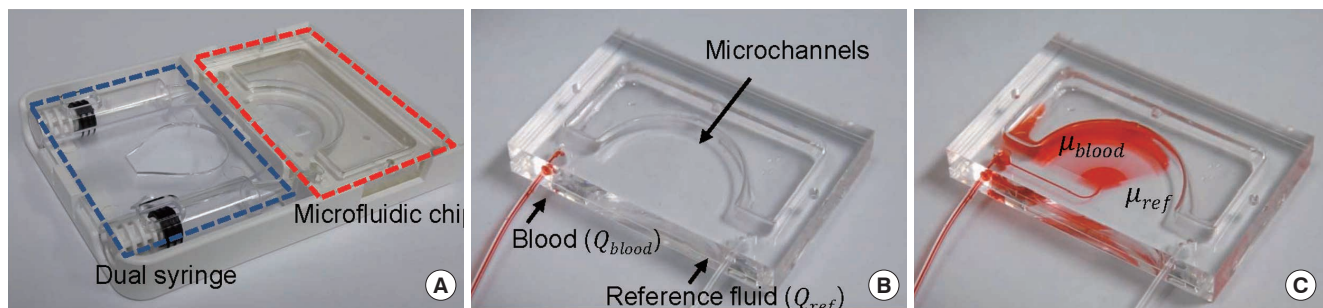


Fig. 1. The core chip and measurement processes of Viscore. (A) The microfluidic chip (V-Chip) and dual syringes for whole blood and reference fluid are mounted in a disposable cartridge (a photograph of a finished product). (B) Initial step of fluid injection (an experiment photograph of V-Chip). (C) Late step to measure whole blood viscosity (an experiment photograph of V-Chip). The number of microchannels filled with whole blood and reference fluid are directly counted, and viscosity is determined accordingly.

뇨, 그리고 고지혈증의 과거력이 없었으며, 본 연구기간 동안 치료 목적으로 어떠한 약물도 복용하지 않았다. 이들 건강한 자원자들에 대해서는 XE-2100 자동혈구분석기(Sysmex, Kobe, Japan)를 이용하여 백혈구 수, 적혈구 수, 혈색소, 적혈구용적율, 혈소판 수를 측정하는 일반혈액검사를 시행하였다.

5. 통계분석

정밀도 평가에서 농도와 전단율에 따른 변이계수를 구하였다. 정확도 평가에서 평가장비와 비교장비의 차이를 Passing-Bablok 회귀 분석을 사용하여 Pearson 변이계수(R)를 구하였고 그 값이 1에 가까울수록 두 장비의 측정값이 유사하다고 간주하였다. Bland-Altman 분석을 통해 두 장비의 측정값 차이를 추정하였다. 참고범위 설정에서 백혈구 수, 적혈구 수, 혈색소, 적혈구용적율, 혈소판 수는 독립표본 *t*-검정을 통해 혈액점도와 상관관계를 분석했다. 참고범위는 비모수적 방법을 통해 참고인의 2.5부터 97.5퍼센타일로 정하였다. 통계분석과 그래픽 처리는 R 버전 3.3.1을 사용하였다[10]. 95% 신뢰구간에서 $P \leq 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Precision of Viscore-300 using three control materials at shear rates of 10 and 300 s^{-1} (total 240 tests)

Specimen concentration	Shear rate (s^{-1})	Average viscosity (cP)	Coefficient of variance, CV (%)			
			Within-run	Between-run	Between-day	Total
Low	10	6.71	2.18	1.40	0.73	2.69
	300	3.66	2.28	1.16	0.22	2.57
Medium	10	11.42	2.93	1.95	2.41	4.27
	300	5.16	1.90	0.54	0.69	2.54
High	10	20.63	3.40	1.72	0.81	3.90
	300	7.38	3.99	1.76	1.11	4.50

For precision test, each control material was tested 4 times a day for 20 days. Abbreviation: cP, centipoises.

Table 2. Repeatability of Viscore-300 using whole blood samples at shear rates of 10 and 300 s^{-1} (total 60 tests)

Specimen concentration	Shear rate (s^{-1})	Average viscosity (cP)	Coefficient of variance, CV (%)
Low	10	6.98	4.21
	300	3.36	3.34
Medium	10	9.45	3.88
	300	4.54	2.90
High	10	12.68	4.80
	300	5.16	3.61

Repeatability tests were performed using 3 samples obtained from 3 donors. A total of 60 tests were performed, 20 times with each of the 3 samples. Abbreviation: cP, centipoises.

결 과

1. 정밀도

저, 중, 고점도 정도관리물질을 이용한 정밀도 평가 결과는 Table 1에 제시하였다. Viscore-300은 3가지 점도에서, 그리고 저전단율 및 고전단율에서 within-run, between-run, between-day 결과가 모두 5% 미만의 총 변이계수 값을 보여주었다.

저, 중, 고점도 전혈을 이용한 반복성 평가 결과에서 3가지 점도 및 저전단율, 고전단율 모두에서 각각 총 변이계수가 5% 미만의 결과를 보였다(Table 2).

2. 정확도

저전단율 10 s^{-1} 에서 전혈 점도 측정결과 평가장비는 5.92 cP부터 18.90 cP까지, 표준비교장비는 5.82 cP부터 17.96 cP까지 측정되었다(Table 3). 평가장비와 비교장비에서 측정된 점도의 평균값은 각각 10.10 cP, 10.01 cP였고, 점도의 평균 차이는 0.09 cP (0.9%), 차이의 95% 신뢰구간은 -0.82-1.01 cP (-8.2-10.1%)였다. 회귀분석 결과 회귀선의 기울기와 Y 절편은 각각 1.00, 0.08이었고, Pearson 상관관계수는 0.974였다(Table 4).

고전단율 300 s^{-1} 에서 점혈 점도 측정결과 평가장비는 3.55 cP부터 7.34 cP까지, 비교장비는 3.71 cP부터 7.04 cP까지 측정되었다(Table 3). 개별 측정값의 분포 및 두 장비 간의 차이는 Fig. 2에 제시하였다. 평가장비와 비교장비에서 측정된 점도의 평균값은 각각 4.96 cP, 5.03 cP였고, 평균 차이는 -0.07 cP (-1.4%), 차이의 95% 신

Table 3. Results of WBV measured by Viscore-300 and DV3T

Shear rate (s^{-1})	Device	Measurement ranges (cP)	Mean (cP)	Mean difference (cP, 95% CI)
10	Viscore-300	5.92-18.90	10.10	0.09 (-0.82-1.01)
	DV3T	5.82-17.96	10.01	
300	Viscore-300	3.55-7.34	4.96	-0.07 (-0.57-0.43)
	DV3T	3.71-7.04	5.03	

A total of 100 whole blood samples were used for accuracy test. Abbreviations: WBV, whole blood viscosity; cP, centipoises; CI, confidence interval.

Table 4. Parameters of Passing-Bablok regression line between Viscore-300 and DV3T

Shear rate (s^{-1})	Parameter of regression	Values (95% CI)
10	Intercept	0.08 (-0.43-0.54)
	Slope	1.00 (0.95-1.05)
	R	0.974
300	Intercept	-0.33 (-0.85-0.11)
	Slope	1.05 (0.95-1.15)
	R	0.925

Abbreviations: R, Pearson's coefficient; CI, confidence interval.

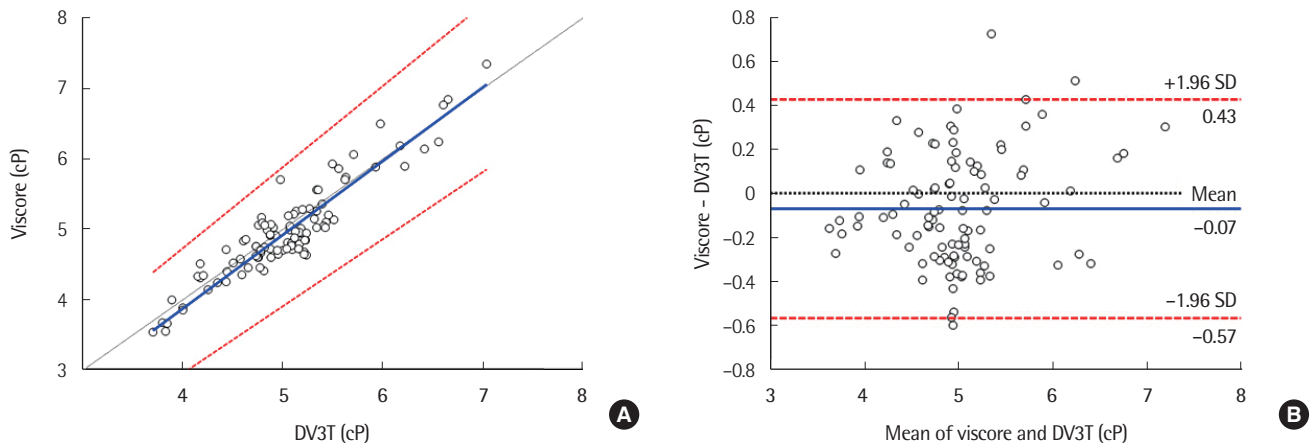


Fig. 2. Results of accuracy test using 100 whole blood samples at a high shear rate, 300 s^{-1} , between DV3T and Viscore. (A) Passing-Bablok regression plot. X-axis represents the viscosity measured by DV3T as a reference method. Y-axis represents the viscosities measured by the Viscore, as a comparative method. The black dash line is an identity line ($y=x$), the blue solid line is a regression line, and the shade area presents 95% confidence interval of the Passing-Bablok regression. (B) Bland-Altman difference plot. X-axis represents the average viscosity measured by DV3T and Viscore as a reference method. Y-axis represents the difference of viscosities between Viscore and DV3T. The black dash line is a base line (difference=0), the blue solid line is a mean difference between the two viscometers, and the red dash lines presents ± 1.96 SD of mean bias. 3 samples were out of ± 1.96 SD of mean bias.

Table 5. The characteristics and hematological profiles of healthy individuals for determination of reference interval

Variable	Total (N=122)	Men (N=82)	Women (N=40)	P*
Age (year)	$36.5 \pm 9.5^{\dagger}$	$37.8 \pm 9.1^{\dagger}$	$34.0 \pm 10.1^{\dagger}$	0.042
White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.6 ± 1.8	6.8 ± 1.8	6.0 ± 1.7	0.022
Red blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.3	4.5 ± 0.2	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 1.5	15.6 ± 0.9	13.2 ± 1.3	<0.001
Hematocrit (%)	43.0 ± 3.7	44.8 ± 2.4	39.0 ± 3.0	<0.001
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	258.0 ± 54.6	252.4 ± 50.2	269.9 ± 62.1	0.104

*P values were calculated by independent t-test; † Results were expressed as mean \pm standard deviation.

회귀선은 -0.57 – 0.43 cP (-11.3 – 8.5%)였다. 회귀분석 결과 회귀선의 기울기와 Y 절편은 각각 -0.33 , 1.05 였고, Pearson 상관계수는 0.925 였다(Table 4).

3. 참고범위

참고범위 설정을 위해 모집된 피험자 122명 중 82명은 남성, 40명은 여성이었다. 이들의 연령은 21세부터 72세까지 다양하였고, 일반혈액검사 결과는 Table 5에 제시하였다. 122명 전체에서 전혈의 참고범위는 저전단율 10 s^{-1} 에서 6.55 – 13.40 cP였고, 고전단율 300 s^{-1} 에서 3.76 – 6.26 cP였다. 저전단율에서 z값은 5.06 , z*값은 2.11 로 나왔으며 고전단율에서 z값은 6.69 , z*값은 2.11 로 나와 남, 여 간 혈액점도의 차이가 통계학적으로 유의하게 컸기 때문에(calculated statistic $z > \text{critical value } z^*$), 전체 집단을 남과 여, 둘로 나누어 참고범위를 재분석하였다. 이렇게 그룹을 나누어 설정한 남

Table 6. Reference intervals (2.5th–97.5th percentiles) of human whole blood viscosity measured by Viscore-300

Shear rate (s^{-1})	Group	Median WBV (cP)	Reference Intervals* (cP)
10	Total (N=122)	9.46	6.55–13.40
	Men (N=82)	9.95	6.88–13.52
	Women (N=40)	8.39	5.74–13.29
300	Total (N=122)	4.96	3.76–6.26
	Men (N=82)	5.15	4.32–6.43
	Women (N=40)	4.50	3.60–6.12

*Healthy individuals were selected as those without any cardiovascular disease, neurovascular disease, liver disease, diabetes, dyslipidemia, and history of medication. Non-parametric estimation was used to establish reference intervals for WBV. Abbreviations: cP, centipoise; WBV, whole blood viscosity.

자의 참고범위는 저전단율 10 s^{-1} 에서 6.88 – 13.52 cP였고, 고전단율 300 s^{-1} 에서 4.32 – 6.43 cP였다. 여자의 전혈 점도의 참고범위는 저전단율 10 s^{-1} 에서 5.74 – 13.29 cP였고, 고전단율 300 s^{-1} 에서 3.60 – 6.12 cP였다(Table 6).

고찰

혈액 점도에 대한 임상검사적 의의에 대한 연구가 심혈관계질환 [1, 2, 11], 뇌혈관계질환[3], 내분비질환[12] 등 다양한 분야에서 시행되었다. 그러나 아직까지 임상 검사실에서의 혈액 점도 측정은 충분한 검사성능을 확보한 혈액 점도 측정기의 부재로 인하여 활성화되지 못하고 있는 실정이다. Viscore-300은 Kang 등의 기초연구에 기반하여 개발되었다[13, 14]. Lab-on-a-chip 디자인으로 개발된 코어 유닛인 V-chip은 150개의 미세채널을 가지고 있으며 이 칩

을 통해 Viscore-300은 소량의 혈액(0.5 mL)으로도 전혈 점도를 측정할 수 있다. 전혈 점도는 전혈과 참고 용액을 이 칩에 동시에 흘려 보낼 때 각 용액이 점유한 미세채널의 수를 측정하여 그 비율로부터 계산된다. 이 칩은 전혈과 참고용액을 주입하는 2개의 실린지와 함께 일회용 카트리지에 실려있는데, 이런 일회용 카트리지를 사용하는 방식으로 검사시간을 단축하고, 검사 간 carry-over를 방지할 수 있다. 또한 측정키트를 세척할 필요가 없어서 세척과정에서 발생할 수 있는 감염성 검체에 의한 피해를 최소화할 수 있다. Viscore-300은 검체 주입 이후 측정단계의 모든 과정이 자동화되어 있어서 5분 이내에 측정이 완료되며 사용하기에도 매우 편리한 이점이 있다. 또한 10 s^{-1} , 300 s^{-1} 뿐만 아니라 8단계의 다양한 전단율하에서 각각 혈액 점도를 측정하여 보고할 수 있다.

정밀도 평가 결과 전체 항목에서 5% 이내의 CV값을 보여주어 이전의 다른 연구와 비교하였을 때 우수한 정밀도를 보여주었다 [7]. 혈액은 전단율에 따라 점도가 변하는 비뉴턴성 유체로 점도와 전단율을 함께 고려해야 한다. 본 연구에서 평가한 Viscore-300의 측정범위는 전단율 $10\text{--}300\text{ s}^{-1}$ 하에서 $3.55\text{--}18.90\text{ cP}$ 였다. 정확도 평가 결과 Viscore는 저전단율과 고전단율 모두에서 DV3T 대비 2% 이내의 평균오차를 보였고, 이는 임상검사실에서 사용하기에 충분한 정확도를 확보하였다고 판단되었다. 전혈 점도의 참고범위에 대한 기존 연구가 많지 않고, 같은 전혈의 참고범위라 해도 동일한 전단율하에서 측정된 값이라야 비교가 가능하기에 Jung 등[8]의 연구가 유일하게 비교 가능한 연구결과였다. 해당 연구에서는 모세관식 점도계를 이용하여 전단율 300 s^{-1} 에서 남자 $3.66\text{--}5.41\text{ cP}$, 여자 $3.27\text{--}4.32\text{ cP}$ 를 전혈의 참고범위로 제시하였다. 이는 본 연구의 참고범위와 비교할 때 남자와 여자에서 모두 더 낮은 값을 보여주었다. 이런 참고범위의 차이가 두 기기의 측정원리에서 기인하는지, 아니면 두 연구의 피험자 군의 차이에서 기인하는지는 명확하지 않으며, 향후 이들 기기 간의 비교 평가 연구가 진행된다면 그 차이를 규명하는 데 도움이 될 것으로 판단되었다. 참고 범위 설정 시 전혈 점도가 975퍼센타일보다 높은 점도 값을 가진 사람은 저전단율과 고전단율에서 각각 남자 2명이었다. 이들은 심혈관질환, 뇌혈관질환, 간질환, 당뇨, 그리고 고지혈증의 과거력이 없었으며, 어떠한 약물도 복용하지 않았었지만 모두 총단백량이 75 g/dL 이상이었으며($75\text{--}8.0\text{ g/dL}$), 헤모글로빈 수치는 $14.3\text{--}19.3\text{ g/dL}$, 헤마토크릿이 $43.2\text{--}54.0\%$ 로 나타났다.

본 연구는 새롭게 개발된 미세유체역학 혈액점도계 Viscore-300의 분석 성능을 진단검사장비의 성능평가를 위한 기준인 CLSI 가이드라인에 따라 평가하였다. 정밀도 평가 결과 전체 항목에서 CV 값이 모두 5% 미만의 값을 보여주었고, 기존 회전식 점도계 DV3T와 비교했을 때 평균점도차이는 저전단율과 고전단율 모두에서 2% 이내의 평균오차를 보이며 Pearson 상관계수 값은 저전단율과

고전단율에서 각각 0.974, 0.925로 정확한 측정 결과를 보였다. 또한 검사과정이 단순하며, 검사에 걸리는 시간이 짧고 검체에 의한 검사자의 감염 위험도 최소화했다. 이러한 사항들을 고려하였을 때, Viscore-300 혈액점도계는 임상검사실에서 임상 진료과의 요구에 맞춰 정확하고 신속하게 전혈 점도를 보고할 수 있을 것으로 판단되었다.

요 약

배경: 전혈 점도는 혈액이 혈관을 통과할 때 발생하는 내부 저항을 의미한다. 이러한 전혈 점도는 기존의 연구를 통해 심혈관 및 뇌혈관질환을 비롯한 많은 질병과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 본 연구에서는 전혈 점도 측정을 위해 새로 개발된 미세유체역학 혈액점도계 Viscore-300 (NanoBiz, Korea)의 분석적 성능 평가와 참고범위를 설정하였다.

방법: 세 가지 점도관리물질을 사용하여 20일 동안 240번의 측정을 통하여 정밀도 평가를 수행하였다. 재현성 평가를 위해 3개의 전혈 검체를 하루 동안 60번 측정하였다. 또한 정확도 평가를 위해 CLSI 가이드라인에 따라 100개의 전혈 검체를 이용하여 회전식 점도계 DV3T (Brookfield, USA)와 비교하였다. 전혈 점도의 참고범위를 122명의 건강인을 대상으로 설정하였다.

결과: 정밀도 및 재현성 평가 결과 세 가지 물질과 두 전단율 모두에서 5% 미만의 변이 계수를 보였다. 정확도 평가 결과, 평가장비와 비교장비의 평균 차이는 10 s^{-1} 과 300 s^{-1} 의 전단율에서 각각 0.09 cP 및 -0.07 cP 이었다. 전혈 점도의 참고범위는 남자에서 저전단율 10 s^{-1} 하에서 $6.88\text{--}13.52\text{ cP}$, 고전단율 300 s^{-1} 하에서 $4.32\text{--}6.43\text{ cP}$ 로 측정되었다. 여자에서는 저전단율 10 s^{-1} 하에서 $5.74\text{--}13.29\text{ cP}$, 고전단율 300 s^{-1} 하에서 $3.60\text{--}6.12\text{ cP}$ 로 측정되었다.

결론: Viscore-300은 기존 회전식 점도계 DV3T와 비교했을 때 정밀도가 우수하였고, 정확한 점도 측정 결과를 보였다. 따라서 본 연구에서 평가한 새로운 혈액점도계는 임상검사실에서 임상 진료과의 요구에 맞춰 정확하고 신속하게 전혈 점도를 보고할 수 있을 것으로 판단되었다.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from the National Research Foundation of Korea (NRF; No. 2016-R1C1B1016130) funded by the Korean Ministry of Science, ICT and Future Planning, the Leading Foreign Research Institute Recruitment Program (No. 2011-0030034) through the NRF funded by the Ministry of Education, Science and Technology (MEST), and the Environmental Health

Center funded by the Ministry of Environment, Republic of Korea.

REFERENCES

1. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Rainer Schönfeld R, Köhler E, et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:870-5.
2. Fossum E, Hoieggren A, Moan A, Nordby G, Velund TL, Kjeldsen SE. Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors. *Blood Press* 1997;6:161-5.
3. Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2017;17:20.
4. Rosencranz R and Bogen SA. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. *Am J Clin Pathol* 2006;125:S78-86.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline—2nd ed. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline—3rd ed. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. Kim H, Cho YI, Lee DH, Park CM, Moon HW, Hur M, et al. Analytical performance evaluation of the scanning capillary tube viscometer for measurement of whole blood viscosity. *Clin Biochem* 2013;46:139-42.
8. Jung JM, Lee DH, Kim KT, Choi MS, Cho YG, Lee HS, et al. Reference intervals for whole blood viscosity using the analytical performance-evaluated scanning capillary tube viscometer. *Clin Biochem* 2014;47:489-93.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—3rd ed. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
10. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2016. Available from: <https://www.R-project.org/>
11. Froom P. Blood viscosity and the risk of death from coronary heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:513-4.
12. Minato S, Takenouchi A, Uchida J, Tsuboi A, Kurata M, Fukko K, et al. Association of whole blood viscosity with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: independent association with post-breakfast triglyceridemia. *J Clin Med Res* 2017;9:332-8.
13. Kang YJ, Yoon SY, Lee KH, Yang S. A highly accurate and consistent microfluidic viscometer for continuous blood viscosity measurement. *Artif Organs* 2010;34:944-9.
14. Kang YJ and Yang S. Integrated microfluidic viscometer equipped with fluid temperature controller for measurement of viscosity in complex fluids. *Microfluid Nanofluidics* 2013;14:657-68.