



개인용혈당측정시스템 표준시험방법 가이드라인에 따른 GlucoDr.S 성능 평가

Evaluation of the Self-Testing Blood Glucose Monitoring System GlucoDr.S According to ISO 15197:2013 Guidelines

김남희^{1,2} · 김보경³ · 전선희³ · 이경훈^{1,3} · 오태정⁴ · 송상훈^{1,2} · 최성희⁴ · 임수⁴ · 송운흥⁵ · 송정한^{1,3} · 장학철⁴

Namhee Kim, M.D.^{1,2}, Bo Gyung Kim, M.T.³, Sun-Hee Jun, M.T.³, Kyunghoon Lee, M.D.^{1,3}, Tae Jung Oh, M.D.⁴, Sung Hee Choi, M.D.⁴, Soo Lim, M.D.⁴, Sang Hoon Song, M.D.^{1,2}, Woon Heung Song, Ph.D.⁵, Junghan Song, M.D.^{1,3}, Hak Chul Jang, M.D.⁴

서울대학교 의과대학 검사의학교실¹, 서울대학교병원 진단검사의학과², 분당서울대학교병원 진단검사의학과³, 분당서울대학교병원 내과⁴, 신한대학교 보건과학대학 임상병리학과⁵

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 Internal Medicine⁴, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Biomedical Laboratory Science⁵, Shinhan University, Uijeongbu, Korea

Background: The performance of the self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes should be properly evaluated to ensure strict glycemic control. This study evaluated the self-testing Blood Glucose Monitoring System GlucoDr.S™ (All Medicus Co., Ltd., Korea).

Methods: This study recruited 120 patients. Use of the glucometer was evaluated according to ISO 15197:2013 guidelines. The YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer (YSI Life Sciences, USA) was used as the reference device.

Results: The standard deviation and coefficients of variation ranges for measurement repeatability and intermediate measurement precision conducted with 10 meters and 3 reagent lots on the same day were 2.7–3.2 mg/dL (<100 mg/dL) and 3.4–3.7% (≥100 mg/dL), respectively, and 3.7 mg/dL (<100 mg/dL) and 2.1–2.6% (≥100 mg/dL), respectively. Each coefficient of determination (R^2) for linearity of the 3 reagent lots was >0.99. The influence effect of hematocrit and the 24 interference agents was not significant, except for xylose. A system accuracy test was conducted with 100 subjects taking duplicate measurements from each of the 3 reagent lots. When glucose levels were <100 mg/dL and ≥100 mg/dL, >95% of the samples were within ±15 mg/dL and within ±15% of the average measured values of the reference measurement, respectively. In Consensus Error grid analysis, all results were distributed in zone A and B. The results of the user performance evaluation using 115 lay persons were also included in the acceptance range.

Conclusions: The GlucoDr.S™ showed acceptable performance according to the ISO 15197:2013 guidelines and could be a clinically useful self-testing glucometer.

Key Words: POCT, GlucoDr.S, Blood Glucose Monitoring System, ISO15197:2013

서론

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: June 8, 2017

Revision received: September 26, 2017

Accepted: October 10, 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.

당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 대사 질환으로 전 세계적으로 환자 수가 급증하고 있다. 대한당뇨병학회와 국민건강보험공단이 국민건강정보자료를 통해 분석한 결과에 따르면, 2006년부터 2015년까지 국내 당뇨병 유병률 역시 지속적인 증가 추세에 있다. 2013년을 기점으로 볼 때, 30세 이상 성인의 약 12% (350만 명) 정도가 당뇨병 환자로 파악되었는데 이는 8-9명 중 1명이 당뇨병을 앓고 있다는 의미이기도 하다[1, 2].

당뇨병이 적절히 관리가 되지 않을 경우, 만성 합병증인 당뇨병성 신증, 신경병증, 망막증, 대혈관 합병증으로 진행될 수 있을 뿐

아니라, 일시적으로 저혈당증으로 빠질 수 있어 환자들의 지속적인 혈당 감시와 이를 바탕으로 한 당뇨병 관리의 필요성이 강조되어 왔다[3-5]. 이에 병원이나 가정에서 환자들의 혈당 상태를 간편하게 측정할 수 있는 개인용혈당측정기가 여러 회사에서 개발되어 시판되고 있다. 당뇨병 환자에게 혈당측정기의 측정 결과는 정확하고 재현성이 좋아야 한다. 따라서 표준화된 방법으로 혈당측정기의 성능이 평가되어야 한다[6, 7].

개인용혈당측정시스템의 유효성을 평가하는 대표적인 기준은 International Organization for Standardization (ISO) 15197 [8, 9]과 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침[10-14]을 꼽을 수 있다. ISO 15197의 경우, 2003년 1판이 발행되었고[8], 2013년 일부 개정되어 ISO 15197:2013 2판이 발간되었다[9]. 개정된 ISO 15197:2013은 기존 규정에 비해 더욱 강화되었다. 가장 큰 변화는 정확도의 기준농도가 75 mg/dL에서 100 mg/dL로 변경되었으며, 기준 허용 오차 범위 ± 15 mg/dL (75 mg/dL 미만) 또는 $\pm 20\%$ (75 mg/dL 이상)에서 ± 15 mg/dL (100 mg/dL 미만) 또는 $\pm 15\%$ (100 mg/dL 이상)로 강화된 것과 내·외인성 간섭물질의 영향 평가에 대한 항목이 도입된 것이다[15].

본 연구에서는 ISO 15197:2013에 맞추어 국내 식품의약품안전처 (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS) 식품의약품안전평가원에서 제시한 지침[16]에 따라 성능이 개선된 개인용혈당측정시스템인 GlucoDr.S™ (All Medicus Co., Ltd., Anyang, Korea)의 성능을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 장비

GlucoDr.S™ 개인용혈당측정시스템의 평가를 위해 기본 모델인 AGM-513S로 시험을 진행하였다. 이 기기는 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드(Flavin adenine dinucleotide, FAD)를 조효소로 하고 포도당탈수소효소(glucose dehydrogenase) 방법을 활용하여 전기 화학적으로 혈당을 측정하는 방식을 취한다[17]. 검사에 사용된 검사지 3종 관리번호(로트)는 E16A11213, E16A13213, E16A30213이고 용기와 검사지, 측정기는 임의로 추출하였다. 평가에 사용된 기준 장비는 YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer (YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH, USA)를 이용하였다. 적혈구용적률(hematocrit)은 진단검사의학과에서 진행한 시험의 경우, XE-2100 Hematology Analyzer (Sysmex Corp., Kobe, Japan)로, 내과에서 진행한 시험의 경우, HemoCue (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA, USA)로 측정하였다.

2. 대상 검체

시스템 정확도 및 사용자 성능 평가는 2016년 3월 21일부터 6월 24일까지 분당서울대학교병원 내과에 내원하여 본 연구참여에 동의한 환자 120명을 대상으로 하였다. 모세관혈액은 손가락 끝에서 채혈하고, 채혈 후 즉시 검사지에 혈액을 묻혀 혈당을 측정하였다. 정맥혈액은 상완 정맥에서 채혈하여 EDTA가 포함된 용기에 담은 후, 즉시 혈당과 적혈구용적률을 측정하고 잔여 검체는 냉장 보관하였다. 측정반복성, 직선성, 간섭물질에 대한 영향 평가는 잔여 검체 중 적합한 검체를 선택하여 진행하였다. 연구를 위해 사용한 잔여 검체의 전 처리는 지침[16]에 따라 준비하였다. 잔여 검체는 채혈 후 36시간 안에 모두 사용하였으며, 이 중 저농도 구간의 검체는 실온에 하룻밤 동안 방치하여 확보하였고, 고농도 구간의 검체는 일정량의 포도당 용액을 지원자 혈액에 섞어 확보하였다. 모든 평가 전후에 YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer로 각각 2회씩 측정하여 단기 안정성을 확인하였으며 검사의 기준 농도는 해당 값들의 평균을 사용하였다.

본 연구는 분당서울대학교병원 IRB 심의를 통과한 후 진행하였다(심의번호 E-1511-322-001).

3. 평가 방법

모든 평가 항목에서 필요한 검체 종류, 측정기 수, 검사지 수, 피험자 및 검체 수, 당 농도 분포, 적혈구용적률, 측정 횟수, 검체량, 간섭물질의 종류와 농도, 시험 환경, 검체의 안정성 등은 의료기기 기준규격 별표 66. 개인용혈당측정시스템(ISO 15197:2013) 규정[16] 및 CLSI 지침[10-14]에서 규정한 바에 따라 진행하였다.

1) 정밀도

정밀도(precision)는 ISO 15197:2013에서 제시한 측정반복성(measurement repeatability)과 중간측정정밀도(intermediate measurement precision), 두 가지로 평가하였다.

측정반복성 평가는 적혈구용적률이 35-50%이며 저농도에서 고농도까지 5단계 농도 구간(level 1, 30-50 mg/dL; level 2, 51-110 mg/dL; level 3, 111-150 mg/dL; level 4, 151-250 mg/dL; level 5, 251-400 mg/dL)을 대표하는 잔여 정맥혈액 검체를 대상으로, 하루 내에 동일 측정자가 측정기 10대에 3종 로트에 걸쳐 평가하였다. 각 로트당 10개의 측정기에 10회씩 측정하여 5단계 농도 구간에 대한 평균, 95% 신뢰구간 표준편차, 변이계수를 계산하였다.

중간측정정밀도 평가를 위해서, All Medicus사에서 제공한 4가지 농도의 대조물질(level 1, 30-50 mg/dL; level 2, 96-144 mg/dL; level 3, 280-420 mg/dL; level 4, 425-550 mg/dL)을 3종 로트의 혈당측정 검사지를 사용하여 각각 하루 1회씩 총 10일에 걸쳐 매번 측정기 10대를 이용해 검사하였다. 대조물질은 dextrose water

(DW)를 용매로 하고 EDTA, 염색제(dye), 안정제(stabilizer)를 섞어 만들었고, 식약처 품목허가 진행 시, 개봉 후 4개월 안정성 유효기간을 허가받아 유효기간 내의 대조물질을 사용하였다. 해당 대조물질들은 각각 30회씩 측정하여 균질성을 확인하였고 평균, 95% 신뢰구간 표준편차, 변이계수를 계산하였다.

정밀도 평가는 ISO 15197:2013 규정[16]에 따라, 100 mg/dL 미만 구간은 표준편차를, 100 mg/dL 이상 구간은 변이계수를 판단의 지표로 삼았다.

2) 직선성 평가

직선성(linearity) 평가는 적혈구용적률이 35~50%이며 11단계 혈당 농도 구간을 대표하는 잔여 정맥혈액 검체를 대상으로, 하루 내에 동일 측정자가 측정기 9대를 이용해 3종 로트에 걸쳐 평가하였다. 각 로트에 대해 YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer로 측정한 기준농도와 GlucoDr.STM 측정농도의 상관관계 그래프를 그리고, 기울기와 결정계수(R^2)를 계산하였다.

3) 간섭물질에 대한 영향 평가

혈당 측정값에 영향을 주는 간섭물질들이 GlucoDr.STM으로 측정할 경우 어느 정도의 오차를 발생시키는지 확인하기 위하여, 적혈구용적률에 따른 검사와 기타 24종의 간섭물질(interference)에 대한 평가를 진행하였다.

적혈구용적률에 따른 영향 평가는 ISO 15197:2013[16]에 따라 정상 수준($42 \pm 2\%$)을 포함한 5단계 적혈구용적률 구간($20 \pm 2\%$, $30 \pm 2\%$, $42 \pm 2\%$, $50 \pm 2\%$, $65 \pm 2\%$)을 대표하는 잔여 정맥혈액 검체를 대상으로 하였다. 각 적혈구용적률 단계에서 3단계($30\text{--}50\text{ mg/dL}$, $96\text{--}144\text{ mg/dL}$, $280\text{--}420\text{ mg/dL}$) 당 농도 구간 시료에 대해 혈당 측정을 하였다. 측정기 10대에 3종 로트에 걸쳐 측정한 후, 평균 혈당값을 구하고, 해당 구간 평균 혈당값과 정상 수준($42 \pm 2\%$) 적혈구용적률에서의 평균 혈당값의 차이를 평가하였다.

다양한 내외인성 간섭물질에 의한 영향 평가를 위해 ISO 15197:2013에서 명시하고 있는 24종의 간섭물질에 대해서 US FDA (The Food and Drug Administration) 지침, CLSI EP07-A2 및 기타 관련 자료들을 참고하여 24종 간섭물질의 농도를 결정하였다[18-20]. 적혈구용적률이 35~50%인 잔여 검체를 대상으로, 2단계($50\text{--}100\text{ mg/dL}$, $250\text{--}350\text{ mg/dL}$) 당 농도 구간에서 실시하였고 시험시료는 해당 검체에 간섭물질을 첨가하고, 대조시료에는 첨가된 간섭물질의 부피만큼 동일 부피의 용질을 첨가하였다. 측정기 10대, 3종 로트에 걸쳐 각각 평가하고, 각 구간에서의 통합 평균을 계산한 후 간섭물질이 포함된 시험시료와 대조시료 간의 평균 차이를 구하였다. ISO 15197:2013에서 언급한 허용오차 범위를 초과할 경우, 처음 검사한 간섭물질 농도를 최대값으로 하여 해당 간섭물질을 5단계

로 희석한 후 용량 반응 관계(dose-response evaluation) 실험을 추가하였다.

4) 모세관혈액 및 정맥혈액을 이용한 시스템 정확도 평가

시스템 정확도 평가는 120명의 모세관혈액과 정맥혈액을 모두 채혈하고 적혈구용적률이 20~65%인 범위에 해당되는 100개의 검체에 대하여 진행하였다. 각 혈당 농도 구간의 검체 수는 규정[16]에 따라 50 mg/dL 이하 5개(총 분석 검체의 5%), 50~80 mg/dL 15개(15%), 80~120 mg/dL 20개(20%), 120~200 mg/dL 30개(30%), 200~300 mg/dL 15개(15%), 300~400 mg/dL 10개(10%), 400 mg/dL 초과 5개(5%)가 되도록 조정하였다. 평가는 선택한 100개의 검체를 각각 측정기 2대와 로트 3종에 걸쳐 총 600회를 평가하였다. YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer로 측정한 기준농도를 기준으로 측정농도와의 오차를 도식화하고 Consensus Error Grid (CEG) 일치 오류 격자 중 어느 구역에 존재하는지 확인하였다.

5) 사용자 성능 평가

사용자 성능 평가(user performance evaluation)는 시험 지원자에게 사용설명서를 읽게 하고, 처음부터 끝까지 스스로 모세관혈액을 이용하여 검사를 진행하게 하였다. 적혈구용적률이 20~65%에 해당하는 사람만 대상으로 하였고, 최종 분석에 사용되는 혈당 농도 분포 및 비율은 시스템 정확도 평가와 동일하게 구성하였다. 검사 과정상의 오류로 측정이 실패할 경우 반복해서 3회까지 시험을 수행할 수 있으며, 실패 사유를 기록하도록 하였다.

4. 통계 분석

정밀도 평가를 위한 평균, 표준편차, 변이계수, 직선성 평가를 위한 상관관계 그래프 및 결정계수, 시스템 정확도 평가 및 사용자 성능 평가를 위한 CEG 오류 격자 등을 포함한 모든 통계 자료 분석은 Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 정밀도: 측정반복성, 중간측정정밀도 평가

측정반복성과 중간측정정밀도 평가 결과, 각 농도 구간별 3종 로트의 통합 평균, 표준편차(95% 신뢰구간), 그리고 변이계수를 Table 1에 나타내었다. 측정반복성 평가의 표준편차 혹은 변이계수는 농도 구간 1부터 5에 대하여 각각 2.7 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.7%, 3.4%, 3.7%이었다. 10일에 걸친 중간측정정밀도 평가 결과의 표준편차 혹은 변이계수는 농도 구간 1부터 4에 대하여 각각 1.4 mg/dL, 2.2%, 2.1%, 2.6%의 값을 보였다(Table 1).

Table 1. Data analysis and presentation for precision of GlucoDr.S™

	Measurement repeatability*					Intermediate measurement precision†			
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Standard concentration, YSI (mg/dL)	39.1	85.5	121.0	205.0	352.0	37.2	118.0	353.0	520.0
Mean (mg/dL)	42.3	81.9	113.0	185.0	315.0	38.0	119.0	353.0	514.0
SD (mg/dL)	2.7	3.2	4.2	6.3	11.7	1.4	2.6	7.4	13.3
CV (%)	6.3	3.9	3.7	3.4	3.7	3.7	2.2	2.1	2.6

*Measurement repeatability test was conducted with 10 meters, 3 reagent lots, and 5 sample levels (Level 1, 30–50 mg/dL; Level 2, 51–110 mg/dL; Level 3, 111–150 mg/dL; Level 4, 151–250 mg/dL; Level 5, 251–400 mg/dL) with glucose concentrations representing hyperglycemic, euglycemic and hypoglycemic conditions. Ten measurements were performed with each combination of meter, reagent lot and sample. In other words, each sample (level) was measured 300 times (10 meters × 3 reagent lots × 10 measurements); †Intermediate measurement precision test was performed with control materials. The evaluation was conducted with one measurement of each sample per day and 10 meters, 3 reagent lots, and 4 sample levels (Level 1, 30–50 mg/dL; Level 2, 96–144 mg/dL; Level 3, 280–420 mg/dL; Level 4, 425–550 mg/dL) with glucose concentrations representing hyperglycemic, euglycemic and hypoglycemic conditions over 10 days. In other words, each sample (level) was measured 300 times (10 meters × 3 reagent lots × 1 measurement/day × 10 days).

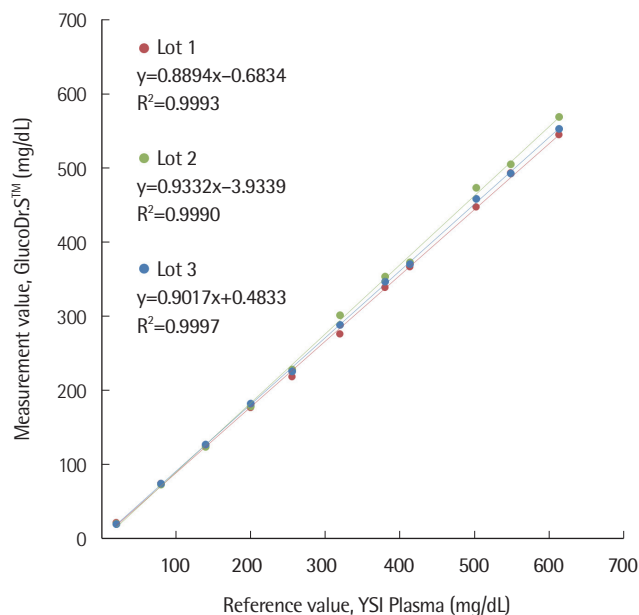


Fig. 1. Linearity results of the three lots of GlucoDr.S™. Linearity test was conducted with 9 m, 3 reagent lots, and 11 sample levels. One tester was performed with each combination of reagent lot and sample within one day. Good linearity was indicated at $R^2 \geq 0.99$.

2. 직선성 평가

직선성 평가 그래프(Fig. 1)를 각 로트별로 살펴보면, 로트 1은 기울기 0.8894, y절편 -0.6834, $R^2 = 0.8894$, 로트 2는 기울기 0.9332, y절편 -3.9339, $R^2 = 0.9990$, 그리고 로트 3은 기울기 0.9017, y절편 0.4843, $R^2 = 0.9997$ 값을 갖는 것으로 나타났다. 즉, 최저 혈당 21 mg/dL에서 최고 혈당 613 mg/dL까지 세 로트의 기울기는 각각 0.8894, 0.9332, 0.9017으로 모두 결정계수 (R^2)가 0.99 이상인 높은 직선성을 보인다(Fig. 1).

3. 간섭물질에 대한 영향 평가

적혈구용적률에 따른 영향 평가 결과, 각 적혈구용적률 구간에

Table 2. Paired difference interference testing* of GlucoDr.S™

Substance	Test concentration (mg/dL)	Mean difference in bias from control	
		Bias for glucose levels, 50–100 mg/dL (mg/dL)	Bias for glucose levels, 250–350 mg/dL (%)
Acetaminophen	20	3.0	1.6
Ascorbic acid	6	5.7	2.1
Bilirubin	25	1.2	-1.3
Cholesterol	505	-5.6	-2.4
Creatinine	5	-1.5	1.7
Dopamine	1.5	6.9	3.4
EDTA	360	-1.9	0.7
Galactose	15	4.3	0.0
Gentisic acid	1.8	4.2	-0.4
Glutathione	93	1.1	0.4
Hemoglobin	20,000	7.7	4.0
Heparin	2,143	-0.7	-1.6
Ibuprofen	50	-1.0	-1.0
Icodextrin	460	-3.2	1.2
L-DOPA	0.5	2.7	-0.2
Maltose	100	-2.3	0.5
Methyl-DOPA	1.5	6.2	3.4
Pralidoxime iodide (PAM)	80	21.3	-26.0
Salicylic acid	60	-0.5	-2.0
Tolazamide	10	2.9	-1.0
Tolbutamide	64	2.0	-0.6
Triglycerides	3,333	5.9	1.6
Uric acid	24	23.8	NT
Xylose	20	18.0	5.2

*The interference effects were described in the instructions for use if they met either of the following performance criteria.

— For glucose concentrations < 100 mg/dL, the average difference between the test sample and the control sample exceeds 10 mg/dL.

— For glucose concentrations ≥ 100 mg/dL, the average difference between the test sample and the control sample exceeds 10%.

Abbreviations: L-DOPA, L-3,4-dihydroxyphenylalanine; NT, Not tested.

서, 혈당 100 mg/dL 미만인 경우, 평균 측정값이 정상 적혈구용적률(42.9%)에서 구한 측정값 기준으로 오차 ± 10 mg/dL 이내였다.

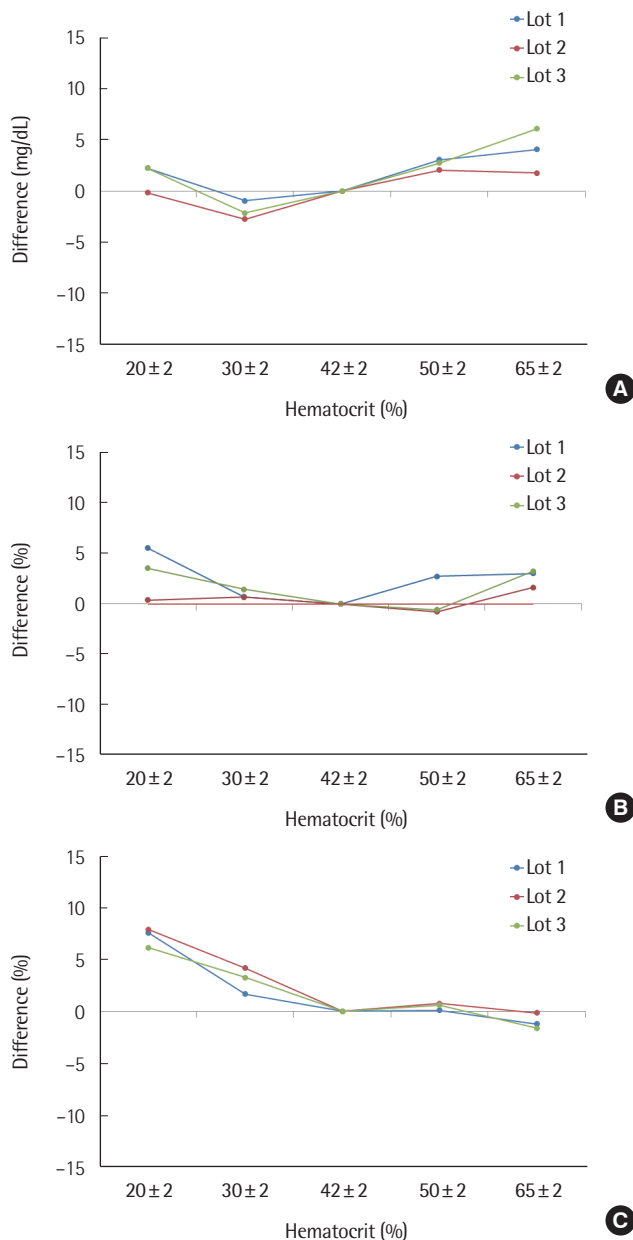


Fig. 2. Packed cell volume test. (A) glucose level: 30–50 mg/dL; (B) 96–144 mg/dL; (C) 280–420 mg/dL.

혈당 100 mg/dL 이상에서는 평균 오차가 $\pm 10\%$ 미만이었다(Fig. 2). 따라서 적혈구용적률에 따른 영향 평가 결과는 허용기준(혈당 100 mg/dL 미만에서 검체와 기준 장비 간의 차이 ± 10 mg/dL 이내, 혈당 100 mg/dL 이상에서 검체와 기준 장비 간의 차이 $\pm 10\%$ 이내) 범위 내에 있으므로 허용(acceptable) 판정을 내릴 수 있었다.

간섭물질 24종에 대하여 실험한 결과(Table 2), 21종의 경우 대조시료와 비교하여, 혈당 100 mg/dL 미만(50–100 mg/dL 구간)에서 평균 측정값이 오차 ± 10 mg/dL 미만이었으며, 혈당 100 mg/dL 이상(250–350 mg/dL 구간)에서는 오차 $\pm 10\%$ 미만 차이를 보

Table 3. Dose response interference testing of GlucoDr.S™

Substance*	Maximum test concentration (mg/dL)	Upper concentration limit at which there is no interference (mg/dL)	
		Glucose levels, 50–100 mg/dL	Glucose levels, 250–350 mg/dL
Pralidoxime iodide (PAM)	80	20	10
Uric acid	24	8	24
Xylose	20	11	20

*PAM, uric acid, and xylose exceeded the acceptability criteria in interference testing (Table 2).

였다. 즉, 21종은 허용기준(혈당 100 mg/dL 미만에서 시험시료와 대조시료 간의 차이 ± 10 mg/dL 이내, 혈당 100 mg/dL 이상에서 시험시료와 대조시료 간의 차이 $\pm 10\%$ 이내) 범위 내에 있으므로 허용 판정을 내릴 수 있다. 하지만 PAM (pralidoxime iodide), uric acid, xylose는 간섭물질 기준농도 내에서 판정 기준을 벗어나서 추가적으로 용량 반응 관계 실험을 진행하였다(Table 3). 혈당 100 mg/dL 미만 구간에서는 PAM 20 mg/dL, uric acid 8 mg/dL, xylose 11 mg/dL 이하부터 각각 대조시료와 실험시료의 평균 차이가 10 mg/dL 미만임을 확인하였다. 혈당 100 mg/dL 이상 구간에서는 PAM 10 mg/dL, uric acid 24 mg/dL, xylose 20 mg/dL 이하부터 각각 평균차이가 10% 미만이었다. 따라서 ISO 15197:2013 기준에 의거하여 PAM, uric acid, xylose는 각각 10 mg/dL, 8 mg/dL, 11 mg/dL까지는 혈당 측정에 영향을 주지 않음을 확인하였다.

4. 시스템 정확도 평가

모세관혈액을 이용한 시스템 정확도 평가에서는, 혈당 100 mg/dL 미만인 156개의 모세관혈액 시료 중 153개의 시료(98.1%)가 기준값의 ± 15 mg/dL 이내에 분포하고, 혈당 100 mg/dL 이상인 444개의 모세관혈액 시료 중 기준값의 436개 시료(98.2%)가 기준값의 $\pm 15\%$ 이내에 분포하고 있었다(Fig. 3A). 따라서, 전체 600개의 모세관혈액 시료 중 589개 시료(98.2%)는 허용 가능한 최소 성능 기준 내에 있으며 모두 일치 오류 격자 A영역에 분포하는 것을 확인하였다(Fig. 3B).

정맥혈액으로 평가한 결과, 혈당 100 mg/dL 미만인 156개의 정맥혈액 시료 모두 기준값의 ± 15 mg/dL 이내에 분포하고, 혈당 100 mg/dL 이상인 444개의 모세관혈액 시료는 기준값 $\pm 15\%$ 이내에 438개 시료(98.6%)가 분포하고 있었다(Fig. 3C). 따라서, 전체 600개의 정맥혈액 시료 중 594개 시료(99.0%)는 허용 가능한 최소 성능 기준 내에 있으며, 일치 오류 격자 분석 시, A영역에 599개(99.8%), B영역에 1개(0.2%)가 분포하는 것을 확인하였다(Fig. 3D).

시스템 정확도 평가의 허용기준은 혈당 100 mg/dL 미만에서 검체와 기준 장비 간의 차이 ± 15 mg/dL 이내(95% 신뢰구간), 혈당 100 mg/dL 이상에서 검체와 기준 장비 간의 차이 $\pm 15\%$ 이내(95%

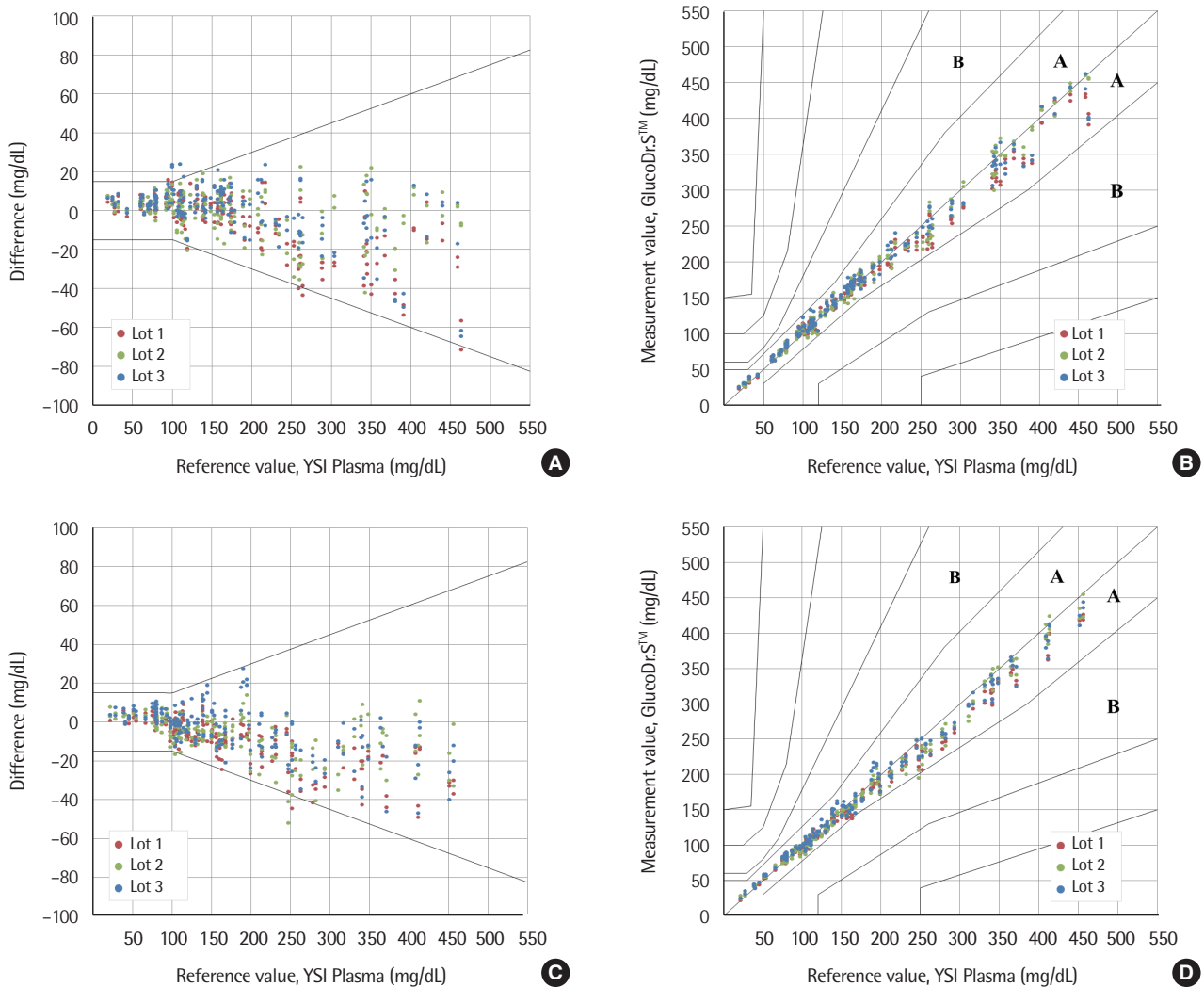


Fig. 3. System accuracy of GlucoDr.S™. (A) Difference-plots of capillary blood samples; (B) Clarke error grid analysis of capillary blood samples; (C) Difference-plots of venous blood samples; (D) Clarke error grid analysis of venous blood samples. A zone: No effect on clinical action, B zone: Little or no effect on clinical outcome.

신뢰구간), 99% 측정값이 일치 오류 격자의 A, B구간 이내에 있는 것이므로 모세관혈액 검사와 정맥혈액 검사 모두 허용 판정을 내릴 수 있었다.

5. 사용자 성능 평가

전체 115개의 시료에서 혈당 100 mg/dL 미만인 24개의 모세관혈액 시료는 기준값의 ± 15 mg/dL 이내에 모두 분포하고, 혈당 100 mg/dL 이상인 91개의 모세관혈액 시료는 기준값의 $\pm 15\%$ 이내에 87개(95.6%)의 시료가 분포하고 있었다(Fig. 4A). 따라서, 전체 115개의 모세관혈액 시료 중 111개 시료(96.5%)는 허용 가능한 최소 성능 기준 내에 있으며, 모두 일치 오류 격자 A영역에 분포하는 것을 확인하였다(Fig. 4B).

사용자 성능 평가의 허용기준은 혈당 100 mg/dL 미만에서 비전문가가 측정한 GlucoDr.S™ 결과와 전문가가 측정한 기준 장비 결과 간의 차이 ± 15 mg/dL 이내(95% 신뢰구간), 혈당 100 mg/dL 이상에서 차이 $\pm 15\%$ 이내(95% 신뢰구간)이므로 허용 판정을 내릴 수 있었다.

고 찰

정밀도 평가 결과(Table 1)를 참고하면, 변이계수 값은 모두 CLIA' 88 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988)에서 제시된 기준인 10% 이내를 충족시키는 값이다[21]. 측정반복성 평가는 level 1-5, 5개의 구간으로, 중간측정정밀도 평가는 level 1-4,

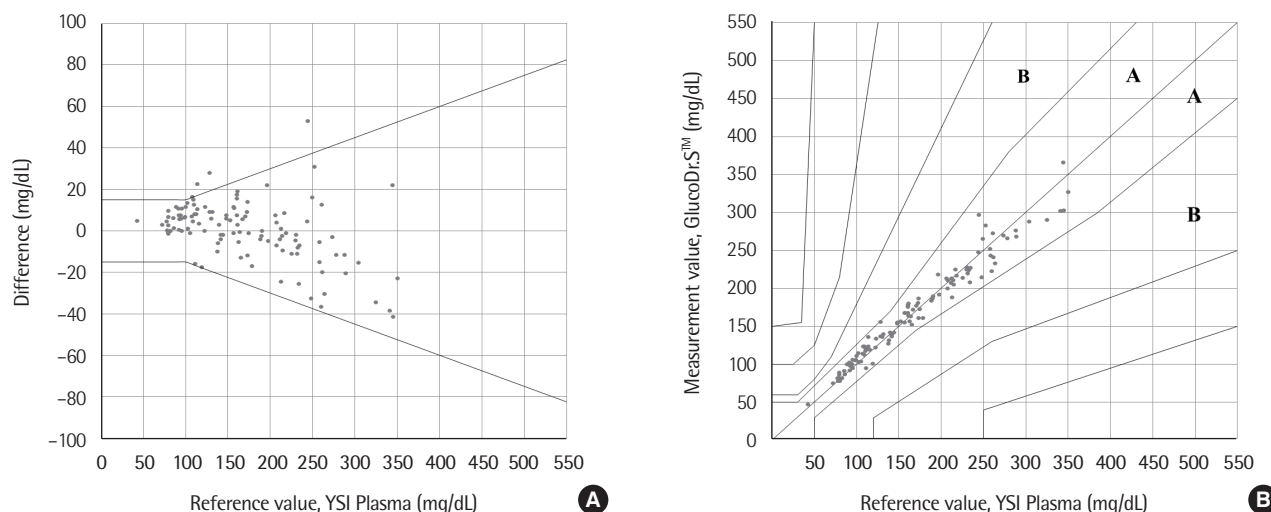


Fig. 4. User performance test. (A) Difference-plots; (B) Clarke error grid analysis. A zone: No effect on clinical action, B zone: Little or no effect on clinical outcome.

4개의 구간으로 나누어 분석하였는데 두 평가에서 모두 가장 낮은 당 농도 구간인 level 1의 변이계수가 가장 큰 값을 보였다. 이는 기준값의 절대치가 낮기 때문이다. 그런데 level 1 (30–50 mg/dL)에 해당하는 환자는 임상적으로 다양한 저혈당 증세가 나타나고 중추신경계까지 영향을 미쳐 의식 장애를 보이는 응급상황에 처하게 되므로[22], 혈당 평가가 전문 의료기관을 통해 실시될 가능성이 많다. 즉, 일상 생활에서 간단히 개인용혈당측정기를 흔히 사용하는 군(level 2 이상)에서는 변이계수가 모두 4% 미만으로 GlucoDr.S™의 정밀도가 훨씬 더 높아진다고 볼 수 있다.

National Health and Nutrition Examination Survey [23]에서는 혈장 포도당의 분석방법변이계수(analytical method coefficient of variation, CV_a) 허용범위를 15%로 언급하고 있다. 그러나 본 실험의 정밀도는 Table 1을 보면, 중간측정정밀도 평가의 level 2와 level 3을 제외하고 모든 변이계수가 1.5%를 벗어난다. 즉, 허용범위를 약간 상회하는 것이다. 하지만 현재 사용되고 있는 다른 개인용혈당 측정시스템의 정밀도 변이계수 역시 이러한 양상을 보이며[24-26], GlucoDr.S™의 경우, 측정반복성 평가의 최저 농도 구간만 제외하고는 변이계수가 4% 미만인 상대적으로 우수한 성적을 보인다. 따라서 일상 생활에서 GlucoDr.S™을 유용하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다.

개인용 혈당측정기는 대부분 가정에서 일반인들이 사용하고 있기 때문에, 전문 인력에 의해 행해지는 평가 지침인 CLSI 지침과는 다른 표준화 방법이 필요하다. “CLSI EP05-A3 정량 검사 방법의 정밀도 평가”에서 상황에 따라 제안하는 검사 디자인은 다양하나, 기본적으로 20×2×2 디자인, 20일간 하루에 2번 run을 하고 한 번 run할 경우 반복 측정을 실시하는 것을 권고한다[11]. 반면 ISO

15197은 하루 내에 10대 기기와 3종 로트 검사지를 가지고 검사하는 측정반복성 검사와, 10일에 걸쳐 하루 1번만 검사하는 중간측정정밀도 검사로 정밀도를 확인한다. 따라서 ISO 15197은 정밀도 면에서, CLSI EP05-A3보다 간소화되었다고 할 수 있다. 또한 “CLSI POCT06 포도당 측정을 위한 샘플 종류에 따른 영향”에서는 정확한 혈당 측정이 이루어지는지 보기 위하여 식후 혈당 변동, 샘플 종류에 따른 측정값 차이, 적혈구용적률의 변화에 따른 효과 등을 모두 포함한다[10]. 하지만 ISO 15197은 실제 혈당이 얼마나 정확한지를 파악하기 위해 모세관혈액과 정맥혈액의 상호관계를 평가하는 단계가 배제되어 있다. 즉, 개인용 혈당측정시스템이 얼마나 참값을 나타내는지에 대한 검증은 CLSI보다 부족하다고 할 수 있다.

혈장 포도당의 임계값(critical value)은 검사실마다 약간의 기준 차이가 있으나 대다수의 검사실이 최소 임계값은 40–59 mg/dL, 최고 임계값은 400–599 mg/dL로 잡고 있다[27]. GlucoDr.S™는 측정가능범위(AMR)가 20–600 mg/dL이며, 이번 연구에서 최소 및 최고 임계 범위를 포함하는 21–613 mg/dL에서 높은 직선성을 보이므로 임상적으로 환자의 관리 및 치료를 위한 혈당 범위를 충분히 포함하는 것으로 볼 수 있다[4].

시험에 사용된 24종의 간섭물질은 혈중 참고 범위(혹은 치료 범위) 농도 이상이며, 대부분은 독성을 보인다고 알려진 농도에서 간섭효과여부를 관찰하였다(Table 2). 따라서 간섭물질 판정 기준에 벗어나지 않는 21종의 물질은 실제 체내에서 시험 농도보다 낮은 농도로 존재할 것이기 때문에 임상적으로 사용 시 측정값에 의미 있는 영향을 주지 않을 것이다. 또한 기준을 벗어나는 3종 중 PAM과 uric acid는 추가로 실시한 용량 반응 관계를 참고할 때, 혈당 측정에 영향을 주지 않을 최대 농도가 독성 농도 근방이므로, 이 두

물질도 실제 사용 시에 문제를 일으키지 않을 것으로 보인다. 단, xylose 경우 용량 반응 관계 검사 결과 확실히 11 mg/dL까지 영향을 주지 않으나 혈중에 그 이상 농도로 존재할 수 있기 때문에 해당 기기로 혈당을 측정할 경우 이에 대한 간섭효과의 가능성을 염두에 두어야 한다(Table 3).

정확도 평가는 모세관혈액과 정맥혈액, 이렇게 두 종류의 검체를 대상으로 각각 분석을 시행하였다. 모세관혈액 검체의 100%, 정맥혈액 검체의 99.8%가 일치 오류 격자 분석에서 A구역(임상 조치에 미치는 영향 없음)에 위치하므로 GlucoDr.S™의 정확도는 매우 높음을 확인할 수 있었다. 또한 이렇게 두 종류의 검체로 정확도를 분석함으로써, 일상생활에서 모세관혈액으로 혈당을 측정하는 것을 반영할 뿐만 아니라 의료기관 등에서 채혈된 정맥혈액을 현장검사(POCT)로 측정하게 되는 상황을 고려하게 되었다.

사용자 성능 평가는 시스템 정확도 평가와 분석 방법, 평가 기준 등이 동일하나, 모세관혈액만을 대상으로 하며, 의료인 혹은 기타 전문가가 개입하지 않고 비전문가인 사용자가 처음부터 끝까지 스스로 모든 과정을 수행하는 것을 분석하는 데에 의의가 있다. 본 실험에 참여한 비전문가 사용자의 연령은 20대에서 70대 이상까지 분포되어 있고 학력은 초등학교 중퇴자부터 대학원 졸업자까지 다양하여 검사자의 보편성을 뒷받침한다고 할 수 있다. 평가 후 모든 사용자들을 대상으로 검사에 대한 설문을 실시하였는데, 90% 이상의 사용자가 측정기에 나타나는 측정 결과는 이해하기 쉽고 답하였으며, 60% 이상의 사용자가 사용설명서는 읽기 편하며, 설명서를 따라 직접 측정기를 다루기 쉬웠고 측정기에 뜨는 오류 메시지에 대한 대처 방법이 잘 되어 있다고 긍정적으로 평가하여, GlucoDr.S™가 일상 생활에서 사용하기 쉬운 측정기임을 유추할 수 있었다.

본 연구에서는 기준 장비로 YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer를 사용하였는데, 이는 국내에 사용자가 많지 않고 오래된 검사법이라는 단점이 있다. 그러나 적은 양의 검체(25 µL)로 검사할 수 있는 비교적 정확도가 높은 장비로 검증되었으며[28], 이전의 여러 논문[29, 30]에서 해당 장비를 기준 장비로 삼아 다양한 개인용 혈당 측정기를 평가하였기에, 모세관혈액도 대상으로 하는 본 연구에서는 유용한 기준 장비로 사용되었다. 연구를 진행하면서 몇 가지 애로사항이 있었는데, 첫째, 검체량이 적어 검사실 중앙장비와 비교가 불가능했다는 점, 둘째, 시스템 정확도 평가를 진행할 때 피검사자의 모세관혈액과 정맥혈액을 동시에 얻기가 어려웠던 점, 마지막으로 매우 낮은 혈당 혹은 매우 높은 혈당을 대표하는 검체는 환자 혈액 자체가 아니라 조작을 가해 만들었다는 점이다.

이번 연구는 국내 최초로 ISO 15197:2013 지침을 완벽하게 따라 개인용 혈당측정기의 성능을 평가하였다. GlucoDr.S™은 정밀도, 직선성, 간섭물질에 대한 영향, 시스템 정확도, 사용자 성능 평가

면에서 모두 우수한 수행능력을 보이며 ISO 15197:2013 지침의 기준을 충족시켰다. 또한 이미 발표된 다양한 혈당 측정기 평가 연구들[6, 20, 26, 29-31]과 비교해볼 때, GlucoDr.S™의 성능은 다른 측정기기에 뒤지지 않는다. 궁극적으로 GlucoDr.S™ 개인용혈당측정 시스템은 효과적인 당뇨병 관리와 치료 계획 및 결정에 도움을 줄 개인용혈당측정기로 사용될 것으로 기대된다.

요 약

배경: 당뇨 환자의 엄격한 혈당 관리를 위하여 개인용혈당측정기의 성능은 적합하게 평가되어야 한다. 저자들은 본 연구에서 개인용 혈당측정시스템인 GlucoDr.S™ (All Medicus Co., Ltd., Korea)의 성능을 평가하고자 하였다.

방법: 120명의 분당서울대병원 내과 환자의 모세관혈액과 정맥혈액을 대상으로, 개정된 ISO 15197:2013에 맞추어 국내 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원에서 제시한 지침에 따라 GlucoDr.S™을 평가하였다. 평가 항목은 정밀도(측정 반복성, 중간 측정 정밀도), 직선성, 적혈구용적률 및 기타 간섭물질에 대한 영향, 시스템 정확도(모세관혈액 및 정맥혈액) 그리고 사용자 성능 평가로 이루어져 있다. 평가에 사용된 기준 장비는 YSI 2300 STAT PLUS Glucose Analyzer (YSI Life Sciences, USA)이다.

결과: GlucoDr.S™의 측정 반복성 평가 결과, 당 농도 100 mg/dL 미만 구간에서 표준편차는 2.7-3.2 mg/dL, 100 mg/dL 이상 구간에서 변이계수는 3.4-3.7%였고, 중간 측정 정밀도 평가 결과, 당 농도 100 mg/dL 미만 구간에서 표준편차는 3.7 mg/dL, 100 mg/dL 이상 구간에서 변이계수는 2.1-2.6%였다. 직선성 평가에서는 결정계수(R^2)가 0.99 이상이었다. 적혈구용적률 및 24종의 간섭물질 영향 평가에서는 xylose를 제외한 모든 간섭물질이 참고 범위 혹은 치료범위 농도에서 측정값에 의미 있는 영향을 주지 않을 것으로 나타났다. 시스템 정확도 평가에서는 95% 이상의 시료가, 혈당 100 mg/dL 미만에서는 오차 ± 15 mg/dL 이내, 혈당 100 mg/dL 이상에서는 오차 $\pm 15\%$ 이내에 포함되었다. 이 모든 결과는 일치 오류 격자 A영역 혹은 B영역에 분포한다. 일반 사용자가 직접 처음부터 끝까지 스스로 기기를 사용하여 검사한 사용자 성능 평가 결과 역시 허용 가능 범위에 포함되었다.

결론: 이번 연구는 ISO 15197:2013 지침을 완벽하게 따라 개인용혈당측정시스템 GlucoDr.S™의 기능을 평가하고 결과를 발표한 것에 의의가 있다. GlucoDr.S™ 개인용 혈당측정시스템은 지침의 기준을 충족시켰으며, 효과적인 개인용 혈당측정기로 사용될 수 있음을 확인하였다.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the Seoul National University Bundang Hospital (06-2016-035).

REFERENCES

1. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea 2013. <http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?code=admin&mode=view&number=1222> (Updated on Nov 2015).
2. Korean Diabetes Association. Korean diabetes fact sheet 2015. <http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?code=admin&mode=view&number=1223> (Updated on Oct 2016).
3. Mazze RS, Shamoon H, Pasmantier R, Lucido D, Murphy J, Hartmann K, et al. Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 1984;77:211-7.
4. Korean Diabetes Association. Treatment guideline for diabetes. *J Korean Diabetes* 2011;12(S1):S1-S244.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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.
6. Mahoney J and Ellison J. Assessing the quality of glucose monitor studies: a critical evaluation of published reports. *Clin Chem* 2007;53:1122-8.
7. Yoo EH and Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. *Sensors (Basel)* 2010;10:4558-76.
8. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2003.
9. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization: Geneva, Switzerland, 2013.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Effects of different sample types on glucose measurements. 1st ed. POCT6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision of quantitative measurement procedures; approved guideline. 3rd ed. EP5-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
12. 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.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; approved guideline. 2nd ed. EP7-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2005.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. 3rd ed. EP9-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2013.
15. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Rutschmann M, Haug C, Heinemann L. Analytical performance requirements for systems for self-monitoring of blood glucose with focus on system accuracy relevant differences among ISO 15197: 2003, ISO 15197: 2013, and current FDA recommendations. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:885-94.
16. Ministry of Food and Drug Safety of Korea. Evaluation of self-testing glucometer according to ISO 15197:2013 guidelines. http://nifds.go.kr/nifds/03_info/sub_02.jsp?mode=view&board_no=167&article_no=9057 (Updated on Jul 2016).
17. Ko DH, Lim S, Song SH, Choi SH, Park YJ, Park KU, et al. Performance evaluation of the GlucoDr plus glucometer. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:307-12.
18. Food and Drug Administration. Self-monitoring blood glucose test systems for over-the-counter use—draft guidance for industry and food and drug administration staff. Food and Drug Administration, 2014.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; approved guideline. 2nd ed. EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
20. MacRury S, Srinivasan A, Mahoney JJ. Performance of a new meter designed for assisted monitoring of blood glucose and point-of-care testing. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:389-98.
21. Medicare, Medicaid and CLIA programs; regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)--HCFA. Final rule with comment period. *Fed Regist* 1992;57:7002-186.
22. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*

- Care 2003;26:1902-12.
23. Lacher DA, Hughes JP, Carroll MD. Biological variation of laboratory analytes based on the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2010.
24. Kim YB, Seo JY, Lee SY, Park HD. Performance evaluation of glucometer Barozen H based on ISO 15197 standards. *Lab Med Online* 2015; 5:6-14.
25. Kuo CY, Hsu CT, Ho CS, Su TE, Wu MH, Wang CJ. Accuracy and precision evaluation of seven self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:596-600.
26. 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.
27. Schiffman RB, Howanitz PJ, Souers RJ. Point-of-care glucose critical values: a Q-probes study involving 50 health care facilities and 2,349 critical results. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:119-24.
28. Burmeister JJ and Arnold MA. Accuracy of the YSI stat plus analyzer for glucose and lactate. *Analytical Letters* 1995;28:581-92.
29. Tack C, Pohlmeier H, Behnke T, Schmid V, Grenningloh M, Forst T, et al. Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems obtained from the pharmacy: a European multicenter study with 453 subjects. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:330-7.
30. Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, Sachsenheimer D, Borchert M, Yap A, et al. Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices. *Current Med Res Opin* 2012;28:525-31.
31. Rajendran R and Rayman G. Point-of-care blood glucose testing for diabetes care in hospitalized patients: an evidence-based review. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:1081-90.