

ISO 15197 지침에 따른 혈당측정기 바로젠 H 성능 평가

Performance Evaluation of Glucometer Barozen H Based on ISO 15197 Standards

김영빈^{1,2} · 서지영² · 이수연^{1,2} · 박형두^{1,2*}Yeong-Bin Kim, M.D.^{1,2}, Ji-Young Seo, M.T.², Soo-Youn Lee, M.D.^{1,2}, Hyung-Doo Park, M.D.^{1,2*}성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 삼성서울병원 진단검사의학과²Department of Laboratory Medicine and Genetics¹, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine² and Genetics, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Background: We have evaluated the analytical performance of Barozen H (i-SENS Inc. Seoul, Korea), which was developed for glucose testing and can be connected to hospital information network systems.

Methods: We evaluated the precision of ten glucometers based on repeatability and intermediate precision according to the guidelines of the International Standardization Organization (ISO) 15197:2011. The linearity of patient samples was in the range of 30.7-551.2 mg/dL. The accuracy of the results of Barozen H and the correlation of these results and those of the two other glucometers in comparisons with the Modular D reference device (Roche Diagnostics Ltd., Switzerland) were evaluated using 150 capillary blood and venous whole blood samples.

Results: The ranges for the repeatability and intermediate precision of ten Barozen H glucometers were 1.58-4.61% and 2.85-5.48%, respectively. The linearity was expressed by $y = 0.9681x + 2.0791$, and the coefficient of determination (R^2) was 0.9996. When venous whole blood samples were used, the correlation coefficient (r) was 0.9914. When glucose levels were under 100 mg/dL, 95.2% of Barozen H results were within ± 15 mg/dL, and when glucose levels were 100 mg/dL or higher, 97.2% were within ± 15 %. When capillary blood samples were used, 41.4% (under 100 mg/dL) and 55.4% (100 mg/dL or higher) of Barozen H results were within ± 15 mg/dL and ± 15 %, respectively.

Conclusions: Barozen H provided reliable results and satisfied the ISO15197:2011 criteria when venous whole blood samples were used. It is thought to be clinically useful as a hospital point-of-care glucometer.

Key words: Barozen H, Glucometer, ISO 15197:2011, Performance evaluation

서론

당뇨환자가 증가함에 따라 당뇨병이 원인이 되어 입원하는 환자가 증가하고 있으며, 또한 입원 환자 중 당뇨병을 가진 환자 비율도 증가하고 있다[1]. 이에 따라 병원에서도 환자들의 혈당 상태를 적절히 모니터링하고 이를 간편하게 측정할 수 있는 방법의 도입이

중요하게 되었다. 이러한 병원 내 현장검사를 위해 병원 전산망에 연결할 수 있는 간이혈당측정기를 이용한 혈당 측정시스템이 여러 회사에서 개발되어 시중에 소개되어 있다.

기존에 시장에 출시되어 있는 간이혈당측정기들은 대부분 포도당 산화효소(glucose oxidase)를 이용한 혈당 측정방법을 채택하고 있으나, 이 방법은 산소의 영향을 받아 산화과정에서 생성된 과산화수소에 의해 효소가 불활성화되거나 낮은 pH에 의해 반응이 억제된다는 한계가 있다[2-4]. 이를 개선하기 위해 도입된 포도당탈수소화효소(glucose dehydrogenase, GDH)와 피로로퀴놀린 퀴논(pyrroloquinoline quinone, PQQ)을 조효소로 사용한 혈당측정법(PQQ-dependent GDH)은 산소의 영향을 피할 수 있는 장점이 있는 반면[5], 효소의 기질 특이성이 낮아 말토오스(maltose), 갈락토스(galactose) 등 다른 당류가 함유된 약제를 사용하거나, icodextrin이 함유된 복막투석액으로 투석 중인 환자, 일부 면역글로불린을 사용 중인 환자의 경우 등에서 혈당 측정 과정에 여러 가지 간섭물질의 영향을 받을 수 있다는 단점이 있다[6].

한편, 2011년 국제표준화기구(International Organization for

Corresponding author: Hyung-Doo Park

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0290, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: nayadoo@hanmail.net

Received: January 31, 2014

Revision received: June 9, 2014

Accepted: June 10, 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.

Standardization; ISO)에서는 이전의 2003년 기준에 비해 강화된 간이혈당측정기 평가 기준인 ISO 15197:2011을 제시한 바 있다[7]. 이에 따라 본 연구에서는 ISO 15197:2011 지침에 맞춰, 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드(flavin adenine dinucleotide, FAD)를 조효소로 사용하고 포도당탈수소화효소(FAD-dependent GDH) 방법을 이용하는 새로운 간이혈당측정기인 바로젠 H (Barozen H, i-SENS Inc., Seoul, Korea)의 성능을 평가하고자 하였다. 이 기기는 병원 전산망에 연결이 가능하며, 최근 국내에서 개발되어 제품 출시를 앞두고 있으며, 검체량이 0.5 μ L 이하, 측정시간이 5초 내외인 특성이 있다.

대상 및 방법

1. 대상장비

간이혈당측정기인 바로젠 H를 대상으로 평가하였으며, 비교를 위해 Accu-Chek Performa (Roche Diagnostics Ltd., Basel, Switzerland)와 Precision PCx (Abbott Diabetes Care, Inc., Alameda, CA, USA) 등 국내에서 사용되고 있는 두 종류의 외국산 혈당측정기를 함께 평가하였다. 상관성 평가 시 기준방법이 되는 중앙검사실 검사장비는 본원 진단검사의학과 검사실에서 사용중인 Modular D (Roche Diagnostics Ltd., Basel, Switzerland)를 이용하였다.

2. 대상 검체

반복성과 직선성, 상관성 평가를 위해서는 환자 혈액 검체를 사용하였으며, 중간정밀도 평가에는 제조사에서 제공하는 3가지 농도(저, 중, 고농도)의 정도관리 물질을 사용하였다. 환자 검체를 이용한 상관성 평가는 모세혈 전혈과 EDTA 정맥혈 전혈 등 두 가지 종류의 검체를 대상으로 평가하였다. 상관성 평가를 위해서, 2013년 4월부터 7월 사이에 삼성서울병원 당뇨 진료센터에 내원한 환자들 중 본 연구의 참여에 서면 동의한 150명의 환자로부터 약 5 mL의 EDTA 정맥혈 전혈을 채혈하면서, 동시에 손가락 끝에서 모세혈을 채혈하였다. 정맥혈 전혈을 이용한 상관성, 반복성 및 직선성 평가를 위해서 진단검사의학과 검사실로 의뢰된 환자들의 정구검사 후 폐기 예정인 잔존 EDTA 정맥혈을 이용하였다. 본 연구는 임상연구 심의위원회의 승인을 받아 진행하였다.

3. 평가 방법

1) 정밀도 평가

ISO 15197:2011 지침에 따라 정밀도(precision) 평가는 반복성(repeatability)과 중간정밀도(intermediate precision)에 대한 실험 두 가지로 진행하였다. 반복성은 ISO에서 제시하는 기준에 맞추어 저농도부터 고농도까지 5가지 단계의 농도에 해당하는 EDTA 정맥

혈 전혈 환자 검체를 준비하였다. 5가지 농도는 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)의 5가지 구간으로 이루어졌다. 저혈당 구간의 검체는 정맥혈 전혈을 실온에서 일정시간 보관하여 해당 과정을 거쳐 확보하였는데, 정맥혈 전혈 검체를 실온에 방치할 경우 세포대사 등에 의해 혈당값이 일반적으로 평균 7 mg/dL/hour의 속도로 감소한다고 알려져 있다[8]. 한편, 고혈당 구간의 검체는 일정량의 포도당을 첨가하여 검체의 혈당 농도가 설정된 범위 안에 포함되도록 하였다. 이렇게 확보한 5가지 구간의 농도에 해당하는 각각의 정맥혈 전혈 검체를 10대의 바로젠 H 기기에서 각각 10회씩 반복 측정하여 평가하였다.

중간정밀도 평가를 위해서는 제조사에서 제공하는 상품화된 정도관리 물질을 준비하였다. Level 1 (30-50 mg/dL), level 2 (96-144 mg/dL), level 3 (280-420 mg/dL)에 해당하는 3가지 농도의 정도관리 물질을 총 10대의 바로젠 H 장비로 하루 1회씩 총 10일동안 측정하여 평가하였다.

2) 정확도 평가(직선성, 상관성 분석)

바로젠 H 및 두 종류의 타사 간이혈당측정기에서 측정된 혈당치를 기준이 되는 중앙검사실 장비로 측정된 혈당값과 각각 비교하여 오차 허용범위 안에 드는지를 ISO 15197:2011 지침에 맞추어 확인하였다. 2011년 ISO에서 제시한 정확도 기준에 따르면, 제조사가 정한 기준 방법으로 측정된 혈당값이 100 mg/dL 미만인 검체들을 평가 대상 혈당측정기로 측정하였을 때 95% 이상의 결과가 오차범위 ± 15 mg/dL 이내에 들도록 하고 있으며, 100 mg/dL 이상인 검체들은 간이 혈당측정기로 측정하였을 때 95% 이상의 결과가 오차범위 $\pm 15\%$ 이내에 들 것을 권고하고 있다. 기준 방법은 중앙검사실의 Modular D를 이용하였으며, 이 장비는 EDTA 정맥혈 전혈을 원심분리하여 얻은 혈장을 검체로 사용하고 hexokinase법으로 혈당을 측정한다.

상관성 평가를 위하여 자원자의 손가락에서 채혈한 모세혈과 정구검사 후 잔존 검체에서 선정한 EDTA 정맥혈 전혈 등 두 종류의 검체를 각각 150개씩 모집하였다. 검체의 혈당 농도 분포 및 비율은 ISO 기준에 따라 50 mg/dL 미만 5%, 50-80 mg/dL 구간 15%, 80-120 mg/dL 구간 20%, 120-200 mg/dL 구간 30%, 200-300 mg/dL 구간 15%, 300-400 mg/dL 구간 10%, 400 mg/dL를 초과하는 검체 5%를 목표로 하였다.

이렇게 모집한 모세혈 전혈과 EDTA 정맥혈 전혈 검체에 대해, 바로젠 H 및 두 종류의 비교대상 간이 혈당측정기에서 얻은 혈당값과 기준 중앙장비로 구한 혈당값 간의 측정오차 및 상관성을 ISO 15197:2011 및 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP09-A2 지침에 따라 분석하였다[9]. 모세혈 검체에 대한 상

관성 평가 시에는 자원자의 손가락 끝에서 모세혈을 채취함과 동시에 정맥혈을 함께 채혈하였다. 이 정맥혈 전혈을 즉시 원심분리하여 얻은 정맥혈 혈장 검체를 중앙검사실 Modular D 장비로 2회 반복 측정하여 평균을 구하고 이를 기준이 되는 참고값으로 사용하였다. 모세혈은 채취 즉시 3종의 평가 대상 혈당측정기에 무작위 순서로 배정하여 혈당값을 측정하였으며, 각 장비별로 2번씩 측정하여 평균값을 구한 후 중앙검사실 장비값과 비교하였다. 한편, 별도로 모집한 150건의 잔존 EDTA 정맥혈 전혈 검체도 원심분리하여 정맥혈 혈장을 얻고 이를 중앙검사실 장비로 2회 측정하고 평균을 내어 참고값으로 설정하였으며, 바로젠 H를 포함한 세 종류의 간이혈당측정기에 정맥혈 전혈을 무작위로 배정하고 각각 2회 반복 측정하여 얻어진 평균값을 중앙검사실 장비값과 비교하여 측정 오차 및 상관성을 평가하였다.

직선성 평가를 위해서는 본원 기준 분석장비에서 측정한 결과를 바탕으로 하여 임의로 저농도와 저농도의 정맥혈 전혈 검체를 선정하였다. 이를 CLSI EP06-A 지침에 의거하여 각각 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 부피 비율로 저농도, 고농도 검체를 혼합하여 5가지 농도의 검체를 준비하였다[10]. 저농도 및 고농도 검체의 혈당 농도는 각각 30.7 및 551.2 mg/dL였으며, 앞서 기술한 부피 비로 혼합하여 확보한 5가지 농도의 검체를 무작위 순서로 배열한 뒤 각각 4회씩 바로젠 H와 타사의 2가지 비교 제품들로 측정하였다. 이렇게 측정한 평균값과 중앙검사실 장비로 측정한 참고값과의 사이에 각 혈당기별로 회귀방정식을 구하고 기울기와 결정계수 등을 확인하여 직선성을 평가하였다.

4. 통계분석

자료분석에는 SPSS ver. 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)과 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)을 이용하였다. 정밀도 분석을 위해서 변이계수(coefficient of variation, CV)를 구하였고, 직선성 분석 시에는 선형회귀분석을 시행하여 결정계수(R^2)를 산출하였다. 상관성 분석에서는 상관계수(r)를 구하여 평가하였다.

결 과

1. 정밀도

반복성 평가에서 5가지 혈당 농도의 변이계수 분포는 level 1에서 2.91-5.75%, level 2에서 2.28-4.41%, level 3에서 2.17-3.32%, level 4에서 1.47-3.02%, level 5에서 1.04-1.95%이었다. 측정에 사용된 10대의 바로젠 H는 5가지 혈당 농도의 검체에 대해 모든 기기가 10% 미만의 변이계수를 보였다. 10대의 측정값을 종합하여 평가하였을 때에도 5가지 농도 구간에서의 변이계수가 1.58-4.61% 사이에 있어, 반복성 평가의 CV는 모두 5% 미만으로 우수하였다(Table 1).

중간정밀도 평가 결과는 10대의 바로젠 H에 대해 level 1에서 3.69-6.80%, level 2에서 1.93-3.76%, level 3에서 1.55-3.99%의 변이계수 값을 나타내어 모든 장비가 세 가지 농도에서 10% 미만의 변이계수를 보였다. 또한, 10대의 바로젠 H의 측정값을 종합하여 평가하였을 때에도 2.85-5.48%의 변이계수를 보였으며, 이는 CLIA'88에서 제시된 변이계수 10% 이내의 정밀도 기준을 만족하는 값이다[11].

2. 직선성

기대값과 측정값을 비교하였을 때, 30.7-551.2 mg/dL의 혈당 농도 구간에서 바로젠 H는 $y = 0.9681x + 2.0791$ 에 결정계수(R^2) 값이 0.9996이었고, 타사 혈당측정기의 결정 계수(R^2)는 각각 0.9981 (A 혈당측정기) 및 0.9881 (B 혈당측정기)이었다(Fig. 1).

3. 상관성 및 정확도

모세혈 검체로 평가 시 바로젠 H는, 중앙검사실 장비로 측정한

Table 1. Overall results of repeatability and intermediate precision of Barozen H

	Repeatability					Intermediate precision		
Mean (mg/dL)	40.95	72.55	146.03	198.64	316.93	36.99	118.96	338.77
SD (mg/dL)	1.89	2.67	3.91	4.19	5.00	2.03	3.58	9.65
Total CV (%)	4.61	3.68	2.68	2.11	1.58	5.48	3.01	2.85

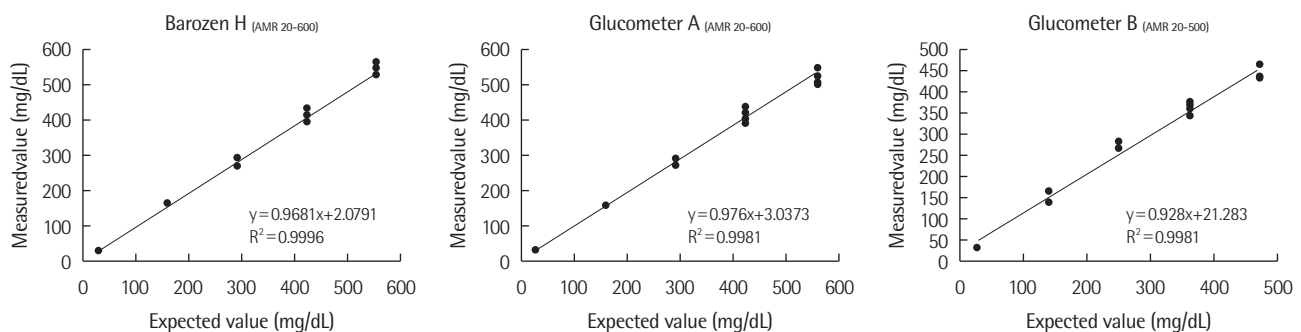


Fig. 1. Linearity results of the three different glucometers (Barozen H and glucometers A and B).

정맥혈장 혈당값이 100 mg/dL 미만인 58명의 피험자 중 측정값 차이가 ± 15 mg/dL 이내인 경우가 24명(41.4%)이었으며, 100 mg/dL 이상인 92명의 피험자 중 측정오차가 $\pm 15\%$ 이내인 경우가 51명(55.4%)이었다. 이는 ISO에서 제시하는 오차 기준을 만족하지 못하는 결과이다. 다만, 본 실험에서는 모세혈이 모집된 환자의 분포가 ISO 15197:2011에서 제시하는 가이드라인(기준장비 혈당값이 50 mg/dL 이하 5%, 51-80 mg/dL 15%, 81-120 mg/dL 20%, 121-200 mg/dL 30%, 201-300 mg/dL 15%, 301-400 mg/dL 10%, 400 mg/dL 초과 5%)에 맞게 구성되지 못한 제한점이 있었다(Table 2). 비교 대상으로 선정된 타 회사의 2종의 혈당측정기 제품들도 모세혈 검체 피험자군에서 ISO 15197:2011의 기준을 100 mg/dL 미만과 이상의 혈당 구간 모두에서 만족하지 못하였다(A 혈당측정기: 100 mg/dL 미만에서 ± 15 mg/dL 이내 48.3%, 100 mg/dL 이상에서 $\pm 15\%$ 이내 71.7%; B 혈당측정기: 100 mg/dL 미만에서 ± 15 mg/dL 이내 63.8%, 100 mg/dL 이상에서 $\pm 15\%$ 이내 83.7%) (Table 3). 모세혈 평가 시 바로젠 H의 상관계수(r)는 0.9687이었으며, A 혈당측정기는 0.9841, B 혈당측정기는 0.9722이었다(Fig. 2).

Table 2. ISO 15197:2011 criteria and patient proportion according to the glucose level measured by the reference device in a correlation study

Glucose level	ISO 15197 criteria	Capillary blood		Venous whole blood	
		No.	Proportion (%)	No.	Proportion (%)
≤ 50 mg/dL	5%	0	0	8	5
> 50-80 mg/dL	15%	6	4	22	15
> 80-120 mg/dL	20%	91	61	30	20
> 120-200 mg/dL	30%	33	22	45	30
> 200-300 mg/dL	15%	14	9	22	15
> 300-400 mg/dL	10%	5	3	15	10
> 400 mg/dL	5%	1	1	8	5
Total	100%	150	100	150	100

Table 3. Accuracy results of the three different glucometers

Specimen	Device	Glucose level	N	Within ± 15 mg/dL (< 100 mg/dL) or $\pm 15\%$ (≥ 100 mg/dL)	Proportion (%)
Capillary blood	Barozen H	< 100 mg/dL	58	24	41.4
		≥ 100 mg/dL	92	51	55.4
	Glucometer A	< 100 mg/dL	58	28	48.3
		≥ 100 mg/dL	92	66	71.7
	Glucometer B	< 100 mg/dL	58	37	63.8
		≥ 100 mg/dL	92	77	83.7
Venous whole blood	Barozen H	< 100 mg/dL	42	40	95.2
		≥ 100 mg/dL	108	105	97.2
	Glucometer A	< 100 mg/dL	42	42	100
		≥ 100 mg/dL	108	97	89.8
	Glucometer B	< 100 mg/dL	42	38	90.5
		≥ 100 mg/dL	108	97	89.8

한편, 정맥혈 전혈은 ISO 15197:2011에서 제시하는 혈당별 분포 범위를 만족하도록 검체를 확보하였다. 정맥혈 전혈을 검체로 선택하였을 경우, 바로젠 H 측정값과 중앙검사실 장비로 측정한 정맥혈장 혈당값간의 상관계수 $r=0.9914$ 이었고, 회귀식은 $y=1.0002x+1.7008$ 이었다. 참고로 타사의 간이 혈당측정기 평가결과는 다음과 같았다(A 혈당측정기: $y=0.8676x+6.4246$, $r=0.9964$; B 혈당측정기: $y=0.8203x+27.541$, $r=0.9890$) (Fig. 3). 정맥혈 전혈 검체의 정확도 평가에서 총 150개의 검체 중 바로젠 H는 검사실 중앙장비로 측정한 혈당값이 100 mg/dL 미만인 42개의 검체 중 40개(95.2%)에서 측정값 차이가 ± 15 mg/dL 안에 들었으며, 100 mg/dL 이상인 108개의 검체 중 105개(97.2%)에서 측정값의 차이가 $\pm 15\%$ 이내에 들었다. 이는 100 mg/dL 미만과 그 이상인 혈당 범위 양쪽 모두에서 95% 이상의 검체들이 측정오차 이내에 포함된 것으로, ISO 15197:2011에서 제시하는 기준을 만족하는 것이다. 비교대상으로 선정된 타사의 두 혈당측정기의 경우 이전에 비해 강화된 2011년 ISO 15197 지침을 만족하지 못하였으며(A 혈당측정기는 100 mg/dL 미만에서 ± 15 mg/dL 이내 100%, 100 mg/dL 이상에서 $\pm 15\%$ 이내 89.8%; B 혈당측정기는 100 mg/dL 미만에서 ± 15 mg/dL 이내 90.5%, 100 mg/dL 이상에서 $\pm 15\%$ 이내 89.8%) 평가 대상인 3종의 혈당측정 기기 중에서 이 기준을 만족하는 것은 바로젠 H 뿐이었다.

고 찰

2011년 11월 국제당뇨병연합(International Diabetes Federation)에서 발행한 Diabetes Atlas 제5판에 따르면 전세계 당뇨 인구는 2011년 현재 약 3억 6,600만명으로 추산되며, 이는 전세계 성인 인구의 8.3%에 해당하는 비율이다[12]. 또한 앞으로도 당뇨 인구는 지속적으로 증가하여, 2030년에 이르면 전체 성인 인구의 약 9.9%

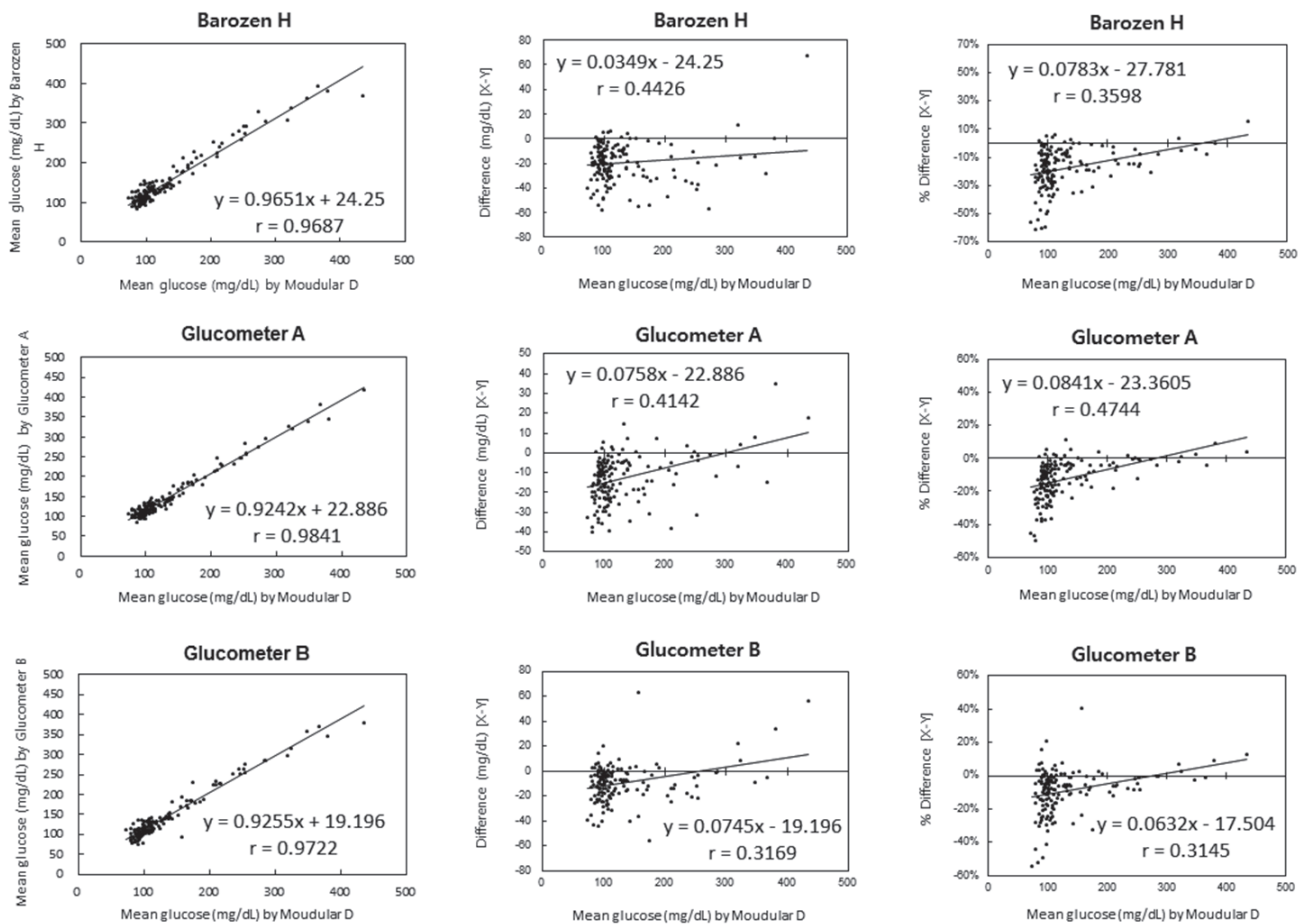


Fig. 2. Correlations between capillary blood glucose concentrations measured with the three point-of-care glucometers and plasma glucose concentration estimated by the reference method (Modular D).

(5억 5,200만명)에 이를 것으로 추정된다. 당뇨의 유병률이 증가하면서 환자들의 혈당을 지속적으로 확인하고 그 결과를 병원의 의료정보시스템을 통해 통합적으로 관리할 수 있도록 적절한 방안을 마련해야 할 필요성이 나날이 커지고 있다. 다양한 혈당측정기 제품이 시장에 출시되면서 이들의 성능에 대한 기준 또한 여러 기구를 통해 제시되어 왔으며, 혈당 관리의 중요성이 커지면서 이 기준이 점차 강화되어 왔다. ISO에서는 2003년에 제시하였던 ISO 15197에 비해 한층 강화된 기준을 2011년에 제시한 바 있지만, 시장에 출시되어 있던 기존 제품들이 강화된 ISO 15197:2011 기준을 충족하는지 여부는 불확실한 상태이다.

이러한 시기에 국내에서 새로이 개발된 병원용 간이혈당측정기인 바로젠 H는 혈당 측정 방법으로 글루코오스 탈수소화 효소를 이용하고, 조효소로 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드를 사용하는 데, 상기 효소 중 진균에서 기원한 효소(Fungal FAD-GDH)를 사용하는 경우 기존에 사용된 혈당 측정 방법들의 문제점이었던 산소나 maltose, icodextrin 등의 영향을 효과적으로 차단하면서도 포도당에 대한 기질 특이성이 높은 것으로 알려져 있다[5, 6]. 현재

FAD 조효소-포도당 탈수소화 효소법을 채택하고 있는 간이혈당 측정기 제품들이 시장에 차례로 출시되고 있으나, 아직까지 다른 측정법에 비해 일반화되어 있지는 못한 상황이다. 이러한 상황에서 강화된 기준에 맞추어 정밀도와 정확도를 개선하고 측정시의 bias를 일으킬 수 있는 요인을 감소시킨 새로운 혈당측정기를 평가하고 그 결과를 시중에 소개하는 것은 의료의 질과 현장검사의 발전 측면에서도 바람직한 일이라 할 수 있다.

본 연구는 정밀도와 정확도 평가로 진행되었으며, 정밀도는 다시 반복성 평가와 중간정밀도 평가로, 정확도는 직선성, 오차 평가 및 상관성 평가로 나누어 진행하였다. 반복성 평가에서 변이계수 값이 가장 큰 경우가 5.75%로서 6%를 넘는 경우는 없었으며, 10대의 장비를 종합하여 판단하였을 때에도 5가지 농도에서 모두 변이계수 값이 5% 미만을 만족하였다. 중간정밀도 평가 또한 변이계수 값이 가장 큰 경우가 6.8%로 모든 변이계수가 7% 미만이었으며, 10대의 장비를 종합하여도 3가지 농도에서 모두 변이계수가 6% 미만으로 비교적 우수한 결과를 나타내었다. Table 1에서 혈당 농도가 낮을수록 변이계수가 큰 경향을 보였는데, 이는 측정값과 기준

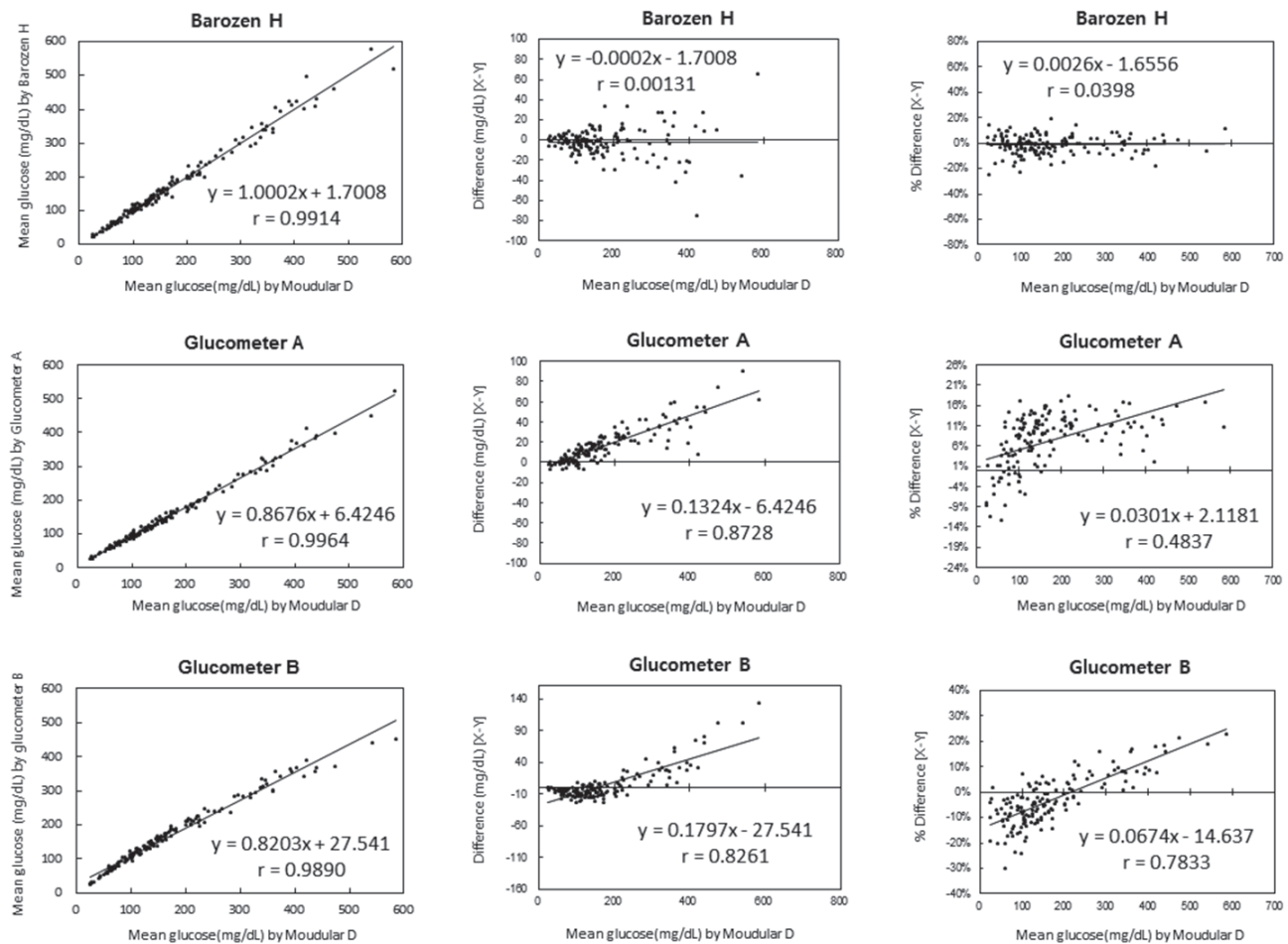


Fig. 3. Correlations between venous whole blood glucose concentrations measured with the three point-of-care glucometers and plasma glucose concentration estimated by the reference method (Modular D).

값의 편차가 크지 않더라도 기준값의 절대치가 낮기 때문에 백분율 차이가 높게 나타난 것으로 생각된다. 반복성 및 중간정밀도 평가 모두 level 2 이상에서는 10대의 바로젠 H 장비 모두 변이계수가 5%를 넘지 않았는데, 일반적으로 환자의 혈당이 50 mg/dL 미만인 경우는 많지 않으며, 이런 혈당 구간에 해당하는 환자의 경우는 의료기관에서 중앙검사장비들을 통한 혈당의 확실한 평가가 필요하므로, 간이혈당측정기의 사용이 집중되는 영역의 혈당농도에서는 상대적으로 정밀도가 높게 나타났다고 볼 수 있다.

상관성 평가에서는 모세혈 전혈과 정맥혈 전혈 두 가지 종류의 검체를 사용하였다. 이렇게 두 가지 검체를 이용하여 평가를 진행한 것은 병원 전산망에 연동하여 사용하는 간이혈당측정기가 모세혈 및 정맥혈 검체를 모두 이용하게 되는 상황을 반영하기 위함이다. 모세혈 평가에서는 환자로부터 모세혈과 정맥혈을 동시에 채혈하여 시간에 따른 환자 혈당값의 변동에 의한 영향을 최소화하였다. 또한 중앙검사실 장비에서 혈당을 측정하는데 사용되는 혈장 검체의 경우, 모세혈을 이용한 평가에서는 정맥혈 전혈 검체를

채혈한 즉시, 그리고 정맥혈 전혈 검체를 이용한 평가에서는 간이혈당측정기로 정맥혈 전혈 혈당을 측정하는 것과 동시에 정맥혈 검체의 원심분리를 진행하여 중앙검사장비 측정용 혈장을 얻었다. 이는 정맥혈 전혈 검체를 실온에 방치할 경우 세포대사 등에 의해 혈당값이 시간에 따라 지속적으로 감소하여 평가에 영향을 미치며, 백혈구 증가 등이 있을 경우 이러한 혈당의 감소가 더 빨라지기 때문이다[13, 14].

ISO 15197:2011 지침에서는 혈당측정기의 정확도 평가에 이용되는 검체 비율이 혈당값 구간에 따라 제시되어 있지만, 모세혈을 이용한 평가에서 이 기준을 만족하여 평가를 진행하기란 상당히 어렵다. 이는, 혈당이 매우 높거나 낮을수록 해당 혈당 구간에 포함되는 환자의 비율도 급격히 줄어들기 때문이다. 특히 혈당값이 50 mg/dL 이하이거나 400 mg/dL를 초과하는 경우는 응급상황인 경우가 대부분이므로, 이런 환자로부터 동의를 받고 간이혈당측정기 평가용 모세혈 검체를 확보하는 것은 사실상 매우 어렵다고 할 수 있다. 이에 대해 ISO에서는 80-300 mg/dL에 해당하는 모세혈

검체의 경우 원 검체 그대로 평가를 진행하고, 이보다 낮은 구간이나 높은 구간의 혈당을 가진 모세혈 검체의 경우 해당과정이나 포도당 첨가 등으로 인위적으로 혈당값을 조절한 모세혈 검체를 사용할 수 있도록 허용하고 있다(혈당이 50 mg/dL 또는 400 mg/dL 초과인 경우 전체 검체를, 51-80 mg/dL인 검체나 301-400 mg/dL인 검체의 경우 일부를 대체 가능). 그러나 본 평가에서는 이러한 방법을 사용하기가 어려운 상황이었는데, 모세혈과 동시에 채혈한 정맥혈을 중앙검사장비로 측정하여 간이혈당측정기로 측정한 값과 비교하였기 때문이다. 미량의 모세혈이 응고되기 전에 정확한 양을 측정하고 그 부피에 맞춰 정확한 양의 포도당을 첨가하여 골고루 용해되도록 한 후 이를 다시 혈당기에 옮겨 혈당값을 측정한다는 것은 매우 어려운 일이다. 그리고, 모세혈의 부피가 작아 일정 정도의 혈당 농도 상승에 필요한 포도당의 양 또한 극미량이므로, 매우 작은 오차만으로도 혈당 상승 정도에 큰 차이가 발생하게 된다. 또한 같은 환자에서 동시에 채혈하였다 할지라도 정맥혈 전혈이나 정맥혈 혈장과 모세혈 전혈은 혈당의 절대값이 다르므로 [15, 16], 정맥혈 검체에 일정량의 포도당을 첨가할 때 동일한 부피의 모세혈에는 어느 정도의 포도당을 첨가해야 두 검체가 환자의 동일한 혈당 상태를 반영하게 되는지도 불확실하다. 따라서 동시에 채혈한 정맥혈 전혈에 포도당을 첨가한 후 원심 분리하여 얻은 정맥혈 혈장 검체와, 모세혈 전혈에 포도당을 첨가한 검체가 동일한 환자의 혈당상태를 반영한다고 볼 수 없다. 또한 해당작용을 거쳐서 검체를 확보하는 경우에도, 해당과정이 일어나는 시간 동안 응고가 되지 않도록 채혈관에 보관할 수 있을 정도로 다량의 모세혈을 단시간에 채혈하는 것이 매우 어려울 뿐 아니라, 해당과정에 의해 혈당값이 감소하는 속도가 모세혈과 정맥혈 전혈이 같다고 보장할 수 없기 때문에 평가에 어려움이 있다.

따라서 본 평가에서는 병원에 내원한 환자 자원자의 모세혈 검체를 그대로 사용하였고, 예상대로 저농도와 고농도의 모세혈 검체를 확보하는 데 상당한 어려움을 겪었으며, 결국 ISO의 지침에서 제시하는 비율대로 환자군을 모집하지 못하였다. 150명의 환자를 대상으로 시행한 본 모세혈 검체 평가에서 바로젠 H의 상관계수는 $r=0.9687$ 이었으며, 오차의 경우 100 mg/dL 미만에서 ± 15 mg/dL 이내 41.4%, 100 mg/dL 이상에서 $\pm 15\%$ 이내 55.4%로 상관성과 오차 평가 모두 좋은 결과를 보이지 못하였다. 다만 상관성 평가에 이용된 환자군이 ISO 15197:2011에서 제시된 혈당 분포를 보이지 못하고 80-120 mg/dL의 농도 범위에 61%가 몰려 있을 정도로 정도로 특정 범위에 집중되어 있었다. 상관계수(r)는 검체의 분포와 범위에 의존적이며, 상관성을 증명하기 위해서는 해당 구간 내에서 검체가 균일한 분포를 갖는 것이 중요하다는 점이 알려져 있다[9]. 본 연구의 모세혈 검체의 경우 특정 농도 구간에서 혈당값이 몰려있으며, 이러한 분포를 가진 검체를 이용한 평가 결과로 상

관성을 만족하지 못한다고 단정짓기에는 무리가 있다. 실제로 비교 평가에 이용된 타사의 두 혈당측정기도 모세혈 검체에서 ISO 15197에서 제시하는 오차 및 상관성 평가 기준을 만족하지 못하는 것처럼 나타났으나, 이 또한 평가에 사용된 검체의 농도 분포가 수집 농도구간의 가이드라인을 충족하지 못한 상태이므로 추후 보다 광범위한 농도구간에서의 비교연구가 필요할 것으로 보인다.

정맥혈 전혈 검체를 이용한 상관성 및 오차 평가는 해당과정이나 포도당 첨가 등을 통해 저농도와 고농도의 검체를 확보한 후 간이 혈당측정기와 중앙검사실 장비로 검사하는 것이 용이하므로 ISO 지침에서 제시하는 비율대로 각 농도군별로 검체를 확보할 수 있었다. 이렇게 모집한 150개의 정맥혈 전혈 검체를 이용하여 회귀분석으로 진행한 상관성 평가에서 바로젠 H는 $y=1.0002x+1.7008$, 상관계수 $r=0.9914$ 의 결과를 보였는데, 이는 평가 대상 혈당측정기들 중에서 가장 1에 가까운 기울기와 가장 0에 근접한 y절편 값을 가지면서 우수한 상관계수를 보인 것이다. 오차 평가의 경우에도 바로젠 H는 이전에 비해 강화된 2011년 ISO 15197에서 제시하는 기준을 모두 충족시켰지만, 비교대상으로 선정된 타사의 두 혈당측정기들은 그렇지 못하였다. 중앙검사실 장비에서 사용하는 검체는 정맥혈 전혈을 원심분리하여 얻은 혈장으로, 이러한 혈장 검체의 혈당값은 모세혈 전혈이나 정맥혈 전혈에 비해 높다는 것이 알려져 있으며, 또한 모세혈 전혈의 혈당값이 정맥혈 전혈보다 크다는 사실도 밝혀져 있다[15,16]. 따라서 같은 환자에게서 같은 시간에 측정한 혈당이라도 정맥혈 혈장의 측정치가 가장 높고, 다음으로 모세혈 전혈, 마지막으로 정맥혈 전혈의 순으로 혈당값이 나타나게 된다. 이에 따라 모세혈 전혈이나 정맥혈 전혈을 검체로 하여 측정한 혈당값은 측정 기기에서 정맥혈 혈장의 혈당값에 해당하는 혈장등가값(plasma equivalent value)으로 환산하여 보고하게 되는데[17], 정맥혈 혈장과 정맥혈 전혈의 혈당값 차이가 정맥혈 혈장과 모세혈 전혈의 혈당값 차이보다 크므로, 모세혈 전혈 검체에 비해 정맥혈 전혈 검체로 측정한 값을 혈장의 혈당값으로 환산하여 보고하는 것이 더 어렵다고 할 수 있다. 바로젠 H가 정맥혈 전혈 검체를 이용하여 진행한 평가에서 좋은 결과를 보인 것은, 모세혈을 이용하여 진행한 평가에서도 환자군이 ISO 지침에 맞게 모집되었을 경우 좋은 결과를 보여줄 가능성이 있음을 시사하는 결과라고 할 수 있다. 본 연구에서 평가한 세 가지 종류의 간이 혈당 측정기 모두 포도당탈수소화효소를 측정방법으로 채택하고 있는데, 정맥혈 전혈 검체를 이용한 평가에서 바로젠 H만이 강화된 2011년 ISO 15197 지침을 충족시키는 결과를 나타낸 것은, 비교대상 장비 중 바로젠 H만이 조효소로 FAD를 사용하는 것이 영향을 미친 것으로 보이며, 병원 전산망에 연결하여 혈당 측정 시스템으로 사용하려는 목적에 맞게 개발되었기 때문으로 생각된다.

요약하면, 바로젠 H는 의료정보 네트워크 시스템과 연동하여

사용할 수 있는 간이혈당 측정기로서, 정맥혈 전혈을 이용한 성능 평가에서 우수한 결과를 보인 것은 의미가 있다고 할 수 있으며, 병원용 간이 혈당측정기로서 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 확인하였다. 다만, 모세혈을 검체로 이용하는 경우에는 다양한 혈당 범위에서의 유용성을 확인하기 위한 보완연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경: 저자들은 최근 국내에서 개발된 병원전산망에 연결 가능한 혈당측정기 바로젠 H (i-SENS Inc., Korea)의 검사성능을 평가하고자 하였다.

방법: ISO 15197:2011 지침에 따라 정밀도 평가는 10대의 바로젠 H 기기를 대상으로 반복성과 중간정밀도 두 가지로 평가하였다. 직선성은 30.7-551.2 mg/dL의 혈당 범위에서 환자 검체로 평가하였다. 상관성 및 정확도 평가는 150건의 모세혈과 정맥혈 전혈에 대해 바로젠 H 및 두 종류의 타사 간이 혈당기로 혈당을 측정하고, 이를 중앙검사실 기준장비인 Modular D (Roche Diagnostics Ltd., Switzerland)로 구한 정맥혈 혈장 혈당값과 비교하고 그 차이를 분석하였다.

결과: 바로젠 H의 반복성 평가에서 5가지 혈당 농도의 변이계수는 1.58-4.61%의 범위에 있었고, 중간정밀도는 변이계수가 2.85-5.48%의 범위에 있었다. 바로젠 H의 직선성은 $y = 0.9681x + 2.0791$ 에 결정계수(R^2) 값이 0.9996이었다. 정맥혈 전혈로 측정한 바로젠 H와 정맥혈 혈장으로 측정한 중앙 검사실 장비 간의 상관계수(r)는 0.9914이었다. 150개의 검체 중 Modular D로 측정한 혈당값이 100 mg/dL 미만인 경우의 95.2%에서 바로젠 H의 측정값 차이가 ± 15 mg/dL 안에 들었으며, 100 mg/dL 이상인 경우의 97.2%에서 측정값의 차이가 $\pm 15\%$ 안에 들었다. 모세혈 검체 평가시, 바로젠 H는 Modular D로 측정한 정맥혈 혈장 혈당값이 100 mg/dL 미만인 검체 중 41.4%가 기준값의 ± 15 mg/dL 이내에, 100 mg/dL 이상인 검체 중 55.4%가 기준값의 $\pm 15\%$ 이내에 각각 포함되었다.

결론: 정맥혈을 검체로 사용시 바로젠 H는 ISO 15197:2011 기준을 충족시키는 결과를 보였으며, 간이 혈당측정기로서 유용하게 사용될 가능성을 확인하였다.

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1) 2010. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
2. Kleppe K. The effect of hydrogen peroxide on glucose oxidase from *Aspergillus niger*. *Biochemistry* 1966;5(1):139-43.
3. Bao J, Furumoto K, Fukunaga K, Nakao K. A kinetic study on air oxidation of glucose catalyzed by immobilized glucose oxidase for production of calcium gluconate. *Biochem Eng J* 2001;8:91-102.
4. Mirón J, González MP, Pastrana L, Murado MA. Diauxic production of glucose oxidase by *Aspergillus niger* in submerged culture a dynamic model. *Enz Microb Technol* 2002;31:615-20.
5. Ferri S, Kojima K, Sode K. Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose sensing enzymes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1068-76.
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA public health notification: Potentially fatal errors with GDH-PQQ glucose monitoring technology. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm176992.htm>. Accessed May 27, 2011.
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: ISO, 2011.
8. Khan MI and Weinstock RS. Carbohydrates. In: Mcpherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 22nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011:210-25.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline - Second Edition. CLSI document EP09-A2-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach: Approved guideline. NCCLS document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
11. 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.
12. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 5th Edition, Brussels: International Diabetes Federation, 2011.
13. Kost GJ, Nguyen TH, Tang Z. Whole-blood glucose and lactate. Trilayer biosensors, drug interference, metabolism, and practice guidelines. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1128-34.
14. Ybarra J and Isern J. Leukocytosis-induced artifactual hypoglycemia. *Endocr J* 2003;50:481-2.
15. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and

- Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). Clin Chem Lab Med 2006;44:1486-90.
16. Johnson RN and Baker JR. Error detection and measurement in glucose monitors. Clin Chim Acta 2001;307:61-7.
17. Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, et al. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. Clin Chim Acta 2001;307:205-9.