

# 소야그린텍 Ampulab EDTA 및 Sodium Citrate 진공채혈관의 성능평가: BD Vacutainer 진공채혈관과 비교

## A Comparison of the Performance of Soyagreentec Ampulab EDTA and Sodium Citrate Tubes with That of BD Vacutainer Tubes

이준형<sup>1</sup> · 차영주<sup>1</sup> · 이동순<sup>2</sup> · 김선영<sup>2</sup>

Jun Hyung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Young Joo Cha, M.D.<sup>1</sup>, Dong Soon Lee, M.D.<sup>2</sup>, Seon Young Kim, M.D.<sup>2</sup>

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Because blood collection tube can affect the results of various laboratory tests, it is necessary before using a newly developed product to verify its performance stringently and objectively. We compared the performance of Ampulab EDTA and sodium citrate tubes (Soyagreentec, Korea) with that of Vacutainer tubes (BD, USA) in accordance with international guidelines.

**Methods:** This study was performed as a multicenter study of Chung-Ang University Hospital and Seoul National University Hospital to evaluate the performance of two different instrument platforms. We performed the precision test according to CLSI GP34-A, the accuracy test according to CLSI EP09-A2-IR, and the vacuum test according to CLSI H1-A5 as well as stability, and aseptic condition tests. We evaluated 3 lots of Ampulab tubes for their precision, accuracy, vacuum, and aseptic condition.

**Results:** In precision test, the total precision levels of Ampulab tubes in most measurands were desirable or allowable. The results of mean corpuscular hemoglobin concentration, platelet distribution width, basophil, and reticulocyte counts for Ampulab tubes showed imprecision beyond allowable limits, but were similar to those of Vacutainer tubes. In the accuracy test, the bias in most measurands, except for the mean platelet volume, was within allowable limits. In the stability test, Ampulab showed similar performance to Vacutainer. In tests of the vacuum and aseptic conditions, Ampulab fulfilled both requirements.

**Conclusions:** The performance of Ampulab EDTA and sodium citrate tubes was equivalent to that of Vacutainer tubes.

**Key Words:** Ampulab, Bias, Blood collection tube, CLSI GP34-A, Precision, Vacutainer

## 서론

정확한 검사결과를 보고하기 위해서는 적절한 검체 채취가 선행되어야 하고, 이를 위해 적절한 채취 용기의 선택은 필수적이다. 여

**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: July 24, 2014

Revision received: September 29, 2014

Accepted: September 30, 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.

러 검사에 가장 널리 이용되는 정맥혈 검체의 채취에는 주로 진공채혈관이 사용되는데, 국내에서는 미국 BD사(Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA)의 진공채혈관 Vacutainer 등이 주로 사용되고 있으나, 최근에는 국산 진공채혈관도 여러 제품이 개발되고 있다[1, 2].

본 연구자들은 국산 진공채혈관 중 소야그린텍(Soyagreentec, Hwasung, Korea)에서 새로 개발한 Ampulab 진공채혈관(이하 Ampulab)의 정밀도 및 정확도를 포함한 제반 성능을 국제 가이드라인(CLSI GP34-A, EP09-A2-IR 등)에 의거하여 평가하였다. 이러한 진공채혈관 평가방법은 국내에서는 최초로 시도되는 것으로써, 본 연구자들은 이 연구를 통하여 Ampulab의 성능을 국제 기준에 따라 검증하고, 아울러 객관적이고 신뢰할 만한 진공채혈관 평가 방법의 새로운 예를 제시하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 중앙대학교병원과 서울대학교병원의 다기관 연구로 시행되었다. 연구 참여에 동의한, 특별한 질환을 발견할 수 없었던 지원자 40명(건강 대조군)과 심부전 환자 10명(심부전 환자군)을 대상으로 연구를 시행하였으며, 이 중 건강 대조군 20명과 심부전 환자군 10명은 중앙대학교병원에서 채혈 및 검사를 진행하였고, 나머지 건강 대조군 20명은 서울대학교병원에서 채혈 및 검사하였다. 심부전 환자군은, EDTA 항응고제가 포함된 진공채혈관에서 얻어진 혈장(EDTA plasma)을 검체로 사용하는, 뇌나트륨이뇨펩티드(brain natriuretic peptide, BNP) 검사에 대해 다양한 농도에 서의 성능을 검증하고자 본 연구에 포함하였다. 본 연구는 각 기관의 생명윤리심의위원회(IRB)의 승인(CAUH C2013148(1108), SNUH D-1309-079-521)을 받았으며 모든 피험자에게 연구에 대한 서면동의(informed consent)를 받았다.

### 2. 방법

#### 1) 진공채혈관 및 검사종목

소야그린텍 Ampulab의 성능을 평가하기 위하여 BD사의 Vacutainer와 비교하였다. 평가를 실시한 진공채혈관의 종류는 EDTA와 sodium citrate였고, 로트 간 변이(lot-to-lot variability)를 검증하기 위해 Ampulab은 각각 3로트, Vacutainer는 각각 2로트를 평가하였다. 검사종목은 EDTA 진공채혈관의 경우 백혈구 수(white blood cell, WBC)를 비롯한 일반혈액검사 18종목과 당화혈색소(hemoglobin A1c, HbA1c), BNP를 검사하였고, sodium citrate 진공채혈관의 경우 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)을 선택하여, 총 22종목에 대하여 평가하였다(Table 1).

#### 2) 채혈 및 검사 전처리

피험자들은 12시간 이상 금식한 후 아침에 정맥천자로 채혈하였다. 정밀도 및 정확도 평가의 경우 43.5 mL (Ampulab 9개, Vacutainer 6개), 안정성 평가의 경우 17.4 mL (Ampulab 3개, Vacutainer

3개)의 혈액을 채혈하였다. 채혈순서는 sodium citrate, EDTA 순으로 하였고, 채혈순서에 따른 검사결과와의 차이를 최소화하기 위하여 흡수 번째 피험자는 Ampulab을, 짝수 번째 피험자는 Vacutainer를 먼저 채혈하였다. 또한 모든 검체는 한 종류의 바늘고정기(needle holder, BD)를 사용하여 채취하였다. 채혈 직후에 정밀도 및 정확도 검사를 시행하였고, 안정성 평가 시에는 4°C에서 냉장보관 하였다. 단, sodium citrate 진공채혈관의 경우 채혈 직후 1,500 ×g에서 15분간 원심분리 하였고, 원심분리 후 검체는 실온에서 진공채혈관에 계속 보관하였다.

#### 3) 검사기기

모든 검사기기는 미국 식품의약품국(Food and Drug Administration, FDA)의 허가를 받은 기종으로 선정하였다. 중앙대학교병원에서는 일반혈액검사는 XE-2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan), 혈액응고검사는 CA-7000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan)과 STA Compact (Diagnostica Stago, Parsippany, NJ, USA), HbA1c 검사는 VARIANT II Turbo (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), BNP 검사는 ADVIA Centaur XP (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY, USA)를 이용하였다. 서울대학교병원에서는 일반혈액검사는 ADVIA 2120i (Siemens Diagnostics), HbA1c 검사에는 COBAS Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)을 이용하였다.

#### 4) 정밀도 평가

정밀도 평가(precision test)는 '정맥혈 및 말초혈 채취용기의 검중에 관한 가이드라인'인 CLSI GP34-A에 따라 시행하였다(Table 2) [3]. 검사종목은 환자군이 포함된 BNP를 제외한 21종목을 대상으로 하였다. Ampulab 3로트, Vacutainer 2로트에 대하여 채혈 직후 각 진공채혈관에서 3회 반복측정(triplication)을 시행하였다. 진공채혈관의 총 정밀도(total precision, 이하  $CV_{total}$ )는 GP34-A 가이드라인에 따라 계산하였고, 각 검사종목의 기대 정밀도(desirable specification for precision, 이하 I)는 생물학적 변이(biological variation)에 대한 기존의 연구방법에 따라 계산하였다[4, 5]. 측정된 총 정밀도가 기대 정밀도보다 작은 경우 'Desirable' ( $CV_{total} \leq$

Table 1. Information about evaluation tubes and control tubes, and measurands

Tube type	Manufacturer and product	Lot number	Draw volume	Measurands
K <sub>2</sub> EDTA 5.4mg	Soyagreentec Ampulab	31030050, 31030055, 31030058	3 mL	WBC, RBC, Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV, PDW, PCT, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Eosinophil, Basophil, Reticulocyte, HbA1c, BNP
Sodium citrate 0.109 M, 3.2%	Soyagreentec Ampulab	21050032, 21050034, 21050037	2.7 mL	PT, aPTT
	BD Vacutainer	2306179, 3032042		
	BD Vacutainer	3162249, 3189388		

Abbreviations: WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW, red cell distribution width; PLT, platelet; MPV, mean platelet volume; PDW, platelet distribution width; PCT, platelet crit; HbA1c, hemoglobin A1c; BNP, brain natriuretic peptide; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

D, 측정된 총 정밀도가 기대 정밀도의 95% 신뢰구간 이내인 경우 'Allowable' ( $CV_{total} \leq 1.65 \times I$ , 1.65는 단측 95% 신뢰구간의 표준화 상수), 측정된 총 정밀도가 기대 정밀도의 95% 신뢰구간을 벗어날 경우 'Not Allowable' ( $CV_{total} > 1.65 \times I$ )로 판정하였다.

### 5) 정확도 평가

진공채혈관의 정확도(accuracy)는, 정밀도 평가의 반복측정 결과를 이용하여, '검사방법 간 비교 및 바이어스 평가에 대한 가이드라인'인 CLSI EP09-A2-IR에 따라 분석하였다(Table 2)[6]. 각 진공채혈관에서 3회 반복측정한 결과 중 최초 2회의 반복측정 결과를 이용하였으며, Vacutainer 2개 로트 측정결과의 평균을 참값(reference value)으로 가정하고 Ampulab 3개 로트의 개별 측정결과와 비교하여 각 종목별, 기기별로 120쌍의 측정결과를 분석하였다. 단, 환자군이 포함된 BNP 종목은 안정성 평가의 채혈직후(0 hr) 측정결과를 정확도 분석에 이용하였다. 이와 같은 방법으로 얻은 Vacutainer 대비 Ampulab의 바이어스 추정치를 각 검사종목의 생물학적 변이에 기반한 기대 바이어스(desirable bias)와 비교하였다[4, 5]. 판정을 시행한 농도는 각 검사종목의 참고범위(reference range)의 하한(lower limit)과 상한(upper limit)으로 정하였다. 주어진 농도에서 추정된 바이어스(estimated bias, 이하  $B_{est}$ )가 기대 바이어스(desirable specification for bias, 이하 B) 이내인 경우 'Desirable' ( $mean B_{est} < B$ ), 추정된 바이어스의 95% 신뢰구간이 기대 바이어스를 포함할 경우 'Allowable' (95% CI of  $B_{est}$  includes B), 추정된 바이어스의 95% 신뢰구간이 기대 바이어스를 벗어난 경우 'Not Allowable' (95% CI of  $B_{est}$  does not include B)로 판정하였다.

### 6) 진공성능 평가

진공채혈관이 라벨에 표시된 양의 검체를 정확하게 흡인하는지 확인하기 위해, '정맥혈 채취를 위한 진공채혈관 및 첨가제에 대한 가이드라인'인 CLSI H1-A5 [7]에 따라 3 로트, 각각 20개씩의 Ampulab 진공채혈관에 대해 뷰렛을 이용하여 흡인되는 생리식염수의 부피를 측정하였다(Table 2). 진공성능의 판정은 가이드라인에 따라 표시 용량의  $\pm 10.0\%$  이내의 오차를 허용 기준으로 삼았다.

### 7) 안정성 평가

검체의 안정성 유지 여부를 확인하기 위해 각 검사종목에 대해 시간차를 두고 4회의 측정을 시행하였다. 일반혈액검사는 채혈 직후, 채혈 후 6시간, 24시간, 72시간에 측정하였고, HbA1c와 BNP 검사는 채혈 직후, 채혈 후 1일, 3일, 7일째에, 혈액응고검사는 채혈 직후, 채혈 후 6시간, 12시간, 24시간에 측정하였다. 안정성 평가 결과는 각 진공채혈관에서 시간대별 측정값을 채혈직후(0 hr) 측정값과 비교한 바이어스를 %단위로 환산하고, 20개 진공채혈관의 % 바이어스의 평균을 구하여, 이 값을 정확도 평가에서 적용한 생물학적 변이의 기대 바이어스(desirable bias)와 비교하였다. 안정성 평가는 단일 로트의 진공채혈관을 이용하여, 각 종목별 한 종류의 검사기기(일반혈액검사 XE-2100, HbA1c 검사 VARIANT II Turbo, BNP 검사 ADVIA Centaur XP, 혈액응고검사 CA-7000)에 대해서만 시행하였다.

### 8) 무균성 평가

제조과정상의 세균오염 여부를 검증하기 위해, 다음과 같이 무균성 평가를 시행하였다. Ampulab 진공채혈관 3개 로트에 대해, 로트 당 10개씩의 진공채혈관을 준비하여, thioglycollate 액체배지 3 mL를 무균적으로 주입한 후 37°C에서 24시간 배양하였다. 이후 개봉하고 각 200  $\mu$ L씩을 취하여 혈액한천배지(이하 BAP)와 페닐 에틸알코올혈액한천배지(PEA)에 각각 접종하였다. BAP는 37°C에서 48시간, PEA는 혐기상자에서 48시간 배양한 후 세균증식 여부를 관찰하였다.

### 9) 통계

정밀도 및 바이어스의 기대 및 허용 범위(desirable or allowable range)는 Westgard의 생물학적 변이에 관한 데이터베이스를 참고하였다[5]. 정확도 평가에서 CLSI EP09-A2-IR에 따른 바이어스의 95% 신뢰구간 계산은 StatisPro 2.5 (Analyse-it Software, Ltd., Kirkstall Road, UK)를, 일반 통계분석은 Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA)을 이용하였다.

Table 2. Summary of evaluation methods

Category	Protocol	No. of lots	No. of instruments	No. of replicates
Precision	CLSI GP34-A	3 Lot	2 instruments	3
Accuracy	CLSI EP09-A2-IR	3 Lot	2 instruments	2*
Vacuum	CLSI H1-A5	3 Lot	1 instrument	1
Stability	(in-house)	1 Lot	1 instrument	1
Aseptic condition	(in-house)	3 Lot	1 instrument	1

\*Accuracy evaluation was performed using first and second results of 3 replicates.

## 결 과

### 1. 정밀도 평가

정밀도 평가는 두 종류의 검사기에서 각각 21종의 검사종목을 검사하여 얻은 총 42건의 결과를 분석하였다(Table 3). Ampulab의 경우 XE-2100으로 측정한 일반혈액 검사종목 중 13종목에서 'Desirable', 3종목에서 'Allowable', 2종목(PDW와 basophil)에서 'Not Allowable' 판정을 받았고, ADVIA 2120i로 측정한 경우 12종목에서 'Desirable', 2종목에서 'Allowable', 4종목(MCHC, PDW, basophil, reticulocyte)에서 'Not Allowable' 판정을 받았다. Vacutainer도 XE-2100에서 12종목이 'Desirable', 4종목이 'Allowable', 2종목이 'Not Allowable' 판정을 받았으며, ADVIA 2120i에서는 11종목이 'Desirable', 3종목이 'Allowable', 4종목이 'Not Allowable' 판정을 받아 Ampulab과 유사한 결과를 보였다. 한편, 혈액응고검사에서 Ampulab은 PT 검사에 대해 CA-7000과 STA-compact 두 기기에서 모두 'Desirable' 판정을 받았지만, aPTT 검사의 경우에는 CA-7000에서는 'Desirable', STA-compact에서는 'Allowable' 판정을

받았고, 이는 Vacutainer도 동일했다. 또한, HbA1c에서 Ampulab은 두 기기에서 모두 'Allowable' 판정을 받은 반면, Vacutainer는 Variant II Turbo로 측정된 경우에는 'Desirable' 판정을 받았지만 Integra 800으로 측정된 경우에는 'Not Allowable' 판정을 받았다.

### 2. 정확도 평가

정확도 평가의 결과는 Table 4에 정리하였다. 두 종류의 검사기, 22개의 검사종목(단, BNP 종목은 1종류의 검사기기)에 대하여 저농도와 고농도, 2가지 농도에서 얻은 총 86건의 결과를 분석하였다. Vacutainer의 결과를 기준으로 할 때 Ampulab은 다수의 검사종목에서 바이어스가 거의 관찰되지 않아 63건의 'Desirable' 판정을 받았고, MCHC, MPV, PDW, PCT, eosinophil, basophil, reticulocyte, BNP, aPTT 등의 검사종목에서는 22건의 'Allowable' 판정을 받았다. 'Not Allowable' 판정은 ADVIA 2120i에서 시행한 MPV 종목의 저농도 구간에서 유일하게 관찰되었다. 환자군을 포함한 BNP 종목의 경우 측정된 BNP 농도범위는 Ampulab 기준으로 최소 1.81 pg/mL, 최대 635.42 pg/mL (평균 146.13 pg/mL)였다.

Table 3. Precision of Ampulab and BD tubes; the desirable precisions, measured total precisions of Ampulab and Vacutainer tubes, and decisions

Tube	Measurand	Desirable precision (%) <sup>†</sup>	Instrument A*				Instrument B*			
			Ampulab		Vacutainer		Ampulab		Vacutainer	
			Measured precision (%) <sup>†</sup>	Decision <sup>§</sup>	Measured precision (%) <sup>†</sup>	Decision <sup>§</sup>	Measured precision (%) <sup>†</sup>	Decision <sup>§</sup>	Measured precision (%) <sup>†</sup>	Decision <sup>§</sup>
EDTA	WBC	5.70	2.39	Desirable	2.20	Desirable	2.72	Desirable	2.81	Desirable
	RBC	1.60	0.69	Desirable	0.64	Desirable	1.30	Desirable	1.35	Desirable
	Hb	1.43	0.69	Desirable	0.62	Desirable	1.05	Desirable	1.11	Desirable
	HCT	1.35	0.70	Desirable	0.66	Desirable	1.33	Desirable	1.55	Allowable
	MCV	0.70	0.27	Desirable	0.22	Desirable	0.65	Desirable	0.58	Desirable
	MCH	0.70	0.65	Desirable	0.65	Desirable	0.95	Allowable	0.81	Allowable
	MCHC	0.53	0.76	Allowable	0.68	Allowable	1.06	Not Allowable	1.08	Not Allowable
	RDW	1.75	0.54	Desirable	0.61	Desirable	0.68	Desirable	0.57	Desirable
	PLT	4.55	2.03	Desirable	1.98	Desirable	3.06	Desirable	3.23	Desirable
	MPV	2.15	1.16	Desirable	1.15	Desirable	3.13	Allowable	2.57	Allowable
	PDW	1.40	3.41	Not Allowable	3.53	Not Allowable	5.55	Not Allowable	5.45	Not Allowable
	PCT	5.95	2.66	Desirable	2.51	Desirable	3.97	Desirable	3.51	Desirable
	Neutrophil	8.55	1.29	Desirable	1.35	Desirable	1.40	Desirable	1.30	Desirable
	Lymphocyte	5.10	2.48	Desirable	2.30	Desirable	2.23	Desirable	2.42	Desirable
	Monocyte	8.90	10.77	Allowable	10.27	Allowable	8.55	Desirable	8.44	Desirable
	Eosinophil	10.50	10.19	Desirable	10.89	Allowable	9.14	Desirable	8.82	Desirable
	Basophil	14.00	33.04	Not Allowable	31.72	Not Allowable	43.12	Not Allowable	36.40	Not Allowable
	Reticulocyte	5.50	6.80	Allowable	5.53	Allowable	9.91	Not Allowable	10.36	Not Allowable
	HbA1c	0.95	1.03	Allowable	0.78	Desirable	1.06	Allowable	1.74	Not Allowable
Sodium	PT	2.00	1.33	Desirable	1.21	Desirable	1.47	Desirable	1.05	Desirable
Citrate	aPTT	1.35	1.28	Desirable	1.20	Desirable	2.01	Allowable	1.63	Allowable

\*Instrument A includes XE-2100, Variant II Turbo, CA-7000; Instrument B includes ADVIA 2120i, Integra 800, STA compact; <sup>†</sup>Desirable precision is based on Westgard's biological database; <sup>‡</sup>Measured precision means measured total precision of 3 lots of Ampulab tubes or 2 lots of Vacutainer tubes; <sup>§</sup>'Desirable' means measured total precision ≤ desirable precision; 'Allowable' means measured total precision ≤ 95% confidential interval of desirable; precision; 'Not Allowable' means measured total precision > 95% confidential interval of desirable precision.



Table 4. Accuracy of Ampulab tubes; desirable bias and measured bias of Ampulab tubes compared with Vacutainer tubes

Tube	Measurand (unit)	Decision level	Decision conc.	Desirable bias <sup>†</sup>	Instrument A*			Instrument B*		
					R <sup>§</sup>	Measured bias (95% CI)	Decision <sup>  </sup>	R	Measured bias (95% CI)	Decision <sup>  </sup>
EDTA	WBC	Low	3	0.18	0.995	0.03 (-0.18, 0.24)	Desirable	0.991	0.04 (-0.19, 0.27)	Desirable
		High	9	0.54		-0.01 (-0.13, 0.11)	Desirable		-0.29 (-0.47, -0.10)	Desirable
	RBC	Low	3.7	0.07	0.995	-0.03 (-0.10, 0.04)	Desirable	0.990	0.02 (-0.09, 0.13)	Desirable
		High	5.6	0.10		0.01 (-0.03, 0.04)	Desirable		0.04 (-0.01, 0.09)	Desirable
	Hb (g/dL)	Low	11	0.20	0.999	-0.05 (-0.14, 0.05)	Desirable	0.995	0.04 (-0.20, 0.28)	Desirable
		High	17	0.31		0.05 (0.00, 0.10)	Desirable		0.03 (-0.05, 0.11)	Desirable
	HCT (%)	Low	34	0.59	0.997	-0.41 (-0.81, -0.01)	Desirable	0.986	-0.51 (-1.70, 0.67)	Desirable
		High	50	0.87		-0.27 (-0.52, -0.03)	Desirable		-0.30 (-0.68, 0.07)	Desirable
	MCV (fL)	Low	84	1.06	0.997	0.02 (-1.40, 1.43)	Desirable	0.993	-0.75 (-1.05, -0.45)	Desirable
		High	99	1.25		0.14 (-1.80, 2.09)	Desirable		-0.73 (-0.95, -0.51)	Desirable
	MCH (pg)	Low	27	0.36	0.997	0.03 (-0.13, 0.20)	Desirable	0.974	0.03 (-0.43, 0.48)	Desirable
		High	34	0.46		0.06 (-0.12, 0.24)	Desirable		-0.25 (-0.60, 0.11)	Desirable
	MCHC (g/dL)	Low	31	0.12	0.983	0.06 (-0.11, 0.24)	Desirable	0.812	0.56 (-0.25, 1.38)	Allowable
		High	35	0.14		-0.17 (-0.24, -0.10)	Allowable		0.22 (-0.31, 0.74)	Allowable
	RDW (%)	Low	10	0.17	0.999	-0.04 (-0.13, 0.05)	Desirable	0.984	-0.02 (-0.24, 0.21)	Desirable
		High	14	0.23		-0.13 (-0.17, -0.09)	Desirable		-0.21 (-0.33, -0.09)	Desirable
	PLT (×10 <sup>3</sup> /μL)	Low	140	8.30	0.996	6.10 (-0.10, 12.20)	Desirable	0.995	2.51 (-0.51, 5.53)	Desirable
		High	400	23.72		-6.80 (-13.67, 0.00)	Desirable		19.82 (15.24, 24.40)	Desirable
	MPV (fL)	Low	8	0.18	0.987	0.23 (0.02, 0.44)	Allowable	0.967	-0.42 (-0.52, -0.31)	Not Allowable
		High	12	0.28		-0.25 (-0.36, -0.13)	Desirable		-0.37 (-0.57, -0.16)	Allowable
	PDW (fL)	Low	9	0.06	0.955	0.37 (-0.28, 1.03)	Allowable	0.896	2.82 (-8.06, 13.69)	Allowable
		High	15	0.11		-0.24 (-0.62, 0.14)	Allowable		2.28 (-7.26, 11.83)	Allowable
	PCT (%)	Low	0.16	0.00	0.987	0.01 (0.00, 0.02)	Allowable	0.987	0.06 (-0.04, 0.02)	Allowable
		High	0.33	0.01		-0.01 (-0.01, 0.00)	Desirable		-0.05 (-0.01, 0.00)	Allowable
	Neutrophil (%)	Low	40	3.70	0.996	-0.14 (-1.05, 0.77)	Desirable	0.993	-0.78 (-1.85, 0.30)	Desirable
		High	70	6.47		0.04 (-0.62, 0.71)	Desirable		-0.23 (-1.23, 0.77)	Desirable
	Lymphocyte (%)	Low	22	2.02	0.996	-0.16 (-1.63, 1.31)	Desirable	0.99	0.22 (-0.76, 1.19)	Desirable
		High	48	4.41		1.00 (0.96, 1.05)	Desirable		1.15 (0.01, 2.28)	Desirable
	Monocyte (%)	Low	3	0.40	0.996	-0.32 (-0.88, 0.24)	Desirable	0.946	0.30 (-0.02, 0.61)	Desirable
		High	9	1.19		-0.65 (-0.01, 1.31)	Desirable		-0.64 (-1.23, -0.04)	Desirable
	Eosinophil (%)	Low	0	0.00	0.995	0.06 (-0.11, 0.23)	Allowable	0.994	0.09 (-0.10, 0.29)	Allowable
		High	7	1.39		0.03 (-0.21, 0.27)	Desirable		-0.01 (-0.27, 0.26)	Desirable
	Basophil (%)	Low	0	0.00	0.909	0.30 (-0.50, 0.76)	Allowable	0.907	-0.02 (-0.06, 0.03)	Allowable
		High	2	0.31		0.98 (-1.67, 2.43)	Allowable		-0.05 (-0.24, 0.16)	Desirable
	Reticulocyte (%)	Low	0.4	0.03	0.976	-0.05 (-0.18, 0.09)	Allowable	0.866	0.01 (-0.11, 0.13)	Desirable
		High	1.9	0.15		0.08 (0.02, 0.15)	Desirable		0.09 (-0.26, 0.44)	Desirable
	HbA1c (%)	Low	4.3	0.06	0.996	-0.01 (-0.06, 0.04)	Desirable	0.998	0 (-0.05, 0.05)	Desirable
		High	6.1	0.09		-0.02 (-0.06, 0.02)	Desirable		-0.01 (-0.03, 0.01)	Desirable
	BNP (pg/mL)*	Low	0	0.00	0.994	-5.72 (-18.56, 7.12)	Allowable			
		High	100	4.70		10.32 (0.35, 20.29)	Allowable			
Sodium	PT (sec)	Low	10.4	0.21	0.965	-0.01 (-0.08, 0.07)	Desirable	0.939	-0.02 (-0.26, 0.23)	Desirable
Citrate	aPTT (sec)	High	12.5	0.25		-0.1 (-0.32, 0.13)	Desirable		0.06 (0, 0.11)	Desirable
		Low	26	0.59	0.985	0.74 (0.19, 1.29)	Allowable	0.973	0.15 (-0.97, 1.28)	Desirable
		High	41	0.92		0.27 (-0.5, 1.05)	Desirable		1.18 (0.59, 1.77)	Allowable

\*Instrument A includes XE-2100, Variant II Turbo, CA-7000; Instrument B includes ADVIA 2120i, Integra 800, STA compact; <sup>†</sup>Desirable bias is based on Westgard's biological database and presented absolute value; <sup>§</sup>R means correlation coefficient between the results of Ampulab tubes and the results of Vacutainer tubes; <sup>||</sup>'Desirable' means the estimated bias is within the desirable bias at each decision point; 'Allowable' means 95% confidential interval of the estimated bias overlaps with the desirable bias; 'Not Allowable' means 95% confidential interval of the estimated bias pass over the desirable bias; \*BNP, exceptionally presented in this table, was measured by ADVIA Centaur XP as EDTA plasma test.

Table 5. Stability of Ampulab and Vacutainer tubes on 1st, 2nd, 3rd, 4th measurements (% change compared with 0 hr)

Tube	Instrument	Measurand	Desirable bias (%)	Ampulab				Vacutainer			
				0 hr	6 hr	24 hr	72 hr	0 hr	6 hr	24 hr	72 hr
EDTA	XE-2100	WBC	5.70	0.00	1.69	2.57	0.99	0.00	0.39	1.21	0.90
		RBC	1.60	0.00	-0.31	-0.57	0.33	0.00	0.13	-0.06	0.17
		Hb	1.43	0.00	-0.47	-0.17	0.73	0.00	-0.37	0.00	0.90
		HCT	1.35	0.00	-0.09	0.35	2.11*	0.00	0.16	0.63	1.87*
		MCV	0.70	0.00	0.23	0.90*	1.78*	0.00	0.05	0.70	1.70*
		MCH	0.70	0.00	-0.15	0.41	0.46	0.00	-0.46	0.12	0.76*
		MCHC	0.53	0.00	-0.36	-0.48	-1.34*	0.00	-0.59*	-0.61*	-0.94*
		RDW	1.75	0.00	-0.11	-0.19	-0.34	0.00	-0.45	-0.27	-0.19
		PLT	4.55	0.00	0.69	1.66	2.31	0.00	0.02	2.14	1.87
		MPV	2.15	0.00	0.66	2.92*	6.60*	0.00	1.27	4.00*	8.48*
		PDW	1.40	0.00	-0.50	2.58*	7.83*	0.00	0.38	4.28*	9.94*
		PCT	5.95	0.00	1.47	4.95	9.36*	0.00	1.47	6.80*	10.85*
		Neutrophil	8.55	0.00	-0.44	-0.81	0.08	0.00	-0.14	-0.39	-0.01
		Lymphocyte	5.10	0.00	-1.51	0.56	-0.76	0.00	-1.53	-0.27	-1.17
		Monocyte	8.90	0.00	12.68*	5.36	4.91	0.00	9.81*	4.86	6.42
		Eosinophil	10.50	0.00	-0.93	-2.80	-3.74	0.00	0.58	1.75	1.55
		Basophil	14.00	0.00	21.88*	20.31*	9.37	0.00	1.49	-2.99	-5.97
		Reticulocyte	5.50	0.00	-1.16	1.92	2.61	0.00	-0.52	2.03	1.90
		Variant II turbo		0 Day	1 Day	3 Day	7 Day	0 Day	1 Day	3 Day	7 Day
		HbA1c	1.50	0.00	0.09	-1.23	0.00	0.00	-0.28	0.38	-1.14
AD VIA Centaur		BNP	4.70	0.00	-8.95*	-8.76*	-18.97*	0.00	-9.17*	-10.23*	-21.36*
				0 hr	6 hr	12 hr	24 hr	0 hr	6 hr	12 hr	24 hr
Sodium Citrate	CA-7000	PT	2.00	0.00	2.36*	0.42	9.30*	0.00	2.85*	-0.64	6.84*
		aPTT	1.35	0.00	0.01	3.25*	7.46*	0.00	1.23	2.91*	5.64*

\*The measured bias is beyond the desirable bias of biological variation.

### 3. 진공성능 평가

Ampulab EDTA 진공채혈관은 평균  $3.1 \pm 0.1$  mL (mean  $\pm$  1SD)의 생리식염수를 흡인하여, 라벨에 표기된 용량 대비 평균 +3.3% (0.1 mL)의 양의 오차(positive bias)를 보였으며, 개별 결과에서  $\pm 10\%$ 를 초과하는 경우는 없었다. Ampulab sodium citrate 진공채혈관의 경우  $2.6 \pm 0.1$  mL (mean  $\pm$  1SD)의 생리식염수를 흡인하여, 라벨에 표기된 용량 대비 평균 -3.7% (-0.1 mL)의 음의 오차(negative bias)를 보였으며,  $\pm 10\%$ 를 초과하는 개별 오차는 관찰되지 않았다.

### 4. 안정성 평가

안정성 평가의 결과는 Table 5와 Fig. 1에 정리하였다. Ampulab EDTA 진공채혈관을 사용한 일반혈액검사의 경우 WBC, Hb, PLT, reticulocyte 항목에서 72시간까지 기대 바이어스(desirable bias)를 넘어서는 오차는 관찰되지 않았다. HbA1c 항목의 경우 7일째까지 안정된 결과를 보였고, BNP 항목의 경우 두 종류의 진공채혈관에서 모두 1일째부터 기대 바이어스( $\pm 4.7\%$ )를 넘어서는 음의 오차(Ampulab -8.95%, Vacutainer -9.17%)를 보였으나, Ampulab의 오

차가 좀 더 작았다. Ampulab sodium citrate 진공채혈관을 이용한 혈액응고 검사에서는 PT 항목에서 6시간째에 기대 바이어스( $\pm 2.00\%$ )를 넘어서는 양의 오차(2.36%)를 보였으나, 12시간째에는 오차가 다시 감소하였고 Vacutainer에서도 동일한 경향이 관찰되었다. aPTT의 경우 6시간까지 안정된 결과를 보였다.

### 5. 무균성 평가

검사에 이용된 Ampulab 진공채혈관 30개(3 로트, 각 10개씩) 모두 thioglycollate, BAP, PEA 배지를 이용한 호기성 및 혐기성 배양에서 세균증식이 관찰되지 않았다.

## 고 찰

정맥혈은 진단검사 분야에 있어 가장 널리 사용되는 중요한 검체이다. 이 정맥혈을 채혈하는 진공채혈관의 성능에 따라 검사 결과에 의미있는 차이를 가져올 수 있으므로[8-10], 정확한 검사결과를 얻기 위해서는 엄격하게 품질이 검증된 진공채혈관이 요구된다. 그러나 현재까지의 진공채혈관 성능평가 방법들은 단회 측정

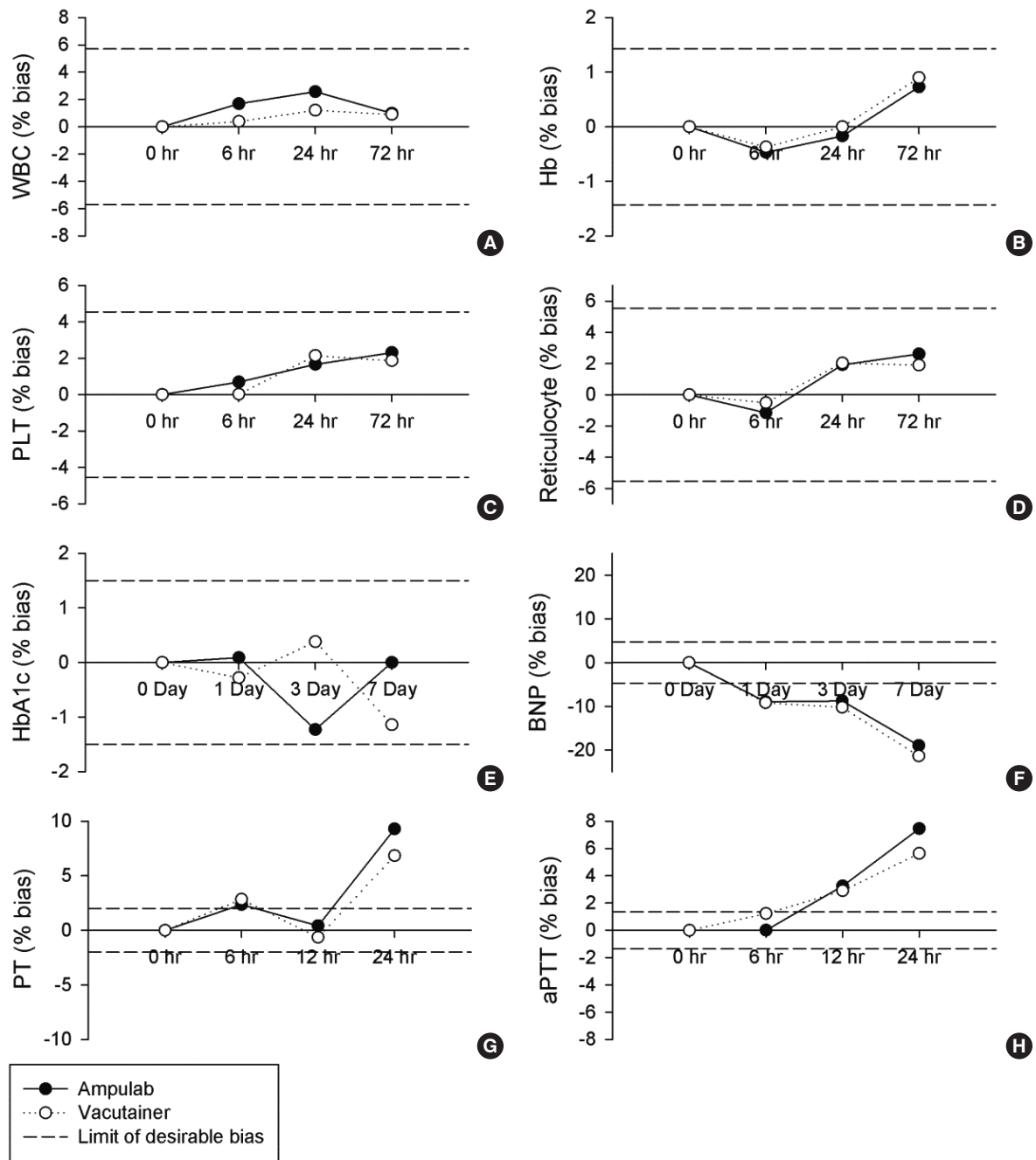


Fig. 1. Line and scatter plots of stability test. X axis means elapsed time and Y axis means the average of % biases compared with the result of first measurement (0 hr) of each tube. The dashed lines mean upper and lower limits of desirable bias. (A) whole blood count (WBC), (B) hemoglobin (Hb), (C) platelet (PLT), (D) reticulocyte, (E) hemoglobin A1c (HbA1c), (F) brain natriuretic peptide (BNP), (G) prothrombin time (PT), (H) activated partial thrombin time (aPTT).

결과만을 비교평가 했기 때문에 정밀도를 평가할 수 없었고, 단일 로트만을 평가했으므로 로트 간 변이를 포함한 정밀도도 평가할 수 없었다[1, 2, 11, 12]. 또한 정확도 평가에서도 쌍체비교법(paired *t*-test) 또는 평균 바이어스(mean bias)를 비교하는 방법을 이용해 왔는데, 쌍체비교법은 검사 종목마다 다른 바이어스 요구수준에

대한 고려 없이 단지 짝지어진 두 결과의 차이를 그 평균과 표준편 차만 가지고 통계적으로 유의한가를 평가하는 방법이다. 그리고 바이어스는 농도에 따라 달라질 수 있기 때문에, 개별 농도에 대해 서 평가해야 하는데, 기존의 평균 바이어스 비교법으로는 전체적 인 경향을 어림할 뿐 개별 농도에서의 바이어스를 정확히 평가할

수 없었다.

본 연구는 미국 FDA의 허가를 얻은 검사장비를 이용하여, 진공채혈관 성능평가의 국제적 기준인 CLSI GP34-A를 준수하여 정밀도를 평가하였는데, 여기에는 진공채혈관별 각각 3회씩의 반복측정과 로트 간 변이 평가가 포함되어 있다. 정확도 평가에 있어서는 CLSI EP09-A2-IR이 요구하는 대로, 임상적으로 의미 있는 특정 농도(2가지)에서의 바이어스를 개별적으로 평가하였다. 물론 이와 같은 평가방식은 다량의 검체 채취와 다회의 측정을 요구하며, 복잡한 통계분석을 요구하기 때문에 저자들이 아는 바로는 아직까지 이 가이드라인을 준수하여 진행된 연구 결과는 발표된 바 없으며, 본 연구가 국내의를 통틀어 최초일 것으로 생각된다.

정밀도 평가결과(Table 3) Ampulab 진공채혈관은 4종목에서 6건의 'Not allowable' 판정을 받았는데 이는 5종목에서 7건의 'Not allowable' 판정을 받은 Vacutainer와 비교해볼 때 손색이 없는 수준이라고 판단된다. Ampulab과 Vacutainer에서 모두에서 'Not allowable' 판정을 받은 MCHC, PDW, basophil, reticulocyte 종목 중 특히 MCHC와 reticulocyte의 경우는 한 기종의 장비(ADVIA 2120i)에서만 'Not allowable'로 판정되었으므로 진공채혈관에 의한 요인 외에 검사법 또는 검사기기 자체의 정밀도가 영향을 미쳤을 것으로 판단된다.

정확도 평가결과(Table 4)에서 Ampulab은, Vacutainer 측정값을 기준으로 했을 때, MPV 종목 저농도에서만 'Not Allowable' 판정을 받았는데, 이는 MPV의 기대 바이어스 자체가  $\pm 0.18$  fL ( $\pm 2.29\%$ )로 미세하게 설정된 탓으로 여겨지며, 해당 검사 종목의 임상적 의미를 생각할 때 실질적인 사용에는 문제가 되지 않을 것으로 판단된다.

안정성 평가결과 일반혈액 검사에서 1일(24시간)을 기준으로 분석했을 때, Ampulab 진공채혈관에서 기준(desirable bias)을 초과한 바이어스가 관찰된 종목은 MCV, MPV, PDW, monocyte, basophil 등이었는데, 이 중 MCV, basophil 외에는 Vacutainer와 유사한 양상을 보였다. MCHC 종목에서는 Vacutainer에서 6시간째 기준을 초과하는 바이어스가 관찰된 반면, Ampulab은 24시간까지 기준 이내의 안정된 결과를 보여주었다. HbA1c 검사에서는 평가기간 내내 기준 이내의 안정성을 보였다. 혈액응고검사에 있어서는 검체 채취 후 즉시 검사가 원칙이나, 원심분리 등의 전처리가 지연될 경우 PT 종목은 실온에서 24시간, aPTT 종목은 실온에서 4시간 동안 안정하다고 알려져 있다[13]. 이 점을 고려했을 때 6시간째부터 기준을 초과하는 양의 바이어스가 관찰된 PT 종목의 안정성은 만족스럽지는 않으나 Vacutainer도 동일한 양상을 보였으므로 검사방법에 의한 영향을 배제할 수 없으며, 실제 사용시에는 두 진공채혈관 모두 검사가 지연될 경우 주의가 필요하겠다. aPTT 종목에서는 6시간 이내에서는 기준을 초과하는 바이어스가 나타나지

않는 만족스러운 결과를 보였다.

또한 EDTA 혈장(EDTA plasma)을 이용하는 BNP 검사에서, Ampulab 진공채혈관은 Vacutainer 대비 허용 가능한('Allowable') 수준의 정확도를 보였다. 안정성 평가에서는 Ampulab과 Vacutainer 모두 채혈 직후 외에는 기대 바이어스(desirable bias)  $\pm 4.7\%$ 를 초과하는 음의 바이어스를 보였으나, Ampulab이 Vacutainer에 비해 모든 시간대 (1 Day, 3 Day, 7 Day)에서 일관되게 더 작은 바이어스를 보였다(Table 5).

진공채혈관의 무균성 평가에 있어서는 현재 참고할 만한 기준이나 가이드라인이 없는 관계로 저자들이 자체 고안한 방법으로 무균성을 평가하였다. 혐기성 배양의 경우 그람 양성 세균에 대한 선택배지인 PEA만을 이용한 관계로 검증의 폭이 제한되었을 수 있다[14]. 추후 브루셀라 배지(Brucella agar) 등 다양한 배양 조건에서의 검증이 필요할 수 있겠다.

결론적으로 본 연구에서 평가한 Ampulab EDTA 및 sodium citrate 진공채혈관(Soyagreetec, Korea)은 정밀도, 정확도, 진공성능, 안정성, 무균성 등에서 만족할 만하며, Vacutainer 진공채혈관(BD, USA)과 비교하여 동등한 성능을 보였다.

## 요 약

**배경:** 정맥혈 채혈에 주로 사용되는 진공채혈관은 다양한 검사결과에 영향을 줄 수 있다. 따라서 새로 개발된 진공채혈관을 임상검사에 도입하기 전에는 엄격하고 객관적으로 그 성능을 평가해야 하기에, 본 연구자들은 국제적인 기준에 의거하여 새로이 개발된 Ampulab EDTA, sodium citrate 진공채혈관(Soyagreetec, Korea)의 성능을 평가하였다.

**방법:** 2개 이상의 서로 다른 장비로 결과를 검증하기 위해 중앙대학교병원과 서울대학교병원에서 다기관 연구를 시행하였다. CLSI GP34-A에 따라 정밀도를, CLSI EP09-A2-IR에 따라 정확도를, CLSI H1-A5에 따라 진공성능을 평가하였고, 추가로 안정성과 무균성 평가를 시행하였다. 정밀도, 정확도, 진공성능, 무균성에 대하여는 3로트의 진공채혈관을 검증하였다.

**결과:** 정밀도 평가에서 대부분 검사종목의 총 정밀도는 만족할 만하거나 허용가능한 수준이었다. Ampulab은 MCHC, PDW, Basophil, Reticulocyte 종목에서 허용범위를 넘어서는 크기의 비정밀도를 보였으나 Vacutainer (BD, USA)도 동일한 양상을 보였다. 정확도 평가는 MPV 한 종목을 제외하고는 Vacutainer (BD) 대비 허용범위를 넘어서는 바이어스는 관찰되지 않았다. 안정성 평가에서 Vacutainer (BD)와 동등한 성능을 보였고, 진공성능 및 무균성 평가에서는 모두 기준을 충족하였다.

**결론:** 소야그린텍사의 새로운 Ampulab EDTA, sodium citrate 진



공채혈관은 국제기준에 따라 평가한 결과 BD사의 Vacutainer와 동등한 성능을 보였다.

## 감사의 글

본 연구는 (주)소야그린텍의 연구비 지원을 받아 수행되었습니다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 해당 회사와 이해관계가 없음.

## REFERENCES

- Oh SH and Ki CS. [Comparison of two new plastic tubes (Sekisui IN-SEPACK and Green Cross Green Vac-Tube) with BD Vacutainer tubes for 49 analytes]. Korean J Lab Med 2007;27:69-75.
- Won EJ, Shin MG, Jang MJ, Cho D, Kee SJ, Kim SH, et al. Comparison between V-Tubes and BD Vacutainer Tubes for Use in Laboratory Tests. Lab Med Online 2013;3:145-54.
- CLSI. Validation and Verification of Tubes for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Guideline. In. CLSI document GP34-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500.
- Westgard JO. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Updated on 22 Jun 2014).
- CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition (Interim Revision). In. CLSI document EP09-A2-IR. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- CLSI. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard-Fifth Edition. In. CLSI document H1-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Bowen RA, Chan Y, Ruddel ME, Hortin GL, Csako G, Demosky SJ Jr, et al. Immunoassay interference by a commonly used blood collection tube additive, the organosilicone surfactant silwet L-720. Clin Chem 2005;51:1874-82.
- Bowen RA, Hortin GL, Csako G, Otañez OH, Remaley AT. Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. Clin Biochem 2010;43:4-25.
- Bowen RA, Vu C, Remaley AT, Hortin GL, Csako G. Differential effect of blood collection tubes on total free fatty acids (FFA) and total triiodothyronine (TT3) concentration: a model for studying interference from tube constituents. Clin Chim Acta 2007;378:181-93.
- Bush VJ, Janu MR, Bathur F, Wells A, Dasgupta A. Comparison of BD Vacutainer SST Plus Tubes with BD SST II Plus Tubes for common analytes. Clin Chim Acta 2001;306:139-43.
- Li Z, Feng Z, Yan C, Yan R. Evaluation of BD Vacutainer SST™ II Plus tubes for common tumor marker tests by Roche Diagnostics Modular E 170 analyzer. J Clin Lab Anal 2010;24:418-21.
- CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline, 5th ed. In. CLSI Document H21-A5. Wayne, Pennsylvania, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Versalovic J and American Society for Microbiology. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2011:286-301.