

# 현장검사 분석 기기인 ABL90 FLEX PLUS의 크레아티닌 분석능 평가

## Performance Evaluation of the ABL90 FLEX PLUS Point-of-Care Analyzer in Measuring Creatinine Levels

이승재<sup>1,2\*</sup> · 안효준<sup>1\*</sup> · 유중하<sup>1</sup>

Seungjae Lee, M.D.<sup>1,2\*</sup>, Hyo-Jun Ahn, M.T.<sup>1\*</sup>, Jongha Yoo, M.D.<sup>1</sup>

국민건강보험 일산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 연세의대 신촌세브란스병원 진단검사의학과<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** To diagnose acute renal failure, creatinine levels in whole blood are typically assessed using point-of-care testing (POCT) methods. The present study aimed to evaluate the performance of a newly developed POCT blood gas analyzer, the ABL90 FLEX PLUS (Radiometer, Denmark), which can measure creatinine in blood.

**Methods:** Precision and linearity of the ABL90 FLEX PLUS were evaluated and compared with those of the Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, USA), according to the CLSI guidelines for creatinine measurement performance.

**Results:** For the ABL90 FLEX PLUS, the total imprecision (%CV) levels of two control materials were measured to be 0.0% and 0.8%, while linearity was evaluated, with the  $R^2$  value measured to be 0.9993 (0.4-8.4 mg/dL). Compared to the AU5800, the ABL90 FLEX PLUS correlation coefficient ( $r$ ) was found to be 0.989. The 95% limits of agreement were determined to be -0.649 and 0.643 mg/dL (-18.8% and 17.8%).

**Conclusions:** The ABL90 FLEX PLUS exhibited good performance for creatinine test. This indicates that the ABL90 FLEX PLUS can be potentially useful in clinical laboratories.

**Key Words:** Creatinine, ABL90 FLEX PLUS, Point-of-care testing, Kidney function tests

## 서론

크레아티닌은 근육 내의 크레아틴인산(creatine phosphate)의 분해 산물로, 비교적 일정한 양이 생성되기 때문에 혈중 크레아티닌 농도는 신기능 평가를 위한 중요한 도구로 사용되며[1], Modifica-

tion of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식을 이용한 사구체여과율 추정(estimation of the glomerular filtration rate, eGFR) 계산법이 널리 이용되고 있다[2]. 신장 질환들 중 조영제 유발 신부전과 같이 급성으로 신기능 저하가 발생하는 경우 신속한 신기능 평가를 통해 신 기능 이상을 조기에 진단하는 것이 매우 중요하다[3]. 이를 위해 최근에는 검사실이 아닌 진료 현장에서 전혈(whole blood)로 직접 혈중 크레아티닌 농도를 측정하는 현장검사(point-of-care testing, POCT) 방법이 많이 개발되어 사용되고 있다[4]. 현장검사는 대형 장비를 이용한 검사보다 신속하게 결과를 얻을 수 있으며, 이를 통해 빠르게 질병의 진단 및 치료가 가능한 장점이 있으나 재현성이나 정확도가 떨어지는 단점이 있는 것으로 알려져 있으므로 이를 적용하기 위하여 사전에 그 기능에 대한 충분한 평가가 필요하다.

ABL90 FLEX PLUS (Radiometer, Brønshøj, Denmark) 장비는 크레아티닌 검사가 가능한 동맥혈 가스 검사용 현장 검사 장비로서, 본 연구는 ABL90 FLEX PLUS 장비에서 측정된 크레아티닌 결과의 정밀도와 직선성에 대한 장비성능평가와 기존 장비와의 상관성 분석을 시행하여 검사 결과의 유용성에 대한 평가를 시행하였다.

**Corresponding author:** Jongha Yoo, M.D., Ph.D.

 <https://orcid.org/0000-0002-8294-0543>

Department of Laboratory Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea  
Tel: +82-31-900-0909, Fax: +82-31-900-0925, E-mail: jhyoo92@nhimc.or.kr

\*Seungjae Lee and Hyo-Jun Ahn contributed equally to this article as the co-first authors.

Received: June 7, 2019

Revision received: October 11, 2019

Accepted: October 15, 2019

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

© 2020, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

## 재료 및 방법

### 1. 검체, 장비 및 시약

본 연구에서는 제조사에서 제공한 정도관리 물질과 함께 일반 검사 후 남은 잔여 검체로 전혈 및 혈청이 함께 확보된 124명의 환자 검체를 이용하였다. 평가를 위하여 현장검사 장비인 ABL90 FLEX PLUS에 장비 전용 시약(944-369, 혈액가스분석 및 전해질검사이 약)을 이용하여 헤파린 처리된 전혈 검체로 크레아티닌을 제조사 지침에 따라 측정하였다.

### 2. 방법

#### 1) 정밀도

정밀도(precision) 평가를 위해 제조사에서 제공한 3가지 농도의 정도관리 물질을 이용하여 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) EP5-A3 [5]에 제시된 예시 중 QC-like 5×5 design에 따라 하루 총 5회씩 5일간 측정하여 검사실 측정 반복정밀도, 총비정밀도를 산출하여 제조사 제시 반복정밀도 및 총비정밀도와 비교하였다. 정도관리 물질 세 가지 레벨 중 level 1은 전체 측정값이 제조사 제시 측정값인 0.0으로 측정되었으나 제조사에서 제시한 ABL90 FLEX PLUS의 검출 한계는 0.1 mg/dL이었기 때문에 level 1은 분석에서 제외하고 level 2, level 3에 대한 측정값만 분석하였다.

#### 2) 직선성

직선성(linearity) 평가를 위해 CLSI EP6-A [6]에 따라 분석 가능 범위 상한치 및 하한치 농도 내외의 검체 2종류를 비율 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4로 혼합하여 5가지 농도로 제조하고 각각 2회 반복 측정하여 직선성을 검증하였다.

#### 3) 상관성

상관성(comparison) 평가를 위하여 크레아티닌 농도가 직선성이 검증된 범위 이내로 측정된 124명의 환자로부터 동일 시점에 채취된 전혈과 혈청을 이용하였다. 상관성 분석을 위하여 CLSI EP9-A3 [7]에 따라 ABL90 FLEX PLUS를 이용한 전혈의 크레아티닌 측정 결과를 Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, CA,

USA) 장비와 전용 시약인 AU creatinine reagent (Beckman Coulter)를 이용하여 측정한 값과 비교 평가하였다.

### 3. 통계분석

통계분석을 위하여 CLSI 가이드라인에 따라 통계분석이 가능한 Labostats version 15.2.0 (Laboratory Medicine Foundation, Seoul, Republic of Korea)과 함께, Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA, USA)과 Analyse-it for Microsoft Excel Method Evaluation Edition version 3.70.1 (Analyse-it Software, Ltd., City West Business Park, Leeds, UK)을 이용하였다. 정밀도 평가를 위해 반복정밀도(repeatability), 총비정밀도(total imprecision)의 표준편차(standard deviation, SD)와 변이계수(coefficient of variation, CV)를 계산하였다. 직선성 평가를 위하여 선형 회귀분석을 통해 회귀 방정식과 결정계수( $R^2$ )를 도출하였다. 상관성 평가를 위하여 Passing-Bablok 회귀분석을 통해 구한 상관성 방정식을 이용하여 의학적 결정 수준(medical decision level)에서 예측치를 구한 후, 그 측정 예측치가 95% 신뢰구간에 포함되는지를 평가하였고 추가로 Bland Altman plot으로 제시하였다. 의학적 결정 수준은 Westgard에서 제시한 농도를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 정밀도

정밀도 평가 결과 검사실 측정 반복정밀도 변이계수는 level 2, level 3이 각각 0.0%, 0.7%로 제조사 기준 0.8%보다 낮았으며, 검사실 측정 총비정밀도 변이계수는 각각 0.0%, 0.8%로 제조사 제시 총비정밀도 4.5%, 3.5%보다 낮았다(Table 1).

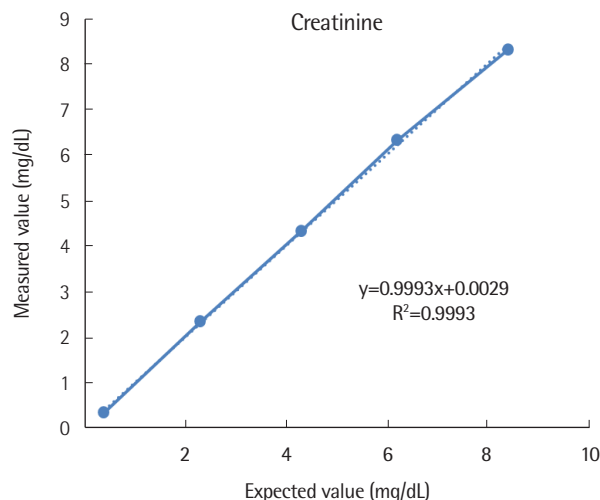


Fig. 1. Linearity curve of measured vs. expected value for creatinine using the ABL90 FLEX PLUS.

Table 1. Precision of ABL90 FLEX PLUS

Level (expected value) (mg/dL)	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	Repeatability (%CV)			Total imprecision (%CV)		
			$S_r$	$\sigma_r$	Maximum range	$S_t$	$\sigma_t$	Maximum range
Level 2 (0.8)	0.8	0	0	0.8	1.072	0	4.5	4.585
Level 3 (4.9)	5.39	0.04	0.7	0.8	1.072	0.8	3.5	5.895

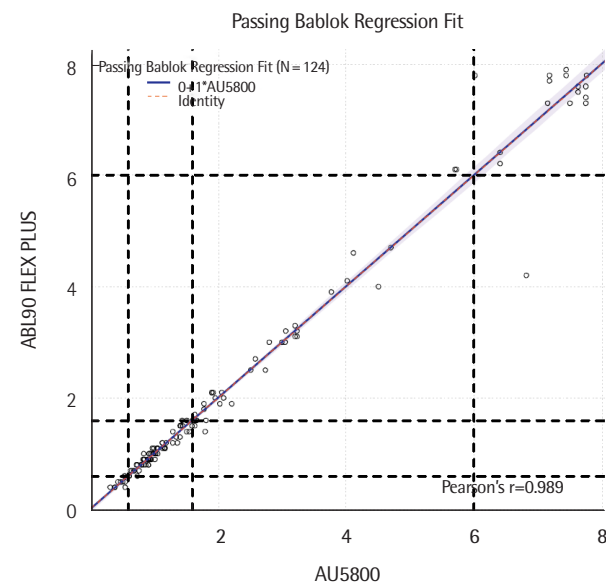
Abbreviations:  $S_r$ , measured repeatability;  $\sigma_r$ , expected repeatability;  $S_t$ , measured total imprecision;  $\sigma_t$ , expected total imprecision.

## 2. 직선성

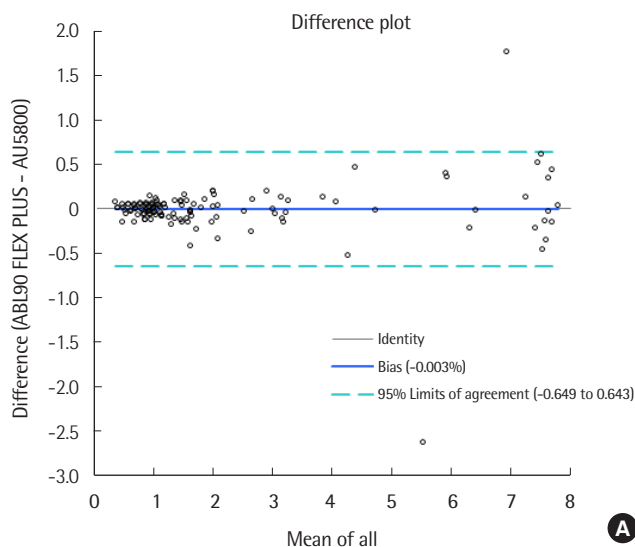
직선성 평가를 시행하여 측정된 5가지 농도의 평균값은 0.4 mg/dL, 2.3 mg/dL, 4.3 mg/dL, 6.2 mg/dL, 8.4 mg/dL로 나타났으며 회

**Table 2.** Comparison of ABL90 FLEX PLUS with Beckman Coulter AU5800 at the medical decision level by Passing Bablok regression

Slope (95% CI)	Intercept (95% CI)	Decision level (mg/dL)	95% CI (mg/dL)		Expected value (mg/dL)
			Low	High	
1.000 (0.980 to 1.029)	0.000 (-0.036 to 0.024)	0.600	0.576	0.616	0.600
		1.600	1.578	1.628	1.600
		6.000	5.890	6.155	6.000



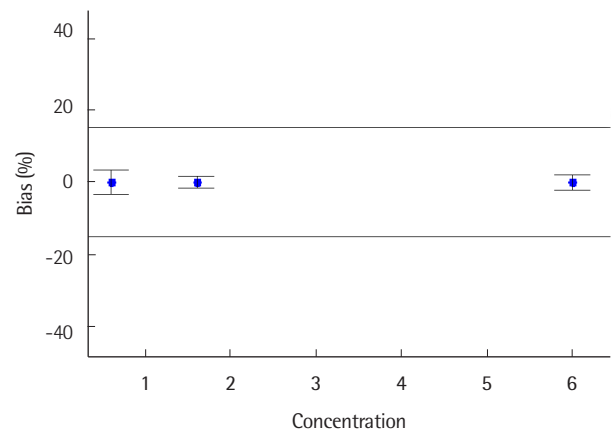
**Fig. 2.** Scatter plots and regression lines comparing the ABL90 FLEX PLUS and the Beckman Coulter AU5800.



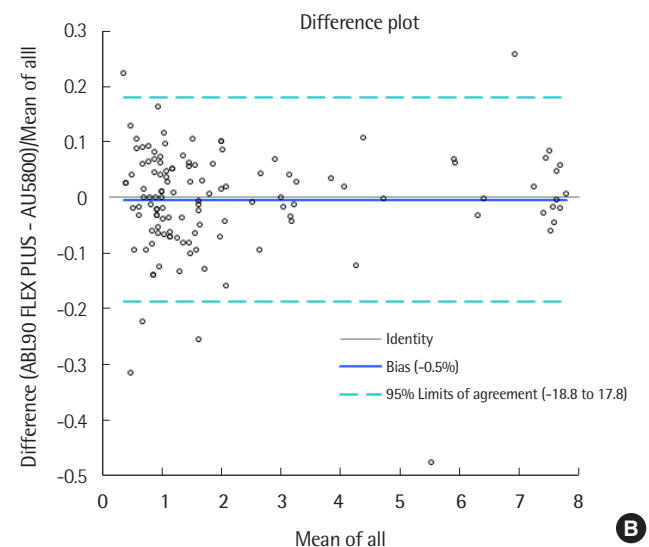
귀분석을 시행한 결과 측정값을 가장 잘 반영하는 회귀식은 1차 함수였고, 0.4-8.4 mg/dL 범위에서 결정계수( $R^2$ )가 0.9993으로 도출되었다(Fig. 1).

## 3. 상관성

상관성 평가를 위해 Beckman Coulter AU5800 장비를 이용하여 124명의 혈청을 검사한 결과 측정값의 평균값은 2.44 mg/dL, 표준편차 2.39로 분석되었고, 같은 시간에 채혈한 전혈을 이용하여 측정한 ABL90 FLEX PLUS 장비의 결과값은 평균 2.44 mg/dL, 표준편차 2.43으로 분석되었다. Passing-Bablok 회귀분석을 이용한 두 기기 간 결과값의 상관계수는 0.989로 0.975 이상이었으며(Fig. 2, Table 2), Passing-Bablok 회귀분석을 통해 구한 회귀식을 이용하여 계산한, 의학적 결정 수준에서의 예측값은 0.6 mg/dL, 1.6 mg/dL, 6.0 mg/dL에서 각각 0.6 mg/dL, 1.6 mg/dL, 6.0 mg/dL로 도출되어



**Fig. 3.** Estimated bias of ABL90 FLEX PLUS at the medical decision level.



**Fig. 4.** Bland Altman plot of difference between the Beckman Coulter AU5800 and ABL90 FLEX PLUS.

모두 95% CI 범위 이내에 포함되었다(Fig. 3). 또한 Bland Altman plot을 이용하여 도출한 95% 일치한계 경계값은 -0.649 mg/dL (-18.8%)와 0.643 mg/dL (17.8%)이었다(Fig. 4).

## 고 찰

본 연구에서는 현장검사 장비인 ABL90 FLEX PLUS에 대한 크레아티닌 검사의 유용성을 평가하였다. 정밀도 평가에서는 분석에 포함된 두 농도의 정도관리 물질에 대한 검사 결과 반복정밀도와 총비정밀도의 변이계수가 1% 미만으로 나타나 우수한 정밀도를 보였다. 이는 5가지의 크레아티닌 현장검사 장비를 비교분석한 기존 논문의 결과와 비교할 때(3.0%, 2.1%, 2.7%, 3.7%, 14.3%) 상대적으로 우수한 것으로 판단된다[8]. 직선성 평가에서 결정계수( $R^2$ )는 0.9993으로 의학적 결정 수준을 포함하는 범위 내에서 우수한 직선성을 보였다. Beckman Coulter AU5800 장비와의 상관성 평가에서 크레아티닌 측정값 사이의 상관계수( $r$ )가 0.989로 CLSI EP9-A3에서 제시한 0.975 이상의 값을 보였으며 회귀식을 이용하여 유추한 의학적 결정 수준에서의 측정 예측값이 모두 95% CI 범위에 포함되어 상관성이 우수한 것으로 판단되었다.

현재 크레아티닌 측정을 위한 검사법으로 흔히 크레아티닌과 피크르산(picric acid)이 반응하여 발색반응을 일으키는 Jaffe 반응을 이용하는데 이 검사방법은 크레아티닌 이외의 크로모겐(non-creatinine chromogen)에 의하여 위양성을 보일 수 있기 때문에[9] 검체의 종류 또는 조성에 따라 측정되는 값의 차이가 발생한다[10]. 본 연구의 상관성 평가에서 사용한 AU5800 장비 검사는 Jaffe 반응을 이용한 키네틱 발색시험법(kinetic color test)을 사용하는 반면 ABL90 FLEX PLUS 장비는 크레아티닌의 반응과정 중 발생하는 과산화수소( $H_2O_2$ )를 전기분해 하여 형성되는 두 백금 전극 사이의 전류값을 이용하여 크레아티닌의 농도를 도출하기 때문에 전혈 검체를 이용하여도 Jaffe 반응에서 발생할 수 있는 크레아티닌 이외의 크로모겐에 의한 간섭을 피할 수 있다. 본 연구에 사용된 AU5800 장비를 이용한 혈청 크레아티닌 측정 검사는 ID-MS (Isotope Dilution Mass Spectroscopy) 방법의 검사소급성(traceability)이 있는 것으로 알려져 있으며 ABL90 FLEX PLUS 장비를 이용한 전혈 크레아티닌 측정 검사는 NIST SRM 967a를 이용한 역상 크로마토 그래피(reversed phase-high performance liquid chromatography) 검사법에 검사소급성이 있는 것으로 제조사는 제시하고 있으나 백금 전극을 이용한 크레아티닌 측정법을 ID-MS로 검사소급성을 평가한 연구는 부족하기 때문에 두 검사방법의 검사소급성을 직접적으로 비교하는 것은 어려움이 있다.

조영제와 신기능 사이의 관계에 대한 기존의 연구에 따르면, 조영제 투여로 인해 발생하는 급성 신부전은 원내에서 발생하는 신

부전의 10% 이상을 차지하며 때로는 사망을 초래하기도 한다[11]. 조영제 유발 신부전을 유발하는 원인에 대한 많은 연구들을 참고해 보면 환자와 관련된 가장 중요한 요인은 환자의 기저 신기능 감소이다[12]. 하지만 조영제를 이용한 검사 현장에서는 5% 이상의 환자들이 검사 전 신기능 평가가 이루어지지 않은 상태로 방문하고 있으며 이러한 환자들을 대상으로 검사 현장에서 현장검사 장비를 이용하여 신기능 평가를 하는 것이 임상적으로 유용할 것으로 판단된다[13]. 특히 응급실에서 응급영상검사를 시행해야 하는 환자의 경우 영상검사 시행 이전에 검사실에 의뢰한 검사 결과를 얻지 못하는 경우가 발생하기 때문에 현장검사 장비를 이용하여 신기능 평가를 하게 되면 응급영상검사를 시행하기 전에 신기능 평가를 마치고 필요한 선 조치를 취할 수 있다는 장점이 있다[14].

본 연구에서는 검사에 필요한 검체량과 검사 속도에 관련된 분석은 진행하지 않았으나 제조사에서 제시한 ABL90 FLEX PLUS 장비의 필요 검체량이 65  $\mu$ L로 소량이고, 크레아티닌을 포함한 전체 분석 시간이 35초로 신속하게 결과를 얻을 수 있다는 점을 본 연구 결과와 함께 고려할 때 ABL90 FLEX PLUS는 적절히 진료현장에 배치하여 이용할 경우 신속하고 간편하게 신기능 평가가 가능하며 크레아티닌 측정 성능 또한 우수하여 임상적으로 유용할 것으로 판단된다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 요 약

**배경:** 크레아티닌은 신기능 평가를 위한 중요한 도구이며 조영제 유발 신부전과 같은 급성 신기능 저하를 진단하기 위해 전혈을 이용하여 크레아티닌을 현장검사 방법으로 측정하는 방법이 활발히 사용되고 있다. 본 연구는 현장검사 장비인 ABL90 FLEX PLUS (Radiometer, Denmark)의 크레아티닌의 측정 성능을 평가하여 임상적 유용성을 알아보고자 시행되었다.

**방법:** ABL90 FLEX PLUS의 크레아티닌 측정 성능 평가를 위해 CLSI 지침에 따라 정밀도, 직선성, 상관성을 평가하였다. 상관성 평가는 혈청을 이용하여 측정한 Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, USA)의 결과와, 동일한 환자의 전혈을 이용하여 측정한 ABL90 FLEX PLUS의 결과를 비교하였다.

**결과:** 정밀도 평가 결과 총 정밀도 변이계수는 두 정도관리 물질에서 각각 0.0%, 0.8%였다. 직선성 평가 결과(측정범위 0.4-8.4 mg/dL) 회귀식을 이용하여 도출한 결정계수( $R^2$ )가 0.9993이었다. Beckman Coulter AU5800와 상관성 비교 평가 결과, 상관계수( $r$ )가 0.989로

도출되어 95% CI 범위 이내에 포함되었으며, 95% 일치한계 경계값은 -0.649 mg/dL (-18.8%)와 0.643 mg/dL (17.8%)였다.

**결론:** 현장검사 장비인 ABL90 FLEX PLUS의 크레아티닌 측정값에 대한 평가결과 정밀도, 직선성, 상관성 모두 우수하였다. 이를 바탕으로 고려할 때 ABL90 FLEX PLUS는 임상적으로 유용할 것으로 판단된다.

## REFERENCES

1. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 1988;39:465-90.
2. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
3. Barrett BJ and Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354:379-86.
4. Shephard M, Peake M, Corso O, Shephard A, Mazzachi B, Spaeth B, et al. Assessment of the Nova StatSensor whole blood point-of-care creatinine analyzer for the measurement of kidney function in screening for chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1113-9.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved guideline-Third edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; Approved guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline-Third edition. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
8. Bogaert L, Schiessky T, Van Hover P, De Schrijver P, Van Hoovels L. Analytical and diagnostic performance evaluation of five creatinine POCT devices in the identification of patients at risk for post-contrast acute kidney injury (PCAKI). *Clin Chem Lab Med* 2019;57:e214-7.
9. Syal K, Banerjee D, Srinivasan A. Creatinine estimation and interference. *Indian J Clin Biochem* 2013;28:210-1.
10. Hunter A and Campbell WR. The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine. *J Biol Chem* 1917;32:195-231.
11. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4-9.
12. Ko GJ. Contrast-Induced Nephropathy. *Korean J Med* 2015;88:375-81.
13. Lee-Lewandrowski E, Chang C, Gregory K, Lewandrowski K. Evaluation of rapid point-of-care creatinine testing in the radiology service of a large academic medical center: impact on clinical operations and patient disposition. *Clin Chim Acta* 2012;413:88-92.
14. Carden AJ, Salcedo ES, Tran NK, Gross E, Mattice J, Shepard J, et al. Prospective observational study of point-of-care creatinine in trauma. *Trauma Surg Acute Care Open* 2016;1:e000014.