

공복시 당뇨 환자와 일반인에서 모세혈 혈당 측정의 정확도: ISO 15197:2013 지침에 따른 G300의 성능 평가

지영민^{1,2}, 서민희^{1,2}, 유병욱^{1,2}, 홍성호^{1,2}, 조주연^{1,2}, 조용진^{1,3}, 오정은^{1,3}, 신경숙^{1,4}

¹순천향대학교 의과대학 가정의학교실, ²순천향대학교 의과대학 서울병원 가정의학과, ³순천향대학교 의과대학 천안병원 가정의학과, ⁴순천향대학교 의과대학 구미병원 가정의학과

Accuracy of Capillary Blood Glucose Test When Fasting in Diabetes Patients or General Population: Performance Evaluation of G300 Based on ISO 15197:2013 Standards

Young-min Jee^{1,2}, Min-hee Seo^{1,2}, Byung-wook Yoo^{1,2}, Sung-ho Hong^{1,2}, Choo-yon Cho^{1,2}, Yong-jin Cho^{1,3}, Jung-eun Oh^{1,3}, Kyung-suk Shin^{1,4}

¹Department of Family Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Asan, Korea

²Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

⁴Department of Family Medicine, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Gumi, Korea

Background: Self-monitoring of blood glucose plays an important role in management of diabetes mellitus. Blood glucose measurement is based on using plasma glucose separated from whole blood, but many people with diabetes and health care providers use a portable glucose meter for convenience. The aim of this study was to evaluate the accuracy and agreement of G300 portable glucose monitoring system against standard venous glucose testing methods, based on ISO 15197:2013 standards.

Methods: This study was the evaluation of G300 system accuracy following ISO 15197:2013 standards. We estimated precision, system accuracy, hematocrit interference, interfering substances, and user performance.

Results: In repeatability precision evaluation of those glucometers, standard deviation was 2.9-3.7 mg/dL at glucose levels under 100 mg/dL and coefficient of variation was 1.7-3.2% at glucose levels over 100 mg/dL, respectively. In accuracy evaluation, 99.5% of difference values between results of G300 portable glucose monitoring system and clinical laboratory were within 95%. Consensus Error grid analysis showed that all values (100%) are within zone A. Hematocrit range between 20% and 60% did not cause interference. These results were acceptable for the ISO15197:2013 criteria in all glucose concentrations.

Conclusions: This study showed that G300 can provide reliable blood glucose results for patients and health care providers to manage diabetes mellitus, satisfying the ISO 15197:2013 criteria.

Korean J Health Promot 2017;17(4):259-268

Keywords: Blood glucose self-monitoring, Diabetes mellitus, Medical device, Electrochemical techniques

■ Received: August 4, 2017 ■ Accepted: September 24, 2017

■ Corresponding author : **Byung-wook Yoo, MD**
International Health Care Center, Department of Family Medicine,
Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang
University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu,
Seoul 00401, Korea
Tel: +82-2-709-9158, Fax: +82-2-795-3687
E-mail: dryoo@schmc.ac.kr

■ Research grant benefits : Green Cross Medical Science(IRB number :
SCHUH 2016-10-016-004).

서 론

체내에 존재하는 당(glucose)의 농도는 당뇨병을 판단하는 중요한 지표이다. 제1형 당뇨 및 제2형 당뇨에서 혈당조절의 향상은 당뇨 합병증을 줄여준다는 것이 여러 연구에서 밝혀졌다.¹⁻³⁾ 이러한 혈당조절은 자가 혈당 측정(self-mo-

monitoring of blood glucose, SMBG)에 의해 향상될 수 있으며, 환자뿐만 아니라 의료인들에게 혈당조절에서 중요한 역할을 한다.⁴⁾ 혈당 측정기는 자가 혈당 측정의 대표적인 방법으로, 당뇨로 치료받는 환자에게는 저혈당을 예방하고 질환의 악화와 합병증을 예방하는 데에 필수적이다.⁵⁾

당뇨의 진단 및 관리에서 혈당의 측정은 원칙적으로 혈장에서 검사실 기기를 통해 측정하지만,⁶⁾ 시간이 오래 소요되고 정맥에서 혈액을 채취해야 한다는 단점이 있어 간편하고 빠르게 측정하기 위하여 자가 혈당 측정기가 환자의 가정, 외래, 병실 등에서 폭넓게 사용되고 있다. 하지만 자가 혈당 측정기는 검사실 기기와 다르게 혈장이 아닌 전혈을 사용하고, 정맥혈이 아닌 모세혈을 사용하며, 또한 여러 간섭물질에 의해 측정값이 영향받을 수 있기 때문에 기기의 성능에 대한 평가가 필요하다.

현재 의료환경에서 여러 종류의 혈당 측정기가 시판되고 있으나 모든 기기가 표준화된 성능 평가가 이루어진 것은 아니다.⁷⁾ 혈당 측정기의 정확도 및 정밀도에 대한 표준화된 평가로 International Organization for Standardization (ISO) Technical Committee 212는 2003년 “당뇨병 관리에서 자가시험 혈당 측정기의 요구사항(in vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus; ISO 15197)”을 발표하였고, 2013년 5월 개정판을 발간하였다. 국내에서는 식품의약품안전처에서 개정된 ISO 15197을 반영하여 “ISO 15197 개정판에 따른 개인용 혈당 측정 시스템 표준시험방법 가이드라인”을 2016년 4월 발표하였고, 국내에서 시판되고 있는 혈당 측정기의 성능 평가에 필요한 최소 성능 요구사항을 제시하고 있다.

이에 본 연구자들은 국내에서 시판되어 여러 의료환경에서 사용 중인 G300 혈당 측정 시스템의 정확도 및 정밀도를 ISO 15197:2013 및 개인용 혈당 측정 시스템 표준시험방법 가이드라인에 따라 분석 평가하여 그 유용성을 검토하고자 한다.

방 법

1. 대상 기기

혈당 측정 시스템 G300(제허 11-1413호)을 대상으로 평가를 시행하였으며, 기기에 대한 정밀도, 정확도, 헤마토크릿에 따른 간섭 평가, 간섭물질 평가 및 사용자 평가를 시행하였다. 정확도, 헤마토크릿 및 간섭물질 평가, 사용자 평가의 기준이 되는 상위 장비로는 YSI 2300 STAT PLUS (YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH, USA)를 사용하였다. 모든 의료기기는 채혈실(일반적인 보관온도 -10-30°C)

에 보관하였고, 사용 전 상온(23±5°C)에서 30분간 상온화시킨 후 사용하였다.

2. 대상 검체

정확도와 사용자 평가를 위해 대상자의 모세혈 검체를 사용하였고, 정밀도, 헤마토크릿 및 간섭물질 평가를 위해 정맥혈 검체를 사용하였다. 2017년 2월 28일부터 2017년 3월 17일까지 순천향대학교 서울병원에 내원한 사람 중에서 혈당 측정기의 사용자 평가를 위해 의료분야의 전문 지식이 없는 사람이면서 8시간 이상 금식한 상태에서 정맥혈을 채혈한 성인 대상자(만 19세 이상) 및 일반인 107명을 대상으로 모세혈을 채혈하였다. 사용자 평가에서 피험자 스스로 측정할 수 있어야 하므로 신체 사용이 취약한 대상자는 제외하였다. 혈당 농도에 따른 피험자 100명의 산출 근거는 개인용 혈당 측정 시스템 표준시험방법 가이드라인인 ISO 15197:2013 개정판에 의거하였으며, 시료의 탈락 가능성을 고려하여 107명으로 설정하였다.

대상자는 남자 53명, 여자 54명이었으며, 이 중 81-120 mg/dL 농도 구간에서 ISO 15197:2013에서 제시하는 피험자 모집 구간 비율인 20%를 넘어서서 측정값이 겹치는 남자 2명 및 여자 4명은 제외되었다. 또한 연구 참여 도중 대상자 추가 측정을 거부하면서 발생한 남자 1명을 제외하고 남자 50명, 여자 50명을 대상으로 하였다. 연령대는 만 20세에서 만 85세였다.

중간 측정 정밀도의 경우 저/중/고농도의 세 농도 구간(30-50/96-144/280-420 mg/dL)에 해당하는 제조업체가 제공하는 대조물질 샘플을 사용하였고, 측정반복성 정밀도, 헤마토크릿 및 간섭물질 평가는 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 항응고 처리가 된 tube에 진공 채혈관을 통해 채혈한 정맥혈을 사용하였다.

본 연구는 순천향대학교 서울병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인(심의번호 SCHUH 2016-10-016-004)을 받았으며, 107명의 대상자에 대해 본 연구의 참여에 대한 서면 동의를 받았다.

3. 평가 방법

본 실험은 ISO 15197:2013에 의거하여 온도환경은 23±5°C에서 이루어졌으며, 시험 기간 내내 초기 온도의 ±3°C 이내로 유지하였다. 실험시 혈당 측정 검사지는 ISO 15197:2013에서 요구하는 3개의 다른 혈당 측정 검사지 시약 로트(GK47B031811, GK47B061811, GK47B071811)를 사용하여 실험을 진행하였다.

1) 정밀도 평가

ISO 15197:2013의 지침에 따라 정밀도(precision)는 측정 반복성(within-run precision)과 중간측정 정밀도(day to day precision) 두 가지로 평가하였다. 측정반복성 평가는 24시간 내에 시행되었고, EDTA 항응고 처리된 정맥혈을 사용하였다. 저농도부터 고농도까지 5개의 농도 구간(30-50 mg/dL, 51-110 mg/dL, 111-150 mg/dL, 151-250 mg/dL, 251-400 mg/dL)에서 혈당 측정기 10대를 이용하여 3개의 혈당 측정 검사지 시약 로트에서 각 농도별로 10회씩 반복 시행하였다. ISO 15197:2013의 지침에 따라 저농도 혈당 검체를 제조할 경우 일정 시간 동안 실온에서 해당 과정(glycolysis)을 거쳤으며, 고농도 혈당 검체를 제조할 경우 5 M 포도당 생리식염수를 첨가하였다.

중간측정 정밀도 평가는 저, 중, 고농도의 3개의 농도 구간(30-50 mg/dL, 96-144 mg/dL, 280-420 mg/dL)에 해당하는 제조업체가 제공하는 대조물질 샘플을 사용하였다. 각 농도당 혈당 측정기 10대에서 3개의 혈당 측정 검사지 시약 로트를 이용하여 하루 1회씩 10일을 2명의 연구 담당자가 반복하여 측정하여 평가하였다.

2) 정확도 평가

ISO 15197:2013의 지침에 따라 환자 및 일반인 107명을 대상으로 모세혈 및 정맥혈을 측정하였다. ISO 지침에 따르면 혈당 측정기로 측정된 혈당 수치는 기준이 되는 상위 장비로 측정된 혈당 수치와 비교하였을 때 기준 장비와 측정값 차이가 측정 결과의 95% 이상이 100 mg/dL 미만에서는 ± 15 mg/dL 이내, 100 mg/dL 이상에서는 $\pm 15\%$ 이내 허용 범위 안에 들어야 하며, consensus error grid zone A와 B에 99% 이상이 포진되어야 한다. 혈당 측정기의 측정값과 비교할 기준값은 정맥혈을 상위 장비인 YSI 2300 STAT PLUS (YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH, USA)를 이용하여 측정하였다.

채혈한 모세혈 및 정맥혈 107개 중에서 81-120 mg/dL 농도 구간에서 측정값이 겹치는 대상자 6명 및 연구 도중 추가 채혈을 거부한 1명 총 7명의 대상자를 탈락시킨 후 100명의 대상자를 대상으로 검사를 진행하였다. 100명의 대상자는 ISO 15197:2013에서 제시하는 7개의 혈당 농도 구간 및 비율에 따라 50 mg/dL 이하 5%, 51-80 mg/dL 구간 15%, 81-120 mg/dL 구간 20%, 121-200 mg/dL 구간 30%, 201-300 mg/dL 구간 15%, 301-400 mg/dL 구간 10%, 400 mg/dL 초과 5%를 목표로 하였다. 각 검체는 3개의 혈당 측정 검사지 시약 로트를 2대의 혈당 측정기를 1회씩 사용하여 측정하였다. 이 중에서 생리적 혈당 농도 범위를 크게 벗어난 첫 번째 구간(50 mg/dL 이하) 및 일곱 번째 구간(400 mg/dL 초과)은 ISO 15197에서 혈당 수치 인위 조

작을 허용하는 구간으로, 인위로 조절된 10개의 검체를 사용하였고, 두 번째 및 여섯 번째 구간에서도 ISO 15197의 50%에서 인위 조작을 허용하는 구간으로 각각 7개 및 5개를 혈당 수치를 조절하여 총 22개의 인위 조절 검체를 사용하였다.

3) 헤마토크릿에 따른 간섭 평가

본 연구에서는 신생아 및 임산부 등 적혈구 용적률이 정상 수준에서 벗어났을 경우 혈당 측정 시스템이 헤마토크릿에 의한 영향이 있는지를 평가하기 위해 헤마토크릿의 영향에 대한 평가도 시행하였다. 환자에서 채혈한 정맥혈을 ISO 15197:2013의 지침에 따라 개인용 혈당 측정 시스템에 명시된 헤마토크릿 범위 5개 구간(40% 기준으로 20, 30, 40, 50, 60%)을 혈장의 양을 조절하여 만들고, 각 구간마다 당을 인위적으로 섞거나 해당 과정을 통해 조절하여 저, 중, 고농도 3개 농도 구간(30-50 mg/dL, 96-144 mg/dL, 280-420 mg/dL)을 설정하여 총 15개의 검체를 만들었다. 각 검체는 3개의 혈당 측정 검사지 시약 로트를 2대의 혈당 측정기를 통해 10회 반복하여 측정하였다. 헤마토크릿은 마이크로헤마토크릿법을 사용하여 측정하였다.

4) 간섭물질 평가

혈당 측정기의 성능에서 내, 외인성 간섭물질의 영향을 알아보기 위해 ISO 15197:2013의 지침에 따라 잠재적 간섭물질 24종에 대한 평가를 시행하였다. 검체는 대상자 1인에서 채혈한 정맥혈에 당을 인위적으로 섞어 저, 고농도 2개 농도 구간(50-100 mg/dL, 250-350 mg/dL)을 설정한 후 각 농도 구간에 간섭물질을 검체에 첨가하였다. 저, 고농도 구간에서 잠재적 간섭물질 24종을 각각 첨가한 검체를 3개의 혈당 측정 검사지 시약 로트 2대의 혈당 측정기를 통해 10회 반복하여 측정하였다. 허용기준을 초과하는 간섭효과가 발견되는 잠재적 간섭물질은 간섭물질 농도에 따른 간섭 정도를 결정하기 위해 용량-반응 평가(dose-response test)를 시행하였다.

5) 사용자 평가

연구 대상자들이 혈당 측정기에 대한 사용 설명서만으로 사용자가 스스로 측정할 수 있는지를 평가하기 위해 정확도 평가시 100명의 대상자에게 설명서에 따라 혈당을 측정할 수 있게 하였고, 측정 후 연구 담당자가 대상자의 모세혈로 한 번 더 혈당을 측정하여 두 측정값을 비교하였다.

4. 통계방법

자료분석에는 Microsoft Excel 2016 (Serial 100300009758

BAB7, Microsoft Corporation, New York, NY, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 정밀도

정밀도 평가에서 측정반복성(within-run precision) 및 중간측정 정밀도(day to day precision)에 대한 평균, 표준편차 및 변동계수를 표 1과 표 2에 나타내었다. 측정반복성 평가의 5개 농도 구간 중 100 mg/dL 미만 구간에서 표준편차는 2.9-3.7 mg/dL로 5 mg/dL 미만이었으며, 100 mg/dL 이상 구간에서 변이계수는 1.7-3.2% 사이에 있어 5% 미만으로 나타났다(Table 1). 중간측정 정밀도(day to day pre-

cision) 평가의 경우 3개 농도 구간에서 2명의 연구 담당자가 측정하였고, 종합 결과에서 100 mg/dL 미만 구간에서 표준편차는 2.8-3.5 mg/dL였고, 100 mg/dL 이상 구간에서 변동계수는 2.2-4.1% 사이에 있는 것으로 나타났다(Table 2). 측정반복성 및 중간측정 정밀도 모두 ISO 15197:2013에서 제시하는 조건을 만족하였다.

2. 정확도

정확도 평가에서 기준장비와 측정값의 차이가 100 mg/dL 미만 구간에서는 59.4% (114/192)가 ± 5 mg/dL 범위 내에, 87.0% (167/192)가 ± 10 mg/dL 범위 내에, 99.5% (191/192)가 ± 15 mg/dL 범위 내에 분포하여 ISO 15197:2013의 기준인 95% 이상이 ± 15 mg/dL 이내를 만족하였다. 100 mg/dL

Table 1. Within-run precision of G300

YSI 2300 STAT PLUS (mg/dL)	Lot 1: GK47B031811			Lot 2: GK47B061811			Lot 3: GK47B071811			Grand mean (mg/dL)	Pooled SD or CV
	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)		
39.7	43.2	3.1	-	39.0	2.9	-	41.3	3.3	-	41.2	3.1 mg/dL
80.2	80.7	3.3	-	80.5	3.2	-	81.1	3.7	-	80.8	3.4 mg/dL
127.0	129.6	4.2	3.2	130.4	4.0	3.1	130.7	3.6	2.8	130.2	3.0%
200.0	199.9	3.4	1.7	200.3	5.0	2.5	202.3	3.9	1.9	200.8	2.1%
320.0	336.6	6.4	1.9	334.6	6.5	1.9	335.1	6.0	1.8	335.4	1.9%

Abbreviations: YSI, yellow springs instruments; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

Acceptance criteria: <100 mg/dL: SD less than 5 mg/dL, ≥ 100 mg/dL: CV less than 5%. The numbers in the farthest left of the table represent 5 consecutive intervals of concentration levels (30-50 mg/dL, 51-110 mg/dL, 111-150 mg/dL, 151-250 mg/dL, 251-400 mg/dL) to which blood glucose concentrations sampled from patients belong to.

Table 2. Day to day precision of G300

	Glucose Conc. (mg/dL)	Lot 1 : GK47B031811			Lot 2 : GK47B061811			Lot 3 : GK47B071811			Grand mean (mg/dL)	Pooled SD or CV
		Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)	Mean (mg/dL)	SD (mg/dL)	CV (%)		
User 1												
Interval 1	38.5	43.1	2.7	-	43.9	3.0	-	43.9	3.0	-	43.6	2.9 mg/dL
Interval 2	124.0	127.1	3.7	2.9	127.0	4.8	3.8	125.3	3.6	2.9	126.4	3.2%
Interval 3	347.0	351.7	7.2	2.0	353.0	8.1	2.3	352.2	7.4	2.1	352.3	2.2%
User 2												
Interval 1	38.5	40.6	2.3	-	40.9	3.4	-	41.0	2.1	-	40.8	2.7 mg/dL
Interval 2	124.0	123.7	4.2	3.4	123.9	5.2	4.2	123.9	4.6	3.7	123.8	3.8%
Interval 3	347.0	347.8	7.7	2.2	348.7	9.0	2.6	347.6	8.8	2.5	348.0	2.4%
Combined results												
Interval 1	38.5	41.8	2.8	-	42.4	3.5	-	42.5	3.0	-	42.2	3.1 mg/dL
Interval 2	124.0	125.4	4.3	3.4	125.4	5.2	4.1	124.6	4.2	3.4	125.1	3.6%
Interval 3	347.0	349.8	7.7	2.2	350.9	8.8	2.5	349.9	8.4	2.4	350.2	2.4%

Abbreviations: Conc., concentration; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

Acceptance criteria: <100 mg/dL: SD less than 5 mg/dL, ≥ 100 mg/dL: CV less than 5%. The intervals 1 to 3 represent 3 intervals of blood glucose concentrations (30-50 mg/dL, 96-144 mg/dL, 280-420 mg/dL) and the numbers next to them are blood glucose concentrations of the samples of controls provided by the manufacturers accordingly to each intervals.

이상 구간에서는 66.9% (273/408)가 ±5% 범위 내에, 95.3% (389/408)가 ±10% 범위 내에, 99.5% (406/408)가 ±15% 범위 내에 분포하여 ISO 15197:2013의 기준인 95% 이상이 ±15% 이내를 만족하였다(Table 3). 정확도 평가에서 편차를 나타낸 system accuracy plot과 consensus error grid (CEG) 분석 결과는 그림 1과 같다. 모든 측정치는 zone A에 분포하여 error grid zone A와 B에 99% 이상이 포진되어야 한다는 ISO 15197:2013 기준을 만족하였다(Figure 1). 이는 혈당 측정기로 측정된 값이 상위 기계로 측정된 값과 대응한 수치가 모두 zone A에 분포하여 두 기기로 검사한 값이 유사하여 기기가 정확하다는 것을 의미한다.

3. 헤마토크릿에 대한 영향 평가

각 로트별로 40%의 헤마토크릿을 기준으로 한 기준치와 5개의 헤마토크릿 구간에서 측정된 혈당치의 오차에 대한 결과를 그림 2에 나타내었다. 헤마토크릿에 대한 영향평가에서 각 로트별로 40%의 헤마토크릿을 기준으로 한 기준치와 20, 30, 50, 60%의 헤마토크릿 구간에서 각 10회 반복 측정된 평균값과의 오차는 100% 모두 오차 범위 내에 있어 ISO 15197:2013의 기준인 100 mg/dL 미만의 구간에서

측정값과 기준치의 오차의 95% 이상이 ±10 mg/dL 미만, 100 mg/dL 이상의 구간에서는 95% 이상이 ±10% 이내를 만족하였다.

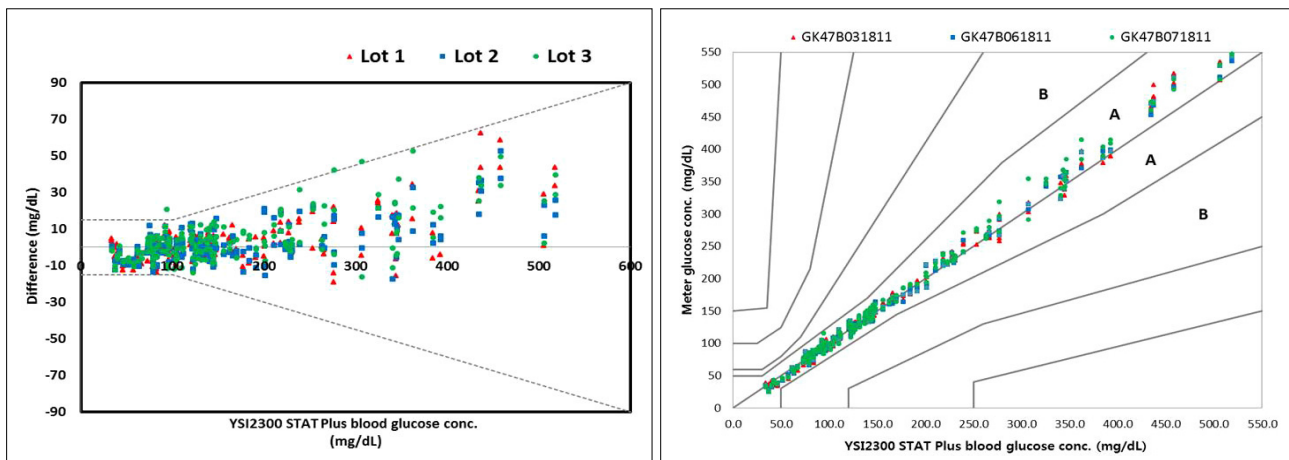
4. 간섭물질 평가

ISO 15197:2013의 기준에 따라 잠재적 간섭물질 24종에 대한 평가를 시행하였다(Table 4). 대조 혈액 검체(control sample)를 기준으로 측정값 차이가 100 mg/dL 미만에서는 ±10 mg/dL 이내, 100 mg/dL 이상은 ±10% 이내를 만족하는지 측정된 결과, 글루타티온(glutathione), 요산염(urate), 도파민(dopamine), 겐티신산(gentisic acid), 톨라자마이드(tolazamide), 아이코텍스트린(icodextrin)에서 허용기준을 초과하였다. 허용기준을 초과한 물질에 대하여 ISO 15197:2013 지침에 따라 용량-반응 평가(dose-response test)를 시행하였다. 각각의 허용 농도는 40 mg/dL, 10 mg/dL, 2.25 mg/dL, 6.25 mg/dL, 10 mg/dL, 500 mg/dL로 측정되었으며, 이 허용 농도 이상의 농도에서는 혈당 측정값에 영향을 미칠 수 있다(Figure 3).

Table 3. System accuracy of G300

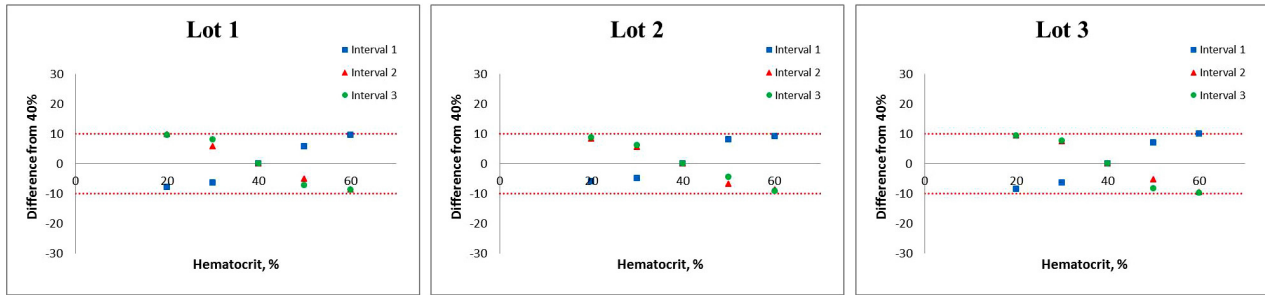
Difference distribution for glucose concentration	Number of case	
<100 mg/dL (±15 mg/dL)	Within±0.28 mmol/L (within±5 mg/dL)	114/192 (59.4%)
	Within±0.56 mmol/L (within±10 mg/dL)	167/192 (87.0%)
	Within±0.83 mmol/L (within±15 mg/dL)	191/192 (99.5%)
≥100 mg/dL (±15%)	Within±5%	273/408 (66.9%)
	Within±10%	389/408 (99.5%)
	Within±15%	406/408 (99.5%)

Figure 1. System accuracy plot and consensus error grid analysis of G300. The letter A means 'error grid zone A' and the letter B means 'error grid zone B'. Error grid analysis showed that all values (100%) are within zone A.



Abbreviation: conc., concentration.

Figure 2. Interference of hematocrit. Interval 1 glucose concentration is 30-50 mg/dL, interval 2 is 96-144 mg/dL and interval 3 is 280-420 mg/dL. Difference from hematocrit 40% was within ± 10 mg/dL in interval 1 and difference from hematocrit 40% was within $\pm 10\%$ in interval 2 and 3.



	Lot 1			Lot 2			Lot 3		
	Interval 1	Interval 2	Interval 3	Interval 1	Interval 2	Interval 3	Interval 1	Interval 2	Interval 3
20	-7.9	9.8	9.5	-6.1	8.3	8.6	-8.5	9.3	9.4
30	-6.4	5.7	8.0	-5.0	5.5	6.2	-6.5	7.3	7.5
40	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
50	5.7	-5.1	-7.3	8.0	-6.9	-4.5	6.9	-5.3	-8.3
60	9.5	-8.7	-8.7	9.0	-8.8	-9.2	9.9	-9.7	-9.9

5. 사용자 평가

사용자 평가를 위하여 정확도 평가시 100명의 대상자에게 모두 직접 혈당 측정기를 사용하도록 하였고, 측정 후 연구 담당자가 대상자의 모세혈로 한 번 더 혈당을 측정하게 하였다. 사용자 및 연구 담당자 모두에서 기준장비와 측정값의 차이가 100 mg/dL 미만 구간에서는 100% (34/34)가 ± 15 mg/dL 범위 내에 분포하였고, 100 mg/dL 이상 구간에서도 100% (66/66)가 $\pm 15\%$ 범위 내에 분포하여 ISO 15197:2013의 기준인 95% 이상이 ± 15 mg/dL와 $\pm 15\%$ 를 만족하였다. 편차를 나타낸 system accuracy plot과 CEG 분석 결과는 그림 4와 같다. 모든 측정치는 zone A에 분포하여 error grid zone A와 B에 99% 이상이 포진되어야 한다는 ISO 15197:2013 기준을 만족하였다(Figure 4). 사용자 및 연구 담당자 간의 상관성 비교 평가에서는 기울기(slope)는 1.0070, 상관계수(correlation coefficient [R^2])는 0.9934로, ISO 15197:2013 기준인 기울기 0.9-1.1 범위내, 상관계수 0.98 이상을 만족하였다(Figure 4).

고 찰

당뇨는 전 세계적으로 가장 중요한 공중 보건 사안 중에 하나이며, 한국에서도 당뇨의 유병률이 2001년 8.6%에서 2013년 9.8%로 점진적으로 증가하고 있는 추세이다.⁸⁾ 이와 같이 당뇨의 유병률이 증가함에 따라 당뇨의 진단 및 치료에 중요한 역할을 하는 자가 혈당 측정(SMBG) 대한 관심

이 높아지고 있다. 1962년 Clark과 Lyons⁹⁾에 의해 포도당 산화효소(glucose oxidase)가 소모하는 산소의 양을 측정하는 포도당 효소 센서가 처음 개발된 이후 혈당 측정기는 현재까지 다양한 방식으로 꾸준히 개발되고 있다.

혈당 측정기 G300은 기존 의료시장에서 많이 사용하는 혈당 측정기들이 주로 사용하는 광도법(photometric reflectance)이 아닌 전기화학법(electrochemical method)을 이용한 혈당 측정기이다. 광도법은 색소원으로 인해 변화된 색을 빛을 이용하여 측정하는 것으로 스트립 진단 시약을 사용하는 반면, 전기화학법은 전자 매개체로 인해 전극으로 전달되는 전류를 측정하는 것으로 바이오센서를 사용한다. 혈액이 검사지에 흡입되면 혈액 내의 포도당이 검사지에 고정되어있던 효소에 의해 산화되며, 전기화학적 반응을 통해 생성된 전류는 측정기에 내장된 프로그램에 의해 혈당 수치로 변환되어 나타나게 된다. 또한 세계 최초로 이중 접합 기술을 사용한 스트립으로 인해 온도 및 습도 변화에 민감하지 않고, 환경의 다양한 변화에도 불구하고 안정적인 결과값이 도출되어 다양한 환경에서도 사용할 수 있다. 타 제조사의 혈당 측정기는 대부분 스트립이 플라스틱 필름 형태로 되어 있어 혈당 측정기에 스트립을 삽입하는 것이 어렵고, 혈액 오염의 위험에 노출될 수 있다. 그러나 G300의 스트립의 경우 손잡이 부분이 분리되어 있어 혈액 오염의 위험에 노출되지 않으며 고령의 환자에서도 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있다. 이에 따라 혈당 측정기 G300이 다양한 의료 현장에서 유용하게 쓰이기 위해서 성능 평가가 필요할 것으로 생각되었고, 본 저자들은 G300 혈당

측정 시스템의 정확도 및 정밀도를 분석 평가하여 그 유용성을 검토하였다.

정확한 혈당 측정을 위해 혈당 측정기에 대한 성능 평가는 매우 중요하며, 이에 따라 표준화된 혈당 측정기 성능

Table 4. Interference test of 24 possible interfering substances

Drug	Conc. (mg/dL)	Glucose	Lot1	Lot2	Lot3	AVG	Acceptance criteri ^a
Acetaminophene	20	Low	8.6	5.1	6.3	6.7	Pass
		High	-1.7	1.4	2.1	0.6	Pass
Ascorbate	3	Low	5.3	6.8	5.5	5.9	Pass
		High	2.4	1.1	0.7	1.4	Pass
Bilirubin	20	Low	9.2	9.4	9.1	9.2	Pass
		High	-3.5	-3.2	-2.3	-3.0	Pass
Cholesterol	500	Low	3.6	4.6	6.0	4.7	Pass
		High	0.7	1.3	2.9	1.6	Pass
Creatinine	10	Low	-2.3	2.0	0.1	-0.1	Pass
		High	0.1	2.7	-1.0	0.6	Pass
EDTA	200	Low	0.2	0.1	2.7	1.0	Pass
		High	-0.4	0.6	1.0	0.4	Pass
Galactose	15	Low	-1.1	-0.2	0.6	-0.2	Pass
		High	2.0	-0.4	2.9	1.5	Pass
Glutathione	92	Low	40.3	42.2	37.3	39.9	Fail
		High	10.9	12.2	11.9	11.7	Fail
Hemoglobin	20 g/dL	Low	-9.6	-9.0	-8.7	-9.1	Pass
		High	-9.2	-9.3	-10.1	-9.5	Pass
Heparin	500 U/dL	Low	-2.2	4.1	0.3	0.7	Pass
		High	0.7	0.3	0.6	0.5	Pass
Ibuprofen	50	Low	-0.8	2.3	1.4	1.0	Pass
		High	-0.3	-2.1	1.4	-0.3	Pass
L-DOPA	0.5	Low	3.9	4.4	4.1	4.1	Pass
		High	1.3	3.6	3.0	2.6	Pass
Maltose	500	Low	-1.9	1.8	-0.1	-0.1	Pass
		High	2.2	1.1	1.1	1.5	Pass
Methyl-DOPA	1.5	Low	5.8	5.0	5.8	5.5	Pass
		High	5.2	1.2	-1.9	1.5	Pass
Salicylate	60	Low	0.6	2.0	1.7	1.4	Pass
		High	-2.1	0.1	0.0	-0.7	Pass
Tolbutamide	100	Low	3.3	-1.2	-0.3	0.6	Pass
		High	-1.1	0.0	-0.2	-0.4	Pass
Triglycerides	500	Low	-1.7	-0.2	-1.3	-1.1	Pass
		High	4.7	5.9	5.8	5.5	Pass
Urate	24	Low	22.5	20.6	21.1	21.4	Fail
		High	14.3	14.2	11.2	13.2	Fail
Xylose	200	Low	8.5	8.9	9.1	8.8	Pass
		High	6.8	8.0	7.4	7.4	Pass
Dopamine	3	Low	21.1	20.2	17.6	19.6	Fail
		High	7.3	4.8	5.6	5.9	Pass
Gentisic acid	50	Low	84.1	75.6	73.2	77.6	Fail
		High	21.1	20.5	20.6	20.7	Fail
Tolazamide	40	Low	22.0	23.9	21.7	22.5	Fail
		High	8.4	9.4	7.6	8.5	Pass
Icodextrin	1,095	Low	-36.5	-34.2	-31.7	-34.1	Fail
		High	-11.5	-11.1	-11.5	-11.4	Fail
Pralidoxime iodide	10	Low	0.4	0.4	0.5	0.4	Pass
		High	4.4	-2.7	0.5	0.7	Pass

Abbreviations: Conc., concentration; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; L-DOPA, L-3, 4-dihydroxyphenylalanine; DOPA, dihydroxyphenylalanine.

Glucose low: 50-100 mg/dL, high: 250-350 mg/dL.

^aEach result from Lot1, Lot2, Lot3, and AVG means average of difference from control sample 10 times repeated measurement. Acceptance criteria is that difference from control sample was within ± 10 mg/dL in low glucose interval (< 100 mg/dL) and difference from control sample was within $\pm 10\%$ in high glucose interval (≥ 100 mg/dL).

평가가 필요하다. 표준화된 성능 평가를 위해 ISO에서는 2003년 "당뇨병 관리에서 자가시험 혈당 측정기의 요구사항(ISO 15197)"을 발표하였고, 그 이후 2013년 혈당 측정기 성능 기준을 강화한 개정판을 2013년 발표하였다. 하지만 ISO 15197:2013의 기준 지침을 만족시키기 까다로워 현재까지 ISO 지침을 엄격하게 시행한 혈당 측정기 성능 평가는 보고된 바가 많지 않다. 본 연구는 이러한 ISO 15197:2013의 기준에 따라 G300의 성능에 대한 평가를 진

행하였고 정밀도, 정확도, 헤마토크릿에 따른 간섭 평가, 간섭물질 평가 및 사용자 평가를 시행하였다.

본 연구에서 대상 검체에서 ISO 15197:2013에서 제시하는 7개의 혈당 농도 구간에 대한 비율을 만족할 수 있었는데, 그 이유는 대상자가 순천향대학교 서울병원 외래를 방문한 환자 및 일반인을 대상으로 하여 사전에 각 환자들의 의무기록을 통해 혈당 수치를 알 수 있었기 때문이다. 하지만 50 mg/dL 이하 구간과 400 mg/dL 초과 구간의 경우 외

Figure 3. Dose-response tests of substances exceeding acceptance criteria.

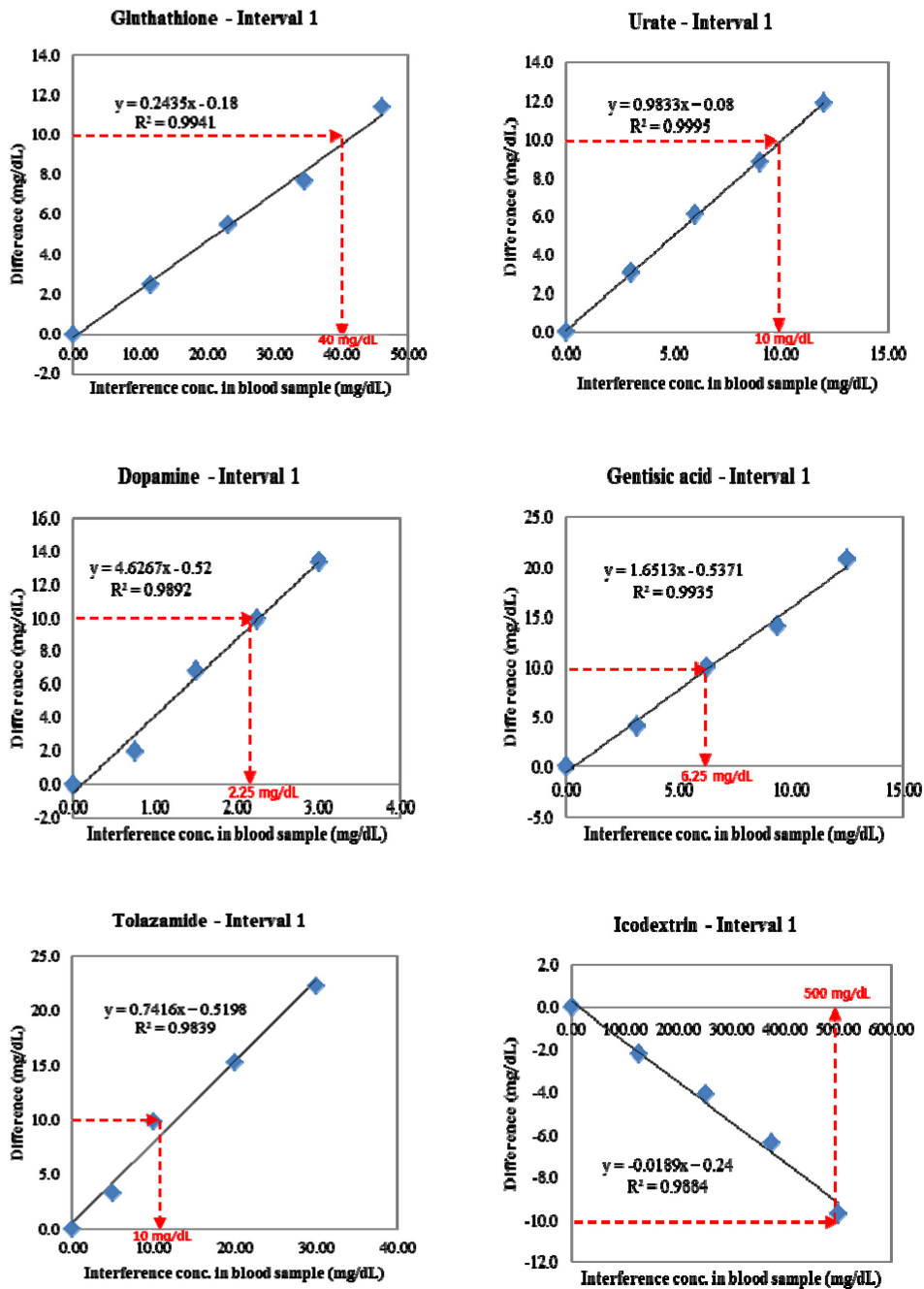
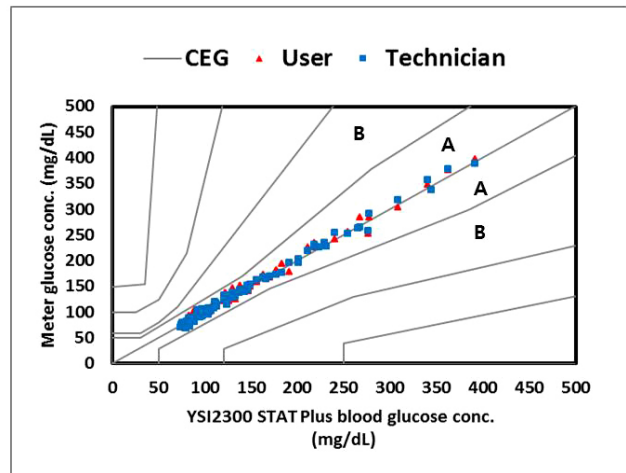
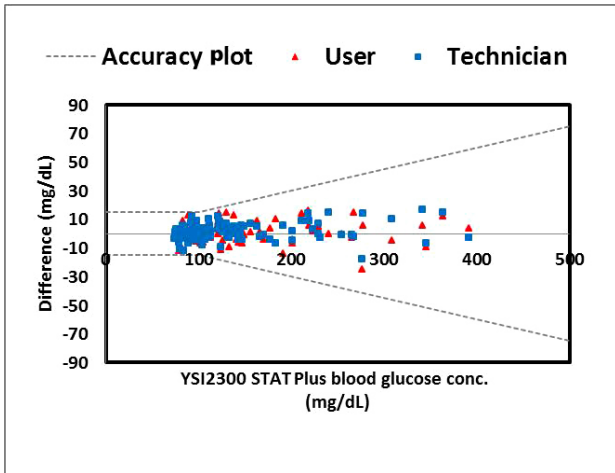


Figure 4. System accuracy plot, consensus error grid analysis (CEG) and correlation between user and technician. The letter A means ‘error grid zone A’ and the letter B means ‘error grid zone B’. Error grid analysis showed that all values (100%) are within zone A.



Abbreviation: conc., concentration.

래에서 접하기 어려운 수치로 인위 조절 검체를 사용하였고, 두 번째 및 여섯 번째 구간에서도 ISO 15197의 50%에서 인위 조작을 허용하는 구간으로 각각 7개 및 5개를 혈당 수치를 조절하여 총 22개의 인위 조절 검체를 사용하여 그 농도 구간에서 대상자의 혈액으로는 정확한 평가가 이루어지지 못하였다.

간섭물질 평가의 경우 5가지 물질에서 허용기준을 초과하여 용량-반응 평가를 시행하였는데, 각각의 허용 농도 이상의 농도에서는 혈당 측정값에 영향을 미칠 수 있다는 점이 이 기기의 한계점으로 남아있다.

사용자 평가의 경우 타사의 제품들과는 달리 스트립에 손잡이가 달려 있어 상대적으로 많은 환자들이 편하게 사용할 수 있었으나 외래를 방문한 환자를 대상으로 하다 보니 대부분이 이미 혈당 측정기를 사용해본 상태로, 정확한 평가가 어려웠다. 추후 혈당 측정기를 사용해보지 않은 환자들을 대상으로 한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구에서 ISO 15197:2013 지침에 따라 혈당 측정기 G300에 대한 성능 평가를 시행하였고, 정밀도, 정확도에서 우수한 성적을 보였으며, 상위 장비인 YSI 2300 STAT PLUS와도 좋은 상관성을 보였다. 헤마토크릿에 따른 간섭 평가와 잠재적 간섭물질 평가에서도 5가지 간섭물질이 허용기준 초과한 것 이외에 모두 기준을 만족하는 결과를 보였으며, 사용자 평가에서도 허용기준을 충족하였다. 그러므로 혈당 측정기 G300은 여러 의료환경에서 환자뿐만 아니라 의료인들에게 편리하고 정확한 혈당 수치를 제공해줌으로써 당뇨병의 관리와 치료에 있어서 큰 도움을 줄 것으로 기대된다.

요 약

연구배경: 일반적으로 혈당의 측정은 전혈을 혈장으로 분리하여 측정하는 것을 기준으로 하고 있으나 간편하고 빠르게 측정하기 위해 자가 혈당 측정기가 환자의 가정, 외래, 병실 등에서 폭넓게 사용되고 있다. 하지만 자가 혈당 측정기는 전혈을 사용하고, 검사 방법이 중앙검사실과 다르기 때문에 수행능을 평가하고, 이를 명시하여 사용자가 혼란을 일으키지 않도록 하는 것이 중요하다. 이에 본 연구자들은 최근 국내에 소개되어 사용 중인 G300 혈당 측정시스템의 성능을 분석 평가하여 그 유용성을 검토하고자 한다.

방법: 본 연구는 ISO 15197 지침에 따라 G300을 사용하여 진행되었다. 채혈실에서 정맥혈을 채혈한 성인 환자 및 일반인 100명을 대상으로 공복 모세혈 혈당과 정맥혈 혈당을 측정하였다. 손가락에서 측정한 모세혈은 즉시 G300 기계로 측정되었고, 정맥혈은 중앙 검사실에서 측정되었으며, 정밀도, 정확도에 대한 평가를 시행하였다.

결과: 정밀도 반복성 평가에서 100 mg/dL 미만 구간에서 표준편차는 2.9-3.7 mg/dL로 5 mg/dL 미만이었으며, 100 mg/dL 이상 구간에서 변이계수는 1.7-3.2% 사이에 있어 5% 미만으로 우수하였다. 정확도 평가는 99.5%로 ISO 15197 기준인 95% 이상을 충족하였다. Error grid 분석 결과에서 모든 측정치는 zone A에 분포하여 기준을 충족하였다. 20%에서 60% 사이 범위의 헤마토크릿은 간섭영향을 미치지 않았고, 간섭물질 평가상 5개의 물질이 기준을 초과하여 용량-반응 평가를 시행하였다. 모든 결과는 ISO 15197:2013의 지침을 만족하였다.

결론: 본 연구에서 G300은 ISO 15197 지침을 만족하는 신뢰할 만한 결과를 보였으며, G300이 혈당에 대해 정확하고 신뢰할 만한 결과를 제공할 것으로 기대된다.

중심 단어: 자가 혈당 측정, 당뇨, 의료기기, 전기화학법

REFERENCES

1. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-17.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
3. 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(14):977-86.
4. Karter AJ. Role of self-monitoring of blood glucose in glycemic control. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 1:110-7.
5. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28(6):1510-7.
6. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(6):e61-99.
7. 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(5):423-9.
8. Noh J. The diabetes epidemic in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31(3):349-53.
9. Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1962;102:29-45.