

프로트롬빈시간 모니터링을 위한 CoaguChek XS의 유용성

순천향대학교병원¹ 진단검사의학과, 순천향대학교 부천병원² 진단검사의학과, ³흉부외과, ⁴신경과, ⁵내과

박노진¹, 김용현², 권경옥², 나종성², 원용순³, 성기범⁴, 이내희⁵, 최태운¹, 신정원¹, 신희봉², 이용화², 이유경²

Utility of CoaguChek XS for Monitoring the Prothrombin Time

Rojin Park, M.D.¹, Yong-Hyun Kim, M.D.², Kyung Ock Kwon, M.T.², Jongsung Na, M.T.², Yong Soon Won, M.D.³, Ki Bum Sung, M.D.⁴, Nae-Hee Lee, M.D.⁵, Tae Youn Choi, M.D.¹, Jeong Won Shin, M.D.¹, Hee Bong Shin, M.D.², Yong-Wha Lee, M.D.², You Kyeong Lee, M.D.²

¹Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Departments of ²Laboratory Medicine and Genetics, ³Thoracic and Cardiovascular Surgery, ⁴Neurology and ⁵Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Background: In order to achieve a maintenance level and to prevent hemorrhagic complications, regular monitoring of the INR is mandatory for patients on oral anticoagulation therapy (OAT). A point-of-care instrument for INR monitoring is convenient for users, but the accuracy of the results has been controversial, and so this calls for exact evaluation of the point-of-care instrument that is used for INR monitoring.

Methods: From Aug 2007 through Feb 2008, 85 patients on OAT among the all the patients who were admitted to Soonchunhyang University Bucheon Hospital were involved in this study. Parallel measurements of the PT INR were performed using a CoaguChek-XS and, a CA-7000 laboratory reference instrument and the results were analyzed. In addition, the patients' clinical data, including the diagnosis and the frequency and interval of the INR measurements, were also analyzed.

Results: Of the 85 patients, 25 were admitted more than once to undergo INR testing and the mean interval between testing was 8.6 weeks with 39% and 38% of the tests being less than INR 2 units with using the CoaguChek-XS and the reference method, respectively. The coefficients of variation of CoaguChek-XS were 4.50 and 2.45 for the high and low INR patients, respectively. An excellent correlation was found between the two methods with a R^2 of 0.966 ($p < 0.001$). Through Bland-Altman analysis, the mean INR difference between the two methods was 0.13 with the limit of agreement being $-0.47 \sim +0.72$ with a 95% confidence interval. CoaguChek-XS was shown to overestimate the INR value for patients with an increasing INR, as compared to the reference method.

Conclusion: CoaguChek-XS demonstrated great precision and accuracy for patients on OAT when compared to the laboratory INR results. Accordingly, the instrument should help to monitor the INR in the patients on OAT. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:471-475)

Key Words: Prothrombin time, INR, CoaguChek-XS, Oral anticoagulant therapy

서 론

경구용 항응고제인 와파린은 혈전성 질환의 치료 및 예방을 위해서 주로 사용된다¹. 와파린의 치료 효과를 유지하고 부작용을 방지하기 위해서는 수시로 프로트롬빈 시

간(prothrombin time, PT)을 모니터링 할 필요가 있다². 일반적으로 PT 측정의 표준은 구연산 첨가 정맥혈로부터 분리된 혈장을 사용하여 검사실의 혈액응고측정 장비로 검사하는 것이다³. 표준방법의 PT측정을 위해서는 환자가 직접 내원하여 수시로 정맥혈을 채혈하여야 하는 어려움이 있기 때문에 보다 신속하고 간편하게 측정할 수 있는 현장검사(Point-of-care, POC test) 기기가 출현하게 되었다. 이러한 기기들은 손가락 끝의 모세혈을 이용하여 불과 수 초 만에 INR (international normalized ratio)값을 산출해냄으로써 검사 후 바로 와파린 용량을 조절할 수 있게 해 준다. 구미 각국에서 이러한 현장검사기기는 휴대용으로서, 가정에서, 외래에서, 심지어 입원환자에서도

Address for correspondence: You Kyeong Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174, Jung 1-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Phone: 82-32-621-5941, Fax: 82-32-621-5944
E-mail: cecilia@schbc.ac.kr

Received: Nov. 10, 2008

Accepted: Dec. 4, 2008

유용하게 사용되고 있다. 그러나 모세혈을 이용한 INR 산출의 정확도와 신빙도에 대해서는 아직까지도 논쟁이 되고 있다. 따라서 이러한 기기의 사용에 앞서 그 정확도를 평가하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다^{3,5}.

이 연구에서는 최근에 개선되어 나온 PT 모니터링을 위한 POC장비인 CoaguChek-XS (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)의 유용성을 평가하기 위해서 와파린 투여중인 외래환자를 대상으로 검사실의 표준검사법과 결과를 비교하여 그 유용성을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 8월부터 2008년 2월까지 순천향대학교 부천병원에 내원한 환자 중에서 장기간 와파린을 복용하고 있는 85명의 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 각각 신경과, 흉부외과, 심장내과 등에서 심근경색, 뇌경색, 판막질환, 심부정맥혈전증, 폐색전증, 심방세동 등의 질환으로 치료를 받고 있었다. 본 연구는 임상시험심사위원회(IRB)의 승인을 받았으며, 모든 피험대상으로부터 연구에 대한 서면동의를 받았다.

2. 프로트롬빈 시간 측정

와파린을 복용하고 있는 환자 85명을 대상으로 하여 정맥혈 채혈과 동시에 모세혈을 이용하여 CoaguChek-XS로 PT를 측정하였다. 모세혈은 미세혈침자를 이용하여 채취하고, 검사 스트립에 적용하였다. 채혈된 정맥혈은 검사실로 가져와 CA-7000 혈액응고분석기를 이용하여 PT를 측정하였다.

1) CoaguChek-XS: 일반적인 PT 검사가 트롬보플라스틴을 첨가한 후 응고가 일어나기까지의 시간을 측정하는 반면, CoaguChek-XS는 트롬보플라스틴(15U)에 의해 활성화된 트롬빈이 스트립의 표면에 묻혀져 있는 펩티드 기질(peptide substrate)을 분해할 때 발생하는 전기적인 신호에 의해 결과를 산출한다. 정도관리는 단일채널로 스트립에 내장되어 있다. 환자를 대상으로 검사를 수행하기에 앞서 각 스트립 내의 Resazurin과 그 환원물인 Resorufin을 측정하여 각 검사 스트립의 integrity를 평가해 주는 역할을 한다. 칼리브레이션은 국제보건기구의 지침을 따르고 있다. 빌리루빈 30 mg/dL, 중성지방 1,000 mg/dL, 헤파린 1.0 U/mL까지는 간섭을 받지 않으며, 최소 검체 요구량이 10 µL이며 적혈구용적률은 25~55%이어야 한다.

평균정상 PT는 12초, ISI (international sensitivity index)는 1로 설정되어 있다.

2) CA-7000: 3.2% (0.109M) 구연산나트륨 항응고제가 포함되어 있는 튜브(Becton Dickinson, Rutherford, NJ, USA)에 혈액을 채취하여 2,000 g (gravity)에서 15분간 원침하고 혈소관결핍혈장을 얻어서 37°C에서 PT 검사를 시행하였다. 모든 검사는 검체 채취 후 30분 이내에 시행되었다. 검사는 PT 시약(Thromborel S; Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany)을 사용하여 자동혈액응고분석기(CA-7000; Sysmex Corporation, Kobe, Japan)에서 시행하였다. 405 nm의 파장을 이용하여 혈액이 응고되기까지의 시간을 측정하고, ISI값을 적용하여 계산된 INR값을 산출해 낸다.

3. 비교분석

CoaguChek-XS의 정밀도는 와파린을 복용하는 환자를 대상으로 하여 검사실의 표준검사법(CA-7000)에서 INR 수치가 치료범위에 도달하지 못한 환자 1명과 치료범위에 도달한 환자 1명을 대상으로 전혈을 채취하여 각각 5회씩 측정하고, 변이계수를 구하였다. 두 기기에서의 INR 결과값을 비교하기 위하여 범위를 <1.5, 1.5~1.9, 2~2.9, 3~4.5, >4.5로 나누어 비교하였다. 또한 두 기기간의 INR 측정치 차이를 0~0.5, 0.6~1.0, >1.0의 범위로 나누고 측정치의 개수와 퍼센트를 계산하였다. 두 기기간의 전체적인 상관성을 비교하기 위해서 회귀분석을 사용하였다. 기기들의 INR 결과값에 대한 일치도를 평가하기 위해서 Bland-Altman 분석을 이용하였다.

결 과

환자군은 남자 48명(28~84세, 평균 56.7세), 여자 37명(34~84세, 평균 60.8세)으로 이루어졌으며, 항응고치료의 적응증은 심방세동 50명, 심장판막질환 25명, 심부정맥혈전증 및 폐색전증 7명, 심근경색 3명이었다. 이 중 60명이 1회, 23명이 2회, 1명이 3회, 1명이 4회 내원하였으며, 4회 내원한 환자는 폐색전 및 심부정맥혈전증으로 치료를 받았다. 최소 2회 이상 내원한 환자들의 INR 측정 간격은 평균 8.6주(3~17주)로, 내과 8.4주, 신경과 7.4주, 흉부외과 11.2주이었으며, 4주 이하의 간격으로 INR을 측정된 환자는 모두 5명이었다. 와파린을 복용하는 환자에서 INR 수치가 치료범위에 도달하지 못한 환자(INR 0.98)와 치료범위에 도달한 환자(INR 3.50)에서 5회 반복 측정

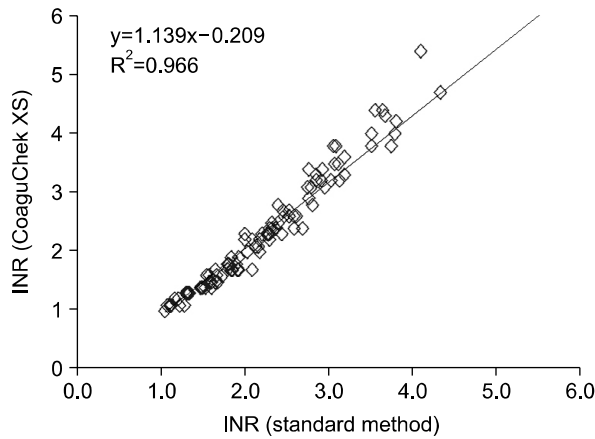


Figure 1. INR (international normalized ratio) comparison between CoaguChek-XS and reference method (CA-7000) by linear-regression analysis.

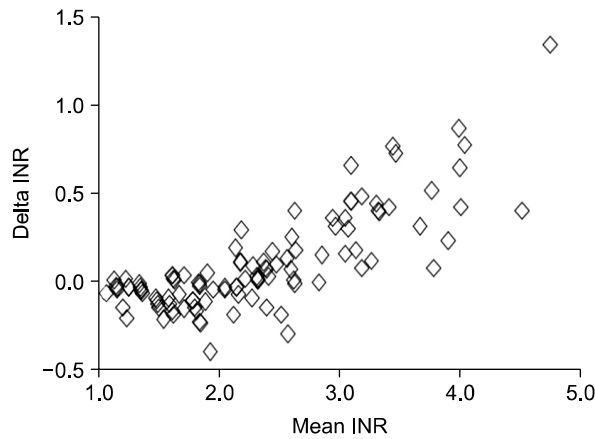


Figure 2. Bland-Altman bias plot for CoaguChek-XS and reference method INR (international normalized ratio) values. Mean INR difference between two methods was 0.13. The limit of agreement was $-0.47 \sim +0.72$.

한 INR의 평균값은 두 기기간에 유의한 차이가 없었다. 검사 내 변이계수는 CoaguChek-XS이 각각 4.50, 2.45, CA-7000은 각각 1.67, 0.66으로 CA-7000에 비해서 CoaguChek-XS의 변이계수가 더 높았다. CoaguChek-XS와 CA-7000을 사용하여 검사한 결과값은 높은 상관관계를 보였다($R^2=0.966$, $p < 0.001$) (Figure 1). Bland-Altman 분석에 의하면 두 검사법의 INR 측정치 차이의 평균(mean bias)은 0.13이었다. 두 검사법의 일치범위의 한계(limit of agreement)는 95% 신뢰구간으로 $-0.47 \sim +0.72$ 이었고 전체 측정값의 96%가 이 범위에 포함되었다(Figure 2). 항응고 효과의 정도는 CoaguChek-XS와 표준 검사법에서 각각 측정값의 56%, 59%가 INR 2.5~4.0 사

Table 1. Number of INR values in the respective INR ranges obtained using CoaguChek-XS and standard method

INR value	CoaguChek-XS (n/%)	Reference method (n/%)
<1.5	20/18%	17/15%
1.5~1.9	24/21%	26/23%
2~2.9	37/33%	47/42%
3~4.5	26/23%	19/17%
>4.5	6/5%	4/4%

INR: international normalized ratio; n: number of patients.

Table 2. INR difference between CoaguChek-XS and standard method among 113 measurements of 85 patients with oral anticoagulation

INR difference between CoaguChek-XS and reference method	Number of patients /percentage
0~0.5	104/92%
0.6~1.0	7/6%
1.3	1/1%
1.5	1/1%

INR: international normalized ratio.

이에 분포하였다. 각각의 검사법에서 39%, 38%가 INR 2.0 미만이었으며, 5%, 4%가 INR 4.5 이상이였다(Table 1). 측정값의 92%에서 두 검사법간의 차이는 0.5 INR 이내에 존재하였고, 98%의 측정치들이 검사법간의 INR 차이가 1.0을 넘지 않았다. 단지 두 측정값들이 INR 차이가 각각 1.3, 1.5로 1.0보다 높았다(Table 2).

고 찰

항응고제 치료의 중요한 점은 항혈전 효과와 함께, 치료와 관련하여 출혈이 발생하지 않도록 지속적인 모니터링을 통해 적절한 INR값을 유지시키는 것이다. 현재 구미 각국에서는 항응고제를 복용하는 많은 환자들을 대상으로 POC기기를 사용해서 PT INR 수치를 모니터링하고 있지만 현재까지 우리나라에서는 대부분의 환자들이 병원 검사실 내의 표준검사법에 의존하고 있다. 미국흉부외사 협회(American College of Chest Physicians, ACCP)에서는 항응고제를 장기복용하는 환자들은 INR 측정 간격이 4주를 초과하지 않도록 권고하고 있다⁶. 더욱이 여러

연구에서 INR의 측정 빈도와 치료범위의 유지 기간은 비례한다고 보고하고 있다^{1,7}. 검사실의 표준검사법을 통한 INR 측정이 보다 정확하고 재현성있는 결과를 제공하지만 장기간 경구용 항응고제를 복용하는 환자들에서 빈번한 INR 모니터링과 엄격한 치료범위의 유지를 위해서는 보다 간편한 방법의 POC 기기를 사용한 모니터링도 이제는 필요한 시점이라고 생각한다. POC 장비를 통한 INR 측정은 정확한 분석능과 함께 항응고제 복용환자를 위한 효과적인 자기관리 프로그램이 뒷받침 되면 INR의 자가 측정을 통해 항응고 치료의 효과를 향상시킬 수 있다⁷.

검사실의 표준검사법과 비교한 결과, 로슈사의 CoaguChek-XS 기기는 R²이 0.97이고, 모든 INR 측정치의 92%가 표준검사법과의 차이가 0.5 INR units 이하로 국내외의 여러 연구와 유사하게 우수한 상관관계를 보였다(Figure 1)⁸⁻¹³. 여러 연구를 통해 CoaguChek 기기의 표준검사법과의 상관성은 기기 작동에 대한 교육을 받은 의료종사자들에 의해 사용된 경우에 비해 환자들이 직접 사용했을 경우에 상관성이 떨어지므로^{3,5,14,15}, 향후 환자에게 의해서 직접 사용될 경우, 교육이 반드시 필요함을 알 수 있다. 와파린을 복용하는 환자를 대상으로 측정한 검사 내 변이계수는 표준장비인 CA-7000에 비해서 CoaguChek-XS에서 높은 값을 보였다. 재현성에 있어서 표준장비에는 미치지 못함을 알 수 있었다. Bland-Altman 분석을 통해 96%의 측정치가 95% 신뢰구간인 -0.47~+0.72 범위에 포함됨을 알 수 있었다. 그러나 INR 값이 증가할수록 CoaguChek-XS의 측정값은 표준검사법에 비해서 높게 측정되는 경향을 보였다(Figure 2). 비슷한 결과가 이전의 연구에서도 보였으나 여러 연구들은 표준검사법에 의한 결과에 비해 낮은 결과를 보임을 기술하였다^{3,5,9,11,16}.

이번 연구는 7개월 동안 단일기관에서 외래진료를 통해 항응고제를 처방받는 환자들을 대상으로 하였는데, 이 기간 동안 85명의 와파린 투여환자가 외래진료를 받았다. 이 기간 중에 60명이 1회, 23명이 2회, 1명이 3회, 1명이 4회 내원하였다. 최소 2회 이상 내원한 환자들의 INR 측정 간격은 평균 8.6주이었으며, INR 측정간격이 평균 4주 이하인 환자는 5명으로 ACCP의 권고사항과는 많은 차이가 있다. 아직까지 우리나라에는 항응고 치료의 지침이 표준화되어 있지 않은 것도 원인일 수 있지만, 표준검사법을 위한 채혈과 상대적으로 긴 검사시간이 환자 또는 주치의로 하여금 활발하게 INR을 추적검사하기 어렵게 만드는 요인의 하나가 될 수 있다고 생각한다. 또한 환자들은 이미 경구용 항응고제를 장기간 복용하던 중이었음에도

불구하고 INR 2.0 미만의 측정값들이 CoaguChek-XS와 표준검사법에서 각각 39%, 38%를 차지하였다는 사실은 INR 측정 간격이 너무 길거나 환자들의 순응도가 떨어진다는 것을 의미한다. 따라서 장기간 항응고제를 복용하는 환자들에서는 빈번한 INR 모니터링이 반드시 필요함을 알 수 있다.

결론적으로 CoaguChek-XS는 경구 항응고제 복용환자의 INR을 효과적으로 모니터링해서 적시에 항응고제의 용량을 조정하고 출혈의 합병증을 예방해 줌으로써 치료에 도움을 줄 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 와파린의 치료 효과를 유지하고 부작용을 방지하기 위해서는 수시로 프로트롬빈 시간을 모니터링 할 필요가 있다. 이러한 목적의 현장검사기기는 편리하지만 그 정확성에 있어서 문제가 될 수 있으므로 평가가 필요하다.

방 법: 2007년 8월부터 2008년 2월까지 순천향대학교 부천병원에 내원한 환자 중에서 경구용 항응고제(와파린)를 복용하는 85명의 환자들을 대상으로 하여 검사실 표준 검사법과 CoaguChek-XS를 사용하여 각각 INR값을 측정하고 비교 분석하였다.

결 과: 전체 85명 환자 중 2번 이상 INR을 측정한 사람은 모두 25명으로 이들의 INR 측정간격은 평균 8.6주이었고, CoaguChek-XS와 표준검사법에서 INR 2.0 미만의 측정값들이 각각 39%, 38%를 차지하였다. 와파린을 복용하는 환자에서 표준검사법으로 측정한 INR값이 높고, 낮은 두 명의 환자에서 각각 5번씩 측정한 결과 CoaguChek-XS의 변이계수는 각각 4.50, 2.45, CA-7000은 각각 1.67, 0.66이었다. 두 검사 기기간의 상관성은 R²이 0.966으로서 우수하였으며 Bland-Altman 분석을 통해서 두 기기간 차이의 평균이 0.13이었고 일치범위의 한계(95% 신뢰구간)는 -0.47~+0.72이었다. 또한 INR 값이 증가할수록 CoaguChek-XS의 측정값은 표준방법에 비해서 높게 측정되는 경향을 보였다.

결 론: CoaguChek-XS는 정밀도가 좋고 기존의 검사실 표준검사법과의 상관성이 우수하였다. 따라서 CoaguChek-XS는 경구 항응고제 치료환자의 INR을 모니터링 하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998;5 Suppl 1:19-24.
2. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
3. Hentrich DP, Fritschi J, Muller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;119: 489-95.
4. Khoschnewis S, Hannes FM, Tschopp M, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek Pro PT(N) and a standard laboratory method. *Thromb Res* 2004;113:327-32.
5. Jackson SL, Bereznicki LR, Peterson GM, Marsden KA, Jupe DM, Tegg E, et al. Accuracy, reproducibility and clinical utility of the CoaguChek S portable international normalized ratio monitor in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Lab Haematol* 2004;26:49-55.
6. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126: 204S-33S.
7. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999;281:145-50.
8. Lee JH, Lee KS, Kim DS, Lee HS, Choi SI, Cho YG. Evaluation of CoaguChek-XS for measuring prothrombin time in patients receiving long-term anti-coagulation therapy. *Korean J Lab Med* 2007;27:177-81.
9. Kim JW, Kim MH, Kim KH, Han J, Paik JH, Yu LH, et al. Comparison between the portable prothrombin time self monitor CoaguChek XS and a standard laboratory method, Sysmex CA-1500 for monitoring anti-coagulant therapy of outpatients. *Korean Circ J* 2007; 37:216-20.
10. Nam MH, Roh KH, Pak HN, Lee CK, Kim YH, Lee KN, et al. Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38:37-40.
11. Bereznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalised ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007;60:311-4.
12. Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, et al. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost* 2008;99:1097-103.
13. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, et al. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007;97:310-4.
14. Loebstein R, Kurnik D, Lubetsky A, Ezra D, Halkin H. Potential dosing errors using portable prothrombin time monitoring devices. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:479-83.
15. Taborski U, Braun SL, Völler H. Analytical performance of the new coagulation monitoring system INRatio for the determination of INR compared with the coagulation monitor CoaguChek S and an established laboratory method. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:103-7.
16. Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol* 2005;128:242-7.