

Original Article

Cr-51 EDTA GFR 검사 결과의 분석 및 의의

서울아산병원 핵의학과

임수연 · 문형호 · 유선희 · 조시만

Estimation of Glomerular Filtration Rate using Chromium-51 EDTA

Soo Yeon Lim, Hyung Ho Moon, Seon Hee Yoo, Shee Man Cho

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Correct estimation of Glomerular filtration rate (GFR) is very important for an accurate clinical assessment of the kidney function. This study compares four GFR markers, a serum creatinine-based estimation using MDRD formula, Cystatin-C, Cr-51 EDTA 2 samples and 6 samples. **Materials and Methods:** Serum creatinine concentrations, Cystatin-C serum concentrations and Cr-51 EDTA clearance are measured in 43 patients who received or donated kidney. **Results:** The correlation coefficient between serum based estimated GFR (MDRD) and Cr-51 EDTA 6 samples was 0.817 ($p < 0.01$). The correlation coefficient between Cystatin-C based GFR and EDTA 6 samples was 0.7322 ($p < 0.01$). Regression analysis showed a statistically significant correlation between Cr-51 EDTA 2 samples and 6 samples ($r = 0.971$, $p < 0.01$). Mean value and $\pm 2SD$ for the difference between Cr-51 EDTA 2 samples and 6 samples were 4.7 mL/min and ± 9.3 respectively. **Conclusions:** The estimation of two samples Cr-51 EDTA showed that the method can be simplified by reducing blood samples without losing its high accuracy. (*Korean J Nucl Med Technol* 2009;13(1):98-103)

Key Words : Glomerular filtration rate, Cr-51 EDTA, Estimated GFR, Cystatin-C

서 론

소변생성은 신장을 통한 여과, 재흡수, 분비 과정을 거쳐 이루어지며 이중 여과는 신사구체의 여과막으로 혈액을 통과시키는 과정이다. Glomerular filtration rate (GFR)란 단위시간 동안에 신사구체에서 걸러지는 혈액의 양을 말하며, 신장 기능을 측정하는 대표적 지표이다. GFR은 신장을 통한 약물 제거율이 중요한 약물의 투여량을 결정하는 용도로도 사용된다. 만성 신장질환은 GFR값이 60 이하로 떨어지며 지속적인 GFR 감소를 동반한다. 또한 미세 알부민뇨를 유발하는데 spot urine에서 알부민/크레아티닌이 30 mg/g 이상이 된다. 만성 신장질환을 조기에 진단하는 것은 매우 중요하다. 조기 진단을 통

하여 말기 신부전으로의 진행을 늦추거나 막을 수 있으며 합병증의 진단 및 치료를 가능하게 하기 때문이다. 신기능의 장애는 초기에 무증상인 경우가 많고, 일단 걸리면 만성화되기 쉬운 것으로 알려져 있어서 위험인자(고혈압, 단백뇨, 고령자)가 있는 사람은 증상이 없더라도 검사를 받아 예방하도록 하고, 신장질환을 앓고 있거나 신이식을 받은 사람 역시 정기적으로 신기능을 측정하여 관리해야 한다.

신기능 평가에 있어 GFR은 수십 년 동안 가장 좋은 척도로 이용되어 왔으며 정확한 GFR 측정을 위해서는 이상적인 지표(marker)가 필요하다.¹⁾ 외부 표지자의 제거율을 측정하는 방법에는 inulin, iothexol을 이용하여 측정하는 방법과, Cr-51 EDTA, I-125 iothalamate, Tc-99m DTPA 등 동위원소를 이용하여 측정하는 방법이 있다. 또한 내부 표지자를 이용하여 GFR을 추정하는 방법으로 serum creatinine을 기초로 한 Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)공식이나 Cockcroft-Gault (CG)공식에 의해 계산된 GFR도 이용되고 있다. GFR의 새로운 내인성 물질로 Cystatin-C도 있는

• Received: January 7, 2009. Accepted: February 5, 2009.
• Corresponding author: **Soo Yeon Lim**
Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-4577, Fax: +82-2-3010-4588
E-mail: suyilm@amc.seoul.kr

데 모든 유핵세포에서 일정한 속도로 생성되는 13 KDa의 저분자량 단백질로 사구체 기저막을 일정하게 통과한 후 세뇨관에서 완전히 분해되어 GFR만이 혈중농도를 결정하며 나이, 성별, 근육량 및 염증에 영향을 덜 받는 것으로 보고된 바 있다.²⁾ 본 논문에서는 inulin을 이용하여 측정하는 방법 다음으로 정확한 방법으로 알려져 있는 Cr-51 EDTA GFR 측정법(6번 채혈법)과 보다 간편화하여 실시되고 있는 Cr-51 EDTA GFR(2번 채혈법)을 평가하고, 내인성 물질을 이용하여 GFR을 계산하는 방법들과 회귀 및 상관분석, 일치율 분석을 실시하여 Cr-51 EDTA GFR 측정법의 의의를 평가해 보고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 대상

신이식을 받은 환자를 대상으로 2007년 10월부터 2008년 8월까지 서울아산병원 핵의학과에서 Cr-51 EDTA GFR 검사(6번 채혈법)가 시행된 환자 43명을 대상으로 하였다.

17세 이상의 성인으로 남자가 29명(평균 41.5세), 여자가 14명(평균 36.9세)이었다.

2. 방법

Cr-51 EDTA GFR 검사가 실시된 당일에 환자의 신장, 체중을 측정하고 serum creatinine과 urine creatinine, Cystatin-C를 측정하여 GFR값을 계산하였다.

1) Serum creatinine 근거 GFR 추정 방법

(1) Serum creatinine 측정 방법

Toshiba 200-FR Neo (Toshiba Medical Systems Co., Ltd., Tokyo, Japan)장비에 Roche 시약을 장착한 후 Roche multicalibrator (Roche diagnostics, Indianapolis, IN)로 매일 calibration 한 후 rate-blanked compensated kinetic Jaffe법으로 측정하였다.

(2) Serum creatinine 근거 GFR(Estimated GFR; 이하 eGFR) 계산³⁾

Table 1. Patient Characteristics

Number (n)	43	
Sex	Male	29 (67.4%)
	Female	14 (32.6%)
Age (years)	40 ± 11.1	

$$\text{MDRD equation} = 186 \times (\text{Cr})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.21 \text{ if black})$$

2) Cystatin-C 근거 GFR 추정 방법

(1) Cystatin-C 측정 방법

Behring Nephelometry II (Dade Behring Diagnostics, Marburg, Germany)장비에서 Latex Cystatin-C kit 시약으로 particle-enhanced immunonephelometric immunoassay 법으로 측정하였다.

(2) Cystatin-C 근거 GFR(이하 Cys-C GFR) 계산

$$\text{Le Bricon equation} = (78 \times 1 / \text{Cystatin-C}) + 4$$

3) Cr-51 EDTA GFR 측정 방법

(1) 검사 방법

- ① Cr-51 EDTA 50~80 μCi를 생리식염수 약 6 mL로 희석한다.
- ② 무게를 측정(주사기 무게 + Cr-51 표준액 + I.V.량)한다: W₁
- ③ 200 mL의 volumetric flask에 주사기 중(W₁)의 1 mL를 옮기고 200 mL 눈금까지 DW를 채워 표준액으로 사용한다.
- ④ 무게를 측정(주사기 무게 + I.V.량)한다: W₂
- ⑤ 생리식염수 5 mL이 든 주사기에 나비바늘을 연결하여 I.V. 통로를 확인, 고정시킨다.
- ⑥ 고정된 나비바늘에 공기 1 cc 정도를 넣은 Cr-51 EDTA 주사기를 연결하여 수직으로 주사하여 주사기 내의 Cr-51 EDTA가 전량 주사되도록 한다. - 시간기록
- ⑦ 생리식염수가 든 주사기를 연결하여 나비바늘 내의 Cr-51 EDTA를 flushing하기 위해 주사한다.
- ⑧ 주사 후의 Cr-51 EDTA 주사기의 무게를 측정한다: W₃
- ⑨ 주사 후 10분, 20분, 30분, 60분, 180분, 300분(2번 채혈법의 경우 180분, 300분) 간격으로 EDTA tube에 채혈한다: T₁, T₂, T₃, T₄, T₅, T₆
- ⑩ 표준액, 10분, 20분, 30분, 60분, 180분, 300분(2번 채혈법의 경우 180분, 300분) 간격으로 혈장을 1 mL씩 취하여 측정한다. 방사능이 낮을 경우 측정시간을 늘려 정확한 측정이 되도록 한다: S₁, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆

(2) 계산 : 엑셀 프로그램을 이용하여 계산

Brochner-Mortensen과 Rodbro 방법으로 사구체 여과율을

계산하였다.⁴⁾ 여과율은 BSA (body surface area) 1.73 m²을 기준으로 보정하였으며 Du Bois & Du Bois 공식을 이용하였다.⁵⁾

$$E_1 = \frac{\theta}{Pdt} = \frac{\theta X}{C}$$

GFR=((0.9908E₁-0.00112E₁²)-3.7)×1.1mL/min

BSA={(kg)^{0.425}×(cm)^{0.725}×71.84}/10000 (m²)

GFR corrected for patient's BSA=GFR₁×1.73/BSA(mL/min/1.73m²)

E₁ : Plasma clearance of Cr-51 EDTA determined as final slope of clearance

θ : Injection dose of Cr-51 EDTA

P : Plasma concentration of Cr-51 EDTA

X : Decay constant of fitted exponential

C : Plasma concentration of Cr-51 EDTA at time zero

결 과

1. Creatinine과 GFR 비교

혈청 Creatinine 평균값은 GFR결과를 단계별로 구분하였을 때 GFR 결과가 커질수록 소폭 감소하였다. Urine Creatinine 평균값은 GFR 결과값이 60~89 범위에서 가장 높았고 Creatinine Clearance는 GFR 결과값이 증가될수록 그 평균값도 비례하여 증가하였다.

Table 2-1. Creatinine, urine creatinine and creatinine clearance mean value of each GFR stage

GFR value Method	~29	30~59	60~89	90~
Creatinine (mg/dL)	1.5	1.3	1.1	0.8
Urine Creatinine (mg/dL)	41.2	38.1	48.5	42.3
Creatinine Clearance (mL/min)	35.3	55.0	84.2	106.2

Table 2-2. Comparison of GFR measured by different methods

Method Value	eGFR	Cys-C	Cr-51 EDTA (2 samples)	Cr-51 EDTA (6 samples)
Mean	79.1	66.1	73.8	75.6
Min	38.3	41	23.8	23.9
Max	128.5	108	112.7	124.5

2. 검사별 평균값

Cr-51 EDTA(6번 채혈법)을 기준으로 보았을 때 eGFR의 경우 평균값, 최대값이 다른 방법들과 비교하였을 때 높았다. Cys-C GFR의 경우 평균값과 최대값은 낮게 나타났다. Cr-51 EDTA(2번 채혈법)은 평균값, 최대값, 최소값이 비슷하게 나타났다.

3. 검사별 상관분석

eGFR의 Cr-51 EDTA(6번 채혈법)에 대한 회귀식은 Y=0.83X+15.63이고 상관 계수는 0.817 (p<0.01)이었으며, Cys-C GFR의 Cr-51 EDTA GFR(6번 채혈법)에 대한 회귀식은 Y=0.61X+19.67이고 상관 계수는 0.7322 (p<0.01)이었다. Cr-51 EDTA GFR (2번 채혈법)의 Cr-51 EDTA(6번 채혈법)에 대한 회귀식은 Y=0.91X+4.59이고 상관 계수는 0.971 (p<0.01)로 가장 높은 상관관계가 있음을 알 수 있다. 다른 검사법들은 Cr-51 EDTA(2번 채혈법)과 비교하여 낮은 상관관계를 보였다.

4. 검사별 일치율

Bland-Altman plot⁷⁾을 이용하여 Cr-51 EDTA(6번 채혈법)과 각 검사별 일치율을 분석하였다. Cr-51 EDTA(6번 채혈법)과 eGFR간의 mean difference는 -3.5이었으며 difference의 ±2SD (Standard Deviation)는 ±23.7이었다. Cr-51 EDTA GFR(6번 채혈법)과 Cys-C GFR간의 mean difference는 9.5로 가장 컸으며 difference의 ±2SD는 ±26.6이었다. Cr-51 EDTA (6번 채혈법)과 Cr-51 EDTA GFR(2번 채혈법)간의 mean difference는 1.8이었으며 difference의 ±2SD는 ±9.3이었다. Cr-51 EDTA GFR (6번 채혈법)과 Cr-51 EDTA GFR(2번 채혈법)의 Mean difference ±2SD 범위가 다른 검사방법들과 비교하여 가장 좁은 것으로 확인되어 가장 높은 일치율을 갖는 것으로 나타났다.

Table 2-3. K/DOQI CKD (chronic kidney disease) stages

Stage	GFR	Description
1	90~	Normal kidney function but urine or other abnormalities point to kidney disease
2	60~89	Mildly reduced kidney function, urine or other abnormalities point to kidney disease
3	30~59	Moderately reduced kidney function
4	15~29	Severely reduced kidney function
5	~14	Very severe, or endstage kidney failure

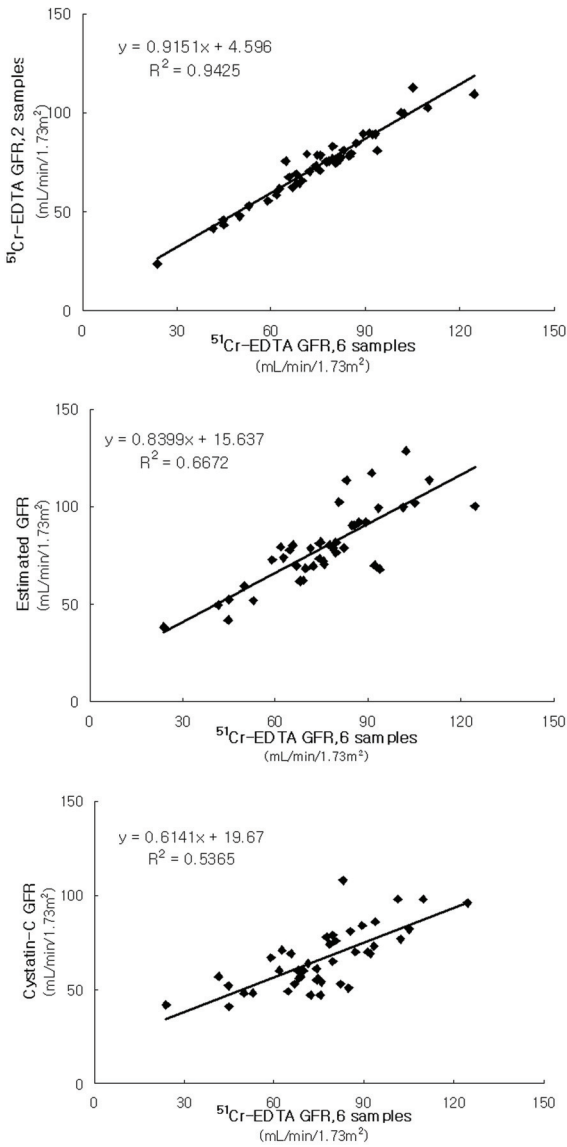


Fig. 1. Comparison of GFR measured by four different clearance methods. Cr-51 EDTA 6 samples vs. Cr-51 EDTA 2 samples, *Upper*. estimated GFR vs. Cr-51 EDTA 6 samples, *Middle*, Cystatin-C vs Cr-51 EDTA 6 samples, *Lower* ($p < 0.01$).

5. CKD Stage별 GFR값 분포 비교

미국의 KDOQI라는 기관에서는 만성 신장 질환의 GFR 값에 따라 여섯 가지의 Stage를 분류하여 각각의 상태를 정의하고 있다.⁶⁾ 앞에서 분석한 eGFR, Cys-C GFR, Cr-51 EDTA GFR(2번 채혈법), Cr-51 EDTA GFR(6번 채혈법)간 Stage 분포를 비교 분석한 결과, Cys-C GFR은 Cr-51 EDTA(6번 채혈법)에서는 Stage 2에 위치한 환자의 GFR값이 Stage 3에 속하는 것으로 나타나는 경우가 많았다. eGFR은 Cr-51 EDTA

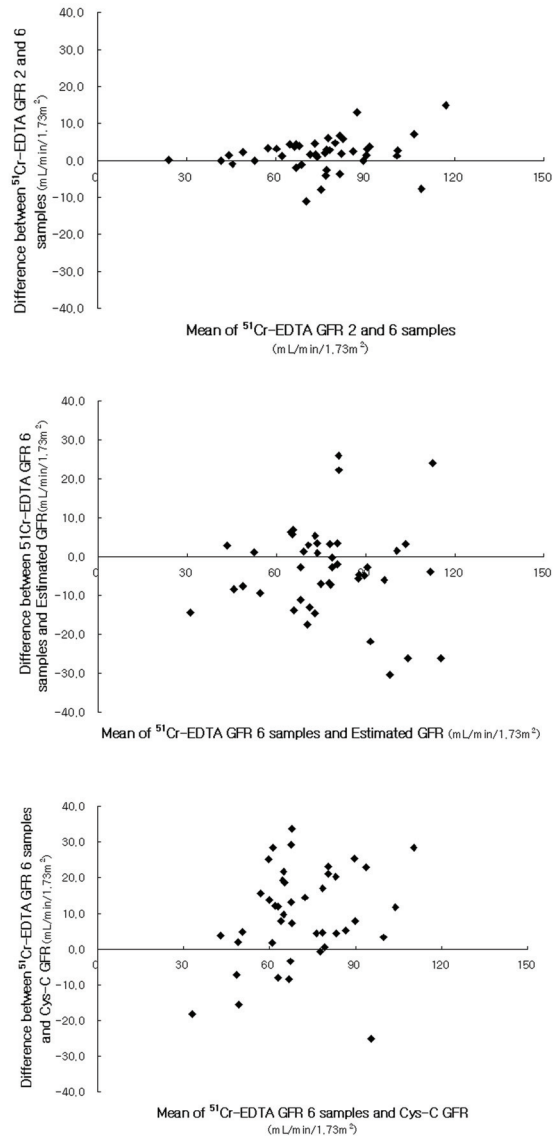


Fig. 2. Relationship between the difference of Cr-51 EDTA 6 samples as reference method and Cr-51 EDTA 2 samples and their mean clearance distribution, *Upper*. Difference of Cr-51 EDTA 6 samples as reference method and estimated GFR and their mean clearance distribution, *Middle*. difference of Cr-51 EDTA 6 samples as reference method and Cystatin-C and their mean clearance distribution, *Lower*.

(6번 채혈법)에서는 Stage 2에 위치한 일부 환자의 GFR값이 Stage 1에 속한 것으로 나타났는데, 이는 eGFR이 높은 GFR 값을 과장하는 경향을 잘 표현해 주고 있음을 알 수 있었다.⁸⁻¹⁰⁾

그림 3에서 x축은 개별 환자를 나타내고 y축은 각 환자의 GFR값을 표시하여 Cr-51 EDTA GFR(6번 채혈법)의 값을 기준으로 정렬하여 신장 질환의 단계별 분석을 다른 형태로 표현해 보았다. 오른쪽 상단의 점선으로 표시된 원은 eGFR이

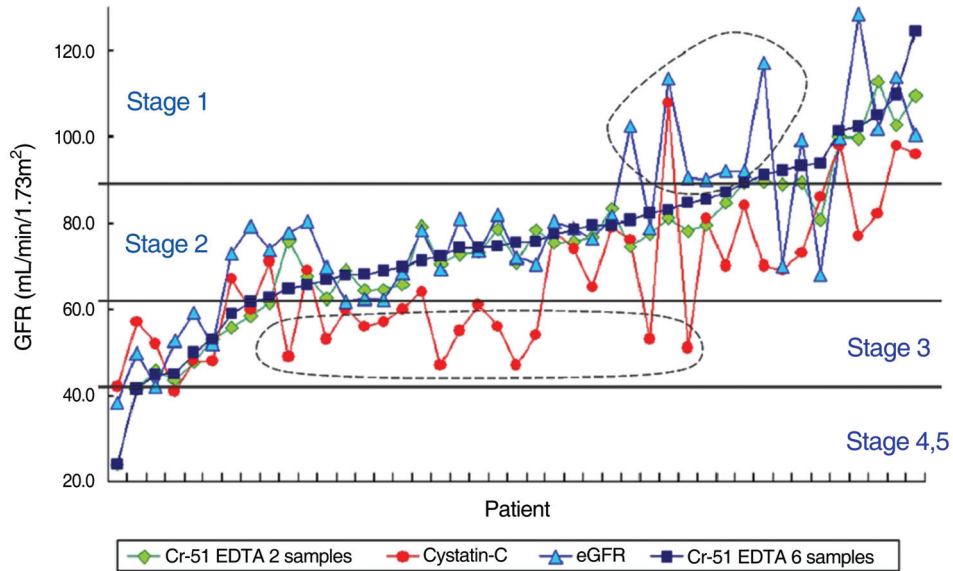


Fig. 3. Comparison of GFR based on chronic kidney disease stages.

Stage 2 환자의 GFR값을 Stage 1의 GFR값으로 높게 측정하는 경향을 나타낸다. 하단의 점선으로 표시된 원에서는 Cys-C GFR이 stage 2에 속하는 환자의 GFR값을 Stage 3의 GFR값으로 나오게 하는 현상도 역시 확인할 수 있다.

고찰

신사구체 여과율의 측정은 이눌린 청소율이 가장 이상적인 방법이나 검사과정에서 지속적으로 정맥주사 하여야 하며 방광에 도관을 삽입하여 소변을 채취하는 등의 불편함을 환자에게 준다. 또한, 이눌린 측정방법이 어렵고 많은 시간이 소요되며 손쉽게 이눌린을 구하기 힘든 문제 때문에 임상적으로 쓰이지 못하고 있는 실정이다. 이에 반해 serum creatinine을 기초로 한 GFR을 추정하는 방법은 간편하게 계산되어 사용 가능하나 chronic kidney disease 환자를 대상으로 만들어졌고 신장 외적인 요소에 영향을 받으며 초기 신기능 저하의 검출 능이 민감하지 못하고 측정 시 적용한 보정방법에 따라 결과의 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. Cystatin-C도 성별, 근육량에 따른 개인별 차이는 없지만 연령이 증가함에 따라 자연적으로 GFR이 감소하면서 Cystatin-C의 혈중치가 올라간다는 보고가 있다.¹¹⁾ 정확한 GFR 계산값을 내기 위해선 사구체에서 재흡수, 분비, 여과가 되지 않고 기타 여러 체내 환경에 영향을 받지 않은 등의 조건을 더욱 충족시킬 수 있는 내인성 물질에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되어진다. 신장 기능이 감소되어 있거나 신이식을 받았을 경우, 혈청 creatinine과

creatinine 청소율이 실제 신사구체 여과율을 정확히 반영하지 못하고 과장되게 증가하여 측정되는 현상이 발생할 수 있기 때문이다.

Cr-51 EDTA GFR(6번 채혈법)측정은 여러 번 채혈로 번거롭고 시간이 많이 걸린다는 단점이 있어 현재 2번 채혈로 Cr-51 EDTA GFR 측정의 정확성을 기하는 동시에 간편화되어 왔다. 1 sample에 의한 EDTA GFR 계산법도 많이 연구되어 왔으나¹²⁾ 최근 연구에 의하면 1 sample에 의한 GFR계산법이 10~15 mL/min에 이르는 오류를 발생시킬 수 있다는 보고가 있다.¹³⁾ 따라서 1 sample에 의한 GFR 계산법이 사용되기 위해서 보다 많은 연구가 필요한 것으로 여겨지며 현재는 multi-sample에 의한 GFR 계산을 사용하는 것이 적절할 것이라 생각된다.

결론

Cr-51 EDTA GFR의 혈중농도는 초기 안정화가 진행되는 단계가 있고, 그 후의 단계에서는 신사구체를 통하여 여과되는 양이 혈중농도에 안정적으로 반영 되는 단계가 있다. 이상적으로는 4번 이상의 채혈을 통하여 Cr-51 EDTA의 혈중농도를 측정, GFR값을 도출하나 본원에서는 2번 채혈을 실시하여 GFR값을 도출한다. 정확한 GFR값을 얻기 위하여 신장 이식 후 환자에게는 6번 채혈을 실시하기도 하는데 Cr-51 EDTA GFR 측정법(6번 채혈법)은 GFR을 가장 정확하게 반영하는 지표가 된다. 그러나 채혈횟수가 많은 번거로움을 보완하여

Cr-51 EDTA GFR 측정법(2번 채혈법)이 시행되어져 왔다. 이에 실제 신이식 환자들을 대상으로 Cr-51 EDTA GFR 측정법(2번 채혈법)의 결과를 Cr-51 EDTA GFR 측정법(6번 채혈법)과 비교해 보았고 높은 상관계수와 일치율을 확인할 수 있었다. 또한 Cr-51 EDTA GFR 측정법이 비용이 많이 들고 복잡한 점을 들어 내인성 물질들로 계산된 GFR 추정값들도 이용되고 있다. 그러나 Cr-51 EDTA GFR 측정(6번 채혈법)과는 낮은 상관성을 나타내었으므로 이 값들을 이용 시에는 다른 여러 영향을 받을 수 있다는 것을 고려하여 적용되어야 할 것이며, Cr-51 EDTA GFR 측정법(2번 채혈법)의 경우 시간이 많이 소요된다는 단점을 좀더 보완해 3시간 5시간 보다 앞당겨진 시간에 채혈하여 결과를 낼 수 있도록 시간을 줄일 수 있는 연구가 모색되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease, *Kidney Int* 1990 Jul;38(1):167-184.
2. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A, Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005 Jan;38(1):1-8.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
4. Mortensen JB, Rödbro P: Comparison between total and renal plasma clearance of [51Cr] EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 1976 May; 36(3):247-249.
5. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine* 1916; 17:863-871.
6. Bland JM, Altman DG, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 2004 Jan 10;363(9403):164.
7. National Kidney Foundation (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease". Retrieved on 2008-06-29.
8. Ross EA, Wilkinson A, Hawkins RA, Danovitch GM: The plasma creatinine concentration is not an accurate reflection of the glomerular filtration rate in stable renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1987 Aug;10(2):113-7.
9. McDiarmid SV, Ettenger RB, Hawkins RA, Senguttivan P, Busuttill RW, Vargas J, Berquist WE, Ament ME: The impairment of true glomerular filtration rate in long-term cyclosporine-treated pediatric allograft recipients. *Transplantation* 1990 Jan;49(1):81-5.
10. Schück O, Matl I, Nádvorníková H, Teplan V, Skibová J: Cyclosporine A treatment and evaluation of glomerular filtration rate in patients with a transplanted kidney. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992 Jun;30(6):195-201.
11. Finney H, Newman DJ, Price CP: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000 Jan;37 (Pt 1):49-59.
12. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, Taylor A, Thomsen HS, Volterrani D. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *Journal of Nuclear Medicine* 1996, 37.
13. Fleming JS, Persaud L, Ralls K, Burry S, Fleming PJ, Zivanovic M. Quality control of two sample GFR measurements using single sample estimates. *Nuclear Medicine Communications* 2002. 23, 389.