

# Evaluation of Analytical Measurement Ranges of Three Full Range C-Reactive Protein Tests Using Immunoturbidimetric Assay

Young Jin Lee, M.D.<sup>1</sup>, Joong Man Kim, M.T.<sup>1</sup>, and Do-Sim Park, M.D.<sup>1,2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Institute of Wonkwang Medical Science<sup>2</sup>, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

**Background** : Recently developed full-range C-reactive protein (CRP) tests, which are based on the immunoturbidimetric method, have wider analytical measurement ranges (AMR) than previously used tests. We evaluated the AMR of 3 full-range CRP tests-2 new and 1 previously used test.

**Methods** : We analyzed the precision and AMR of 2 full-range CRP tests (Sekisui, Nanopia CRP, N-CRP and Iatron, IATRO CRP-EX, I-CRP) and compared the values obtained for these tests with those obtained for the conventional full-range CRP test (Sekisui, PureAuto S CRP, P-CRP). We evaluated the tests for the limit of quantification and for linearity. We also compared these results of these tests by using the comparative test (Dade Behring, cCRP) for cardiovascular risk assessment.

**Results** : Coefficients of variation (CVs) of all the full-range CRP tests were less than 10% for concentrations greater than 0.6 mg/L, and CVs of N-CRP and I-CRP were lower than those of P-CRP for concentrations less than 1 mg/L. N-CRP (0.1-467 mg/L) and I-CRP (0.1-280 mg/L) had wider AMR than P-CRP (3-233 mg/L). All the full-range CRP tests showed more than 90% agreement with the cCRP values for the assessment of cardiovascular risk.

**Conclusions** : The 3 full-range CRP tests, by virtue of their wide AMR, may be used for the detection of acute inflammation as well as for the assessment of cardiovascular risk. N-CRP and I-CRP may be more useful than P-CRP for determining the CRP concentration, especially for the detection of concentrations close to the lower or upper limit of the analytical range, without the need for repetition of the test. (*Korean J Lab Med 2010;30:9-16*)

**Key Words** : C-reactive protein, Analytical measurement range, Cardiovascular risk, Immunoturbidimetry

## 서 론

C-reactive protein (CRP)는 급성 반응기 물질로 급만성 염증 질환의 진단 및 중증도 표지자로 사용되어 왔고, 심혈관 질환 발병 위험도를 분류할 목적으로도 활용되고 있다[1].

일반적으로 급만성 염증 반응을 검출할 목적으로 사용하는 전통적(conventional) CRP 검사의 저농도 측정한계는 3-5

mg/L인 반면, 심혈관 질환 발병 위험도를 예견하려는 목적으로 사용하는 고민감도 CRP 검사는 임상적 결정치가 1 mg/L와 3 mg/L로 전통적인 CRP 검사보다 낮은 범위에서의 정밀도가 중요하다[1]. 이런 이유로 Robert 등은 심혈관 질환의 발병 예견을 위한 고민감도 CRP 검사는 0.2 mg/L 미만의 농도에서 10% 이내의 변이계수(coefficients of variation, CV)를 가져야 한다고 제안하였고, 최근 미국 식품 의약 안전청(Food and Drug Administration, FDA)은 고민감도 CRP 검사의 사용 목적을 세분하여 염증 반응을 제외하고 건강한 사람의 염증 상태를 보다 민감하게 평가하기 위한 고민감도 CRP 검사(high sensitivity CRP, hsCRP)와 심혈관 질환 발병 위험도를 동정하거나 분류할 목적으로 이용되는 심장 CRP (cardiac CRP, cCRP) 검사로 별도로 분리하였다[2, 3].

CRP 검사의 세분화 추세에 따라 검사실에서는 환자들의 동

Received : August 18, 2009

Manuscript No : KJLM09-104

Revision received : December 8, 2009

Accepted : December 15, 2009

Corresponding author : Do-Sim Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine,  
Wonkwang University, 344-2 Sinyong-dong, Iksan 570-711,  
Korea  
Tel : +82-63-859-1863, Fax : +82-63-842-3786  
E-mail : email@wku.ac.kr

\*This paper was supported by a grant from Wonkwang University in 2008.

일 검체를 별도의 검사로 이원화 하거나 희석하여 재측정 하는 과정들이 필요해졌고, 이에 효율적으로 대처하고자 거의 모든 임상적 검체에 대해 희석과정 없이 검사가 가능하고, 경제적으로도 유리한 전범위 CRP 검사들이 도입되어 이용되어 왔다[4-6]. 그러나 기존의 전범위 CRP 검사들의 일부는 심혈관 질환의 저위험군과 평균위험군을 분류하는 결정치에 근접한 농도(0.6-1.0 mg/L)에서 Robert 등이 제시한 고민감도 CRP 검사의 기준을 만족하지 못했고, 측정 상한 한계도 250 mg/L 내외로 제한되어 있다[4-6]. 반면, 최근 도입되는 전범위 CRP 검사들은 이전보다 측정 상한 및 하한 범위를 넓혀 그 유용성을 확장하고 있다[7, 8]. 본 연구에서는 국내에 최근 도입된 2종의 전범위 CRP 검사들의 측정범위를 검증하고, 기존에 사용하여 온 전범위 CRP 검사와 비교하였다. 또한, FDA에서 제안한 cCRP 검사로서 필요한 주요 조건을 충족시켜 심혈관 질환 평가용으로도 이용될 수 있는지 확인하기 위해 cCRP 검사로서 공인된 방법인 CardioPhase hsCRP (Dade Behring, Marburg, Germany)와도 비교하였다[3].

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2009년 1월에서 6월까지 본원 검사실에 CRP 검사가 의뢰된 검체의 잔여 혈청을  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관 후 해동하여 이용하였고, 정밀도 검사의 일부는 Biorad사의 정도관리 물질(Liquichek Immunology Control, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)을 이용하였다.

### 2. 방법

cCRP 검사는 면역비탁법을 이용한 CardioPhase hsCRP (Dade Behring, Marburg, Germany) 시약을 BNII (Dade Behring, Marburg, Germany) 장비에 장착하여 시행하였다. CardioPhase hsCRP 시약을 이용한 검사법은 고민감도 CRP 검사와 전통적 CRP 검사 시 희석 배수가 다르므로, 10 mg/L 이하 검체는 고민감도 CRP 측정 방식으로, 그 이상 검체는 전통적 CRP 측정 방식으로 검사하였다. 면역혼탁법을 이용한 전범위 CRP 검사는 Nanopia CRP (N-CRP; Sekisui, Tokyo, Japan)와 IATRO CRP-EX (I-CRP; Iatron, Tokyo, Japan) CRP 시약을 이전부터 사용해 온 CRP 시약인 PureAuto S CRP-SS형 (P-CRP; Sekisui)과 함께 Hitachi 7600-110 자동화화학분석기

(Hitachi High-Technologies Co., Tokyo, Japan)에 장착하여 장비의 희석 배수를 변환하지 않고 시행하였다.

#### 1) 정밀도 및 정량 한계(Limit of quantification)

정밀도는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP05-A2 지침을 일부 변형하여 실시하였다[9]. 희석한 정도관리 물질과 혼주 혈청을 매일 각 회 당 2번씩, 2회 측정하고, 5일(총 20회) 또는 10일간(총 40회) 반복 검사하여, 총 변이계수(CV) 및 검사 내 변이계수를 구하였다. 정량 한계는 cCRP 검사상 0.36 mg/L인 혈청을 10% 단위로 증류수로 희석하고 매일 4회씩 5일간 총 20회 측정하여, CV가 20% 이내인 농도로 구하였다[10].

#### 2) 직선성

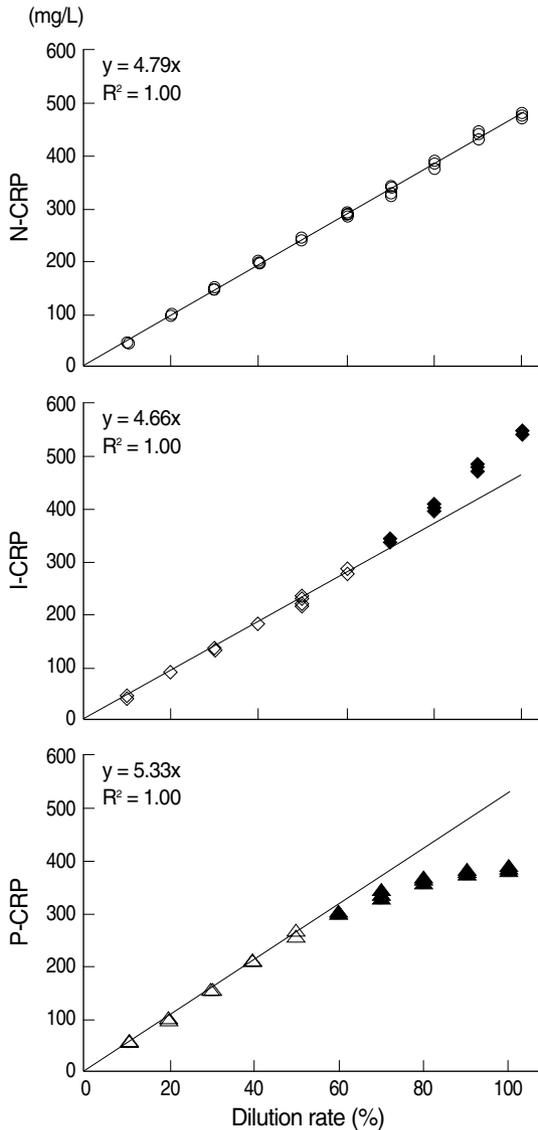
직선성 평가는 CLSI EP06-A의 지침에 따라 실시하였다[11, 12]. 3종 시약의 제조사에서 정한 측정범위는 N-CRP 0.1-420 mg/L, I-CRP 0.1-300 mg/L, P-CRP 0.3-300 mg/L이었으므로, 약 467 mg/L인 혈청을 0.2 mg/L의 혈청으로 희석하여 10단계 농도(100%-10%)로 제조 후, 각 4회씩 측정하고, Analyse-it version 2.20 (Analyse-it Software Ltd., Leeds, UK)으로 직선성 검증을 시행하였다. 회귀선이 일차 선형이고 유의한 적합성 결여(lack of fit)가 없는 경우 직선성이 있다고 판정하였다. 적합성 결여가 있는 경우는, 각 농도의 상대적 비직선성이 모두 2.5% 이하인 경우 해당 범위에서 직선성이 있다고 판정하였다. 직선성 평가 결과상 비직선적으로 나온 경우 최고 농도 검체를 한 단계씩 배제하여 직선성을 재평가하였다(Fig. 1).

동일한 방법으로 8 mg/L와 0.5 mg/L인 혈청을 이용하여 저농도에서의 직선성을 평가하였다.

#### 3) 저농도 검체의 cCRP법과의 비교 및 고농도 검체의 전범위 CRP 검사법 간 비교

검사 방법 간 비교는 심혈관 위험도 평가용과 그 이상 농도를 갖는 급성 염증 반응 평가용으로 분리하여 평가하였다.

심혈관계 질환 평가를 위한 검진자 및 환자 중 0.2-8.0 mg/L인 91명의 검체를 선택하여 cCRP법으로 검사하고 Center for Disease Control and Prevention (CDC)/American Heart Association (AHA)에서 제안한 심혈관 질환 발병 예측을 위한 임상적 결정치에 적용하여 세 개의 위험군(1 mg/L 미만, 저위험군; 1-3 mg/L, 평균위험군; 3 mg/L 초과, 고위험군)으로 분류하였다[1]. 동일 검체를 3종의 전범위 CRP법으로 검사하여 재분류한 후, cCRP법과 각 전범위 CRP 검사법의 정성적 일치도를



**Fig. 1.** Linearity of the 3 full-range CRP tests. The closed shapes are excluded from the linearity calculations and the open shapes (N-CRP, 10%-100%; I-CRP, 10%-60%; P-CRP, 10%-50%) indicate statistically linear range ( $P < 0.05$ ) with 2.5% of allowable nonlinearity.

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; cCRP, cardiophase CRP; N-CRP, Nanopia CRP; I-CRP, IATRO CRP-EX; P-CRP, PureAuto S CRP.

보았다. cCRP법과 3종의 전범위 CRP 검사법의 정량적 비교는 일반 선형 회귀 분석과 Bland-Altman 분석을 이용하였다[13].

급성 염증 반응 평가를 위한 비교 검사는 CRP 농도가 약 10-300 mg/L인 검체를 이용하였고, 3종의 전범위 CRP 검사법들만 정량적으로 비교하였다.

정성적 일치도 비교는 MedCalc version 7.5 (MedCalc software, Mariakerke, Belgium), 정량 비교는 Analyse-it version 2.20을 이용하여 분석하였다.

## 결 과

### 1. 정밀도 및 정량한계

cCRP 농도를 참고(reference) 농도로 정하고 분류한 10종 검체에 대해 정밀도를 평가한 결과, 전범위 CRP 검사들은 모두 0.6 mg/L 미만의 농도부터 10% 미만의 CV를 보였다. 3 mg/L 이하의 범위에서는 저농도에서 고농도로 갈수록 CV가 작아지는 경향을 보였고, N-CRP (CV 9% 이하), I-CRP (CV 19% 이하), P-CRP (CV 35% 이하) 순으로 정밀도가 우수하였다. 또한 N-CRP는 0.2 mg/L 농도부터 CV가 10% 미만으로, cCRP에 근접하는 CV를 보였고, 제조사가 제시한 직선성 상한 범위를 초과한 농도(pool 10)까지도 10% 미만의 CV를 보였다(Table 1).

각 제조사에서 제시한 하한 측정범위(N-CRP 및 I-CRP 0.1 mg/L, P-CRP 0.3 mg/L)를 참조하여, CV가 20% 이내인 농도로 정량 한계를 확인한 결과, N-CRP 0.07 mg/L, I-CRP 0.11 mg/L, P-CRP 0.25 mg/L 순으로 낮은 정량 한계를 보였으며, 이들은 모두 제조사에서 제시한 하한 측정범위와 비슷하거나 낮았다.

### 2. 직선성

약 467 mg/L인 검체를 10% 단위로 희석하여 평가한 결과, N-CRP는 10-100% 범위에서 직선성 판정 기준을 만족한 반면, I-CRP와 P-CRP는 10-60%, 10-50% 범위에서 직선성 판정 기준을 만족하였다. 그러므로 N-CRP 467 mg/L (100%), I-CRP 280 mg/L (60%), P-CRP 233 mg/L (50%) 순의 상한 직선성 한계를 갖는 것으로 판단하였다. 본 평가의 결과로 N-CRP의 직선성 한계는 제조사에서 제시한 직선성 상한 범위(420 mg/L) 보다 높았으나 I-CRP와 P-CRP의 직선성 한계는 제조사에서 제시한 범위(300 mg/L, 300 mg/L) 보다 낮았다(Fig. 1).

8 mg/L에 해당하는 농도를 0.5 mg/L 농도와 희석하여 100%-10%로 10 농도로 제작 후 직선성을 평가한 결과, 3종의 전범위 CRP 검사 모두 직선성 판정 기준을 통과하여 3종 모두 해당 범위에서 직선성이 있는 것으로 판단하였다.

### 3. 저농도 검체의 cCRP법과의 비교 및 고농도 검체의 전범위 CRP 검사법 간 비교

전범위 CRP법들에 의한 심혈관 질환 발병의 위험도 분류를 cCRP법에 의한 분류와 비교한 결과, kappa값과 일치율은 모

Table 1. Imprecisions of the cCRP test and 3 full-range CRP tests

Pool		cCRP		Full range					
				N-CRP		I-CRP		P-CRP	
		Mean* (mg/L)	CV% <sup>†</sup>	Mean (mg/L)	CV%	Mean (mg/L)	CV%	Mean (mg/L)	CV%
1	(N=20)	0.19	8.7 (8.7)	0.24	9.1 (9.0)	0.16	19.2 (18.0)	0.15	35.0 (33.2)
2	(N=20)	0.26	9.0 (8.8)	0.42	8.9 (8.8)	0.25	10.4 (10.4)	0.24	17.2 (16.1)
3	(N=40)	0.36	5.0 (4.8)	0.48	5.5 (5.0)	0.33	7.4 (7.1)	0.35	13.8 (12.1)
4	(N=40)	0.52	4.8 (3.5)	0.56	5.1 (4.9)	0.39	8.0 (6.5)	0.47	15.0 (14.5)
5	(N=40)	0.58	4.5 (4.0)	0.70	4.2 (4.2)	0.49	5.0 (4.7)	0.56	9.7 (9.0)
6	(N=20)	0.86	4.0 (4.0)	1.12	3.2 (3.0)	0.72	3.5 (2.9)	0.82	5.0 (4.8)
7	(N=20)	2.46	4.3 (3.9)	2.49	1.8 (1.0)	2.21	1.7 (1.5)	2.47	1.7 (1.5)
8	(N=20)	17.20	5.2 (3.5)	17.00	1.5 (0.9)	17.50	2.1 (1.8)	17.60	1.1 (0.9)
9	(N=20)	119.67	5.5 (5.0)	129.16	1.0 (1.0)	130.58	1.7 (1.6)	160.59	2.0 (1.8)
10	(N=20)	NT	NT	430.00	2.0 (2.0)	NT	NT	NT	NT

\*The results (less than 10 mg/L) of cCRP test were considered as the reference concentrations; <sup>†</sup>For calculation of the total CV and within-run CV in parenthesis, each pool aliquot was tested in duplicate per run, 2 runs per day for 5 days (pool 1, 2, 6, 7, 8, 9, and 10) or 10 days (pool 3, 4, and 5). Abbreviations: CRP, C-reactive protein; cCRP, cardiophase CRP; N-CRP, Nanopia CRP; I-CRP, IATRO CRP-EX; P-CRP, PureAuto S CRP; NT, not tested; CV, coefficient of variation.

Table 2. Agreement of relative cardiovascular risk categories by cCRP test and 3 full-range CRP tests

Test	Relative risk categories* by each full-range CRP test	cCRP		
		Low (N=25)	Average (N=44)	High (N=22)
N-CRP	Low	19	0	0
	Average	6	43	0
	High	0	1	22
	Agreement (%)	19/25 (76.0)	43/44 (97.7)	22/22 (100.0)
	Total agreement (%)	84/91 (92.3)		
I-CRP	Low	25	3	0
	Average	0	41	1
	High	0	0	21
	Agreement (%)	25/25 (100.0)	41/44 (93.2)	21/22 (95.5)
	Total agreement (%)	87/91 (95.6)		
P-CRP	Low	25	1	0
	Average	0	43	0
	High	0	0	22
	Agreement (%)	25/25 (100.0)	43/44 (97.7)	22/22 (100.0)
	Total agreement (%)	90/91 (98.9)		

\*Low, <1 mg/L; Average, 1-3 mg/L; High, >3 mg/L.

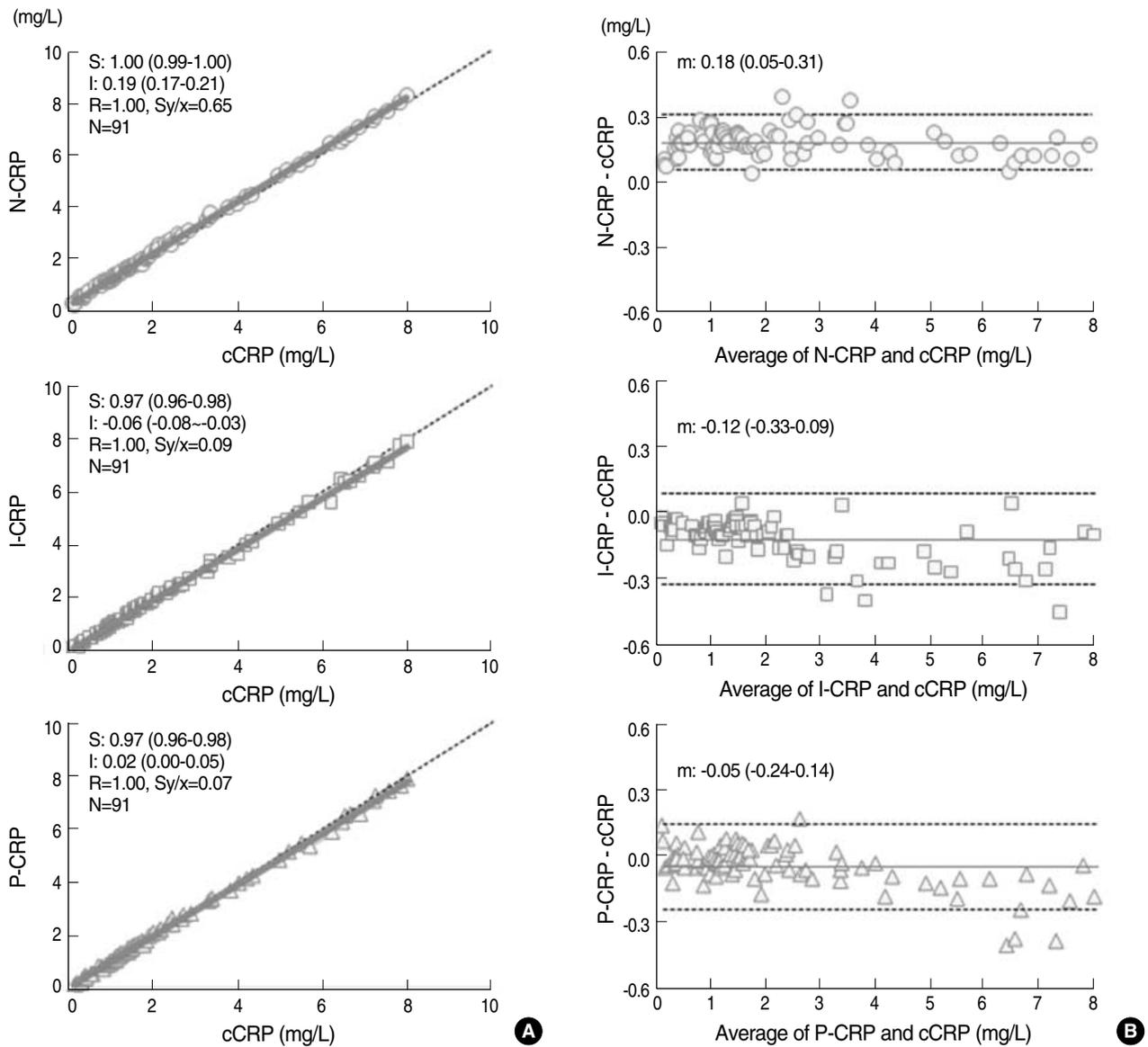
Abbreviations: CRP, C-reactive protein; cCRP, cardiophase CRP; N-CRP, Nanopia CRP; I-CRP, IATRO CRP-EX; P-CRP, PureAuto S CRP.

두 0.90 및 90% 이상으로 3종 모두 cCRP법과 높은 일치도를 보였다. 각각의 kappa값과 일치율은 P-CRP 0.99, 98.9%, I-CRP 0.95, 95.6%, N-CRP 0.90, 92.3% 순으로 3방법 중 P-CRP가 cCRP와 일치도가 가장 높았다. 불일치한 예들에서 P-CRP는 1검체(1.1%)를 cCRP에 의한 분류 보다 한 단계 낮게 분류하였고, I-CRP는 4검체(4.4%)를 한 단계 낮게 분류하였고, N-CRP는 7검체(7.7%)를 한 단계 높게 분류하였다(Table 2).

0.2-8.0 mg/L 범위의 정량적 비교에서 cCRP법과 3종의 전

범위 CRP 검사법의 일반 선형 회귀 분석상 기울기는 0.97-1.00, 절편은 -0.06-0.19였고, 상관계수는 모두 0.99 이상, 추정치의 표준오차(standard error of estimate; Sy/x)는 모두 0.65 미만으로 기울기와 상관계수는 1, 절편은 0에 근접하였고 표준오차도 1 미만으로 적어 3종 모두 항등식에 가까운 회귀식을 보였다(Fig. 2A). Bland-Altman 분석에서도 3종의 전범위 CRP 검사법과 cCRP법의 차의 평균은  $\pm 0.18$  mg/L, 95% 신뢰구간은  $\pm 0.33$  mg/L 이내로 정량적으로도 매우 근접한 결과를 보였다. 95% 신뢰구간을 넘는 경우는 N-CRP 2예, I-CRP 3예, P-CRP 4예가 있었으나 이들도 모두 1.0 mg/L 이내의 차이를 보였다. I-CRP와 cCRP, P-CRP와 cCRP의 차의 평균은 음수인데 반해, N-CRP와 cCRP의 차의 평균은 양수이고 95% 신뢰구간도 양수로, 정성적 분류상 불일치된 경우들에서 N-CRP가 모두 한 단계 높게 분류한 것과 일치하는 소견을 보였다(Fig. 2B).

CRP 농도가 약 10-300 mg/L인 검체들로 전범위 CRP 검사법들 간의 일반 선형 회귀 분석을 한 결과, I-CRP와 N-CRP 간의 기울기와 절편은 0.95 및 -0.54로 기울기가 1에 가깝고, 결과 값들이 항등식에 근접하는 분포를 보였다. 반면, P-CRP와 I-CRP, P-CRP와 N-CRP 간의 회귀식에서는 농도가 증가할수록 P-CRP가 N-CRP나 I-CRP값에 비해 높은 경향으로 인해, 기울기가 0.85 미만이었다(기울기와 절편, 0.79, 0.83 및 6.55, 7.76), 고농도 결과 값들이 항등식의 우하방으로 치우쳐 분포하였다. 전범위 CRP 검사법들 간의 상관계수는 모두 0.99 이상이었고, 추정치의 표준오차는 모두 6.55 미만이었다(Fig. 3A). Bland-Altman 분석에서도 I-CRP와 N-CRP의 차의 평균은 -5.02 mg/L이었고, 전 검체 모두 두 검사 간 결과 차이가 30



**Fig. 2.** Method comparison between cCRP and each of the 3 full-range CRP tests in 91 patient samples (0.2-8.0 mg/L) for cardiovascular risk assessment. (A) Linear regression analysis. The blue solid lines indicate the regression line, and the dashed lines indicate identity. S, I and the numbers in parenthesis indicate slope, intercept, and 95% confidence intervals (CI). (B) Bland-Altman analysis. The blue solid lines indicate the mean (m) of the difference, and the dashed lines (numbers in parenthesis) indicate 95% CI for the differences. Abbreviations: See Fig. 1.

mg/L 이내였다. 반면 N-CRP와 P-CRP, I-CRP와 P-CRP의 차의 평균은 -12.64 mg/L와 -7.62 mg/L로 음수이고, 95% 신뢰구간도 I-CRP와 N-CRP 간의 95% 신뢰구간에 비해 넓었으며, 특히 50 mg/L-100 mg/L부터 비례적인 음의 편향이 있었고, 그 두 검사 간의 결과 차가 30 mg/L를 넘는 경우도 각 10예와 4예가 관찰되었다(Fig. 3B).

### 고 찰

최근 측정범위를 이전 보다 확장한 전범위 CRP 검사들이 도입되고 있으나, 이들 검사의 측정범위 평가나 cCRP 검사로서의 활용 가능 여부에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 최근 도입된 2종의 전범위 CRP 검사를 평가한 결과, cCRP 검사로서 활용될 수 있을 것으로 보였고, 이전의 전범위 CRP 검사보다 측정범위가 넓어 재검사를 낮추고, 신속한 보고를

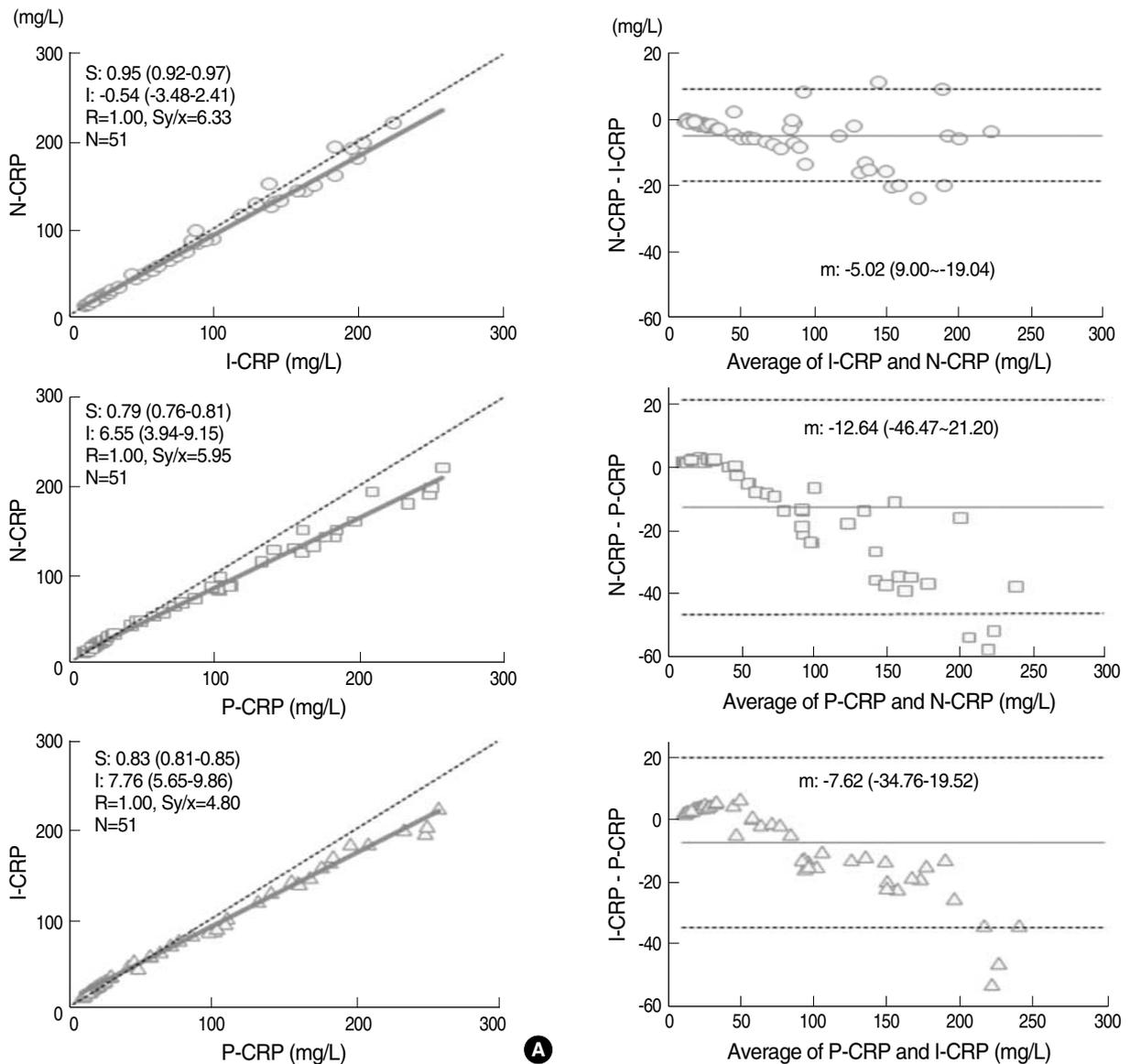


Fig. 3. Method comparison among the 3 full-range CRP tests in 51 patient samples (10-300 mg/L). (A) Linear regression analysis. The blue solid lines indicate the regression line, and the dashed lines indicate identity. S, I and the numbers in parenthesis indicate slope, intercept, and 95% Confidence intervals (CI). (B) Bland-Altman analysis. The blue solid lines indicate mean (m) of the difference, and the dashed lines (numbers in parenthesis) indicate 95% CI for the differences. Abbreviations: See Fig. 1.

하는데 유용할 것으로 판단하였다.

전범위 CRP 검사는 기존의 전통적인 CRP 검사와 고민감도 CRP 검사의 기능을 희석배수의 변환 없이 실시할 수 있는 것이 가장 중요한 특성이므로 저농도에서의 정밀도와 고농도에서 직선성이 필수적 요건이다. 본 연구에서는 최근 도입된 2종의 전범위 CRP 검사뿐 아니라 기존에 사용하여 왔던 전범위 CRP 검사 모두 1 mg/L 미만부터 10% 이내의 CV를 보여 미국 FDA에서 제시한 고민감도 CRP 및 cCRP 검사 기준에 공히 합당하였

다[3]. 그러나, Robert 등[2]이 고민감도 CRP 검사로 제시한 기준(0.2 mg/L 농도까지 범위에서 10% 이내의 CV를 갖을 것)은 더 엄격하여, 이 기준을 적용할 경우에는 N-CRP만이 전범위 CRP 검사로서 기준을 통과하였다. 또한 N-CRP는 0.5 mg/L 미만의 농도에서도 cCRP와 비교할 만한 정밀도를 보였다. 그러므로 N-CRP는 cCRP와 마찬가지로 인종간 차이나, 약제, 비만, 영양 변화에 따른 미세한 CRP 농도 변화를 알아보고자 할 때 다른 전범위 CRP 검사들 보다 유용한 방법으로 판단하였다

[14-17].

3종의 전범위 CRP 검사의 하한 정량 한계는 제조사에서 제시한 범위와 일치한 반면 P-CRP와 I-CRP의 상한 한계는 제조사에서 제시한 범위보다 낮았는데, 이는 본 연구에서 직선성 평가 방법으로 이용한 CLSI EP06-A의 통계적 평가와 허용 기준이 제조사의 평가 방법과 다른 것이 가능한 원인으로 추정되었다[11, 12].

본 연구에서 20% CV를 갖는 저농도 하한 한계와 고농도 직선성 상한 한계를 기준으로 구한 측정범위 평가상, N-CRP의 측정범위(0.1-467 mg/L)는 P-CRP의 측정범위(0.3-233 mg/L) 뿐 아니라 이전이나 최근 소개된 전범위 CRP 검사들에 비해 훨씬 넓게 나왔다[4-7]. 그러므로 N-CRP검사는 저농도 뿐 아니라 심한 세균 감염이나 심한 조직 손상에서 관찰될 수 있는 CRP 농도의 변화를 재검사 없이 바로 확인하는 데 다른 전범위 CRP 검사들에 비해 유용한 검사로 판단되었다.

미국 FDA에서 cCRP 검사로서 공인 받기 위해서는 정밀도 외에 부가적으로 임상적 결정치와 유용성에 대한 평가가 필요한데, 본 연구에서 심혈관 질환 발병 위험도 평가를 위한 검진자나 환자의 임상 검체에 대해 CDC/AHA에서 정한 임상적 결정치를 이용하여 cCRP 검사와 비교한 결과, 3종의 전범위 CRP 검사 모두 90% 이상의 정성적 일치율을 보이고 저농도 측정범위 내에서 cCRP와 정량적 일치 정도도 높아 cCRP 검사로 활용될 수 있을 것으로 보였다[1, 3]. P-CRP 검사는 저농도 정밀도와 고농도 직선성의 상한 한계가 가장 낮았음에도 불구하고, 전범위 CRP 검사 중 cCRP 검사와 심혈관 질환 발병 위험도에 관련된 분류의 일치도는 가장 높았다. 반면 N-CRP는 반대의 결과를 보였는데, 이는 두 제조사 모두 ERM-DA 470 (이전의 CRM 470) 물질[18]을 이용하여 calibrator를 표준화했음에도 불구하고 임상적 결정치에 근접한 농도들에서 N-CRP의 calibration 보다는 P-CRP의 calibration이 cCRP의 calibration에 보다 일치하였기 때문으로 보였다. 본 연구는 한 검사실 내에서만 시행되었으므로 이의 원인이 본 연구를 시행한 검사실 내에 한정된 것인지 검사 시약 자체에서 기인한 것인지 정확히 알 수는 없으나 이후 N-CRP의 보다 유용한 임상적 활용을 위해 추가의 정확도 검사나 검사실 간 비교 검사가 필요할 것으로 보인다.

이전의 연구들과 비슷하게 본 연구에서도 저농도 검체들은 정량적으로 높은 일치 정도를 보인 반면, 50-100 mg/L 이상의 고농도 검체들은 주목할 만한 농도의 불일치를 보였다[4]. 이들 검체들은 I-CRP와 N-CRP 간 비교에서는 차이가 상대적으로 고루 분포하는 반면, P-CRP와 비교한 경우는 고농도에서 보다는 오히려 큰 차이를 보이는 경향이 있었고, 100 mg/L 이

상의 검체들은 정밀도 검사 결과(Table 1의 pool 9)를 포함하여 P-CRP 결과가 항상 N-CRP나 I-CRP 결과 보다 높은 결과를 보였다. 이외에 본 연구내용에 포함하지 않았지만 부가적으로 약 200 mg/L의 검체들을 10배 희석하여 평가한 결과, I-CRP와 N-CRP는 10%에 해당하는 농도가 나오는데 반해 P-CRP는 7-8% 정도의 결과를 보인 점등을 고려할 때 고농도에서 불일치의 원인은 주로 P-CRP에 기인한 것으로 보였다.

본 연구에서 최근 도입된 전범위 CRP 검사들은 기존 전범위 CRP 검사들보다 확장된 측정범위를 보여 주었고, 더불어 8 mg/L 이하의 검체를 cCRP 검사와 비교하였을 때, 심혈관 질환의 위험도를 적절하게 분류하고 정량적으로도 cCRP 검사에 매우 근접하여 급성 염증뿐만 아니라 심혈관 질환의 위험도 평가에도 유용하리라 판단되었다[4-7]. N-CRP는 3종의 전범위 CRP 검사 중 가장 우수한 정밀도와 넓은 측정범위를 보였음에도 cCRP와 비교할 때 일치율은 다른 검사들에 비해 약간 낮은 경향을 보였는데, 이의 원인이 규명된다면 이전의 전범위 CRP 검사 보다 재검물을 줄여 검사 보고 시간을 단축하고, 저농도 내에서 미세 농도 변화 및 기존 전범위 CRP 검사의 고농도 측정 한계를 벗어난 범위 내에서 농도 변화를 정확히 검출하는 장점이 있으므로 보다 유용하게 활용될 수 있을 것으로 보인다.

## 요 약

**배경 :** 최근 개발된 면역 혼탁법 전범위 C-reactive protein (CRP) 검사들은 이전 검사들에 비해 측정범위를 확장하였다. 본 연구에서는 3종(새로이 도입된 2종과 기존에 사용하였던 1종)의 전범위 CRP 검사에 대해 측정범위를 평가하였다.

**방법 :** 새로이 도입된 2종(Sekisui, Nanopia CRP; N-CRP 및 Iatron, IATRO CRP-EX; I-CRP)의 전범위 CRP 검사의 정밀도와 측정범위를 구하였고, 이들을 기존에 사용하던 1종의 전범위 CRP 검사(Sekisui, PureAuto S CRP; P-CRP)와 비교하였다. 또한 3종 CRP 검사의 정량 한계와 직선성 한계를 평가하고, 이들에 의한 심혈관 질환의 위험도 평가를 비교 방법(Dade Behring, CardioPhase hsCRP; cCRP)에 의한 평가와 비교하였다.

**결과 :** 3종의 전범위 CRP 검사의 변이계수는 모두 0.6 mg/L 이상의 범위에서 10% 보다 낮은 변이계수를 보였고, 1 mg/L 미만의 범위에서 N-CRP와 I-CRP는 P-CRP 보다 변이계수가 낮았다. N-CRP (0.1-467 mg/L)와 I-CRP (0.1-280 mg/L)는 P-CRP (0.3-233 mg/L) 보다 넓은 측정범위를 보였다. 3종의 전범위 CRP 검사에 의한 심혈관 질환 위험도 평가 결과는

cCRP에 의한 평가 결과와 90% 이상의 일치도를 보였다.

**결론** : 3종의 전범위 CRP 검사는 급성 염증 뿐 아니라 심혈관 질환의 위험도 평가를 위해 일반 임상 검사실에서 활용될 수 있을 것으로 보였고, 새로이 도입된 2종의 전범위 CRP 검사(N-CRP와 I-CRP)는 기존의 사용하던 방법(P-CRP)에 비해 재측정 과정 없이 이전 검사법의 측정 하한이나 상한에 근접한 범위의 농도를 검사하는데 유용할 것이다.

### 참고문헌

- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46:461-8.
- US Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA staff: Review criteria for assessment of C-reactive protein (CRP), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and cardiac C-reactive protein (cCRP) assays. Silver Spring, MD: U.S. Center for Devices and Radiological Health 2005.
- Kang SY, Suh JT, Kim JH, Lee WI, Lee HJ. Comparison of high sensitivity C-reactive protein assay with a wide assay range. *Korean J Lab Med* 2005;25:227-33. (강소영, 서진태, 김정훈, 이우인, 이희주. 측정 범위가 넓은 C-Reactive Protein 검사법 비교. 대한진단검사의학회지 2005;25:227-33.)
- Sánchez A, Mirabel JL, Barrenechea E, Eugui J, Puelles A, Castañeda A. Evaluation of an improved immunoturbidimetric assay for serum C-reactive protein on a COBAS INTEGRA 400 Analyzer. *Clin Lab* 2002;48:313-7.
- Jang SS, Lee W, Chun S, Min WK. Evaluation of cobas integra 700 and distribution of high sensitivity C-reactive protein levels in Koreans. *Korean J Lab Med* 2002;22:319-24. (장성수, 이우창, 전사일, 민원기. 자동화분석기 Cobas Integra 700의 평가 및 High Sensitivity C-Reactive Protein의 참고치 분포. 대한진단검사의학회지 2002;22:319-24.)
- Piéroni L, Chahbani N, Hainque B. Verification of the analytical range of a new reagent for full-range C-reactive protein determination. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:109-11.
- Marie Dupuy A, Boutet A, Paul Cristol J. Evaluation of the high-sensitivity, full-range Olympus CRP OSR6199 application on the Olympus AU640. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:402-6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline. CLSI document EP5-A2. Wayne, PA: CLSI, 2004.
- Armbruster DA and Pry T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. *Clin Biochem Rev* 2008;29(S1):S49-52.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. CLSI document EP6-A. Wayne, PA: CLSI, 2003.
- Emancipator K and Kroll MH. A quantitative measure of nonlinearity. *Clin Chem* 1993;39:766-72.
- Bland JM and Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359: 2195-207.
- Mora S and Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006;97:33A-41A.
- Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1205-12.
- Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* 2009;139: 495-501.
- Johnson AM. A new international reference preparation for proteins in human serum. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:29-31.