

# ichroma SMART 장비의 C-reactive Protein과 Procalcitonin 분석능 평가

## Performance Evaluation of the ichroma SMART Analyzer in Measuring C-reactive Protein and Procalcitonin Levels

임정훈<sup>1,2\*</sup> · 안호준<sup>1\*</sup> · 윤광국<sup>1</sup> · 김혜련<sup>1</sup> · 김영아<sup>1</sup> · 임환섭<sup>3</sup> · 유중하<sup>1</sup>

John Hoon Rim, M.D.<sup>1,2\*</sup>, Hyo-Jun Ahn, M.T.<sup>1\*</sup>, Kwang Kuk Yoon, M.T.<sup>1</sup>, Hye Ryun Kim, M.T.<sup>1</sup>, Young-Ah Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hwan Sub Lim, M.D.<sup>3</sup>, Jongha Yoo, M.D.<sup>1</sup>

국민건강보험 일산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 가톨릭관동대학교 국제성모병원 진단검사의학과<sup>3</sup>  
Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Catholic Kwandong University International St. Mary's Hospital, Incheon, Korea

**Background:** For monitoring infection and inflammation episodes, biomarkers of host response, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), are now being recognized as useful tools in the diagnostic process. We aimed at evaluating the analytical performance of the recently developed semi-automated ichroma SMART system (Boditech Med Inc., Korea), which allows measurements of both CRP and PCT.

**Methods:** We evaluated the analytical performance of the ichroma SMART system and the agreement between its results and the laboratory standards for CRP and PCT measurements. The precision and linearity as well as the method of measurement were compared to the DxC 800 (Beckman Coulter, USA) for CRP and to the VIDAS (bioMérieux SA, France) for PCT, according to corresponding CLSI guidelines. Additionally, we evaluated the carryover rates between specimens.

**Results:** The total precision (% CV) of the ichroma SMART system in measuring low, middle, and high level controls (level 1, 2, 3) was 6.32%, 5.75%, and 3.56% for CRP and 8.07%, 6.24%, and 6.53% for PCT. In the linearity test,  $R^2$  was 0.9997 and 0.9982 for CRP (0.1-336.8 mg/L) and PCT (0.05-60.91 ng/mL), respectively. Good correlation was observed between ichroma SMART and DxC 800 for CRP ( $r=0.997$ ), and between ichroma SMART and VIDAS for PCT ( $r=0.992$ ). Carry-over effect was 0.02% for CRP and 0.04% for PCT.

**Conclusions:** The ichroma SMART system showed an adequate performance and appeared to be a suitable clinical analyzer with a simple operating procedure for the measurement of CRP and PCT.

**Key Words:** C-reactive protein, Procalcitonin, ichroma SMART

## 서론

Corresponding author: Jongha Yoo

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: jhyookn@gmail.com

Received: March 2, 2015

Revision received: June 7, 2015

Accepted: June 17, 2015

\*John Hoon Rim and Hyo-Jun Ahn contributed equally to this article as the co-first authors.

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

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈중 C-reactive protein (CRP) 측정은 급성 및 만성 염증 질환의 진단 및 중증도 표지자로 널리 사용되고 있으며, 최근 심혈관 질환의 위험도를 예측하는 지표로도 활용되고 있다[1]. 혈중 procalcitonin (PCT)은 갑상선에서 분비되는 칼시토닌의 전구물질로서 건강한 성인에서는 매우 낮은 농도를 유지하지만, 세균성 감염 혹은 패혈증에서 갑상선 이외의 여러 세포나 기관에서 생성되고 혈액 내로 유리되어 그 농도가 증가하므로 세균성 감염 및 패혈증의 진단에 우수한 지표로 알려져 있다[2]. 따라서 CRP와 PCT 항목의 임상적 유용성을 증가시키기 위해 신속하고 정확하며 간편한 검사장비들이 꾸준히 개발되고 있으며, 이러한 다양한 장비들에 대한 지속적인 평가가 활발하게 이루어지고 있다[3, 4].

본 연구에서는 최근 국내 검사장비로 개발된 ichroma SMART (Boditech Med Inc., Chuncheon, Korea)를 이용한 CRP, PCT 검사의 정밀도, 직선성, 기존 장비와의 상관성 및 검체 간 잔효(또는 교차오염률)를 평가함으로써 본 검사장비의 유용성을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 장비, 시약 및 검체

평가에 이용한 검사장비는 면역형광법(immunofluorescence assay)을 이용한 ichroma SMART이며, 여러 항목 중 두 가지 항목 CRP, PCT에 대한 평가를 실시하였다. 상관성 평가를 위해 기존에 진단검사의학에서 사용하는 CRP 측정 장비인 DxC 800 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)과 PCT 측정 장비인 VIDAS (bioMérieux SA, Marcy-l'Étoile, France)와 비교 평가하였다. 제조사의 전용 정도관리 물질과 환자 검체를 사용하였으며, 각 제조사의 지침에 따라 검사를 시행하였다. 직선성과 상관성 평가에서 사용된 환자의 혈액 검체는 혈청분리튜브에 채혈하였으며, 2,851 g (3,500 rpm)에서 10분간 원심분리하여 얻은 혈청을 즉시 검사하였다.

### 2. 방법

#### 1) 정밀도

정밀도 평가를 위한 정도관리 물질로써 CRP 검사는 정도관리 물질인 ichroma CRP control level 1, 2, 3 (Boditech Med Inc.)을 이용하였고, PCT 검사는 정도관리 물질인 ichroma PCT control level 1, 2, 3 (Boditech Med Inc.)을 이용하였다. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) EP5-A3 지침[5]에 따라 항목당 20일간 오전과 오후 2회 검사하였고, 매 검사마다 2회씩 반복 측정하였다.

#### 2) 직선성

직선성의 평가를 위해 검사 항목별로 고농도 혈청 검체를 이용하여 CLSI EP6-A 지침[6]에 따라 5단계(2:0, 2:1, 1:1, 1:2, 0:2)로 희석하여 각 농도별 검체에 대해 2회씩 반복 측정하였다.

#### 3) 상관성

상관성 평가는 CLSI EP9-A3 지침[7]에 따라 CRP는 130개의 검체(남자 65 검체, 여자 65 검체), PCT는 120개의 검체(남자 60 검체, 여자 60검체)를 이용하여 기존 검사실에서 사용 중인 DxC 800과 VIDAS 결과를 ichroma SMART 결과와 비교하였다. CRP는 5.3-336.8 mg/L, PCT는 0.05-94.65 ng/mL의 농도에서 다양한 분포를 보이는 검체를 수집하여 분석하였으며, 정상 범위(CRP 10.0 mg/L 미만, PCT 0.05 ng/mL 미만)를 벗어나는 검체 수의 비율이 50% 이

상이 되도록 하였다. 장비 간 검사시간의 간격은 최대 1시간 이내로 측정하였다.

#### 4) 검체 간 잔효

검체 간 잔효 평가에는 CRP 저농도(1.0 mg/L)와 고농도(265.4 mg/L), PCT 저농도(0.40 ng/mL)와 고농도(69.84 ng/mL)의 환자 검체를 각각 선택하여 고농도 검체부터 4회(H1, H2, H3, H4) 반복 측정하고 저농도 검체를 4회(L1, L2, L3, L4) 반복 측정한 후 아래의 식에 의해 잔효를 계산하였다.

$$\text{잔효(\%)} = \frac{L1-(L3+L4)/2}{(H2+H3)/2-(L3+L4)/2} \times 100$$

### 3. 통계분석

통계분석에는 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 평가에는 검사 중 정밀도(within-run precision), 전체 정밀도(total precision)의 표준편차(standard deviation, SD)와 변이계수(coefficient of variation, CV)를 계산하였다. 직선성 평가에는 선형회귀분석을 통해 회귀방정식과 결정계수(R<sup>2</sup>)를 구하였다. 상관성 평가에는 Passing-Bablok 회귀분석을 통하여 상관계수(r)를 구하였고, Bland-Altman 도표로 나타냈으며, 각 항목의 상관성 방정식을 통해 임상적 중요 농도에서 예측치를 구한 후, 그 측정 예측치가 기존 문헌[8, 9]에서 제시한 허용오차 범위의 기준 내에 포함되는지를 평가하였다.

## 결 과

### 1. 정밀도

정밀도 평가 결과 CRP 검사에서 정도관리 물질 level 1, level 2, level 3의 검사 중 정밀도 변이계수는 각각 5.04%, 5.53%, 3.62%였으며, 전체 변이계수는 6.32%, 5.75%, 3.56%였다. PCT 검사에서는

Table 1. Precision of measurement of CRP and PCT by ichroma SMART

| Items       | Level | N  | Mean   | Within-run |        | Total |        |
|-------------|-------|----|--------|------------|--------|-------|--------|
|             |       |    |        | SD         | CV (%) | SD    | CV (%) |
| CRP (mg/L)  | 1     | 20 | 7.42   | 0.37       | 5.04   | 0.47  | 6.32   |
|             | 2     | 20 | 33.34  | 1.84       | 5.53   | 1.92  | 5.75   |
|             | 3     | 20 | 127.67 | 4.63       | 3.62   | 4.54  | 3.56   |
| PCT (ng/mL) | 1     | 20 | 0.51   | 0.03       | 6.18   | 0.04  | 8.07   |
|             | 2     | 20 | 1.13   | 0.05       | 4.40   | 0.07  | 6.24   |
|             | 3     | 20 | 11.94  | 0.45       | 3.74   | 0.78  | 6.53   |

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation.

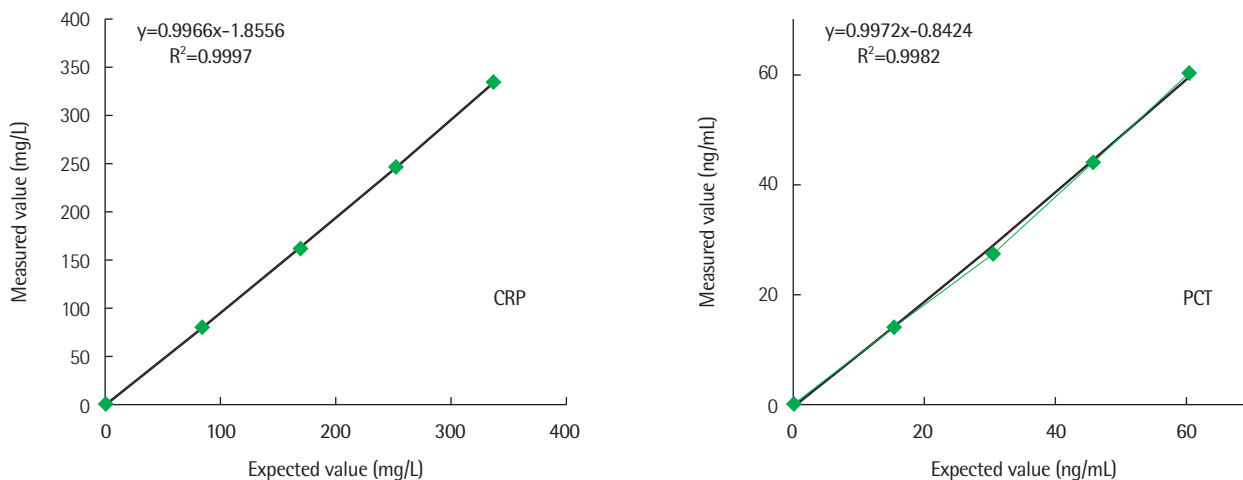


Fig. 1. Linearity curves of measured value vs. expected value for CRP and PCT using ichroma SMART.

Table 2. Comparison of ichroma SMART with conventional analyzers at the medical decision levels by Passing-Bablok regression

| Analytes    | Slope (95% CI)      | Intercept (95% CI)   | Decision level | Acceptable performance* | Expected value | Expected bias |
|-------------|---------------------|----------------------|----------------|-------------------------|----------------|---------------|
| CRP (mg/L)  | 1.067 (1.048-1.083) | 0.119 (-0.772-0.585) | 10             | 21.8%                   | 10.79          | 7.9%          |
|             |                     |                      | 40             | 21.8%                   | 42.80          | 7.0%          |
|             |                     |                      | 200            | 21.8%                   | 213.52         | 6.8%          |
| PCT (ng/mL) | 0.836 (0.799-0.889) | 0.052 (0.036-0.076)  | 0.5            | 6.9%                    | 0.47           | -5.9%         |

\*Acceptable performance criteria were adapted from reference 8 and reference 9 for CRP and PCT, respectively.

level 1, level 2, level 3의 검사 중 정밀도 변이계수는 각각 6.18%, 4.40%, 3.74%였으며, 전체 변이계수는 각각 8.07%, 6.24%, 6.53%였다(Table 1).

## 2. 직선성

직선성 평가를 위한 회귀분석 결과 CRP 검사는 0.1-336.8 mg/L 검사범위에서 결정계수( $R^2$ )가 0.9997로 나타났으며, PCT 검사는 0.05-60.91 ng/mL 검사범위에서의 결정계수가 0.9982로 나타났다(Fig. 1). 또한 두 가지 항목 모두에서 측정치를 가장 잘 반영하는 방정식은 1차 함수로 좋은 직선성을 보였다.

## 3. 상관성

기존 검사실 장비인 DxC 800에 대한 ichroma SMART의 CRP 검사 상관성 평가결과 상관계수( $r$ )는 0.997이며, ichroma SMART와 DxC 800의 결과값 차이의 평균은 3.61 mg/L였다(Fig. 2). VIDAS에 대한 ichroma SMART의 PCT 검사 상관성 평가결과 상관계수( $r$ )는 0.992이며, ichroma SMART와 VIDAS의 결과값 차이의 평균은 -0.63 ng/mL였다(Fig. 3). 또한 도출된 상관성 방정식을 이용한 임상적 중요 농도에서의 예측값은, CRP의 경우 10 mg/L, 40 mg/L, 200 mg/L에서 각각 10.79 mg/L, 42.80 mg/L, 213.52 mg/L였으며, PCT의 경우 0.5 ng/mL에서 0.47 ng/mL였다(Table 2). 이는 기존 문

헌[8, 9]에서 제시하는 허용오차범위를 적용하여 비교하면 예측값들이 모두 해당 범위 안에 존재하였다.

## 4. 검체 간 잔효

ichroma SMART에서의 고농도물질과 저농도물질 간 잔효는 CRP가 0.02%, PCT가 0.04%였다.

## 고 찰

ichroma SMART (Boditech Med Inc.)의 정밀도 평가에서는 두 항목에 대하여 세 가지 수준의 정도관리 물질에 대한 검사 중 및 전체 변이계수가 대부분 7% 미만으로 나타났다. CRP 항목의 경우 기존 문헌[10]에서 6개 장비 평가 결과로 나타났던 정밀도의 수준 (1.9%, 4.6%, 8.3%, 9.3%, 16.9%, 30.5%)과 비교한다면, ichroma SMART는 상대적으로 우수한 수준의 정밀도를 보였다. 하지만 CLSI 지침에 따르면 장비의 정밀도 평가에서 구체적인 허용오차의 한계는 각 기관마다 상황에 맞게 자체적으로 규정하도록 제시하고 있으므로 본 연구 결과가 검사실별 자체 허용오차 한계를 설정할 때 고려할 수 있는 기준이 될 수 있을 것으로 기대한다. 직선성 평가에서도 CRP의 결정계수( $R^2$ )는 0.9997, PCT의 결정계수( $R^2$ )는 0.9982로 정상 참고 범위를 포함하는 임상적으로 유용한 검사 범

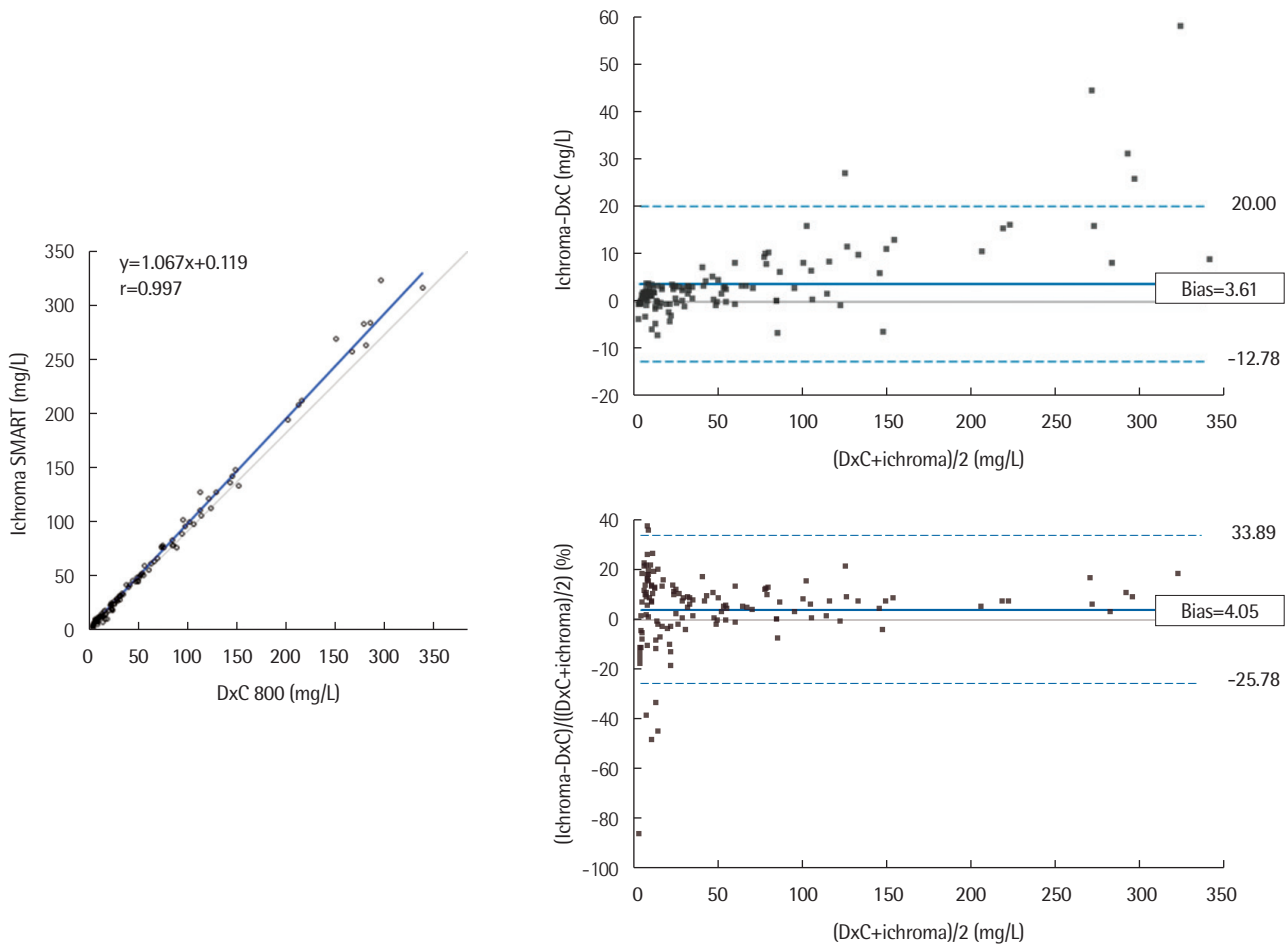


Fig. 2. Comparison of CRP values measured by the DxC 800 and ichroma SMART.

위 내에서 우수한 결과를 보였다. 이는 ichroma SMART의 CRP에 대한 이전 분석[11]에서 나타난 결정계수( $R^2$ )인 0.994와 비슷한 수준으로 나타났다. 기존 장비와의 상관성 평가에서는 CRP와 PCT 모두 상관계수( $r$ )가 CLSI EP9-A3 지침[7]에서 권장하는 0.975 이상으로 좋은 상관관계를 나타냈다. 또한 패혈증의 기준이 될 수 있는 임상적으로 중요한 농도에서 기존 문헌[8, 9]의 허용오차범위를 적용하였을 때 상관성 방정식을 이용하여 예측되는 농도는 CRP와 PCT 모두 해당 구간 안에 포함되는 것을 확인함으로써 우수한 상관성으로 판단되었다. 더불어 검체 간 잔효도 두 가지 항목에서 1% 미만으로 낮게 나와 임상검사 장비로서 합당한 것으로 보였다.

CRP는 PCT에 비해 비교적 다양한 연구가 이루어져 있지만, PCT에 대한 성능 평가는 상대적으로 많이 이루어져 있지 않으며[4], 국내 논문에서도 전통적인 평가 과정보다 적은 수의 검체로 이루어졌다[12]. 따라서 본 연구는 CRP뿐만 아니라 PCT 검사의 성능 평가에 중요한 지표가 될 것으로 생각된다.

본 연구에서 평가되지는 않았지만, 이전 검사 소요 시간 분석에

서 ichroma SMART가 기존 다른 검사장비들과 비교하여 우수한 것으로 보고되었다[3]. ichroma SMART의 항목당 검사시간이 CRP는 3분, PCT는 12분 내로 검사속도가 상대적으로 빠르고 검사 항목별로 전자칩을 사용하여 시약을 이용한 검사 전 표준곡선 보정 과정(calibration)이 없다는 장점이 있었다. 또한 검사 항목별로 카트리지를 사용하여 간단하고 신속하게 검사가 진행되어 사용자가 유용하게 사용할 수 있을 것이며, CRP, PCT 두 항목 이외에 장비에서 검사 가능한 다양한 항목에 대해서도 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

결론적으로 ichroma SMART를 이용한 CRP 및 PCT 검사는 우수한 정밀도와 직선성을 보였다. 기존 장비와의 상관성 또한 임상적 유효 구간 내에서 허용범위 기준을 만족하였다. ichroma SMART는 비교적 간편하고 신속하게 검사할 수 있는 검사장비이므로 패혈증 진단 및 치료 효과 모니터링을 위해 임상검사실과 진료 현장에서 유용하게 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

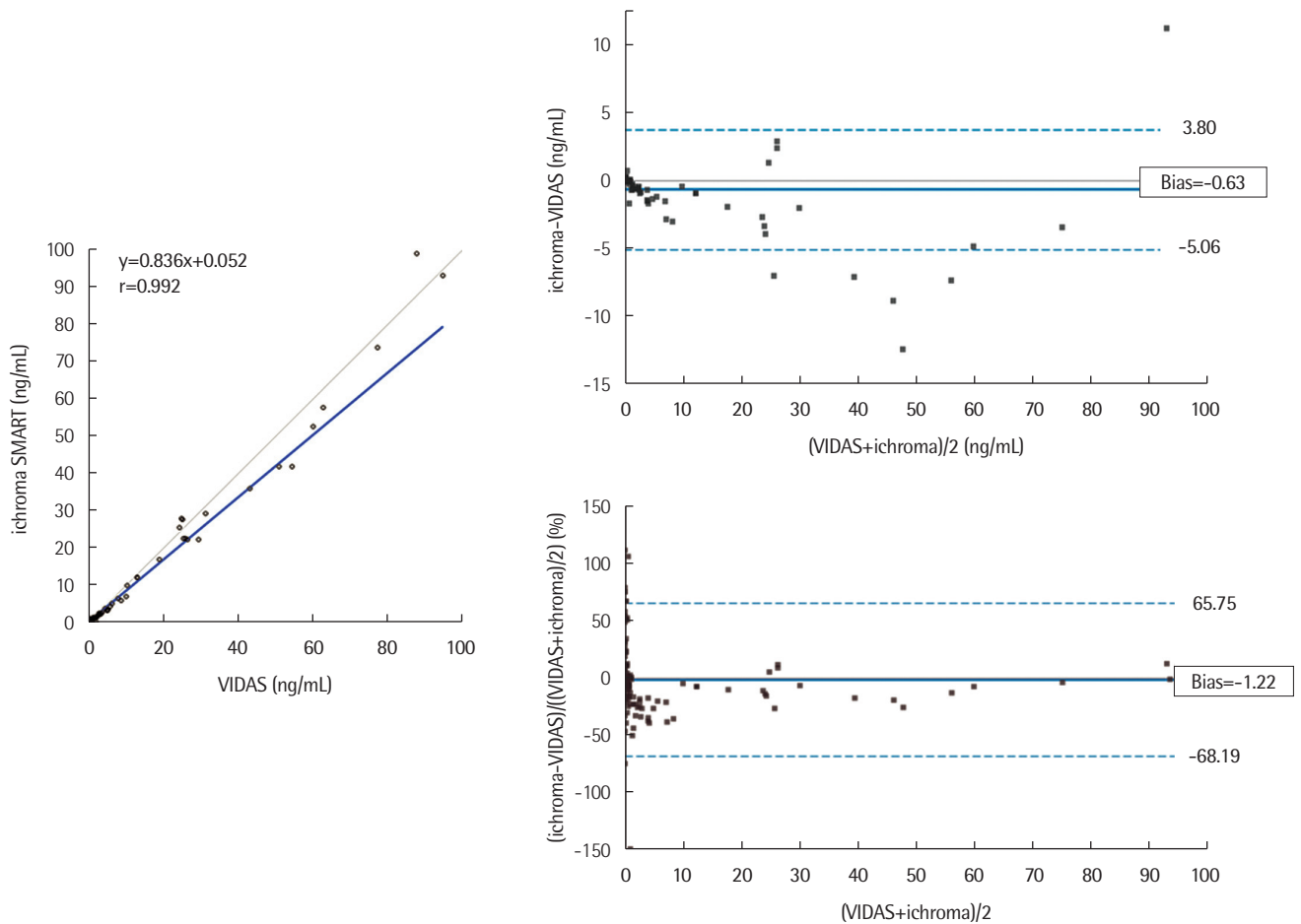


Fig. 3. Comparison of PCT values measured by the VIDAS and ichroma SMART.

## 요약

**배경:** C-reactive protein (CRP)과 procalcitonin (PCT)은 감염증 및 염증성 질환의 진단과 경과 관찰에 있어 우수한 지표로 알려져 있다. 본 연구에서는 최근 국내 회사에 의해 개발된 ichroma SMART (Boditech Med Inc., Korea) 장비를 이용하여 CRP, PCT 두 항목에 대한 분석능을 평가하고자 하였다.

**방법:** ichroma SMART를 이용한 CRP와 PCT 측정결과를 CLSI 지침에 따라 정밀도, 직선성, 상관성을 평가하였다. 상관성 평가에서 CRP는 DxC 800 (Beckman Coulter, USA)의 검사결과와 PCT 검사는 VIDAS (bioMérieux SA, France)의 검사결과와 ichroma SMART 검사결과를 비교하였다. 또한 검체 간 잔효를 함께 평가하였다.

**결과:** 정밀도 평가에서 총 정밀도 변이계수가 저농도, 중간농도와 고농도(level 1, 2, 3)에서 CRP는 각각 6.32%, 5.75%, 3.56%였으며, PCT는 각각 8.07%, 6.24%, 6.53%였다. 직선성 검사를 시행하여 회귀분석을 시행한 결과 CRP 검사(측정범위 0.1-336.8 mg/L)는 결정

계수( $R^2$ ) 0.9997였고, PCT 검사(측정범위 0.05-60.91 ng/mL)는 결정계수( $R^2$ ) 0.9982로 나타났다. ichroma SMART와 DxC 800, VIDAS와의 상관성 비교 결과 상관계수( $r$ )는 CRP 검사는 0.997이었고 PCT 검사는 0.992로 우수한 상관성을 보여 주었다. 검체 간 잔효는 CRP가 0.02%, PCT가 0.04%였다.

**결론:** ichroma SMART를 이용하여 CRP, PCT 두 항목에 대한 검사 평가 결과 정밀도, 직선성 및 기존 장비와의 상관성이 우수하였다. 상대적으로 신속하고 간편한 장비로서 임상검사에 이용하기 편리한 것으로 판단되었다.

## REFERENCES

1. 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 Pre-

- vention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
3. Brouwer N and van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. *Clin Chim Acta* 2015;439:195-201.
4. Dipalo M, Buonocore R, Gnocchi C, Picanza A, Aloe R, Lippi G. Analytical evaluation of Diazyme procalcitonin (PCT) latex-enhanced immunoturbidimetric assay on Beckman Coulter AU5800. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:593-7.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. 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. 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 - Second Edition (Interim Revision). EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
8. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
9. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004;50:1878.
10. Minnaard MC, van de Pol AC, Broekhuizen BD, Verheij TJ, Hopstaken RM, van Delft S, et al. Analytical performance, agreement and user-friendliness of five C-reactive protein point-of-care tests. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73:627-34.
11. Oh SW, Moon JD, Park SY, Jang HJ, Kim JH, Nahm KB, et al. Evaluation of fluorescence hs-CRP immunoassay for point-of-care testing. *Clin Chim Acta* 2005;356:172-7.
12. Kim KE and Han JY. Evaluation of the clinical performance of an automated procalcitonin assay for the quantitative detection of bloodstream infection. *Korean J Lab Med* 2010;30:153-9.