

매독선별검사로서의 Architect Syphilis TP 평가

김지용 · 김우현 · 조치현 · 김주연 · 김가영 · 남명현 · 김장수 · 배숙영 · 조윤정

고려대학교병원 진단검사의학과

Evaluation of Automated Architect Syphilis TP as a Diagnostic Laboratory Screening Test for Syphilis

Jeeyong Kim, M.D., Woo-Hyeun Kim, M.D., Chihyun Cho, M.D., Juyeon Kim, M.D., Ga-Yeong Kim, M.D., Myung-Hyun Nam, M.D., Jang Su Kim, M.D., Sook Young Bae, M.D., and Yunjung Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Korea University Hospital, Seoul, Korea

Background : The aim of the study was to establish a new syphilis test algorithm using Architect Syphilis TP (Abbott Japan, Japan: AST), a fully automated treponemal antibody test, as a screening test in a university hospital laboratory. We evaluated performance characteristics of AST in various patient groups.

Methods : A total of 1,357 serum samples obtained from patients at a university hospital from June to August, 2008 were categorized into checkup, preoperative, other diseases, diagnosis (clinically suspected of syphilis), and follow up groups. We compared the results of AST with those of RPR (N=1,276) or *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA, N=81). Samples with discrepant results between RPR or TPHA and AST were retested by fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS) and all patients' clinical records were thoroughly reviewed.

Results : The positive rate of AST was significantly higher than that of RPR in preoperative and other diseases groups and was the same as that of RPR in diagnosis group. There were no significant differences in check up and follow up groups. The results of AST showed 97.4% (1,243/1,276) and 97.5% (79/81) concordance rates with those of RPR and TPHA, respectively. Among 26 RPR-AST discrepant and FTA-ABS confirmed cases, there were 20 RPR false-negatives, 4 RPR false-positives, 1 AST false-negative, and 1 AST false-positive.

Conclusions : Based on the results and literature review, we established a new syphilis test algorithm using AST as a screening test, which would be helpful for detection of more syphilis patients including latent infections. (*Korean J Lab Med* 2008;28:475-82)

Key Words : Architect Syphilis TP, Automated syphilis test, RPR, TPHA

서론

Received : October 24, 2008

Revision received : October 31, 2008

Accepted : October 31, 2008

Corresponding author : Yunjung Cho, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Korea University Hospital,
126-1 Anamdong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel : +82-2-920-5612, Fax : +82-2-920-5538
E-mail : eqcho1ku@korea.ac.kr

Manuscript No : KJLM2190

매독은 신체의 거의 모든 장기와 조직을 감염시키는 *Treponema pallidum*에 의한 복합적인 감염성 질환으로 다양한 임상양상을 보인다. 조기매독의 진단은 병소에서 채취한 검체로부터 직접 *T. pallidum*을 현미경으로 관찰하거나 뚜렷한 임상 증상 및 환자의 기왕력이 중요한 단서가 되나 잠복기 기간에는

임상적인 증상이나 징후를 보이지 않기 때문에 자세한 기왕력과 혈청학적 검사가 진단에 중요한 근거가 된다[1].

국내 질병관리본부 표본감시운영체계 통계에 의하면 매독은 2003년 586명에서 2007년 1,424명으로 두 배가 넘는 증가를 보이고 있으며 최근에는 국내 HIV 환자에서 동반된 매독 증례와 HIV 환자에서의 매독 유행이 보고되었다[2-5].

2004년부터 2006년까지 국내 매독검사의 외부신빙도조사 현황에 의하면 비트레포네마 검사 중에서는 rapid plasma reagin (RPR)법, 트레포네마 검사 중에서는 *T. pallidum* hemagglutination assay (TPHA)가 가장 많이 사용되고 있는 것으로 보고되었으나 국내에서 선별 검사 목적으로 사용되고 있는 매독혈청검사법의 종류에 대한 보고는 찾을 수 없었다[6]. RPR법이 특별한 장비가 필요하지 않고 시약 값이 싸며 검사가 간편하고 빠른 결과를 볼 수 있으며 과거 감염이 아닌 현증을 진단한다는 장점으로 대부분의 검사실에서 매독선별검사법으로 시행되고 있는 것으로 추정된다. 비트레포네마 검사는 매독의 활동성을 잘 나타내어 매독 치료 여부를 판단하는 기준으로 사용되며 신경 매독의 진단에 임상적인 유용성이 있다. 그러나 제2기 매독에서 전지대(prozone) 현상에 의한 위음성의 가능성이 있고 제2기 매독과 HIV 동시감염자에서 때때로 보고되는 일시적인 음성전환 등의 단점이 있다. 또한 임신, 백신접종, 심근경색증, 열성질환, 마약사용자, 자가면역질환, 나병, 만성 간질환, 노령인구에서 생물학적 위양성이 존재하는 문제점이 있다. 트레포네마 검사는 전 병기에 걸쳐 민감도와 특이도가 높아 현재의 매독 감염뿐만 아니라 과거의 매독 감염까지 알아낼 수 있는 장점이 있다[7].

2001 European sexually transmitted disease (STD) 지침 [8]에 의하면 선별검사로 TPHA나 *T. pallidum* particle agglutination test (TPPA)를 추천하였고 부가적으로 RPR법이나 Venereal disease research laboratory (VDRL) 검사를 권하고 있다. 또한 선별검사의 다른 대안으로는 트레포네마 항원을 이용한 면역효소측정법(enzyme immunoassay, EIA)을 추천하고 있어서 국내에서도 매독선별검사를 기존의 비트레포네마 검사에서 트레포네마검사로 대체할 필요성이 대두되고 있다. 동시에, 연간 수만 건의 매독검사를 시행하는 병원에서는 객관적인 결과, 검사자에 의한 변이 최소화, 효율적인 인력배치를 위해 매독검사를 자동화 검사로 대체할 필요성을 느끼고 있다. 최근 국내에 소개된 자동화장비 시약 중 Architect Syphilis TP (Abbott Japan, Tokyo, Japan)에 대한 국내의 평가는 50예의 RPR법 양성 검체를 대상으로 확진 검사로써의 가치를 평가한 연구와 RPR법 및 TPPA 두 가지 모두 양성인 검체와 음성인 검

체를 대상으로 분석적 평가를 하였으며 확진된 매독환자 15명에서 *T. pallidum* 항체의 역가 변화를 연구한 것으로 그 연구 대상이 제한적이다[9, 10].

따라서 연구자들은 일개 대학병원에서 매독선별검사로 사용해왔던 RPR 비트레포네마 수기법을 트레포네마검사인 Architect Syphilis TP (AST) 자동화 검사로 대체 운용하기 전에 다양한 환자군에서 의뢰된 혈청 검체에서의 AST 검사 결과의 양상을 RPR법과 비교 분석하고, AST 검사를 선별검사로 사용했을 때 고려해야 할 점을 살펴보고 새로운 매독검사 처리순서(testing algorithm)를 수립하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

2008년 6월부터 8월까지 고려대학교 병원에 내원하여 RPR 검사가 의뢰되었거나 TPHA 검사가 의뢰된 1,357검체를 대상으로 하였다. 이 중 건강검진센터로부터 RPR 검사가 의뢰된 검체가 332개였고, 외래 및 입원환자로부터 RPR 검사가 의뢰된 검체가 944개, TPHA 검사가 의뢰된 검체가 81개였다. 각 검사가 끝난 후 당일 AST 검사를 실시하였다. RPR법과 AST 검사 혹은 TPHA와 AST 검사 두 검사결과가 상이한 검체는 형광 FTA-ABS IgG와 IgM 검사를 각각 시행하였다.

매독 감염 가능성이 다르다고 추정되는 집단에서 RPR 검사와 AST 검사 양성률이 일정한 양상으로 나타나는지를 확인하기 위해 모든 환자들의 의무기록을 분석할 때 다음의 다섯 가지 군으로 분류하여 검사결과를 분석하였다. 건강검진군(Check up), 수술 전 선별 검사를 받는 수술 전 환자군(Preoperative), 매독 감별진단을 위한 검사를 받는 기타질병군(Other diseases), 매독의 증상이나 징후를 보여 임상적으로 매독이 의심되는 매독 의심환자군(Diagnosis), 매독을 진단받은 후 추적검사를 시행하는 추적환자군(Follow-up)으로 구분하였다.

2. RPR, TPHA, Architect Syphilis TP, FTA-ABS 검사

RPR 검사는 ASI RPR Card Test for Syphilis (Arlington Scientific Inc., Springville, UT, USA)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 검사를 시행하였다.

TPHA 검사는 ASAN-TPHA(아산제약, 서울, 대한민국)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 검사를 시행하였다. RPR법은 희석하지 않은 검체에서 양성을 보이는 경우, TPHA는 혈청희석

1:80에서 응집을 나타내는 경우 양성으로 판정하고, 양성을 나타내는 혈청의 최고 희석 배수를 항체가로 하였다.

2단계의 샌드위치 화학발광미세입자면역검사법을 이용한 AST 검사는 Architect i2000 (Abbott Diagnostics, Chicago, IL, USA)에 장착하여 제조사의 지침에 따라 시행하였다. AST 검사 결과값은 기준치에 대한 검체의 결과 비인 S/CO로 표시되며 1.00 이상이면 양성으로, 1.00 미만이면 음성으로 판정하였다.

AST 검사와 RPR법 또는 TPHA 결과가 일치하지 않은 검체는 그 불일치에 대한 최종 판정을 하기 위해 FTA-ABS IgG 및 FTA-ABS IgM 검사를 시행하였으며 IgG, IgM 중 어느 한 가지 이상에서 양성을 보일 경우 최종 양성으로 판정하였다. 불일치 결과를 보인 검체를 5일에서 10일간 냉장보관하였다가 Seoul Clinical Laboratory (SCL)에 의뢰하여 Zeus사(Raritan, NJ, USA)의 FTA-ABS IgG와 KPL사(Gaithersburg, MD, USA)의 FITC 부착된 anti-IgM 시약을 사용하여 제조사의 지침에 따라 검사를 시행하였다. 간략히 정리하면 FTA-ABS IgG 검사는 *T. pallidum* 항원이 부착되어 있는 슬라이드에 검체와 Zeus사의 FTA-ABS IgG 시약을 각 웰에 넣고 흡수제를 이용해 세척하여 비특이적인 항체를 제거하였다. FTA-ABS IgM 검사는 FITC 부착된 anti-IgM을 이용하여 검사를 시행하였다. 최소 양성 관리물질과 비슷한 정도의 형광강도를 나타내면 1+로, 그 이상의 형광강도를 나타내면 2+에서 4+까지로, 형광이 있지만 최소 양성 관리물질보다 약한 형광강도를 나타내면, +/-로, 형광이 나타나지 않으면 -로 기록하여, 1+ 이상의 강도를 나타내면 양성으로 판정하였다.

3. 통계 분석

환자군 및 성별에 따른 환자들의 나이는 Mann-Whitney 검

Table 1. Age distribution of patients with requests for RPR

Group*	Male			Female		
	N (692)	Median	Range	N (584)	Median	Range
Check up	182	46	17-79	150	46	25-78
Pre-op	239	47	6-88	208	50	5-87
Other diseases	263	48	2-85	211	43	3-87
Diagnosis	3	53	18-73	12	40	19-73
Follow-up	5	34	24-51	3	38	35-38

*, Check up, visitors for health check up; Pre-op, patients for preoperative screening test; Other disease, patients with various diseases to rule out syphilis; Diagnosis, patients who are highly suspicious of syphilis; Follow up, confirmed syphilis patients with follow-up. Abbreviations: N, number; RPR, rapid plasma reagin.

정으로 각각 비교 분석하였다. 환자군에 따른 RPR 및 AST의 양성률은 McNemar 검정을 사용하였고 검사 간 일치율은 카이 제곱 검정으로 교차 분석하였다. AST 검사의 S/CO값과 TPHA의 희석 역가는 Spearman 상관계수법으로 비교하였고, 사용한 통계 분석법 모두 $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계분석 프로그램은 SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)와 MedCalc® Version 9.5.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)을 이용하였다.

결 과

1. RPR 검사와 Architect Syphilis TP 검사

RPR 검사가 의뢰된 1,276명의 환자 중 남자는 692명, 여자는 584명이었고 나이는 2세부터 88세까지였고 각 군별 남녀 비율 및 나이 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1, $P > 0.05$). RPR법과 AST 검사 모두 건강검진군, 수술전환자군, 기타 질병군, 매독의심환자군, 추적환자군 순으로 양성률이 증가하였다($P < 0.05$). 각 군별 검사법에 따른 양성률을 살펴보면 수술전환자군에서는 RPR법 5건(1.1%), AST법 15건(3.4%), 기타 질병군에서는 RPR법 19건(4.0%), AST법은 27건(5.7%)로 두 군에서 RPR법보다 AST법의 양성률이 높았다(Table 2, $P < 0.05$). 매독의심환자군에서는 두 검사법 모두 8개(53.3%)로 동일한 양성률을 보였고 건강검진군에서는 RPR법 1개(0.3%), AST법 5개(1.1%), 추적환자군에서는 RPR법 8개(100%), AST법 7개(87.5%)로 두 검사법의 양성률 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

검진센터에서 의뢰된 검체 332예와 병동 및 외래에서 의뢰된 검체 944예에서 두 검사법 간의 일치율은 각각 98.8% (328/332), 96.9% (915/944)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 1,276예의 전 검체에서 두 검사에 동시 양성을 나타낸 예는 35예,

Table 2. Number and percentage for reactive results in each group by RPR and Architect Syphilis TP (AST)

Group*	Total	N (%) of RPR reactive	N (%) of AST reactive	P†
Check up	332	1 (0.3)	5 (1.5)	0.125
Pre-op	447	5 (1.1)	15 (3.4)	0.021
Other diseases	474	19 (4.0)	27 (5.7)	0.039
Diagnosis	15	8 (53.3)	8 (53.3)	1.000
Follow up	8	8 (100)	7 (87.5)	
Total	1,276	41 (3.2)	62 (4.8)	0.000

*, See Table 1; †, McNemar Test. Abbreviations: See Table 1.

동시 음성을 나타낸 예는 1,208예로 97.4% (1,243/1,276)의 일치율을 나타냈다. RPR법과 AST 검사 결과가 일치하지 않는 33예 중 RPR 음성 및 AST 양성 2.1% (27/1,276), RPR 양성 및 AST 음성은 0.5% (6/1,276)이었다(Table 3). RPR 음성, AST 양성인 예를 각 군별로 살펴보면 건강검진군에서는 1.2% (4/332), 수술전환자군에서는 3.13% (14/447), 기타질병군에서는 1.9% (9/474)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2. TPHA 검사와 Architect Syphilis TP 검사

TPHA가 의뢰된 81검체 중 두 검사에서 동시 양성을 나타낸 예는 24예이고, 동시 음성을 나타낸 예는 55예로 97.5% (79/81)의 일치율을 나타내었다. 불일치 2예는 TPHA 음성, AST 양성이었다(Table 4).

동시 양성을 보인 24예를 대상으로 AST법의 S/CO값과 TPHA의 역가 수치와의 상관관계를 비교한 결과 상관관계수 $r=0.802$ 의 양의 선형관계를 나타내었다(Fig. 1, $P<0.001$). 동시 양성을 보인 AST의 S/CO 수치의 평균값은 19.85였고 AST에서만 양성을 보인 검체의 S/CO 수치 평균값은 3.78이었다.

3. 불일치 검체의 FTA-ABS 검사

AST와 RPR 검사 결과가 일치하지 않았던 33예 중 재검을 위한 검체량이 충분하였던 것은 26예이었다. 이 중 RPR 음성, AST 양성인 예는 21예였고 RPR 양성, AST음성이 5예였다. RPR 음

성, AST 양성 21예 중 FTA-ABS 양성 20예였고, FTA-ABS 음성은 1예로 의무기록 검토상 매독의 증상을 찾을 수 없었던 혈관부종환자였다. RPR 양성, AST 음성이었던 5예 중 4예에서 FTA-ABS 음성이었고 FTA-ABS 양성 1예는 생식기 궤양을 보였던 제1기 매독환자였다(Table 5). FTA-ABS와 AST 동시 양성 20예, 동시 음성은 4예로 92.3% (24/26)의 일치율을 나타내었다.

TPHA 음성, AST 양성인 2예는 모두 FTA-ABS에 양성을 나타내어 AST와 FTA-ABS가 100% (2/2) 일치율을 보였다.

불일치 검체 전체에서 AST와 FTA-ABS 결과는 92.9% (26/28)의 일치율을 보였다.

고 찰

영국의 많은 검사실에서는 VDRL 혹은 RPR법과 TPHA로 시행했던 매독선별검사를 트레포네마 항원 EIA법으로 대체하였는데, 이 방법이 기존의 두 가지 방법을 병용한 것처럼 일치율도 높고 노동력 절감과 객관적인 결과를 얻을 수 있으며 자동화가 가능하기 때문이었다[11, 12]. 2003년 미국 FDA에서는 ASI TPHA Test (Arlington Scientific, Inc, Springville, UT, USA), Olympus PK TP System (Olympus America Inc, Center Valley, PA, USA)과 같은 트레포네마 검사를 현혈사용 선별검사용으로 허가했고 트레포네마 선별검사 양성인 현혈자는 현혈 부적합 판정을 내리고 있다[13]. 그러나 일반 병의원에서 트레포네마 검사를 매독선별검사로 권장하는 유럽의 지침

Table 3. Comparison of RPR and Architect Syphilis TP results

RPR	Architect Syphilis TP		Total
	Reactive	Non-reactive	
Reactive	35	6	41
Non-reactive	27	1,208	1,235
Total	62	1,214	1,276

Abbreviation: RPR, rapid plasma reagin.

Table 4. Comparison of TPHA and Architect Syphilis TP results

TPHA	Architect Syphilis TP		Total
	Reactive	Non-reactive	
Reactive	24	0	24
Non-reactive	2*	55	57
Total	26	55	81

*, The results of FTA-ABS were positive and their clinical diagnoses were bladder tumor and lung destruction due to tuberculosis, respectively. Abbreviation: TPHA, *Treponema pallidum* hemagglutination assay.

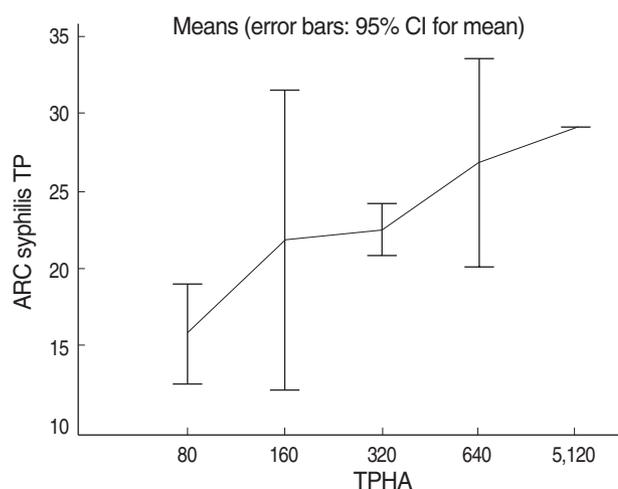


Fig. 1. Quantitative correlation plot between TPHA titer and Architect Syphilis TP S/CO. $R=0.802$ ($P<0.001$). Abbreviations: TPHA, *Treponema pallidum* hemagglutination assay; S/CO, signal to cut-off ratio.

Table 5. Clinical diagnosis of the cases with discrepant results between RPR and Architect syphilis TP

Decision	Group*	N	STS [†]	Clinical diagnosis
RPR false negative (20)	Check up	4	NRRN	Flat adenoma of stomach; eosinophilia; healthy status; benign prostatic hyperplasia
	Pre-op	10	NRRN	Carpal tunnel syndrome; burst fracture of T12; compression fracture of T12; osteoarthritis of both knees; septic bursitis; avascular necrosis of femoral head; sigmoid colon cancer; right shoulder rotator cuff tear; fibrous dysplasia of right lower limb; coronary artery occlusive disease
	Other diseases	5	NRRN	Concussion with periorbital contusion; brain & lung abscess; prostate cancer; conjunctivitis; acute HIV infection syndrome
RPR false positive (4)	Pre-op	1	NRRR	Recurrent oral aphthae
	Other diseases	2	RNNN	Hyphema; impacted teeth
	Other diseases	2	RNNN	Normal pregnancy; glaucoma
AST false negative (1)	Follow up	1	RNRR	Primary syphilis [‡]
AST false positive (1)	Other diseases	1	NRNN	Angioedema [§]
Pending (7)	Pre-op	4	NRXX	Prostate cancer; adenomyosis; impacted teeth; intrahepatic duct stone
		1	RNXX	Cervical spondylosis
	Other diseases	2	NRXX	Chronic renal failure; condyloma accuminatum

*, See Table 1; [†], Results of RPR, AST, FTA-ABS IgG, and FTA-ABS IgM in order; [‡], Syphilis patient with genital ulcers; [§], Angioedema patient without any symptoms of syphilis.

Abbreviations: STS, serologic tests for syphilis; N, nonreactive; R, reactive; X, not done; RPR, rapid plasma reagin; AST, Architect Syphilis TP.

과는 달리 미국에서는 현혈자 혈액을 제외한 일반 병원의 선별검사는 비트레포네마, 확진검사는 트레포네마 검사로 하는 것이 일반적이다[14]. 뉴욕의 대형 임상 검사실 네 곳에서 자동화 EIA법이나 면역화학발광법으로 매독선별검사를 시행하여 기존의 비트레포네마법을 선별검사로 사용하던 때에는 발견하지 못했던 RPR 음성, EIA 양성인 검체가 전체의 3% (3,664/116,822) 임을 보고하였다[14]. 이는 대상 수는 본 연구보다 크나 연구자들의 2.1% (27/1,276)와 비슷한 수치이다.

국내 허 등[15]의 보고에 의하면 자동화 Mediace RPR법의 생물학적 위양성률이 기존의 VDRL의 위양성률과 별 차이가 없었고 *T. pallidum* latex agglutination (TPLA)도 라텍스에 의한 위양성률을 배제하기 위해 양성인 검체에 대하여 중화시험을 할 필요성이 있다고 제기하였다. 이는 TPLA가 트레포네마 자동화 검사임에도 불구하고 또 다른 절차가 필요하다는 점을 나타내는 것으로 자동화 매독검사를 선택할 때 중요한 변수로 작용할 수 있겠다.

2001년 유럽 매독관리 지침과 2006 Center for disease control and prevention (CDC) 성병치료지침에 의하면 무증상의 잠복기 매독이나 비트레포네마 검사 음성이지만 두 개의 서로 다른 트레포네마 검사 양성인 사람에게는 치료를 권하고 있다[8, 16]. 따라서 본원의 경우 매독검사의 자동화를 구현할 때 치료 여부에 관계없이 과거와 현재 매독 감염을 나타낼 수 있고 생물학적 위양성률이 낮은 트레포네마 검사를 선택하였으며 TPLA 검사는 라텍스와 같은 시약자체에 의한 위양성률이 존재함을

감안하여 AST 검사를 선택하였다.

고위험군으로 분류되는 매독의심군과 추적환자군에서 RPR법과 AST 양성률이 동일하였다. 추적환자군 8예 중 AST 위음성 1예는 매독 진단 후 치료관찰 중 추적검사로 의뢰된 것이었다. 따라서 실제 임상에서 AST를 추적검사로 의뢰하지 않으므로 이의 임상적 가치는 크지 않을 것으로 생각할 수 있다. 그러나 이는 향후 AST를 매독선별검사로 사용할 경우 위음성의 가능성을 시사하는 점으로 임상적으로 매독이 의심되는 경우에는 반드시 AST 재검과 함께 RPR 정량검사를 추천할 필요가 있다.

저위험도 선별 검사 목적에 해당하는 건강검진군, 수술전환자군, 기타질병군 각각에서 RPR법과 AST법에 의한 양성률은 매독감염 위험성이 높아짐에 따라 일관된 양상으로 증가하였으며 각 군별 RPR법과 AST 간의 불일치율이 비슷하였으므로 매독선별검사를 RPR법에서 AST법으로 전환하는데 대한 위험도는 낮다고 판단되었다. 특히 수술전환자군과 기타질병군에서 RPR법보다 AST법의 양성률이 높았기 때문에 AST법으로 매독선별검사를 시행할 시에는 연 4만 건 검사를 시행하는 병원을 기준으로 한다면 약 840명의 기존에 존재하지 않았던 환자군이 출현할 것으로 예상된다. 따라서, 새로운 방법으로 기존의 검사법을 전환하고자 하는 진단검사의학과 전문의 입장에서는 이러한 환자군에 대한 새로운 검사 처리순서지침(test algorithm)을 수립하여 임상에게 제공할 필요가 있다. 본 연구에서 RPR 음성, AST 양성인 총 27예였고 이 중 21예에서 FTA-ABS를 시행하였 19예는 FTA-ABS IgG 양성, 1예는 FTA-ABS IgG & IgM

양성, 1예는 FTA-ABS 음성이었으므로 총 20예를 RPR 위음성, 1예를 AST 위양성으로 판정하였다. FTA-ABS IgG & IgM 양성을 보인 1예는 이비인후과에서 재발성 구강 아프타 소견으로 진단받았으나 추적관찰이 되지 않았던 환자로 제2기 매독의 가능성이 높다고 추정할 수 있었다. FTA-ABS IgG 양성 19예 중 한 예는 HIV 감염자로서 HIV 감염에서 RPR법이 위음성을 보인다는 보고[8]와 일치한다. 본 연구에서는 RPR 음성 AST 양성 FTA-ABS 양성인 19검체를 대상으로 RPR 정량검사를 시행하여 전지대(prozone) 현상에 의한 RPR법의 위음성 여부를 판별한 것이 아니었고 AST 결과를 임상 의에게 고지하여 보다 철저한 병력 취취 및 진찰이 가능하도록 했던 것이 아니었다. 따라서 본 연구는 의무기록 검토상 매독의 과거력이나 치료여부에 대한 언급이 없었던 RPR 음성, AST 양성, FTA-ABS 양성인 19예에 대하여 과거 감염이나 잠복기 매독 혹은 2기 매독 등의 정확한 임상적 의미를 부여하지 못하는 제한점이 있다. 또한, FTA-ABS 검사가 확진검사의 절대표준(gold standard)으로 알려져 있지만 위양성의 위험이 있으므로 두 개의 트레포네마 검사가 모두 위양성이었을 가능성을 완전히 배제하기도 어렵기 때문에 향후에는 RecomBlot Treponemal IgG/IgM과 같은 Western blot 검사법을 최종 확진검사로 사용하는 것을 고려해 볼만하다[17, 18]. 결국, RPR 음성, AST 양성, FTA-ABS 양성인 19예에 대하여 과거 감염이나 잠복기 매독 혹은 2기 매독 등의 정확한 임상적 의미를 부여하지 못하는 제한점이 있다. 또한, FTA-ABS 검사가 확진검사의 절대표준(gold standard)으로 알려져 있지만 위양성의 위험이 있으므로 두 개의 트레포네마 검사가 모두 위양성이었을 가능성을 완전히 배제하기도 어렵기 때문에 향후에는 RecomBlot Treponemal IgG/IgM과 같은 Western blot 검사법을 최종 확진검사로 사용하는 것을 고려해 볼만하다[17, 18]. 결국, RPR 음성, AST 양성, FTA-ABS 양성인 19예에 대하여 과거 감염이나 잠복기 매독 혹은 2기 매독 등의 정확한 임상적 의미를 부여하지 못하는 제한점이 있다.

FTA-ABS법으로 최종 음성 판정하였던 RPR 음성, AST 양성 1예는 혈관부종 환자로 AST 위양성으로 판정하였다.

검체 부족으로 FTA-ABS법을 시행하지 못했던 RPR 음성, AST 양성 6예 모두 임상적으로 매독의 증상이나 징후가 없었다.

RPR 양성, AST 음성 불일치 6예 중 FTA-ABS 최종 음성으로 판정한 4예는 임상적으로도 매독을 의심할만한 소견을 찾을 수 없어서 모두 RPR 위양성으로 판정되었다. RPR 양성, AST 음성이면서 FTA-ABS IgG와 IgM 모두에서 양성을 보인 1예는 제1기 매독 치료 후 추적관찰 하던 환자였는데 새로운 검체로 검사한 결과 AST 양성으로 나타났다. 이 경우 선별검사 목적이 아니었으므로 실제 검사실에서 AST를 선별검사로 사용할 때 문제는 없겠지만 AST 위음성으로 판단할 수 있었던 예였다.

TPHA와 AST 비교 결과 불일치 2예 모두 임상적으로 매독의 증상이나 징후를 의무기록상에서 찾을 수는 없었지만 FTA-ABS IgG에 양성을 보였기 때문에 현재 사용 중인 TPHA를 다른 트레포네마 검사로 교체를 고려해야 할 것으로 생각된다.

TPHA 역가와 AST S/CO는 모두 *T. pallidum* 특이항체의 농도를 반영하는 것이라 할 수 있고 조직손상의 지표로 볼 수 없으므로 두 수치 간에 높은 상관관계를 보이지만 실제 임상에서 이 수치를 치료의 효과 판정에 쓰기는 어렵다고 추정된다.

민감도 및 특이도가 각각 100% (121/121), 100% (500/500)라는 Yoshioka 등[8]의 보고는 대상 검체가 RPR 음성, TPPA 음성인 검체로 특이도를 검사하였고 두 개 모두 양성인 검체로 민감도를 검사하였기 때문에 실제 임상에서 다양한 환자군에서 의뢰되는 검체를 대상으로 RPR법 및 AST 검사로 동시에 비교한 본 연구가 더 현실적으로 유용하다고 하겠다.

트레포네마 검사를 매독선별검사로 사용할 때 사용되는 test algorithm 중 영국의 Egglestone 등[11]이 제안한 순서는 너무 복잡하고 미국의 몇 검사실에서 사용되는 순서[14]는 정량적 RPR을 고려하지 않아 전지대 현상에 의한 RPR 위음성의 가능

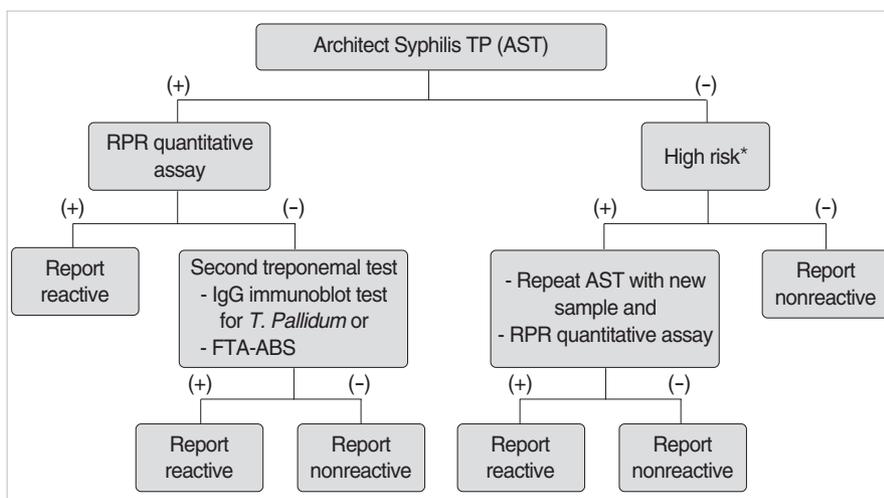


Fig. 2. Syphilis testing algorithm using Architect Syphilis TP for initial screening.
*, The patients who are clinically suspicious of syphilis or other sexually transmitted diseases.

성을 그대로 내포하고 있다. 따라서 연구자들은 본 연구 결과와 문헌고찰을 토대로 본원에서 사용할 test algorithm을 Fig. 2와 같이 수립하였다. 간략히 정리하면 AST 선별검사 양성인 경우는 RPR 정량검사를 시행하여 양성으로 나오면 초기 역가를 함께 제공하여 적절한 치료와 함께 추적 검사의 기본으로 사용할 수 있게 하고 음성이면 *T. pallidum* IgG immunoblot test나 FTA-ABS로 2차 트레포네마 검사를 시행하여 이 검사에서 양성이면 매독혈청검사 양성으로, 음성이면 최종 음성으로 보고한다. 초기 AST 선별검사 음성인 경우 다른 성병을 가지고 있거나 혹은 임상적으로 매독이 의심되는 등의 고위험군이 아닌 경우는 별다른 검사 없이 최종 음성으로 보고한다. 그러나, 고위험군인 경우는 새로운 검체로 AST를 재시행하고 RPR 정량검사를 시행하여 둘 중 한 검사에서 양성으로 나오면 최종 양성으로 판정하고 둘 다 음성인 경우에만 음성으로 보고한다.

결론적으로 AST를 매독선별검사로 사용하는 경우 양성 검체가 증가할 것이므로 새로운 검사처리 지침에 따른 다기관 공동 연구를 통하여 AST 양성, RPR 음성의 임상적인 최종 의미를 연구할 필요가 있다. 또한, 치료 전력이 없는 무증상 잠복기 매독을 포함한 다양한 병기의 매독이 더 많이 검출될 것으로 예상되어 AST를 매독선별검사로 사용하기 이전보다 더 많은 사람들이 매독 치료를 받을 것으로 추정되며, 궁극적으로 매독선별검사로 AST를 도입하는 경우에는 후기 매독의 발병률을 낮출 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

배경 : 일개 병원 진단검사의학과에서 시행하는 매독선별검사로써 자동화 트레포네마 검사인 Architect Syphilis TP (AST) 검사를 운용하기 전에 다양한 환자군에서 AST 검사 결과 양상을 분석하여 매독검사 처리순서를 수립하고자 하였다.

방법 : 2008년 6월부터 8월까지 일개 대학을 방문한 환자 1,357명을 건강검진군, 수술전환자군, 기타질병군, 매독의심환자군 및 추적환자군으로 구분하여 rapid plasma reagin (RPR, N=1,276)법과 *T. pallidum* hemagglutination assay (TPHA, N=81)에 의한 매독검사 결과와 AST 결과를 비교하였고 RPR이나 TPHA와 AST 결과가 불일치한 검체는 fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) 검사를 추가로 시행하였으며 모든 환자들의 의무기록을 검토하였다.

결과 : 수술전환자군과 기타질병군에서 AST가 RPR보다 유의하게 높은 양성률을, 매독의심환자군에서는 동일한 양성률을 보였고 건강검진군과 추적환자군에서는 두 검사법 간의 양성률

에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. AST와의 일치율은 RPR 97.4% (1,243/1,276), TPHA 97.5% (79/81)이었다. 불일치를 보여 FTA-ABS로 확인할 수 있었던 26검체는 RPR 위음성 20예, RPR 위양성 4예, AST 위음성 1예 및 AST 위양성 1예였다.

결론 : 본 연구 결과와 문헌고찰을 토대로 AST를 매독선별검사로 이용한 매독검사 처리순서를 수립하였고 이는 잠복기 매독을 포함한 매독을 예전보다 더 많이 검출할 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구에 도움을 주신 한국에보트지사와 Seoul Clinical Laboratory 관계자 분과 기술적인 분석을 도와준 임운선 선생께 감사 드립니다.

참고문헌

- Philip SS and Jacobs RA. Spirochetal Infections. In: McPhee SJ, Papadakis MA, et al. eds. Current medical diagnosis & treatment 2009. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=18592> (last opened on Nov 2008).
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Disease web statistics system. http://stat.cdc.go.kr/Index_List.aspx (updated on Oct 2008).
- Jang HC, Cho JH, Park WB, Lee KD, Lee CS, Kim HB, et al. Outbreak of primary and secondary syphilis among HIV sero-positive patients in Korea. *Infection and Chemotherapy* 2004;36:366-72. (장희창, 조재현, 박완범, 이기덕, 이창섭, 김홍빈 등. 인간 면역부전 바이러스(HIV) 감염자 사이에서의 1기 및 2기 매독의 유행. *감염과 화학요법* 2004;36:366-72.)
- Lee SH, Suh DH, Cho KH, Eun HC. Two cases of unusual manifestations of secondary syphilis accompanied by human immunodeficiency virus infection. *Korean J Dermatol* 2003;41:354-9. (이승호, 서대현, 조광현, 은희철. Human immunodeficiency virus 감염에 동반된 비전형적인 피부소견을 보인 2기 매독 2예. *대한피부과학회지* 2003; 41:354-9.)
- Kang SK, Kim ES, Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. Two cases of secondary syphilis accompanied by acquired immunodeficiency syndrome. *Korean J Dermatol* 2002;40:428-32. (강숙경, 김은성, 이미우, 최지호, 성경제, 문기찬 등. 후천성 면역결핍증에 동반된 2기 매독 2예. *대한피부과학회지* 2002;40:428-32.)
- Song EY, Yang JS, Chae SL, Kim S, Choi YS, Cha YJ. Current status

- of external quality assessment of syphilis test in Korea. Korean J Lab Med 2008;28:207-13. (송은영, 양주석, 채석래, 김세림, 최영숙, 차영주. 국내 매독검사의 외부신빙도조사 현황. 대한진단검사의학회지 2008;28:207-13.)
7. Pope V, Ari MD, Schriefer ME, Levett PN. Immunologic methods for diagnosis of spirochetal disease. In: Detrick B, Hamilton RG, et al. eds. Manual of molecular and clinical laboratory immunology. 7th ed. Washington DC: ASM Press, 2006:477-92.
 8. Goh BT and van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. Int J STD AIDS 2001;12(S):S14-26.
 9. Kim YH, Kim HR, Park C, Seo MY, Park J. Comparative sensitivity of Architect syphilis TP with other antibody tests. J Lab Med Qual Assur 2008;30:217-21. (김영휴, 김형락, 박철, 서민영, 박준석. Architect Syphilis TP를 이용한 매독감염항체 검사 민감도의 비교평가. 임상검사와 정도관리 2008;30:217-21.)
 10. Yoshioka N, Deguchi M, Kagita M, Kita M, Watanabe M, Asari S, et al. Evaluation of a chemiluminescent microparticle immunoassay for determination of *Treponema pallidum* antibodies. Clin Lab 2007;53:597-603.
 11. Egglestone SI and Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS syphilis serology working group. Commun Dis Public Health 2000; 3:158-62.
 12. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. Sex Transm Infect 2000;76:403-5.
 13. U.S. Food and Drug Administration. Cleared tests for *Treponema pallidum* (Syphilis). <http://www.fda.gov/CBER/tissue/prod.htm#syp> (Updated on Aug 2008).
 14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York city, 2005-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:872-5.
 15. Huh HJ, Lee KK, Kim ES, Chae SL. Analysis of positive results in Mediatec rapid plasma reagin and *Treponema pallidum* latex agglutination as the automated syphilis test. Korean J Lab Med 2007;27: 324-9. (허희진, 이교관, 김의석, 채석래. 자동화 매독검사인 Mediatec Rapid Plasma Reagin과 *Treponema pallidum* Latex Agglutination 양성 결과 분석. 대한진단검사의학회지 2007;27:324-9.)
 16. Centers for disease control and prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-94.
 17. Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, Hulstaert F, Pottel H, Zrein M. Evaluation of INNO-LIA syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. J Clin Microbiol 2002;40:973-8.
 18. Backhouse JL and Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot: comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;39:9-14.