대한진단검사의학회지 제28권 제4호 2008
Korean J Lab Med 2008;28:312-8
DOI 10.3343/kjlm.2008.28.4.312

생화학 자동분석기용 Mediace RPR 검사의 성능 및 위양성 평가

노재광[1] · 고학현[2] · 윤여민[1] · 최영숙[1] · 이상곤[3] · 신 수[4] · 한규섭[4] · 송은영[1]

건국대학교 의과대학 진단검사의학교실[1], 건국대학교병원 진단검사의학과[2], 녹십자의료재단[3], 서울대학교 의과대학 검사의학교실[4]

Evaluation of Performance and False Positivity of Mediace RPR Test that Uses a Chemistry Autoanalyzer

Jaekwang Noh, M.D.[1], Hak Hyun Ko, M.T.[2], Yeomin Yun, M.D.[1], Young Sook Choi, M.D.[1], Sang Gon Lee, M.D.[3], Sue Shin, M.D.[4], Kyou Sup Han, M.D.[4], and Eun Young Song, M.D.[1]

Department of Laboratory Medicine[1], Konkuk University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine[2], Konkuk University Hospital, Seoul; Greencross Reference Laboratory[3], Yongin; Department of Laboratory Medicine[4], Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : We evaluated the performance and false positive rate of Mediace RPR test (Sekisui, Japan), a newly introduced nontreponemal test using a chemistry autoanalyzer.

Methods : The sensitivity of Mediace RPR test was analyzed using sera from 50 patients with syphilis in different stages (8 primary, 7 secondary, and 35 latent), 14 sera positive with fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) IgM, and 74 sera positive with conventional rapid plasma regain (RPR) card test (Asan, Korea) and also positive with *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA) test or FTA-ABS IgG test. The specificity was analyzed on 108 healthy blood donors. We also performed RPR card test on 302 sera that had been tested positive with Mediace RPR test and also performed TPHA or FTA-ABS IgG test to analyze the false positive rate of Mediace RPR test. A cut-off value of 0.5 R.U. (RPR unit) was used for Mediace RPR test.

Results : Mediace RPR test on syphilitic sera of different stages (primary, secondary, and latent stages) and FTA-ABS IgM positive sera showed a sensitivity of 100%, 100%, 82.9% and 100%, respectively. Among the 74 sera positive with conventional RPR card test and TPHA or FTA-ABS IgG test, 55 were positive with Mediace test. The specificity of Mediace RPR test on blood donors was 97.2%. Among the 302 sera positive with Mediace RPR test, 137 sera (45.4%) were negative by RPR card and TPHA/FTA-ABS IgG tests.

Conclusions : Although the sensitivities of Mediace RPR were good for primary and secondary syphilis, due to its high negative rate of Mediace RPR over the conventional RPR positive samples, further studies are necessary whether it can replace conventional nontreponemal test for screening purpose. Moreover, in view of the high false positive rate, positive results by Mediace RPR test should be confirmed with treponemal tests. *(Korean J Lab Med 2008;28:312-8)*

Key Words : *Mediace RPR, Sensitivity, Specificity, Cutoff, False positive, Syphilis, Non-treponemal test*

접 수 : 2007년 11월 28일 **접수번호 :** KJLM2091
수정본접수 : 2008년 2월 22일
게재승인일 : 2008년 2월 22일
교 신 저 자 : 송 은 영
우 143-914 서울시 광진구 화양동 1
건국대학교병원 진단검사의학과
전화 : 02-2030-5583, Fax : 02-2030-5587
E-mail : eysongmd@hanmail.net

서 론

매독의 진단에 이용되는 Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) 슬라이드 검사와 rapid plasma reagin (RPR)

카드 검사는 가장 널리 이용되는 비트레포네마 검사(non-treponemal test)이다. 비트레포네마 검사는 매독의 진단 시 1기 매독이나 잠복 매독에서의 민감도는 트레포네마 검사에 비하여 다소 낮고, 생물학적 위양성률이 높은 단점이 있으나 반면 치료에 대한 반응을 추적하는데 도움이 되는 장점이 있고 비용이 저렴하여 선별검사로 널리 쓰이고 있다[1]. 그러나 두 방법 모두 수작업을 이용하므로 인력이 많이 들고, 판독이 검사자의 주관에 따라 달라질 수 있으며 전산화가 어려운 단점이 있다. 최근 이러한 단점을 극복하고자 라텍스 응집법을 이용하고 범용 생화학 자동분석기에서 검사를 시행할 수 있는 Mediace RPR (Sekisui, Tokyo, Japan) 검사가 일본에서 개발되었고 국내에 소개되었으나[2-5], 위양성의 빈도가 높음이 보고된 바 있어[6], 저자들은 Mediace RPR의 성능 및 위양성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

녹십자검사센터에서 트레포네마형광항체흡착검사(fluorescent treponemal antibody absorption test, FTA-ABS) IgM (Scimedx, Denville, NJ, USA) 양성 14검체와 그리고 건국대학교병원에서 임상소견과 병력, VDRL 또는 기존 RPR 카드 검사(Asan, Seoul, Korea), 매독감작입자응집법(*Treponema pallidum* hemagglutination, TPHA) (Asan), FTA-ABS IgM 또는 IgG 검사(Zeus, Raritan, NJ, USA) 결과 등을 통해 매독으로 진단받은 환자 50명(1기 매독 8명, 2기 매독 7명, 잠복 매독 35명)의 혈청 검체를 이용하였다. 1기 매독은 성기부위에 하나 이상의 궤양(경성하감, chancre)이 관찰되는 경우, 2기 매독은 매독에 특징적인 피부점막병변이나 임파선증을 보이는 경우, 잠복 매독은 임상증상은 없으면서 비트레포네마 검사(VDRL 또는 기존 RPR 카드) 및 트레포네마 검사(TPHA 또는 FTA-ABS IgG)에 양성인 환자로 정의하였다[7, 8]. 잠복 매독 환자 중 15명은 과거에 페니실린 근육주사로 치료한 과거력이 있었으며, 20명은 치료병력이 없었다. 총 64검체를 대상으로 Mediace RPR 검사를 시행하여 민감도를 판정하였다. 특이도 평가는 2007년 1월부터 5월 사이에 서울대학교병원 헌혈실을 방문하여 RPR 카드 검사를 비롯한 헌혈자 검사 및 문진을 통해 헌혈적격자로 판정된 108명의 헌혈자 검체를 대상으로 분석하였다. 제조사에서 권장한 경계치인 1.0 R.U. (RPR unit)를 기준으로 하는 경우와, 임의로 낮춘 경계치인 0.5 R.U.를 기준으로 하는 경우 각각에 대하여 민감도와 특이도를 분석하였다. 또한, 민감도 평가에 사용된 64검체를 모두 진양성으로, 특이도 평가에 사용된 108검체를 모두 진음성으로 가정하고 receiver operating curve (ROC) 곡선 분석을 시행하였다.

Mediace RPR 검사의 위양성을 평가하기 위해 건국대학교병원에서 2005년 12월부터 2006년 10월까지 Mediace RPR 검사에서 0.5 R.U. 이상을 보인 302검체를 대상으로 냉장 보관된 혈청을 이용하여 24시간 이내에 기존의 RPR 카드 검사를 시행하였고 이 중 두 검사에서 불일치를 보인 142검체 모두와, 일치를 보인 160검체 중 101검체에 대하여 TPHA 또는 FTA-ABS IgG를 추가로 시행하여 이를 분석하였다.

또한, 녹십자검사센터에서 수집된 RPR 카드 및 TPHA 또는 FTA-ABS IgG (Scimedx) 양성 소견을 보인 74검체를 대상으로 Mediace RPR 검사를 시행하였다.

2. Mediace RPR 검사

Mediace RPR 검사는 카디오리핀(cardiolipin)과 레시틴(lecithin)이 주 성분인 지질항원이 부착된 라텍스입자를 이용하여 항원 항체 반응을 비탁법으로 감지하는 원리를 사용한다. 0, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 R.U.를 갖는 5개의 표준물질을 이용하여 표준곡선을 그리며, 각 반응에는 음성 및 양성 대조물질이 포함된다. 검사는 Toshiba 200-FR Neo (Toshiba, Tokyo, Japan) 장비를 이용하여 제조사의 지침에 따라 시행하였으며 3.0 R.U. 이상을 보이는 검체는 전역반응(prozone phenomenon)을 배제하기 위한 제조사의 권장에 따라 연속 희석하여 검사 후 측정된 R.U. 값에 희석배수를 곱하여 계산하여 보고하였다.

3. 정밀도

NCCLS EP10-A[9]의 지침을 참조하여 고농도(8.0 R.U.)와 저농도(1.0 R.U.)의 두 가지 농도의 표준물질과 두 농도의 물질을 동량씩 혼합하여 만든 중간농도(4.5 R.U.)의 물질을 이용하여 5일간 1일 1회, 1회에 2번씩 반복 측정하여 검사차례 내 변이계수(within-run coefficient of variation, CV)와 총 변이계수(total CV)를 구하였다.

4. 직선성

NCCLS EP6-A[10]의 지침에 따라 8.0 R.U.의 표준물질을 정상 혈청으로 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4의 비율로 5단계 희석하

여 무작위 순서로 3회씩 반복 측정하여 직선성을 평가하였다.

결 과

1. 민감도 및 특이도

FTA-ABS IgM 검사가 양성이었던 14검체 모두에서 Mediace RPR 검사는 1.0 R.U. 이상의 값을 보여 100%의 민감도를 보였고, 매독환자의 병기별로는 경계치 1.0 R.U. 기준으로 1기 매독 100.0% (8/8), 2기 매독 100.0% (7/7), 잠복 매독 71.4% (25/35)의 민감도를 보였고, 경계치 0.5 R.U. 기준으로 100.0% (8/8), 100.0% (7/7), 82.9% (29/35)의 민감도를 보였다. 헌혈자를 대상으로 평가한 특이도는 경계치 1.0 R.U.에서 100.0%, 경계치 0.5 R.U.에서 97.2% (105/108)였다(Table 1)

2. ROC 곡선 분석

FTA-ABS IgM 양성인 14검체와 매독환자 50검체를 포함한 총 64검체를 진양성으로 간주하고 특이도 평가를 시행한 총 108명의 헌혈자 검체를 진음성으로 간주하여 ROC 곡선 분석을 시행한 결과 경계치 >0.5 R.U. 기준에서 민감도 90.6%, 특이도 98.1%로 가장 우수한 성능을 보였다(Fig. 1).

3. Mediace RPR 검사의 위양성 평가

건국대학교병원에서 2005년 12월부터 2006년 10월까지 Mediace RPR 검사가 의뢰된 총 24,125예의 연속검체 중 0.5 R.U. 이상을 보인 검체는 총 302검체(1.3%)였으며, 이를 대상으로 RPR 카드로 재검을 실시한 결과 142검체(47.0%)는 RPR 카드 검사에서는 음성으로 불일치하였다. 이들 142검체에 대해 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사를 시행한 결과 137검체에서 음성을 보여 Mediace RPR 검사의 위양성이 의심되었고, 이는 전체 Mediace RPR 검사 양성례의 45.4% (137/302)에 해당되었다(Table 2). 불일치한 142검체 중 5검체는 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사에서 양성을 보였다. 이 중 한 검체는 에이즈 환자의 검체로 RPR 카드 검사나 Mediace RPR 검사에서 비전형적인 반응을 일으킨 것으로 의심되었고, 나머지 4검체 중 하나는 용혈된 검체로 Mediace RPR 값이 2.2였고, 다른 3검체는 Mediace RPR의 R.U. 값이 각각 1.0, 0.8. 0.5 R.U.로 높지 않았다. Mediace RPR에서 양성을 보인 302검체 중 160검체(53.0%)는 RPR 카드 검사도 양성으로 Mediace RPR 결과와 일치하였고, 이 중 94검체는 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사에서도 양성을 보여 Mediace RPR 및 RPR 카드 검사의 진양성을 확인

Table 1. Sensitivity and specificity of Mediace RPR test with different cutoff values (1.0 R.U. vs 0.5 R.U.)

Specimen category (N of samples)	% Sensitivity cutoff 1.0/0.5	% Specificity cutoff 1.0/0.5
FTA-ABS IgM (+) sera (14)	100.0/100.0	
Primary syphilis (8)	100.0/100.0	
Secondary syphilis (7)	100.0/100.0	
Latent syphilis		
with history of tx. (15)	80.0/93.3	
without history of tx. (20)	65.0/75.0	
Blood donors (108)		100.0/97.2

Abbreviations: FTA-ABS, fluorescence treponema antibody-absorption; tx., treatment.

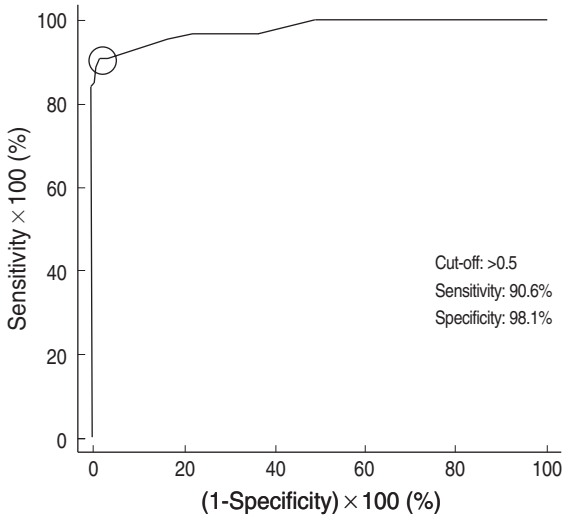

Fig. 1. ROC curve analysis of Mediace RPR test.

Table 2. Analysis of false positive results of Mediace RPR test

Mediace RPR	RPR card	TPHA/FTA-ABS IgG	N of samples (%)	Possible interpretation
R	NR	R	5 (1.7)	Mediace FP or RPR card FN
R	NR	NR	137 (45.4)	Mediace FP/ RPR card TN
R	R	R	94 (31.1)	Mediace TP/ RPR card TP
R	R	NR	7 (2.3)	Mediace FP/ RPR card FP
R	R	ND	59 (19.5)	ND

Abbreviations: R, reactive; NR, non-reactive; ND, not determined; Mediace, Mediace RPR; FP, false positive; TP, true positive; FN, false negative; TN, true negative.

하였고, 7검체는 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사에서 음성을 보여 Mediace RPR 및 RPR 카드 검사 모두에서 위양성을 보인 것으로 생각되었으며, 59검체는 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사를 추가로 시행하지 못하여 판정이 불가능하였다(Table 2).

302예의 Mediace RPR 양성 검체 중 추가검사가 가능하였던 243예의 R.U. 값의 분포를 살펴보면 'Mediace RPR 진양성/RPR card 진양성' 인 94예의 R.U. 값의 분포는 0.5≤R.U.<1.0의 범위에서 16예(17.0%)를 보였고 1.0≤R.U.<2.0의 범위가 14예(14.9%), 그리고 R.U.≥2.0의 범위가 64예(68.1%)로 비율이 가장 높았다(Table 3). 'Mediace RPR 위양성/RPR card 진음성' 인 137예의 R.U. 값의 분포를 살펴보면 0.5≤R.U.<1.0의 범위가 68예(49.6%), 1.0≤R.U.<2.0의 범위가 42예(30.7%)였고, R.U.≥2.0의 범위도 27예(19.7%)를 보였다(Table 3).

Table 3. Distribution of R.U. values of Mediace RPR-positive samples with possible interpretation (N=243)

Possible interpretation (N of samples)	0.5≤R.U.<1.0 N (%)	1.0≤R.U.<2.0 N (%)	R.U.≥2.0 N (%)
Mediace FP or RPR card FN (5)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
Mediace FP/ RPR card TN (137)	68 (49.6)	42 (30.7)	27 (19.7)
Mediace TP/ RPR card TP (94)	16 (17.0)	14 (14.9)	64 (68.1)
Mediace FP/ RPR card FP (7)	1 (14.3)	4 (57.1)	2 (28.6)

Abbreviations: R.U., RPR unit; Mediace, Mediace RPR; FP, false positive; TP, true positive; FN, false negative; TN, true negative.

Table 4. Distribution of titers of RPR card test on Mediace RPR test negative and RPR card/TPHA or FTA-ABS IgG positive samples

Titer of RPR card	Cutoff 0.5 (N=19)	Cutoff 1.0 (N=32)
WR	6	8
1:1	4	6
1:2	6	13
1:4	3	5

Abbereviation: WR, weakly reactive at 1:1.

Table 5. Precision of Mediace RPR test

	Low (1.0 R.U.)	Medium (4.5 R.U.)	High (8.0 R.U.)
Within-run CV (%)	8.3	3.3	1.6
Total CV (%)	12.8	3.5	1.7

Abbreviations: R.U., RPR unit; CV, coefficient of variant.

4. 기존 RPR 카드 양성례에서의 일치율

RPR 카드 및 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 양성 소견을 보인 74검체를 대상으로 Mediace RPR 검사를 시행한 결과 경계치 0.5 R.U. 기준에서 19검체를 Mediace RPR에서는 음성으로 판정하였고, 경계치 1.0 R.U. 기준으로는 32검체를 Mediace RPR에서는 음성으로 판정하였다. 음성으로 판정한 검체의 RPR 카드 검사의 역가는 약양성(weakly reactive)부터 1:4까지의 분포를 보였다(Table 4).

5. 정밀도

Mediace RPR의 정밀도 검사에서 검사 내 변이계수는 1.0 R.U.에서 8.3%, 4.5 R.U.에서 3.3%, 8.0 R.U.에서 1.6%였고 총 변이계수는 1.0 R.U.에서 12.8%, 4.5 R.U.에서 3.5%, 8.0 R.U.에서 1.7%였다(Table 5).

6. 직선성

단계적으로 희석한 5가지 농도 물질을 무작위 순서로 3회씩 측정한 결과 0.0-8.0 R.U.까지 직선성이 확인되었으며 결정계수(R^2)는 0.992였다(Fig. 2).

7. 치료 전후의 Mediace RPR 및 RPR 카드 검사의 역가 변화

1기 매독 환자 8명은 모두 치료를 받았으나, 치료 후 추적검사가 가능하였던 환자는 3명이었고, 모두 치료 후 Mediace RPR이 음성으로 전환되었다. 2기 매독 환자 7명도 모두 치료하였으나 5명이 추적검사를 시행하였고 이 중 3명은 Mediace

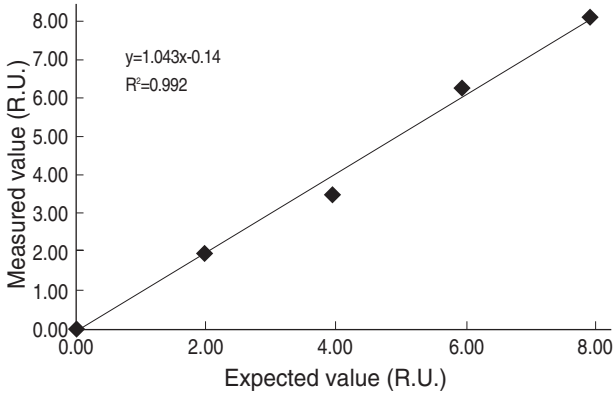

Fig. 2. Linearity of Mediace RPR test

Table 6. Changes of Mediace RPR test (R.U.) and the titer of RPR card after treatment

Stage of syphilis	No. case monitored	Pre-tx.		Post-tx. (3-6 months)		Post-tx. (9-12 months)	
		Mediace RPR*	RPR card	Mediace RPR*	RPR card	Mediace RPR*	RPR card
Primary	1	3.9	1:32	0.4	NT		
	2	3.9	1:32	<0.1	NT		
	3	2.4	NT	0.8	1:2		
Secondary	1	2.1	>1:32	5.5	1:8		
	2	2.6	>1:32	2.8	1:2		
	3	2.8	1:32	0.9	1:1		
	4	3.6	1:32	<0.1	NT		
	5	4.6	1:8	NT	NT	0.2	NT
Latent							
treated	1	3.8	1:32	4.2	1:8	2.6	1:8
untreated	1	4.0	1:32	1.8	1:1		
	2	4.9	1:16	0.4	NT		
	3	5.2	1:8	4.5	1:4		
	4	4.4	NT	4.2	1:4	4.7	1:2
	5	2.3	1:32	7.0	1:16	4.0	1:2
	6	0.6	NT	0.7	WR		

*Samples with >3.0 R.U. were tested with serial dilutions and calculated from them.
Abbreviations: No., number; tx., treatment; RPR, rapid plasma reagin; NT, not tested; WR, weakly reactive at 1:1.

가 음전되었고, 2명은 R.U. 값은 오히려 증가하였으나, RPR 카드 검사의 역가는 감소를 보여 치료 전 Mediace RPR 검사에서 전역반응을 보인 것이 의심되었다. 잠복 매독 중 이전 치료력이 있었던 15명 중 2명이 치료를 받았다. 1명은 RPR 카드 역가가 1:32로 높아 3회의 페니실린주사로 치료하여 1:8로 역가가 낮아졌으나, 임상에서 역가가 다소 높다고 판단하여 2차로 치료를 시행하였고, RPR 카드 역가는 계속 1:8로 변동이 없었다. 또 한 명의 환자는 산모였으나 추적검사를 시행하지 못하였다. 잠복 매독 환자 중 이전 치료력이 없었던 20명의 환자 중 14명이 치료를 받았으며 이 중 추적검사가 가능한 6명 중 2명의 환자에서는 치료 후에도 Mediace RPR 값이 4.0 R.U. 이상이고 기존 RPR 카드 검사의 역가 감소도 크지 않았다(Table 6).

고 찰

매독환자의 선별검사로 널리 사용 중인 비트레포네마 검사는 대부분의 병원에서 많은 건수의 검사를 시행하여야 함에도 불구하고 기존의 VDRL 슬라이드 검사 또는 RPR 카드 검사는 수작업으로 이루어져 판독이 주관적이고, 자동화가 어려워 인력이 많이 소모되는 문제점이 있었다. Mediace RPR 검사는 생화학 자동분석기를 이용한 라텍스응집 원리를 이용함으로써 별도의 고가 장비를 필요로 하지 않으면서 검사의 자동화가 가능한 큰 장점이 있어 최근 국내에서도 많은 병원들이 기존의 검사를 대체하거나 보완하여 시행하고 있다. 그러나 민감도와 특이도에 대한 평가가 국내에서 충분히 이루어지지 않았고, 최근 라텍스에 대한 비특이적인 응집으로 인한 위양성례가 총 양성례 중 40% 정도를 차지함이 보고된 바 있었다[6].

본 연구에서 시행한 민감도 평가에서, FTA-ABS IgM 양성 14검체와 1기 및 2기 매독 15검체를 분석한 결과 모두 100.0%의 민감도를 보였다. 기존의 RPR 카드 검사는 1기 매독에서 민감도가 86 (77-100)%로 알려져 있다[1]. 그러나, 본 연구에 포함된 1기 매독 환자는 RPR 카드검사에서도 모두 양성이었으므로, 1기 매독 중 기존의 RPR 카드 검사에서 검출하지 못하는 초기 1기 매독 환자가 포함되지 않았던 것으로 판단된다. 따라서, 본 연구에서 1기 매독에서 Mediace RPR의 민감도가 100%였지만, 기존의 RPR 카드 검사보다 민감도가 우수하다고 단정짓기는 어렵다.

잠복 매독은 처음 감염으로부터 1년이 경과하지 않은 조기 잠복 매독(early latent syphilis)과 1년 이상 경과한 후기 잠복 매독(late latent syphilis)으로 분류하며[7], 후기 잠복 매독의 경우, 산모에서의 수직감염은 가능하나, 성적 접촉에 의한 감염력은 낮고, 다만 매독의 말기 합병증을 예방하기 위해 치료를 시행하는 것으로 되어 있다[11]. 통상적으로는 과거에 치료받은 병력이 있고 비트레포네마 검사가 낮은 역가를 지속적으로 보이는 경우에는 재치료를 시행하지 않으나[11], 실제로는 임상의사마다 치료방침이 달라 본원에서도 비트레포네마 검사가 낮은 역가를 보이는 경우에도 환자가 원하거나 추적관찰이 어려운 경우에는 치료를 시행하기도 하였고, 산모의 경우에는 태아로

의 전파를 예방하기 위해 비트레포네마 검사의 역가 상승을 확인하기 전에 치료를 시작하기도 한다[11].

본 연구에서는 잠복 매독 환자 중 과거에 앓고 회복되어 임상적으로 치료할 필요가 없는 환자들을 배제하지 못한 한계가 있어, 정확한 비교는 어려우나, 기존의 RPR 카드 검사가 98 (95-100)% 정도의 민감도를 보고하고 있는 것[1]과 비교하면 Mediace RPR의 민감도가 다소 낮은 편으로 생각되었다. 또한, 검사 센터에서 수집된 RPR 카드와 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 양성인 74검체를 이용하여 평가한 결과에서도 0.5 R.U. 기준으로 19명을 Mediace RPR에서 음성으로 판정하여 불일치 소견을 보였다. 이들 검체는 RPR 카드 역가가 모두 1:4 이하로 낮은 편이었으나, 검사 센터에서 수집된 검체인 관계로 의무기록의 확인이 불가능하여 임상적 의의를 정확히 판단할 수 없었다. 따라서, 본 연구 결과에 근거해서는 헌혈자나 산모에서 Mediace RPR 검사로 기존의 비트레포네마 검사를 선별검사 목적으로 당장 대체하기는 어려울 것으로 생각된다. 한편, 기존의 비트레포네마 검사는 1기 및 잠복 매독에서의 민감도가 낮은 문제점이 있어 이미 국내 적십자사 혈액원에는 선별검사로 트레포네마 검사를 사용하고 있으며, 유럽에서도 선별검사로 트레포네마 검사(효소면역검사법이나 매독입자응집법)를 시행하거나 TPHA와 비트레포네마 검사를 동시에 시행할 것을 권장하고 있고, 비트레포네마 검사는 매독의 활동성과 치료 효과를 판정하는 목적으로 주로 이용되고 있다[12, 13]. 따라서 Mediace RPR도 이와 동일한 용도로 향후 이용되는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

Mediace RPR의 R.U. 값과 RPR 카드 검사의 역가와의 상관성에 대해서는 아직까지 평가된 자료가 충분하지 않다. 일본에서는 Mediace RPR이 1기 및 2기 매독에서 치료 후 효과 판정에 유용하였다고 보고된 바 있고[5], 본 연구에서도 환자 수는 많지 않으나 1기 및 2기 매독에서 치료 후 Mediace RPR 값의 감소가 관찰되었다. 다만, 2기 매독에서 제조사에서 권장한 3.0 R.U. 이하인 경우에도 전역반응이 나타나는 사례가 관찰되어, Mediace RPR 양성인 경우, 기존의 RPR 카드로 재검을 시행하여 고역가로 나타나는 경우에는 Mediace RPR 검사가 3.0 이하이더라도 희석하여 검사하여야 할 것으로 생각되었다. 본 연구에서 잠복 매독 환자의 일부에서는 치료 후에도 Mediace RPR의 R.U. 값이 계속 높게 유지되고 기존 RPR 카드 역가 감소도 늦는 양상을 보였는데, 이는 잠복 매독 환자에서는 치료 후에도 비트레포네마 검사의 역가 감소가 늦거나 지속적으로 양성반응(serofast reaction)[14]을 보이기 때문으로 판단되었다. 향후 Mediace RPR을 매독의 활동성과 치료 반응 평가의 목적으로 이용하기 위해서는 Mediace RPR의 R.U. 값과 RPR 카드 검사의 역가와의 상관성에 대한 분석 및 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 치료 전후의 변화에 대한 평가를 실시하여야 할 것으로 생각된다.

특이도의 경우, 기존 RPR 카드 검사가 98%의 특이도를 보이는 것으로 알려진 바 있고[12], 본 연구에서 Mediace RPR의 경우 97.2%의 특이도를 보였으나, 이는 정상헌혈자를 대상으로 평가한 것이고, 생물학적 위양성반응을 흔히 일으키는 것으로 알려진 검체를 포함하게 되면 특이도가 이보다 낮아질 것으로 생각되었다. 또한, Mediace RPR에서 양성을 보인 302예의 연속검체 중 137예(45.4%)가 위양성으로 의심되어 상당히 높은 비중을 차지하고 있었고 이 중 2.0 R.U. 이상의 높은 R.U. 값을 보인 검체가 19.7%였으므로 R.U. 값의 범위로 위양성 여부를 예측할 수는 없을 것으로 판단되었다. 따라서, Mediace RPR 양성례에 대해서는 모두 트레포네마 검사로 확인하여야 할 것이다.

Mediace RPR의 정밀도에 대한 평가에서는 경계치 부근의 농도인 1.0 R.U.에서 총 변이계수가 12.8%로 다소 높게 나왔으며 양성 판정에 대한 결과의 신뢰도에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되었고 추후 개선이 필요할 것으로 생각되었다.

요약하면, Mediace RPR 검사는 1기, 2기 매독 및 FTA-ABS IgM 양성 검체 등 활동성 매독에서는 양호한 민감도를 보였다. 그러나, 기존 RPR 카드 검사 양성 검체 중에서는 음성의 비율이 높으며, 양성례 중에서는 위양성의 비율이 높아 선별검사 목적으로 기존 RPR 카드 검사를 대체하기 위해서는 추가연구가 필요하고, 양성례는 반드시 트레포네마 검사의 확인이 필요할 것으로 생각된다. 또한 보고 단위인 R.U. 값과 기존의 비트레포네마 검사의 역가와의 상관성이 명확히 밝혀지지 않았으므로 추적검사로 사용하기 위해서는 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 : 최근 국내에 생화학 자동분석기를 이용하는 비트레포네마 검사로 Mediace RPR 검사(Sekisui, Japan)가 도입되어 이의 성능 및 위양성을 평가하고자 하였다.

방법 : 민감도 평가는 건국대학교병원에서 매독으로 진단받은 환자 50명(1기 매독 8명, 2기 매독 7명, 잠복 매독 35명)의 혈청 검체를 이용하였고, 녹십자검사센터에서 수집한 FTA-ABS IgM 양성 14검체, 그리고 기존의 RPR (rapid plasma reagin) 카드 검사(Asan, Korea) 양성이면서 매독감작입자응집법 (*Treponema pallidum* hemagglutination, TPHA) 또는 FTA-ABS IgG 양성을 보인 74검체를 대상으로 Mediace RPR

검사를 시행하였다. 특이도는 헌혈적격 판정을 받은 108명의 헌혈자 검체를 대상으로 하였다. 또한, 건국대학교병원에서 Mediace RPR 양성으로 판정된 302검체를 대상으로 기존 RPR 카드 검사를 시행하였고, TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사를 추가로 시행하여 Mediace RPR 검사의 위양성률을 조사하였다. Mediace RPR의 경계치은 0.5 R.U. (RPR unit)를 사용하였다.

결과 : 매독 병기에 따라 1기, 2기, 잠복 매독 및 FTA-ABS IgM 양성 검체에서 각각 100%, 100%, 82.9%, 100%의 민감도를 보였고, 기존 RPR 카드 및 TPHA/FTA-ABS IgG 양성 74검체 중 55검체를 검출하였다. 헌혈자에서 특이도는 97.2%였다. 302예의 Mediace RPR 양성례 중 142예(47.0%)는 RPR 카드 검사가 음성으로 불일치하였고 이 중 137예(45.4%, 137/302)는 TPHA 또는 FTA-ABS IgG 검사에서도 음성을 보여 Mediace RPR 검사의 위양성으로 생각되었다.

결론 : Mediace RPR 검사는 1기 및 2기 매독에서의 민감도는 양호한 편이나, 기존의 RPR 카드 검사 양성 검체 중 음성의 비율이 높기 때문에 기존의 비트레포네마 검사의 선별검사로서의 역할을 대체하기 위해서는 추가연구가 필요하며, 양성례에서는 위양성의 비율이 높으므로 반드시 트레포네마 검사로 확인하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Smith MB, Hayden RT, Persing DH, Woods GL. Spirochete infections. In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1131-43.
2. Kinjyo T, Nago T, Kiyama KS, Ohshiro M, Nagamine T, Yamane N. Laboratory-based evaluation of latex-agglutination turbidemetric assay by Mediace RPR on P Module of Hitachi autoanalyzer 7600 to quantitatively determine serum RPR antibody. Jap J Clin Lab Assoc 2005;30:257-62.
3. Kawai K and Osato K. The possibility of assessing the stage of infection by using Sekisui's automated TPLA and RPR. J Clin Lab Instrum Reag 2003;26:301-4.
4. Kume T. The clinical utility of quantitation for anti-lipoidal antibody in serum using a latex agglutination immunoassay on an automatic analyzer. Jap J Clin Lab Assoc 2003;28:254-5.
5. Osato K, Nagao T, Inuzumi K, Araki H, Kawai K. Clinical evaluation of latex agglutination test kits for detecting anti-syphilitic lipoidal antibodies and anti-treponemal antibodies. Jap J Sex Transm Dis 2002;13:124-30.
6. Huh HJ, Lee KK, Kim ES, Chae SL. Analysis of Positive Results in Mediace 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 매독 검사인 Medicae Rapid Pasma Reagin과 Treponema pallidum Latex Agglutination 양성 결과 분석. 대한진단검사의학회지 2007;27:324-9.)
7. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep. 1997;46(RR-10):1-55.
8. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. Microbes Infect 1999;1:1035-49.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory methods; Approved guideline EP10-A. Wayne, PA: NCCLS, 1998.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; a statistical approach. Approved guideline EP6-A. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
11. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-11):1-94.
12. Screening Guidelines Steering Group. Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines, Aug 2006. London, Screening Guidelines Steering Committee, 2006.
13. The Syphilis Guideline Revision Group. European Guideline on the Management of Syphilis 2007. International Union Against Sexually Transmitted Infections, 2007 (http://www.iusti.org/regions/europe/euroguidelines.htm, updated in Feb 2008).
14. Larsen, SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1-21.