

# 감염성 질염의 진단과 관련된 타 검사결과가 Papanicolaou 도말검사 및 그람염색 판독에 미치는 영향

## Interpretation of Papanicolaou Smear Test and Gram Stain Results for the Diagnosis of Infectious Vaginitis is Affected by Knowledge of Additional Related Test Results

김보현 · 이준형 · 권오주 · 유 내 · 이미경

Bo Hyun Kim, M.D., Jun Hyung Lee, M.D., Oh Joo Kweon, M.D., Nae Yu, M.D., Mi-Kyung Lee, M.D.

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Infectious vaginitis is a common gynecologic disease that is primarily caused by three pathogens (*Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species). The aim of this study was to confirm the effects of other infectious vaginitis-related test results on the interpretation of Gram stain and Papanicolaou (Pap) smear test results for disease diagnosis.

**Methods:** A total of 300 vaginal samples were collected from women presenting symptoms of vaginitis. The presence of the three previously mentioned pathogens was evaluated using both a Gram stain and Pap smear test, and interpreted twice by 4 different observers. The first interpretation was performed without any information, and a second interpretation was performed with knowledge of results of an Affirm VPIII test that was used to diagnose infectious vaginitis. The results from the two interpretations were compared and the sensitivity and specificity of both tests were evaluated.

**Results:** For the Gram stain samples, the detection rates of *G. vaginalis* were increased in the second interpretation by 6.2%, while the detection rates of *Candida* spp. were decreased by 0.3%. For the Pap smear test samples, the detection rates of *G. vaginalis* were increased in the second interpretation by 7.0%, and the detection rates of *Candida* spp. were increased by 2.0%. The sensitivity of both tests was increased in the second interpretation by 5.5% to 66.7%. There was no difference in the specificity between the two interpretations.

**Conclusions:** We demonstrated that there is significant inter-observer variation when using Gram stain and Pap smear test results to diagnose infectious vaginitis. The detection rates and sensitivity of both tests changed when the results from an additional test were incorporated into the interpretation. Additional studies are needed to develop objective criteria and a standardized interpretation system for the evaluation of results from these diagnostic tests.

**Key Words:** Infectious vaginitis, Papanicolaou smear, Gram stain

## 서론

감염성 질염은 가임기 여성에서 발생하는 질염의 90% 이상을

**Corresponding author:** Mi-Kyung Lee

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea  
Tel: +82-2-6299-2719, FAX: +82-2-6298-8630, E-mail: cpworld@cau.ac.kr

Received: June 11, 2013

Revision received: July 5, 2013

Accepted: July 15, 2013

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

© 2014, 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.

차지하는 질환이며, 발생 원인에 따라 *Trichomonas vaginalis*에 의한 트리코모나스질염(*Trichomonas vaginitis*), *Candida albicans*에 의한 칸디다질염(vulvovaginal candidiasis), 그리고 세균에 의해 발생하는 세균성 질증(bacterial vaginosis)으로 분류할 수 있다[1]. 세균성 질증이란 정상적으로 여성의 질 내에 존재하는 미생물 군락의 일부가 소실되면서 다양한 종류의 혐기성 세균들이 증식하는 혼합 감염의 특징을 갖는 증후군으로 정의할 수 있다[2]. 주요 원인균은 *Gardnerella vaginalis*로 알려져 있으나, 염증반응을 일으키지 않는 경우도 존재하므로 질염이 아닌 질증(vaginosis)이라고 표현하고 있다[1].

감염성 질염은 산부인과 외래에서 흔히 접하는 부인과 질환이며, 미국에서는 감염성 질염으로 매년 약 천만 명 정도의 환자가 산부인과에 내원하고 있는 실정이다[3, 4]. 트리코모나스질염이나

세균성 질증은 수술 후 감염 등의 합병증을 높이고 산과적으로는 조기양막파수나 조기진통 등의 합병증이 발생할 수 있으므로 필요에 따라 효과적인 치료를 해야 한다[5, 6]. 칸디다질염은 모든 여성의 75%가 일생에 적어도 한번은 경험을 하게 되며[7] 일부에서는 만성적인 재발성 칸디다질염으로 발전하므로[8], 정확한 진단과 적절한 치료가 필요하다.

감염성 질염을 진단하는 방법으로는 환자가 호소하는 주관적인 증상 및 임상사의 진찰에 근거한 임상진단과, 질 분비물의 현미경관찰, 배양 등의 검사실 진단이 있다. 임상진단법은 상당수의 감염성 질염 환자들이 무증상일 수 있고, 원인균에 따른 증상의 차이가 거의 없으며, 임상사의 주관적 견해에 따라 결과가 달라질 수 있다. 또한 감염과 관련 없는 요소들에 의해 혼란을 가져올 가능성이 있으므로 정확한 진단을 위한 추가검사가 필요하다[1, 9]. 검사실진단법으로는 질 분비물의 습식도말 후 현미경으로 관찰하는 법, 질 분비물의 pH 검사, Papanicolaou (Pap) 도말검사, 그람염색, 배양검사 등이 있으며, 최근에는 분자유전학적 방법을 통해 신속하고 비교적 정확한 진단이 가능하게 되었다[10]. 그러나 각각의 검사법에 따라 검출률, 예민도 및 특이도가 다르고, 위양성 및 위음성의 위험이 있으며, 특수한 장비나 배지가 필요한 경우가 많다. 특히 질 분비물의 현미경관찰 및 염색을 통한 검사는 결과 판독에 있어 판독자의 주관에 개입될 수 있는 등의 제한점이 있다[10].

현재까지 여러 연구자들이 질 분비물의 현미경관찰, Pap 도말검사, 그리고 그람염색검사의 각각의 판독에 있어 실제 판독자 간 차이를 증명하고, 이를 해결하기 위해 보다 객관적인 판독 기준을 제시한 바 있다[11-14]. 그러나 두 가지 이상의 검사법을 동시에 비교한 연구가 거의 없고, 특히 검사 결과 판독에 있어 해당 검사 이외의 다른 관련된 검사 결과들이 어떠한 영향을 미치는지 객관적으

로 평가한 연구는 없는 실정이다.

본 연구에서는 감염성 질염을 일으키는 3종의 주요 원인균(*T. vaginalis*, *Candida* spp., *G. vaginalis*) 검출 및 동정을 위하여 일반적으로 시행되는 검사인 Pap 도말 검사 및 그람염색 판독 시 감염성 질염과 연관된 타 검사 결과가 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2011년 10월부터 12월까지 질염 증상으로 산부인과에 내원한 300명의 여성을 대상으로 하여 질 분비물을 채취하였다. 내원 1주일 이내에 항생제 또는 항진균제 치료를 받았던 과거력이 있는 여성은 연구 대상자에서 제외하였다. 연구 대상자의 평균 연령은 44.8세였다(19-72세). 본 연구는 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았다(승인번호 C2011151(601)).

### 2. 그람 염색

Stuart Agar Gel Transport Swabs (COPAN Italia, Brescia, Italy)로 채취한 질 분비물을 슬라이드에 도말하여 그람염색을 시행한 후 현미경으로 검경하였다(Fig. 1).

### 3. Pap 도말검사

Endocervical brush/plastic spatula combination을 이용하여 채취한 질 분비물을 슬라이드에 도말 후, 95% 알코올로 즉시 고정시키고 Pap 염색을 시행하여 판독하였다(Fig. 2).

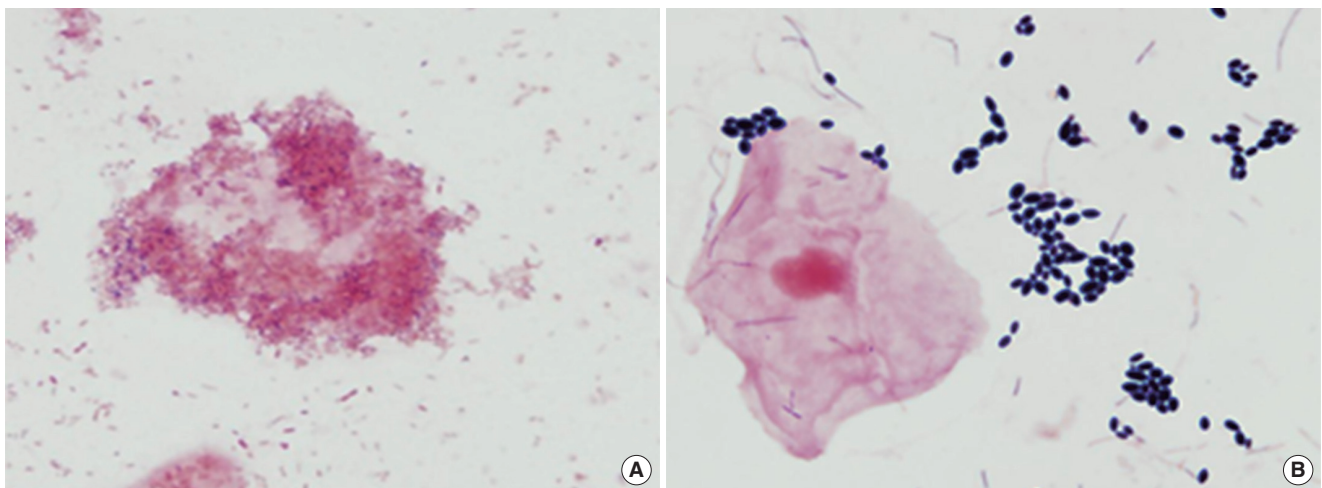


Fig. 1. Gram stained vaginal smear for (A) *Gardnerella vaginalis* and (B) *Candida* species. (A) Variable Gram-stained coccobacilli on the squamous vaginal epithelial cells (clue cell) (Gram stain, 1,000×). (B) Gram positive pseudohyphae or budding yeast (Gram stain, 1,000×).

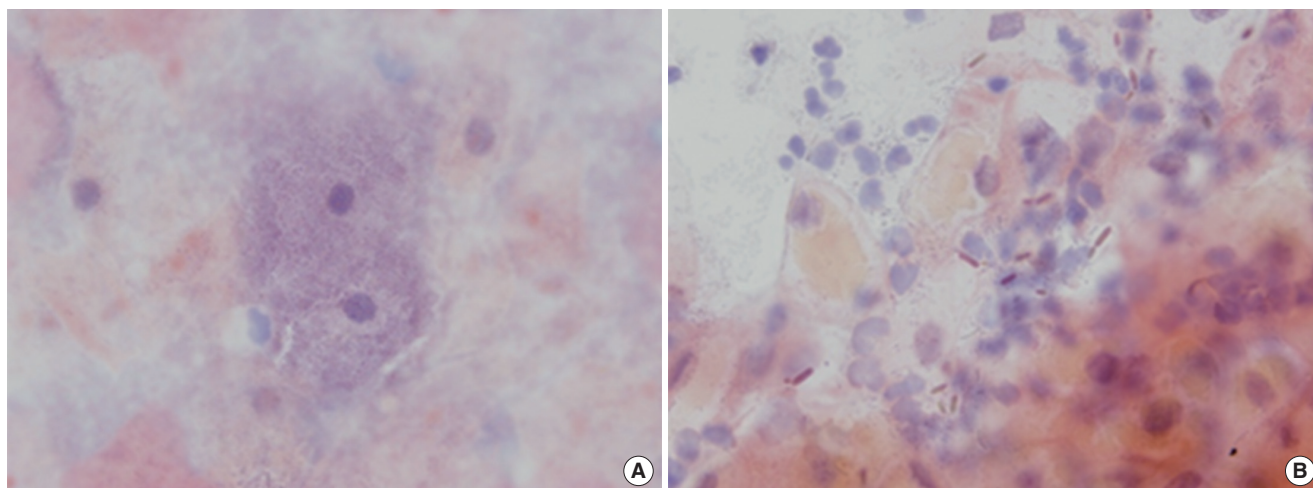


Fig. 2. Papanicolaou (Pap) smear for (A) *Gardnerella vaginalis vaginalis* and (B) *Candida* species. (A) Squamous vaginal epithelial cells coated with coccobacilli (clue cell) (Pap stain, 1,000×). (B) Squamous vaginal epithelial cells with pseudohyphae and yeasts (Pap stain, 1,000×).

#### 4. Affirm VPIII 검사

질 분비물로부터 *T. vaginalis*, *C. albicans*, *G. vaginalis*를 동시에 검출하는 분자유전학적 방법인 Affirm VPIII kit (Becton Dickinson, Burlington, NC, USA)를 이용하였다. 키트 내 동봉된 멸균 면봉으로 질 분비물을 채취한 후 용해용액 0.4 mL를 추가하여 85°C로 10분간 열처리한 뒤 완충용액 0.6 mL를 첨가하여 잘 혼합시켰다. 기질 0.1 mL를 분주한 Affirm VPIII Microbial Identification Test Card (Becton Dickinson)에 전처리된 검체 전부를 옮기고 BD MicroProbe Processor에 장착하여 약 30분간 반응시킨 후 결과를 판독하였다. 양성반응은 card의 blue dot가 나타나는 것으로 확인하였다.

#### 5. 판독

4명의 서로 다른 판독자(각각 1년, 2년, 3년, 그리고 4년 경력의 진단검사의학과 전공의)에 의해 그람 염색과 Pap 도말검사를 판독하였다. 일체의 정보를 제공하지 않은 상태로 1차 판독을 시행한 이후, 각 환자의 Affirm VPIII 검사 결과를 제공한 뒤 2차 판독을 시행하여 그 결과를 비교하였다.

#### 6. 결과 분석

그람염색과 Pap 도말검사에 대해서 Affirm VPIII 검사 결과를 제공하기 전과 제공한 후의 원인균별 검출률을 비교하였다. 또한 Affirm VPIII 검사 결과를 참값으로 가정하여 Affirm VPIII 검사 결과를 제공하기 전과 제공한 후의 민감도와 특이도를 비교하였다. 통계 분석은 SPSS Statics 19 for Windows (IBM-SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 paired T test로 분석하였으며,  $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

### 결 과

#### 1. Affirm VPIII 검사 결과

Affirm VPIII 검사 결과 총 300명 중 1명(0.3%)의 환자가 *T. vaginalis* 양성이고, *G. vaginalis*에 대해서는 98명(32.7%)의 환자가 양성, *Candida* spp.에 대해서는 18명(6.0%)의 환자에서 양성으로 검출되었다. *G. vaginalis*와 *Candida* spp.의 혼합 감염(mixed infection)은 4명(1.3%)의 환자에서 관찰되었다. *T. vaginalis*가 포함된 혼합감염은 관찰되지 않았다.

#### 2. 검출률

4명의 판독자가 그람염색과 Pap 도말검사를 각각 1, 2차로 나누어 판독한 결과는 Table 1과 같았다. 그람염색의 경우 *G. vaginalis*의 평균 검출률은 1차 판독 시 23.1%였고, 2차 판독 시 29.3%로 나타나 2차 판독 시의 검출률이 6.2% 상승하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. *Candida* spp.의 검출률은 그람 염색의 경우 1차 판독 시 6.8%였고, 2차 판독 시 6.5%로 나타나 2차 판독 시의 검출률이 0.3% 감소하였다. Pap 도말검사의 경우 *G. vaginalis*의 검출률은 1차 판독 시 20.3%에서 2차 판독 시 27.3%로 7.0% 상승한 소견을 보였고, 이 차이는 통계적으로 유의하였다. *Candida* spp.의 검출률은 Pap 도말 검사의 경우 1차 판독 시 4.1%에서 2차 판독 시 6.1%로 2.0% 상승하였으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. *T. vaginalis*의 경우 검출률이 매우 낮아 개별 검출률 비교 대상에서 제외하였다.

#### 3. 민감도와 특이도

Affirm VPIII 검사 결과를 참값으로 가정하여 1차 및 2차 판독 시

Table 1. Detection numbers and rates of Papanicolaou (Pap) smear test and Gram stain (n=300)

Pathogens	Reading	Pap I <sup>†</sup>	Pap II	Pap III	Pap IV	Average Detection Rate of Pap smear	Gram I	Gram II	Gram III	Gram IV	Average Detection Rate of Gram stain
<i>G. vaginalis</i>	1st	80 (26.7) <sup>‡</sup>	58 (19.3)	49 (16.3)	57 (19.0)	244 (20.3)*	63 (21.0)	75 (25.0)	60 (20.0)	79 (26.3)	277 (23.1)*
	2nd	95 (30.7)	80 (31.0)	73 (24.3)	79 (26.3)	327 (27.3)*	93 (31.0)	88 (29.3)	78 (26.0)	92 (30.7)	351 (29.3)*
<i>Candida</i> spp.	1st	17 (5.7)	13 (4.3)	5 (1.7)	14 (4.7)	49 (4.1)*	20 (6.7)	17 (5.7)	27 (9.0)	18 (6.0)	82 (6.8)
	2nd	18 (6.0)	22 (7.3)	17 (5.7)	16 (5.3)	73 (6.1)*	18 (6.0)	17 (5.7)	22 (7.3)	21 (7.0)	78 (6.5)
<i>T. vaginalis</i>	1st	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	2nd	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\* $P < 0.05$ ; <sup>†</sup>I-IV are the results by 1st reader-4th reader, respectively; <sup>‡</sup>( ) was expressed in units of percentage (%).

Table 2. Sensitivity and specificity of Gram stain

Pathogens	Reading <sup>§</sup>	Gram I <sup>†</sup>		Gram II		Gram III		Gram IV	
		Sensitivity <sup>‡</sup>	Specificity <sup>‡</sup>	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
<i>G. vaginalis</i>	1st	58.9 (48.4-68.8)	96.6 (92.8-98.5)	65.3 (54.7-74.5)	93.7 (89.2-96.4)	56.8 (46.3-66.8)	97.1 (93.4-98.8)	69.5 (59.1-78.3)	93.7 (89.2-96.4)
	2nd	83.2 (73.8-89.8)	93.5 (89.1-96.3)	77.9 (68.0-85.5)	93.2 (88.6-96.1)	75.8 (65.7-83.7)	97.1 (93.4-98.8)	81.1 (71.4-88.1)	92.7 (88.0-95.7)
	Difference	+24.3	-3.1	+12.6	-0.5	+19.0	0	+11.6	-1.0
<i>Candida</i> spp.	1st	77.8 (51.9-92.6)	97.9 (95.2-99.1)	72.2 (46.4-89.3)	98.6 (96.2-99.5)	83.3 (57.7-95.6)	95.7 (92.5-97.7)	61.1 (36.1-81.7)	97.5 (94.7-98.9)
	2nd	83.3 (25.9-89.8)	98.9 (96.7-99.7)	77.8 (51.9-92.6)	98.9 (96.7-99.7)	88.9 (63.9-98.1)	97.9 (95.2-99.1)	83.3 (57.7-95.6)	97.9 (95.2-99.1)
	Difference	+5.5	+1.0	+5.6	+0.3	+5.6	+2.2	+22.2	+0.4

\* ( ) represents 95% confidence interval; <sup>†</sup>I-IV are the results by 1st reader-4th reader, respectively; <sup>‡</sup>Sensitivity and specificity in units of percentage (%); <sup>§</sup>1st and 2nd, reading without and with information respectively.

Table 3. Sensitivity and specificity of Papanicolaou (Pap) smear test

Pathogens	Reading <sup>§</sup>	Pap I <sup>†</sup>		Pap II		Pap III		Pap IV	
		Sensitivity <sup>‡</sup>	Specificity <sup>‡</sup>	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
<i>G. vaginalis</i>	1st	76.8 (66.8-84.6)	96.6 (92.8-98.5)	55.8 (45.3-65.9)	97.6 (94.1-99.1)	48.4 (38.1-58.8)	98.5 (95.4-99.6)	53.7 (43.2-63.9)	97.1 (93.4-98.8)
	2nd	97.9 (91.9-99.6)	99 (96.1-99.8)	75.8 (65.7-83.7)	96.1 (92.2-98.2)	69.5 (59.1-78.3)	96.6 (92.8-98.5)	76.8 (66.8-84.6)	97.1 (93.4-98.8)
	Difference	+21.1	+2.4	+20	-1.5	+21.1	-1.9	+23.1	0
<i>Candida</i> spp.	1st	72.2 (46.4-89.3)	98.6 (96.2-99.5)	61.1 (36.1-81.7)	99.3 (97.2-99.9)	22.2 (7.4-48.1)	99.6 (97.7-99.9)	66.7 (41.2-85.6)	99.3 (97.2-99.9)
	2nd	94.4 (70.6-99.7)	99.6 (97.7-99.9)	94.4 (70.6-99.7)	98.2 (95.7-99.3)	88.9 (63.9-98.1)	99.6 (97.7-99.9)	83.3 (57.7-95.6)	99.6 (97.7-99.9)
	Difference	+22.2	1.0	+33.3	-1.1	+66.7	0	+16.6	+0.3

\* ( ) represents 95% confidence interval; <sup>†</sup>I-IV are the results by 1st reader-4th reader, respectively; <sup>‡</sup>Sensitivity and specificity in units of percentage (%); <sup>§</sup>1st and 2nd, reading without and with information respectively.

의 민감도와 특이도를 분석한 결과는 Table 2 및 Table 3에 제시하였다. *T. vaginalis*는 양성률이 극히 낮게 나타났기 때문에 민감도와 특이도 분석에서 제외하였다. 그람염색의 *G. vaginalis*에 대한 민감도 및 특이도 변화를 분석한 결과 1차 판독에 비해 2차 판독 시 민감도는 평균 16.9% 상승하였고, 특이도는 평균 1.2% 감소한 것을 알 수 있었다. *Candida* spp.에 대한 그람염색의 민감도와 특이도는 1차 판독에 비해 2차 판독 시 민감도는 평균 9.7% 상승, 특이도는 평균 1.0% 상승하였다(Table 2). Pap 도말검사의 *G. vaginalis*에 대한 민감도 및 특이도 변화는 1차 판독에 비해 2차 판독 시 민

감도는 평균 21.3% 상승하였고, 특이도는 평균 0.3% 감소하였다. *Candida* spp.에 대한 Pap 도말 검사의 민감도와 특이도는 1차 판독에 비해 2차 판독 시 민감도는 평균 34.7%, 특이도는 평균 0.1% 상승하였다(Table 3).

## 고 찰

현재까지 감염성 질염의 진단을 위해 다양한 진단방법들이 개발되어 사용되고 있다. 1983년, Amsel 등이 임상적 진단기준을 이용



한 Amsel's criteria를 제시하였고, 이는 세균성 질증을 진단하는 기본적인 방법으로 널리 받아들여지고 있다. 유착성을 갖는 회백색의 균질한 질 분비물, 질 산성도(pH) 4.5 이상, 질 분비물에서 clue cell 확인, 10% potassium hydroxide를 도포했을 때 발생하는 비린냄새(Whiff test 양성)의 4가지 기준 중 3가지 이상을 만족하면 세균성 질증으로 진단할 수 있다[15]. 그러나 Amsel's criteria는 민감도와 특이도가 낮고[1, 10], 특히 *T. vaginalis*를 관찰할 때 검사가 지연되면 민감도가 매우 낮아진다는 보고[16]가 있는 등의 문제점이 있다. 1991년에는 그람염색을 이용한 세균성 질증의 진단에 사용되는 Nugent criteria가 발표되었는데, 이는 *Lactobacillus*형태, *Gardnerella*와 *Bacteroides*형태, 그리고 *Mobiluncus* spp.균을 대상으로 하여 각각의 형태 군별로 관찰되는 정도를 점수화한 판독 기준으로 7점 이상이면 세균성 질증을 진단할 수 있다[14]. 그러나 Nugent criteria 역시 민감도가 낮고, 판독이 주관적이므로 검사자 간 변이가 크며, 실제 외래 진료실에서 사용되기 어렵다는 단점이 있다[2, 10]. 감염성 질염의 진단을 위해 Pap 도말검사도 사용할 수 있지만, 민감도가 43-90% 정도로 매우 다양하고[9, 11, 18, 19], 특히 트리코모나스 질염의 진단에서 민감도가 낮으며, 유병률이 낮은 경우 위양성이 흔히 관찰된다는 문제점이 있다[19]. 질 분비물로부터 미생물을 배양하는 방법도 있으나, *G. vaginalis*와 *Candida* spp.는 질 내 정상균무리에 포함되고, 특수배지가 필요할 수 있으며, 오랜 배양 시간이 소요되므로 권장되지 않는다[1, 10]. 이러한 단점들을 극복하고자 분자유전학적 방법으로 PCR을 통해 감염성 질염을 진단하는 검사법들이 개발되었는데, PCR을 이용한 검사는 기존의 그람염색이나 Pap 도말검사 보다 민감도는 향상되었지만, 정상균 무리와 감염성 질염을 일으키는 미생물 사이의 양적인 차이를 구별할 수 없으므로 위양성인 경우가 발생할 수 있고, 결과적으로 양성예측도가 현저히 낮아진다는 문제점을 안고 있다[2].

최근 DNA hybridization을 이용하여 질 분비물에서 유의한 수의 *T. vaginalis*, *C. albicans*, *G. vaginalis*를 동시에 검출할 수 있는 Affirm VPIII 검사가 개발되었다. Affirm VPIII 검사는 키트 내에 검체 수집 튜브를 함께 제공하여 실온에서 72시간까지 핵산을 보존할 수 있으며, 검사 소요시간이 30-45분 정도로 신속한 검사 결과를 얻을 수 있다[10]. *G. vaginalis*와 *Candida* spp.가 질 내 정상균 무리로 존재하기 때문에 이로 인한 위양성을 줄이기 위해 Affirm VPIII 검사의 검출 한계는 *T. vaginalis*에 대해서는  $5 \times 10^3$ /mL, *G. vaginalis*에 대해서는  $2 \times 10^5$  CFU/mL, *Candida* spp.에 대해서는  $1 \times 10^4$  CFU/mL로 설정되어 있다. 기존의 여러 연구들에서 감염성 질염 진단 시 임상적 진단법이나 그람염색, Pap 도말검사보다 Affirm VPIII 검사가 임상으로 유용하다는 점을 증명한 바 있다[20-23].

위에서 언급한 것처럼 그람염색과 Pap 도말검사의 가장 큰 단점

은 판독이 주관적이라는 것이다. 이는 검사자 간 및 검사자 내 변이가 크다는 것뿐만 아니라, 부가적으로 주어지는 관련된 타 검사 결과들이 판독에 영향을 미칠 수 있다는 문제점을 가질 수 있다. 감염성 질염의 진단에서 상기 2가지 검사법의 검사자 간 및 검사자 내 변이가 크다는 것은 몇몇 연구들에서 보고한 바 있으나, 부가적인 정보의 유무에 따른 변동을 객관적으로 관찰한 연구는 없었다. 본 연구에서는 4명의 판독자가 각각 그람 염색과 Pap 도말 검사에 대해서 사전 정보 없이 1차 판독을 시행하고, Affirm VPIII 검사 결과가 주어진 후 2차 판독을 시행하여 그 검출률을 비교해 보았다. 그 결과 1차 판독에 비해 2차 판독 시에 Pap 도말검사에서의 *G. vaginalis*와 *Candida* spp.의 검출률과 그람염색에서의 *G. vaginalis*의 검출률이 의미 있게 상승한 것을 알 수 있었다. 그람염색에서 *Candida* spp.의 검출률은 1, 2차 판독 시에 의미 있는 차이를 보이지 않았는데, 그 이유는 다양한 그람염색성을 보이는 작은 구간균의 형태로 관찰되는 *G. vaginalis*에 비해서 *Candida* spp.는 진한 그람양성의 발아하는 효모형태(budding yeast) 혹은 가균사(pseudohyphae)의 뚜렷한 특징을 보이기 때문에 비교적 판독이 용이하여 Affirm VPIII 검사 결과의 유무에 따른 검출률의 차이가 나타나지 않았을 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서는 Affirm VPIII 검사에 근거하여 감염성 질염을 진단할 때, 그람염색 및 Pap 도말검사의 1, 2차 판독 사이의 민감도와 특이도 차이를 분석하였다. *G. vaginalis*와 *Candida* spp.의 검출 민감도는 1차 판독에 비해 2차 판독 시 4명의 판독자 모두에서 증가하였으며, 민감도 증가의 차이가 55-66.7%로 나타나 그람염색과 Pap 도말검사 판독 시 판독자에 따라 타 검사결과의 영향을 매우 다양하게 받음을 확인할 수 있었다. 두 군중에 대한 특이도는 1차 판독 시와 2차 판독 시 변화의 증감 양상이 다양하였으나, 1차 판독에 비해 2차 판독 시 특이도 차이는 최대 3% 정도로 큰 차이를 보이지 않았다. 이처럼 1차 판독에 비해 2차 판독 시 검출 민감도가 크게 증가된 이유로서 첫째는 판독자의 숙련도 요인을 고려해 볼 수 있겠다. 특히 *G. vaginalis*의 경우 그람 염색에서 정상 균무리에 속하는 *Lactobacillus*와 형태학적으로 구별이 쉽지 않고, Pap 도말검사에서도 *G. vaginalis*가 질 상피 세포를 덮는 형태의 clue cell이 뚜렷하게 관찰되는 경우가 많지 않기 때문에 잘 숙련된 판독자가 아니라면 위음성으로 판독할 위험이 있다. 두 번째 이유로는 정상 균무리와 감염성 질염을 일으킨 균무리에 대한 수적 차이를 Affirm VPIII 검사 결과를 통해 객관적으로 알 수 있었기 때문으로 생각된다. *G. vaginalis*와 *Candida* spp.는 질 정상균 무리로 존재하기 때문에 정상 질 분비물에서도 일부 관찰될 수 있다. 그러므로 그람염색이나 Pap 도말검사상 수적으로 어느 정도의 *G. vaginalis*와 *Candida* spp.가 관찰되어야 감염성 질염이라고 진단할 수 있는지에 대한 기준이 모호하게 되고, Nugent scoring을

이용한다 하더라도 판독자의 경험에 따라 점수화 하는 데에 주관 이 개입될 소지가 충분하다. Affirm VPIII 검사는 정상 균무리에 의 한 위양성을 배제할 수 있도록 검출 한계가 설정되어 있으므로, Affirm VPIII 검사 결과가 주어진다면 그람 염색이나 Pap 도말검사에서 관찰되는 균에 대한 수직 판단을 좀 더 객관화 하는 데에 도움 을 줄 것이고, 이와 같은 원인이 2차 판독 시의 민감도 증가에 기 여했을 것으로 생각된다.

본 연구에서 분석한 300개의 질 분비물 검체 중에서 *T. vaginalis*가 검출된 검체가 매우 적었기 때문에 *T. vaginalis*에 대한 검출 률, 민감도 및 특이도의 의미 있는 차이를 판단하기 힘들 것으로 생각되어 분석 대상 군주에 포함시키지 못하였다. 향후 더 많은 양 성 검체를 확보한 후에 감염성 질염을 일으키는 흔한 군주 중 하나 인 *T. vaginalis*에 대해서도 검출 능력의 차이를 분석해 볼 필요가 있을 것이다.

결론적으로, 본 연구를 통해 *T. vaginalis*, *C. albicans*, *G. vaginalis*에 의한 감염성 질염을 진단하는 데에 있어 그람염색과 Pap 도말검사는 판독자 간 변이가 크고, 판독자에게 주어지는 감염성 질염과 연관된 타 검사 결과의 유무에 따라 검출률과 민감도에 차 이를 보인다는 것을 알 수 있었다. 따라서 감염성 질염의 정확한 진 단을 위해 널리 사용되는 검사인 그람염색과 Pap 도말검사의 판독 을 위한 보다 객관적인 기준의 개발 및 분자유전학적 검사의 활용 등을 통한 표준화된 판독 시스템에 대한 연구가 더욱 필요할 것으 로 사료된다.

## 요 약

**배경:** 감염성 질염은 흔한 부인과적 질환이며, 주로 *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* species의 3종류에 균에 의해서 발생한다. 본 연구의 목적은 이들 3종의 주요 원인균 검출과 동정을 위하여 일반적으로 시행되는 Gram 염색 및 Papanicolaou (Pap) 도말검사 판독 시에 감염성 질염과 관련된 타 검사 결과가 미치는 영향을 확인하는 것이다.

**방법:** 2011년 10월부터 12월까지 질염 증상으로 산부인과를 방문 한 300명의 여성으로부터 채취한 질 분비물을 대상으로 하였다. Gram 염색 및 Pap 도말검사를 시행하여 *T. vaginalis*, *G. vaginalis* 및 *Candida* spp. 유무를 4명의 판독자가 각각 판독하였다. 판독자 에게 일체의 정보를 제공하지 않고 1차 판독을 실시한 후, 감염성 질염의 진단에 사용되고 있는 Affirm VPIII 검사결과를 제공하고 2 차 판독을 시행하여 그 결과를 비교하였다. 이와 동시에 Affirm VPIII 검사의 결과를 참값으로 가정하여 Gram 염색 및 Pap 도말 검사의 민감도와 특이도를 평가하였다.

**결과:** Gram 염색에서의 검출률은 *G. vaginalis*에서 1차 판독에 비

해 2차 판독 시 6.2% 상승하였고, *Candida* spp.에 있어서는 0.3% 감소하였다. Pap 도말검사에서의 검출률은 2차 판독 시 1차 판독 에 비해 *G. vaginalis*에서 7.0% 상승하였고, *Candida* spp.에 있어서는 2.0% 상승하였다. Gram 염색 및 Pap 도말 검사의 *G. vaginalis*와 *Candida* spp. 검출에 대한 민감도는 1차 판독에 비해 2차 판 독 시 판독자별로 5.5-66.7%의 차이로 상승하였고, 특이도는 큰 변 화를 보이지 않았다.

**결론:** 감염성 질염을 진단하는 데에 있어 Gram 염색과 Pap 도말 검사는 판독 시 판독자 간 변이가 크고, 판독자에게 주어지는 감 염성 질염과 연관된 타 검사 결과의 유무에 따라 검출률과 민감도 의 차이를 보인다는 것을 알 수 있었다. 향후 보다 객관적인 판독기 준의 개발 및 분자유전학적 검사의 활용 등을 통한 표준화된 판독 시스템에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Van Der Pol B. Diagnosing vaginal infections: It's time to join the 21st century. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:225-30.
2. Verstraelen H and Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:1109-24.
3. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 1168-76.
4. Haefner HK. Current evaluation and management of vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:184-95.
5. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986;67:229-37.
6. Saurina GR and McCormack WM. Trichomoniasis in pregnancy. *Sex Transm Dis* 1997;24:361-2.
7. Hurley R and De Louvois J. Candida vaginitis. *Postgrad Med J* 1979; 55:645-7.
8. Cho SN. Updated treatment of vaginitis. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:261-8.
9. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *AM J Obstet Gynecol* 1993;169:455-9.
10. Granato PA. Vaginitis: Clinical and laboratory aspects for diagnosis. *Clin Microbiol Newsletter* 2010;32:111-6.
11. Eriksson K, Forsum U, BjØrnerem A, Platz-Christensen JJ, Larsson PG. Validation of the use of Pap-stained vaginal smears for diagnosis of bacterial vaginosis. *APMIS* 2007;115:809-13.
12. Forsum U, Jakobsson T, Larsson PG, Schmidt H, Beverly A, BjØrnerem A, et al. An international study of the interobserver variation between

- interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *APMIS* 2002;110:811-8.
13. Gazi H, Degerli K, Kurt O, Teker A, Uyar Y, Caglar H, et al. Use of DNA hybridization test for diagnosing bacterial vaginosis in women with symptoms suggestive of infection. *APMIS* 2006;114:784-7.
  14. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
  15. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
  16. Kingston MA, Bansal D, Carlin EM. 'Shelf life' of *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD AIDS* 2003;14:28-9.
  17. Platz-Christensen JJ, Larsson PG, Sundström E, Wiqvist N. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, papanicolaou stained vaginal smears and in gram stained smears. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:67-70.
  18. Tokyol C, Aktepe OC, Cevrioğlu AS, Altindis M, Dilek FH. Bacterial vaginosis: comparison of Pap smear and microbiological test results. *Mod Pathol* 2004;17:857-60.
  19. Sobel JD, Schmitt C, Meriwether C. A new slide latex agglutination test for the diagnosis of acute *Candida* vaginitis. *Am J Clin Pathol* 1990;94:323-5.
  20. Reid G, Burton J, Hammond JA, Bruce AW. Nucleic acid-based diagnosis of bacterial vaginosis and improved management using probiotic lactobacilli. *J Med Food* 2004;7:223-8.
  21. Levi AW, Harigopal M, Hui P, Schofield K, Chhieng DC. Comparison of Affirm VPIII and Papanicolaou tests in the detection of infectious vaginitis. *Am J Clin Pathol* 2011;135:442-7.
  22. Briselden AM and Hillier SL. Evaluation of affirm VP Microbial Identification Test for *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1994;32:148-52.
  23. Kim KH, Kim TH, Lee JH, Lee TJ, Lee MK. Detection of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species in Affirm VPIII, Papanicolaou smear test and gram stain. *Korean J Clin Microbiol* 2012;15:104-9.