

매독특이항체 검출을 위한 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis와 Mediace TPLA 시약의 비교 평가

Evaluation of Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, and Mediace TPLA for Detecting Treponemal Antibodies

서동희¹ · 황동희² · 주신영² · 최현희¹

Dong Hee Seo, M.D.¹, Dong Hee Whang, M.D.², Shin Young Joo, M.D.², Hyen Hee Choi¹

랩지노믹스 의학연구소¹, 인제대학교 의과대학 서울백병원 진단검사의학과²

Labgenomics Clinical Laboratories¹, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: We evaluated the efficacy of two chemiluminescence immunoassays that detect treponemal antibodies, Centaur Syphilis and Immulite Syphilis, in comparison with Mediace *Treponema pallidum* latex agglutination (TPLA).

Methods: The study was conducted in two phases. In the first phase, we tested 1,147 serum samples that were sequentially submitted for routine syphilis serology. In the second phase, we tested a panel of 119 frozen serum samples that had previously tested positive by Mediace RPR. The kappa value, total agreement percentage, and sensitivity and specificity were analyzed.

Results: Of the 1,147 random samples, 24 (2.09%) tested positive with Centaur Syphilis, 16 (1.39%) with Immulite Syphilis, and 19 (1.66%) with Mediace TPLA. Of the 119 Mediace RPR-positive samples, 103 (86.6%) tested positive with Centaur Syphilis, 101 (84.9%) with Immulite Syphilis, and 105 (88.2%) with Mediace TPLA. The percent agreements (kappa values) were 98.8% (0.934) between Centaur Syphilis and Mediace TPLA, 99.0% (0.94) between Immulite Syphilis and Mediace TPLA, and 99.2% (0.955) between Centaur Syphilis and Immulite Syphilis. To measure the sensitivity and specificity of each treponemal test, samples showing agreement in three or four of the tests (three treponemal tests and Mediace RPR) were regarded as true positive (n=117) or true negative (n=1,142). The respective values for sensitivity and specificity were 100% and 99.6% for Centaur Syphilis, 98.3% and 100% for Immulite Syphilis, and 99.2% and 99.7% for Mediace TPLA.

Conclusions: Results from the three treponemal assays were in good agreement. Greater sensitivity of Centaur Syphilis and greater specificity of Immulite Syphilis were suggested.

Key Words: Syphilis, *Treponema pallidum*, Chemiluminescence immunoassay, Treponemal test, Non-treponemal test

서론

매독은 *Treponema pallidum*이라는 세균에 의해 발병하는 성

Corresponding author: Dong Hee Whang

Department of Laboratory Medicine, Inje University Seoul Paik Hospital,

9 Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea

Tel: +82-2-2270-0152, Fax: +82-2-2270-0148

E-mail: dhwhang@lycos.co.kr

Received: July 21, 2014

Revision received: October 1, 2014

Accepted: November 4, 2014

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

© 2015, 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.

매개감염병이다. 일반적으로 매독진단의 표준방법은 병변에서 직접 균을 검출하는 방법이지만 민감도가 낮고 검사가 어려워, 실제 병원에 오는 환자나 공혈자를 대상으로 한 매독선별검사에는 주로 혈청학적인 방법이 사용된다. 혈청학적 검사방법에는 감작항체(reagin)를 검출하는 비트레포네마검사(non-treponemal test)와 매독균 특이항체를 검사하는 트레포네마검사(treponemal test)가 있다 [1]. 비트레포네마검사에는 VDRL, Rapid plasma regain (RPR) 검사 등이 사용되고, 매독특이항체를 검사하는 트레포네마검사에는 *Treponema pallidum* hemagglutination (TPHA), *Treponema pallidum* latex agglutination (TPLA), *Treponema pallidum* particle agglutination (TPPA), 형광매독항체흡수검사(fluorescent treponemal antibody absorption test, FTA-Abs)법, 효소면역분석법(Enzyme immunoassay, EIA), 화학발광면역측정법(Chemiluminescence immunoassay, CLIA) 등이 사용된다.

전통적인 알고리즘은 주로 우리나라나 미국을 포함한 대부분의 나라에서 시행해왔던 방법으로 매독에 대한 선별검사를 비트레포네마검사로 시행하고 트레포네마검사로 확인하는 순서로 많이 사용되어 왔지만[2, 3], 최근 들어 역순매독선별검사(Reverse sequence screening for syphilis)가 도입되면서 현재 유럽에서는 EIA (또는 이에 상응하는 CLIA)를 이용한 트레포네마검사를 먼저 실시하고, 이 결과에 따라 비트레포네마검사를 추가로 실시하는 새로운 검사 알고리즘이 권장되고 있다[4]. 2000년대에 들어서는 국내에서도 트레포네마검사에 대량 자동화검사가 가능한 EIA가 사용되면서 대한적십자사 혈액원도 2001년 6월부터 헌혈자 매독선별검사를 기존의 VDRL법에서 EIA법으로 전환하였다. 또한 2011년도에 만들어진 질병관리본부의 성매개감염진료지침에 따르면 트레포네마 EIA 검사를 먼저 실시할 것을 권장하고 있으며[5], 최근 미국 질병관리본부에서도 전통적인 알고리즘과 더불어 역순매독선별검사를 인정해 주고 있다[6, 7].

이런 변화의 추세대로 최근에는 자동화장비를 이용하여 검사가 가능하여 매독의 선별검사로 활용이 가능한 CLIA 트레포네마검사 시약이 여러 회사에서 개발되었다. 이에 본 연구에서는 SIEMENS사에서 최근 개발된 CLIA 트레포네마검사 시약인 ADVIA Centaur Syphilis assay (이하 Centaur Syphilis; Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, USA) 시약과 Immulite 2000 Syphilis screen (이하 Immulite Syphilis; Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) 시약을 기존에 사용되고 있던 Mediace TPLA (Sekisui Chemical Co., Ltd, Osaka, Japan) 시약과 상대 비교 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

첫 번째로는 2012년 11월 26일부터 30일까지 약 5일간 연속적으로 랩지노믹스 검사센터에 RPR 정밀검사가 의뢰된 1,147명의 검체에 대해서 검사를 시행하였다. 모든 검체에 대해서 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, Mediace TPLA 시약을 이용하여 세 가지 트레포네마검사를 시행하였다. 장비는 각각 ADVIA Centaur XP Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.), Immulite 2000 systems analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.), ADVIA 2400 chemistry system (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)을 이용하여 검사하였다. 두 번째로는 2012년 5월 1일부터 11월 25일까지 랩지노믹스 검사센터에서 Mediace RPR 정밀 검사상 양성 결과를 보인 119명의 혈청검체를 수집하여 위와 같은 세 가지 검사를 시행하였다. 연속적으로 채집된 1,147명의 검체에 대해서는 냉장 후 당일검사를 시행하였고 RPR 정밀 양성 검체 119개에 대해서는 -20°C에 냉동보관한 후 검사를 시행하였다.

Mediace RPR 정밀검사는 비트레포네마검사로 지질항원을 감작시킨 폴리스티렌라텍스와 검체를 일정조건하에서 반응시켜 검체 중의 매독으로 인한 항지질항체와 라텍스의 응집덩어리를 형성시킨 후 응집덩어리 형성에 의한 탁도의 상승을 반응 전후의 탁도차(탁도변화량)를 측정하여 검체 중의 매독으로 인한 항지질항체의 검체가를 구하는 것이다. 검사는 시약설명서대로 시행하였으며 ADVIA 2400 chemistry system을 이용하여 측정한 후 결과치가 1.0 RPR Unit (R.U.) 이상일 때 양성으로 판정하였다. 모든 검사는 시약에 포함된 시약설명서에 따라 시행하였다.

Centaur Syphilis는 CLIA를 이용하여 사람의 혈청이나 혈장에 있는 *Treponema pallidum* 특이항체를 검출하기 위한 자동화 항원 sandwich 면역검사법이다. 검사시약 내에 존재하는 acridinium-ester가 표지되어 있는 *T. pallidum* 15 (Tp15)나 Tp17항원과 같은 *T. pallidum* 재조합항원이 검체 내에 있는 항체와 결합한다. 이 결합물을 고체상(solid phase) 시약인 streptavidin이 코팅된 자성의(magnetic) 라텍스입자에 결합된 Tp15나 Tp17항원과 같은 *T. pallidum* 재조합항원이 포착하여 결합한다. 세척 후 항원-항체-항원 결합체의 acridinium ester를 발광시킨다. 발광반응을 측정하여 Index value가 1.1 이상인 경우 양성으로 판단하였다.

Mediace TPLA는 *Treponema pallidum*에서 유래한 항원감작 라텍스와 검체를 일정한 조건하에 반응시켜, 검체 중의 *T. pallidum* 특이항체와 라텍스의 응집덩어리를 형성시킨 후 응집덩어리 형성에 의한 탁도의 상승을 반응 전후의 탁도차(탁도변화량)를 측정하여 검체 중의 항트레포네마 항체가를 구하는 것이다. ADVIA 2400 chemistry system을 이용하여 측정한 후 결과치가 10.0 Titer Unit (T.U.) 이상일 때 양성으로 판정하였다.

Immulite Syphilis는 CLIA를 이용하여 *T. pallidum* 특이항체를 정성적으로 검출하는 검사로 정제된 재조합 Tp17항원으로 코팅된 고체상(구슬)과 환자의 검체, alkaline phosphatase가 부착된 정제된 재조합 Tp17항원이 포함된 액상시약과 반응시키면 검체 내의 *T. pallidum*에 대한 항체와 구슬에 코팅된 재조합 Tp17항원, 효소와 결합된 재조합 Tp17항원이 sandwich 결합물을 형성하고 세척을 거쳐서 결합되지 않은 검체나 효소를 제거한다. 마지막으로 화학발광 기질을 첨가하면 결합된 효소에 비례하여 화학발광 신호를 낸다. 발광 반응은 시약설명서에 따라 측정하여 S/CO ratio가 1.1 이상인 경우 양성으로 판단하였다.

본 연구는 랩지노믹스 진단검사의학의원의 임상시험위원회 심의를 통과한 후 시행되었다.

통계적 분석

세 가지 트레포네마검사 결과를 두 가지 검사씩 짝을 지어 서로

간에 얼마나 결과값이 일치하는지 검사결과 간 일치율 및 kappa 값 분석을 시행하였다. 각 트레포네마검사의 민감도는 세 가지 트레포네마검사가 모두 양성을 보인 검체나 세 가지 트레포네마검사 중 두 개 이상 양성을 보인 검체 중에서 Mediace RPR 검사에서 양성을 보인 검체, 즉 최소 3개 이상의 검사에서 양성을 보인 검체를 진양성으로 간주하여 구하였다. 특이도는 세 가지 트레포네마검사 모두 음성을 보인 검체나 세 가지 트레포네마검사 중 두 개 이상 음성을 보인 검체 중에서 Mediace RPR 검사에서 음성을 보인 검체, 즉 최소 3개 이상의 검사에서 음성을 보인 검체를 진음성으로 간주하여 구하였다. 모든 분석은 MedCalc version 13.1.2 프로그램 (MedCalc software, Ostend, Belgium)을 이용하여 시행하였다.

결 과

1. 무작위 검체에서의 세 가지 트레포네마검사의 양성률 및 검사결과 간 일치율

무작위 1,147 검체에 대해 Centaur Syphilis 시약은 24개(2.09%)가, Immulite Syphilis 시약은 16개(1.39%)가, Mediace TPLA 시약은 19개(1.66%)가 트레포네마항체 양성 반응을 보였다. 트레포네마검사인 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, Mediace TPLA 세 검사 모두에서 양성을 보인 검체가 14개, 두 가지 검사에서 양성을 보인 경우가 5개, 한 검사에서만 양성을 보인 검체가 7검체였다(Table 1). 세 가지 검사 모두에서 음성을 보인 검체는 1,121 검체였다. 세 가지 시약의 검사결과가 모두 일치한 결과 간 일치율은 99.0%였다.

무작위 1,147 검체에 대해 통상적으로 시행한 RPR 정밀 검사에서 두 검체(0.17%)가 양성을 보였고, 나머지 1,145 검체는 RPR 정밀 음성반응을 보였다. RPR 정밀 양성을 보인 두 검체 중 한 검체는 세 가지 트레포네마검사에서 모두 양성을 보였으나, 나머지 한 검체는 Centaur Syphilis와 Mediace TPLA로는 양성을, Immulite Syphilis로는 음성 반응을 보였다.

2. Mediace RPR 정밀 양성검체에서 세 가지

트레포네마검사의 양성률 및 검사결과 간 일치율

Mediace-RPR 정밀 양성 119개 검체에 대해 Siemens사의 Centaur Syphilis는 103개(86.6%), Immulite Syphilis는 101개(84.9%), Mediace TPLA는 105개(88.2%)가 양성을 보였다(Table 2). 100개(84.0%)의 검체가 세 가지 검사 모두에서 양성반응을 보였다(Table 2의 group 2). 12개(10.1%)의 RPR정밀 양성 검체가 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, Mediace TPLA 검사 모두에서 음성 반응을 보였다(Table 2의 group 1). 두 가지 검사에서 음성을 보인 검체가 5개(Table 2의 group 3, 4), 하나의 검사에서만 음성을 보인 검체(Table 2의 group 5, 6)가 2개였다. 세 가지 검사의 결과가 모두 일치한 비율은 94.1%이었다.

3. 전체 검체에서 세 가지 트레포네마검사의 양성률 및 검사결과 간 일치율

RPR 정밀양성검체 119개와 무작위검체 1,147개를 합한 1,266개에 대한 검사결과를 Table 3에 나타내었다. 세 가지 트레포네마검사에서 1,133개(89.5%)의 검체가 모두 음성, 114개(9.0%)의 검체가

Table 2. Classification of Mediace RPR positive samples (n=119) based on reactivity to three treponemal assays, ADVIA Centaur Syphilis, Mediace TPLA, and IMMULITE 2000 Syphilis Screen

Specimen group	Number of specimens (%)	Treponemal assay		
		ADVIA Centaur Syphilis	Mediace TPLA	IMMULITE 2000 Syphilis Screen
1	12 (10.1)	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
2	100 (84.0)	Reactive	Reactive	Reactive
3	1 (0.8)	Reactive	Nonreactive	Nonreactive
4	4 (3.4)	Nonreactive	Reactive	Nonreactive
5	1 (0.8)	Reactive	Nonreactive	Reactive
6	1 (0.8)	Reactive	Reactive	Nonreactive
Total	119 (100.0)			

Table 1. Classification of sequentially RPR-requested serum samples (n=1,147) by reactivity to three treponemal assays, ADVIA Centaur Syphilis, Mediace TPLA, and IMMULITE 2000 Syphilis Screen

Specimen group	Number of specimens (%)	Treponemal assay			Mediace RPR
		ADVIA Centaur Syphilis	Mediace TPLA	IMMULITE 2000 Syphilis Screen	
1	1,121 (97.7)	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
2	13 (1.1)	Reactive	Reactive	Reactive	Nonreactive
3	1 (0.1)	Reactive	Reactive	Reactive	Reactive
4	5 (0.4)	Reactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
5	2 (0.2)	Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Nonreactive
6	2 (0.2)	Reactive	Nonreactive	Reactive	Nonreactive
7	2 (0.2)	Reactive	Reactive	Nonreactive	Nonreactive
8	1 (0.1)	Reactive	Reactive	Nonreactive	Reactive
Total	1,147 (100.0)				

모두 양성을 보였다. 따라서 세 가지 트레포네마검사를 대상으로 해서 검사 간 일치율을 구하면 98.5% (1,247/1,266)였고 1.5% (19/1,266)에서 불일치를 보였다. 네 가지 검사 중 세 가지 검사에서 일치치를 보인 결과를 진양성 또는 진음성으로 간주하였을 때 Centaur Syphilis는 5개의 검체에서 단독양성을 보여 위양성으로 판단 되었으며, 위음성은 없었다. 그에 반하여 Immulite Syphilis는 2개의 검체에서 단독음성을 보여 위음성으로 판단되었으며, 위양성은 없었다.

전체 1,266 검체 중 Centaur Syphilis에서 127개(10.0%), Immulite Syphilis에서 117개(9.2%), Mediate TPLA에서 124개(9.8%)가 트레포네마 항체 양성을 보여 Centaur Syphilis 검사에서 가장 많은 매독항체 양성 결과를 보였고, Immulite Syphilis 검사에서 가장 적은 항체 양성 결과를 보였다.

4. Kappa값 분석 및 두 검사 간 일치율, 민감도와 특이도 분석결과

세 검사 중 두 검사씩 짝을 지어 검사결과 간 일치율과 kappa값

분석을 시행한 결과 Centaur Syphilis와 Mediate TPLA 간의 일치율은 98.8% (0.934), Immulite Syphilis와 Mediate TPLA의 일치율은 99.0%, kappa값 0.94, Centaur Syphilis와 Immulite Syphilis는 일치율 99.2%, kappa값 0.955로 상당히 높은 일치율을 보였다(Table 4).

민감도와 특이도는 일반적으로 진양성 및 진음성 검체를 가지고 평가하는 게 원칙이나 본 연구에서는 다른 연구에서처럼 임상적으로나 혈청학적으로 확진된 진양성이나 진음성검체를 구하기 어려웠고 Western blot 같은 확진 검사를 시행하지 않았기 때문에 차선택으로 본 연구에 이용된 검체 중 일부 검체를 가지고 민감도와 특이도를 평가하였다[8]. 민감도는 세 가지 트레포네마검사가 모두 양성이거나 세가지 트레포네마검사 중 2개가 양성인면서 Mediate-RPR 정밀검사에서도 양성인 검체 즉 최소 3개 이상의 검사에서 양성인 검체(Table 3의 group 3, 4, 8, 10)를 진양성으로 간주하여 구하였다. 마찬가지로 특이도는 세 가지 트레포네마검사가 모두 음성이거나 세가지 트레포네마검사 중 2개가 음성인면서 Mediate-RPR 정밀검사에서도 음성인 검체 즉 최소 3개 이상의 검사

Table 3. Consensus classification of all samples (n=1,266) on the basis of the majority results for reactivity to three treponemal assays, ADVIA Centaur Syphilis, Mediate TPLA, and IMMULITE 2000 Syphilis Screen, and Mediate RPR

Specimen group	Number of specimens (%)	Treponemal assay			Mediate RPR	Final decision*
		Centaur Syphilis	Mediate TPLA	IMMULITE Syphilis		
1	1,121 (88.5)	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
2	12 (0.9)	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive	Reactive	Nonreactive
3	13 (1.0)	Reactive	Reactive	Reactive	Nonreactive	Reactive
4	101 (8.0)	Reactive	Reactive	Reactive	Reactive	Reactive
5	5 (0.5)	Reactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
6	1 (0.1)	Reactive	Nonreactive	Nonreactive	Reactive	Indeterminate
7	2 (0.2)	Reactive	Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Indeterminate
8	1 (0.1)	Reactive	Nonreactive	Reactive	Reactive	Reactive
9	2 (0.2)	Reactive	Reactive	Nonreactive	Nonreactive	Indeterminate
10	2 (0.2)	Reactive	Reactive	Nonreactive	Reactive	Reactive
11	4 (0.3)	Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Nonreactive	Nonreactive
12	2 (0.2)	Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Reactive	Indeterminate
Total	1,266 (100.0)					

*The final classification of a specimen was positive when three treponemal assays showed reactivity, or two of three treponemal assays and Mediate RPR showed reactivity; the specimens were classified as negative when three treponemal assays showed non-reactivity, or two of three treponemal assays and Mediate RPR showed non-reactivity.

Table 4. Concordance among three treponemal assays

		TPLA*		Agreement (%)	kappa		Immulite [†]		Agreement (%)	kappa
		N	P				N	P		
Centaur [‡]	N	1,133	6	98.8	0.934	P	1,139	0	99.2	0.955
	P	9	118				10	117		
Immulite [†]	N	1,139	10	99.0	0.940	P				
	P	3	114							

*TPLA, Mediate TPLA; [†]Immulite, IMMULITE 2000 Syphilis Screen; [‡]Centaur, ADVIA Centaur Syphilis. Abbreviations: N, negative; P, positive; TPLA, *Treponema pallidum* latex agglutination.

에서 음성이 확인된 검체(Table 3의 group 1, 2, 5, 11)를 진음성으로 간주하여 구하였다. 총 1,266 검체에서 세 가지 검사 이상에서 양성을 보인 진양성 검체는 117 검체였고, 세 가지 검사 이상에서 음성을 보인 진음성 검체는 1,142 검체였다. 이를 근거로 구한 Centaur Syphilis의 민감도와 특이도는 각각 100% (117/117, 95% 신뢰구간: 96.9-100.0%), 99.6% (1,137/1,142, 95% 신뢰구간: 99.0-99.9%)였고, Immulite Syphilis의 민감도와 특이도는 각각 98.3% (115/117, 95% 신뢰구간: 94.0-99.8%), 100% (1,142/1,142, 95% 신뢰구간: 99.7-100.0%)이었으며, Mediate TPLA의 민감도와 특이도는 각각 99.2% (116/117, 95% 신뢰구간: 95.3-100.0%), 99.7% (1,138/1,142, 95% 신뢰구간: 99.1-99.9%)이었다.

고 찰

전통적으로 FTA-ABS 검사가 트레포네마검사의 표준으로 여겨져 왔지만 검사판독이 주관적이고 훈련된 검사자와 경험현미경 등의 고가장비가 필요한 단점이 있다. 또한 검사실 운영면에서 자동화가 불가능한 것이 가장 큰 단점이다. 이에 비하여 EIA 또는 CLIA를 이용한 트레포네마검사는 자동화가 가능하고 객관적인 검사결과 판독이 가능하여 최근 들어 사용이 늘어나고 있는 추세이다. 또한 유럽에서는 혈액공여자, 모든 임신부, 새로이 성매개감염이 진단된 환자에서는 일차적으로 매독에 대한 선별검사를 하도록 권장되고 있다[4].

이에 본 연구에서는 RPR-정밀검사가 의뢰된 총 1,266 검체를 대상으로 자동화 장비로 검사가 가능한 트레포네마검사시약인 Centaur Syphilis와 Immulite Syphilis 시약, 기존에 사용하고 있던 Mediate TPLA를 포함하여 세 가지 트레포네마검사의 정성결과를 비교함으로써 검사 간 일치도 및 각 시약의 민감도와 특이도를 비교 평가하고자 하였다. 그 결과 세 검사 중 두 검사씩 짝을 지어 평가하였을 때 결과 간 일치율은 모두 98% 이상으로 높게 나타났으며 kappa값도 모두 0.93 이상으로 높게 나타났다. 민감도와 특이도에 있어서는 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, Mediate TPLA 세 가지 검사 중에서 Centaur Syphilis의 민감도가 다른 두 가지 검사보다 약간 높았고 Immulite Syphilis의 특이도가 다른 두 가지 검사보다 약간 높았으나 큰 차이는 보이지 않았다. 본 연구에서는 전체 검체 중에서 적어도 세 가지 트레포네마검사와 Mediate RPR 모두 네 가지 중에서 세 가지 검사가 일치를 보인 검체만으로 대상을 좁혀서 민감도와 특이도를 구하였기 때문에 검사결과 분석에 한계가 있었다. 검사상 두 개는 음성, 두 개는 양성으로 나온 검체는 제외하였으므로 실제보다 민감도와 특이도가 모두 높게 나타났을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 민감도 평가는 RPR 양성을 보였던 검체만을 대상으로 하였기에 초기 일차매독, 잠복매독, 만기

매독 환자에 대한 완전한 평가는 이루어지지 못한 것으로 생각된다. 더 정확하게 특이도와 민감도를 평가하기 위해서는 임상적, 실험실적으로 정확히 진양성 및 진음성 여부가 확인된 좀 더 큰 규모의 검체를 대상으로 해야 할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 연속적으로 의뢰된 무작위 1,147 검체에 대해 검사를 시행한 결과 현재 선별검사로 사용하고 있는 RPR 정밀검사에서 두 검체(0.17%)가 양성을 보였고, Centaur Syphilis로는 2.09%, Immulite Syphilis로는 1.39%, Mediate TPLA로는 1.66%의 트레포네마 항체양성률을 보여 트레포네마항체검사인 Centaur Syphilis, Immulite Syphilis, Mediate TPLA 검사의 양성률이 RPR 정밀검사의 양성률보다 8-12배 높음을 관찰할 수 있었다. 따라서 실제 상황에서 트레포네마검사를 사용하여 매독을 선별하는 경우 검사 양성률이 1.4-2.1%로 현재의 매독선별검사로 사용되는 비트레포네마검사인 RPR 정밀검사의 양성률인 0.17%보다 매우 높기 때문에 실제 상황에서도 비트레포네마검사를 시행할 때보다 10배 정도 더 많은 환자가 확인검사의 대상이 될 것으로 생각된다. 연속적으로 RPR 검사가 의뢰된 1,147명에서 Centaur Syphilis 기준으로 트레포네마검사 양성을 보인 24명을 대상으로 분석했을 때 19명이 비트레포네마검사인 RPR 정밀검사가 음성으로 91.6% (22/24)의 불일치율을 보였다 마찬가지로 계산했을 때 Immulite Syphilis 기준으로는 93.8% (15/16), Mediate TPLA 기준으로는 94.4% (17/19)의 불일치율을 보였다. 이러한 원인으로는 1) 그 전의 치료 여부에 관계없이 비트레포네마항체의 음성 혈청전환이 되고 트레포네마항체는 지속되는 경우, 2) 트레포네마항체가 위양성을 보이는 경우, 3) 초기일차매독으로 아직 비트레포네마검사가 발현되지 않은 window period인 경우 등을 생각해 볼 수 있겠다[7]. 미국 질병관리본부 (Centers for disease control, CDC)에서 발표한 바에 따르면 2006에서 2010년까지 약 5년간 5개의 검사실에서 검사한 기록에서 EIA 또는 CLIA 트레포네마검사로 양성인 나온 검체를 다시 비트레포네마검사로 검사했을 때 56.7% (유병률이 낮은 집단에서는 60.6%, 유병률이 높은 집단에서는 50.6%)에서 음성을 보였다고 한다[7]. 그런데 실제 이번 연구 결과에서 트레포네마양성검체를 다시 비트레포네마검사로 검사했을 때 음성이 나올 확률을 보면 91.4-94.4%로 미국에서보다 훨씬 높다. 미국 질병관리본부 연구결과에서, 유병률이 높은 집단과 낮은 집단을 나누어 분석하였을 때 유병률이 낮은 집단의 트레포네마 양성 검체에서 비트레포네마 음성이 나온 비율이 상대적으로 높은 것으로 보아 본 연구에서 검사를 시행한 대상집단의 유병률이 낮아서 비트레포네마검사 양성률이 낮았을 수도 있고 혹은 본 연구에서 시행한 자동화장비를 이용한 RPR 정밀검사가 미국 질병관리본부에서 사용한 RPR 카드검사보다 특이도가 높아서 양성률이 더 낮게 나왔을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.

이에 비해 역순매독선별검사 알고리즘이 경제적으로는 많은 비용이 드는 구조임에도 불구하고 EIA를 초회 검사로 실시하도록 권고하는 이유는 만기 매독(late syphilis)이나 3기 매독환자에서 치료가 되지 않은 상태에서 높게는 30% 정도에서 RPR 검사가 음성으로 나타나기 때문이다. 따라서 초기선별검사에서 매독특이항체 양성을 보이는 약 1.4-2.1%의 검체에 대해서는 추가적으로 비트레포네마검사나 이차적인 특이항체를 실시하고 검사 대상자의 현재의 RPR 반응성과 과거 감염 여부 등을 확인하여 검사결과의 상담에 활용한다면 좀 더 많은 매독 환자를 선별할 수 있고 RPR 검사의 위음성결과로 인하여 매독진단을 놓치지 않는데 도움이 될 것으로 판단된다. 하루 200개의 검체를 선별검사하는 검사실에서는 Centaur Syphilis나 Immulite Syphilis 시약을 사용할 경우 약 3-4개의 검체가 트레포네마항체 양성을 보일 것으로 예상된다.

외부신병도 조사현황에 따르면 아직까지 국내에서는 장비 없이도 손쉽게 검사가 가능하고 비용면에서 경제적인 RPR 카드검사가 가장 많이 쓰이고 있는 것으로 보인다[9]. 하지만 국내에서 2011년도에 만들어진 질병관리본부의 성매개감염진료지침[5]에서는 매독이 의심되는 환자에서 EIA를 이용한 트레포네마검사를 먼저 실시할 것을 권장하고 있다. 따라서 미국에서와 마찬가지로 향후 작은 규모의 검사실에서는 RPR 카드검사를 선별검사로 먼저 실시하는 전통적인 방식을 고수하더라도 큰 규모의 검사실에서는 인건비를 줄일 수 있고 대량으로 자동화검사가 가능한 EIA나 CLIA를 이용한 매독검사법을 도입해야 한다는 주장이 활발해 질 것으로 예상된다[10].

결론적으로 본 연구에서는 Siemens사에서 개발된 CLIA 트레포네마검사 시약인 Centaur Syphilis와 Immulite Syphilis를 기존에 사용되고 있던 Mediace TPLA 시약과 상대적으로 비교 평가하였는데 세 검사 시약 간에는 높은 검사결과 간 일치율을 나타냈으며 민감도는 Centaur Syphilis가 다른 두 검사보다 약간 높고 특이도는 Immulite Syphilis가 다른 두 검사보다 약간 높은 것으로 나타났다. Centaur Syphilis와 Immulite Syphilis 검사는 기존에 쓰이는 RPR 카드검사나 FTA-ABS 검사에 비하여 자동화가 가능하고 판독이 객관적이고 용이한 장점을 가지고 있어 대규모 검체를 대상으로 한 매독의 선별검사로 이용될 수 있을 것이다.

요 약

배경: 본 연구에서는 트레포네마항체 검출을 위한 화학발광면역측정시약인 ADVIA Centaur Syphilis와 Immulite 2000 Syphilis screen을 Mediace *Treponema pallidum* latex agglutination (TPLA)과의 비교를 통하여 평가하였다.

방법: 본 연구는 두 단계로 진행되었다. 첫 번째는 2012년 11월에

랩지노믹스 의학연구소에 Mediace RPR 정밀검사가 의뢰된 1,147개의 연속적인 검체에 대해서 검사를 시행하였고, 두 번째는 Mediace RPR 정밀검사에서 양성으로 나왔던 119개의 동결된 검체를 검사하였다. 모든 혈청 검체에 대해서 Centaur Syphilis, Mediace TPLA, 그리고 Immulite Syphilis 검사를 시행하였다. 검사 간 일치율, kappa값, 각 검사의 민감도 및 특이도를 분석하였다.

결과: 무작위 1,147 검체에 대해 Centaur Syphilis는 24개(2.09%)가 양성을, Mediace TPLA로는 19개(1.66%)가 양성을, Immulite Syphilis로는 16개(1.39%)가 트레포네마항체 양성반응을 보였다. RPR정밀 양성 119개 검체에 대해 Centaur Syphilis로는 103개(86.6%)가 양성을 보였고, Immulite Syphilis로는 101개(84.9%)가, Mediace TPLA로는 105개(88.2%)가 양성을 보였다. 검사결과 간 일치율(kappa값)은 Centaur syphilis와 Mediace TPLA는 98.8% (0.934), Immulite Syphilis와 Mediace TPLA는 99.0% (0.94), Centaur Syphilis와 Immulite Syphilis는 99.2% (0.955)를 보였다. 세 가지 트레포네마검사와 RPR 검사 중 3개 이상이 일치한 검체를 진양성(n=117) 또는 진음성(n=1,142)으로 간주하여 평가한 트레포네마검사의 민감도와 특이도는 각각 Centaur Syphilis 100%, 99.6%, Immulite Syphilis 98.3%, 100%, Mediace TPLA 99.2%, 99.7%였다.

결론: 세 가지 트레포네마검사, Centaur Syphilis, Mediace TPLA, Immulite Syphilis는 높은 검사 결과 간 일치율을 보였다. 다른 검사보다 Centaur syphilis가 조금 더 높은 민감도를, Immulite syphilis가 조금 더 높은 특이도를 보이는 것으로 생각되었지만 정확한 평가를 위해서는 혈청학적으로 확진된 대규모 검체를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

검사의 글

본 논문은 2011년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

이해관계

한국지멘스 헬스케어에서 이 연구에 필요한 ADVIA Centaur Syphilis assay와 Immulite 2000 Syphilis screen 시약을 제공하였음. 저자들은 본 연구와 관련하여 해당 회사와 이해관계가 없음.

REFERENCES

- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995;8:1-21.
- Choi KC and Song JY. Recent trends in clinical observation of syphilis

- and consideration for laboratory tests. *J Korean Med Assoc* 2009; 52:1100-6.
3. Workowski KA and Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 17;59:1-110.
 4. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H; IUSTI. 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20:300-9.
 5. Korean Centers for Disease Control and Prevention, The Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. Sexually Transmitted Infection Korean Treatment Guideline 2011.
 6. 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.
 7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening-five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:133-7.
 8. Marangoni A, Moroni A, Accardo S, Cevenini R. Laboratory diagnosis of syphilis with automated immunoassays. *J Clin Lab Anal* 2009;23:1-6.
 9. 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.
 10. Loeffelholz MJ and Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 2012;50:2-6.