

Mycoplasma pneumoniae 감염의 혈청학적 진단

정 은 희

단국대학교 의과대학 소아과학교실

근래 *Mycoplasma pneumoniae* 감염의 임상적인 진단과 검사실 진단에 대한 최신 지견은 이미 발표된 바가 있었으나^{1~6)} 국내에서 주로 사용하고 있는 Particle agglutination test(Serodia-Myco II[®]) 검사의 일관된 진단 기준은 없는 상황이다. 따라서 최근에 논의되고 있는 Particle agglutination test(Serodia-Myco II[®]) 검사의 유용성과 진단 기준에 대한 국내외 연구를 알아보고 *Mycoplasma pneumoniae* 감염의 혈청학적 진단 기준을 제시하고자 한다.

Mycoplasma pneumoniae(MP) 감염의 검사실 진단 방법으로 배양검사, 혈청학적인 방법으로 혈청 냉응집소 검사(cold agglutinin test)와 혈청 특이 항체 측정법이 있고, 항원검출법, 중합 효소 연쇄 반응법(Polymerase chain reaction, PCR) 등이 있다(Table 1). 하지만 급성기의 감염을 초기에 진단할 수 있는 표준화된 방법은 없는 실정이다. 배양검사법이 100%의 특이도를 나타내지만 이 방법은 진단 시까지 시간이 오래 걸리고 민감도가 낮아서 임상에서 사용하기에는 단점이 많다. 실제의 임상 진료에서 *Mycoplasma* 진단을 위한 기본적인 방법은 혈

청학적 검사이며 이는 쉽게 검체를 모을 수 있고 혈청학적 검사들이 널리 이용 가능하기 때문일 것이다. 혈청학적 방법은 급성기의 조기 진단이나 과거의 감염과의 감별 진단이 어렵다. 급성기에 위음성률이 높고 단일 항체 역가로는 확진할 수 없어 추적 검사가 필요하다는 문제점이 있다. 실제 임상에서는 MP 감염의 빠른 진단과 치료를 위해 질환 초기에 1회의 검사로 진단하고자 하지만, 현재까지 일관된 진단 기준은 없다.

소아나 성인에서 지역 획득성 폐렴을 진단하기 위해 입원시에는 그 원인을 밝히기 위해 미생물학적인 검사를 하는 것이 중요하다. 그러나 외래에서는 미생물학적인 검사가 항상 적응이 되지 않는다^{7, 8)}. 소아의 지역 획득성 폐렴의 치료에 대한 가이드라인⁷⁾에서는 한 쌍의 혈청에서 보체 결합 검사(Complement fixation assay, CFA)로 측정된 항체의 상승이 진단에 표준(gold standard)이며, 질병 발생 2주 동안에 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 검사에 의한 IgM의 항체가가 진단학적 수준까지 도달한다고 하였다. 그리고 냉응집소 검사

Table 1. Diagnostic Tests for the Detection of *Mycoplasma pneumoniae* Infection

Diagnostic test	Material	Sensitivity/Specificity	Time to result	Practical preference
Culture	NPA/PS	Not useful	Weeks	Not useful
EIA	NPA	Useful	1 Day	Useful
PCR	NPA/PS	Preferable	1 Day	Preferable
CFA				
Acute phase	Serum	Not useful	2 Days	Not useful
Convalescent phase	Serum	Preferable	Weeks	Useful*
EIA				
IgM/acute phase	Serum	Preferable	1 Day	Preferable
IgM + G/convalescent phase	Serum	Not useful	Weeks	Useful*

*For confirmation and epidemiology useful

NPA, nasopharyngeal aspirate; PS, pharyngeal swab.; EIA, enzyme immunoassay; CFA, complement fixation assay(Adapted from reference 2)

에 대해서는 급성기에 흔히 사용할 수 있지만 그 유용성에 대해서는 제한적이라고 하였다. 근대에 발표된 성인에서의 지역 획득성 폐렴의 치료에 대한 가이드라인⁹⁾에서는 보체 결합 검사(CFA)에 의한 항체가 1:64 이상과 함께 냉응집소 항체가 1:64 이상으로 MP 폐렴의 진단 기준을 제안하였다. 그러나 미국 감염 학회의 전문 위원단에서도 MP 감염의 진단을 위한 확실하고 빠른 유효한 검사법은 아직까지 없다고 하였고⁹⁾, DNA probe나 핵산 증폭을 이용한 방법은 그 시약들이 FDA의 허가가 안된 상태이며 주로 실험 연구를 위해 제한적으로 이용하고 있어 아직 일반적으로 권하지는 않으며 그 연구 결과가 일정하지 않다고 하였다⁹⁾(최신으로 개정된 가이드라인이 나 올 예정이다).

국외에서는 국내에서 주로 사용되고 있는 Serodia-Myco II[®] 외에 특이 항체 IgG, IgM, IgA 등을 동시에 혹은 분리해서 측정하는 검사의 종류가 여러 있어 이들의 검사방법의 유용성에 대한 연구가 많이 보고 되고는 있으나 Serodia-Myco II[®]를 이용한 검사방법에 대한 보고는 실제 많지 않다.

혈청 냉응집소 검사 (Serum Cold agglutinins test)

Cold agglutinin은 적혈구막 항원인 I 항원에 대한 특이성이 있는 IgM에 속하는 자가항체이며, MP 감염에 특이한 항체는 아니며 MP에 의해 적혈구의 항원성의 변화로 기인한다고 여겨진다¹⁾. MP 감염의 약 50%에서 감염 후 2주 정도에서 나타나 6~8주 후에 사라져 MP 감염의 진단에 도움을 줄 수 있다¹⁰⁾.

Cold agglutinin을 측정하는 데는 “bedside cold agglutinins”과 검사실에서의 검사가 있다. “bedside cold agglutinins”는 가장 간단한 검사 방법으로서 빠르고 쉽게 할 수 있는데, 항응고제(citrate 등)가 들어 있는 시험관에 환자의 혈액을 1 cc 정도 채혈하여 4℃(liquid ice 혹은 냉장고)에 30초간 두어 응집 여부를 관찰하면 cold agglutinin의 양성 여부를 알 수 있다. 이러한 방법으로 할 경우, 검사실 검사에서의 역가가 1:64 이상인 경우에만 양성으로 나타나는 수가 많기 때문에 검사실 검사보다 민감도

가 다소 낮다¹¹⁾. 검사실에서의 검사방법은 좀 더 정밀한 검사로 환자의 혈청과 O형의 적혈구를 혼합하여 반응하는 이배수 계단 희석액으로 cold agglutinin 역가를 결정할 수 있다. 4℃에서 응집이 나타나는 가장 높은 희석 배수가 cold agglutinin 역가이다.

폐렴에 관한 여러 보고에서 MP 감염 환자의 50~90%에서 cold agglutinin 역가가 1:32 혹은 그 이상으로 상승함을 보였다. 광범위한 폐렴의 경우 항상 양성(1:32)을 보이며¹²⁾, 방사선 검사상 최소의 소견을 보이는 경우 음성을 보이거나 애매한 역가를 보여 대체로 cold agglutinin 역가는 폐 질환의 정도와 비례한다. Cold agglutinin 반응의 역가가 1:32 이상이면 MP 감염의 가능성을 시사한다^{11, 13)}.

비특이 항체인 cold agglutinin이 증가되는 다른 질환으로는 림프종, 자가면역 질환, Epstein-Barr 바이러스 감염에 의한 전염성 단핵구증, 그 외 다른 바이러스(거대 세포 바이러스, 아데노바이러스, 인플루엔자, Respiratory syncytial virus, mumps 바이러스)와 세균성 감염 등이 있다¹⁴⁾. 냉응집소 검사는 IgM 항체를 검사하므로 가장 먼저 감지되고 가장 먼저 떨어지며(Fig. 1), 위음성 반응이 자주 나타나고 또한 MP 감염증과 관련이 없는 질환에서도 나타나 위양성 반응도 볼 수 있다. 이 검사는 MP 감염증의 조기 진단 방법으로서 한계가 있으나 검사실이 아닌 임상 bedside)에서 빠른 시간에 쉽고 간단하게 할 수 있어 유용하게 쓰여질 수 있다.

특이항체 검사 (Specific antibody determinations)

MP 감염 후에 특이 항체 반응이 일어나는데, 초기 항체 반응에는 IgG, IgM 및 IgA 등이 포함된다. 질병 경과 후와 회복기에는 주로 IgG 항체가 형성된다. 때로는 상당한 양의 IgM 항체가 형성되어 수개월에서 수년 동안 의미 있는 역가가 지속된다. 대체로 소아에서는 성인보다 항체 반응의 정도가 낮고¹³⁾, 불현성 감염을 앓는 소아에서는 항체 반응이 측정되지 않을 수 있다. 감염 후에는 많은 예에서 비분비물과 객담에도 특이 항체가 검출된다. 감염 후 매우 이른 시기에 혈청을 채취하면 충분히

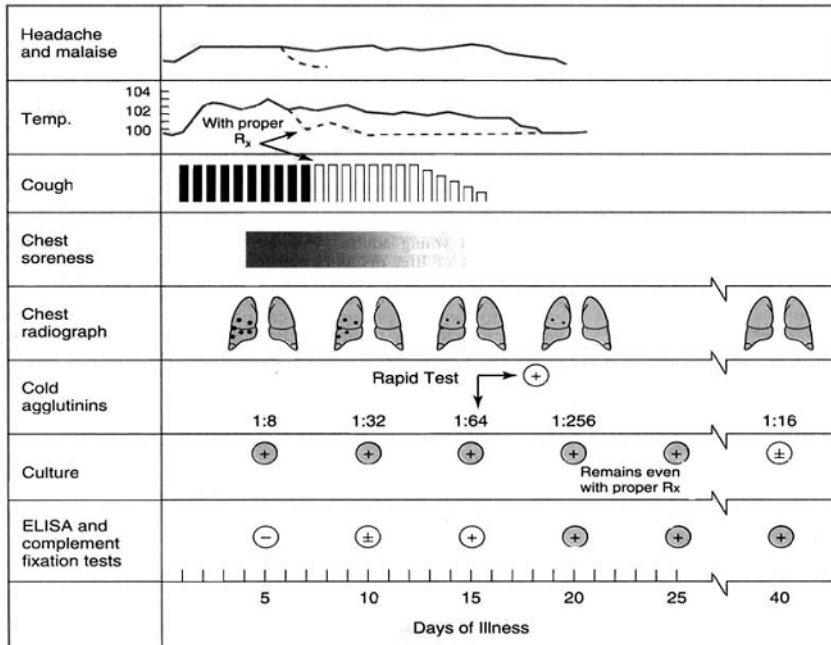


Fig. 1. Major clinical manifestations of *Mycoplasma pneumoniae*(From Baum SG. Mycoplasmal infections. In : Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JG, eds. Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia; WB Saunders; 1992:1615).

IgM 항체가 올라가기 전이 될 수 있지만, 감염 후 7~10일에 IgM 항체를 이미 발견할 수 있고 IgG 항체는 급성기 보다 감염 후 3주 즈음에 나타나기 시작한다(Fig. 1). MP는 잠복기(4일~3주, 혹은 3주 이상, 보통 1~3주)가 길기 때문에, 급성기에 항체가 생성된 경우가 많다. 그러므로, 초회 측정 후 5~7일간의 짧은 기간을 두고 측정해도 4배의 증가를 보이는 수가 많다. IgM에 기초한 검사의 주요 단점은 이러한 항체는 성인에서 이전 다수의 감염의 결과로 언제나 생성되는 것이 아니어서, 노인에서는 IgM의 음성의 결과가 급성 MP 감염이라고 제외될 수 없다. 반대로 소아에서는 IgM의 측정이 유용하나 면역 저하자에서는 어린 영유아에서는 항체 반응이 없을 수도 있다. 최근의 연구들에서 특이 IgA의 측정은 진단상의 우수한 정확도를 제시하고 있다¹⁵⁾.

MP 감염에 대한 특이 항체를 다양한 혈청학적 방법으로 측정할 수 있는데, 여기에는 보체 결합 검사(Complement fixation assay, CFA), 면역 형광 검사(Immunofluorescence assay, IFA), 간접 혈구 응집 반응(Indirect hemagglutination), 침강 반응(Pre-

cipitation), 성장 억제 반응(Growth inhibition), Mycoplasmacidal antibody test, Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), 방사성 면역 측정법(Radioimmunoassay), 부착 억제 분석법(Adherence inhibition assay), 그리고 방사선 면역 침강 검사(Radio-immunoprecipitation test) 등이 있다¹³⁾. 이 중에서 보체 결합 검사(CFA)는 최근까지 가장 보편적으로 이용되었으며 근래에 사용되는 면역 형광 검사(IFA)와 ELISA는 항체의 증가 외에 IgG 항체뿐만 아니라 IgM 항체와 IgA 항체를 분리하여 측정할 수 있어 MP 감염에 있어 많은 연구들이 이루어지고 있다.

1. 보체 결합 검사(Complement fixation assay, CFA)

MP 세포의 chloroform-methanol 추출성 항원인 glycolipid를 사용하는 CFA는 주로 IgM 항체를 측정하고 소량의 IgG 항체도 측정한다. 급성기와 회복기의 혈청에서 역가가 4배 이상의 증가 혹은 1회의 혈청에서 1:32 이상의 항체가를 양성으로 하는데, 배양검사와 비교시 민감도와 특이도는 각각 90%, 94%이었다¹⁶⁾. 그러나 CFA는 급성기에는 38%에

서 양성을 보였고 회복기의 혈청과 함께 검사시 95%의 양성을 보였¹⁷⁾, 급성기의 판별이 어렵고 MP 감염의 역학 연구시에 급성기와 회복기 혈청의 항체검사와 함께 사용할 수 있는 검사이다. CFA는 검사시 2일 정도의 시간이 필요하고 낮은 특이도를 가지며 IFA와 ELISA보다 민감도가 낮다. 또한 비용혈성 연쇄구균 MG 주와 *Staphylococcus aureus*의 항원과 교차반응을 보이는 위양성이 보고된 바 있다¹⁸⁾. Kleemola와 Kayhty는 세균성 뇌수막염 환자 54명 중 40.7%에서 CFA에 의한 항체가가 4배 이상의 증가를 보임을 보고하면서 MP 감염으로 인한 것보다는 세균성 감염으로 glycolipid에 대한 항체의 교차반응이라 생각하였다^{19, 20)}. 즉 CFA에 사용된 glycolipid 항원은 다른 미생물체, 식물, 신체 조직과 교차반응을 일으킬 수 있어 위양성을 보이기도 한다²¹⁾. 또한 *M. genitalium*의 glycolipids와 매우 높게 교차반응을 보인다²²⁾. MP에 특이적이지 못해 민감도, 특이도가 떨어져서 미상 질환의 원인을 검사하는 데는 적합하지 않으나 기저질환이 없는 소아나 성인에서 MP로 인한 호흡기 감염을 진단하는 데는 신뢰할 수 있는 검사라 하겠다.

1회 측정으로 고역가(>1:256)를 보이면 최근의 MP 감염을 시사하지만 그 질환이 MP에 기인한다고 단정적으로 말할 수는 없다¹³⁾. 또한 CFA의 결과가 음성이라고 해도 MP 질환을 완전히 배제할 수 없다. MP 감염에 대한 CFA의 항체는 비교적 짧은 기간에 보이므로 때때로 4배의 항체가의 감소도 MP 감염을 추측하는데 사용될 수 있다. 폐렴 후에 생성되는 보체 결합 항체는 2~9년간 지속되나, 가벼운 감염증을 앓은 경우에는 항체가 1년 이내에 소실된다. 또, 재감염에 대한 예방력의 지속 기간이 폐렴을 앓은 경우가 가벼운 감염을 앓은 경우보다 길다.

2. 입자 응집소 검사(Particle agglutination test, PA), Latex agglutination test

1980년대 후반에 CFA보다 발달된 대안의 검사 방법으로 latex나 gelatin을 carrier particle로 주로 이용하는 microparticle agglutination assay가 소개되었는데, MP 항원의 혼합물을 사용하여 IgG와 IgM을 동시에 검출한다. 그 중의 하나가 국내에서 사

용되고 있는 Serodia-Myco II[®]이며 MP의 serum내에 특이 항체가 존재시 hemagglutination이 생기는 것이 원리이다. 비특이 반응을 피하기 위해 사용되던 적혈구에서 latex particles로 대신해서 사용하고 있다. Serodia-Myco II[®]는 항체가 1:40을 cut-off치로 하여 1:40 이상을 양성으로 판정하나 국내의 임상 연구자들마다 최근 감염을 의미하는 혈청 항체가를 상이하게 설정하고 있는 실정이다.

Serodia-Myco II[®]는 IgM 항체를 측정하는 것으로 알려져 있으나 IgM 뿐만 아니라 IgG도 측정된다고 하며²³⁾ 측정된 항체가가 IgM인지 IgG인지는 분별이 불가능하다. Baker 등²³⁾의 연구에 의하면 MP 감염의 증상을 보이는 96명의 140개의 혈청에서 Serodia-Myco II[®]와 IgM에 특이한 검사법인 μ -capture ELISA와 IgG, IgM, IgA를 구분해서 측정할 수 있는 간접 면역 형광법(indirect immunofluorescence assay)들을 CFA와 비교한 결과 세 가지 검사들 간에 78% 정도에서 일치를 보였다. 그러나 불일치를 보인 30개(22%)의 혈청을 보면 12개의 혈청에서 항체가 40~640 사이의 양성을 보이면서 다른 두 검사는 음성을 보였고 30개의 혈청 모두 IgG를 감지하여 Serodia-Myco II[®]가 다른 두 방법들에 비해 특이성은 떨어지는 것으로 보고하였다.

Lieberman 등²⁴⁾은 366명의 성인의 964개의 paired sera에서 antibody-capture enzyme immunoassay와 Serodia-Myco II gelatin agglutination test(양성 기준; 항체가의 4배 증가 혹은 1:160 이상)를 비교하였는데 Ab capture EIA와 Serodia-Myco II의 민감도 및 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 각각 61.2%, 97.7%, 91.3%, 86.5%와 48.1%, 86.9%, 49.3%, 86.3%였으며 두 검사간의 88.5%의 일치율을 보였다. 4배 이상의 항체가 증가가 없는 1:40~1:160 사이의 항체가는 최근 감염을 의미하지는 않는다²⁴⁾. 또한 소아와 성인을 포함한 12,337명의 환자에서 모은 13,650개의 혈청에서 Serodia Myco II(양성 기준; 1:40 이상) 검사를 한 연구²⁵⁾ 결과를 보면 약 16.4%의 양성률을 보였고, 9세 이하의 소아에서 21%(284/1345)의 양성률과 기하 평균치(Geometric mean titer)가 1:137.9(95% Confidence interval: 117.7~161.4)로 높은 항체가를 보였다. 연구자들은 1:40의 기준이 급성 감염의 지표는 아니며 일반적

으로 1:320 이상이 급성 감염의 지표라고 하였다. Nagayama 등²⁶⁾은 제품을 만든 회사는 한번의 혈청에서 감염의 지표로 그 항체가가 CFA에서는 1:64 이상 혹은 Serodia Myco[®]에서는 1:320 이상으로 기술하고 있지만 CFA에서는 1:64 이상 혹은 Serodia Myco[®]에서 항체가의 4배 증가 외에 급성기의 혈청 혹은 한번의 혈청에서 항체가가 1:640 이상을 감염의 증거로 하였다. 145명의 하기도 감염의 성인에서 conventional PCR, real-time PCR, nucleic acid sequence based amplification(NASBA)과 CFA, Serodia Myco II(양성기준; 1:320 이상)와 비교한 연구²⁷⁾에서 급성기와 회복기 검체에서 Serodia Myco II의 민감도, 특이도는 각각 50%, 66%로서 저자들은 모두 100%를 보인 분자 생물학적인 진단 방법이 혈청학적인 진단보다 더 우월하다고 하였고 Serodia Myco II의 진단 기준도 1:320 이상이 명백하게 적응이 된다고 하였다.

최근의 한 연구²⁸⁾에서는 증상이 시작한 시점을 알고 real-time PCR에서 양성인 MP에 의한 급성 하기도 감염 27명의 환자의 혈청 46개에서 시판되고 있는 12가지 종류의 검사 kit와 CFA 검사 결과를 비교하였다. 이 연구에는 11개의 EIA와 Serodia Myco II가 포함되었고, Serodia Myco II의 양성 기준을 1:80으로, CFA에서는 1:64 이상을 양성 기준으로 하였다. 연구 결과 Serodia Myco II는 63%의 양성 예측도와 88%의 음성 예측도를 보였고 81.9%의 일치율을 보였다. 또한 대조군의 혈청에서 Epstein-Barr 바이러스에 감염된 경우 위양성(6/10)을 보였다. 대부분의 검사에서 증상 시작 7일 후에 특이 항체가 측정되었고 성인에서는 질환 초기에 나타나는 IgM의 약한 반응과 낮은 민감도를 보여 연구자들은 MP 감염의 진단에서 핵산 증폭의 방법을 선호하게 될 것이라고 주장하였다. Narita와 Togashi²⁹⁾는 소아의 MP 감염에 대한 ImmunoCard(IC) Mycoplasma test와 particle agglutination test(PA)를 비교하는 연구에서 PA의 양성 기준을 항체가가 paired sera에서 4배 이상의 증가 혹은 급성기의 1회의 혈청에서 1:640 이상으로 하였다.

Serodia-Myco II[®] 검사의 진단 기준에 관한 국내 연구를 보면, 건강한 소아 177명과 MP 감염증이 의심되는 환아들(353명)에서 Serodia-Myco II[®] 검사

를 시행한 결과, 건강한 소아에서 MP에 대한 항체가 1:40 이상인 경우는 46.3%로 나타났고, 호흡기 증상이 있어 MP 감염이 의심되었던 환아들에서는 항체 양성률이 44.8%로 유의한 차이를 발견할 수 없었다³⁰⁾. 건강한 소아에서는 1:40인 경우가 30례(16.9%), 1:80이 27례(15.3%), 1:160이 19례(10.7%), 1:320이 6례(3.4%)로, 최고 항체가가 1:320이었고 1:640 이상은 없었으므로 초기 검사시 1:640 이상인 경우는 감염의 진단이 가능한 것으로 생각되지만, 1:320 이하인 경우는 확진을 위해 2~3주 후의 항체 검사가 필요하다고 생각된다³⁰⁾. 홍 등³¹⁾은 MP 폐렴 발생 후 10~12개월 후 항체가를 측정하였고 15례 환아들의 항체가의 기하 평균이 1:122, 90퍼센타일은 1:639였다. 이것을 근거로 진단 기준을 항체가가 4배 이상 증가하거나 단일 측정치로서는 1:640 이상인 경우로 정하여 연구하였고 이때 민감도 및 특이도는 94%, 93%로 1:320으로 설정할 경우의 민감도 및 특이도는 100%, 87%였다. 저자들은 우리나라에서 MP 폐렴은 토착성 및 3년을 주기로 발생 양상을 보였음을 보 이면서 indirect particle agglutination test에 의한 항 마이코플라즈마 항체가는 MP 폐렴 이환 후 1년에도 1:320까지 증가되어 있을 수 있으므로 항체가의 해석의 유의하여야 함을 주장하였다.

이 등³²⁾은 민감도와 특이도가 비교적 높은 PCR 양성률을 이용하여 MP 감염을 진단할 수 있는 단일 항체가의 cut-off 치를 구하는 연구에서 단일 항체가를 1:160 기준으로 하였을 때 통계적으로 유의한($P=0.035$) 민감도와 특이도가 각각 61%, 68%로 나와, 폐렴 증상을 보이는 환아에서 일반적으로 단일 항체가가 1:160 이상일 때 MP 감염을 의심하고 치료를 시작해도 될 것이라고 주장하였다. 최근 EIA를 이용하여 IgG, IgM을 각각 측정하고 PCR과 배양을 같이 한 연구³³⁾에서, 혈청학적 진단 기준은 Serodia Myco[®] 검사시 1회 측정으로 1:320 이상이거나 5일 이상 간격으로 역가가 4배 이상 증가한 경우를 MP 폐렴으로 진단하였다. 이 연구 결과에서 P1 adhesion 및 16S rRNA 유전자를 사용하 이 중 PCR 결과 37.8%(42/111)가 검출되었고 혈청 특이 항체가에 따른 이 중 PCR의 검출은 1:40 이하에서 31.0%(13/111)로 가장 높은 수치를 나타내

었고 1:320~1:1,280에서는 31.0%(13/111)를 차지하였다. 총 대상 환자 111명 중 32명(28.8%)에서 마이코플라스마 항체가가 1:320 이상이었고 이들 중 이중 PCR 양성인 13명, 음성은 19명이었다. 또한 마이코플라스마 특이 항체 측정에서 음성 반응을 나타낸 79명의 환자 중 PCR 양성인 29명이었다. 이러한 PCR의 낮은 민감도(40.6%)와 높은 위양성률(69.0%)에 대해 연구자들은 그 원인으로 항체가가 4배 이상 증가한 경우를 확인하지 않아서 - 진단 기준은 4배 이상으로 했지만 실제 연구 결과 추적 검사한 경우는 없었고 1회의 검사시 1:320 이상인 경우로만 했기에 - 또 한가지 이유로는 증상이 발생한 후 비교 전 일찍 특이 항체를 채취한 경우 혈청학적 반응이 나타나기 전에 채취했을 가능성이 있어 PCR의 높은 위양성률에 영향을 미쳤을 수 있었을 것으로 생각하였다.

항체가의 1:320 이상 혹은 4배 이상 증가를 진단 기준으로 한 연구³⁴⁾에서 3년간 MP 폐렴으로 진단된 206명의 대상 중 2세 미만은 28명(13.6%)이었고 이들 중에서 항체가가 1:1,280 이상 증가를 보인 경우는 19명(67.9%)으로 영유아에서도 높은 항체 반응을 보였다. 또한 이 연구에서 Mycoplasma 항체가와 한랭응집소 검사에서 연령에 따른 유의한 차이는 없었다. 2세 이하의 영유아군(33명)과 소아군(109명)의 Mycoplasma 항체가를 비교한 연구³⁵⁾에서도 연령에 따른 유의한 차이는 없었다. 이 등³⁶⁾은 Mycoplasma 항체가를 1:320 이하와 1:640 이상인 두 군으로 나누어 두 군간의 검사 소견을 비교하는 연구를 하였는데 검사실이 오차를 배제하고 정확을 기하기 위해서 역가가 1:640 미만인 환자는 일주일 후에 재검사를 하여 역가가 4배 이상 상승했을 때에만 양성으로 판정하였다. 소아 260명을 대상으로 급성기와 회복기의 혈청에서 항체가를 측정하여 4배 이상의 항체가가 증감한 경우를 MP 폐렴으로 진단하였고 이들의 비인두 흡인물에서 PCR (P1 cytidhesin)을 시행한 연구가 있다³⁷⁾. 혈청학적으로 MP 감염으로 진단된 환자 125명 중 PCR 양성인 97명(77%), 항체가 증가하지 않은 환자 93명 중 PCR 양성인 15명(16%)이었고 이들의 평균 연령은 2세로 혈청학적으로 진단된 경우에 비하여 낮았다. 또한 항체가가 4배 이상 증가하여 혈청학적으로

로 MP 폐렴으로 진단된 환자 중 급성기 항체가가 1:320 이하로 낮은 환자 52명 중 42명(80%)에서 PCR 양성을 보여 PCR을 이용한 MP 폐렴의 조기 진단법의 유용성을 시사하였다. 또, 전체적으로, 초기 항체가 또는 1회만 측정된 단일 항체가가 1:320 이하인 소아들에서는 PCR 양성율이 38%, 1:640 이상인 소아들에서는 77%로서, Mycoplasma 유행시에 1:640을 단일 항체가에 의한 진단 기준으로 정하는 것이 진단의 특이도를 높일 수 있을 것으로 제안하였다.

건강한 소아에서 MP 항체가 양성으로 나타나는 것은 Serodia-Myco II[®] 입자 응집소 검사가 IgM 이외의 다른 항체에도 관여를 하여 발생할 가능성, 또한 IgM 항체의 교차반응으로 MP가 아닌 타 균주에 노출된 기왕력, 그리고 과거 MP 감염증을 앓은 후 생성된 고농도의 IgM 항체의 지속성을 의미할 수도 있다³⁰⁾. 따라서 Serodia-Myco II[®] 입자 응집소 검사는 MP 감염증의 조기 선별 진단법으로 유용하게 이용될 수 있으나, 초기 1회의 검사상 양성 소견으로 MP 감염의 확진을 내리기 어렵고, 급성기와 회복기 혈청에서의 항체가를 측정하여 비교하는 것이 진단에 중요하겠다. 혈청학적 검사에서 초회 1회 검사시 높은 항체가에 대한 양성 기준이 아직 확실하지 않다. MP 감염이 연중 토착성으로 발생하는 우리나라에서는 초기 검사시 항체가가 1:640 이상이면 급성 감염으로 진단할 수 있으나^{30, 31)}, 이는 역학 연구에는 사용될 수 있으나 유소아에서와 같이 초감염이 강력히 의심될 경우는 치료 시작의 기준으로 하기에는 부적절하다³¹⁾.

결론적으로, Mycoplasma 감염 후에 항체가가 상승하지 않을 수 있으며, 혈청학적으로 진단하기 위해서는 paired sera에서 4배 이상 증가하거나 단일 항체가로서는 최소한 1:320 이상이 증가하여야 한다. 그러나, 과거 감염으로 인해라도 1:320의 역가를 보일 수 있으므로, 1:640을 기준으로 정함으로써 급성 감염 진단의 특이도를 높여서 자료의 신뢰도를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), 효소 면역 측정(Enzyme immunoassay, EIA)과 면역 형광 검사(Immunofluorescence assay, IFA)

근래에 MP 감염의 진단을 위한 검사방법으로 CFA보다 IFA나 ELISA의 이용이 늘고 있다. 면역 형광 검사(IFA)와 ELISA는 항체의 증가 외에 IgG 항체뿐만 아니라 IgM 항체와 IgA 항체를 분리하여 측정할 수 있다. IgG, IgA 두 항체를 측정 대상으로 하는 것은 성인에서 감염 후에 IgG 항체만 생성될 수도 있기 때문이다¹¹⁾. 급성기와 회복기의 혈청에서 검사한 CFA와 비교시 비슷한 민감도와 특이도를 가지며¹³⁾, 특히 1회의 측정으로 특이 IgM 혹은 특이 IgA를 측정되면 최근 감염을 의미한다. 그러나 감염 후의 특이 IgM과 IgA는 오랫동안 지속될 수 있기에, 1회의 검사보다는 가능한 급성기와 회복기의 혈청에서 항체가를 검사하는 것으로 특정한 질환에 대한 임상 진단을 할 수 있겠다¹³⁾.

EIA 검사로 통상적인 진단을 위한 상품들이 많이 개발되어 있는데 각각 다른 형식의 검사를 가지고 있어 비교하기가 어렵고 비교적 71~92%의 민감도와 80~98%의 특이도를 갖는다. 최근에 3개의 상품화된 EIAs(Meridian IC EIA, Remel EIA, ImmunoWell-IgM EIA)와 CFA와의 비교 연구 결과¹⁷⁾를 보면, 급성기에 IgM을 측정하는데는 Meridian IC EIA가 가장 민감도가 높았고(47%), 급성기와 회복기의 혈청에서 CFA는 95%, Remel EIA는 94%, Meridian IC EIA는 81%, ImmunoWell-IgM EIA는 45%에서 양성을 보였고 대조군의 90%에서 4가지 검사 모두 음성을 보여 MP 감염에서 IgM만을 측정하는 것은 유용하지 못함을 보였다(Meridian IC EIA, ImmunoWell-IgM EIA는 오직 IgM만 측정되고, Remel EIA는 IgG와 IgM이 측정된다). 또한 Sillis 등¹⁴⁾과 Granstrom 등³⁸⁾은 특이 IgA의 증가와 IgM의 유무로 일차 MP 감염과 MP의 재감염이 구분되고, IgA 측정으로 MP 감염의 초기 진단에 유용함을 주장하면서 MP 감염에서 적절한 혈청학적 진단에 3가지의 항체가를 모두 측정하는 것이 유용하다고 하였다.

국내외로 발표된 MP 감염의 진단에 대한 여러 연구를 살펴본 결과 MP 감염의 역학과 그 면역학

적 특징이 점차 밝혀지고 검사 방법의 기술이 발전하면서 진단에 대한 기준이 점차 변화되었다. 검사 방법의 종류, 검사의 목적, 또한 연구의 목적에 따라서 검사의 양성 기준을 달리 하고 지역의 MP 감염의 역학에 따라서 다르게 양성 기준을 정해야 한다. 따라서 MP 감염의 역학, 각각의 항체의 면역학적 특징, 검사 방법의 유용성 및 장단점을 아는 것이 중요하다. 좀 더 높은 항체가를 기준으로 할 경우 특이도를 좀 더 높일 수 있는 결과를 얻을 수 있으나 민감도는 감소하며 그 반대의 경우에는 위양성을 높일 수 있다. 드문 경우에는 실제 위음성으로 나올 수 있으므로 검사 결과와 함께 임상적인 소견이 더욱 중요하다.

소아에서 MP의 급성 감염을 진단하기 위해 PCR과 IgM의 혈청학적인 진단이 더욱 민감도를 높이며 감염 초기에 진단되어 편리하다^{2, 4, 5, 39, 40)}. 즉 감염 초기의 IgM이 나타나지 않을 때에 PCR로 진단을 할 수 있어 이 두 방법을 병용시 1~2일내에 빠른 진단이 되고 민감도가 95%까지 올라감을 보인다고 하였다. PCR을 이용한 MP 감염의 진단은 높은 민감도와 특이도를 보이므로 진단적 방법으로서 특히 급성기에 조기 진단이 가능하여 조기에 적절한 항생제 치료를 가능케 할 수 있다. 그러나 검사실 진단법으로 널리 이용하기 위해서는 PCR 검사 방법이 표준화되고 완전한 진단학적인 검사로 나오기까지 PCR의 적절한 조건에 대한 충분한 연구가 있어야 하겠다.

MP 감염의 혈청학적 진단의 기준에 대한 제안

1) 우리나라에서의 MP 감염은 산발적으로 발생하거나 또는 3~4년을 주기로 유행하며, 감염 후 항체가 장기간 지속될 수 있으므로 혈청학적 검사 결과를 판독시 이를 고려해야 한다.

2) 혈청 냉응집소 검사는 폐렴의 소견이 있으면서 역가가 1:32 이상이면 MP 감염의 가능성을 시사한다. 그러나 좀 더 정확한 기준이 필요할 때에는 1:64 이상으로 하는 것이 바람직하다. 비특이 항체 검사이므로 다른 질환(바이러스 감염, 세균성 감염, 자가면역 질환 림프종 등)에서도 위양성이

나올 수가 있다. 또한 IgM 항체를 검사하므로 가장 먼저 감지되고 가장 먼저 떨어지며 위음성 반응이 나올 수가 있다. 이 검사는 MP 감염증의 조기 진단 방법으로서는 한계가 있으나 검사실이 아닌 임상(bedside)에서 빠른 시간에 쉽고 간단하게 할 수 있어 유용하게 쓰여질 수 있다. 단독으로 진단하기에는 부족하고 다른 검사와 같이 하여 결과를 판독하는 것이 진단에 도움이 된다.

3) 우리나라에서 MP 감염의 혈청학적 검사로 현재 사용되고 있는 Serodia Myco II[®]로 초기 1회의 검사상 양성 소견으로 MP 감염의 확진을 내리기 어렵고, 급성기와 회복기 혈청에서의 항체가를 측정하여 4배 이상 증가를 비교하는 것이 진단에 중요하다. 1회의 검사로 MP 감염을 진단하는 것은 어려우나 증상 발현 후 검사한 시기와 임상 소견을 종합하여 1:320으로 정할 수도 있으며, 좀 더 엄격한 진단 기준을 위해서는 1:640으로 하는 것이 더 바람직하다. 1:160 이하인 경우에는 수일 이내에 항체가가 상승할 수 있으나 가능한 1~2주 이후에 추적 검사를 하여 항체가의 변화를 보는 것이 중요하다. 면역 저하자나 영유아에서는 항체 반응이 없을 수가 있음을 고려해야 한다. 드문 경우에는 실제 위음성으로 나올 수 있으므로 검사 결과와 함께 임상적인 소견이 더욱 중요하다. 다른 바이러스 감염시에도 위양성이 나올 수 있다.

4) 소아에서 MP의 급성 감염을 진단하기 위해 PCR과 IgM의 혈청학적인 검사를 병합하는 것이 더욱 민감도를 높이며 감염 초기에 진단할 수 있다. 그러나 검사실 진단법으로 널리 이용하기 위해서는 PCR 검사 방법이 표준화되고 완전한 진단학적인 검사로 나오기까지 PCR의 적절한 조건에 대한 충분한 연구가 있어야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:267-78.
- 2) Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
- 3) Abele-Horn M, Busch U, Nitschko H, Jacobs E, Bax R, Pfaff F, et al. Molecular approaches to diagnosis of pulmonary diseases due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1998;36:548-51.
- 4) Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 1998;36:3155-9.
- 5) Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric respiratory tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334-44.
- 6) 정은희. *Mycoplasma pneumoniae* 감염의 진단. *소아감염* 2004;11:20-8.
- 7) British Thoracic Society Standard of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57(Suppl 1):i1-24.
- 8) Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C: Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405-33.
- 9) Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
- 10) Clyde WA. *Mycoplasma pneumoniae* infections of man. In: Tully JG, Whitcomb RF, editors. The mycoplasmas, volume 2. New York: Academic Press; 1979, p275-306.
- 11) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and Atypical Pneumonia, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York, Churchill Livingstone Inc., 2000, p2018-27.
- 12) Aiello LF, Luby JP. Concomitant *Mycoplasma*

- and adenovirus infection in a family. *Am J Dis Child* 1974;128:874-7.
- 13) Cherry JD, Ching N. *Mycoplasma*. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004, p2516-47.
 - 14) Clyde WA Jr, Kenny GE, Schachter J. Laboratory diagnosis of chlamydial and mycoplasmal infections. In: Drew WL, ed. Cumulative techniques and procedures in clinical microbiology. Vol 19. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1984:1-19.
 - 15) Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:21-5.
 - 16) Kenny GE, Kaiser GG, Cooney MK, Foy HM. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections. *J Clin Microbiol* 1990;28:2087-93.
 - 17) Thacker WL, Talkington DF. Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:778-80.
 - 18) Fischer GS, Sweimler WI, Kleger B. Comparison of MYCOPLASME-LISA with complement fixation test for measurement of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;4:139-45.
 - 19) Kleemola M, Kayhty H. Increase in titers of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1982;146:284-8.
 - 20) Kleemola SRM, Kayhty H, Raty R. Presence of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with bacterial meningitis: Reply. *J Infect Dis* 1983;148:363-5.
 - 21) Jacobs E. Serological Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Critical review of Current Procedures. *Clin Infect Dis* 1993;17: S79-82.
 - 22) Lind K, Lindhardt B, Schutten HJ, Blom J, Christiansen C. Serological cross-reactions between *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1983;20: 1036-43.
 - 23) Barker CE, Sillis M, Wreghitt TG. Evaluation of Serodia Myco II particle agglutination test for detecting *Mycoplasma pneumoniae* antibody: comparison with μ -capture ELISA and indirect immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1990;43:163-5.
 - 24) Lieberman D, Lieberman D, Horowitz S, Horovitz O, Schlaeffer F, Porath AI. Microparticle agglutination versus antibody-capture enzyme immunoassay for diagnosis of community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:577-84.
 - 25) Daxboeck F, Kircher K, Krause R, Heinzl H, Wenisch C, Stanek G. Effect of age on antibody titer to *Mycoplasma pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2002;34:577-9.
 - 26) Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, Honda A, Makuta M, Suzuki R. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 1988; 157:911-7.
 - 27) Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW, van Schie JM, Crielaard JW, Sillekens P, et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003;41:4366-71.
 - 28) Beersma MFC, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas ECJ, Goosens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-Specific Immunoglobulin G(IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "Gold Standard". *J Clin Microbiol* 2005;43:2277-85.
 - 29) Narita M, Togashi T. Evaluation of a rapid IgM antibody detection kit for diagnosis of

- Mycoplasma pneumoniae* infection during childhood. *Kansenshogaku Zasshi* 2003;77:310-5.
- 30) 최수경, 정지아, 김경효, 김경희. 건강한 소아에서 *Mycoplasma pneumoniae* 항체가의 분포 및 이의 진단적 유용성에 관한 연구. *소아과* 1998; 41:489-97.
 - 31) 홍정연, 나송이, 남승곤, 최은화, 이환중, 박진영. 9년간(1986~1995) 서울에서의 *Mycoplasma pneumoniae* 폐렴의 유행 양상. *소아과* 1997;40: 607-13.
 - 32) 이은영, 이동준, 이정아, 김성원, 장명웅. *Mycoplasma pneumoniae* 감염의 진단을 위한 혈청학적 검사, 중합효소 연쇄반응법, 배양법의 비교. *소아알레르기 및 호흡기* 2005;15:359-67.
 - 33) 신윤희, 이병철, 송태원, 김경원, 손명현, 김규언 등. 마이코플라즈마 폐렴에서 중합 효소 연쇄 반응과 효소면역측정법의 진단적 유용성. *소아알레르기 호흡기* 2006;16:47-56.
 - 34) 김지영, 이은호, 박호진, 이수진, 오성희, 정지영. 2세 미만아에서의 *Mycoplasma* 폐렴의 발생 비율 변화 및 임상 양상. *소아감염* 2005;12: 86-94.
 - 35) 최유미, 김정희, 권민중, 박순성, 임대현, 손병관. 2세 이하 영유아에서 *Mycoplasma pneumoniae* 폐렴의 임상적 고찰. *소아알레르기 및 호흡기* 2000;10:61-8.
 - 36) 이은희, 이소라, 김화인, 김종덕. 급성기 *Mycoplasma* 폐렴의 항체가와 검사소견에 관한 고찰. *소아감염* 1999;6:93-100.
 - 37) 김남희, 이진아, 김선중, 최은화, 이환중. *Mycoplasma pneumoniae* 폐렴의 진단에서 비인두 흡인물의 중합효소 연쇄 반응법의 유용성. 제 54차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집, 2004.
 - 38) Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, Ortqvist A, Kalin M. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection, in relation to IgG and mu-capture IgM methods. *J Med Microbiol* 1994;40:288-92.
 - 39) Blackmore TK, Reznikov M, Gordon DL. Clinical utility of the polymerase chain reaction to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pathology* 1995;27:177-81.
 - 40) Van Kuppeveld FJ, Johansson KE, Galama JM, Kissing J, Bolske G, Hjelm E, et al. 16S rRNA based polymerase chain reaction compared with culture and serological methods for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:401-5.