

잠복매독 진단을 위한 혈청 검사의 해석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 감염내과

최 상 호

Interpretation of Serological Tests for Latent Syphilis

Sang-Ho Choi

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

잠복매독(latent syphilis)은 “매독 감염의 혈청학적 증거는 있으나 임상적 증상이나 증후가 없는 경우”로 정의한다. 건강검진이나 수술 전 검사, 헌혈, 산전 검사 등에서 발견되는 경우가 대부분이고, 성 상대자가 매독 진단을 받아 함께 발견되는 경우도 있다. 잠복매독은 조기 잠복매독(early latent syphilis)과 후기 잠복매독(late latent syphilis)으로 나누는데, 이는 전염성이 있는 2기 매독(secondary syphilis)으로 거꾸로 진행할 가능성이 있는지 여부에 따른 분류이다. 대개 감염 시점에서 1년 경과를 기준으로 조기 잠복매독과 후기 잠복매독으로 나누는데(세계보건기구의 기준은 2년[1]), 감염 시점을 알지 못하는 경우 1년 이상으로 간주하여 후기 잠복매독으로 분류한다. 실제 임상 진료에서 접하는 대부분의 경우는 감염 시점을 알지 못하는 후기 잠복매독에 해당한다. 적절하게 치료받은 경우는 잠복매독으로 분류하지 않는다. 조기 잠복매독에 해당하는 예로는, 1) 1년 이내에 음성인 혈청 검사 결과가 있고 양성 전환이 확인된 경우, 2) 1년 이내의 검사에 비해 nontreponemal test의 역가가 4배 이상 증가한 경

우, 3) 1기나 2기 매독이 있었음이 강력히 의심되고 혈청 검사 양성인데 치료받은 적이 없는 경우, 4) 최초 성 행위 시작이 1년이 안 되었는데 혈청 검사 양성인 경우, 5) 1년 이내의 성 상대자가 1기나 2기, 조기 잠복매독인 경우이다[2]. 조기 잠복매독은 성 행위를 통한 전염성이 있다고 간주하나, 후기 잠복매독은 성 행위를 통해서 전염되지 않는다. 다만, 임신 중에는 후기 잠복매독 상태에서도 태아에게 전염이 가능하다. 장기이식 후에 혈청 검사가 음성에서 양성으로 전환된 보고가 있으나[3], 실제 질병이 발생했다는 보고는 없다. 본 논문은 잠복매독의 혈청학적 검사의 해석을 초점을 두었다.

어떤 검사를 할 것인가?

매독 혈청 검사는 두 종류로 나눌 수 있다. 매독균에 감염되면 사람 몸에서 생성이 유도되는 일종의 자가항체를 측정하는 nontreponemal test와 매독의 원인균인 *Treponema pallidum* 항원에 대한 특이 항체를 측정하는 treponemal test이다. Nontreponemal test가 먼저 개발되었다. 예전에는 treponemal test가 더 복잡하고 검사 비용도 커서 nontreponemal test

Correspondence to Sang-Ho Choi, M.D., Ph.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3304, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: sangho@amc.seoul.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 선별(screening)을 하고 treponemal test로 확진하는 경우가 대부분이었다. 요즘에는 treponemal test가 자동화되어 대규모 검체 처리가 가능하고, 인력이 적게 들며, 비용도 감소하였다. 이에 treponemal test로 선별을 하고 양성인 경우 nontreponemal test를 하거나(Reverse Sequence Screening Algorithm), 아예 nontreponemal test와 treponemal test를 같이 측정하는 경우도 점차 늘어나고 있다. Treponemal test로 선별 검사를 하게 되면 민감도가 더 높아 nontreponemal test로 선별하지 못하는 경우들을 발견할 수 있다는 장점이 있지만, 위 양성인 경우도 더 많다는 단점이 있다[4].

Nontreponemal test에 해당하는 대표적인 두 가지 검사가 Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)와 Rapid Plasma Reagin (RPR) 검사다. VDRL 검사와 RPR 검사는 매독 감염이 되면 인체에서 생성되는 일군의 항지질 항체들(예전에는 이를 reagin이라고 불렀다)을 응집 반응(agglutination)으로 측정하는 검사로, 두 검사는 기본적으로 같은 검사이다. VDRL은 수작업(手作業)을 통해 복합항원(purified cardiolipin-lectin-cholesterol)과 환자의 혈청을 슬라이드 위에서 섞어 응집 반응이 생기는지를 현미경을 통해서 관찰하는 것이고(microscopic test), RPR은 슬라이드를 사용하지 않고 상용화된 kit를 사용하여 응집 반응 발생 여부를 현미경 없이 육안으로 관찰하는 것이다(macrosopic test). RPR 검사에서는 항원과 환자 혈청을 넣고 나서 탄소가루(charcoal particle)를 추가로 섞는데, 이 물질이 항원 항체와 함께 응집 반응 물질에 포함되어 여러 개의 검은색 덩어리(black clumps)로 보이게 되므로 육안으로 결과 판정이 가능하다. RPR 검사가 더 편리하고 사람에 의한 실수 가능성이 적으므로 RPR 사용이 점차 늘어나고 있다. RPR 검사 결과가 VDRL보다 2배 정도 높게 나오는 경향이 있어 한 환자에서는 둘 중 한 가지 검사만 사용하는 것이 추천되며, 보다 바람직하게는 같은 의료 기관에서는 한 가지 검사만 하는 것이 좋다. 단, 신경매독 진단에 RPR 검사의 유용성에 대한 자료가 많지 않고 VDRL에 비해 민감도가 떨어진다는 보고가 있어, 신경매독 진단을 위한 뇌척수액 검사로는 VDRL 검사가 추천된다[5]. Nontreponemal test는 매독의 질병 활성도를 반영하므로 치료 반응과 재발 또는 재감염 여부를 판단하는데 필요하며, 이 목적을 위해서는 환자의 혈청을 희석해서 정량 검사(예, RPR 1:2 양성, RPR 1:4 양성)를 하는 것이 필요하다. 혈청 희석을 하지 않고 RPR 결과 값을 정량적으로 보고하는 자동화 검사들이 출시되어 있으나, 초기 매독에서와 같이 항체가 높은 경우 항

원-항체 반응이 방해되어 오히려 값이 낮게 나오는 전지대현상(前地帶現象, prozone phenomenon)이 나타날 수 있어 혈청 희석을 통해 정량 값을 내는 것이 바람직하다[6]. 위 양성으로 nontreponemal test 양성인 경우는 대개 역가가 1:4 이하로 낮다.

Treponemal test로는 fluorescent treponemal antibody absorbed test (FTA-ABS), *T. pallidum* haemagglutination assay (TPHA), *T. pallidum* passive particle agglutination (TPPA), chemiluminescence immunoassay (CIA), enzyme immunoassay (EIA) 등이 있다. 이 중에 2가지 서로 다른 검사를 사용하면 되는데, FTA-ABS IgG + EIA 또는 CIA를 사용하는 기관이 많고 추천할만하다. 예전에 많이 사용하던 TPHA 검사는 적혈구를 사용해야 하는 불편함이 있고 수작업을 해야 하며, CIA나 EIA 같이 대규모 검체 처리가 용이하고 정확도도 높은 검사들이 보급되어 이제는 거의 사용하지 않는다. Treponemal test도 정량 검사가 가능한 하나 혈액과 뇌척수액 농도를 비교하여 신경매독 여부를 판단하는데 도움이 될 수도 있다는 정도의 보고가 있어, 정량 검사는 기본적으로 필요하지 않다. 또한, 잠복매독 치료 후에 검사가 음성으로 바뀌거나, 역가가 감소하지 않으므로 첫 진단 때 말고는 다시 검사할 필요가 없다.

요약하면, 처음 매독 진단 시에는 nontreponemal test (VDRL 또는 RPR) 정량 검사와 treponemal test 2가지 검사가 필요하다(예, RPR 정량검사 + FTA-ABS + CIA). 이후에는 nontreponemal test 정량 검사만 추적용으로 사용한다. 여러 종류의 혈청 검사를 동시에 시행하는 것은 각각의 검사가 위 음성과 위 양성 가능성이 모두 있기 때문이다.

혈청 검사 결과를 어떻게 해석할 것인가?

표 1에 혈청 검사의 경우에 수에 따른 해석을 요약하였다. Nontreponemal test 결과와 상관없이 두 가지 treponemal test가 모두 양성인 경우(Table 1의 D, H) 잠복매독으로 판단하고, 두 가지 treponemal test가 모두 음성인 경우(A, E)는 매독 감염이 아닌 것으로 판단한다. 두 가지 treponemal test에서 한 가지만 양성인 경우는 판단이 쉽지 않다. Nontreponemal test가 음성이면서 두 종류의 treponemal test 중 하나만 양성인 경우(B, C)와 nontreponemal test가 양성이면서 하나의 treponemal test 양성인 경우(F, G)는 구별해서 생각해야겠다. 전자의 경우(B, C)에 대해 2015년 미국 질병관리

Table 1. Interpretation of serological tests for asymptomatic patients without a history of treated syphilis

Case	Nontreponemal test (VDRL or RPR)	Treponemal test		Interpretation
		FTA-ABS IgG	EIA or CIA ^a	
A	-	-	-	No syphilis infection
B	-	-	+	Possible latent infection
C	-	+	-	Possible latent infection
D	-	+	+	Latent infection
E	+	-	-	No syphilis infection
F	+	-	+	Probable Latent infection
G	+	+	-	Probable Latent infection
H	+	+	+	Latent infection

VDRL, venereal disease research laboratory; RPR, rapid plasma reagin test; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorbed test; EIA, enzyme immunoassay; CIA, chemiluminescence immunoassay.

^aSimilar tests include *T. pallidum* Hemagglutination test (TPHA), *T. pallidum* passive Particle Agglutination (TPPA), and Microhemagglutination test for antibodies to *T. pallidum* (MHA-TP).

본부의 성매개 감염 치료 지침에서는 ‘역학적·임상적으로 가능성이 낮다고 판단되면(epidemiologic risk and clinical probability for syphilis are low)’ 매독 감염이 아닌 것으로 판단하고 더 이상의 검사나 치료를 하지 말라고 권고하고 있다[2]. 거꾸로 이야기하면, 역학적·임상적으로 가능성이 있다고 판단되면 치료하는 것이 바람직하다. 환자의 기억과 의견(본인이 매독을 의심할만한 증상이 있었는지와 매독 감염 위험이 있었다고 생각하는지), 나이, 임신 여부 등을 고려하여 결정하는 것이 좋겠다. 이 경우에 사용할 수 있는 또 한 가지 방법은 treponemal test를 하나 더 사용해서(즉, 3번째 treponemal test; 예, FTA-ABS + CIA + TPPA) 양성이면 치료하고 음성이면 치료하지 않는 것이다[7]. Nontreponemal test가 양성이면서 하나의 treponemal test 양성인 경우(F, G)는 nontreponemal test 음성인 경우보다는 실제 매독 감염이 있었을 가능성이 높다고 할 수 있으므로 잠복매독으로 보고 치료하는 것이 타당하겠다. 잠복매독은 치료 시점부터 6개월, 12개월, 24개월째에 혈청 검사를 하는 것이 추천된다. 앞에서 언급한 것처럼, 치료 후 추적 관찰 시에는 nontreponemal test (예, RPR titer)만 검사하면 되고 4배 이상의 증가가 있을 때 의미 있는 변화로 간주한다(예, RPR titer가 1:2에서 1:8 이상으로 증가한 경우). 잠복매독의 경우 역가가 낮은 경우가 대부분이고(예, RPR 1:8 이하) 이 경우 치료를 해도 대부분 더 이상 역가가 감소하거나 음전되지 않는다(serofast reaction). 역가가 4배 이상 증가하지 않는 한 다시 치료하거나 뇌척수액 검사를 할 필요는 없다. 성 상대자의 경우 혈청 검사가 추천되나, 검사 결과가 잠복매독에 부합하는 경우만 치료하며 혈청 검사가 음성이면 치료할

필요는 없다.

어떤 경우에 뇌척수액 검사를 할 것인가?

1기나 2기 매독, 조기 잠복매독의 경우 nontreponemal test (예, RPR titer) 결과에 상관없이 뇌척수액 검사를 할 필요가 없다. 조기 매독의 경우 무증상 뇌척수액 검사 이상은 흔하나 대개 저절로 호전되기 때문에 추가적인 치료가 필요치 않고 뇌척수액 검사로 치료 방침이 달라지지 않기 때문이다. 하지만, 조기 매독인 경우에도 뇌수막염 증상이 있는 경우에는 뇌척수액 검사가 필요하며, 이 경우 신경매독에 부합되면 신경매독에 준해 치료한다. 후기 잠복매독에서 뇌척수액 검사가 필요한 경우는, 1) RPR titer가 1:32 이상인 경우, 2) 신경학적 증상이나 증후가 하나라도 있는 경우(뇌신경 마비, 청신경이나 이신경 이상, 뇌수막염, 뇌졸중, 의식 저하, 진동감각 이상 등) 3) human immunodeficiency virus 양성인 경우이다[8]. 뇌척수액 검사를 하게 되면 뇌척수액 VDRL 검사와 FTA-ABS, cell count with analysis, protein, glucose 검사가 필요하다. 뇌척수액 VDRL은 신경매독 진단에 매우 특이적으로 뇌척수액 VDRL 양성이면 신경매독을 진단할 수 있다. 하지만, 민감도가 낮아(22-69%) 음성이라도 신경매독을 배제할 수는 없다[9]. 반면, 뇌척수액 FTA-ABS는 민감도가 높아 음성인 경우 신경매독 배제용으로 흔히 사용되지만, 실제 음성예측도(negative predictive value)는 58.3-100%까지 대상군에 따라 다양하다는 최근 보고가 있다[10]. 뇌척수액 VDRL은 음성이고 FTA-ABS만 양성인 경우도 있을 수 있는데, 이 경우는 신경매독을 배제도 확진도 못한다[5].

결 론

매독에 대한 환자들의 두려움과 불안감은 매우 크다. 잠복 매독을 진단하고 치료하는 것은 매독의 진행과 전염을 막기 위함이며, 환자들의 두려움과 불안감을 치료하는 것이다. 이를 위해서는 매독이라는 병 자체에 대한 이해와 함께 매독 혈청 검사의 종류와 특징, 제한점에 대한 깊은 이해가 필요하겠다.

중심 단어: 잠복매독; 혈청검사; *Treponema pallidum*

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *T. pallidum* (syphilis) [Internet]. Geneva (SUI): World Health Organization, c2016 [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rts/syphilis-treatment-guidelines/en/>.
2. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64:1-137.
3. Cortes NJ, Afzali B, MacLean D, et al. Transmission of syphilis by solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2497-2499.
4. 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;60:133-137.
5. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1581-1593.
6. Kim YS, Lee J, Lee HK, et al. Comparison of quantitative results among two automated Rapid Plasma Reagin (RPR) assays and a manual RPR test. *Korean J Lab Med* 2009;29:331-337.
7. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010;51:700-708.
8. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:137-147.
9. Hart G. Syphilis tests in diagnostic and therapeutic decision making. *Ann Intern Med* 1986;104:368-376.
10. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012;39:291-297.