

A Comparative Evaluation of Three Rapid Tests of Syphilis and ARCHITECT Syphilis TP

Won-Shik Kim

Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju 361-711, Korea

The infection rate of syphilis is still increasing in the world especially in developing countries and the infection is often seen in large amounts of clinical specimens. For the diagnosis of this disease, Rapid Plasma Reagin (RPR)/ Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) has still been used as one of major primary methods to diagnose syphilis even though the test readings are somewhat subjective with high false positive rates. Recently, the automatic ARCHITECT Syphilis TP, which is based on the detection of the TP-specific antibodies, has been introduced in many laboratories. Therefore, the clinical assessment of the method is needed to provide primary diagnosis of syphilis at the moment. We evaluated 3 different manual rapid kits and ARCHITECT Syphilis TP comparing with RPR/FTA-ABS and analysed their diagnostic properties. From February 2006 to April 2008, 203 positive and 250 negative specimens, obtained from Chungbuk National University Hospital were used for the evaluation. In the evaluation between manual rapid kits, their specificities were as high as 99.2 ~ 99.6% while their sensitivities were observed with little differences; 98.0% (199/203) for Kit A, 96.6% (196/203) for Kit B, and 97.4% (197/203) for Kit S. In the case of ARCHITECT Syphilis TP test, it showed 100% specificity (250/250) and 98.5% sensitivity (249/250). Kappa values comparing with RPR/FTA-ABS were 0.978 for Kit A, 0.964 for Kit B and Kit S, and 0.987 for ARCHITECT Syphilis TP. From our evaluation, we found out that manual rapid tests and ARCHITECT Syphilis TP have very good clinical accuracies and high kappa agreements with RPR/FTA-ABS. Due to its automation and quick simultaneous diagnosis with another serological markers, we suggest that the ARCHITECT Syphilis TP is one of best suitable method for the primary diagnosis of syphilis and that it might be able to replace RPR method in the laboratories.

Key Words : Syphilis, Rapid test, ARCHITECT Syphilis TP

서론

매독은 성(性) 접촉에 의한 *Treponema pallidum*의 감염으로 발생하는 질환이다(Willcox, 1972). 감염 후 10~90일 내에 발생하는 매독을 초기매독이라 하며, 그 질환은 1~3주

일간 존속하다 자연적으로 혹은 치료를 받음으로써 치유된다. 초기매독 증상, 즉 일차하감(primary chancre)이 없어진 2~10주 후 전신적으로 피부 발작이 나타나는데, 이 시기를 이차 매독이라 한다. 초기매독의 약 30%는 치료하지 않고도 완전히 치유되며, 약 30%는 성접촉에 의해서 전염될 수 있는 잠복매독이 되고, 약 40%만이 현증감염으로서 3차 매독으로 진행된다(오와 이, 1991).

1906년 Wassermann 등이 처음으로 매독진단에 있어서 혈청학적 검사법을 발전시킨 이래로 현재 사용되고 있는 매독의 혈청학적 검사방법을 널리 사용되고 있으며 선별검사로 잘 알려진 VDRL (venereal disease research laboratory)/RPR (rapid plasma reagin)는 매독환자의 혈청 또는 혈장 내에 생성된 항체와 비슷한 물질인 리아긴(reagin)과 반응

Corresponding author: Kim, Won-Shik, Department of Laboratory Medicine, Chungbuk National University Hospital, Cheongju 361-711, Korea.
Tel: 043-269-6257, 010-9619-2858.
E-Mail: wshik7025@hanmail.net

Received : 29 January 2011
Return for modification : 13 March 2011
Accepted : 24 March 2011

시키는 비특이적인 검사법으로 매독감염 이외의 말라리아 감염, 백신접종, 자가 면역 질환, 결핵이나 폐렴 등 세균 및 바이러스 감염과 노인 등에서도 증가하여 20~30%로 매우 높은 위양성률을 나타낸다(Catterall, 1961; Harris 등, 1962; Grossman과 Peery, 1969; Kaufman 등, 1974). 1943년 Mahoney 등이 매독 치료에 penicillin을 사용하였으며(Lucas, 1972; Willcox, 1972), 최근 Zeltser와 Kurban(2004)의 보고에 의하면 감염률이 점차 증가하고 있는 추세이다. 우리나라에서도 2002년부터 HIV 양성 환자를 중심으로 1기, 2기 매독의 양성률이 증가한다는 보고가 있다(정 등, 2004). 우리나라 질병관리본부 감염병 웹통계 시스템 자료(<http://stat.cdc.go.kr/>)에 의하면 매독은 2003년도 586건에서 이후 점차적으로 증가하여 2006년도에는 1188건, 2008년에는 1561건으로 약 3배가량 증가한 것으로 나타났다. 이와 같이 매독은 점차 증가 추세로 다량의 검체를 신속정확한 검사가 요구되고 있으나, 아직도 RPR/VDRL 검사가 전세계적으로 매독진단의 선별검사로 이용되고 있다. 또한, 매독환자의 확진을 위해서는 수기법으로 *Treponema pallidum*에 대한 특이항체 확인을 위해 TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination assay) 또는 FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption) 법으로 확인 검사를 해왔다. RPR/VDRL 검사는 수기법이므로 다량의 검체를 신속히 처리 하는데 시간이 많이 걸리고 결과관독에 있어서도 다소 주관적이며 생물학적 위양성률을 보이는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완 하기위해 1980년대에 들어 효소면역검사법에 의한 매독검사가 처음 소개 되었으며(Müller와 Moskophildis, 1984; Young 등, 1992), 최근 국내에서도 개발되어 보고되었다(최 등, 1999). 효소면역검사법에 사용되는 항원은 매독항원 그 자체이거나 혹은 재조합 기술에 의한 항원이다(Young, 1998; Zrein 등, 1995; Young 등, 1998). RPR은 알려진 바와 같이 매우 높은 위양성률을 보여 일선 검사실에서 매독의 선별 검사로서 한계가 있어, 이를 Syphilis IgG EIA법으로 대체될 것이라는 보고가 있다(Pope, 2004). 이들 면역검사법의 경우, 민감도는 RPR과 동등하며 특이도는 보다 뛰어나기 때문에 대부분의 검사에 이 방법이 사용되고, RPR은 매독의 치료 효과를 모니터링하고 재감염여부를 확인하는 데에 사용될 것 이라는 보고도 있다

(Jurado와 Rafael, 1996).

이에 본 연구자들은 FTA-ABS 검사에서 양성인 검체와 음성을 보인 대조군 검체를 이용해, 최근 알려진 매독 항원을 이용한 특이항체 검출의 신속검사 법과 rapid test의 자동화법인 ARCHITECT Syphilis TP 방법을 비교 조사하였으며, 이때 진단의 정확도는 FTA-ABS 검사 결과를 기준으로 평가하였다.

재료 및 방법

1. 재료

2006년 2월부터 2008년 4월까지 충북대학교병원 진단검사의학과에 매독 혈청검사로 의뢰된 환자의 검체 중에서 FTA-ABS 검사에서 양성의 결과를 보인 203 예와 음성의 결과를 보인 250 예를 대상으로 조사하였다. 이때 사용된 검체들은 RPR 검사와 FTA-ABS 검사의 결과가 동일하였다.

2. 방법

1) RPR 시험과 FTA-ABS

RPR 시험은 RPR Card (Asan Pharm, Inc., Korea)를 사용하였으며 FTA-ABS는 FTA-ABS IFA System (ZEUS Scientific, Inc., USA)을 사용하였다. 시험 방법은 각 제조사의 설명서를 따라 수행하였다.

2) ARCHITECT Syphilis TP

매독 혈청검사를 위한 자동화 장비는 ARCHITECT i2000 SR (Abott Inc., USA)를 사용하였다. 또한, 시약은 ARCHITECT Syphilis TP Reagent Kit을 사용하였으며, 시험 방법은 제조사의 설명서를 따라 수행하였다.

3) 신속검사

국내에서 많이 사용되고 있는 3 종류의 신속검사 키트, 즉, EasyTest Syphilis (Asan Pharm, Inc., Korea; 키트 A), Nanosign Syphilis (Bioland, Co., Korea; 키트 B), 그리고

Bioline Syphilis (SD., Korea; 키트 S)을 평가 시험에 이용하였다. 이들 키트 사용은 각 제조사의 설명서에 따라서 수행하였다.

4) 진단적 정확도 계산

진단적 정확도, 즉 민감도, 특이도, 양성예측치, 그리고 음성예측치 등은 Jacobson 방법을 따라 계산하였으며 (Jacobson, 1998), 카파 일치율(kappa agreement)는 Cohen의 방법을 이용하여 계산하였다(Cohen, 1960).

여기서, 진단적 정확도는 양성 및 음성 표준치에 대해 각 키트들의 시험치 비율을 구한 다음 이를 백분율로 환산한 것이다.

		표준 방법		
		양성 (+)	음성 (-)	합계
키트 결과	양성(+)	a	b	a+b
	음성(-)	c	d	c+d
	합계	a+c	b+d	a+b+c+d

민감도 = a/(a+c), 특이도 = d/(b+d), 양성예측치 = a/(a+b), 음성예측치 = d/(c+d)

결 과

1. 진단적 정확도

203건의 양성 검체들에 대해서 키트 A는 199건, 키트 B는 196건, 키트 S는 197건, 그리고 ARCHITECT Syphilis TP는 200건의 양성 결과를 보였으며 이들의 민감도는 98.0%,

96.6%, 97.4%, 그리고 98.5%로 각각 나타났다(Table 1; $p < 0.05$). 250건의 음성 검체를 이용한 시험에서는 키트 A와 키트 B는 249건, 키트 S는 248건, 그리고 ARCHITECT Syphilis TP는 250건의 음성의 결과를 보여 이들의 특이도가 99.6%, 99.6%, 99.2%, 그리고 100%로 나타났다(Table 1; $p < 0.05$). 한편, 위양성 결과를 나타낸 검체 1건은 신속검사 키트에서 모두 공통적으로 나타났다. Table 2는 이들 신속검사 키트들과 ARCHITECT Syphilis TP에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 그리고 음성예측도를 나타냈다..

2. 검사법간 비교

RPR/FTA-ABS의 결과에 대한 ARCHITECT Syphilis TP와 신속검사 키트들 간의 일치도를 확인하기 위해서 Cohen의 카파값(κ)을 구하였다. 카파 일치율을 구하는 시험에서는 ARCHITECT Syphilis TP는 0.987($p < 0.0003$), 키트 A에 대해서는 0.978($p < 0.0005$), 그리고 키트 B와 S에 대해서는 0.964($p < 0.0002$)로 나타났다(Table 2). 따라서, RPR/FTA-ABS와의 비교 시험에 있어 ARCHITECT Syphilis TP이 가장 높은 일치도를 보여주었다. 신속검사 키트 중에서는 키트 A가 가장 높게 나타났다. 한편, ARCHITECT Syphilis TP와 신속검사 키트들의 비교 시험에 있어서는 키트 A와는 4건이, 그리고, 키트 B와 S와는 7건이 불일치한 결과를 나타냈다. 여기서, ARCHITECT Syphilis TP의 검체간 일치율은 키트 A에 대해서는 99.1%(449/453), 그리고 키트 B와 S에 대해서는 98.5%(446/453)로 나타났다.

Table 1. Clinical evaluation of three rapid tests and ARCHITECT Syphilis TP

		Rapid test						ARCHITECT Syphilis TP*	
		Kit A*		Kit B*		Kit S*		+	-
		+	-	+	-	+	-		
RPR/FTA-ABS*	+	199	4	196	7	197	7	200	3
	-	1	249	1	249	1	248	0	250
Sum		200	253	197	256	198	255	200	253

* +, Positive; -, Negative. $p < 0.05$

Table 2. Clinical characteristics of three rapid tests and ARCHITECT Syphilis TP

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV* (%)	NPV† (%)	Kappa value‡
Kit A	98	99.6	99.5	98.41	0.978 (<i>p</i> < 0.0005)
Kit B	96.6	99.6	99.49	97.26	0.964 (<i>p</i> < 0.0002)
Kit S	97.4	99.2	99.49	97.25	0.964 (<i>p</i> < 0.0002)
ARCHITECT Syphilis TP	98.5	100	100	98.81	0.987 (<i>p</i> < 0.0003)

* PPV, positive predictive value

† NPV, negative predictive value.

‡ Kappa agreement of each kit was compared and calculated with RPR/FTA-ABS test.

PPV and NPV were calculated by Jacobson's method and kappa values were by Cohen's method.

고 찰

매독의 검사법은 Wassermann 등에 의해 보체결합검사로 처음으로 소개된 이후 cardiolipin-lectithin-cholesterol 복합체를 항원으로 사용하는 VDRL 법과 매독 항체를 직접 검출하는 검사법으로 발전하였고, 이는 지난 보고와 같이 크게 변하지 않았다(Wicher 등, 1999). 매독은 염색이나 배양으로 진단하기 어렵기 때문에 혈청학적 검사에 의존하고 있는데 전통적으로 이중검사 원칙을 현재까지 고수하고 있다. 즉, 첫 번째로 VDRL/RPR 선별검사를 시행하고, 두 번째 단계로 매독 특이 항원을 이용하여 이에 대한 항체를 검사하는TPHA또는FTA-ABS로확인 검사를수행하고 있다(Hook와 Marra, 1992; Backhouse와 Hudson, 1995; Reisner, 1997). 여기서 VDRL/RPR 선별검사는 자동화가 불가능하여 검사시간과 노동력이 많이 요구되며, 20-30% 정도의 위양성률을 가진다는 보고(Catterall, 1961; Harris 등, 1962; Grossman와 Peery, 1969; Kaufman, 1974) 뿐만 아니라, 결과 판독이 다소 주관적인 단점을 가지고 있다. 이에 반해 최근 다량의 검체를 빠르고 신속하게 처리할 수 있는 자동화 검사법(ARCHITECT Syphilis TP)이 각 검사실에 소개되고 있다. 이를 선별검사법으로 사용하게 되면 VDRL/RPR 법의 단점을 극복할 수 있을 것으로 예상이 되지만, 이에 앞서 충분한 진단적 정확성과 선별검사로서의 적합성을

확인하는 것이 선행되어야 한다.

ARCHITECT Syphilis TP는 자동화된 일종의 효소면역측정법으로써 매독에 특이적인 항원을 이용하여 매독 항체를 검사하는 방법이다. 이는 현재 검사실에 도입되어 있는 신속검사 키트와 그 원리가 비슷하나 검사단계 중에 세정단계가 있어 보다 정확한 결과(특히, 낮은 위양성)를 도출할 수 있다고 일반적으로 알려져 있다. 본 평가 시험에 있어서도 250 건의 음성검체에 대해서 100%의 특이도를 보여 세정단계가 없는 신속검사 키트들 보다 우수한 결과를 나타내었다. RPR과 FTA-ABS 법과의 민감도 비교시험에서도 ARCHITECT Syphilis TP는 100%의 양성예측률을 보였으며, 카파값(κ)도 0.987로서 FTA-ABS 결과와 매우 높은 일치도를 보여 주고 있어, 이 방법이 정확도가 높은 매독 검사임을 알 수 있었다.

매독의 선별검사를 위해서는 대량 검체처리가 용이해야 하고, 자동화가 가능하며, 결과판독이 객관적이며, 수혈전 검사항목의 하나로써 HBsAg, anti-HBs, anti-HBc 및 anti HIV등과 함께 일괄 검사로 신속하게 처리 할 수 있는 방법이 가장 이상적이다. 기존의 RPR/VDRL 법은 이미 언급한 대로 선별검사로서의 단점이 있다. 신속검사 키트들은 정확도가 비교적 높고 사용법이 간단하고 신속하다는 장점은 있지만, 다량의 검체를 자동화로 처리하기에는 불가능하고 간혹 판독에 있어 혼선을 주는 단점을 갖고 있다. 이

와 같은 단점들을 충족시키며 선별검사용으로 사용하기에는 ARCHITECT Syphilis TP 법이 적합한 방법으로 추천될 수 있다고 사료된다.

참고문헌

1. Backhouse JL, Hudson BJ. Evaluation of immunoglobulin G enzyme immunoassay for serodiagnosis of yaws. *J Clin Microbiol.* 1995, 33(5):1875-1878.
2. Catterall RD. Collagen disease and the chronic biological false positive phenomenon. *Q J Med.* 1961, 30:41-55.
3. Cohen JA. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960, 20:37-46.
4. Grossman IJ, Peery TM. Biologically false-positive serologic tests for syphilis due to smallpox vaccination. *Am J Clin Pathol.* 1969, 51(3):375-378.
5. Harris A, Brown L, Portnoy J, Price EV. Narcotic addiction and BFP reactions in tests for syphilis. *Public Health Rep.* 1962, 77:537-543.
6. Hook EW 3rd, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N Engl J Med.* 1992, 326(16):1060-1069.
7. Jurado, Rafael. Syphilis serology: a practical approach. *Infect Dis Clin Pract.* 1996, 5(6):351-358.
8. Jacobson RH. Validation of serological assays for diagnosis of infectious diseases. *Rev Sci Tech.* 1998, 17(2):469-486.
9. Kaufman RE, Weiss S, Moore JD, Falcone V, Wiesner PJ. Biological false positive serological tests for syphilis among drug addicts. *Br J Vener Dis.* 1974, 50(5):350-353.
10. Lucas JB. The national venereal disease problem. *Med Clin North Am.* 1972, 56:1073-1086.
11. Müller F, Moskopidis M. Evaluation of an enzyme immunoassay for IgM antibodies to *Treponema pallidum* in syphilis in man. *Br J Vener Dis.* 1984, 60(5):288-292.
12. Pope V. Use of Treponemal tests to screen for syphilis. *Infect Med.* 2004, 21:399-404.
13. Reisner BS, Mann LM, Tholcken CA, Waite RT, Woods GL. Use of the *Treponema pallidum*-specific captia syphilis IgG assay in conjunction with the rapid plasma reagin to test for syphilis. *J Clin Microbiol.* 1997, 35(5):1141-1143.
14. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect.* 1999, 1(12):1035-1049.
15. Willcox RR. A world-wide view of venereal disease. *Br J Vener Dis.* 1972, 48(3):163-176.
16. Young H. Syphilis. Serology. *Dermatol Clin.* 1998, 16(4):691-698.
17. Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? *J Clin Pathol.* 1992, 45(1):37-41.
18. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 1998, 36(4):913-917.
19. Zeltser R, Kurban AK. Syphilis. *Clin Dermatol.* 2004, 22(6):461-468.
20. Zrein M, Maure I, Boursier F, Soufflet L. Recombinant antigen-based enzyme immunoassay for screening of *Treponema pallidum* antibodies in blood bank routine. *J Clin Microbiol.* 1995, 33(3):525-527.
21. 오재세, 이건설. 면역혈청학. 제3판, 1999, p200-210, 신광출판사, 서울.
22. 정희창, 조재현, 박완범, 이기덕, 이창섭, 김홍빈, 오명돈, 최강원. 인간 면역부전 바이러스(HIV) 감염자 사이에서의 1기 및 2기 매독의 유행. *감염과화학요법.* 2004, 36(6):336-372.
23. 최수진, 오홍범, 오선영, 황유성, 이정환. 매독항체 효소면역 검사시약 '동아 시필리스'의 평가. *대한수혈학회지.* 1999, 10(2):173-177.
24. <http://stat.cdc.go.kr/>