

풍진 항체 검사의 여러 가지 결과에 대한 해석

이화여자대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

김 영 주

Interpretation of the Various Results of Rubella Antibody Screening Test

Young Ju Kim, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Rubella viral infection in pregnant women is transmitted to the fetus, resulting in the fetal damage. If pregnant women are infected, congenital rubella syndrome will be induced. Although pregnant women are infected, sometimes there is no symptom in pregnant women and it is very difficult to differentiate rubella with other infectious diseases. Rubella antibody test during pregnancy is a very helpful method to decide the infectivity of rubella in pregnant women. Therefore, the interpretation for rubella antibody test is difficult and very important in the diagnosis of rubella infection. This review serves to introduce the recent method (especially, rubella avidity test) for detection of rubella infection during pregnancy.

Key words: Rubella infection, Rubella avidity test, Congenital rubella syndrome

서 론

풍진은 태아의 기형을 발생시키는 바이러스로 임신 초기에 임신부가 감염이 되면 선천성 풍진증후군을 일으킬 수 있다. 임신중에 풍진이 감염되면 증상이 나타나지 않을 수 있고 증상 자체가 다른 질환과 감별이 되지 않아 감염 여부 자체를 확인 못할 수 있으므로 임신중 풍진의 항체 검사로 풍진 감염여부를 결정할 수 있기 때문에 그 해석이 매우 어렵고 중요하다.

본 론

1. 풍진의 진단

풍진 감염의 임상진단은 부정확한 경우가 많다. 따라

서, 혈청학적 검사를 통한 진단이 필요하다. 2006년 CSTE에 의한 진단기준은 Table 1과 같다.¹

풍진 바이러스는 소변, 비인두 분비물과 뇌척수액에서도 분리가능하나 일반적으로 혈청학적 검사로 진단이 이루어진다. 1985년 Herrmann은 급성기 감염에서 면역

Table 1. The diagnostic criteria of rubella infection

<i>Clinical case definition</i>
<ul style="list-style-type: none">• Acute onset of generalized maculopapular rash• Temperature $>37.2^{\circ}\text{C}$• Arthralgia or arthritis, lymphadenopathy, or conjunctivitis
<i>Laboratory criteria for diagnosis</i>
<ul style="list-style-type: none">• Isolation of rubella virus, or• Significant rise between acute- and convalescent-phase titers in serum rubella immunoglobulin G antibody level by any standard serologic assay, or• Positive serologic test for rubella immunoglobulin M (IgM) antibody, or PCR positive for rubella virus

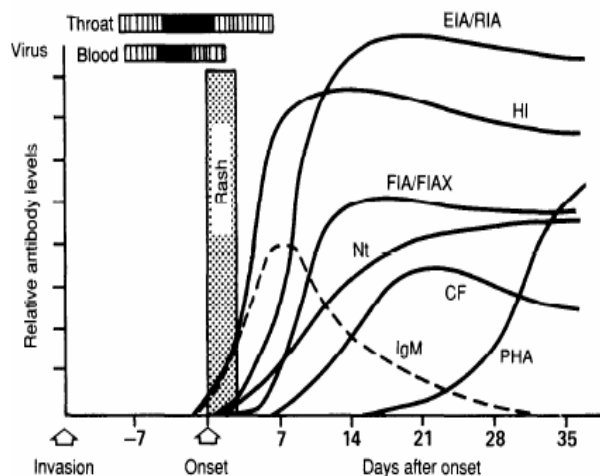


Fig. 1. Schema of immune response in acute rubella infection. EIA/RIA: enzyme immunoassay/radioimmunoassay, HI: hemagglutination inhibition, FIA/FIAX: indirect fluorescence immunoassay, Nt: neutralization test, CF: complement fixation, IgM: immunoglobulin M, PHA: passive hemagglutination.

Adapted with permission from: Herrmann KL: Available rubella serologic tests. Rev Infect Dis 1985; 7 Suppl 1: S108-S112.

반응과 다양한 검사방법을 통한 풍진항체 검사 결과를 제시한 바 있다 (Fig. 1).²

1) 혈청학적 검사 (serologic testing)

현재 전 세계적으로 사용 중이고 선별검사 및 확진 검사로 이용 가능한 혈청학적 검사는 Table 2와 같다.³

2) 바이러스 검출 또는 분리

풍진 바이러스는 혈액 뿐만 아니라 소변, 비인후 분비물과 뇌척수액에서도 분리가능하나 인후 분비물 채취 (throat swab)를 이용한 결과가 가장 좋다. 뇌척수액 채취는 풍진 뇌염이 의심되는 환자의 경우에 한해서 시행하도록 한다. 바이러스는 발진이 시작된 지 1~2주 사이에 분리가능하나 발진 시작 4일째 바이러스 배출이 가장 많다.

3) 기타

그 밖에 molecular typing과 reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)이 있는데, 분자 역학 조사는 바이

Table 2. The various methods for diagnosis of rubella

Enzyme immunoassay (EIA)

Most diagnostic testing done for rubella IgG and IgM antibodies uses some variation of the EIA, which is sensitive, widely available, and relatively easy to perform. EIA is the preferred testing method for IgM, using the capture technique; indirect assays are also acceptable.

Hemagglutination inhibition (HI) test

HI was once the standard and most commonly used technique and allows for either screening or diagnosis (if paired acute- and convalescent-phase sera are tested). A fourfold or greater rise in HI antibody titer in paired sera is diagnostic of recent infection. The test may be modified to detect rubella-specific IgM antibody.

Latex agglutination (LA) test

LA appears to be sensitive and specific for screening when performed by experienced laboratory personnel.

Immunofluorescent antibody (IFA) assay

IFA is an option for detection of IgG and IgM antibodies to rubella virus. Commercial assays are available in the United States. Typically, cells expressing rubella virus proteins and control cells are reacted with test serum, and any rubella virus-specific antibodies are then detected with fluorescent dye-labeled goat anti-human IgG (or IgM) and fluorescent microscopy. Negative human sera are useful for monitoring nonspecific signal. Fluorescence should be cell associated. Staining restricted to the periphery of the cell monolayer is not indicative of a true-positive result.

Avidity test

The avidity assay is not a routine test and should be performed in reference laboratories. A number of avidity assays have been described. The purpose is to distinguish the difference between recent and past rubella infections. Low avidity is associated with recent primary rubella infection, whereas high avidity is associated with past infection or reinfection.

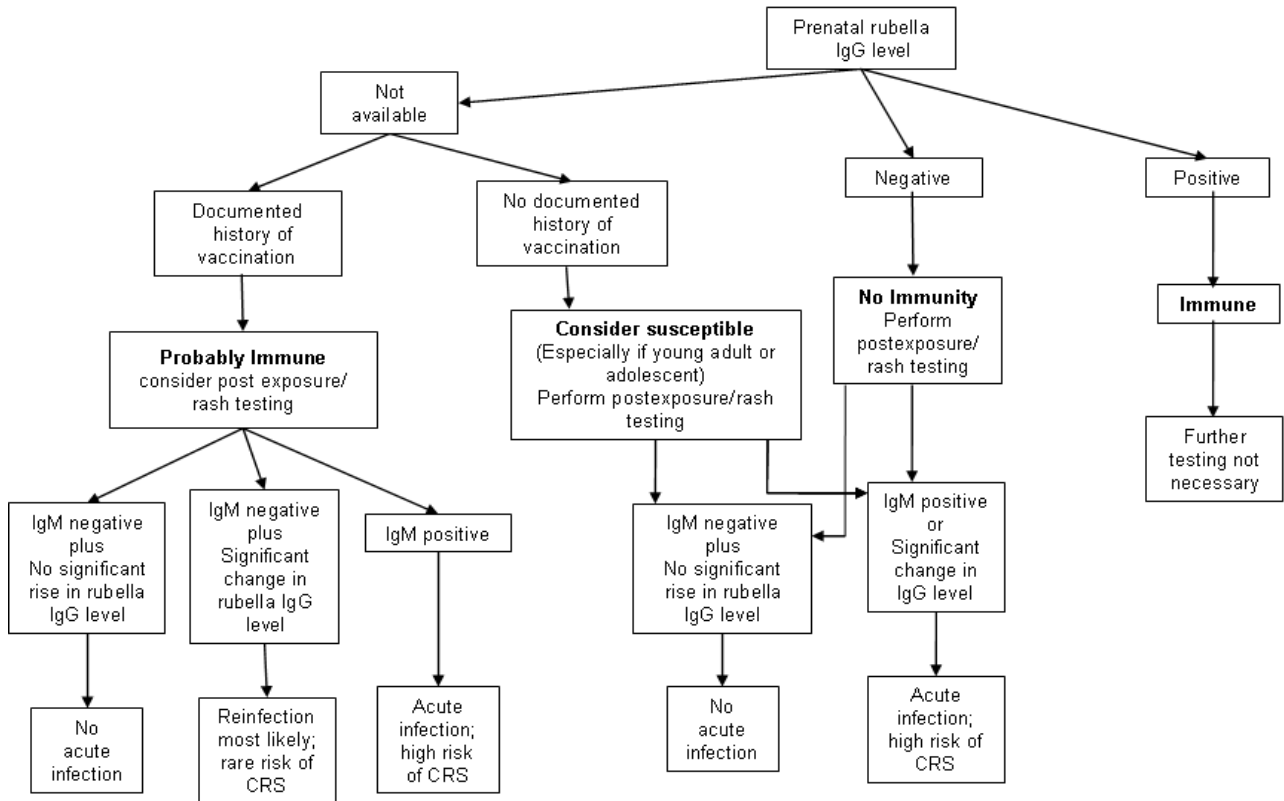


Fig. 2. Diagnosis of acute rubella in pregnancy.²
CRS: congenital rubella syndrome.

리스의 근원과 균주를 알아내고 해당 지역에서 유행 여부를 파악하는 데 중요하다. RT-PCR은 적은 양의 풍진 바이러스로도 이를 증폭하여 빠르고 정확하게 진단 가능한 방법으로 널리 이용되는 방법이다.^{4,5}

2. 풍진항체를 이용한 검사결과의 해석-선별검사에 이용되는 혈청검사를 중심으로

1) Rubella IgG

풍진 IgG는 풍진예방접종에 의한 면역력의 획득 여부와 과거감염여부를 알 수 있는 마커로 사용된다. IgG 항체가 매우 높게 측정되는 경우는 정상 인구의 15% 정도에서 체크되며 이는 최근의 감염을 의미하지는 않는다. 따라서 풍진의 IgG의 1회 측정만으로 최근 감염을 진단하기는 매우 어렵다. 만일 IgG 항체로 최근 감염여부를 알고자 할 때는 최소한 3주 간격을 두고 IgG 항체가를

측정하여 최소한 4배 이상 항체가가 증가되었을 때를 최근 감염으로 생각하거나 혹은 10일 후에 다시 IgG 항체가를 측정하여 4배 이상 역가가 증가하면 최근에 감염이 된 것으로 판정할 수 있다.

2) Rubella IgM

보통 IgM 항체는 질병이 시작된 초기에 검출되어 7~10일째에 최고에 도달하며 발진이 나타난 후에 4주간 지속된다. 이러한 IgM은 최근에 풍진바이러스에 노출된 경우나, 최근 예방접종을 받았다는 지표로 가장 중요한 의미를 지닌다. 3개월 정도면 그 역가가 감도 이하로 떨어지는 것이 대부분으로 IgM 양성 시에는 최근 3개월 이내에 풍진 바이러스에 감염 (최근 첫 번째 감염이나 최근 재감염) 되었을 가능성이 높다는 것을 한다.

그러나 다음과 같은 가능성도 고려해야 한다. 첫째, 재감염 (reinfection)의 경우로 일부 예외가 있다는 보고도

있지만 면역력을 가지고 있는 사람에게 재차 감염이 된 경우에는 태반을 통하여 태아에게 전파되지는 않는 것으로 보고 선천성풍진 감염이 일어날 가능성은 떨어진 다. 둘째, 일부 사람에게 있어서 1년 이상 수년간 지속되는 경우 (지속적인 풍진 IgM의 존재)도 있다. 마지막으로, rheumatoid factor나 parvovirus infection, 전염성단핵구 증 등에서도 교차반응으로 인해서 양성으로 나타날 수 있기 때문에 위양성의 결과해석에 주의를 요한다.⁶

Fig. 2는 임신중에 풍진이나 풍진과 같은 질병에 노출된 여성에서 선천성 풍진 증후군의 위험성을 평가하기 위한 안내지침이다.²

3) Rubella IgG avidity test

풍진의 IgG avidity test는 IgM이 양성이 나오는 경우, 선천성풍진증후군의 위험성이 높은 초회 감염인지 아니면 재감염, 풍진 IgM 항체의 지속 및 위양성에 해당되는

지 감별하기 위해서 사용된다. 임신 전 항체에 대한 정보가 있다면 해당 시점과 현 시점 사이에 seroconversion 여부를 확인하는 것이 가능한데, 이전 정보를 모르는 경우 한 번의 검사만으로 최근 감염인지를 확인하기 위해서는 avidity test가 유용하다. 원리는 처음 항원에 노출된 경우 생기는 IgG는 low avidity를 가지는 것들로 점차 성숙과정을 거치면서 high avidity를 가지는 IgG를 만들게 되는데, 전체 IgG에서 low avidity IgG가 많다면 이는 최근의 감염을 시사하는 바가 크다는 데 기초한다. 여기서 최근이라는 개념은 대략적으로 rash 등의 증상이 있은 후 3개월 정도를 말하나 면역반응이 사람마다 달리 나타나기 때문에 짧은 경우에는 6주만에도 low에서 borderline (40~60%)으로 나타나는 경우도 있다. 따라서 High avidity (60%이상)으로 나타나는 경우에는 13주에서 짧게는 2개월 안에는 초회감염 (Primary infection)이 없었을 것이라고 예측할 수 있다. 또한 avidity test라고 해도 IgG의

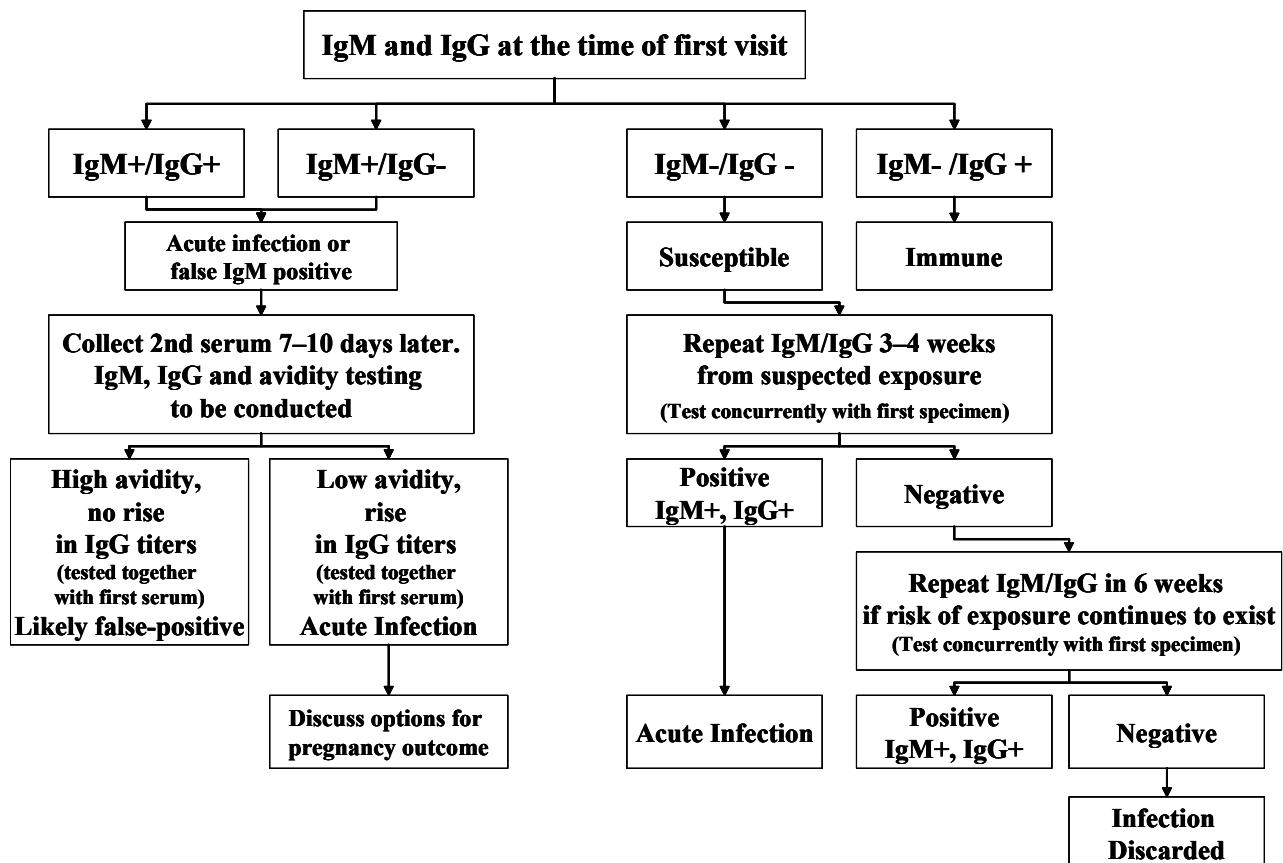


Fig. 3. Algorithm for serologic evaluation of pregnant women exposed to rubella (CDC, 2008).⁷

Table 3. The prenatal diagnostic method for rubella

Direct isolation of the virus
Research of the viral genome (by hybridisation or PCR amplification), and the most recent viral nucleic acid quantification by PCR
Specific research of the IgM antibody in fetal blood

양이 적을 경우에는 그 결과가 모호하게 나오는 경우가 있을 수 있기 때문에 해석에 주의를 요하며 임상양상을 반드시 고려하여야 한다. 문헌상의 보고에 따르면, 풍진 IgM 양성인 산모에 있어서 결과를 해석하기 어려운 2% 정도를 제외하고는 풍진 IgG avidity test 결과와 IgG와 IgM 추적검사결과를 해석함으로써 대부분 해석이 가능하다.⁶

다음 Fig. 3는 CDC에서 제시한 임신한 여성에서 풍진 항체 검사 결과에 따른 알고리즘이다.⁷

3. 선천성 풍진 감염의 산전진단

양수 검사 또는 제대혈을 이용한 산전 진단이 가능하다. 방법은 Table 3과 같다.

태아 감염을 알기 위해서는 태아면역이 이루어지는 임신 19~22주 이후에 시행해야한다.^{4,8}

결 론

풍진 항체 바이러스는 수직감염을 통해 임신 초기에

는 선천성 기형과 밀접한 연관이 있는 선천성 풍진 감염 증후군의 발생이 매우 높다. 따라서 임신 전 풍진항체 검사가 매우 중요하며 이 결과에 따라 필요한 경우 적어도 임신 3개월 이전에 예방접종을 해야 하도록 한다. 다양한 풍진 항체 검사 결과를 해석하는 데는 재감염, 위양성 등 여러 가능한 상황을 고려해야 하며 추적검사 및 추가 검사로서 풍진의 IgG avidity test 등을 시행함으로써 보다 정확하고 신중한 결과를 낼도록 해야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Revision of measles, rubella and congenital rubella syndrome case classifications as part of elimination goals in the United States CSTE Position Statement Council of State and Territorial Epidemiologists; 2006.
2. Rubella and pregnancy. ACOG Technical Bulletin No 171 August 1992. Int J Gynecol Obstet 1993; 42: 60-6.
3. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome in United States. 1969-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 279-82.
4. Kim YH. Rubella infection during pregnancy. Korean J Perinataol 2008;19: 6-11.
5. Ryu HM, Cho DH, Kim MH, Kim ES, Han HW. Prenatal diagnosis of congenital rubella by polymerase chain reaction in Korean pregnant women. Korean J Obstet Gynecol 1998; 41: 399- 414.
6. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy: pitfalls and problems. BMJ 2002; 325: 147-8.
7. VPD Surveillance Manual. Rubella. Chapter 14. 4th ed. 2008.
8. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Caruso A. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006; 21: 390-8.

「국문초록」

풍진은 바이러스 감염에 의해서 임신중에 생기는 질환으로 태아에게 치명적인 해를 줄 수 있다. 임신한 여성이 감염이 되면 선천성 풍진증후군을 일으킬 수 있기 때문이다. 임신한 여성이 감염되면 때로는 무증상일 수 있고 다른 감염 질환과의 감별이 어렵기 때문에 진단이 어렵다. 임신중에 풍진 항체 검사는 임신 여성에서 풍진감염을 진단하는 데 중요하므로 그 해석이 어렵고도 중요하다고 할 수 있다. 이에 본 원고에서는 임신중의 풍진 감염에 대한 최신의 방법 (특히 풍진 avidity 검사)에 대하여 설명하고자 한다.

중심 단어: 풍진 감염, 풍진 avidity 검사, 선천성 풍진증후군