

선별적 파상풍 예방 처치를 위한 Tetanos Quick Stick®의 유용성

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 진단검사의학교실¹, 관동대학교 의과대학 응급의학교실²

윤유상 · 김의중 · 이운형¹ · 정상원² · 이진희 · 박인철 · 심호식

Utility of Tetanos Quick Stick® Test for Selective Tetanus Prophylaxis

Yoo Sang Yoon, M.D., Eui Chung Kim, M.D., Woon Hyoung Lee, M.D.¹, Sang Won Chung, M.D.², Jin Hee Yi, M.D., In Cheol Park, M.D., Ho Shik Shim, M.D.

Purpose: Tetanus is still one kind of major health problem in many countries, so tetanus prophylaxis is very important. However medical interview and wound description are not always enough to determine the tetanus prophylaxis. Thus, we assessed the utility of Tetanos Quick Stick® test for selective tetanus prophylaxis in the emergency department.

Methods: From September 17, 2003 to October 4, 2003, 180 patients were studied for 14 days. Tetanos Quick Stick® and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) were performed with 180 samples from 180 patients.

Results: The Tetanos Quick Stick® had a sensitivity of 79.6%, a specificity of 99.2%, a positive predictive value of 97.7%, a negative predictive value of 91.9%, and an accuracy of 93.3%.

Conclusion: The results of our study revealed that the Tetanos Quick Stick® test is useful for selective tetanus prophylaxis in the emergency department.

Key Words: Tetanus, Prophylaxis

Department of Emergency Medicine and Laboratory Medicine,¹ Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자: 심 호 식

서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 361-5790, Fax: 02) 392-3715
E-mail: hsshim@yumc.yonsei.ac.kr

접수일: 2004년 2월 19일, 게재승인일: 2004년 3월 31일

• 이 논문의 초록은 2003년 대한응급의학회 추계학술대회에서 구연 되었습니다.

Department of Emergency Medicine, Kwandong University College of Medicine,² Seoul, Korea

서 론

파상풍은 치사율 및 합병증이 높은 질환이나 예방접종을 통해 효과적으로 예방할 수 있다¹⁾. 현재 세계적으로 외상 환자에게 시행하는 파상풍 예방 처치 (tetanus prophylaxis) 는 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 에서 제시한 원칙을 따르고 있는데 상처의 종류에 따른 파상풍의 발생 가능성, 과거 기본 예방 접종 및 추가 접종 시행 여부에 따라 파상풍 독소이드나 항파상풍 면역글로불린을 주사하도록 정하고 있다 (Table 1, 2)²⁾. 그러나 이러한 원칙이 있다하더라도 환자의 과거 예방접종에 대한 기억이 확실하지 않거나 파상풍 예방 처치가 필요한 상처인지를 결정하기가 애매한 경우에 우리나라에서는 성인에게 일률적으로 항파상풍 면역글로불린을 주사하는 경우가 많다^{3, 4)}. 이러한 방법에는 비용 증가와 함께 불필요한 면역글로불린의 투여가 수반된다.

연구자들은 파상풍 항체 역가의 정성적 검사를 위해 개발된 Tetanos Quick Stick® 현장검사 키트의 결과를 ELISA로 측정된 결과와 비교하여 Tetanos Quick Stick® 검사 결과가 파상풍 예방 처치를 선별적으로 하는데 도움이 되는지의 가능성을 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2003년 9월 17일부터 10월 4일까지 14일 동안 세브란스 건강검진센터에 건강검진을 위해 내원한 일반인과 세브란스 병원 응급진료센터로 내원한 환자를 대상으로 하였다. DPT 예방접종의 영향을 배제하기 위해 2세 미만의 소아는 연구대상에서 제외 하였다.

우선 건강 검진 대상자 모두를 무작위로 검체를 채혈하고 각 연령대별로 유사한 수의 대상자 확보를 위해 소아, 청소년

Table 1. Tetanus Prophylaxis in Wound Management

History of adsorbed tetanus toxoid	Clean minor wounds		All other wounds	
	Td	TIG	Td	TIG
< 3	Yes	No	Yes	Yes
≥ 3	No	No	No	No

Table 2. Wound Characteristics

Nontetanus prone	Tetanus prone
< 6 hours old	> 6 hours old
< 1 cm deep	> 1 cm deep
Clean	Contaminated
Linear	Stellate
Neurovascularly intact	Denervated
Not infected	Infected

년 및 고령자 층은 응급진료센터에 내원한 환자 중 연구자가 판단하기에 전신상태가 양호하고 중증질환이나 면역질환이 없는 환자들을 포함시켰다.

2. 재료

연구에 사용된 Tetanos Quick Stick[®] (이하 TQS) 키트는 벨기에 GAMMA 회사 제품으로 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay)을 이용한 정성 분석법으로 파상풍 항체 유무를 판독한다. 검사 원리는 다음과 같다. 혈액을 키트에 떨어뜨리면 혈액 속의 파상풍 항체가 키트의 표본 공간에 있는 항원-색소 결합체 (antigen-dye conjugate)와 결합하게 된다. 여기에 키트와 함께 들어있는 dilution buffer (detergent 0.1% and sodium azide 0.05%)를 첨가하면 항체-항원-색소 복합체 (antibody-antigen-dye complex)를 실험 창 (test window)으로 이동시킨다. 실험 창의 파상풍 항원 부분이 복합체와 결합하게 되고, 설정된 파상풍 항체 농도 (전혈 기준 0.2 IU/mL)이상일 경우 붉은색 띠를 형성한다. 대조 창에는

비특이적 항체가 존재하여 파상풍 항원과 결합하지 않은 결합체와 결합하여 붉은색 띠를 형성한다. 검사결과 판정은 환자 전혈을 표본 공간에 넣은 후 약 20분 이내에 실험 창과 대조 창 모두 붉은색 띠가 나타나면 양성으로, 대조 창에만 나타나고 실험 창에 나타나지 않으면 음성으로 판정하였다.

3. 연구 방법

① 대상자로부터 전혈 약 2 ml를 채취하여 TQS 에 한 방울 (30 µl) 떨어뜨린 뒤 dilution buffer를 세 방울 떨어뜨리고 20분 후 연구자가 양성과 음성 여부를 판정하였다 (Fig. 1).

② 남은 혈액은 Gel & Clot Activator 튜브에 담아 3000 rpm 으로 10분간 원심 분리 후 혈청을 냉동 보관하였다.

③ 냉동 보관한 혈청으로 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 검사를 시행하였다. 시약은 독일 Immuno-Biologic Laboratories 회사의 Tetanus IgG ELISA를 사용하였다. 분석방법은 wash buffer를 증류수로 1:10 희석하여 working buffer를 만들고 검체를 60분 동안 상온에서 배양하고 희석한 뒤 다시 working buffer로 검체를 30분 동안 상온에서 배양하고 다시 working buffer로 희석하면서 TMB (tetramethylbenzidine) substrate를 첨가하여 working substrate solution을 만든 후 상온에서 20분 동안 배양한 후 TMB substrate를 넣어 반응을 정지시킨 다음 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

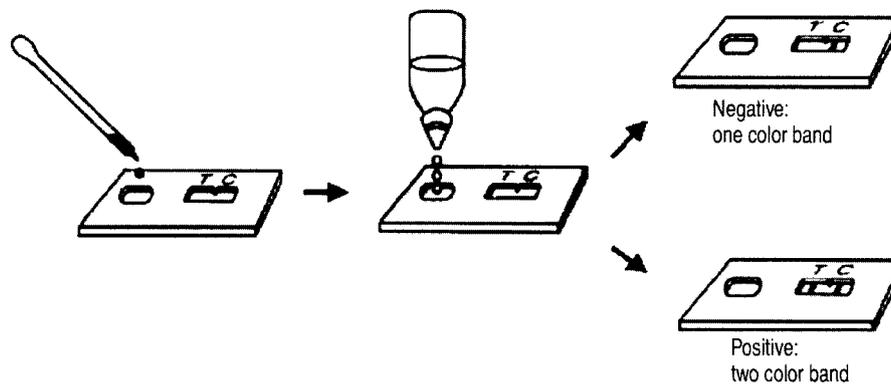


Fig. 1. Procedure of TQS assay

④ TQS 검사 결과와 ELISA 검사 결과를 비교하여 민감도, 특이도, 음성예측도, 양성예측도, 정확도를 구하였다.

4. 통계 분석

수집한 자료는 SPSS for Windows 11.5 통계 프로그램을 이용하여 분석하였다. 성별 간 비교는 *t*-test를 이용하였고, 각 연령별 비교는 ANOVA test를 시행하였으며 95% 신뢰구간을 사용하여 *p*값이 0.05 보다 작을 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자

연구기간 동안 세브란스 병원 응급진료센터와 건강검진센터를 내원한 2세 이상의 환자 중 180명에게 검사를 시행하였으며 이 중 남자가 107명, 여자가 73명, 건강인이 141

명, 환자가 39명, 전체 평균 연령은 43.3±20.9세 이었다 (Table 3). ELISA에 의한 파상풍 항체 역가 평균은 0.41±0.94 IU/mL으로 남자는 평균 0.52±1.05 IU/mL, 여자는 평균 0.27±0.71 IU/mL로 성별 간 유의한 차이가 없었다 (*p*=0.063). 건강인 139명과 환자 41명간에 평균 파상풍 항체 역가가 각각 통계적으로 유의하게 (*p*=0.001) 환자군에서 높았으나 21세 이상의 성인 152명을 대상으로 했을 때, 건강인군 과 환자군 간에는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (*p*=0.33) (Table 4).

2. ELISA 검사와 TQS 검사 결과

TQS는 44명에서 양성되었고, 음성은 136명이었다. ELISA 결과는 파상풍 항체 0.1 IU/mL 이상을 양성으로 했을 때 ELISA 양성인 54명 이었고, 음성은 126명이었다^{5,6)}. 이에 따른 TQS 검사의 민감도 79.6%, 특이도 99.2%, 양성예측도 97.7%, 음성예측도 91.9%, 정확도 93.3%였다 (Table 5).

ELISA 결과에 TQS의 결과를 대비하면 파상풍 항체 역

Table 3. Characteristics of study subjects

Age (year)	2~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	>71	Total
Male	10	6	11	20	17	12	17	14	107 (59.4%)
Female	8	4	13	9	11	13	9	6	73 (40.6%)
Total	18	10	24	29	28	25	26	20	180 (100%)

Table 4. Comparison of tetanus antibody titer in study population.

	Number	Mean ± SD (IU/mL)	<i>p</i> -value	
Total	180	0.41 ± 0.94		
Sex	Male Female	107 73	0.52 ± 1.05 0.27 ± 0.71	0.063
Group	Physical check-up ED visit	141 39	0.24 ± 0.61 1.08 ± 1.49	0.001
>20 years old	Physical check-up ED visit	141 11	0.24 ± 0.61 0.17 ± 0.18	0.33

SD=standard deviation

Table 5. Results of ELISA and Tetanos Quick Stick® (TQS)

	ELISA		Total
	+	-	
TQS	+	1	44
	-	125	136
Total	54	126	

Sensitivity=43/54=0.796, Specificity=125/126=0.992, Positive predictive value=43/44=0.977, Negative predictive value=125/136=0.919, Accuracy=(43+125)/180=0.933

가 0.1 IU/mL 미만에서는 TQS 는 100% (109/109) 음성이었으며 0.1~0.2 IU/mL 에서는 94.1% (16/17)가 음성이었다. 항체 역가가 0.2~0.3 IU/mL 에서는 75% (3/4), 0.3~0.4 IU/mL 에서는 28.6% (2/7), 0.4~0.5 IU/mL 에서는 38.5% (5/13), 0.5~0.6 IU/mL 에서는 16.7% (1/6)만 음성이었다. ELISA의 파상풍 항체 역가가 0.6 IU/mL 이상에서는 TQS는 24명 모두 양성이었다 (Fig. 2).

3. 연령별 파상풍 항체 역가

각 연령별 파상풍 항체 역가는 2~10세에서 1.84±1.89 IU/mL로 가장 높았으나 연령대가 늘어날수록 급격히 감소해 41~50세에서는 0.06±0.04 IU/mL로 가장 낮았고 이후 연령대에서도 유사한 값을 보였다(Fig. 3). 2~10세군과 비교하여 나머지 7개 군들의 항체 역가는 유의하게 ($p<0.001$) 낮아져 있었으나 나머지 7개 군 간에는 유의한 차이는 없었다. 파상풍 방어 최소 항체가인 0.1 IU/mL 이

상인 비율은 2~10세 군에서 94.4% (17/18), 11~20세 군에서 90% (9/10), 21~30세 군, 31~40세 군 에서는 각각 58.3%, 58.6%로 감소하였고, 41~50세 군에서 3.5% (1/28)로 가장 낮았다 (Fig. 4).

4. 소아기 DPT 접종 유무에 따른 비교

DPT 기본 접종 3회 이상 시행이 확인된 성인 7명의 파상풍 항체 역가는 0.63±0.75 IU/mL로, 소아기 때 DPT 접종을 시행받지 않은 12명의 0.06±0.03 IU/mL보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.085$) (Fig. 5).

5. Td 접종 유무에 따른 비교

성인기 이후 Td 접종을 받은 6명의 항체 역가는 0.08±0.05 IU/mL으로, Td 접종 경험이 없는 126명의 항체가 평균은 0.25±0.64 IU/mL보다 오히려 유의하게 낮았다 ($p=0.006$) (Fig. 6).

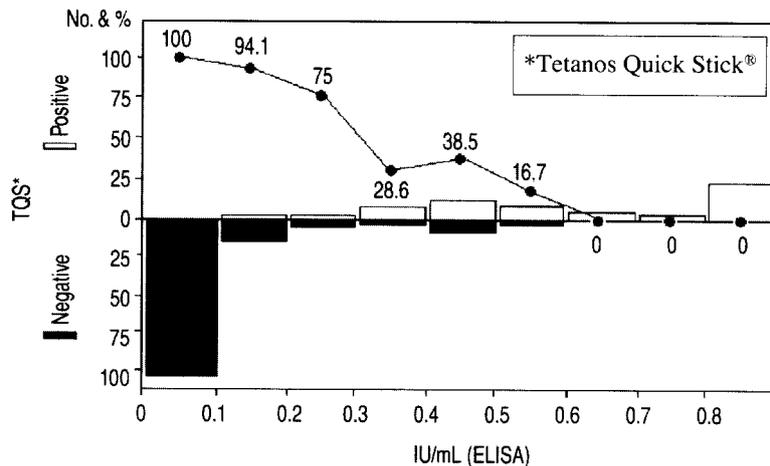


Fig. 2. TQS result in a given antibody titer range

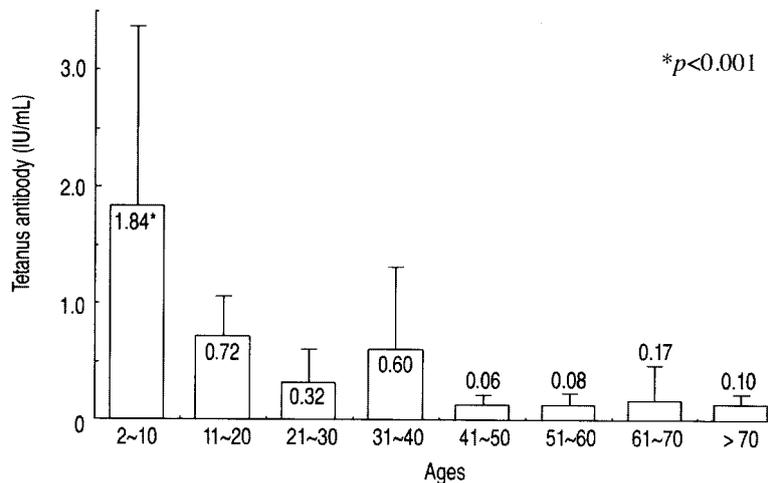


Fig. 3. Tetanus antibody titer in study population.

고 찰

파상풍은 그람양성 간균인 Clostridium tetani에 의한 감염 질환으로 이 균이 분비하는 신경독소인 tetanospasmin에 의해 증상이 발현된다. 신경독소는 축삭을 타고 역행성으로 전달되어 억제 신경전달물질의 분비를 차단시켜 결과적으로 근육의 수축, 강직, 경련을 일으킨다⁹⁻¹¹⁾. 독소의 효력은 영구적이며 신경말단의 발아로 새로운 신경접합이 형성되어야 회복이 가능하다. 잠복기는 2일에서 56일까지 다양하지만 80%가 14일 이내이다¹²⁾. 감염 초기에는 안면 근육을 침범하고, 진행되어 전신으로 퍼지면 호흡근의 마비를 일으켜 사망까지 이르는 매우 높은 치사율을 보이는

질환이나 예방접종으로 예방이 가능한 질환으로 알려져 있다¹³⁻¹⁵⁾. 1927년 백신 개발 이후 1940년대부터 체계화된 예방접종의 실시 결과 파상풍의 발생빈도는 현저히 줄어들어 1947년 10만 명 당 0.39의 유병률이 1988년에는 10만 명 당 0.02로 감소하였다. 그러나 아직도 세계적으로 연간 50만 명 이상의 환자가 발생하고 있어 파상풍에 대한 관심과 연구는 계속 요구되고 있는 실정이다^{16,17)}.

우리나라에서는 파상풍예방을 위하여 디프테리아, 파상풍 독소이드에 백일해 사균을 첨가한 DPT를 생후 2, 4, 6개월에 기본 접종을 하고 있으며 18개월과 4~6세에 추가 접종 후 매 10년마다 Td를 추가 접종할 것을 권장하고 있다¹⁵⁾. 그러나 실제로는 유소아기 이후에는 추가 접종이 시행되지 않기에 소아 및 성인 층의 파상풍 항체 역가는 나이가

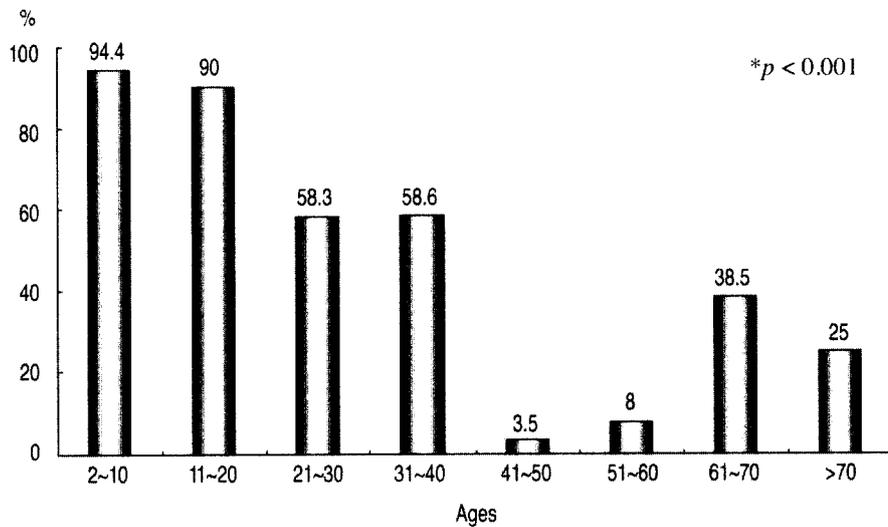


Fig. 4. Proportion of tetanus antibody titer > 0.1 IU/mL in study population

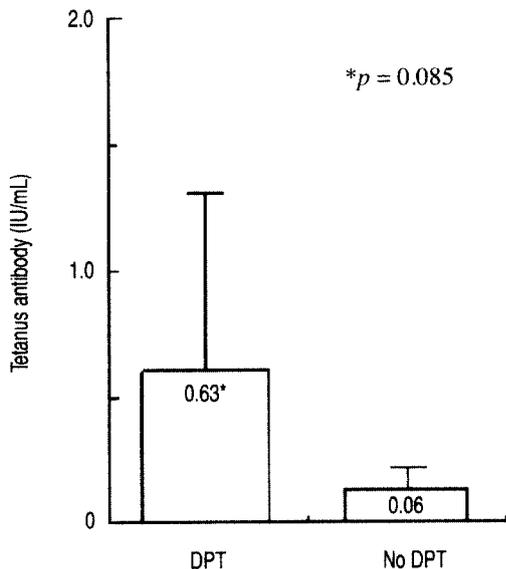


Fig. 5. Tetanus antibody titer in DPT adsorbed group and No DPT group

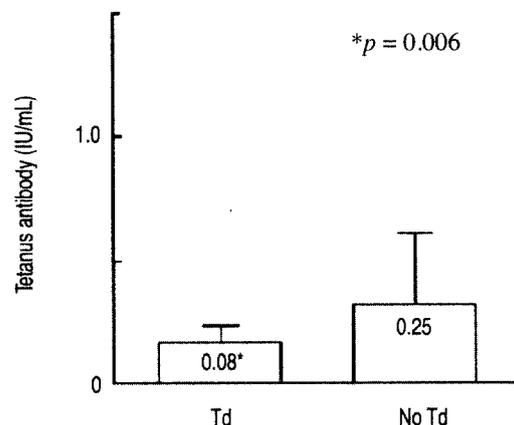


Fig. 6. Tetanus antibody titer in Td adsorbed group and No Td group

들수록 급격히 감소하고 특히 65세 이상에서는 대다수가 파상풍 예방 가능한 항체 역가 이하로 낮게 나타난다¹⁸⁾. 또한 15세 이상의 젊은 연령층의 30~40%도 파상풍 예방 항체 역가에 못 미치어 모든 성인과 65세 이상의 노년층에서는 수상 후 적극적인 예방을 권하고 있다¹⁹⁻²¹⁾.

과거 파상풍 최소 방어 항체 역가는 동물실험을 통해 0.01 IU/mL로 알려져 있었다²²⁾. 이 실험에서 파상풍 항체를 측정하는 방법은 mouse neutralization assay (in vivo)이고 일반적인 파상풍 항체 측정 방법은 ELISA (in vitro)로, 두 검사의 측정 방법의 특성 차이로 인해 파상풍 항체의 농도 차이가 발생한다. 따라서 최근에는 ELISA 검사에 의한 파상풍 예방 가능 한계치를 0.1 IU/mL 또는 그 이상으로 해야 한다는 문헌들이 보고 되고 있다^{4,5,7)}. 최근 연구에서도 강 등²³⁾은 파상풍 최소 방어 항체 역가 0.1 IU/mL 이하인 비율을 20대에서 42%, 30대 이후는 75%로 보고하였다.

본 연구에서는 건강인보다 응급센터에 내원한 환자군에서 파상풍 항체 역가가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났으나 이것은 항체 역가가 높은 소아가 많이 포함된 결과로 21세 이상의 성인에서는 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다.

TQS 검사는 특이도 99.2%에 비하여 민감도는 79.6%로 상대적으로 낮다. 그러나 검사의 특성상 파상풍 항체 역가가 높은 사람을 찾아내는 것 보다 파상풍 항체 역가가 낮은 사람을 놓치지 않는 것이 더 중요하므로 민감도가 낮은 것은 임상 적용에서 문제가 되지 않을 것으로 보인다.

ELISA 검사를 기준으로 하여 최소의 방어 가능한 항체 역가인 0.1 IU/mL이하에서는 TQS 검사는 100% 음성, 항체 역가 0.1~0.2 IU/mL에서도 94.1% (16/17)가 음성의 결과를 보였기에 항체 역가가 낮은 환자를 놓칠 확률은 극히 낮다고 볼 수 있다. TQS 검사의 절단점 (cut off)인 0.2 IU/mL이하로는 99.2%가 음성이므로 적절한 것으로 보여 진다.

2세부터 20세 사이에서는 파상풍 면역이 필요 없는 경우가 90% 이상이었으며 파상풍 면역 수준이 비슷한 20대와 30대에서는 파상풍 면역이 필요 없는 경우가 각각 58.3%, 58.6%였다. 40대 이후는 파상풍 방어 면역이 필요 없는 경우는 18.1%로 낮았다 (Fig. 3). 강 등⁹⁾의 연구에서 파상풍 방어 항체 역가가 0.1 IU/mL 이상인 비율을 20대에서 58%, 30대에서 25.2%로 보고한 것과 비슷한 비율을 보였다. 외국의 보고에서도 파상풍 발병에서 21세 이상의 환자가 91%인 반면 20세 미만의 환자가 9%에 지나지 않는다고 보고한 바 있어 연령 증가에 따라 파상풍의 방어력이 급격히 감소하는 것을 보고 하였다¹⁾.

Td 접종군과 비접종군 비교에서 접종군의 항체 역가가 낮게 나온 것은 표본수가 작아서 생긴 결과의 가능성이 있는 것으로 생각된다.

TQS 검사는 파상풍에 대한 환자의 현재 면역상태에 대한 즉시 평가가 가능하고, 결과적으로 불필요한 백신, 면역글로블린 투여로 인한 부작용 예방의 장점이 있다. 체계적인 추가접종이 시행되지 못하는 우리나라의 현실에서 항체가 검사의 의미가 없는 40대 이후를 제외하고 항체 역가가 어느 정도 유지되는 40대 이전에는 면역글로블린보다 저렴한 TQS 검사를 이용하여 불필요한 면역글로블린의 투여를 줄임으로써 비용 절감 효과를 기대할 수 있다. 하지만 정확히 어느 연령을 기준으로 TQS 검사를 시행하는 것이 바람직한가는 추후 더 큰 규모를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 환자들의 DPT, Td 면역력 기억이 확실치 않아 접종군과 비접종군 간의 충분한 비교가 어려웠으며, 둘째, 전체 연구 대상 수가 적어 각 연령대별 파상풍 항체 역가가 한국인 전체를 대표한다고 보기에 부족한 점을 들 수 있다.

결 론

전혈을 이용한 파상풍 항체에 대한 현장검사 키트인 TQS 검사는 ELISA 검사결과와 비교하여 민감도 79.6%, 특이도 99.2%, 양성예측도 97.7%, 음성예측도 91.9%, 정확도 93.3%의 결과를 보여 임상에서 선별적 파상풍 예방 처치의 결정에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- Centers for Disease Control. Tetanus Surveillance-United States 1995-1997 MMWR 1998;47(SS-2):1-13.
- Samuel SH, Georgina G. Tetanus in the emergency department: a current review. J Emerg Med 2001;20(4):357-65.
- 김기천, 김철환, 김현주, 전인석, 서홍관. 외상 환자에 대한 파상풍 예방 처치 실태. 가정의학회지 1996;17: 492-500.
- 하영록, 구홍두, 김승환, 장석준, 이한식, 심호식, 등. 항파상풍 독소이드 주사 후 항파상풍 항체역가. 대한응급의학회지 1996;7:202-6.
- Ozturk A, Goahmetoglu S, Erdem F. Tetanus antitoxin levels among adults over 40 years of age in Central Anatolia, Turkey. Clin Microbiol Infect 2003;9:33-8.
- Simonsen O, Bentzon MW, Heron I. ELISA for the routine determination of antitoxic immunity to tetanus. J Biol Stand. 1986;14(3):231-9.
- Tamy S, Esther M, Yoram S. Immunologic response to a single tetanus toxoid in older people. J Am Geriatr Soc 2000;48(8):949-51.
- Kumar A, William R, David L. Immunologic response to tetanus toxoid in elderly: one-year follow up. Ann Emerg Med 1998;32(2):155-9.
- Mellanby J, Green J. How does tetanus toxin act?

- Neuroscience 1981;31:337-42.
10. Olutade BO, Awotedu AA, Ukoli CO. Neurological complication following tetanus toxoid immunization. A case report. *West Afr J Med* 1992;11(3):221-2.
 11. Ehrengut W. Neural complications after diphtheria vaccination and inoculations with diphtheria toxoid-mixed vaccines. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:939-42.
 12. Kefer MP. Tetanus. *Am J Emerg Med* 1992;10:445-8.
 13. Geraldine M, McQuillan GM, Deanna KM. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann intern Med* 2002;136:660-6.
 14. Fredrick M, Abrahamian DO, Chales V. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" anti-tetanus antibodies. *J Emer Med* 2000;18(2):189-93.
 15. Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. *J Emerg Med*. 2001;20(4):357-65.
 16. Passen EL, Anderson BR. Clinical tetanus despite a 'protective' level of toxin-neutralizing antibody. *JAMA* 1988;255:1171-3.
 17. Sutter RW, Cochi SL, Brink EW. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, U.S. *Am J Epidemiol* 1990;131:132-42.
 18. 홍창의. 소아과학. 7판. 대한교과서. 2001. p386-9.
 19. 구홍두, 최옥경, 장석준, 정구영, 이정운, 김승호. 한국인의 항파상풍 항체 역가. *대한응급의학회지* 1993;4(2):20-6.
 20. Ruben FL. Antitoxin responses in the elderly tetanus-diphtheria immunization. *Am J Epidemiol* 1987;108:145-9.
 21. Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med*. 1995;332:761-6.
 22. Edsall G. Problems in the immunology and control of tetanus. *Med J Aust* 1976;2:216-20.
 23. 강진한, 허재균, 김종현, 이경일, 박수은, 마상혁, 등. 국내에서 파상풍의 연령별 면역혈청학적 역학연구. *감염* 2001; 33(2):104-11.