

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서 신속항원검사 양성률

김영근¹ · 김효열 · 어 영² · 전진경³

연세대학교 원주의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 소아과학교실³

Detection Rate of Rapid Antigen Test for Pandemic Influenza A (H1N1 2009)

Young Keun Kim¹, Hyo Youl Kim¹, Young Uh² and Jin-Kyong Chun³

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine² and Pediatrics³, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

There are few datas on the diagnostic accuracy of rapid antigen test for pandemic influenza A (H1N1). We evaluated the performance of rapid antigen test for the diagnosis of pandemic influenza A (H1N1). During the period from 21 August 2009 to 20 September 2009, 451 patients with influenza-like symptom underwent the rapid antigen test (SD Influenza Antigen, Standard Diagnostics, Yongin, Korea) and real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (rRT-PCR) at the same time. Rapid antigen test results were positive for 65 of 90 patients with the positive results for pandemic influenza A (H1N1) on rRT-PCR assay. The sensitivity of the rapid antigen test was 72.2% (95% CI, 61.8-81.1) and the specificity was 100% (95% CI, 99.0-100). The positive predictive value was 100% (95% CI, 94.5-100) and negative predictive value was 93.5% (95% CI, 90.6-95.8).

Key Words: Influenza A, Pandemic, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, Rapid Antigen Test, Sensitivity

2009년 4월 멕시코와 미국에서 시작된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 전세계적으로 확산되어 2009년 6월 11일 세계보건기구는 인플루엔자 대유행 경보 6단계로 격상시키며 대유행을 공식 선언하였고, 환자 수도 급격히 증가하여 2009년 11월 13일 까지 전세계적으로 503,536명 이상 감염되었고, 적어도 6,260명 이상 사망하였다(1).

인플루엔자의 신속한 진단은 신속한 항바이러스제의 투여 및 전파 차단을 위한 중재를 결정하는 데 중요하다. Real-time RT-PCR은 빠르고 민감한 검사이나(2), 고가의 장비가 필요하고 숙련된 기술이 필요하므로 일반적으로 적용하기에 어려움이 있다(3). 이에 비하여, 인플루엔자 신속항원검사는 면역크로마토그래피의 원리로 인플루엔자 바이러스의 핵단백질(nucleoprotein)을 검출하는 검사로 검사방법이 쉽고 10-30분 이내에 검사결과를 알 수 있어 신속한 진단에 유용하다(2). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 대한 신속항원검사의 민감도는 10-70%로 다양하게 보고하고 있어 유용성에 대한 논란이 있다(3-6). 이에 저자들은 인플루엔자 신속항원 검사의 민감도, 특이도 등 수행 능력을 조사하였다.

2009년 8월 21일부터 2009년 9월 20일까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원에 인플루엔자 유사 증상(37.8℃ 이상의 발열이 있고 기침, 인후통, 콧물/코막힘 중 1가지 이상의 호흡기 증상)으로 내원한 환자 중 real-time RT-PCR과 신속항원 검사를 동시에 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 기간 중 545명의 환자가 대유행 인

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: February 26 2010

Accepted: April 20 2010

Corresponding author: Hyo Youl Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju, 220-701, Gngwon-do, Korea
Tel: +82-33-741-1206, Fax: +82-33-748-1206

E-mail: hyksos@yonsei.ac.kr

www.icjournal.org

플루엔자(H1N1 2009)에 대한 real-time RT-PCR을 시행 받았다. 이 중 동시에 신속항원검사를 시행 받은 490명 중에서 real-time RT-PCR에 의하여 계절인플루엔자로 확진된 1명과 인플루엔자 유사증상이 없었던 38명을 제외한 451명의 의무기록을 후향적으로 조사하여 연령, 증상 발현기간, real-time RT-PCR의 cycle threshold (Ct) 값에 따른 신속항원 검사의 양성률을 조사하였다. 증상 발현기간은 발열을 기준으로 하였다.

신속항원 검사를 위하여 내원한 환자의 인후 또는 코인후에서 면봉을 이용하여 검체를 채취하였고 협조가 되지 않는 6세 이하의 환자는 비인후 흡인물을 이용하여 검사하였다. 면봉으로 채취한 검체나 비인후 흡인 검체는 멸균튜브에 넣은 후 신속히 수송하였고, 검사실에 도착 즉시 SD BIOLINE Influenza Antigen (Standard Diagnostics, Yongin, Korea)을 이용하여 검사하였다. Real-time RT-PCR 검사를 위하여 신속항원 검사와 같은 방법으로 검체를 채취하였고 비인후 흡인물은 빈 멸균튜브에 담았으며, 면봉을 통하여 채취된 검체는 생리식염수가 포함된 멸균 튜브 또는 일과시간 이후에 채취되었을 경우는 Universal transport medium (UTM) 배지를 이용하여 검사실로 보냈다. real-time RT-PCR은 AccuPower[®] New InfA (H1N1) & InfA Real-Time RT-PCRKit (BIONEER CO., Deajeon, Korea) 및 Exicycler[™] 96 Real-Time Quantitative Thermal Block (BIONEER Co., Deajeon, Korea)을 이용하였고, Ct값이 37이하일 때 양성으로 판정하였다.

Real-time RT-PCR결과에 대한 신속항원 검사의 민감도, 특이도, 양성예측률과 음성예측률을 증상 발현 시간 및 연령에 따라 계산하였고, Ct값에 따른 양성률을 조사하였다. 모든 통계는 Stata 10.0 (StataCorp

LP, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

대상 환자 451명의 평균 연령은 24.82 ± 23.83 세였으며 남자 252명(55.9%), 여자 199명(44.1%)이었다. 6세 미만 120명(26.6%), 6-25세 185명(41.0%), 26-64세 87명(19.3%), 65세 이상 59명(13.1%)이었으며, 증상발현 24시간 이내 230명(51.0%), 24-48시간 89명(19.7%), 48-72시간 52명(11.5%), 72시간 이상이 80명(17.7%)이었다. Real-time RT-PCR에서 양성으로 확인된 사람은 90명으로 남자 58명(64.4%), 여자 32명(35.6%)이었으며, 6세 미만 6명(6.7%), 6-25세 80명(88.9%), 26-65세 4명(4.4%)였다.

Real-time RT-PCR 양성 환자 90명 중 인플루엔자 신속항원검사서 양성인 환자는 65명으로 인플루엔자 신속항원 검사의 민감도는 72.2%, 특이도 100%, 양성예측률 100%, 음성예측률은 93.5%였다. 연령에 따른 민감도는 6세 미만 50.0%, 6-25세 73.8%, 26-64세 75.0%였다(Table 1). 임상 증상의 발현에 따른 신속항원검사의 민감도는 24시간 이하 69.4%, 24-72시간 80.0%, 72시간 이상 50.0%였다(Table 2). Real-time RT-PCR 양성 환자 중 인플루엔자 신속항원검사서 양성인 환자의 평균 Ct값은 24.39 (interquartile range, 22.65-26.39)로 음성 환자의 평균 Ct값 30.59 (interquartile range, 26.57-32.51)보다 낮았다($P < 0.001$, Mann-Whitney U test). Ct값에 따른 신속항원검사의 양성률은 20미만 100%, 20-25 미만 87.2%, 25-30 미만 77.8%, 30 이상 26.3%였다(Table 3).

국내의 연구에 의하면 A형 계절인플루엔자에서 신속항원 검사의 민감도는 71.4-94.4%로 보고 하고 있다(7, 8). 실험실에서 바이러스 배양을 통하여 시행한 연구에 따르면, 동일한 바이러스 농도에서 대유행 인

Table 1. Performance of the Rpid Influenza Aantigen Test for Diagnosis of Pandemic Influenza A (H1N1) according to Age

Age	RIDT*	RT-PCR		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
		+	-				
< 6	+	3	0	50.0 (11.8-88.2)	100 (96.8-100)	100 (29.2-100)	97.4 (92.7-99.5)
	-	3	114				
6 to 25	+	59	0	73.8 (62.7-83.0)	100 (96.6-100)	100 (93.9-100)	83.3 (75.7-89.4)
	-	21	105				
26 to 64	+	3	0	75.0 (19.4-99.4)	100 (95.7-100)	100 (29.2-100)	98.8 (93.5-99.9)
	-	1	83				
≥ 65	+	0	0	N/A	100 (93.9-100)	N/A	100 (93.9-)
	-	0	59				
Total	+	65	0	72.2 (61.8-81.1)	100 (99.0-100)	100 (94.5-100)	93.5 (90.6-95.8)
	-	25	361				

RIDT, rapid influenza diagnostic test; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; N/A, not applicable

Table 2. Performance of the Rapid Influenza Antigen test for Diagnosis of Pandemic Influenza A (H1N1) according to Symptom Interval

Symptom interval	RIDT*	RT-PCR		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
		+	-				
≤ 24hs	+	34	0	69.4 (54.6-81.7)	100 (98.0-100)	100 (89.7-100)	92.4 (87.7-95.7)
	-	15	181				
>24hrs, ≤ 72	+	28	0	80.0 (63.1-91.6)	100 (96.6-100)	100 (87.7-100)	93.8 (87.7-97.5)
	-	7	106				
>72hs	+	3	0	50.0 (11.8-88.2)	100 (95.1-100)	100 (29.2-100)	96.1 (89.0-99.1)
	-	3	74				
Total	+	65	0	72.2 (61.8-81.1)	100 (99.0-100)	100 (94.5-100)	93.5 (90.6-95.8)
	-	25	361				

RIDT, rapid influenza diagnostic test; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; N/A, not applicable

Table 3. The Positivity of Rapid Antigen Test According to the Cycle Threshold (Ct) Value of Real-time RT-PCR

RIDT	Cycle threshold (Ct) interval			
	< 20	20 to <25	25 to <30	≥ 30
No. of positive by RIDT/ No. positive by rRT-PCR (%)	5/5 (100%)	34/39 (87.2%)	21/27 (77.8%)	5/19 (26.3%)

RIDT, rapid influenza diagnostic test

플루엔자(H1N1 2009)의 인플루엔자 신속항원검사 양성률이 계절 인플루엔자와 유사하게 나타난 바 있다. 따라서, 계절 인플루엔자의 신속한 진단에 이용한 것과 마찬가지로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서도 신속항원검사를 이용할 수 있을 것이다(9).

본 연구에서 인플루엔자 신속항원검사의 특이도는 100%로 위양성이 없었는데, 이는 이전의 다른 연구에서와 비슷하였다(3, 5). 그러나, 민감도는 72.2%로 이전의 연구에서 나타난 10~70%보다 다소 높게 나타났다(3-6). 이는 이전의 발표된 연구들이 모두 보관된 검체를 이용하여 후향적으로 RT-PCR과 인플루엔자 신속항원 검사를 시행한 연구들이었고, 특히 RT-PCR 후 남겨진 검체를 냉동 보관한 후 인플루엔자 신속항원 검사를 시행하였기 때문에 인플루엔자 핵단백질의 분해 등이 발생하여 민감도가 낮게 나왔을 가능성이 있다(3). 이전 연구에서와는 다르게 본 연구에서는 냉장 보관을 하지 않고 1시간 이내에 검사를 시행하였고, 대유행 상황에서 환자들이 조기에 의료기관을 방문하는 것 등이 이전 결과에 비하여 높은 민감도가 나온 이유 중 하나일 수 있다.

본 연구에서 임상 증상의 발현 시간에 따른 검사의 민감도를 보면 통계적인 의미는 없었지만 증상 발현 24~72시간일 때 80.0%로 24시간 이내 69.4%에 비하여 다소 높게 나타났다. Lee 등의 연구에서 발병 2일째의 항원검사 양성률 및 Ct 값 20미만의 비율이 발병 당일, 1일 후 또는 3일 이상 채취된 검체 보다 높게 나타났는데(10), 이로 미루어 본 연구의 결과처럼 발병 1일 이내보다 그 이후에 바이러스 양이 더 증가되어 2~3일째 양성률이 올라갈 수 있을 것으로 추측할 수 있으나 이에 대한 연구가 필요하다. 또한 Heo 등의 연구에서는 발병 48시간 이내일 때 양성률 81.8%로 48시간 초과에서의 18.2%보다 유의하게 높게 나타났는데(11), 이는 임상 증상 발현 후 시간이 검사의 양성률을 결정하는 중요한 요소임을 알 수 있다.

본 연구에서 Ct값이 30 이상일 때 양성률이 26.3%로 30 미만일 때 보다 현저히 낮았다. Ct값이 낮을 수록 인플루엔자 바이러스의 양이 많은 것이므로 신속항원검사의 양성률은 바이러스의 양과 관련 있다고 할 수 있다. 바이러스의 양은 환자의 증상 발현으로부터의 시간, 연령, 임상 양상 등과 관련 있으므로 신속항원검사의 양성률이 높게 나타날 수 있는 환자의 임상적 상태를 정의하는 것이 중요하며, 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서의 real-time RT-PCR 양성자 대부분이 6세 이상 25세 미만의 학교에 다니는 학생이 대부분이어서 25세 이상의 성인이나 6세 미만의 영, 유아 및 소아에 일반적으로 적용하기 힘들 수 있지만, 인플루엔자 신속항원 검사가 증상 발현 72시간 이내의 환자에 있어 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 조기 진단에 비교적 유용하게 사용될 수 있으리라 생각된다. 신속항원검사는 위양성이 거의 없고 검사 방법이 간단하

며, 진단을 신속하게 할 수 있어, 불필요한 항생제 사용을 줄이고, 부수적인 검사를 줄여 전체적인 비용을 절감할 수 있는 장점이 있어(12), 계절인플루엔자와 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)를 구분하지 못하고, 위음성이 있을 수 있다는 단점을 고려하더라도 임상적으로 유용하게 적용할 수 있으리라 생각된다.

본 연구에서 검체 채취 방법은 사전 교육을 통하여 통일 하였지만 참여 의료진이 여러 명이고, 검체 채취 부위에 따른 구별을 하지 않았으며, 한 환자에서는 동일한 면봉을 사용하였지만 전체 연구 기간중 검체 도말시 사용한 면봉이 2종류로 검사 결과에 영향을 미칠 가능성이 있으며, 대유행이라는 특수한 상황 속에 진행된 연구라는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고, 본 연구에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 진단에 있어 real-time RT-PCR에 비하여 신속항원검사의 민감도가 72.2%로 중간-높음 정도로 나타났으며 이는 환자의 1차적인 진료에 적용하기에 유용하리라 생각된다. 앞으로 신속항원 검사의 비용효과적인 측면에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

References

1. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 74. Available at: http://www.who.int/csr/don/2009_11_13/en/index.html. Accessed 16 Nov 2009.
2. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-32.
3. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. Clin Infect Dis 2009;49:1090-3.
4. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus - United States, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:826-9.
5. Drexler JF, Helmer A, Kirberg H, Reber U, Panning M, Müller M, Höfling K, Matz B, Drosten C, Eis-Hübingen AM. Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus. Emerg Infect Dis 2009;15:1662-4.
6. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;361:7:728-9.
7. Lee WG, Lee HK, Kim HJ, Chung JK, Lee EH, Moon HR. Evaluation of a rapid antigen test for detection of influenza virus. Korean J Clin Microbiol 2004;7:119-23.

8. Kim JS, Choi HJ, Ahn YM, Hwang YO. Clinical usefulness of rapid antigen test on the diagnosis of influenza. *Korean J Pediatr* 2005;48:1348-53.
9. Chan KH, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol* 2009; 45:205-7.
10. Lee JY, Lee H, Joo SI, Park SS, Kim EC. Comparison of rapid antigen test for diagnosis of pandemic influenza A (H1N1) 2009. *Infect Chemother* 2009;41 Suppl 2:S275
11. Heo JY, Noh JY, Jo YM, Choi WS, Song JY, Jim WJ, Cheong HJ. Clinical usefulness of a rapid antigen test for novel influenza A (H1N1) virus. *Infect Chemother* 2009;41 Suppl 2:S198.
12. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363-7.