

A Systematic Review on the Effectiveness of Detection of *M. tuberculosis* and Rifampin Resistance Using Xpert MTB/RIF

Ji-Young Jeong¹, Seon-Heui Lee¹, Sunyoung Jang²

¹Health Technology Assessment Department, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul,

²Department of Nursing, Hanseo University, Seosan, Korea

Background: The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA) in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and to determine rifampin resistance.

Methods: The literature review covered the period from 16 August 2011 to 1 October 2011, and eight domestic databases and foreign databases including Ovid-Medline, Embase, and Cochrane Library were used. Key words, such as 'Rifampin, Polymerase Chain Reaction,' 'GeneXpert' and 'Xpert MTB-RIF' were used to search a total of 1,385 documents. The SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) tool was used to evaluate the quality of the 20 selected studies.

Results: Test accuracy for the detection of *M. tuberculosis* was assessed on the basis of 20 studies using the *M. tuberculosis* culture test as the reference

standard. The acid-fast bacteria smearing test had a sensitivity in the range of 0.69-1.00, specificity in the range of 0.72-1.00 and test accuracy in the range of 0.75-1.00. Test accuracy regarding rifampin resistance was assessed on the basis of 17 studies. Using an anti-tuberculosis agent sensitivity test as the reference standard, the sensitivity, specificity and test accuracy of real-time, nested PCR were in the ranges of 0.75-1.00, 0.96-1.00 and 0.95-1.00, respectively.

Conclusion: Xpert MTB/RIF is a useful test for patients suspected of having rifampin-resistant tuberculosis. (Ann Clin Microbiol 2014;17:42-49)

Key Words: Meta-analysis, Multidrug-resistant, Polymerase chain reaction, Rifampin, Tuberculosis

INTRODUCTION

결핵은 현행 법령상 제3군 감염병에 해당되며, 결핵예방법 등을 제정하여 국가 차원에서 감시, 관리하는 주요 감염성질환이다[1]. 세계보건기구에 의하면, 2012년 한 해 동안 전 세계적으로 약 1,200만 명의 결핵환자가 있고, 신환자는 약 860만 명이 발생한 것으로 보고되었다. 그러나 이 중 다제내성 결핵으로 추정되는 전체 환자 수는 31만 명인 데 반해, 보고된 수는 8만 5천여 명에 그쳤다. 국내의 경우도 다르지 않아 전체 결핵 환자 71,000명 및 신환자 53,000명이 보고되었고, 이 중 다제내성 결핵 추정 환자는 2,400명이지만, 진단을 거쳐 정식 보고된 환자수는 1,212명에 불과하였다[2]. 이를 통해 현존하는 기술로는 다제내성 결핵의 진단이 어려우므로, 보다 빠르고 정확한 검사방법이 요구됨을 알 수 있다. 국내에서 2012년 발표된 가

이드라인에 따르면 모든 결핵환자의 첫 배양분리 주에 대해 항결핵제에 대한 항결핵제 감수성 검사를 실시하여야 하고, 치료 실패가 발생하면 일차 항결핵제와 이차 항결핵제에 대한 항결핵제 감수성 검사를 시행하고, 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속내성검사를 하여야 한다고 권고하고 있다[3].

현재 결핵균 검출은 결핵균 배양 검사가 표준이지만 약 2주 이상이 소요되어, 일차적으로 항산균 도말 검사를 수행한다. 근래 비배양 검출법으로 중합효소연쇄반응, 중합효소연쇄반응 교잡반응법, 이중중합효소연쇄반응 등 분자생물학적 검사가 활발하게 사용되고 있다. 또한, 리팜핀 내성 검출을 위해서는 항결핵제 감수성 검사가 표준이지만 전통적인 배양법에 의한 감수성 검사는 1개월 이상이 소요되어, 신속한 결과를 얻기 위해서는 리팜핀 등 주요 내성 유전자를 분자생물학적으로 검출하는 중합효소연쇄반응 교잡반응법이나 염기서열분석법 등이

Received 19 February, 2014, Revised 26 May, 2014, Accepted 27 May, 2014

Correspondence: Sunyoung Jang, Department of Nursing, Hanseo University, 46 Hanseo 1-ro, Haemi-myeon, Seosan 356-706, Korea. (Tel) 82-41-660-1578, (Fax) 82-41-660-1087, (E-mail) sjang@hanseo.ac.kr

*This paper was written in 2011 under the financial support of the Ministry for Health and Welfare's, NECA research fund (nHTA 2011-54).

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국내에서 이용되고 있다.

Xpert MTB/RIF는 결핵균 유무와 리팜핀 내성 여부를 확인하기 위해 염기서열 시그니처를 포함한 *rpoB* (RNA polymerase β -subunit) 유전자의 증폭 및 RRDR (Rifampin Resistance-Determining Region) 돌연변이의 다수가 포함되어 있는 야생형인 *rpoB* 유전자의 81-염기쌍을 표적으로 실시간 이중 중합효소연쇄반응을 시행하는 검사이다[4-6]. 결핵균의 존재 여부는 두 개의 *rpoB* 유전자 영역의 증폭에 의해 결정되며[7,8], 리팜핀 내성 여부의 결정은 어느 탐침자라도 그 증폭 주기의 차가 3.5를 넘을 때에 이루어진다[7]. 동 검사는 실시간 이중중합효소연쇄반응을 이용하여 소량의 검체로 2시간 이내에 결과를 얻을 수 있는 장점이 있으며, 현재까지 동 기법을 구현할 수 있는 장비는 GeneXpert system (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), 키트는 Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)가 유일하다.

세계보건기구는 결핵균 검출 및 리팜핀 내성 진단을 위해 Xpert MTB/RIF를 사용할 것을 권고하고 있고[2], 국내에서도 2012년 건강보험요양급여비용 목록 상에 '결핵균 및 리팜핀 내성 검사[실시간 이중중합효소연쇄반응] (나-595-4)'로 급여 등재되었다.

본 연구는 국내에 Xpert MTB/RIF가 도입되기 전 시점이었던 2011년 당시에 출판된 연구결과들을 바탕으로 결핵균 검출 및 리팜핀 내성 검사에 대한 표준검사 대비 동 키트의 진단정확성을 확인하여 유효성을 판단하고자 하였다.

MATERIALS AND METHODS

1. 문헌고찰 도출의 과정

Xpert MTB/RIF의 유효성에 대한 체계적문헌고찰 과정에서 대상환자는 결핵균 감염 확인이 필요한 환자 및 리팜핀 내성 여부 확인이 필요한 환자였으며, 중재검사는 Xpert MTB/RIF로 표준검사와의 비교를 통해 검사의 진단정확성 및 비교검사와의 일치율 등을 지표로 평가하였다. 표준검사로 결핵균 감

염 확인의 경우 결핵균 배양 검사, 리팜핀 내성 여부 확인의 경우 항결핵제 감수성 검사가 사용되었다.

문헌검색은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하였고, 2011년 10월 1일 최종 검색을 완료하였다. 국내 문헌은 '리팜핀 내성 신속분자진단', '리팜핀 PCR', 'GeneXpert' 등과 같은 관련 검색어를 위주로 한 검색전략을 통해 8개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 국외문헌은 Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE를 이용하여 '((*Mycobacterium tuberculosis*.mp. OR MTC.mp OR MTBC.mp) OR (Rifampin.mp OR Rifampicin.mp OR RFP.mp OR RIF.mp)) AND Resist\$.mp'와 '((Real time.mp OR Nested.mp) AND (exp Polymerase Chain Reaction/ OR Polymerase chain Reaction\$.mp OR PCR.mp)) OR (GeneXpert.mp OR Gene Xpert.mp Xpert MTB RIF.mp)'을 병합 검색하였다. 중복문헌을 제외한 총 805개의 문헌이 검색되었고, 동물 실험 및 전임상시험, 원자가 아닌 연구, 초록만 발표된 경우 및 한국어와 영어로 기술되지 않은 문헌은 배제하였다. 총 785개 문헌이 제외되었고 진단법평가연구 총 20개의 연구가 최종 평가에 포함되었다 (Fig. 1).

2. 문헌선택기준

1) 선택기준(inclusion criteria)

- 결핵균 감염 또는 리팜핀 내성 여부 확인이 필요한 환자를 대상으로 한 연구
- Xpert MTB/RIF이 수행된 연구
- 적절한 의료결과(outcome)가 하나 이상 보고된 연구

2) 배제기준(exclusion criteria)

- 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)
- 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter, comment, opinion pieces, review, guideline, note, news article, etc)
- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구

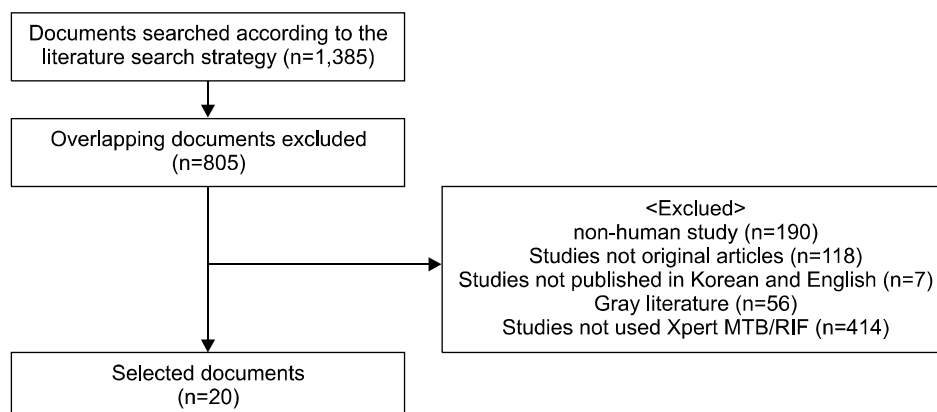


Fig. 1. Documents selected for evaluation of Xpert MTB/RIF according to the literature search strategy.

•회색문헌(thesis, congress or conference material, abstract, etc.)

3. 문헌의 질 평가

선택문헌의 질 평가를 위한 도구는 영국 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 'Methodology Checklist (2004년 3월)'를 채택하되, 한국보건의료연구원과 SIGN이 협의하여 의료기술평가에 적합하도록 일부 수정한 도구를 이용하여 질 평가를 시행하였다(Table 1) [9]. 문헌 검색에서부터 선택기준 적용, 자료 추출까지 전 단계에서 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였고, 선택된 문헌들로부터 도출된 결과에 대해 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다(Table 2).

4. 자료 추출

자료추출은 2명의 평가자가 독립적으로 수회 반복하여 시행하였다. 평가에 포함된 문헌은 모두 진단법평가연구였으나, 연구들이 하나의 유형으로만 한정되지 않아 평가자들은 서식의 확정에 대해 여러 차례 논의하였고, 각 문헌에서 언급된 질병의 특성, 폐내·외 검체의 명시 및 그 종류, 불명확한 결과보고가 된 검체 수 등의 정보를 추가로 제시하기로 하였다. 진단법에 대한 평가는 일반적으로 '해당 진단법이 특정 질병을 가진 경우와 가지지 않은 경우를 얼마나 잘 구분할 수 있는가'에 대한 문제이다. 따라서 해당 질병을 진단하는 표준기준(reference standard)과 비교하여 민감도, 특이도나 예측도 및 우도비 등을 산출하여 이를 판단한다. 본 평가에서 검사의 정확성은 결핵균 검출 확인과 리팜핀 내성 여부 확인으로 나누어 확인하되, 각각의 표준기준을 결핵균 배양 검사와 항결핵제 감수성 검사로 두고 Xpert MTB/RIF의 결과와 비교하였다.

Table 1. Levels of evidence [9]

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studiesHigh quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

5. 통계 분석

본 연구에 사용된 문헌들의 진단정확성을 확인하기 위하여 랜덤효과모형(random effect model)에 기초하여 메타분석을 실시하였고, 전반적인 Xpert MTB/RIF의 유용성을 ROC (The Receiver Operating Characteristics) curve와 AUC (Area Under the Curve)를 통해 평가하였다. 추가적으로 출판편향 정도를 확인하기 위하여 funnel plot을 확인하였다. 본 연구의 메타분석을 위해서, STATA 통계 프로그램 11.1 MP version (StataCorp LP, TX, USA)와 MetaDiSc 1.4 version (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain)을 사용하였다.

RESULTS

Xpert MTB/RIF 진단법평가연구 총 20편의 문헌적 근거로 평가하였다(Table 3). 이 중 결핵균 검출에 대한진단정확성은 20편 모두에서 다루고 있었으나, 리팜핀 내성까지 함께 다룬 문헌은 17편이었다. 진양성, 진음성, 가양성, 가음성에 대한 검체 수를 확인 가능한 자료들은 자료추출시 가급적 별도 2×2표를 작성하여 재계산 및 메타분석을 시행하였으나, 작성이 불가능한 경우에는 문헌상에 제시된 연구결과대로 제시하였다.

1. 결핵균 검출에 대한 진단정확성

Xpert MTB/RIF의 결핵균 검출에 대한 진단정확성은 총 20편의 문헌[4-8,10-24]을 근거로 평가하였고, 표준검사는 결핵균 배양검사였다. 항산균 도말 검사 결과 및 검체의 종류 등을 고려하지 않은 검체 전체의 표준검사 대비 민감도는 0.69-1.00, 특이도는 0.72-1.00, 검사정확도는 0.75-1.00로 보고되었고, 표준검사와의 일치도는 observed agreement 0.75-1.00, kappa 0.47-1.00이었다. 한편, 비교검사(실시간 중합효소연쇄반응 총 4편, 역교잡 중합효소연쇄반응 총 2편, 핵산교잡법 총 1편)의

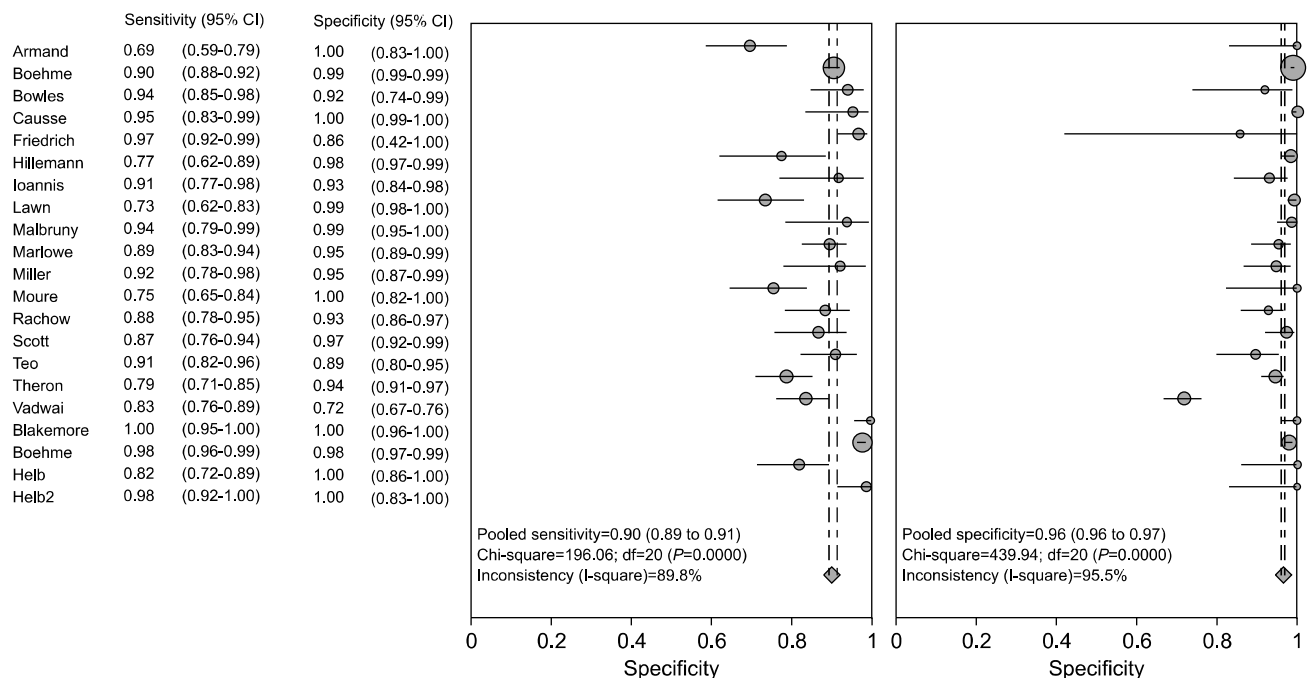
Table 2. Grades of recommendations [9]

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

Table 3. Documents selected for evaluation of Xpert MTB/RIF

No	Author (Publication year)	Research location	No. of cases	
			Inside lung sample	Outside lung sample
1	Armand (2011) [19]*	France	60	37
2	Boehme (2011) [10]	South Africa, Peru, India, Azerbaijan, Philippines, Uganda	3,909	-
3	Bowles (2011) [4]*	Netherlands	87	2
4 [†]	Causse (2011) [5]*	Spain	-	340
5	Friedrich (2011) [11]	South Africa	140	-
6	Hillemann (2011) [20]*	Germany	-	521
7	Ioannis (2011) [12]	Greece	80	41
8	Lawn (2011) [13]	South Africa	839	-
9	Malbruny (2011) [14]	France	91	89
10	Marlowe (2011) [21]*	USA	217	-
11 [†]	Miller (2011) [22]*	USA	89	23
12	Moure (2011) [23]*	Spain	105	20
13	Rachow (2011) [15]	Tanzania	172	-
14	Scott (2011) [7]*	South Africa	177	-
15 [†]	Teo (2011) [24]*	Singapore	131	31
16	Theron (2011) [16]	South Africa	480	-
17	Vadwai (2011) [17]	India	-	547
18	Blakemore (2010) [6]*	USA	168	-
19	Boehme (2010) [8]	Peru, Azerbaijan, South Africa, India	1,462	-
20	Helb (2010) [18]	Vietnam, Uganda	107	64

*Level of evidence = '-'; [†]Only included in evaluation of Detection of *M. tuberculosis*.

**Fig. 2.** Forest plot of sensitivities of Xpert MTB/RIF (Detection of *M. tuberculosis*).

민감도, 특이도, 검사정확도는 각각 0.76-0.97, 0.87-1.00, 0.85-0.96, 표준검사와의 일치도는 observed agreement 0.82-0.96, kappa 0.72-0.85이었다.

메타분석 시행 결과, 총 20편 문헌에서 검체 전체에 대한 통

합민감도는 0.90 (95% CI 0.89-0.91), 통합특이도는 0.96 (95% CI 0.96-0.97)으로 나타났으나, 연구간 큰 이질성을 보였고(민감도와 특이도 각각 $I^2=89.8\%$, 95.5%) (Fig. 2), SROC AUC는 0.9651 (SE=0.0153)이었다(Fig. 3). 결핵균 검출의 정확성은 연

구 국가, 항산균 도말 검사 결과와 폐내·외 검체의 종류, 질평가 결과에 따라 달라질 수 있을 것으로 판단되어 이에 따른 세부군 분석을 시행하였으나, 이질성은 해결되지 않았다. 항산균 도말 결과가 제시된 16편의 연구들에서는 도말 음성(0.47-0.93)인 경우보다 양성(0.93-1.00) 검체인 경우, Xpert MTB/RIF의 민감도가 우수한 것으로 보고되었다. 폐내·외 검체 구분이 가능한 20편의 연구들에서는 폐외 검체에 대한 민감도(0.43-1.00)보다 폐내 검체의 민감도(0.73-1.00)가 더 높은 경향을 보였다.

2. 리팜핀 내성에 대한 진단정확성

Xpert MTB/RIF의 리팜핀 내성에 대한 진단정확성은 총 17편의 문헌[4,6-8,10-22]에서 다루었다. 항결핵제 감수성 검사를 참조기준으로 하였을 때, Xpert MTB/RIF 검사의 민감도, 특이도, 검사정확도는 각각 0.75-1.00, 0.94-1.00, 0.95-1.00이었으며, 표준검사와의 일치도는 observed agreement 0.95-1.00 kap-

pa 값 0.70-1.00이었다. 한편, 비교검사(핵산교잡법 총 2편)를 다룬 문헌 중 1편에서만 검사정확성 및 비교검사와의 일치도의 유추가 가능했으며, 이 경우 중재검사와 동일한 결과를 보였다.

별도 2×2표의 작성이 가능했던 문헌은 총 12편으로 이에 대한 메타분석 시행 결과, 통합 민감도는 0.96 (95% CI 0.94-0.98)이었으나 통계적으로 유의하지 않았고, 통합 특이도는 0.98 (95% CI 0.98-0.99) (Fig. 4), SROC AUC는 0.9950 (SE=0.0016)으로 제시되었다(Fig. 5).

3. 근거의 등급

Xpert MTB/RIF는 진단법평가연구[4-8,10-24] 총 20편을 근거로 평가하였고, 수정된 SIGN 도구를 이용한 질평가(level of evidence) 결과 '2+'가 10편, '2-'가 10편이었다. 따라서 현존하는 문헌을 근거로 Xpert MTB/RIF는 권고등급 C에 해당하는 유효한 기술로 판단하였다.

DISCUSSION

본 연구는 결핵균 검출 및 리팜핀 내성 검사에 대한 표준검사 대비 Xpert MTB/RIF의 진단정확성을 확인하여 유효성을 판단하고자 하는 목적으로 시행되었으며, 주요 결과는 다음과 같다. 첫째, 동 키트의 결핵균 검출에 대한 검사정확성은 총 20편의 연구에서 결핵균 배양 검사 대비 (항산균 도말 검사 결과 및 검체 종류를 고려하지 않은) 전체 검체에 대한 민감도 0.69-1.00, 특이도 0.72-1.00, 검사정확도 0.75-1.00이었다. 둘째, 리팜핀 내성에 대한 검사정확성은 총 17편의 연구에서 항결핵제 감수성 검사 대비 민감도 0.75-1.00, 특이도 0.94-1.00, 검사정확도 0.95-1.00로 보고되었다.

최근 발표된 체계적 문헌고찰인 Steingart 등[25]의 연구에서는 결핵균 배양검사를 표준검사로 하였을 때, 항산성 도말 검

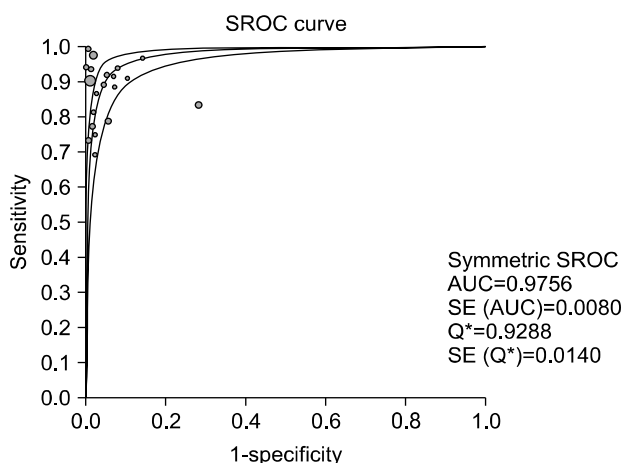


Fig. 3. ROC curve of Xpert MTB/RIF (Detection of *M. tuberculosis*) (AUC=0.9754).

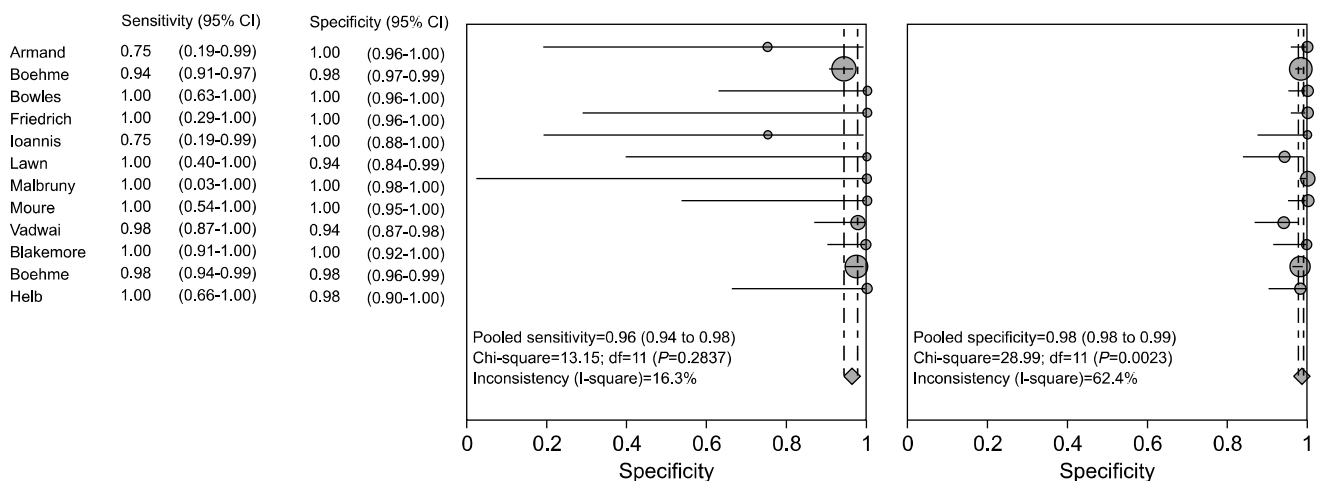


Fig. 4. Forest plot of sensitivities of Xpert MTB/RIF (Rifampin Resistance).

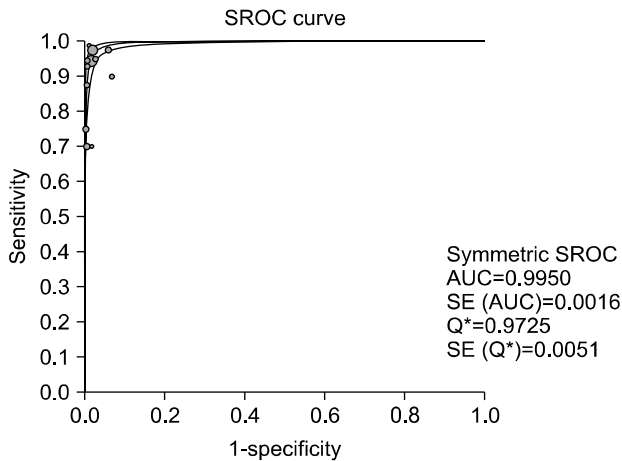


Fig. 5. ROC curve of Xpert MTB/RIF (Rifampin Resistance) (AUC=0.9754).

사를 대체하는 초기 검사로서의 Xpert MTB/RIF의 통합민감도와 통합특이도를 각각 0.89와 0.99로 보고하였다. 특히 항산성 도말 음성 검체에서 민감도 0.67, 특이도 0.99로서 동 검사는 항산성 도말 음성 검체에 대한 추가적 진단의 의미가 있음을 보고하였다. 그리고 리팜핀 내성에 대해서도 항결핵제 감수성 검사 대비 통합민감도와 통합특이도를 0.95와 0.98로 각각 보고하여 Xpert MTB/RIF는 리팜핀 내성에 대한 신속하고 정확한 검사가 가능하다고 저술하였다. Chang 등[26]의 연구에서도 메타분석을 시행한 결과, 높은 이질성을 보이기는 하지만, 결핵균 검출에 대한 표준검사 대비 통합민감도와 특이도는 각각 0.90, 0.98이었고, 리팜핀 내성에 대한 통합민감도, 통합특이도는 0.94, 0.97로 Xpert MTB/RIF는 결핵균의 검출과 리팜핀 내성 진단에 있어 빠르고 정확도가 높은 검사로 제시하였다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫 번째, 이질성의 검증 없이 Xpert MTB/RIF를 평가하였다는 점이다. 메타분석시 sub-group 분석을 시도하였으나, 연구 국가별, 폐내·외검체, 도말검사 결과 등에 따라 구분하여 살펴본 경우에도 이질성은 여전히 높았고, 따라서 이러한 요인들이 이질성의 원인이 된다고 판단할 수 없었다. 이외에도 결과에 영향을 줄 수 있는 검체의 특성, 채취자 및 검사자의 변이 등이 보정되지 않았고, 진단 정확성의 경우 직접 진단정확성을 구할 수 없는 경우 문헌에서 제시한 결과만으로 산출하였다. 두 번째로 본 연구에서는 Xpert MTB/RIF 검사가 결핵을 처음으로 진단하고자 하는 목적인지, 치료시작 후 추적관찰의 목적인지에 따른 구분이 이루어지지 않았다. 그리고 환자의 인구학적 정보에서 결핵의 과거력이 있는 환자 비율을 제시한 문헌들은 일부 있었으나, 분석 결과에서 이 환자군을 분리하여 결과를 제시하지 않고 전체 결과만을 제시하고 있었다. 실제로 Helb [18]의 연구에서는 베트남의 결핵의심 환자진단에서 결핵균 배양 검사 대비 민감도 0.82, 특이도 1.00, 검사정확도는 0.86 인 데 비해, 우간다의 결

핵 재치료 환자를 대상으로 한 경우에는 민감도 0.98, 특이도 1.00, 검사정확도 0.99로 재치료 환자에서 더 높은 검사정확도를 보고하였다.

그리고 세 번째, 초치료 환자에서 다제내성 결핵 환자가 차지하는 비율에 따라 검사 정확성이 달라질 수 있으나 이에 대한 별도의 분석이 이루어지지 않았다. 즉 리팜핀 내성이 낮은 환경에서는 낮은 양성예측도로 인해 위양성 가능성이 높아질 수 있으므로 연구 국가 및 환자 특성에 대한 구분이 필요하지만, 문헌 상의 정보가 불충분하고, 절대적인 환자 수도 부족하였다. 그리고 동 키트는 이소니아지드에 대한 내성에 대해서는 진단할 수 없다는 한계점도 있다. 따라서 Xpert MTB/RIF를 실제 임상에 적용할 시에는 이러한 점을 고려하여 검사를 시행하여야 할 것이다.

마지막으로 본 연구는 동 키트가 국내에 도입되기 직전인 2011년 당시의 문헌적 근거를 통해 평가한 것으로, 국내 연구가 포함되지 않아 국내 실정이 반영되지 않았다. 그러나 이후 발표된 종설 및 원저 등에서 Xpert MTB/RIF를 민감도와 특이도가 높고, 비용 효과적인 기술로 평가하고 있어 국내에서도 동 검사가 확립되어 사용될 수 있을 것으로 보인다[27-31].

이상의 내용을 바탕으로 본 연구는 현존하는 문헌을 근거로 Xpert MTB/RIF는 표준검사와 비교시 진단정확성이 높고, 기존검사에 비해 간편하고 신속한 방법으로 결핵균의 검출 및 리팜핀 내성을 검사할 수 있으므로 유효성의 근거가 있는 검사로 평가하였다(권고등급 C). 그리고 우리나라의 리팜핀 내성 결핵의 발생률 및 유병률이 높지 않다는 점을 감안할 때, 결핵 진단 검사를 필요로 하는 모든 환자군에 동 검사를 시행하기보다는 임상적으로 리팜핀 내성에 의한 다제내성 결핵이 의심되는 경우에 동 검사를 시행하도록 하는 것이 적절하리라 생각되며, 다제내성 결핵의 진단, 치료, 확산방지에 도움이 될 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Chang HE, Heo SR, Yoo KC, Song SH, Kim SH, Kim HB, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex using real-time polymerase chain reaction. Korean J Lab Med 2008;28:103-8.
2. WHO. WHO web sites on infectious diseases. Global Tuberculosis Report 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf [Online] (last visited on 25 April 2014).
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis 2012:89-90.
4. Bowles EC, Frey   B, van Ingen J, Mulder B, Boeree MJ, van Soolingen D. Xpert MTB/RIF  , a novel automated polymerase chain reaction-based tool for the diagnosis of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2011;15:988-9.
5. Causse M, Ruiz P, Gutiérrez-Aroca JB, Casal M. Comparison of two molecular methods for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 2011;49:3065-7.
6. Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, et

- al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol* 2010;48:2495-501.
7. Scott LE, McCarthy K, Gous N, Nduna M, Van Rie A, Sanne I, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study. *PLoS Med* 2011;8:e1001061.
8. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/> [Online] (last visited on 25 April 2014).
10. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011;377:1495-505.
11. Friedrich SO, Venter A, Kayigire XA, Dawson R, Donald PR, Diacon AH. Suitability of Xpert MTB/RIF and genotype MTBDRplus for patient selection for a tuberculosis clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011;49:2827-31.
12. Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, Nikolaou S, Panagi M, Raftopoulou E, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol* 2011;49:3068-70.
13. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med* 2011;8:e1001067.
14. Malbrun B, Le Marrec G, Courageux K, Leclercq R, Cattoir V. Rapid and efficient detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and non-respiratory samples. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:553-5.
15. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Mtafya B, Reither K, et al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay--a clinical validation study. *PLoS One* 2011;6:e20458.
16. Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, Mishra H, Streicher E, Murray S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:132-40.
17. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol* 2011;49:2540-5.
18. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010;48:229-37.
19. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Lemaître N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:1772-6.
20. Hillemann D, Rüsche-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011;49:1202-5.
21. Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, Sharp SE, Momen MA, Babst A, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:1621-3.
22. Miller MB, Popowitch EB, Backlund MG, Ager EP. Performance of Xpert MTB/RIF RUO assay and IS6110 real-time PCR for *Mycobacterium tuberculosis* detection in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2011;49:3458-62.
23. Moure R, Muñoz L, Torres M, Santin M, Martín R, Alcaide F. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampin resistance in smear-negative clinical samples by use of an integrated real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2011;49:1137-9.
24. Teo J, Jureen R, Chiang D, Chan D, Lin R. Comparison of two nucleic acid amplification assays, the Xpert MTB/RIF assay and the amplified *Mycobacterium tuberculosis* Direct assay, for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2011;49:3659-62.
25. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009593.
26. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect* 2012;64:580-8.
27. Park JS. Recent advances in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria lung disease. *Tuberc Respir Dis* 2013;74:251-5.
28. Kwak N, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Diagnostic accuracy and turnaround time of the Xpert MTB/RIF assay in routine clinical practice. *PLoS One* 2013;8:e77456.
29. Lee HY, Seong MW, Park SS, Hwang SS, Lee J, Park YS, et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:917-21.
30. Kim SY, Kim H, Kim SY, Ra EK, Joo SI, Shin S, et al. The Xpert® MTB/RIF assay evaluation in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1471-6.
31. Lim HJ and Lee JH. New diagnostic methods for tuberculosis. *Korean J Med* 2012;82:263-8.

=국문초록=

Xpert MTB/RIF을 이용한 결핵균 및 리팜핀 내성 검사의 유효성에 대한 체계적 문헌고찰

¹한국보건 의료연구원 신의료기술평가사업본부, ²한서대학교 간호학과

정지영¹, 이선희¹, 장선영²

배경: Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA)는 실시간 이중 중합효소연쇄반응을 이용하여 결핵균 감염 여부 및 리팜핀 내성 여부를 동시에 확인하는 검사로 검사정확성을 통해 이에 대한 유효성을 평가하고자 한다.

방법: 결핵균 감염 및 리팜핀 내성 여부의 확인이 필요한 환자를 대상으로 Xpert MTB/RIF가 시행된 문헌을 선택하여, 표준검사 대비 검사정확성을 통해 임상적 유효성을 평가하였다. 문헌검색은 2011년 8월 16일 1차 검색 시행 후 10월 1일 최종검색 되었다. 국내문헌은 KoreaMed를 중심으로 8개 데이터베이스, 국외문헌은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library 등을 검색하였다. 국내 문헌은 130편, 국외 문헌은 1255편으로 총 1385편이 검색되었다. 중복된 문헌 580편을 제외한 805편을 토대로 선택 및 배제기준을 적용하여 국외문헌 20편을 평가에 포함하였다. 문헌 검색부터 선택 기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 전문가들로 구성된 자문위원들과 더불어 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며, 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하여 평가결과를 기술하였다.

결과: 첫째, 결핵균 검출에 대한 검사정확성은 결핵균 배양 검사를 참조기준으로 하여 총 20편으로 평가하였다. 항산균 도말 검사 결과 및 검체의 종류를 고려하지 않은 전체 검체의 경우 민감도 0.69-1.00, 특이도 0.72-1.00, 검사정확도 0.75-1.00이었다. 둘째, 리팜핀 내성에 대한 검사정확성은 총 17편을 근거로 하여 평가하였다. 항결핵제 감수성 검사를 참조기준으로 할 경우 Xpert MTB/RIF의 민감도, 특이도, 검사정확도는 각각 0.75-1.00, 0.96-1.00, 0.95-1.00이었다.

결론: Xpert MTB/RIF는 표준검사와 비교시 진단정확성이 뛰어나 결핵균 검출 및 리팜핀 내성의 진단에 있어 안전하고 유효한 검사로 판단된다. [Ann Clin Microbiol 2014;17:42-49]

교신저자 : 장선영, 356-706, 충남 서산시 해미면 한서1로 46
한서대학교 간호학과
Tel: 041-660-1578, Fax: 041-660-1087
E-mail: sjang@hanseo.ac.kr