

메타분석을 이용한 B형 간염 항원 신속검사법의 통합민감도와 통합특이도 분석

황상현^{1,2} · 오흥범³ · 최성은³ · 김형희^{1,2} · 장철훈^{1,2} · 이은엽^{1,2} · 손한철^{1,2}

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 부산대학교 의학연구소², 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과³

Meta-Analysis for the Pooled Sensitivity and Specificity of Hepatitis B Surface Antigen Rapid Tests

Sang-Hyun Hwang, M.D.^{1,2}, Heung-Bum Oh, M.D.³, Sung-Eun Choi³, Hyung-Hoi Kim, M.D.^{1,2}, Chulhun L Chang, M.D.^{1,2}, Eun-Yup Lee, M.D.^{1,2}, and Han-Chul Son, M.D.^{1,2}

Department of Laboratory Medicine¹, Pusan National University School of Medicine, Busan; Medical Research Institute², Pusan National University, Busan; Department of Laboratory Medicine³, Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Although hepatitis B surface antigen (HBsAg) rapid test based on immunochromatographic assay (ICA) is now widely used, the test has not been evaluated sufficiently enough to validate its performance. Thus, it is important to summarize the clinical performance of the test kits. In this study, we performed meta-analysis for the performance of the HBsAg rapid tests.

Methods : PubMed database was searched using keywords about the accuracy of diagnostic tests for hepatitis B virus (HBV) infection. Two investigators assessed methodological quality utilizing standards for reporting of diagnostic accuracy studies (STARD) checklist. After performing a heterogeneity test, we obtained pooled sensitivity and specificity. Positive and negative predictive values (PPV and NPV) were simulated according to HBV prevalence.

Results : A total of 38 studies was selected from 10 papers. The quality scores ranged from 3 to 13 (median, 8). Kappa value was good (0.85). The performance of the 38 studies was heterogeneous. When 33 studies with better quality from 7 papers were re-selected, the pooled sensitivity and specificity were 98.07% (95% confidence interval, CI: 97.67-98.47%) and 99.56% (95% CI: 99.21-99.91%), respectively. With an HBV prevalence of 5%, PPV and NPV were predicted to be 92.14% and 99.90%, respectively.

Conclusions : In view of high HBV prevalence in Korea, it is thought that the HBsAg rapid test can be used for HBV screening in small-sized laboratories or for epidemiologic studies. This study should be helpful in establishing a guideline for the proper performance evaluation of the HBsAg rapid tests. (*Korean J Lab Med* 2008;28:160-8)

Key Words : HBsAg, Rapid test, Performance evaluation, Meta-analysis

서론

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)는 적극적인 치료와 관리, 예방접종에도 불구하고 여전히 만성간질환의 주요 원인이다. 현재 전 세계적으로 약 3억 5천만 명이 만성 B형 간염에 이환되어 있으며[1], 한국에서도 전체 인구의 약 5.1% 정도가 B형 간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg)

접 수 : 2007년 11월 28일 접수번호 : KJLM2100
수정본접수 : 2008년 1월 21일
게재승인일 : 2008년 1월 24일
교신저자 : 오 흥 범
우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산의대 서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4505, Fax : 02-478-0884
E-mail : hboh@amc.seoul.kr

*본 연구는 2007년도 부산대학교 교내 학술연구비(신임교수연구정착금)에 의한 연구임.

양성자이다[2].

최근 만성 B형 간염 치료를 위한 약제들이 다수 시판되면서 B형 간염을 조기에 선별하여 적절한 관리와 치료를 시행하는 것이 더욱 중요하게 되었다. B형 간염에 대한 일차 선별검사로는 HBsAg 검사가 이용된다. HBsAg 검사 방법으로는 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA), 미세입자효소면역검사법(microparticle enzyme immunoassay, MEIA), 화학발광면역검사법(chemiluminescence immunoassay, CIA)이 주로 사용되고 있다. 그러나 소규모 병의원에서는 오히려 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay, ICA)을 이용한 신속검사(rapid test)법의 사용이 증가하고 있다. 대한임상검사 정도관리협회의 최근 보고에 의하면, ICA 원리를 이용한 신속검사 사용기관은 2002년도 10%에서 2006년 22.1%로 증가하였다[3, 4]. 따라서 ICA법에 대한 충분한 성능평가 및 성능에 대한 종합적인 검토가 절실한 상황이다.

현재까지 국내에서는 소수의 신속검사 성능평가 연구 사례가 보고되었다[4-7]. 그런데 그 결과들이 상이하여 ICA법의 성능에 대한 종합적인 판단을 내리기가 쉽지 않다. 상이한 연구 결과는 제품 간의 성능 차이일 수도 있지만, 연구 방법의 차이에 기인할 수도 있다. 적절한 연구 방법을 사용하지 않을 경우 그 성능평가 결과는 신뢰할 수 없다[8, 9].

체외진단시약의 성능평가에 대한 연구의 질을 높이기 위한 방법의 하나로 standards for reporting of diagnostic accuracy studies (STARD) 지침을 사용할 수 있다[10]. 국내에서는 김 등[11]이 처음으로 STARD를 이용하여 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 항체검사의 성능평가에 대한 연구 보고의 질을 평가하고 메타분석을 시행한 바 있다. 본 연구에서는 HBsAg 신속검사 연구사례를 대상으로 STARD를 이용하여 연구의 질을 평가하고 메타분석을 시행하여 HBsAg 신속검사법의 통합민감도와 통합특이도를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. HBsAg 신속검사 성능평가의 연구문헌 선택과 자료 추출

1995년 1월부터 2006년 12월까지 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)에서 “hepatitis B”, “rapid test”, “hepatitis B antibodies”, “sensitivity and specificity”, “diagnostic accuracy”, “HBsAg test” “immunochromatography” 등의 용어를 사용하여 문헌을 검색하였다. 검색된 연구문헌과 검색된 문헌 속의 참고문헌 목록을 검토하여 연구에 포

함시켰다. 또한 Google 검색 엔진(<http://www.google.co.kr>)을 이용하여 WHO 보고서[12]와 International Consortium for Blood Safety (ICBS)의 HBsAg 신속검사 평가 보고서[13]도 포함하였다. 국내 문헌검색은 KoreaMed (<http://www.koreamed.org/SearchBasic.php>)를 이용하였다.

선택된 문헌들의 결과에서 HBsAg 신속검사의 제품명, 대상 집단, 검체 수, 진양성 수, 진음성 수, 위양성 수, 위음성 수, 참고검사법 등을 추출하였다. 추출한 자료를 바탕으로 2×2 분할표를 작성하였다. 동물에 관한 연구, 연구 결과가 제시되지 않은 종설(review article) 등은 제외하였다.

2. 방법론적 질의 평가(methodological quality)

두 명의 검토자가 독립적으로 각 문헌의 방법론적 질을 평가하였다. 평가 기준으로는 이전 연구에서 사용한 STARD 점검표를 사용하였다[11]. 해당 문헌에 평가항목이 잘 기술되어 있으면 1점, 잘 기술되어 있지 않으면 0점으로 하여 점수화하였으며, 두 평가점수의 평균을 구하였다. 두 명의 검토자 간에 의견 차이가 있었던 항목에 대해서는 토론을 통하여 의견 일치를 이루도록 하였고, 검토자 간의 일치도와 kappa 통계량을 계산하였다.

3. 자료 분석

우선 검색된 문헌들의 출판편향(publication bias) 유무의 검정을 위해 funnel plot을 그리고[14], Begg와 Mazumdar의 순위상관(rank correlation) 방법과 Egger의 선형회귀 방법(linear regression method)을 이용하여 검정하였다[15].

각 문헌에 대하여 민감도, 특이도 및 이들의 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하여 도식화하였다. 이전 연구와 마찬가지로 STARD 평가에서 7점 이하를 질이 낮은 문헌으로 간주하였고, 7점 이상의 비교적 우수한 문헌만을 선택하여 분석하였다[11]. 고정효과 모델(fixed effect model)로 Cochrane's Q test를 시행하여 선택된 문헌들 간 동질성이 만족되는지 알아보았고, 문헌들 간 이질성을 보이는 경우 하위집단 분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 하위집단 분석에서도 이질성을 보이는 경우 랜덤효과모델(random effect model)을 적용하였다. 모든 통계분석은 Excel (version 2003, Microsoft, Redmond, WA, USA)과 SAS (version 9.1, Cary, NC, USA)를 사용하였다.

4. 통합민감도와 통합특이도를 이용한 유병률에 따른 HBsAg 신속검사의 양성예측도(positive predictive value, PPV)와 음성예측도(negative predictive value, NPV) 평가

김 등[11]이 사용했던 메타분석 방법에 따라 통합민감도와 통합특이도를 구하고, 이를 이용하여 HBsAg 신속검사의 양성예측도와 음성예측도를 유병률에 따라 시뮬레이션 하였다.

결 과

1. 검색된 문헌과 자료 추출

“HBV immunoblot test”와 “evaluation” 조합으로 검색한 경우 11건, “HBV rapid test”와 “sensitivity and specificity” 조합으로 검색한 경우 16건, “HBsAg”와 “screening” 조합으로 검색한 경우 9건, PubMed에서 “HBV rapid test”로 검색한 경우 104건이 추출되었다. KoreaMed에서는 “HBsAg”과 “rapid”의 조합으로 검색한 경우 1건, “HBsAg”과 “screening” 조합으로 검색한 경우 9건이 추출되었다. 이들 문헌들과 각각의 참고문헌들을 검토하여 최종적으로 10개의 문헌을 선택하였다[5-7, 12, 13, 16-20] (Table 1).

이들 문헌에서는 38개의 성능평가 결과가 포함되어 있었으며, 다음과 같은 총 29종의 제품에 대해 평가가 이루어져 있었다: Binax NOW (Binax Inc., Portland, ME, USA), Genedia HBsAg Rapid (Green Cross MS Inc., Yongin, Korea), Doublecheck HBs Antigen (Orgenics, Courbevoie, France), Genelabs Diagnostics Rapid HBsAg test (Genelabs Diagnostics Pte Ltd., Singapore Science Park, Singapore), Hepacard HBsAg (J.Mitra & Co., Ltd., New Delhi, India), ImmunoComb II HBs Ag 90 (Orgenics), Serodia HBs (Fujirebio Diagnostics Inc., Tokyo, Japan), Determine HBsAg (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA), Uni-Gold HBsAg (Trinity Biotech plc Co. Wicklow, Ireland), Hep B Stat-Pak Ultra Fast (Chembio Diagnostic Systems Inc, Medford, NY, USA), Dainascreen HBsAg (Abbott Laboratories), Dainascreen HBsAg (Dainabot Co., Ltd., Tokyo, Japan), HBsAg Line test (Acon Biotech Co., Ltd., Beijing, China), Acon HBsAg One Step (Acon Laboratories Inc., San Diego, CA, USA), HBsAg Dipstick One Step test (Cypress Diagnostics, Langdorp, Belgium), HBsAg (David & Tom Biotechnology Co., Ltd. Guangdong, China), HBsAg

Cassette (EQUIPAR Diagnostici Societa a Responsabilita Limitata, Saronno, Italy), Quick HBsAg test (Firmen Co., Ltd., Bangkok, Thailand), Assure HBsAg rapid test (Genelabs Diagnostics Pte Ltd), i+LAB HBsAG test (i+MED Laboratories Co., Ltd., Bangkok Thailand), Quick Chaser HBsAg (Mizuho Medy Co., Ltd., Saga, Japan), One Step HBsAg Dipstick test (Newmarket Laboratories Ltd, Newmarket, UK), Bioline HBsAg Strip (Pacific Biotech Co., Ltd., Bangkok, Thailand), SD BioLine HBsAg (Standard Diagnostics, Yongin, Korea), HEP-CHECK-1 (Veda. Lab, Alencon Cedex, France), HEP-CHECK-1-STRIP (Veda. Lab), HepaScan HBsAg Cassette Type/HepaScan HBsAg Strip Type (YD Diagnostics, Seoul, Korea), Asan Easy Test HBsAg (Asan Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea), Daewoong Rapid HBsAg (Daewoong Biotech, Kyonggi-do, Korea).

2. 출판편견의 평가

민감도 연구들의 경우 Begg와 Mazumdar의 순위상관방법에서는 $P=0.6866$ 로 출판편견이 없었지만, Egger의 선형회귀 방법에서는 $P<0.001$ 로 출판편견이 있는 것으로 상반된 결과를 보였다. 특이도 연구들에서도 Begg와 Mazumdar의 순위상관 방법에서는 $P<0.001$, Egger의 선형회귀방법에서는 $P\text{ value}=0.3149$ 로 서로 상반된 결과를 보였다. 이에 대한 funnel plot 결과는 Fig. 1과 같았으며, 출판편견이 있는지에 대해서는 어떠한 결론을 내릴 수 없었다.

3. 선택된 문헌의 방법론적 질 평가

2명의 검토자가 10개의 선택된 문헌을 대상으로 방법론적 질을 평가하였는데, 문헌의 STARD 질 평가점수의 중앙값은 8 (범위, 3-13)이었고, kappa 통계량은 0.85로 비교적 좋았다.

4. 선택된 각 문헌의 민감도, 특이도

각 문헌에 대하여 민감도, 특이도와 95% 신뢰구간은 Fig. 2와 같았다. 민감도는 65.0-100%, 특이도는 95.5-100%로 대상 환자군의 특성, 검체 수, 제품 간 차이, 참고검사의 방법 등에 따라 차이가 있었다(Table 1, Fig. 1, 2).

5. 연구의 동질성 평가

전체 연구에 대하여 동질성 평가를 시행한 결과, 민감도는 Q

통계량 185.26, $P < 0.0001$, 특이도는 Q 통계량 264.79, $P < 0.0001$ 로 선택된 연구들이 이질적임을 알 수 있었다. 전체 10개 문헌의 총 38개 연구들은 모두 참고검사법으로 혈청학적 검사

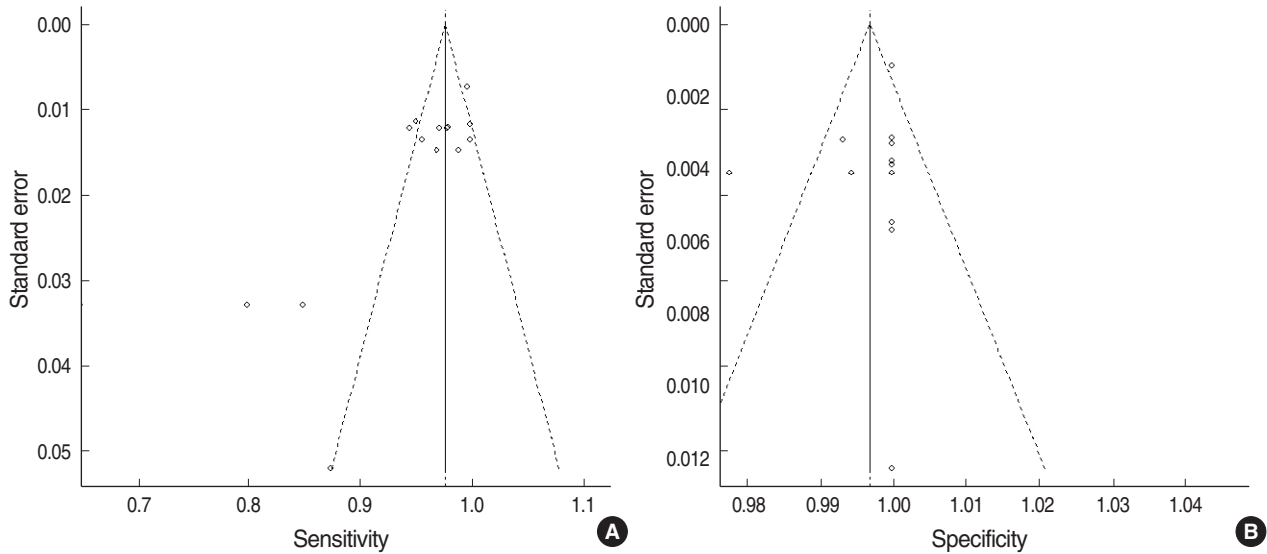


Fig. 1. Funnel plots for publication bias of sensitivities (A), and specificities (B).

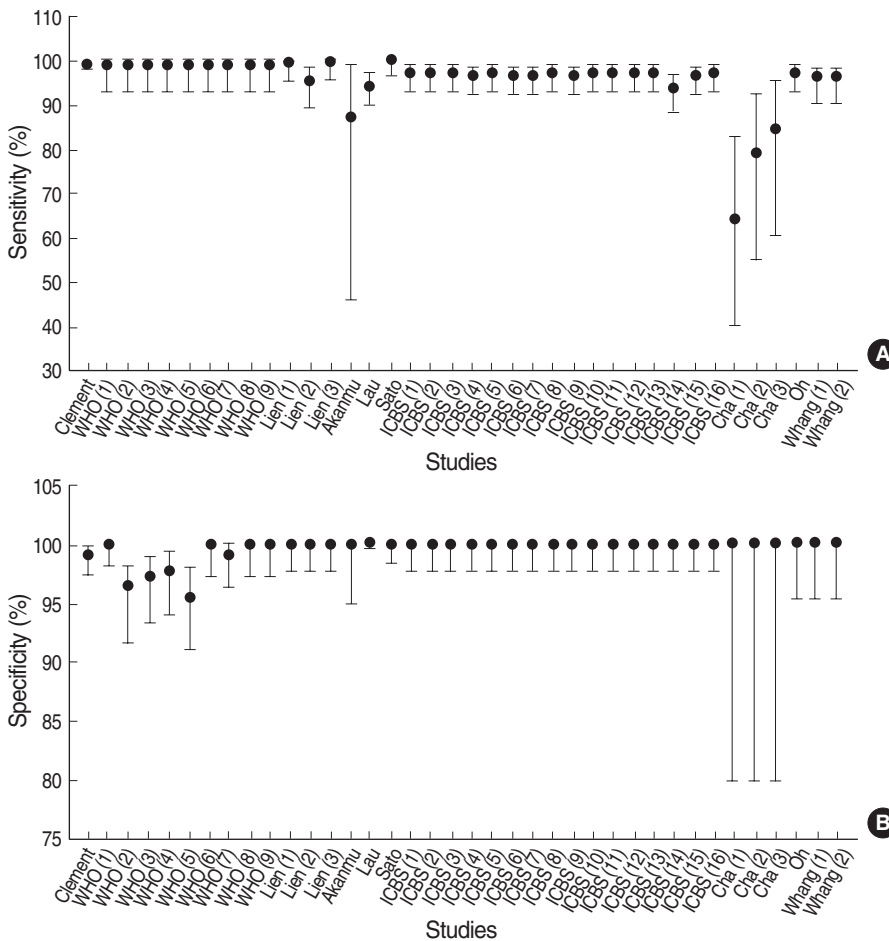


Fig. 2. Estimates of sensitivity and specificity of HBsAg rapid tests. Points indicate estimates of sensitivities (A) and specificities (B). Vertical lines are 95% confidence intervals for estimates.

Table 1. Literature survey on both sensitivity and specificity of HBsAg rapid test kits

Studies	References	Spectrum of patients	Reference standard	Test assay	TP	FN	FP	TN	Sn	Sp
Clement	[16]	403 patients with biopsy-proven chronic HBV infection, 295 healthy volunteers	MEIA	Binax NOW	402	1	2	293	99.8	99.3
WHO (1)	[12]	99 HBsAg positive, 178 HBsAg negative sera from patients	ELISA	Genedia HBsAg Rapid	98	1	0	277	99.0	100
WHO (2)				Doublecheck HBs Antigen	98	1	7	171	99.0	96.1
WHO (3)				Genelabs Diagnostics Rapid HBsAg test	98	1	5	173	99.0	97.2
WHO (4)				Hepacard HBsAg	98	1	4	174	99.0	97.8
WHO (5)				ImmunoComb II HBs Ag 90	98	1	8	170	99.0	95.5
WHO (6)				Serodia HBs	98	1	0	178	99.0	100
WHO (7)				Determine HBsAg	98	1	1	177	99.0	99.4
WHO (8)				Uni-Gold HBsAg	98	1	0	178	99.0	100
WHO (9)				HEP B STAT-PAK ULTRA FAST	98	1	0	178	99.0	100
Lien (1)	[17]	101 HBsAg seroreactive,	EIA	Determine HBsAg	117	0	0	211	100	100
Lien (2)		99 HBsAb seronegative,	EIA	Serodia HBs	112	5	0	211	95.7	100
Lien (3)		128 potential cross-reactive group	EIA	Dainascreen HBsAg	117	0	0	211	100	100
Akanmu	[18]	101 blood donors	ELISA	Binax NOW	7	1	0	93	87.5	100
Lau	[19]	2463 selected samples (827 frozen sera, 1011 fresh sera, and 625 whole blood samples)	EIA	Binax NOW	157	8	0	2,298	95.2	100
Sato	[20]	462 routine samples	EIA and RPHA	Dainascreen HBsAg	158	0	0	304	100	100
ICBS (1)	[13]	a representation of worldwide genotypes A, B, C, D, E, F and their corresponding variety of subtypes. This HBV positive panel is composed of: a) 146 individual HBsAg positive members, b) 200 individual non-infectious plasma units received from the American Red Cross in Washington D.C., U.S.A	EIA	Determine HBsAg	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (2)				HBsAg Line test	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (3)				Acon HBsAg One Step	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (4)				HBsAg Dipstick One Step test	142	4	0	200	97.3	100
ICBS (5)				HBsAg	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (6)				HbsAg Cassette	142	4	0	200	97.3	100
ICBS (7)				Quick HBsAg test	142	4	0	200	97.3	100
ICBS (8)				Assure HBsAg rapid test	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (9)				i+LAB HBsAg test	142	4	0	200	97.3	100
ICBS (10)				Quick Chaser HBsAg	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (11)				One Step HBsAg Dipstick test	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (12)				BioLine HBsAg Strip	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (13)				SD BioLine HBsAg	143	3	0	200	98.0	100
ICBS (14)				HEP-CHECK-1	138	8	0	200	94.5	100
ICBS (15)				HEP-CHECK-1-STRIP	142	4	0	200	97.3	100
ICBS (16)				HepaScan HBsAg cassette type/ HepaScan HBsAg strip type	143	3	0	200	98.0	100
Cha (1)	[7]	20 HBsAg-positive,	MEIA	SD BioLine HBsAg	13	7	0	20	65.0	100
Cha (2)		20 HBsAg-negative sera		Asan Easy Test HBsAg	16	4	0	20	80.0	100
Cha (3)		by MEIA		Genedia HBsAg Rapid	17	3	0	20	85.0	100
Oh	[5]	150 HBsAg-positive, 100 HBsAg-negative sera by EIA	EIA	Genedia HBsAg Rapid	147	3	0	100	98.0	100
Whang (1)	[6]	100 HBsAg-positive,	MEIA	Daewoong rapid HBsAg	97	3	0	100	97.0	100
Whang (2)		100 HBsAg-negative sera by MEIA		Genedia HBsAg Rapid	97	3	0	100	97.0	100

Abbreviations: TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; Sn, sensitivity; Sp, specificity; MEIA, microparticle enzyme immunoassay; EIA, enzyme immunoassay; RPHA, reverse passive hemagglutination assay.

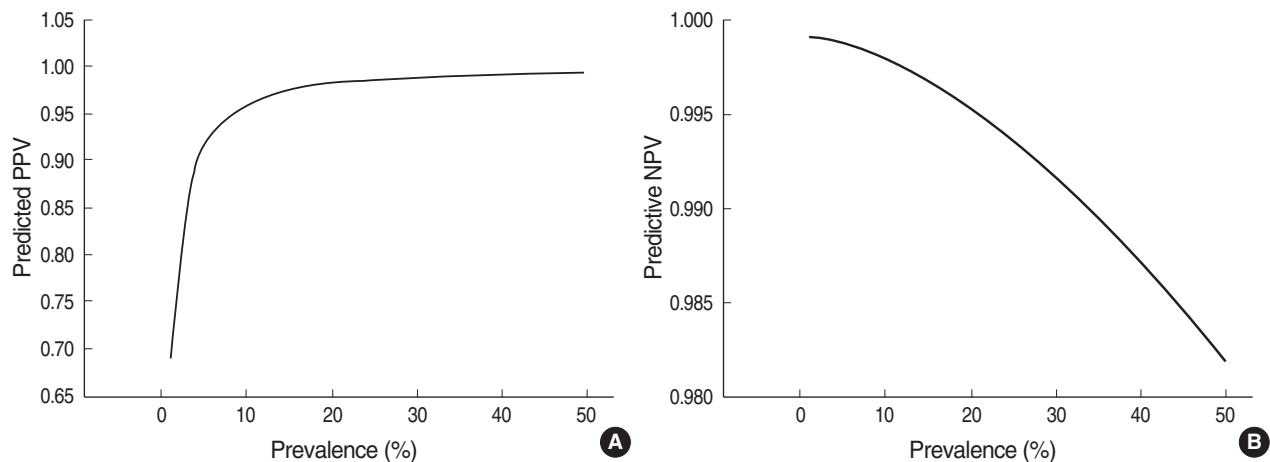


Fig. 3. Predictive values according to prevalence with pooled sensitivity (98.07%) and specificity (99.56%). The Y axis plot positive predictive value (PPV) (A), and negative predictive value (NPV) (B).

를 이용하고 있었다. 따라서 참고검사법을 기준으로 동질성을 보이지 않았으므로, 추가적으로 연구의 질이 낮은 것으로 평가된 3개의 문헌을 제외한 7개 문헌의 총 33개 연구에 대해 동질성을 다시 평가하였는데, 민감도는 Q 통계량 42.08, $P=0.1094$ 로 동질성을 보였으나, 특이도는 Q 통계량 256.5, $P<0.0001$ 로 여전히 이질성을 보였다.

6. 메타분석을 이용한 통합민감도 및 통합특이도

동질성을 보인 민감도 연구 결과들에 대해 통합민감도는 98.07% (95% CI: 97.67–98.47%)를 보였다. 동질성이 만족되지 않는 특이도 연구 결과에 대해서는 랜덤효과모델 추정을 이용할 경우 99.56% (95% CI: 99.21–99.91%)의 통합특이도를 보였다. 따라서 유병률을 5%라고 가정할 때, B형 간염 항원 신속검사의 양성 예측도는 92.14%, 음성예측도는 99.90%로 예상되었다. 유병률에 따른 양성예측도와 음성예측도의 시뮬레이션 결과는 Fig. 3과 같았다.

고 찰

본 연구에서 STARD를 통해 연구의 질을 평가한 후 양질의 연구 결과들을 대상으로 메타분석을 시행한 결과 HBsAg 신속검사의 통합민감도는 98.07% (95% CI: 97.67–98.47%), 통합특이도는 99.56% (95% CI: 99.21–99.91%)이었다. 이를 토대로 유병률 1%에서 50%까지 시뮬레이션한 결과, 만성 B형 간염 유병률이 5%인 우리나라에서는 양성예측도 92.14%, 음성예측도 99.90%로 다소 양호한 성능을 보여, 질환의 진단을 위한 선

별검사에는 별 문제없이 사용할 수 있을 것으로 사료되었다. 차등[7]의 제안대로 작은 규모의 검사실이나 역학조사 등에서는 신속검사가 많은 장점을 가질 것으로 사료되었다. 그러나 헌혈자 집단에서는 HBsAg 양성률이 1%도 되지 않아(2004년 기준 0.2%) 양성예측도가 30.9% 밖에 되지 않고, 민감도가 99%에도 미치지 못하는 문제가 있어 사용이 불가할 것으로 판단되었다.

HBsAg 신속검사는 검출한계의 문제로 인해 헌혈자 선별에 사용할 수 없다는 지적이 있어왔다[21]. Clement 등[16]의 연구에 의하면 HBsAg 신속검사의 검출한계는 9.5 IU/mL 정도이다. 이는 EIA의 검출민감도가 0.05 IU/mL[22], MEIA 0.03–0.17 IU/mL[23], CIA 0.1 IU/mL[24] 등에 비해 현저한 차이가 있는 것이다. 따라서 낮은 농도의 바이러스를 가지는 환자들의 경우 HBsAg 신속검사로 진단하지 못하는 문제점이 있다[25]. 국내 HBV 유병률이 높기 때문에 낮은 농도의 바이러스를 가지는 환자 혹은 건강 보인자들이 다수 있을 수 있다. 따라서 현재의 검출한계 성능을 가지고 헌혈자 선별검사에 활용하는 것은 많은 문제를 야기할 것으로 판단된다.

신속검사라 하더라도 어느 정도의 검출한계는 유지하는 것이 필요하다. 이를 위해서는 성능평가시 검출한계를 정확하게 평가해야 한다. 신속검사가 아직까지는 종합병원의 중앙검사실 검사를 대신하기에 여러 가지 한계가 있으나 가격, 정도관리, 정확성 등의 문제들이 해결된다면 향후 급속도로 그 사용의 증가가 높아질 것이 예상된다. 따라서 이들 신속검사의 성능을 보다 정확히 평가할 수 있도록 표준화된 지침이 필요할 것으로 판단된다.

국내에서는 녹십자, 아산제약, SD 등 여러 회사에서 HBsAg 신속검사가 제작, 시판되고 있는데, 이들 제품 간에도 성능차이가 있다[6, 7]. 일반적으로 진단검사법의 정확도에 대한 연구들

은 이질성을 보이는 경우가 많다. 이번 연구에서도 10개 문헌의 연구 결과들에 대해 동질성 검정을 시행한 결과 이질적인 것으로 판정되었다. 이렇게 연구 결과들이 이질적인 이유는 제품의 제작방법이 서로 이질적이기 때문이기도 하지만 성능평가 연구들이 신뢰성을 확보할 수 있을 정도의 충분한 대상 수로 연구를 수행하지 않았거나, 성능평가 연구 방법이 표준화가 되지 않았기 때문인 점도 있다. 연구의 질이 낮은 것으로 평가된 3개의 문헌을 제외한 7개 문헌의 총 33개 평가결과들에서는 민감도의 경우 동질성을 보였다. 그러나 특이도는 여전히 이질성을 보였다. 연구 결과들이 이질적일 경우는 유사한 방법끼리 묶어 subgroup 분석을 시행하는 것이 바람직하다. 그러나 제품 제작방법에 대해 충분한 정보가 제공되지 않기 때문에 subgroup으로 나누어 메타분석을 더 시행하는 것은 실제 매우 어려운 편이다[26]. 따라서 동질성 평가에서 이질성을 보이는 경우는 고정효과모델 대신 랜덤효과모델을 이용한 메타분석을 시행해야 한다[27]. 본 연구에서 민감도는 동질성을 보여 고정효과모델을 적용하였고, 특이도는 이질성을 보여 랜덤효과 모델을 적용하였다.

한편, 통계적으로 유의한 결과들만 문헌으로 보고되는 경향이 있으므로, 메타분석 과정 중 이러한 출판편견이 있는지 확인하는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서도 출판편견 유무를 funnel plot, Begg와 Mazumdar의 순위상관방법, Egger의 선형 회귀방법을 이용하여 평가하여 보았는데, 검정방법 간 서로 상반된 결과가 도출되었다. 이러한 결과는 성능평가 연구가 갖고 있는 특성에 기인한 것으로 사료된다. 체외진단의약품의 성능평가를 위해 환자군과 대조군을 이용하긴 하지만 귀무가설과 대립가설을 세우고, 환자군과 대조군간의 오즈비(Odds ratio)를 구하고 이에 대한 통계적 유의성을 검정하지 않는다. 즉 민감도에서는 환자군에서의 양성 비율, 특이도에서는 대조군에서의 음성 비율만을 계산하지 귀무가설을 세우지 않는다는 것이다. 또한 Fig. 1의 funnel plot에서도 알 수 있듯이 민감도와 특이도는 매우 극단에 치우쳐진 값을 가지면서 100%를 넘지 않는다는 특징이 있다. 따라서 체외진단의약품의 성능평가에 대한 메타분석에서 출판편견을 평가하는 것은 의미가 없을 수 있다. 출판편견을 평가하는 것보다는 연구의 질을 평가하는데 중점을 두어, 우수한 연구들로만 메타분석하는 것이 적합할 것으로 판단된다.

전세계적으로 새로운 진단검사법이 빠른 속도로 개발, 시판되고 있다. 체외진단검사법에 대한 성능평가 연구가 잘못 설계된다면, 이로 인해 검사 성능에 대한 잘못된 판단으로 질병의 진단 및 치료에 심각한 위해를 초래할 수 있다. 따라서 진단검사법의 성능평가 연구에 있어 연구의 설계, 수행과정, 보고방법 등의 방법론적 부분에 대해 STARD와 같은 표준적인 지침과

checklist를 따르는 것이 바람직하다[10].

결론적으로, 메타분석을 통한 HBsAg 신속검사법의 통합민감도는 98.07% (95% CI: 97.67–98.47%), 통합특이도는 99.56% (95% CI: 99.21–99.91%)이었다. 국내 유병률을 고려할 때 일반 인구집단을 대상으로 소규모 검사실이나 역학 연구 등에서는 크게 문제없이 사용할 수 있을 것으로 판단되었다. 그러나 민감도가 낮은 점과 검출한계에 대해 충분히 검토되지 않은 점 등은 현혈자 선별검사로 사용할 수 없음을 보여주었다. 본 연구 결과는 향후 HBsAg 신속검사를 제조사가 개발하는 경우의 성능수준이나 식품의약품안전청의 인허가 기준을 설정하는 데 활용할 수 있을 것이다.

요 약

배경 : 최근 면역크로마토그래피법(immunochromatography, ICA)을 이용한 B형 간염 선별검사가 널리 쓰이고 있다. 하지만, B형 간염항원(HBsAg) 신속검사법의 성능 평가 연구들이 충분하지 않은 실정이다. 본 연구에서는 문헌검색을 통해 얻은 B형 간염항원 신속검사법의 성능에 대해 메타분석을 시행하여 통합민감도와 특이도를 분석하고자 하였다.

방법 : PubMed 등 데이터베이스에서 HBsAg 신속검사법의 정확도와 관련된 용어로 검색하였다. 검색된 문헌을 두 명의 검토자가 STARD 점검표를 이용하여 문헌의 방법론적 질을 평가하였다. 선택된 문헌들 간 동질성이 만족되는지를 알아보고, 메타분석을 이용하여 통합민감도, 통합특이도를 구하였다. 이를 이용하여 유병률에 따른 양성예측도 및 음성예측도를 시뮬레이션하였다.

결과 : 검색결과 최종적으로 10개 문헌에서 38개 연구 결과가 선택되었다. 문헌의 STARD 질 평가점수의 중앙값은 8 (범위, 3–13)이었고, kappa 통계량은 0.85로 비교적 좋았다. 10개 문헌결과는 이질적인 것으로 평가되었다. 연구의 질이 높은 7개 문헌, 33개의 연구 결과를 분석을 시행한 결과, 통합민감도는 98.07% (95% CI: 97.67–98.47%), 통합특이도는 99.56% (95% CI: 99.21–99.91%)이었다. 이를 토대로 유병률을 5%를 가정할 때, HBsAg 신속검사의 양성예측도는 92.14%, 음성예측도는 99.90%로 예상되었다.

결론 : HBsAg 신속검사는 국내 유병률을 고려할 때 소규모 검사실이나 역학 연구 등에 제한적으로 사용할 수 있을 것으로 판단되었다. 본 연구 결과는 향후 HBsAg 신속검사의 적절한 성능기준을 설정하는데 도움이 될 것이다.

참고문헌

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 National Health and Nutrition Survey in Korea. *J Korean Med Sci* 2002;17:457-62.
3. Cha YJ, Kum DG, Kim SW, Kim TY, Kim JR, Kim HS, et al. Annual report on external quality assessment in immunoserology in Korea (2002). *J Lab Med & Quality Assurance* 2003;25:51-72. (차영주, 금동길, 김성원, 김신규, 김재룡, 김현숙 등. 면역혈청검사 신빙도조사 결과보고 (2002). *임상검사와 정도관리* 2003;25:51-72.)
4. Cha YJ, Kwon SY, Kim TY, Kim JR, Kim HS, Park MH, et al. Annual report on external quality assessment in immunoserology in Korea (2006). *J Lab Med Qual Assur* 2007;29:45-64. (차영주, 권소영, 김신규, 김재룡, 김현숙, 박명희 등. 면역혈청검사 신빙도조사 결과보고(2006). *임상검사와 정도관리* 2007;29:45-64.)
5. Oh J, Kim TY, Yoon HJ, Min HS, Lee HR, Choi TY. Evaluation of Genedia[®] HBsAg Rapid and Genedia[®] anti-HBs Rapid for the screening of HBsAg and Anti-HBs. *Korean J Clin Pathol* 1999;19:114-7. (오지하, 김신규, 윤현정, 민형식, 이혜림, 최태열. B형 간염표면항원 및 항체 검사를 위한 Genedia[®] Rapid법의 비교 평가. *대한임상병리학회지* 1999; 19:114-7.)
6. Whang DH and Um T. Comparison of immunochromatography assays and quantitative immunoassays for detecting HBsAg and anti-HBs. *Korean J Lab Med* 2005;25:186-91. (황동희 및 엄태현. B형 간염항원 및 항체 검사를 위한 신속검사법과 정량적 효소면역법의 비교. *대한진단검사의학회지* 2005;25:186-91.)
7. Cha YJ, Yang JS, Chae SL. Evaluation of indigenously manufactured immunochromatographic assay systems for rapid detection of hepatitis B surface antigen and antibody. *Korean J Lab Med* 2006; 26:52-7. (차영주, 양주석, 채석래. 국내에서 생산되는 면역크로마토그래피법을 이용한 B형간염표면 항원 및 항체 검사 제품의 평가. *대한진단검사의학회지* 2006;26:52-7.)
8. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
9. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernandez-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem* 2004;50:530-6.
10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138:40-4.
11. Kim S, Oh HB, Cha CH, Choi SE, An HY, Lee KJ. Quality evaluation of the performance study of diagnostic tests using STARD checklist and meta-analysis for the pooled sensitivity and specificity of third generation anti-HCV EIA tests. *Korean J Lab Med* 2006;26: 307-15. (김솔잎, 오홍범, 차충환, 최성은, 안홍엽, 이관제. STARD를 이용한 진단검사법 성능평가 연구의 질 평가와 메타분석을 통한 3세대 HCV 효소면역 항체검사의 통합민감도와 특이도 분석. *대한진단검사의학회지* 2006; 26:307-15.)
12. World Health Organization. Hepatitis B surface antigen assays: operational characteristics (phase I). http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hep_B_rep1.pdf. (Updated on July 19 2007)
13. International Consortium for Blood Safety. Evaluation results of some commercially available HBsAg assays using ICBS HBV clinical panel and ICBS negative panel. <http://www.icbs-web.org/HB290107P.pdf>. (Updated on July 19 2007)
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
15. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001;20:641-54.
16. Clement F, Dewint P, Leroux-Roels G. Evaluation of a new rapid test for the combined detection of hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B virus e antigen. *J Clin Microbiol* 2002;40:4603-6.
17. Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:301-9.
18. Akanmu AS, Esan OA, Adewuyi JO, Davies AO, Okany CC, Olatunji RO, et al. Evaluation of a rapid test kit for detection of HBsAg/eAg in whole blood: a possible method for pre-donation testing. *Afr J Med Med Sci* 2006;35:5-8.
19. Lau DT, Ma H, Lemon SM, Doo E, Ghany MG, Miskovsky E, et al. A rapid immunochromatographic assay for hepatitis B virus screening. *J Viral Hepat* 2003;10:331-4.
20. Sato K, Ichiyama S, Iinuma Y, Nada T, Shimokata K, Nakashima N. Evaluation of immunochromatographic assay systems for rapid detection of hepatitis B surface antigen and antibody, Dainascree

- HBsAg and Dainascreen Ausab. J Clin Microbiol 1996;34:1420-2.
21. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H. Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. Blood 2002;100:2637-41.
 22. Hwang SH, Oh HB, Kim HS, Lee EY. Evaluation of HBs Ag, HCV and HIV Ag-Ab assays using Bio-Rad Elite microplate analyzer. Korean J Lab Med 2006;26:436-41. (황상현, 오홍범, 김현숙, 이은엽. Bio-Rad Elite Microplate 장비를 이용한 HBs 항원, HCV, HIV 항원-항체 검사시약 평가. 대한진단검사의학회지 2006;26:436-41.)
 23. Weber B. Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene. J Med Virol 2006;78(S1):S59-65.
 24. Weber B, Dengler T, Berger A, Doerr HW, Rabenau H. Evaluation of two new automated assays for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) detection: IMMULITE HBsAg and IMMULITE 2000 HBsAg. J Clin Microbiol 2003;41:135-43.
 25. Saito T, Shinzawa H, Uchida T, Kawamata O, Honma S, Watanabe H, et al. Quantitative DNA analysis of low-level hepatitis B viremia in two patients with serologically negative chronic hepatitis B. J Med Virol 1999;58:325-31.
 26. Deville WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. BMC Med Res Methodol 2002;2:9.
 27. Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. Stat Med 1999;18:321-59.