

HIV 항체 신속검사법의 통합민감도와 통합특이도에 대한 메타분석

유수진¹ · 손용학² · 최성은² · 오흥범²

인제의료대 상계백병원 진단검사의학과¹, 울산의료대 서울아산병원 진단검사의학과²

Meta-Analysis for the Pooled Sensitivity and Specificity of anti-Human Immunodeficiency Virus Ab Rapid Tests

Soo Jin Yoo, M.D.¹, Yong-Hak Sohn, M.D.², Sung-Eun Choi, M.D.², and Heung-Bum Oh, M.D.²

Department of Laboratory Medicine¹, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Many immunochromatography (ICA) kits for anti-human immunodeficiency virus type (HIV) antibody (Ab) have been introduced to improve the accessibility of HIV Ab tests. However, qualified evaluation reports for HIV rapid tests are not enough to validate their performances. Meta-analysis for the performances of the HIV Ab rapid tests was performed in this study.

Methods : PubMed database was searched with combination of search terms, 'human immunodeficiency virus', 'HIV Ab', 'rapid test', 'immunochromatography', 'performance', 'sensitivity', and 'specificity'. Criteria of inclusion were performance studies for HIV ICA kits with serum or EDTA whole blood. Methodological qualities were evaluated with standards for reporting of diagnostic accuracy studies (STARD) checklists by two investigators. Homogeneity among selected studies was evaluated and then pooled sensitivity and specificity were calculated. Positive and negative predictive values were simulated with presumed HIV prevalence in Korea.

Results : Twenty-three studies were selected from 12 high-qualified papers with STARD checklists. The performance of 23 studies were found to be heterogeneous ($P < 0.1$) and random effect model was used. Pooled sensitivity was 99.71% (95% CI: 99.45-99.97%) and pooled specificity was 99.27% (95% CI: 98.83-99.70%). With HIV prevalence of 0.03%, positive and negative predictive values were presumed to be 3.936% and 99.999%, respectively.

Conclusions : This meta-analysis for HIV ICA rapid tests showed good performance. In consideration of low positive predictive values of HIV rapid tests, confirmation by enzyme immunoassay or Western blot is still needed. This study would be helpful in evaluating and establishing proper performance guideline for those kits not fully evaluated. (*Korean J Lab Med* 2009;29:345-52)

Key Words : HIV, Rapid test, Meta-analysis

Received : February 4, 2009
Revision received : April 6, 2009
Accepted : June 25, 2009

Manuscript No : KJLM09-021

Corresponding author : Heung-Bum Oh, M.D.
Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center,
388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-4505, Fax : +82-2-478-0884
E-mail : hboh@amc.seoul.kr

*본 연구는 한국과학재단을 통해 교육과학기술부의 미래융합기술과이노
니어 사업으로부터 지원받아 수행되었음(과제번호: M10711270001-08M1127-
00100).

서론

현재까지 human immunodeficiency virus (HIV) 감염의
진단법은 민감도가 높은 HIV 항체에 대한 효소면역법(EIA) 검
사 후 확인검사로 Western blot을 실시하여 확인하는 것이 전
세계적으로 인정되는 방법이다[1]. 그러나, 최근에는 성능이 향

상된 신속검사용 HIV 항체검사 키트들이 많이 소개되면서, 두 개 이상의 신속검사를 실시하는 것이 기존의 EIA-Western blot 검사와 유사한 진단 능력을 보이므로, 이러한 검사흐름도를 제안하는 연구자들이 있다[2-6]. 이러한, 신속검사에 대한 요구는 HIV 감염자가 많으면서 의료기관의 접근성이 떨어지는 아프리카 등에서 검사를 확대하기 위한 방안, 의료기관 내에서 환자를 통한 의료진의 2차 전파를 막기 위한 선별검사에 대한 요구도 뿐만 아니라, 좀더 많은 사람이 빨리 HIV 감염 여부를 알게 하고자 하는 목적이 있다고 하겠다[7].

미국과 같은 선진국에서도 HIV 감염자의 24-27%가 자신의 감염 상태를 모르고 지낸다는 보고가 있다[8]. 또한, 1994년부터 1999년에 미국에서 HIV 양성 검사 결과를 확인한 사람의 42%가 다른 증상 때문에 의료기관을 내원하여 검사를 받은 것이었으며, HIV 양성으로 진단된 사람 중 41%가 HIV 항체 양성 검사를 알고 1년 내에 선천성면역결핍증으로 발현되었다[7]. 이에 미국 질병관리본부는 “Test Everyone”이라는 전략하에 신속 진단법을 활용하여 검사 의뢰자에게 신속하게 결과를 알려주고 감염이 발견되는 사람에게 조기에 치료를 유도하는 적극적인 정책을 수립하고 있다[7]. 이를 위해 검사실에서 이루어지는 기존의 전통적인 검사 전략에서 신속 검사법의 일부 제품을 선택하여 임상병리사가 아닌 상담원 등을 교육하여 검사를 수행할 수 있도록 허가하고 있다.

현재까지 여러 연구자들이 HIV 신속검사에 대한 성능평가를 실시하였다. 그런데, 그 결과들이 상이하여 종합적인 판단을 내리기가 쉽지 않다. HIV 신속검사의 범주가 넓어 어떤 검사법을 사용했는가 또 동일한 검사법의 제품이라도 성능 차이에 의한 성적차이일 수도 있지만, 연구 방법의 차이에 기인할 수도 있다. 적절한 연구방법을 사용하지 않을 경우 그 성능평가 결과는 신뢰할 수 없다.

체외진단시약의 성능평가에 대한 연구의 질을 높이기 위한 방법의 하나로 standard for reporting of diagnostic accuracy studies (STARD) 지침을 사용할 수 있다[9]. 국내에서는 Kim 등[10]이 처음으로 STARD를 이용하여 C형간염바이러스 항체 검사의 성능평가에 대한 연구 보고의 질을 평가하는 메타분석을 실시한 바 있고, Hwang 등[11]은 B형간염표면항원에 대한 유사한 연구를 실시한 바 있다. 본 연구에서는 HIV 신속 검사 연구 사례를 대상으로 STARD를 이용하여 연구의 질을 평가하고 메타분석을 시행하여 HIV 신속검사법의 통합민감도와 통합특이도를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

1. HIV 신속검사 성능평가의 연구문헌 선택과 자료 추출

“Human immunodeficiency virus”, “HIV Ab”, “rapid test”, “immunochromatography”, “performance”, “sensitivity”, “specificity”를 검색어로 조합하여 1996년 1월부터 2008년 12월까지 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>) 데이터베이스에서 관련된 문헌을 검색하였다. 또한, 검색된 문헌에서 다른 참고문헌 목록을 검토하여 연구에 포함시켰다. 혈청, EDTA 전혈 외에 소변, 구강점액, 모세혈관 검체 등의 검체를 이용한 연구, 면역크로마토그래피 외의 다른 신속검사법, 검체 채취 후 검사 결과까지 30분 이상 소요되는 키트 등은 제외하였다[12]. 선택된 문헌들의 결과에서 HIV 신속검사의 제품명, 대상집단, 검체 수, 참고검사법, 진양성 및 진음성 수, 위양성 및 위음성 수 등을 추출하였다.

2. 방법론적 질의 평가(methodological quality)

각 문헌의 방법론적 질을 평가하는 기준으로 STARD 점검표를 사용하였다[9]. 해당 문헌에 평가항목이 잘 기술되어 있으면 1점, 잘 기술되어 있지 않으면 0점으로 하여 점수화하였다. 두 명의 검토자가 독립적으로 평가한 후 두 평가점수의 평균을 구하였고, 검토자 간의 일치도와 kappa 통계량을 계산하였다. 각 문헌의 질 평가점수의 중앙값은 10.5 (범위, 5-13)였다. 이전 연구와 마찬가지로 STARD 평가에서 7점 미만을 질이 낮은 문헌으로 간주하여 6개의 문헌을 분석 대상에서 제외하였다[10, 11]. STARD 점검표의 각 항목에 대한 두 검토자 간의 일치도는 중앙값 94.0% (범위, 77.8-100%), kappa 통계량 값은 0.85였다.

3. 자료 분석 및 통합민감도와 통합특이도 산출

선택된 문헌들에 대해 funnel plot을 그려 육안적으로 출판편견(publication bias) 유무를 확인하였다[13]. 그리고, Begg와 Mazumdar의 순위상관(rank correlation) 방법과 Egger의 선형회귀 방법(linear regression method)을 이용하여 출판편견에 대해 통계적으로 검정하였다[14]. 각 문헌에 대하여 민감도, 특이도 및 이들의 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 계산하여 도식화하였다. 선택된 문헌들 간 동질성이 만족되는지 확인하기 위해 고정효과 모델(fixed effect model)로 Cochran's Q test를 시행하였다. 문헌들 간 이질성을 보이는 경우

랜덤효과모델(random effect model)을 적용하여 평가하였다. 모든 통계분석은 Excel (version 2003, Microsoft, Redmond, WA, USA)과 SAS (version 9.1, Cary, NC, USA)를 사용하였다.

각 연구의 민감도, 특이도 및 각각의 95% 신뢰범위를 구하였다. 메타분석을 통해 통합민감도 및 통합특이도를 구하고, HIV 항체 양성률에 따른 HIV 신속검사의 양성예측도와 음성예측도를 추정하였다.

결 과

1. 검색된 문헌과 자료 추출

Pubmed에서 조합된 검색어로 233개의 문헌이 검색되었다. 이들 검색된 문헌들과 각각의 참고문헌 목록들을 검토한 결과 35개 문헌에서 68개의 연구 결과가 선택되었다. 이 중에서 구강

액을 대상으로 한 6개 문헌 중 6개의 연구, 소변을 대상으로 한 1개 문헌의 2개 연구, 손가락 끝 모세혈을 이용한 4개 문헌 중 6개 연구, 양성 검체에 대해 Western blot 확인을 하지 않은 5개 문헌 중 8개 연구를 제외하였다. 추가적으로 라텍스응집법 등의 기전을 이용하여 검사 과정이 복잡하고 시간이 30분 이상 오래 걸리는 13개 문헌의 16개의 연구 결과를 제외시켰다. 이러한 과정을 통해 18개 문헌이 선택되었고 이중 STARD 점검표로 평가하여 7점 이하로 질이 낮은 문헌 6개 문헌을 배제시켜 최종적으로 12개 문헌에서 23개의 연구 결과를 최종적으로 분석하였다 (Table 1). 이들 문헌에서는 다음과 같은 11개의 제품에 대한 평가가 이루어져 있었다: Determine HIV-1/2 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)가 9회, Uni-Gold Recombigen HIV test (Trinity Biotech plc Co, Wicklow, Ireland)가 4회, OraQuick HIV rapid test (OraSure Technologies, Beaverton, OR, USA)가 2회씩 연구되었고, Efoora HIV-1/2/O test (Efoo-

Table 1. Literature survey on both sensitivity and specificity of HIV Ab rapid test kits using serum or whole blood

Study	Ref	Source of specimen	Reference standard	Test assay	TP	FN	FP	TN	Sn	Sp
Aidoo	[28]	125 AIDS patients, 75 blood donor or antenatal women	PA, WB	Determine HIV-1/2	125	0	0	75	100	100
Arai	[29]	152 HIV-1-infected, 100 HIV-2-infected patients, 368 blood donors	EIA, WB	Determine HIV-1/2	252	0	0	368	100	100
Burgess-Cassler	[30]	1,541 HIV-positive, 1,387 HIV-negative sera by EIA	EIA, WB	SeroStrip HIV 1/2	1,536	5	4	1,383	99.7	99.7
Ferreira (1)	[31]	400 samples from voluntary counseling center, 500 from antenatal clinics, 200 AIDS patients	EIA, WB	Determine HIV-1/2	221	0	1	878	100	99.9
Ferreira (2)				Hema-Strip HIV-1/2	216	5	0	879	97.7	100
Ferreira (3)				UniGold Recombigen	221	0	0	879	100	100
Foglia (1)	[6]	486 volunteers	EIA, WB,	Oraquick HIV 1	62	0	3	421	100	99.3
Foglia (2)			HIV1 RNA	Determine HIV-1/2	62	0	4	420	100	99.1
Foglia (3)			Monitor	UniGold Recombigen	62	0	0	424	100	100
Foglia (4)				Reveal Rapid HIV-1	61	0	1	423	100	99.8
Keterna	[32]	Stored sera; 988 worldwide, 975 from USA	EIA, WB	Efoora HIV-1/2/O	387	3	2	1,547	99.2	99.9
Menard	[20]	113 HIV-positive and 167 HIV-negative stored sera	EIA, WB	Determine HIV-1/2	113	0	1	166	100	99.4
Menard (1)	[19]	80 HIV-positive and 100 HIV-negative stored sera	EIA, WB	HIV 1/2 Quick test	80	0	0	110	100	100
Menard (2)				UniGold Recombigen	50	0	1	68	100	98.6
Menard (3)				Retrocheck HIV	100	0	3	145	100	98.0
Menard (4)				SDHO HIV 1/2 test	111	0	2	173	100	98.9
Rouet	[21]	605 antenatal women	EIA, WB	Determine HIV-1/2	49	0	9	547	100	98.4
Urassa	[22]	565 blood donor, 346 antenatal women, 500 general patients	EIA, WB	Determine HIV-1/2	383	0	22	1,007	100	97.9
Van den Berk	[33]	1,160 samples requested for HIV tests	MEIA, Line immunoblot	Determine HIV-1/2	161	1	4	994	99.4	99.6
Eller (1)	[34]	940 blood donor	EIA, WB,	Determine HIV-1/2	10	0	35	895	100	96.2
Eller (2)			HIV 1 RNA	UniGold Recombigen	10	0	8	922	100	99.1
Eller (3)			Monitor	Oraquick HIV 1/2	10	0	2	928	100	99.8
Eller (4)				HIV 1/2 STAT-PAK	10	0	3	927	100	99.7

Abbreviations: TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; Sn, sensitivity; Sp, specificity; PA, particle agglutination assay; WB, Western blot assay; EIA, enzyme immunoassay; RQ-PCR, real-time quantitative polymerase chain reaction; MEIA, microparticle enzyme immunoassay.

ra, Chicago, IL, USA), Hema-Strip HIV-1/2 (Saliva Diagnostic Systems, Singapore, Republic of Singapore), HIV 1/2 Quick test (Cypress Diagnostics, Langdorp, Belgium), HIV 1/2 STAT-PAK test (Chembio Diagnostic Systems, Medford, NY, USA), Retrocheck HIV (Qualpro Diagnostics, Goa, India), Reveal Rapid HIV-1 Antibody (MedMira, Halifax, Canada), SDHO HIV 1/2 test (SDHO Laboratories, Saint-Sauveur des Monts, Canada), SeroStrip HIV-1/2 (Saliva Diagnostic Systems)이 각각 1회씩 연구되었다.

2. 출판편견의 평가

최종 대상이 된 12개 문헌의 23개의 민감도 및 특이도 연구에 대한 출판편견을 평가하였다. 민감도 연구들에 대해서는 Begg

와 Mazumdar의 순위상관방법을 이용하여 평가한 결과 $P=0.4314$ 로 출판편견이 없었지만, Egger의 선형회귀방법을 이용한 결과 $P=0.007$ ($P<0.05$)로 출판편견이 있는 것으로 상반된 결과를 보였다. 특이도 연구들에서는 Begg와 Mazumdar의 순위상관방법에서 $P=0.8832$, Egger의 선형회귀방법에서는 $P=0.1227$ 로 두 가지 분석방법 모두에서 출판편견이 없다는 결과를 보였다. 이에 대한 funnel plot 결과는 Fig. 1과 같았으며, 출판편견이 있는지에 대해서는 어떠한 결론을 내릴 수 없었다.

3. 메타분석을 이용한 통합민감도 및 통합특이도

각 문헌에 대하여 민감도, 특이도와 95% 신뢰구간은 Fig. 2와 같았다. 각 연구에서 민감도는 97.7–100%, 특이도는 96.2–100%의 범위를 보였다(Table 1, Fig. 2). 전체 연구에 대하여 동

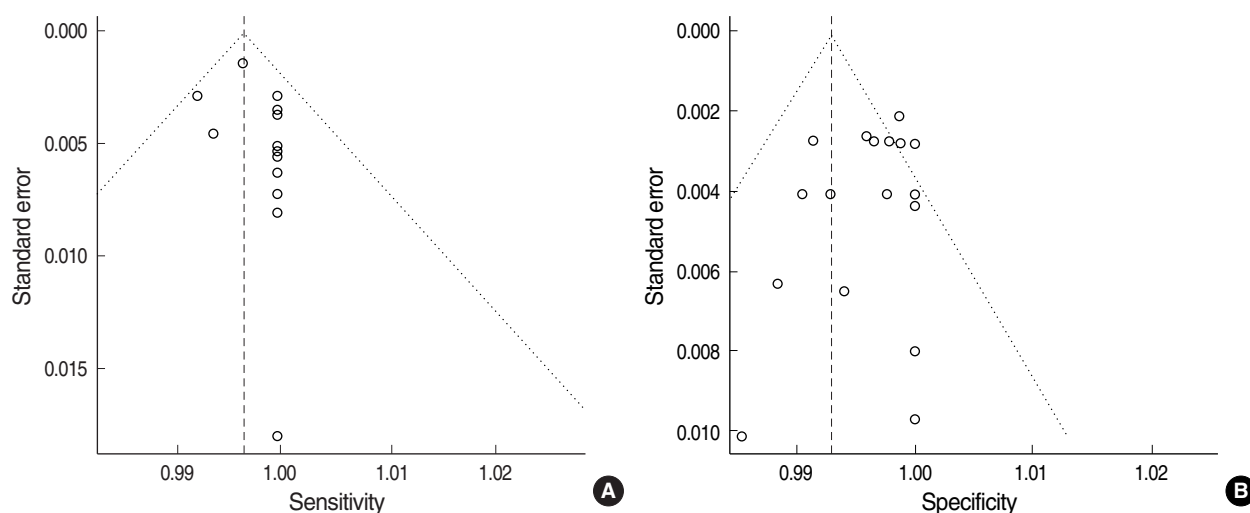


Fig. 1. Funnel plots for publication bias of sensitivities (A), and specificities (B).

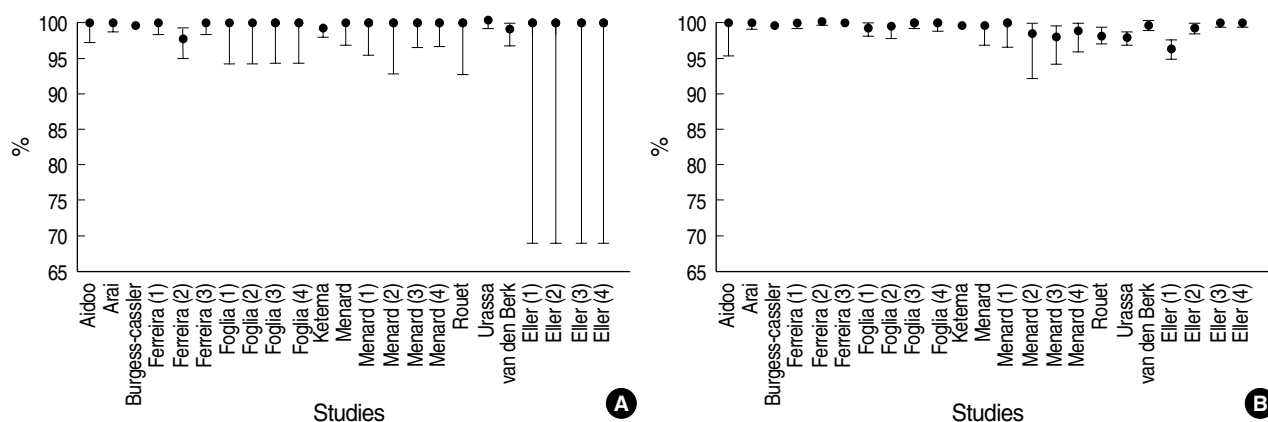


Fig. 2. Estimates of sensitivity and specificity of HIV Ab rapid tests. Points indicate estimates of sensitivities (A) and specificities (B). Vertical lines are 95% confidence intervals for estimates.

질성 평가를 한 결과 민감도는 Q통계량 34.89, $P < 0.05$, 특이도는 Q통계량 205.93, $P < 0.05$ 로 선택된 연구들이 이질적임을 알 수 있었다.

연구결과들이 동질성을 만족하지 않아($P < 0.1$) 무작위효과모형을 사용하여 평가하였다. 계산된 통합민감도는 99.71% (95% CI: 99.45–99.97%), 통합특이도는 99.27% (95% CI: 98.83–99.70%)이었다. 이를 토대로 HIV 유병률을 0.03%로 가정할 때, 항-HIV 1/2 항체 ICA 검사의 양성예측도는 3.936%, 음성예측도는 99.999%로 예상되었다.

고 찰

본 HIV 신속검사의 메타분석 연구에서 STARD를 통해 연구의 질을 평가한 후 양질의 연구 결과들을 대상으로 메타분석을 시행하였다. 최종적으로 12개의 문헌이 채택되었는데, 동질성 검정 결과 이질적인 것으로 판정되었다. 이렇게 연구 결과들이 이질적인 이유는 제품의 성능간 차이, 각 연구가 충분한 대상 수로 연구를 수행하지 않았을 가능성, 연구 방법의 차이 등이 있겠다[11]. 연구 결과들이 이질적인 경우는 유사한 방법끼리 묶어 하위대상에 대한 분석을 시행하는 것이 바람직한데, 본 메타분석의 대상은 면역크로마토그래피에 의한 신속검사법을 대상으로 하고, 효소면역법 및 western blot을 표준검사법으로 실시한 연구결과만 대상으로 하였기 때문에 다른 하위그룹 분석이 불가능하였다. 대상이 된 연구들 중 일부는 현혈자나 임산부 등 선별검사를 대상으로만 한 연구가 있었고, 일부는 정상 선별검사군을 음성대조군으로 삼고, 양성으로 판정된 검체를 양성 검체로 포함하여 연구한 연구들이 있었다. 이러한 대상군의 차이를 하위그룹으로 분류하여 분석을 시도해보기도 하였으나, 역시 이질적인 결과를 보였다. 또한, 정상 선별검사군만을 대상으로 한 연구는 모두 민감도가 100%이어서 추가적인 분석이 불가능하였다.

한편, 진단검사법에 대한 연구에서 통계적으로 유의한 결과들이 선택적으로 문헌으로 보고되어 메타분석 시 실제보다 더 긍정적인 결론을 초래하는 오류를 범할 수 있다[15, 16]. 이와 같은 출판편견을 확인하기 위해 funnel plot, Begg와 Mazumdar의 순위상관방법과 Egger의 선형회귀 방법으로 평가하여 보았는데, 검정방법 간 서로 상반된 결과가 도출되었다. Hwang 등[11]의 연구에서도 B형간염표면항원 신속검사에 대한 메타분석에서 유사한 결과를 보인바 있다. Hwang 등은 이에 대해 체외진단의약품의 성능평가에 대한 메타분석에서 출판편견을 평가하는 것은 중요하지 않을 수 있다고 고찰한 바 있다. 그 이유로는 체외진단의약품에 대한 연구의 경우 민감도는 환자군의

양성 비율, 특이도는 대조군의 음성 비율만을 계산하고 귀무가설을 세우지 않는다는 점과, 민감도와 특이도가 100%에 가까운 극단에 치우치면서 100%를 넘지 않는 분포를 보이기 때문으로 분석하였다. 본 연구에서도 각 연구의 민감도 및 특이도가 100%에 가까운 값에 치우쳐 있는 양상이었고, Hwang 등이 언급한 바와 같이 출판편견을 평가하는 것보다는 연구의 질을 평가하여 우수한 연구들로만 분석하는 것이 적합할 것으로 판단되었다.

국내 일부 의료기관의 응급실 등 일차 진료 현장에서 신속검사를 통한 HIV 항체 선별을 실시하고 있다[17]. 또한, 미국 질병관리본부에서는 HIV 검사를 13세에서 64세 사람들의 의학적 진료에 일상적인 검사가 되도록 권고하고, 이를 위해 신속검사 등의 사용을 허용하고 있다[7, 8]. 본 연구에서 STARD를 통해 연구의 질을 평가한 후 양질의 연구 결과들을 대상으로 메타분석을 시행한 결과 HIV 항체 신속 검사의 통합민감도는 99.71% (95% CI: 99.45–99.97%), 통합특이도는 99.27% (95% CI: 98.83–99.70%)이었다. 이를 현재 대한민국에서 추정되는 유병률인 0.03% (감염추정자 13,000명/인구 44,000,000)를 적용해보았을 때[18] 예상되는 양성예측도 및 음성예측도는 각각 3.936% 및 99.999%이었다. 미국의 경우 유병률을 0.6% 정도로 추정하고 있는데, 이 경우 예상되는 양성예측도 및 음성예측도는 각각 45.041% 및 99.998%이었다. 음성예측도는 100%에 가까운 우수한 성적을 보였으나, HIV 양성률이 높지 않으므로 양성예측도는 높지 않다. 그런데, 검사실에서 실시하는 다른 검사와 달리 신속검사는 현장에서 결과를 바로 확인할 수 있기 때문에 검사의 낮은 양성 예측도에 대한 검사자의 이해가 필수적이다. 신속검사를 일차검사로 사용할 경우 다양한 직역의 의료인 또는 비의료인이 검사를 시행하게 되므로 양성 결과 시 확인검사의 필요성 및 적절한 후속 조치에 대한 교육이 필수적이라 하겠다. 특히 다른 검사에 비해 HIV 양성이라는 통보를 받았을 때 환자 및 수검자가 겪게 될 심리적 충격을 크다는 점을 고려해야 할 것이다. 일부에서는 두 가지 이상의 신속검사법 키트를 이용한 확인검사에 대한 알고리즘을 제안하고, 성능이 우수한 신속검사법 2가지를 병용할 경우 효소면역법 및 western blot에 못지 않은 민감도 및 특이도를 보인다는 보고도 있다[4, 5, 19–22]. 세계보건기구에서도 HIV 진단방법에 대한 권고안을 제시하면서, 양성 검체에 대해 기존의 효소면역법/western blot의 순서 대신 신속검사와 효소면역법의 조합을 통해 확인할 것을 제안하고 있다[23, 24]. 아프리카와 같이 유병률도 높고 의료기관에 대한 접근성이 떨어지는 상황에서는 이러한 단계적 절차도 도움이 될 것이다. 그러나, 아직 신속검사법에 대한 검토가 충분하지 않은 상태이며, 국내 현실에서는 낮은 양성률로 인하여 양성예측도

도 낮고, 의료기관 방문의 접근성이 높으므로, 일차적 선별검사의 목적으로만 신속검사를 사용하는 것이 적절할 것이다. 일차적으로 신속검사를 실시하였을 경우, 이차 확인검사는 검사실에서 실시하는 면역검사법을 실시하고, 양성결과에 대해서는 기존과 같이 western blot을 사용하여 확인하여야 하겠다.

또한 신속검사법의 성능이 우수하지만, 세계보건기구의 성능 보고서에 따르면 신속검사법의 민감도 및 특이도가 아직까지 효소면역법에 비해 대체적으로 낮은 실정이다[23, 24]. 따라서, 지속적으로 신속검사법의 성능개선을 위한 노력이 이루어져야 할 것이다. 이러한 점에서 새로운 신속검사키트의 개발에 있어 본 메타분석 자료가 도움이 될 것으로 보인다.

또한, 충분한 검증을 거치지 않은 신속검사 키트들도 시판되고 있고, 이들은 보고된 민감도 및 특이도보다 낮은 성적을 보일 수 있으므로 검사 키트를 선택할 때는 충분한 검토가 이루어져야 할 것이다. 출판된 논문을 토대로 신속검사의 성능을 검토할 경우에는 STARD 지침 등을 활용하여 질이 높은 연구 결과를 대상으로 하는 것이 요구된다. 특히 western blot 등 신뢰할 만한 표준검사법과 비교하였는지, 두 사람 이상의 검사자가 맹검 조건 하에 검사 및 판독의 재현성을 평가하였는지, 판정이 애매한 검체의 수 및 다른 검사와 불일치한 결과를 어떻게 처리하였는지 등을 유의하여 평가하여야 할 것이다[9, 10, 23]. 이번 연구에서는 문헌검색도구를 이용하여 논문으로 질이 우수한 논문으로 발표된 결과만을 활용하여 국내 신속검사키트들이 포함되지 않았다. 그러나, 세계보건기구 성능보고서나 다른 소규모 연구에 따르면, 국내 개발 키트도 본 연구에 포함된 외국 회사의 키트들과 유사한 성적을 보이고 있다[17, 23, 25]. 따라서, 국내 개발 키트도 충분한 수의 검체와 표준검사법을 통한 질 좋은 연구가 추가되어야 할 것으로 보인다.

최근에는 타액이나 구강도말액을 이용한 키트들도 시판되고 있는데[26, 27], 본 연구는 전혈이나 혈청 검체를 이용한 연구들만을 대상으로 하였다. 따라서, 혈액 검체 외의 다른 검체의 키트들의 성적에 대해서는 별도의 평가가 필요할 것으로 보인다.

STARD 점검표를 통해 질이 높다고 평가된 연구들을 대상으로 HIV 항체 신속검사법 키트들의 성능을 검토해 본 메타분석에서 비교적 우수한 민감도 및 특이도를 보였다. 이러한 자료들은 HIV 항체 신속검사의 적절한 성능 기준 설정 및 검사실에서 키트를 선택하는 데 있어 질 지표로서 도움이 될 것이다.

요 약

배경 : Anti-human immunodeficiency virus type (HIV)

항체 검사에 대한 접근성 및 신속성을 높이기 위한 HIV 항체 면역크로마토그래피법(immunochromatography, ICA) 키트들이 다수 소개되고 있다. 그러나, 현재까지 HIV 항체 ICA에 대한 성능평가가 충분하지 못한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 문헌검색을 통해 얻은 HIV 항체 ICA의 성능평가 연구들에 대한 메타분석을 통해 통합민감도와 통합특이도를 분석하고자 하였다.

방법 : ‘Human immunodeficiency virus’, ‘HIV Ab’, ‘rapid test’, ‘immunochromatography’, ‘performance’, ‘sensitivity’ 및 ‘specificity’를 검색어로 조합하여 PubMed 데이터베이스에서 관련된 문헌을 검색하였다. 혈청이나 EDTA 전혈을 검체로 ICA 신속검사법에 대해 연구한 것만을 포함하였다. 문헌의 방법론적 질을 평가하기 위해 2명의 검토자가 독립적으로 STARD 점검표를 근거로 문헌을 검토하였다. 선택된 문헌들 간 동질성이 만족되는지를 알아보고 통합민감도 및 통합특이도를 구하였다. 이를 이용하여 국내 유병률에 따른 양성예측도 및 음성예측도를 예상해보았다.

결과 : 연구의 질이 높다고 판단된 12개 문헌 23개의 연구 결과를 최종적으로 분석하였다. 23개의 연구결과는 동질성을 만족하지 않아($P < 0.1$) 무작위효과모형을 사용하여 평가하였다. 계산된 통합민감도는 99.71% (95% CI: 99.45–99.97%), 통합특이도는 99.27% (95% CI: 98.83–99.70%)이었다. 이를 토대로 HIV 유병률을 0.03%로 가정할 때, HIV 항체 신속검사법 ICA 검사의 국내 양성예측도는 3.936%, 음성예측도는 각각 99.999%로 예상되었다.

결론 : HIV 항체에 대한 신속검사법 ICA는 본 메타분석을 통해 비교적 우수한 성능을 보여주었다. 그러나, 낮은 양성예측도를 고려할 때, 효소면역법 및 western blot을 통한 확인이 요구된다. 또한 이 연구는 향후 성능평가가 충분하지 않은 키트들에 대한 평가 및 성능기준을 설정하는데 도움이 될 것이다.

참고문헌

- Centers for Disease Control (CDC). Public Health Service guidelines for counseling and antibody testing to prevent HIV infection and AIDS. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:509-15.
- Behets F, Bishagara K, Disasi A, Likin S, Ryder RW, Brown C, et al. Diagnosis of HIV infection with instrument-free assays as an alternative to the ELISA and western blot testing strategy: an evaluation in Central Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:878-82.
- Bhore AV, Sastry J, Patke D, Gupte N, Bulakh PM, Lele S, et al. Sen-

- sitivity and specificity of rapid HIV testing of pregnant women in India. *Int J STD AIDS* 2003;14:37-41.
4. Brattegaard K, Kouadio J, Adom ML, Doorly R, George JR, De Cock KM. Rapid and simple screening and supplemental testing for HIV-1 and HIV-2 infections in west Africa. *AIDS* 1993;7:883-5.
 5. Downing RG, Otten RA, Marum E, Biryahwaho B, Alwano-Edyegu MG, Sempala SD, et al. Optimizing the delivery of HIV counseling and testing services: the Uganda experience using rapid HIV antibody test algorithms. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:384-8.
 6. Foglia G, Royster GD 4th, Wasunna KM, Kibaya R, Malia JA, Calero EK, et al. Use of rapid and conventional testing technologies for human immunodeficiency virus type 1 serologic screening in a rural Kenyan reference laboratory. *J Clin Microbiol* 2004;42:3850-2.
 7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic—United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:329-32.
 8. Greenwald JL. Routine rapid HIV testing in hospitals: another opportunity for hospitalists to improve care. *J Hosp Med* 2006;1:106-12.
 9. 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.
 10. 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, 이관재. STARD를 이용한 진단검사법 성능평가 연구의 질 평가와 메타분석을 통한 3세대 HCV 효소면역 항체검사의 통합민감도와 특이도 분석. 대한진단검사의학회지 2006;26:307-15.)
 11. Hwang SH, Oh HB, Choi SE, Kim HH, Chang CL, Lee EY, et al. Meta-analysis for the pooled sensitivity and specificity of hepatitis B surface antigen rapid tests. *Korean J Lab Med* 2008;28:160-8. (황상현, 오홍범, 최성은, 김형희, 장철훈, 이은엽 등. 메타분석을 이용한 B형 간염 항원 신속검사법의 통합민감도와 통합특이도 분석. 대한진단검사의학회지 2008;28:160-8.)
 12. 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.
 13. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 14. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001;20:641-54.
 15. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295:676-80.
 16. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:119-30.
 17. Wang JS, Kee MK, Suh SD, Shin HS, Kim HS, Kim SS. Post-evaluation of rapid HIV kits in the Korean market by an anti-HIV EQAS panel. *J Virol Methods* 2007;141:141-5.
 18. Yang BM and Choi WJ. Economic impact of HIV/AIDS in Korea. [Research Report] http://www.aidsinfo.or.kr/Board/Down_Files/7th_Symposium_02.pdf. (양봉민 및 최운정. 한국에서 HIV/AIDS 감염의 경제적 영향. [연구보고서] http://www.aidsinfo.or.kr/Board/Down_Files/7th_Symposium_02.pdf.)
 19. Menard D, Mairo A, Mandeng MJ, Doyemet P, Koyazegbe T, Rochigneux C, et al. Evaluation of rapid HIV testing strategies in under equipped laboratories in the Central African Republic. *J Virol Methods* 2005;126:75-80.
 20. Menard D, Mavolomade EE, Mandeng MJ, Talarmin A. Advantages of an alternative strategy based on consecutive HIV serological tests for detection of HIV antibodies in Central African Republic. *J Virol Methods* 2003;111:129-34.
 21. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. *J Clin Microbiol* 2004;42:4147-53.
 22. Urassa W, Nozohoor S, Jaffer S, Karama K, Mhalu F, Biberfeld G. Evaluation of an alternative confirmatory strategy for the diagnosis of HIV infection in Dar Es Salaam, Tanzania, based on simple rapid assays. *J Virol Methods* 2002;100:115-20.
 23. World Health Organization. HIV assays: operational characteristics. Report 14. Simple/rapid tests; 2004.
 24. World Health Organization. HIV assays: operational characteristics. Report 15. Antigen/Antibody ELISAs; 2004.
 25. Vijayakumar TS, David S, Selvaraj K, Viswanathan T, Kannangai

- R, Sridharan G. Performance of a rapid immunochromatographic screening test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2: experience at a tertiary care hospital in South India. *J Clin Microbiol* 2005;43:4194-6.
26. Wesolowski LG, MacKellar DA, Facente SN, Dowling T, Ethridge SF, Zhu JH, et al. Post-marketing surveillance of OraQuick whole blood and oral fluid rapid HIV testing. *AIDS* 2006;20:1661-6.
27. Delaney KP, Branson BM, Uniyal A, Kerndt PR, Keenan PA, Jafa K, et al. Performance of an oral fluid rapid HIV-1/2 test: experience from four CDC studies. *AIDS* 2006;20:1655-60.
28. Aidoo S, Ampofo WK, Brandful JA, Nuvor SV, Ansah JK, Nii-Trebi N, et al. Suitability of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus in Ghana, West Africa. *J Clin Microbiol* 2001;39:2572-5.
29. Arai H, Petchclai B, Khupulsup K, Kurimura T, Takeda K. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1999;37:367-70.
30. Burgess-Cassler A, Barriga Angulo G, Wade SE, Castillo Torres P, Schramm W. A field test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2 in serum or plasma. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:480-2.
31. Ferreira Junior OC, Ferreira C, Riedel M, Widolin MR, Barbosa-Junior A. Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. *AIDS* 2005;19(S4):S70-5.
32. Ketema F, Zeh C, Edelman DC, Saville R, Constantine NT. Assessment of the performance of a rapid, lateral flow assay for the detection of antibodies to HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:63-70.
33. van den Berk GE, Frissen PH, Regez RM, Rietra PJ. Evaluation of the rapid immunoassay determine HIV 1/2 for detection of antibodies to human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 2003;41:3868-9.
34. Eller LA, Eller MA, Ouma BJ, Kataaha P, Bagaya BS, Olemukan RL, et al. Large-scale human immunodeficiency virus rapid test evaluation in a low-prevalence ugandan blood bank population. *J Clin Microbiol* 2007;45:3281-5.