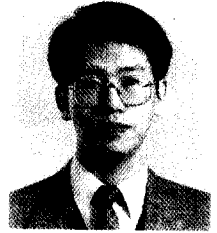


Human Immunodeficiency Virus (HIV) 감염의 혈청학적 검사



가톨릭대학교 의과대학 미생물학교실 김 태 규

I. 서 론

후천성면역결핍증(AIDS; Acquired Immune Deficiency Syndrome)은 1981년 동성연애자들에서 기회감염과 Kaposi 육종 등의 종양을 동반한 증후군으로 처음 보고되었고 이어서 이러한 증후군이 정맥주사를 사용하는 마약중독자, 농축된 항응고인자를 주입받는 혈우병환자, 헌혈혈액의 수혈자들 그리고 하이티 이주민들에서 관찰되었다. 제한된 집단에서 AIDS의 발생은 B형간염과 유사한 역학적 특성을 지닌 감염인자에 의한 것임을 시사하였다.

초기 연구단계에서 사람종양원성바이러스(human retrovirus)에 감염된 세포의 표면항원에 대한 항체가 AIDS 환자에서 증명되었다. 이를 근거로 1983년 AIDS 환자에서 특이한 바이러스가 분리되어 lymphadenopathy-associated virus(LAV)라 하였고 이어서 Gallo와 Levy 등이 human T-lymphotropic retrovirus, type III(HTLV-III)와 AIDS-associated retrovirus(ARV)를 각각 분리하였다. 이들 바이러스들은 모두 동일한 바이러스로 밝혀지고 AIDS의 원인체로 인정되어 Human Immunodeficiency Virus (HIV)로 통일 명명되었다. 또한 서아프리카에서 분리되어 LAV-2 혹은 HTLV-IV로 불리워진 바이러스들은 HIV-2로 분류되고 있다. 최근 AIDS와 유사한 질환을 가진 나이지리아 환자에서 새로운 바이러스가 분리되어 HIV-3로 명명하고 있다(그림 1).

II. HIV 감염의 진단

HIV 감염에 대한 진단 방법은 (a) 바이러스항원에 대한 항체를 측정하는 혈청학적 방법; (b) 바이러스

분리; (c) 바이러스항원, DNA 혹은 RNA의 직접 측정 등으로 분류할 수 있다. 또한 말초혈액의 CD4 세포수 혹은 beta-2 microglobulin 등과 같은 감염의 간접적 marker를 측정함으로써 예후를 추정하는 데 도움이 될 수 있다.

실험적 연구에 의하면 HIV에 대한 항체는 일반적으로 감염 후 수주 이내에 생성되며 대부분의 경우 항체와 바이러스가 공존하는 것이 명백하다. 예를 들면 AIDS 환자들에서 감염후 수년 후에도 바이러스가 분리되며 또한 항체가 측정되고 있다. 그러므로 항체의 존재는 과거 감염 뿐만 아니라 전염위험성을 나타낸다. 결과적으로 HIV 항체검사는 AIDS를 전파할 수 있는 보균자를 검사하는 방법으로 사용될 수 있다(그림 2).

HIV는 종양원성바이러스이므로 감염시 복제된 바이러스 유전자가 사람의 유전자에 결합되어 감염이 지속적으로 유지된다. 최근 실험실에 따라 90% 이상의 높은 바이러스 분리율이 보고되지만 실제로 바이러스의 분리는 실험실의 조건, 감염자의 상태 등에 따라 분리율이 크게 달라질 수 있으므로 진단적 목적으로는 잘 사용되지 않는다. 또한 혈청내 바이러스항원의 생성도 일정하지 않으므로 항원의 직접 측정도 용이하지 않다. 최근 바이러스 DNA 혹은 RNA의 증명을 위해 중합효소연쇄반응법(PCR)을 이용한 진단법들이 개발되고 있다.

본문에서는 현재 주로 사용되고 있는 혈청학적 방법을 주로 소개하고자 한다. HIV 감염의 특성상 헌혈 혈액 등과 같이 많은 시료를 신속하게 검사하여야 하고 또한 검사결과가 개인에게 매우 중요한 의미를 지니므로 HIV에 대한 혈청학적 검사는 일차적으로 민감도가 높은 검색용 검사를 우선 시행

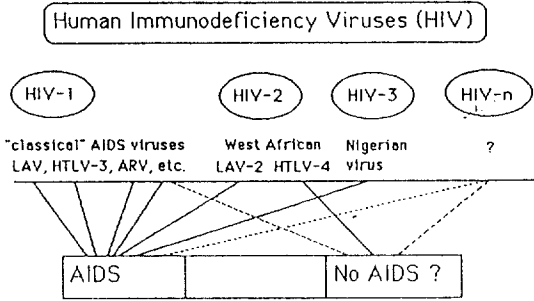


그림 1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)의 분류.

하고 이차적으로 특이도가 높은 확인용 검사를 실시하여 판정하는 것을 원칙으로 하고 있다.

III. 검색용 검사(screening test)

1) 간접효소면역법(Indirect ELISA)

현재 사용하고 있는 “제 1세대” ELISA는 기본적으로 정제된 바이러스를 분해시킨 것을 사용하고 있다. 처치된 바이러스가 구슬(bead) 혹은 96-well microtiter plate 등의 solid phase에 흡착된 상태로 있다. 이러한 방법으로 제작된 ELISA 진단제에서 유의할 사항은 여러가지 바이러스항원이 함께 존재하며, 바이러스를 정제하고 분해시키는 과정에서 여러가지 항원의 양이 상대적으로 변화될 수 있다는 점이다. 더욱이 HIV는 세포표면을 통해 방출되는 바이러스이므로 세포 성분이 바이러스 구조에 삽입될 수 있다.

검사과정을 요약하면 우선 고착된 항원과 반응시키기 위해 대부분의 시료(혈청 혹은 혈장)들은 적합한 특이성을 얻기 위해 적절하게 희석하여 반응시킨 후 세척하여 항원과 반응하지 않은 시료를 제거하고 부착된 항체는 효소가 결합된 항-인 면역글로부린 항체로 감지한다. 항-인 면역글로부린 항체는 주로 양이나 기타 동물에서 유래한 것을 사용하거나 단세포균항체가 사용되며 결합 효소는 horseradish peroxidase나 alkaline phosphatase를 사용한다. 적당한 반응 시간 후에 세척하여 반응하지 않은 효소 결합 항체를 제거하고 적합한 기질용액을 가하여 발색시키고 반응정지액을 가한 후 흡광도를 측정한다. 시료에 특이 항체가 존재하면 진한 발색

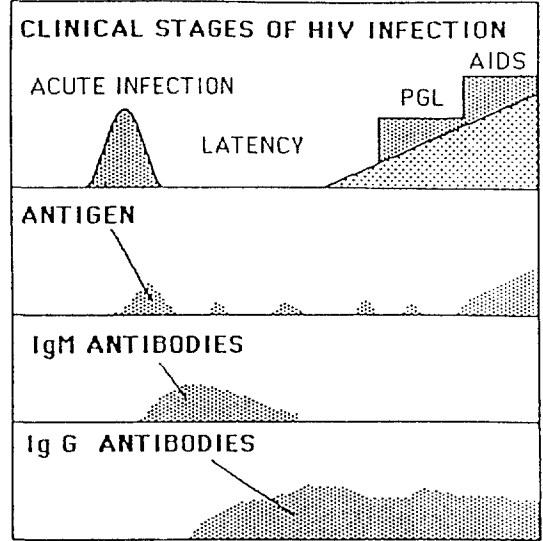


그림 2. HIV 감염과 혈청내 항체 및 항원의 생성.

반응이 나타나며, 항체가 없는 경우 약한 발색반응이 나타나거나 반응이 나타나지 않는다.

최종적으로 양성반응으로 판정할 흡광도를 결정하는 판정기준을 정하는 것이 필요한데 여러가지 방법이 있으나 기본적으로 정상집단에서의 반응 분포와 통계적으로 분리될 수 있으며 동시에 최소량의 HIV 항체를 측정할 수 있는 cutoff를 정하는데 있다. 실제적으로 cutoff를 정하는데 절대적 방법은 없다. 검사방법과 cutoff의 결정은 실험적 검사 자료에 근거해 특이성과 민감성을 최대한 증진시키는 방향으로 조절되어 진다. 각 제조회사에 따라 독특한 cutoff 산출방식들이 있다. 예를 들면 실험대조군이 없이 흡광도를 선택하여 0.1 이상인 경우 양성반응으로 판정하는 방식이 있으며, 혹은 포함된 대조시료를 이용하여 음성대조에 일정 수치를 부가하거나 혹은 양성대조의 일정비율을 취하는 방법들이 있다.

2) 저지효소면역법(competitive inhibition ELISA)

상기한 간접 ELISA 방법은 비교적 단순하며 쉽게 해석할 수 있고, 반정량적이다. 이외의 바이러스의 항체를 측정하는 변형된 ELISA 방법들이 있는데 저지효소면역법이 가장 많이 이용된다. 이 방법은 solid phase에 흡착된 바이러스 항원을 이용한다는 점에서 표준 ELISA 방법과 유사하나 HIV에 대한 항체가 있는 면역글로부린에 효소를 결합시킨 것을

검사 시료와 섞어 반응시켜 검사시료에 HIV 항체가 없으면 효소결합 항-HIV 항체와 항원이 결합하여 발색반응이 나타나고, 검사시료에 HIV 항체가 있으면 효소결합 항체와 항원의 반응이 경쟁적 저지되는 것을 관찰할 수 있다. 그러므로 검사 단계가 적어지며 표준 ELISA 방법에 보완적 의미가 있다.

3) 입자응집법(particle agglutination test)

이 방법은 분리정제된 항원을 적혈구와 유사한 입자(particle)에 흡착시켜 항체에 의한 응집반응 유무로 결과를 판정하는 것으로 검사방법이 비교적 간단하고 ELISA와 같이 흡광도를 측정할 장비가 필요없는 장점이 있으나 주관적 판정의 우려가 있다.

IV. 검색용 검사의 성능 검사(performance characteristics)

검색(screen)을 위한 검사는 엄밀한 의미에서 정량적 검사는 아니다. 그러므로 검색용 검사(screening tests)의 성능(performance)을 결정하기 위해 민감도(sensitivity), 특이도(specificity) 그리고 예측도(predictive value) 등을 측정하여야 한다. 이를 통하여 각 검사법들의 특성을 상호 비교할 수 있고 또한 일정한 성능을 유지할 수 있다.

1) 민감도(sensitivity)

검색용 검사의 민감도는 공식적으로 진양성을 양성으로 판정하는 비율로 정의하고 있다. 또한 민감도는 예상되는 위음성의 빈도(1-민감도)를 나타내기도 한다. HIV 항체검사의 경우 민감도는 AIDS로 진단된 환자를 양성으로 판정하는 비율로 정의한다. 이러한 방식은 HIV 항체의 진양성을 절대적이고 독립적으로 정의할 수 없기 때문으로 잠정적으로 취해진 것이다. 대부분의 ELISA법에 의한 HIV 항체검사의 임상적 적용결과는 98.3%에서 100%의 민감도를 보였다. 이러한 결과들은 서로 분리되고 독립적으로 시행된 것이므로 엄격히 말해 상호 비교될 수 없다. 말기 AIDS 환자에서 항체가 측정되지 않을 수도 있으며, AIDS의 진단 기준도 각각 다를 수 있으므로 동일한 시료들을 이용하여 상호 비교함으로써 상대 민감도를 측정할 수 있을 것으로 생각된다.

민감도는 또한 검사를 통해 감지할 수 있는 분석할 물질의 최소량으로 정의되기도 하므로 검색용

검사의 민감도와 혼돈이 되기도 한다. 이런 경우 민감도는 시료를 연속적으로 희석하여 검사함으로써 결정되는데 현재 허가된 ELISA 검사들이 각각 정해진 희석배수에서 양성을 판정할 수 있으므로 이러한 정량적 의미의 민감도는 더 이상 거론될 의미가 없는 사항이다.

2) 특이도(specificity)

검색용 검사의 특이도는 진음성을 음성으로 판정하는 비율로 정의된다. 그러므로 위양성의 빈도(1-특이도)도 알 수 있다. 임상적 적용시 일반 건강 혈액 제공자들이 음성이라는 개념하에 자료들이 분석되므로 특이도에 대한 자료는 많은 인구를 대상으로 이루어져야 한다.

특이도는 또한 임상 검색에 사용시 반복적인 반응 결과를 나타낼 수 있는 지표로 사용될 수 있다. 실제로 ELISA가 사소한 검사상의 변화에 의해 비정상적이며, 반복성이 없는 결과를 나타낼 수 있기 때문에 반복적인 반응 결과를 얻는 것이 매우 중요하다. 단 한번의 양성 결과로 HIV 항체 양성으로 간주하는 것은 부적합하므로 ELISA에서 양성으로 판정하기 이전에 반드시 반복 검사를 시행하여야 한다. 허가된 제품들이 반복적인 검사 결과에 근거하여 특이도가 99.2%에서 99.8%인 것으로 보고되어 있다. 반복적인 양성반응을 HIV 항체 양성으로 판정하는 것이 합리적이지만, 검사의 특이도가 완전하지 않기 때문에 확인 검사 등을 통해 신중을 가해야 한다.

HIV 항체검사용 ELISA는 solid phase에 부착한 인면역글로부린을 측정하도록 되어 있으므로 인면역글로부린 비특이적으로 부착되는 여러가지 요인에 의해 양성 혹은 반복양성반응을 나타낼 수 있다. 대표적인 예로 분리 정제된 바이러스가 배양된 세포성분을 포함하고 있으며 또한 바이러스의 구성성분과 유사한 구조를 가진 물질이 사람에게도 존재한다는 것이 밝혀져 있으므로 이러한 세포성분에 대한 항체는 위양성을 초래할 수 있다(표 1). HIV를 배양하는데 사용되는 H-9세포는 HLA Class II(DR4)를 함유하므로 DR4에 대한 항체가 위양성을 초래한다는 것이 증명되었다. 위양성을 구분하기 위해 진양성을 판정할 다른 방법이 필요하나 진양성을 판정할 절대적 기준이 없으므로 웨스턴 브롯이 가장 적합한 방법으로 추천된다. 연구목적으로 바이러스

표 1. HIV의 구성 단백질과 유사한 구조를 가진 인체내 단백질.

HIV protein	Body protein	Area of interference
gp120	MHC-II	Antigen recognition by T4-cells
	Neuroleukin	B-cell activation, neurological functions
	IgG _{1,2,4}	Immune complex formation, rheumatoid factors
	IgA ₂	Immune complex formation, rheumatoid factors
		immune tolerance to receptor-binding epitope of gp120
gp41	IL-2	Lymphocyte activation
	MHC-II	Antigen recognition by T4-cells
p17	Thymosin-alpha ₁	T-cell activation

를 분리하고 있지만 항체양성자의 일부에서만 분리되고 있는 실정이다.

3) 예측도(predictive value)

양성검사결과의 예측도는 양성(혹은 반복양성) 검사결과 중에서 진양성의 비율을 정의하는 지표이다. 높은 특이도를 지닌 검사라 하여도 많은 인구를 대상으로 검색(screen)을 하거나 특히 유병률이 낮을 때에는 낮은 예측도를 보이게 된다. 그러므로 시판되는 검사들은 0.1%의 유병율을 가정하여 예측도를 산정하고 있다. 실제 미국에서 처음에 1백만명을 검색시 1%의 양성반응을 보였으나 반복검사에서 0.17%의 양성반응을 보였으며 웨스턴브롯에서도 양성반응을 보인 것은 0.038%이었다. 그러므로 실제 양성 예측도는 22% 정도인 것으로 나타났다. 한국과 같이 아직 유병률이 낮은 경우에는 이보다 낮은 예측도를 보이게 되므로 일차 검색용 검사를 진양성으로 판정하는 데는 더욱 신중하여야 한다. 현재 시판되고 있는 ELISA 검사들은 적어도 웨스턴브롯 양성 시료들을 모두 양성으로 감지하고 있는 것으로 나타나 모두 유사한 민감도를 가지고 있어 검색용에는 적합하나 특이도에서 각 제품의 차이가 나타나고 있다.

V. 확인검사(confirm test)

미국 적십자에서 6백만명을 대상으로 HIV 항체 검사를 한 첫해에 약 1600건이 검출되었다. 검색결과는 일단 성공적으로 평가할 수 있으며, 한편 혈청학적으로 음성인면서 감염성이 있는 경우는 알 수 없지만 매우 적을 것으로 생각된다. ELISA로 반복 검사에 양성으로 나오는 경우도 많은 부분이 위양

성이므로 확인검사를 반드시 하여 진단적 신뢰성을 높여야 한다. ELISA로 위양성을 나타낼 수 있는 여러가지 원인을 가정할 수 있으나 solid phase에 면역글로부린의 비특이적 흡착과 제조된 항원에 포함된 세포성분에 대한 항체가 존재할 경우가 대부분이다. 확인 검사는 바이러스 유전자 산물에만 반응하는 항체의 존재유무를 명백히 구분할 수 있어야 하므로 웨스턴브롯(Western blot)과 비특이적반응을 배제하는 실험(exclusionary approach)의 2가지 방법으로 확인을 시도하고 있다. 일반적으로 확인 검사에서도 양성인 시료는 ELISA 검사시 흡광도가 비교적 높은 경우가 많다. 그러나 약한 흡광도를 나타내는 시료가 웨스턴브롯에서 양성으로 나타나며, 높은 흡광도를 나타내는 시료가 웨스턴브롯에서 확인되지 않는 경우가 있으므로 이러한 비례관계가 절대적인 것이 되지 못한다.

1) 웨스턴브롯(Western Blot)

일반적으로 바이러스는 각기 다른 유전에 의해 생성되는 일련의 구조 단백질로 이루어져 있다. 바이러스감염에 대한 면역반응은 복합적으로 일어나 여러가지 바이러스 항원들에 대한 항체가 생성된다. 웨스턴브롯은 전기영동상으로 분획되는 각 바이러스 성분들에 대한 항체를 측정할 수 있다. 정제된 바이러스를 SDS(sodium dodecyl sulfate)로 분해하여 전기영동하면 분자량에 따라 분획이 생기는데 이것을 nitrocellulose paper로 전사(blotted)시킨다. 전사된 nitrocellulose paper를 세척하고 절단하여 실제 검사에 사용한다. 검사시료를 희석하여 반응시키면 항체가 존재할 경우 특정한 부위들에 항체가 결합하게 된다. 세척 후 흡착된 항체는 방사능(Iodine-125) 혹은 효소(peroxidase)가 결합된 항-면역글

표 2. 웨스턴 브롯에 나타나는 HIV의 구성 단백질

Gene Product	Description
gp160	Precursor of envelope glycoproteins
gp120	Outer envelope glycoprotein of virion
p66	Reverse transcriptase in polymerase gene product
p55	Precursor of core proteins
p53	Reverse transcriptase in polymerase gene product
gp41	Trans-membrane envelope glycoprotein
p31	Endonuclease component of polymerase gene product
p24	Nucleocapsid core protein of virion
p17	Matrix core protein of virion

로부터 항체, 혹은 바이오틴-아비딘-효소를 이용하여 감지될 수 있다. 최종적으로 X-ray 필름에 현상하거나 적당한 발색제와 기질을 사용하여 발색시킬 수 있다.

웨스턴브롯의 반응결과는 바이러스의 단백질 구조에 대한 지식을 근거로 하여 해석된다. HIV는 3가지 주요 구조 유전자 : gag(core protein) : pol(reverse transcriptase) : env(envelope glycoproteins)를 가지고 있다(표 2). 이들 유전자의 일차산물은 각각 55, 64 및 160 KD의 분자량을 가지고 있다. 이들은 세포내에서 각각 낮은 분자량을 가진 단백질(이차산물)로 변환된다. 그러므로 웨스턴브롯에는 이들 일차산물과 이차산물이 모두 나타난다. gag 유전자 산물은 일차산물인 p55와 이차산물인 p24, p15, p9, p7 등이 있다. pol 유전자산물은 일차산물인 p64와 이차산물인 p53이 있다. env 유전자산물은 일차산물인 gp160과 이차산물인 gp120과 gp41이 있다. 분자량이 큰 일차산물에서 적은 이차산물이 나오므로 이차산물에 반응하는 항체는 일차산물에도 반응하게 된다. 예를 들면 p24에 반응하는 항체는 p55에도 반응할 수 있다. 웨스턴브롯의 해석은 예상보다 단순하지 않다. 많은 시료들에서 비특이적인 반응이 p55와 p32 주위에서 일어날 수 있고, 또한 바이러스 특이반응주위와 비특이반응부위가 매우 근접해 나타난다. 양성반응간에도 반응양상이 다양하게 나타나며 동일한 사람의 연속적인 시료에서도

다른 양상을 보이기도 한다. 그러므로 특정한 바이러스 부위가 웨스턴브롯해석에 특히 중요하다. 일반적으로 p24 gag 단백질이나 gp41 env 당단백질과 반응하면 HIV 항체양성으로 간주되나 경험적으로 모든 양상을 종합하여 판단하여야 한다. 예를 들면 다른 부위에 반응하지 않고 p24 부위만 반응하는 경우가 가끔 있는데 이런 경우 감염의 초기단계이나 항체가 아주 낮기 때문인 것으로 생각되나 한편으로는 건강하고, 감염위험성이 없는 사람들에게도 이러한 경우가 나타난다. 그러므로 더욱 많은 경험과 지식이 축적될 때까지 이러한 양상을 “미정(indeterminate)”로 간주하여 일정기간 후에 반복 검사하거나 다른 확인 검사 결과 및 역학적 조사 등을 종합하여 전문가에 의해 최종적으로 판정되어야 한다.

2) 방사면역침강법(Radioimmunoprecipitation)

방사면역침강법은 각 바이러스성분에 대한 특이 항체를 동정한다는 점에서 유사하다. 바이러스를 35-S-methionine과 같은 방사표지 아미노산을 넣은 상태에서 증식, 방사능을 표지시키고 분리정제하고 분해시킨다. 여기에 시료(항체)와 반응시키면 바이러스항원과 항체가 결합하여 항원-항체복합체를 이루게 되고 이것을 항-면역글로부린이나 protein-A 함유 포도상구균으로 침강시킨다. 침강물질을 세척하고 환원시켜 전기영동하면 항체와 반응한 바이러스 단백질들이 분자량에 따라 전개되므로 X-ray 필름상에 반응양상이 나타나게 된다. 장점은 웨스턴브롯에서는 환원되고 SDS에 처리된 항원에 항체가 반응하는데 비해 온전한 바이러스 항원과 항체가 반응하는 것이 장점이다. 또한 웨스턴브롯에서는 분자량이 큰 당단백질이 잘 나타나지 않으나 방사면역침강법에서는 쉽게 측정될 수 있다. 그러나 방사면역침강법은 친화성이 약한 항체의 경우 세척과정에서 항원에 결합된 항체가 유리될 수 있기 때문에 민감하지 않으며 바이러스를 배양하고 방사능물질을 다루어야 하는 단점이 있다. 방사면역침강법의 해석은 웨스턴브롯과 동일하다.

3) 면역형광항체법(Immunofluorescence)

HIV로 감염된 세포는 바이러스 항원을 포함하고 있으므로 바이러스 항체를 측정하기 위한 재료로 사용된다. 감염된 세포와 감염되지 않은 세포를 적당한 비율로 섞어 고정시킨 다음 항체와 반응시키고 세척한 후에 형광물질이 결합된 항-인 면역글로부

린으로 반응한 항체를 형광현미경으로 관찰할 수 있다. 감염되지 않은 세포를 음성대조로 사용하여 세포성분과 비특이적으로 반응하는 항체와 바이러스 특이항체를 구분할 수 있으며 감염세포에는 형광염색형태가 특징적으로 나타난다. ELISA에서 위양성의 주요원인이 바이러스에 감염된 세포의 세포성분에 대한 항체반응이므로 경험과 판별능력이 있는 경우 이러한 간접형광항체법은 매우 효과적인 확인 검사이다. 그러나 형광현미경은 해석이 주관적이며 형광현미경과 같은 기구가 필요한 단점이 있다.

4) 비특이반응 배제시험(exclusionary assay)

HIV 항체에 비특이적반응을 배제하는 검사를 하여 확인할 수 있다. H-9 세포는 HIV에 감염되는 임파구유래 백혈병세포인데 HIV 항원의 생산에 주로 사용된다. HIV는 성숙하고 방출되는 과정에서 세포성분을 포함하게 되는데 그러한 세포성분에 대한 항체가 ELISA 검사 위양성의 주요 원인이 된다. 그러므로 비감염세포를 항원으로 처리하여 제작한 ELISA 검사에서도 양성반응이 나타나면 세포성분에 대한 항체반응임을 알 수 있다. 실제로 검색용 ELISA 검사에서 양성 반응이며, 웨스턴브롯에서 음성반응을 보인 대부분의 시료들이 H-9 배제시험에 의해 비특이적인 항체반응임이 판명되었다. 한편 HIV의 감염에 의해 H-9 세포의 항원이 변질되어 표현될 수도 있으며, 또한 세포성분에 대한 항체가 있다고 해서 바이러스에 대한 항체를 배제할 수는 없다는 것을 유의해야 한다.

5) 이차 ELISA 검사(Second ELISA Test)

HIV 항원이나 배양세포가 서로 다른 ELISA를 이용하여 비특이적인 반응을 구분할 수도 있다. 예를 들면 대부분의 ELISA 검사는 H-9 세포에 HTLV-III를 배양하여 항원으로 사용한 것인데 CEM 세포에 LAV를 배양하여 항원으로 사용한 ELISA를 사용시 비특이적인 반응을 배제할 수 있다. CEM 세포는 H-9와 달리 HLA Class II 항원을 나타내지 않으므로 위양성을 주로 나타내는 세포항원이 없다. 그러므로 동일한 바이러스와 세포를 사용한 ELISA 검사를 반복하는 것보다 다른 바이러스와 세포를 사용한 ELISA를 사용하므로써 HIV 항체의 특이성을 확인할 수도 있다.

6) 저지시험(Inhibition)

경쟁적 저지반응은 일반적으로 ELISA 방법보다

기본적으로 더욱 특이성이 높다. 특히 유전공학적으로 제조된 바이러스항원과 단세포균항체를 사용시 특이성 더욱 증가시킬 수 있다. 그러나 선택된 항원이 바이러스의 모든 구조를 나타내지 못하므로 일부 항체를 감지하지 못할 수도 있다.

VI. 제 2세대 검사(2nd generation test)

HIV 항체 검사는 짧은 시간내에 매우 효과적으로 발달하여 우수한 진단 상품들이 개발되었다. 그럼에도 불구하고 “제 2세대” 즉 더욱 개선된 검사법들이 개발되고 있다. 이러한 검사들은 민감도와 특이도가 더욱 높으며 기술적으로나 조작면에서 개선될 전망이다. 그러나 HIV 항체가 측정되지 않은 사람에서도 HIV를 분리하였다는 보고들이 있으며, 그러한 경우가 어느 정도인지 파악되지 못하고 있는 실정이므로 민감도를 더욱 증가시키는 방향으로 진단방법이 개발되어야 할 것으로 생각된다. 앞으로 항체검사와 함께 바이러스 항원 혹은 유전자의 직접 검사법이 개발되어야 할 것으로 사료된다.

1) 항체검사

“제 2세대” 항체검사란 항원제조 방법을 달리하는 것으로 HIV 유전자의 생명공학적 산물이다. 그러나 유전공학적인 단백질 또한 문제점을 포함하고 있다. 우선 가장 적당한 항원 단백질을 선택하는 것부터 시작하여, 진핵세포에서 생성되지 않는 경우 당질화가 되지 않으며, 다른 단백질과 비특이적인 결합을 할 우려도 있다. 또한 이러한 산물 역시 순수분리하여야 하는데 세균 혹은 세포 성분이 오염되어 있을 수 있다. 최근 HIV의 구성 단백질 중 특이성과 항원성이 높은 아미노산 부위에 해당하는 펩타이드를 합성하여 ELISA 검사법을 개발하고 있다.

2) 직접항원검사

감염의 증거로서 감염의 초기와 항체가 나타나기 전에 혈액내 HIV 항원을 측정하는 것은 의의가 있다. 그러나 항원은 항체가 생성되면 면역복합체가 되거나 사라지게 되므로 항원검사가 HIV 항체검사를 대신할 수는 없으며 오히려 보조적인 검사로 사용되어야 한다. 분자생물학의 발달로 바이러스 유전자를 직접 측정하는 것이 가능해졌다. 초기에는 방사능표지핵산으로 hybridization하여 동정하는 방법을 시도하였으나 소수의 세포에만 HIV가 존재하

며, 과정이 복잡한 단점이 있다. 최근 PCR(polymerase chain reaction)이 개발되어 HIV 진단에 응용되고 있으며 좋은 결과가 기대되고 있다.

VII. 결 론

HIV 항체검사법의 발달은 의학사상 가장 급속하고 효과적인 발전의 하나이다. 무서운 새로운 질병의 보고가 있는지 불과 2-3년만에 원인체가 분리되고, 이후 1년 이내에 우수한 검사법들이 개발되어 질병의 전파를 예방할 수 있게 되었다. 그러나 이제는 진단의 특이성에 주의를 기울여야 할 때가 되었다. 위양성결과는 도덕적인 문제를 야기할 수 있기 때문에 검색용검사의 특이성이 개선된다 하여도 더욱 완벽한 확인검사법들이 요구된다. 국내에서도 각 검사실에서는 검색을 합리화하고 더욱 민감한 검사법을 개발하기 위해 HIV 항체검사의 정도관리에 주의를 기울여야 하겠다. 국내에서 개발되거나 혹은 외국에서 수입한 검색용 검사들을 사용 결과 많은 위양성이 나타나고 있으나 아직 국내에서 이에 대한 체계적인 규명이 미흡한 실정이다. 각 민족의 유전적 차이에 의한 비특이 반응 유발 인자도 부분적으로 차이가 날 것으로 생각된다. 또한 HIV가 상당한 유전적 변이를 보이기 때문에 바이러스 자체의 성상을 연구하는 것이 중요하다. 최근의 검사법들이 잘 보존된 유전자 산물에 대한 항체검사이지만 항

원의 변이가 검색검사에 영향을 줄 가능성이 있기 때문이다. HIV-1과 HIV-2를 구분하는 검사법들이 개발되어 있으나 아직 국내에서 HIV-2에 대한 자료가 부족하므로 이에 대한 연구도 이루어져야 하겠다. 앞으로 항체의 완벽한 검색과 진단이 가능하여지면 다음 단계로 HIV에 감염되어 있으나 항체가 감지되지 않은 소수의 감염자도 진단할 수 있게 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 김태규(1990) Human Immunodeficiency Virus (HIV)의 항체 시험 ; AIDS/HIV 실험실 진단에 관한 Workshop. 국립보건원, 세계보건기구.
2. Bernard N. Fields and David M. Knipe (1990) Fields Virology. Raven Press.
3. Jorg Schupbach (1989) Human retrovirology; facts and concepts. In: Current topics in microbiology and immunology 142. Splinger-Verlag.
4. Samuel Broder (1987) AIDS; modern concepts and therapeutic challenges. Marcel Dekker, Inc.
5. Jay E. Menitove and Jerry Kolins (1986) AIDS. American Association of Blood Banks.
6. Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellman and Steven A. Rosenberg (1985) AIDS; etiology, diagnosis, treatment and prevention. J. B. Lipinott Co.