

계절 인플루엔자 진단에서 신속항원검사의 유용성

이준열¹ · 이솔¹ · 김한성² · 김광남¹한림대학교 의과대학 한림대학교 성심병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

The Efficacy of Rapid Antigen Tests for Detection of Seasonal Influenza Virus

Jun Yeol Lee¹, Sol Lee¹, Han Sung Kim², Kwang Nam Kim¹Departments of ¹Pediatrics and ²Laboratory Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, the Republic of Korea

Purpose: This study aimed to examine the accuracy of rapid influenza diagnostic tests (RIDT) in children with an influenza-like illness and to evaluate factors associated with greater accuracy.

Methods: Pediatric patients, who visited Hallym University Sacred Heart Hospital with an influenza-like illness between June 2011 and May 2016, were enrolled in this study. We tested 798 samples using a real-time polymerase chain reaction (PCR) for respiratory viruses and compared the results with rapid influenza tests.

Results: In comparison with the results of the multiplex PCR, the positive agreement rates of RIDT for influenza A and B virus were 75.7% and 60.0%, respectively. The performance of RIDT varied according to days after fever onset. The positive agreement rates of RIDT for influenza A and B tests, performed within 4 days of fever onset, were 77.6% and 73.2%, but the rates for tests performed more than 5 days after fever onset were 66.7% and 21.4%, respectively.

Conclusions: The RIDT is a quick and simple aid to diagnosis, but is less sensitive than the labeled sensitivity. Moreover, test performance varied according to days after fever onset. Test specimens for RIDT should be collected as soon as possible after the onset of symptoms (less than 4 days).

Key Words: Influenza, human; Immunochromatography; Polymerase chain reaction

서론

인플루엔자 바이러스 감염은 잠복기가 짧아서 12-72 시간이며, 감염 후 임상 양상은 경증부터 중증까지 다양하게 나타나게 된다¹⁾. 인플루엔자 유행기에는 어린 소아에

서 국소 증상 없는 발열, 호흡기 증상 등이 있으면 임상적으로 어느 정도 진단할 수 있으나, 오로지 임상 증상만으로 다른 호흡기 감염 질환과 인플루엔자 감염을 구별하는 것은 어려움이 있다²⁾. 그러므로 검사실 진단 방법을 통해 도움을 받게 되는데, 검사실에서 시행하는 진단 방법은 크게 세 가지로 분류된다. 발병 초기에 채취한 코 분비물에서 부화란이나 세포 배양을 통해 바이러스를 2-6일 이내에 분리할 수 있으며, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction [PCR])으로 바이러스 유전자를 검출하는 방법이 있고, 면역 형광법, 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay), 면역크로마토그래피법 등을 이용하는 신속항원검사 방법이 있다. 신속항원검사법은 검사 방법이 간단하고 결과를 바로 알 수 있는 장점이 있지

접수: 2016년 8월 22일

수정: 2016년 9월 29일

승인: 2016년 10월 25일

책임저자: 김광남

한림대학교 성심병원 소아청소년과

Tel: 031)380-3730, Fax: 031)380-1900

E-mail: kwangkim@hallym.or.kr

만, 전반적인 민감도가 다소 낮은 것으로 알려져, 검사 유용성에 있어 지속적인 의문점이 남아 있다. 임상 증상 발생 후 48시간 이내에 neuraminidase 억제제(oseltamivir)와 같은 항바이러스제를 투약함으로써 증상 호전과 치명적인 합병증을 예방할 수 있으므로 신속진단검사를 통한 진단은 질병 경과에 있어 중요하다³⁻⁵⁾.

현재 상업적으로 유용한 신속항원검사들은 지역마다 또는 계절마다 민감도가 달라지고, 대유행 발생 때나 특정 형태 바이러스 유행시기에 민감도의 범위가 다양하게 나타나고 있다^{6,7)}. 반면에 PCR검사를 통한 인플루엔자 바이러스 검출은 더 높은 민감도를 보이는 것이 이미 증명되었다^{8,9)}.

본 연구에서는 이미 알려진 신속항원검사의 민감도와 비교하여 실제 임상에서 외래 또는 응급실에서 시행한 신속항원검사의 유용성을 분석하고 결과에 영향을 준 요인을 고찰해 보았다.

방법

1. 연구 대상 및 방법

본 연구는 질병관리본부에서 발표하는 인플루엔자 유행주의보 해제를 참고하여 해당 절기의 종료를 월말인 5월 31일로 하였고, 다음 절기 시작을 6월 1일로 기준으로 했다. 2011년 6월 1일부터 2016년 5월 31일까지 5년간 한림대학교 성심병원의 소아청소년과 외래와 응급실을 통해 내원하여 인플루엔자 의사환자로 신속항원검사를 한 환자들과 이 환자 중 입원하여 PCR검사를 통해 인플루엔자 감염을 진단받은 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

인플루엔자 유행시기에 외래와 응급실을 내원한 환자 중 38℃ 이상의 발열과 함께 기침 또는 인후통 증상을 보인 경우 인플루엔자 의사환자로 정의하여, 그 환자들을 대상으로 신속항원검사를 실시하였다. 또한, 입원하여 38℃ 이상 발열과 함께 기침, 가래, 콧물, 호흡곤란 등 호흡기 증상이 동반된 경우와 열이 없으나 신체검진상 비정상 호흡음이 청진된 경우 인플루엔자를 포함한 호흡기 바이러스 PCR검사를 시행하여 결과를 비교하였다.

입원 48시간 이후 상기 증상이 새롭게 발생하여 인플루엔자 감염이 진단된 경우는 병원 내 감염으로 판단하여 연구에서 제외하였다.

2. 검체 채취 및 바이러스검사 시행

신속항원검사와 PCR검사 모두 검체를 비인두에서 면봉

채취 후 배지에 담아 즉시 진단검사의학과에 검사를 의뢰하였다. 신속항원검사는 모두 검체 채취 후 당일 곧바로 검사 진행하였으며, PCR검사는 검체 채취 후 최대 48시간 이내에 검사 시행하였다. 모든 검사결과는 검체 채취일을 기준으로 분석하였다.

본원 진단검사의학과에서 시행한 신속항원검사는 2015년 1월 1일까지는 Directigen EZ flu A+B (BD Veritor, BD, Franklin Lakes, NJ, USA)를 통하여 검사 진행하였고, 2015년 1월 2일부터 2016년 5월 31일까지 Sofia influenza A+B FIA (Quidel, San Diego, CA, USA)를 통하여 검사 시행하였다. 두 검사 모두 면역크로마토그래피 방법을 이용한 검사이다. Multiplex PCR은 One-step RV real-time PCR (Biosewoom, Seoul, Korea)을 LightCycler 480 (Roche Molecular Systems, Basel, Switzerland) 검사 장비를 이용하여 인플루엔자 A와 B 바이러스를 포함한 13종의 바이러스를 검사하였다.

3. 인플루엔자 유행시기 구분

질병관리본부에서 과거 3년간 환자 수를 평가하여 인플루엔자 유행 기준(과거 3년 동안 비유행기간 평균+2×표준편차)을 평가하여 표본감시 결과 유행 기준 이상의 환자 수로 증가할 경우 인플루엔자 유행주의보를 발령하고, 숫자가 점차 감소하여 유행 기준 이하 환자 수가 3주 이상 지속할 경우 인플루엔자 유행주의보 해제를 발표한다.

위 유행주의보 발표에 따라 본 연구에서 사용한 유행시기는 2011-2012절기에 2011년 12월 25일부터 2012년 5월 5일까지, 2012-2013절기에는 2012년 1월 6일부터 2013년 5월 11일까지, 2013-2014절기에는 2014년 1월 2일부터 2014년 5월 3일까지, 2014-2015절기에는 2015년 1월 22일부터 2015년 5월 16일까지, 2015-2016절기에는 2016년 1월 14일부터 2016년 5월 27일까지였다¹⁰⁻¹²⁾.

4. 자료분석

통계분석은 SPSS version 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 평균 비교를 위해 독립표본 t-검정을 시행하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 하였다.

결과

1. 인플루엔자 신속항원검사 검출 결과

5년간 소아청소년과 외래와 응급실을 통해 내원하여 인

플루엔자 유사 증상을 보인 환자 4,435명을 대상으로 검사를 시행하였고, 이 중 1,774개 검체에서 양성이었다. A형 인플루엔자 양성은 962개(54.2%), B형 인플루엔자 양성은 818개(46.1%) 검체였다. 양성인 환자 중 6명(0.3%)에서 검사상 A형, B형 인플루엔자 모두 양성이었다.

평균 나이는 A형 인플루엔자가 5.1세, B형 인플루엔자가 5.3세이지만 두 군 차이는 통계적으로 의미 없었다($P=0.384$).

월별 분포로 보면 신속항원검사에서 5년 동안 A형 인플루엔자는 1월 231명, 2월 589명으로 최고이다가, 3월 108명 검출되었고, B형 인플루엔자는 1월 55명, 2월 226명, 3월 355명으로 계속 증가하다가, 4월 180명, 5월 1명으로 감소하였다(Fig. 1).

2. 신속항원검사 유용성 분석

조사 기간 신속항원검사와 PCR검사를 동시에 시행한 경우는 798건이었고, 이 중 295건에서 A형 또는 B형 인플루엔자 양성이었다.

이러한 PCR검사를 표준으로 한 인플루엔자 신속항원검

사의 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 75.7%, 음성 일치율은 98.4%, 양성 및 음성 예측도는 각각 81.5%와 97.6%였고, B형 인플루엔자의 양성 일치율은 60.0%, 음성 일치율 99.5%, 양성 및 음성 예측도는 각각 89.2%와 97.1%였다. 신속항원검사의 장비에 따라 구별하면 Veritor 장비의 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 76.5%, 음성 일치율은 96.1%, 양성 및 음성 예측도는 각각 81.3%와 97.3%였고, B형 인플루엔자의 양성 일치율은 36.4%, 음성 일치율은 99.5%, 양성 및 음성 예측도는 각각 80.0%와 96.7%였다. Sofia 장비의 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 75.0%, 음성 일치율은 98.2%, 양성 및 음성 예측도는 각각 81.8%와 97.3%였고, B형 인플루엔자의 양성 일치율은 75.8%, 음성 일치율은 99.4%, 양성 및 음성 예측도는 각각 92.6%와 97.6%였다(Table 1).

3. 발열 기간에 따른 신속항원검사 유용성 분석

인플루엔자 신속항원검사의 유용성에 영향을 주는 요소를 분석하기 위하여, 증상 발현일을 기준으로 검체 채취 일까지 기간에 따라 구분해보았다. 발열 증상 시작 후 4일

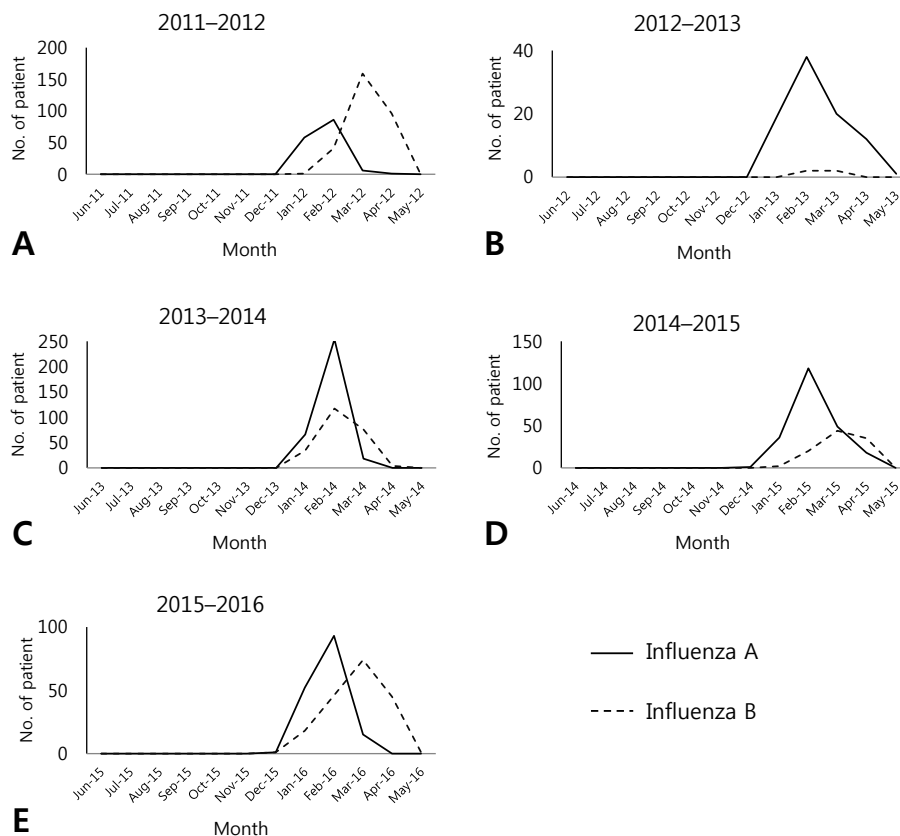


Fig. 1. (A-E) Monthly distribution of children with influenza A & B infection detected by rapid influenza detection tests from June 2011 to May 2016 (sample total=1,774).

이내 검사 시행한 경우 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 77.6%, 음성 일치율은 98.8%, 양성 예측도 86.5%, 음성 예측도 97.7%였고, B형 인플루엔자의 양성 일치율은 73.2%, 음성 일치율은 99.5%, 양성 예측도 90.9%, 음성 예측도 98.1%였다. 하지만 발열 증상 시작 후 5일 이후 검사 시행한 경우 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 66.7%로 감소되었고, 음성 일치율 97.0%, 양성 예측도 61.5%, 음성 예측도 97.6%였다. B형 인플루엔자의 양성 일치율은 21.4%로 감소하였고, 음성 일치율 99.4%, 양성 예측도 75.0%, 음성 예측도 93.6%였다(Table 2).

고찰

인플루엔자 신속항원검사의 낮은 민감도는 이미 여러 연구에서 단점으로 지적되었고, 26개의 신속항원검사법에 대한 159편의 연구를 메타 분석한 결과에서도 통합민감도가 62.3% (95% confidence interval, 57.9% to 66%)였다⁷⁾. 본 연구에서도 PCR검사를 기준으로 한 신속항원검사의 전반적 양성 일치율은 인플루엔자 A형 75.7%, B형 60.0%로 제조사에서 고지한 양성 일치율보다 낮았다.

Veritor 장비 제조회사에서 제시한 PCR검사를 기준으로 한 코인두 도말 방법의 신속항원검사의 양성 일치율은 A형 74.6%, B형 73.3%였고, Sofia 장비 제조회사에서 제시

한 결과는 인플루엔자 A형 97%, B형 90%였다. 하지만 본원에서 시행한 검사 결과를 보면, Veritor 장비를 통하여 A형 인플루엔자 78.1%, B형 인플루엔자 38.4%였고 Sofia 장비를 통하여 A형 인플루엔자 71.9%, B형 인플루엔자 75.0%였다.

민감도에 영향을 줄 수 있는 요인에 대해서 여러 문헌을 고찰한 결과 검사 연도, 유행시기와 비유행시기 차이, 채취된 검체의 바이러스 양 등이 영향을 주는 요소로 언급되었다. 2009-2010절기 신종 인플루엔자 세계적 대유행 시 신속항원검사법의 민감도가 상당히 낮아(48.0%) 확인된 신종인플루엔자 A (H1N1)의 검출에 유용하지 않았다는 보고가 있었고¹³⁾, 인플루엔자 비유행시기에는 위음성률이 현저히 높아 음성 예측도가 낮고¹⁴⁾, 반대로 인플루엔자 유행시기에는 갑작스런 열과 채취기를 통한 임상적 진단에 대한 양성 예측도가 79%에 달한다는 보고도 있었다¹⁵⁾. 바이러스 양은 검체 채취자의 숙련된 정도가 달라 같은 부위에서 채취된 검체라도 검체 내에 바이러스의 포함 정도가 다를 수 있으며, 환자에서 검체를 채취한 시기가 인플루엔자 감염 증상이 발생한 이후 각기 다른 시기에 채취되어 검체에 채취된 인플루엔자 바이러스 양의 차이가 발생할 수 있다고 보고되었다¹⁶⁾. 임상 증상 기간이 검사 양성률에 영향을 주고¹⁷⁾, 바이러스 배출 시기가 증상 발현 1일 전부터 증상 발현 후 4.8일간 지속함이 보고되었다¹⁸⁾.

본 연구에서 해당하는 요인으로 연도는 질병관리본부

Table 1. Performance Characteristics of the Veritor and Sofia Methods Compared to the Polymerase Chain Reaction Method

Influenza type	RIDT	Positive agreement (%)	Negative agreement (%)	PPV (%)	NPV (%)
A	Veritor*	76.5 (59.8-91.2)	96.1 (96.0-99.2)	81.3 (59.8-91.2)	98.0 (96.3-99.2)
	Sofia [†]	75.0 (53.5-87.3)	98.2 (96.0-99.4)	81.8 (63.3-94.7)	97.3 (94.3-98.2)
B	Veritor*	36.4 (17.4-60.2)	99.5 (97.9-99.9)	80.0 (44.4-97.5)	96.7 (93.3-97.8)
	Sofia [†]	75.8 (25.5-88.5)	99.4 (97.6-99.9)	92.6 (74.9-99.1)	97.6 (94.9-98.9)

Values are presented as mean (95% confidence interval).

*Period of Veritor System (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) use: June 1, 2011 to December 31, 2014.

[†]Period of Sofia System (Quidel, San Diego, CA, USA) use: January 2, 2015 to May 31, 2016.

Abbreviations: RIDT, rapid influenza diagnostic test; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Table 2. Performance Characteristics of Rapid Influenza Detection Tests Compared to the Polymerase Chain Reaction Method according to Time of Fever Onset

Influenza type	Fever onset	Positive agreement (%)	Negative agreement (%)	PPV (%)	NPV (%)
A	Within 4 days	77.6 (58.8-89.3)	98.8 (96.5-99.3)	86.5 (61.1-91.0)	97.7 (95.2-99.1)
	Over 5 days	66.7 (57.8-87.9)	97.0 (96.5-99.5)	61.5 (46.2-90.7)	97.6 (94.9-98.7)
B	Within 4 days	73.2 (56.7-87.5)	99.5 (97.8-99.9)	90.9 (76.5-99.1)	98.1 (94.9-98.8)
	Over 5 days	21.4 (9.4-99.16)	99.4 (89.7-100)	75.0 (15.81-100)	93.6 (85.1-99.9)

Values are presented as mean (95% confidence interval).

Abbreviations: PPV, positive predictive value, NPV, negative predictive value.

자료를 보면 해당 연구 기간 동안 2009-2010절기 이후로 민감도 차이가 컸던 적은 없었다¹⁰⁻¹²⁾. 다른 요인으로 바이러스 양의 영향을 많이 받았을 것으로 판단하여, 발열 증상을 시작한 날로부터 검체 채취일까지 기간에 따라 분류하여, 발열 증상 시작 후 4일 이내 검사를 시행한 경우 신속항원검사의 양성 일치율은 A형 인플루엔자에서 77.6%, B형 인플루엔자 73.2%였다. 하지만 발열 증상 시작 후 5일 이상 지난 검사의 경우 A형 인플루엔자의 양성 일치율은 66.7%로 감소되었고, B형 인플루엔자의 양성 일치율은 21.4%로 감소하였다.

그러므로 신속항원검사를 인플루엔자 진단에 적용하기 위해서는, 유행시기에 내원한 인플루엔자 유사환자에게서 바이러스 배출 시기가 증상 발현 후 5일 이후 민감도 감소함을 인지하고 있어야 정확한 해석이 가능하다. 또한, 민감도가 낮으므로 신속항원검사에서 결과가 음성이라도 임상적 의심 시 더 민감한 분자유전학적 검사법 추가 검사가 필요하며, 경험적인 항바이러스제 사용을 고려해야 한다.

References

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2009:524-35.
2. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355:31-40.
3. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000;283:1016-24.
4. Seo ES, Park GH, Kim SM, Kim SW, Jung WS, Cho KS, et al. Oseltamivir efficacy, side effects, and safety in children with influenza. *Korean J Pediatr* 2010;53:56-66.
5. Youn SE, Chun JH, Lee KS, Rha YH, Choi SH. Clinical characteristics of influenza B virus in children and the efficacy of oseltamivir: data from two university hospitals. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:199-206.
6. Baas C, Barr IG, Fouchier RA, Kelso A, Hurt AC. A comparison of rapid point-of-care tests for the detection of avian influenza A(H7N9) virus, 2013. *Euro Surveill* 2013;18:20487.
7. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:500-11.
8. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol* 2006;78:1498-504.
9. Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang ML, Cent A, Corey L, et al. Comparison of real-time PCR assays with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol* 2006;44:2382-8.
10. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean influenza surveillance report, 2012-2013 [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; c2012 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0037-MNU1380&cid=21953>.
11. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean influenza surveillance report, 2013-2014 [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; c2012 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0037-MNU1380&cid=60812>.
12. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean influenza surveillance report, 2014-2015 [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; c2012 [cited 2016 Dec 28]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/CDC/info/CdcKrInfo0301.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU0037-MNU1380&cid=66230>.
13. Hwang Y, Kim K, Lee M. Evaluation of the efficacies of rapid antigen test, multiplex PCR, and real-time PCR for the detection of a novel influenza A (H1N1) virus. *Korean J Lab Med* 2010;30:147-52.
14. Gavin PJ, Thomson RB Jr. Review of rapid diagnostic tests for influenza. *Clin Appl Immunol Rev* 2003;4:151-72.
15. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7.
16. Kwon D, Shin K, Kwon M, Oh HB, Kang C, Lee JY. Development and evaluation of a rapid influenza diagnostic test for

the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. J Clin Microbiol 2011;49:437-8.

17. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep

2011;60:1-24.

18. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am J Epidemiol 2008;167:775-85.

요약

목적: 본 연구에서는 인플루엔자 신속항원검사의 유용성을 확인해보고, 결과의 정확도에 영향을 주는 인자를 알아보려고 한다.

방법: 2011년 6월 1일부터 2016년 5월 31일까지 5년간 한림대학교 성심병원의 소아청소년과 외래와 응급실을 통해 내원한 인플루엔자 의사환자를 대상으로 하였다. 이들 중 입원하여 PCR검사를 같이 진행한 798검체의 검사 결과를 비교하였다.

결과: PCR검사를 표준으로 신속항원검사의 양성 일치율은 A형 인플루엔자에서 75.7%, B형 인플루엔자에서 60.0%였다. 발열 시작일로부터 4일 이내에 내원하여 검사를 진행한 경우 양성 일치율은 A형 인플루엔자 77.6%, B형 인플루엔자 73.2%였으나, 5일 이상 경과 후 검사를 진행한 경우 양성 일치율은 A형 인플루엔자 66.7%, B형 인플루엔자 21.4%였다.

결론: 신속항원검사의 민감도는 상대적으로 낮으므로, 인플루엔자 진단에 적용하기 위해서 증상 발현 후 5일 이내 빠르게 채취한 검체에서 상대적으로 높은 민감도 해석이 가능하다.