



Interpretation of diagnostic test

사람면역결핍바이러스 감염의 진단

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 천안병원 감염내과

유시내

Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection

Shi Nae Yu

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Early diagnosis and early treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection are essential for clinical and public health benefits. Diagnostic algorithms for early diagnosis are being emphasized, and rapid tests at the point of care have been expanded to improve voluntary testing rates. Despite advances in laboratory diagnostic tests, early HIV infection can still be missed due to window periods, and it is crucial to recognize the limitations of testing methods and the potential for false negative and false positive results. (Korean J Med 2024;99:32-36)

Keywords: HIV; Diagnosis; Rapid diagnostic tests

서 론

UN 산하의 에이즈 전담기구인 The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)에 의하면 2022년 전 세계적으로 신규 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염은 130만 명에서 발생하였고, 생존 HIV 감염인은 약 3,900만 명이다. 또한 HIV 감염인 중 86%가 본인의 HIV 감염 사실을 알고 있다고 보고하였다[1]. 국내는 최근

10년간 연평균 1,000여 명의 신규 HIV 감염인이 신고되었으며, 코로나19 팬데믹 기간 동안 신고 건수가 줄었다가 2022년 1,066명으로 다시 회복하였다[2]. 이는 팬데믹 기간 보건소 등 공공 진단기관의 업무 축소로 인해 진단을 받지 못한 감염인의 비율이 늘었기 때문으로 추정된다. 국민건강보험공단 청구 데이터를 이용하여 2020년 국내 미진단 HIV 감염인의 비율은 37.5%에 이른다고 추정한 연구[3]를 참고하면, 코로나19 팬데믹 이후 국내 미진단 HIV 감염인의 비율은 더

Received: 2024. 1. 8

Revised: 2024. 1. 23

Accepted: 2024. 1. 25

Correspondence to Shi Nae Yu, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-2809, Fax: +82-41-589-6778, E-mail: zolzoly@schmc.ac.kr

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증가했을 가능성이 있다.

HIV 전파율은 감염 초기에 가장 높고, 초기에 치료할 때 가장 효과적이다. 따라서 HIV 감염의 조기 진단과 조기 치료를 위해 초기 진단 능력을 향상시키는 것이 중요하다. 감염 후 진단까지의 창기간(window period)을 축소시키기 위해 다양한 검사 방법이 개발되고 개선되었다. 또한 조기 진단율을 높이기 위해 미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 2014년부터 HIV 진단 체계를 업데이트하고 스크리닝 대상자를 넓히는 방법을 사용하고 있다[4]. 본고에서는 HIV 감염 진단을 위한 검사 방법과 진단 체계에 대해 기술하고자 한다.

본 론

HIV 감염의 검사 지표

HIV RNA, p24 항원, HIV 항체에 대한 여러 가지 검사 방법을 조합하여 HIV 초기 감염의 진행 단계를 분류할 수 있다(Fiebig stage). HIV 감염 후 약 10일 후 혈장에서 HIV RNA 검출이 가능하며 20-30일 사이에 최고에 달한다. HIV 감염 후 15일째에 p24 항원을 혈장에서 검출 가능하며 25-30일까지 계속 증가한다. 이후 항체가 형성되면 p24 항원과 결합하여 50일 후에는 항원이 제거되므로 진단을 위한 p24 항원 검사는 일시적이다. 다음으로 immunoglobulin M (IgM) 항체가 나타나는데 감염 후 20일경부터 시작하여 10-15일 이내 정점에 도달하고 30-35일경에는 immunoglobulin G (IgG) 항체 검출이 가능하다[5]. HIV 항체는 늦더라도 12주 이내에는 거의 모든 감염자에서 나타난다.

선별 검사(screening test)

HIV 감염은 선별 검사에서 양성인 나온 검체에 대해 확진 검사를 시행하여 진단한다. 선별 검사에서 위음성으로 나와 HIV 감염을 놓치는 경우, 타인에게 감염을 전파시키게 되는 공중보건학적 문제와 감염인의 치료가 늦어지는 임상적 위험이 발생한다. 선별 검사 위양성 결과 역시 환자의 불편과 사회적 비용이 초래된다. HIV 선별 검사의 경우 추가 확진 검사로 배제될 수 있는 위양성 결과보다 위음성 결과로 인한 문제가 더 위중하므로, 민감도가 특이도보다 중요하다. 한 가지 검사로 민감도와 특이도를 모두 최적화하기 어렵기 때

문에 최종 HIV 감염 판정을 위해 2단계의 순차적 검사가 필요하다.

효소결합면역흡착분석법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)은 HIV에 대한 표준 선별 검사로, 효소면역법(enzyme immunoassay, EIA)으로 불리기도 한다. ELISA는 민감도가 99.5% 이상으로 높은 우수한 선별 검사로, 대부분의 실험실에서 HIV-1/HIV-2에 대한 항체 검출과 p24 항원 검출이 결합된 4세대 검사법을 시행하고 있다. IgM과 IgG 항체 검출만 가능했던 3세대 검사에 비해 4세대 검사법의 창기간은 약 16일 정도로 6일 정도가 단축되었다. 5세대 검사법이라고 부르는 최신 검사법은 한 번의 검사로 p24 항원 양성과 항체 양성을 구분할 수 있다[6].

EIA 검사는 민감도에 비해 특이도가 낮아 위양성이 흔한 편이다. 위양성과 관련된 요인으로는 임신, 수혈, 장기 이식, 자가항체, 간질환, 최근 인플루엔자 백신 접종, 급성 바이러스 감염 등이 있다. 반대로 HIV 감염인에서 매독, 에볼라바이러스 감염, 마르부르크바이러스 감염, 라싸열에 대한 위양성 결과가 보고된 경우도 있으므로, 급성 바이러스 감염의 증상을 보이는 환자는 해석에 주의가 필요하다. EIA 위음성은 드물고, 대부분 감염 초기 충분한 항체가 형성되지 않은 경우가 일반적이다[7].

민감도와 특이도가 높은 검사라도 유병률이 낮은 지역에서는 검사의 양성 예측도(positive predictive value)가 낮아지므로 검사가 양성이라도 실제 환자일 가능성은 낮다. 국내의 경우 인구 5천만 명 중 HIV 감염인을 대략 19,000명[2]으로 계산하면 HIV 유병률은 0.038%로 낮다. 이때 민감도 100%, 특이도 99.5%의 성능을 가진 진단 키트로 한국인을 무작위 검사하면 양성 예측도는 약 7% 정도가 된다. 따라서 항체 선별 검사에서 양성일 때 반복 검사를 시행하고, 반복 검사에서도 양성이면 확인 검사가 필요하다[8].

신속 검사(rapid test)

HIV 조기 진단을 위해서는 자발적 검사 참여를 높이는 것이 중요하다. 신속 검사는 30분 이내의 짧은 시간 내에 검사 결과를 알 수 있기 때문에 자발적 검사율을 높이는 데 도움이 된다. 신속 검사 기법은 주로 면역크로마토그래피법(immunochromatography)을 사용하며, 전혈(whole blood), 혈청(serum), 혈장(plasma), 손가락 끝에서 채취한 혈액(finger stick blood), 구강액 등을 이용한다.

신속 검사 키트는 사용이 간편하고, 적절한 기본 교육을 받은 의료 종사자라면 누구나 수행할 수 있으며, 손가락 끝에서 채취한 혈액이나 구강액을 이용한 검사는 혈액 채취로 인한 검사자의 노출 위험을 줄일 수 있다. 신속 검사 기법의 민감도는 99.6-100%, 특이도는 99.1-100% [9]로 EIA 검사법과 유사한 민감도를 보이나, 특이도는 더 높다. 그러나 대부분 항체 검사를 기반으로 하므로 감염 초기 항체 미형성 시기에는 위음성으로 나올 수 있다. 따라서 HIV 감염인과의 접촉력 등 HIV 감염 가능성이 높은 경우는 신속 검사 음성이더라도 12주 이후 재검사를 권장한다.

국내에서는 2014년 서울 소재 4개 보건소에서 시범사업으로 HIV 신속 검사를 익명 검사로 도입 후 현재 확대 시행 중이다. 손가락 끝에서 채취한 혈액으로 검사하며 검사 시간은 20분 정도 소요되고 검사 결과 양성인 경우 추가 정맥 채혈을 시행하여 확진 검사를 받는다. 대상자는 7일 이후 전화 또는 방문하여 결과를 확인할 수 있다[10].

가정에서 사용할 수 있는 간이 검사 키트는 온라인이나 약국에서 구매할 수 있다. 자가 검사용 오라퀵(OraQuick[®]) 키트는 혈액이 아닌 구강액을 이용하여 HIV 항체를 확인한다. 검사 기구로 잇몸을 훑어 구강액을 채취하고 전개액에 담근 뒤 20-40분 뒤 결과를 확인할 수 있다. 일반적으로 구강액은 혈액보다 민감도가 낮기 때문에[5] 반드시 표준 검사로 확진이 필요하며 항체 검사이므로 역시 초기 감염은 진단되지 않는 문제가 있다.

확인 검사(confirmatory test)와 진단 알고리즘

웨스턴 블롯(Western blot)은 특이도가 99% 이상으로 높은 확진 검사이다. 서로 다른 분자량을 가진 여러 HIV 항원들이 각각 특정 항체를 생성하는 점을 이용한 검사로 각각의 항체들이 하나의 밴드로 나타난다. p24 항원 또는 외피(envelop) 당단백질(gp41 또는 gp120/160)의 3개 중 2개 이상의 밴드가 나타나면 양성으로 판정하고, 1개만 양성인 경우 미결정(indeterminate)으로 분류한다. 밴드가 나타나지 않으면 음성으로 판정한다. 미결정이 나오는 원인은 HIV 급성기 초기 또는 acquired immune deficiency syndrome (AIDS) 말기에서 항체 역가가 낮은 경우이거나 다른 기저질환에 의해 HIV 단백질과 교차 반응하는 항체를 갖고 있는 경우이다.

최근에는 선별 검사로 4세대 검사법을 사용하므로, 선별 검사 양성인 경우 p24 항원만 양성인 경우가 있을 수 있다.

따라서 확진 검사로 웨스턴 블롯 외에도 p24 항원에 대한 검사 또는 HIV RNA 검사가 필요하다. 2014년 CDC의 진단 알고리즘에서는 웨스턴 블롯은 검사법이 복잡하여 더 이상 권고하지 않으며, 추가 검사(supplemental tests)로 HIV-1/HIV2 항체 분화 면역분석법(antibody differentiation immunoassay)을 권고한다[4]. 이는 HIV-1 급성 감염을 더 조기에 진단하고, HIV-2 감염을 더 정확하게 진단하는 효과가 있다.

이 권고안에서 HIV 선별 검사는 HIV-1/2 항원/항체 복합 면역분석법(HIV-1/2 antigen/antibody combination immunoassay)을 시행하여 음성인 경우 초기 HIV 감염을 의심할 만한 강력한 이유(이전 3개월 이내에 노출 등)가 없는 한 추가 검사를 시행하지 않는다. 선별 검사 양성인 검체는 HIV-1/2 항체 분화 면역분석법으로 추가 검사하여 HIV-1 또는 HIV-2 감염으로 진단한다. 검사 결과가 음성이거나 미확정(indeterminate)인 경우, HIV-1 핵산 검사(nucleic acid amplification test, NAT)를 시행한다. HIV-1 NAT가 음성인 경우 초기 선별 검사의 위양성으로 판단할 수 있다.

국내에서는 2015년 HIV 초기 감염 진단을 강화하고자 HIV 초기 감염 진단 체계를 도입하였다. 선별 검사 기관(보건소, 병원, 의원, 임상검사센터, 병무청 등)에서 양성 반응을 보인 검체는 전국의 사·도 보건환경연구원(지자체 확인진단기관)과 질병관리청으로 구성된 확인진단기관으로 의뢰되어 최종 감염 여부를 판정한다. 지자체 확인진단기관에서는 EIA, 입자응고법(particle agglutination, PA), 웨스턴 블롯법의 3가지 항체 검사와 HIV 항원 검사로 확인 검사를 실시하고 종합적인 결과 분석을 통하여 최종 양성 또는 음성 판정을 한다. 이때 미결정 검체의 경우 질병관리청으로 의뢰되어 HIV NAT와 HIV 항원중화 검사를 시행하여 초기 HIV 감염 여부를 판정한다. 진단 체계의 변경을 통해 미결정 판정 건수가 감소하였고, 최종 확인 진단 판정에 걸리는 시간이 기존보다 감축되었다. 국내에는 HIV-2 감염의 보고가 적기 때문에 HIV-1/HIV2 antibody differentiation immunoassay는 현재 진단 체계에 포함되어 있지 않다[11]. 현재 국내에는 HIV-2에 대한 승인된 검사는 없다.

HIV 수직감염 의심 신생아에 대한 추적 검사

HIV 감염된 산모에서 태어난 신생아는 모체의 HIV 항체가 수개월 동안 양성을 나타내므로 항체 검사로 감염 여부를 판단할 수 없다. 국내 HIV/AIDS 관리 지침에서는 출생 직후,

생후 4주, 4개월, 6개월, 12개월, 18개월(채혈이 어려운 경우 4주, 6개월 이후, 18개월 총3회) 검체를 채혈하여 질병관리청 바이러스분석과로 의뢰하도록 안내하고 있다[12]. 생후 1개월 및 4개월에 시행한 2번의 NAT (HIV RNA 검사 또는 proviral DNA 검사)에서 모두 음성이면 감염이 아니라고 판단할 수 있다. 많은 전문가들은 핵산 추적 검사에서 음성이더라도 12-18개월에 항체 검사를 시행하여 음성 여부를 재확인하고 있다.

주산기 감염의 확인을 위해 사용하는 프로바이러스 DNA 검사에서 프로바이러스(provirus)는 HIV RNA가 DNA로 역전사된 후 사람의 염색체에 통합(integration)되어 있는 상태를 의미한다. 프로바이러스 DNA의 gag나 pol 유전자 보존 부위에 대한 특이적인 시발체(primer)로 핵산 증폭 검사를 시행하여 HIV 감염 검사를 시행할 수 있다[8].

결 론

UNAIDS의 95-95-95 캠페인(95%가 본인의 감염 사실을 인지하고, 검사자의 95%가 치료를 받고, 치료받은 95%가 바이러스 억제에 도달) 이후 전 세계적으로 신규 HIV 감염인은 감소하고 있으나 코로나19 팬데믹의 영향으로 미진단 감염인이 증가했을 가능성이 있다. HIV의 정확한 진단은 적절한 치료와 관리로 이어지게 하는 첫 번째 단계로써 HIV의 종식에 매우 중요하다. HIV 감염 초기에 치료를 시작하는 것이 임상적, 공중보건학적 이득이 있기 때문에 HIV 조기 진단에 대한 검사 체계가 강조되고 있으며, 신속한 진단과 자발적 검사율의 향상을 위해 신속 검사의 사용이 확대되고 있다. 신속 검사 양성인 경우 의료기관 내원율을 향상시킬 수 있는 지원이 필요하다. 창기간으로 인해 HIV 초기 감염 시 위음성의 문제는 남아 있으며, 따라서 진단 검사 방법의 한계와 위음성, 위양성 결과의 가능성에 대해 인지하고 적용할 수 있어야 한다.

중심 단어: 사람면역결핍바이러스; 진단법; 신속 검사

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shi Nae Yu designed, wrote, and reviewed the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics - fact sheet [Internet]. Geneva (CH): UNAIDS, c2023 [cited 2023 Dec 30]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). Annual report on the notified HIV/AIDS in Korea 2022. Cheongju: KDCA, 2023.
3. Lee E, Kim J, Lee JY, Bang JH. Estimation of the number of HIV infections and time to diagnosis in the Korea. J Korean Med Sci 2020;35:e41.
4. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations [Internet]. Atlanta (US): Centers for Disease Control and Prevention, c2014 [cited 2023 Dec 30]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
5. Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. Sex Transm Dis 2017;44:739-746.
6. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. Clin Microbiol Rev 2018; 32:e00064-18.
7. Francesco RS, Robin D, Frank M. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019:1619-1641.
8. Korean Society of Infectious Diseases. Infectious diseases. Paju: Koonja, 2014.
9. Franco-Paredes C, Tellez I, del Rio C. Rapid HIV testing: a review of the literature and implications for the clinician. Curr HIV/AIDS Rep 2006;3:169-175.

10. Yang HJ, Kim J, Bang JH, et al. Three-year outcome of rapid HIV testing at public health centers in Seoul, Republic of Korea: a short report. *AIDS Care* 2021;33:525-529.
11. Wang JS, Sim HJ, Park SJ, Park GR, Kang C, Chung YS. Effect of a confirmatory testing algorithm on early acute HIV diagnosis in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25632.
12. Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA). HIV/AIDS management guideline [Internet]. Cheongju (KR): KDCA, c2023 [cited 2023 Dec 30]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20507020000&bid=0019>.