

HIV 초기감염 진단 체계 도입에 따른 조기진단 효과

질병관리본부 국립보건연구원 면역병리센터 에이즈·종양바이러스과 김경창, 심효정, 박민아, 최병선, 강춘*

*교신저자: ckang@nih.go.kr / 043-719-8410

Abstract

Effect of Early HIV Diagnosis by Introduction of Acute HIV Confirmatory Testing Algorithm

Division of AIDS, Center for Immunology and Pathology, NIH. CDC
Kim Kyung-Chang, Sim Hyo-Jung, Park Mina, Choi Byeong-Sun, Kang Chun

Background: CDC introduced the more accurate laboratory diagnosis algorithm of acute HIV-1 infection with HIV virologic (non-Antibody) tests, such as, HIV nucleic acid (DNA or RNA) test and HIV p24 antigen test including neutralization assay in 2015. In this study, the effectiveness of acute HIV confirmatory testing algorithm was analyzed.

Methods: The number and the duration of diagnosis for HIV indeterminate samples (INDs) in 2014 and 2015 were collected. The rate of the duration of diagnosis in each HIV IND was calculated by dividing the total duration of diagnosis by the total IND numbers. Fiebig stages were used to classify acute (primary) HIV infection.

Results: The number of HIV INDs in 2014 and 2015 were 294 and 222, respectively. There was 25 % decrease from 2014 to 2015. The mean duration of diagnosis for an HIV IND in 2015 (11.5 days) declined by 10 days compared with 21.4 days in 2014.

Conclusion: These results indicate that the introduction of new HIV diagnostic algorithm can be a more effective HIV/AIDS preventive policy because it reduces the number and the diagnostic time of INDs, dramatically.

들어가는 말

1985년 국내 첫 HIV 감염인이 확인된 이후 30 여년이 지났지만 여전히 HIV 감염인은 증가하여 국민 건강을 위협하고 많은 사회적 비용을 유발하고 있다. UNAIDS에 따르면 2014년에 전 세계적으로 신규 감염인은 200 만 명 정도 발생하였으며 생존 HIV 감염인은 3,690 만 명으로 추정되고 있다[1]. 비록 신규 감염인 발생은 점차 감소하고 있으나 여전히 누적 감염인은 증가하고 있어 이들의 삶의 질 향상과 질병 부담률을 낮출 수 있는 방안을 마련하는 것은 시급한 과제이다. 국내의 경우, 신규 HIV 감염인이 해마다 지속적으로 증가 추세를 보이고 있으며, 2013년부터 연간 1,000 명 이상의 신규 감염인이 발생하고 있다. 2014년 한 해에 1,191명의 신규 HIV 감염인이

발생하였고, 국내의 누적 감염인은 9,615명으로 집계되었으며, 이들 중 90% 이상이 남성으로 밝혀졌다. 또한, 연령별 분포를 보면, 20대에서 40대 연령이 전체 감염인의 74%를 차지하고 있으며, 이 중 20대의 감염 비율이 30.8%으로 가장 높게 나타났다[2]. 최근 들어 4세대 진단시약인 항원·항체 동시진단 검사 키트가 국내 HIV 검사 기관에서 널리 사용되고 있어, 급성기 또는 초기 감염(HIV에 감염되었으나 항체 미형성기 혹은 감염된 지 6개월 이내인 상태를 의미함) 이 의심되는 HIV 검체가 해마다 증가하는 경향을 보이고 있다. 이와 같이 HIV 초기 감염인에 대한 조기진단 및 조기치료를 통한 2차 확산 방지를 위해 질병관리본부는 2015년부터 기존의 HIV 확인진단검사와 더불어 추가적으로 HIV 핵산검사(NAT, Nucleic Acid Test)와 HIV 항원중화검사로 구성된 'HIV

초기감염 진단체계'를 도입·시행하고 있다[3]. 이처럼 HIV 초기 감염인의 조기진단이 필요한 이유는 첫째, HIV 감염 사실을 모르는 감염인이 HIV를 전파시킬 확률은 감염 사실을 알고 있는 감염인보다 3.5배 높으며[4], 혈중 HIV 바이러스 양이 높은 초기 감염인에 의한 전파력이 무증상기 HIV 감염인에 비하여 8~10배 정도 높아[5,6] 조기진단을 통하여 HIV전파확산을 효율적으로 차단할 수 있으며 둘째, HIV 감염인에게 적절한 약물치료를 신속하게 실시함으로써 기회감염과 AIDS 발생 위험을 현저히 감소시킬 수 있다. 또한, HIV 감염 초기에 진단되어 소요되는 치료비용이 감염 후기에 발견되어 지불되어야 하는 치료비용보다 훨씬 적어 사회·경제적인 측면에서 국가 차원의 질병 부담률을 감소시킬 수 있다. 이런 다양한 이유로 미국 CDC는 초기 감염인을 신속하게 진단하기 위하여 HIV 감염 판정 시 핵산검사나 항원중화검사 혹은 바이러스분리 등 비항체검사를 추가적인 확인진단 방법으로 권고하였으며, 2014년에는 새로운

확인진단체계 권고안에 HIV 핵산검사를 포함시켰다[7]. 이에 질병관리본부 국립보건연구원 에이즈·중양바이러스과는 2015년부터 HIV 초기진단 체계를 추가적으로 도입하여 운영하고 있으며, 본 원고를 통하여 'HIV 초기감염 진단 체계' 도입 전과 후의 효과를 비교 분석하였다.

목 말

1. 국내 HIV 확인진단검사 체계운영

국내 HIV검사는 선별검사와 확인검사로 나눌 수 있다. 선별검사는 일반 병·의원, 보건소, 지방병무청, 임상검사센터, 혈액검사센터 등의 선별검사기관에서 이루어지며, 선별검사 기관에서 양성반응을 보이는 검체는 전국 17개 시·도 보건환경연구원(지자체 확인진단기관)과 질병관리본부로 구성된 확인진단기관으로 의뢰되어 최종 감염 여부가 판정된다. 지자체

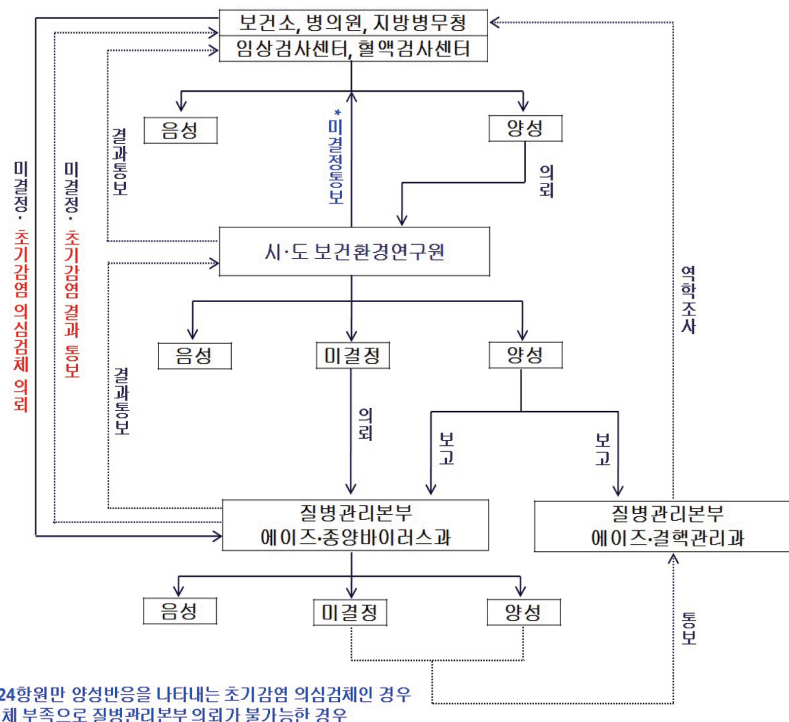


Figure 1. Workflow of HIV confirmatory testing in Korea

확인진단기관에서는 해당 관할 지역에서 의뢰된 확인진단검사 의뢰검체에 대해 4가지 이상의 검사법으로 구성된 확인검사를 실시하고 그 결과를 관할 선별검사기관과 질병관리본부에 통보하고 있다. 지자체 확인진단기관에서 미결정으로 판정된 검체의 경우에는 질병관리본부 국립보건연구원 에이즈·종양바이러스과로 의뢰하여 최종 확인검사를 실시하고 있다. 2015년부터 지자체 확인진단기관에서는 HIV p24 항원만 검출되는 초기감염 의심검체와 잔여검체가 부족하여 질병관리본부로 검사를 의뢰하지 못하는 경우에 한하여 직접 선별검사기관에 미결정 통보를 내릴 수 있으며, 이 경우 해당 선별검사기관에서는 미결정 판정자에 대한 추구검사를 위하여 재채혈한 혈액을 지자체 확진기관을 거치지 않고 직접 질병관리본부로 확인검사를 의뢰하도록 하여 검사 소요시간을 줄이도록 하였다(Figure 1).

지자체 확인진단기관에서는 HIV 확인검사로 효소면역측정법 (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), 입자응고법 (Particle Agglutination), 웨스턴블롯법 (Western Blot)의 3가지 항체검사와 HIV 항원검사를 실시한 후 종합적인 결과

분석을 통하여 최종 판정(음성 또는 양성)을 한다. 그러나, 최종 판정기준상 음성과 양성판정 기준에 부합하지 못하는 경우 미결정 판정이 내려지는데, 이러한 결과가 도출되는 경우는 1) 항체 미형성기에 속하는 초기 HIV 감염인인 경우, 2) AIDS 말기환자인 경우, 3) HIV 감염된 엄마로부터 태어난 신생아인 경우, 4) 자가 항체나 HIV와 무관한 다른 항원에 대하여 교차반응을 보이는 비특이 환자가 해당된다. 이들 미결정 판정자 중 해마다 증가되고 있는 HIV 초기감염 의심환자 진단을 위하여 질병관리본부에서는 2015년부터 HIV 핵산검사와 HIV 항원중화검사를 포함하는 HIV 초기감염 진단 체계를 도입하였다(Figure 2).

2. 미결정 판정자 추구검사 현황

2010년~2014년까지 국내 미결정 판정자 발생 현황 및 추구검사 현황을 분석하였다. 미결정 판정자에 대한 연도별 추이를 분석해보면 1) 미결정 판정자 발생은 해마다 조금씩 증가하여 2014년에는 300여건이었으며, 2) 매년 50% 정도 추구검사가 이루어졌고, 3) 추구검사 결과 최종적으로 HIV

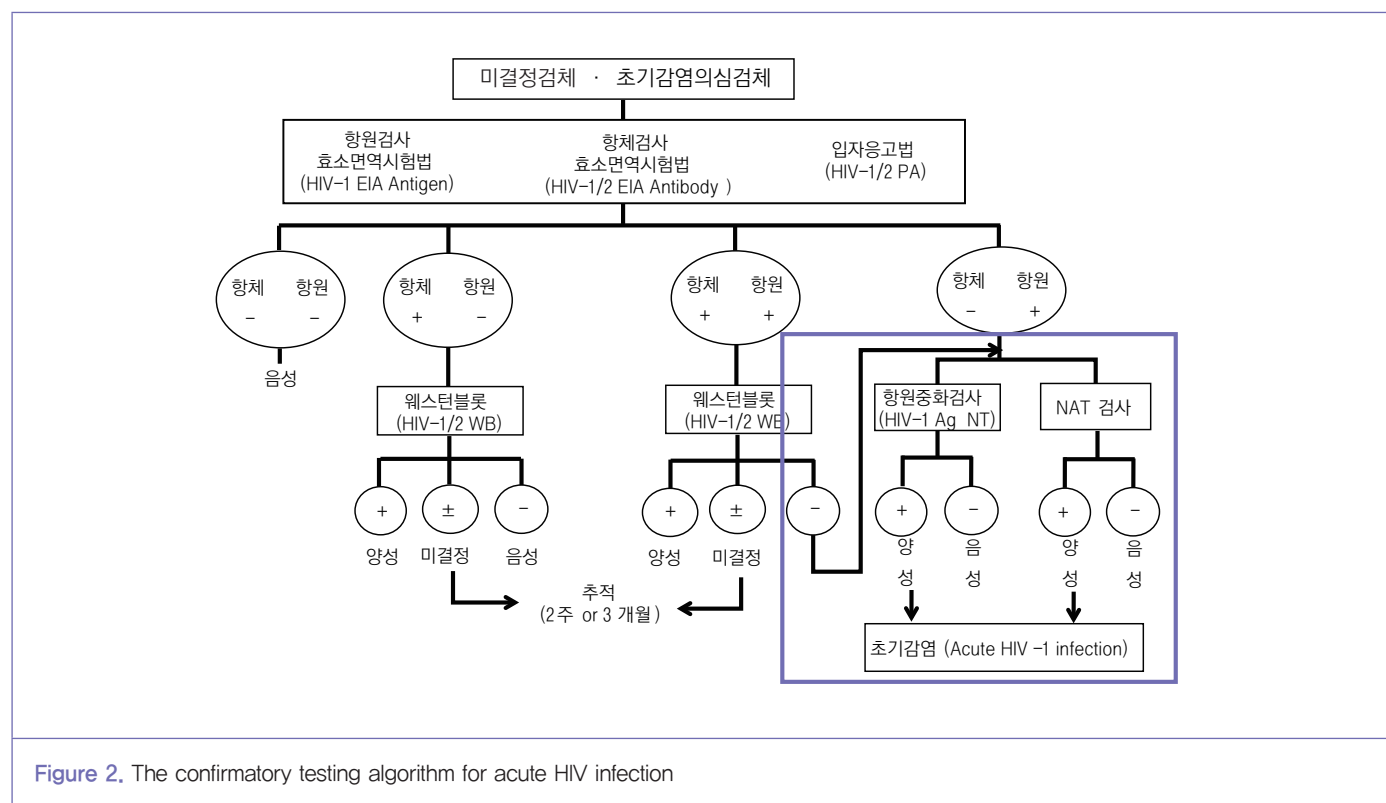


Figure 2. The confirmatory testing algorithm for acute HIV infection

감염된 양성율은 2010년 61%에서 2014년 87%로 증가하였다. 이런 결과에 근거하여 미결정 판정자에 의한 HIV/AIDS 2차 감염을 효과적으로 방지하고 초기감염 의심 미결정검체에 대한 조기확진을 도모하기 위한 선제적 대응 전략이 요구되었다 (Table 1).

3. 2014년도 미결정 검체에 대한 Fiebig stages 분석

HIV 감염인 혈중에 존재하는 HIV 바이러스량, HIV 항원, 혈청학적 상태를 통하여 초기감염 시기를 추정할 수 있는 Fiebig stages[8]를 활용하여 2014년 미결정 검체에 대한

초기감염 양상을 분석하였다(Figure 3). 미결정 판정검체의 대부분이 HIV에 감염된 지 3개월 이내의 초기감염 상태인 I~V 단계에 해당되었으며, 이들 중 II와 IV단계가 전체의 78%를 차지하였다.

4. HIV 초기감염 진단 체계 도입에 따른 효과분석

1) 초기감염 진단 체계 도입 전/후 비교

HIV 초기감염 진단 체계의 도입 효과에 대한 분석을 위하여 도입 전인 2014년과 도입 후인 2015년의 미결정 판정 검사실적 자료를 활용하여 비교 분석하였다(Table 2).

Table 1. Follow-up for HIV indeterminates from 2010 to 2014

항목		2010년	2011년	2012년	2013년	2014년
미결정 판정건수		183	249	254	279	294
추구검사건수*	총수	70(38%) [†]	113(45%)	117(46%)	144(52%)	159(54%)
	음성판정	27	27	29	30	20
	양성판정	43(61%) [‡]	86(76%)	88(75%)	114(79%)	139(87%)

* 미결정 판정 후 재확인 검사가 이뤄진 검사건수
† 추구율=(추구검사건수/미결정 판정건수) × 100%
‡ 양성판정율=(양성판정수/추구검사건수) × 100%

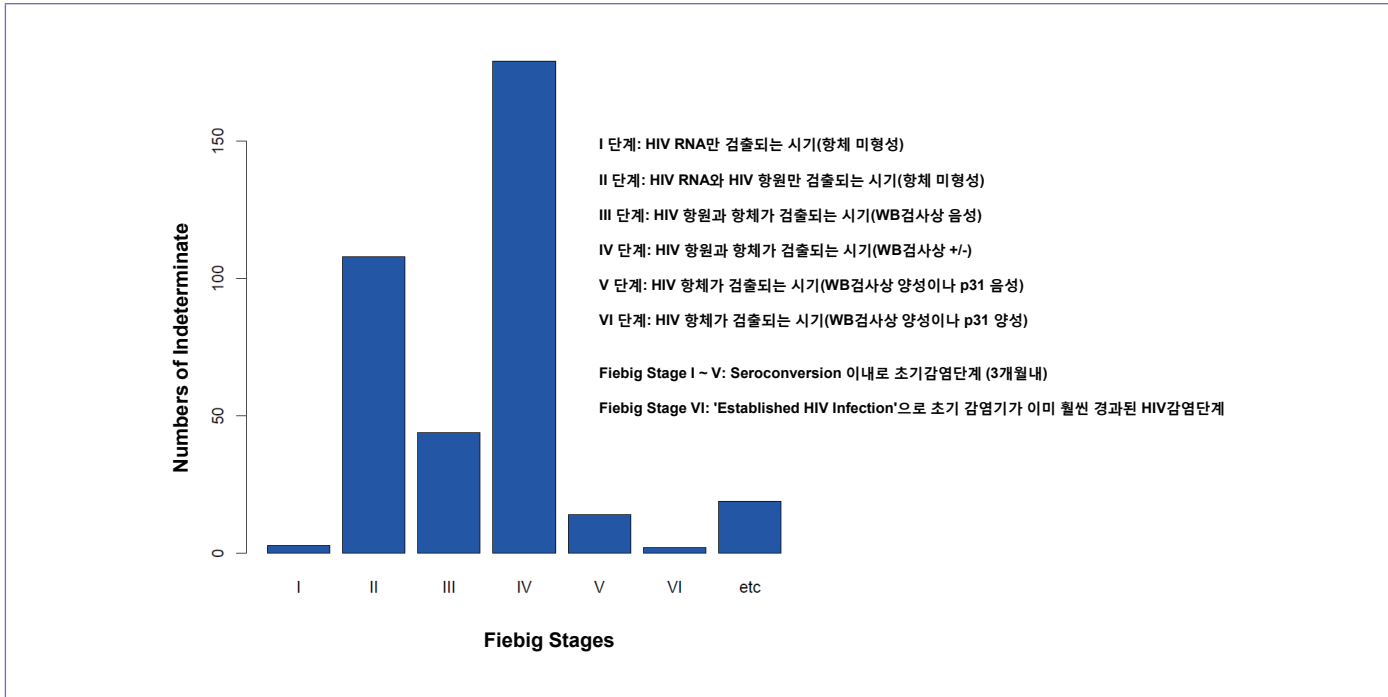


Figure 3. Distribution of HIV indeterminates by Fiebig stages in 2014

Table 2에서 보는 바와 같이 2015년 미결정 판정건수가 2014년에 비하여 25% 정도 감소하였으며, 총 진단소요일은 약 52%나 현저히 감소하였다. 평균 진단소요일을 살펴보면 2014년에는 21.4일이었으나 2015년에는 11.5일로 최종 확인진단 판정을 받는데 소요되는 기간이 기존보다 50%(10일) 단축되는 효과를 보였다. 이처럼 확인진단에 소요된 시간의 현격한 단축은 기존에 사용되고 있는 확인진단 판정기준인 혈청학적 판정기준으로는 미결정 판정이 반복해서 나올 수밖에 없는 검체가 새로 도입된 HIV 초기감염진단 체계(HIV 핵산검사와 항원중화검사)에 의해 양성으로 판정되는 기술적인 체계 개선과 지자체 확인진단기관에서 직접 미결정 판정을

내림으로서 신속한 추구검사가 수행된 결과로 추정된다. 이런 결과는 HIV 초기감염 진단 체계 도입으로 양성으로 판정될 가능성이 높은 미확진 감염인에 대한 신속한 조기진단이 가능함을 시사하고 있다.

2) 초기감염 진단 체계 도입 후 분석

2015년에 초기 감염인의 조기진단을 위하여 'HIV 초기감염 진단 체계'가 일선 현장에 도입된 후 첫 초기감염 의심검체는 2015년 4월 17일에 의뢰되었다. 이 시점을 기준으로 2015년 초기감염 진단 체계 도입 전(2015년 1월 1일~4월 16일)과 도입 후(2015년 4월 17일~12월 31일) 효과를 비교 분석

Table 2. Comparison of Follow-up and the duration of diagnosis for HIV indeterminates between 2014 and 2015

		2014	2015
미결정 판정건수		294건	222건
추구검사건수		159건	144건
총진단소요일*		3,402일	1,656일
평균진단소요일†		21.4일	11.5일
추구검사결과	양성	139(87%)	133(92%)
	음성	20(13%)	11(8%)
	합계	159(100%)	144(100%)

* 최초 미결정 의뢰부터 최종 확진 까지 소요된 일수의 총합

† 총진단소요일/추구검사건수

Table 3. Comparison of Follow-up and the diagnostic duration for HIV indeterminates before and after the induction of new algorithm in 2015

		도입 전	도입 후
기간		2015.01.01.~ 04.16	2015.04.17.~ 12.31
미결정 판정건수		59건	163건
추구검사건수		30건	114건
총진단소요일*		453일	1,203일
평균진단소요일†		15.1일	10.6일
추구검사결과	양성	24(80%)	109(96%)
	음성	6(20%)	5(4%)
	합계	30(100%)	114(100%)

* 최초 미결정 의뢰부터 최종 확진 까지 소요된 일수의 총합

† 총진단소요일/추구검사건수

하였다(Table 3). 도입 전 평균 진단소요일은 15.1일이었으나 도입 후 10.6일로 진단소요일이 5일 정도 단축되었다. 도입 전 평균 진단소요일은 2014년에 비하여 6일정도 단축된 경향을 보였는데, 이는 추가 확인검사로 비항체검사법인 핵산검사와 항원중화검사 도입, 지자체 확인진단기관의 웨스턴 블롯 양성판정기준의 개정 및 미결정검체의 의뢰체계 개선 등에 따라 HIV 초기감염인이 신속 정확하게 조기진단 되고 있는 것으로 판단된다.

맺는 말

최근 4세대 HIV진단시약의 등장으로 항원·항체 동시 검사가 가능하게 되었으며, 선별검사기관에서도 항체 미형성기에 해당되는 HIV 초기감염 의심검체를 효과적으로 검출하게 되었다. 이에, 질병관리본부에서는 2015년부터 HIV 초기감염인을 신속하게 확인진단하기 위하여 'HIV 초기감염 진단 체계'(HIV 핵산검사와 항원중화검사)을 도입하였으며, 이의 도입을 통하여 진단소요일을 평균 10일 이상 현저히 단축시키는 효과를 얻었다. 새로운 확인 진단 체계의 도입은 미확진 감염인이 비감염인에게 HIV를 전파할 수 있는 가능성을 사전에 차단함으로써 2차 확산을 방지할 뿐만 아니라 HIV 감염인에게 삶의 질 향상을 위한 조기치료 기회를 제공함으로써 국민보건 향상에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 생각된다.

5. Wawer MJ, et al. 2005. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda, J Infect Dis, 191:1403-9.
6. Hollingsworth, TD et al. 2008. HIV-1 transmission, by stage of infection, J Infect Dis, 198:687-93.
7. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection (<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>).
8. Fiebig, EW, et al. 2003. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection, AIDS, 17:1871-9.

참고문헌

1. UNAIDS (<http://www.unaids.org>).
2. HIV/AIDS 신고 현황 연보, KCDC, 2014.
3. HIV/AIDS 관리지침, KCDC, 2015.
4. Marks G, et al. 2006. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA, AIDS, 26:1447-50.