



의료기술재평가보고서 2019

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 간이검사 [형광면역분석법]



의료기술재평가보고서 2019

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 간이검사 [형광면역분석법]

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 간이검사 [형광면역분석법]

2020. 1.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-27)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

부담당연구원

설아람 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구위원

〈차 례〉

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	2
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	8
1.3. 국외 급여 등재현황	10
2. 평가목적	11
II. 평가방법 및 결과	13
1. 평가방법	13
2. 평가결과	14
2.1. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법] 검사원리	14
2.2. 유효성 검토	24
3. 요약 및 결론	37
3.1. 평가결과 요약	37
3.2. 결론	39
III. 참고문헌	41
VI. 부록	45
1. 소위원회 운영	45
2. 신의료기술평가 심의기준(검사법 및 검사원리)	46

〈표차례〉

표 1. 기 평가시 선택된 문헌	5
표 2. 선택된 문헌의 연구내용	5
표 3. 신의료기술평가 결과 보건복지부 고시 내용 및 급여결정 결과	7
표 4. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사] 진료비용	7
표 5. (선별급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 진료비용	8
표 6. 인플루엔자 진단방법 Overview	17
표 7. 미국에서 상용화된 Rapid Influenza Diagnostic Tests	18
표 8. 체계적문헌고찰 문헌(3편)	24
표 9. 단면연구(25편)	25
표 10. 진단정확성_체계적문헌고찰 결과	28
표 11. 인플루엔자 A 검출(총 22편)_진단정확성	29
표 12. 인플루엔자 B 검출(총 19편)_진단정확성	30
표 13. 인플루엔자 A+B 검출(총 5편)_진단정확성	32
표 14. 비교연구에서의 제품별 비교	36
표 15. FDA 인플루엔자 신속검사의 Minimum Performance Standards	36

〈그림차례〉

그림 1. 검사과정	3
그림 2. 검사결과	4
그림 3. 인플루엔자 바이러스 감염 진단 방법	9
그림 4. 식약처 허가사항 내 모양 및 구조-작용원리	14
그림 5. FDA approval 자료 내 검사원리 원문 내용	15
그림 6. 면역크로마토그래피 원리 모식도	21
그림 7. 형광면역분석법 검사원리	22
그림 8. 메타분석결과 : 인플루엔자 A형 검출 통합민감도	33
그림 9. 메타분석결과 : 인플루엔자 A형 검출 통합특이도	33
그림 10. 메타분석결과 : 인플루엔자 B형 검출 통합민감도	34
그림 11. 메타분석결과 : 인플루엔자 B형 검출 통합특이도	34
그림 12. 메타분석결과 : 인플루엔자 A+B 검출 통합민감도	35
그림 13. 메타분석결과 : 인플루엔자 A+B 검출 통합특이도	35

요약문 (국문)

□ 평가배경

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 검사로, 2013년에 신의료기술평가를 인정받아 2014년에 법정 비급여로 고시된 기술이다.

최근 건강보험심사평가원에서는 동 기술과 관련된 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사’ 항목에 대하여 일부 환자군(응급실, 중환자실)에 한해 선별급여로 전환시키면서 그동안 단일 비급여 항목으로 적용받던 다양한 키트의 신속항원검사들을 검사원리/방법에 따라 행위를 분류하고, 수가를 이원화하였다. 즉, 단일 비급여 항목으로 적용받는 경우에 문제시되지 않았던 것이, 검사원리 및 방법의 분류에 따라 수가 차등화가 되면서 검사방법이 명확해질 필요가 생긴 것이다. 따라서, 수가의 적용 근거 마련을 위하여 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[간이검사]에 대한 동일성(검사방법, 진단검사의 정확성, 유효성 등) 여부를 판단하고자 본원으로 재평가가 의뢰되었다.

이에, 소위원회를 구성하여 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]”에 대해 평가를 수행하였다.

□ 위원회 운영

총 7인(진단검사의학과 3인, 감염내과 1인, 소아청소년과 2인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회는 2019년 10월 30일부터 2019년 12월 27일까지 약 2개월간 총 2회의 소위원회의 운영을 통해 동 기술을 평가하였다.

□ 평가방법

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]에 대한 평가는 검사방법상의 행위정의 확인 및 문헌검토를 통해 유효성을 재확인하였다.

□ 평가 결과

가. 검사방법 확인

소위원회에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원검사이며, 검사원리 및 방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법(ICA using FIA)”이라는 의견이었다.

나. 유효성

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]의 유효성 평가에 포함된 관련 연구는 체계적문헌고찰 3편, 과거 신의료기술평가 시 포함된 2편의 연구를 포함하여 진단정확성을 보고한 단면연구 25편의 총 28편이 확인되었다.

체계적문헌고찰 연구 3편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]에 대하여 진단정확성 결과를 보고하였다. 1편에서 보고된 통합민감도는 A형은 77.8%, B형은 73.5%, 통합특이도는 A형 98.5%, B형 98%이었으며, A형과 B형을 구분하지 않고 보고된 다른 1편 연구는 통합민감도 75.3%, 통합특이도는 95.3%으로 보고되었다. 범위로 제시된 다른 1편에서는 민감도는 A형 71.4-95.8%, B형 33.3-98.1%이었고, 특이도는 A형 91.1-100%, B형 제시 안됨으로 보고되었다.

단면연구에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]에 대하여 진단정확성을 보고한 연구는 바이러스 유형별로 A형은 22편, B형은 19편이었으며, A와 B형을 구분하지 않고 제시한 연구는 5편이 확인되었다.

A형은 민감도 41.5-100%, 특이도 89-100%, B형은 민감도 33.3-98.1%, 특이도 70.7-100%, A+B형은 민감도 59.3-83%, 특이도 61.2-99.7%의 범위로 보고하였다. 2×2 table 산출이 가능하였던 연구를 대상으로 메타분석을 수행한 결과, 인플루엔자 A형(총 20편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.78 (95% CI 0.76-0.80, $I^2=61.2\%$), 통합특이도 0.98 (95% CI 0.98-0.99, $I^2=80.4\%$), 인플루엔자 B형(총 18편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.81 (95% CI 0.79-0.84, $I^2=78.4\%$), 통합특이도 0.97 (95% CI 0.96-0.97, $I^2=93.7\%$), 인플루엔자 A+B(총 4편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.72 (95% CI 0.67-0.76, $I^2=84.9\%$), 통합특이도 0.86(95% CI 0.85-0.88, $I^2=98.6\%$)이었고,

이질성은 높은 편이었다.

유효성 검토 결과, 체계적문헌고찰 연구에서 보고된 전체 신속항원검사 및 고식적인 신속항원검사의 진단정확성 결과(통합민감도 : A형 54.4-68.1%, B형 53.2-71%, A+B형 61.1%, 통합특이도 : A형 99.2-99.4%, B형 99.6-99.8%, A+B형 98.9%)를 고려하였을 때, 동 검사법(형광면역분석법)의 민감도는 높은 수준으로 인플루엔자의 감염여부를 신속하게 확인하는데 유효성이 있는 기술이라는 의견이었다.

□ 결론

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심 환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원검사로, 검사원리 및 방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법(ICA using FIA)”이며, 기 평가 이후 추가된 문헌을 검토한 결과 인플루엔자 A 및 B 바이러스 유무를 확인하는데 진단정확성이 우수한 기술로 유효하다고 평가되었다.

의료기술재평가위원회는 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.01.10.).

의료기술재평가위원회는 동 평가기술에 대하여 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원검사이며, 동 기술의 검사방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법”이라는 행위정의 확인내용과, 동 검사법의 민감도는 높은 수준으로 인플루엔자 감염 여부를 신속하게 확인하는데 유효성이 있는 기술로 평가하였다.

I

서론

1. 평가배경

건강보험심사평가원에서는 의학적 비급여의 급여화 정책에 따라, 비급여로 등재되어 있는 ‘인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[현장검사](노-490, CZ394), 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법](노-490, CZ394)’를 응급실·중환자실에 한하여 선별급여 50%로 전환하였다(2019.7.1.시행). 이 과정에서, 다양한 키트를 이용하여 단일 비급여(노-490) 항목으로 적용하던 검사를 검사 원리에 따른 행위 분류원칙에 따라 수가를 이원화하여 급여 전환하였다.

분류 번호	항 목	본인 부담률	시행일
노-490 (CZ394)	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사]	비급여	2006-12-01
	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]*		2014-11-01
누661-가	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[간이검사]-일반면역검사	50%	(신설) 2019-07-01
누-661-나	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[간이검사]-정밀면역검사*	50%	2019-07-01

* 신의료기술 안전성·유효성 평가결과를 반영한 결과

=> 신의료기술 안전성 유효성 평가결과 형광면역분석법(FIA)으로 평가된 키트는 정밀면역검사, 그 외 면역크로마토그래피(ICA)은 일반면역검사

상기 비급여(노-490)인 기술 중 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]’는 2014년에 신의료기술평가를 받아 도입된 기술로써, 기존의 gold bead를 이용한 면역크로마토그래피(Immunochromatography, 이하 ICA)법보다 진단정확성이 높아 형광면역분석법으로 평가 고시되었다(보건복지부 고시 제2014-32호, 2014.2.21.).

이후 신의료기술평가 제도 개선의 일환으로, 신의료기술평가의 객관성 및 예측가능성을 높이기 위해 「신의료기술평가 심의기준」이 처음 마련되었으며(2014.04. 24.), 2016년에는 체외진단검사 분야의 의료기술 발전 등을 반영하고자 검사원리 및 검사법 관련 심의기준이 개정되었다(2016.5.31.). 또한, 심의기준 개정 이후에 신청된 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사, 간이검사[형광면역분석법]와 동일한 원리(형광면역분석법(FIA))의 키트를 이용한 몇몇의 검사들이¹⁾ 신의료기술평가위원회 및 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회에서 ICA법으로 평가됨에 따라 신의료기술평가 심의기준 마련 이전에 평가된 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]’의 기술에 대하여 현 시점에서 검사방법을 포함한 유효성의 재검토 필요성이 제기되었다.

1.1. 평가대상 의료기술

가. 행위정의

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 검사이다.

동 기술은 2013년에 신의료기술평가를 받아 2014년에 법정 비급여로 보건복지부 고시되었으며, 건강보험심사평가원의 요양기관업무포털 DB에서 확인된 행위정의는 다음과 같다.

보험분류번호	노-490	수가(보험EDI)코드	CZ394
급여여부	비급여 (일부 선별급여)	적용일자	2014-11-01
관련근거	보건복지부 고시 제2014-191호(2014.10.30.)		
행위명(한글)	인플루엔자 A?B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]		
행위명(영문)	Influenza A·B Viral Antigen Test, Handy Test [FIA]		
정의 및 적응증	실시목적	인플루엔자 A ? B 바이러스 감염 여부 확인	
	적응증	인플루엔자 A ? B 바이러스 감염 의심환자	
실시방법	<실시방법> ① 멸균된 비강 면봉(Nasal swab)을 이용하여 비강에서 검체를 채취함. ② 시약용액을 시약튜브에 넣고 시약튜브 안에 있는 동결건조된 시약을 녹임. ③ 환자 검체가 붙은 비강 면봉을 시약튜브에 넣고 3번 정도 롤링함. ④ 면봉을 빼고 파이펫(120 μL)을 카세트의 테스트 스트립에 분주함.		

1) ① 요 임신반응검사, 간이검사 ② 레지오넬라 소변 항원, 간이검사는 신의료기술평가위원회에서 기존기술(ICA법)이라고 평가, ③ 폐렴 연쇄상구균 소변항원검사는 진료심사평가위원회에서 기존기술(ICA법)로 평가

	<p>⑤ 면역형광측정장치에 검체를 넣은 카세트를 장착시킴. ⑥ 화면을 통해 결과(양성, 음성, 부적합)를 판정함.</p>
<p>주사항</p>	<p>보건복지부고시 제2019-104호(2019.6.5.) 주: [응급의료에 관한 법률]에 의한 응급의료기관의 응급실 및 의료법 시행규칙 제34조 [별표 4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실에서 인플루엔자 A,B 바이러스 감염이 의심되어 시행한 경우는 제외한다. (시행일 2019.7.1.)</p>
<p>세부사항</p>	<p>제3부 비급여 목록 노-490 인플루엔자A·B 바이러스항원검사[현장검사]를 산정함 * 명칭변경 (보건복지부 고시 제2019-104호 관련) 변경 전: 인플루엔자 A,B 바이러스항원검사[현장검사],인플루엔자 A,B 바이러스 항원검사,간 이검사[형광면역분석법] (비급여 명칭은 기존대로 유지함) 변경 후: 인플루엔자A,B바이러스항원검사[간이검사]</p>

나. 검사방법

- ① 멸균된 비강 면봉(Nasal swab)을 이용하여 비강에서 검체를 채취함.
- ② 시약용액을 시약튜브에 넣고 시약튜브 안에 있는 동결건조된 시약을 녹임.
- ③ 환자 검체가 붙은 비강 면봉을 시약튜브에 넣고 3번 정도 롤링함.
- ④ 면봉을 빼고 파이펫(120 μL)을 카세트의 테스트 스트립에 분주함.
- ⑤ 면역형광측정장치에 검체를 넣은 카세트를 장착시킴.
- ⑥ 화면을 통해 결과(양성, 음성, 부적합)를 판정함.

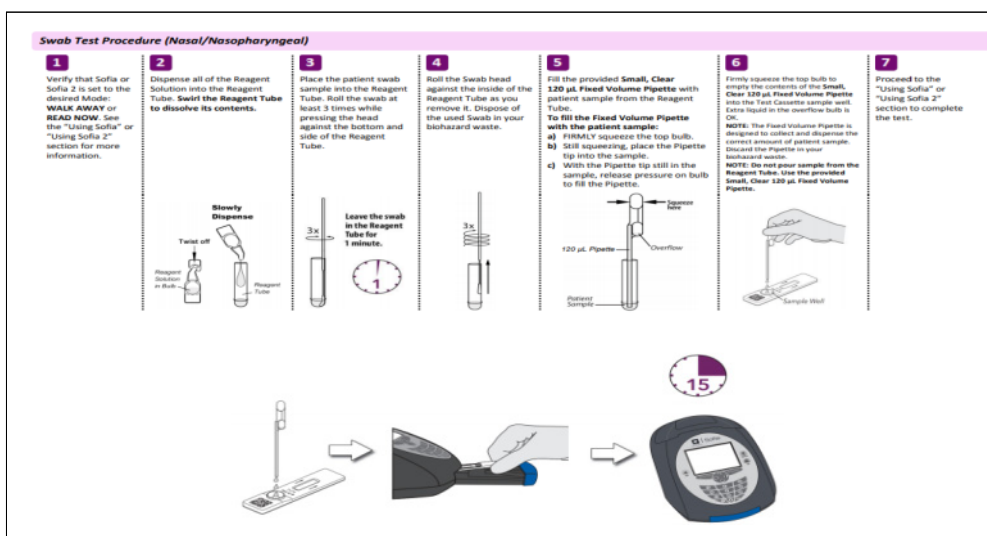


그림 1. 검사과정(출처: 다우바이오메디카 홈페이지)

Reader Display	Interpretation
Flu A: Positive Flu B: Negative Procedural Control: Valid	Positive Test for Flu A (influenza A antigen present)
Flu A: Negative Flu B: Positive Procedural Control: Valid	Positive Test for Flu B (influenza B antigen present)
Flu A: Positive Flu B: Positive Procedural Control: Valid	Positive Test for both Flu A and Flu B (influenza A and B antigen present)
Flu A: Negative Flu B: Negative Procedural Control: Valid	Negative Test for Flu A and Flu B (no antigen detected)
Flu A: Invalid Flu B: Invalid Procedural Control: Invalid	Result Invalid

그림 2. 검사결과(출처: 다우바이오메디카 홈페이지)

다. 소요장비

동 기술의 소요되는 장비 관련하여 신의료기술평가 당시 제출되었던 자료에 따르면, 분석장비인 의료용면역형광측정장치(Sofia Analyzer)는 미국 Quidel Corp.에서 제조되어 2011년 11월 9일에 서울지방식품의약품안전청에 의료기기 수입품목 신고되었으며(수신11-1985), 검사에 사용되는 키트인 (주)다우바이오메디카·고위험성감염체면역검사시약, Sofia™ Influenza A+B FIA는 2013년 1월 18일에 식품의약품안전청에 의료기기 수입 허가를 받았다(수허 13-173호).

구분	내용	
소요 장비	품목명(허가번호)	의료용면역형광측정장치(서울 수신 11-1985호, Sofia Analyzer)
	사용목적	체액의 성분과 형광시약을 반응시켜 생성된 항원, 항체 복합체의 형광치를 측정하여 그 형광강도를 측정하는 자동장치
소요 재료	품목명(허가번호)	고위험성감염체면역검사시약(수허 13-173호)
	모델명	Sofia™ Influenza A+B FIA
	사용목적	사람의 비강 도말(Nasal swab), 비인두 도말(Nasopharyngeal swab), 비인두 흡입액/세척액(Nasopharyngeal aspirate/wash), 수송배지에 용출된 비인두 도말(Nasopharyngeal swab in VTM) 및 비인두 흡입액/세척액(Nasopharyngeal aspirate/wash in VTM)에서 인플루엔자 A형 및 B형 바이러스항원을 면역형광 측정법(FIA)으로 정성하는 체외진단용 의료기기.

라. 기 신의료기술평가(2013년) 결과

2012년에 신의료기술평가 신청되어, 검사 전문 소위원회에서 평가 후 2013년 제4차 신의료기술평가위원회(2013.4.23.)에서 안전하고 유효한 신의료기술로 평가되어 보건복지부 고시되었다(고시 제2014-32호, 2014.2.21.)(표 3). 당시 신의료기술평가지 검토되었던 관련문헌의 세부내용은 다음의 표 1, 2와 같다.

표 1. 기 평가시 선택된 문헌

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상	비교검사(장비명)	표준기준	근거 수준
1	Lee CK ²⁾ (2012)	한국	인플루엔자 의심환자 코인두 검체 241명	인플루엔자 A·B 바이러스항원검 사(gold bead) (BinaxNOW Influenza A/B antigen kit, Directigen EZ Flu A and B)	§ 배양법 § RT-PCR	2+
2	Rath B ³⁾ (2012)	독일	인플루엔자 의심환자 코인두 검체 649개	-	RT-PCR	2+

표 2. 선택된 문헌의 연구내용

연구 유형	연구대상	연구방법	연구결과																				
진 단 법 평가연구 (2012)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 인플루엔자 의심환자 코인두 검체 (241명) - influenza A: 73명 - influenza B: 72명 - negative: 96명 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 중재검사 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [형광면역분석법] (장비명: Sofia Influenza A+B FIA) ▪ 비교검사 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 진단정확성(%) - Influenza A (95% CI) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>장비명</th> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sofia</td> <td>82.2 (71.9-89.3)</td> <td>100 (96.2-100)</td> <td>100</td> <td>87.3</td> </tr> <tr> <td>Binax</td> <td>54.8 (43.4-65.7)</td> <td>100 (96.2-100)</td> <td>100</td> <td>74.4</td> </tr> <tr> <td>Directigen</td> <td>68.5 (57.2-78.0)</td> <td>100 (96.2-100)</td> <td>100</td> <td>80.7</td> </tr> </tbody> </table>	장비명	Sn	Sp	PPV	NPV	Sofia	82.2 (71.9-89.3)	100 (96.2-100)	100	87.3	Binax	54.8 (43.4-65.7)	100 (96.2-100)	100	74.4	Directigen	68.5 (57.2-78.0)	100 (96.2-100)	100	80.7
장비명	Sn	Sp	PPV	NPV																			
Sofia	82.2 (71.9-89.3)	100 (96.2-100)	100	87.3																			
Binax	54.8 (43.4-65.7)	100 (96.2-100)	100	74.4																			
Directigen	68.5 (57.2-78.0)	100 (96.2-100)	100	80.7																			

- 2) Lee CK, Cho CH, Woo MK, Nyeck AE, Lim CS, Kim WJ. Evaluation of Sofia fluorescent immunoassay analyzer for influenza A/B virus. *Journal of Clinical Virology* 2012; 55(3): 239-243.
- 3) Rath B, Teif F, Obermeier P, Tuerk E, Karsch K, Muehlhans S, Adamou E, et al. Early detection of influenza A and B infection in infants and children using conventional and fluorescence-based rapid testing. *Journal of Clinical Virology* 2012; 55(4): 329-323.

연구 유형	연구대상	연구방법	연구결과																								
		Gold bead를 이용한 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 (장비명: BinaxNOW Influenza A/B antigen kit, Directigen EZ Flu A and B)	- Influenza B(95% CI)																								
			장비명	Sn	Sp	PPV	NPV																				
			Sofia	77.8 (66.9-85.8)	100 (96.2-100)	100	85.7																				
			Binax	62.5 (50.9-72.8)	100 (96.2-100)	100	78.0																				
			Directigen	52.8 (41.4-63.9)	100 (96.2-100)	100	73.8																				
		<ul style="list-style-type: none"> 참조검사 : 배양법, 실시간중합효소연쇄반응법 																									
진 단 법 평가연구 (2012)	<ul style="list-style-type: none"> 인플루엔자 의심 환자 코인두 검체 (649개) - 1세 미만: 232개 - 1세 이상: 417개 	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[형광면역분석법] (장비명: Sofia Influenza A+B FIA) 참조검사 : 실시간 중합효소연쇄 반응법 	<ul style="list-style-type: none"> 진단정확성(%) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn</th> <th>Sp</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>78.1</td> <td>99.7</td> <td>96.6</td> <td>97.3</td> </tr> <tr> <td><1year</td> <td>85.7</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99.1</td> </tr> <tr> <td>>1year</td> <td>76.3</td> <td>99.4</td> <td>95.7</td> <td>96.2</td> </tr> </tbody> </table>						Sn	Sp	PPV	NPV	All	78.1	99.7	96.6	97.3	<1year	85.7	100	100	99.1	>1year	76.3	99.4	95.7	96.2
	Sn	Sp	PPV	NPV																							
All	78.1	99.7	96.6	97.3																							
<1year	85.7	100	100	99.1																							
>1year	76.3	99.4	95.7	96.2																							

Binax, BinaxNOW Influenza A/B antigen kit; Directigen, Directigen EZ Flu A and B; FIA, Fluorescent Immunoassay; NPV, Negative Predictive Value; PPV, Positive Predictive Value; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

표 3 . 신의료기술평가 결과 보건복지부 고시 내용 및 급여결정 결과

319. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법] (제2014-32호, 2014.2.21.)	
가. 기술명	<ul style="list-style-type: none"> ○ 한글명 : 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법] ○ 영문명 : Influenza A·B Viral Antigen Test, Handy Test [Fluorescence Immunoassay]
나. 사용목적	○ 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 여부 확인
다. 사용대상	○ 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자
라. 검사방법	○ 멸균된 면봉으로 환자의 비강 또는 비인두에서 검체를 채취하고 시약과 반응시켜 발광되는 빛의 종류를 분석기로 측정하여 양성과 음성을 판독함
마. 안전성·유효성 평가결과	<ul style="list-style-type: none"> ○ 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]는 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사임 ○ 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]는 기존의 gold bead를 이용한 면역크로마토그래피법보다 진단정확성이 높음 ○ 따라서, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 여부를 확인하는데 안전하고 유효한 검사임
바. 참고사항	○ 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]는 2편(진단법 평가연구 2편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨
⇒ 비급여(기결정) (2014년 제8차 의료행위전문평가위원회) (제3부 비급여 목록 ‘노-490 인플루엔자A·B 바이러스항원검사[현장검사]’를 산정함)	

마. 국내 사용현황

표 4. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [현장검사] 진료비용

(단위 : 원)

의료기관 종별	비용제출 기관수	비급여 진료비용 분포			
		최저금액	평균금액	중간금액	최고금액
전체	1,642	5,000	27,811	30,000	50,000
상급종합	41	19,800	39,038	40,050	48,500
종합병원	301	6,000	31,520	30,000	50,000
치과병원	1	25,000	25,000	25,000	25,000
한방병원	25	20,000	26,042	25,000	35,000
병원	1,000	6,000	27,244	30,000	50,000
요양병원	274	5,000	23,894	25,000	50,000

출처: 건강보험심사평가원 비급여진료비용 정보 조회(2019.10.30.)

표 5. (선별급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 진료비용

(단위 : 원)

의료기관 종별	누661가	누661나
	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 - 일반면역검사	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 - 정밀면역검사
의원	13,350-13,880	17,880-18,600
병원급이상	11,990-12,470	16,060-16,700
치과병의원	13,570-14,120	18,180-18,910
보건기관	13,180-13,570	17,480-18,180
한방병원	13,710-14,120	18,180-18,910

출처 : 의·치과 한방 약국 수가파일('19.12.1.기준)

* 진단검사 질가산(1-4%) 반영되어, 범위로 제시됨

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

인플루엔자바이러스는 Orthomyxoviridae과에 속하며, 지질 외피에 싸인 단일가닥의 (-)sense RNA 바이러스로서 인두와 기관지의 섬모원주상피에서 증식한다. 그 결과 세포 괴사가 일어나 인두통과 마른 기침과 같은 국소적인 증상뿐만 아니라 급작스런 고열(38-40℃), 근육통, 전신무력감 등 전신증상을 일으킨다. 매트릭스와 핵산단백질의 항원성의 차이에 의해 A, B, C형으로 분류되며, A형(H3N2, H1N1)과 B형이 주요 임상증상을 일으키며, 국내에서는 매년 11월-4월에 걸쳐 유행을 일으킨다(대한진단검사의학회 편, 2014).

인플루엔자 바이러스 감염은 잠복기가 짧아서 12-72 시간이며, 감염 후 임상 양상은 경증부터 중증까지 다양하게 나타나게 된다. 인플루엔자 유행기에는 어린 소아에서 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 있다. 이에, 검사실 진단 방법을 통해 도움을 받는다(이준열 등 2017).

진단은 ① 바이러스 검출과 ② 바이러스에 대한 환자의 면역반응을 이용한 방법이 주를 이루고 있으며, 진단검사로는 인플루엔자 바이러스 분리(배양), 바이러스 항원(단백)의 검출(신속항원검사, 면역형광법), 바이러스 핵산의 입증(RT-PCR), 혈청학적 검사 등 4가지로 대별될 수 있다(이창섭 등 2010).

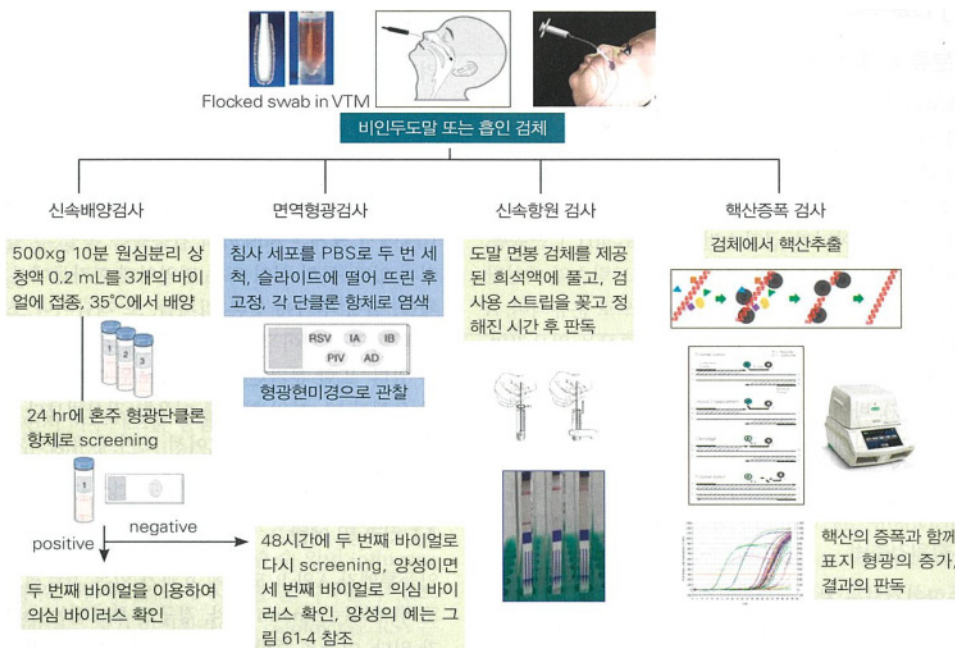


그림 3. 인플루엔자 바이러스 감염 진단 방법

(출처: 대한진단검사의학회 편, 2014)

■ 배양법

인플루엔자바이러스의 배양은 검체를 원심분리 후 상청액을 Madin-Darby canine kidney (MDCK) 또는 primary monkey kidney (PMK) 세포에 접종한다. 전통적으로 35°C에서 10-14일간 튜브 배양하고 적혈구 흡착시험을 통해 확인하는 방법을 사용해 왔으나, 현재 병원 검사실에서는 거의 사용되지 않고 있다. 대신 혼합세포주를 이용한 셀바이얼배양법은 세포병변효과가 나타나기 전에 호흡기바이러스들의 단클론항체로 염색하여 바이러스 증식을 1-2일에 검출할 수 있어 진료에 실제적인 도움을 줄 수 있고, 예민도도 전통적인 배양법과 비교하여 매우 우수한 것으로 알려져 있다.

■ 신속항원검사

신속항원검사법은 인플루엔자 바이러스의 뉴클레오단백질을 항원으로 발견하는 검사법으로(이창섭, 2010), 인플루엔자 바이러스의 항원을 면역크로마토그래피나 효소면역측정법 또는 광학면역측정법으로 검출하며 검사 소요시간은 대략 10-30분이다(송준환 등, 2009). 신속항원검사는 보통 인플루엔자의 유행이 있을 때 권장된다. 음성인 경우는 반

드시 보다 예민한 배양이나 핵산증폭검사 등으로 확인이 필요하다. 민감도는 50-80% 정도로 다양하며, 특이도는 90% 이상이다(대한진단검사의학회 편, 2014). 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 중요하다(이준열 등 2017).

■ **면역형광법**

세포를 슬라이드에 도말 후, 바이러스 특이항체를 이용하여 관찰하는 면역형광법은 검체 내에 얼마나 상피세포들이 포함되어 있는가, 숙련된 판독자가 있는가에 따라 결과의 차이가 커서 60-95%의 민감도, 95% 이상의 특이도를 보이는 것으로 알려져 있다(대한진단검사의학회 편, 2014).

■ **분자진단법**

다양하고 민감한 핵산증폭 검사법들이 소개되어 사용되고 있으며, 이는 기존의 면역형광법이나 배양법에 비해 10-60%까지 검출률을 높일 수 있다고 알려져 있다. 특히, 성인 또는 면역억제 환자들에서 얻은 검체들, 질병 후기에 얻은 검체들, 또 객담이나 조직과 같이 바이러스양이 적은 검체들에서 검출률을 크게 높일 수 있다. 또한 분자진단법은 새로운 아형의 인플루엔자가 유행할 때, 항원 항체를 이용한 검사법보다 신속하게 진단시약을 개발할 수 있어서 조기에 유용하게 사용될 수 있다(대한진단검사의학회 편, 2014).

1.3. 국외 급여 등재현황

구분	내용
미국 CPT 코드	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Infectious agent antigen detection by immunoassay with direct optical observation; influenza ----- 87804 ▶ Influenza A Antigen Detection Direct Fluorescence ----- 87276 Immunoassay -----87400 ▶ Influenza B Antigen Detction Immunoassay -----87400 Immunofluorescence -----87275
일본 보험등재	D012 감염 면역학적 검사 26. 인플루엔자 바이러스 항원 정성 --- 149점

2. 평가목적

건강보험심사평가원에서는 수가의 적용 근거 마련을 위하여 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[간이검사]에 대한 동일성(검사방법, 진단검사의 정확성, 유효성 등) 여부를 판단하고자 본원으로 재평가를 의뢰하였다. 따라서 본 평가에서는 소위원회를 구성하여 현지점에서 기술의 검사방법을 확인하고, 진단검사의 정확성 등 유효성에 대한 근거를 업데이트하여 평가하고자 한다.

II

평가방법 및 결과

1. 평가방법

1.1. 소위원회 구성

본 연구에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]에 대한 안전성 및 유효성을 재평가하기 위해, 소위원회 구성은 제2차 의료기술재평가위원회 (2019.10.11.)에서 진단검사의학과 3인, 소아청소년과 2인, 감염내과 1인, 근거기반의학 1인의 총 7인으로 구성하기로 하였다.

1.2. 세부 평가방법

‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]에 대해 검사방법 및 유효성을 다음과 같이 검토하였다.

- 검사방법 : 문헌/허가심사자료 검토 및 전문가 의견수렴
- 유효성 : 문헌검토

문헌검색 DB	Ovid-MEDLINE
검색일	2019.10.23.
검색전략	(Influenza A OR Influenza B) AND (fluorescence OR fluorescent) AND (rapid OR sofia OR eruopium OR time-resolved fluoroimmunoassay OR tr fia) + 연도제한(2012년 이후)
PICO	<ul style="list-style-type: none"> • Patients : 인플루엔자 감염 (의심) 환자 • Index test : 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법] • Reference tests : 실시간중합효소연쇄반응/배양법 • Outcome : 진단정확성
선택기준	<ul style="list-style-type: none"> • PICO 기준을 충족시킨 연구 포함 • 한국어/영어로 출판된 연구 포함

2. 평가결과

2.1. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법] 검사원리

가. 국내외 식약처 허가사항의 근거

1) 국내 MFDS

국내 식약처 의료기기 허가 제품정보망(emed.mfds.go.kr)에서 동 기술에 사용되는 소
요장비 ‘Sofia™ Influenza A+B FIA’ 키트의 허가사항에 제시된 작용원리는 다음과 같다.

본 제품은 LRE Medical GmbH(독일)사의 Sofia Analyzer(서울수신 11-1985호) 또는 Quidel Corporation (미국)사의 Sofia 2 analyzer(수신 18-710호)를 이용하여 사람의 비강 검체(Nasal swab) 및 비인두 검체 (Nasopharyngeal swab, Nasopharyngeal aspirate/wash, Nasopharyngeal swab in VTM, Nasopharyngeal aspirate/wash in VTM)에 존재하는 인플루엔자 A와 인플루엔자 B의 핵단백질 항원을 형광면역측정법 (FIA)으로 검출하는 정성 검사용 체외진단용 의료기기이다.

이 검사는 인플루엔자 A와 인플루엔자 B 바이러스 항원의 감염을 빠르게 진단하기 위한 것이다.

본 제품은 형광면역측정법이 사용되며, 다음과 같은 반응으로 이루어진다. REAGENT SOLUTION 과 함께 REAGENT TUBE에 넣은 환자 검체는 시간이 지남에 따라 검체 내의 바이러스 입자들이 파괴되고 내부 바이러스 핵단백질이 노출된다. 측정하고자 하는 항원이 적절히 노출되었다고 판단되는 시점(1분)에 검체를 Small, Clear 120 µl Fixed Volume Pipette을 이용하여 카세트에 넣는다. 검체는 검사 스트립을 통해 검사선까지 이동하면서 유로피움 비드와 결합한다. 만약 인플루엔자 바이러스 항원이 존재한다면 유로피움 비드와 결합한 항원들은 검사 스트립의 특정 위치에 고정된다.

Sofia Analyzer 및 Sofia 2 analyzer는 검사 스트립을 스캔하고 유로피움 형광 시그널을 측정한다. Sofia Analyzer 및 Sofia 2 analyzer는 검사 결과(양성, 음성, 무효)를 화면으로 보여주며 Sofia analyzer에 내장된 프린터 또는 Sofia 2 analyzer에 연결된 프린터로 자동으로 인쇄할 수 있다.

그림 4. 식약처 허가사항 내 모양 및 구조 -작용원리

2) 미국 FDA

미국 식약처로부터 승인받은 심사문서⁴⁾에서 제시된 해당 ‘Sofia™ Influenza A+B FIA’ 키트의 작용원리는 인플루엔자 바이러스 핵단백질을 검출하는데 **immunofluorescence technology 기반의**, 인플루엔자 항원에 특이적이고, 정상 세균총(normal flora) 또는 다른 호흡기 병원체에 대해 교차반응성을 갖지 않는 단일클론항체를 사용하는 **측방 유동 면역분석법(lateral-flow immunoassay)**으로 기술되고 있으며, 관련한 원문의 구체적인 내용은 다음과 같다(그림 5).

4) 미국 FDA 510(k) Substantial Equivalence determination decision summary(K112177)

I. Device Description:

The Sofia Influenza A+B FIA employs immunofluorescence technology that is used with the Sofia Analyzer to detect influenza virus nucleoproteins.

The Sofia Influenza A+B FIA is a lateral-flow immunoassay that uses monoclonal antibodies that are specific for influenza antigens and have no known cross-reactivity to normal flora or other known respiratory pathogens.

Nasal swab, nasopharyngeal swab, and nasopharyngeal aspirate/wash specimens are used for this test. The patient specimen is placed in the Reagent Tube, during which time the virus particles in the specimen are disrupted, exposing internal viral nucleoproteins. After disruption, the specimen is dispensed into the cassette sample well. From the sample well, the specimen migrates through a test strip containing various unique chemical environments. If influenza viral antigen is present, they will be trapped in a specific location.

The Sofia Analyzer will scan the test strip and measure the fluorescent signal by processing the results using method-specific algorithms. The Sofia Analyzer will display the test results (Positive, Negative, or Invalid) on the screen.

L. Test Principle:

The Sofia Influenza A+B FIA is an immunoassay that uses a sandwich design to detect and differentiate Influenza A and Influenza B in patient specimens. This test uses a lateral flow design with location-dependent lines and zones. The Sofia Analyzer scans the test strip and displays the results (Positive, Negative or Invalid) after utilizing the method-specific algorithms. Basically Sofia Influenza A+B FIA involves the disruption of Influenza A and B viral antigens and exposure of internal nucleoproteins by placing the patient specimen in the reagent tube. After disruption the specimen is dispensed into the Cassette sample well after which the sample is drawn by capillary action into and through the label pad, through the nitrocellulose strip and into the adsorbent pad. Within the label pad, the specimen comes into contact with antibodies that have been coupled to the europium chelate-impregnated microbeads. During this interaction, the independent subpopulations of beads containing bound anti-influenza A or anti-influenza B monoclonal antibodies bind corresponding influenza A or B nucleoprotein antigens that are present in the specimen. The bead-coupled antigen-antibody complexes then begin to flow through the test strip. Some of these beads bind non-specifically to the NC line. Most migrate on and, if influenza A or B antigen are present in the sample, they will be subsequently captured on the surface of the nitrocellulose by the respective location-fixed, analyte-specific anti-influenza A or anti-influenza B capture antibodies. The flow and capture of the fluorescent microbeads coated with influenza A and/or B nucleoprotein antigens allows the accumulation of a fluorescent signal at specific analyte line locations on the test strip. The conjugates that do not bind to the Negative Control line and Test Lines continue to flow with the remaining specimen and soon encounter the Reference line that is comprised of goat anti-mouse Ig. The fluorescent signal generated at this line serves as the location marker to direct the Sofia Analyzer to the other precise locations on the Nitrocellulose that are to be scanned. The remaining sample then flows into the Procedural Control Zone that is also scanned to confirm that adequate flow of the sample has occurred. The Sample with any remaining conjugate then flows on into the Adsorbent Pad. This process takes approximately fifteen minutes, at which time the Sofia Analyzer scans the strip, measuring the fluorescent signals across the strip's length and performs calculations and reports the test results. The assay's sensitivity is derived from the use of a unique polystyrene microbead that has been dyed with a chelate of europium that is temperature stable, resistant to bleaching in room light and yields a very efficient conversion of the UV energy from 365 nm to a wavelength of 618 nm.

그림 5. FDA approval 자료 내 검사원리 원문내용

나. 문헌에서 제시된 검사방법(원리) 근거

1) 미국 질병통제예방센터(Centers for Diseases Control and Prevention, CDC) - Overview of Influenza Testing Methods (last reviewed: 2019.4.4.)

인플루엔자 진단방법에 대한 Overview에서는 검사유형을 크게 신속 인플루엔자 진단 검사(rapid influenza diagnostic tests, 이하 RIDTs), 신속 분자진단, 면역형광법, RT-PCR, 배양법으로 구분하고 있으며, 크로마토그래피 및/또는 형광 기반의 측방유동, membrane 기반의 면역분석법은 RIDTs의 검사로 분류되어 있다(표 6).

동 평가기술에 사용되는 키트는 미국에서 상용화된 신속항원검사(RIDTs) 중 하나로서 Immunofluorescence assay의 기술로 소개되고 있다(표 7).

표 6. 인플루엔자 진단방법 Overview

Method ¹	Type Detected	Acceptable Specimens ²	Test time	CLIA Waived ³
Rapid Influenza Diagnostic Tests ⁴ (antigen detection)	A and B	NP ⁵ swab, aspirate or wash, nasal swab, aspirate or wash, throat swab	<15 min.	Yes/No
Rapid Molecular Assay [influenza viral RNA or nucleic acid detection]	A and B	NP ⁵ swab, nasal swab	15-30 minutes ⁶	Yes/No ⁶
Immunofluorescence, Direct (DFA) or Indirect (IFA) Florescent Antibody Staining [antigen detection]	A and B	NP ⁵ swab or wash, bronchial wash, nasal or endotracheal aspirate	1-4 hours	No
RT-PCR ⁷ (singleplex and multiplex; real-time and other RNA-based) and other molecular assays [influenza viral RNA or nucleic acid detection]	A and B	NP ⁵ swab, throat swab, NP5 or bronchial wash, nasal or endotracheal aspirate, sputum	Varies (1 to 8 hours, varies by the assay)	No
Rapid cell culture (shell vials; cell mixtures; yields live virus)	A and B	NP ⁵ swab, throat swab, NP5 or bronchial wash, nasal or endotracheal aspirate, sputum; (specimens placed in VTM ⁸)	1-3 days	No
Viral tissue cell culture (conventional; yields live virus)	A and B	NP ⁵ swab, throat swab, NP5 or bronchial wash, nasal or endotracheal aspirate, sputum (specimens placed in VTM ⁸)	3-10 days	No

¹ Serologic (antibody detection) testing is not recommended for routine patient diagnosis and cannot inform clinical management. A single acute serum specimen for seasonal influenza serology is uninterpretable and should not be collected. Serological testing for detection of antibodies to seasonal influenza viruses is useful for research studies and requires collection of appropriately timed acute and convalescent serum specimens and testing of paired sera at specialized research or public health laboratories.

² Approved clinical specimens vary by influenza test. Consult the manufacturer's package insert for the approved clinical specimens for each test. Ref: Leland, et al. 2007, Clin Micro Rev 20: 49-78. Approved respiratory specimens vary among FDA cleared influenza assays.

³ Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) of 1988.

⁴ **Chromatographic- and/or fluorescence-based lateral flow and membrane-based immunoassays.** Some approved rapid influenza diagnostic assays utilize an analyzer reader device.

⁵ NP = nasopharyngeal

⁶ Rapid molecular assays can provide results in approximately 15-30 minutes.

⁷ Reverse transcription polymerase chain reaction, including FDA-approved test systems, reference laboratory testing using ASR or lab-developed reagents. Some approved molecular assays can produce results in approximately 60-80 minutes.

⁸ VTM = Viral transport media

표 7. (참고) 미국에서 상용화된 Rapid Influenza Diagnostic Tests

Procedure (Manufacturer/Distributor)	Influenza Virus Types Detected	Approved Specimens ²	CLIA Waived ³
3M™ Rapid Detection Flu A+B Test ⁴ (3M)	A and B	NP ⁵ swab/aspirate Nasal wash/aspirate	No
Alere™ Influenza A & B ⁴ (Alere)	A and B	Nasal swab	Yes
BD Veritor™ System for Rapid Detection of Flu A+B CLIA-waived ^{4,8} (Becton Dickinson)	A and B	NP ⁵ swab/nasal swab	Yes
BD Veritor™ System for Rapid Detection of Flu A+B Moderately Complex ^{4,8} (Becton Dickinson)	A and B	NP ⁵ wash/aspirate/swab	No
BinaxNOW® Influenza A&B ⁴ (Alere)	A and B	NP ⁵ swab, Nasal wash/aspirate/swab	Yes
BioSign® Flu A+B ⁴ (Princeton BioMedtech)	A and B	NP ⁵ swab/aspirate/wash, nasal swab	No
Directigen™ EZ Flu A+B ⁴ (Becton-Dickinson)	A and B	NP ⁵ wash/aspirate/swab Throat swab	No
OSOM® Influenza A&B ⁴ (Sekisui Diagnostics)	A and B	Nasal swab	No
QuickVue® Influenza Test ⁶ (Quidel)	A or B	Nasal wash/aspirate/swab	Yes
QuickVue® Influenza A+B Test ⁴ (Quidel)	A and B	NP ⁵ swab Nasal wash/aspirate/swab	Yes
SAS™ FluAlert A&B (SA Scientific)	A and B	Nasal wash/aspirate	No
SAS™ FluAlert A ⁴ (SA Scientific)	A only	Nasal wash/aspirate	Yes
SAS™ FluAlert B ⁵ (SA Scientific)	B only	Nasal wash/aspirate	Yes
Sofia® Influenza A+B ^{4,7,8} (Quidel)	A and B	NP ⁵ aspirate/swab/wash Nasal wash	Yes
TRU FLU® ⁴ (Meridian Bioscience)	A and B	NP ⁵ aspirate/swab Nasal wash	No
XPECT™ Flu A&B ⁴ (Remel/Thermofisher)	A and B	Nasal wash/swab Throat swab	No

1. List may not include all test kits approved by the U.S. Food and Drug Administration. Discontinued tests not included.

2. Approved respiratory specimens according to manufacturer's package insert. Note that test performance may vary if other respiratory specimens are used.

3. Ref: <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html>

4. Distinguishes between influenza A and B virus infections.

5. NP = nasopharyngeal.

6. Does not distinguish between influenza A and B virus infections when used alone.

7. Immunofluorescence assay.

8. Requires use of a separate analyzer reader device

2) 문헌

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]에 사용되는 키트의 검사 원리에 대해 다수의 문헌에서는 공통적으로 인플루엔자 A와 B 핵단백질(nucleoprotein) 항원을 정성적으로 검출하는 데 europium 형광물질을 사용하는, 형광면역 (immunofluorescence) 기반의 (측방유동) 기술로 자동화된 판독기를 사용하는 신속항원검사로 제시하고 있다.

또한, 일부 문헌에서는 인플루엔자 바이러스 항원 유무를 색 변화를 육안으로 확인하는 기존의 신속항원검사들을 1세대/고식적인 RIDTs로 분류하였다면, 동 검사는 민감도와 객관성을 개선시킨 2세대/디지털 기반의 RIDTs 검사 중 하나로 소개하였다(Merckx et al., 2017; Rye et al., 2016; Tuttle et al., 2015).

1저자(연도)	기술문
Merckx (2017)	automated immunochromatographic antigen detection tests (digital immunoassays [DIAs]. Digital immunoassays use an instrument-based digital scan of the test strip to enhance antigen detection accuracy by eliminating the need for an operator to visualize and subjectively interpret test results.
Koski (2017)	the Sofia FIA uses an immunofluorescence-based lateral-flow technology to detect influenza A and B nucleoprotein antigens,
Chong (2019)	The Sofia Influenza A+B Fluorescence Immunoassay uses an immunofluorescence-based lateral flow technology to detect influenza A and B nucleoprotein antigen. This assay can be completed within 15 min and the results are reported as positive or negative for influenza virus A or B. Briefly, 250 µL of specimen and reagent buffer were mixed in a reaction tube. A final volume of 120 µL of sample was placed in a Sofia reaction cassette using a premeasured pipette and incubated for 15 min to allow the reaction to occur. The reaction cassette was inserted into the Sofia vfluorescent reader and the results were automatically printed within 1 min.
Yang (2018)	The Sofia influenza A+B fluorescent immunoassay (Sofia FIA) test utilizes immunofluorescence technology and a specific analyzing device to detect influenza nucleoproteins.
Ryu (2018)	The Sofia Influenza A+B Fluorescence Immunoassay (Quidel) is a rapid diagnostic kit that uses immunofluorescence technology to enhance its sensitivity . We compared three RIDTs with digital readout systems : BUDDI(NanoEnTek, Seoul, Korea), the Sofia Influenza A+B Fluorescence Immunoassay (Quidel, San Diego, CA, USA), and the BD Veritor System Flu A+B assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA). A conventional rapid test (SD Bioline Influenza Ag A/B/A(H1N1/2009), Standard Diagnostics, Yongin, Korea) system for influenza detection was included for comparison.
Rack-Hoch (2017)	The new Sofia point-of-care system is a fluorescent immunoassay (FIA) based on lateral flow technology using monoclonal antibodies labelled with Europium as a fluorescent tag.
Ryu (2016)	Recently, influenza RDTs equipped with digital reader systems have

1저자(연도)	기술문
	been introduced and evaluated for comparison of detection sensitivity.[2,3] The Sofia® Influenza A + B Fluorescence Immunoassay (Sofia; Quidel Corp., San Diego, CA, USA) detects influenza A and B viruses using immunofluorescence technology with europium dye, and is interpreted with a portable fluorescence automatic reader.
Gomez (2016)	The Sofia Influenza A + B Fluorescence Immunoassay and SofiaRSV Fluorescence Immunoassay (FIAs) have recently been commercialised. They employ a novel technology different from other RDTs: these tests are immunofluorescence assays that use europium dye, which enhances the overall sensitivity. In addition, the assays have an instrument-read work mode, thus they avoid the operator interpretation of results that can lead to errors with other RDTs. The Sofia Influenza A + B and Sofia RSV FIAs (Quidel Corporation, San Diego, CA, USA) are lateral flow immunoassays , which employ a fluorescence reaction (europium dye) to detect influenzaA, influenza B or RSV nucleoprotein antigens.
Arbefeville (2015)	The Sofia Influenza A+B FIA is a novel fluorescence-based lateral flow immunoassay that uses specific antibody-coated beads coupled to a heat- and light-stable europium conjugate to detect Flu A and influenza B (Flu B) viral nucleoprotein antigens; this contrasts with the other assays, which are based on chromogenic or lateral-flow immunoassays. The Sofia Analyzer uses the europium fluorescent tag illuminated by an ultraviolet light source, to detect antigen. The fluorescence is measured by the Sofia Influenza Analyzer, which displays the test results as positive, negative, or invalid.
Noh (2015)	The Sofia™ Influenza A + B FIA (Quidel Corporation, CA, USA) is a novel fluorescent immunoassay used to detect influenza A and B within 15 minutes using the Sofia Analyzer
Leonardi (2015)	The Sofia influenza A B fluorescent immunoassay (FIA) (Quidel, Inc., San Diego, CA) uses a fluorescence reader to detect influenza nucleoprotein antigens.
Tuttle (2015)	First-generation rapid tests (laminar flow strip tests) produce macroscopic color changes visualizing the presence of viral antigens. The sensitivity of test strips is highly reader-dependent, and sensitivities vary widely between different study sites and products. In an effort to improve rapid test specificities and sensitivities, second-generation tests have been developed, utilizing advanced lateral flow technology, fluorescent tags, and automated readers for improved sensitivity and objectivity. => SOFIA
Hazelton (2015)	The Sofia Influenza A+B FIA (hereafter Sofia; Quidel, San Diego, CA) is a novel lateral-flow immunoassay that uses specific antibody-coated beads coupled to a heat and light-stable europium chelate instead of the traditional gold immunochromatography employed by most available RIDTs.
Bruning (2014)	Sofia Fluorescent Immunoassay Analyzer (FIA) (Quidel, San Diego, CA) is a rapid fluorescence-based lateral flow immunoassay in which results are analyzed by a compact instrument.
Dunn (2014)	The QuidelSofia® InfluenzaA+B FIA (Sofia; Quidel Corp., San Diego, CA, USA) detects and differentiates influenza A and B viruses using immunofluorescent technology to qualitatively identify virus-specific nucleoprotein antigens in nasal swabs, NP swabs, and NP aspirates or washes. Results from both the Veritor and Sofia assays are analyzed and interpreted digitallywith their respective readers. These digital immunoassays (DIAs) enable lower limits of detection (LODs) due to a low cut-off, reduce operator variability, and allow for a negative control that reduces the probability of non-specific binding. The objective, qualitative result of the DIAs potentially enables use of these assays outside the central laboratory environment.

1저자(연도)	기술문
Lewandrowski (2013)	Recently a novel fluorescent immunoassay (FIA) (Sofia Influenza A+B FIA, Quidel, San Diego, CA) was developed to detect and differentiate influenza A and B in patient specimens. The Sofia Influenza A+B FIA is a commercially available in vitro diagnostic device that detects viral nucleoprotein antigens. Although capable of detecting a broad range of influenza A virus subtypes, it was not designed to specifically identify the virus subtype. The test is a fluorescence-based lateral flow immunoassay in which results are analyzed objectively by a compact instrument (Sofia Analyzer) rather than visually. Instead of antibody-tagged colored microparticles, the Sofia technology uses a unique polystyrene microbead that has been impregnated with a chelate of europium.

다. 소위원회 전문가 및 학회 의견

1) 소위원회 전문가 의견

소위원회에 참석한 7명의 임상전문가(진단검사의학과 3인, 감염내과 1인, 소아청소년과 2인, 근거기반의학 1인)는 동 기술의 검사방법에 대하여 “**Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법(ICA using FIA)**”이라는 의견이었다.

면역크로마토그래피법은 콜로이드 형태의 금 입자 · latex beads · 효소 등에 결합된 항원 또는 항체가 고정된 멤브레인 상에서 모세관 이동을 하는 것을 이용하여 항원 · 항체를 검사하는 방법으로 ‘Lateral flow assay’라고도 칭한다(그림 6).

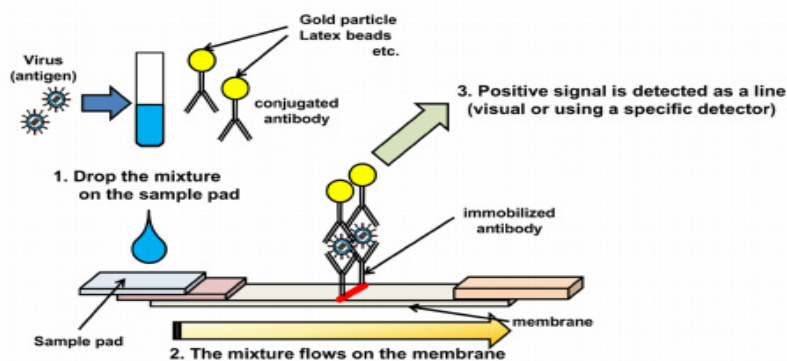


그림 6. 면역크로마토그래피 원리 모식도

(출처 : Sakurai et al., 2012)

동 검사는 금 입자 대신에, 형광(europium)이라는 물질에 항체를 부착시켜 인플루엔자 항원과 결합한 신호변화(반응)를 형광 감지기(detector)로 판독하여 인플루엔자의 항

원 유무를 확인하는 면역분석법으로, 측방유동(lateral-flow) 원리를 이용한다는 점에서 형광면역분석(fluorescent immunoassay)과 면역크로마토그래피법이 결합된 형태의 기술이라는 의견이었다.

동 검사가 신의료기술평가가 된 이후 국내에 적용되는 검사법 분류표 심의기준(신의료 기술평가 심의기준)이 새롭게 마련되었고, 동 기준이 적용된 최근 평가사례에서 동 검사 원리의 키트를 사용하고 표적분석물질만 다른 유사검사(① 요 임신반응검사, 간이검사 ② 레지오넬라 소변 항원, 간이검사 ③ 폐렴 연쇄상구균 소변항원검사)들이 신의료기술평가 및 건강보험심사평가원 진료심사평가위원회에서 면역크로마토그래피법(ICA)으로 평가된 바 있어, 현재 시점에서 국내 검사법 심의기준과 검사원리 및 방법상의 기술적인 측면을 모두 고려했을 때, 동 기술의 검사방법은 형광면역반응을 이용한 면역크로마토그래피법으로 보는 것이 타당하다는 의견이었다.

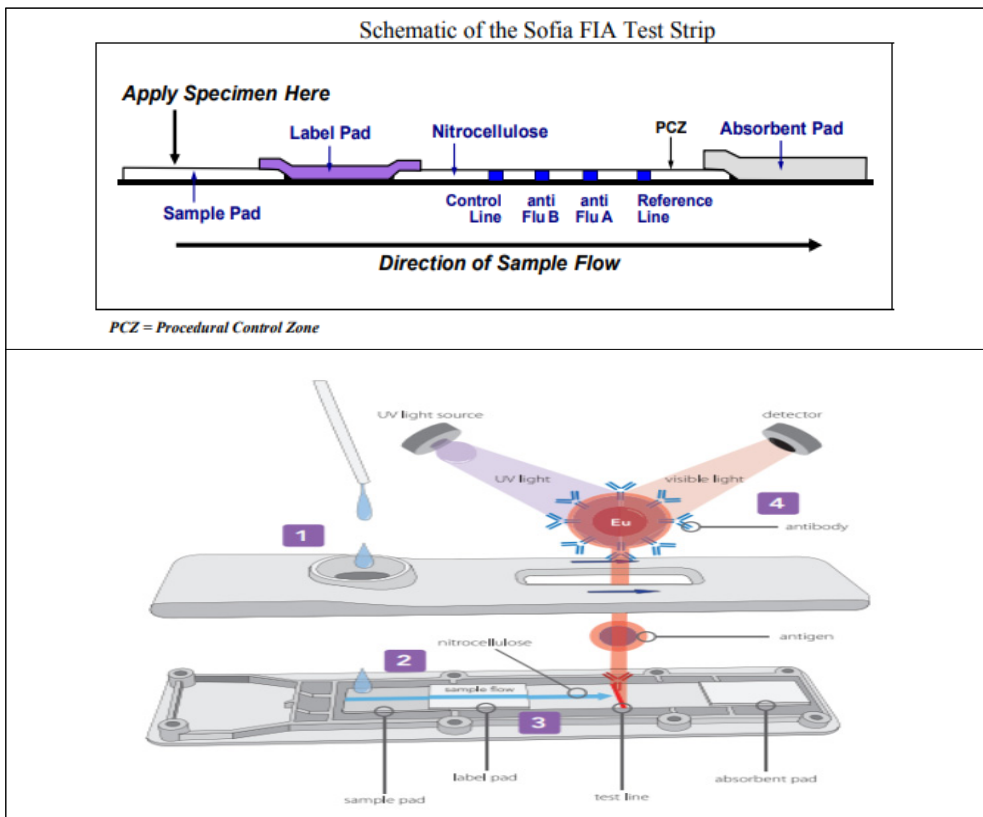


그림 7. 형광면역분석법 검사원리
(출처 : (상) FDA 승인자료, (하) 제조업체(Q사) 브로셔)

2) 학회의견

동 기술을 포함하여 ‘형광면역분석법’으로 신의료기술평가 신청되어 평가받은 기술들 (① 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사, 간이검사 ② 요 임신반응검사, 간이검사 ③ 레지오넬라 소변 항원, 간이검사)의 검사방법에 대해 대한진단검사의학회에서는 다음과 같이 의견을 제시하였다.

인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사, 간이검사에 사용되는 Quidel Sofia Influenza A+B FIA는 형광면역분석법이며, 바이러스가 형광물질인 europium을 부착한 항체와 반응하면, 형광을 기계(Sofia 또는 Sofia2)에서 측정하여 민감도를 높인 방법이고, 매질의 이동 방식에서는 lateral-flow format이며, 이는 신속면역크로마토그래피에서 가장 많이 사용되는 방법 중의 하나이다. 다른 두 개 검사(요 임신반응, 레지오넬라 소변항원, 간이검사) 역시 FIA (형광면역분석법)를 이용한 것이며, 항원-항체 복합체가 이동하는 lateral flow immunochromatographic assay에 해당한다는 의견이었다. 결국 세 가지 검사는 표적 물질에 대한 항체가 다르지만, 동일한 lateral flow immunochromatographic assay 방법이며 사용되는 라벨도 europium으로 동일하므로 검사방법은 근본적으로 동일하다는 의견이었다.

2.2. 유효성 검토

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]의 유효성을 재평가하기 위해, 문헌고찰을 수행하였다. 유효성 검토시 동 보고서에서는 반복적인 행위명(인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사) 언급을 최소화하고, 해당 검사방법을 이용한 유효성 결과를 구분하여 제시하기 위해 문헌에서 제시된 키트명 그대로 기술하였으며, 동 중재검사방법에 대해서는 신의료기술평가 당시 고시되었던 “형광면역분석법” 명칭으로 기술하였다.

문헌검색의 방법은 기 신의료기술평가 방법을 적용하여 Ovid-MEDLINE에서 “(influenza A OR influenza B) AND (fluorescence OR fluorescent) AND (rapid OR sofia OR eruopium OR time-resolved fluoroimmunoassay OR tr fia)”으로 검색하였고, 검색연도를 신의료기술평가 받은 시점인 2012년 이후로 제한하여 검토하였다. 문헌선택은 인플루엔자 감염 (의심)환자를 대상으로, 중재검사는 형광면역분석법으로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사가 수행되어 참고표준검사(배양 또는 분자진단방법)와 비교하여 진단정확성이 보고된 연구를 선택기준으로 포함하였다.

가. 선택문헌

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]의 유효성 평가에 포함된 관련 연구는 체계적문헌고찰 3편, 과거 신의료기술평가 시 포함된 2편의 연구를 포함하여 진단정확성을 보고한 단면연구 25편의 총 28편이 확인되었다. 연구의 특성은 다음의 표 8, 표 9와 같다.

표 8. 체계적문헌고찰 문헌(3편)

구분	1저자 (연도)	연구 유형	연구대상	선택문헌수	대상 신속검사 키트	참고표준
1	Bruning (2017)	SR	급성호흡기 감염(Acute Respiratory Tract Infections)	134편	Sofia 9편, Quickvue 26편, BinaxNow 19편, DirectigenEZ 16편 등	PCR
2	Merckx (2017)	SR	인플루엔자 의심 소아 및 성인 환자	162편	RIDTs 130, DIAs 19, NAATs 13*	RT-PCR
3	Koski (2017)	SR	인플루엔자 의심 소아 및 성인 환자	14편	BD veriator 3편, Sofia 7편, Alere I 6편	배양, RT-PCR

* DIA: Sofia 13편, BD Veritor 6편
 traditional RIDTs: Directigen 29편, BinaxNow 21편, QuickVueAB 21편, QuickVue 9편
 rapid NAATs: Alerel 8편, Cobas 5편

표 9. 단면연구(25편)

구분	1저자 (연도)	연구 유형	연구대상자	참고기준	중재검사 -키트명-	비교검사 -키트명-
1	Chong (2019)	단면 연구	552 fresh respiratory specimens	RT-qPCR	Sofia Influenza A+B	STANDARD F, SD Bioline
2	Yang (2018)	단면 연구	109명	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	Formosa
3	Ryu (2018)	단면 연구 ²	218 nasopharyngeal swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	BUDDI, Veriator system, SD Bioline
4	Rack-Hoch (2017)	단면 연구	114 sample	RT-PCR	Sofia FIA (A만)	BinaxNOW
5	Yoon (2017)	단면 연구	385 influenza suspected	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	ichroma TRIAS, SD Bioline, BinaxNoW
6	Busson (2017)	단면 연구 ²	267 samples	PCR	Sofia Influenza A+B	Alere i
7	Selove (2016)	단면 연구 ²	1649 nasal aspirates	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	-
8	Ryu (2016)	단면 연구	314 nasopharyngeal swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	Veriator system, SD Bioline
9	Kammerer (2016)	단면 연구		RT-PCR	Sofia Influenza A+B	QuickVue
10	Gomez (2016)	단면 연구	1065 respiratory samples	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	-
11	Piche-Rena ud (2016)	단면 연구	416 respiratory samples	traditional viral cell culture	Sofia Influenza A+B	-
12	Arbefeville (2015)	단면 연구	40 specimens	PCR and/or culture	Sofia Influenza A+B	-
13	Noh (2015)	단면 연구 ^{1,2,3}	394 patients with influenza-like illness	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	SD Bioline
14	Hazelton (2015a)	단면 연구 ^{1,2,3}	202 paired nasopharyngeal swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	Alere I, BinaxNOW
15	Leonardi (2015)	단면 연구 ^{1,2}	411 nasopharyngeal swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	Veriator
16	Tuttle (2015)	단면 연구 ^{1,2}	686 nasopharyngeal samples	RT-PCR / viral culture	Sofia Influenza A+B	-

구분	1저자 (연도)	연구 유형	연구대상자	참고기준	중재검사 -키트명-	비교검사 -키트명-
17	Hazelton (2015b)	단면 연구 ^{1,2,3}	209 consecutive respiratory tract swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	-
18	Beckmann (2015)	단면 연구 ¹	211 consecutive patients with influenza like illness	multiplex NAT	Sofia Influenza A+B	BinaxNOW, Alere iNAT
19	Bruning (2014)	단면 연구 ^{1,2}	66 sample	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	-
20	Dunn (2014)	단면 연구 ^{2,3}	240 pediatric patients	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	BD Veriator, Alere BinaxNOW
21	Olsen (2014)	단면 연구 ¹		RT-PCR	Sofia Influenza A+B	Quick-Vue
22	Lewadrows -ki (2013)	단면 연구 ^{1,2}	2047 subjects provided nasal swabs and nasopharyngeal swabs or aspirates	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	-
23	Leonardi (2013)	단면 연구	118 frozen original influenza-positive specimens and 57 prospective specimens	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	QuickVue, Directigen
24	Rath (2012)	단면 연구 ²	395 infant and children	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	QuickVue
25	Lee (2012)	단면 연구	241 patients, nasopharyngeal swabs	RT-PCR	Sofia Influenza A+B	BinaxNOW, Directigen

¹ SR 연번1, Bruning (2017) 연구에 포함

² SR 연번2, Merckx (2017) 연구에 포함

³ SR 연번3, Koski (2017) 연구에 포함

나. 문헌고찰 결과

1) 체계적문헌고찰 결과

① 전체

체계적문헌고찰 1편의 연구(Bruning et al, 2017)에서는 신속항원검사(rapid influenza diagnostic tests, 이하 RIDTs) 전체의 진단정확성 결과를 제시하였다. A형 검출에 대해서는 통합민감도 68.1% (95% CI 58.0-76.0), 통합특이도 99.2% (95% CI 95.5-99.6), B형 검출에 대해서는 통합민감도 71.0% (95% CI

56.8-82.1), 통합특이도 99.6% (95% CI 99.2-99.8)이었고, A형+B형 검출에 대해서는 통합민감도 61.1% (95% CI 53.3-68.3), 통합특이도 98.9% (95% CI 98.4-99.3)로 보고되었다.

다른 1편(Merckx et al, 2017)에서는 고식적인(traditional) 방법의 신속인플루엔자검사(RIDTs), 디지털 면역분석법(digital immunoassays, DIAs) 및 신속 핵산증폭 검사(rapid nucleic acid amplification tests, NAATs) 간의 진단정확성을 비교하였다. 해당연구에서는 디지털 면역분석법에 대해서, 항원 검출 정확도를 증진시키기 위해 검사 스트립(test strip)을 장비 기반의 디지털로 스캔하는 기술로 형광면역분석법이 여기에 해당한다고 보았다. A형 검출에 대해 고식적 방법의 검사는 통합민감도 54.4% (95%CI 48.9-59.8), 통합특이도 99.4% (95% CI 99.1-99.7), DIAs 검사법의 통합민감도 80% (95% CI 73.4-85.6), 통합특이도 98.3% (95% CI 97.4-98.9)이었다. B형 검출에 대해서는, 고식적 방법의 신속항원검사는 통합민감도 53.2% (95% CI 41.7-64.4), 통합특이도 99.8% (95% CI 99.7-99.9), DIAs 검사법의 통합민감도 76.8% (95% CI 65.4-85.4), 통합특이도 98.7% (95%CI 97.5-99.4)이었다.

② 검사방법(형광면역분석법)

동 중재검사법에 해당하는 형광면역분석법 기반의 제품키트를 이용한 결과는 체계적문헌고찰 3편에서 확인할 수 있었다. Bruning 등(2017)의 문헌에서 보고된 A+B형 검출의 진단정확성 메타분석 결과는 통합민감도 75.3% (95% CI, 59.2-91.5%), 통합특이도 95.3% (95% CI, 91.5-99.5%)이었다. 다른 1편(Merckx 등 2017)의 문헌에서 제시된 진단정확성 메타분석결과는 A형 검출은 통합민감도 77.8% (95% CI 68.8-85.4), 통합특이도 98.5% (95% CI 97.4-99.2), B형 검출은 통합민감도 73.5% (95% CI 55.8-86.1), 통합특이도 98.0% (95% CI 95.4-99.1)이었다.

Koski 등(2017)의 연구에서는 메타분석을 시행하지 않고, 포함된 문헌들에서의 진단정확성을 범위로 제시하였다. A형 검출은 민감도 71.4-95.8%, 특이도 91.1-100%이었고, B형 검출은 민감도 33.3-98.1%, 특이도(제시 안됨)로 보고되었다.

표 10. 진단정확성_체계적문헌고찰 결과

저자 (연도)	구분	A형		B형		A+B형		
		통합 Sn (95% CI)	통합 Sp (95% CI)	통합 Sn (95% CI)	통합 Sp (95% CI)	통합 Sn (95% CI)	통합 Sp (95% CI)	
Bruning (2017)	신속검사 전체	68.1 (58.0-76.0)	99.2 (95.5-99.6)	71.0 (56.8-82.1)	99.6 (99.2-99.8)	61.1 (53.3-68.3)	98.9 (98.4-99.3)	
	제품 별	Sofia	-	-	-	-	75.3 (59.2-91.5)	95.3 (91.5-99.2)
		QuickVue	-	-	-	-	44.6 (29.1-60.0)	99.3 (98.8-99.9)
		BinaxNow	-	-	-	-	44.1 (23.3-64.9)	99.4 (98.6-100)
		Directigen	-	-	-	-	35.8 (11.8-59.7)	99.2 (98.0-99.4)
		mariPOC	-	-	-	-	76.1 (53.5-98.7)	99.4 (98.3-100)
Merckx (2017)	traditional RIDTs	54.4 (48.9-59.8)	99.4 (99.1-99.7)	53.2 (41.7-64.4)	99.8 (99.7-99.9)	-	-	
	DIA	전체	80.0 (73.4-85.6)	98.3 (97.4-98.9)	76.8 (65.4-85.4)	98.7 (97.5-99.4)	-	-
		Sofia	77.8 (68.8-85.4)	98.5 (97.4-99.2)	73.5 (55.8-86.1)	98.0 (95.4-99.1)	-	-
		Veritor	83.0 (73.4-90.1)	97.5 (95.5-98.7)	80.0 (68.8-88.2)	99.5 (98.8-99.8)	-	-
	rapid NAATs	91.6 (84.9-95.9)	99.2 (98.6-99.7)	95.4 (87.3-98.7)	99.4 (98.9-99.8)	-	-	
Koski (2017)	Sofia (7편)	71.4-95.8	91.1-100	33.3-98.1	-	-	-	
	BD Veritor (3편)	72-93.8	57.1-99.07	69.3-94.2	100	-	-	
	Alere i* (6편)	73.2-99.3	62.5-100	45.2-100	53.6-100	-	-	

DIA, Digital immunoassay; RIDTs, Rapid Influenza Diagnostic Tests;

* iNAAT (isothermal nucleic acid amplification technology) 기술

Koski (2017) 문헌은 메타분석이 수행되지 않고, 선택된 문헌에서의 진단정확성을 범위로 제시하였음

2) 개별 연구

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]에 대하여 진단정확성을 보고한 연구는 바이러스 유형별로 A형은 22편, B형은 19편이었으며, A와 B형을 구분하지 않고 제시한 연구는 5편이 확인되었다.

진단정확성은 A형에 대해 민감도 41.5-100%, 특이도 89-100%, B형에 대해 민감도 33.3-98.1%, 특이도 70.7-100%, A+B형에 대해 민감도 59.3-83%, 특이도 61.2-99.7%의 범위로 보고하였다.

표 11. 인플루엔자 A 검출(총 22편)_진단정확성

저자(연도)	제품별	참고기준	민감도, %(n)	특이도, %(n)
Chong (2019)	Sofia	RT-qPCR	71.1 (32/45)	98.8 (488/494)
	STNADARD F		72.3 (34/47)	99.0 (498/503)
	SD Bioline		56.5 (26/46)	99.8 (499/500)
Yang (2018)	Sofia	RT-PCR / virus culture	82 (27/33)	89 (68/76)
	Formosa		55 (18/33)	99 (75/76)
Ryu (2018)	Sofia	RT-PCR	94.5 (69/73)	97.7 (83/85)
	BUDDI		87.7 (64/73)	100 (85/85)
	Veritor		87.7 (64/73)	96.5 (82/85)
	SD Bioline		72.6 (53/73)	100 (85/85)
Rack-Hoch (2017)	sofia	conventional FIA	100 (7/7)	100 (50/50)
	BinaxNOW		100 (5/5)	100 (51/51)
Yoon (2017)	Sofia	RT-PCR	74.2 (89/120)*	100 (265/265)*
			59.2 (71/120)**	99.6 (264/265)**
	ichroma TRIAS		74.2 (89/120)*	100 (265/265)*
			59.2 (71/120)**	100 (265/265)**
	SD Bioline		63.3 (76/120)*	100 (265/265)*
			30.8 (37/120)**	100 (265/265)**
BinaxNOW	60.8 (73/120)*	100 (265/265)*		
	30.0 (36/120)**	99.2 (263/265)**		
Busson (2017)	Sofia	PCR	70.7 (41/58)	99.5 (NR)
	Alere i		91.4 (53/58)	97.6 (NR)
Selove (2016)	Sofia	PCR-based RVP test	41.5 (102/246)	99.2
Ryu (2016)	Sofia	RT-PCR	74.2 (66/89)	100 (225/225)
	BD Veritor		73.0 (65/89)	100 (225/225)
	SD Bioline		53.9 (48/89)	100 (225/225)
Kammerer (2016)	Sofia	RT-PCR	82 (62/76) †	98 (290/296) †
			71 (53/75) †	97 (411/424) †
	QuickVue		57 (16/28) †	100 (74/74) †
Gomez (2016)	Sofia	rRT-PCR	75.3 (244/324)	98.6 (723/733)
Piche-Renaud (2016)	Sofia	traditional viral cell culture	90.0 (54/60)	98.0 (344/351)
Arbefeville (2015) ⁹¹	Sofia	rRT-PCR	67.5 (27/40)	-
Noh (2015)	Sofia	RT-PCR	74.0 (145/196)	95.4 (186/195)
	SD Bioline		54.1 (106/196)	95.9 (187/195)
Hazelton (2015a)	Sofia	RT-PCR	71.4 (25/35)	98.2
	BinaxNOW		44.4 (16/36)	100

저자(연도)	제품별	참고기준	민감도, %(n)	특이도, %(n)
	Alere iNAT		77.8 (28/36)	100
Leonardi (2015)	Sofia	RT-PCR	79.0 (79/100)	99.0 (308/311)
	BD Veritor		64.0 (64/100)	99.4 (309/311)
Tuttle (2015)	Sofia	RT-PCR	80.6 (50/62)	99.3 (577/581)
Hazelton (2015b)	Sofia	rRT-PCR	72.4 (21/29)	98.3 (177/180)
Bruning (2014)	Sofia	RT-PCR	66.7 (6/9)	96.6 (57/59)
Dunn (2014)	Sofia	RT-PCR	95.8 (46/48)	91.1 (175/192)
	BD Veritor		93.8 (45/48)	97.9 (188/192)
	BinaxNOW		79.2 (38/48)	99.5 (191/192)
Lewardrowski (2013)	Sofia	RT-PCR	78 (260/333)	99.4 (1121/1128)
Leonardi (2013)	Sofia	RT-PCR	80.0 (72/90)	100 (51/51)
	QuickVUE		73.3 (66/90)	96 (49/51)
	Directigen		73.3 (66/90)	100 (51/51)
Lee (2012)	Sofia	virus culture	82.2 (60/73)	100 (96/96)
	BinaxNOW		54.8 (40/73)	100 (96/96)
	Directigen		68.5 (50/73)	100 (96/96)
요약	형광면역분석법 (Sofia제품)		41.5-100 %	89-100 %

rRT-PCR, real-time RT PCR

* nasopharyngeal swabs, ** saliva samples

† 2012-2013 influenza season, ‡ 2013-2014 influenza season

¶ Pandemic Influenza A(H1N1)pdm09 virus 검출

표 12. 인플루엔자 B 검출(총 19편)_진단정확성

저자(연도)	제품별	참고기준	민감도	특이도
Chong (2019)	Sofia	RT-qPCR	57.1 (4/7)	99.3 (528/532)
	STNADARD F		57.1 (4/7)	99.8 (542/543)
	SD Bioline		42.9 (3/7)	99.8 (538/539)
Yang (2018)	Sofia	RT-PCR / virus culture	71 (5/7)	88 (90/102)
	Formosa		57 (4/7)	100 (102/102)
Ryu (2018)	Sofia	RT-PCR	91.7 (55/60)	95.3 (81/85)
	BUDDI		81.7 (49/60)	100 (85/85)
	Veritor		81.7 (49/60)	100 (85/85)
	SD Bioline		78.3 (47/60)	100 (85/85)
Yoon (2017)	Sofia	RT-PCR	75.9 (22/29)*	99.7 (355/356)*
			65.5 (19/29)**	99.2 (353/356)**
	ichroma TRIAS		75.9 (22/29)*	99.7 (355/356)*
			62.1 (18/29)**	99.7 (355/356)**

저자(연도)	제품별	참고기준	민감도	특이도
	SD Bioline		75.9 (22/29)* 41.4 (12/29)**	99.2 (353/356)* 98.6 (351/356)**
	BinaxNOW		58.6 (17/29)* 31.0 (9/29)**	99.7 (355/356)* 99.7 (355/356)**
Busson (2017)	Sofia	PCR	54.5 (6/11)	98.8 (NR)
	Alere i		54.5 (6/11)	98.8 (NR)
Selove (2016)	Sofia	PCR-based RVP test	37.5 (18/48)	99.6
Ryu (2016)	Sofia	RT-PCR	82.5 (85/103)	100 (211/211)
	BD Veritor		72.8 (75/103)	100 (211/211)
	SD Bioline		71.8 (74/103)	100 (211/211)
Kammerer (2016)	Sofia	RT-PCR	84 (52/62) †	83 (257/310) †
	QuickVue		53 (40/75) †	95 (403/424) †
Gomez (2016)	Sofia	rRT-PCR	62 (15/24) †	100 (78/78) †
Gomez (2016)	Sofia	rRT-PCR	50 (8/16)	92.4 (962/1041)
Piche-Renaud (2016)	Sofia	traditional viral cell culture	90.0 (40/44)	98.9 (363/367)
Hazelton (2015a)	Sofia	RT-PCR	33.3 (4/12)	99.5
	BinaxNOW		25.0 (3/12)	100
	Alere iNAT		75.0 (9/12)	99.0
Leonardi (2015)	Sofia	RT-PCR	92.9 (26/28)	96.7 (371/383)
	BD Veritor		78.6 (22/28)	98.7 (378/383)
Tuttle (2015)	Sofia	RT-PCR	71.9 (64/89)	99.0 (591/597)
Hazelton (2015b)	Sofia	rRT-PCR	33.3 (2/6)	99.0 (201/203)
Bruning (2014)	Sofia	RT-PCR	40 (4/10)	89.7 (52/58)
Dunn (2014)	Sofia	RT-PCR	98.1 (51/52)	70.7 (133/188)
	BD Veritor		94.2 (49/52)	100 (188/188)
	BinaxNOW		80.8 (42/52)	99.5 (187/188)
Lewardrowski (2013)	Sofia	RT-PCR	86 (211/245)	98.4 (1197/1216)
Leonardi (2013)	Sofia	RT-PCR	74.8 (22/27)	100(51/51)
	QuickVUE		59.3 (16/27)	98 (50/51)
	Directigen		40.7 (11/27)	100 (51/51)
Lee (2012)	Sofia	virus culture	77.8 (56/72)	100 (96/96)
	BinaxNOW		62.5 (45/72)	100 (96/96)
	Directigen		52.8 (38/72)	100 (96/96)
요약	형광면역분석법 (Sofia제품)		59.3-83 %	61.2-99.7 %

rRT-PCR, real-time RT PCR

* nasopharyngeal swabs, ** saliva samples

† 2012-2013 influenza season, ‡ 2013-2014 influenza season

표 13. 인플루엔자 A+B 검출(총 5편)_진단정확성

저자(연도)	제품별	참고기준	민감도	특이도
Chong (2019)	Sofia	RT-qPCR	70.6 (36/51)	98.0 (478/488)
	STNADARD F		71.7 (38/53)	98.8 (491/497)
	SD Bioline		55.8 (29/52)	99.6 (492/494)
Kammerer (2016)	Sofia	RT-PCR	83 (114/137) *	81 (190/235) *
	QuickVue		62 (93/150) **	93 (325/349) **
Beckmann (2014)	Sofia	multiplex NAT	59.3 (16/27)	98.9 (182/184)
	BinaxNOW		29.3 (8/27)	100 (183/183)
	Alere iNAT		77.8 (21/27)	99.5 (183/184)
Olsen (2014)	Sofia	rRT-PCR	100 (12/12)	61.2 (219/358)
	QuickVue		55.9 (33/59)	99.4 (1086/1093)
Rath (2012)	Sofia	RT-PCR	78.1	99.7
요약	형광면역분석법 (Sofia제품)		33.3-98.1 %	70.7-100 %

rRT-PCR, real-time RT PCR

* 2012-2013 influenza season, ** 2013-2014 influenza season

형광면역분석법 진단정확성 결과의 메타분석은 2×2 table 산출이 가능하였던 연구를 대상으로 수행하였다.

① 인플루엔자 A형에 대해 총 20편을 이용하여 분석하였으며, 검출에 대한 진단정확성은 **통합민감도 0.78** (95% CI 0.76-0.80, $I^2=61.2\%$), **통합특이도 0.98** (95% CI 0.98-0.99, $I^2=80.4\%$)이었다. ② 인플루엔자 B형에 대해 총 18편을 이용하여 분석하였으며, 검출에 대한 진단정확성은 **통합민감도 0.81** (95% CI 0.79-0.84, $I^2=78.4\%$), **통합특이도 0.97** (95% CI 0.96-0.97, $I^2=93.7\%$)이었다. ③ 인플루엔자 A+B에 대해 총 4편을 이용하여 분석하였으며, 검출에 대한 진단정확성은 **통합민감도 0.72** (95% CI 0.67-0.76, $I^2=84.9\%$), **통합특이도 0.86** (95% CI 0.85-0.88, $I^2=98.6\%$)이었다.

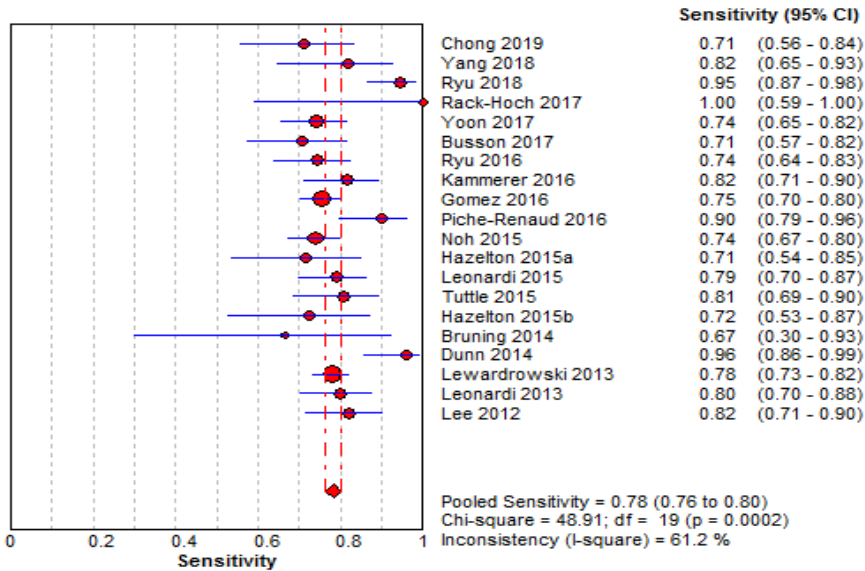


그림 8. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 A형 검출 통합민감도

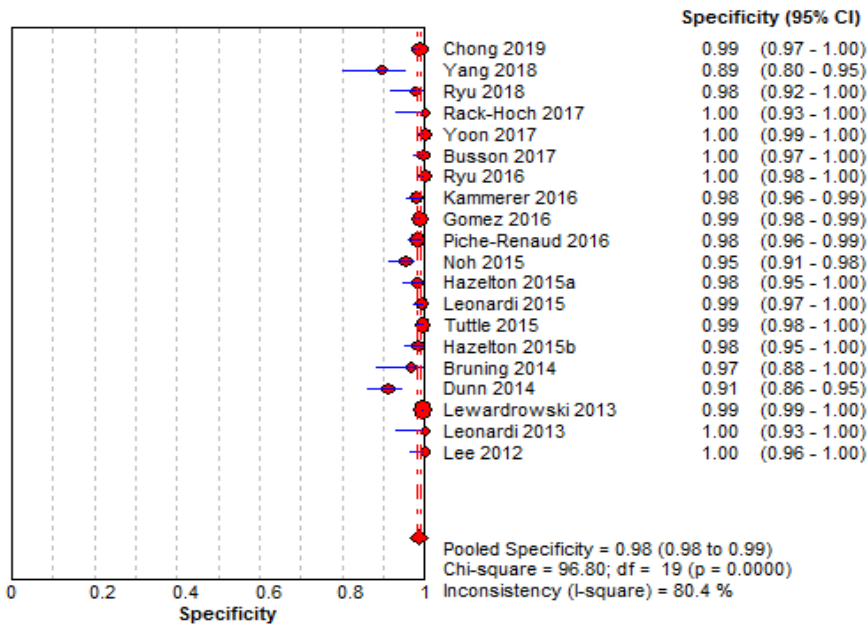


그림 9. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 A형 검출 통합특이도

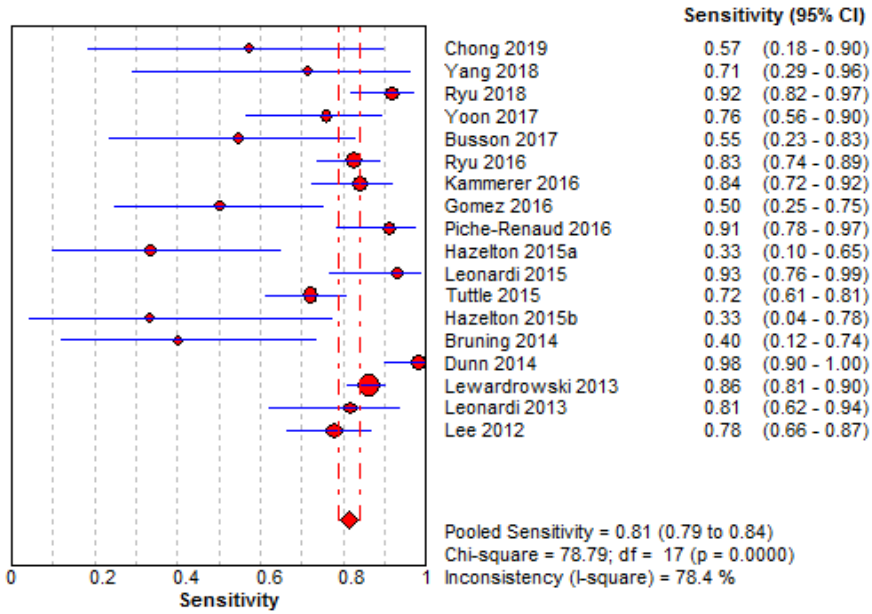


그림 10. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 B형 검출 통합민감도

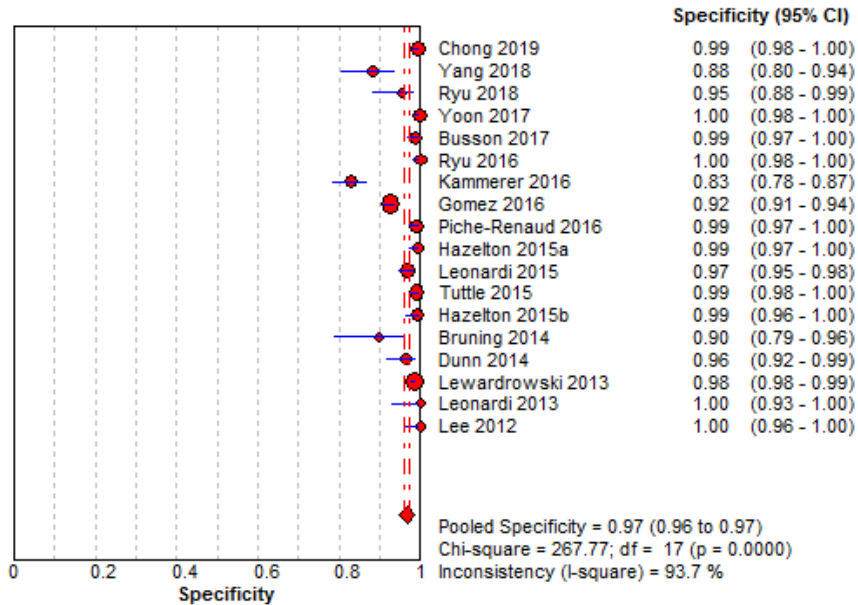


그림 11. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 B형 검출 통합특이도

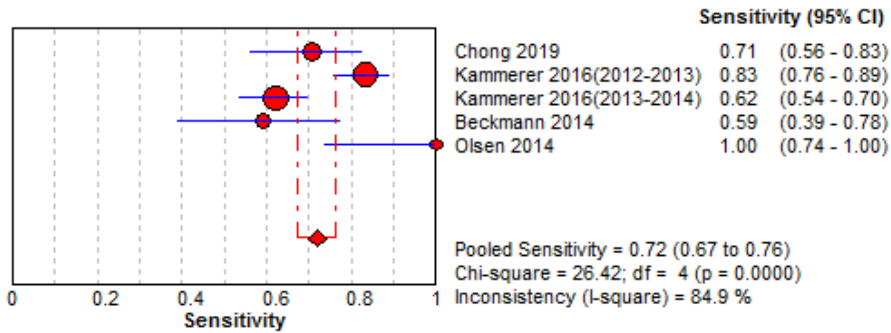


그림 12. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 A+B 검출 통합민감도

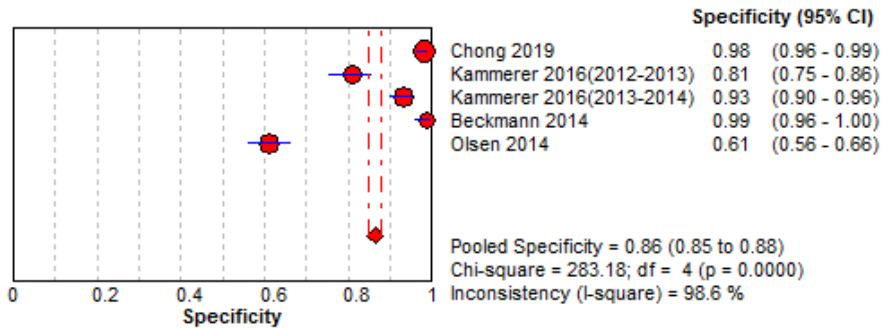


그림 13. 메타분석결과(형광면역분석법) : 인플루엔자 A+B 검출 통합특이도

3) 제품별 진단정확성 차이

동 평가기술(형광면역분석법)이 수행된 문헌 내에서, 면역분석 기반의 제품 간 비교한 연구결과를 제시하고자 하였다. 특이도는 높은 수준으로 제품별 큰 차이는 나타나지 않았으나 민감도에 있어 제품 간 다소 차이가 나는 것으로 보고되었다. 동 평가기술은 장비판독을 수행하지 않은 신속검사보다는 민감도가 높은 경향으로 보고되었고, 장비판독 검사 제품과 비교 시에는 유사한 수준이었다.

다만, 미국 FDA에서 인플루엔자 신속항원검사에 사용되는 체외진단기기에 대해 의료기기 분류등급을 잠재적 위험도가 가장 낮은 I등급에서 II등급으로 상향(2014.5.) 조정하면서 신속검사의 질 관리를 위한 특별 관리사항으로 최소 진단적 성능(performance) 기준(표 15)을 제안하였는데 동 평가에 포함된 연구결과에서는 제품별로 일부 연구에서

보고된 민감도가 이 기준에는 충족시키지 못한 것으로 나타났다.

표 14. 비교연구에서의 제품별 비교

제품	방법·원리	장비 판독	문헌수		A형		B형	
			A형	B형	민감도	특이도	민감도	특이도
Sofia	형광면역분석 기반	○	13	11	71.1-100%	89-100%	33.3-97.1%	70.7-100%
SD Bioline	ICA	X	5	4	54.1-72.6%	95.9-100%	42.9-78.3%	99.2-100%
BinaxNOW	ICA	X	5	4	44.4-100%	99.5-100%	25-80.8%	99.5-100%
BD Veritor	ICA	○	4	4	64.0-93.8%	96.5-100%	72.8-94.2%	98.7-100%
Directigen	ICA	X	2	2	68.5-73.3%	100%	40.7-52.8	100%
QuickVue	ICA	X	2	2	57-73.3%	96-100%	59.3-62%	98-100%
Formosa	ICA	X	1	1	55%	99%	57%	100%
BUDDI	ICA	○	1	1	87.7%	100%	81.7%	100%
STANDARD F Influenza A/B FIA	fluorescence immunochro matography	○	1	1	72.3%	99%	57.1%	99.8%
ichroma TRIAS	ICA	○	1	1	74.2%	100%	75.9%	99.7%

표 15. FDA 인플루엔자 신속검사의 Minimum Performance Standards

비교검사	인플루엔자 A		인플루엔자 B	
	%	95% CI 하한	%	95% CI 하한
Viral culture 기준				
민감도	≥90	≥80	≥80	≥70
특이도	-	≥90	-	≥90
Molecular 기준				
민감도	≥80	≥70	≥80	≥70
특이도	-	≥90	-	≥90

* 출처 : Green et al., 2018 ⁵⁾

5) Green DA, George K. Rapid Antigen Tests for Influenza: Rationale and Significance of the FDA Reclassification. Journal of Clinical Microbiology. 2018;56: e00711-18.

3. 요약 및 결론

3.1. 평가결과 요약

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 검사로, 2013년에 신의료기술평가를 인정받아 2014년에 법정 비급여로 고시된 기술이다.

동 기술과 관련된 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사’ 항목에 대하여 최근 건강보험심사평가원에서는 일부 환자군(응급실, 중환자실)에 한해 선별급여로 전환시키면서 그동안 단일 비급여 항목으로 적용받던 다양한 키트의 신속항원검사들을 검사원리/방법에 따라 행위를 분류하고, 수가를 이원화하였다. 그 결과, ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사’에 대한 수가의 적용 근거 마련을 위하여 현 시점에서, 과거 신의료기술평가 받은 기술의 검사방법 및 유효성에 대해 다시 확인해 볼 필요성이 제기되어, 본원으로 재평가가 의뢰되었다. 이에 따라, 소위원회를 구성하여 검사방법을 재확인하고, 문헌고찰을 수행하였다.

가. 검사방법 확인

문헌 및 허가심사자료 등을 종합적으로 검토한 결과, 소위원회에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]의 검사행위에 대하여 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원 검사이며, 검사원리 및 방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법(ICA using FIA)”이라는 의견이었다.

그 이유로, 동 검사는 유로피움(europium)이라는 형광물질에 항체를 부착시켜 인플루엔자 항원과 결합한 신호변화(반응)를 형광 감지기로 판독하여 인플루엔자의 항원 유무를 확인하는 면역분석법이며, 또한 측방유동(lateral-flow) 원리를 이용한다는 점에서 형광면역분석(fluorescent immunoassay)과 면역크로마토그래피법이 결합된 기술로, 검사원리 및 기술적 방법을 모두 고려할 시, “형광면역분석을 이용한 면역크로마토그래피법”으로 보는 것이 적절하다는 의견이었다.

나. 유효성

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]의 유효성 평가에 포함된 관련 연구는 체계적문헌고찰 3편, 과거 신의료기술평가 시 포함된 2편의 연구를 포함하여 진단정확성을 보고한 단면연구 25편의 총 28편이 확인되었다.

체계적문헌고찰 연구 3편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]에 대하여 진단정확성 결과를 보고하였다. 1편에서 보고된 통합민감도는 A형은 77.8%, B형은 73.5%, 통합특이도는 A형 98.5%, B형 98%이었으며, A형과 B형을 구분하지 않고 보고된 다른 1편 연구는 통합민감도 75.3%, 통합특이도는 95.3%으로 보고되었다. 범위로 제시된 다른 1편에서는 민감도는 A형 71.4-95.8%, B형 33.3-98.1%이었고, 특이도는 A형 91.1-100%, B형 제시 안됨으로 보고되었다.

단면연구에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]에 대하여 진단정확성을 보고한 연구는 바이러스 유형별로 A형은 22편, B형은 19편이었으며, A와 B형을 구분하지 않고 제시한 연구는 5편이 확인되었다.

A형은 민감도 41.5-100%, 특이도 89-100%, B형은 민감도 33.3-98.1%, 특이도 70.7-100%, A+B형은 민감도 59.3-83%, 특이도 61.2-99.7%의 범위로 보고하였다. 2×2 table 산출이 가능하였던 연구를 대상으로 메타분석을 수행한 결과, 인플루엔자 A형(총 20편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.78 (95% CI 0.76-0.80, $I^2=61.2\%$), 통합특이도 0.98 (95% CI 0.98-0.99, $I^2=80.4\%$), 인플루엔자 B형(총 18편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.81 (95% CI 0.79-0.84, $I^2=78.4\%$), 통합특이도 0.97 (95% CI 0.96-0.97, $I^2=93.7\%$), 인플루엔자 A+B(총 4편) 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.72 (95% CI 0.67-0.76, $I^2=84.9\%$), 통합특이도 0.86(95% CI 0.85-0.88, $I^2=98.6\%$)이었고, 이질성은 높은 편이었다. 이에 대해 소위원회에서는 검사 시기(인플루엔자의 유행 시즌 여부), 연구대상(소아/성인), 검체의 질(채취된 검체 바이러스 양 등), 참고표준기준(viral culture, RT-PCR) 등에 따라 진단정확도 결과에 영향을 미칠 수 있는 요인이 다수 존재하여 연구 간 이질성이 높은 것으로 판단하였다.

유효성 검토 결과, 체계적문헌고찰 연구에서 보고된 전체 신속항원검사 및 고식적인 신속항원검사의 진단정확성 결과(통합민감도 : A형 54.4-68.1%, B형 53.2-71%, A+B형 61.1%, 통합특이도 : A형 99.2-99.4%, B형 99.6-99.8%, A+B형 98.9%)를 고려하였을 때, 동 검사법(형광면역분석법)의 민감도는 높은 수준으로 인플루엔자의 감염여부를 신속하게 확인하는데 유효성이 있는 기술이라는 의견이었다.

3.2. 결론

본 평가에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]에 대해 문헌 및 임상전문가 의견 등을 토대로 검사방법을 재확인하고, 유효성을 검토하였다.

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]은 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원 검사로, 검사원리 및 방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법(ICA using FIA)”이며, 기 평가 이후 추가된 문헌을 검토한 결과 인플루엔자 A 및 B 바이러스 유무를 확인하는데 진단정확성이 높아 유효한 기술로 평가되었다.

의료기술재평가위원회는 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.01.10.).

의료기술재평가위원회는 동 평가기술에 대하여 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 여부를 확인하기 위한 목적으로 시행되는 신속항원검사이며, 동 기술의 검사방법은 “Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법”이라는 행위정의 확인내용과, 동 검사법의 민감도는 높은 수준으로 인플루엔자 감염 여부를 신속하게 확인하는데 유효성이 있는 기술로 평가하였다.

III

참고문헌

- 대한진단검사의학회 편. 제5판 진단검사의학. 범문에듀케이션. 2014
- 이준열, 이솔, 김한성, 김광남. 계절 인플루엔자 진단에서 신속항원검사의 유용성. *Pediatr Infect Vaccine* 2017;24:31-36
- 이창섭. 인플루엔자의 진단과 치료. *J Korean Med Assoc* 2010; 53(1): 43 - 51.
- Arbefeville SSF, A. R.Ferrieri, P. Sensitivity of the Quidel Sofia Fluorescent Immunoassay Compared With 2 Nucleic Acid Assays and Viral Culture to Detect Pandemic Influenza A(H1N1)pdm09. *Laboratory Medicine*. 2015;46(3):230-4.
- Beckmann C, Hirsch HH. Diagnostic performance of near-patient testing for influenza. *Journal of Clinical Virology* 2014; 67 ; 43-46.
- Bruning AH, Leeftang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, Pajkrt D. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65(6):1026-32.
- Bruning AHvD, K.van Eijk, H. W.Koen, G.van Woensel, J. B.Kruisinga, F. H.Pajkrt, D. Wolthers, K. C. Evaluation of a rapid antigen detection point-of-care test for respiratory syncytial virus and influenza in a pediatric hospitalized population in the Netherlands. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2014;80(4):292-3.
- Busson L, Mahadeb B, Foor MD, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2017; 87: 238-242.
- Chong YMT, X. H.Hooi, P. S.Lee, L. M.Sam, I. C.Chan, Y. F. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for influenza A and B in the tropics. *Journal of Medical Virology*. 2019;91(8):1562-5.
- Dunn J, Obuekwe J, Baun T, Rogers J, Patel T, Snow L. Prompt detection of influenza A and B viruses using the BD Veritor™ System Flu A+B, Quidel® Sofia® Influenza A+B FIA, and Alere BinaxNOW® Influenza A&B compared to real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014; 79 : 10-13.
- Gomez SP, C.Folgueira, L. A prospective study to assess the diagnostic performance of the Sofia® Immunoassay for Influenza and RSV detection. *Journal of Clinical Virology*. 2016;77:1-4.

- Green DA, George K. Rapid Antigen Tests for Influenza: Rationale and Significance of the FDA Reclassification. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018;56: e00711-18.
- Hazelton BG, T.Ho, J.Ratnamohan, V. M.Dwyer, D. E.Kok, J. Detection of influenza A and B with the Alere TM i Influenza A & B: a novel isothermal nucleic acid amplification assay. *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 2015a;9(3):151-4.
- Hazelton BN, G.Ratnamohan, V. M.Dwyer, D. E.Kok, J. Evaluation of the Sofia Influenza A + B fluorescent immunoassay for the rapid diagnosis of influenza A and B. *Journal of Medical Virology*. 2015b;87(1):35-8.
- Kammerer PER, J. M.Hawksworth, A. W.Myers, C. A.Brice, G. T. Performance of the Quidel Sofia rapid influenza diagnostic test during the 2012-2013 and 2013-2014 influenza seasons. *Influenza & Other Respiratory Viruses*. 2016;10(3):220-3.
- Koski RRR, M. E. A systematic review of rapid diagnostic tests for influenza: considerations for the community pharmacist. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2017;57(1):13-9.
- Lee CKC, C. H.Woo, M. K.Nyeck, A. E.Lim, C. S.Kim, W. J. Evaluation of Sofia fluorescent immunoassay analyzer for influenza A/B virus. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(3):239-43.
- Leonardi GPW, A. M.Mitrache, I.Zuretti, A. R. Comparison of the Sofia and Veritor direct antigen detection assay systems for identification of influenza viruses from patient nasopharyngeal specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(4):1345-7.
- Leonardi GPW, A. M.Zuretti, A. R. Comparison of conventional lateral-flow assays and a new fluorescent immunoassay to detect influenza viruses. *Journal of Virological Methods*. 2013;189(2):379-82.
- Lewandrowski KT, J.Menegus, M.Olivo, P. D.Lollar, R.Lee-Lewandrowski, E. Detection of influenza A and B viruses with the Sofia analyzer: a novel, rapid immunofluorescence-based in vitro diagnostic device. *American Journal of Clinical Pathology*. 2013;139(5):684-9.
- Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, Dendukuri N, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2017; 19:167(6):394-409.
- Noh JYC, W. S.Lee, J.Kim, H. L.Song, J. Y.Cheong, H. J.Kim, W. J. Clinical performance of the SofiaTM Influenza A+B FIA in adult patients with influenza-like illnesses. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2015;83(2):130-2.
- Olsen SJ, Kittikraisak W, Fernandez S, Suntarattiwong P, Chotpitayasunondh T. Challenges With New Rapid Influenza Diagnostic Tests. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 January ; 33(1): 117-118.
- Piche-Renaud PPT, J.Chartrand, C.Gravel, J.Labrecque, M.Vallieres, E.Renaud, C. Evaluation of a fluorescent immunoassay rapid test (SofiaTM) for detection of influenza A+B and RSV in a tertiary pediatric setting. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2016;84(4):304-8.

- Rack-Hoch ALL, G.Hubner, J. Comparison of influenza and RSV diagnostic from nasopharyngeal swabs by rapid fluorescent immunoassay (Sofia system) and rapid bedside testing (BinaxNOW) vs. conventional fluorescent immunoassay in a German university children's hospital. *Infection*. 2017;45(4):529-32.
- Rath BT, F.Obermeier, P.Tuerk, E.Karsch, K.Muehlhans, S.Adamou, E.Duwe, S.Schweiger, B. Early detection of influenza A and B infection in infants and children using conventional and fluorescence-based rapid testing. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(4):329-33.
- Ryu SWS, I. B.Ryu, S. M.Shin, K. S.Kim, H. S.Kim, J.Uh, Y.Yoon, K. J.Lee, J. H. Comparison of three rapid influenza diagnostic tests with digital readout systems and one conventional rapid influenza diagnostic test. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018;32(2).
- Ryu SWL, J. H.Kim, J.Jang, M. A.Nam, J. H.Byoun, M. S.Lim, C. S. Comparison of two new generation influenza rapid diagnostic tests with instrument-based digital readout systems for influenza virus detection. *British Journal of Biomedical Science*. 2016;73(3):115-20.
- Sakurai A, Shibasaki F. Updated values for molecular diagnosis for highly pathogenic avian influenza virus. *Viruses* 2012; 4: 1235-57.
- Selove WR, L. V. Performance of rapid SOFIA Influenza A+B test compared to Luminex x-TAG respiratory viral panel assay in the diagnosis of influenza A, B, and subtype H3. *Journal of Investigative Medicine*. 2016;64(4):905-7.
- Tuttle RW, A.Schwarz, W. S.Chen, X.Obermeier, P.Seeber, L.Tief, F.Muehlhans, S.Karsch, K.Peiser, C.Duwe, S.Schweiger, B.Rath, B. Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*. 2015;81(3):171-6.
- Yang JHH, P. Y.Shie, S. S.Yang, S.Tsao, K. C.Wu, T. L.Wu, T. S.Huang, C. T. Diagnostic performance of the Sofia influenza A+B fluorescent immunoassay in adult outpatients in Northern Taiwan. *Journal of Medical Virology*. 2018;90(6):1010-8.
- Yoon JY, S. G.Nam, J.Choi, S. H.Lim, C. S. The use of saliva specimens for detection of influenza A and B viruses by rapid influenza diagnostic tests. *Journal of Virological Methods*. 2017;243:15-9.

IV

부록

1. 소위원회 운영

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 11월 27일
- 회의내용: 검사방법 확인, 유효성 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 12월 20일(금) ~ 26(목) (서면)
- 회의내용: 보고서 내용 검토

2. 신의료기술평가 심의기준 (검사법 및 검사원리)

검사원리 분류 신설 (2014-61호)	검사원리 분류 개정(2016.5.)	구체적인 검사법 예시
화학반응 - 육안검사	화학반응 - 육안검사	<ul style="list-style-type: none"> · Colorimetry (visual identification) · 화학적 촉매발색법 · Enzymatic assay · Colorimetry · UVS (UV spectrophotometry) · SSA (Synthesized substrate assay) · IR (Infrared absorption spectrometry) · Guthrie test · Bacterial inhibition method 등
Planar chromatography	Planar chromatography	<ul style="list-style-type: none"> · TLC (Thin layer chromatography) · Paper chromatography 등
일반면역검사	일반면역검사	<ul style="list-style-type: none"> · PA (Particle agglutination) · LAI (Latex agglutination immunoassay) · HA (Hemagglutination) · HI (Hemagglutination inhibition test) · PHA (Passive hemagglutination) · RPHA/MPHA (Reverse passive hemagglutination assay/Mixed passive hemagglutination assay) · VDRL (Venereal disease research laboratory) · RPR (Rapid plasma reagin) · BAR (Bacterial agglutination reaction) · CF (Complement fixation test) · IPA (Immunoprecipitation assay) · SID (Single immunodiffusion), radial or rocket · DID (Double immunodiffusion) 등
ICA		<ul style="list-style-type: none"> · ICA (Immunochromatographic assay)
화학반응 - 장비측정	화학반응 - 장비측정	<ul style="list-style-type: none"> · Spectrophotometry · Flame photometry · Enzymatic assay · Colorimetry · UVS (UV spectrophotometry) · SSA (Synthesized substrate assay) · IR (Infrared absorption spectrometry) 등
ASV		<ul style="list-style-type: none"> · ASV (Anodic stripping voltametry) 등
EM		<ul style="list-style-type: none"> · ISE (Ion selective electrode assay) · EM (Electrode method) 등

검사원리 분류 신설 (2014-61호)	검사원리 분류 개정(2016.5.)	구체적인 검사법 예시
TIA	정밀면역검사	· TIA (Turbidimetric immunoassay)
		· NIA (Nephelometric immunoassay) 등
		· EIA (Enzyme immunoassay)
		· ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)
		· EMIT (Enzyme multiplied immunoassay technique)
		· ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot)
EIA		· ELIFA (Enzyme linked immunofiltration assay)
		· ELFA (Enzyme linked fluorescent assay)
		· MEIA (Microparticle enzyme immunoassay)
		· Line immunoassay (Immunoblot)
		· FEIA (Fluorescence enzyme immunoassay)
		· SBPA (Sandwich binding protein assay)
		· LIFA (Ligand-mediated immunofunctional assay)
		· Immuno-filtration assay 등
CIA		· CIA (Chemiluminescence immunoassay)
		· CMIA (Chemiluminescence microparticle immunoassay)
		· ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) 등
FIA		· FIA (Fluorescence immunoassay)
		· FMIA (Fluorescence microbead immunoassay)
		· FPIA (Fluorescence polarization immunoassay) 등
RIA		· RIA (Radioimmunoassay)
		· IRMA (Immunoradiometric assay)
		· RRA (Radio receptor assay) 등
Neutralization test	Neutralization test	Neutralization test
EP	EP	· EP (Electrophoresis)
Column chromatography	정밀분광/질량분석	· GC (Gas chromatography)
		· LC (Liquid chromatography)
		· HPLC (High performance liquid chromatography) 등
MS		· MS (Mass spectrometry)
AAS		· AAS (Atomic absorption spectroscopy)
		· AAM (Atomic absorption method) 등
ICP		· ICP-ES/-MS (Inductively coupled plasma-Emission spectroscopy/-mass spectrometry) 등
Extended chromatography		· Chromatography-MS
		· MS-MS
		· Chromatography-MS-MS 등
Western blot	Western blot	· Western blot 등

검사원리 분류 신설 (2014-61호)	검사원리 분류 개정(2016.5.)	구체적인 검사법 예시
Immunofluorescent assay (IFA)	Immunofluoresce nt assay (IFA)	<ul style="list-style-type: none"> · DIFA (Direct immunofluorescent assay) · IIFA (Indirect immunofluorescent assay) · Fluorescent antibody test · FTA-ABS · FANA (Fluorescent antinuclear antibody assay) 등
IEP	면역전기영동	· IEP (Immunoelectrophoresis)
IFE		· Rocket EP (Laurell method) 등
Flow cytometry	Flow cytometry	· Flow cytometry 등



발행일 2020. 04. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-636-1



의료기술재평가보고서 2019