

## CQ1, 2

## 신속항원검사 (Rapid antigen test, RAT)

### ○ 문장형 임상질문

1. 코로나19 유증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?
2. 코로나19 무증상자를 대상으로 신속항원검사의 진단 정확도는 어떠한가?

### ○ PICO 요소

**Population:** 코로나19 의심환자(유증상, 무증상 포함)

**Index test:** 신속항원검사

**Reference standard:** RT-PCR

**Outcomes:**

(핵심적) 민감도, 특이도

**Study design:** 진단 정확도 연구

### ○ 권고문

1. 코로나19가 의심되는 유증상 환자에게 신속항원검사를 일반적으로 권고하지 않는다. 단, PCR을 시행할 수 없는 상황에서 증상이 있는 경우에 한해 시행을 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: C, 조건부 시행 반대)

2. 코로나19가 의심되는 무증상 환자에서는 신속항원검사를 권고하지 않는다 (근거수준: 낮음, 권고등급: D, 시행 반대)

※ “코로나19가 의심되는 무증상자”는 코로나19 확진자에 노출되어 역학적으로 감염이 의심되는 자를 의미함

### ○ 신속항원검사 관련 기본 정보

신속항원검사는 채취된 검체 내 코로나19 바이러스 구성 성분(단백질 등)의 존재 여부를 확인하는 방식의 검사법이다(중앙방역대책본부에서 20.11.17일자로 발표한 ‘코로나-19 신속항원검사 대응·조치 안내’ 참조함).

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 29일 최초 검색완료(총 2,537건) 이후 2번의 검색업데이트(9월 10일, 10월 10일) 를 통해 총 2,765(228건 추가)건이 검색되었다. 이번 권고문에는 6월까지의 검색결과가 반영되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,784건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 429편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 유증상자 대상 18편의 연구(27개의 trial), 무증상자 대상 13편의 연구가 선택되었다.(문헌내에서 유증상자, 무증상자를 동시에 보고하고 있는 경우, 중복 계산함)

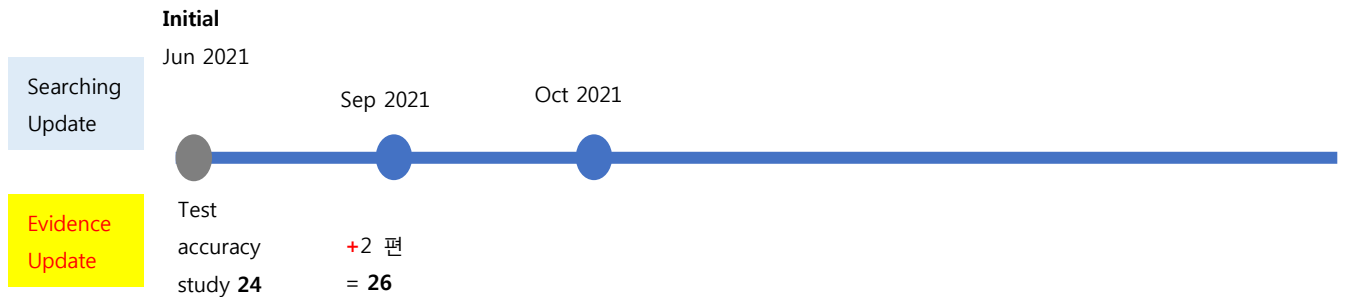


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

유증상자 대상 연구 수행한 무헌 18편을 대상으로 출판국가를 살펴본 결과, 유럽 11편(61%), 북미 3편(17%), 아시아 3편(17%), 아프리카 1편(5%)이었다. 출판연도는 2020년 출판된 1편을 제외하고 모두 2021년에 출판되었다.

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

코로나19 유증상 환자에게 신속항원검사를 시행한 결과, 민감도 0.692(95% CI 0.603-0.768), 특이도 0.993(95% CI 0.973-0.998)로 나타났다. 급성 전염병 임을 감안하여 유병률이 2021년 11월 기준 약 1%, 현재 대비 유병률이 낮아졌을 때와 높아졌을 때를 적용하여 검사의 유용성을 파악할 수 있도록 양성예측도와 음성예측도를 산출하였다. 진단 정확도는 위와 동일하고, 유병률이 0.5%, 1%, 2%일 때 양성예측도는 0.300, 0.500, 0.700으로, 유병률이 높을수록 실제 질환이 있는 환자를 찾아낼 확률이 높아지는 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로, 음성예측도는 0.998, 0.997, 0.994로 유병률이 높아지면 음성예측도가 낮아지는 것을 확인할 수 있다.

표 1. GRADE 결과요약표: 유증상자 대상

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			pre-test probability of 0.5%	pre-test probability of 1 %	pre-test probability of 2%	
<b>True positives</b> (patients with symptomatic COVID19 patients)	26 studies 2117 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	3 (3 to 4)	7 (6 to 8)	14 (12 to 15)	⊕⊕○○ Low
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having symptomatic COVID19 patients)			2 (1 to 2)	3 (2 to 4)	6 (5 to 8)	
<b>True negatives</b> (patients without symptomatic COVID19 patients)	26 studies 4628 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	988 (968 to 993)	983 (963 to 988)	973 (954 to 978)	⊕⊕⊕○ Moderate
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having symptomatic COVID19 patients)			7 (2 to 27)	7 (2 to 27)	7 (2 to 26)	

### Explanations

- a. 환자군 선정을 무작위 혹은 연속적 표본으로 설정하지 않은 경우가 많음
- b. 민감도는 넓은 범위로 분포하고 있음
- c. 신뢰구간의 폭이 넓지 않음
- d. 특이도의 신뢰구간이 넓지 않음

무증상자 대상 연구 수행한 문헌 13편을 대상으로 출판국가를 살펴본 결과, 유럽 6편(46%), 북미 3편 (23%), 아시아 2편(15%) 남미, 아프리카가 각 1편씩(16%)이었다. 문헌 모두 출판연도는 2021년에 출판되었다.

코로나19 무증상 환자에게 신속항원검사를 시행한 결과, 민감도 0.459(95% CI 0.37-0.55), 특이도

0.999(95% CI 0.997-1)로 나타났다. 급성 전염병 입을 감안하여 유병률이 2021년 11월 기준 약 1%로, 현재 대비 유병률이 낮아졌을 때와 높아졌을 때를 적용하여 검사의 유용성을 파악할 수 있도록 양성예측도와 음성예측도를 산출하였다. 진단 정확도는 위와 동일하고, 유병률이 0.5%, 1%, 2%일 때 양성예측도는 0.667, 0.833, 0.900으로, 유병률이 높을수록 실제 질환이 있는 환자를 찾아낼 확률이 높아지는 것을 확인할 수 있다. 마찬가지로, 음성예측도는 0.997, 0.995, 0.9889로 유병률이 높아지면 음성예측도가 낮아지는 것을 확인할 수 있다.

표 2. GRADE 결과요약표: 무증상자 대상

Outcome	№ of studies (№ of patients)	Study design	Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE
			pre-test probability of 3%	pre-test probability of 5%	pre-test probability of 10%	
<b>True positives</b> (patients with asymptomatic COVID19 Patient)	13 studies 676 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	2 (2 to 3)	5 (4 to 6)	9 (7 to 11)	⊕⊕○○ Low
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having asymptomatic COVID19 Patient)			3 (2 to 3)	5 (4 to 6)	11 (9 to 13)	
<b>True negatives</b> (patients without asymptomatic COVID19 Patient)	13 studies 17820 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	994 (992 to 995)	989 (987 to 990)	979 (977 to 980)	⊕⊕⊕○ Moderate
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having asymptomatic COVID19 Patient)			1 (0 to 3)	1 (0 to 3)	1 (0 to 3)	

### Explanations

- a. 환자군 선정을 무작위 혹은 연속적 표본으로 설정하지 않은 경우가 많음
- b. 민감도는 넓은 범위로 분포하고 있음

- c. 신뢰구간의 폭이 넓지 않음
- d. 특이도의 신뢰구간이 넓지 않음.

## ○ 권고 고려사항

### 1. 근거수준(GRADE 적용)

코로나 19 유증상, 무증상 대상자 모두 신속항원검사의 진단정확도를 살펴본 연구의 종합 근거수준은 '환자군 선정'에서의 높은 비플립 위험과 민감도 분석 결과의 일관성 측면에서 등급이 낮아져 '낮음'으로 평가하였다. 따라서 종합 근거수준은 '낮음'으로 평가하였다.

### 2. 이득과 위해

코로나19 신속항원검사는 유전자검사(RT-PCR) 대비 진단적 성능이 낮아 유증상자에서 진단이 아닌 보조 수단으로 고려해 볼 수 있으나 권고되지는 않는다. 특히나 무증상자에 대해서는 선별검사로서 민감도가 낮아 사용을 권고하지 않는다. 현재까지의 문헌 근거로는 민감도가 WHO 신속항원검사 기준인 민감도 80%를 만족하지 못하므로 선별 검사로 적절하지 않다. 사용 가능한 검체로는 비인두도찰물이 권고되며, 검체 내 항원이 검출된 경우 코로나19 바이러스에 감염된 상태로 추정할 수 있다. 증상 발현일을 기준으로 분석한 결과, 증상발현일 7일 이내의 경우 민감도 0.838(0.774-0.886), 특이도 1.000(0.178-1.000), 8일 이후의 경우 민감도 0.407(0.285-0.542), 특이도 0.995(0.840-1.000)으로 나타나, 체내 바이러스 양이 많은 시기에 사용해야 보다 정확한 결과를 얻을 수 있으며, 체내 바이러스 양이 낮은 시기에 사용할 경우 위음성 결과가 나올 가능성이 높아진다. 유병률이 높아지는 경우 유증상자나 특정 집단에서 상당수의 사람이 코로나19가 의심되는 특수한 상황에서는 유용할 수 있으나 선별 검사로서 민감도가 낮아 효율성이 있다고 판단하기 어렵다. 다만, 거동이 불편한 경우, 오지나 도서산간 지역 등 24시간 이내 유전자 검사 의뢰 또는 검사 시행이 불가능한 특수한 상황에서 코로나19 의심증상이 있는 경우 사용할 수 있으나, 검체 채취, 검사 시행 및 결과 해석에 대해 의료진의 지도 감독이 반드시 필요하다. 신속항원검사에서 위양성이 나오는 경우 이로 인한 심리적 불안을 유발하고 과도한 조치를 시행할 가능성이 있으며, 위음성이 나오는 경우 본인 인지 없이 감염을 전파할 우려가 있다. 또한, 신속항원검사 사용으로 인하여 유전자 검사 시행이 지연될 수 있으며 일반인이 개별적인 검사를 시행하는 경우, 검체 채취의 문제, 검사 방법의 오류, 결과값 판독 오류, 결과에 대한 잘못된 판단

과 대처로 방역 체계의 허점으로 작용할 수 있다.

### 3. 가치와 선호도

한국에서 코로나19 환자, 일반인, 및 의료진을 대상으로 신속항원검사에 대한 가치와 선호도를 조사한 연구는 없으나 대한진단검사의학회의 검증 결과 민감도가 낮아 ‘환자 진단이나 선별 목적으로 사용하기 어렵다’는 입장문과 보도를 게시하였다. 또한, 대한의사협회 코로나19대책전문위원회에서도 신속항원검사 사용에 대한 권고문을 통해 신속항원검사를 일반 국민이 개별 사용할 경우 우려점이 있어 오남용으로 인한 방역 체계의 허점으로 작용할 수 있음을 보도하였다. 그러나 보건복지부 고시 제2020-290호에 따르면 2020.12.14일부터 코로나19 신속항원검사는 의료취약지역 소재 요양기관 및 응급실에 내원한 환자 또는 중환자실에 입원한 환자로서 코로나19감염이 의심되는 경우 급여로 사용이 가능하며 의료취약지가 아닌 지역은 비급여로 사용이 가능하다. 또한, 국내 식품의약품안전처에서 국내 3개 제품(㈜래피젠사의 BIOCREDIT COVID-19 Ag Home Test Nasal, 에스디바이오센서 (주)의 STANDARD Q COVID-19 Ag Home Test, 휴마시스(주)사의 휴마시스 코비드-19 홈테스트)에 대해 2021년 7, 8월에 허가하여 판매, 유통이 가능한 상황이다. 의료진은 신속항원검사의 주의점에 대해 인지하고 있으나 일반인은 이에 대한 인지 없이 편의성 면에서 선호도가 높을 것으로 예상된다.

### 4. 자원(비용 포함)

코로나19 신속항원검사는 보건복지부 고시 제2020-290호에 따라 2020.12.14일부터 의료취약지역 소재 요양기관 및 응급실에 내원한 환자 또는 중환자실에 입원한 환자로서 코로나19감염이 의심되는 경우 급여로 사용이 가능하며 의료취약지가 아닌 지역은 비급여로 사용이 가능하다. 분류번호 누-662, 코드 D6620, 분류는 SARS-CoV-2 항원검사[일반면역검사]-간이검사이며 상대가치점수는 160.06이다. 본인부담률은 50%이다. 상기도검체로 실시한 경우 1회 인정하며 양성인 경우 코로나19 확진검사를 반드시 실시해야 하며, 음성 결과라도 환자 상태를 고려하여 의사 판단하에 코로나 19 확진검사 추가 실시가 가능하다. 코로나19 자가검사 키트는 2021년 7월 23일 기준으로 총 1,568만개 생산되어 약 949만개가 약국, 편의점, 마트 등에 유통되었으며 3개 제품의 1일 최대 생산 가능량은 약 510만개이다. 비용은 2회 검사 한 세트에 15,000원 선이다.

## 5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

WHO는 세계보건기구로서 전세계 모든 나라에 적용될 수 있는 내용을 제시하고 있으며, 신속항원검사는 nucleic acid amplification test (NAAT) 즉 국내에서 사용중인 real-time RT-PCR 보다 저렴하고 빠르게 active SARS-CoV-2 감염을 진단하는데 사용할 수 있지만, 바이러스의 양이 많고, 병의 초기, 유병률이 5% 이상일 때 가장 적절하다고 제시하고 있다. 또한, 전염이 낮은 상황에서는 양성예측률이 낮으므로, 이런 경우 NAAT를 첫번째로 사용하는 것을 선호하며, 신속항원검사에서 양성인 경우 확인용으로 NAAT를 사용하는 것을 선호한다라고 명시하고 있다. 신속항원검사는 민감도가 NAAT 보다 낮으므로, 무증상 균을 대상으로 사용시 이런 한계점을 감안하고도 적용 가능한 집단을 신중하게 선택해야 한다고 제시하고 있다. NAAT의 사용이 제한된 환경에서는 유증상자와 접촉자나 의료종사자 등 감염위험도가 높은 무증상자에서 우선적으로 실시되어야 한다고 제시하여, NAAT를 사용할 수 없는 환경에서는 사용을 고려해야 한다. 종합적으로 WHO의 권고안은 NAAT를 사용할 수 없는 환경과 유병률이 높은 상황에서 신속항원검사의 사용을 제한하지 않는 권고안이라고 볼 수 있다.

미국 CDC의 Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-9 (Updated Sept. 9, 2021)에서는 다양한 검사환경에서 임상적, 공중보건학적 의미를 제시하고 있으며, SARS-CoV-2에 대한 진단적 가치와 선별적 가치에 따라 검사의 목적을 이해해야 하며, 유병률이 낮은 상황에서는 특이도가 높은 검사라고 할지라도 위양성의 위험이 있음을 예를 들어 설명하고 있다.

영국 PHE에서는 신속항원검사를 COVID-19 증상이 없는 경우에만 사용하라고 권하고 있으며, 증상이 있는 경우 PCR 검사를 받도록 권고하고 있다. 영국은 다른 국가와 상당히 다른 접근법으로서, 신속항원검사 사용목적은 증세가 없으나 전염을 시킬 수 있는 균을 찾기 위한 목적이라고 하며, 개인이 요청시 정부에서는 자가 신속항원검사 kit(Xiamen Biotime Biotechnology, Xiamen, P.R.China) 14개를 한번에 발송하여 자가 검사를 가능하게 하고 있다.

## 6. 기타 고려사항

코로나19 자가검사키트는 검체 채취시 유전자검사와는 달리 면봉을 콧속 1.5 cm 정도만 넣고 문지르도록 설명된 제품도 있다. 타액 검체의 경우 비인두도찰물보다 민감도가 낮고 논문 보고마다 검체 채취방법의 이질성이 커서 표준화하기 어려우므로 권고하지 않는다.

## 참고문헌

1. Alnababteh M, Hashmi MD, Vedantam K, Chopra R, Kohli A, Hayat F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 induced hypoxia: Single-center study. *Perfusion*. 2021;36(6):564-572.
  2. Yang X, Cai S, Luo Y, Zhu F, Hu M, Zhao Y, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Descriptive Study. *Crit Care Med*. 2020;48(9):1289-1295.
  3. Cain MT, Smith NJ, Barash M, Simpson P, Durham LA 3rd, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation with Right Ventricular Assist Device for COVID-19 ARDS. *J Surg Res*. 2021;264:81-89.
  4. Fang J, Li R, Chen Y, Qin JJ, Hu M, Huang CL, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):1-13.
  5. Nguyen NT, Sullivan B, Sagebin F, Hohmann SF, Amin A, Nahmias J. Analysis of COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Managed With Extracorporeal Membrane Oxygenation at US Academic Centers. *Ann Surg*. 2021;274(1):40-44.
  6. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):208-221.
  7. Mustafa AK, Joshi DJ, Alexander PJ, Tabachnick DR, Cross CA, Jweied EE, et al. Comparative Propensity Matched Outcomes in Severe COVID-19 Respiratory Failure-Extracorporeal Membrane Oxygenation or Maximum Ventilation Alone. *Ann Surg*. 2021;274(5):e388-e394.
- (WHO. Interim guideline. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Oct. 2021).