

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-23-001-05 (2023. 7.)



의료기술재평가보고서 2023

인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사 [일반면역검사] - 간이검사

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-23-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	10
1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침	14
1.5 기존 의료기술평가	15
1.6 선행연구	16
2. 평가목적	17
II. 평가 방법	18
1. 체계적 문헌고찰	18
1.1 개요	18
1.2 핵심질문	18
1.3 문헌검색	19
1.4 문헌선정	20
1.5 비뚤림위험 평가	20
1.6 자료추출	21
1.7 자료합성	21
1.8 근거수준 평가	22
2. 권고등급 결정	22
III. 평가결과	23
1. 문헌선정 결과	23
1.1 문헌선정 개요	23
1.2 안전성 및 효과성	24
1.3 경제성	47
IV. 결과요약 및 결론	52
1. 평가결과 요약	52
1.1 안전성	52
1.2 효과성	52
1.3 경제성	53
2. 결론	54

V. 참고문헌 55

VI. 부록 57

1. 의료기술재평가위원회 57

2. 소위원회 58

3. 문헌검색현황 59

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 62

5. 최종선택문헌 65

표 차례

표 1.1 인플루엔자 감염 환자수 현황	2
표 1.2 국내 식약처 허가사항	3
표 1.3 국내 상용화된 제품 현황	4
표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.5 고시항목 상세내용-(선별급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사-간이검사]	6
표 1.6 고시항목 상세내용-(비급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [현장검사]	7
표 1.7 고시항목 상세내용-(비급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사 [형광면역분석법]	7
표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황	8
표 1.9 국내 이용현황	8
표 1.10 입원외래별 총 사용량	9
표 1.11 추가정보	9
표 1.12 인플루엔자 바이러스 검출 현황	11
표 2.1 PICOTS-SD	19
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	19
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	19
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	20
표 2.5 권고등급 체계 및 정의	22
표 3.1 안전성 및 효과성 평가의 선택문헌 특성	25
표 3.2 검사 관련 부작용	29
표 3.3 추가 검사 시행	30
표 3.4 항생제 처방	36
표 3.5 항바이러스제 처방	38
표 3.6 입원	39
표 3.7 응급실 체류시간	40
표 3.8 재원기간	41
표 3.9 결과요약표	42
표 3.10 결과변수 중요도 결정	43
표 3.11 GRADE 근거수준 평가	44
표 3.10 경제성 분석의 선택문헌 특성	48
표 3.11 경제성 분석 연구결과 요약(1)	50
표 3.12 경제성 분석 연구결과 요약(2)	51

그림 차례

그림 1.1 호흡기바이러스 감염의 진단을 위한 검사실 진단 방법	2
그림 1.2 외래환자 1,000명당 인플루엔자 의사환자 발생 현황	10
그림 3.1 문헌선정흐름도	23
그림 3.2 비돌림위험 평가(RoB) 그래프	27
그림 3.3 비돌림위험 평가(RoB) 요약표	27
그림 3.4 비돌림위험 평가(RoBANS) 그래프	28
그림 3.5 비돌림위험 평가(RoBANS) 요약표	28
그림 3.6 추가 검사 시행: 숲그림(RCT)	34
그림 3.7 추가 검사 시행: 숲그림(NRS)	35
그림 3.8 항생제 처방: 숲그림(RCT)	37
그림 3.9 항생제 처방: 숲그림(NRS)	37
그림 3.10 항바이러스제 처방: 숲그림(RCT)	38
그림 3.11 항바이러스제 처방: 숲그림(NRS)	38
그림 3.12 입원: 숲그림(RCT)	39
그림 3.13 입원: 숲그림(NRS)	39
그림 3.14 응급실 체류기간	41

요약문 (국문)

평가 배경

“인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심 환자를 대상으로 인플루엔자 A, B 바이러스 항원 단백을 검출하여 감염 여부를 신속하게 확인하기 위한 검사이다. 신의료기술평가제도 도입 이전인 2006년에 비급여로 등재되었으며, 2019년부터 응급실 및 중환자실 환자 대상으로 실시한 경우에 한 해 선별급여 50%로 임상에서 사용하고 있다.

해당 의료기술은 선별급여 적합성 평가주기 5년(선별급여 50% 적용 3년 이상 경과)이 도래된 기술로 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하여, 2022년 제11차 의료기술재평가위원회(‘22.11.11.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가의 목적은 응급실 및 중환자실에서 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사’의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

평가 방법

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 진단검사의학과 2인, 응급의학과 1인, 호흡기내과 1인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 근거기반의학 1인 전문가로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 응급실, 중환자실의 인플루엔자 감염 의심 환자 대상에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고 안전성은 검사관련 부작용을, 효과성은 추가 검사나 약제 처방 등 의료결과에의 영향으로 살펴보았다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 3개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias (RoB), Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)을 사용하여 진행하였고, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가와 자료추출은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였고, 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 합의하였다. 자

료분석은 질적 검토(qualitative review) 및 정량적 분석(quantitative analysis)을 수행하였다. 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였고, 본 평가는 소위원회의 검토의견을 고려하여 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 제시하였다.

평가 결과

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 안전성, 효과성 및 경제성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 총 19편 연구를 확인하였다. 안전성 및 효과성 평가는 무작위 배정 비교연구(Randomized Controlled Trial, RCT) 5편, 비무작위 비교연구(Nonrandomized Studies, NRS) 10편의 총 15편을 토대로 검토하였다. 비교적 선택비뚤림, 눈가림 수행 항목과 관련된 비뚤림위험이 불확실하거나 높았으며, 그 외 다른 비뚤림위험은 대체로 낮게 나타났다.

안전성

안전성은 검사 수행 관련 부작용 지표를 검토하였고, 2편에서 비강 도말(nasal swab) 또는 인후 도말(throat swab) 검체 채취 과정에서 부작용은 발생하지 않은 것으로 보고하였다.

효과성

효과성은 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군과 시행하지 않은 군 간의 의료결과에의 영향(추가 검사 시행, 항생제·항바이러스제 처방, 입원, 응급실 체류시간 등)을 확인하였다.

추가 검사 시행은 혈액검사, 혈액배양, 흉부 X-선 촬영, 요 검사, 요 배양, 요추천자, 뇌척수액 배양 등이 포함되었으며, 총 13편(RCT 5편, NRS 8편)에서 보고하였다. 메타분석 결과, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군이 미시행한 군(대조군)에 비해 추가 검사 시행빈도가 낮은 경향이 있었으나, 일부 검사항목 지표에 대해서만 통계적으로 유의하였다.

항생제 처방은 총 14편(RCT 5편, NRS 9편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군과 미시행한 군(대조군)과 간 항생제 처방은 RCT 연구에서는 유의한 차이는 없었으며, NRS 연구에서는 간이검사 시행군에서 유의하게 낮았다. 정량적 합성에 포함되지 않았던 NRS 1편에서도 중재군에서 항생제는 적게 처방된 것으로 확인하였다.

항바이러스제 처방은 총 6편(RCT 3편, NRS 3편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행군에서의 항바이러스제 처방이 미시행한 군(대조군)에 비해 유의하게 높았다. 정량적 합성에 포함되지 않았던 NRS 1편에서도 중재군에서 항바이러스제는 많이 처방된 것으로 보고하였다.

입원은 총 6편(RCT 2편, NRS 4편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검

사]-간이검사를 시행한 군에서 입원이 RCT 연구에서는 미시행군(대조군)과 유의한 차이가 없었으며, NRS 연구에서는 중재군에서 유의하게 적었다.

응급실 체류시간은 총 8편(RCT 3편, NRS 5편)에서 연구들마다 이질한 결과를 보고하였다. RCT 연구 3편 중 2편에서는 중재군과 대조군 간 유의한 차이는 없었고, 1편은 중재검사 결과 양성인 환자군에서만 대조군보다 응급실 체류시간이 유의하게 짧았다. NRS 연구 4편 중 1편에서는 중재군에서 응급실 체류시간이 유의하게 짧았고, 2편에서는 중재군에서 유의하게 긴 것으로 나타났으며, 1편은 중재검사 결과 인플루엔자 양성과 음성환자를 나누어 입원한 경우와 퇴원한 경우의 각 응급실 체류시간을 비교한 결과, 중재검사 결과 음성인 환자에서 입원하는 경우를 제외하고는 대조군과 유의한 차이는 없었다.

재원기간은 NRS 2편에서 보고하였고, 1편은 중재검사 결과 인플루엔자 양성인 환자군에서 대조군보다 재원기간이 약 하루 정도 짧았고, 다른 1편은 중재군과 대조군의 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

경제성

총 8편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 경제성과 관련된 결과를 보고하였다. 3편은 결정분석모형을 이용하여 비용 및 비용-효과 분석이 수행되었고, 5편은 비용을 확인하였다.

비용-효과 분석 연구 2편 중 1편은 고위험 노인 인구에서 인플루엔자 검사 관리 전략들과 비교하였을 때, 검사없이 모두 치료하는 전략의 순건강편익(Net Health Benefit, NHB)이 가장 높았고, 신속항원검사 중에서는 핵산증폭검사(Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) 검사가 가장 비용-효과적인 것으로 보고하였다. 다른 1편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사(신속항원검사)는 분자진단검사, 적접형광항체 검사에 비해 덜 효과적이었으나 비용이 가장 저렴한 전략으로 제시하였다.

비용을 보고한 6편의 연구 중 4편에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군에서 의료비용이 적은 것으로 제시하였고, 다른 2편에서는 미시행한 군과 유사한 것으로 보고하였다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 응급실/중환자실 환경에서 인플루엔자 바이러스 감염이 의심되는 환자의 인플루엔자 A·B 바이러스 감염을 진단 및 치료하는데 불필요한 추가 검사 및 항생제 처방 감소 등에 도움을 줄 수 있는 안전하고 효과적인 있는 의료기술로 평가하였다.

2023년 제7차 의료기술재평가위원회(2023.7.14.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이 검사’에 대해 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 응급실 및 중환자실에서 인플루엔자 감염 의심 환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다.

주요어

인플루엔자 바이러스 A·B, 신속항원검사, 안전성, 효과성

Influenza Virus A·B, Rapid Antigen Tests, Rapid Influenza Diagnostic Tests, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

응급실 및 중환자실 임상환경에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

인플루엔자(독감)는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로, 바이러스에는 A, B, C 형이 존재하며 A형과 B형이 주요 임상증상을 일으킨다. 국내 유행은 주로 겨울철에 발생해 수주간 지속된다. 독감은 전염성이 강하고, 발열, 기침, 권태감 등의 증상이 나타나며, 대부분 후유증 없이 회복되지만 합병증 발생의 위험이 높은 대상자에서는 기저질환의 악화나 폐렴 등의 증증으로 이어질 수 있다. 임상 증상만으로 다른 호흡기 감염 질환과 인플루엔자 감염을 구별하는 것은 어려움이 있어, 바이러스 배양, 항원 및 항체 검출, 분자진단의 검사방법을 사용하여 진단한다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 인플루엔자 바이러스 A, B형의 항원을 신속하게 검출하는 신속항원검사로, 국내에서는 비급여와 선별급여(50%) (응급실 및 중환자실 환자에 실시한 경우)로 사용하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사가 응급실 및 중환자실 환경에서 사용시 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 15편을 검토하였다. 동 기술은 콧속 깊숙히 면봉을 집어넣어 검체 채취 후 검사키트에 넣어 이루어지는 비침습적인 검사이고, 이와 관련한 검사 수행 관련 부작용은 발생하지 않아 안전한 의료기술로 평가하였다. 효과성은 인플루엔자 바이러스 감염을 진단하고 치료하는데 있어 불필요한 추가 검사 및 항생제 처방을 줄여주고, 적절한 치료방침을 내리는데 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 평가하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 응급실 및 중환자실에서 인플루엔자 감염 의심 환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 사용을 '권고함'으로 심의하였다.

1. 평가배경

“인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심 환자를 대상으로 인플루엔자 A, B 바이러스 항원 단백을 검출하여 감염 여부를 신속하게 확인하기 위한 검사이다. 신의료기술평가제도 도입 이전인 2006년에 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사] (노-490)’의 행위명으로 비급여로 등재되었고, 이후 응급실·중환자실 비급여의 급여화 추진계획에 따라 2019년 9월부터 응급실 및 중환자실 환자 대상으로 실시한 경우에 한 해 선별급여 50%로 달리 적용하고 있다.

동 기술은 적합성 평가주기 5년(선별급여 50% 적용 3년 이상 경과)이 도래된 기술로 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였다.

재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제11차 의료기술재평가위원회 (‘22.11.11.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 인플루엔자 바이러스

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로, 매년 크고 작은 유행을 일으켜 보건상의 문제와 사회경제적인 피해를 가져온다(최원석 등, 2012). 매트릭스와 핵산단백질의 항원성 차이에 의해 A, B, C형으로 분류되고, 이 중 A형(H3N2, H1N1)과 B형이 주요 임상증상을 일으킨다(대한진단검사의학회 편, 2014). 국내 유행은 주로 겨울철에 발생해 수주간 지속되는데 단기간에 많은 환자가 발생하며, 발열, 기침, 권태감 등의 증상이 나타난다. 젊은 성인에서는 대부분 후유증 없이 회복하지만, 합병증 발생의 위험이 높은 군에서는 기저질환의 악화나 폐렴 등의 중증 합병증으로 사망에 이를 수 있다(최원석 등, 2012).

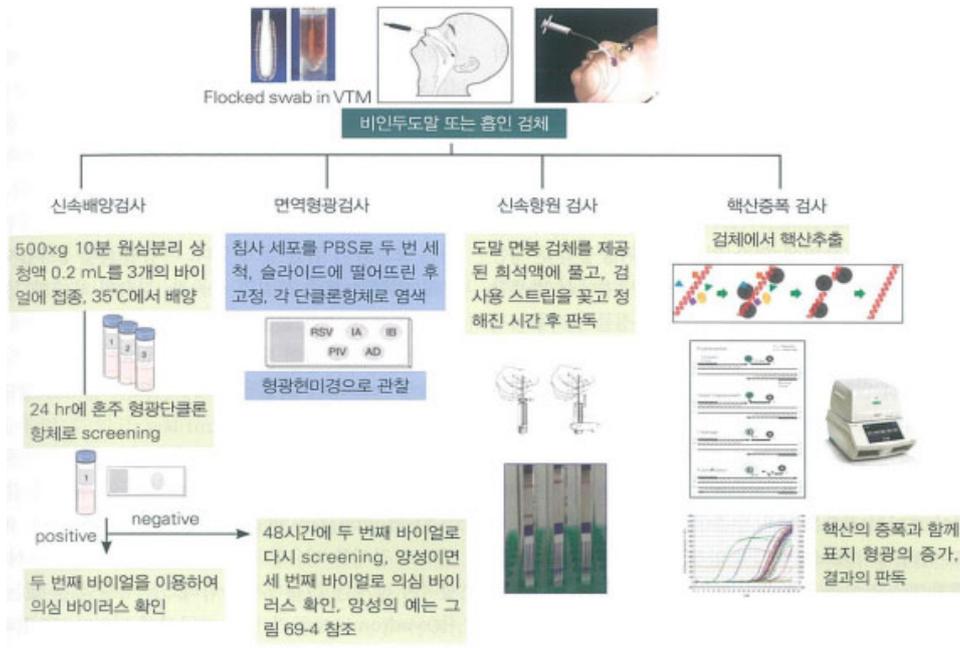
표 1.1 인플루엔자 감염 환자수 현황

구분		2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
환자수(명)	J09	101,417	129,002	124,912	54,467	393
	J10	478,721	1,180,679	1,293,005	790,427	7,235
	J11	879,332	1,032,329	989,806	531,090	7,248
	합계	1,459,470	2,342,010	2,407,723	1,375,984	14,876
요양급여비용총액 (천원)	J09	9,546,848	11,003,023	9,460,647	3,740,075	24,319
	J10	67,674,039	138,377,237	154,208,749	103,879,735	1,485,462
	J11	46,514,810	64,811,052	61,399,688	33,372,069	682,336
	합계	123,735,697	214,191,312	225,069,084	140,991,879	2,192,117

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템

인플루엔자 바이러스 감염은 잠복기가 짧아서 12-72시간이며, 감염 후 임상 양상은 경증부터 중증까지 다양하게 나타난다. 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 있으며, 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).



출처: 대한진단검사의학회편, 2021

그림 1.1 호흡기바이러스 감염의 진단을 위한 검사실 진단 방법

1.1.2 검사방법

항체 기반의 면역크로마토그래피법(Immuno-Chromatographic Assay, ICA)을 이용한 검사와 형광면역분석법(Fluorescence Immunoassay)을 이용한 검사가 있다(김소희, 2019).

면역크로마토그래피법은 인플루엔자 A·B 바이러스 각각의 특이적인 핵단백질(Nucleo-Proteins, NP) 또는 항원에 맞게 맞춰진 항체를 이용하는 방법이다.

형광면역분석법은 면역크로마토그래피법의 낮은 민감도를 해결하기 위해 형광을 첨가한 것으로 신속항원 검사의 스트립에서 눈으로 보이지 않는 미세한 항원-항체 복합체를 형광의 존재를 통해 확인하는 방법으로, 자동화된 판독기를 사용한다. 이와 관련, 2020년에 본원에서 수행한 의료기술재평가(한국보건 의료연구원 평가보고서, 2020)에서는 형광면역분석법을 이용한 검사방법에 대해 금 입자 대신에, 형광(europium)이라는 물질에 항체를 부착시켜 인플루엔자 항원과 결합한 신호변화(반응)를 형광 감지기(detector)로 판독하여 인플루엔자의 항원 유무를 확인하는 면역분석법으로, 측방유동(lateral-flow) 원리를 이용한다는 점에서 형광면역분석(fluorescent immunoassay)과 면역크로마토그래피법이 결합된 형태인, 형광면역 반응을 이용한 면역크로마토그래피법으로 검토한 바 있다.

구체적인 검사방법

- ① 바이러스 수송배지(Virus Transport Medium, VTM) 키트 안에 동봉된 면봉을 이용해 환자의 비인두 및 비강 부위 등에서 검체를 도말하는 방법으로 채취한다.
- ② 검체를 채취한 스왑을 추출용액이 담긴 검체 추출용 튜브에 넣어 추출이 일어날 수 있도록 돌려준 후 테스트기에 검체 추출액을 떨어뜨리거나 시약이 들어있는 튜브에 스트립을 넣는다.
- ③ 일정기간이 지난 후 육안으로 판독하거나 분석 장치에 추출액을 떨어뜨린 카세트를 넣어 장비로 결과를 정성적으로 판독한다.

1.1.3 소요장비 현황

동 기술 관련 소요장비로 검사장비 및 검사에 사용되는 시약키트가 다수 확인되었으며, 일부 제품에 대한 국내 식품의약품안전처(이하 식약처) 허가사항은 다음과 같다.

표 1.2 국내 식약처 허가사항

구분	분류
검사 장비	
허가번호(허가일)	서울 체외 수신 11-1985호(2011.11.09.)
품목명(모델명)	의료용면역형광측정장치(Sofia Analyzer)
분류번호(등급)	K01020.01 (1)
사용목적	체액 또는 혈액 중의 특정 성분과 형광물질이 결합된 항원 또는 항체를 반응시킨 후, 광 에너지를 가하여 발생하는 형광치의 강도에 따라 특정 성분을 분석하는 자동 또는 반자동 장치

구분	분류
허가번호(허가일)	서울 체외 수신 12-2017호(2012.10.17.)
품목명(모델명)	의료용건식임상화학자동분석장치(BD Veritor System Reader)
분류번호(등급)	A22013.01 (1)
사용목적	임상검체 또는 시약과 사람 조직 간의 반응으로 생성된 화학물질을 LED에 의한 빛의 반사도 변화율을 대조물질, 보정물질로 비교 분석하여 질병의 진단에 사용하는 장치 시료가 포함된 검사지 또는 다층 필름 등을 사용한다.
검사 시약	
허가번호(허가일)	체외 수허 13-173호(2013.01.18.)
품목명(모델명)	고위험성감염체면역검사시약(Sofia™ Influenza A+B FIA)
분류번호(등급)	K05030.01 (3)
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(Naso-pharyngeal aspirate/wash in VTM)에서 인플루엔자 A형 및 B형 바이러스항원을 면역형광측정법(FIA)으로 정성하는 체외진단용 의료기기
허가번호(허가일)	체외 수허 13-172호(2013.01.18.)
품목명(모델명)	고위험성감염체면역검사시약(BD Veritor System for Rapid Detection of FluA+B,256045)
분류번호(등급)	K05030.01 (3)
사용목적	본 제품은 사람의 코 및 코인두 면봉검체로부터 신속 크로마토그래픽 면역분석법(Rapid chromatographic immunoassay)을 이용하여 인플루엔자 A 바이러스 및 인플루엔자 B 바이러스 핵산항원을 검출하는 정성검사용 체외진단분석기용 시약이다.

국내 식품의약품안전처의 허가를 받아 사용 중에 있는 인플루엔자 A, B 바이러스 항원 신속진단검사의 제품은 다음과 같다.

표 1.3 국내 상용화된 제품현황

Rapid test	Example of test platform	Method	Time to results	Test items
Rapid antigen test	Sofia (Quidel, San Diego, CA, USA)	ICA+FIA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	BD Veritor (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)	ICA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	AFIAS (Boditech Med Inc., Chuncheon, Korea)	ICA+FIA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	Standard Q (SD biosensor, Suwon, Korea)	ICA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	SD Bioline (Abbott Diagnostics)	ICA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	Alere Binaxnow (Abbott Diagnostics)	ICA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	careUS (Wells Bio, Seoul, Korea)	ICA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	GenBody (GenBody, Cheonan, Korea)	ICA, ICA+FIA	10-15 min	Influenza A/B Ag
	Easy (Asan, Seoul, Korea)	ICA, ICA+FIA	10-15 min	Influenza A/B Ag

출처 : 김현수, 2021

ICA, Immuno-Chromatographic Assay; FIA, fluorescent immunoassay

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

인플루엔자 A, B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 비급여로 “(노-490) 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사 [현장검사]”가 등재되어 있으며, ‘19년 7월부터 응급실 및 중환자실에서 시행된 경우에 선별급여 본인부담률 50%로 고시되어 적용되고 있다.

표 1.4 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2023년 2월판)

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제2장 검사료 제1절 검체 검사료 [감염검사] <바이러스>	
나-476	C4760	바이러스 혈청검사 HI Test 주: 1. 질병관리본부에서만 검사 가능하므로 검사료는 질병관리본부 시험의뢰 규정에 의한다. 2. 검체 채취료는 별도 산정할 수 없으며, 운송료는 실비용으로 산정한다.	
누-652	D6521	특수배양 가. 바이러스배양(바이러스별) Virus Culture	516.62
누-653	D6530	일반면역검사 가. 바이러스항원(바이러스별) Viral Antigen	85.00
	D6532	주: 1. 2종을 검사한 경우에는 119.21점을 산정한다	
	D6531	나. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody *	100.11
누-654	D6541	정밀면역검사 가. 바이러스항원(바이러스별) Viral Antigen	143.09
	D6545	주: 한 개의 키트를 이용하여 2종을 동시 검사한 경우에는 165.26점을 산 정한다	
	D6542	나. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody - IgG *	178.22
	D6543	나. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody - IgM *	159.95
누-655	D6551	면역형광법 가. 바이러스항원(바이러스별) Viral Antigen **	143.09
	D6552	나. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody	159.95
누-656	D6561	중화시험 가. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody *** (1) IgG	378.84
	D6562	(2) IgM	378.84
누-657	D6571	웨스턴블롯 가. 바이러스항체(바이러스별) Viral Antibody **** (1) IgG	645.11
	D6572	(2) IgM	645.11
누-661	D6611	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사] - 간이검사 주: 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」별표2에 따른 요양급여 적용 2. 「응급의료에 관한 법률」에 의한 응급의료기관 및 의료법 시행규칙 제 34조 [별표4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실에서 인플루엔자 A·B 바이러스 감염이 의심되어 시행한 경우에 한하여 산정한다.	160.06
	D6613	3. 장비를 이용하여 측정할 경우 200.19점을 산정한다.	
누-663	D6630	인플루엔자 A·B 바이러스 항원과 SARS-COV-2 항원 동시검사[일반면역검사]- 간이검사	180.06

분류번호	코드	분류	점수
누-680	D6631	주: 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용 2. 장비를 이용하여 측정된 경우 210.06점을 산정한다. <다종미생물> 핵산증폭	
	D6804	주: 1. 통합자동진단키트를 이용하여 검사처방부터 결과 보고까지 4-6시간 이내 신속한 결과보고를 한 경우에는 나, 다, 라 소정점수의 30%를 가산하며 검사결과를 첨부하여야 한다.(㉠ 나4), 다5), 라6)) 2. 핵산교잡의 방법으로 검사를 실시한 경우에도 해당그룹의 소정점수를 산정한다.	
	D6801	가. 다중그룹 1 Multiplex Group 1	708.36
	D6802	나. 다중그룹 2 Multiplex Group 2	798.57
	D6803	다. 다중그룹 3 Multiplex Group 3	971.79
D6807	라. 다중그룹 4 Multiplex Group 4	1,166.15	
제3부 행위 비급여 목록 제2장 검사료 제1절 검체검사료 [감염증 기타 검사]			
노-490	CZ394	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [현장검사] Influenza A·B Viral Antigen Test [Point-of-care test] 주: 「응급의료에 관한 법률」에 의한 응급의료기관 및 의료법 시행규칙 제34조 [별표4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실에서 인플루엔자 A·B 바이러스 감염이 의심되어 시행한 경우는 제외한다.	

* (10) Influenza Virus (Type A, B)
** (06) Influenza Virus A, (7) Influenza Virus B
*** (07) Influenza Virus (Type A, B)
**** (08) Influenza Virus (Type A, B)

표 1.5 고시항목 상세내용 - (선별급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사

보험분류번호	누-661	수가(보험EDI)코드	D6611, D6613
급여여부	선별급여(50%)	적용일자	2020-12-01
관련근거	보건복지부 고시 제2020-251호(2020.11.10.)		
행위명(한글)	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사		
행위명(영문)	Influenza A·B Viral Antigen Test		
정의 및 적응증	<대상> 인플루엔자 바이러스 감염 의심환자 <목적> 인플루엔자 바이러스 감염 여부를 확인하기 위해 실시함 ※ 응급의료에 관한 법률에 의한 응급의료기관에 응급실 및 의료법 시행규칙 제34조 [별표4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실에서 인플루엔자 A·B 바이러스 감염이 의심되어 시행한 경우에 한하여 산정함		
실시방법	① 멸균된 비강 면봉을 이용하여 비강에서 검체를 채취 ② 채취한 비인두 면봉 검체를 용출용 버퍼가 달린 시험관에 넣고 잘 흔들어서 섞은 후 면봉을 꺼내고 필터가 달린 뚜껑을 용출액이 담긴 시험관에 씌움 ③ 검사키트에 떨어뜨리고 2분 방치한 후 결과판독 * 검사원리 : 일반면역검사		
주사항	주 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양 급여 적용 2. 「응급의료에 관한 법률」에 의한 응급의료기관 및 의료법 시행규칙 제34조 [별표4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실에서 인플루엔자 A, B 바이러스 감염이 의심되어 시행한 경우에 한하여 산정한다. 3. 장비를 이용하여 측정된 경우 200.19점을 산정한다.		
세부사항	*명칭변경 변경전: 인플루엔자 A·B바이러스항원검사[간이검사](고시 2019-104호) → 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사		

출처 : 건강보험심사평가원 홈페이지(고시항목조회)

표 1.6 고시항목 상세내용 - (비급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사]

보험분류번호	노-490	수가(보험EDI)코드	CZ394
급여여부	비급여	적용일자	2011-09-01
관련근거	보건복지부 고시 제2011-94호(2011.8.25.), 제2019-104호(2019.6.5.)		
행위명(한글)	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사]		
행위명(영문)	Influenza A·B Viral Antigen Test [Point-of-Care Test]		
정의 및 적응증	인플루엔자 의심환자를 대상으로 인플루엔자 바이러스 감염여부를 진단하기 위해 실시함 ※ 1회용 검사Kit를 사용하여 검사와 동시에 검사결과가 나오는 현장검사임		
실시방법	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Quick S-influ A/B Seiken 을 사용 시 ① 채취한 비인두 면봉검체를 용출용 버퍼가 달린 시험관에 넣고 잘 흔들어서 섞은 후 면봉을 꺼내고 필터가 달린 뚜껑을 용출액이 담긴 시험관에 씌움 ② 용출액을 필터를 통하여 검사키트에 약 400μL(17방울)을 떨어뜨리고 2분 방치한 후 결과를 판독 ▶ SD 바이오라인 인플루엔자 항원을 사용 시 ① 채취한 비인두 면봉 검체를 용출용 버퍼가 담긴 시험관에 넣고 잘 섞은 후 면봉을 꺼내고 검사용 스트립을 시험관에 떨어뜨림 ② 10분 정도 방치한 후 육안으로 검사용 스트립에 나타난 선의 유무로 결과를 판독 		
주사항	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.)		
세부사항	비급여 * 명칭변경 (보건복지부 고시 제2019-104호 관련) 변경전: 인플루엔자 A,B 바이러스항원검사[현장검사], 인플루엔자 A,B 바이러스 항원검사, 간이검사[형광면역분석법] (비급여 명칭은 기존대로 유지함) 변경후: 인플루엔자 A,B 바이러스항원검사[간이검사]		

출처 : 건강보험심사평가원 홈페이지(고시항목조회)

표 1.7 고시항목 상세내용 - (비급여) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]

보험분류번호	노-490	수가(보험EDI)코드	CZ394
급여여부	비급여	적용일자	2011-09-01
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	<p><실시목적> 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 여부 확인</p> <p><적응증> 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자</p>		
실시방법	<ul style="list-style-type: none"> 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(120μL)을 카세트의 테스트 스트립에 분주함. ⑤ 면역형광측정장치에 검체를 넣은 카세트를 장착시킴. ⑥ 화면을 통해 결과(양성, 음성, 부적합)를 판정함. 		
주사항	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.)		
세부사항	제3부 비급여 목록 노-490 인플루엔자A·B 바이러스항원검사[현장검사]를 산정함 * 명칭변경 (보건복지부 고시 제2019-104호 관련) 변경전: 인플루엔자 A,B 바이러스항원검사[현장검사], 인플루엔자 A,B 바이러스 항원검사, 간이검사[형광면역분석법] (비급여 명칭은 기존대로 유지함) 변경후: 인플루엔자 A,B 바이러스항원검사[간이검사]		

출처 : 건강보험심사평가원 홈페이지(고시항목조회)

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 국외 보험 등재 현황은 다음과 같이 확인되었다.

표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	87804 Infectious agent antigen detection by immunoassay with direct optical observation; influenza
		87276 Influenza A Antigen Detection Direct Fluorescence
		87400 Immunoassay
		87400 Influenza B Antigen Detection Immunoassay
		87275 Immunofluorescence
일본	진료보수 점수표	D012 감염 면역학적 검사 26. 인플루엔자 바이러스 항원 정성 --- 149점

CPT, current procedural terminology

1.2.3 국내 이용현황

‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사’와 관련한 진료행위(D6611, D6612, D6613, CZ394) 통계자료를 이용하여 이용현황을 다음과 같이 확인하였다.

표 1.9 국내 이용현황

구분	2017	2018	2019	2020	2021	2022
인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사(D6611)						
환자수(명)	-	-	39,832	205,881	12,851	17,773
총사용량(회)	-	-	41,828	219,241	13,193	18,180
진료금액(천원)	-	-	650,335	3,429,296	208,819	291,223
인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사: 장비를 이용하여 측정된 경우(D6613)						
환자수(명)	-	-	-	698	60,925	66,457
총사용량(회)	-	-	-	702	64,672	69,945
진료금액(천원)	-	-	-	13,974	1,306,290	1,428,239
인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[간이검사]-정밀면역검사(D6612)						
환자수(명)	-	-	32,830	209,534	3,675	89
총사용량(회)	-	-	34,057	221,844	3,746	92
진료금액(천원)	-	-	712,687	4,678,181	79,985	1,899
인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사](비급여 CZ394)						
환자수(명)	282	1,109	4,692	3,303	738	936
총사용량(회)	291	1,181	5,743	3,931	908	1,118
진료금액(천원)	8,676	35,389	176,324	119,633	27,194	32,625

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템_진료행위통계(2022.10.기준)

표 1.10 입원외래별 총 사용량

구분	2021년 입원외래별 총 사용량			
	선별급여 (50%)			비급여 (CZ394)
	일반면역검사 (D661)	일반면역검사 - 장비(D6613)	정밀면역검사 (D6612)	
외래 (회)	5,226 (27.0%)	11,562 (2.8%)	1,368 (24.8%)	1 (0.6%)
입원 (회)	7,967 (73.0%)	53,110 (92.2%)	2,378 (75.2%)	907 (99.4%)
총 사용량 (회)	13,193	64,672	3,746	908

출처: 보건 의료빅데이터개방시스템_진료행위통계 (2022.10.기준)

표 1.11 추가정보

(단위 : 원)

구분	상대가처점수	단가(비용)		
		의원	병원급이상	
선별급여	(누6611) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사] - 간이검사	160.06	14,740	12,760
	(누6613) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사] - 간이검사 - 장비 이용하여 측정	200.19	18,440	15,960
비급여	(노-490) 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [현장검사]	-	평균금액 27,545 중간금액 30,000	
급여 (누655가)	(D6551066) 면역형광법-바이러스항원(바이러스 별)_Influenza virus A /진단검사의학과전문의 등 판독	157.4	14,500	12,540
급여 (누655가)	(D6551076) 면역형광법-바이러스항원(바이러스 별)_Influenza virus B/진단검사의학과전문의 등 판독			
급여 (누680가)	(D680106C) 핵산증폭-다중그룹 1_호흡기바이러스/ 진단검사의학과 전문의 등 판독	793.36	73,070	62,230
급여 (누680나)	(D6802066) 핵산증폭-다중그룹 2_호흡기바이러스/ 진단검사의학과 전문의 등 판독	878.43	80,900	70,010
급여 (누580주1나)	(D680406A) 핵산증폭-다중그룹2-통합자동진단키트를 이용하여 검사처방부터 결과보고까지 4-6시간 이내 신속한 결과 보고-호흡기바이러스_호흡기 바이러스/진단검사 질가산(4%) 진단검사의학과전문의 등 판독	1149.94	105,910	91,650

출처 : 건강보험심사평가원 요양기관업무포털-추가정보(2023.1.1. 기준)
건강보험심사평가원 비급여진료비용 정보 조회(2022.10.31.)

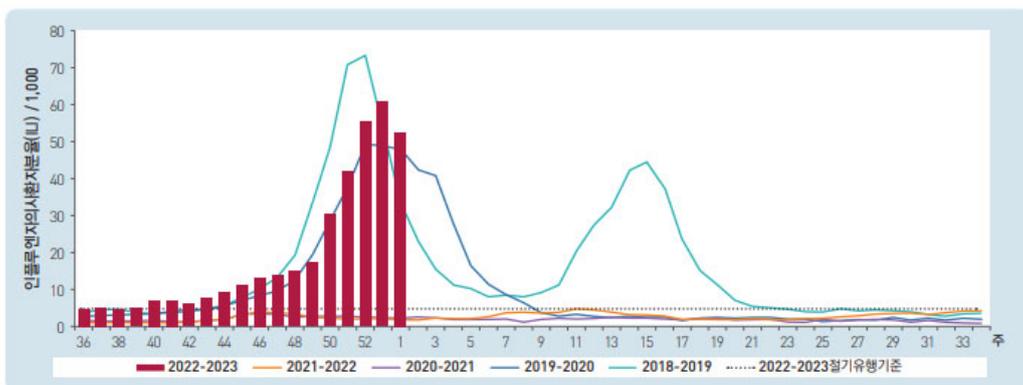
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 역학

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 감염으로 인해 발생하는 급성 발열성 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 Orthomyxovirus과에 속하는 단쇄 RNA 바이러스이며 항원형에 따라 A, B, C 형(type)으로 분류된다. A형 인플루엔자 바이러스는 표면 항원인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)에 의해 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 세포에 부착하는데 중요한 역할을 하며 16가지 아형(H1-H16)이 있고, NA는 감염된 세포로부터 바이러스가 빠져나가는데 역할을 하고 9가지 아형(N1-9)이 있다. B, C형 인플루엔자 바이러스도 비슷한 방법으로 명명되지만 A형과 같이 다양한 아형 변화를 보이지 않기 때문에 아형 표기는 생략하는 것이 일반적이다(최원석 등, 2012).

인플루엔자 바이러스는 항원변이라는 특징을 갖는데, 크고 작은 항원 변이가 거의 매년 일어나며 이러한 항원변이를 통해 인플루엔자 유행이 초래된다. 항원변이에는 새로운 HA나 NA로 바뀌는 항원 대변이(antigenic shift, 예: H2N2 → H3N2)와 동일한 인플루엔자 아형에서 점상 돌연변이로 약간의 항원변이가 발생하는 항원 소변이(antigenic drift)가 있다. 항원 대변이는 A형 인플루엔자 바이러스에서만 일어나고 이로 인해 새로운 아형의 바이러스가 유행하게 되면 일반인구에서 면역이 없으므로 전 세계에 걸친 대유행(pandemic)이 일어나며 이러한 대유행은 약 10-40년 주기로 발생한다. 항원 소변이는 인플루엔자 A, B형에서 거의 매년 일어나며 계절 인플루엔자 유행(seasonal epidemic)의 원인이 된다(최원석 등, 2012).

질병관리청의 인플루엔자 표본감시 감염병 통계정보에 따르면, 23년도 1주차(2023.1.7. 기준), 외래환자 1,000명당 의사환자 분율은 52.5명(5.25%)이었다. 2018-2019 절기부터 2022-2023 절기까지 최근 5절기 동안 국내 주별 인플루엔자 의사환자 분율은 2020-2021, 2021-2022 절기를 제외하면, 약 11월 경부터 증가하기 시작하여 12월 말-1월 초에 정점을 이루다가 감소하는 양상을 보였으며, 절기에 따라(2018-2019 절기) 3-4월경에 다시 증가하는 양상을 보였다(질병관리청-주간 건강과 질병, 2023).



출처 : 질병관리청- 주간 건강과 질병, 2023

그림 1.1 외래환자 1,000명당 인플루엔자 의사환자 발생 현황

최근 인플루엔자 바이러스 검출 현황을 살펴보면, 2022-2023년도 절기 누계의 인플루엔자 검출률은 11% (723/6,564)이며, 아형별로 대부분은 A (H3N2)형으로 715건(10.9%), A (H1N1) pdm09형 4건(0.06%), B형 4건(0.06%)이었다(질병관리청 병원체 및 매개체 주간정보, 2023).

표 1.12 인플루엔자 바이러스 검출 현황

기간	검체 건수	검출률 (%)	검출건수(%)			
			A (H1N1)pdm09	A(H3N2)	B	총계
2022-23 절기 7주*	260	6.9	0 (0.0)	16 (6.1)	2 (0.8)	18 (6.9)
2022-23 절기 최근 4주**	869	9.2	2 (0.2)	76 (8.7)	2 (0.2)	80 (9.2)
2022-23 절기누계	6,564	11.0	4 (0.06)	715 (10.9)	4 (0.06)	723 (11.0)
2021-22 절기***	5,959	0.6	0 (0.0)	38 (0.6)	0 (0.0)	38 (0.6)
2020-21 절기****	4,334	0.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* (2023.2.12-2023.2.18.), ** (2023.1.22.-2022.2.18.), *** (2022.8.28.-2023.2.18.), **** (2021.8.29.-2022.8.27),
 ***** (2020.8.30.-2021.8.28.)

출처: 질병관리청 병원체 및 매개체 감시 주간정보, 2023

1.3.2 전파

인플루엔자의 사람간의 전파는 주로 큰 입자 호흡기 비말로 전파되며, 잠복기간은 1-4일(평균 2일)이다. 성인은 증상 발생 후 5-10일까지 바이러스를 배출할 수 있으나 바이러스의 양이나 감염력은 증상 발생 3-5일 후에 급격히 감소한다. 어린이는 증상이 발생하기 수 일 전부터 바이러스가 배출될 수 있으며 증상이 발생하고 10일이 지난 후에도 감염력이 있을 수 있다(최원석 등, 2012).

1.3.3 임상증상

인플루엔자에 의한 인체감염은 무증상 감염부터 합병증이 없는 상기도 감염, 기저 질환 악화나 다장기 부전을 동반한 바이러스 폐렴과 같은 중증 질환까지 다양하다. 인플루엔자는 갑작스러운 발열과 함께 기침 혹은 인두통을 동반하며, 근육통, 두통, 무력감과 같은 전신증상과 콧물, 코막힘, 안구증상(안통 및 광과민안통), 설사나 구토와 같은 위장관 증상이 동반될 수 있다. 합병증이 없는 인플루엔자는 대부분 3-7일 후에 호전되지만, 기침과 무력감은 2주 이상 지속될 수도 있다. 인플루엔자로 인한 합병증은 고령자, 심폐기능 이상, 당뇨, 신기능 이상과 같은 만성질환자에서 주로 나타난다. 인플루엔자의 가장 흔한 합병증은 폐렴이며, 대부분 2차 세균성 폐렴으로 나타난다. 이외에도 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 만성 간질환, 신부전, 심혈관질환의 악화나 중이염, 부비동염 등의 합병증이 관찰된다(최원석 등, 2012).

1.3.4 진단

가. 임상적 진단

인플루엔자 유행시에는 인플루엔자 감염을 의심할 수 있는 증상을 보이는 경우 임상적으로 진단할 수 있다. 인플루엔자 유사질환(influenza-like illness, ILI)이란 갑작스러운 발열과 더불어 기침 또는 인두통을 보이는 경우를 말한다. ILI는 인플루엔자 이외의 다른 호흡기 바이러스에 의해서도 발생할 수 있으므로

ILI의 양성 예측률은 지역사회 내의 인플루엔자 유행 정도와 타 호흡기 바이러스의 유행도에 따라 달라질 수 있으며 성인에서는 79-88% 범위로 보고되고 있다(최원석 등, 2012).

나. 실험실적 진단(대한진단검사의학회, 2021)

세포배양

세포주에 호흡기 검체를 접종하여 검출하는 세포배양법은 분자 진단법이 도입되기 전까지는 진단의 표준으로 사용되어 왔다. 인플루엔자, 파라인플루엔자 바이러스의 배양을 위해서는 매딘-다비 개 신장 유래(Madin-Darby canine kidney, MDCK) 세포, 원숭이 신장 세포(primary monkey kidney, PMK), 리노바이러스(rhinovirus)를 위해서는 MRC-5와 같은 인간 섬유아세포(human fibroblast), 호흡기세포융합바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV)나 아데노바이러스(adenovirus)를 위해서는 A-549 또는 Hep-2 세포를 이용해 왔다. 그러나 분자진단법에 비해 낮은 예민도를 보이고, 시간과 노력이 많이 들고 기술적으로 숙련된 전문적인 검사자가 필요한 점, 또 결과를 얻기까지 tube 배양의 경우에는 10일 정도까지 시간이 소요되어 급성 호흡기 감염증 환자의 치료에 실제적인 도움을 줄 수 없다는 점에서 점점 중단되고 있는 실정이다. 그러나 세포배양법은 검체 내 바이러스 생존능을 볼 수 있고, 미지의 신종 바이러스 출현 시 아직 분자진단이 확립되지 않은 경우 바이러스 검출에 중요하게 이용될 수 있다.

직접형광면역검사

형광표지자가 부착된 항체를 감염된 세포내 바이러스 항원에 반응시켜 직접 관찰하는 방법으로, 얻어진 검체의 질을 동시에 평가할 수 있고, 약 4시간이면 결과를 알 수 있고, 바이러스의 생존 여부와 관계없이 검출이 가능한 장점이 있다. 그러나 노력이 많이 들고, 다량의 검체를 처리할 수 없고, 숙련된 판독자가 있어야 한다는 점, 또 분자진단법에 비해 예민도가 떨어진다는 단점이 있다. 한편 입원한 소아 환자에서 시행할 경우 낮은 예민도로 도리어 임상적으로 의미 있는 감염을 선별해 줄 수 있다는 보고도 있다.

신속 항원 검사

신속항원검사는 전문적인 훈련을 받지 않은 사람도 시행할 수 있고, 약 15분 이내로 결과를 신속히 알 수 있다는 점에서 주로 인플루엔자 바이러스, RSV 감염을 위한 현장검사로 사용되어 왔다. 비교 대상이 된 검사법에 따라, 또 바이러스의 유행 시즌인가 아닌가에 따라 인플루엔자의 경우 41-95%의 다양한 예민도를 보인다. 따라서 결과가 음성일 경우 확진을 위해서는 보다 예민한 검사들이 필요하다. 그러나 분자진단이 가능하지 않는 곳이나 지역사회에서 바이러스가 유행할 때 효과적으로 이용될 수 있다. 최근에 형광과 같이 보다 예민한 표지자를 이용하고, 자동화된 기계가 판독을 해줌으로써 성능이 개선된 2세대 신속항원 검사들이 도입되어 이용되고 있다.

분자 진단

전통적으로 사용되어 왔던 신속항원법, 직접면역형광법, 바이러스배양법을 대체하여 보다 빠르고 예민하게 결과를 얻을 수 있는 분자진단법이 널리 이용되고 있다.

일반적으로 호흡기 바이러스의 분자진단검사는 높은 예민도를 보여 음성이면 감염 가능성을 배제할 수 있다. 배양검사에서는 음성인데 분자진단검사서 양성인 경우엔 진양성 여부를 확인하기 위해서 첫 분자진단검사와 비슷하거나 덜 예민한 다른 분자진단검사를 시행할 수 있다. 호흡기 바이러스의 부하량(viral load)과 임상적 중증도와 상관관계가 있다는 보고들이 점점 늘고 있다. 바이러스의 정량검사는 세계적으로 인정된 표준물질의 부족과, 기술의 표준화 문제 다양한 검체 종류로 인한 통일성 부족, 검체 채취시기에 따른 다양성 때문에 어려움이 있지만, 실시간 중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)에서 양성인 경우 cycle threshold (Ct)값을 통해 바이러스의 양을 상대적으로 비교할 수 있다.

분자진단기술의 발전으로 인해 비슷한 호흡기 증상들을 보이는 다양한 종류의 호흡기 바이러스들을 동시에 검사할 수 있는 다중(multiplex) 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사가 가능하게 되었다. 이로써 효과적으로 검체를 이용할 수 있게 되었고, 추가 소요시간 없이 아형까지 많게는 19개까지 바이러스를 검출할 수 있는 증후군 검사(syndrome test)가 널리 보급되게 되었다.

2009년 인플루엔자 H1N1pdm09 바이러스의 대유행으로 분자진단법이 크게 확산되는 계기가 되었고, 그 이후 지속적인 발전으로 보다 쉽게 할 수 있고, 결과를 빨리 얻을 수 있는 검사들이 개발되고 있다. 최근에는 검체를 넣기만 하면 결과를 1시간 이내에 알 수 있고, RT-PCR 수준의 성능을 보이는 현장검사형 신속분자진단법들이 도입되고 있는 추세이다.

1.3.5 치료

인플루엔자 환자에 대한 항바이러스제 투여 여부는 환자의 중증도, 증상 발생 후 경과 시간, 환자의 기저질환 등을 감안하여 임상적으로 결정되어야 한다. 대부분의 항바이러스제가 초기에 투여될 경우 치료 효과를 보여주었기에 실험실적인 확진 결과 보고 후 항바이러스제 투여 여부를 결정하게 되면 적절한 투여시기를 놓칠 수 있다. 초기에 검사결과를 알 수 있는 신속항원검사의 경우에는 민감도가 낮아 위음성이 많기 때문에 음성 결과로 인플루엔자 감염 여부를 배제할 수 없다. 따라서 항바이러스제 투여 대상은 인플루엔자로 확진된 환자뿐 아니라 인플루엔자 유행 기간 중 III에 합당한 소견을 보이거나 인플루엔자 감염이 강력히 의심되는 환자를 포함한다(최원석 등, 2012).

외국의 인플루엔자 항바이러스제 투여지침에는 입원환자나 중증환자 또는 고위험군 환자에 항바이러스제를 투여할 것을 공통적으로 권고하고 있다. 고위험군에 대한 정의는 각 지침별로 약간의 차이를 두고 기술하고 있으나 2세 미만 소아, 65세 이상 노인, 만성호흡기질환자, 만성심장질환자, 만성신질환자, 만성간질환자, 만성대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자, 악성종양환자, 면역억제제를 복용 중이거나 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인과 같은 면역저하자, 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 장기요양 시설거주자는 대개 공통적으로 인플루엔자 고위험군으로 분류하고 있다(최원석 등, 2012).

1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침

세계보건기구(World Health Organization, WHO)

WHO 가이드라인(2022)에서는 지역사회에 인플루엔자 유행이 의심되거나 활동되는 시기에, 인플루엔자 (의심) 증상으로 응급실에 내원하는 환자, 중증 또는 중증감염의 위험이 있는 환자에서 권고되는 검사 전략은 진단검사 특성과 결과를 확인할 수 있는 예상시기에 따라 다르다. RT-PCR이나 다른 신속 분자진단방법으로 24시간 내에 결과를 확인 가능한 환경에서는 인플루엔자 검사를 제안하고, 가능한 빨리 오셀타미비르로 치료하고 검사를 통해 치료에 대한 재평가를 한다(조건부 권고, 근거의 질 낮음). RT-PCR이나 다른 신속 분자진단방법이 24시간 내에 결과를 제공할 수 없는 환경에서는 인플루엔자 검사를 하지 않고, 가능한 빨리 오셀타미비르로 치료하는 전략을 제안하였다(조건부 권고, 근거의 질 낮음).

WHO (2010)에서는 인플루엔자 바이러스의 조기 진단을 위해 기관, 학교 또는 커뮤니티 등의 폐쇄적인 공간의 ILI 환자에게 증상 발생 4일 이내에 인플루엔자 신속검사(rapid influenza diagnostic tests, RIDTs)를 실시할 것을 권고하고 있다. 하지만 민감도의 한계로 RT-PCR이나 면역형광분석이 가능한 상황에서는 입원환자에게 RIDTs 검사 사용을 권고하지는 않는다. RIDTs는 인플루엔자 활동기간에 인플루엔자 발생 감시를 함에 있어 유용할 수는 있지만, 단독으로 사용하는 것을 권장하지 않는다(재인용 : 김소희 등, 2019).

미국 질병통제예방센터(Center for Disease Control and Prevention, CDC)

인플루엔자 신속 검사는 항바이러스 처방 여부가 필요한 임상 환경에서 환자의 진단 및 치료 결정을 돕는데 사용될 수 있다. 그러나 신속검사의 민감도에 한계가 있으므로 검사결과가 음성일지라도 인플루엔자 징후 및 증상이 있는 환자에서 인플루엔자 바이러스 감염을 배제하지 않도록 하고, 항바이러스 치료를 보류해서는 안되며, 분자검사법의 인플루엔자 추가 검사가 필요하다.

인플루엔자가 의심되는 입원환자에게 인플루엔자 검사를 권장하며, RT-PCR과 같은 분자진단이 권고된다. 그러나 경험적 항바이러스 치료는 인플루엔자 검사 결과를 기다릴 필요 없이 인플루엔자가 의심되는 입원 환자에 대해 가능한 한 빨리 시작해야 한다. 신속검사의 민감도에 한계가 있으므로 음성인 경우도 인플루엔자가 의심되는 입원 환자에 대해 입원 즉시 감염 예방 및 격리 조치를 시행해야 한다.

미국 감염병학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA)

미국 감염병학회(Uyeki et al., 2018)에서는 인플루엔자를 진단하는데 어떤 검사를 수행해야 하는지 다음과 같이 권고하였다.

- 임상적 의심 외래환자에서는 인플루엔자 신속검사(RIDTs)보다 신속 분자진단(핵산증폭검사)을 사용해야 한다(권고강도 A, 근거수준 II).

- 임상외는 입원환자에서는 다른 인플루엔자 검사보다 역전사 중합효소연쇄반응 또는 다른 분자 진단법을 사용해야 한다(권고강도 A, 근거수준 II).
- 임상외는 입원한 면역저하 환자에서 인플루엔자 바이러스를 포함한 호흡기 병원체 패널을 표적으로 하는 다중 RT-PCR 분석법을 사용해야 한다(권고강도 A, 근거수준 III).
- 임상외는 치료에 영향을 미칠 수 있는 경우(예: 코호트 의사결정 지원, 검사 감소 또는 항생제 사용 감소) 면역이 저하되지 않은 입원 환자에서 인플루엔자 바이러스를 포함한 호흡기 병원체 패널을 표적으로 하는 다중 RT-PCR 분석법을 고려할 수 있다(권고강도 B, 근거수준 III).
- 임상외는 입원환자에서 인플루엔자 바이러스 항원 검출을 위해 민감한 분자 분석법이 없는 경우를 제외하고는 면역형광법(immunofluorescence assays)을 사용하지 않아야 하며(권고강도 A, 근거수준 II), 면역형광법 음성을 확인하기 위해 RT-PCR 또는 다른 분자분석법을 이용한 추적검사를 수행해야 한다(권고강도 A, 근거수준 III).
- 임상외는 더 민감한 분자분석법이 없는 경우를 제외하고는 입원환자에게 RIDTs를 사용해서는 안되며(권고강도 A, 근거수준 II), RIDT 음성 결과를 확인하기 위해 RT-PCR 또는 다른 분자 분석법을 사용한 추적 검사를 수행해야 한다(권고강도 A, 근거수준 II).
- 임상외는 인플루엔자의 초기 또는 1차 진단을 위해 바이러스 배양을 사용해서는 안된다(권고강도 A, 근거수준 III).
- 임상외는 인플루엔자 진단을 위해 혈청학적 검사를 사용해서 안된다(권고강도 A, 근거수준 III).

1.5 기존 의료기술평가

1.5.1 국내

가. 신의료기술평가

2013년 신의료기술평가위원회에서는 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]’에 대해 기존의 검사방법(참조기준 PCR, 비교검사 ICA)과 비교된 문헌(2편)을 토대로 안전하고 유효한 신의료기술로 평가하였다.

나. 의료기술재평가

2020년에 건강보험심사평가원으로부터 ‘인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[간이검사]’의 동일성(검사방법, 진단검사의 정확성, 유효성 등) 여부 판단에 대한 재평가를 의뢰받아 재평가를 수행하였으며, ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사, 간이검사[형광면역분석법]’의 검사방법은 Fluorescent immunoassay를 이용한 면역크로마토그래피법으로 확인하였고, 해당 검사는 기존의 고식적인 면역크로마토그래피법을 고려할 때 민감도는 높은 수준으로 인플루엔자 감염 여부를 신속하게 확인하는데 유효성이 있는 기술로 평가하였다.

유효성 문헌검토시 총 28편(체계적 문헌고찰 3편, 단면연구 25편)이 포함되었으며, 단면연구의 메타분석결과 A형 검출에 대한 진단정확성은 통합민감도 0.78 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.76-0.80, $I^2=61.2\%$), 통합특이도 0.98 (95% CI 0.98-0.99, $I^2=80.4\%$), B형 검출은 통합민감도 0.81 (95% CI 0.79-0.84, $I^2=78.4\%$), 통합특이도 0.97 (95% CI 0.96-0.97, $I^2=93.7\%$), A+B형 검출은 통합민감도 0.72 (95% CI 0.67-0.76, $I^2=84.9\%$), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.85-0.88, $I^2=98.6\%$)였다.

1.6 선행연구

1.6.1 체계적 문헌고찰

Lee 등(2021)의 체계적 문헌고찰에서는 인플루엔자 유사질환 환자 대상으로 인플루엔자 신속진단검사(Sofia 키트)의 진단정확성을 평가하였다. 총 17편의 연구(총 8,334명)를 확인하였고, 인플루엔자 A를 식별하는데 통합민감도, 특이도는 각각 0.78 (95% CI 0.71-0.83), 0.99 (95% CI 0.98-0.99), B형을 식별하는데 통합민감도, 특이도는 각각 0.72 (95% CI 0.60-0.82), 0.99 (95% CI 0.96-0.99)로, A 및 B형을 식별하는데 해당 검사법의 통합민감도는 미국 식품의약국 승인의 기준($\geq 80\%$)을 충족하지 못하였으며 연구간 이질성이 크기 때문에 결과 해석하는데 주의가 필요하다고 제시하고 있었다.

Lee 등(2019)의 체계적 문헌고찰에서는 외래진료현장에서 인플루엔자 현장검사(point of care tests, POCT)의 임상적 유용성을 평가하였다. 총 7편의 무작위 임상연구 및 6편의 비무작위 연구가 포함되었으며, 대부분의 근거는 소아 응급실 환경(setting)에서 도출되었다. 무작위 비교연구에서 POCT는 입원발생에 대한 위험비(risk ratio, RR) 0.93 (95% CI 0.61-1.42, $I^2=34\%$), 치료를 위한 재방문 RR은 1.00 (95% CI 0.77-1.29, $I^2=7\%$) 또는 항생제 처방에 대한 RR은 0.97 (95% CI 0.82-1.15, $I^2=70\%$)로 유의한 차이는 없었으나, 항바이러스제 처방에 대한 RR은 2.65 (95% CI 1.95-3.60, $I^2=0\%$)로 증가하였다. 추가 검사에서는 전체 혈구 수(full blood counts, FBC) (RR 0.80, 95% CI 0.69-0.92, $I^2=0\%$), 혈액 배양(RR 0.82, 95% CI 0.68-0.99, $I^2=0\%$) 및 흉부 방사선 촬영(RR 0.81, 95% CI 0.68-0.96, $I^2=32\%$)은 감소되었으나, 소변검사에는 POCT의 영향이 없었다. 결론적으로, 인플루엔자에 대한 현장검사는 특히, 응급실에 있는 어린이의 처방 및 검사 결정에 영향을 미친 것으로 보고하였다.

1.6.2 일차문헌

Teoh 등(2021)의 연구에서는 응급실에서의 인플루엔자 POCT 사용에 대해 평가하였다. 실험실 검사(Xpert Flu A/B/RSV)와 비교한 POCT (Abott ID NOW™A&B) 검사의 진단정확성은 인플루엔자 A형은 민감도 90.6%, 특이도 99.2%이었으며, POCT 시행 전 시즌과 비교하여 POCT 시행 후 두 시즌에서 관찰된 인플루엔자 병원 감염자 수는 각각 51.4%, 41.9% 감소하였다. 실험실검사 대비 POCT로 진단된 인플루엔자 환자의 입원율은 0.72이었고, POCT의 가용성은 총 입원, 병상대기시간 등에 영향을 미치지 않았다. 인플루엔자 POCT 검사는 응급실에 내원하는 환자의 임상 관리에 도움을 줄 수 있는 검사로 제시하였다.

Park 등(2019)의 연구에서는 3년간 응급실 환자 관리에 대한 신속 인플루엔자 진단검사의 효과 및

인플루엔자 유사 질환 환자의 치료결정과 관련된 요인을 확인하였다. 응급실에서 RIDT를 받은 후 입원 없이 퇴원한 15세 이상의 환자 총 453명이 포함되었으며 이 중 114명이 RIDT 결과가 양성, 339명이 음성 결과를 보였다. RIDT 결과 양성 환자 중 103명(90.4%), 음성 환자 1명(0.3%)에게 항바이러스제를 처방하였고($p < 0.001$), 나머지 양성 환자 11명(9.6%)과 음성 환자 244명(72%)에게 보존적 치료를 시행하였다($p < 0.001$). RIDT 결과는 응급실에서 인플루엔자 유사 질병을 가진 환자에 대한 항바이러스 치료 의사결정에 영향을 미쳤다. 그러나 항바이러스제 치료의 적응증인 48시간 이내의 증상발현, 고령, 동반질환은 항바이러스제 투여에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

2. 평가목적

본 평가는 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사’의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”는 응급실, 중환자실의 인플루엔자 감염 의심 환자 대상에서 임상적으로 안전하고 효과적인가?

핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 있어 고려한 사항은 다음과 같다.

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 선별급여 적합성 평가주기에 맞춰 재평가대상으로 선정된 점을 고려하여 임상 세팅은 선별급여로 적용되고 있는 환경인 응급실 및 중환자실 환경에서 이루어진 경우로 정하였다.

해당 검사는 신속 검사로서 참고표준검사(분자진단)에 비해 진단정확성의 한계가 있을 수 밖에 없고, 기술의 진단정확성 결과는 과거 의료기술재평가 결과, 국외 체계적문헌고찰, 가이드라인 내용과 크게 다르지 않을 것으로 보였다. 이에 소위원회에서는 평가목적에 응급실 및 중환자실 임상세팅에서 인플루엔자 감염 의심환자를 대상으로 동 검사의 임상적 유용성을 살펴보기 위해, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행하지 않은 경우를 비교자로 설정하고 의료결과를 비교 확인하였다.

결과변수로 임상적 안전성은 검사 관련 부작용, 효과성은 추가 검사나 약제 처방 등 의료결과에의 영향으로 살펴보았다.

동 평가 기술은 선별급여 50%로 적용되고 있는 기술로써, 경제성에 대해 문헌 검토를 함께 수행하였다.

표 2.1 PICOTS-SD

대상 환자(Patients)	인플루엔자 감염 의심환자	
중재법(Intervention)	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사	
비교법(Comparator)	인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 미수행	
결과변수 (Outcomes)	임상적 안전성	검사 관련 부작용
	임상적 효과성	의료결과에의 영향(항생제/바이러스제 처방, 응급실 체류시간, 입원 등)
	경제성	비용효과성 등
	사회적 가치	해당 없음
추적관찰기간(Time)	제한 없음	
임상세팅(Setting)	응급실, 중환자실 setting	
연구유형(Study Design)	제한 없음	

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Ovid-EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials을 이용하여 체계적문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

검색기간 및 출판 언어는 제한하지 않았다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견합의를 진행하였다.

문헌선택 시 고려된 사항으로는, 임상세팅은 선별급여 대상인 응급실 또는 중환자실 환경에서의 결과를 확인하는 것이므로 응급실, 입원, 외래, 보건시설 등 흔재되어 있는 연구들은 배제하였다. 검사방법이 동중재검사인 면역크로마토그래피법 또는 형광면역분석 기반의 면역크로마토그래피법(장비이용 측정)이 아닌 검사원리가 다른 경우에는 사전에 정의한 중재법이 아닌 연구로 배제하였다. 동 평가에서 가장 적절한 대조군은 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행하지 않은 경우로 보고 선정기준으로 두었고, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행하여 양성과 음성 환자군 간의 비교연구는 동 평가의 효과성을 확인하는데 비교설계가 적절하지 않은 것으로 제외하였다.

구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정의된 연구대상으로 한 연구 • 사전에 정의한 중재법을 수행한 연구 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물실험 및 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) • 사전에 정의한 임상세팅이 아닌 경우 • 사전에 정의한 대조군이 아닌 경우

1.5 비뮴림위험 평가

문헌의 비뮴림위험 평가는 연구유형에 따른 적절한 평가도구를 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 평가에 선택된 연구는 무작위배정 비교연구와 비무작위 비교연구(전향적, 후향적 관찰

비교연구가 포함되었다. 연구설계에 따라 무작위배정 비교연구(Randomized Controlled Trial, RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB), 비무작위 비교연구(Non-randomized studies, NRS) 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 활용하여 평가하였다.

무작위배정 비교연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처 등을 확인하여 평가하였다.

비무작위 비교연구에 사용되는 RoBANS Ver.2는 총 8개 세부문항(대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과 보고)으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다.

상기 평가결과가 'low' 또는 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단한다. RoB, RoBANS ver.2 도구의 구체적인 평가항목은 부록 4와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자의 의견 합의가 이루어지도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

효과추정치는 이분형 변수는 위험비(Risk Ratio, RR), 오즈비(Odds Ratio, OR)로 분석하였다. 이 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 고정효과모형(fixed effect model) 및 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.4를 이용하며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 최종 권고 등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설 명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 4,365건 (국외 3,811 건, 국내 554건), 수기검색 2편이었다. 총 4,367편을 대상으로 각 데이터베이스에서 중복 검색된 1,375건을 제외한 2,992건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 연구주제와 연관 있는 186건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문검토 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거친 결과, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사의 평가 문헌 총 19편을 선정하였다. 안전성 및 효과성 평가에 포함된 문헌은 15편, 경제성 평가에 관한 문헌은 8편으로, 이 중 안전성 및 효과성과 경제성을 모두 평가 보고한 문헌은 4편이었다.

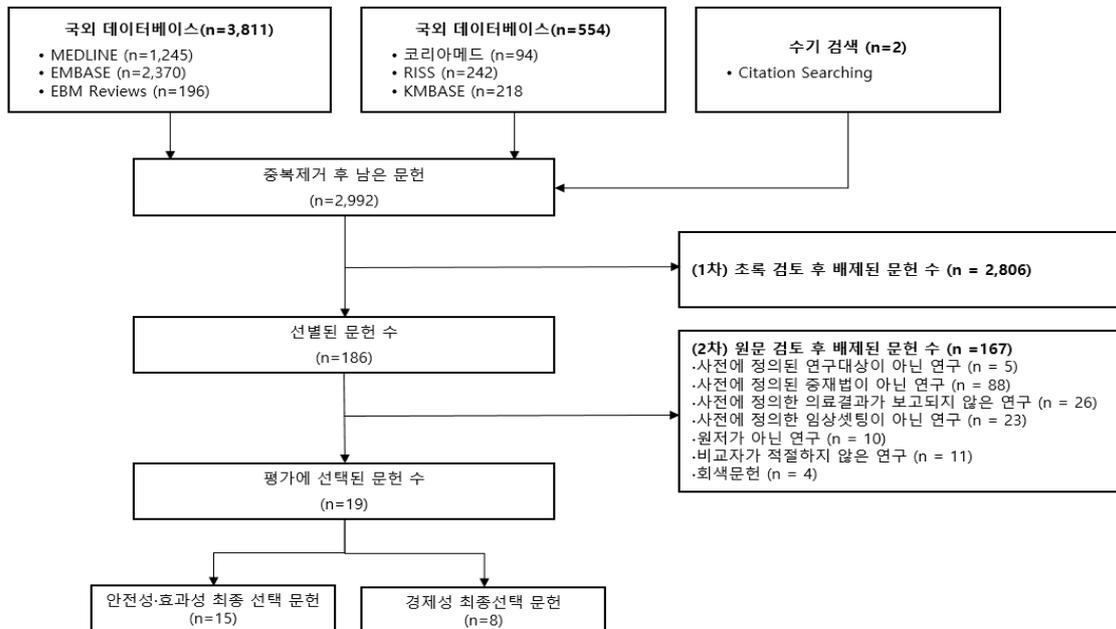


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 안전성 및 효과성

1.2.1 선택문헌 특성

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사와 관련된 문헌은 총 19편이었다. 안전성 및 효과성 평가 문헌은 15편, 경제성 관련 문헌은 8편이었고, 이 중 4편은 안전성 및 효과성과 경제성에 대해 모두 보고하였다. 연구국가는 미국 6편, 튀르키예 3편, 한국 3편, 호주 2편, 그 외 이탈리아, 프랑스, 폴란드 등에서 각 1편으로 다양한 국가에서 출판되었다.

안전성 및 효과성 평가에 포함된 문헌의 연구유형은 무작위배정 비교연구 5편, 비무작위 비교연구(전향적 관찰연구 4편, 후향적 관찰연구 6편)로, 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군과 시행하지 않은 군 간의 의료결과(추가 검사 시행, 항생제/항바이러스제 처방, 응급실 체류시간, 입원 등)를 비교하였다.

선택문헌의 임상세팅 및 대상환자는 (소아)응급실(acute care clinic, urgent care 포함)에 내원한 경우로, 영유아, 소아 및 성인 연령대의 고위험 발열 환자, 급성 호흡기 감염 증상 환자 및 인플루엔자 유사 질환 환자였다.

중재법은 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 경우이었고, 사용된 검사키트를 살펴보면 BD Directigen Flu, QuickVue Influenza A+B 등을 포함한 다양한 종류의 검사키트가 사용되었다. 대조군은 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행하지 않은 경우(no RIDT-usual care, standard lab test)이었다.

안전성 및 효과성 평가의 선택문헌에 대한 목록은 다음의 표 3.1과 같다.

평가결과

표 3.1 안전성 및 효과성 평가의 선택문헌 특성

no	연구 유형	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	대상자 수	연령	setting	중재군		대조군	참고 기준	의료결과	경제성
								검사	키트				
1	RCT	Abanses (2006)	미국	febrile 영아 및 소아	1,007	3-36개월	ED	RIDT	Directigen Flu A+B	usual care (no RIDT)	-	응급실 체류시간, 검사시행횟수	O
2	RCT	Poehling (2006)	미국	인플루엔자 시즌에 발열 또는 급성 호흡기 증상	468	<5세	pediatric ED & acute care clinic	RIDT	QuickVue Influenza Test	no RIDT	viral culture or PCR	진단검사 처방, 항생제, 항바이러스제 치료	X
3	quasi-RCT	Iyer (2006)	미국	중증 세균성 질환의 고위험 발열 환자	700	2-24개월	pediatric ED	RIDT	QuickVue Influenza Test	standard-testing (central lab)	-	검사처방, 항생제 사용, 재원기간 등	O
4	RCT	Bonner (2003)	미국	인플루엔자 유사증상으로 응급실 내원 환자	391	2개월-21세	ED	RIDT	FluOIA test	physician unaware of RIDT result	-	검사의뢰, 항생제/항바이러스제 처방, 응급실 체류시간	O
5	RCT	Esposito (2003)	이탈리아	인플루엔자 유사 질환 환자	957	<15세	ED	RIDT	Quickvue influenza test	no RIDT	-	항생제, 항바이러스제 사용, 입원 등	X
6	NRS (후향적)	Stamm (2023)	미국	급성 호흡감염 증상 환자	2,290	평균 31세	Urgent care	RIDT	Sofia Influenza A+B	no RIDT	-	anitviral/antibiotic prescribing, imaging, lab ordering	X
7	NRS (후향적)	Tekeli (2021)	튀르키예	febrile infants	173	29-90 days	ED	RIDT	Acro Influenza A+B Rapid Test	no RIDT	-	중증 세균성 감염의 위험 평가 및 환자관리(입원, 항생제 사용 등) 영향	X
8	NRS (후향적)	Jacob (2021)	호주	인플루엔자 유사 질환 환자	1,451	<16세	ED	RIDT (bedside, lab)	BD Veritor digital immunoassay	no RIDT	-	치료시간, 입원기간, 항생제 치료율 비교	X
9	NRS (전향적)	Cantais (2019)	프랑스	인플루엔자 유사 질환 환자	514	0-16세	Pediartic ED	RIDT	Rapid Detection of Flu A+B (BD Veritor™ Digital immunoassay)	RIDT 도입전 치료조치 (설문조사)	IFA/NAAT	진단정확성, 보조검사, 입원기간, 항생제 사용에의 영향	O
10	NRS (후향적)	Li-Kim-Moy (2016)	호주	인플루엔자 환자	364	<18세	ED	RIDT	QuickVue Influenza A+B	no RIDT (standard test)	DFA, viral culture + PCR	입원율, 입원기간, 항생제 처방에 미치는 영향	X

no	연구 유형	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	대상자 수	연령	setting	중재군		대조군	참고 기준	의료결과	경제성
								검사	키트				
11	NRS (후향적)	Jun (2016)	한국	인플루엔자 유사 질환 환자	474	소아, 성인	ED	RIDT	-	no RIDT	-	RIDT 사용에 따른 항생제 투여, ER 재원기간 등 비교	X
12	NRS (후향적)	Jeong (2014)	한국	인플루엔자 유사 질환 환자	437	0-100세	ED	RIDT	SD Bioline Influenza Antigen Test	no RIDT	-	항생제 처방 결정, 입원기간 영향	X
13	NRS (전향적)	Nitsch-Osuch (2013)	폴란드	열성 호흡기 감염 증상	256	<5세	ED	RIDT	BD Directigen EZ FluA + B	no RIDT	-	항생제 및 항바이러스제 처방, 추가 검사	X
14	NRS (전향적)	Özkaya (2010)	튀르키예	국소감염 징후 없는 인플루엔자 유사 질환 환자	72	8개월-11세	pediatric ED	RIDT	Influenza A/B rapid test kits (Roche Diagnostics)	no RIDT	-	검사 처방횟수, 응급실 재원기간	X
15	NRS (전향적)	Özkaya (2009)	튀르키예	인플루엔자 유사 질환 환자	97	3-14세	ED	RIDT	Influenza A/B rapid test kits (Roche)	no RIDT	-	항생제 처방	X

DFA, direct fluorescent antibody; DIA, digital immunoassays, ED, Emergency department; IFA, immunofluorescence assay; Lab, laboratory; NAAT, nucleic acid amplification tests; NRS, nonrandomized studies; RCT, randomized controlled trial, RIDT, Rapid Influenza Antigen Test; PCR, polymerase chain reaction
 -, 내용없음

1.2.2 비뚤림위험 평가

1.2.2.1 무작위배정 비교연구

무작위배정 비교연구는 5편으로, RoB를 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다.

선택비뚤림 관련된 항목으로 무작위 순서 생성에 부적절한 방법(하루에 번갈아가며 배정)을 사용한 경우 '높음', 구체적으로 제시되어 있지 않거나 배정순서를 제대로 준수하지 못한 경우 '불확실'로 평가하였고, 배정순서 은폐에서 관련 내용이 제시되지 않은 경우 '불확실'로 평가하였다. 환자 또는 연구참여자 눈가림 수행 항목에 대해서는 군 할당에 눈가림이 수행된 경우 '낮음', 해당 내용을 다루지 않은 연구는 '불확실'로 평가하였다. 결과 평가에 대한 눈가림은 모든 연구에서 해당 내용을 다루고 있지 않아 '불확실'로 평가하였다. 불충분한 결과자료 및 선택적 보고 항목에서는 비뚤림위험이 높다고 판단할 만한 내용은 확인되지 않아 '낮음'으로 평가하였다. 기타 비뚤림(민간연구비 지원) 항목에서는 언급되지 않았거나, 검사키트 제조사로부터 교육 세션 등의 일부 지원을 받은 경우 '불확실'로 평가하였다.

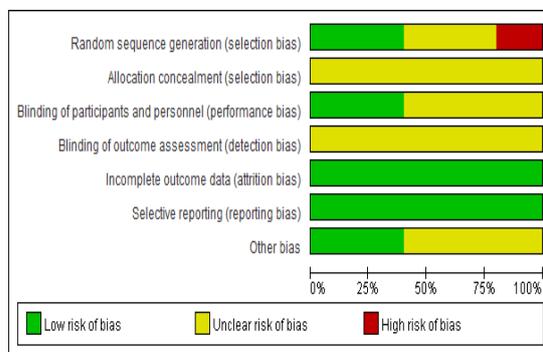


그림 3.2 비뚤림위험 평가(RoB) 그래프

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abanses 2006	?	?	?	?	+	+	+
Bonner 2003	+	?	?	?	+	+	?
Esposito 2003	?	?	+	?	+	+	?
Lyer 2006	-	?	?	?	+	+	?
Poehling 2006	+	?	+	?	+	+	+

그림 3.3 비뚤림위험 평가(RoB) 요약표

1.2.2.2 비무작위 비교연구

비무작위 비교연구는 10편으로, RoBANS ver 2.0을 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다.

선택비뚤림 관련, 대상군 비교가능성 항목에서는 비교연구의 경우 두 군 간의 주요 기본 특성의 비교가 제대로 제시되어 있지 않은 경우 ‘불확실’, 환자 수 차이가 큰 경우 ‘높음’으로 평가하였다. 대상군 선정 항목은 참여자 모집전략(선정, 배제 기준)을 설명하고 있으면 ‘낮음’, 선정방법이 일부 다른 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 교란변수 항목은 연구 설계 단계나 분석 단계에서 주요 교란변수를 다루고 있지 않은 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 노출 측정 항목은 객관적인 의무기록 자료원에서 증재여부를 확인하고 있고, 증재 노출 측정시 표준화된 방법으로 사용되어 ‘낮음’으로 평가하였다. 평가자의 눈가림 항목은 눈가림 여부에 대하여 언급되고 있지 않은 경우 ‘불확실’로 평가하였다. 결과평가는 의무기록 자료원에서 확인되는 검사나 처방, 입원 여부 등으로 객관적인 평가방법이라고 판단하여 ‘낮음’으로 평가하였다. 불완전한 결과자료는 대상자 수와 결측치 추정이 불가했던 연구에서 ‘불확실’로 평가하였다. 선택적 결과보고 항목에 있어서는 모든 연구가 사전에 정의된 주요 의료결과를 모두 포함하고 있어 ‘낮음’으로 평가하였다.

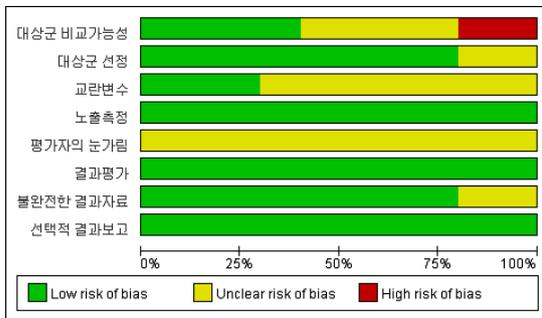


그림 3.4 비뚤림위험 평가(RoBANS) 그래프

	연구 비 무 작 위 비 교 연구						
Cantais 2019	+	+	?	+	?	+	+
Jacob 2021	-	+	+	+	?	+	+
Jeong 2014	?	+	?	+	?	+	+
Jun 2016	?	+	?	+	?	+	?
Li-Kim-Moy 2016	-	?	+	+	?	+	+
Nitsch-Osuch 2013	?	+	?	+	?	+	+
Özkaya 2009	+	+	?	+	?	+	+
Özkaya 2010	+	+	?	+	?	+	+
Stamm 2023	?	+	+	+	?	+	?
Tekeli 2021	+	?	?	+	?	+	+

그림 3.5 비뚤림위험 평가(RoBANS) 요약표

1.2.3 안전성 평가결과

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 안전성은 검사 관련 부작용을 평가하였다. 2편에서 검사 수행 관련한 안전성에 대해 보고하였고, 비강 도말(nasal swab) 또는 인후 도말(throat swab) 검체 채취 과정에서 부작용은 발생하지 않았다고 보고하였다.

표 3.2 검사 관련 부작용

연구 유형	저자 (연도)	대상자	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (no RIDT)			p	비고
			Total	event	(%)	Total	event	%		
RCT	Poehling (2006)	인플루엔자 시즌에 발열 또는 급성 호흡기 증상	205	0	0.0	263	0	0.0	-	-
NRS (전향적)	Cantais* (2019)	인플루엔자 유사 질환 환자	514	0	0.0	-	-	-	-	no adverse event
			514	0	0.0	-	-	-	-	No life-compromising complication

* 신속항원검사 결과를 알기 전에 임상 판단 후 가상으로 환자에게 조치한 경우를 비교자로, 이를 신속항원검사 결과 확인 후 실제로 내려진 조치 결과와 비교, -, 내용없음

NRS, nonrandomized studies; RCT, randomized controlled trial, RIDT, Rapid Influenza Antigen Test

1.2.4 효과성 평가결과

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 효과성은 의료결과에의 영향 지표로, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 시행 유무(중재군-시행, 대조군-미시행)에 따른 추가 검사 시행, 항생제 및 항바이러스제 처방, 입원, 응급실 체류시간, 재원기간의 내용을 확인하였다.

1.2.4.1 추가 검사 시행

인플루엔자가 의심되는 환자에서 감염 원인을 확인하기 위해 의뢰되는 추가 검사 시행에 대한 결과는 RCT 5편, NRS 8편에서 보고하였다. 추가 검사 항목에는 혈액검사, 혈액배양, 흉부 X-선 촬영, 요 검사, 요 배양, 요추천자, 뇌척수액 배양 등이 포함되었다.

RCT 5편에 대해 메타분석한 결과, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 시행 여부에 따른 추가 검사 시행에 대한 통합추정치(RR)는 혈액검사(5편), 혈액배양(3편), 흉부 X선 촬영(5편), RSV 검사(1편) 항목은 중재군에서 추가 검사 시행이 유의하게 낮았고, 그 외 요추천자(2편), 요 검사(4편), 요 배양(2편), 뇌척수액 배양(1편) 항목에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다.

NRS 8편 중 정량적 합성이 가능하였던 7편에 대해 메타분석을 수행하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원 검사[일반면역검사]-간이검사 시행 여부에 따른 추가 검사 시행에 대한 통합추정치(OR)는 요추천자(4편), 요 검사(4편) 항목이 중재군에 유의하게 낮았고, 그 외 검사 항목에서는 중재군에서 낮은 것으로 나타났으나

통계적으로 유의하지는 않았다. 또한, 정량적 합성에 포함되지 않았던 1편(Stamm et al., 2023)에서는 대조군에 비해 중재군에서 신속 연쇄상구균 검사 및 인플루엔자 A·B/호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 신속 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사가 유의하게 적었던 반면, 혈액검사, 흉부 X선 촬영, 요 검사 항목은 유의하게 더 많았다.

표 3.3 추가 검사 시행

연구 유형	저자 (연도)	세부 결과지표	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고	
			Total	event	%	Total	event	%				
모든 검사(any diagnostic test)												
RCT	Poehling (2006)	any diagnostic test	135	53	39.3	170	88	51.8	-	0.03	ED	
			70	12	17.1	93	12	12.9	-	0.45	acute care clinic	
			204	65	31.9	263	100	38	-	-	전체	
혈액검사												
RCT	Abaneses (2006)	CBC	288	49	17.0	719	156	21.7	1.3 (0.95-1.7)	NS	RR값 중재군 대비	
RCT	Poehling (2006)	Blood count/culture	135	14	10.4	170	31	18.2	-	0.05	ED	
			70	3	4.3	93	3	3.2	-	1	acute care clinic	
			205	17	8.3	263	34	12.9	-	-	전체	
quasi-RCT	Lyer (2006)	CBC	345	88	25.5	355	104	29.3	-	NS	-	
RCT	Bonner (2003)	CBC	193	13	6.7	198	20	10.1	-	-	-	
RCT	Esposito (2003)	routine blood examination	478	64	13.4	479	72	15.0	-	-	-	
후향적	Stamm (2023)	CBC	1,145	-	-	1,145	-	-	2.04 (1.45-2.91)	<0.0001	OR값 비교군 대비	
전향적	Cantais (2019)	채혈(blood sampling)	514	100	19.5	514	192	37.4	-	<0.001	-	
		CRP dosage in capillary blood	514	142	27.6	514	294	57.2	-	<0.001	-	
		CRP dosage	514	94	18.3	514	185	36.0	-	<0.001	-	
		procalcitonin dosage	514	72	14.0	514	169	32.9	-	<0.001	-	
후향적	Jun (2016)	혈액 검사	소아 (<16세)	35	22	62.9	111	24	21.6	-	<0.001	2009년 인플루엔자 대유행 이전
			성인 (≥16세)	78	13	16.7	118	30	25.4	-	>0.05	2009년 인플루엔자 대유행 이후
			성인 (≥16세)	48	46	95.8	23	18	78.3	-	<0.05	2009년 이후 인플루엔자 대유행 이후
			전체	161	81	50.3	252	72	28.6	-	-	전체
전향적	Nitsch-Osuch (2013)	혈액검사 (blood tests)	115	6	5.2	141	20	14.2	-	0.018	-	
전향적	Özkaya (2010)	혈액검사 (blood tests)	37	12	32.4	35	35	100.0	-	<0.001	-	

연구 유형	저자 (연도)	세부 결과지표	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고	
			Total	event	%	Total	event	%				
혈액배양												
RCT	Abanses (2006)	blood culture	288	48	16.7	719	152	21.1	1.2 (0.95-1.7)	-	RR값 중재군 대비	
quasi-RCT	Lyer (2006)	blood culture	345	83	24.1	355	99	27.9	-	NS	-	
RCT	Bonner (2003)	blood culture	193	12	6.2	198	17	8.6	-	-	-	
후향적	Stamm (2023)	blood culture	1,145	-	-	1,145	-	-	∞ (0.66- ∞)	0.125	-	
후향적	Tekeli (2021)	blood culture	94	0	0.0	79	1	1.3	-	0.457	-	
후향적	Jacob (2021)	blood culture	295	67	22.7	1,156	236	20.4	-	-	-	
전향적	Cantais (2019)	blood culture	514	34	6.6	514	109	21.2	-	<0.001	-	
후향적	Li-Kim-Moy(2016)	blood culture	299	160	53.5	65	50	76.9	-	-	-	
뇌척수액 배양												
RCT	Bonner (2003)	cerebrospinal fluid studies/culture	193	3	1.6	198	4	2.0	-	-	-	
후향적	Jacob (2021)	CSF cultures	295	1	0.3	1,156	5	0.4	-	-	-	
흉부 X선 촬영												
RCT	Abanses (2006)	CXR	288	58	20.1	719	190	26.4	1.3 (1.01-1.7)	S	RR값 중재군 대비	
RCT	Poehling (2006)	CXR	135	31	23.0	170	56	32.9	-	0.06	ED	
			70	6	8.6	93	5	5.4	-	0.42	acute care clinic	
			205	37	18.1	263	61	23.2	-	-	전체	
quasi-RCT	Lyer (2006)	CXR	345	86	24.9	355	100	28.2	-	NS	-	
RCT	Bonner (2003)	CXR	193	29	15.0	198	49	24.7	-	-	-	
RCT	Esposito (2003)	CXR	478	52	10.9	479	56	11.7	-	-	-	
후향적	Stamm (2023)	CXR	1145	-	-	1,145	-	-	1.59 (1.25-2.02)	<0.001	OR값 비교군 대비	
후향적	Jacob (2021)	CXR	295	62	21.0	1,156	240	20.8	-	-	-	
전향적	Cantais (2019)	CXR	514	53	10.3	514	171	33.3	-	<0.001	-	
후향적	Jun (2016)	흉부 영상	소아 (<16세)	35	28	80.0	111	34	30.6	-	<0.001	2009년 인플루엔자 대유행 이전
			78	41	52.6	118	57	48.3	-	>0.05	2009년 인플루엔자 대유행 이후	
			성인 (≥16세)	48	48	100.0	23	18	78.3	-	<0.001	2009년 인플루엔자 대유행 이후
			전체	161	117	72.7	252	109	43.3	-	-	-
전향적	Nitsch-Osuch	CXR	115	0	0.0	141	6	4.3	-	0.025	-	

연구 유형	저자 (연도)	세부 결과지표	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고
			Total	event	%	Total	event	%			
전향적	Özkaya (2010)	CXR	37	3	8.1	35	12	34.3	-	0.006	-
요추 천자											
RCT	Abanses (2006)	lumbar puncture	288	0	0.0	719	2	0.3	-	-	-
quasi-RCT	Lyer (2006)	lumbar puncture	345	7	2.0	355	5	1.4	-	NS	-
후향적	Tekeli (2021)	lumbar puncture	94	29	30.9	79	35	44.3	-	0.063	-
전향적	Cantais (2019)	lumbar puncture	514	8	1.6	514	36	7.0	-	<0.001	-
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	lumbar puncture	299	14	4.7	65	3	4.6	-	-	-
전향적	Özkaya (2010)	lumbar puncture	37	0	0.0	35	5	14.3	-	0.023	-
요 검사											
RCT	Abanses (2006)	urinalysis	288	39	13.5	719	132	18.4	1.4 (0.98-1.9)	-	RR값 중재군 대비 ED
RCT	Poehling (2006)	urinalysis/ culture	135	18	13.3	170	27	15.9	-	0.53	acute care clinic 전체
			70	5	7.1	93	3	3.2	-	0.29	
			205	23	11.2	263	30	11.4	-	-	
quasi-RCT	Lyer (2006)	urinalysis	345	72	20.9	355	75	21.1	-	NS	-
RCT	Bonner (2003)	urine dipstick	193	11	5.7	198	14	7.1	-	-	-
		urinalysis	193	12	6.2	198	20	10.1	-	-	-
후향적	Stamm (2023)	urinalysis	1,145	-	-	1,145	-	-	2.88 (1.24-7.43)	0.0107	OR값 비교군 대비
전향적	Cantais (2019)	urine test strip	514	139	27.0	514	238	46.3	-	<0.001	-
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	invasive urine collection	299	33	11	65	5	7.7	-	-	-
전향적	Nitsch-Osusch (2013)	urinalysis	115	23	20.0	141	45	31.9	-	0.032	-
전향적	Özkaya (2010)	urinalysis	37	4	10.8	35	30	85.7	-	<0.001	-
요 배양											
quasi-RCT	Lyer (2006)	Urine culture	345	70	20.3	355	74	20.8	-	NS	-
RCT	Bonner (2003)	Urine culture	193	15	7.8	198	19	9.6	-	-	-
후향적	Stamm (2023)	Urine culture	1,145	-	-	1,145	-	-	1.6 (0.46-6.22)	0.5811	OR값 비교군 대비
후향적	Tekeli (2021)	Urine culture	94	10	10.6	79	4	5.1	-	0.218	-
후향적	Jacob (2021)	Urine culture	295	48	16.3	1,156	164	14.2	-	-	-
전향적	Cantais (2019)	Urine culture	514	25	4.9	514	120	23.3	-	<0.001	-

연구 유형	저자 (연도)	세부 결과지표	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고
			Total	event	%	Total	event	%			
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	urine culture	299	68	22.7	65	17	26.2	-	-	-
기타											
RCT	Abanses (2006)	RSV testing	288	21	7.3	719	130	18.1	2.5 (1.6-3.9)	S	RR값 중재군 대비
후향적	Stamm (2023)	Rapid streptococcal screening	1,145	-	-	1,145	-	-	0.8 (0.67-0.96)	0.0136	OR값 비교군 대비
		RT-PCR (Influenza A/B/RSV)	1,145	-	-	1,145	-	-	0.09 (0.04-0.20)	<0.0001	OR값 비교군 대비

CBC, complete blood counts; CI, Confidence Interval, CSF, cerebrospinal fluid; CRP, C-Reactive Protein; CXR, Chest Radiographs; ED, emergency department; NS, non-significant, OR, odds ratio; RT-PCR, Realtime Polymerase Chain Reaction; RIDT, rapid influenza diagnostic test; RR, risk ratio; RSV, respiratory syncytial virus; S, significant; -, 내용없음

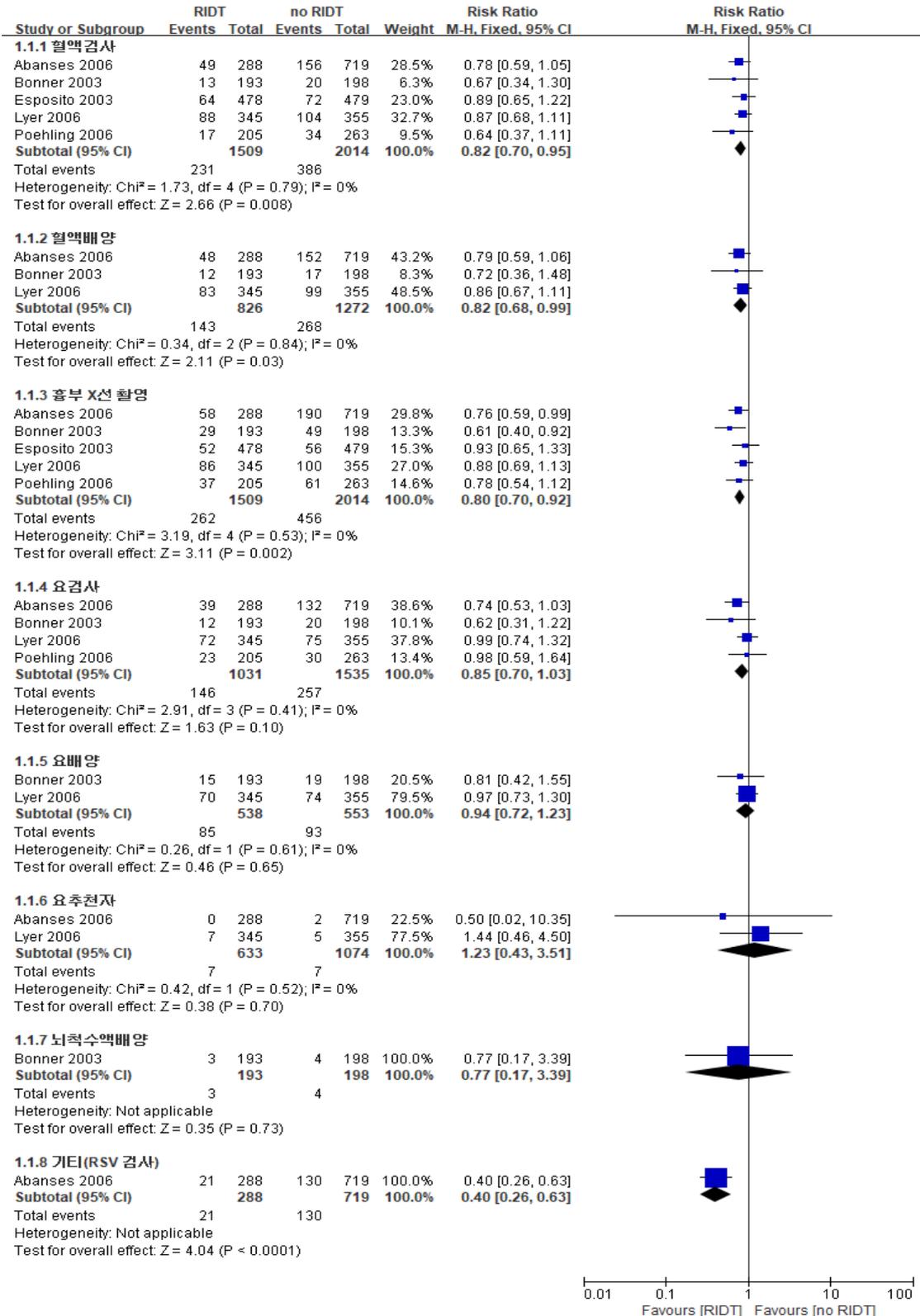


그림 3.6 추가 검사 시행: 숲그림(RCT)

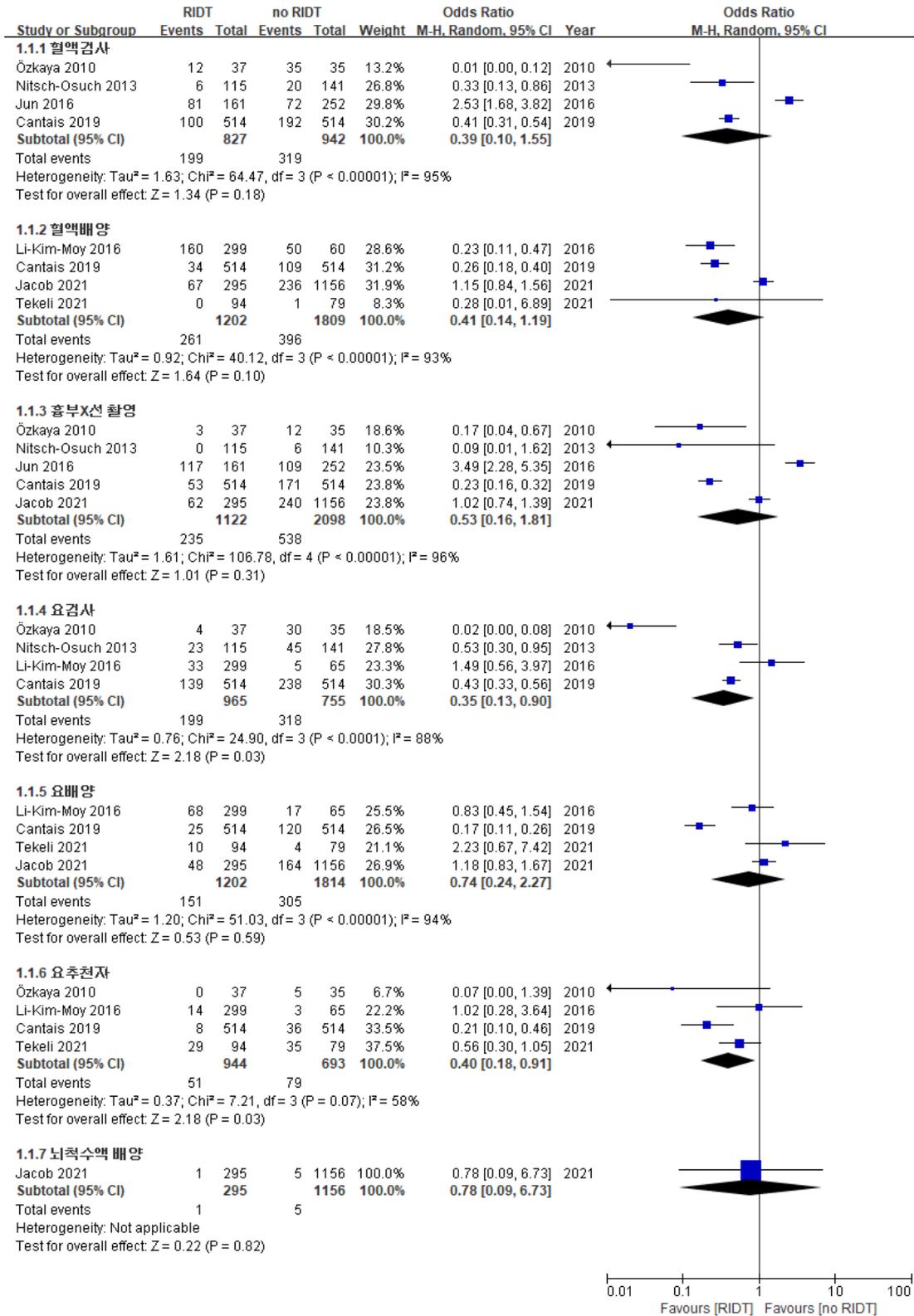


그림 3.7 추가 검사 시행: 숲그림(NRS)

1.2.4.2 항생제 처방

항생제 처방 결과는 RCT 5편, NRS 9편에서 보고하였다. RCT 5편에 대해 메타분석한 결과, 항생제 처방에 대한 통합추정치(RR)는 1.00 (95% CI 0.87-1.15, $I^2=48%$, $p=0.98$)로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군(중재군)과 미시행한 군(대조군) 간 항생제 처방에 유의한 차이는 없었다.

NRS 9편 중 정량적 합성이 가능하였던 8편에 대해 메타분석을 수행한 결과, 항생제 처방에 대한 통합추정치(OR)는 0.41 (95% CI 0.29-0.59, $I^2=68%$, $p<0.001$)로 중재군에서 유의하게 낮았다. 정량적 합성에 포함되지 않았던 1편(Stamm et al., 2023)도 중재군에서 항생제가 적게 처방되었다.

표 3.4 항생제 처방

연구 유형	저자 (연도)	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고
		Total	event	%	Total	event	%			
RCT	Abanses (2006)	288	102	35.4	719	215	29.9	0.84 (0.70-1.02)	-	RR값 중재군 대비
RCT	Poehling (2006)	135	43	31.9	170	49	28.8	-	0.57	ED
		70	18	25.7	93	26	28.0	-	0.75	acute care clinic
quasi-RCT	Lyer (2006)	345	54	15.7	355	59	16.6	-	NS	RR값 비교군 대비
RCT	Bonner (2003)	193	34	17.6	198	53	26.8	-	-	-
RCT	Esposito (2003)	478	296	61.9	479	296	61.8	-	-	-
후향적	Stamm (2023)	1,145	-	-	1,145	-	-	0.52 (0.43-0.63)	<0.0001	OR값 비교군 대비
후향적	Tekeli (2021)	94	38	40.4	79	45	57.0	-	0.033	antimicrobial treatment
후향적	Jacob (2021)	295	15	5.1	1,156	176	15.2	-	-	-
전향적	Cantais (2019)	514	26	5.1	514	87	16.9	-	<0.001	-
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	299	105	35.1	65	35	53.8	-	-	-
후향적	Jun (2016)	35	21	60.0	111	40	36.0	-	>0.05	(소아) 2009년 인플루엔자 대유행 이전
		78	32	41.0	118	74	62.7	-	<0.05	(소아) 2009년 인플루엔자 대유행 이후
		48	21	43.8	23	13	56.5	-	>0.05	(성인) 2009년 인플루엔자 대유행 이후
후향적	Jeong (2014)	216	54	25.0	221	97	43.9	-	<0.01	-
전향적	Nitsch-Osuch	115	8	7.0	141	22	15.6	-	0.032	-

연구 유형	저자 (연도)	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고
		Total	event	%	Total	event	%			
	(2013)									
전향적	Özkaya (2009)	50	34	68	47	47	100.0	-	<0.0001	-

CI, Confidence Interval; ED, emergency department; OR, odds ratio; RIDT, rapid influenza diagnostic test; RR, risk ratio, -, 내용없음

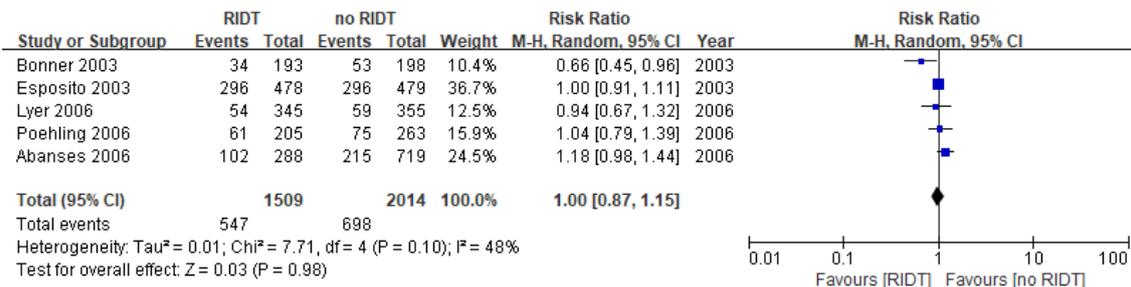


그림 3.8 항생제 처방: 숲그림(RCT)

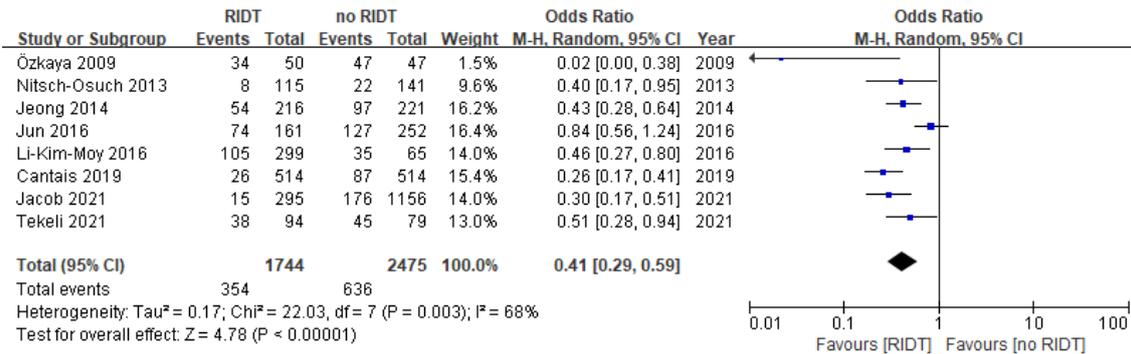


그림 3.9 항생제 처방: 숲그림(NRS)

1.2.4.3 항바이러스제 처방

항바이러스제 처방 결과는 RCT 3편, NRS 3편에서 보고하였다. RCT 연구 3편에 대해 메타분석한 결과, 항바이러스제 처방에 대한 통합추정치(RR)는 2.14 (95% CI 1.01-4.53, I²=0%, p=0.05)로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군(중재군)에서 유의하게 높았다. NRS 3편 중 정량적 합성이 가능하였던 2편에 대해 메타분석을 수행한 결과, 항바이러스제 처방에 대한 통합추정치(OR)는 2.86 (95% CI 1.54-5.28, I²=0%, p=0.0008)으로 중재군에서 유의하게 높았다. 정량적 합성에 포함되지 않았던 1편(Stamm et al., 2023)도 중재군에서 항바이러스제는 많이 처방된 것으로 보고하였다.

표 3.5 항바이러스제 처방

연구 유형	저자 (연도)	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			RR/OR (95% CI)	p-value	비고
		Total	event	%	Total	event	%			
RCT	Poehling (2006)	135	1	0.7	170	0	0.0	-	0.44	ED
		70	0	0.0	93	0	0.0	-	-	acute care clinic
RCT	Bonner (2003)	193	18	9.3	198	9	4.5	-	-	-
RCT	Esposito (2003)	478	0	0.0	479	0	0.0	-	-	-
후향적	Stamm (2023)	1,145	-	-	1,145	-	-	3.07 (2.25-4.26)	<0.0001	OR값 비교군 대비
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	299	124	41.5	65	14	21.5	-	-	-
전향적	Nitsch-Osuch(2013)	115	4	3.5	141	0	0.0	-	0.026	-

CI, Confidence Interval; ED, emergency department; OR, odds ratio; RIDT, rapid influenza diagnostic test; RR, risk ratio



그림 3.10 항바이러스제 처방: 숲그림(RCT)

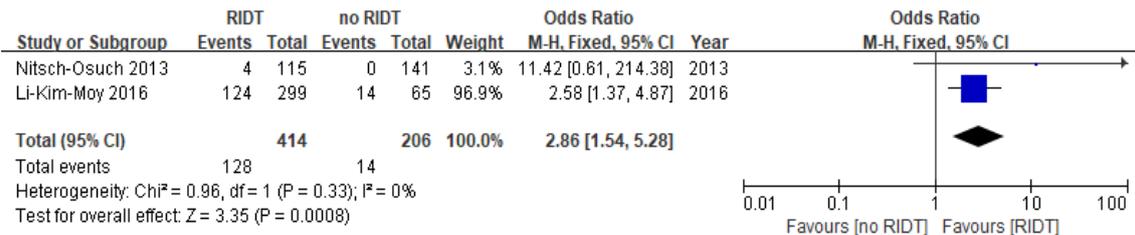


그림 3.11 항바이러스제 처방: 숲그림(NRS)

1.2.4.4 입원

입원 결과는 RCT 2편, NRS연구 4편에서 보고되었다. RCT 2편에 대해 메타분석한 결과, 입원 발생에 대한 통합추정치(RR)는 0.93 (95% CI 0.61-1.42, I²=34%, p=0.73)으로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사를 시행한 군(중재군)과 미시행한 군(대조군)의 입원율에는 유의한 차이는 없었다. NRS 4편에 대해 메타분석한 결과, 입원 발생에 대한 통합추정치(OR)는 0.34 (95% CI 0.16-0.73, I²=83%, p=0.006)로 중재군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났으나 이질성이 높아 결과해석시 주의가 필요하다. 1편에서는 중환자실 입원에 대한 결과를 제시하였고, 두 군간의 차이는 없었다.

표 3.6 입원

연구 유형	저자 (연도)	구분	중재군(RIDT 시행)			대조군(RIDT 미시행)			p-value
			Total	event	%	Total	event	%	
quasi-RCT	Lyer (2006)	inpatient admission	345	40	11.6	355	37	10.4	NS
		14일내 응급실 재방문	345	61	17.7	355	56	15.8	NS
RCT	Esposito (2003)	admitted	478	20	4.2	479	28	5.8	-
후향적	Tekeli (2021)	hospital admission	94	38	40.4	79	43	54.4	0.069
전향적	Cantais (2019)	hospitalization	514	105	20.4	514	140	27.2	0.013
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	admission	299	147	49.2	65	53	81.5	-
		ICU admission	299	12	4.0	65	3	4.6	-
전향적	Özkaya (2010)	stay in observation unit	37	2	5.4	35	17	48.6	<0.001

ED, emergency department; ICU, intensive care unit; NS, non-significant; RIDT, rapid influenza diagnostic test

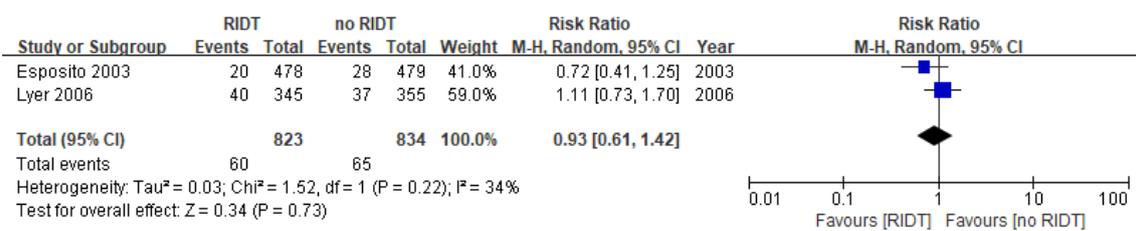


그림 3.12 입원: 숲그림(RCT)

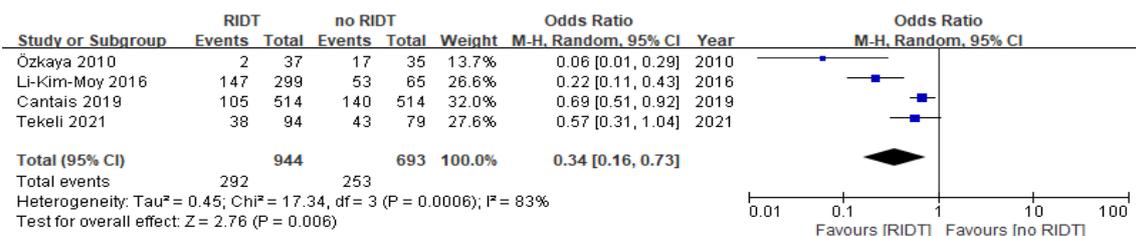


그림 3.13 입원: 숲그림(NRS)

1.2.4.5 응급실 체류시간

응급실 체류시간 결과는 RCT 3편, NRS 5편에서 보고하였고, 연구들마다 이질한 결과가 확인되었다. RCT 3편 중 2편에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사]-간이검사를 시행한 군(중재군)과 미시행한 군(대조군) 간 유의한 차이는 없었고, 1편은 인플루엔자 양성과 음성 환자를 구분하여 중재군과 대조군 간 비교하였을 때 양성인 환자군에서는 중재군이 대조군보다 응급실 체류시간이 유의하게 짧았고, 음성 환자군에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다.

NRS 5편 중 3편에서는 중재군에서 응급실 체류시간이 긴 것으로 보고하였고, 1편에서는 중재군에서 유의하게 짧은 것으로 보고되었다. 이 외 1편(Li-Kim-Moy et al., 2016)은 중재검사 결과 인플루엔자 양성과 음성환자를 나누어, 입원한 경우와 퇴원한 경우의 각 응급실 체류시간을 비교하였고, 중재검사 결과 음성인 환자에서 입원하는 경우를 제외하고는 대조군과 유의한 차이는 없었다.

표 3.7 응급실 체류시간

연구 유형	저자 (연도)	단위	중재군			대조군			p-value	비고
			n	mean ± SD	median (range)/[IQR]	n	mean ± SD	median (range)/[IQR]		
RCT	Abanses (2006)	분	288	185 ± 86	-	719	185 ± 80	-	NS	-
quasi-RCT	Lyer (2006)	분	345	203 (95% CI 194.4-212.9)	-	355	204 (95% CI 194.5-213.8)	-	-	-
RCT	Bonner (2003)	시간	96 97	25 45	- -	106 92	49 42	- -	<0.001 0.549	flu + flu -
후향적	Jacob (2021)	시간	80 215	- -	5.3 (4-7.4) 4.7 (3.5-6.5)	1,156	-	3.6 (2.3-5.4)	<0.0001	RIDT (bedside) RIDT (lab)
후향적	Li-Kim-Moy (2016)	시간	236 63 236 63	- - - -	6.1 [4.3-10.2] 4.9 [2.9-6.5] 2.7 [1.7-4.1] 2.8 [2.2-4.4]	65	- - - -	6 [4.9-9.8] 2.4 [1.9-3.1]	0.74 0.03 0.53 0.14	flu + (if 입원) flu - (if 입원) flu + (if 퇴원) flu - (if 퇴원)
후향적	Jun (2016)	-	-	-	(소아) 2009년 인플루엔자 대유행 이전 data: 중재군에서 길었음 [figure 제시]	-	-	-	0.001	-
		-	-	-	(소아) 2009년 인플루엔자 대유행 이후 data: 중재군에서 길었음 [figure 제시]	-	-	-	<0.05	-
		-	-	-	(성인) 2009년 인플루엔자 대유행 이후 data: 중재군에서 길었음 [figure 제시]	-	-	-	>0.05	-
후향적	Jeong (2014)	분	216	-	257 (16-1,755)	221	-	213 (11-1,164)	<0.01	-
전향적	Özkaya (2010)	분	37	62 ± 12	-	35	145 ± 9	-	<0.001	-

CI, Confidence Interval; ED, Emergency Department; flu, influenza; IQR, Inter Quatile Range; lab, laboratory; NS, non significant; RIDT, rapid influenza diagnostic test; SD, standard deviation

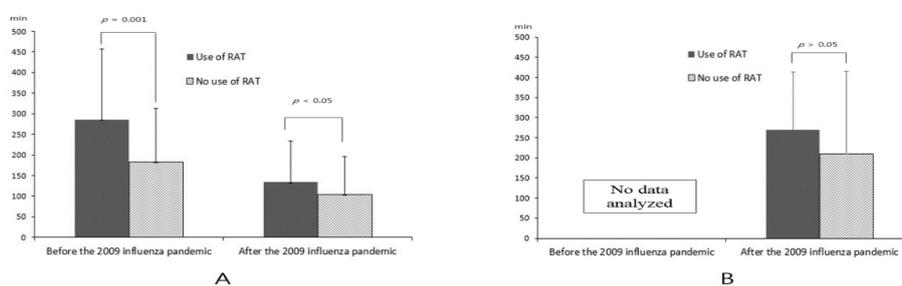


그림 3.14 응급실 체류기간: Jun 등 연구(2016)

1.2.4.6 재원기간

재원기간(length of stay)은 NRS 2편에서 보고하였고, 연구들 간 이질한 결과가 확인되었다. 1편은 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 중재군에서 인플루엔자 양성인 환자군이 대조군보다 재원기간이 약 하루 정도 짧았고, 다른 1편은 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

표 3.8 재원기간

연구 유형	저자 (연도)	단위	중재군 (RIDT 시행)			대조군 (RIDT 미시행)			p-value	비고
			n	mean ± SD	median (IQR)	n	mean ± SD	median (IQR)		
후향적	Tekeli (2021)	days	94	5 ± 3.3	-	79	4.9 ± 1.9	-	0.81	-
후향적	Li-Km-Mby (2016)	days	236	-	2 (1-3)	65	-	3 (2-4)	0.001	flu +
			63	-	3 (1.5-8.5)				0.5	flu -

CI, Confidence Interval; flu, influenza; IQR, Inter Quatile Range; lab, laboratory; RIDT, rapid influenza diagnostic test; SD, standard deviation

표 3.9 결과요약표

결과지표	RCT 연구			NRS 연구		
	문헌수	통합추정치(RR) 또는 결과방향	p-value	문헌수	통합추정치(OR) 또는 결과 방향	p-value
RIDT vs. no RIDT						
추가 검사 시행						
혈액검사	5	RR 0.82 (95% CI 0.70- 0.95, I ² =0%)	0.008	4	OR 0.39 (95% CI 0.10-1.55, I ² =95%)	0.18
혈액배양	3	RR 0.82 (95% CI 0.68- 0.99, I ² =0%)	0.03	4	OR 0.41 (95% CI 0.14-1.19, I ² =93%)	0.10
흉부영상검사	5	RR 0.80 (95% CI 0.70- 0.92, I ² =0%)	0.002	5	OR 0.53 (95% CI 0.16-1.81, I ² =96%)	0.31
요 검사	4	RR 0.85 (95% CI 0.70- 1.03, I ² =0%)	0.10	4	OR 0.35 (95% CI 0.13-0.90, I ² =88%)	0.03
요 배양	2	RR 0.94 (95% CI 0.72- 1.23, I ² =0%)	0.65	4	OR 0.74 (95% CI 0.24-2.27, I ² =94%)	0.59
요추천자	2	RR 1.23 (95% CI 0.43- 3.51, I ² =0%)	0.70	4	OR 0.40 (95% CI 0.18-0.91, I ² =58%)	0.03
뇌척수액배양	1	RR 0.77 (95% CI 0.17- 3.39, I ² =NA)	0.77	1	OR 0.78 (95% CI 0.09-6.73, I ² =NA)	0.82
기타(RSV 검사 등)	1	RR 0.40 (95% CI 0.26- 0.63, I ² =NA)	<0.0001	-		
항생제 처방	5	RR 1.01 (95% CI 0.93- 1.10, I ² =48%)	0.85	8	OR 0.41 (95% CI 0.29-0.59, I ² =68%)	<0.001
항바이러스제 처방	3	RR 2.14 (95% CI 1.01- 4.53, I ² =0%)	0.05	2	OR 2.76 (95% CI 1.48-5.13, I ² =0%)	0.001
입원	2	RR 0.94 (95% CI 0.67- 1.31, I ² =34%)	0.72	4	OR 0.34 (95% CI 0.16-0.73, I ² =83%)	0.006
응급실 체류시간	3	2편 NS, 1편 일부 지표 Sig. (중재 + vs. 대조 +)		5	3편: 대조 favour, 1편: 중재 favour, 1편: 혼재	
재원기간	-	-		2	1편: 중재 favour, 1편: NS	

CI, Confidence Interval; OR, Odds Ratio; NRS, Non Randomized Studies; NS, Non-significant; RCT, Randomized Controlled Trial; RIDT, Rapid Influenza Diagnostic Tests; RR, Risk of Ratio

1.2.5 근거수준 평가

GRADE 방법론을 사용하여 근거수준을 평가하였다. 모든 결과는 각 결과변수별 연구유형별에 따라 나누어 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

1.2.5.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고, ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

소위원회에서는 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 각 결과변수의 중요도를 다음과 같이 결정하였다.

표 3.10 결과변수 중요도 결정

구분	결과변수의 중요도									결정	
	scale										
	덜 중요한			중요하지만 핵심적이지 않은			핵심적인				
안전성	검사 관련 부작용	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important
	추가 검사 시행	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
효과성	항생제 처방	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	항바이러스제 처방	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important
	입원	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important
	응급실 체류시간	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important
	재원기간	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important

1.2.5.2 평가결과

연구유형에 따른 각 결과변수 별 근거수준은 Very Low에서 Moderate 수준으로 평가되었다.

표 3.11 GRADE 근거수준 평가

No. of studies	Study design	Certainty assessment					Summary of findings				Importance	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
							중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
[안전성] 검사 관련 부작용												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- 검사 수행 관련 부작용 발생되지 않음				⊕⊕⊕○ IMPORTANT MODERATE	
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- 검사 수행 관련 부작용 발생되지 않음				⊕○○○ IMPORTANT VERY LOW	
[효과성] 추가 검사 시행												
5	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	- 중재군에서 통합추정치 값이 낮은 경향 있었으나, 유의한 차이는 일부 지표에서만 있었음 • 혈액검사(5편) : RR 0.82 (95% CI 0.70-0.95, p=0.008) • 혈액배양(3편) : RR 0.82 (95% CI 0.68-0.99, p=0.03) • 흉부영상검사(5편) : RR 0.80 (95% CI 0.70-0.92, p=0.002) • 요 검사(4편) : RR 0.85 (95% CI 0.70-1.03, p=0.1) • 요 배양(2편) : RR 0.94 (95% CI 0.72-1.23, p=0.65) • 요추천자(2편) : RR 1.23 (95% CI 0.43-3.51, p=0.7) • 뇌척수액 배양(1편) : RR 0.77 (95% CI 0.17-3.39, p=0.77) • 기타(RSV 검사)(1편) : RR 0.40 (95% CI 0.26-0.63, p<0.001)				⊕⊕⊕○ CRITICAL MODERATE	
9	observational studies	serious ^b	serious ^c	not serious	not serious	none	- 중재군에서 통합추정치 값이 낮은 경향이었으나, 유의한 차이는 일부 지표에서만 있었음 • 혈액검사(4편) : OR 0.39 (95% CI 0.10-1.55, p=0.18) • 혈액배양(4편) : OR 0.41 (95% CI 0.14-1.19, p=0.1) • 흉부영상검사(5편) : OR 0.53 (95% CI 0.16-1.81, p=0.31) • 요 검사(4편) : OR 0.35 (95% CI 0.13-0.90, p=0.03) • 요 배양(4편) : OR 0.74 (95% CI 0.24-2.27, p=0.59) • 요추천자(4편) : OR 0.40 (95% CI 0.18-0.91, p=0.03) • 뇌척수액배양(1편) : OR 0.78 (95% CI 0.09-6.73, p=0.82)				⊕○○○ CRITICAL VERY LOW	
[효과성] 항생제 처방												
5	randomised	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	547/1509	698/2014	RR 1.00	0 fewer per 1,000	⊕⊕⊕○ CRITICAL	

평가결과

No. of studies	Study design	Certainty assessment					Summary of findings				Importance	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
							중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	trials						(36.2%)	(34.7%)	(0.87 to 1.15)	(from 45 fewer to 52 more)	MODERATE	
8	observational studies	serious ^b	serious ^e	not serious	not serious	none	354/1744 (20.3%)	636/2475 (25.7%)	OR 0.41 (0.29 to 0.59)	133 fewer per 1,000 (from 166 fewer to 88 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
[효과성] 항바이러스제 처방												
3	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^d	none	19/876 (2.2%)	9/940 (1.0%)	RR 2.14 (1.01 to 4.53)	11 more per 1,000 (from 0 fewer to 34 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
2	observational studies	serious ^b	not serious	not serious	serious ^f	none	128/414 (30.9%)	14/206 (6.8%)	OR 2.86 (1.54 to 5.28)	105 more per 1,000 (from 33 more to 210 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
[효과성] 입원												
2	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	60/823 (7.3%)	65/834 (7.8%)	RR 0.93 (0.61 to 1.42)	5 fewer per 1,000 (from 30 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
4	observational studies	not serious	serious ^e	not serious	not serious	none	292/944 (30.9%)	253/693 (36.5%)	OR 0.34 (0.16 to 0.73)	202 fewer per 1,000 (from 281 fewer to 69 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
[효과성] 응급실 체류시간												
3	randomised trials	serious ^b	serious ^g	not serious	not serious	none	- 2편: 군 간 유의한 차이 없음(p=NS) - 1편: flu 양성군간 비교(중재 favour), flu 음성군간 비교(p=NS)			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	
5	observational studies	serious ^b	serious ^g	not serious	not serious	none	- 3편: favour C (대조군에서 짧음) - 1편: favour I (중재군에서 짧음) - 1편: 세부 일부 지표에서 favour I, 나머지 NS			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

No. of studies	Study design	Certainty assessment					Summary of findings			Importance	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect		
							중재군	대조군	Relative (95% CI)		Absolute (95% CI)
[효과성] 재원기간											
2	observational studies	serious ^b	serious ^g	not serious	serious ^a	none	- 1편: flu 양성 vs 대조군 비교간 - 1편: 군 간 차이 없음(p=NS)		favour I (중재군에서 짧음), flu 음성 vs 대조군 간 차이 없음	⊕○○○ IMPORTANT VERY LOW	

CI: Confidence interval; flu, Influenza; I, Intervention; NS, Non-significant; OR, Odds ratio; RR: Risk ratio; RSV, Respiratory Syncytial Virus

Explanations

- a. 연구대상자 표본수가 적음
- b. 다수 연구에서 비뿔림위험의 불확실성이 있음
- c. 각 지표별 I²로 통계적 이질성이 큼
- d. 사건수가 적고, 신뢰구간이 넓음
- e. I²로 통계적 이질성이 큼
- f. 신뢰구간이 넓음
- g. 연구들 간 결과가 이질함

1.3 경제성

1.3.1 선택문헌특성

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사(일반면역검사)-간이검사와 관련한 경제성 분석 연구는 총 8편이었다. 비용효과의 경제성 결과지표를 보고한 문헌은 2편으로 연구국가별로 캐나다, 미국이 각각 1편씩이었다. 1편에서는 병원 관점, 1편에서는 보험자 관점이었고, 모두 결정분석 모형(decision-analytic model)을 이용하였다. 결과지표는 2편에서 질보정수명(quality-adjusted life year, QALY)을 보고하였고, 분석 기간은 평생이었다. 분석주기는 모두 보고되지 않았다. 할인율은 2편에서 1.5~3%를 적용하였다.

비용 등 경제성 관련 결과를 보고한 문헌은 무작위 배정 비교연구 3편, 전향적 코호트 1편, 후향적 코호트 2편으로 총 6편이었다. 4편에서는 인플루엔자 신속항원검사(RIDT)를 시행한 군과 시행하지 않은 군(기존의 표준검사, RIDT 결과를 알지 못한 상태, 기존의 임상판단으로 접근 포함) 간 비용을 비교하였고, 1편에서는 시나리오(① 인플루엔자 신속항원검사 기반 치료(RIDT 시행하여 양성인 경우 오셀타미비르 처방), ② 경험적 치료(검사 없이 모든 환자에게 항바이러스제 처방), ③ PCR 검사 기반 치료(PCR 검사 후 양성인 경우 오셀타미비르 처방), ④ Hybrid 기반 치료(RIDT 시행하여 양성인 경우 오셀타미비르 처방하고, 음성인 경우 PCR 검사하여 결과에 따라 처방))에 따른 환자당 의료비용을 산출하여 비교하였고, 다른 1편에서는 신속항원검사 수행 전 임상판단으로 가상 처방한 경우를 실제 신속항원검사 후 처방한 경우와 비교하여 비용절감액을 보고하였다.

표 3.12 경제성 분석의 선택문헌 특성

1저자 (연도)	국가	세팅	대상	환자수	연령	연구기간 (influenza season)	종재균 (키트)	대조군	관점	모형	결과 지표	분석 기간	분석 주기	분석 시점	할인율
비용효과															
Mac (2020)	캐나다	ED	인플루엔자 유사 질환으로 내원한 고위험 고령환자	-	65세 이상	-	RIDT, DIA (NR)	① 미치료 ② 임상판단 ③ NAAT ④ batch PCR 후 대기 ⑤ batch PCR 후 치료 ⑥ 진단검사 미수행하고, 치료	보험자 관점	결정분석모형 (decision-analytic model)	QALY, NHB	평생	NR	2017년	1.5%
Nelson (2015)	미국	ED	인플루엔자 유사 질환 환자	-	소아	-	RIDT (Quick-Vue)	DFA, traditional PCR, rapid PCR	병원 관점 (hospital perspective)	결정분석모형 (decision-analytic model)	QALY	평생	NR	NR	3%
비용비교															
Lee (2022)	한국	ED	인플루엔자 유사 질환 (소아)	1,430	<10세	2016-17/ 2017-18/ 2018-19	RIDT (BD Directigen™ EZ Flu A+B)	① 경험적 치료 ② PCR ③ hybrid(RIDT+PCR)	-	X	환자 1인당 총 비용	-	-	-	-
Diel (2019)	독일	ED	인플루엔자 유사 질환 환자	-	성인	-	RIDT (Sofia)	임상판단 (conventional clinical judgement, no rapid test)	병원 관점 (hospital perspective)	결정분석모형 (decision-analytic model)	Cost	NR	NR	NR	NR
Contais (2019)	프랑스	ED	인플루엔자 유사 질환 (소아)	514	중위값 2.7세 (0-16)	2016.1.7.- 2016.3.19.	RIDT 후 실제처방 (BD Veritor™ system)	physical examination 후 가상처방	-	X	비용절감액	-	-	-	-
Abanses (2006)	미국	ED	febrile 영아 및 소아	1,007	3-36 개월	2002.12.- 2003.3.	RIDT (Directigen Flu A+B)	usual care (no RIDT)	-	X	비용	-	-	-	-
Lyer (2006)	미국	ED	중증 세균성 질환의 고위험 발열 환아	700	2-24 개월	2003.1.27.- 2003.3.31, 2003.12.8.- 2004.1.29.	RIDT (QuickVue Influenza test)	standard-testing (central lab)	-	X	비용	-	-	-	-
Bonner (2003)	미국	ED	인플루엔자 유사 질환	391	2개월-21세	2002.1.6.- 2002.2.27.	RIDT (FluOIA test)	physician unaware of RIDT result	-	X	비용	-	-	-	-

DFA, Direct-Fluorescent Antibody; DIA, Digital Immunoassay; ED, Emergency Department; lab, laboratory; NAAT, Nucleic Acid Amplification Tests; NHB, Net health Benefit; PCR, Polymerase Chain Reaction; RIDT, Rapid Influenza Diagnostic Tests; NR, Not Reported; QALY, quality adjusted life year

1.3.2 경제성 평가결과

경제성 결과지표를 보고한 문헌은 2편에서 보고하였다. 캐나다에서 수행된 1편에서는 고위험 노인 인구 대상으로 여러 검사관리 전략과 비교하였을 때, 검사 없이 모두 치료하는 것이 순건강편익(Net Health Benefit, NHB)이 가장 높았으며, 신속검사(RIDT, DIA, NAAT) 중에서는 NAAT 검사가 가장 비용 효과적인 것으로 보고하였고, 임상적 판단이 검사관리 전략 중 가장 비용효과적이지 않았다. 미국에서 수행된 1편에서는 신속 다중 PCR 검사가 가장 효과적인 결과를 보고하였고, 인플루엔자 신속항원검사는 덜 효과적이었으나 가장 저렴한 전략으로 제시하였다.

비용 등 경제성 관련 결과를 보고한 문헌은 6편에서 보고하였으며, 신속항원검사와 기존의 방식과 비교하여 환자당 총 비용을 결과지표로 보고하였다. 독일에서 수행된 1편에서는 인플루엔자 유사 질환 환자에서 입원 전에 신속항원검사를 수행하면 기존의 임상판단으로 접근한 전략보다는 병원비용이 환자 1인당 €119.89 절감된다고 보고하였다. 한국에서 수행된 1편의 연구에서는 신속항원검사 기반의 치료접근, 경험적 치료 접근(검사 없이 모든 환자에게 경험적 오셀타미비르 처방), PCR 기반의 치료접근, hybrid 기반 치료접근(신속항원검사와 PCR 검사 혼합) 간 검사 소요시간 및 인플루엔자 유사질환 환자당 총 비용을 비교하였다. 신속항원검사가 검사소요시간이 짧고, 환자 당 비용이 가장 낮은 검사전략으로 제시되었다. 프랑스에서 수행된 1편의 연구에서는 신속항원검사 결과를 알기 전에 임상 판단 후 가상으로 환자에게 조치한 내용을 설문조사하였고, 이를 신속항원검사 결과 확인 후 실제로 내려진 조치 결과와 비교한 결과, 한 시즌에 €69,273의 가상 비용 절감된 것으로 제시하였다. 미국에서 수행된 3편의 연구 중 2편에서는 신속항원검사를 시행한 군과 시행하지 않은 군 간의 비용은 유사하게 보고되었고, 다른 1편에서는 인플루엔자 양성인 환자군에서 RIDT 시행한 군이 유의하게 검사 및 방사선 촬영 관련된 의료비용이 적은 것으로 보고되었다.

표 3.13 경제성 분석 연구결과 요약(1)

1저자 (연도)	비용 단위	분석	RIDT		NHB	비교자		ICER (/QALY)	NHB	임계값	결론*	
			Cost	Effect (QALYs)		전략	Cost					Effect (QALYs)
Mac (2020)	캐나다 달러	-	622.52	15.0175	15.005	미치료	608.19	14.9961	NR	14.9839	50,000	<ul style="list-style-type: none"> • 검사 없이 모두 치료하는 전략이 가장 높은 NHB를 나타내어, 고위험 노인 인구에서 가장 비용 효과적인 전략으로 간주 • 세가지 신속검사(RIDT, DIA, NAAT) 중에서는 NAAT 검사가 가장 비용 효과적임 • 임상적 판단은 RIDT, DIA, NAAT 및 PCR과 비교하여 NHB 측면에서 가장 선호되지 않는 진단방법이었음
						임상판단	611.02	15.0145	NR	15.0023		
						DIA	618.99	15.0338	NR	15.0214		
						NAAT	636.75	15.0404	NR	15.0277		
						“Batch PCR-wait”	661.30	15.0241	NR	15.0109		
						“Batch PCR-Treat”	661.19	15.0450	NR	15.0318		
Treat Everyone	630.01	15.0470	NR	15.0344								
Diel (2019)	유로 (€)	w/NI 치료	114.33	-	-	conventional approach	166.94	-	(Incremental Cost*) 52.16	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • 2018/2019시즌 인플루엔자 유행률 25.9%, 인플루엔자 의심환자의 입원율 21.9%로 가정 • 신속항원검사 후 양성 반응을 보인 환자에게 오셀타미비르 투여하면 ILI 입원 환자의 평균 비용이 검사 환자 당 €52.16 감소 • 오셀타미비르가 제공되지 않으면, 신속항원검사는 평균비용이 €48.28 감소 • 입원전에 각 환자에 대해 RIDT 수행하면 기존 임상판단 전략보다 병원비용이 €119.89 절감됨
		w/o NI 치료	145.65	-	-	conventional approach	193.93	-	(Incremental Cost*) 48.28	-	-	
		확률적 민감도 분석 (SD 17.28)	56.65	-	-	conventional approach	176.54 (SD 22.48)	-	(Incremental Cost*) 119.89	-	-	
Nelson (2015)	US 달러	3-36개월	273	28.7918	-	DFA	299	28.7910	Dominated	-	100,000	<ul style="list-style-type: none"> • 신속 다중 PCR 검사가 가장 효과적인 전략 • 신속항원검사는 3-36개월, 3-18세 연령대 모두에서 덜 효과적이었으나, 가장 저렴한 전략
						Traditional PCR	344	28.7910	Dominated	-		
						rapid multiplex PCR	377	28.7927	\$115,556	-		
		3-18세	118	28.7956	-	DFA	163	28.7952	Dominated	-		
						Traditional PCR	208	28.7952	Dominated	-		
						rapid multiplex PCR	232	28.7961	\$228,000	-		

DIA, digital immunoassay tests; ILI, influenza like illness; ICER, Incremental Cost-Effective Ratio; NAAT, nucleic acid amplification test; NHB, Net health benefit; NI, neuraminidase inhibitor; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; QALYs, quality-adjusted life years; RIDT, rapid influenza diagnostic tests; SD, Standard Deviation; w, with; w/o, without
 * Incremental cost denotes the increase in total costs resulting from using the conventional approach alone versus including rapid testing

표 3.14 경제성 분석 연구결과 요약(2)

1저자(연도)	비용 결과					
Lee (2022)	<ul style="list-style-type: none"> RIDT는 검사소요시간이 4시간으로 짧고, 비용면에서 상당히 유리하지만 24건의 위음성 사례는 항바이러스제 치료를 받지 못하였음 경험적 치료(모든 ILI 환자에 지체없이 경험적 오셀타미비르 처방)는 가장 저렴한 비용의 검사소요시간이 없는 장점이 있으나, 전체 1,430명 환자 중 6.6%가 실제 인플루엔자 사례라면 93.4%(1,336명) 환자에서 불필요한 항바이러스제 투여받게 됨 PCR 기반 치료는 실제 모든 인플루엔자 환자를 치료하지만, 검사소요시간이 가장 김 Hybrid 접근 방식은 비용 대비 효과적이지 않음 					
	지표	단위	RIDT	경험적 치료	PCR 기반 치료	Hybrid (RIDT+PCR)
	최대 소요시간(TAT)	hr	4	0	71	4-71
	총 비용	₩	60,103,000	18,616,000	259,164,000	299,379,000
ILI 환자당 총 비용	₩	41,971	13,018	181,234	209,356	
Contais (2019)	<ul style="list-style-type: none"> 혈액 및 소변배양, 흉부 엑스레이, 요추천자, 항생제 사용 등 여러 항목에서 임상검사 후 조치한 가상결과보다 실제 RIDT 검사 후 조치한 경우에서 검사/처방의 감소를 보였으며, 이는 인플루엔자 시즌의 의료비용이 약 €69,000 이상 절감된다고 보고 					
	지표	단위	임상판단 후 가상 조치결과와 실제 RIDT 검사 후 조치결과 차이-감소(%)		가상 비용절감 추정액	
	CRP dosage in capillary blood	유로 (€)	51.7		369	
	Blood sampling		47.9		290	
	CRP		49.2		221	
	Procalcitonin dosage		57.4		2,095	
	Blood culture		68.8		1,620	
	Urine test strip		41.6		53	
	Urine culture		79.2		1,667	
	Chest X-rays		69.0		2,511	
	Lumbar puncture		77.8		968	
	Hospitalization		25.0		59,255	
Antibiotic treatment	70.1		223			
Total Cost	-		69,273			
Abanses (2006)	<ul style="list-style-type: none"> RIDT 검사와 시행하지 않은 경우와 비용은 유사하였음 					
	지표	단위	RIDT	Usual care (no RIDT)	mean difference 95% CI	p-value
	비용(평균±SD)	\$	538±427	544±358	-61 to 49	-
Lyer (2006)	<ul style="list-style-type: none"> 응급실 방문과 관련한 비용은 두 군 간 유사하였음 					
	지표	단위	RIDT (n=345)	standard-testing (n=355)	p-value	
	응급실 방문과 관련 비용	log-transformed	625 (566, 692)	592 (540, 650)	-	
Bonner (2003)	<ul style="list-style-type: none"> 인플루엔자 양성인 환자군에서 RIDT 시행한 군이 유의하게 검사 및 방사선촬영 관련된 의료비용이 적은 것으로 나타남 					
	지표	단위	구분	RIDT	RIDT 결과를 알지 못한 상태	p-value
	비용 (laboratory and radiograph)	\$	Flu 양성	15.65	92.37	<0.001
			Flu 음성	93.07	68.91	0.871
			Flu 양성 (2-36개월)	16.86	107.04	0.003
Flu 음성 (2-36개월)			121.23	94.79	0.791	

CI, Confidence Interval; flu, Influenza; ILI, influenza like illness; PCR, polymerase chain reaction; RIDT, rapid influenza diagnostic tests; SD, standard deviation

IV

결과 요약 및 결론

1. 평가결과 요약

“인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”는 인플루엔자 A·B 바이러스 감염 의심환자를 대상으로 인플루엔자 A, B 바이러스 항원 단백을 검출하여 감염 여부를 신속하게 확인하기 위한 검사이다. 신의료기술평가제도 도입 이전인 2006년에 비급여 등재되었고, 이후 응급실·중환자실 비급여의 급여화 추진계획에 따라 2019년부터 응급실 및 중환자실 환자 대상으로 실시한 경우에 한해 선별급여 50%로 임상에서 사용하고 있다.

본 평가에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사] - 간이검사의 안전성, 효과성 및 경제성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 총 19편의 연구를 확인하였다. 안전성 및 효과성 평가는 총 15편(RCT 5편, NRS 10편)의 문헌을 토대로 검토하였다.

1.1 안전성

안전성은 검사 수행 관련 부작용 지표를 검토하였고, 2편에서 비강 도말(nasal swab) 또는 인후 도말(throat swab) 검체 채취 과정에서 부작용은 발생되지 않았다고 보고하였다.

소위원회에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 비·인후도말 검체 채취 후 체외에서 이루어지는 비침습적인 검사로, 검체 채취 과정 이외에 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으며, 이와 관련한 검사 수행 관련 부작용은 발생하지 않아 안전성의 우려는 없는 의료기술로 평가하였다.

1.2 효과성

효과성은 인플루엔자 A·B 바이러스 항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군(중재군)과 시행하지 않은 군(대조군) 간의 의료결과에의 영향(추가 검사 시행, 항생제·항바이러스제 처방, 입원, 응급실 체류시간 등)을 확인하였다.

추가 검사 시행은 혈액검사, 혈액배양, 흉부 X-선 촬영, 요 검사, 요 배양, 요추천자, 뇌척수액 배양 등이 포함되었으며, 총 13편(RCT 5편, NRS 8편)에서 보고하였다. 메타분석한 결과, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군은 미시행한 군(대조군)에 비해 추가 검사 시행빈도가 낮은 경향이 있었으나, 일부 검사항목 지표에 대해서만 통계적으로 유의하였다. RCT 연구에서는 혈액검사(5편), 혈액배양(3편), 흉부 X선 촬영(5편), RSV 검사(1편) 항목이 중재군에서 유의하게 낮았고, 그 외 요추천자(2편), 요 검사(4편), 요 배양(2편), 뇌척수액배양(1편) 항목에서는 두 군

간 유의한 차이는 없었다. NRS 연구에서는 요추천자(4편), 요 검사(4편) 항목이 중재군에서 유의하게 낮았고, 그 외 검사항목에서는 중재군에서 낮은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

항생제 처방은 총 14편(RCT 5편, NRS 9편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군과 미시행한 군(대조군)간 항생제 처방은 RCT 연구에서는 유의한 차이는 없었으며(RR 1.01 (95% CI 0.93-1.10, $I^2=48%$, $p=0.85$)), NRS 연구에서는 간이검사 시행군에서 유의하게 낮았다(OR 0.41 (95% CI 0.29-0.59, $I^2=68%$, $p<0.001$)). 정량적 합성에 포함되지 않았던 NRS 1편도 중재군에서 항생제는 적게 처방된 것으로 보고하였다.

항바이러스제 처방은 총 6편(RCT 3편, NRS 3편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 시행군에서의 항바이러스제 처방이 미시행한 군(대조군)에 비해 유의하게 높았다(RCT : RR 2.14 (95% CI 1.01-4.53, $I^2=0%$, $p=0.05$), NRS : OR 2.76 (95% CI 1.48-5.13, $I^2=0%$, $p=0.001$)). 정량적 합성에 포함되지 않았던 NRS 1편에서도 중재군에서 항바이러스제가 많이 처방된 것으로 보고하였다.

입원은 총 6편(RCT 2편, NRS 4편)에서 보고하였다. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군에서 입원이 RCT 연구에서는 미시행군(대조군)가 유의한 차이가 없었으며(RR 0.94 (95% CI 0.67-1.31, $I^2=34%$, $p=0.72$)), NRS 연구에서는 유의하게 적었다(OR 0.34 (95% CI 0.16-0.73, $I^2=83%$, $p=0.006$)).

응급실 체류시간은 총 8편(RCT 3편, NRS 5편)에서 연구들마다 이질한 결과를 보고하였다. RCT 연구 3편 중 2편에서는 중재군과 대조군 간 유의한 차이는 없었고, 1편은 중재검사 결과 양성인 환자군에서만 대조군보다 응급실 체류시간이 유의하게 짧았다. NRS 연구 4편 중 1편에서는 중재군에서 응급실 체류시간이 유의하게 짧았고, 2편에서는 중재군에서 유의하게 긴 것으로 나타났으며, 1편은 중재검사 결과 인플루엔자 양성과 음성환자를 나누어 입원한 경우와 퇴원한 경우의 각 응급실 체류시간을 비교하였고, 중재검사 결과 음성인 환자에서 입원하는 경우를 제외하고는 대조군과 유의한 차이는 없었다.

재원기간은 NRS 연구 2편에서 보고되었고, 1편은 중재검사 결과 인플루엔자 양성인 환자군에서 대조군보다 재원기간이 약 하루 정도 짧았고, 다른 1편은 중재군과 대조군의 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

이에 소위원회에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 중재군에서 미시행한 대조군에 비해 전반적으로 추가 검사 시행이 적은 경향성이 있으며, 항생제 처방은 낮고 항바이러스제 처방은 높은 것으로 나타나, 해당 검사는 인플루엔자 바이러스 감염을 진단하고 치료하는데 있어 불필요한 추가 검사 및 항생제 처방을 줄여주고, 적절한 치료방침을 내리는 데 도움을 줄 수 있는 유용한 검사로 평가하였다.

1.3 경제성

총 8편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 경제성과 관련된 결과를 보고하였다. 3편은 결정분석모형을 이용하여 비용 및 비용-효과 분석이 수행되었고, 5편은 비용을 확인하였다.

비용-효과 분석 연구 2편 중 1편은 고위험 노인 인구에서 인플루엔자 검사 관리 전략들과 비교하였을 때, 검사없이 모두 치료하는 전략의 순건강편익(Net Health Benefit, NHB)이 가장 높았고, 신속항원검사 중에서는 핵산증폭검사(Nucleic Acid Amplification Test, NAAT) 검사가 가장 비용-효과적인 것으로 보고하였다. 다른 1편에서 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사(신속항원검사)는 분자진단검사, 적접형광항체 검사에 비해 덜 효과적이었으나 비용이 가장 저렴한 전략으로 제시하였다.

비용을 보고한 6편의 연구 중 4편에서는 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사를 시행한 군에서 의료비용이 적은 것으로 제시하였고, 다른 2편에서는 미시행한 군과 유사한 것으로 보고하였다.

소위원회에서는 의료환경이 다른 국가에서 수행된 경제성 문헌을 토대로 국내 상황에 일반화하여 경제성을 판단하기에는 근거가 제한적이라는 의견이었다.

2. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 “인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사”의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사는 응급실/중환자실 환경에서 인플루엔자 바이러스 감염이 의심되는 환자의 인플루엔자 A·B 바이러스 감염을 진단 및 치료하는데 불필요한 추가 검사 및 항생제 처방 감소 등에 도움을 줄 수 있는 안전하고 효과적인 의료기술로 평가하였다.

2023년 제7차 의료기술재평가위원회(2023.7.14.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사’에 대해 다음과 같이 심의 의결하고 권고등급을 결정하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 응급실 및 중환자실에서 인플루엔자 감염 의심 환자를 대상으로 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원 영양기관업무포털(고시항목상세 및 수가정보 조회). Available from : <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
2. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지(진료행위통계). <https://opendata.hira.or.kr/home.do>.
3. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
4. 김소희 등. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사(현장검사) 급여적정성 분석 연구. 건강보험심사평가원. 2019.
5. 김현수. 바이러스 감염 진단을 위한 신속검사. 대한내과학회지 2021; 96: 415-420.
6. 이준열, 이솔, 김한성, 김광남. 계절 인플루엔자 진단에서 신속항원검사의 유용성. *Pediatric Infection & Vaccine* 2017; 24: 31-36.
7. 이창섭. 인플루엔자의 진단과 치료. *J Korean Med Assoc* 2010; 53(1): 43 - 51.
8. 대한진단검사의학회 편, 진단검사의학 제6판, 2021
9. 질병관리청. 주간 건강과 질병. 2023. 제16권 제2호.
10. 질병관리청. 병원체 및 매개체 감시 주간 정보. 2023.
11. 최원석, 이재갑, 이희영, 백지현, 김윤경 등. 계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침. *Infection & Chemotherapy* 2012;44:233-249.
12. 한국보건의료연구원 평가보고서. 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 간이검사[형광면역분석법]. 2020.
13. CDC. https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm
14. Lee JJ, Verbakel JY, Goyder CR, Ananthakumar T. et al., The Clinical Utility of Point-of-Care Tests for Influenza in Ambulatory Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(1):24-33.
15. Lee J, Song JU, Kim YH. Diagnostic Accuracy of the Quidel Sofia Rapid Influenza Fluorescent Immunoassay in Patients with Influenza-like Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis*. 2021; 4(3):226-236.
16. Park JH, Cho HJ, Moon S, Song JH, et al., Effect of rapid influenza diagnostic tests on patient management in an emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2019;6(1):43-48.
17. Teoh TK, Powell J, Kelly J, McDonnell C, et al., Outcomes of point-of-care testing for influenza in the emergency department of a tertiary referral hospital in Ireland. *Journal of Hospital Infection*. 2021;110:45-51.
18. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, et al., Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68: e1-e47.

19. WHO 2022. Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections
20. WHO 2010. Use of Influenza rapid diagnostic tests.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 인플루엔자 A·B 바이러스항원검사 [일반면역검사] - 간이검사의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2022년 제11차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 11월 11일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제7차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 6월 30일~7월 5일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 7월 14일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[일반면역검사]-간이검사 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 진단검사의학과 2인, 응급의학과 1인, 호흡기내과 1인, 감염내과 1인, 소아청소년과 1인, 근거기반의학 1인, 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2023년 3월 28일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2023년 5월 3일
- 회의내용: 문헌선택 등 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 6월 14일
- 회의내용: 분석결과, 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2023.4.6.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Influenza, Human/ or Influenza, Human.mp.	57,388
	2	(influenza adj2 (A or B)).mp.	65,526
대상자종합	3	1 OR 2	92,124
증재	4	exp Point-of-Care Testing/ or Point-of-Care Testing.mp.	8,414
	5	(rapid adj3 test*).mp.	27,089
	6	antigen test*.mp	6,241
	7	lateral-flow immunoassay.mp.	1,199
	8	immunochromatographic assay.mp	1,032
증재 종합	9	OR/4-8	40,872
대상자 전체 & 증재	10	3 AND 9	1,307
동물연구 제외	11	animal/ not human/	5,076,041
	12	10 not 11	1,245

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2023 February 28

(검색일: 2023. 4. 6.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	influenza.mp. or exp influenza/	177,838
대상자종합	2		177,838
증재	3	point of care testing.mp. or exp "point of care testing"/	23,156
	4	rapid adj3 test*.mp.	46,824
	5	antigen test*.mp	9,187
	6	lateral flow immunochromatography.mp. or exp lateral flow immunochromatography/	1,804
	7	immunochromatographic assay.mp.	1,869
증재 종합	8	OR/3-7	178,824
대상자 전체 & 증재	9	2 AND 8	2,914
동물연구 제외	10	animal/ not human/	1,174,850
	11	9 not 10	2,880
회색문헌 제외	12	conference.pt	5,489,877
	13	11 not 12	2,370

3.1.3 Ovid-EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials (January 2023)

(검색일: 2023. 4. 6.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	influenza.mp. or exp Influenza, Human/	8,473
대상자종합	2	1 OR 2	8,473
증재	3	point of care testing.mp. or exp Point-of-Care Testing/	630
	4	(rapid adj3 test*).mp.	2,597
	5	antigen test*.mp.	660
	6	lateral flow immunochromatography.mp.	14
	7	immunochromatographic assay.mp.	25
	8	lateral flow immunoassay.mp.	7
증재 종합	9	OR/3-8	3,660
대상자 전체 & 증재	10	3 AND 10	196

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2023. 4. 6.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("Influenza"[ALL]) AND (("rapid"[ALL]) OR ("point of care"[ALL]) OR ("antigen test"[ALL]))	94	advanced search
	소계		94	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	([ALL=influenza] OR [ALL=인플루엔자])	1,808	
	2	(([([([([([ALL=rapid] OR [ALL=point of care]) OR [ALL=antigen test]) OR [ALL=신속]) OR [ALL=현장]) OR [ALL=항원검사])	23,381	검색필드의 전체를 이용
	3	1 AND 2	218	
	소계		218	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전체 : influenza 인플루엔자	3,962	
	2	전체 : rapid point of care antigen test 신속 현장 항원검사	114,189	상세검색 이용 (국내학술지)
	3	1 AND 2	242	
	소계		242	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

- RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)					
1저자(출판연도)					
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가 연구설계 연구기관 연구대상자 모집기간 				
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 선택기준 배제기준 환자수 평균연령 				
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 기술명 				
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> 기술명 				
연구결과-안전성	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value	
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> 이분형 결과변수 				
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value	
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> 연속형 결과변수 				
	결과변수	치료군		비교군	
	n	M±SD	n	M±SD	
결론					
funding					
비고					

5. 선택문헌

1. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatric Emergency Care*. 2006;22(3):145-9.
2. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363-7.
3. Cantais A, Mory O, Plat A, Bourmaud A, Giraud A, Costille M, et al. Impact of bedside diagnosis of influenza in the paediatric emergency ward. *Clinical Microbiology & Infection*. 2019;25(7):898-903.
4. Diel R, Nienhaus A. Rapid Point-of-Care Influenza Testing for Patients in German Emergency Rooms - A Cost-Benefit Analysis. *Journal of Health Economics & Outcomes Research*. 2019;6(3):203-12.
5. Esposito S MP, Morelli P, Crovari P, Principi N. Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child*. 2003;88:525-6.
6. Iyer SB, Gerber MA, Pomerantz WJ, Mortensen JE, Ruddy RM. Effect of point-of-care influenza testing on management of febrile children. *Academic Emergency Medicine*. 2006;13(12):1259-68.
7. Jacob R, White B, McCaskill ME. Does location of rapid influenza diagnostic testing influence treatment time and ancillary testing in a paediatric emergency department? *Emergency Medicine Australasia*. 2021;33(1):88-93.
8. Jeong HW, Heo JY, Park JS, Kim WJ. Effect of the influenza virus rapid antigen test on a physician's decision to prescribe antibiotics and on patient length of stay in the emergency department. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(11):e110978.
9. Jun SH, Kim JY, Yoon YH, Lim CS, Ch HJ, Choi SH. The effect of the rapid antigen test for influenza on clinical practice in the emergency department: A comparison of periods before and after the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Signa Vitae*. 2016;11(1):74-89.
10. Lee JY, Baek SH, Ahn JG, Yoon SH, Kim MK, Kim SY, et al. Delayed Influenza Treatment in Children With False-Negative Rapid Antigen Test: A Retrospective Single-Center Study in Korea 2016-2019. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(1):e3.
11. Li-Kim-Moy J, Dastouri F, Rashid H, Khandaker G, Kesson A, McCaskill M, et al. Utility of early influenza diagnosis through point-of-care testing in children presenting to an emergency department. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 2016;52(4):422-9.
12. Mac S, O'Reilly R, Adhikari NKJ, Fowler R, Sander B. Point-of-care diagnostic tests for influenza in the emergency department: A cost-effectiveness analysis in a high-risk population from a Canadian perspective. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2020;15(11):e0242255.
13. Nelson RE, Stockmann C, Hersh AL, Pavia AT, Korgenski K, Daly JA, et al. Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(6):577-82.
14. Nitsch-Osuch A, Stefanska I, Kuchar E, Brydak LB, Pirogowicz I, Zycinska K, et al. Influence of rapid influenza test on clinical management of children younger than five with febrile respiratory tract infections. *Advances in Experimental Medicine & Biology*. 2013;755:237-41.
15. Ozkaya E, Cambaz N, Coskun Y, Mete F, Geyik M, Samanci N. The effect of rapid diagnostic testing for influenza on the reduction of antibiotic use in paediatric emergency department. *Acta Paediatrica*. 2009;98(10):1589-92.
16. Ozkaya E, Okan MA, Cambaz N, Akduman H, Samanci N. Efficacy of rapid diagnostic testing for influenza in reducing laboratory tests and improving patient management in the pediatric

- emergency department. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2010;4(2):60-4.
17. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006;160(7):713-8.
 18. Stamm BD, Tamerius J, Reddy S, Barlow S, Hamer C, Kempken A, et al. The Influence of Rapid Influenza Diagnostic Testing on Clinician Decision-making for Patients with Acute Respiratory Infection in Urgent Care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023;01.
 19. Tekeli A, Caglar AA, Bodur I, Ozturk B, Tuygun N, Karacan CD. Contribution of Rapid Influenza Antigen Test to Management of Febrile Young Infants without a Focus. *Archives of Iranian Medicine*. 2021;24(11):822-7.

발행일 2023. 11. 30.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-64-9