

부산지역 HIV 확인진단 및 미결정자 후향적 분석

민상기[†] · 정영아 · 구평태 · 황수정 · 박동주 · 조경순 · 진성현
바이러스과

Retrospective Analysis of HIV Confirmatory Testing and Indeterminate in Busan

Min Sang-kee[†], Jung Young-ah, Gu Pyeung-tae, Hwang Su-jeong,
Park Dong-ju, Cho Kyung-soon and Jin Sung-hyun

Virology Division

Abstracts

In Korea, HIV confirmatory test is carried out by National Institute of Health(NIH) and Provincial Institute of Health and Environment(PIHE) by HIV/AIDS Prevention Act. Our laboratory commits HIV confirmatory test for the reactive serum or plasma screened by public health center, clinics and hospitals, blood center and military manpower administration in Busan. The diagnostic strategies to accomplish HIV confirmatory test are as same as below. ELISA and particle agglutination test is conducted for screening anti-HIV1/2 preferentially and western blot for confirmation and P24 antigen test for seronegative early infection. This study aims to analyze the accumulated data of HIV confirmatory test during recent 6 years in Busan(2008 - 2013. 6). A total of 5,715 specimens were examined and 4,893(85.6 %) specimens were turned out to be negative, 673(11.8 %) positive and 149(2.6 %) indeterminate, respectively. Indeterminate cases were reconfirmed finally by NIH ; 20(13.4 %) positive, 58(38.9 %) negative and 71(47.7 %) indeterminate, respectively. Indeterminate cases are mainly belonged to AHI(acute HIV infection) or seroconversion period that are most infectious. To control effectively this indeterminate case is very important for both treatment and prevention of HIV transmission, so revised confirmatory testing algorithm is required to detect HIV infection earlier, faster, and at less cost.

Key words : HIV confirmatory test, EIA, P24 antigen, Western blot. Algorithm

서론

후천성면역결핍증예방법 시행규칙 개정('05. 9. 29)으로 2006년부터 HIV 감염 조기확인 진단사업이 우리나라에 실시되었다. 이는 종전 질병관리본부 국립보건연구원 에이즈·종양바이러스과에서만 수행하던 HIV 확인진단 시험을 시·도 보건환경연구

원에서도 동시 수행하여 신속한 확인진단 검사 체계구축을 통한 감염자의 조기발견, 조기치료 및 확산방지를 위함이다. 국가적 차원에서 감염인의 조기확인 진단사업은 감염인의 치료 지원사업, 예방을 위한 광고 홍보사업 이상으로 감염인의 생존기간 연장 및 삶의 질 향상, 에이즈 예방 관리정책에 기초가 되는 주요한 사업이다.

[†] *Corresponding author.* E-mail : girin@korea.kr
Tel : +82-51-309-2813, Fax : 82-51-309-2819

현재 우리나라의 HIV 검사 의무대상자는 「성매개감염병 및 후천성면역결핍증 건강진단규칙(보건복지부령 제185호, 2013. 3. 23 개정)」에 의거한 건강진단 대상자(2회/년)와 징병 검사, 입소 군인, 산모, 재소자, 수술 전 입원환자, 헌혈자, 배우자 등이나 앞으로 일반 건강진단 항목에 HIV 검사항목 의무추가 및 익명검사 효과 홍보 등 전 국민을 대상으로 HIV 검사를 제고를 위한 보다 향상된 전략을 수립할 필요가 있다. 최근 미국의 경우 신규 감염인의 49 %가 자신의 감염사실을 모르는 사람으로부터 감염되며 이들 신규 감염인을 줄이는 방안으로 nonclinical setting에서도 POCT(Point-of-Care-Test) 진단의 일환으로 신속진단 키트(RAT : Rapid Antibody Test)를 사용하여 자신의 HIV 감염상태를 조기 감지하도록 권장하는 등 검사를 향상을 위한 전략을 기본 예방정책으로 실시하고 있다^{1,2)}. 또한 HIV 감염초기부터 AIDS 말기에 이르는 전 시기의 감염인을 조기에 검출할 수 있는 진단법, 특히 감염력이 높은 급성기(AHI ; Acute HIV Infection) 또는 항체양전(seroconversion) 시기의 초기감염인 검출 진단법 개발을 통하여 2차 감염으로 인한 신규 감염자 발생 zero 목표에 도전하고 있다.

우리나라는 HIV 감염 확산방지를 위한 예방정책이 꾸준히 수행되고 있음에도 2013년 12월말 현재 감염인 누계 10,363명이고, 매년 800 - 900여명의 새로운 감염인이 발견되고 있으나 유병율의 변화는 없다. [질병관리본부 HIV/AIDS 신고현황 ; 2013년(951명), 2012년(868명), 2011년(888명), 2010년(773명)]. 이 신규 발견 감염인중 최근감염(recent HIV infection)과 만성감염(chronic infection)을 구별하는 것이 HIV 감염 발생양상 예측 및 예방정책 수립에 중요하다. 이를 위해 질병관리본부는 우리나라 HIV 발생률 추정을 위하여 최근감염

시험법 적용연구를 수행 중에 있다. 이들 연구는 급성기(AHI) 또는 초기 감염인(early HIV infection)의 조기 발견이 HIV 관리정책에서 주요한 부분을 차지하고 있음을 의미하고 있다. 한편, 최근 HIV 초기 감염기에 병합 항레트로바이러스 치료(Combination Antiretroviral Therapy, cART)를 통한 기능적 완치(functional cure) 사례가 보고됨으로 HIV 초기감염인 조기발견은 환자의 조기치료 및 HIV 확산방지 대책의 주요한 해결 방안이다⁵⁾. 또한 seroconversion 시기를 포함하는 6개월 이전의 초기감염자가 성매개 HIV 전파율의 50 %를 차지하며, 이 시기 감염자의 성행위가 viral set point 이후의 임상 잠복기(longstanding) 감염자 보다 2.5 배 더 높다는 보고^{6,7)} 등을 미루어 볼 때, 초기감염인의 조기 검출시험은 이후 HIV/AIDS 예방 및 관리정책에 기여할 수 있는 최선의 관문이다⁸⁾. 한편 HIV 초기감염인 진단을 위한 EIA 검사시약이 지속 개발되어 immunoglobulin M(Ig M) 검출용 3세대 시약과 p24 항원/항체 동시 검출용 4세대 시약이 스크리닝 검사기관에서 상업화되어 사용되고 있다. 그러나 이들 검색용 시약은 높은 민감도를 가진 반면 비특이 양성반응을 보임으로 반드시 확인진단기관에서 확인진단을 받아야 한다.

우리나라의 HIV 실험실 확인진단 체계는 병의원, 보건소, 병무청, 혈액검사센터, 에이즈퇴치연맹 상담소 등으로부터 1차 검색된 HIV 양성반응 혈청을 확인진단 기관에서 질병관리본부 지정 확진시험 프로토콜에 의거 웨스턴블롯 시험법으로 최종 확인진단을 실시하고 있다. 그러나 웨스턴 블롯 시험법은 HIV 구성 항원별 항체를 검출함으로 특이도가 매우 높아, 전 세계적으로 20년 이상 HIV 확인진단 시험의 gold standard로서 사용되고 있으나 기관별 다양한 판정기준과 미결정 판정의 문제점을 가지고 있다. 이는 웨스턴 블롯 확인시험법은

immunoglobulin G(Ig G)만을 검출하는 시약의 특성상 최근 상용되는 3, 4세대 검색시약 보다 민감도가 낮음으로 위음성 또는 미결정 판정의 우려가 발생하기 때문이다. 실제 웨스턴 블릿법에서는 검출되지 않는 급성기(AHI) 감염자의 발견율이 전체 신규 발견 감염자의 5 - 10 %에 이른다고 한다³⁾. 급성기 감염자는 감염 후 항체 생성이전 시기로서 혈중 바이러스 농도가 가장 높아 이 시기의 전파율 방지가 HIV 예방 정책에서 매우 중요하다. 따라서 미국 CDC는 새로운 HIV 진단 알고리즘을 제안하여 HIV RNA 검사를 실시하여 이 시기의 감염자를 진단하도록 권장하고 있다⁴⁾. 한편 웨스턴 블릿 미결정 판정자의 상당수가 급성기를 포함한 항체 미형성기의 window period 시기에 해당되며 추구검사 후 양성자로 관리되어야 하는 사례이나, 추구검사가 의무화 되지 않은 우리나라의 현 실정에서 미결정자 관리는 HIV/AIDS 예방정책의 문제점으로 남아 있다.

본 연구는 최근 6년간 우리원에서 검사한 부산 지역 HIV 확인진단 실적 자료를 후향적 분석하여 웨스턴 블릿 미결정 초기감염자의 진단율을 파악함으로써 조기검사의 중요성과 미결정 판정자를 줄일

수 있는 검사단계상의 문제점을 최신 외국 연구결과와 비교 고찰을 통해 살펴보고자 한다. 또한 최근 급성기 HIV 감염 및 초기 감염자 발견 수가 증가 하고 있는 시점에서 1차 검사 기관의 HIV 선별검사가 중요함으로 이들 기관의 사용시약 및 검사방법을 비교 고찰 후 4세대 시약의 사용을 권장해 보고자 한다.

재료 및 방법

연구 재료

2008년부터 2013년 6월까지 최근 6년간 부산 지역 HIV 선별검사기관(병의원, 보건소, 병무청, 혈액검사센터, 에이즈퇴치연맹 상담소 등)으로부터 확인진단 검사 의뢰된 HIV 양성 반응 혈청을 대상으로 확인진단 검사를 실시하였다.

검사 방법

1차 선별검사기관에서 양성반응을 보여 우리원으로 의뢰된 검체는 질병관리본부 지정 확인진단시험 알고리즘에 의거 확인시험을 실시하였다(Fig. 1). 항체 검색시험은 Vironostika® HIV Uni-Form

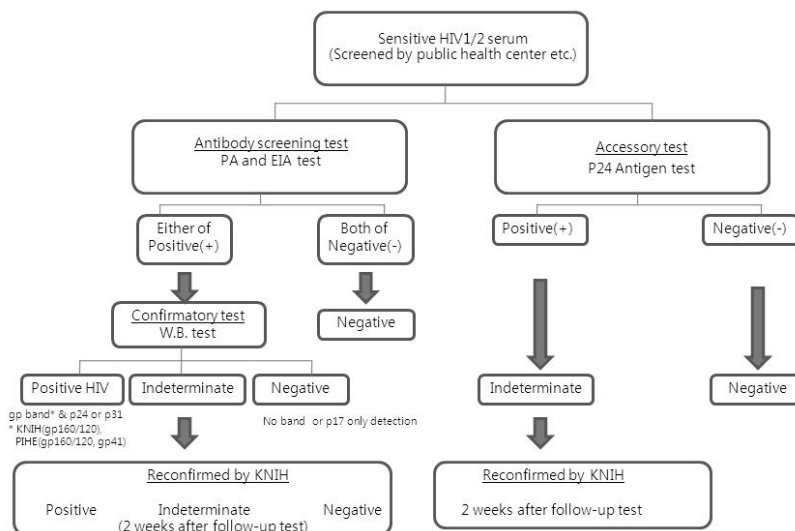


Fig. 1. Algorithm for HIV confirmatory testing.

II plus O(bioMerieux bv, Boseind 15, 5281RM Boxtel, The Netherlands)를 사용한 EIA 법과 Serodia® HIV-1/2(FUJIREBIO INC. 62-5, Nihonbashi-Hamacho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, 103-0007, Japan)를 사용한 입자응집법을 이용하여 한 번 더 검색시험을 실시하고 어느 쪽에서든 양성반응을 보이면 HIV Blot 2.2(MP Biomedicals Asia Pacific Pte Ltd. 2 Pioneer Place, Singapore 627885)를 이용하여 western blot 확인시험을 실시하였다. 우리원 판정기준에 의거 미결정 판정보류는 질병관리본부에 확인진단 검사 의뢰하였다. 급성기 또는 sero-conversion period의 항원 검출을 위하여 VIDAS HIV P24 II(bioMerieux SA, 69280 Marvy-l'Etoile, France)를 이용한 p24 항원검사는 보조시험으로 수행하였다.

결과 및 고찰

최근 6년간 검사 실적

최근 6년간 우리원에 의뢰된 총 검사건수는 5,715건이었고, 그 결과 양성 673건(11.8 %), 음성 4,893건(85.6 %), 판정보류 미결정 149건(2.6 %)이었다(Table 1). '판정보류' 용어 정의는 우리원 웨스턴 블롯 미결정 판정 건으로 이후 질병관리본부 확인진단 검사 결과 최종 '미결정'과는 구분 사용하

였다. 우리원 판정보류 미결정 149건은 질병관리본부 최종 확인진단 시험 결과, 양성 20건(13.4 %), 음성 58건(38.9 %), 최종 미결정 71건(47.7 %)으로 최종 확인 판정되었다(Table 4). 의뢰 기관별 양성율은 전체 양성건수 673건 중 병의원 545건(81.0 %), 보건소 102건(15.2 %), 적십자 혈액검사센터 20건(3.0 %), 병무청 6건(0.9 %)순으로 많이 나타났으며, 판정보류 미결정 건은 전체 149건 중 병의원 95건(63.7 %), 적십자 혈액검사센터 37건(24.8 %), 병무청 12건(8.1 %), 보건소 5건(3.4 %)순으로 많이 나타났었다(Table 1).

연도별 의뢰기관별 의뢰건수를 Table 2에 나타내었다. 의뢰건수는 2010년 이후 연간 1,200건 수준으로 유의한 변화는 없었고, 의뢰기관별 검사건수는 혈액검사센터 2,905건(50.8 %), 병의원 1,956건(34.3 %), 병무청 673건(11.8 %), 보건소 181건(3.2 %)순으로 많았다, 특히 2009년 이후에는 대한적십자사 혈액검사센터의 헌혈자 및 군 특검자, 병무청 군입대자에 대한 확인진단 검사를 추가 수행함으로 혈액검사센터로부터 의뢰된 검사건수는 전체 검사건수의 50 %이상을 상회하고 있었다(2013년 6월 현재 ; 70.0 %).

의뢰 기관별 검사결과 분석

1) 보건소

질병관리본부의 공공기관 HIV 선별검사 실적

Table 1. Results of HIV confirmatory test performed during recent 6 years(2008 - 2013.6)

Result	Requesting Agency				Total(%) (n=5,715)
	Public Health Center (n=181)	Clinic & Hospital (n=1,956)	Blood Center (n=2,905)	Military Manpower Administration (n=673)	
Positive	102	545	20	6	673(11.8)
Negative	74	1,316	2,848	655	4,893(85.6)
Indeterminate*	5	95	37	12	149(2.6)

*The 149 indeterminate results are reconfirmed by NIH and analysed in Table 4

Table 2. Result of HIV confirmatory test performed by our laboratory by year(2008 - 2013.6)

Result	Requesting Agency				Total(%)	
	Public Health Center	Clinic & Hospital	Blood Center	Military Manpower Administration		
2008 (n=470)	Positive	22	93	0	0	115(24.5 %)
	Negative	16	322	0	0	338(71.9 %)
	Indeterminate	2	15	0	0	17(3.6 %)
2009 (n=900)	Positive	27	74	1	2	104(11.6 %)
	Negative	12	268	363	140	783(87.0 %)
	Indeterminate	0	9	1	3	13(1.4 %)
2010 (n=1,205)	Positive	16	88	4	1	109(9.0 %)
	Negative	17	233	707	123	1,080(89.6 %)
	Indeterminate	1	9	6	0	16(1.3 %)
2011 (n=1,251)	Positive	15	102	6	1	124(9.9 %)
	Negative	13	225	696	167	1,101(88.0 %)
	Indeterminate	0	17	9	0	26(2.1 %)
2012 (n=1,123)	Positive	14	110	7	2	133(11.8 %)
	Negative	11	192	555	176	934(83.2 %)
	Indeterminate	2	32	14	8	56(5.0 %)
2013.6 (n=766)	Positive	8	78	2	0	88(11.5 %)
	Negative	5	76	527	49	657(85.8 %)
	Indeterminate	0	13	7	1	21(2.7 %)
Total	181	1,956	2,905	673	5,715	

자료에 따르면 2008년부터 2013년 6월말까지 부산 지역 보건소의 총 선별검사는 약 144,170건이었으며, 검사자는 건강진단 의무대상자를 포함하여 산전검사, 검사의뢰/진료, 검사희망, 결핵, 교도소, 양성자 관련, 특수 업체부, 유흥업소 종사, 다방 종사, 안마시술소 종사, 익명검사 등 이었다. 그 중 양성반응을 보인 181건(선별검사 양성율 : 0.12 %)이 우리원으로 확인검사 의뢰되었으며, 그 결과 양성 102건, 음성 74건, 판정보류 미결정 5건이었다(Table 1, 2). 양성자는 본인희망 검사, 익명검사가 가장 많았고 그 외 동거인, 선원, 결핵감염자, 구치소 재소자, 외국인 순으로 구별되었다. 미국의 경우, 2000년도도 public - sector testing sites에서 발견된 양성자의 31 %는 익명검사자이고 그 중 약 13 %는 검사결과가 본인에게 전달되지 않는다고

한다⁹⁾. 우리나라도 익명검사, 동성애자, 성매매 직업여성 등 고위험군에 노출된 사람이 보건소의 쉬운 접근성을 통하여 용이하게 검사할 수 있도록 더욱 홍보가 중요하며, 검사결과의 본인 전달이 반드시 이루어져 자신의 감염사실을 인지할 수 있도록 하여야 한다고 사료된다.

2) 병의원

부산지역의 대학병원을 포함하여 약 70여개 병의원으로부터 의뢰된 검사건수는 총 1,956건이었으며 그 결과 양성 545건(27.9 %), 음성 1,316건(67.3 %), 판정보류 미결정 95건(4.9 %)으로 최종 판정되었다(Table 1, 2). 판정보류 미결정 95건은 질병관리본부 최종 확인검사 결과 양성 16건, 음성 22건, 미결정 57건이었다(Table 4). 또 미결정자 57건은 전체 최종 미결정자 71건 중 80.3 %를 차지하

였다. 또 전체 의뢰건 중 4개 대학병원으로부터 의뢰된 검사건수는 1,277건(65.3 %)이고 그 중 최종 양성수는 323건으로 전체 병의원 의뢰건의 57.6 %를 차지하였다. 본 결과로 미루어 볼때 양성 및 미결정 판정자의 발견율이 높은 병의원은 적극적인 추구검사 협조 실시 등 HIV 전파 예방을 위한 공중보건학적 책임이 높기 요구된다고 사료된다. 우리나라의 경우, 대부분의 HIV 양성자들이 병원에서 발견됨으로 HIV 시험항목의 의료보험 수가적용, 건강검진 시험항목에 의무적용, 본인희망 자원 검사 등 HIV 시험을 받을 수 있는 기회를 높여 조기에 감염자를 발견할 수 있도록 하여야 한다고 평가된다.

3) 혈액검사센터

「헌혈혈액 매개 HIV 유관기관 임무 수행지침」의 개정(2009. 7. 1)에 의거 대한적십자사 남부혈액검사센터는 2009년부터 2013년 6월까지 총 약 230만 건의 헌혈혈액 선별검사를 실시하고 자체 양성반응을 보인 2,905건(혈액검사센터 선별검사 양성율 : 0.12 %)을 우리원으로 확인검사 의뢰하였다. 그 결과 양성 20건, 음성 2,848건, 판정보류 미결정 37건으로 나타났다(Table 1).

의뢰 기관별 검색시험 방법 비교

HIV 검사는 타 검사 종목에 비해 진단시약, 시험방법, 검사전략 등의 변화가 빠름으로 HIV 진단 실험실의 상황을 파악할 필요가 있다.

1) 보건소

부산시내 전체 16개 보건소 중 8개 보건소는 Biomerieux 자동화 장비를 사용한 VIDAS HIV DUO Ultra 진단시약으로 Ag/Ab 동시진단 하고 있으나, 그 외 8개 보건소는 검사 장비를 사용하지 않는 신속 진단키트(RAT) 또는 입자응집법(PA ;

particle agglutination)을 이용하고 있었다. PA 시험의 경우 특이도가 매우 높아 선별 검사용 시약으로는 적합지 않음에도 불구하고 어떤 보건소에서는 RAT로 1차 검사 후 재시험 확인용으로 PA 시험을 사용하고 있었다. 이는 2가지 이상의 시약을 사용하는 선별 검사 기관에서는 높은 민감도의 시약 사용이 더 중요하므로 시약의 특성을 잘 파악하여 사용하여야 함을 주지시킬 필요가 있었다. 이들 단점 보완을 위하여 공공기관 HIV 실험실의 최신 검사장비의 도입 및 검사방법 개선이 필요하다고 사료된다.

2) 병의원

병원에서 사용하는 HIV 선별검사 시약 및 장비 현황은 Table 3에 나타내었다. 대학병원을 포함한 대부분의 병원은 자동화 장비를 이용하여 Abbot의 Architect HIV Ag/Ab combo를 가장 많이 사용하고, 다음으로 SIEMENS의 Advia Centaur HIV 1/0/2 Enhanced(EHIV), Roche의 Elecsys HIV combi PT, Ortho Clinical Diagnostics의 Vitros 5600 Anti-HIV 1+2 순이었다. 이중 Advia와 Vitros는 3세대 시약으로 IgM 검출이 가능하고, 나머지는 4세대 시약(combo-, combi-, duo-)인 항원/항체 동시 검출 키트를 사용하고 있었다. 부산 시내 4개 대학병원 중 3개소는 4세대 시약을 사용하였으나 1개소는 3세대를 사용하였다. p24 항원검출이 가능한 4세대 시약의 초기감염자 검출능이 IgM 검출용 3세대 시약보다 약 10일 정도 이르고, 또 HIV RNA 검사가 4세대 시약보다 5일정도 빨리 초기감염자를 검출할 수 있다고 세대별 시약검출능이 평가 보고⁹⁾된 바 있으나, 우리나라와 같이 발생률과 유병율이 낮은 국가에서 4세대 시약 사용 선정으로 HIV 검출율을 얼마나 향상시킬지는 의문이라고 제기된 바도 있다. 그러나 본 연구에서 나타난 바와 같이 항원만 검출되는 급성기 감염자가

Table 3. HIV testing reagents used by clinics and hospitals in Busan

Method	Equipment Manufacture	Reagent	Lab. No.	
EIA based	auto	ARCHITECT	ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo	16
		SIEMENS	ADVIA Centaur HIV1/0/2 Enhanced(EHIV)	8
		Roche	Elecsys HIV combi PT	7
		Beckman coulter	Access HIV combo	3
		Ortho	Vitros5600 Anti-HIV1+2	2
	semi-auto	Biomerieux	VIDAS HIV DUO Quick	1
		Total	LG Anti-HIV1/2 plus ELISA	2
			Genedia HIV 1/2 ELISA 3.0	1
			SD BIOLINE HIV-1/2 3.0	1
			Humasis HIV1/2	2
immuno chromatographic test	RAT (rapid antibody test)	Asan easy test HIV1/2	2	
		HiSens HIV1/2 Card	1	
		bio-Focus HIV1/2RapidCard	1	
		Biotracer	1	
		Total	48	

매년 증가함으로 병의원을 포함한 1차 선별검사 기관에서는 4세대 시약을 사용하여 항원/항체 동시 시험하여야 한다는 주장이 타당성이 있다고 사료된다¹⁰⁾.

3) 혈액검사센터

혈액검사센터는 헌혈자 및 군입소자를 대상으로 HIV 시험을 실시하고 있으며, 헌혈자의 경우 RNA를 검출하는 NAT(Nucleic Acid Test)검사를 실시하여 현재까지 개발된 진단법으로 가장 빨리 초기 감염자를 검출하고 있었다. 그러나 NAT 시험도 감염 후 약 10일간의 eclipse period를 거쳐야 검출 가능함으로 안전한 혈액공급에는 늘 신중하여야 한다고 사료된다. 한편, 군입소자의 경우는 만 19세에 이미 병무청에서 Ag/Ab 동시 검출 4세대 시약을 통하여 음성 판정을 받은 자들이 대상임으로 이 그룹의 양성자는 초기 감염의 위험이 높다고 사료되지만 항체만 검출하는 3세대 진단시약(LG Anti-HIV1/2 plus ELISA)을 사용하고 있었다. 따라서 이들 그룹에서도 4세대 시약을 사용하여 검사함으로 초기감염자 조기발견에 기여할

수 있을 것이라 사료된다.

우리원 판정 결과의 분석

최근 6년간 우리원에 의뢰된 총 검사건수는 5,715건이었고, 그 결과 양성 673건(11.8 %), 음성 4,893건(85.6 %), 판정보류 149건(2.6 %)이었다(Table 1). 나라별로 EIA 항체 양성을 보이면서 웨스턴 블롯 미결정 판정을 보인 예(인도 ; 18 % - 25.8 %, 워싱턴 DC ; 10 % - 20 %, 런던 ; 6.3 % - 8.3 %)를 보고¹¹⁾하였으나, 우리원의 경우 확인진단 기관으로 높은 특이도의 스크리닝 검사를 실시함으로 자체 미결정 판정율은 2.6 %로 낮게 나타났다.

1) 음성판정

총 5,715 의뢰 건 중 우리원 최종 음성 판정(웨스턴 블롯 판정기준 : p17 only or all band negative) 건수는 4,893건 이었다. 이 중 우리원에서 실시하는 EIA와 PA 선별검사 모두에서 음성을 보인 4,739건은 우리원 선별검사 단계에서 최종 음성판정 하였다. 그 외 EIA에서 위양성 반응을 보인 143건과 PA 위양성 반응 8건, 양쪽 모두에서 위양성 반응

을 보인 3건의 경우는 웨스턴 블롯 시험을 통해 최종 음성 판정하였다.

이들 선별검사 기관의 위양성 결과는 자가 면역 질환, 신부전, 간질환, EBV 감염, 악성종양, 면역글로블린 치료, 혈액투석, 산모, 예방접종(B형 간염, 독감), 검체의 빈번한 냉동 및 해동, 불활화된 혈청 등 위양성 요인¹²⁾과 시약별 민감도 및 특이도의 차이에 따른 결과라고 사료된다.

2) 양성판정

총 5,715 의뢰 건 중 우리원 판정 양성(웨스턴 블롯 판정기준 : gp160, gp120, gp41 and p24 or p31)건수는 673건 이었다. 이들에 대한 분석은 p24 항원 동시검출 여부에 따라 구분 분석하였다. 일반적으로 p24 항원은 감염 후 약 2주 후부터 생성되기 시작하여 약 45일 이후 혈중에서 사라졌다가 AIDS 증후가 진행될 시기에 p24 항체 소실과 반대로 p24 항원이 재출현하는 것으로 알려져 있다. 우리나라와 같이 웨스턴 블롯 시험법을 HIV 감염 진단의 gold standard 시험법으로 사용하는 경우 p24 항원 보조시험은 웨스턴 블롯 시험법에서 검출되지 않는 pre seroconversion 시기의 초기 감염자를 놓치지 않으려는 목적이 있다.

본 연구결과 전체 673건 양성 중 p24 항원이 동시에 검출되어 초기 감염으로 의심되는 경우는 213건

(31.6 %)이었다. 이들의 웨스턴 블롯 band profile은 env protein 3개 band는 모두 검출(100 %)되었고 gag protein [p55(52건, 24.4 %), p24(195건, 91.5 %), p17(125건, 58.7 %)], pol protein [p66(198건, 92.9 %), p51(183건, 85.9 %), p31(199건, 93.4 %)]이 각각 양성 반응을 나타내었다. 한편, 항원은 검출되지 않고 항체 WB 양성인 경우는 460건 이었다. 이들의 웨스턴 블롯 band profile은 env protein 3개 band는 모두 검출(100 %)되었고 gag protein [p55(203건, 44.1 %), p24(454건, 98.7 %), p17(333건, 72.4 %)], pol protein [p66(438건, 95.2 %), p51(406건, 88.3 %), p31(441건, 95.8 %)]이 각각 양성 반응을 나타내었다. 본 연구에서는 임상적 자료가 충분하지 못하여 특이밴드의 생성 및 소실과 HIV 감염이후 history에 나타나는 임상 증후 발현과의 상관관계를 비교하지는 못하였으나, AIDS 증후 말기에는 약하게 P24 항원이 생성되는 반면 p24항체는 소실됨은 추측할 수 있었다.

질병관리본부 최종 확진 결과의 후향적 분석

우리원 웨스턴 블롯 음성, 양성 판정기준에 부합되지 않는 판정보류 149건은 질병관리본부 확진검사 의뢰하여 양성 20건, 음성 58건, 미결정 71건의 최종 결과를 얻었다(Table 4). 의뢰기관 별로는 병의원 95건(63.8 %)으로 가장 많았고 다음으로

Table 4. Reconfirmed result of 149 indeterminate case

Requesting Agency	Indeterminate ¹⁾			Total(%)
	Positive	Negative	Indeterminate ²⁾	
Public Health Center	2	0	3	5(3.4 %)
Clinic & Hospital	16	22	57	95(63.8 %)
Blood Center	2	26	9	37(24.8 %)
Military Manpower Administration	0	10	2	12(8.1 %)
Total(%)	20(13.4 %)	58(38.9 %)	71(47.7 %) ³⁾	149

¹⁾Indeterminate result confirmed by BIIHE

²⁾Indeterminate result reconfirmed by NIH

³⁾Final follow up result of 71 indeterminate are reviewed in Table 5

혈액원 37건(24.8 %), 병무청 12건(8.1 %), 보건소 5건(3.4 %)순이었다. 웨스턴 블롯 밴드별 음성, 양성 및 미결정 분석결과는 다음과 같다.

1) 음성판정

최종 음성 판정된 58건에 대한 우리원 웨스턴 블롯 비특이 band profile은 다음과 같다.

p24 band only(29건), gp160 only(11건), gp 160 + p24(5건), p24 항원시험 비특이 양성(6건), 기타 7건 [p66(1건), gp160 + gp120(1건), gp160 + p17(1건), p51 + p24(1건), p51 + p31 + p17(1건), gp160 + gp41(1건), p31 + p24(1건)]이었다. 특히, p24, gp160 band에 비특이 양성을 많이 보였는데 이는 실험자의 band over-reading, 시약의 민감도 및 특이도 차이, 혈청 중 비특이 물질 존재 등에 기인한다고 사료된다. 한편, p24 항원만 양성(6건)의 경우는 trace positive or equivocal로서 재시험 또는 항원 흡수시험을 통하여 비특이 판정보류 건수를 줄일 필요가 있었다.

2) 양성 판정

우리원 양성 판정기준에 미흡하는 미결정 판정보류 91건과 질병관리본부로부터 최종 양성 판정된 20건에 대한 결과 차이는 양 기관의 웨스턴 블롯 밴드 판정기준 차이에 기인하였다. 즉 우리원은 양성 판정 기준 상 env protein 3개 밴드 전부 검출되어야 하지만 질병관리본부는 gp41 band가 검출

되지 않아도 된다. 우리나라는 국가 HIV 확인 진단 체계상 양성자 판정의 신뢰성을 높이고자 시·도 보건환경연구원과 질병관리본부의 웨스턴 블롯 진단기준을 차별하여 판독하도록 표준화하고 있다. 본 시험 결과 우리원은 gp41(13건), gp120(1건), gp41 + gp120 band(6건)이 각각 음성으로 판독된 경우이었다. 그러나 Table 7에 나타난 외국 기관의 판독기준 중 CRSS의 양성 판정기준(적어도 2개 band 이상 : p24 or p31, 그리고 gp41 or gp120/gp160)을 적용 시 모두 양성으로 판정되는 경우이었다.

한편 HIV-2의 경우, 우리원 사용 HIV Blot 2.2. 키트의 gp36 band(HIV-2 specific synthetic peptide)에 양성반응을 보인 5건에 대하여 질병관리본부의 HIV-2 전용 검사키트 Bio-rad HIV-2(New LAV Blot II) 확인결과 2건이 HIV-2 양성으로 최종 확인되었으며, 나머지 3건은 위양성 반응 산물이었다.

3) 미결정 판정

질병관리본부로부터 최종 미결정 판정자 71건에 추구검사 결과는 Table 5에 나타내었다. 추구검사는 총 26건(36.6 %) 진행되어 그중 양성 19건, 음성 7건으로 최종 판정되었으며 추구검사자 중 최종 HIV 감염 양성판정율은 72 %이었으며, 45건(63.4 %)는 추구검사가 진행되지 않았다. 이 중 7건은 헌혈 혈액이었고 나머지 38건은 병의원 의뢰건 이

Table 5. Final follow up result of 71 indeterminate case

Requesting Agency	Indeterminate			Total
	Last positive	Last negative	Not followed	
Public Health Center	2	1	-	3(4.2 %)
Clinic & Hospital	17	2	38	57(70.4 %)
Blood Center	-	2	7	9(12.7 %)
Military Manpower Administration	-	2	-	2(2.8 %)
Total(%)	19(26.7 %)	7(9.9 %)	45(63.4 %)	71

었다. 2013년 질병관리본부 자료²²⁾에 의하면, 우리나라 최근 4년간(2009 - 2012) 총 미결정자는 873건으로 그 중 추구검사는 398건(45.6 %)이 실시되었으며 추구검사자 중 최종 양성수는 288건(양성율 72.4 %)으로 나타났다. 이는 추구검사를 실시하지 않은 475명 중에서 72.4 %에 해당하는 수치는 양성자로 관리되어야 할 추정 감염인 임에도 불구하고 확인진단을 받지 못하여 자신의 감염사실을 인지하지 못하는 경우로 HIV/AIDS 관리 및 치료의 주요한 문제점으로 부각되고 있다.

질병관리본부 미결정 판정 후 추구검사 결과 양성으로 최종 판정된 19건에 대한 웨스턴 블롯 밴드 결과 분석은 항원만 양성인 경우와 항원 항체 모두 양성인 경우, 항체만 양성인 경우로 구별하였다 (Table 6). 먼저 항원만 양성 [p24 Ag(+), EIA(-), PA(-), WB(-)]으로 미결정 판정된 20건 대한 추구검사는 9건 진행되어 그 중 7건이 양성으로 follow up 되었다(추구 검사율 45.0 %, 추구 검사자 양성율 77.8 %). 이들은 HIV 노출 후 약 10일에서 22일 사이의 급성기(AHII : acute HIV infection)로서 seroconversion 이전 시기로 추정된다.

또 항원 항체 동시 양성 [p24 Ag(+), EIA(+) and/

or PA(+), WB(indeterminate)] 결과를 보이면서 WB band 양성 판정기준에 미흡하는 미결정 25건에 대한 추구검사는 11건 진행되어 11건 모두 양성으로 follow up 되었다(추구 검사율 40.0 %, 추구 검사자 양성율 100 %). 이들의 웨스턴 블롯 band profile은 [gp160 + p24(9건), p24 only(6건), gp160 only(3건), gp41 only(1건), gp160/120 + p24(1건), gp160/120 + p31(1건), gp160 + p24 + p17(2건), gp160/120 + p55 + p24(1건), No band(2건)]이었다.

마지막으로 [p24 Ag(-), EIA(+) and/or PA(+), WB(indeterminate)] 결과를 보이면서 WB band 양성 판정기준에 미흡하는 미결정 22건에 대한 추구검사는 6건 실시되었고(추구 검사율 27.2 %), 그 중 1건만 양성(추구 검사자 양성율 16.7 %, band pattern : gp160 + p66 + p51 + gp41)이고 나머지 5건 [p24 + p17(2건), gp160 + p17(1건), gp160 only(1건), No band(1건)]은 음성으로 follow up 되었다. 일반적으로 HIV 감염 자연사의 marker는 gag protein p24에 대한 항체가 가장 먼저 검출되고 AIDS 증후와 함께 점차 소실되며, pol protein p31, p51, p66에 대한 항체는 strip

Table 6. Western blot band profile of last positive

p24 Ag	EIA	PA	WB	Indeterminate (n=71*)	No. of followed (n=26)	Last positive (n=19)
+	-	-	No band(7건)	20	9	7
+	+	+	p24 only(1건), gp160 only(1건), gp160 + p24(2건), gp160/120 + p24(1건), gp160/120 + p31(1건), gp160 + p24 + p17(2건), gp160/120 + p55 + p24(1건), No band(2건)	25	11	11
-	+	+	gp160 + p66 + p51 + gp41(1건)	22	6	1

*Including 4 new born babies

상에 항원이 존재할 경우 전 시기에 band 반응으로 나타나며, env protein gp41과 그 전구체 gp160 band도 항체생성 이후 전 시기의 혈중에서 검출된다고 알려져 있다. 본 연구 결과 웨스턴 블롯에 최초로 반응하는 HIV 단일 항체는 p24(6건), gp160(3건), gp41(1건)로 나타나, p24 뿐만 아니라 gp160, gp41 항체도 혈중 최초로 나타나 WB band와 반응하였다.

웨스턴 블롯 판정법에 대한 고찰

Western Blot assay는 HIV 구성 항원별 항체를 검출함으로써 특이도가 매우 높은 시약으로 20년 이상 HIV 확인진단 supplemental test의 gold standard로서 사용되고 있다. 그러나 최근 미국 CDC/APHL은 급성기 감염자의 웨스턴 블롯 시험의 위음성 단점을 보완한 새로운 확인진단 알고리즘에서 웨스턴블롯 시험을 제외할 것을 제안하였다^{4,15-17}. 웨스턴 블롯법은 기관별 시험목적 및 대상군에 따라 양성 진단기준의 차이가 있다(Table 6). 일례로 미국 FDA(American Food and Drug Administration)의 양성기준의 경우 p24와 p31 그리고 gp41 or gp120/gp160로서 특이도를 매우 높여 양성기준을 적용하나 이는 임상자료가 없는 현혈자에게는 적합하나 고위험군이나 임상중후군 환자의 경우에는 적합하지 않다¹⁹.

또 다른 연구결과에 의하면, 혈액감염 위험요인 및 사회 인구통계학적인 특성이 파악된 익명검체를 사용하여 각 기관별(ASTPHLD/CDC, ARC, CRSS, FDA)의 다양한 진단기준에 대한 비교 평가 결과 확진시험 기관에서는 ASTPHLD/CDC의 양성기준을 적용하여야 한다고 결과 보고하였다²⁰. 또 gp41의 경우 시약에 따라 multimer로 strip에 항원 코팅되어 있어 gp160/120 항체가 없어도 gp41 항체만으로 gp160/120 밴드 양성반응을 보일 수

있다고 경고하였다¹³. 이런 다양한 기준은 대부분의 경우 일치되는 결과를 보이거나 초기 감염기 또는 AIDS 증상발현 이후의 시기에는 항원별 혈중 항체역가의 차이로 기관별 양성 판정 결과가 다를 수 있다^{13,18,19}. 한편, 여러 제조사의 시판 웨스턴 블롯 시약에 대한 efficiency quality 평가 보고로서, NEW LAV BLOT I(Biorad, France), HIV blot 2.2(Gene labs Diagnostics, Singapore), genetic systems HIV-1 western blot kit(Biorad, USA)의 3종 키트의 quality를 비교한 결과 genetic systems HIV-1 키트에서 비특이 미결정 판정율이 다른 시판 시약에 비하여 낮아, high quality시약 선정이 어떤 판정기준을 적용하느냐는 것 보다 중요하다. 따라서 HIV 비특이 미결정 인자를 최대한 제거한 시약의 선정 및 대상군에 맞는 판정기준의 적용이 환자의 재검비용, 카운슬링 등 웨스턴 블롯 미결정에 따른 문제점을 보완할 수 있다고 하였다²¹.

우리나라의 경우 확진기관에서 사용하는 MPD HIV BLOT 2.2(Gene labs Diagnostics, Singapore)의 시약제조사 권장 판정기준은 env 밴드(gp120/gp160 and gp41) 2개 그리고 gag 또는 pol band 1개로 정하고 있으나, 1차 확진기관인 지방 보건환경연구원의 경우 gp41과 gp120/gp160 그리고 p24 또는 p31, 최종 확진기관인 질병관리본부의 경우 gp120/gp160 그리고 p24 또는 p31로 양성 판정 기준을 정하고 있다. WB시험에서 미결정을 보일 수 있는 경우는 급성기 또는 항체 양전 시기(보통 감염 후 3 - 4주 사이) 및 AIDS 발병시기가 보통이나, 이외에도 신생아, 자가면역 질환자, 신기능 장애로 인한 혈액투석, cystic fibrosis, 임신, in-vitro 용혈 등 HIV와 무관한 타 항원에 의한 교차반응을 보이는 자에서도 나타난다^{11,21}. 아프리카 지역의 경우 HIV 미감염자가 전체 미결정자의

23 % - 53 %를 차지하였다고 보고한 바 있다¹⁴⁾. 이들 미결정 판정은 환자의 불안 및 정신적 스트레스, 추구 시험에 따른 비용문제가 따르며 환자의 추구검사도 쉽지 않다. 우리나라의 경우²²⁾ 2011년 이전에는 미결정 판정의 경우, 미결정자 거주지 보건소에서 추구 검진을 의무 수행하였으나, 이후 개인정보보호법의 우선 적용에 따라 1차 검사 의뢰기관(병의원 등)에서 추구검사에 따른 혈청을 채취하여 질병관리본부에 검사 의뢰하도록 독려하는 체계로 변경되었으나 추구 검사율은 기대에 미치지 못한다(질병관리본부 자료 : 2009년(52.0 %), 2010년(38.0 %), 2011년(45 %), 2012년(46.0 %)). 웨스턴 블릿 미결정 판정자는 HIV 전파의 상당한 부분을 차지함에도 추구검사가 의무 실시화 되지 않는 현 HIV/AIDS 관리 체계상의 문제점으로 남아있다.

최근에는 선별검사기관에서 4세대 항원 항체동시 진단 키트를 사용하여 초기감염자의 검출율이 높아짐으로 웨스턴 블릿 미결정자는 더 증가할 것으로 예상된다. 실제로 질병관리본부 자료²³⁾에 의하면 시도 보건환경연구원으로부터 의뢰된 미결정

검체에 대한 최종확진 결과 미결정 건수는 매년 증가하고 있음을 알 수 있다.

따라서 확진진단 시험단계에서 웨스턴 블릿 미결정 판정을 줄일 수 있는 시험법의 개선을 위한 확진 알고리즘 연구가 각국에서 진행 중이며, 그 예로 웨스턴 블릿 미결정자에 대하여는 PCR을 통한 확인시험을 실시할 것을 권고하고 있다²¹⁾.

초기 감염자 검출을 위한 HIV testing 알고리즘에 대한 고찰

오늘날 HIV 진단시약은 항체생성 이전시기인 급성기 감염자(Acute HIV Infection : AHI)와 감염 후 6개월 이전의 초기 혈청전환 시기 감염자를 검출하고자 p24 항원 또는 초기 IgM 항체에 높은 민감도를 보이는 시약으로 발전되고 있다. 이들 3, 4세대 시약을 사용한 선별검사는 높은 위양성 결과를 보이더라도 확인시험 또는 임상적 경과를 관찰함으로 결과의 재확인이 가능하다. 반면 높은 특이도와 낮은 위양성율을 보이는 선별검사 시약(예 : PA)은 초기 감염자를 놓칠 수 있다. 이는 전염력이

Table 7. Different criteria for positive interpretation of Western blot test

Organization	Criteria
FDA ¹⁾	p24, p31 and one or more of the <i>env</i> band
ARC ²⁾	at least one band from each of the <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> products
ASTPHLD/CDC ³⁾	any two of p24, gp41, gp120/gp160
CRSS ⁴⁾	at least two bands : p24 or p31, plus gp41 or gp120/gp160
WHO/NACO ⁵⁾	two <i>env</i> bands with or without <i>gag</i> or <i>pol</i> products
CCDCP ⁶⁾	two <i>env</i> band or one <i>env</i> band and p24 band
NRL/DVD ⁷⁾	one <i>env</i> band with one or more <i>gag</i> or <i>pol</i> band
JHU ⁸⁾	gp120/gp160 and either (or) both : p24, gp41

¹⁾FDA : American Food and Drug Administration

²⁾ARC : American Red Cross

³⁾ASTPHLD/CDC : Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors / Center for Disease Control

⁴⁾CRSS : Consortium for retrovirus serology standardization

⁵⁾WHO/NACO : World Health Organization / National AIDS Control Organization, India

⁶⁾CCDCP : Chinese Center for Disease Control and Prevention

⁷⁾NRL/DVD : National and State Reference Laboratories of Australia / German Association for Control of Viral Disease

⁸⁾JHU : John Hopkins University

가장 높은 초기감염자 검출을 농침으로 조기발견, 조기치료 및 확산방지의 에이즈 예방정책에 아무런 역할을 못한다.

초기감염의 경우 비록 감염 후 10 - 12주까지의 짧은 기간이지만 잠복기(established) 감염보다 26 배 높은 전파율을 보이고 HIV 신규 감염의 10 - 50 %까지 차지한다고 보고⁶⁾ 된 바 있다.

우리나라의 경우 초기 감염자 검출을 위한 시험 방법의 개선을 시도한 노력이 과거에 있었다.

그 예로 HIV 항체검사 초기 도입시기인 1994년 헌혈 혈액 약 2,000,000명에 대해 p24 항원검사와 HIV 항체검사를 동시 실시한 결과 항원만 양성을 보이는 혈액은 한 건도 없어, 공혈 혈액의 선별검사는 항체검사가 적절하다고 보고한 사례²⁴⁾와 2003년 질병관리본부는 HIV/AIDS 감염진단의 새로운 진단체계 확립을 위하여 핵산검사(NAT : Nucleic Acid Test)도입 필요성을 평가하고자, 급성감염 또는 에이즈 증후질환의 임상적 소견을 갖는 환자의 혈액으로부터 DNA-PCR 및 RNA 정량검사를 실시하였으나 seronegative HIV 감염사례를 발견할 수 없음으로 NAT 검사의 전면 도입은 이르다고 보고한 예²⁵⁾가 그것이다. 당시의 연구 결과는 재조합 항원 또는 합성 펩타이드 항원을 사용한 3세대 이전 시약을 사용하여 선별검사를 실시하고, 검색된 혈청 시료로부터 확진시험을 실시한 경우이기 때문에 급성기와 초기 IgM 생성기의 위음성 판정 결과와 확인진단 알고리즘에 NAT 시험의 도입 의의는 없다고 평가했던 것이다. 그러나 이후 진단시약의 개발로 항체생성 이전의 급성기와 초기 IgM 생성기의 HIV 감염 유무를 진단하는 4세대 선별검사 시약이 널리 사용되는 현 시점에서 특이 HIV 항체(IgG)만 확인하는 웨스턴 블롯 판독 중심의 판정은 개선할 필요가 있다고 사료된다²⁶⁾.

따라서 새로운 AHI screening program의 도입

필요성을 제기하고, NAT의 경우 높은 검사비용으로 혈액원을 제외한 기관에서는 그 효용성에 문제가 있다고 하지만 동성애자 그룹에서는 필요하다고 보고 된 바 있다. 이 문제점의 해결을 위해 미국 CDC는 새로운 HIV 진단 알고리즘을 제안하여 4세대 immunoassay에서 2번 이상 양성반응을 보이고 웨스턴 블롯 음성 또는 미결정 반응을 보이는 혈청은 HIV RNA 검사를 실시하여 확인진단 하도록 권장하였다⁴⁾. 우리나라의 경우에도 확인진단 검사 프로토콜에 RNA 검사 대신 p24 항원검사를 보조 시험하여 항원 양성일 경우 미결정 판정하고 있으나, 조기 확인진단을 통한 HIV 확산방지가 HIV 검사의 중요한 목적임을 감안할 때 검사 단계에서 미결정을 줄일 수 있는 HIV RNA 검사를 도입하는 알고리즘의 개선이 필요하다고 사료된다^{6,27)}.

요 약

최근 6년간(2008년 - 2012년 6월) 우리원에서 수행한 부산지역 HIV 확인진단검사 실적자료를 후향적 분석하였다. 총 5,715건을 검사하여 양성(673건, 11.8%), 음성(4,893건, 85.6%), 판정보류(149건, 2.6%)의 결과를 얻었다. 그 중 판정보류 149건에 대하여 질병관리본부 확진 의뢰하여 양성 20건(13.4%), 음성 58건(38.9%), 미결정 71건(47.7%)로 나타났다. 미결정 71건에 대한 추구검사는 25건(35.2%) 진행되었으며 양성 18건(72.0%), 음성 5건(20.0%), 미결정 2건(8.0%)으로 최종 판정되었다. 양성 18건에 대한 웨스턴 블롯 band profile 분석결과 17건에서 p24항원이 동시 검출되는 급성기 또는 초기감염자로 의심되었다. 이 결과로 미루어 추구검사를 받지 않은 상당수가 양성으로 전환되어 관리되어야 할 대상이나 추구검사가 이루어지지 않아 HIV/AIDS 관리정책의 어려움이

있다. 따라서 HIV 예방의 가장 기본정책인 HIV 조기확인 진단시험 단계에서 미결정 판정을 줄이는 확인진단 알고리즘의 개선이 필요하다고 사료된다. 이는 조기 확인진단 체계도입과 함께 초기 감염자의 조기 검출사업이 검사 단계에서 할 수 있는 에이즈 예방정책의 최선책이기 때문이다.

참고문헌

- Office of National AIDS Policy. National HIV/AIDS strategy for the United States. Washington, DC., Available at <http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/uploads/nhas.pdf>(2010)
- Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C., "HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection", *AIDS*, 26:893 - 896(2012)
- Bernard M. Branson, Jonathan Mermin., "Establishing the diagnosis of HIV infection : New tests and a new algorithm for the United States", *J. Clin Virol.*, 52S:S3 - S4 (2011)
- CDC. "Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm-United States, 2011 - 2013", *MMWR*, 62(24):490 - 494(2013)
- Public Health Weekly Report, KCDC Vol.6. No.25.
- Bernard M. Branson, "The future of HIV testing", *J. Acquir Immune Defic Syndr*, 55 supplement 2, S102 - S106(2010)
- Christopher D. Pilcher, Hsiao Chuan Tien, et al., "Brief but efficient; Acute HIV infection and the sexual transmission of HIV", *J. Infect Dis.*, 189:1785 - 1792(2004)
- Myron S. Cohen, Cynthia L. Gay, Michael P. Busch, and Frederick M. Hecht, "The detection of acute HIV infection", *J. Infect Dis.*, 202(S2):S270 - S277(2010)
- Jeffrey. L. Greenwald, Gale R. Burstein, Jonathan Pincus, and Bernard Branson, "A Rapid Review of Rapid HIV Antibody Tests", *Current Infectious Disease Reports* 8: 125 - 131(2006)
- Kang HJ, Yoo KY, Kim HS and Cho HC, "Evaluation of abbot fourth generation HIV antigen and antibody assays", *Korean J Lab Med.* 26:39 - 44(2006)
- Chigozie J. Uneke, Moses N, Alo, Ogbonnaya Ogbu, and Bethrand A. F. Ngwu, "Western-blot indeterminate results in Nigerian patients HIV serodiagnosis: The clinical and public health implication", *AIDS patient care and STDs*, 21:169 - 176(2007)
- Shin JW, Park RJ, Aum SS, Choi TY., "Analysis of Anti-HIV positive rates and false positive cases in a tertiary care hospital", *Korean J Blood Transfus.* 19:83 - 90(2009)
- CDC. "Interpretive criteria used to report western blot results for HIV-1 antibody testing", *MMWR*. 40(40):692 - 695(1991)
- Downing RG, Otten RA, Marum E, et al., "Optimizing the delivery of HIV counseling and testing services: The Uganda experience using rapid HIV antibody testing algorithms", *J Acquired Immune Defic Syndr Hum*

- Retrovirol.* 18:384 - 388(1998)
15. Silvina Masciotra, J.steven McDougal, et al., "Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections", *J. Clin Virol.* 52S:S17 - S22(2011)
 16. Linda M. Styer, Timothy J. Sullivan, and Monica M. Parker, "Evaluation of an alternative supplemental testing strategy for HIV diagnosis by retrospective analysis of clinical HIV testing data", *J. Clin Virol.* 52S:S35 - S40(2011)
 17. Nasrullah M, Wesolowski LG, et al., "Performance of a fourth-generation HIV screening assay and a alternative HIV diagnostic testing algorithm", *AIDS*, 13;27(5): 731 - 737(2013)
 18. Mylonakies E, Paliou M, GreenBough TC, Flanagan TP, Letvin NL and Rich JD., "Report of a false-positive HIV test result and the potential use of additional tests in establishing HIV serostatus", *Arch Intern Med*, 160;2386 - 2388(2000)
 19. CDC. "Interpretation and use of the western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection", *MMWR*, 38(no.S - 7)(1989)
 20. O'Gorman MR, Weber D, Landis SE, Schoenbach VJ, Mittal M and Folds JD., "Interpretive criteria of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection", *Arch Path Lab Med.* 115(1):26 - 30(1991)
 21. Syediqbal H., Balakrishnan P, Sunil S. Solomon, Murugavel KG., Kumarasamy N., Vidya S., Martin SP., Thyagarajan SP., Kenneth H. Mayer and Solomon S., "HIV-1 western blot assay: what determines an indeterminate status?", *Indian J Med Sci*, 59(10):443 - 450(2005)
 22. 질병관리본부 에이즈중앙바이러스과, "HIV 확인 진단심화과정" 한국보건복지인력개발원, 154 - 155(2013)
 23. 질병관리본부 에이즈중앙바이러스과, "HIV 확인 진단기관 정도보증 워크숍", 58(2013)
 24. Lee SH, Jung BC, Kim DS, and Oh YC, "Prevalence of HIV infected blood donor in Korea", *The Korean Journal of Blood Transfusion*, 5(1):39 - 43(1994)
 25. Kim SS, Nam JG, Kim CO, Chio BS, Kim KS, Suh SD, Bae JW, Kim KC and Lee JS., *The report of National Institute of Health.* 40:288 - 289(2003)
 26. Lee EY, Choi JH, Park YJ, Lee JH and Kim HS, "Analysis of the patients with indeterminate results by anti-HIV western blot assay", *J Lab Med Qual Assur.*, 33:49 - 55 (2011)
 27. Bassett IV, Chetty S, Giddy J, Reddt S, Bishop K, Lu Z, et al., "Screening for acute HIV infection in South Africa: finding acute and chronic disease" *HIV Med*, 12:46 - 53 (2011)