

인플루엔자 신속항원검사에 대한 건강보험 급여적정성 평가



김소희 부연구위원
건강보험심사평가원 약제정책연구부

Key Point	<ul style="list-style-type: none"> ☑ 인플루엔자(독감)는 다른 호흡기 질환과 구분이 어려울 수 있으며, 치료방법은 대증요법 또는 증상 발생 48시간 이내 항바이러스제 투여임 ☑ 인플루엔자 신속항원검사는 검사정확성에 한계가 있어 검사결과를 완전히 신뢰할 수는 없으나 검사방법이 쉽고 검사결과를 빨리 알 수 있어 진단 및 치료에 도움이 됨 ☑ 급여전환은 검사대상 환자 규모가 클 수 있으므로 건강보험 재정을 고려해 예비(선별)급여하거나 급여 범위를 어린이 및 인플루엔자 고위험군 환자로 제한하는 방안이 있음
Key Word	인플루엔자 신속항원검사, 인플루엔자 현장검사, 건강보험 보장성 강화

1. 들어가며¹⁾

인플루엔자는 일반적으로 ‘독감’이라고 알려져 있으며 주로 겨울에서 봄까지 유행하는 계절성 감염질환이다. 인플루엔자의 증상은 갑작스러운 발열과 함께 인후통, 기침, 가래, 근육통 등으로 다른 급성 호흡기 질환과 증상이 유사해 감별이 어려울 수 있다. 인플루엔자는 건강한 성인에서는 후유증 없이 저절로 회복되지만 합병증 발생위험이 높은 위험군에서는 폐렴, 뇌염, 심근염 등을 유발해 사망에 이르게 할 수 있다. 따라서 정부는 ‘제3군 감염병’으로 지정하고 지속적으로 감시 및 방역대책을 수립하고 있다.

인플루엔자 신속항원검사는 인플루엔자 진단을 위해 의료기관에서 많이 실시하고 있는

1) 이 글은 건강보험심사평가원이 보건복지부 요청으로 수행한 「인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사] 급여 적정성 분석연구」 보고서(2019)의 일부 내용을 정리해 구성되었다.

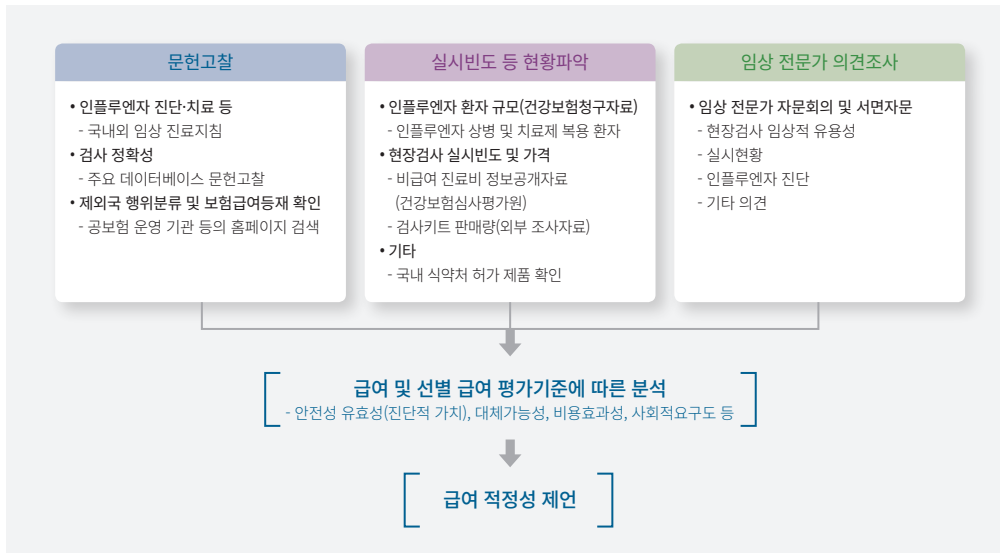
비급여 검사로 건강보험 행위 비급여 목록표에 ‘인플루엔자 A·B 바이러스항원검사[현장검사]’라는 명칭으로 등재되어 있다.

현장검사는 신속검사 혹은 간이검사라 불리기도 하며, 검사방법이 간편하고 검사결과를 빨리 알 수 있다는 특징이 있다. 인플루엔자 신속항원검사는 2019년 7월부터 응급실 및 중환자실 환자에 대해 선별급여 본인부담률 50%로 건강보험 적용이 되고 있다. 이 글은 정부의 건강보험 보장성 강화대책의 일환으로 급여전환 확대가 거론되고 있는 인플루엔자 신속항원검사를 급여 적정성 평가기준에 따라 평가한 연구내용을 기술하고 있다.

2. 연구방법

요양급여 적정성 평가기준으로 사용하고 있는 지표는 안전성·유효성²⁾, 대체 가능성, 비용효과성이며 추가적으로 사회적 요구도 등을 고려한다. 이 지표 중 비용효과성 평가는 경제성 평가에서 말하는 평가기법을 의미하는 것은 아니다. 심사평가원의 평가기간이 70 일이고, 평가 기간 내에 확보할 수 있는 자료는 한정되므로 비용효과성은 대부분 평가대상과 대체행위와의 소요비용 대비 장·단점 등을 통해 평가된다.

인플루엔자 신속항원검사의 급여적정성 평가를 위해 문헌고찰 및 건강보험 청구자료 분석, 임상전문가 의견조사 등을 수행하였다(그림 1).



[그림 1] 연구수행체계도

2) 이 글에서는 평가대상의 특성에 맞춰 안전성·유효성을 ‘검사의 정확성과 임상적 유용성’으로 기술하였다.

3. 인플루엔자에 대하여

가. 종류

인플루엔자는 감기와는 다른 질환이다. 인플루엔자의 원인이 되는 바이러스는 A형, B형, C형 등으로 분류된다. 이 중 인플루엔자 바이러스 A형은 다양한 아형(subtype)이 만들어지며 사람 이외에 새, 돼지, 개 등이 숙주가 되어 감염될 수 있다. 인플루엔자 A형 바이러스의 변이는 계절 인플루엔자 뿐 아니라 세계적 유행을 특징으로 하는 대유행을 일으킨다(Hussain et al., 2017; Korean Association for the Study of Infectious Diseases, 2014). 인플루엔자 바이러스 B형은 변이가 적고, A형에 비해 덜 광범위하며 숙주는 인간 뿐이다(신종인플루엔자 범 부처사업단, 2016). 인플루엔자 C형 바이러스는 변이가 적고 경증의 상기도 감염증상을 보이는 것으로 알려져 있다(Matsuzaki et al., 2016; Moriuchi et al, 1991).

나. 진단 및 치료

인플루엔자는 환자의 인플루엔자 의심 증상(influenza-like illness, ILI)이나 신속항원검사 또는 분자병리검사 등의 검사결과로 진단된다. 치료는 증상발생 48시간 이내에 항바이러스제를 복용하거나 증상 완화 치료를 받는 것이다(질병관리본부, 2018). 국내에서 유통되는 항바이러스제로는 보험적용이 되는 Oseltamivir 경구제(품명: 타미플루 등), Zanamivir 흡입제(품명: 리렌자로타디스크), 비급여 약제인 Peramivir 정맥주사제(품명: 페라미플루)가 있다.

국내 임상 진료지침에서 항바이러스제 투여 대상은 진단검사를 통해 인플루엔자 확진을 받았거나 유행기간 중 임상적으로 인플루엔자가 강력히 의심되는 환자로서 인플루엔자로 입원한 환자, 중증 인플루엔자 환자, 합병증 발생 고위험군 환자³⁾ 등이다. 인플루엔자가 의심된다면 고위험군 환자가 아닌 경우라도 증상발생 48시간 이내 항바이러스제 투여가 가능한 경우 질병기간 단축과 증상 완화 목적으로 항바이러스제를 투여할 수 있다(신종인플루엔자 범 부처 사업단, 2016).

인플루엔자 진단을 위한 표준 진단검사 방법은 분자병리검사와 배양검사이다. 하지만 배양검사는 하루 이상의 시간이 소요되므로 항바이러스제 투여시기를 놓칠 수 있다. 따라서 의료기관은 주로 분자병리검사와 신속항원검사를 실시하고 있다.

3) ① 2세 미만 소아, 65세 이상 노인, ② 만성호흡기질환자, 심혈관질환자(단순 고혈압 제외), 만성신장질환자, 만성간질환자, 대사질환자, 이상혈색소증환자, 신경계질환자(신경근육질환, 간질, 뇌졸중, 뇌성마비 등), 약성종양환자, ③ 면역저하자, ④ 임신부, 출산 2주 이내인 산모, ⑤ 장기간 아스피린 투여 중인 소아, 비만자, 장기요양시설거주자

다. 최근 5년 간 건강보험 청구 환자 수

국내에서 인플루엔자 상병으로 청구된 최근 5년간의 연간 환자 수는 매년 증가추세로 2013년 하반기~2014년 상반기 동안 환자 수는 96만 명이었으나 2017년 하반기~2018년 상반기 동안의 환자 수는 240만 명으로 2.5배 증가했다. 특히 0~9세 어린이는 전체 환자 중 30~50%의 비율을 차지해 높은 유병률을 보인다(표 1).

(표 1) 연도별 환자연령별 인플루엔자 환자 수(상병 기준)

(단위: 명, %)

환자연령 ¹⁾	대상기간별 인플루엔자 환자 수									
	2013.07.~2014.06.		2014.07.~2015.06.		2015.07.~2016.06.		2016.07.~2017.06.		2017.07.~2018.06.	
전체	962,986	(100)	966,590	(100)	1,219,188	(100)	1,618,037	(100)	2,404,417	(100)
0-9세	392,744	(40.78)	380,859	(39.40)	609,713	(50.01)	606,820	(37.50)	777,262	(32.33)
0-5세	219,783	(22.82)	203,110	(21.01)	355,387	(29.15)	300,057	(18.54)	440,903	(18.34)
6-9세	172,961	(17.96)	177,749	(18.39)	254,326	(20.86)	306,763	(18.96)	336,359	(13.99)
10-19세	181,253	(18.82)	185,135	(19.15)	200,312	(16.43)	449,092	(27.76)	345,667	(14.38)
20-64세	338,114	(35.11)	329,454	(34.08)	364,369	(29.89)	485,791	(30.02)	1,076,632	(44.78)
65세 이상	50,875	(5.28)	71,142	(7.36)	44,794	(3.67)	76,334	(4.72)	204,856	(8.52)
65-74세	30,402	(3.16)	39,970	(4.14)	27,396	(2.25)	43,380	(2.68)	114,774	(4.77)
75세 이상	20,473	(2.13)	31,172	(3.22)	17,398	(1.43)	32,954	(2.04)	90,082	(3.75)

주: 1) 연령은 각 기간별 최근 의료이용 연도 말의 만 연령이다(단, 연령범주별 분석 시 130세 이상 등 연령오류 제외).
 자료: 건강보험심사평가원, 건강보험심사평가원 청구자료(진료일 기준 2013.7. ~ 2018.6.)

4. 인플루엔자 진단을 위한 신속항원검사 급여적정성 평가

가. 신속항원검사

항체 기반의 면역 크로마토그래피법(Immuno-Chromatographic Assay) 및 면역 크로마토그래피법에 형광면역분석법(Fluorescence Immuno-Assay)을 병합한 검사방법이 있다. 국내에서 식품의약품안전처 허가를 받은 국내의 검사제품 수는 모두 합쳐 20개 이상이고, 제품 가격은 최고가와 최저가 차이가 약 3배이다.

면역 크로마토그래피법은 인플루엔자 A·B 바이러스 각각의 특이적인 핵단백질(Nu-

cleo-Proteins, NP) 또는 항원에 맞춰진 항체를 이용하는 방법으로 색깔 변화를 통해 결과를 판독하는 육안판독법과 장비를 이용해 판독하는 방법이 있다. 검사 결과는 검사 후 30분 이내에 알 수 있다.

일반적으로 검체는 의사가 주로 코인두 도말(nasopharyngeal swab)을 통해 얻으며 그 밖에 코 흡입이나 도말(nasal aspirate or swab) 등을 이용해 얻는다[그림 2].



[그림 2] 인플루엔자 신속항원검사 방법

자료: NEJM Video(2009.11.23.), YouTube NEJM Procedure: Collection of Nasopharyngeal Specimens with the Swab Technique. H1N1 Influenza A disease; Information Health Professionals from the New England Journal of Medicine, 심평포럼(2019.7.30) 이현종(대한이비인후과학회) 발표자료를 재구성하였다.

국외 가이드라인에서는 신속항원검사의 민감도에 한계가 있으므로 가능한 분자병리검사를 수행하도록 권고한다. 특히 입원환자의 경우 분자병리검사를 실시해야 하며, 정확성이 높은 다른 검사를 실시하기 어려운 경우 신속항원검사 실시를 권장한다.

나. 급역적정성 평가기준 적용 결과

1) 검사의 정확성 및 임상적 유용성

검사의 안전성은 체외검사이므로 별도로 평가하지 않았다. 국외 체계적 문헌고찰연구에서 검사의 통합 민감도⁴⁾는 인플루엔자 A형 바이러스가 54.4~80%, B형 바이러스가

4) 민감도(sensitivity)는 질환이 있는 환자 중 양성인 비율을 말한다. 예로 민감도가 50%라면 해당 질환이 있는 100명의 환자 중 50명에서 양성결과가 나오는 것을 의미한다. 통합 민감도(pooled sensitivity)는 메타분석을 통해 문헌에서 보고된 민감도를 통합한 수치이다.

52.2~76.8%로 보고되었고, 국내연구에서도 A형 바이러스의 민감도는 53.3~94.5%, B형 바이러스는 36.4~91.7%로 보고되어 민감도 편차가 컸다. 반면 특이도⁵⁾는 국내 및 국외연구 모두 95% 이상으로 높게 보고된다.

검사 정확성에 영향을 미치는 요인으로 검사키트, 환자 연령, 검사 시기, 검체의 질 등이 있다. 검사키트는 제품에 따라 검사정확성이 다르게 보고된다. 연령은 어린이에서, 검사 시기는 증상발생 후 2~3일째에 검사의 정확성이 높다. 임상전문가는 검체의 질도 검사 정확성에 큰 영향을 미치므로 검체 채취가 중요하다는 의견이었다.

인플루엔자를 임상증상만으로 진단한 환자와 신속항원검사를 실시하고 진단한 환자의 진단 정확성을 비교한 연구가 있다(Petrozzoni et al., 2010). 통합 민감도는 유사하나 통합 특이도는 신속항원검사를 실시했을 때가 29% 더 높게 보고되었다. 즉, 신속항원검사를 실시하지 않으면 인플루엔자가 아닌 환자를 인플루엔자로 진단할 가능성이 더 높을 수 있음을 의미한다.

2) 대체 가능성

인플루엔자 환자의 72%가 의원에서 진료를 받고, 항바이러스제는 증상발생 후 48시간 이내에 복용해야 효과가 있으므로 인플루엔자 검사는 검사방법이 간편하고 결과가 빨리 나와야 한다. 왜냐하면 인플루엔자 환자 진료가 많은 의원이 검사전문 인력이나 장비를 별도로 확보하고 있기는 어렵기 때문이다. 이러한 조건을 충족시킬 수 있는 검사는 신속항원검사 이외에 신속분자병리검사가 있으나 고가이고 실시기관 수가 많지 않다.

3) 비용 및 장단점 비교

대체할 수 있는 실험실 및 신속 분자병리검사의 장단점을 비교하면 (표 2)와 같다. 신속항원검사의 정확성은 검사시기의 영향을 받으므로 2회 검사를 실시하기도 한다.

5) 특이도(specificity)는 질환이 없는 환자 중 음성이 나오는 비율을 말한다. 예로 특이도가 50%라면 해당 질병이 없는 환자 100명 중 50명에서 음성결과가 나오는 것을 의미한다. 통합 특이도(pooled specificity)는 메타분석을 통해 문헌에서 보고된 특이도를 통합한 수치이다.

(표 2) 주요 인플루엔자검사의 비용 및 장단점 비교표

구분	신속항원검사	신속분자병리검사	실험실 분자병리검사
관행가(1회)	3~4만원 ¹⁾	8~10만원	7.5~10만원 ²⁾
검사 정확성	편차가 큼	높음	
검사 소요시간	30분 이하	약 20분	4시간 이상
검사방법 편의성	비숙련자도 실시가능		검사 전문 인력, 장비 및 실험실 필요

주: 1) 신속항원검사 관행가는 비급여 진료비용 공개자료(2018년)의 최빈값이다.

2) 분자병리검사는 비급여 관행가 조사자료가 없어 호흡기 바이러스 다중그룹검사의 건강보험 수가를 제시하였다. 실험실 분자병리검사는 인플루엔자 바이러스 외에 호흡기합포체 바이러스 등 다른 바이러스를 동시에 검사할 수 있다.

4) 사회적 요구도

인플루엔자는 감염성 질환으로 감염이 확인된 때에는 격리가 필요한 질환이다.

최근 5년 동안의 통계 자료를 보면 환자 수는 96만 명~240만 명으로 인플루엔자 유행 정도에 따라 차이가 있으며, 해마다 증가하는 추세이다. 인플루엔자 신속항원검사는 인플루엔자 의심환자가 검사 대상이므로 검사를 실시하는 환자 수는 이보다 더 많을 것으로 추정된다. 따라서 전면 급여를 한다면 건강보험재정에 미치는 영향은 크겠다.

항생제 내성균 발생률이 사회적으로 이슈가 되고 있다. 항생제 내성균 발생 요인 중 하나는 항생제 과잉사용이다. 국내외 문헌에서 신속항원검사는 항생제 사용량을 감소시킨다는 보고가 있다(Jeong et al., 2014; Egilmezer et al., 2018; Petrozzino et al., 2010).

5. 나가며

정부는 2017년 8월 9일에 ‘건강보험 보장성 강화대책’을 발표했고, 순차적으로 의학적 비급여의 급여화를 진행하고 있다. 인플루엔자 바이러스 신속항원검사도 급여전환 여부에 대한 논의가 시작되고 있다. 신속항원검사에 대한 쟁점사항으로 ‘검사의 정확성’이 있다. 검사의 정확성은 연구문헌에 따라 차이가 있으나 의료기술의 발전으로 점차 향상되고 있음이 문헌고찰을 통해 확인된다(Merckx et al., 2017). 한편 신속항원검사를 대체할 수 있는 신속 분자병리검사는 현재 실시기관이 많지 않고 검사비용도 고가이다. 따라서 인플루엔자 환자의 72%를 진료하는 의원에서 신속항원검사 이외에 다른 적당한 대체검사를 찾기는 어렵다.

미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 신속항원검사 제품에 대해 표준검사인 배양검사나 분자병리검사와 비교해 검사결과가 일정 수준 이상인 경우 허가해 주고 있다. 그러나 한국은 이러한 허가조건이 없으며 현재 식품의약품안전처는 허가조건 개선을 검토 중이다.

앞서 기술했듯이 인플루엔자 신속항원검사의 검사정확성을 완전히 신뢰하기는 어렵다. 즉 인플루엔자 진단은 신속항원검사에서 ‘음성’ 결과가 나와도 인플루엔자 가능성을 배제할 수 없고, 인플루엔자 환자 노출 여부 및 환자의 증상 등을 바탕으로 한 임상주의 판단이 필요하다. 그럼에도 동 검사는 잘못된 인플루엔자 진단 가능성을 낮추고, 불필요한 항생제 사용을 감소시킬 수 있다는 측면에서 필요한 검사라 할 수 있다. 다만, 인플루엔자 의심증상은 감기와 같은 호흡기 질환과 유사하므로 검사대상 환자 규모는 클 수 있다. 따라서 급여전환은 한정된 건강보험 재정을 고려해 인플루엔자 신속항원검사를 예비(선별)급여⁶⁾하거나 급여대상을 질환에 취약한 어린이 및 인플루엔자 고위험군 환자로 제한하는 방안을 생각할 수 있다. 그리고 이 후에는 일정기간의 청구현황 모니터링을 통해 급여확대를 재논의할 수 있겠다. ✕

6) 선별급여와 예비급여의 기능이 동일하므로 구분하기가 어렵다. 선별급여가 4대 중증질환(암, 심장, 뇌혈관, 희귀난치성 질환)을 중심으로 본인부담률을 50%, 80%로 적용했다면 예비급여는 건강보험 보장성 강화를 목적으로 모든 질환에 대해 본인부담률을 30%(약제), 50%, 80%, 90%로 다양화한다는 측면에서 차이가 있다(건강보험심사평가원, 2018).

참고문헌

- 건강보험심사평가원. “청구방법 관련 질의응답”. 2018.
- 신종인플루엔자 범 부처사업단. ‘계절 인플루엔자의 항바이러스제 사용 지침’. 2016.
- 질병관리본부. ‘2018-2019절기 인플루엔자 관리지침’. 2018.
- Egilmazer E et al. ‘Systematic review of the impact of point-of-care testing for influenza on the outcomes of patients with acute respiratory tract infection’. *Rev Med Virol.* 2018;28(5):e1995.
- Hussain M et al. ‘Drug resistance in Influenza A virus: the epidemiology and management’. *Infection and Drug Resistance.* 2017;10:121-134.
- Jeong HW et al. 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.* 2014 Nov 6;9(11):e110978
- Korean Association for the Study of Infectious Diseases. *Infectious diseases.* 2nd ed. Seoul: Koonja; 2014.
- Matsuzaki Y et al. ‘Clinical Features of Influenza C virus infection in children’. *Symptoms of Influenza C Virus Infection.* 2006;193(9): 1229-1235.
- Merckx J et al. ‘Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis’. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):394-409.
- Moriuchi H et al. ‘Community-acquired influenza C virus infection in children’. *J Pediatr* 1991;118:235-8.
- Petrozzino JJ et al. ‘Rapid diagnostic testing for seasonal influenza: an evidence-based review and comparison with unaided clinical diagnosis’. *J Emerg Med.* 2010;39(4):476-490.e471.