

Evaluation of Diagnostic and Prognostic Parameters and their Application in the Context of HiV Test Methods

Munieh Reinsurance Company Co Ltd.

Medical Director : Herbert K. Kraus M. D.

These days the evaluation of prognostic parameters often requires an interdisciplinary perspective, without which it is no longer possible to assess the results. The medical underwriter is especially dependent on this, above all at a time when problems relating to AIDS are challenging our diagnostic and prognostic thinking in an entirely new and unprecedentedly complex way.

The significance of deviations from the norm in clinical data has to be weighed and in every diagnostic or prognostic procedure it must be assumed that the definitions of the concepts of sensitivity and specificity, as well as of other related concepts that will be dealt with in the following, are known. This knowledge is of importance also because the percentages used in connection with these concepts are being mentioned in publications with increasing frequency. It therefore seems appropriate to summarize briefly what is meant by these concepts.

Sensitivity and specificity

The first concept is sensitivity, or positivity in disease. This refers to the incidence of true-positive results, i. e. of test results which, in diseased subjects, are positive at the appropriate confidence level.

Manuscript of the talk by Dr. H. K. Kraus to the Life Underwriters Club in London on March 24, 1988

From the point of view of sensitivity, a test is a good one if it always gives positive results when applied to patients known to have the disease in question.

The next concept is that of specificity, or negativity in health. This refers to the incidence of true-negative results, i. e. of test results which, in healthy subjects, are negative at the appropriate confidence level. From the point of view of specificity, therefore, a test is a good one if it always gives negative results when applied to patients known not to have the disease.

Which type of test is preferable, the most sensitive or the most specific? Maximum sensitivity, which values approaching 100%, is desirable in clinical situations in which true-positive results are needed, because the disease in question is a serious one which should not be falsely diagnosed or because it is treatable. An example of such a situation is that of phaeochromocytoma. The greatest possible sensitivity is required here, as the disease may be fatal if missed but is curable if correctly diagnosed.

On the other hand maximum specificity, with values approaching 100%, is preferable in clinical situations in which true-negative results are needed, because the disease in question is serious and is not treatable or curable. In this case knowledge that the disease is absent is valuable both for the

patient and for society as a whole and false-positive results may lead to serious psychological or other harm.

An example of a disease that fits these criteria is multiple sclerosis, which is considered to this day to be serious and incurable and for which false-positive diagnostic test results are highly undesirable. The greatest possible specificity is therefore sought, at the expense of sensitivity. Unfortunately it is usually impossible to find a single test in which the criteria of specificity and sensitivity are both fulfilled at values approaching 100%.

Specificity can be improved and the problem of false-positive test results considerably reduced by repeated and additional testing. The refinement by such means of screening test results in medicine is a burning issue today particularly in connection with HIV testing, in which there is a great deal at stake both from the individual's point of view and as regards the interests of social medicine.

The field of tumour markers offers an example of a test that fails to fulfil the criteria that would make it suitable for use as a screening method. The serum carcinoembryonic antigen (CEA), like other tumour markers, unfortunately has both a low sensitivity and a low specificity. That is why the present test generation of tumour markers is not suitable for use as a screening method or as a routine laboratory test in insurance medicine for the detection of malignant disease.

Prevalence and incidence

Two other concepts, namely prevalence and incidence, are of importance in this connection. The prevalence rate for a disease is understood epidemiologically as the number of patients per population of 100,000 who have the disease in question at the time of the study.

The incidence rate, on the other hand, is the number of patients per population of 100,000 who contract the disease in a given year.

In the case of a chronic disease, the incidence may be low while the prevalence is high. This is explained by the fact that only a small percentage of the population contracts the disease each year, which leads to a low incidence. The prevalence rate, on the other hand, is high because the disease is chronic in nature and may last a lifetime. In an acute or new disease, the incidence may be high while the prevalence is quite low.

Predictive value

Finally, what is meant by the predictive value of a test? It is defined as the percentage of positive results that are true positives when a population contained both healthy and diseased persons is tested. The predictive value of a positive test depends on the prevalence of the disease; in other words, the test result has to be referred epidemiologically to a particular population.

Predictive value is determined by three variables:

- the incidence of false-positive results in subjects without the disease;
- the incidence of false-negative results in patients with the disease;
- the prevalence of the disease itself in the group examined.

The predictive value of a test therefore results from the complex interaction of these variables, which have to be considered accordingly.

In the final analysis, these parameters together make up the constituents of a reliable diagnosis, which is in turn the basis for any reliable prognosis. The critical assessment of test results is as important in insurance medicine as it is in clinical medicine. The medical history of the patient and his family-insofar as this is evident from the information provided in the attending physician's report or the medical certificates-should be carefully studied, as should the results of the medical examina-

tion ; in other words, the overall clinical picture must always be taken into account.

HIV test methods : detection of antibodies

The detection of antibodies to the so-called AIDS virus(HIV) is taken as proof of infection and of the contagiousness of the infected person. The first generation of test methods is based on the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Use of the ELISA may sometimes produce a false-positive or a false-negative result, as can happen with other antigens. A result is false-negative if an infected person has no antibodies, or no free antibodies. False-positive results are not uncommon with the ELISA. The most frequent cause lies in the fact that nonspecific antibody compounds tend to occur, because when retroviruses bud off from the host cell they take plasma membrane components with them as a part of their, own envelope, so that even the most highly purified preparations may still contain cellular antigens against which a test person's serum may possess antibodies.

In view of the importance of a positive finding for the person concerned, each positive ELISA result must be confirmed by a further assay. If the ELISA result is again positive, another confirmatory test is required, using the so-called immunoblot or Western blot(WB) technique. The immunoblot has the advantage over the ELISA or the immunofluorescence test that it shows against which of the known virus antigens the serum is reacting. Only if the immunoblot result is positive should the person examined be informed, preferably by his or her own family doctor. Any physician who informs a person subjected to a screening test for AIDS that the result of the test is positive without making sure of the diagnosis by means of confirmatory tests is guilty of professional misconduct.

Another confirmatory test is the immunofluorescence(IF) technique which appears, however, to be less sensitive than the immunoblot. A more elaborate method is the sensitive radioimmunoprecipitation test(RIPA), which for this very reason is

used more often for experimental purposes.

Direct detection of the virus is very easy. The success of a virus culture can usually be discerned directly from the marked nature of the cytopathogenic effect ; positivity should, however, be confirmed even here, e. g. by means of immunofluorescence. The direct method cannot be used, however, for routine screening purposes, owing to the considerable time and expense involved in growing the virus cultures, and it is therefore used only for scientific investigations.

HIV screening techniques

The ELISA is the screening test most frequently used today. It is a technique for detecting the presence of HIV antibodies. It is based on the following principle :

1. Highly purified and inactivated HIV antigen is bonded on to plastic pellets or microtiter plates (solid phase).
2. This solid phase is brought together with serum from a patient, so that any antibodies in the serum can react with the HIV antigen.
3. The antibodies in the patient's serum, which are attached to the viral proteins, are then detected by means of an anti-antibody, which is linked to an enzyme. This is made possible by the fact that the anti-antibodies attach themselves to the patient's antibodies and a substrate is changed by the enzyme in such a way that a colour reaction develops and can be measured.

The terminology used, on the basis of three years' experience, for the evaluation of results of anti-HIV detection tests, is as follows :

- ELISA 1x positive : evaluated as serum reaction reactive(screening ELISA)
- ELISA 2x positive, i. e. in 2 consecutive tests ; evaluated as serum reaction repeatedly reactive (confirmatory ELISA)
- ELISA positive with confirmation of positive rea-

ction by Western blot and/or immunofluorescence : evaluated as serum reaction positive

In a comparative examination of the currently available ELISA test kits for the detection of HIV antibodies produced by 8 different manufacturers, sensitivity was shown to be between 97.2 and 100% and specificity between 70 and 100%. No test was ideal.

Confirmatory HIV tests to eliminate false-positive results

The tests used most frequently today for confirmatory purposes are the Western blot(WB) and immunofluorescence(IF) tests.

As a confirmatory test following repeated reactive enzyme immunoassays(ELISA), the Western blot is considered to be the test with the greatest specificity, namely over 99%, although the immunofluorescence method, used as a confirmatory test, has been shown to be similarly specific and sensitive. Considering the implications of any positive result, most laboratories conduct both tests for purposes of confirmation.

The Western blot test shows up antibodies to the individual HIV proteins, which are separated by electrophoresis. If the virus-specific bands appear at the characteristic locations, the specificity of the finding is proved beyond doubt.

Sensitivity, specificity and predictive value of positive HIV antibody tests

Both the sensitivity and the specificity of the current generation of enzyme immunoassays used following a repeatedly reactive serum reaction (ELISA 2 x positive) are in the region of 99%.

Depending on the prevalence of the HIV infection, the predictive value of a positive Western blot result is between 99.75% and 99.99%. This means that this percentage of persons with a positive test result are indeed HIV carriers.

Questionable positive HIV findings

In the case of doubtful results(colour reaction in the ELISA not clear, or certain bands in the Western blot difficult to identify) an attempt must be made to clarify the situation by testing other serum specimens after an interval of between one and several months. It is to be hoped that, on the one hand, new anti-HIV tests produced by genetic technology will achieve an even higher degree of sensitivity and specificity and that, on the other hand, future new test systems for the detection of HIV antibodies will help to reduce the number of questionable test results.

Significance of false-negative HIV test results

False-negative results occur mainly owing to the fact that the production of antibodies in newly infected persons is initially slow. It seems that, as a rule, antibodies are detectable between 4 and 10 weeks after infection; in exceptional cases, however, this period can be as long as several months. False-negative results not only pose a problem for the blood transfusion services but also have an effect on insurance medicine.

Nonspecific laboratory AIDS tests

Laboratory tests to detect cellular immune deficiency caused by AIDS have shown that, even in the case of HIV carriers who have not yet developed symptoms of the disease, a change gradually begins to take place at a later stage of the infection in the ratio of T-helper lymphocytes(T4 or OKT4) to T-suppressor lymphocytes(T8 or OKT8). False-negative test results occur at a stage in the HIV infection when no measurable T-cell damage has taken place. Incidentally, false-positive test results have arisen owing to T-cell changes in situations that are not due to HIV(e. g. in the case of arthritis, herpes simplex, mononucleosis and other viral infections, as well as marihuana use). The number of helper cells is normally roughly twice that of

the suppressor cells, the quotient being approximately 1.75–2.00. In AIDS patients this T4/T8 quotient is reduced to below 0.5.

This inverted ratio of T-helper to T-suppressor cells is unfortunately not AIDS-specific ; on the contrary, the ratio alters in a number of other infections and diseases involving pathological changes in the immune system as well as, for example, during immunosuppressive therapies.

Reports have been received from the USA that the T-cell test, which is used in California for legal reasons instead of the HIV test, has a sensitivity of only about 60%, which means that only 60% of asymptomatic HIV carriers are detected. From this fact, as well as from the fact that the specificity of the test is also unsatisfactory, it can be deduced that a T-cell test is useless as a means of detecting HIV carriers and is hence equally useless as far as insurance medicine is concerned.

A new nonspecific AIDS test that is being marketed in the USA is the beta-2 microglobulin analysis. In the nonspecific “surrogate test” too-which, like the T-cell test, is recommended for use instead of a really desirable specific HIV test-false-positive results occur for example in the case of malignant tumours, autoimmune diseases, lymphomas, leukaemia, multiple myeloma, systemic lupus erythematoses, lymphoproliferative disorders and various viral infections. Some aspects that are regarded as being more favourable in this test than in the T-cell test, however, are that there is no critical time factor between the taking of the blood specimen and the laboratory analysis, that there are no temperature problems during transportation to the laboratory, that the beta-2 microglobulin analysis can be carried out in conjunction with a normal laboratory blood analysis and, finally, that this form of analysis is an early indicator of AIDS in its pre-clinical stage.

To summarize, it can be said that nonspecific surrogate tests, above all the T-cell test or the beta-2 microglobulin analysis, are not desirable for medical underwriting purposes owing to their low sen-

sitivity and low specificity.

New problems in HIV testing

One new problem in HIV testing arises from the fact that scientists have been able in the meantime to isolate a virus designated as HTLV-4 or LAV 2-known today as HIV 2-which, like HIV 1 (known so far only as HIV), leads to AIDS in humans. HIV 2 is prevalent in West Africa and it is feared that this, form of the virus is already to be found in Europe and America also.

Where HIV 2 is the infecting virus-a circumstance that has been detected in Europe in only a very few instances so far-the usual test methods for detecting HIV 1 antibodies fail in 50% of cases. The development of HIV 2-specific test systems is thus presumably only a question of time.

Prospects for the further development of HIV test systems

Unfortunately the results of none of the test systems developed to date allow any prediction as to the fate to persons who test positive but are still clinically healthy. In the further development of diagnostic methods, another important question to be answered in the future is whether a patient with detected antibodies is to be classified as highly infectious, as minimally infectious or possibly as not infectious at all.

From the point of view of the medical underwriter the most important diagnostic problem lies in the early phase of infection, in which persons who have been infected but are still seronegative cannot be discovered by the currently applied tests (the phase following infection which may last even for several months). The problem of virus carriers without seroconversion is also one that remains to be solved.

It is hoped that the demand for a quick and easy, highly sensitive and specific method of detecting the presence of viruses or antibodies will be met in the not too distant future.

HIV 검사방법에 있어 진단적 및 예후적 특성 평가와 응용

독일 Munich 再保險株式會社

醫長 Herbert K. Kraus M. D.

오늘날 예후적 특성들의 평가는 때때로 여타의 분야에서 바라본 시각을 요구하고 있으며, 이러한 시각을 갖지 않고서는 결과들을 판단할 수 없다. 무엇보다도 AIDS에 관한 문제점들이 우리로 하여금 전혀 새롭고 예상하지 않은 복잡한 방법의 진단적 및 예후적 사고를 요구하는 시점에서 의적사정의는 특히 여타분야와 관련된 시각을 가져야 한다.

임상적인 자료의 기준으로 부터의 편차가 의미하는 바는 신중하게 고려되어야 하며 그리고 모든 진단적 또는 예후적 처리과정에 있어 감수성(Sensitivity)과 특이성(Specificity)의 개념의 정의들이—다음에서 다루어질 여타 연관개념들 뿐만 아니라—이해되어야 한다고 생각된다. 이러한 개념들에 관련되어 이용되는 백분율들은 여러 간행물에서 점차적으로 자주 언급되고 있기 때문에 이와같은 이해는 상당히 중요하다 하겠다. 따라서 이러한 개념들의 의미를 간략하게 요약해보는 것은 적절한 것으로 사료된다.

감수성(Sensitivity)과 특이성(Specificity)

첫번째 개념은 감수성, 즉 질병에 대한 양성 반응이다. 이것은 진성 양성반응 즉 질병에 걸린 피실험자들이 적절한 신뢰구간에서 양성반응을 나타내는 테스트결과의 빈도를 말하는 것이다. 감수성의 측면에서 볼 때 테스트가 문제의 질병을 가진 것으로 밝혀진 환자에게 적용될 때

마다 양성반응을 나타낸다면 그 테스트는 효과적인 것이다.

다음번 개념은 특이성, 즉 건강에 대한 음성 반응이다. 이것은 진성 음성반응, 즉 적절한 신뢰구간에서 건강한 피실험자들이 음성반응을 나타내는 테스트 결과의 빈도를 말하는 것이다. 때문에 특이성의 관점에서 볼 때, 문제의 질병에 걸리지 않은 것으로 알려진 환자들에게 테스트를 실시할 때마다 음성반응을 보인다면 그 테스트는 유효한 것이다.

감수성 또는 특이성중 어떤 종류의 테스트가 더 바람직한 것인가? 문제의 질병이 잘못 진단되어서는 안될 심각한 질병이라든지 또는 치료될 수 있는 것이기 때문에 진성 양성반응이 요구되는 임상적 경우에는 100%에 달하는 최대한의 감수성이 요구된다. 이러한 경우의 예로는 호크롬성 세포종의 예이다. 이 질병은 오진이 된다면 치명적이지만 정확하게 진단이 된다면 치료될 수 있기 때문에 최대의 감수성이 요구된다.

한편, 문제의 질병이 심각하여 치료가 될 가망성이 없기 때문에 진성 음성반응이 요구되는 임상적 경우에는 100%에 달하는 최대한의 특이성이 선호되고 있다. 이러한 경우 질병이 없다는 사실을 안다는 것은 환자와 사회 모두를 위하여 바람직하며, 가성 진성반응은 심각한 심리적 또는 여타의 피해를 가져다 줄 수도 있다.

이러한 범주에 적합한 질병의 예로는 복합경

화증으로서, 오늘날 이 병은 심각하여 치료가 될 가망성이 없는 것으로 간주되고 있어 이러한 이유로 가성 양성 진단테스트 반응은 바람직스럽지 못하다. 때문에 감수성을 희생하면서도 최대의 특이성이 모색되고 있는 것이다. 불행하게도 단한번의 테스트로 특이성과 감수성의 판단 기준들을 100%에 달하도록 동시에 충족하는 테스트 방법을 찾는다는 것은 불가능하다.

특이성은 개선될 수 있으며 가성 양성테스트 반응의 문제는 반복 추가검사에 의하여 상당히 감소될 수 있다. 의학적 테스트 결과를 검사하는 이러한 방법에 의한 정밀성은 특히 HIV검사와 관련하여 심각한 논쟁의 대상이 되고 있으며 이것은 개인적 관점에서 그리고 사회의학의 관점으로서도 문제가 되고 있다.

Field of tumour markers는 검사방법으로 이용하기에 적합한 판단기준들을 충족시킬 수 없는 테스트의 예를 보여주고 있다. 여타의 종양 marker와 마찬가지로 CEA(serum carcinoembryonic antigen)는 낮은 감수성과 특이성을 가지고 있다. 이러한 이유로 종양 marker의 현행 테스트 방법은 악성질병의 발견을 위하여 보험의학에서의 검사방법으로 또는 검사실 임상 테스트로서 이용하기에는 부적합하다.

유행성(prevalence)과 빈도(incidence)

이와 관련하여 두개의 다른 개념들, 즉 유행성과 빈도의 개념들도 중요하다. 질병에 대한 유행률은 유행병학적으로는 인구 100,000명당 조사시점에 문제의 질병을 앓고 있는 환자의 수로써 이해되고 있다.

한편, 빈도율은 일정한 연도에 인구 100,000명당 질병에 걸린 환자의 수이다.

만성질병의 경우, 유행성은 높은 반면에 발생 빈도는 낮을 것이다. 이러한 점은 전체 인구의 일부만이 매년 그 질병을 앓게되어 발생빈도는 낮을 것이다. 그러나 질병의 성격상 고질적이고

그리고 평생동안 지속되기 때문에 유행성은 높다. 급성 또는 신종질병에 있어서는 발생빈도는 높으나 유행성은 현저히 낮다.

예상치

마지막으로 실험예상치는 무엇을 의미하는가? 이것은 건강한 사람들과 질병을 앓고 있는 사람들을 포함하고 있는 집단을 테스트할 때 진성 양성반응을 보이는 사람들의 백분비로써 정의되어 진다. 양성테스트의 예상치는 질병의 유행성에 달려있다. 다시말하여 테스트 결과는 특정한 주민집단에 대해서 유행병학적 관점에서 해석되어야 할 것이다.

예상치는 세가지 변수들에 의하여 결정된다.

- 질병에 걸리지 않은 피실험자들에 있어 가성 양성반응의 빈도

- 질병에 걸린 환자들에 있어 가성 음성반응의 빈도

- 조사집단에 있어서의 질병의 유행성.

때문에 테스트의 예상치는 이러한 변수들의 복잡한 상호작용에 의해 결정되며 그에 따라 검토되어야 한다.

마지막 분석으로, 이러한 특성들은 신뢰할 수 있는 진단의 기초자료가 되며 나아가 정확한 예후의 기초가 된다. 테스트 결과의 엄밀한 분석은 임상의학에서 만큼이나 생명보험 의학에서도 중요하다. 환자와 그 가족의 의적사항—이러한 사항은 주치의 보고서(APR) 또는 의료보험증서에 의한 정보에서 명백하게 나타나는 한—은 반드시 의적사정 검사결과와 마찬가지로 주의깊게 관찰되어야 한다. 다시 말하여, 모든 임상적요소는 항상 검토가 되어야 하는 것이다.

HIV 테스트 방법 : 항체의 검출

소위 AIDS바이러스(HIV) 항체의 검출은 감염 및 감염자가 접촉 전염성을 가지고 있다는 증거이다. 제 1세대 테스트 방법은 ELISA(enzy-

menlinked immunosorbent assay)에 기초하고 있다. ELISA의 이용은 다른 항원들에게서 나타나듯이 가성양성 또는 가성음성반응을 종종 나타낼 수도 있다. 감염환자가 항체를 보유하지 않거나 또는 유리항체를 가지고 있지 않으면 검사결과는 가성음성일 것이다. ELISA에 있어 가성음성 반응은 보기 드문 것은 아니다. 이러한 이유로는 흔히 역바이러스(retroviruse)가 모세포로부터 분리되어 새로운 조직을 형성할 때 역바이러스는 자체 포락선(envelope)의 일부분으로 원형질막의 구성요소를 취하기 때문에 비특이성 항체합성물이 나타나는 경향이 있다는 사실에 있으며 그 결과 가장 정선된 조직 표본들은(purified preparations) 실험대상인의 혈청이 보유하고 있을 수 있는 항체에 대한 세포적 항원을 포함하게 되는 것이다.

관심 인물에게서 양성반응을 발견한다는 것이 중요하다는 관점에서, 양성적 ELISA반응은 개별적 추가분석에 의하여 확인되어야 한다. 만약 ELISA반응이 다시 양성으로 나타나면, 이른바 Immunoblot 또는 Western blot기법을 이용한 또 다른 확인 테스트가 요구된다. Immunoblot는 ELISA나 Immunofluorescence test와 비교해볼 때 이미 밝혀진 어떤 바이러스 항원에 대하여 혈청이 반응하는가를 나타내는 장점이 있다. 만약에 Immunoblot반응이 양성이면 되도록 가족 주치의에 의하여 양성반응을 보인 사람은 보고 되어져야 한다. 확인테스트에 의해 진단이 정확하다는 것을 확인하지 않고 AIDS 검사테스트를 받은 사람에게 테스트 결과가 양성이라고 통보한 의사는 전문직 종사자의 과실행위로 인한 법적처벌을 받게 된다. 또 다른 확인테스트는 Immunofluorescence(IF) 기법이 있지만 이 방법은 Immunoblot보다는 덜 감수적이다. 보다 정교한 방법은 민감한 radioimmunoprecipitation test (RIPA)인데 이 방법은 정교하다는 이유로 실험목적에 의하여 자주 이용되고 있다.

바이러스의 직접적 검출은 대단히 쉽다. 바이러스 배양의 성공은 보편적으로 세포병리학적 결과의 두드러진 특성으로부터 직접적으로 식별될 수 있다. 그러나 바이러스 배양에 따른 상당한 시간과 경비로 인하여 이러한 직접적 방법은 임상적 검사목적으로는 이용될 수 없으며 과학적 조사를 위하여서만 이용될 뿐이다.

HIV검사법

ELISA는 오늘날 가장 자주 이용되고 있는 검사방법이다. 이것은 HIV항체의 존재여부를 검출하기 위한 기법으로서 다음과 같은 원리에 근거하고 있다.

1. 고도로 정선된 비활성화 HIV항원(Highly purified and inactivated HIV antigen)은 작은 플라스틱 과립제 또는 microtiter판에 정착된다. (고상)

2. 이러한 고상은 환자로부터 혈청과 함께 모아지므로 혈청의 어느 항체들도 HIV항원에 반응할 수 있다.

3. 바이러스성 단백질에 붙어있는 환자의 혈청항체는 효소와 관련되는 항항체(anti-antibody)에 의하여 검출될 수 있다. 이것은 anti-antibodies는 환자의 항체에 부착되어 색채반응이 일어나고 그 진전 정도를 측정할 수 있도록 수매질은 효소에 의하여 변화된다는 사실에 의하여 가능하다.

3년간의 경험을 바탕으로 항 HIV검출테스트 결과 평가를 위하여 이용되는 용어는 다음과 같다.

-ELISA 1×positive : 혈청반응(serun reaction reactive)(검사 ELISA)

-ELISA 2×positive, 즉 2개의 병행테스트 : 반복혈청반응

-ELISA Western blot와/혹은 Immunofluorescence에 의한 양성반응 확인에 따른 양성반응 ELISA : 양성혈청반응(serun reaction positive)

현재 8개 제조업체에서 생산되는 HIV항체 검출을 위해 사용되는 ELISA테스트기구의 비교 조사에서 감수성은 97.2% - 100%로 나타나며 특이성은 70% - 100%로 나타나고 있어 검사결과의 판단기준으로는 만족스럽지는 못했다.

가성 양성반응 제거를 위한 HIV확인 테스트

확인목적으로 오늘날 가장 자주 이용되는 테스트는 Western blot(WB)와 Immunofluorescence(IF) 테스트이다.

비록 확인 테스트로서 이용되는 Immunofluorescence방법도 특이적이고 감수적이라고 밝혀지고 있지만 반복된 효소면역 반응검증(reactive enzyme immuno assays : ELISA)에 뒤이은 확인테스트로서의 Western blot은 99%가 넘는 가장 높은 특이성을 가진 테스트로 간주되고 있다. 양성반응이 의미하는 바를 고려하여 대부분의 실험실에서는 확인목적으로 두가지 테스트를 실시하고 있다.

Western blot테스트는 개별적 HIV단백질들에 대하여 항체를 나타내며 이것은 전기영동에 의하여 분리된다. 만약 특이한 바이러스 줄무늬가 특질적인 위치에 나타난다면, 의심할 나위없이 특이성의 검색은 증명되는 것이다.

양성 HIV항체실험의 감수성, 특이성 및 예상치

반복 혈청반응(ELISA 2×positive) 다음에 이용되는 현행의 효소면역 검정의 감수성과 특이성은 99%에 달한다.

HIV감염의 유행성에 따라 Western blot 양성 반응의 예상치는 99.75% - 99.99%의 범위에 있다. 이것은 양성반응을 보인 사람들중 이러한 비율에 해당하는 사람들이 HIV보균자들임을 의미하고 있다.

의심스러운 양성 HIV의 검출

의심스러운 반응을 나타내는 경우에는(불명

확한 ELISA의 색깔반응 또는 판단하기 어려운 Western blot에 있어서의 일정한 줄무늬) 한달 내지 몇달간의 간격을 두고 다른 효소표본을 실험하므로써 상황을 보다 분명하게 하여야 할 필요가 있다. 다른 한편으로, 유전학적 기술에 의한 새로운 항HIV테스트는 상당한 정도의 감수성과 특이성을 실현하고 있으며 HIV 항체검출을 위한 미래의 새로운 테스트 방법은 테스트 결과가 의심스럽게 되는 경우를 줄이는데 기여할 것이라는 점은 고무적이다.

가성음성 HIV테스트 반응의 심각성

새로 감염된 사람에 있어서 항체생성은 초기에는 느리기 때문에 주로 양성 음성결과가 나타난다. 대체적으로는 항체는 감염후 4주에서 10주 사이에 감소되는 것으로 보여진다. 그러나 예외적인 경우에 이 기간은 몇개월로 길어진다. 양성 음성반응은 수혈행위에 문제를 야기시킬 뿐만 아니라 생명보험의학에도 영향을 미친다.

비특이성 실험실 AIDS테스트

AIDS에 의한 세포면역결핍증을 밝히기 위한 실험실 테스트에서 질병증상을 나타내지 않는 HIV보균자의 경우 T-suppressor 임파구(T8 or OKT 8)에 대한 T-helper 임파구(T4 or OKT 4)의 비율은 감염후기 단계에서 변화가 서서히 나타나기 시작한다는 것이 밝혀졌다. 현저한 T세포손상이 일어나지 않을 때에는 HIV감염초기 단계에서 양성 음성테스트 반응이 나타나게 된다. HIV가 원인이 아닌 경우에는 양성 양성테스트 반응은 T세포의 변화에 의해서도 나타나고 있다.(예를들면, 관절염, 단순포진, 단핵증 그리고 여타 바이러스의 감염 및 마리화나 사용의 경우) Helper cell의 숫자는 일반적으로 suppressor cell 숫자의 두배에 가까운데 대략적으로 지수로 표시하면 1.7-2.00정도이다. AIDS환자의 경우 이 T4/T8 지수는 0.5이하로 감소된다.

T-Suppressor cell에 대한 T-helper cell 비율의 역전은 반드시 AIDS특성(AIDS-specific)이라고 할 수 있다. 면역체계의 병리학적 변화 뿐만 아니라 예를들어 면역억제요법기간에 관련된 감염 및 질병의 경우에도 이 비율은 역전된다.

법률적인 이유로 인하여 HIV테스트 대신에 캘리포니아주에서 이용되는 T-cell테스트는 약60%의 감수성을 보인다는 보고가 미국으로부터 있는데 이는 무증후성의 HIV보균자의 단지 60%만이 감염자로 밝혀지고 있다는 것을 의미한다. 이러한 사실과 테스트 특이성 역시 만족할 수 없다는 사실에서 T-cell테스트는 HIV보균자를 색출해 내기에는 별 소용이 없으며 보험의 학에서도 별소용이 없다는 것을 알 수 있다.

미국에서 관심을 끌고 있는 새로운 비특이성 HIV테스트는 beta-2 microglobulin analysis이다. T-cell테스트와 마찬가지로 HIV특이성테스트 대신에 이용하도록 추천되는 비특이성테스트에 있어서도 실제적으로 양성양성반응은 악성종양, 자기면역질환, 임파종, 빈혈성 백혈병, 다발성 골수증, 전신계 홍반성 낭창, 임파선 증식질환 및 그밖의 바이러스 감염의 경우에 나타나고 있다.

그러나 T-cell테스트보다 이 방법이 보다 바람직하다고 여겨지는 면은 혈액표본을 추출하여 실험실에서 분석하는데 걸리는 임계시간 요소가 없다는 점과 실험실로 운반되는 도중의 온도문제가 없다는 점, beta-2 microglobulin analysis는 일반적인 실험실 혈액분석과 관련하여 행할 수 있다는 점 그리고 이러한 분석형태는 임상학적 전 단계에서의 AIDS의 초기 진단방법이라는 점이다.

요약하면, 대용비특이성 테스트, 특히 T-cell 테스트나 beta-2 microglobulin analysis는 그 자체의 낮은 감수성과 낮은 특이성으로 인하여 의적사정 목적으로는 바람직스럽지 못하다고 말할 수 있다.

HIV테스트의 새로운 문제점

HIV테스트에 있어 하나의 새로운 문제점은 HTLV-4 혹은 LAV2(HIV로만 알려진 HIV1과 마찬가지로 인간에게 AIDS를 일으키며 HIV2도 알려져 있음)로 명명된 바이러스를 과학자들이 추출해낼 수 있다는 사실로부터 제기된다. HIV2는 서아프리카에 널리 퍼져 있으며 이러한 형태의 바이러스는 이미 유럽과 아메리카에서도 발견되었다.

HIV2가 감염바이러스인 경우-지금까지 몇 차례의 사례로 유럽에서 검출된 예가 있음-HIV1항체 검출을 위한 일반적테스트 방법으로는 50% 정도의 실패를 하였다.(그러나) HIV2특이성 테스트방식 개발은 아마도 단지 시간문제일 뿐이다.

HIV테스트 방법의 추후 개발에 대한 전망

지금까지 개발된 테스트 방식의 그 어느 것으로도 테스트에서 양성반응을 보였으나 아직도 병적증세를 나타내지 않는 사람들의 장래운명에 대하여 아무런 예측도 할 수 없다. 장래 진단방법의 개발로 해결하여야 할 다른 중요한 문제는 항체보유환자들을 전염성이 강한 부류로, 전염성이 아주 미미한 부류로, 또는 전혀 전염성이 없는 부류로 분류할 수 있는 것인가이다.

의적사정의의 입장에서 가장 중요한 진단상의 문제는 감염초기 단계이며 이 단계에서는 감염은 되었으나 아직 혈청반응이 음성인 사람은 현재 이용되는 테스트로는 밝혀질 수 없다.(감염후 수개월 동안의 기간) Seroconversion을 수반하지 않는 바이러스 보균자의 문제도 역시 해결되어야 할 문제점들의 하나이다.

가까운 장래에 바이러스 또는 항체 존재여부를 밝혀내는 신속용이하고 높은 감수성 및 특이성을 나타내는 테스트 방법에 대한 요구는 충족될 것이다.