

강화군에서 시행한 말라리아 신속진단키트의 유용성 평가

권수정¹⁾, 권오준¹⁾, 윤성태²⁾, 임준³⁾, 임정수³⁾
강화군 보건소¹⁾, 가천의대 보건대학원²⁾, 가천의대 예방의학과³⁾

Evaluation of the Malaria Rapid Diagnostic Kit in Ganghwa County

Su-Jung Kweon¹⁾, Oh-Jun Kweon¹⁾, Sung-Tae Youn²⁾, Jun Yim³⁾, Jeong-Soo Im³⁾

*Ganghwa County Public Health Center¹⁾,
Graduate School of Public Health, Gachon University of Medicine and Science²⁾,
Department of Preventive Medicine, Gachon Medical School³⁾*

= ABSTRACT =

Objectives: Early diagnosis and treatment is the most important strategy to control malaria effectively. Microscopic examination of blood films is a traditional and standard method for diagnosing malaria, which takes a long time and needs expertise. Therefore, the alternative method, rapid diagnostic kit has been used for quick diagnosis in some counties, a highly infectious region by *P. vivax*. The purpose of this study was to evaluate the utility of malaria rapid diagnostic kit in Ganghwa county.

Methods: The utility was evaluated by mean diagnosis time and sensitivity and specificity. For monitoring mean diagnosis time, 942 cases which were diagnosed for *P. vivax* were collected between 1998 and 2005. And for calculating sensitivity and specificity, 434 whole bloods in EDTA which were presented for *P. vivax* by microscopy and rapid diagnostic kit were collected between 2004 and 2005.

Results: After malaria rapid diagnostic kit was used in 2003, mean diagnosis time has decreased to 3.36-3.14 day. The sensitivity and specificity of the rapid diagnostic kit was 98.2% and 98.5% and comparable to that of microscopic examination.

Conclusions: The malaria rapid diagnostic kit is useful tool in a highly infectious region like Ganghwa county.

Key Words : Malaria, Rapid diagnostic Kit, Utility

* 교신저자: 임정수, 인천광역시 남동구 구월1동 1198번지, 전화: 032-460-3833, 팩스: 032-468-2154,
E-mail: mdjsim@gachon.ac.kr

서론

말라리아는 플라스모디움 속 (genus Plasmodium)에 속하는 4종의 기생 원충 즉, 삼일열원충(*P. vivax*), 열대열원충(*P. falciparum*), 사일열원충(*P. malariae*), 난형열원충(*P. ovale*)이 인체의 적혈구에 감염되어 일어나며, 전염성이 매우 높은 질환의 하나이다[1]. 현재 세계 인구의 41%가 말라리아 유행지역에 거주하고 있으며, 세계 102개국에서 매년 2억명 이상의 환자가 발생하고 이 중 100-200만명이 사망하고 있다고 한다[2]. 우리나라에서는 1979년 말라리아 박멸선언 이후 해외 유입 말라리아가 연간 10-30예씩 보고되어 왔으나, 1993년 파주 지역의 현역 군인 1명 발생을 기점으로 휴전선에 인접한 지역을 중심으로 말라리아의 재유행이 시작되었다. 이후 매년 환자가 급격히 증가하기 시작하여 2000년에 연간 4천여명의 환자가 발생하게 되었다. 정부는 2000년에 말라리아퇴치사업단을 구성하고 매년 약 15%의 환자 감소를 통해 2010년 퇴치를 목표로 강력한 방역대책을 수립, 추진 중에 있다[3].

그런데 말라리아 위험지역 선정, 모기서식지에 대한 소독, 예방을 위한 교육과 홍보사업 등 정부의 말라리아퇴치사업과 함께 중요하게 판단되고 우선적으로 고려되어야 할 것은 환자의 조기 진단과 적절한 치료이다[4]. 전통적으로 말라리아의 표준진단법으로 인정받고 있는 말초혈액도말법은 현재에도 가장 믿을만한 방법으로 광범위하게 이용되고 있지만, 많은 시간과 노력이 요구되는 동시에 경험과 숙련을 필요로 하는 단점이 있다[5]. 따라서 이와 같은 단점을 보완하고 성적을 높이기 위하여 새로운 방법이 계속 개발되고 있으며, 현재 간접 면역형광항체법(indirect fluorescence assay; IFAT), 효소면역법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR) 및 DNA나 RNA 탐침자를 이용한 교잡(hybridization)반응 방법 등이 사용되고 있다

[6-10]. 하지만 이들 방법에는 특수한 장비가 필요하고 과정이 복잡하다는 단점이 있어 최근에는 말라리아의 항원 및 항체를 빠른 시간 내에 검출하는 신속검사(rapid diagnostic test; RDT) 방법이 새로 개발되고 있는 추세이다. 현재 일반적으로 사용되고 있는 신속검사방법으로는 항체를 검출하기 위한 진단키트로 GENEDIA Malaria(*P.vavax*) Ab Rapid I, II 및 LG Malaria anti-Pv 등의 방법이 있고, 항원을 검출하기 위한 진단키트로 Histidine-rich protein II antigen(HRP-2)를 이용한 ICT Malaria Pf와 ParaSight F, 그리고 Plasmodium-specific lactate dehydrogenase(pLDH)를 이용한 Optimal 검사 등의 방법이 있다[11-13]. 이중 Optimal 검사는 검체로 전혈을 사용하기 때문에 특수한 장비 없이 현장에서 바로 사용할 수 있고, 사용방법도 간편해 비숙련자도 쉽게 사용할 수 있으며, 검사시간이 20분으로 빠르다는 장점이 있어 특히 최근 각광을 받고 있다.

파주, 연천, 김포, 동두천 등과 함께 말라리아 고위험지역인 강화군은 유인도 9개와 무인도 18개의 도서지역으로 보건의료기관으로는 보건소 1개소, 보건지소 12개소, 진료소 16개소, 병원 1개소, 그리고 의원 5개소 등이 있다. 그런데, 말라리아 말초혈액도말검사가 가능한 기관이 강화읍에 위치한 보건소와 병원 1개소, 의원 1개소뿐이어서 강화읍을 제외한 다른 지역은 신속한 말라리아 진단이 어려운 실정이다. 특히 최근의 말라리아 발생이 강화군 북부 지역에 국한되었던 초기에 비해 강화군 전지역으로 확대되어 다른 지역에서도 신속한 말라리아 진단이 절실한 형편이다. 따라서 강화군에서는 지난 2003년부터 현장에서 바로 사용할 수 있는 Optimal 진단키트를 보건의료기관에 배정하여, 검사결과 양성인 경우 1차 투약을 하여 말라리아를 신속히 치료하고 확산을 방지하도록 지침을 내리고 있는 상황이다 [14].

현재 국내외에는 말라리아 신속진단키트의

유용성을 평가한 연구들이 다소 있다[15-18]. 그런데, 이들 연구는 말라리아가 발생하여 상당한 시간이 지난 후 병원에 입원해 있는 환자를 대상으로 한 연구이고 강화군의 경우처럼 지역사회에서 말라리아가 발생한 초기에 신속진단키트의 유용성을 평가한 연구들은 아직 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 말라리아 고위험지역인 강화군 주민을 대상으로 신속진단키트 시행으로 인한 진단소요일의 변화를 신속진단키트 시행 이전의 기간과 비교하고, 또한 신속진단키트의 정확도 즉, 민감도와 특이도를 진단소요일에 따라 비교 측정하여 신속진단키트 검사의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

신속진단키트 시행으로 인한 진단소요일의 변화를 조사하기 위해 본 연구는 1998년 1월부터 2005년 12월까지 인천광역시 강화군에서 발열증상으로 말라리아가 의심되어 보건소, 보건지소, 진료소, 병의원 등 보건의료기관을 내원한 검사자 중 발열기간을 알 수 있고 질병관리본부의 최종 검사결과 말라리아가 확진된 검사자 942명을 대상으로 하였다. 진단 소요일은 최초 발열일부터 검사일까지의 기간으로 추정하였는데, 신속진단키트 시행 이전인 1998년부터 2002년까지의 대상자 수는 94명, 152명,

205명, 126명, 142명으로 총 719명, 신속진단키트 시행 이후인 2003년부터 2005년까지의 대상자 수는 61명, 50명, 113명으로 총 224명이었다.

한편 신속진단키트의 민감도와 특이도를 조사하기 위해 본 연구는 2004년 1월부터 2005년 12월까지 보건의료기관에서 신속진단키트 검사와 혈액도말검사를 동시에 실시한 검사자 434명을 대상으로 질병관리본부의 최종 검사결과와 비교하여 진단소요일에 따른 민감도와 특이도를 측정하였다. 연구 대상 434명중 진단소요일이 1일인 경우는 80명, 2일인 경우는 68명, 3일인 경우는 71명, 4일인 경우는 78명, 5일인 경우는 48명, 6일 이상인 경우는 86명이었으며, 검사자 434명중 질병관리본부의 최종 검사결과에서 음성으로 판정된 검사자는 271명이었다(Table 1).

연구결과

1. 신속진단키트 시행으로 인한 진단소요일의 변화

최초 발열일부터 검사일까지의 진단소요일은 1998년 7.01일에서 점차 감소하여 신속진단키트가 시행되기 1년 전인 2002년에는 4.68일, 그리고 신속진단키트가 보건의료기관에 배정되어 사용되기 시작했던 2003년에는 4.57일까지 감소되었다. 그리고 보건의료기관에서 본격적으로 신속진단키트가 사용된 2004년과 2005

Table 1. Diagnosis time distribution of subjects

diagnosis time	KCDC end result		Total
	Positive	Negative	
1st day	24	58	80
2nd day	13	55	68
3rd day	34	38	71
4th day	28	50	78
5th day	23	50	48
≥6th day	41	45	86
Total	163	271	434

4 강화군에서 시행한 말라리아 신속진단키트의 유용성 평가



Figure 1. Mean diagnosis time according to diagnostic year

년에는 3.14일과 3.31일로 감소한 것으로 나타났다(Figure 1).

2. 진단소요일에 따른 신속진단키트의 민감도, 특이도

질병관리본부의 최종 검사결과에서 양성으로 판정된 검사자 163명중 신속진단키트 양성인 검사자는 160명으로 나타나, 신속진단키트의 민감도는 98.2%였다. 진단소요일에 따른 민감도는 1일과 3일인 경우가 91.7%와 97.1%였

Table 2. Sensitivity and specificity of rapid diagnostic kit according to diagnosis time

diagnosis time	RDT result	KCDC end result		Sensitivity	Specificity
		Positive	Negative		
1st day	Positive	22	3	91.7	94.8
	Negative	2	55		
2nd day	Positive	13	0	100.0	100.0
	Negative	0	55		
3rd day	Positive	33	1	97.1	97.4
	Negative	1	37		
4th day	Positive	28	0	100.0	100.0
	Negative	0	50		
5th day	Positive	23	0	97.1	100.0
	Negative	0	25		
≥6th day	Positive	41	0	100.0	100.0
	Negative	0	45		
Total		163	271	98.2	98.5

고, 2일, 4일, 5일, 6일 이상인 경우가 100%인 것으로 나타났다.

한편, 질병관리본부의 최종 검사결과에서 음성으로 판정된 검사자 271명중 신속진단키트 음성인 검사자는 267명으로 나타나, 신속진단키트의 특이도는 98.5%였다. 진단소요일에 따른 특이도는 1일과 3일인 경우가 94.8%와 97.4%였고, 2일, 4일, 5일, 6일 이상인 경우가 100%인 것으로 나타났다(Table 2).

고 찰

세계보건기구(WHO)는 말라리아를 근절되어야 할 열대질환 중 첫번째 질환이라고 하였으며, 북한지역 말라리아 관리사업의 성공여부가 성패에 큰 영향을 미칠 것이라고 의견을 제시하였다[4]. 정부에서도 지난 2000년 말라리아의 확산방지와 조기퇴치를 위해 말라리아 퇴치사업단을 편성하여 고위험지역 및 고위험집단에 대한 집중적인 관리를 하고 있으며, 우리나라 말라리아 감염의 진원지로 주목되고 있는 북한에 대해서는 말라리아 약품과 북한 보건요원의 교육훈련비를 지원하고 있다[3]. 다행히 말라리아 환자의 발생은 2000년 4천여 명을 고비로 매년 30% 이상씩 큰 폭으로 감소하고 있는 실정이다[19].

말라리아가 재유행하기 시작한 1993년부터 지금까지 정부가 말라리아 예방대책 중 가장 중점을 둔 부분은 말라리아 매개모기 방제와 환자의 조기 진단 및 적절한 치료이다[3]. 그런데 매개모기의 방제는 북한지역으로부터 지속적인 모기의 유입으로 다소 어려운 면이 있어 상대적으로 말라리아 환자의 조기 진단 및 적절한 치료에 관심이 집중되고 있다. 특히 신속하고 정확한 진단법의 도입에 관심이 집중되고 있는데, 그 이유는 현재 말라리아 환자의 진단에 광범위하게 사용되는 말초혈액도말검사법이 1차 의료기관에서 성공적으로 적용시키기 어려움이 많기 때문이다. 구체적으로 말초혈액도말법은 현미경 등의 검사시설과 숙

련된 판독전문가가 요구되며, 말라리아에 감염이 되었더라도 혈액속의 원충이 충분하지 못하면 음성으로 판정되기 쉽다. 강화군의 경우에서도 강화읍에 위치한 병원 1개소와 의원 1개소를 제외하고는 대부분의 의료기관이 말초혈액도말법을 실시할 역량을 갖추지 못해 말라리아 환자를 일반 감기환자로 진단하여 시간을 낭비하거나 아니면 말초혈액도말검사가 가능한 병의원 또는 보건소로 환자를 의뢰하는 상황이었다. 따라서 2005년 전국 말라리아 환자 진료의 83%를 담당한 것으로 파악된 병의원들 중에서 환자의 1차 방문에서 말라리아를 조기 진단한 병의원은 37%에 불과하고 2차 방문에서야 92.6%의 병의원이 말라리아 환자를 진단하는 등 1차 의료기관에서의 말라리아의 신속한 진단이 말라리아환자의 조기발견에 가장 큰 문제점으로 대두되고 있는 실정이었다[2].

다행히 현재는 정부에서 말라리아 고위험지역의 보건소, 보건지소, 병의원 등에 말라리아 신속진단키트를 배정하여 검사결과 말라리아 양성인 경우 클로로킨을 1차 투약하도록 하고 있다[14]. 즉, 말라리아 환자의 조기 발견, 진단, 격리 치료 등으로 말라리아 생활환 차단을 통한 확산방지에 노력하고 있는 것이다. 강화군에서 시행한 Optimal 진단키트는 적혈구내 살아있는 말라리아 원충에서 생산하는 Plasmodium-specific lactate dehydrogenase (pLDH)를 검출하는 말라리아 항원 포착법 (antigen capture assay)으로 열대열 말라리아와 비열대열 말라리아인 삼일열원충, 사일열원충 및 난원형원충을 감별할 수 있고, 치료의 반응에 따라 변화하는 원충의 농도와 상관관계를 이루므로 치료 후 추적 관찰에 활용할 수 있다고 알려져 있다[12, 20]. 특히 Optimal 검사는 검체로 전혈을 사용하기 때문에 특수한 장비 없이 현장에서 바로 사용할 수 있고, 사용방법도 간편해 비숙련자도 쉽게 사용할 수 있으며, 검사시간이 20분으로 빠르다는 장점이 있어 최근 각광을 받고 있다.

강화군에서 Optimal 진단키트를 지난 2003년부터 보건의료기관에 배정하여 사용한 결과 최초 발열일부터 검사일까지의 진단소요일은 2002년 4.68일에서 2004년 3.14일, 2005년 3.31일로 감소한 것으로 나타났다. 이는 강화군이 말라리아 고위험지역이어서 보건의료기관과 환자들이 고열 등의 말라리아 의심 증상 발현 시 재빨리 대응한 이유도 있겠지만, 일정 정도 신속진단키트의 도입으로 진단소요기간이 1-2일 정도 단축된 점도 기여했을 것으로 예측된다. 우리나라에서 유행하는 삼일열 말라리아는 고열과 몸 떨림, 빈혈 같은 전형적인 증상이 48시간 주기로 발생하기 때문에 말초혈액도말 검사에서 처음 음성으로 판정된 경우 대개 1-2일이 지나서야 보건의료기관을 찾게 된다 [14].

한편 말라리아 신속진단키트가 말라리아 환자의 신속한 진단과 확산 방지에 큰 도움을 줌에 따라 민감도와 특이도에 대한 중요성이 매우 높아졌는데, 본 연구에서 평가한 결과 Optimal 진단키트의 민감도는 98.2%, 특이도는 98.5%인 것으로 나타났다. 이는 연구진이 2004년 1월부터 2005년 12월까지 보건의료기관에서 말초혈액도말검사를 실시한 검사자 431명을 대상으로 질병관리본부의 최종 검사결과와 비교하여 평가한 민감도 97.5%, 특이도 100%와 비슷한 수치이며, 오히려 민감도에 있어서는 말초혈액도말검사를 미세하나마 능가하는 수치이다. 특히 진단소요일이 1일, 2일, 3일인 경우의 민감도가 각각 91.7%와 100%, 97.1%인 것으로 나타나 말초혈액도말검사의 진단소요일 1일, 2일, 3일인 경우의 민감도 91.7%, 100%, 97.1%와 일치하였다. 또한 정준영 등(민감도 98.3%, 특이도 98.0%), Lee 등(민감도 92.8%, 특이도 100%), 조덕 등(민감도 93.4%)의 국내외 다른 연구결과와 비교하여도 차이가 없는 수치이다[15, 16, 18]. 따라서 신속진단키트 검사가 검사자의 경험과 숙련에 상관없이 사용되는 방법이라는 것을 감안할 때 말초혈액도말검사를 실시할 역량을 갖추지 못한

보건의료기관에서는 신속진단키트 검사가 말초혈액도말검사를 대체하여 사용할 수 있는 효과적인 방법이라고 판단되었다.

이상의 결과를 종합할 때 말라리아 신속진단키트 검사는 말초혈액도말검사와 비교하여 진단소요일을 단축하면서도 민감도와 특이도를 유지하는 장점이 있는 것으로 판단되었다. 삼일열 말라리아의 재발 및 재감염환자가 증가하고 있는 현실을 감안할 때, 향후 치료 후 추적조사에 따른 신속진단키트 검사의 유용성을 평가하는 연구도 필요하다고 여겨진다.

요 약

본 연구는 말라리아 고위험지역인 강화군 주민을 대상으로 신속진단키트 시행으로 인한 진단소요일의 변화와 신속진단키트 검사의 민감도와 특이도를 평가하고자 하였다. 이를 위하여 1998년 1월부터 2005년 12월까지 인천광역시 강화군에서 발열증상으로 말라리아가 의심되어 보건소, 보건지소, 진료소, 병의원 등 보건의료기관을 내원한 검사자 중 질병관리본부의 최종 검사결과 말라리아가 확진된 검사자 942명을 대상으로 최초 발열일부터 검사일까지의 기간으로 진단 소요일을 추정하였으며, 2004년 1월부터 2005년 12월까지 보건의료기관에서 신속진단키트 검사와 혈액도말검사를 동시에 실시한 검사자 434명을 대상으로 질병관리본부의 최종 검사결과와 비교하여 진단소요일에 따른 민감도와 특이도를 측정하였다.

연구결과, 2003년 신속진단키트 시행으로 인하여 진단소요일은 2002년 4.68일에서 2004년 3.14일과 2005년 3.31일로 감소한 것으로 나타났다. 또한 신속진단키트의 민감도와 특이도는 98.2%와 98.5%인 것으로 나타나 혈액도말검사의 97.5%, 100%와 비교하여 큰 차이가 없었다.

이상의 결과를 종합할 때, 말라리아 신속진단키트 검사는 진단소요일을 단축하면서도 민감도와 특이도를 유지하는 장점이 있는 것으로 판단되었다. 말초혈액도말검사를 실시할 역

량을 갖추지 못한 보건의료기관에서는 신속하고 정확한 말라리아 진단을 위하여 신속진단 키트 검사를 적극적으로 고려할 필요가 있다.

참고문헌

1. 이순형, 채종일. 임상 기생충학 개요. 고려의학, 1996:396-413
2. 질병관리본부. 2005년 말라리아 퇴치사업 추진결과 발표회. 2005
3. 양병국. 우리나라 말라리아 발생현황 및 관리대책. 대한의사협회지 2004;47(4):686-688
4. World Health Organization. WHO expert committee on malaria. World Health Organization, Technical Reports series No. 892. 2000:1-25
5. Payne D. Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at primary health care level. Bulletin of the World Health Organization 1998;66:621-626
6. Kawamoto F Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscope and interference filter. Lancet 1991;337:200-202
7. Baird JK, Purnomo, Jones TR. Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992;86:3-865
8. Snounou G, Viriyakosol S, Jarra W, Thaithong S, Brown KN. Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. Mol Biochem Parasitol 1993;58:283-292
9. Sulzer AJ and Wilson M. The fluorescent antibody test for malaria. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1971;2:601-619.
10. Miyake H, Kim HS, Kawai S, Yamane A, Kimura M, Wataya Y. DNA diagnosis of malaria using microtiter plate-hybridization. Nucleic Acids Symp Ser 1995;34:241-242
11. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, Quesada JA, Laminsky R, Baum MK, et al. Evaluation of Optimal test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum malaria. J Clin Microbiol 1998;36:203-206
12. Piper R, Lebras J, Wentworth L, Hunt-Cooke A, Houze S, Chiodini P. Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase(pLDH). Am J Trop Med Hyg 1999;60:109-118
13. Banchongaksorn T, Prajakwong S, Rooney W, Vickers P. Operational trial of ParaSight-F(dipstick) in the diagnosis of falciparum malaria at the primary health care level. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997;28:243-246
14. 질병관리본부. 2005년 말라리아 관리지침. 2005
15. 정준용, 김명유, 임국진, 손미진, 고원규. 국내 삼일열 말라리아 진단에 있어서 LG Malaria Anti-PvTM의 유용성 평가. 대한 임상병리학회지 2001;21:67-71
16. Lee MA, Aw LT, Singn M : A comparison of antigen dipstick assays with polymerase chain reaction(PCR) technique and blood film examination in the rapid diagnosis of malaria Ann Acad Med Singapore 1999;28:498-501
17. John SM, Sundaranam A, Staram U, Moody AH, Evaluation of Optimal, a dipstick test for the diagnosis of

8 강화군에서 시행한 말라리아 신속진단키트의 유용성 평가

malaria. Ann Trop Med Parasitol
1998;92:621-622

18. 조덕, 임재균, 이상오, 소병조, 임채승, 양동
욱: 한국 군장병 삼일열 말라리아(*P.*
vivax) 진단에 Optmal 검사와 GENEDIA
Malaria(*p. vivax*) Ab Rapid I,II 검사의
비교감염병학회지 2001;33:267-272
19. Park JW, Klein TA, Lee HC, Pacha
LA, Ryu SH, Oh MD. Vivax malaria:
A continuing health threat to the
Republic of Korea. Am J Trop Med
Hyg 2003;69:159-167
20. Garcia M, Kirimoama S, Marlborough
D, Leafasia J, Rieckmann KH.
Immunochromatographic test for
malaria diagnosis. Lancet 1996;347:1549