

## 말라리아 비특이적 지표를 활용한 말라리아 패널 검사의 구성 및 유용성 분석

강윤희<sup>1</sup> · 임환섭<sup>1</sup> · 이혁민<sup>1</sup> · 이꽃실<sup>2</sup> · 최경민<sup>3</sup>

관동대학교 의과대학 명지병원 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 소아과학교실<sup>3</sup>

### Evaluation of Usefulness of the Panel Test Composed of Malaria Non-specific Tests As a Surrogate Marker

Yun Hi Kang, M.D.<sup>1</sup>, Hwan Sub Lim, M.D.<sup>1</sup>, Hyuk Min Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kkot-Sil Lee, M.D.<sup>2</sup>, and Kyong Min Choi, M.D.<sup>3</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Internal Medicine<sup>2</sup>, and Pediatrics<sup>3</sup>, Kwandong University College of Medicine, Myongji Hospital, Goyang, Korea

**Background :** Although malaria-specific antibody or antigen test is useful for the diagnosis of malaria infection, its cost-effectiveness has to be concerned in the area where malaria prevalence is very low. We created a panel test composed of malaria non-specific parameters, namely hematology autoanalyzer-derived results with or without addition of HDL-cholesterol data, and evaluated its usefulness in comparison with malaria-specific antibody test.

**Methods :** For 395 patients tested for malaria smear, the hematology parameters such as platelet count, NRBC (%) and VCS (volume, conductivity, scattering) parameters of WBC, and HDL-cholesterol data were analyzed. Statistical significance of each parameter and that of panel test with or without addition of HDL-cholesterol were evaluated.

**Results :** Malaria antibody test showed sensitivity of 97.1% and specificity of 99.1%. Each parameter of platelet count, NRBC (%), D parameter and HDL-cholesterol showed sensitivity of 86.8%, 41.2%, 81.8%, and 70.6%, and specificity of 85.9%, 96.3%, 72.3%, and 81.7%, respectively. Panel test without including HDL-cholesterol showed sensitivity of 91.2% and specificity of 81.6%, and that including HDL-cholesterol showed sensitivity of 91.2% and specificity of 86.2%.

**Conclusions :** The malaria non-specific panel test composed of hematology autoanalyzer-derived parameters showed relatively good, but slightly lower sensitivity than that of malaria-specific antibody test. It might be used as a screening test for the diagnosis of malaria infection, and addition of HDL cholesterol improved little the usefulness of the panel test. (*Korean J Lab Med* 2008;28:332-8)

**Key Words :** Malaria, Diagnosis, Hematology autoanalyzer, HDL-cholesterol

## 서 론

말라리아 감염 환자들은 대부분 발열 이외의 특이적 증상이

없기 때문에 검사를 통한 진단이 매우 중요하다. 말라리아 진단의 표준은 말초혈액의 후층 또는 박층 도말을 통한 적혈구 내 원충을 확인하는 것이다. 그러나 이 방법은 도말 및 염색 과정, 전문의의 판독까지의 시간이 필요하므로 결과가 보고되기까지 상당 시간이 소요된다. 또한 말라리아 발생 빈도가 낮은 지역의 경우 판독자의 경험 부족으로 인하여 위음성 결과를 초래할 수 있으며, 비록 말라리아의 풍토 지역일지라도 원충 감염량이 매우 낮은 경우에는 위음성으로 판독할 수 있다[1, 2]. 이에 감염 환자의 고통 해소 및 전염병으로서의 관리를 위해 말라리아의 신

접 수 : 2008년 5월 7일      접수번호 : KJLM2130  
수정본접수 : 2008년 7월 17일  
게재승인일 : 2008년 8월 27일  
교 신 저 자 : 강 윤 희  
우 412-270 경기도 고양시 덕양구 화정동 697-24  
명지병원 진단검사의학과  
전화 : 031-810-7082, Fax : 031-962-1352  
E-mail : holymed@hanmail.net

속 진단을 위한 검사 및 지표들이 연구되었다. 그 중 말라리아 항원 검사는 대표적인 신속진단검사로 인정되고 있으나[3, 4], 현재 우리나라에서는 신의료기술에 해당하는 법정 비급여 항목이기 때문에 발열 환자에서 말라리아의 선별검사로 사용하기에는 비용 부담이 적지 않다. 말라리아 항체 검사는 보험 급여가 인정되며, 최근 국내 연구에 의하면 말라리아 항체 검사가 말라리아 항원 검사와 대등한 임상적 유용성을 보였다[5, 6]. 한편, 자동혈구계산기를 통해 부가적으로 주어지는 유핵적혈구(%) [7], 백혈구내 헤모조인(hemozoin) 색소[8-11] 또는 부피, 전도도, 산란도(volume, conductivity, scattering; VCS) 지표[12, 13]가 말라리아의 검출에 유용하다는 연구 결과가 지속적으로 있고, 말라리아 환자 대부분에서 혈소판 감소증[14, 15], HDL-콜레스테롤 감소증[16-18]을 보인다는 것이 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 위의 지표들은 말라리아 비특이적 지표로서 민감도와 특이도의 한계 때문에 실제 임상에서의 활용도는 매우 낮은 편이다. 민감도와 특이도의 한계를 극복하기 위해서 다른 지표를 참고하는 것에 대해서 이전 연구에 언급되어 있기는 하지만 아직 각 지표의 조합에 대한 연구는 없는 형편이다. 이에 저자들은 위와 같은 보조 지표들로 패널 검사를 구성하고, 그 유용성을 말라리아 신속 검사의 하나인 말라리아 항체의 유용성과 비교 분석하고자 하였다. 보조 지표로는 지금까지의 연구 결과를 토대로 혈소판 수치, 자동혈구계산기의 유핵적혈구(%) 및 백혈구의 VCS 지표, 혈청 HDL-콜레스테롤을 포함시켰다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구기간 및 대상

2006년 5월부터 2008년 5월까지 경기도 고양시 덕양구에 위치한 명지병원에서 발열 환자에 초진 경우에 한하여 말라리아 도말 검사와 말라리아 항체 검사가 동시에 의뢰된 395건을 대상으로 하였다.

### 2. 검사방법

#### 1) 말라리아 도말 검사

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 기준에 따라서 후층과 박층 도말을 시행하고, Wright-Giemsa 염색하였다. 100개의 WBC를 관찰하는 동안 발견된 말라리아 원충의 수에 백혈구 수( $/\mu\text{L}$ )를 곱하여 말라리아 혈증(parasitemia)을 계산하였다.

#### 2) 말라리아 항체 검사

면역크로마토그래피법에 근거한 SD Malaria Antibody kit (Standard Diagnostics, 용인, 대한민국)를 사용해서 제조자의 지침에 따라서 검사하였다. 간단히 설명하면 환자의 EDTA 혈장이나 전혈을 시료의 검체 집적 부위에 떨어뜨린 후 20분 뒤 대조선과 열대열 말라리아, 삼일열 말라리아 선에 발색 밴드가 나타나는지 여부를 확인하였다. 대조선의 발색 시 유의한 결과로 판정하였다.

#### 3) 혈소판 수치, 유핵적혈구(%), 백혈구 VCS 검사

자동혈구계산기 LH750 (Beckman Coulter, Miami, FL, USA)으로 검사하였다. 혈소판 수치, 유핵적혈구(%), 백혈구 VCS 지표는 장비가 출력하는 결과를 사용하였다. 명지병원의 혈소판 수치 정상 참고치는  $140,000\text{--}400,000/\mu\text{L}$ 이다. 자동혈구계산기에서 측정되는 유핵적혈구(%)는 백혈구의 VCS 분포상 유핵적혈구로 미리 지정된 구역에 분포하면서 백혈구 히스토그램상 50 fL 미만에 분포할 때 유핵적혈구로 인식하여 전체 백혈구에 대한 비율(%)로서 보고된다. VCS 지표는 백혈구의 자리 지표(positional parameter)로서 백혈구의 부피, 전도도, 산란도를 수치화한 것으로서 평균과 표준편차가 제시된다. 이전 연구 결과에 따라 다음과 같은 D 지표를 계산하여 추가하였다[12].

$D \text{ 지표} = (\text{림프구 부피의 표준편차} \times \text{단구 부피의 표준편차}) / 100$

#### 4) HDL-콜레스테롤 검사

TOSHIBA 200FR Neo (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) 자동화학계산기와 HDL-EX (DENKA-SEIKEN Co., Tokyo, Japan) 시약을 사용하여 검사하였다. 명지병원의 참고치는 30-80 mg/dL이다.

### 3. 분석 내용

말라리아 도말 검사상 말라리아로 진단된 환자에 대해서 비정규시간 응급실 내원 빈도를 조사하였고, 말라리아 도말 결과가 나오기까지의 시간을 분석하였다. 말라리아 항체 양성, 말라리아 도말 음성 환자의 진단명을 의무기록을 통해 조회하였다. 말라리아 도말 결과를 기준으로 말라리아 항체, 혈소판 감소증, HDL-콜레스테롤 감소증, 유핵적혈구(%), 백혈구 VCS 지표, D 지표에 대하여 각각의 민감도와 특이도를 구하였으며, 정량 검사의 경우 ROC 곡선을 이용한 경계치(cut-off)를 구하였다. 백혈구 VCS 지표의 말라리아 양성군과 음성군에서의 차이는 t-test로 검증하였다. 패널 검사는 자동혈구계산기만의 지표로

구성한 한 가지 패널과 HDL-콜레스테롤을 추가한 다른 한 가지 패널을 구성하였다. 패널에 포함된 각각의 지표가 양성일 경우 ROC 곡선에 의한 경계치에서의 양성우도비(positive likelihood ratio)를 점수화하여 합산하는 방식으로 하였다. 통계프로그램은 Medcalc v2.0을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 말라리아 환자의 비정규시간 응급실 내원 빈도와 도말 결과 보고까지의 시간

총 395건 중 68건에서 말라리아 도말 양성을 보였으며, 원인 원충은 모든 예에서 말라리아 도말을 판독한 결과 *Plasmodium vivax*였다. 말라리아 혈증의 평균값은  $3,258/\mu\text{L}$ 이었고, 최소값과 최대값은 각각  $64/\mu\text{L}$ ,  $12,800/\mu\text{L}$ 이었다. 68건의 말라리아

양성건 중 54건(79.4%)에서 환자는 비정규시간 응급실을 통해 내원하였다. 말라리아 도말 결과가 보고되기까지 평균 15 (1-50)시간이 소요되었다.

### 2. 말라리아 항체의 민감도와 특이도

총 395건 중 말라리아 도말상 양성을 보인 68건 중에서 말라리아 항체 양성 건은 66건으로 민감도 97.1%이었고, 말라리아 도말상 음성 327건 중 말라리아 항체 음성 건은 324건으로 특이도는 99.1%이었다. 말라리아 도말 양성이면서 항체 음성을 보인 2건에서 말라리아 혈증은 각각  $1,765/\mu\text{L}$ ,  $8,222/\mu\text{L}$ 이었다. 말라리아 도말 음성이면서 항체 양성을 보인 3건에서 환자의 나이와 진단명은 2세/급성인후두염, 8세/*Coxsackie* 바이러스 감염, 83세/폐렴이었다.

### 3. 보조 지표의 민감도와 특이도

혈소판 감소증, 유핵적혈구(%), HDL-콜레스테롤 감소증 지표의 ROC 곡선상에서의 경계치, 민감도, 특이도, 곡선하 면적(area under the curve), 경계치에서의 양성우도비는 Table 1과 같다. 혈소판 감소증은  $120,000/\mu\text{L}$  이하를 경계치로 민감도 86.8%, 특이도 85.9%, ROC 곡선하 면적 0.91, 양성우도비 6.3을 보였다. Coulter 자동혈구계산기의 유핵적혈구(%)는 ROC 곡선 분석 결과 0% 초과를 경계치로 했을 때 민감도 41.2%, 특이도 96.3%, ROC 곡선하 면적 0.69, 양성우도비 11.2를 보였다. 혈청 HDL-콜레스테롤은 24 mg/dL 이하를 경계치로 민감도

**Table 1.** Statistical results for the parameters of thrombocytopenia, NRBC (%) and HDL-cholesterol

	Cut-off*	Sensitivity/ Specificity (%)	AUC	PLR
Thrombocytopenia	$\leq 120,000/\mu\text{L}$	86.8/85.9	0.91	6.3
NRBC (%)	$>0\%$	41.2/96.3	0.69	11.2
D <sup>†</sup>	$>4.57$	81.8/72.3	0.80	3.0
HDL-cholesterol	$\leq 24 \text{ mg/dL}$	70.6/81.7	0.80	3.9

\*, cut-off value by ROC curve analysis; <sup>†</sup>, D=(SD of lymphocyte volume  $\times$  SD of monocyte volume)/100.

Abbreviations: AUC, area under the ROC curve; PLR, positive likelihood ratio.

**Table 2.** Statistical significance of positional parameters of white blood cells through LH750 hematology autoanalyzer

	Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte
	Positive/Negative*	Positive/Negative	Positive/Negative
V <sub>mean</sub>	148.0 $\pm$ 7.7/146.2 $\pm$ 9.3 NS <sup>†</sup>	89.5 $\pm$ 8.3/83.8 $\pm$ 6.1 P=0.0000	184.1 $\pm$ 10.7/176.3 $\pm$ 11.8 P=0.0000
V <sub>SD</sub>	23.7 $\pm$ 2.4/23.9 $\pm$ 3.5 NS	20.6 $\pm$ 3.4/17.4 $\pm$ 3.1 P=0.0273	25.3 $\pm$ 3.1/23.0 $\pm$ 3.9 P=0.0000
C <sub>mean</sub>	142.6 $\pm$ 4.5/144.9 $\pm$ 4.7 P=0.0011	113.1 $\pm$ 4.9/114.9 $\pm$ 4.8 P=0.0052	121.0 $\pm$ 4.1/123.3 $\pm$ 4.4 P=0.0001
C <sub>SD</sub>	7.2 $\pm$ 1.2/7.1 $\pm$ 1.4 NS	14.6 $\pm$ 3.7/12.0 $\pm$ 3.4 P=0.0000	5.8 $\pm$ 1.4/5.4 $\pm$ 1.2 P=0.0096
S <sub>mean</sub>	141.3 $\pm$ 10.9/144.5 $\pm$ 8.7 P=0.0105	71.8 $\pm$ 8.3/71.0 $\pm$ 7.7 NS	89.9 $\pm$ 6.6/90.9 $\pm$ 5.7 NS
S <sub>SD</sub>	14.6 $\pm$ 2.1/14.0 $\pm$ 2.5 NS	19.7 $\pm$ 2.0/19.9 $\pm$ 2.7 NS	11.6 $\pm$ 1.7/12.0 $\pm$ 2.1 NS

\*, positive or negative result by malaria smears; <sup>†</sup>, P value  $\geq 0.05$  by t-test.

Abbreviations: V, volume; C, conductivity; S, scatter; NS, not significant.

**Table 3.** Statistical results for the significantly different VCS and D parameters

	Cut-off*	Sensitivity/ Specificity (%)	AUC	PLR
$V_{\text{mean}}^{\text{Lymphocyte}}$	>88	63.2/80.4	0.75	3.2
$V_{\text{mean}}^{\text{Monocyte}}$	>175	79.4/53.5	0.70	1.7
$V_{\text{SD}}^{\text{Lymphocyte}}$	>18.6	75.0/68.1	0.77	2.4
$V_{\text{SD}}^{\text{Monocyte}}$	>23.1	81.8/54.9	0.71	1.8
$C_{\text{mean}}^{\text{Neutrophil}}$	$\leq 143$	66.2/57.1	0.64	1.6
$C_{\text{mean}}^{\text{Lymphocyte}}$	$\leq 112$	50.0/66.1	0.60	1.5
$C_{\text{mean}}^{\text{Monocyte}}$	$\leq 122$	73.5/51.4	0.65	1.5
$C_{\text{SD}}^{\text{Lymphocyte}}$	>11.8	81.8/59.7	0.73	2.0
$C_{\text{SD}}^{\text{Monocyte}}$	>5.3	70.6/58.7	0.63	1.7
$S_{\text{mean}}^{\text{Neutrophil}}$	$\leq 141$	52.9/69.1	0.59	1.7
$D^{\dagger}$	>4.6	81.8/72.3	0.80	3.0

\*, cut-off value by ROC curve analysis;  $\dagger$ ,  $D=(\text{SD of lymphocyte volume} \times \text{SD of monocyte volume})/100$ .

Abbreviations: See Table 1.

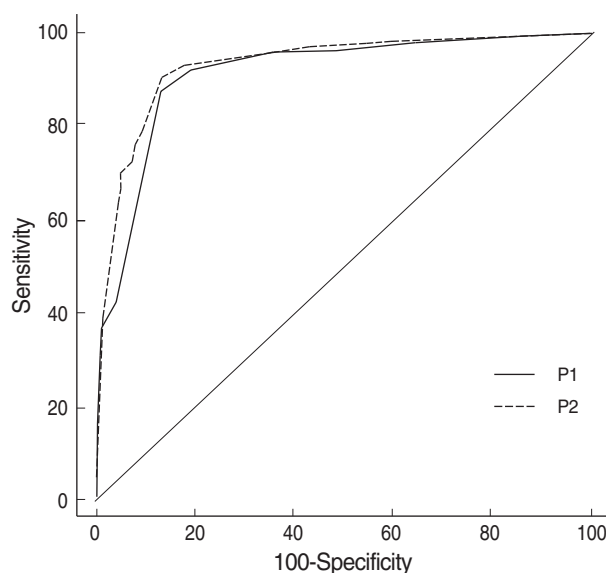
70.6%, 특이도 81.7%, ROC 곡선하 면적 0.80을 보였다. 백혈구 VCS 지표의 말라리아 양성군과 음성군에서의 결과 및 통계학적 유의성은 Table 2와 같다. 통계학적으로 유의한 지표들과 D 지표에 대해서 ROC 곡선을 분석한 결과는 Table 3과 같다.

#### 4. 자동혈구계산기 지표와 HDL-콜레스테롤을 이용한 패널 검사(P1, P2)

패널 검사 P1에는 자동혈구계산기로부터 주어지는 지표들, 곧 혈소판 수, 유핵적혈구(%)와 VCS 지표 중 ROC 곡선하 면적이 높은 D 지표를 포함시켰다. 패널 검사 P2에는 P1 지표들에 HDL-콜레스테롤을 더하였다. 각 지표의 ROC 곡선 분석에 따른 경계치에서의 양성 예측도를 점수화하여 분석하였다. 예를 들면, 혈소판 수가 120,000/mL 이하이고, 유핵적혈구가 0%를 초과하고, D 지표가 4.6을 초과하고, HDL-콜레스테롤이 24 mg/dL 이하이면, P1은 각 지표의 양성예측도 6.3, 11.2, 3.0을 합한 20.5, P2는 P1에 HDL-콜레스테롤 양성 예측도 3.9를 더한 24.4이다. P1, P2에 대하여 ROC 곡선 분석을 한 결과는 Fig. 1에 나타내었다. 패널 검사 P1에 대해서 경계치 3을 기준으로 민감도 91.2%, 특이도 81.6%, 곡선하 면적 0.91을 나타내었다. 패널 검사 P2에 대해서는 경계치 6.9를 기준으로 민감도 91.2%, 특이도 86.2%, 곡선하 면적 0.93을 나타내었다(Fig. 1).

### 고 찰

본 연구 결과 말라리아 환자의 약 80%가 비정규시간 응급실을 통해 내원하였고, 말라리아 도말 결과 보고까지의 시간은 평



**Fig. 1.** Comparison of ROC curves for panel test 1 & 2. P1 is composed of platelet count, NRBC (%) and D parameter derived from volume, conductivity, scattering indices, and P2 is composed of P1 plus HDL-cholesterol. HDL-cholesterol is not helpful to increase the sensitivity or specificity of the panel test.

균 15시간이 소요되었다. 15시간은 대략 환자가 정규시간이 지난 저녁 시각에 응급실을 내원하여 말라리아 도말 검사가 처방된 후 다음날 오전 판독 결과가 보고되기까지의 시간이다. 이와 같은 결과는 말라리아 도말 검사를 24시간 응급 검사로 시행하기에는 어려운 환경에서 다른 방법으로 신속 정확하게 말라리아를 감별하는 것이 중요함을 보여준다. SD사의 말라리아 항원과 항체검사는 이전 연구에서 95.6%[5]/95.3%[6]의 민감도와 100%의 특이도[5]를 보였는데, 본 연구에서 말라리아 항체 검사의 민감도와 특이도는 97.1%, 99.1%로 이전 연구와 유사한 결과를 보였다. 말라리아 항체 검사는 이와 같이 높은 민감도, 특이도와 함께 30분 이내에 검사 결과가 통보되는 신속 검사이기 때문에 말라리아 도말 결과가 나오기까지 말라리아의 잠정적 진단에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 실제 동일 연구 기간 동안 말라리아 항체 검사를 의뢰하지 않아 연구 대상에는 포함되지 않았던 말라리아 양성 환자가 42명 있었는데 이 중 6명에서는 말라리아 도말 결과가 보고되기 전에 환자를 급성 인후염 등의 진단으로 퇴원시키고 도말 결과가 보고된 후 다시 환자를 내원하도록 하는 경우가 있었다. 이는 응급실 체류를 장시간 할 수 없고, 말라리아 도말 판독 결과가 나가기까지 상당한 시간이 소요되는 상황에서 본 병원과 같은 말라리아 위험 지역에서는 말라리아 항체 검사와 같은 신속 정확한 검사가 필요함을 보여준다. 또한 말라리아 항체 양성의 경우 말라리아 도말을 좀 더 주의 깊게 판독하게 하여 말라리아 원충 혈증이 낮은 경우의 위음성



률을 감소시킬 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서도 첫 판독 시에는 음성으로 판독하였으나 말라리아 항체 양성 결과로 인해 좀 더 주의 깊게 판독하여 100/ $\mu$ L 미만의 낮은 말라리아 원충 혈증을 검출할 수 있었다.

그런데 말라리아의 비풍토 지역 또는 비위험 지역과 같이 말라리아 발생 빈도가 매우 낮은 지역에서 발열 환자의 선별 검사로서 말라리아 신속 검사를 통상적으로 사용하는 것은 대다수의 말라리아 음성 환자 비율을 생각할 때 비용-효과 측면에서 합리적이지 못하다. 이에 일반적으로 환자의 내원 시 통상 검사로 시행하는 자동혈구계산기에서 제공되는 지표들의 말라리아 선별 검사로서의 가능성에 대해서 연구되었다. 이 지표에는 대부분의 자동혈구계산기에서 제공하는 유핵적혈구(%) 지표와 Abbott사의 Cell-Dyn 시리즈에서 제공하는 백혈구 내 헤모조인 색소 검출, Coulter사의 Gen-S 또는 LH 시리즈에서 제공하는 VCS 지표 등이 있다. 유핵적혈구(%) 지표의 경우 자동혈구계산기에서 유핵적혈구로 인식하는 대상에 실제 유핵적혈구와 함께 거대 혈소판, 적혈구내 원충 등이 인식될 수 있다. 이 중 실제 유핵적혈구와 거대 혈소판은 소수의 혈액 질환에서 관찰되는 현상이며, 말라리아 선별 대상 환자는 대부분 이전에 건강한 경우가 많기 때문에 혈액 질환 환자와 겹칠 가능성이 적다는 점을 고려하면 유핵적혈구(%)의 유용성을 생각해 볼 수 있다. 그런데 Beckman Coulter사의 STKS 장비로 시행한 한 논문에 의하면 유핵적혈구(%)의 민감도는 82.9%, 특이도는 91.3%이었으나[7] 이 외 다른 연구 결과는 매우 희박하여 객관적인 자료를 제시하기는 어렵다. 본 연구에서는 민감도 41.2%, 특이도 96.3%로 민감도는 낮지만 높은 특이도를 보여 유핵적혈구(%) 지표 단독으로는 말라리아 선별 검사로서의 유용성이 낮지만, 민감도가 높은 다른 지표와 조합할 경우 도움이 될 가능성이 보였다.

자동혈구계산기 지표 중 말라리아 선별 검사로서 비교적 연구가 많이 된 지표 중 다른 하나는 Abbott사의 Cell-Dyn 시리즈의 백혈구내 헤모조인 색소로서 지금까지 발표된 논문에 의하면 민감도 48.6-95.0%, 특이도 82.5-96.7%의 다양한 결과를 보이고 있다[8-11]. 또 다른 한가지 지표는 Coulter사 자동혈구계산기의 백혈구 VCS 지표이다. 이 중 림프구와 단구의 부피 자리 지표의 표준편차가 말라리아 감염이 유의하다는 연구 결과가 있었으며[13], 한 논문에서는 이 두 가지 지표를 곱하여 100으로 나눈 지표를 말라리아 감염 인자(malaria discriminant factor), D로 정하고 분석하였을 때 민감도 98%, 특이도 94%의 결과를 보였다[12]. 그러나 이와 같은 결과들은 대부분 *Plasmodium falciparum* 양성 환자들을 대상으로 이루어진 것으로서 한국 말라리아의 대부분인 *P. vivax* 양성 환자들과 발열 환자들을 대

상으로 시행된 적은 없었다. 또한 높은 특이도에 대해서 발열 환자가 아닌 정상 건강인을 대조군으로 포함시켰기 때문이라는 지적이 있었다[19]. 이에 본 연구에서 분석한 결과는 림프구와 단구의 부피 자리 지표의 표준편차는 각각 민감도 63.2%, 79.4%, 특이도는 각각 80.4%, 53.5%, 말라리아 감염인자 D의 민감도는 81.8%, 특이도는 72.3%로 단일 지표로서의 가치는 낮음을 보여주었다.

혈소판 감소증[14, 15]과 HDL-콜레스테롤 감소증[16-18]은 말라리아 환자의 대부분에서 동반되는 소견으로 알려져 있다. 본 연구에서 ROC 곡선에 의해 분석한 결과 혈소판 감소증은 120,000/mL 이하를 기준으로 민감도 86.8%, 특이도 85.9%로 이전 연구들의 결과와 비슷하였다. HDL-콜레스테롤 감소증은 24 mg/dL 이하를 기준으로 민감도 70.6%, 특이도 81.7%의 결과를 보였다. HDL-콜레스테롤 감소증의 비교적 낮은 특이도는 HDL-콜레스테롤 감소증이 기타 발열을 동반하는 감염증에서도 감소하고, 특히 급성 위중 병색(critical illness)에서 동반된다는 점을 고려할 때 타당하다고 생각된다[20, 21].

위의 결과들과 같이 자동혈구계산기를 통해 주어지는 혈소판 감소증, 유핵적혈구(%), 백혈구 VCS 지표, HDL-콜레스테롤 감소증은 말라리아 항체 검사의 민감도와 특이도와 비교할 만한 결과를 보이지 못했다. 이는 이와 같은 지표들 단독으로는 말라리아 감염에 사용하기 어려운 한계를 드러낸다. 이에 본 연구에서는 위 지표들로 패널 검사를 구성하였다. 패널의 점수는 각 지표의 ROC 분석에 따른 경계치를 기준으로 양성 결과일 때 그 경계치에서의 양성우도비를 점수로 부여하는 방법으로 하였다. 양성우도비를 선택한 것은 민감도와 특이도를 모두 고려할 수 있는 지표이기 때문이다. 패널 검사 1은 자동혈구계산기를 통해 주어지는 지표들만 포함하였다. 왜냐하면 발열 환자의 내원 시 CBC와 백혈구 감염 계산을 통상적으로 시행되기 때문에 이 지표들로만 구성된 패널 검사가 유용하다면 가장 바람직할 것으로 판단하였기 때문이다. 반면에 HDL-콜레스테롤 검사는 저자들의 병원에서는 24시간 응급 검사로 시행하고 있지만 정규시간에만 시행하는 병원도 많기 때문이다. 패널 검사 1의 민감도는 경계치 3 초과를 기준으로 민감도 91.2%, 특이도 81.6%이었다. 패널 검사 1에 HDL-콜레스테롤을 추가할 경우 경계치 6.9 초과를 기준으로 민감도 91.2%, 특이도 86.2%로서 특이도가 약간 향상되었으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 자동혈구계산기의 혈소판 감소증, 유핵적혈구(%), 백혈구 VCS 지표에서 산출된 D 지표로 구성된 패널 검사는 말라리아 항체 검사에 비해 특이도(81.6% vs 97.1%)는 낮지만 비교적 우수한 예민도(91.2% vs 97.2%)를 나타내어 말라리아 선

별 검사로서의 가능성을 보여주었고, HDL-콜레스테롤 검사의 추가로 패널 검사의 유용성을 더 증가시키지는 못했다. 패널 검사가 말라리아 항체 검사에 비해서는 민감도가 약간 낮기 때문에 말라리아 환자가 많은 말라리아 위험지역에서는 말라리아 항원 또는 항체 검사를 시행하는 것이 적절하겠으나, 이런 검사가 준비되어 있지 않은 의료기관에서는 패널검사가 도움이 될 것으로 생각된다. 말라리아 비위험지역에서는 말라리아 특이 검사를 통상적으로 시행하지는 않으므로 말라리아가 의심되는 환자에서 이 패널 검사를 활용하여 말라리아 특이 검사를 선택적으로 실시하고, 말라리아 도말 검경을 좀 더 신중하게 판독하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

**배경 :** 말라리아 항체 또는 항원 검사와 같은 말라리아 특이 검사는 말라리아를 진단하는데 유용하지만 말라리아 빈도가 낮은 지역에서는 비용-효과적인 측면을 고려해야 한다. 저자들은 자동혈구계산기를 통해 주어지는 지표들과 HDL-콜레스테롤 지표와 같은 말라리아 비특이적 지표들로 패널 검사를 구성하고, 이 검사의 유용성을 말라리아 항체 검사와 비교하고자 하였다.

**방법 :** 말라리아 도말 검사와 말라리아 항체 검사가 의뢰된 395명의 환자들을 대상으로 하였다. 자동혈구계산기로부터 주어지는 혈소판 수, 유핵적혈구(%), 백혈구의 부피, 전도도, 산란도 (volume, conductivity, scattering; VCS) 지표와 HDL-콜레스테롤 지표의 유용성을 통계학적으로 분석하였다. HDL-콜레스테롤을 포함하지 않는 패널 검사와 포함하는 패널 검사의 유용성을 분석하였다.

**결과 :** 말라리아 항체 검사는 97.1%의 민감도와 99.1%의 특이도를 보였다. 혈소판 수, 유핵적혈구(%), VCS 지표로부터 산출한 D 지표, HDL 콜레스테롤 지표는 각각 86.8%, 41.2%, 81.8%, 70.6%의 민감도와 85.9%, 96.3%, 72.3%, 81.7%의 특이도를 보였다. HDL 콜레스테롤을 포함하지 않은 패널 검사의 민감도는 91.2%, 특이도는 81.6%였으며, 포함한 경우는 각각 91.2%와 86.2%이었다.

**결론 :** 말라리아 진단에 자동혈구계산기의 검사 지표로 구성된 패널 검사는 항체 검사에 비해서는 낮지만 비교적 우수한 예민도를 나타내어 말라리아 선별 검사로서의 가능성을 보여주었고, HDL 콜레스테롤 검사의 추가로 패널 검사의 유용성을 더 향상시키지는 못했다.

## 참고문헌

1. Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, Warhurst DC. Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1994;47:740-2.
2. Thomson S, Lohmann RC, Crawford L, Dubash R, Richardson H. External quality assessment in the examination of blood films for malarial parasites within Ontario, Canada. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:57-60.
3. Murray CK, Gasser RA Jr, Magill AJ, Miller RS. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:97-110.
4. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(S):S119-27.
5. Park TS, Kim JH, Kang CI, Lee BH, Jeon BR, Lee SM, et al. Diagnostic usefulness of SD malaria antigen and antibody kits for differential diagnosis of *vivax* malaria in patients with fever of unknown origin. *Korean J Lab Med* 2006;26:241-5. (박태성, 김지훈, 강철인, 이병호, 전병렬, 이선민 등. 불명열 환자에서 삼일열 말라리아 감별진단을 위한 SD사 말라리아 항원 및 항체검사 키트의 진단적 유용성. 대한진단검사의학회지 2006;26:241-5.)
6. Kim SW, Kim AJ, Rho JY, Shin DW, Park JS, Kim KH, et al. Use of malaria antibody test kit and clinical features in malaria patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2006;17:210-6. (김성우, 김아진, 노준영, 신동운, 박준석, 김경환 등. 말라리아의 조기 진단을 위한 말라리아 항체검사의 이용 및 임상적 고찰. 대한응급의학회지 2006;17:210-6.)
7. Choi YJ. Evaluation of n-RBC flag from Beckman Coulter STKS hematology analyzer as a screening marker for diagnosing *Plasmodium vivax* malaria patients. Pochun Chungmun University College of Medicine Master's Thesis 2003. (최윤정. Plasmodium vivax 말라리아 환자의 조기진단을 위한 자동혈구분석기 Beckman Coulter STKS의 n-RBC flag의 유용성 평가. 포천중문 의과대학교 보건대학원 석사학위논문 2003.)
8. de Langen AJ, van Dillen J, de Witte P, Mucheto S, Nagelkerke N, Kager P. Automated detection of malaria pigment: feasibility for malaria diagnosing in an area with seasonal malaria in northern Namibia. *Trop Med Int Health* 2006;11:809-16.
9. Shin KS, Ma KR, Lim CS. Diagnosis of malaria using automatic hematology analyzer. *J Lab Med & Qual Assur* 2004;26:171-6. (신규성, 마경란, 임채승. 자동혈액측정기를 이용한 말라리아의 진단. 임상검사와 정도관리 2004;26:171-6.)

10. Scott CS, van Zyl D, Ho E, Meyersfeld D, Ruivo L, Mendelow BV, et al. Automated detection of malaria-associated intra-leukocytic haemozoin by Cell-Dyn CD4000 depolarization analysis. *Clin Lab Haematol* 2003;25:77-86.
11. Hänscheid T. Current strategies to avoid misdiagnosis of malaria. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:497-504.
12. Briggs C, Da Costa A, Freeman L, Aucamp I, Ngubeni B, Machin SJ. Development of an automated malaria discriminant factor using VCS technology. *Am J Clin Pathol* 2006;126:691-8.
13. Fourcade C, Casbas MJ, Belaouni H, Gonzalez JJ, Garcia PJ, Pepio MA. Automated detection of malaria by means of the haematology analyser Coulter GEN.S. *Clin Lab Haematol* 2004;26:367-72.
14. Kho WG. Reemergence of malaria in Korea. *J Korean Med Assoc* 2007;50:959-66. (고원규. 국내 말라리아의 재유행. *대한의사협회지* 2007; 50:959-66.)
15. Koo KB, Cho NH, Kim SH, Won YJ, Cho HS. The clinical analysis of 79 cases of indigenous malaria in Myongji Hospital during 4 years. *J Korean Acad Fam Med* 2004;25:403-10. (구경본, 조남홍, 김선현, 원영준, 조항석. 경기 고양지역 일개병원에서 4년간 관찰된 토착형 말라리아 79예의 임상상의 변화. *가정의학회지* 2004;25:403-10.)
16. Sin C, Lim DJ, Song TJ, Lee KC, Suh I, Yoon SY, et al. Lipid profile changes in infection of *plasmodium vivax*. *Korean J Infect Dis* 2001; 33:58-61. (신철, 임동준, 송태진, 이규철, 서인범, 윤수영 등. 삼일열 말라리아의 감염시 혈중 지질 변화. *감염* 2001;33:58-61)
17. Kittl EM, Diridl G, Lenhart V, Neuwald C, Tomasits J, Pichler H, et al. HDL cholesterol as a sensitive diagnostic parameter in malaria. *Wien Klin Wochenschr* 1992;104:21-4.
18. Nilsson-Ehle I and Nilsson-Ehle P. Changes in plasma lipoproteins in acute malaria. *J Intern Med* 1990;227:151-5.
19. Tetrault GA. Incorrect test usefulness statistics in development of an automated malaria discriminant factor using VCS. *Am J Clin Pathol* 2007;128:346.
20. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22: 151-9.
21. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypcholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care* 2003;7:413-4.