헌혈자에서의 말라리아 항체 선별검사 일시 중지에 대한 타당성 검토

강재원¹ · 윤경원¹ · 허 광² · 임채승³ · 천병철⁴ · 염준섭⁵ · 오덕자¹

대한적십자사 혈액수혈연구원¹, 혈액관리본부², 고려대학교구로병원 진단검사의학과³, 고려대학교 의과대학 예방의학교실⁴, 강북삼성병원 감염내과⁵

Consideration of Discontinuance of Malaria Antibody Test for Blood Donor Screening

Jae-Won Kang¹, Kyoung Won Youn¹, Kwang Huh², Chae Seung Lim³, Byung-Chul Chun⁴, Joon Sup Yeom⁵, Deok-Ja Oh¹

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross¹, Blood Service Headquarter, Korean Red Cross², Wonju, Department of Laboratory Medicine, Korea University Guro Hospital³, Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine⁴, Department of Infectious Diseases, Kangbuk Samsung Hospital⁵, Seoul, Korea

Background: Since 2001, the Korean Red Cross has performed malaria antibody test for blood donors in malaria-risk areas to prevent transfusion-transmitted malaria. However, due to insufficient sensitivity and specificity the malaria antibody assay is not considered an efficient screening method. Therefore, we have considered discontinuing malaria antibody testing for blood donors.

Methods: We analyzed the results of malaria antibody test from 2001 to 2014 utilizing data from the Blood Information Management System of the Korean Red Cross.

Results: Among 16,650,812 donations tested from 2001 to 2014, 50,143 donations (0.30%) showed positive results. However, there was no truly infected case at the time of donation. The positive rate among blood donations was between 34 and 39 per 10,000 in 2001, but between 9 and 10 per 10,000 in 2014. There was no interregional disparity in the positive rate of blood donations.

Conclusion: Korea is in a malaria elimination phase and malaria antibody testing in limited areas is not effective, therefore we propose discontinuing the malaria antibody test. (Korean J Blood Transfus 2016;27:38-44)

Key words: Malaria antibody test, Blood donor, Screening test

Received on November 26, 2015. Revised on February 3, 2016. Accepted on February 26, 2016

Correspondence to: Jae-Won Kang

Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, 50 Hyeoksin-ro, Wonju 26465, Korea

Tel: 82-33-811-0231, Fax: 82-33-811-0240, E-mail: kangjaewon@redcross.or.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2016 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

말라리아는 Plasmodium 속 원충이 적혈구와 간 세포내에 기생함으로써 발병하는 급성 열성 감염증이다. 사람에게 발병하는 말라리아는 총 삼일열원충(*Plasmodium vivax*, *P. vivax*), 사일열원충(*P. malariae*), 열대열원충(*P. falciparum*), 난형열원충(*P. ovale*) 등이 있다. 현재까지 우리나라에서 감염된 말라리아는 모두 *P. vivax* 감염에 의한 것이다. 말라리아 감염경로는 얼룩날개모기(Anopheline) 속에 속하는 암컷모기가 흡혈과정에서 원충, 즉 포자소체(sporozoite)를 인체 내로 주입함으로써 주로 전파되지만, 수혈이나 주사기 공동 사용 등에 의해서도 전파된다. 국내에서 수혈에 의한 말라리아 감염은 1997년 3건, 1998년 4건, 2000년 3건으로 모두 10건이 보고되었다.¹⁾

대한적십자사에서는 혈액관리법 시행규칙과 혈액관리본부의 “말라리아 관련 헌혈 제한지역 채혈 및 공급관리 지침”에 따라 수혈감염 말라리아의 예방을 위하여 말라리아 위험 지역으로부터의 수혈용 혈액의 공급을 제한하고 있다. 또한 모든 헌혈자에 대한 말라리아 관련 문진과 더불어, 서울, 경기, 강원, 인천에 소재한 혈액원에서 채혈된 헌혈 혈액에 대하여 2001년부터 말라리아 항체 선별검사를 실시하고 있다.^{2,3)} 그러나 현재 헌혈자 선별검사에 사용하고 있는 항체 선별검사법의 민감도와 특이도의 한계로 실제 감염자를 선별해 내기보다는 위양성 발생으로 인하여 오히려 혈액이 낭비되는 요소가 클 수 있음이 지적되고 있다.⁴⁾ 또한 선별검사 대상 헌혈자가 헌혈자의 실제 거주지가 아닌 채혈 혈액원의 소재지로 구분되어 있는데다가, 최근 국내 말라리아 환자가 지속적으로 감소하고 있다는 의견도 있어,⁵⁾ 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사 실시를 지속할 필요가 있는지에 대한 의문이 제기되고 있다.

본 연구에서는 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사 결과 및 항체 양성 헌혈자들의 말라리아 환자 발생 사례, 국내 말라리아 환자 발생 추이에 대한 분석을 통하여, 현 시점의 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사의 지속 여부의 타당성을 검토해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년부터 2014년 동안 국내에서 발생한 말라리아 환자와 대한적십자사를 방문한 헌혈자를 대상으로 하였다.

2. 말라리아 항체 선별검사

2001년부터 헌혈자가 서울, 경기, 인천, 강원 지역 혈액원 및 헌혈의 집, 군 및 단체 현장에서 헌혈할 경우, 채혈된 혈액에 대하여 효소면역검사법으로 말라리아 항체 선별검사를 실시하고 있으며, 사용된 시약은 Genedia Plasmodium vivax anti-malaria ELISA 2.0 (Green cross, Ochang, Korea)과 LG malaria anti-PV (LG, Iksan, Korea)이었다.

3. 자료 수집 및 분석

대한적십자사 혈액정보관리시스템(Blood Information Management System, BIMS)을 이용하여 국내 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사 결과 및 양성 헌혈자에서의 말라리아 환자 발생 현황을 조사·분석하였다. 통계적인 검증은 t-test를 이용하여 실시하였다.

결 과

1. 말라리아 항체 선별검사 결과

BIMS를 이용하여 조사한 2001년부터 2014년까지의 말라리아 항체검사 대상 헌혈자 수 및 양성률은 Fig. 1과 같다. 2001년의 경우 말라리아 항체 선별검사 양성률은 0.38%이었으나, 2014년에는 0.09%로 양성률이 감소하였다.

2. 지역별 말라리아 항체 선별검사 결과

서울, 경기, 인천, 강원 지역별 혈액원 헌혈자들에 대한 항체 선별검사 양성건수는(Table 1)

Fig. 1. Rates of positive results of the malaria antibody test for blood donation (2001~2014).

2001년 10,000명당 34~39건에서 2014년 10,000건당 9~10건으로 감소하였고 지역간 차이는 보이지 않았다($P=0.098$). 헌혈자들의 헌혈 혈액원에 따라 선별검사가 실시되고 있으며, 실제 거주지에 의한 헌혈자 구분은 이루어지지 않아, 2014년도 말라리아 항체 선별검사가 실시된 헌혈자 중 헌혈 기록카드에 기록한 거주지의 광역행정구역별로 항체 선별검사 양성률을 살펴보았다. 그 결과 말라리아 항체 선별검사를 실시하고 있지 않는 혈액원 소재지에 거주하는 헌혈자에서의 양성률이 0.00~0.33%로 다양하게 나타났으며(Table 2), 선별검사 실시 혈액원 소재지 거주 헌혈자와 미 실시 혈액원 소재지 거주 헌혈자에서의 양성률도 큰 차이가 없는 것으로 보였다($P=0.051$).

3. 말라리아 항체 선별검사 양성자 중 말라리아 확인 사례

2001~2014년 동안 말라리아 항체 선별검사에서 양성으로 판정된 건수는 50,143유니트로, 이와 관련된 헌혈자는 25,657명이었다. 이중 질병관리본부로부터 말라리아 기환자로 확인되어 대한적십자사에 통보된 경우는 1건 뿐이었으나 이 경우도 현증이 아닌 말라리아 확진 이후 3년 경과 뒤 완치되어 항체 선별검사에서만 양성을 보인 사례였다. 이 헌혈자를 제외하고는 질병관리본부로부터 말라리아 확진자로 통보된 말라리아 항체 선별검사 양성 헌혈자는 없었다.

Table 1. Number of positive results of the malaria antibody test per 10,000 donations (2001~2014)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Seoul	39	32	29	35	43	43	49	47	29	24	15	17	16	9
Gyeonggi	34	36	34	42	51	45	64	42	31	27	20	18	21	9
Incheon	36	29	27	40	43	46	55	62	26	22	15	16	20	10
Gangwon	37	32	26	19	33	39	56	41	30	20	18	16	13	9
Total	38	32	30	35	43	43	52	47	29	24	16	16	17	9

Table 2. Rates of positive results of the malaria antibody test for donors according to the true residence in 2014

Residence	Number of the donors for test	Number of the donors with positive results	Rate of positive results (%)
Gangwon	28,500	46	0.16%
Gyeonggi	187,338	264	0.14%
Seoul	209,324	262	0.13%
Incheon	51,061	56	0.11%
Jeju	22,265	10	0.04%
Sejong	305	1	0.33%
Gwangju	2,014	6	0.30%
Daejeon	2,735	6	0.22%
Gyeongbuk	4,188	5	0.12%
Chungnam	5,698	7	0.12%
Jeonnam	2,691	3	0.11%
Chungbuk	3,596	4	0.11%
Daegu	2,811	2	0.07%
Gyeongnam	4,206	2	0.05%
Jeonbuk	5,724	3	0.05%
Ulsan	1,487	0	0.00%
Busan	3,305	0	0.00%
Total	537,248	677	0.13%

4. 항체 선별검사 양성자의 음성 전환 사례

항체 선별검사 양성 결과를 보인 헌혈자 25,657명 중 15,568명(60.7%)은 이후 헌혈 경력이 없었으며, 이후 헌혈 경력을 보유한 10,089명 중 4,234명(42.0%)은 이후 헌혈에서도 양성 결과를 보였으나, 5,855명(58.0%)은 이후 헌혈에서 음성 결과를 보였다. 그러나 음성으로 전환된 결과를 보인 5,855명 중 1,066명(18.2%)은 다시 양성 결과를 보였으며, 나머지 4,789명은 재음성이거나 음성 판정 후 헌혈 경력이 없는 경우로 항체 선별검사에서 결과 변동을 보였다.

고 찰

1990년대 후반부터 국내에서 강원, 경기, 인천 지역을 중심으로 말라리아 환자 발생이 늘어나고 수혈감염 말라리아가 발생하여, 호발 지역을 위주로 2001년부터 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사를 실시하게 되었다. 그러나 질병관리본부 감염병 웹통계시스템 자료에 따르면,⁵⁾ 2001년 국내 말라리아 환자 발생 보고 건수는 2,556명이었으며, 이후 점차 감소하여 2011년 이후부터는 1,000건 미만의 수준을 유지하는 것으로 나타났다. 또한 2001년에는 말라리아 주요 발생 지역은 강원, 인천, 경기 등 북쪽 지역으로서, 강원도는 인구 10만명 당 35.1명으로 전국에서 가장 높은 발생 빈도를 보였으며, 경기, 인천 지역도 10만명 당 10명 내외의 빈도를 보여 그 뒤를 이었으나, 이 당시에는 이 지역뿐 아니라 전국의 모든 광역 행정구역에서 10만명 당 1명 이상의 발생 빈도를 보여, 전국적인 환자 발생 양상을 보였었다. 또한 2014년 전국 232개 시군구별 말라리아 환자가 10만명 당 1명 이상 발생한 곳은 53곳으로 이를 시도별로 구분하면, 경기 12곳, 인천과 서울 각 10곳, 부산, 강원, 충남 각 4곳, 경북 3곳이며, 경남, 대구, 울산, 전남, 전북, 충북이 1곳이었다. 서울, 경기, 인천, 강원 등 말라리아 주의 및 위험지역으로 구분되던 지역은 36곳으로 10만명당 1명 이상 발생한 53곳의 68%에 해당되지만, 전국적으로는 15.6%에 해당되었다. 말라리아 환자가 10만명당 1명 미만인 시군구는 62곳이었으며, 117곳(50.4%)에서는 말라리아 발생이 없는 것으로 보아 현재도 제한된 지역에서만 발생되고 있는 것으로 보여진다.

외국에서의 효소면역검사에 의한 항체 선별검사의 효과를 평가한 사례를 보면, 영국, 뉴질랜드, 미국에서 효소면역검사상 양성 결과를 보인

일반 헌혈자에 대한 추가 검사를 실시한 사례가 있었다. 영국의 경우 효소면역검사 양성자에 대한 면역형광항체검사법 실시 결과 모두 음성 결과를 보였고,⁶⁾ 영국의 경우 직접면역크로마토그래피법에 의한 추가검사에서도 모두 음성,⁷⁾ 미국의 경우 핵산증폭검사에 의한 추가 검사에서 음성을 보인 것으로 나타났다.⁸⁾ 말라리아 항체검사의 경우 항체검사 양성 결과가 반드시 말라리아의 감염을 나타내는 것이 아니며, 음성 결과라고 해서 감염을 꼭 부정하는 것은 아닌 것으로 여겨지고 있다.^{9,10)} 그럼에도 불구하고 헌혈자에 대한 선별의 도구로 사용되는 경우가 있으며¹¹⁾ 국제수혈학회에서 실시한 다국가 조사 결과 덴마크, 핀란드, 뉴질랜드, 영국의 경우 위험군 헌혈자에 대하여 말라리아 항체 선별검사를 적용하고 있는 것으로 나타났다.¹¹⁾ 이들 국가에서의 적용 기준은 유럽 의회의 가이드라인을 기본으로 적용하여 말라리아 위험지역에서 태어나 5년 이상 거주한 경우, 위험지역 여행 후 6개월 이내 원인 불명의 발열 증상을 보인 헌혈자에 대하여 항체 선별검사를 실시하고 있는 것으로 나타났다.¹²⁾

현재 급격하게 줄어들고 있는 말라리아 환자 발생자 수, 헌혈자 말라리아 선별검사 양성자 중에 실제 환자로 보고된 경우가 없고, 말라리아 항체 선별검사를 일부 헌혈자에게만 적용되는 체계의 효율성 여부 및 국내 말라리아 역학 자료 검토를 토대로 다음과 같은 요약 내용을 정리해 보고자 한다.

첫째, 현재 사용하고 있는 효소면역검사법으로 인한 항체검사의 민감도, 특이도가 낮아 헌혈자 선별검사에 부적합한 것으로 여겨졌다. 2008년 박 등이 보고한 자료에서도 상용화된 말라리아 항체검사의 경우 민감도가 모두 80%대에 그치고, 항체검사 양성 혈액 200건 중 nested PCR에서 양성을 보인 사례는 한 건(0.05%)뿐으로 낮은 특이

도를 보인다고 하여 항체 선별검사는 유용하지 않다고 하였다.⁴⁾ 향후 말라리아 환자의 발생이 다시 증가하여 선별검사가 필요하다고 할 때는 증상 발현 이전의 무증상기의 헌혈자를 선별할 수 있으면서 민감도와 특이도가 높은 유전자 검사를 고려하여야 할 것으로 여겨진다.

둘째, 현행 말라리아 항체 선별검사의 적용의 문제로, 현재 강원, 경기, 서울, 인천 지역 혈액원의 헌혈자 대상으로 실시하는 말라리아 항체검사는 선별검사로 한계가 있다. 헌혈자는 전국, 지역적으로 움직이고 있으며, 헌혈지역에 따른 선택적인 검사는 전국적인, 또는 지역적인 위험군을 선택적으로 검출할 수가 없다. 또한 모든 헌혈자들에게 적용하는 말라리아 관련 여행, 거주지 등에 대한 문진 항목으로 대부분 위험에 노출된 헌혈지원자가 이미 선별되어 헌혈된 이후의 검사로 인한 분별력이 크지 않다는 것이다.

셋째, 말라리아 항체 선별검사 도입은 낮은 비용효과를 보인다는 점이다. 실제 말라리아 환자로 확진되기 이전에 말라리아 항체 선별검사로 진단된 사례가 없어, 항체검사의 유용성이 의심된다.

넷째, 국내 말라리아 환자 발생 빈도는 위험, 주의지역인 강원, 경기, 인천 지역에서도 10만명당 5명 이내로 현저하게 줄어들었다. 연간 400~600명 정도로 변동폭을 보이나 2001년, 2008년의 2,000명 이상의 발생을 정점으로 낮아지는 추세를 보이며 전국 시군구 지역의 15.6%에 해당하는 지역에 10만명당 1명 이상의 제한적 발생을 보이는 수준이며, 현재 세계보건기구에서도 우리나라에 대하여 도태기(elimination phase)에 있는 것으로 언급하고 있다.¹³⁾

다섯째, 현행 질병관리본부에서 말라리아 환자 정보를 대한적십자사에 제공해주어 자동적으로 3년간 헌혈을 금지시키고 있으며, 인구 10만명 당

1명 이상 말라리아 환자가 발생하는 호발 지역을 채혈금지지역으로 묶어주는 질병감시체계가 가동되고 있는데다가, 말라리아 관련 여행 경력 및 거주지 확인 등 문진의 강화로 말라리아에 감염된 헌혈지원자의 헌혈은 충분히 예방할 수 있다고 사료된다.

현재까지의 조사결과로는 말라리아 감염자가 헌혈할 수 있는 경우는 증세가 없는 잠복기 헌혈이 가능하나, 실제 말라리아 항체 선별검사 양성자의 실제 말라리아 확진 경우가 한 건도 없어, 항체 선별검사에 의한 말라리아 수혈 감염의 예방 효과는 의문이 든다. 말라리아 치유 이후 항체 양성으로 나온 1건의 사례에서와 같이 변별력 없는 선별검사를 실시하기보다는, 질병관리본부 말라리아 환자 감시체계를 이용하여 환자의 헌혈배제와 문진을 활용하여 위험성을 차단하는 방법이 훨씬 현실적이고 불필요한 비용의 낭비를 줄이는 효과적인 방법으로 사료된다. 단, 향후 말라리아 환자 발생 건수가 다시 증가할 경우 헌혈자 선별검사를 다시 적용하는 것을 고려할 수 있으며, 이 경우 항체 선별검사 보다는 민감도와 특이도를 신뢰할 수 있으면서, 헌혈자 선별검사에 효과적으로 적용할 수 있는 방법의 개발이 필요할 것이다.

요 약

배경: 수혈감염 말라리아의 예방을 위하여 대한적십자사에서는 2001년부터는 위험지역 헌혈자에 대하여 항체 선별검사를 실시하고 있다. 그러나 말라리아 항체 선별검사는 낮은 민감도와 특이도로 감염된 헌혈자를 검출하는데 효과가 적다고 알려져 있다. 이에 헌혈자에서의 말라리아 항체 검사의 지속 여부를 재고하고자 하였다.

방법: 대한적십자사 혈액정보관리시스템의 데

이터베이스를 활용하여 2001년부터 2014년 동안 헌혈자 항체 선별검사 결과를 분석하였다.

결과: 2001년부터 2014년 동안 총 16,650,812건의 헌혈 혈액에 대한 말라리아 항체 선별검사가 실시되어 50,143건(0.30%)이 양성 결과를 보였으나, 실제 말라리아에 감염된 사례는 없었다. 2001년도 헌혈자에서의 양성률은 34~39/10,000건이었으나, 2014년도에는 9~10/10,000건으로 나타났다으며, 지역간의 차이는 보이지 않았다.

결론: 국내 말라리아 환자가 지속적으로 감소하는 도태기에 있으며 일부 지역에서만 시행하는 것이 유용하지 않았으므로 헌혈자에 대한 말라리아 항체 선별검사의 중단을 제안하고자 한다.

References

1. Cho YH, Kwon SY, Seo DH, Kim SI. Transfusion-transmitted malaria in Korea - 10 cases during 1997~2001 -. Korean J Blood Transfus 2001;12:263-70
2. Ministry of Health and Welfare. Blood management Act Enforcement Regulation. Korea Ministry of Government Legislation. <http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=167324&efYd=20150112#0000> [Online] (last visited on 25 November 2015).
3. Korean Red Cross Blood Service Headquarter. Guidebook of blood donation. http://www.bloodinfo.net/promotion_intro.do [Online] (last visited on 25 November 2015).
4. Park JW. Study on the evaluation and the improvement of current screening method for malaria exclusion in donated blood. Wonju: Korean Red Cross Blood Service Headquarter, 2008:55-6
5. Korean Center for Disease Control and Prevention. Disease Web Statistics system. <http://>

- is.cdc.go.kr/dstat/index.jsp [Online] (last visited on 12 October 2015).
6. Chiodini PL, Hartley S, Hewitt PE, Barbara JA, Lalloo K, Bligh J, et al. Evaluation of a malaria antibody ELISA and its value in reducing potential wastage of red cell donations from blood donors exposed to malaria, with a note on a case of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 1997;73:143-8
7. Davidson N, Woodfield G, Henry S. Malarial antibodies in Auckland blood donors. *N Z Med J* 1999;112:181-3
8. Nguyen ML, Goff T, Gibble J, Steele WR, Leiby DA. Analyzing actual risk in malaria-deferred donors through selective serologic testing. *Transfusion* 2013;53:1736-43
9. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. *CMAJ* 2001;164:377-9
10. Kitchen AD, Chiodini PL. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang* 2006;90:77-84
11. Reesink HW, Panzer S, Wendel S, Levi JE, Ullum H, Eklom-Kullberg S, et al. The use of malaria antibody tests in the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 2010;98:468-78
12. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2008
13. World Health Organization. Overview malaria elimination. <http://www.who.int/malaria/areas/elimination/overview/en/> [Online] (last visited on 13 January 2016).