



의료기술재평가보고서 2020

말라리아 신속진단검사의 급여 전환 필요성

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 기관생명윤리위원회 승인(NECA IRB 19-005)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NECA-R-19-005)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연 구 진

연구책임자

염준섭 연세대학교 의과대학 내과학교실 교수

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

참여연구원

김희원 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

이지현 연세대학교 이과대학 수학과 교수

김창수 연세대학교 의과대학 예방의학교실 교수

김정호 연세대학교 의과대학 내과학교실 조교수

이운지 연세대학교 의과대학 내과학교실 강사

서지연 연세대학교 일반대학원 계산과학공학과 통합과정 연구원

최훈 국민건강보험 일산병원 전문의

차 례

요약문	8
Executive Summary	13
I. 연구개요	21
1. 연구배경	21
2. 연구 목적	23
II. 선행연구 및 현황	25
1. 말라리아의 이해	25
2. 선행연구 및 한계	38
III. 문헌고찰	42
1. 신속진단검사의 정확도에 대한 문헌고찰	42
IV. 신속진단검사 도입에 대한 비용-편익분석	59
1. 국내 삼일열말라리아 수학모델	59
2. 모델 모의실험(Model simulation)	66
3. 비용-편익 분석(Cost-benefit analysis)	72
4. 민감도 분석(Sensitivity analysis)	82
V. 고찰 및 결론	89
1. 연구의 의의 및 고찰	89
2. 연구 제한점	93
3. 결론	94
VI. 참고문헌	95

표 차례

표 1-1 2019년 삼일열말라리아 위험지역 현황	22
표 2-1 열원충 종류 및 특성	25
표 2-2 말라리아 연도별 환자 발생 현황	27
표 2-3 국내 삼일열말라리아 발생 현황	28
표 2-4 국내 삼일열말라리아 지역별/직업별 발생현황(2017~2018)	29
표 2-5 클로로퀸 감수성에 따른 말라리아 표준치료	36
표 2-6 말라리아 환자의 예방적 화학요법 종류 및 용량/용법	37
표 3-1 말라리아 신속진단검사의 비열대열말라리아 진단 정확성	43
표 3-2 진단 목적인 경우의 비열대열말라리아의 진단 정확성	46
표 3-3 신속진단검사의 효용성에 관한 국내 문헌고찰	53
표 3-4 신속진단검사의 효용성에 관한 2014년도 이후의 해외 문헌고찰	57
표 4-1 상태변수와 그 설명	60
표 4-2 모수와 설명 그리고 그 값과 범위	63
표 4-3 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전 염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	68
표 4-4 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전 염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	70
표 4-5 2019 기준 삼일열말라리아 환자 1명 당 의료이용비	72
표 4-6 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년 (일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	73
표 4-7 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년 (일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1 일 감소한 경우	74
표 4-8 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년 (심평원)	76
표 4-9 비용과 편익(일산병원)	78
표 4-10 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진 단시간이 0.5일 감소한 경우	78
표 4-11 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시 간이 1일 감소한 경우	79

표 4-12 비용과 편익(심평원)	80
표 4-13 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR(심평원)	80
표 5-1 보건복지부 고시 제2019 - 156호	89

그림 차례

그림 2-1 열원층의 생활사	26
그림 2-2 연도별 국내 삼일열말라리아 환자 발생 현황	28
그림 2-3 국내 삼일열말라리아 환자 추정감염지역 및 추정감염경로(2018)	28
그림 2-4 국내 말라리아 환자 추정감염지역별 감염경로 현황(2018)	30
그림 2-5 2018년도 삼일열말라리아 환자 발생 월별 분포	30
그림 2-6 2018년 민간인 환자의 연령/성별 인구 10만 명당 발생률	31
그림 2-7 삼일열말라리아 진단소요일(발병-확진) 분포(2018)	32
그림 2-8 말라리아 신속진단검사를 위한 키트 모식도(WHO)	34
그림 2-9 말라리아 신속진단검사별 열대열말라리아 검출력 비교 (WHO 2017)	35
그림 2-10 WHO 말라리아 신속진단제품 테스트 모식도(WHO 2017)	36
그림 2-11 말라리아 신속진단검사의 decision tree model 예시	38
그림 2-12 Diagram of Plasmodium vivax transmission Kim 등(2018)	40
그림 2-13 P. vivax malaria transmission model Kim 등(2019)	40
그림 2-14 말라리아의 수학모형 모식도 ‘한국형 말라리아의 수학 모형과 응용프로그램 개발’	41
그림 3-1 말라리아 신속진단검사의 비열대열말라리아 진단 정확성 (고정효과 모형)	45
그림 3-2 근거수준이 2+인 연구에서 말라리아 신속진단검사의 진단 정확성 (고정효과모형)	47
그림 3-3 비열대열말라리아에서 제 3형 신속진단검사와 혈액도말검사의 진단정확성 비교	50
그림 3-4 비열대열말라리아에서 제 4형 신속진단검사와 혈액도말검사의 진단정확성 비교	51
그림 4-1 삼일열말라리아 모델 모형도	60
그림 4-2 기온에 의존하는 모수	64
그림 4-3 삼일열말라리아 위험지역 2014~2018년 주간 민간인 발생 자료와 추정된 모수로부터 구한 발생 예측	65
그림 4-4 주간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염 기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	67
그림 4-5 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염 기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	68
그림 4-6 연간 누적 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	69

그림 차례

그림 4-7 주간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	69
그림 4-8 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	70
그림 4-9 연간 누적 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	71
그림 4-10 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	73
그림 4-11 누적 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	74
그림 4-12 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	75
그림 4-13 누적 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	75
그림 4-14 연간 의료이용비 2019~2028년(심평원)	76
그림 4-15 연간 누적 의료이용비 2019~2028년(심평원)	77
그림 4-16 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우	79
그림 4-17 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우	80
그림 4-18 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(심평원)	81
그림 4-19 상대적 단변량 민감도 분석(일산병원)	83
그림 4-20 단변량 민감도 분석(일산병원)	83
그림 4-21 상대적 단변량 민감도 분석(심평원)	84
그림 4-22 단변량 민감도 분석(심평원)	84
그림 4-23 진단시간 감소와 감염력이 있는 기간에 대한 이변량 민감도 분석(일산병원)	86
그림 4-24 진단시간 감소와 시나리오 2의 편익에 대한 이변량 민감도 분석(일산병원)	86
그림 4-25 진단시간 감소와 감염력이 있는 기간에 대한 이변량 민감도 분석(심평원)	87
그림 4-26 진단시간 감소와 시나리오 2의 편익에 대한 이변량 민감도 분석(심평원)	88

요약문 (국문)

□ 연구 배경

우리나라에서는 삼일열말라리아(*Plasmodium vivax*)가 토착 질병으로 존재하였다가 1959-1969년에 말라리아 근절사업(WHO Project Korea-13)을 실시하면서, 1979년에 말라리아 완전 퇴치(malaria free)지역이 되었다. 그러나 1993년 파주지역 DMZ에 복무 중이던 군인 1명에서 삼일열말라리아가 재발생한 이후 현재까지 정부의 강력한 퇴치 노력에도 불구하고 경기·인천·강원의 휴전선 인접지역을 중심으로 환자 발생이 지속되고 있다. 우리나라는 경제협력개발기구(OECD) 국가 중 말라리아 발생률이 1위이며, 세계보건기구로부터 2020년까지 말라리아 퇴치가 가능한 나라로 선정되어 퇴치를 위한 국가적 노력을 기울이도록 권고 받았으나 이를 달성하지 못했다. 세계보건기구에서는 2023년 퇴치로 수정 권고하였고 이에 질병관리본부는 2019년 6월 17일 말라리아 없는 자유롭고 건강한 국가 만들기를 추진한다는 슬로건 하에 말라리아 재퇴치 5개년 실행계획(2019-2023년)을 발표하였다. 5개년 실행계획의 주요 내용에는 말라리아 신속진단검사법의 도입 및 보험 급여 추진이 포함되어 있다. 말라리아 신속진단검사법의 보험 급여 도입에 의한 말라리아 조기 진단에 따른 감염 예방 효과가 실제로 어느 정도 있는지, 국가의료재정에 끼치는 영향은 어떠한지에 대해서는 연구가 필요하나 현재까지 해당 내용에 대한 연구는 진행된 바 없다.

□ 연구 목적

말라리아 신속진단검사를 사용하여 신속, 간편하게 진단을 하게 되면 혈액도말검사 대비 진단 비용의 부담은 늘어나지만, 혈액도말검사 결과 보고 지연에 따른 추가 의료이용 비용은 줄어들게 된다. 또한 말라리아 환자를 흡혈한 모기로 열원충이 이동하게 되어 궁극적으로 또 다른 사람이 해당 모기에 물려 삼일열원충에 감염되는 전파 주기를 보다 빠르게 차단할 수 있게 하므로 장기적으로 보았을 때 우리나라 삼일열말라리아의 발생을 줄일 수 있을 것으로 판단된다. 본 연구에서는 우리나라 삼일열말라리아 동적 모델(dynamic model)을 개발하여 향후 10년의 삼일열말라리아 발생을 예측하고 현시점의 비용-편익 분석뿐만 아니라 2차 감염의 위험이 줄어들면서 생기는 미래의 비용까지 고려하여 비용-편익 분석을 진행하고자 한다.

□ 연구 방법

본 연구는 체계적 문헌 고찰을 통한 신속진단검사의 효용성 확인, 국내 환경에 맞는 삼일열말라리아 수학적모델 구축을 통한 모델 모의실험, 그리고 수학적모델을 활용하여 삼일열말라리아 환자 1인당 평균 의료비용을 이용한 비용-편익 분석으로 구성되었다. 먼저 체계적 문헌 고찰을 위해 국내 선행 체계적 문헌 고찰 내용을 정리하였으며 해외에서 기존에 수행된 메타분석 결과를 참고하였다. 한편, 기존에 보고된 결과 이후에 새로이 발표된 연구 논문들을 체계적 문헌 고찰 과정을 통해 분석하였다. 수학적모델은 우리나라 삼일열말라리아의 특징인 단기, 장기 잠복기 환자 발생을 잘 설명할 수 있는 지연형 미분 방정식을 이용하여 구축하였다. 삼일열 말라리아 발생의 계절성은 모기의 역학과 관련된 모수를 기온에 대한 함수로 설정하여 구현하였다. 모수 값은 기존 통계 자료 등으로 잘 알려진 값의 경우 그 값을 활용하거나 선행연구에서 구한 값을 활용하였다. 그 값을 알 수 없거나 불확실한 모수들은 수학적 방법을 이용해 과거 삼일열말라리아 발생자료로부터 역으로 값을 추정하는 최소자승법(least squares method)을 이용하였다. 구축된 모델과 변수의 타당도를 검증하기 위해서 삼일열말라리아 위험지역의 2014-2018년 주간 민간인 발생자료를 활용하였다. 이후 검증된 수학적모델을 활용하여 모델 모의실험(model simulation) 과정을 진행하여 향후 10년간의 삼일열말라리아 발생을 예측하였다. 비용-편익 분석은 신속진단검사의 도입이 기존의 혈액도말검사보다 비용 대비 편익이 있는지, 그리고 국가의료재정에 장기적으로 미치는 영향을 확인하기 위해 진행되었으며 국민건강보험 일산병원(이하 일산병원)의 삼일열말라리아 환자 의료비용 자료와 건강보험심사평가원(이하 심평원)의 의료비용 자료 두 가지 자료를 활용하여 진행되었다. 일산병원은 혈액도말검사와 신속진단검사+혈액도말검사를 통해 삼일열말라리아로 진단된 환자 1인당 평균 의료비용을 구하였으며, 심평원 자료의 경우 신속진단검사가 청구자료로는 확인이 불가하여 우리나라의 신속진단검사 도입 시점을 기준으로 도입 이전은 혈액도말검사만 사용된 것으로 정의하고, 도입 이후에는 신속진단검사+혈액도말검사가 사용된 것으로 정의하였다. 비용 산출 시점은 2019년 기준으로 하였고, 신속진단검사를 도입했을 때 발생하는 편익과 비용의 증가량을 계산하였으며 누적 편익 증가량에서 누적 비용 증가량을 나누어 비용-편익 분석의 지표 중 하나인 점증적 편익-비용 비(incremental benefit cost ratio, IBCR) 값을 구하였다. 이후 단변량, 이변량 민감도 분석을 진행하여 모수의 불확실성이 만드는 정량적이고 정성적인 결과값의 변화를 확인하였다.

□ 연구 결과

- 체계적 문헌 고찰 결과, 말라리아 신속진단검사는 말라리아 유행지역이나 유행지역에 노출된 경험이 있으며 말라리아 의심 증상이 있는 환자에서 신속하게 말라리아 감염을 확인하고 치료하고자 할 때 민감도 및 특이도 측면에서 유용한 검사이다.
- 구축된 국내 삼일열말라리아 수학적모델을 통한 모의실험 결과, 말라리아 신속진단검사는 삼일열말라리아 신규 발생을 줄이는 효과가 있다.
- 신속진단검사 도입에 따른 신규환자 발생 감소 효과와 환자 1인당 평균 의료비용을 고려하면, 신속진단검사 도입에 따른 국가의료재정 지출 감소 효과가 확인되었다.
- 비용-편익 분석을 통해 신속진단검사의 도입은, 비용 대비 편익이 우월하며 특히 해가 거듭될수록 편익이 증가하였다.

I. 체계적 문헌 고찰

1. 신속진단검사의 진단 정확성에 관한 국내 문헌 고찰

2019년 12월 31일까지 국내 비열대열말라리아 환자에 대하여 신속진단검사의 진단 정확성에 대한 연구 7건을 확인하였으며, 7건 중 6건에서 민감도가 0.90 이상으로 높았으며 특이도 역시 높아 진단유효성이 높음을 확인하였다.

2. 신속진단검사의 효용성에 관한 2014년도 이후의 해외 문헌 고찰

2014년 이후 2019년 12월 31일까지 해외에서 출판된 비열대열말라리아 의사 환자에서 신속진단검사의 효용성 연구 현황을 확인하였으며, 4건의 연구를 확인한 결과 신속진단검사의 특이도는 높았으며(0.92-1.00) 민감도 또한 (0.94-1.00)으로 이전보다 개선된 것을 확인하였다.

II. 삼일열말라리아 수학적모델 구축

1. 삼일열말라리아 수학적모델

삼일열말라리아 수학적모델의 구조를 세우고 2014-2018년 군 환자를 제외한 민간인 주간 삼일열말라리아 발생 현황 자료를 이용하여 모수를 추정하여 모형의 비교 타당도를 검증하였다.

2. 수학적모델 모의실험

개발한 수학적모델을 활용하여 신속진단검사 도입과 혈액도말검사 유지 시 향후

10년간 삼일열 말라리아 환자 발생에 대해 모의실험을 진행하였다. 모의실험은, 혈액도말검사만을 유지했을 때는 현재의 발생 수가 향후 10년간 비교적 일정하게 유지되도록 하였고 신속진단검사를 활용할 경우 조기 치료에 따른 전염기에 머무르는 시간이 단축되는 것에 따른 환자 발생수의 변화를 평가하였다. 그 결과 2차 감염자가 줄어들게 되고, 시간이 경과할 수록 연쇄작용에 의한 영향이 누적되어 5년 후 56.5%, 10년 후 83.1%의 발생이 예방되었고, 10년간 전체 누적으로 살펴보면, 혈액도말검사 대비 신속진단검사 사용 시 총 54.2%의 환자 발생이 예방됨을 확인하였다.

III. 비용-편익 분석

1. 의료이용비

환자 1인당 평균 의료이용비를 계산하기 위해 일산병원 자료와 심평원 청구자료를 활용하였다. 각 자료를 활용하여 2019년을 기준으로 삼일열말라리아 환자 1명당 발생하는 평균 의료이용비를 산출하였다. 일산병원 자료에는 혈액도말검사 시행으로 진단 및 치료를 받은 환자의 1인당 평균 의료비용과 신속진단검사+혈액도말검사로 진단 및 치료를 받은 환자의 1인당 평균 의료비용을 구해 비교하였다. 심평원 자료에서는 신속진단검사 시행 유무를 확인할 수 없어 우리나라에 신속진단검사가 도입된 2012년을 기준으로 삼일열말라리아 발생 위험지역의 2011년의 의료이용비(혈액도말검사만 시행된 환자의 의료비용)와 2013년의 의료이용비 자료(혈액도말검사와 신속진단검사 모두 시행된 환자의 의료비용)를 활용하여 의료이용비를 구했다. 2019년 기준 일산병원 자료를 통해 확인된 혈액도말검사 의료이용비는 931,377원, 신속진단검사+혈액도말검사 의료이용비는 928,508원이었으며, 심평원 자료를 통해 확인된 혈액도말검사 의료이용비는 678,829원, 신속진단검사+혈액도말검사 의료이용비는 691,576원이었다.

2. 총 의료이용비 및 절감 비용 계산

일산병원 자료를 통해 총 의료이용비 절감에 대한 모의실험 결과는 다음과 같다. 혈액도말검사를 시행할 때의 의료이용비가 신속진단검사+혈액도말검사 대비 2019년 기준 2,869원 더 많으며, 발생 수가 곱해지면서 첫해부터 우리나라 총 삼일열말라리아 환자의 의료이용비가 약 12,590,000원이 절감되고, 매년 절감효과가 커지면서 10년째에는 약 138,570,000원이, 10년 누적으로 총 928,640,000원이 절감되는 효과가 확인되었다. 심평원 자료 분석에서는 반대로 신속진단검사를 사용한 경우의 의료이용비가 12,747원 더 높으나 역시 발생 수가 곱해지면서 첫해부터 신

속진단검사+혈액도말검사 대비 약 6,680,000원의 비용이 절감되고 10년 누적으로 약 664,350,000원이 절감되는 것이 확인되었다.

3. 비용-편익 분석

일산병원 자료를 통한 비용-편익 분석에서는 신속진단검사 도입 첫해부터 IBCR 값이 1보다 크며 10년째 시행하면 그 값이 2.62까지 증가하면서 비용 대비 편익이 크기 때문에 신속진단검사 도입이 매우 유익함(beneficial)을 확인할 수 있다. 심평원 자료의 경우 신속진단검사의 1인당 편익이 작아지면서 IBCR 값도 작아졌으나 신속 진단 검사 도입 후 9년째부터는 유익한 결과가 확인되었다.

4. 민감도 분석

일산병원 자료와 심평원 자료 각각에 대하여 단변량, 다변량 민감도 분석을 시행하였으며 장기 잠복 기간의 변화에 가장 민감하게 반응하는 것을 확인하였고 신속진단검사 도입이 비용-편익 분석에서 유익하게 되는 편익과 비용(신속진단검사 가격)의 임계값이 일산병원 자료에서는 각각 11,738원, 46,880원이었으며, 심평원 자료에서는 각각 11,738원, 31,265원이었다.

□ 결론 및 정책적 제언

이 연구에서는 체계적 문헌 고찰을 통하여 말라리아 신속진단검사가 말라리아 의심 증상이 있는 환자에서 신속하게 말라리아 감염을 확인하고 치료하고자 할 때 민감도 및 특이도 측면에서 유용한 검사임을 확인하였다. 국내 삼일열말라리아 수학적모형을 통한 모의실험 결과, 말라리아 신속진단검사는 국내 삼일열말라리아의 신규 발생을 줄이는 효과가 있음을 확인하였다. 또한, 신속진단검사 도입에 따른 신규 환자발생 감소 효과와 1인당 평균 의료비용을 고려하면, 신속진단검사 도입에 따른 국가의료재정지출 감소 효과가 있음을 확인하였다. 비용-편익 분석에서 신속진단검사의 도입은, 비용 대비 편익이 우월하며 특히 해가 거듭될수록 편익이 증가함을 확인하였다. 2019년 9월 1일부터 말라리아 항원검사(젯산탈수효소)[간지검사]가 보험급여 항목에 포함되었으나 이것이 실제 말라리아 발생 감소 효과와 비용절감 효과가 있는지에 대해서는 평가되지 않았다. 이 연구는 신속진단검사의 보험급여 도입의 기대 효과에 대하여 체계적인 분석을 통해 확인하였으며 향후 말라리아 퇴치 및 국가의료재정 지출 감소에 기여할 것으로 기대된다.

주요어

삼일열말라리아, 신속진단검사, 혈액도말검사, 체계적 문헌 고찰, 삼일열말라리아 수학적모델, 모의 실험, 비용-편익 분석, 민감도 분석

Executive Summary

Background

In Korea, *Plasmodium vivax* existed as an indigenous disease, but the WHO Project Korea-13 was implemented in 1959-1969 and became a malaria free area in 1979. However, since a soldier who was serving in the DMZ in Paju was re-emerged as a malaria patient in 1993, the number of patients has continued to grow in areas adjacent to the border in Gyeonggi, Incheon and Gangwon despite the government's strong eradication project. Korea has the highest incidence rate of malaria among OECD countries and is recommended by the WHO to make national efforts to fight against malaria by 2020. In response, the Korea Centers for Disease Control and Prevention announced a five-year action plan (2019-2023) to fight malaria under the slogan of creating a free and healthy country without malaria on June 17, 2019, and the main contents of the plan include the introduction of a rapid diagnostic test for malaria and the promotion of national health insurance coverage for malaria rapid diagnostic test. Although research is urgently needed on how much infection prevention effects are actually caused by the introduction of insurance coverage of the malaria rapid diagnostic test and how much impact it has on the national medical finances, no research has been conducted so far.

Objective

Using malaria rapid diagnostic tests will increase the burden of

diagnosis costs, but will reduce the cost of additional medical use due to delays in reporting the results. In addition, it is expected that the risk of secondary infection will be reduced as the period of infectivity that can infect others is shortened, reducing the incidence of malaria in Korea in the long run. In this study, we developed a dynamic model to predict malaria incidences in the next 10 years and conduct cost-benefit analysis not only including current cost, but also the including future cost of reducing the risk of secondary infection.

□ Methods

This study consisted of verifying the effectiveness of rapid diagnostic test through systematic literature review, model simulation through the establishment of malaria model suitable for domestic environment, and cost-benefit analysis utilizing the average medical cost per person. First of all, the contents of the domestic prior systematic literature review were compiled and the results of the meta-analysis conducted overseas were referred to. The newly published research papers after the previous reported results were analyzed through the systematic literature review. The malaria model was built using a delayed differential equations that can better explain weekly malaria incidence by short-term and long-term incubation period. The seasonality of malaria incidence was realized by setting parameters related to the dynamics of mosquitoes as a function of temperature. The parameter values are obtained from existing statistics and from advance researches. The least squares method was used to estimate unknown or uncertain parameters in reverse from given malaria-producing data using mathematical methods. The established models and variables were validated using weekly civilian generation data from 2014 to 2018 in areas at risk of malaria. Subsequently, a model simulation process was conducted using a proven model to predict malaria incidence over the next 10 years. The cost-benefit analysis was conducted to determine whether the

introduction of the rapid diagnostic test would be more cost-beneficial than the existing conventional smear examination and how the long-term impact on the national health budget was made using two sources: hospital medical expense data from Ilsan Hospital and medical expense data from the Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA). The cost of Ilsan Hospital was obtained from the average medical expenses per patient diagnosed through the conventional smear examination and the rapid diagnostic test. In case of the data from the HIRA, because rapid diagnostic test was not available as requested, timing of the introduction of rapid diagnostic test in risky areas was used as reference point. Consequently, prior to introduction of rapid diagnostic test was defined as the use of conventional smear examination, and after introduction of rapid diagnostic test was defined as the use of rapid diagnostic test. In all cases, costs were calculated and compared on a 2019 basis, the increase in benefits and costs arising from the introduction of rapid diagnostic testing were calculated, and the cumulative increase in costs was divided from the cumulative increase in benefits to obtain the incremental benefit cost ratio (IBCR) value, one of the indicators of cost-benefit analysis. The univariate, bivariate sensitivity analysis was then conducted to confirm the quantitative and qualitative changes in the result values produced by parameter uncertainty.

Results

- According to systematic literature review, malaria rapid diagnostic test is a useful test to quickly identify and treat malaria in patients who have been exposed to malaria epidemic areas and suspected malaria infections.
- As a result of the simulation through the established malaria model, the rapid diagnostic test of malaria has the effect of reducing the malaria incidence.
- Given the effect of reducing the incidence of new patients following the introduction of rapid diagnostic tests and the average cost per person, the effect of reducing the national medical expenditure due to the introduction of rapid diagnostic tests was verified.
- The introduction of rapid diagnostic tests in cost-benefit analysis has shown superior cost-benefit compared to conventional smear examination, especially with increased benefits over the years.

I. Systematic literature review

1. A review of domestic literature on the effectiveness of rapid diagnostic testing

By December 31, 2019, seven studies on the diagnosis accuracy of rapid diagnostic test were confirmed for patients with malaria in Korea, and six out of seven studies had a high sensitivity of 0.90 or higher, and high specificity of diagnosis was also confirmed.

2. A review of overseas literature after 2014 on the effectiveness of rapid diagnostic testing

From 2014 to December 31, 2019, we checked the current status of efficacy studies of rapid diagnostic testing in patients with malaria published overseas, and after checking four studies, we found that the specificity of rapid diagnosis was high (0.92-1.00) and the sensitivity was also improved (0.94-1.00).

II. Malaria model

1. Malaria model

We developed the malaria model structure and validated the model

using weekly malaria incidence data in 2014-2018 by estimating the parameters.

2. Model simulation

Using the established model, each simulation was conducted for the introduction of rapid diagnostic tests and maintenance of conventional smear examination for the next 10 years. In the simulation, we set the model to predict constant malaria incidences over 10 years in the smear test scenario and shortened the infectious period in the rapid diagnostic test scenario. As a result, the number of secondary infections decreases and this impact is accumulated every year so that the occurrence of 56.5% after 5 years and 83.1% after 10 years was prevented and the accumulation of 54.2% was prevented.

III. Cost-benefit Analysis

1. Medical expenses

Ilsan Hospital data and HIRA data were used to calculate the average medical cost per person. Using each data, the average medical use cost per malaria patient was calculated as of 2019. The data from Ilsan Hospital were compared with the average cost of medical care per patient diagnosed and treated by the conventional smear examination and the average cost per person diagnosed and treated by rapid diagnostic testing. Based on the data from HIRA, it was difficult to confirm the existence of rapid diagnostic tests, so based on 2012, the medical use cost for dangerous areas in 2011 and 2013 was used to obtain medical use costs for conventional smear examination and rapid diagnostic tests. As of 2019, the medical cost of the conventional smear examination confirmed through data from Ilsan Hospital was 931,377 won, the medical cost for the rapid diagnostic test was 928,508 won. Meanwhile, by medical cost from HIRA, the medical cost for the conventional smear examination was 678,829 won, and the medical cost for the rapid diagnostic test was 691,576 won.

2. Calculating total medical costs and savings

The results of the simulation of the total medical cost reduction through the Ilsan Hospital data are as follows. As of 2019, the cost of medical use in the conventional smear examination scenario was 2,869 won higher, and about 12.59 million won was saved from the first year as the number of cases multiplied, and as the savings grew every year, about 138.57 million won was saved in the 10th year and a total of 928.64 million won was found to have been saved in the 10th year. On the contrary, the analysis of the data by the HIRA found that the medical use cost was 12,747 won higher during the rapid diagnostic test, but when the number of cases multiplied, saving about 6.68 million won from the first year and saving about 664.35 million won from the 10-year accumulation.

3. Cost-benefit analysis

Cost-benefit analysis through data from Ilsan Hospital confirms that the introduction of the rapid diagnostic test is very beneficial as the value of the IBCR is greater than 1 from the first year of the rapid diagnostic test and increases to 2.62 after 10 years of implementation since incremental benefits are larger than incremental costs. As for the data from the HIRA, the benefit of rapid diagnostic test for 1 person is decreased and this leads to the reduction of IBCR, and it was confirmed that the beneficial result can be acquired in the ninth year after the introduction of the rapid diagnostic test.

4. Sensitivity Analysis

Univariate and bivariate sensitivity analysis was conducted on the Ilsan Hospital data and the HIRA data respectively, and the introduction of rapid diagnostic tests was confirmed to be most sensitive to changes in the long-term incubation period, and the threshold for benefits and costs that would benefit from the cost-benefit analysis was 11,738 won, 46,880 won by Ilsan Hospital data, and 11,738 won and 31,265 won, by HIRA data.

Conclusions

In this study, a systematic literature review confirmed that malaria rapid diagnostic test was useful in order to quickly identify and treat malaria infection in patients with suspected malaria symptoms. The results of the simulation through the established malaria model confirmed that the rapid diagnostic test had the effect of reducing the occurrence of new malaria. In addition, considering the effect of reducing the incidence of new patients due to the introduction of rapid diagnostic tests and considering the average cost per person, it was confirmed that national medical expenditure was reduced due to the introduction of rapid diagnostic test. In the cost-benefit analysis, introduction of rapid diagnostic test was beneficial over conventional smear examination, especially to the increase in benefits over the years.

As of September 1, 2019, the malaria antigen test (lactic acid dehydrogenase) [interim test] was included in the insurance coverage category, however the actual effects of reducing malaria incidence and reducing costs were not evaluated. Through this study, we have confirmed the expected effects of the introduction of insurance benefits in the rapid diagnostic test through systematic analysis, and hope that it will contribute significantly to the eradication of malaria and the reduction of national medical finance expenditure in the future.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) funded by the Ministry of Health and Welfare (grant number NECA-P-19-005).

Key words

Malaria, rapid diagnostic test, conventional smear examination, systematic literature review, malaria modeling, simulation, cost-benefit analysis, sensitivity analysis



1. 연구배경

말라리아는 모기에 의해 매개되는 기생충 질환으로 현재까지 5종이 인간에서 질병을 일으키는 것으로 밝혀져 있다. 말라리아는 다양한 질병을 일으킬 수 있어 무증상 기생충 혈증에서 폐 기능 부전, 사망 등에도 이를 수 있는 중증 말라리아 감염까지 다양한 임상 양상을 보인다. 세계 인구의 약 40%가 말라리아 유행지역에 거주하고 있고, 매년 수억 명의 말라리아 환자가 발생하여 그 중 100만 명 이상이 사망하고 있다. 전 세계적으로 삼일열원충과 열대열원충이 전체 발생의 95% 이상을 차지하고 있다.

우리나라에서는 삼일열말라리아(*Plasmodium vivax*)가 토착 질병으로 존재하였다가 1959-1969년에 말라리아 근절사업(WHO Project Korea-13)을 실시한 이후, 1979년에 말라리아 완전 퇴치(malaria free) 지역이 되었다. 그러나 1993년 파주 지역 DMZ에 복무 중이던 군인 1명이 말라리아 환자로 재발생한 이후 점차 증가하여 2000년에는 4,183명으로 정점을 보였고, 후에 정부의 강력한 퇴치사업으로 2001-2004년까지 전년 대비 25~30% 이상의 환자 감소하다 2005년 다시 증가하기 시작하였다. 이후 2007년 2,227명으로 정점을 보인 후 2008년에는 전년도의 절반 수준으로 감소하였다가, 2010년까지 증가 추세를 보인 후 감소하였으나 경기·인천·강원의 휴전선 인접지역을 중심으로 환자 발생이 지속되고 있다.

표 1-1 2019년 말라리아 위험지역 현황(위험지역 수)

분류 지역	위험지역(133)		경계지역(102)		
인천	강화군(9)	강화읍, 교동면, 불은면, 삼산면, 선원면, 송해면, 양사면, 하점면, 화도면	강화군(4)	길상면, 내가면, 서도면, 양도면	
	계양구(2)	계산동, 선주지동	계양구(2)	동양동, 작전동	
	남동구(2)	구월동, 논현동	남동구(3)	간석동, 고잔동, 만수동	
	미추홀구(2)	용현동, 주안동	동구(1)	화수동	
	부평구(2)	부개동, 산곡동	미추홀구(1)	학익동	
	서구(13)	가정동, 김안동, 김암동, 경서동, 금곡동, 대곡동, 마전동, 백석동, 불로동, 심곡동, 오류동, 왕길동, 청라동	부평구(2)	부평동, 삼산동	
	연수구(1)	송도동	서구(4)	가좌동, 당하동, 연희동, 원당동	
	연수구(1)	송도동	연수구(2)	연수동, 옥련동	
	옹진군(2)	북도면, 연평면	옹진군(5)	대청면, 덕적면, 백령면, 영흥면, 자월면	
	중구(6)	영종동, 운서동, 운선동, 을왕동, 중산동, 항동	중구(7)	덕교동, 무의동, 북성동, 선린동, 신흥동, 운남동, 운북동	
경기	가평군(2)	가평읍, 설악면	가평군(2)	상면, 청평면	
	고양시 덕양구(12)	고양동, 관산동, 내유동, 능곡동, 대자동, 삼송동, 성사동, 주교동, 행신동, 행주동, 화전동, 화정동	고양시 덕양구(7)	덕은동, 도내동, 신원동, 용두동, 원당동, 원흥동, 토당동	
	고양시 일산동구(6)	덕이동, 마두동, 백석동, 성석동, 장항동, 정발산동	고양시 일산동구(5)	사리현동, 설문동, 식사동, 중산동, 풍동	
	고양시 일산서구(7)	가좌동, 대화동, 덕이동, 범곡동, 장항동, 주엽동, 탄현동	고양시 일산서구(1)	일산동	
	김포시(14)	감정동, 고촌읍, 구래동, 대곶면, 마산동, 북변동, 사우동, 양촌읍, 운양동, 월곶면, 장기동, 통진읍, 풍무동, 하성면	김포시(1)	걸포동	
	남양주시(4)	별내동, 오남읍, 이패동, 호평동	남양주시(6)	별내면, 와부읍, 일패동, 조안면, 진건읍, 진접읍	
	동두천시(3)	상봉암동, 소요동, 지행동	동두천시(5)	동두천동, 상패동, 생연동, 송내동, 허봉암동	
	양주시(4)	백석읍, 삼송동, 은현면, 장흥면	양주시(5)	광적면, 남면, 만송동, 봉양동, 유양동	
	연천군(9)	군남면, 미산면, 백학면, 신서면, 연천읍, 왕징면, 전곡읍, 중면, 청산면	양평군(1)	개군면	
	의정부시(2)	민락동, 호원동	연천군(2)	왕진면, 장남면	
강원	파주시(18)	광탄면, 교하동, 군내면, 금촌동, 금촌중, 목동동, 문발동, 문산읍, 법원읍, 와동동, 운정동, 월릉면, 장단면, 적성면, 조리읍, 탄현면, 파주읍 파평면	파주시(15)	검산동, 금릉면, 다율동, 동패동, 맥금동, 문산읍, 문정동, 산남동, 신촌동, 아동동, 야당동, 야동동, 장남면, 진동면, 진서면	
	포천시(4)	영북면, 이동면, 포천읍, 화현면	포천시(5)	관인면, 소흘읍, 신북면, 자삭동, 내촌면	
	고성군(1)	현내면	고성군(2)	간성읍, 거진읍	
	인제군(1)	북면	속초시(1)	대포동	
	철원군(5)	갈말읍, 김화읍, 동송읍, 서면, 철원읍	철원군(2)	근남면, 근북면	
	화천군(2)	간동면, 화천읍	춘천시(2)	남산면, 후평동	
			홍천군(3)	남면, 서면, 화촌면	
	화천군(2)	간동면, 화천읍	화천군(2)	사내면, 상서면	
	분류 지역	주의지역 (30)			
	인천(10)	강화군, 계양구, 남동구, 동구, 미추홀구, 부평구, 서구, 연수구, 옹진군, 중구			
경기(13)	가평군, 고양시 덕양구, 고양시 일산동구, 고양시 일산서구, 김포시, 남양주시, 동두천시, 양주시, 양평군, 연천군, 의정부시, 파주시, 포천시				
강원(7)	고성군, 인제군, 속초시, 춘천시, 철원군, 화천군, 홍천군				

말라리아의 진단에는 말초혈액 도말검사가 아직까지 표준검사로 사용되고 있다. 그러나 말초혈액 도말검사는 약 300 시야 이상의 영역을 고배율(X1,000)로 검사하여 진단해야 하므로, 숙련된 전문가가 시행해야 하며, 많은 시간과 노력이 필요하다. 또한 1회 검사만으로 진단되지 않는 경우도 있어 발열 시 3회 이상의 검사를 추천하고 있고, 검사자의 숙련도나 현미경의 질 및 염색의 상태 등에 따라서 결과가 달라질 수 있다. 또한 휴일이나 야간에 발열을 주소로 응급실을 내원한 경우에는 전문가의 부재로 말초혈액 도말검사에 의한 확진이 어려워 신속한 진단 및 투약이 지연되게 될 수 있다는 단점이 있다.

다른 진단법으로는 간접면역형광항체법(indirect fluorescent antibody test, IFAT), 효소면역법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 등의 혈청학적 방법과 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 여러 가지 방법이 있다. PCR은 말라리아의 진단율을 높이는 정확도가 높은 검사이지만, 이러한 방법들은 역시 신속한 진단을 위해서는 유용하지 못하다.

말라리아의 경우, 혈액내 원충이 처음 관찰된 후 7-14일 사이에 나타나는 열원충의 유성생식모세포는 매개모기를 감염시키기 때문에, 말라리아의 전파 순환 고리 차단을 위해 발병 후 최대 5일 이내 치료를 진행하는 것이 매우 중요하다. 따라서 신속한 진단은 환자의 예후를 향상시키고 개별적 의료비를 절감시킬 뿐만 아니라 전체 전파 차단을 통한 말라리아 발생 감소 및 이에 따른 국가 의료비 절감효과가 있다.

말라리아 신속진단검사(rapid diagnostic test, RDT)는 검사 소요시간이 30분 이내로 짧으며 신뢰도가 높고, 특별한 장비 없이 현장에서 간편하게 검사할 수 있다. 말라리아는 의료 접근성이 낮은 열대 지방에서 발병률이 높은 질환으로, WHO에서도 말라리아 신속진단검사의 시행을 권유하여, 말라리아 신속진단검사 시행 지침을 보급하고, 질 보장을 위한 신속진단검사 키트 평가 프로그램을 매년 시행하고 있다.

국내의 경우 말라리아 신속진단검사는 비급여로 사용되다 2019년 급여로 편입되었으며 향후 사용이 늘어갈 것으로 예측되나, 현 단계에서 이에 대한 비용-편익 분석 및 향후 말라리아 발생에 미치는 영향에 대한 모델링 연구 등은 부재한 실정이다. 이에 말라리아 신속진단 검사의 급여화에 따른 의료재정 및 발생 변화 파악을 위해 관련 문헌 고찰 및 비용-편익 분석과 모델링을 수행하고자 한다.

2. 연구 목적

말라리아 신속진단검사를 사용하여 신속한 진단을 하게 되면 진단 비용의 부담은

늘어나지만, 도말 검사결과 보고 지연에 따른 추가 의료이용 비용은 줄어들게 된다. 동시에 다른 사람을 감염시킬 수 있는 2차 감염의 위험이 줄어들어 장기적으로 보았을 때 우리나라 말라리아의 발생을 줄일 수 있다. 본 연구에서는 동적 모형(dynamic model)을 개발하여 미래 10년의 말라리아 발생을 예측하고 현시점의 비용-편익 분석뿐만 아니라 2차 감염의 위험이 줄어들면서 생기는 미래의 비용까지 고려하여 비용-편익 분석을 진행하고자 한다.

II

선행연구 및 현황

1. 말라리아의 이해

1.1 말라리아 일반

말라리아는 열원충(Plasmodium) 속에 속하는 원충(기생충)에 감염되어 발생하는 급성 열성 질환으로 인체 감염 가능한 원충 종류는 총 5가지이고 이때 감염된 열원충의 종류에 따라 임상양상, 잠복기 및 예후의 차이가 존재한다. 우리나라 토착형 말라리아인 삼일열말라리아의 원충은 전 세계 온대 및 아열대 지방을 중심으로 가장 넓게 분포하고 있으며, 열대열말라리아보다 중증도가 높지 않고 장잠복기의 특징을 가진다.

표 2-1 열원충 종류 및 특성

원충 종류	발생지역 및 특징
열대열원충 (<i>Plasmodium falciparum</i>)	주로 아열대 및 열대지방에 분포하며 특히 아프리카 지역에서 매우 문제시 되고 병원성이 가장 높으며 중증말라리아로 진행될 경우 예후가 좋지 않음
삼일열원충 (<i>Plasmodium vivax</i>)	열대열말라리아보다 증상은 심하지 않은 편이나, 지리적으로 가장 넓게 분포되어 있으며, 주로 온대, 아열대 지방에 존재
사일열원충 (<i>Plasmodium malariae</i>)	열대열과 거의 비슷한 특성을 지니고 있으나 발생 빈도가 훨씬 낮음
난형열원충 (<i>Plasmodium ovale</i>)	아프리카 지역 및 아시아와 오세아니아 일부 지역에서만 국소적으로 분포
원숭이열원충 (<i>Plasmodium knowlesi</i>)	원숭이 말라리아를 일으키는 종으로, 최근 사람에서의 감염이 확인되어 중요성이 부각되고 있으며 특히 동남아시아 국가(말레이시아, 필리핀, 싱가포르, 태국, 미얀마 등)에 주로 분포

말라리아 생활사(Life cycle)는 대부분 동일하며, 크게 인체 내 생활사(간 내 생활사, 적혈구기 및 유성생식기의 일부)와 모기 내 생활사로 나뉜다. 말라리아는 사람의 간세포와 적혈구에서 다수분열을 통해 무성생식을 하며 매개모기 내에서 포자를 형성하는 유성생식과 무성생식을 하므로 동물학적으로는 사람이 중간숙주, 모기가 최종숙주에 해당한다.

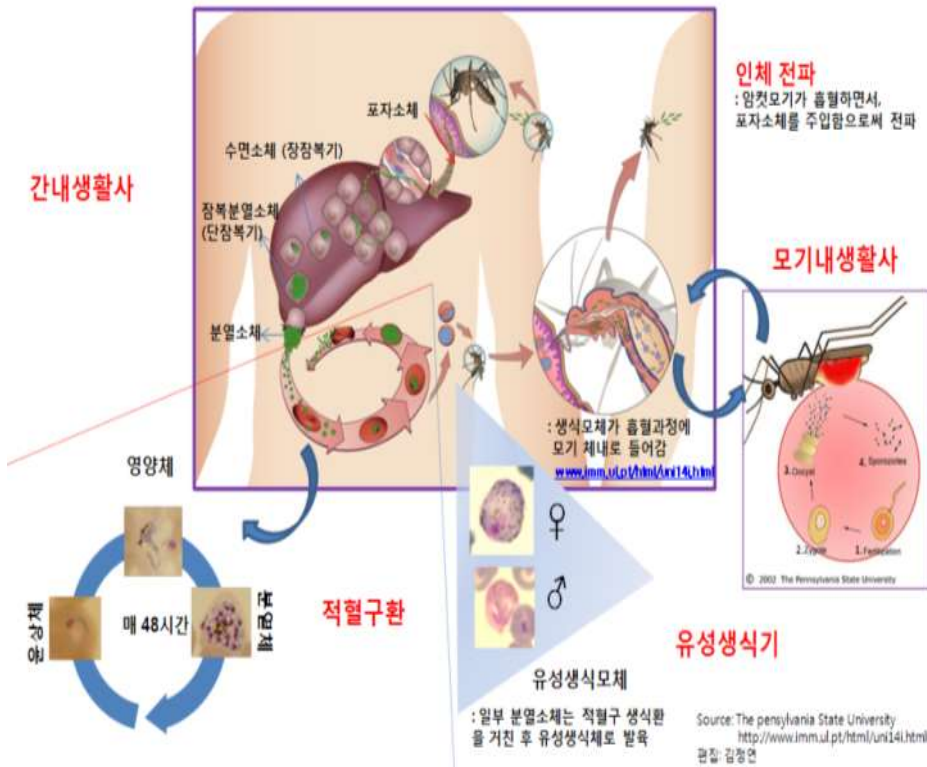


그림 2-1 열원충의 생활사(2019년 말라리아 관리지침)

인체 내에서는 모기가 사람을 물 때 인체감염형인 포자소체(sporozoite)가 혈액 내로 주입되어 40-90분 이내 표적 장기인 간으로 들어가게 된다. 이후 간에서 둥글게 형태가 변하고 1개의 포자소체가 약 10,000-100,000개의 분열소체(merozoite)로 발육한 후, 잠복분열소체(cryptomerozoite)가 되어 터져 나와 적혈구를 감염시킨다. 이때 간세포로 들어간 포자소체가 분열증식 없이 장기간 잠복하면서 그대로 경과하는 수도 있는데, 이때의 총체를 수면소체(hypnozoite)라고 하고 지연발병 및 재발(relapse)의 원인으로 작용한다. 적혈구로 침입한 잠복분열소체(cryptomerozoite)는 먼저 반지모양의 운상체(ring form)가 된 후 영양형

(trophozoite)으로 변하고, 곧이어 분열체(schizont)로 발육한다. 성숙분열체에는 여러 개의 분열소체(merozoite)가 있으며 적혈구를 파괴하고 밖으로 나와 다시 새로운 미성숙 적혈구를 감염시킨다. 적혈구환을 돌던 분열소체 중 일부는 모기에 감염력을 가지는 유성생식모체(gametocyte)로 발육하여 모기가 환자를 물 때 모기 체내로 옮겨가 유성 생식기를 거치게 된다.

한편 모기 내의 암수 생식모세포들은 모기의 중장(中腸) 또는 위(胃)에서 각각 편모방출과 핵질환원이 되어 수정(fertilization)한 후 접합자(zygote)가 된다. 이후 접합자는 운동성이 있는 운동접합체(ookinete)가 된 다음 위 상피세포와 근육층 사이를 관통한 후 복벽 안쪽에서 구형의 난포낭(oocyst)이 되며 여기에서 핵분열을 한 후 포자모세포(sporoblast)가 되고, 포자모세포(sporoblast) 내에서 수천 개에서 수십만 개의 포자소체(sporozoite)를 형성하여 이 포자소체가 모기의 침샘에 모인 후 다른 사람을 물때 감염을 일으킨다.

1.2 말라리아 국내 발생 현황

국내에서 말라리아는 1910년대까지 심하게 창궐하였으나 이후 신의학의 보급과 계몽으로 점차 감소하였다. 이후 재유행 시기도 있었으나 1953년 이후 주민의 정착, 말라리아 치료약 보급, 정부와 WHO의 말라리아 퇴치사업으로 지속적인 감소 추세를 보였으며, 1970년대 후반부터는 거의 소멸 국면에 이르렀고, 특히 1984년의 2례 발생 후에는 토착형 말라리아 발생이 완전 중단되어 근절된 것으로 여겨졌다. 그러나 1993년 파주지역 DMZ에 복무 중이던 군인 1명이 말라리아 환자로 재발생한 이후 1997년에는 전년대비 38%의 환자 증가를 보이는 등 급증을 계속하여 2000년에는 4,183명으로 정점을 보였다. 이후에 정부의 강력한 퇴치사업으로 2001-2004년까지 전년대비 25~30% 이상의 환자 감소를 보이다 2005년 다시 증가하였으며 2007년(2,227명) 정점을 보인 후 2008년에는 전년도 절반 수준으로 감소하였다가, 이후 2010년까지 증가 추세를 보인 후 다시 감소 추세로 2018년에 501명이 보고되었다.

표 2-2 말라리아 연도별 환자 발생 현황(명)

구분	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	'17	'18
국내	2,488	1,763	1,107	826	1,324	2,021	2,192	1,023	1,319	1,721	762	489	385	558	628	602	436	501
해외 유입	68	36	64	38	45	30	35	29	26	51	64	53	60	80	71	71	79	75
계	2,556	1,799	1,171	864	1,369	2,051	2,227	1,052	1,345	1,772	826	542	445	638	699	673	515	576

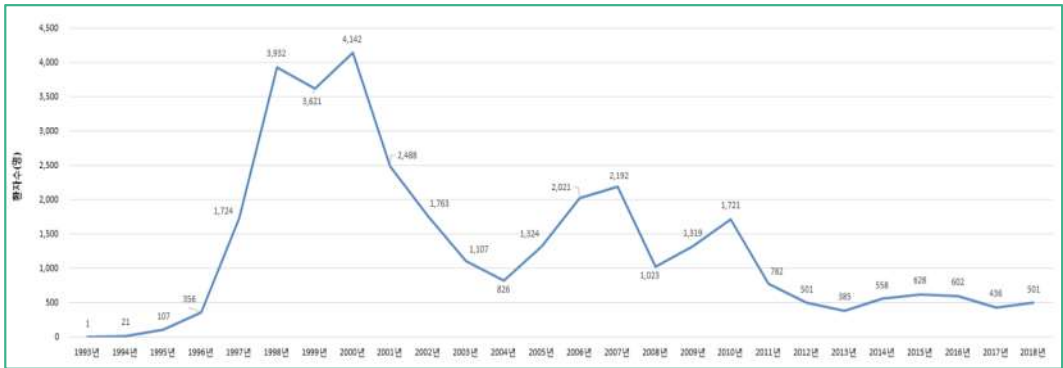


그림 2-2 연도별 국내 삼일열말라리아 환자 발생 현황(명)

1.3 국내 말라리아 발생의 역학적 특성

국내 말라리아 발생자 중 민간인의 비율이 가장 높으나 현역군인 및 제대군인에서의 발생도 상당하다.

표 2-3 국내 삼일열말라리아 발생 현황(명)

구 분	2014	2015	2016	전년 동기간 대비		
				2017	2018	증감률(%)
계	558	628	602	436	501	14.9
민 간 인	402	361	307	280	338	20.7
제대군인	58	86	115	60	63	5.0
현역군인	98	181	180	96	100	4.2

지역적으로는 2018년 민간인 말라리아 환자 중 가장 많은 발생을 보인 시·도 지역은 경기, 인천, 서울 순이었으며, 현역군인 말라리아 환자 중 가장 많은 발생을 보인 지역은 경기도였다.

표 2-4 국내 삼일열말라리아 지역별/직업별 발생현황(2017-2018) (명)

시도	계		민간인		제대군인		현역군인	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
계	436	501	280	338	60	63	96	100
서울	43	61	33	50	7	8	3	3
부산	2	6	0	0	2	6	0	0
대구	3	12	1	2	1	7	1	3
인천	72	74	62	65	5	8	5	1
광주	6	2	2	1	4	1	0	0
대전	1	3	0	0	0	1	1	2
울산	2	1	1	0	1	0	0	1
세종	0	1	0	0	0	1	0	0
경기	270	302	163	206	26	13	81	83
강원	11	9	7	5	1	2	3	2
충북	0	2	0	1	0	1	0	0
충남	9	4	6	3	2	0	1	1
전북	3	3	1	1	2	2	0	0
전남	3	5	1	2	2	3	0	0
경북	8	2	1	1	6	0	1	1
경남	1	12	0	1	1	8	0	3
제주	2	2	2	0	0	2	0	0

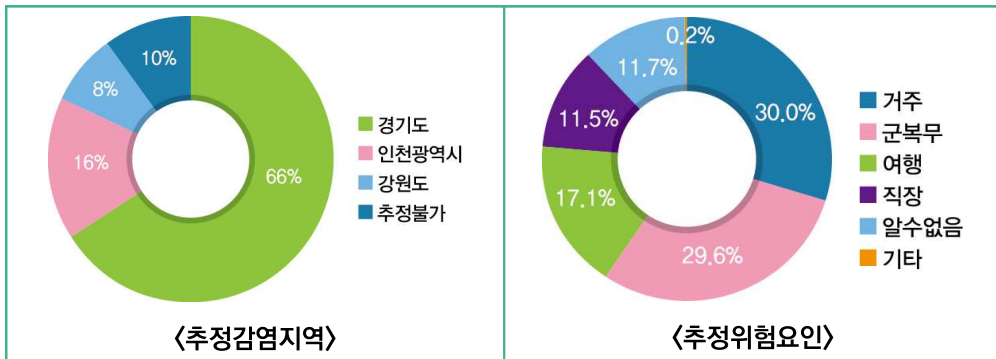


그림 2-3 국내 삼일열말라리아 환자 추정감염지역 및 추정감염경로(2018)

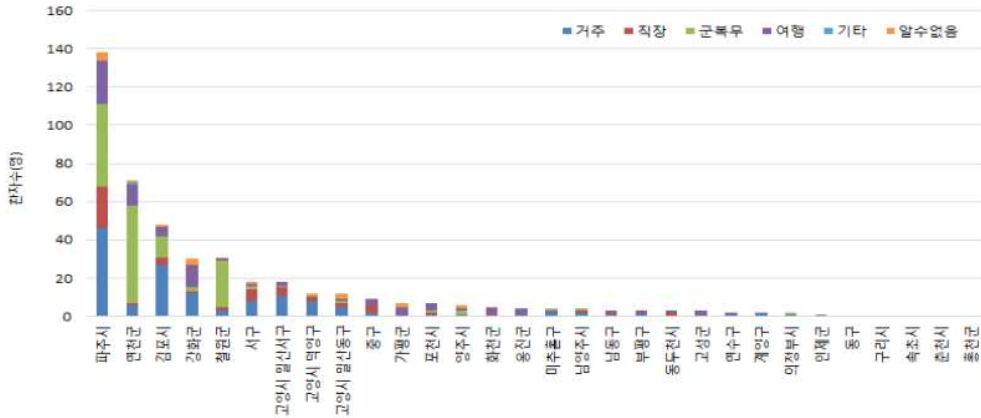


그림 2-4 국내 삼일열말라리아 환자 추정감염지역별 감염경로 현황(2018)
(2019년 말라리아 관리지침)

계절적으로는 5월에서 10월 사이에 집중되어 전체 발생의 97%를 차지하였다.

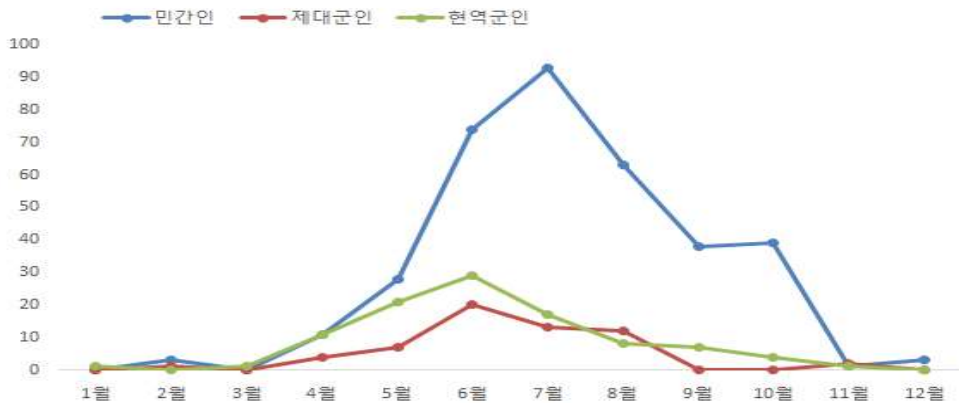


그림 2-5 2018년도 삼일열말라리아 환자 발생 월별 분포(2019년 말라리아
관리지침)

민간인 환자를 대상으로 성별/연령별 발생 현황을 살펴보면, 인구 10만명 당 발생률이 남성은 1.1명, 여성은 0.2명으로 남성에서의 발생률이 여성에 비해 5.5배 높게 나타났으며, 성별로 다발생 연령대를 살펴보면 남성은 50대(58명) > 40대(56명) > 20대(47명) 순, 여성은 50대(16명) > 40대(13명) > 30대(9명) 순이었다.

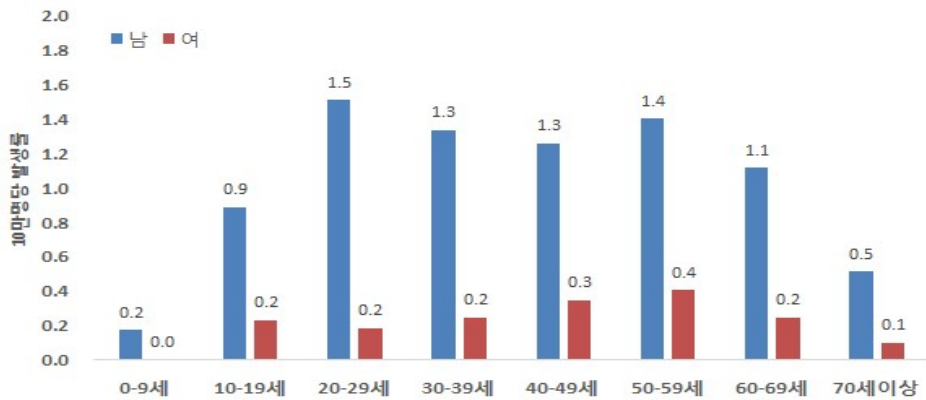


그림 2-6 2018년 민간인 환자의 연령/성별 인구 10만명 당 발생률(2019년 말라리아 관리지침)

국내 말라리아 환자의 진단소요일은 지역에 따라 다른 특성을 보인다. 인천·경기·강원의 말라리아 위험지역에 주소를 둔 환자의 발병에서 확진까지 진단소요일(중앙값)은 5일로 비위험지역의 환자에 비해 짧다. 반면, 비위험지역은 발병부터 확인까지 진단소요일(중앙값)은 9일로 위험지역에 비해 현저히 긴 특성을 보인다. 혈액내 원충이 처음 관찰된 후 7-14일 사이에 나타나는 열원충의 유성생식모세포는 매개 모기를 감염시키기 때문에, 말라리아의 전파 순환 고리 차단을 위해 발병 후 최대 5일 이내 치료 진행은 매우 중요하다.

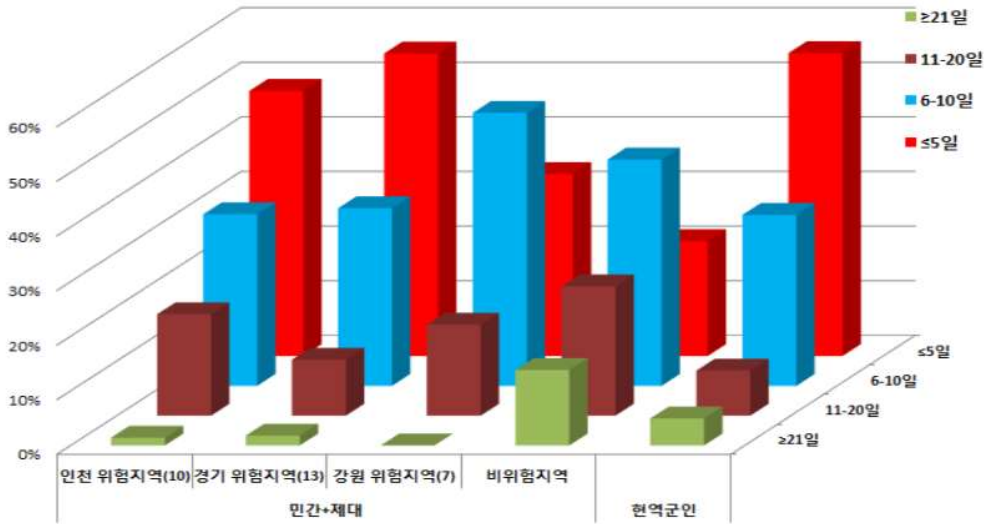


그림 2-7 삼일열말라리아 진단소요일(발병-확진) 분포(2018) (2019년 말라리아 관리지침)

1.4 말라리아 감염의 임상 양상

말라리아 감염의 잠복기는 종류에 따라 차이를 보인다. 국내 토착 말라리아인 삼일열 말라리아의 경우, 단기 잠복기 (12-18일), 장기 잠복기 (6-12개월)를 가지며 수혈에 의한 경우는 주입된 원충 수에 의해 잠복기가 결정되지만 대개는 짧고, 긴 경우 2개월까지 가는 것으로 알려져 있다. 열대열말라리아의 경우는 9-14일의 잠복기를 가지며, 난형열말라리아는 12-18일의 잠복기를 가진다.

말라리아의 가장 특징적인 임상 증상은 주기적인 고열과 오한이 발생하는 열발작 (malarial paroxysm) 이며 삼일열, 난형열말라리아는 48시간 주기로, 사일열말라리아는 72시간 주기로 열이 발생하며, 열대열말라리아는 매일 발생하는 특징이 있다. 국내에서 발생 가능한 삼일열말라리아의 경우, 권태감과 서서히 상승하는 발열이 초기에 수일간 지속되고 48시간 주기로 오한, 고열, 발한 후 해열이 반복적으로 나타나며, 재발(Relapse) 또는 지연발병이 가능하다. 또한 두통이나 구역, 설사 등을 동반할 수 있다. 해외 여행자에서 발생할 수 있는 열대열말라리아의 경우, 초기 증상은 삼일열말라리아와 유사하나 열발작이 24시간, 36시간, 48시간 등 주기적이지 않은 경우도 많으며 오한, 기침, 설사 등의 증상이 나타나고 중증이 되면 황달, 응고 장애, 신부전, 간부전, 쇼크, 의식장애나 섬망, 혼수 등의 급성 뇌증이 출현할 수 있다. 열대열말라리아의 경우는 신속한 치료가 예후에 결정적인 영향을 미치므로 진단 즉시

치료를 시작해야 하며 치료하지 않으면 사망률은 10% 이상이고 치료를 해도 사망률이 0.4-4%에 달한다.

1.5 말라리아의 진단

말라리아의 증상은 비특이적이고, 폐렴이나 박테리아성 패혈증 등 다른 열성 질환들의 증상과 유사한 경우가 많다. 따라서, 임상 증상만을 근거로 한 말라리아 진단은 신뢰성이 없다. 말라리아를 진단하는 방법에는 말초혈액도말법(혈액 원충류 검사), 중합효소연쇄반응, 형광염색법 등이 있다.

말초혈액도말법(혈액 원충류 검사)

말초혈액도말법은 도말, 염색한 말초혈액을 현미경 하에서 관찰하여 원충을 검출해 내는 방법으로, 지난 100여 년 간 말라리아 진단의 표준으로 사용되어 왔으며 국내에서도 이 방법을 말라리아 진단의 황금기준(gold standard)으로 여기고 있다. 말초혈액도말법은 현재까지 알려진 방법 중에 민감도와 특이도가 가장 높은 검사법이지만, 많은 시간과 노력이 소요되며 숙련된 검사자를 필요로 한다. 또한, 원충수가 적거나 변성된 경우에는 말라리아의 진단이 어려우며, 검사자의 경험이나 현미경의 질 및 염색의 상태 등에 따라서 결과가 좌우될 수 있다. 그리고 반드시 숙련된 검사자가 필요한 특성 상, 주말이나 야간과 같이 검사자 부재 시에는 결과 보고가 지연된다는 단점이 있다.

중합효소연쇄반응

중합효소연쇄반응(PCR)은 사람의 유전자와 구별이 되는 말라리아 원충의 특정 유전자 부위를 증폭함으로써 감염여부를 판별하는 방법이다. 이 방법은 말라리아 진단의 정확성을 높이기 위하여 개발된 방법으로, 혈액 1 μ L 당 5개 이하의 원충도 검출할 수 있다. PCR 후 blotting을 하여 표지자를 붙이거나 이중(nested) PCR을 적용하면 민감도가 더욱 증가하여, 50 μ L 당 1-2개의 원충도 검출할 수 있다. 또, PCR은 여러 종류의 말라리아 원충이 혼합되어 있을 때에 감별이 용이하다는 장점이 있다. PCR은 민감도와 특이도가 높은 방법이라고 보고되어 있지만, 신속한 진단이 불가능하고 치료의 효과를 추적하기에는 적당하지 못하다.

신속진단검사

말라리아 신속진단검사는 실험실에서 수행되는 표준적인 말라리아 검사가 가능하지 않은 지역에서 간편하고, 신속하며, 정확하게 말라리아를 진단하기 위한 목적으로 1990년대 초반에 개발되었다. 이 방법은 말라리아에 감염되었거나 최근에 감염된 사

람들의 혈액 내에 있는, 말라리아 기생충에 의해 생성되는 특정한 항원들을 검출해서 말라리아를 진단한다. 신속진단검사는 면역크로마토그래피 (immunochromatography)를 이용한다. 면역크로마토그래피는 면역반응(항원-항체 반응) 원리와 크로마토그래피(검체, 시약 이동) 원리를 결합한 방법이다. 나이트로셀룰로스(nitrocellulose)로 된 막(membrane)에 말라리아 항체를 분주해 놓고 혈액을 떨어뜨린다. 말라리아에 감염 시, 혈액 속의 말라리아 항원이 막의 항체와 결합하여 육안으로 확인 가능한 선이 나타난다. 열대열말라리아와 그 외의 말라리아의 선을 구분하여 확인할 수 있다. 말라리아는 의료 접근성이 낮은 열대 지방에서 발병률이 높은 질환으로, WHO에서도 말라리아 신속진단검사의 시행을 권유하여, 말라리아 신속진단검사의 지침을 보급하고, 질 보장을 위한 RDT 키트 테스트 프로그램을 매년 시행하고 있다.

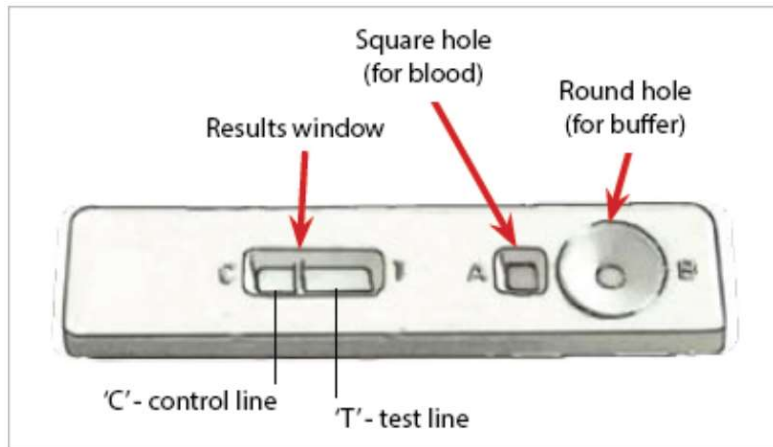


그림 2-8 말라리아 신속진단검사를 위한 키트 모식도(WHO)

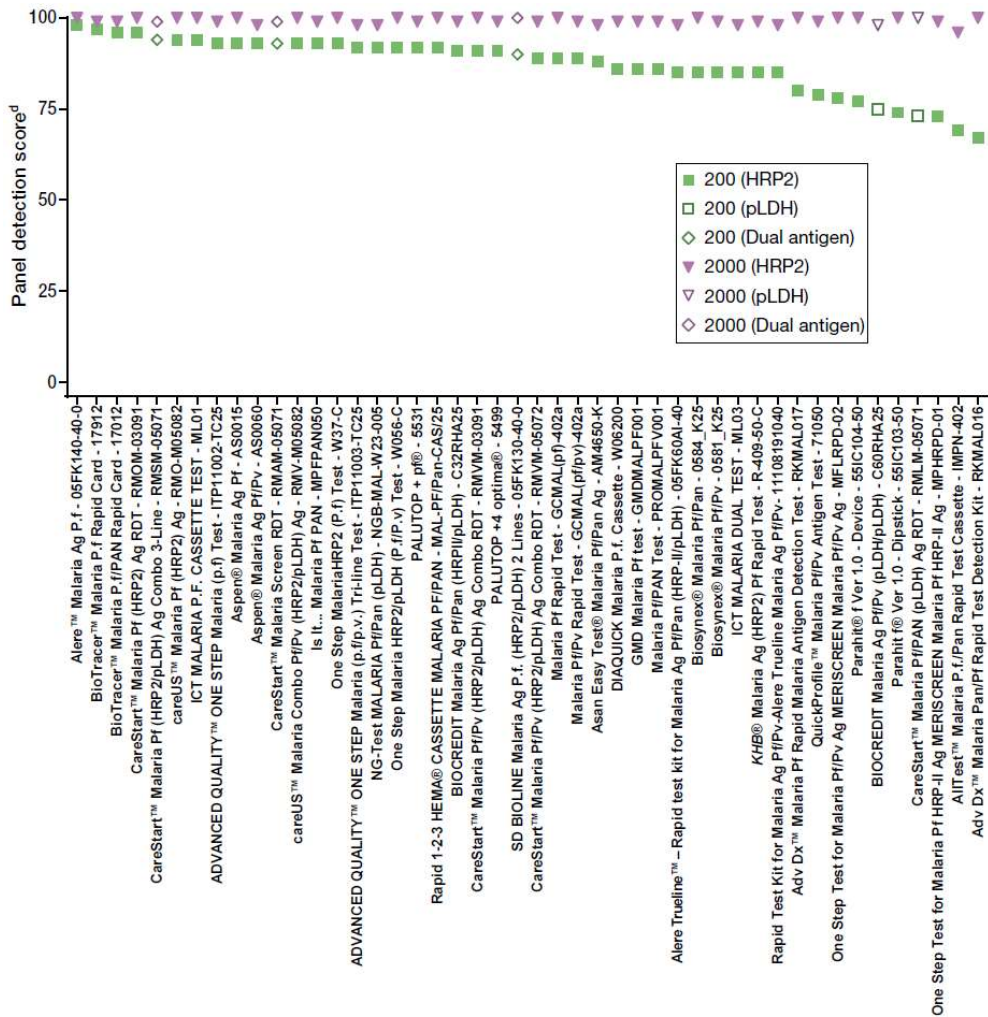


그림 2-9 말라리아 신속진단검사별 열대열말라리아 검출력 비교(WHO 2017)

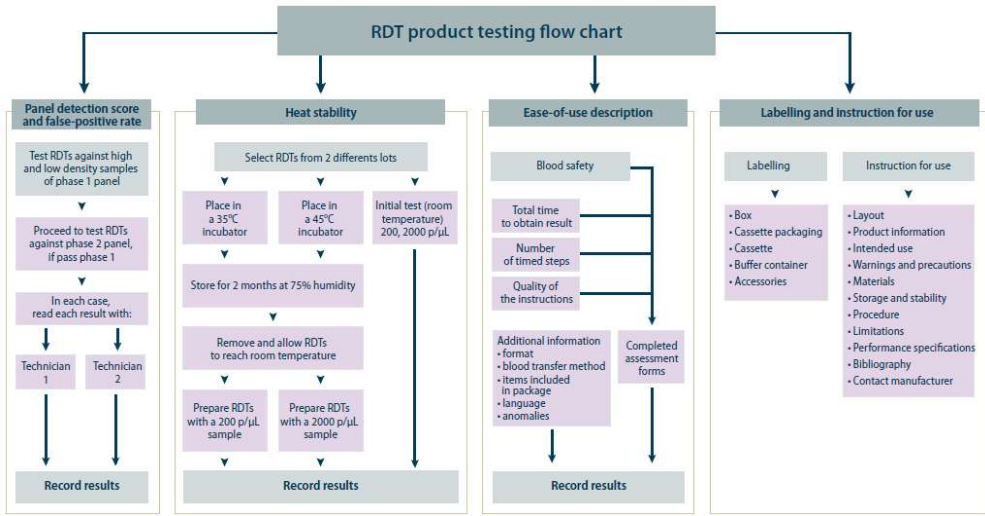


그림 2-10 WHO 말라리아 신속진단제품 테스트 모식도(WHO 2017)

1.6 말라리아의 치료

말라리아 치료의 경우, 경구 투여가 원칙이고, 중증말라리아나 경구 투여가 불가능할 때는 비경구적 투여를 하며, 약물의 선택은 열원충의 감수성에 따라 다르다. 해외 여행에서 귀국 후 말라리아 감염이 의심되는 환자 치료 시 감염된 말라리아 원충의 종류나 약물 내성 여부가 불확실한 경우에는 약제내성 열대열말라리아로 간주하고 치료할 것을 권고한다.

표 2-5 클로로퀸 감수성에 따른 말라리아 표준치료(질병관리본부, 2019)

구분	치료방법
클로로퀸 감수성 (국내도착형 삼일열)	• 클로로퀸(3일) + 프리마퀸(14일)
클로로퀸 저항성 (해외유입말라 리아)	• 메플로퀸(Lariam®)(3일)+ 프리마퀸(14일) • 아토바쿠온 - 프로구아닐(Malarone®)(3일)+ 프리마퀸(14일) • 피로나리딘-아르테스네이트(Pyramax®)(3일)+프리마퀸(14일)
중증말라리아	• Artesunate IV

프리마퀸은 간 내 원충을 제거하여 재발을 방지하며 약을 불충분하게 복용하면 재발할 수 있기 때문에 투약 시 충분한 교육 필요하다.

1.7 말라리아 예방

말라리아의 경우, 상용화된 백신이 없어 이를 통한 예방이 어려우므로 여행 전, 중, 후 기간 동안 적절한 예방약을 선택하여 충분한 기간 동안, 약제에 따라 정해진 복용 수칙에 맞게 복용하는 것을 권장한다. 예방약 복용의 효과는 조사에 따라 70~95%이며, 가장 흔한 예방 실패의 원인은 의사의 처방대로 예방약을 제대로 복용하지 않았거나, 구토 등 복용과정에서의 나타나는 문제인 것으로 확인되었다. 예방약을 처방하는 의사는 여행지역이 말라리아 유행지역 또는 발생 국가인지 여부, 여행하는 지역이 항말라리아제 내성 지역인지 여부, 및 여행지역에서 유행하는 말라리아 종류(열대열, 삼일열, 사일열, 난형열)를 종합적으로 고려해서 약제를 선정해야 한다.

표 2-6 말라리아 환자의 예방적 화학요법 종류 및 용량/용법

예방적 화학요법	용량 및 용법		복용기간		
	성인	소아	여행전	여행중	여행 후
클로로퀸	1회/주(5mg base/kg) 경구 (60kg 하이드록시클로로퀸황산염 400mg)		1-2주	여행 기간	4주
메플로퀸	1회/주 경구 (같은 요일에 복용)	$\leq 20\text{kg}$: 성인용 1/4T $20-30\text{kg}$: 성인용 2/4T $30-45\text{kg}$: 성인용 3/4T $> 45\text{kg}$: 성인용 1T	1-2주	여행 기간	4주
아토바쿠온 - 프로구아닐	1회/일 경구 (1회 1정(487mg) 복용)	$11 - 20\text{kg}$: 성인용 1/4T $21 - 30\text{kg}$: 성인용 2/4T $31 - 40\text{kg}$: 성인용 3/4T $> 40\text{kg}$: 성인용 1T	1-2일	여행 기간	7일
독시사이클린	1회/일 경구 (1회 1정(100mg) 복용)	$\leq 45\text{kg}$: 2mg/kg $> 45\text{kg}$: 성인용 1T (성인 용량과 동일)	1-2일	여행 기간	4주

2. 선행연구 및 한계

2.1 말라리아 신속진단검사

말라리아 신속진단검사의 비용-효과 분석 등은 주로 도말검사의 접근이 어려운 지역에서 수행되었다. 해당 연구들에서는 주로 정적 코호트 모형(static cohort model) 중 하나인 결정수형 모형(decision tree model)을 활용하여 신속진단검사가 도말 검사 대비 비용-효과적임을 주장하는 결과들을 보여주었다.¹⁾

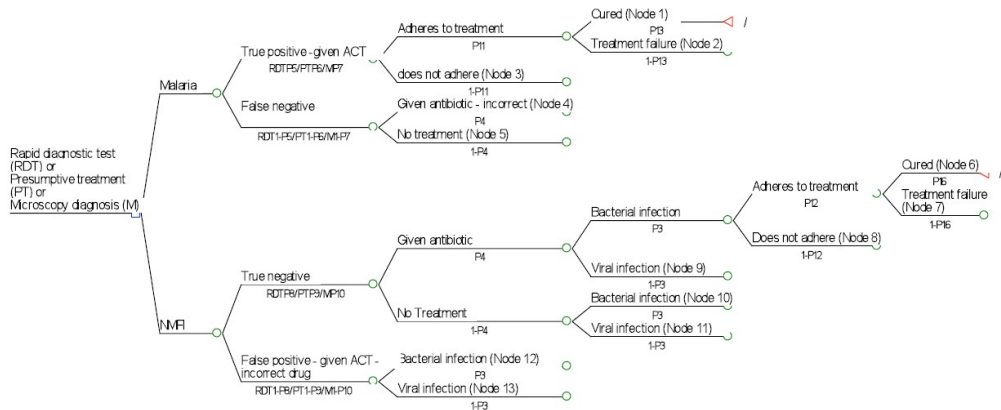


그림 2-11 말라리아 신속진단검사의 decision tree model 예시

결론적으로 결정수형 모형을 통해서도 신속진단검사의 비용-효과는 확인되었으나 이를 더 일반화한 compartmental dynamic model에서의 적용과 국내 일반인구 환경에서의 적용 연구는 수행되지 않았다.

2.2 말라리아 모형(Malaria Model)

말라리아 모형은 대부분 열대열말라리아(*Plasmodium falciparum*) 원충에 의한 말라리아 역학을 기반으로 만들어져 왔다. 그러나 우리나라 말라리아는 삼일열말라리아(*Plasmodium vivax*) 원충에 의한 것으로 열대열말라리아만큼 치명적이지는 않으나 긴 잠복기를 가지는 환자가 발생하는 점이 특징이다. 또한, 우리나라는 모기의 발

1) Uzochukwu BS, Obikeze EN, Onwujekwe OE, Onoka CA, Griffiths UK. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic test, microscopy and syndromic approach in the diagnosis of malaria in Nigeria: implications for scaling-up deployment of ACT. *Malaria journal*. 2009;8:265.

생이 계절에 따라 다르므로 말라리아 발생에도 계절성이 생긴다. 모기의 발생은 온도의 영향을 가장 크게 받으며 강수량, 바람의 세기 등 여러 가지 기후 요인에 영향을 받는다.

우리나라 말라리아 모형에 관한 선행연구는 통계적 모형에 관한 연구가 많이 있으나 이는 2차 감염을 반영하기 어려운 정적 모형(static model)이다. 동적 모형에 관한 연구로는 Kim et al. (2018)²⁾에서는 상미분방정식(ordinary differential equations)을 사용하여 우리나라 삼일열말라리아의 동적 모형을 구현한 연구가 있다. 장기 잠복기 환자를 설명하기 위해 상태 변수(state variable)를 단기 잠복기와 장기 잠복기로 나누었고, 감염전파율(transmission rate)을 삼각함수로 나타내어 계절성을 구현하였다. 그러나 삼각함수 모양의 계절성은 우리나라 모기 발생과 말라리아 발생 추세를 설명하기에는 부족한 점이 있다. Kim et al. (2019)³⁾에서도 역시 상태 변수로 단기 잠복기와 장기 잠복기를 구분하였고 감염률의 일부인 흡혈률(biting rate)을 온도에 대한 함수로 표현하였다. 또한, 모기의 역학을 결정하는 모기의 출생률(birth rate)과 사망률(death rate)에 대한 모수(parameter)도 온도에 대한 함수로 나타내었고, 성충 모기가 되기 전까지의 단계인 수생 단계(aquatic stage)의 상태 변수를 추가하여 수생 단계에서 성충 모기로 넘어가는 성숙률(maturation rate)을 온도와 강수량에 대한 이변수 함수로 나타내었다. 하지만 장기 잠복기에 의한 주간 말라리아 발생의 추세를 설명하기에는 상미분방정식에서 상태 변수를 구분하는 것만으로는 한계가 있다. 2009년 질병관리본부 용역과제로 진행된 ‘한국형 말라리아의 수학 모형과 응용프로그램 개발’에서는 지연형 미분 방정식(delayed differential equations)을 사용하여 삼일열말라리아의 특징인 장기 잠복기와 재발을 설명하고 주별 말라리아 발생을 예측하였다.

2.3 비용-편익 분석

Kim et al. (2018)에서는 군인들을 대상으로 한 말라리아 신속진단검사의 비용-편익 분석에 관한 연구가 있다. 사회적 관점(societal perspective)에서 분석을 수행하여 직접적인 의료이용 비용뿐만 아니라 생산성 손실에 의한 비용, 교통비 등과 같은 여러 가지 사회

2) Hee-sung Kim, Gilwon Kang, Sunmi Lee Yoon, Chang-gyo Lee, Minyoung Kim. Cost-Benefit Analysis of Malaria Chemoprophylaxis and Early Diagnosis for Korean Soldiers in Malaria Risk Regions, In: Journal of Korean Medical Science biting rate 33.10 (2018), e59

3) Jung Eun Kim, Yongin Choi, and Chang Hyeong Lee. Effects of climate change on Plasmodium vivax malaria transmission dynamics: A mathematical modeling approach. In: Applied Mathematics and Computation 347 (2019), pp.616-630

적 비용을 고려하였다.

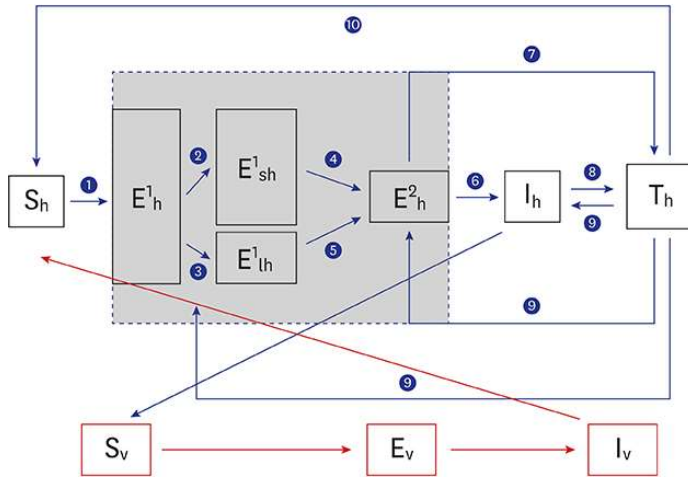


그림 2-12 Diagram of Plasmodium vivax transmission Kim 등(2018)

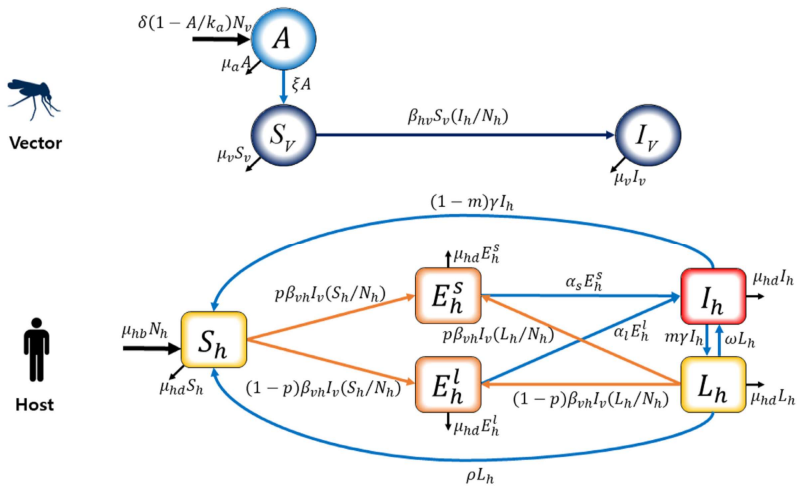


그림 2-13 P. vivax malaria transmission model Kim 등(2019)

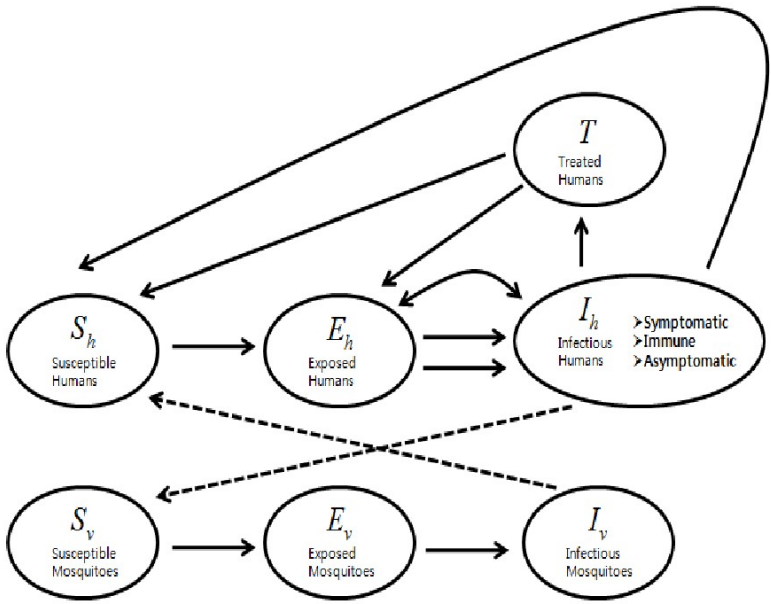


그림 2-14 말라리아의 수학적 모형 모식도 ‘한국형 말라리아의 수학적 모형과 응용프로그램 개발’

1. 신속진단검사의 정확도에 대한 문헌고찰

1.1. 국내 선행 체계적 문헌고찰

국내에서 진행한 말라리아의 신속진단검사의 효용성에 대한 체계적 문헌고찰은 2008년 신의료기술평가보고서 ‘말라리아 항원, 간지 (표적항원 : 젖산탈수소효소)’에서 메타분석을 한 바 있다. 상기 메타분석 결과 중 비열대열말라리아를 중심으로 검토하였다.

국내 선행 체계적 문헌고찰에서는 총 4인으로 구성된 소위원회에서 2008년 1월 28일부터 2008년 8월 12일까지 약 7개월간 젖산탈수소효소(pLDH)를 표적항원으로 하는 말라리아 신속진단검사의 유효성에 대하여 분석하였다.

대상 환자는 말라리아가 의심되는 증상(발열, 오한, 발한, 두통, 근육통 등)을 보이는 환자 중 최근 1년 이내에 말라리아 위험요인에 노출된 적이 있는 경우 혹은 말라리아 위험 지역(인구 10만명 당 발생률이 10명 이상) 거주자이다. 말라리아 위험요인은 말라리아 과거력이 있거나, 동거가족 등에서 말라리아 환자 발생, 국내 혹은 해외 말라리아 유행지 방문력, 군복무력, 수혈 과거력이었다. 중재검사(Index Test)로는 말라리아 신속진단검사이며, 비교검사(Comparators)로는 혈액 원충류검사나 중합효소연쇄반응을 기준으로 하여, 의료결과(Outcome)로 진단정확성을 확인하였다.

KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Ovid-CINAHL 및 Cochrane library 국외 데이터베이스를 이용하였다. ‘malaria’ 및 ‘rapid diagnostic test’을 통합한 검색 전략으로 총 1,762개의 문헌을 검색하였다. 이 중 한국어나 영어로 기술된 문헌을 선택하였고, 동물실험이나 전임상연구 및 원저가 아닌 연구는 배제하였다. 회색문헌 또한 배제한 후, 총 38개의 연구(국내문헌 5건)를 최종 평가에 포함하였다.

표 3-1 말라리아 신속진단검사의 비열대열말라리아 진단 정확성

구분	검체 수	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	검출률 (%)
Ratsimbasa(2007)	194	0.73	0.98	0.85	0.96	37.03	0.27	0.95	136.13	6.7
	194	0.87	0.98	0.87	0.98	45.07	0.14	0.97	331.50	7.7
	194	0.92	0.97	0.80	0.99	30.15	0.08	0.96	380.00	7.7
Sotimehin(2007)	192	0.00	1.00	NaN	0.99	NaN	1.00	0.99	NaN	0
Broek(2006)	896	0.91	0.99	0.97	0.95	-	-	-	-	28.3
박태성(2006)	120	0.96	1.00	1.00	0.97	Inf	0.04	0.98	Inf	35.8
Öner(2005)	376	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	8.0
Chayani(2004)	232	0.97	1.00	1.00	0.98	Inf	0.03	0.99	Inf	40.1
Dev(2004)	336	0.81	1.00	1.00	0.91	Inf	0.11	0.94	Inf	7.4
Khan(2004)	215	0.95	1.00	1.00	0.98	Inf	0.05	0.99	Inf	27.0
Kokczinski(2004)	499	0.86	0.99	-	-	66.2	0.14	-	-	28.5
Malik(2004)	124	0.91	1.00	1.00	0.98	Inf	0.10	0.98	Inf	15.3
Tarazona(2004)	72	0.92	1.00	1.00	0.92	Inf	0.08	0.96	Inf	50.0
Ahmad(2003)	72	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	33.3
Bukombai(2003)	145	1.00	0.97	0.33	1.00	30.50	0.00	0.97	Inf	4.1
Iqbal(2003)	930	0.61	0.98	0.88	0.90	24.60	0.40	0.90	61.78	15.5
	930	0.76	0.99	0.95	0.94	68.53	0.25	0.94	279.24	17.6
Palmer(2003)	216	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	5.1
Patanain(2003)	271	0.65	0.99	0.97	0.86	-	-	-	-	22.1
Singh(2003)	75	1.00	0.90	0.42	1.00	10.00	0.00	0.91	Inf	16.0
	80	1.00	0.98	0.96	1.00	58.00	0.00	0.99	Inf	28.8
Coleman(2002)	1,137	0.09	0.99	0.43	0.94	8.96	0.92	0.92	9.70	0.6
Ferro(2002)	192	0.99	0.98	0.97	0.99	-	-	-	-	38.0
Huong(2002)	412	0.74	1.00	-	-	-	-	-	-	17.0
Iqbal(2002)	750	0.79	0.97	0.91	0.93	-	-	-	-	22.3
Mason(2002)	229	0.47	0.97	0.73	0.91	15.29	0.55	0.90	28.00	9.6
Playford(2002)	158	0.77	1.00	1.00	0.89	28.5	0.21	-	-	28.5
Cho(2001)	87	0.69	1.00	1.00	0.52	Inf	0.31	0.77	Inf	51.7
조덕 ¹ (2001)	81	0.94	1.00	-	-	-	-	-	-	94.1

조덕 ² (2001)	61	0.84	-	-	-	-	-	-	-	83.6
Congruong(2001)	175	0.98	1.00	1.00	0.99	Inf	0.02	0.99	Inf	23.4
김자영 (2001)	44	1.00	0.91	0.33	1.00	11.00	0.00	0.91	Inf	50.0
Jelinek (2000)	231	0.62	1.00	1.00	0.98	Inf	0.39	0.98	Inf	3.5
Moody (2000)	636	0.96	-	-	-	-	-	-	-	16.7
Ricci (2000)	139	0.60	0.97	0.75	0.95	21.90	0.41	0.93	53.25	5.8
Iqbal (1999)	550	0.81	1.00	0.97	0.96	172.83	0.19	0.97	903.13	12.7
Lee (1999)	98	0.93	1.00	1.00	0.84	Inf	0.07	0.95	Inf	65.3
Piper (1999)	30	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	40.0
Palmer (1998)	202	0.94	1.00	1.00	0.96	1.00	0.96	0.98	Inf	36.6

- 혈액 원충류 검사를 표준기준으로 측정한 값임(단, Playford *et al*(2002)은 종합효소연쇄반응)
- OptiMAL™ 를 중재검사로 시행함(단, Ratsimbaoa *et al*(2007)은 순서대로 SD Bioline™ Malaria Ag, OptiMAL™, CareStart™의 3가지 제품; 박태성 등 (2006)은 SD Bioline™ Malaria Ag에 대한 연구)
- Inf : 양의 무한대(infinity), NaN : 수가 아님(not a number)

상기 체계적 문헌고찰에서는 비열대열말라리아에 대한 신속진단검사의 진단정확성을 35개의 문헌(국내문헌 5개)으로 분석하였고, 민감도는 0.00-1.00, 특이도는 0.91-1.00, 검사정확도는 0.77-1.00 로 분석하였다.

고정효과 모형에 기초하여 문헌간의 이질성을 검정한 결과, 통합교차비는 203.96 (95% CI 151.94-273.80)으로 통계적으로 유의하였으나($X^2=3362.93$, $df=1$, $p=0.00$) 병합된 연구간 이질성을 보였다.($X^2=92.88$, $df=27$, $p=0.00$).

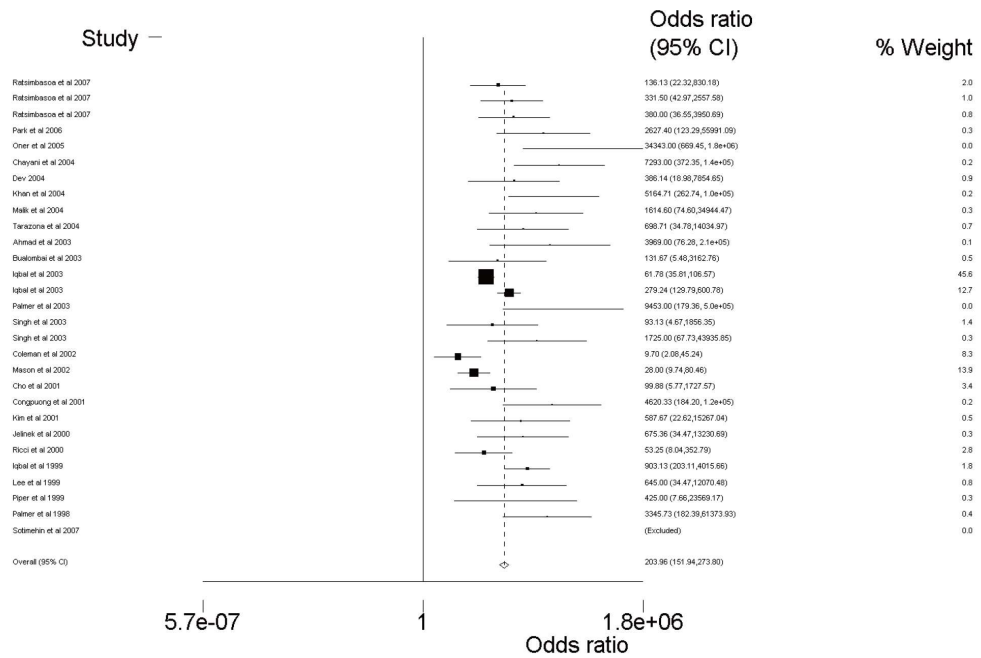


그림 3-1 말라리아 신속진단검사의 비열대열말라리아 진단 정확성 (고정효과 모형)

한편, 말라리아 감염의 임상증상 없이 말라리아 위험지역에 거주하는 대상자에서 선별 목적으로 수행된 연구를 배제한 후, 말라리아의 임상 증상이 있고 위험요인에 노출된 환자에게 말라리아를 진단할 목적으로 수행된 연구를 하위분석하였다. 비열대열말라리아에 대한 민감도는 0.60-1.00, 특이도는 0.91-1.00, 검사 정확도는 0.77-1.00으로 개선된 결과를 보였다. 고정효과 모형에 기초하여 문헌간의 이질성을 검정한 결과, 통합교차비는 253.78(95% CI 181.76-354.35)로 통계적으로 유의하였으나($X^2=3199.35$, $df=1$, $p=0.00$) 병합된 연구 간 이질성을 보였다($X^2=63.29$, $df=23$, $p=0.00$).

표 3-2 진단 목적인 경우의 비열대열말라리아의 진단 정확성

구분	검체 수	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	검출률 (%)
Ratsimbaoa (2007)	194	0.73	0.98	0.85	0.96	37.03	0.27	0.95	136.13	6.7
	194	0.87	0.98	0.87	0.98	45.07	0.14	0.97	331.50	7.7
	194	0.92	0.97	0.80	0.99	30.15	0.08	0.96	380.00	7.7
Broek (2006)	896	0.91	0.99	0.97	0.95	-	-	-	-	28.3
박태성 (2006)	120	0.96	1.00	1.00	0.97	Inf	0.04	0.98	Inf	35.8
Öner (2005)	376	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	8.0
Chayani (2004)	232	0.97	1.00	1.00	0.98	Inf	0.03	0.99	Inf	40.1
Dev (2004)	336	0.81	1.00	1.00	0.91	Inf	0.11	0.94	Inf	7.4
Khan (2004)	215	0.95	1.00	1.00	0.98	Inf	0.05	0.99	Inf	27.0
Kolaczinski (2004)	499	0.86	0.99	-	-	66.2	0.14	-	-	28.5
Malik (2004)	124	0.91	1.00	1.00	0.98	Inf	0.10	0.98	Inf	15.3
Tarazona (2004)	72	0.92	1.00	1.00	0.92	Inf	0.08	0.96	Inf	50.0
Bualombai (2003)	145	1.00	0.97	0.33	1.00	30.50	0.00	0.97	Inf	4.1
Iqbal (2003)	930	0.61	0.98	0.88	0.90	24.60	0.40	0.90	61.78	15.5
	930	0.76	0.99	0.95	0.94	68.53	0.25	0.94	279.24	17.6
Palmer (2003)	216	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	5.1
Pattanasin (2003)	271	0.65	0.99	0.97	0.86	-	-	-	-	22.1
Singh (2003)	80	1.00	0.98	0.96	1.00	58.00	0.00	0.99	Inf	28.8
Iqbal (2002)	750	0.79	0.97	0.91	0.93	-	-	-	-	22.3
Playford (2002)	158	0.77	1.00	1.00	0.89	28.5	0.21	-	-	28.5
Cho (2001)	87	0.69	1.00	1.00	0.52	Inf	0.31	0.77	Inf	51.7
조덕 ¹ (2001)	81	0.94	1.00	-	-	-	-	-	-	94.1
조덕 ² (2001)	61	0.84	-	-	-	-	-	-	-	83.6
Congpuong (2001)	175	0.98	1.00	1.00	0.99	Inf	0.02	0.99	Inf	23.4
김자영 (2001)	44	1.00	0.91	0.33	1.00	11.00	0.00	0.91	Inf	50.0
Jelinek (2000)	231	0.62	1.00	1.00	0.98	Inf	0.39	0.98	Inf	3.5
Moody (2000)	636	0.96	-	-	-	-	-	-	-	16.7
Ricci (2000)	139	0.60	0.97	0.75	0.95	21.90	0.41	0.93	53.25	5.8
Iqbal (1999)	550	0.81	1.00	0.97	0.96	172.83	0.19	0.97	903.13	12.7
Lee (1999)	98	0.93	1.00	1.00	0.84	Inf	0.07	0.95	Inf	65.3
Piper (1999)	30	1.00	1.00	1.00	1.00	Inf	0.00	1.00	Inf	40.0
Palmer (1998)	202	0.94	1.00	1.00	0.96	1.00	0.96	0.98	Inf	36.6

주1) 표준기준 : 혈액 원충류 검사 (단, Playford *et al* (2002)은 종합효소연쇄반응)

주2) 중재검사 : OptiMALTM (단, Ratsimbaoa *et al* (2007)은 순서대로 SD BiolineTM Malaria Ag, OptiMALTM, CareStartTM의 3가지 제품; 박태성 등 (2006)은 SD BiolineTM Malaria Ag에 대한 연구)

주3) Inf : 양의 무한대(infinity)

말라리아 신속진단검사의 진단 정확성 분석에서 나타난 이질성의 원인을 밝히기 위해 상기에 제시한 문헌들 중 SIGN에서 제시된 근거의 수준에 따라 2+로 평가된 8개의 문헌만 (Broek et al 2006; Chayani et al 2004; Kolaczinski et al 2004; Tarazona et al 2004; Bualombai et al 2003; Palmer et al 2003; Cho et al 2001; Ricci et al 2000) 따로 세부분석을 하였다. 이들은 병합된 연구들 간 동질적이었으며($X^2=9.69$, $df=7$, $p=0.21$) 이의 통합진단비는 353.43 (95% CI 219.88-568.09)으로 통계적으로 유의하였다 ($X^2=1678.22$, $df=1$, $p=0.001$).

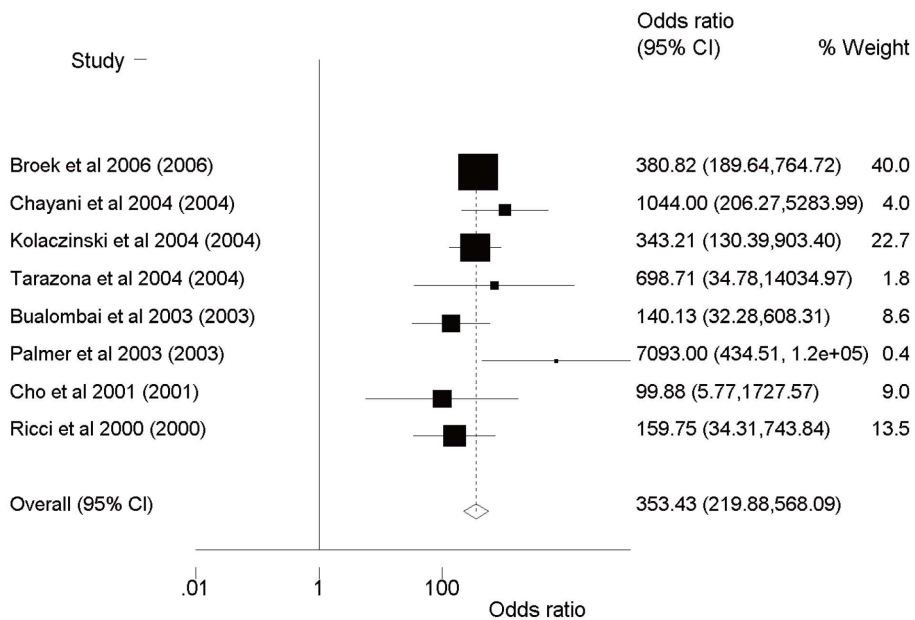


그림 3-2 근거수준이 2+인 연구에서 말라리아 신속진단검사의 진단 정확성 (고정효과모형)

또한, 병합된 연구간 이질적인 결과는 2004년에 수행된 해외 체계적 문헌고찰에 따르면 항원이나 신속진단검사 종류별 차이, 연구유형이나 표적모집단의 차이 및 여행여부에 따라 유병률이 달라지기 때문으로 분석된다.⁴⁾ 따라서, 2008년에 국내에서 보고한 체계적 문헌고찰에서는 문헌 간 이질성보다는 말라리아 판별에 대한 일관성 있는 검사결과에 더 무게를 두어 분석하였다. 그 결과 말라리아 신속진단검사 (표적항원: 젓산탈수소효소)는 말라리아 유행지역이나 유행지역에 노출된 경험이 있으며 말라리아 의심증상이 있는 환자에서 신속하게 말라리아 감염을 확인하고 치료하고자 할 때 유용한 검사라는 결론을 내렸다.

1.2. 해외 선행 메타분석 결과

말라리아 신속진단검사의 효용성에 대하여 2014년도에 코크란에서 'Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries'를 제목으로 유행지역에서의 비열대열말라리아 진단에서 신속진단검사의 유효성에 대한 체계적 문헌고찰을 시행한 바 있다.⁵⁾

2014년에 발간한 코크란 체계적 문헌 고찰에서는 2008년의 국내 체계적 문헌 고찰과는 달리, 말라리아 신속진단검사를 그 형태에 따라 Type 2, 3, 4 그리고 새로운 Type으로 나누어 분석하였다. 신속진단검사 제 2형은 HRP-2 (for P.falciparum)과 aldolase (all species)를 이용하는 형태이고, 제 3형은 HRP-2 (for P.falciparum)과 pLDH (all species)를 이용하는 형태이며, 제 4형은 pLDH (for P.falciparum) 과 pLDH (all species)를 이용하는 형태이다. P.vivax 에 특이적인 pLDH를 이용하는 가장 최신의 새로운 형태도 있다.

상기 2014 코크란 체계적 문헌 고찰의 분석 대상은 말라리아 유행지역에 살면서 말라리아의 임상증상을 보이거나 중증의 임상적 예후는 보이지 않은 사람으로 하였고, 분석 기간은 2013년 12월 31까지로, Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, MEDLINE, EMBASE, MEDION, Science Citation Index, Web of

4) Cruciani M, Nardi S, Malena M, Bosco O, Sepelloni G, Mengoli C. Systematic review of the accuracy of the ParaSight™-F test in the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria. Medical Science Monitor 2004; 10: MT81-88.

5) Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated nonfalciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014:2014.

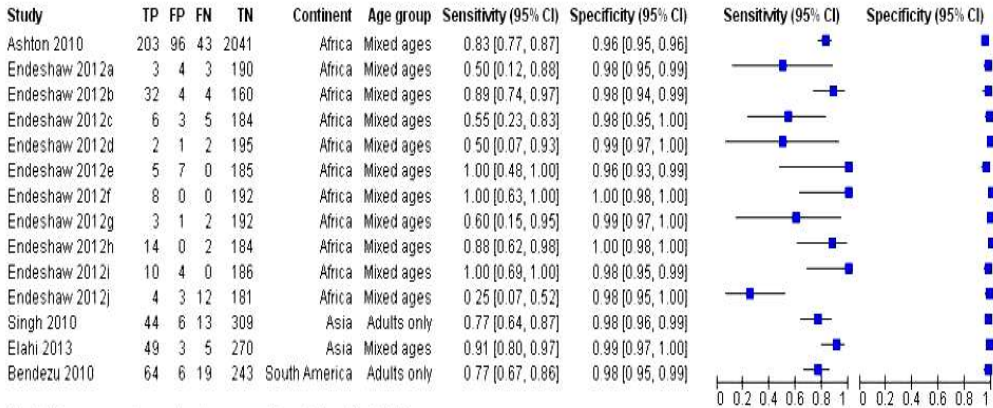
Knowledge, African Index Medicus, LILACS, IndMED와 같은 데이터베이스를 검색하였다. 검색 시 사람에 한정하여 검색하고, 영어에 한정하지 않고 검색하였다. 중재검사는 말라리아 신속진단검사 제 2형, 제 3형, 제 4형 그리고 새로운 형태로 선정하였고, 비교검사는 혈액 도말과 중합효소연쇄반응을 선정하였다. 총 47개의 연구를 신속진단검사 형태와 비교검사에 따라 하위분석하였다. 연구의 방법론적 질평가는 QUADAS tool을 사용하였다.

본 보고서에는 젓산탈수소효소(pLDH)를 기반으로 하며 국내에서 가장 높은 빈도로 사용 중인 제 3형과 제 4형에 대한 분석 결과를 확진검사인 혈액도말과 비교하여 아래와 같이 요약하였다.

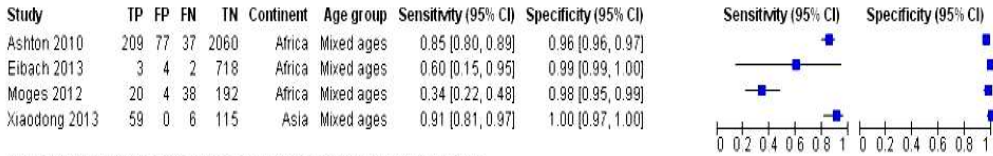
1.2.1. 제 3형 신속진단검사와 혈액도말검사의 비교

총 11,234명을 분석 대상으로 한 23개의 문헌을 평가한 민감도는 78% (95% CI, 69%-84%)였고, 특이도는 99% (95% CI, 98%-99%)였다. 혈액도말검사에서 비열대열말라리아를 진단하였으나 신속진단검사에서는 말라리아가 아니라고 진단하는 거짓음성은 74% (52% - 88%)였다.

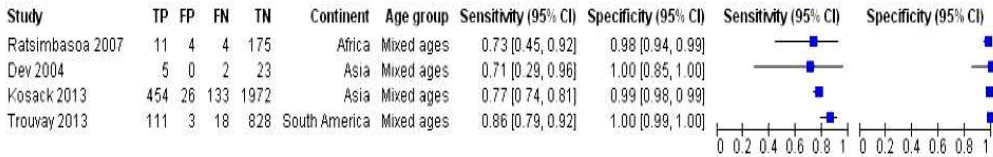
Non-falciparum species only, microscopy, Type 3, Parascreen



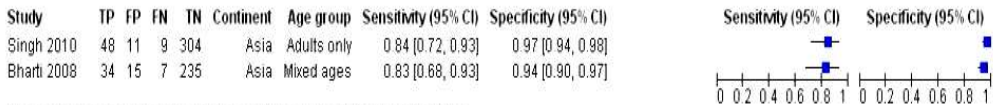
Non-falciparum species only, microscopy, Type 3, CareStart PfPan



Non-falciparum species only, microscopy, Type 3, SD Malaria Antigen Bioline



Non-falciparum species only, microscopy, Type 3, First Response Malaria Combo



Non-falciparum species only, microscopy, Type 3, One Step Malaria PfPan

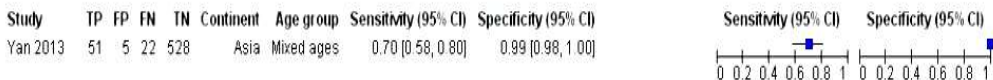
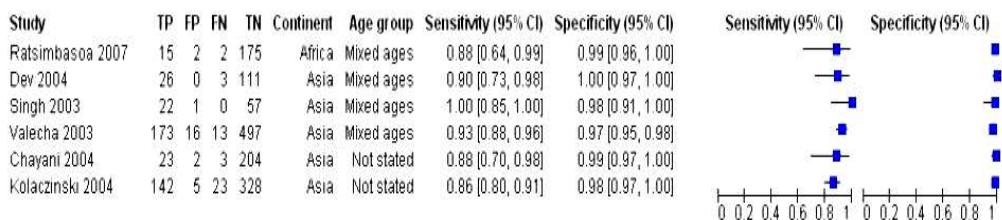


그림 3-3 비열대열말라리아에서 제 3형 신속진단검사와 혈액도말검사의 진단정확성 비교

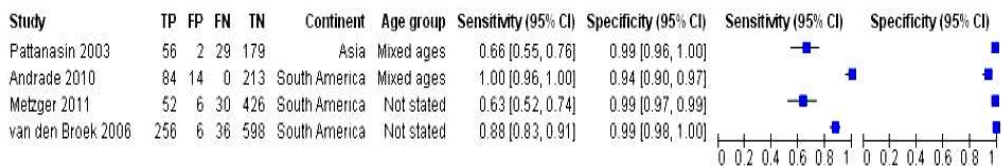
1.2.2. 제 4형 신속진단검사와 혈액도말검사의 비교

총 3831명을 분석대상으로 하여 10개의 문헌을 평가한 (pooled)민감도는 89% (95% CI, 79% - 95%)였으며, 특이도는 98% (95% CI, 95% - 97%)였다. 혈액도말검사에서 비열대열말라리아를 진단하였으나 신속진단검사에서 말라리아가 아니라고 진단하는 거짓음성은 87% (79% - 92%)였다.

Non-falciparum species only, microscopy, Type 4, OptiMAL



Non-falciparum species only, microscopy, Type 4, OptiMAL-IT



Non-falciparum species only, microscopy, Type 4, Carestart

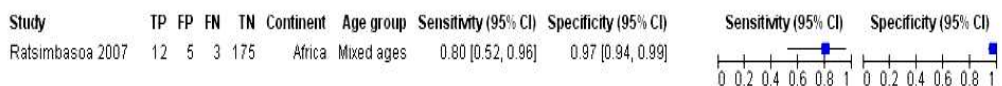


그림 3-4 비열대열말라리아에서 제 4형 신속진단검사와 혈액도말검사의 진단정확성 비교

본 코크란 메타분석에서는 상기와 같이 젖산탈수소효소(pLDH)를 기반으로 하며 국내에서 가장 높은 빈도로 사용 중인 제 3형과 제 4형의 신속진단검사의 유효성을 확인할 수 있었다. 신속진단검사의 특이도가 높은 데에 비하여 민감도가 상대적으로 낮게 보고된 이유는 비열대열말라리아의 유병률 혹은 열대열말라리아의 유행지역 유무에 따라서 민감도에 영향을 미칠 수 있기 때문이라는 분석이 있었다. 따라서, 국내에서 수행한 말라리아 신속진단검사의 유효성에 대한 문헌고찰을 추가로 시행하였다.

1.3. 신속진단검사의 정확도에 관한 국내 문헌고찰

2019년 12월 31일까지 국내 비열대열말라리아 환자에 대하여 신속진단검사의 진단정확성에 대한 연구 7건을 확인하였다. 해외 체계적 문헌 고찰에서 비교적 낮은 민감도가 보고되었던 것과 달리, 국내에서 진행된 연구에서는 7건 중 6건에서 민감도가 0.90 이상으로 높았다. 따라서, 국내의 비열대열말라리아 유병률이 비교적 높은 상황을 고려할 때 말라리아 신속진단검사의 국내 도입은 민감도와 특이도 모두 높아 진단 정확도가 높다는 결론을 내릴 수 있다.

표 3-3 신속진단검사의 효용성에 관한 국내 문헌고찰

문헌	연구유형	연구대상특성(n)	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	검사정확도			
박태성 2006	진단법 평가연구	혈액도말검사		0.96 (0.90-0.96)	1.00 (0.97-1.00)	1.00 (0.95-1.00)	0.97 (0.94-0.97)	0.98 (0.94-0.98)		
		RDT	(+)						(-)	total
		(+)	43						0	43
		(-)	2						75	77
		total	45						75	120
RDT: SD Bioline Ag (Malaria P.f/P.v)										
Cho2001	진단법 평가연구	혈액도말검사		0.69 (0.65-0.69)	1.00 (0.87-1.00)	1.00 (0.94-1.00)	0.52 (0.46-0.52)	0.77 (0.70-0.77)		
		RDT	(+)						(-)	total
		(+)	45						0	45
		(-)	20						22	42
		total	65						22	87
RDT: OptiMAL										
조덕 2001	진단법 평가연구	혈액도말검사		0.94	1.00					
		RDT	(+)						(-)	total
		(+)	48						0	48
		(-)	3						30	33
		total	51						30	81
RDT: OptiMAL										

문헌	연구유형	연구대상특성(n)	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	검사정확도																				
김 자 영 2001	진 단 법 평 가 연구	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>21</td> <td>0</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>21</td> <td>20</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT: OptiMAL(Pnf)</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	21	0	21	(-)	0	20	20	total	21	20	41	1.00 (0.22-1.00)	0.91 (0.87-0.91)	0.33 (0.07-0.33)	1.00 (0.96-1.00)	0.91 (0.85-0.91)
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	21	0	21																								
(-)	0	20	20																								
total	21	20	41																								
김 병 철 2009	진 단 법 평 가 연구	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>0</td> <td>185</td> <td>185</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>15</td> <td>191</td> <td>206</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT: SD Bioline</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	15	6	21	(-)	0	185	185	total	15	191	206	1.00	0.969			
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	15	6	21																								
(-)	0	185	185																								
total	15	191	206																								
백 선 희 (2010)	진 단 법 평 가 연구	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>65</td> <td>0</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>04</td> <td>524</td> <td>528</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>69</td> <td>524</td> <td>593</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT:SD, BinaxNOW(HRPII,pan)</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	65	0	65	(-)	04	524	528	total	69	524	593	0.942	1.00			
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	65	0	65																								
(-)	04	524	528																								
total	69	524	593																								

문헌	연구유형	연구대상특성(n)			민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	검사정확도	
Lim(2001)	진단법평가 연구	혈액도말검사			1.00	1.00	0	0	1.00	
		RDT	(+)	(-)						total
		(+)	21	0						21
		(-)	0	70						70
		total	21	70						91
RDT: OptiMAL(pLDH/pLDH)										

RDT: rapid diagnostic test

1.4. 신속진단검사의 정확도에 관한 2014년도 이후의 해외 문헌고찰

2014년도의 해외 체계적 문헌고찰에서 높은 특이도를 확인하였고, 해외 체계적 문헌고찰에서 상대적으로 낮은 민감도는 국내에서 보고된 연구를 개별 평가하여 개선된 민감도를 확인한 바 있다. 한편, 2014년 이후 2019년 12월 31일까지 해외에서 출판된 비열대열말라리아 의사 환자에서 신속진단검사의 정확도 연구 현황을 추가로 확인하였다. 4건의 연구를 확인한 결과 신속진단검사의 특이도는 여전히 높았으며(0.92-1.00) 민감도 또한(0.935-0.998) 으로 개선된 것을 확인하였다.

표 3-4 신속진단검사의 효용성에 관한 2014년도 이후의 해외 문헌고찰

문헌	연구유형 (연구장소)	연구대상특성(n)	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	검사정확도																				
Dzakah (2014)	진단법 평 가 연구 (중국)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>72</td> <td>9</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>5</td> <td>447</td> <td>452</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>77</td> <td>456</td> <td>533</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT:One-step malaria(P.f/P.v),</p>		혈액도말검사			RDT	(+)	(-)	total	(+)	72	9	91	(-)	5	447	452	total	77	456	533	0.935	0.980	0.889	0.988	
			혈액도말검사																								
		RDT	(+)	(-)	total																						
(+)	72	9	91																								
(-)	5	447	452																								
total	77	456	533																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>75</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>2</td> <td>454</td> <td></td> </tr> <tr> <td>total</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT:ParaHit total(P.f/P.v)</p>		혈액도말검사			RDT	(+)	(-)	total	(+)	75	2		(-)	2	454		total				0.974	0.996	0.995	0.95			
	혈액도말검사																										
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	75	2																									
(-)	2	454																									
total																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>72</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>5</td> <td>423</td> <td></td> </tr> <tr> <td>total</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT:SD Bioline Ag (Malaria P.f/P.v)</p>		혈액도말검사			RDT	(+)	(-)	total	(+)	72	0		(-)	5	423		total				0.935	1.000	1.000	0.988			
	혈액도말검사																										
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	72	0																									
(-)	5	423																									
total																											

문헌	연구유형	연구대상특성(n)	민감도	특이도	양성예측도	음성예측도	검사정확도																				
Hailu(2014)	진단법평가연구 (에티오피아)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>201</td> <td>4</td> <td>205</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>0</td> <td>193</td> <td>193</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>201</td> <td>197</td> <td>398</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT: CareStart Pf/Pv (HRP2/PLDH)</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	201	4	205	(-)	0	193	193	total	201	197	398	0.998(0.977-1.000)	0.977(0.946-0.991)	0.978(0.948-0.991)	0.997(0.976-1.000)	
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	201	4	205																								
(-)	0	193	193																								
total	201	197	398																								
Vyas(2014)	진단법평가연구 (인도)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>85</td> <td>50</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>1</td> <td>541</td> <td>542</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>86</td> <td>591</td> <td>677</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT: SD Bioline(P.f/Pan)</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	85	50	135	(-)	1	541	542	total	86	591	677	0.988(0.937-0.998)	0.915(0.890-0.935)	0.630(0.546-0.706)	0.998(0.990-1.000)	0.925
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	85	50	135																								
(-)	1	541	542																								
total	86	591	677																								
Tseroni(2015)	진단법평가연구 (그리스)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">혈액도말검사</th> </tr> <tr> <th>RDT</th> <th>(+)</th> <th>(-)</th> <th>total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(+)</td> <td>37</td> <td>6</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>(-)</td> <td>1</td> <td>911</td> <td>912</td> </tr> <tr> <td>total</td> <td>38</td> <td>917</td> <td>955</td> </tr> </tbody> </table> <p>RDT: SD Bioline(P.f/Pan)</p>	혈액도말검사				RDT	(+)	(-)	total	(+)	37	6	43	(-)	1	911	912	total	38	917	955	0.973(86.1-99.6)	0.994(0.986-0.998)	0.861(0.721-0.947)	0.999(0.994-1.000)	-
혈액도말검사																											
RDT	(+)	(-)	total																								
(+)	37	6	43																								
(-)	1	911	912																								
total	38	917	955																								

RDT: rapid diagnostic test

IV

삼일열말라리아 수학모델

1. 국내 삼일열말라리아 수학모델

삼일열말라리아 수학모델 (Mathematical Model) 설계

우리나라 삼일열말라리아 모형에는 앞서 언급하였듯 상미분방정식 모형과 지연형 미분 방정식 모형에 관한 선행 연구가 있다. 본 연구에서는 단기, 장기 잠복기 환자에 의한 삼일열말라리아 발생을 더욱 잘 설명할 수 있는 지연형 미분 방정식을 이용하여 모형을 구축하였다. 삼일열말라리아 발생의 계절성은 기온에 의한 효과만 고려하였으며 모기의 역학과 관련된 모수를 기온에 대한 함수로 설정하여 계절성을 구현하였다.

상태 변수 (State Variables)

우리의 모형은 그림 4-1을 보면 크게 사람에 대한 역학과 모기에 대한 역학으로 나뉜다. 삼일열말라리아 위험지역의 전체 사람을 감수성 집단(S_h : susceptible), 잠복기(E_h : exposed), 전염기(I_h : infectious), 그리고 치료기(T_h : treated) 네 개의 집단으로 나누었다. 치료를 받지 않는 환자와 자연 치유되는 환자가 있긴 하지만 그 수가 매우 적기 때문에 우리 모형에서는 모든 환자가 치료를 받고 자연치유는 없다고 가정하였다. 말라리아 위험지역 매개 모기의 역학은 모형도의 아랫줄을 보면 수생 단계(A : aquatic stage), 감수성 집단(S_v : susceptible), 잠복기(E_v : exposed), 그리고 전염기(I_v : infectious) 네 개의 집단으로 나누었고 수생 단계는 성충 모기가 되기 전까지 모든 단계(알, 유충, 번데기)를 포함한다.

표 4-1 상태변수와 그 설명

상태변수	설명
S_h	감수성 사람
E_h	잠복기 사람
I_h	전염기 사람
T_h	치료가 사람
A	수생 단계의 미성숙 매개 모기
S_v	감수성 성충 매개 모기
E_v	잠복기 성충 매개 모기
I_v	전염기 성충 매개 모기

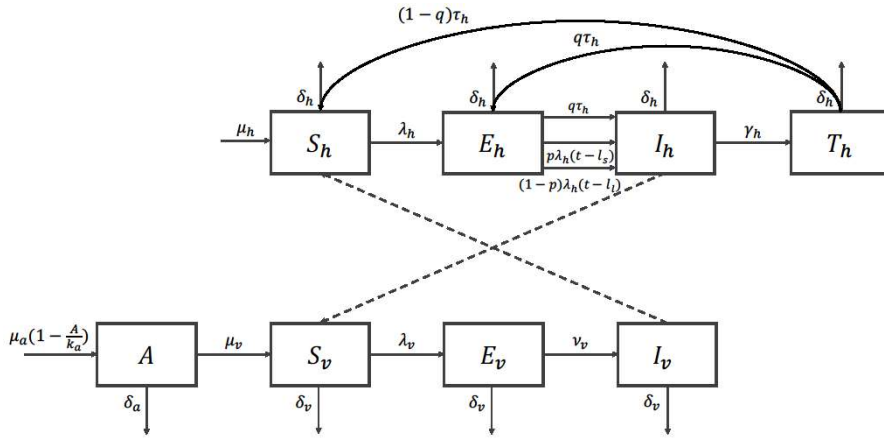


그림 4-1 삼일열말라리아 모델 모형도

모수 (Parameter)

사람이 태어나면 μ_h 의 속도(rate)로 감수성 집단으로 들어가고 모든 집단의 사람들은 δ_h 의 속도(rate)로 자연 사망한다. 감수성 집단의 사람이 전염성이 있는 매개 모기에 물려서 감염되면 λ_h 의 속도(rate)로 잠복기로 넘어가게 된다. 잠복기로 들어온 사람은 p 의 비율(propotion)로 단기 잠복기 환자가, $(1-p)$ 의 비율로 장기 잠복기 환자가 되고, 단기 잠복기 환자는 l_s 시간이 지난 후, 장기 잠복기 환자는 l_l 시간이 지난 후 전염기로 들어간다. 전염기의 환자는 감수성 집단의 매개 모기를 감염시킬 수 있고 병원에 방문하여 진단을 받은 후 삼일열말라리아 확진을 받게 되면 γ_h 의 속도(rate)로 치료기로 넘어간다. 치료기에서 τ_h 의 속도(rate)로 빠져나가는데, 이때 q 의 비율(propotion)로 치료가 실패하

면 I_r 시간이 지난 후 재발(relapse)하고 $(1-q)$ 의 비율로 치료가 성공하면 다시 감수성 집단으로 들어간다.

성충 매개 모기는 μ_a 의 속도(rate)로 산란하는데 그 장소가 보통 논, 수풀, 습지 등의 깨끗한 물이 고인 지역⁶⁾으로 한정적이기 때문에 수생 단계의 매개 모기 수는 k_a 를 넘지 않도록 유입된다. 이 단계의 매개 모기는 δ_a 의 속도(rate)로 자연 사망하며 μ_v 의 속도(rate)로 성충 매개 모기로 성숙하여 감수성 집단(S_v)으로 들어가고 모든 집단의 성충 매개 모기는 δ_v 의 속도(rate)로 자연 사망한다. 이때 매개 모기의 산란율(μ_a)과 사망률(δ_a) 성충 매개 모기의 성숙률(μ_v)과 사망률(δ_v)과 관련된 4개의 모수는 온도에 대한 함수로 주어졌다. 감수성 집단의 모기는 역시 전염성이 있는 사람(I_h)을 물어서 감염되면 λ_v 의 속도(rate)로 잠복기(E_v)로 넘어가고 이어서 ν_v 의 속도(rate)로 전염기(I_v)로 넘어가게 된다.

감염력(FOI: Force of Infection)을 나타내는 모수 λ_h 와 λ_v 는 수식 51을 보면 단위시간 동안 모기가 사람을 무는 횟수(biting rate) b 와 사람이 모기에 물리거나 모기가 사람을 물었을 때 감염될 확률이 각각 β_{hv} , β_{vh} , 그리고 그 모기 또는 그 사람이 전염성이 있는 비율이 곱해진 값이다. 여기서 b 는 온도에 대한 함수이다.

$$\lambda_h = b_h \beta_{hv} \frac{I_v}{N_v} = b \beta_{hv} \frac{I_v}{N_h}$$

$$\lambda_v = b_v \beta_{vh} \frac{I_h}{N_h} = b \beta_{vh} \frac{I_h}{N_h}$$

감염력 Force of
infection (FOI)

모수 추정 (Parameter Estimation)

삼일열말라리아 모형에는 인구와 관련된 모수, 감염과 관련된 모수, 그리고 병의 진행과 관련된 모수 이렇게 3가지로 분류할 수 있다. 또는 사람과 관련된 모수와 모기와 관련된 모수 2가지로 분류할 수도 있다. 사람의 인구에 대한 정보는 대부분 잘 조사되어 있으나 모기개체군 정보는 그 값을 알 수 없고 대부분이 기후에 의존한다. 감염과 관련된 모수는 모델에서 중요한 역할을 하고 역시 기후에 의존하는 모수를 포함하고 있다. 병의 진행과 관련된 모수들은 보통 어떤 단계에 머무는 평균 기간의 역수로 추정을 하고 상대적

6) 질병관리본부. 2019 말라리아 관리지침

으로 그 기간들은 잘 알려져 있다.

먼저 사람의 출생률과 사망률, 그리고 전체 인구는 통계청에서 쉽게 그 값을 구할 수 있다. 우리는 삼일열말라리아 위험지역의 민간인 인구를 대상으로 모형을 만들었기 때문에 경기, 강원, 인천 이 세 지역의 전체 인구와 평균적인 출생률과 사망률을 계산하여 사용하였다.

모기의 출생과 사망, 그리고 모기 전체의 숫자는 알 수 없는 모수이다. 특히 우리나라의 삼일열말라리아 매개 모기에 대한 출생률과 사망률에 관한 연구는 거의 찾을 수 없었기 때문에 아프리카나 아메리카 지역의 말라리아 매개 모기에 관한 연구를 바탕으로 모기의 출생률과 사망률을 기온에 대한 함수로 나타낸 값을 사용하였고 모기 전체 수는 실제 말라리아 발생 자료와 대조하여 환자 발생 수가 일치되도록 맞추었다.

전염과 관련된 모수는 감염력(λ_h, λ_v)에 모두 포함이 되어 있는데 그 중 단위 시간당 모기가 사람을 무는 횟수(b)는 역시 기온에 대한 함수로 다른 지역의 말라리아 매개 모기를 대상으로 연구한 값을 가지고 왔다. 감염 확률(β_{hv}, β_{vh})은 그 값을 알기 어려우며 민감한 모수 중의 하나고 단기 잠복기 환자의 비율(p)은 해마다 그 값이 다르고 편차도 크다. 이렇게 불확실하거나 민감하고 편차가 큰 모수들을 수학적 방법을 이용해 주어진 말라리아 발생 자료로부터 역으로 추정할 수 있다. 본 연구에서는 삼일열말라리아 위험지역의 주간 민간인 발생 자료를 활용하여 2014년~2018년의 발생을 맞추는 모수들을 최소자승법(Least squares method)을 이용하여 추정하였다.

단기 잠복 기간(I_s)과 장기 잠복 기간(I_l)의 값은 질병관리본부의 말라리아 관리지침에서 그 값을 참고하였다. 재발환자의 잠복 기간(I_r)은 재발환자가 말라리아 발생이 많은 여름에 발생하도록 조절하였고, 재발환자의 비율(q)은 문헌의 값을 가져왔다. 사람이 전염기(I_h)에 머무는 기간 역시 말라리아 관리지침에서 발병-확진 기간을 참고하였고 치료기(T_h)에 머무는 기간은 실제 치료 기간이 아니라 클로로퀸(Chloroquine)의 약효가 지속되는 시간을 사용하였다. 모기가 전염기(I_v)에 머무는 기간은 실제로는 온도에 따라 다르나 평균적인 값을 사용하여 상수값으로 설정하였다.

표 4-2 해당 모수와 값

모수	설명	값
인구		
μ_h	사람의 연간 출생률	0.0081
δ_h	사람의 연간 사망률	0.0052
μ_a	성충 모기의 산란율	그림 4-2 참고
k_a	모기 수용력	165 X 6447451
δ_a	미성숙 모기의 사망률	그림 4-2 참고
μ_v	미성숙 모기의 성숙률	그림 4-2 참고
δ_v	성충 모기의 사망률	그림 4-2 참고
감염		
λ_h	감염력 (모기 → 사람) $\lambda_h = b\beta_{hv} \frac{I_v}{N_h}$	
λ_v	감염력 (사람 → 모기) $\lambda_v = b\beta_{vh} \frac{I_h}{N_h}$	
b	한 사람이 단위시간 동안 모기에 물리는 횟수	그림 4-2 참고
β_{hv}	감염된 모기가 감수성 사람을 물었을 때 전염될 확률	0.0931
β_{vh}	감수성 모기가 감염된 사람을 물었을 때 전염될 확률	0.0366
p	감염된 사람이 짧은 잠복기를 가지는 비율	43.71%
진행		
l_s	단기 잠복 기간	14일
l_l	장기 잠복 기간	314일
γ_h	사람의 전염기에서 치료기로의 진행률	1/4일
q	재발률	4%
τ_h	치료기에서 다시 감수성 집단으로의 진행률	1/35일
l_r	잠복기에서 재발까지의 기간	335일
ν_v	모기의 잠복기에서 전염기로의 진행률	1/10일

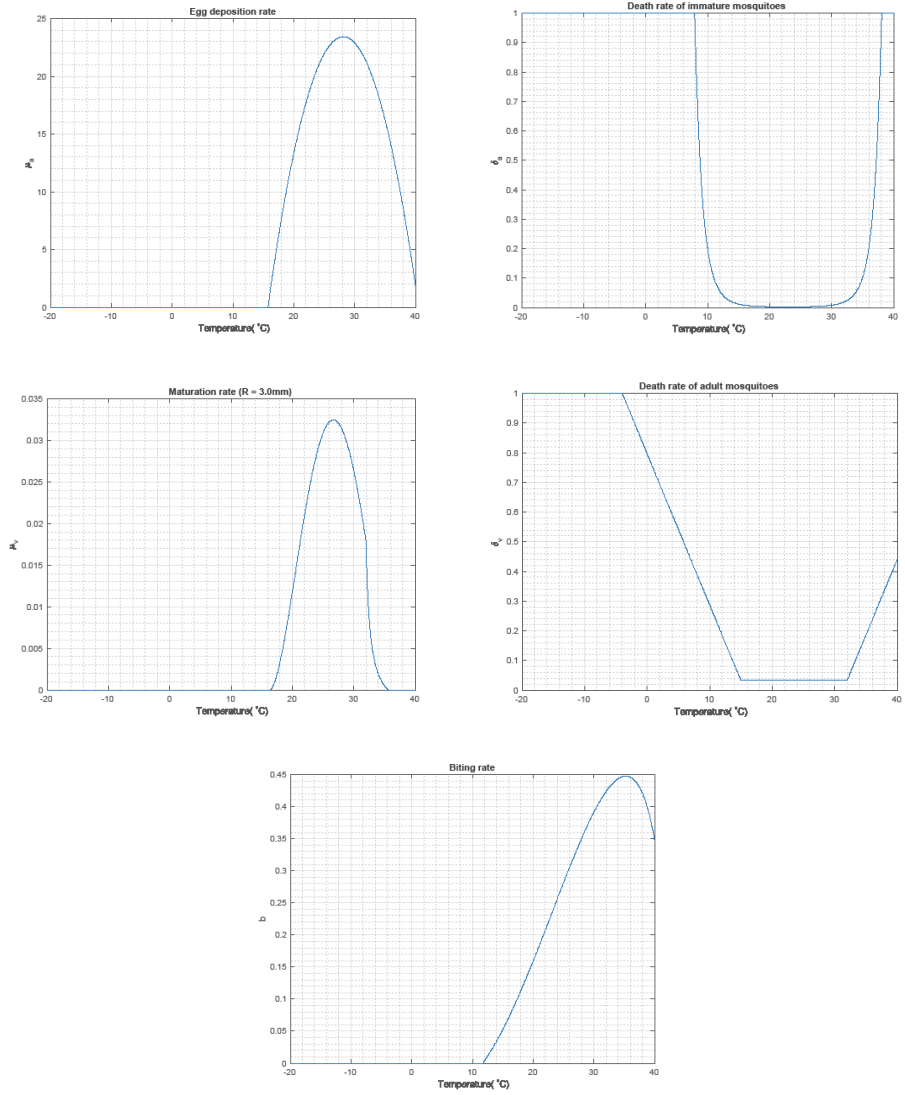


그림 4-2 기온에 의존하는 모수

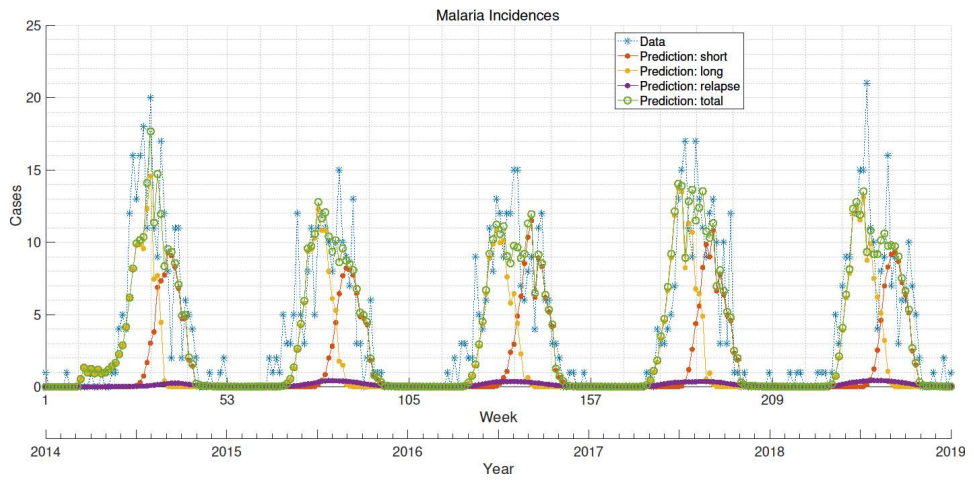


그림 4-3 삼일열말라리아 위험지역 2014~2018년 주간 민간인 발생 자료와 추정된 모수로부터 구한 발생 예측

2. 모델 모의실험(Model Simulation)

삼일열말라리아 발생 예측

본 연구에서 모델 모의실험은 MATLAB (R2019b)을 활용하여 진행되었다. 삼일열말라리아 신속진단검사의 도입에 의한 효과를 보기 위해서는 미래의 삼일열말라리아 발생을 예측해야 한다. 우리의 삼일열말라리아 모형은 기온에 의존하는 모수들을 포함하고 있으므로 미래의 기온 정보가 먼저 필요하다. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC)에서는 우리나라를 포함한 세계의 미래 기후에 대한 예측 시나리오인 Representative Concentration Pathways (RCP) scenarios를 제공한다. 이 예측값을 사용하면 좀 더 현실적인 예측이 될 수 있지만, 미래의 기온 상승에 의한 효과가 더해질 수 있다. 본 연구는 신속진단에 의한 영향을 보는 것이 주목적이기 때문에 기존의 진단 방법을 유지하였을 때를 기준으로 향후 10년간 삼일열말라리아 발생이 비슷한 수준으로 머무는 가상 온도를 과거의 온도 자료를 통해 구하였다.

혈액도말검사로 확진 후 치료를 시작하는 기존의 방법과 신속진단검사를 도입하여 보다 빠르게 치료를 시작하는 경우의 두 가지 시나리오를 구성하였다. 두 시나리오에서 달라지는 값은 전염기(I_h)에서 치료기(T_h)로 넘어가는 속도(γ_h)이다. 이 속도는 전염기(I_h)에 머무르는 기간의 역수로 추정하는데 신속진단검사를 도입한 경우 치료를 빨리 시작하기 때문에 전염기(I_h)에 머무르는 시간이 짧아지고 치료기(T_h)로 넘어가는 속도는 빨라진다.

혈액도말검사 시 전염기는 말라리아 관리지침을 참조하여 위험지역의 발병부터 확진까지의 기간인 4일로 설정하였다. 신속진단검사 도입에 따른 전염기 감소 효과는 기존에 도입되어 사용한 경험이 있는 일산병원 자료를 분석하여 확인하였다. 신속진단검사를 활용할 경우 검사처방부터 결과보고까지 시간은 혈액도말검사 시행시와 비교 시 중앙값 12시간 감소 효과가 확인되었다. 이에 모델 모의실험에서는 혈액도말검사 시 전염기를 4일, 신속진단검사의 도입 후 전염기를 3.5일로 설정하였다. 이는 위험지역에서 종합병원급에서의 진단시간에 대한 변수 추정으로 지역사회 의 일차 의료기관에서는 값의 차이가 있을 수 있다. 이에 추가로 지역사회 모델을 가정한 추가 모의실험을 진행하였다. 추가 모의실험에서는 전염기를 5일로 가정하였으며, 신속진단검사의 도입 후 전염기를 4일로 설정하여 신속진단검사 도입의 전염기 단축 효과를 현실에 맞게 보정하였다.

혈액도말검사 시 전염기가 4일, 신속진단검사의 도입 후 전염기가 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우 그림 4-4를 보면 첫째의 장기 잠복기 환자의 발생은 작년에 감염된 환

자료 두 시나리오 간의 차이가 없으나 2차 감염자가 줄어들면서 단기 잠복기 환자의 차이가 생기기 시작하고 다음 해 장기 잠복기 환자 수도도 차이를 만든다. 해가 바뀔수록 연쇄작용에 의한 영향이 누적되어 차이가 점점 벌어짐을 확인할 수 있다. 예방된 삼일열말라리아 발생 수를 연 단위로 구해보면 2019년 도입 첫해에 7.2%로 시작하여, 5년 후 56.5%, 10년 후 83.1%의 발생이 예방되었고 누적으로 10년간 총 54.2%의 환자 발생이 예방됨을 표 4-3 에서 확인할 수 있다.

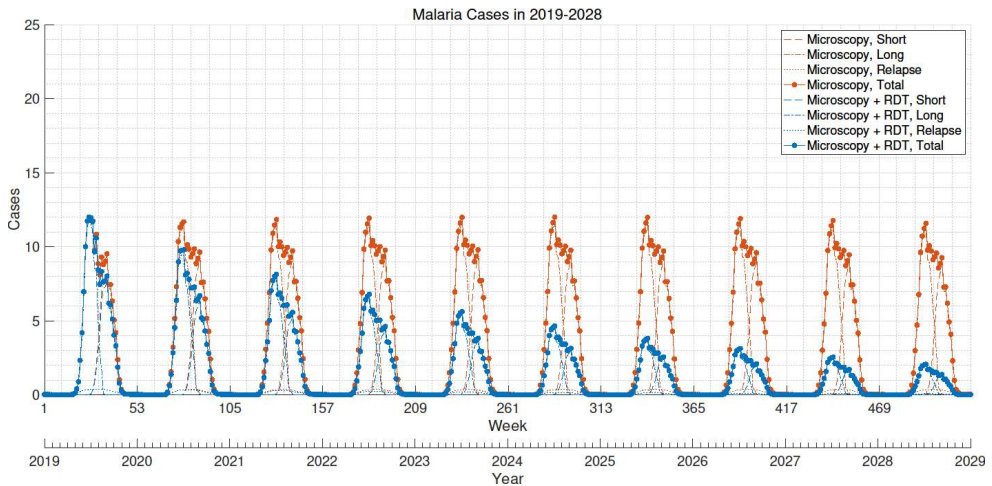


그림 4-4 주간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

표 4-3 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우(명)

년도	도말검사 말라리아 발생	신속진단검사 말라리아 발생	예방된 말라리아 발생	도말검사 말라리아 누적 발생	신속진단검사 말라리아 누적 발생	예방된 말라리아 누적 발생
2019	181	168	13 (7.2%)	181	168	13 (7.2%)
2020	185	143	42 (22.7%)	366	311	55 (15.0%)
2021	184	118	66 (35.9%)	550	429	121 (22.0%)
2022	185	98	87 (47.0%)	735	527	208 (28.3%)
2023	186	81	105 (56.5%)	921	608	313 (34.0%)
2024	186	67	119 (64.0%)	1,107	675	432 (39.0%)
2025	185	55	130 (70.3%)	1,292	730	562 (43.5%)
2026	184	45	139 (75.5%)	1,476	775	701 (47.5%)
2027	181	36	145 (80.1%)	1,657	811	846 (51.1%)
2028	178	30	148 (83.1%)	1,835	841	994 (54.2%)

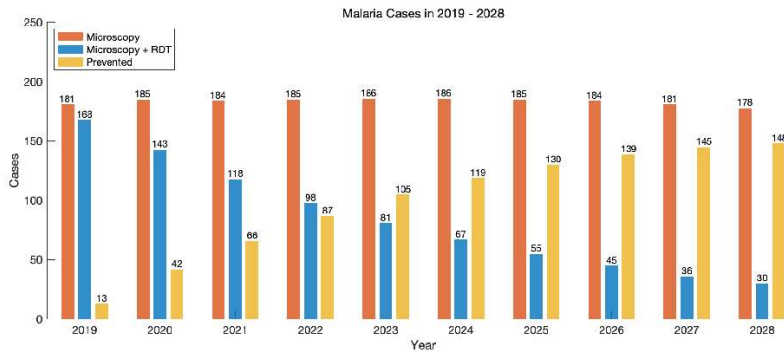


그림 4-5 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

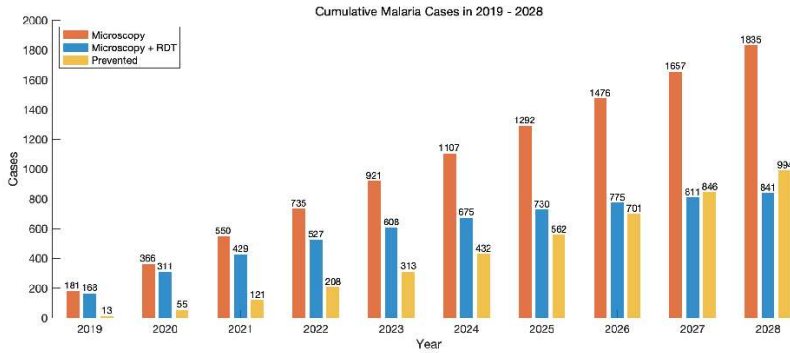


그림 4-6 연간 누적 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

혈액도말검사 전염기가 5일, 신속진단검사의 도입 후 전염기가 1일 감소한 경우의 말라리아 발생이 더욱 빠르게 감소하며 (그림 4-7) 도입 10년째인 2028년에는 발생 환자가 8명으로 95.6%의 발생이 예방되고 누적 69.2%의 발생이 예방된다 (표 4-4). 이는 진단시간이 0.5일 감소할 때 보다 약 15% 정도 높은 수치이다.

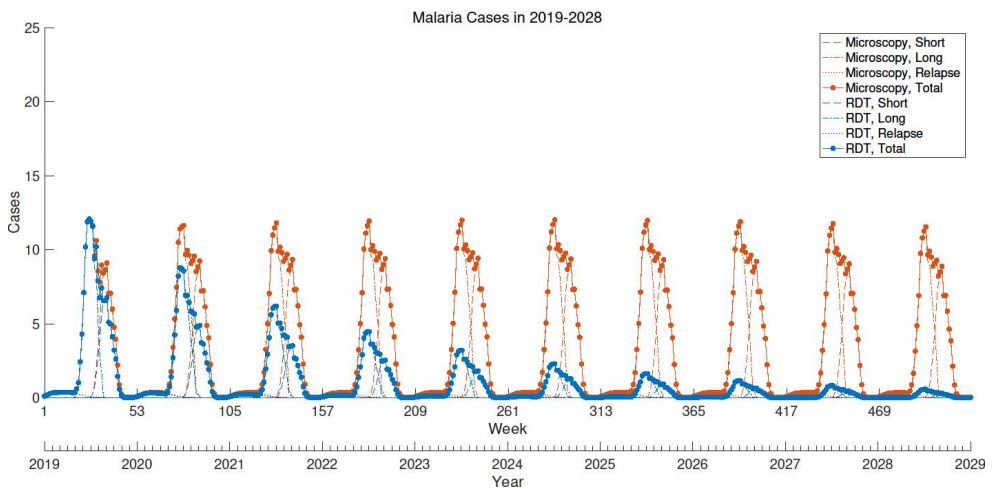


그림 4-7 주간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

표 4-4 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우(명)

년도	도말검사 말라리아 발생	신속진단검사 말라리아 발생	예방된 말라리아 발생	도말검사 말라리아 누적 발생	신속진단검사 말라리아 누적 발생	예방된 말라리아 누적 발생
2019	183	163	20 (10.9%)	183	163	20 (10.9%)
2020	187	123	64 (34.2%)	370	286	84 (22.7%)
2021	187	88	99 (52.9%)	557	374	183 (32.9%)
2022	188	63	125 (66.5%)	745	437	308 (41.3%)
2023	189	45	144 (76.2%)	934	482	452 (48.4%)
2024	188	32	156 (83.0%)	1122	514	608 (54.2%)
2025	188	23	165 (87.8%)	1310	537	773 (59.0%)
2026	186	16	170 (91.4%)	1496	553	943 (63.0%)
2027	183	11	172 (94.0%)	1679	564	1115 (66.4%)
2028	180	8	172 (95.6%)	1859	572	1287 (69.2%)

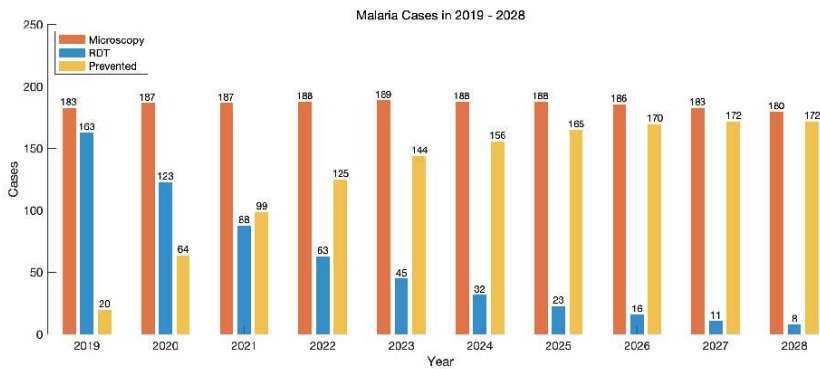


그림 4-8 연간 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

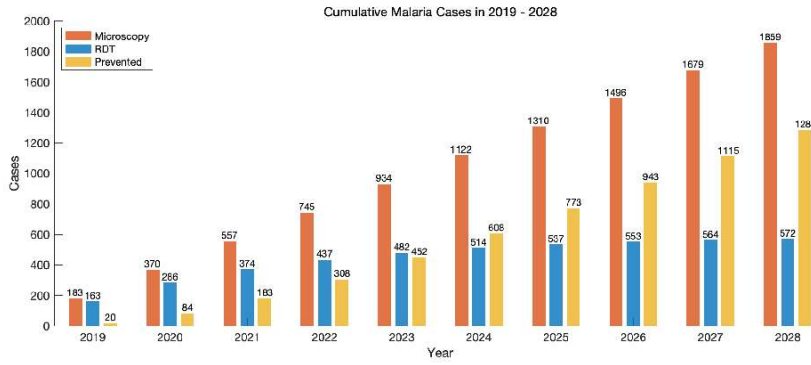


그림 4-9 연간 누적 삼일열말라리아 발생 예측 2019~2028년, 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

3. 비용-편익 분석(Cost-Benefit Analysis)

본 연구에서는 국민건강보험 일산병원의 자료와 건강보험심사평가원(심평원) 자료 각각을 이용하여 비용-편익 분석을 시행하였다. 삼일열말라리아는 사망 등을 유발하는 질병이 아니기 때문에 비용-효용 분석 등이 아닌 비용-편익 분석을 진행하였다.

의료이용비

각 자료를 활용하여 2019년을 기준으로 삼일열말라리아 환자 1명당 발생하는 평균 의료이용비를 산출하였다. 일산병원은 삼일열말라리아 위험지역에 있어 많은 삼일열말라리아 환자 이력이 있다. 투약 및 조제료, 주사료, 처치 및 수술료, 검사료, 영상진단료, 치료재료대, CT 진단료, 초음파진단료, 그리고 수혈료를 포함하여 평균 비용을 산출하였다. 심평원 자료에서는 신속진단검사의 유무를 확인하기 어려워 신속진단검사가 도입된 2012년을 기준으로 위험지역의 2011년의 의료이용비와 2013년의 의료이용비 자료를 활용하여 혈액도말검사, 신속진단검사+혈액도말검사의 의료이용비를 구했다. 항목은 일산병원 자료의 항목과 맞추어 투약료, 주사료, 처치 수술, 검사료, 영상진단료, 그리고 특수장비 항목을 포함하였다.

표 4-5 2019년 기준 삼일열말라리아 환자 1명 당 의료이용비

	도말검사 의료이용비	신속진단검사+혈액도말검사 의료이용비
일산병원	931,377원	928,508원
심평원	678,829원	691,576원

총 의료이용비 및 절감 비용 계산

앞서 예측한 삼일열말라리아 발생 후에 추정된 의료이용비를 곱하면 시나리오별로 10년 동안 드는 총비용과 신속진단검사의 도입 때문에 절감된 비용을 구할 수 있다.

일산병원

혈액도말검사의 평균 의료이용비가 신속진단검사+혈액도말검사보다 2,869원 더 많았으며 발생 수를 곱해보면 진단시간이 0.5일 감소되는 경우 첫해부터 약 1259만 원이 절감되고 매년 절감효과가 커지면서 10년째에는 약 1억 3857만 원이, 10년 누적으로

총 9억 2864만 원이 절감되는 효과가 있다.

표 4-6 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우(원)

년도	도말검사 연간 의료이용비	신속진단검사 연간 의료이용비	절감된 의료이용비	도말검사 누적 의료이용비	신속진단검사 누적 의료이용비	절감된 누적 의료이용비
2019	168,971,014	156,381,666	12,589,348 (7.5%)	168,971,014	156,381,666	12,589,348 (7.5%)
2020	172,073,785	133,132,479	38,941,306 (22.6%)	341,044,799	289,514,145	51,530,654 (15.1%)
2021	171,747,698	109,747,450	62,000,248 (36.1%)	512,792,497	399,261,595	113,530,902 (22.1%)
2022	172,550,983	91,012,294	81,538,689 (47.3%)	685,343,480	490,273,889	195,069,591 (28.5%)
2023	173,167,765	75,284,931	97,882,834 (56.5%)	858,511,245	565,558,820	292,952,425 (34.1%)
2024	173,168,573	62,042,905	111,125,668 (64.2%)	1,031,679,818	627,601,725	404,078,093 (39.2%)
2025	172,522,888	50,942,938	121,579,950 (70.5%)	1,204,202,706	678,544,663	525,658,043 (43.7%)
2026	171,059,803	41,627,504	129,432,299 (75.7%)	1,375,262,509	720,172,167	655,090,342 (47.6%)
2027	168,814,983	33,840,026	134,974,957 (80.0%)	1,544,077,492	754,012,193	790,065,299 (51.2%)
2028	165,975,048	27,402,312	138,572,736 (83.5%)	1,710,052,540	781,414,505	928,638,035 (54.3%)

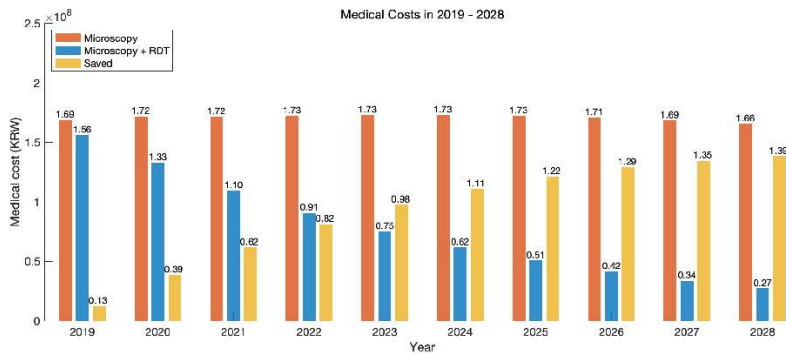


그림 4-10 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

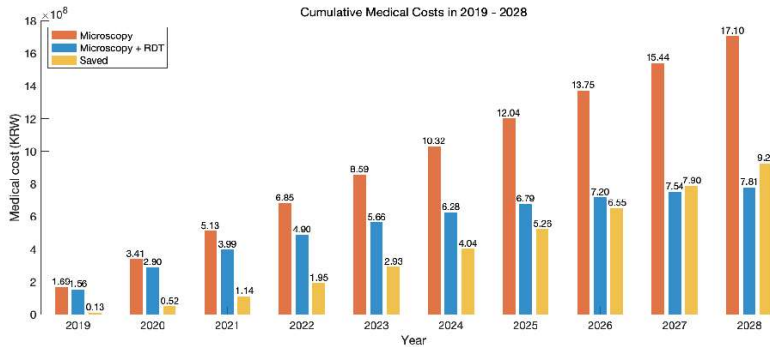


그림 4-11 누적 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

신속진단검사의 도입으로 진단시간이 1일 감소된 경우에는 말라리아 발생수가 더 감소하기 때문에 절감된 의료이용비 또한 더욱 커진다. 10년을 누적해보면 약 10억 원의 의료이용비를 절감할 수 있음을 확인할 수 있다 (표 4-7).

표 4-7 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우(원)

년도	도말검사 연간 의료이용비	신속진단검사 연간 의료이용비	절감된 의료이용비	도말검사 누적 의료이용비	신속진단검사 누적 의료이용비	절감된 누적 의료이용비
2019	170,716,102	151,471,225	19,244,877 (11.3%)	170,716,102	151,471,225	19,244,877 (11.3%)
2020	168,656,218	110,782,443	57,873,775 (34.3%)	339,372,320	262,253,668	77,118,652 (22.7%)
2021	163,749,685	77,019,759	86,729,926 (53.0%)	503,122,005	339,273,427	163,848,578 (32.6%)
2022	160,047,632	53,700,053	106,347,579 (66.4%)	663,169,637	392,973,480	270,196,157 (40.7%)
2023	155,990,756	37,396,627	118,594,129 (76.0%)	819,160,393	430,370,107	388,790,286 (47.5%)
2024	151,396,049	25,902,945	125,493,104 (82.9%)	970,556,442	456,273,052	514,283,390 (53.0%)
2025	146,272,411	17,865,038	128,407,373 (87.8%)	1,116,828,853	474,138,090	642,690,763 (57.5%)
2026	140,806,671	12,278,006	128,528,665 (91.3%)	1,257,635,524	486,416,096	771,219,428 (61.3%)
2027	134,741,483	8,399,881	126,341,602 (93.8%)	1,392,377,007	494,815,977	897,561,030 (64.5%)
2028	128,389,035	5,718,518	122,670,517 (95.5%)	1,520,766,042	500,534,495	1,020,231,547 (67.1%)

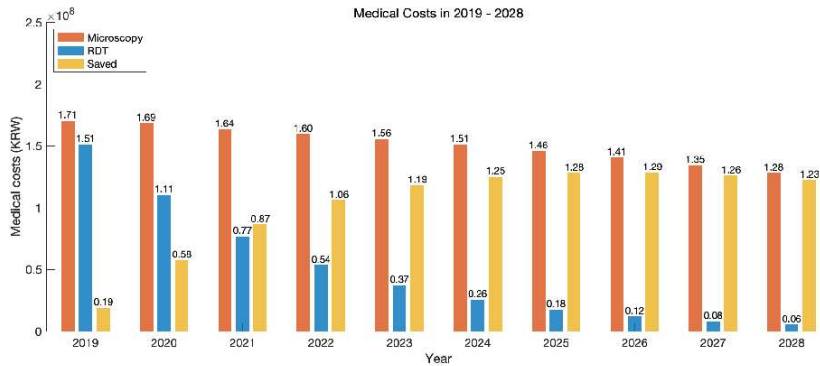


그림 4-12 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

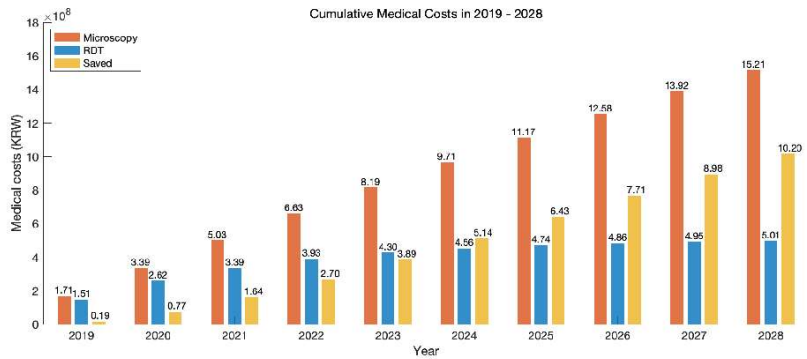


그림 4-13 연간 의료이용비 2019~2028년(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

심평원

신속진단검사의 도입으로 0.5일의 진단시간이 감소하는 경우에 대해 심평원 자료에서 구한 의료이용비를 적용해보았다. 이 경우 반대로 신속진단검사+혈액도말검사 시 의료이용비가 혈액도말검사 대비 12,747원 더 높으나 역시 발생 수가 급해지면서 첫해부터 약

668만 원의 비용 절감되고 10년 누적으로 약 6억 6435만 원이 절감된다.

표 4-8 연간 의료이용비와 절감된 의료이용비 및 누적 금액 2019~2028년(심평원)
(원)

년도	도말검사 연간 의료이용비	신속진단검사 연간 의료이용비	절감된 의료이용비	도말검사 누적 의료이용비	신속진단검사 누적 의료이용비	절감된 누적 의료이용비
2019	123,153,594	116,476,979	6,676,615 (5.4%)	123,153,594	116,476,979	6,676,615 (5.4%)
2020	125,415,031	99,160,403	26,254,628 (20.9%)	248,568,625	215,637,382	32,931,243 (13.2%)
2021	125,177,364	81,742,648	43,434,716 (34.7%)	373,745,989	297,380,030	76,365,959 (20.4%)
2022	125,762,834	67,788,234	57,974,600 (46.1%)	499,508,823	365,168,264	134,340,559 (26.9%)
2023	126,212,373	56,074,101	70,138,272 (55.6%)	625,721,196	421,242,365	204,478,831 (32.7%)
2024	126,212,961	46,211,109	80,001,852 (63.4%)	751,934,157	467,453,474	284,480,683 (37.8%)
2025	125,742,357	37,943,575	87,798,782 (69.8%)	877,676,514	505,397,049	372,279,465 (42.4%)
2026	124,675,996	31,005,207	93,670,789 (75.1%)	1,002,352,510	536,402,256	465,950,254 (46.5%)
2027	123,039,871	25,204,898	97,834,973 (79.5%)	1,125,392,381	561,607,154	563,785,227 (50.1%)
2028	120,970,000	20,409,928	100,560,072 (83.1%)	1,246,362,381	582,017,082	664,345,299 (53.3%)

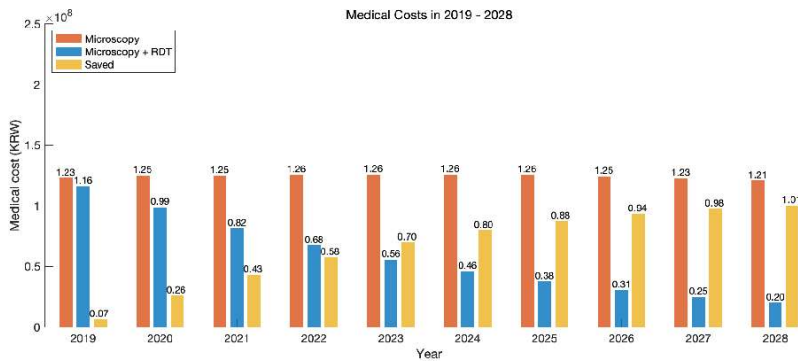


그림 4-14 연간 의료이용비 2019~2028년(심평원)

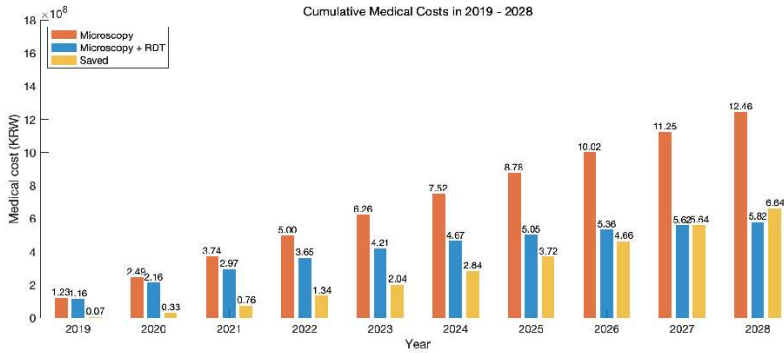


그림 4-15 연간 누적 의료이용비 2019~2028년(심평원)

비용 편익 분석

비용-편익 분석을 위해서는 먼저 비용과 편익에 해당하는 금액을 산출해야 한다. 본 연구에서는 삼일열말라리아 진단 방법이 중재 전략이기 때문에 비용은 삼일열말라리아 진단에 드는 금액을 비용으로 사용하였고 전체 의료비용에서 이 금액을 차감한 의료이용비를 가지고 편익에 해당하는 금액을 구했다. 즉 신속진단검사를 도입했을 때와 하지 않았을 때, 진단 금액을 뺀 나머지 의료이용비의 차이를 계산하여 그만큼 편익을 보았다고 추정하였다.

여기서도 마찬가지로 앞에서 구한 삼일열말라리아 발생 숫자에 비용과 편익 금액을 곱해주면 해마다 전체 비용과 편익의 총액을 구할 수 있으며 이를 누적한 값을 계산하였다. 신속진단검사의 편익과 비용의 누적 총액에서 도말 검사의 편익과 비용을 빼서 신속진단검사를 도입했을 때 발생하는 편익과 비용의 증가량을 계산하였으며 누적 편익 증가량에서 누적 비용 증가량을 나누어 비용-편익 분석의 지표 중 하나인 Incremental Benefit Cost Ratio (IBCR) 값을 구하였다. 이는 단위 비용증가 당 증가하는 편익으로, 1을 기준으로 새로운 중재방안이 유익한지(beneficial) 아닌지 구분할 수 있다.

일산병원

두 시나리오의 의료이용비로부터 구한 신속진단검사 도입에 따른 비용과 편익은 각각 41,531원, 30,774원으로 전체 발생 수와 곱하면 시나리오별 총 편익과 비용을 구할 수 있다. 그 금액을 누적하여 누적 편익과 비용을 구하고 그 차이를 구해서 누적 편익과 비용의 증가량을 구한다.

진단시간이 0.5일 감소한 경우 표 4-10과 그림 4-16을 보면 편익 증가량은 해마다 꾸준히 증가하고 비용 증가량은 2024년까지 증가하다가 다시 감소한다. 이는 신속진단검사 도입이 6년 정도 지나면 말라리아 발생 수가 많이 줄어들면서 신속진단검사+혈액도말검사 시나리오의 비용 발생이 적어지기 때문이다. 편익 증가량을 비용 증가량으로 나누어 IBCR을 구해보면 신속진단검사 도입 첫해부터 그 값이 1보다 크며 10년째 시행하면 2.62까지 증가하면서 신속진단검사 도입이 매우 유익함을 확인할 수 있다.

표 4-9 비용과 편익(일산병원)

	도말검사	신속진단검사+혈액도말검사
총 의료이용비	931,377원	928,508원
비용 (Cost)	13,656원	13,656원 + 27,875원 = 41,531원
총 의료이용비 - 비용	917,721원	886,977원
편익 (Benefit)	0원	30,744원

표 4-10 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우(원)

년도	도말검사 누적 편익	신속진단검사 누적 편익	도말검사 누적 비용	신속진단검사 누적 비용	누적 편익 증가량	누적 비용 증가량	IBCR
2019	0	2,477,480	5,177,982	6,994,756	5,177,982	4,517,276	1.15
2020	0	5,000,454	95,86,156	12,949,605	5,177,982	7,949,151	1.21
2021	0	7,518,646	13,220,024	17,858,471	13,220,024	10,339,825	1.28
2022	0	10,048,616	16,233,549	21,929,337	16,233,549	11,880,721	1.37
2023	0	12,587,630	18,726,322	25,296,738	18,726,322	12,709,108	1.47
2024	0	15,126,656	20,780,636	28,071,839	20,780,636	12,945,183	1.61
2025	0	17,656,214	22,467,417	30,350,453	22,467,417	12,694,239	1.77
2026	0	20,164,320	23,845,753	32,212,399	23,845,753	12,048,079	1.98
2027	0	22,639,513	24,966,236	33,726,021	24,966,236	11,086,508	2.25
2028	0	25,073,066	25,873,559	34,951,692	25,873,559	9,878,626	2.62

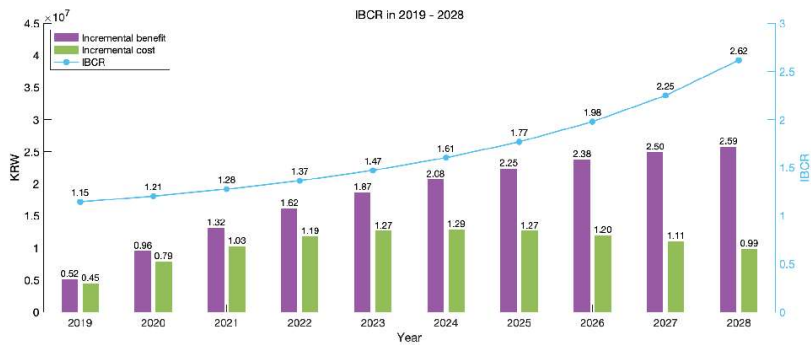


그림 4-16 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 4일에서 3.5일로 진단시간이 0.5일 감소한 경우

진단시간이 1일 감소한 경우는 누적 비용 증가량이 4년까지 증가하다가 이후 감소하기 시작하는데 이로 인해 IBCR 값이 기하급수적으로 증가하여 10년이 되는 2028년에는 그 값이 183에 이른다 (표 4-11, 그림 4-17). 이는 편익 증가량이 비용 증가량보다 183배 크다는 것으로 진단시간의 감소가 클수록 신속진단검사의 도입이 더욱 유익하다는 결과를 준다.

표 4-11 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR (일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우(원)

년도	도말검사 누적 편익	신속진단검사 누적 편익	도말검사 누적 비용	신속진단검사 누적 비용	누적 편익 증가량	누적 비용 증가량	IBCR
2019	0	2503067	5015392	6775118	5015392	4272051	1.17
2020	0	4975932	8683530	11730278	8683530	6754346	1.29
2021	0	7376856	11233745	15175275	11233745	7798419	1.44
2022	0	9723500	13011817	17577211	13011817	7853711	1.66
2023	0	12010662	14250064	19249915	14250064	7239253	1.97
2024	0	14230455	15107741	20408521	15107741	6178066	2.45
2025	0	16375125	15699274	21207602	15699274	4832477	3.25
2026	0	18439655	16105813	21756782	16105813	3317127	4.86
2027	0	20415256	16383943	22132498	16383943	1717242	9.54
2028	0	22297717	16573290	22388280	16573290	90563	183.00

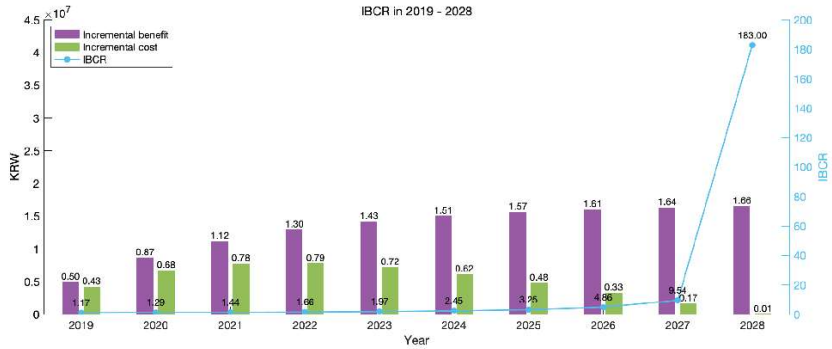


그림 4-17 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(일산병원), 신속진단검사 도입 후 전염기가 5일에서 4일로 진단시간이 1일 감소한 경우

심평원

심평원 자료의 경우 비용은 같으나 편익이 일산병원 자료에서 구한 편익에 비해 절반가량 줄어든다. 이로 인해 IBCR 값도 작아지면서 신속진단검사 도입 후 9년째에 그 값이 1보다 커지게 된다. 즉, 신속진단검사+혈액도말검사의 편익 값이 작아지면 유의한 결과를 얻기 위해서 더 긴 기간 동안 신속진단검사를 시행해야 한다.

표 4-12 비용과 편익(심평원)

	도말검사	신속진단검사+혈액도말검사
총 의료이용비	678,829원	691,576원
비용 (Cost)	13,656원	13,656원 + 27,875원 = 41,531원
총 의료이용비 - 비용	665,173원	650,045원
편익 (Benefit)	0원	15,128원

표 4-13 연간 누적 편익과 비용 그리고 누적 편익과 비용의 증가량으로 구한 IBCR(심평원) (원)

년도	도말검사 누적 편익	신속진단검사 누적 편익	도말검사 누적 비용	신속진단검사 누적 비용	누적 편익 증가량	누적 비용 증가량	IBCR
2019	0	2,477,480	2,547,896	6,994,756	2,547,896	4,517,276	0.56
2020	0	5,000,454	4,716,998	12,949,605	4,716,998	7,949,151	0.56
2021	0	7,518,646	6,505,092	17,858,471	6,505,092	10,339,825	0.63
2022	0	10,048,616	7,987,938	21,929,337	7,987,938	11,880,721	0.67

2023	0	12,587,630	9,214,541	25,296,738	9,214,541	12,709,108	0.73
2024	0	15,126,656	10,225,394	28,071,839	10,225,394	12,945,183	0.79
2025	0	17,656,214	11,055,397	30,350,453	11,055,397	12,694,239	0.87
2026	0	20,164,320	11,733,626	32,212,399	11,733,626	12,048,079	0.97
2027	0	22,639,513	12,284,975	33,726,021	12,284,975	11,086,508	1.11
2028	0	25,073,066	12,731,436	34,951,692	12,731,436	9,878,626	1.29

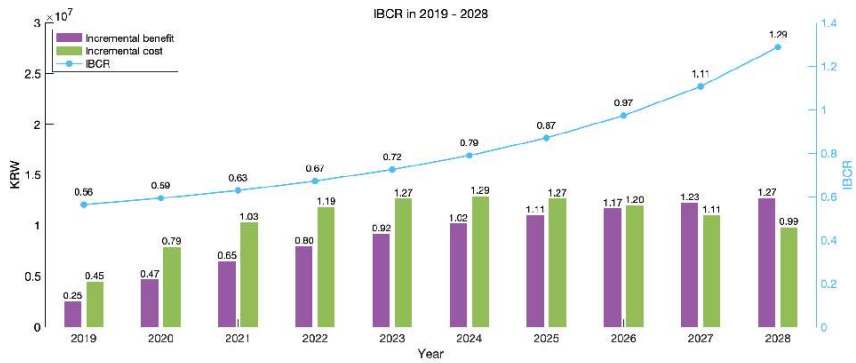


그림 4-18 편익과 비용 증가량 그리고 IBCR(심평원)

4. 민감도 분석 (Sensitivity Analysis)

우리 분석에 사용된 모든 모수와 비용들은 모두 평균과 같은 대표값을 사용하여 예측한 결과이다. 하지만 실제로 모델에 사용된 모수 값은 하나의 값이 아니라 어떤 분포를 따르거나 시간에 따라 변할 수 있다. 이러한 모수들의 변화가 우리가 최종적으로 확인하고자 하는 결과값(IBCER)에 크고 작은 변화를 준다. 예를 들어 장기 잠복 기간(l_1)과 재발환자의 잠복 기간(l_r)은 사람마다 차이가 크기 때문에 분산(variance)이 큰 어떤 분포를 따를 수 있다. 그리고 단기 잠복기 환자의 비율(p)과 재발 환자의 비율(q)은 해마다 다를 수 있다. 이러한 모수의 불확실성이 만드는 정량적이고 정성적인 결과값의 변화를 알아보기 위해 민감도 분석을 진행하였다.

4.1 단변량 민감도 분석 (Univariate Sensitivity Analysis)

신속진단검사 도입 10년째의 IBCER 값을 결과값으로 설정하고 하나의 모수 값에 변화를 주었을 때 결과값에 얼마나 영향을 미치는지 확인해 보았다. 먼저 모수 사이의 상대적인 민감도를 측정하기 위해 기본값으로 설정된 모수 값의 $\pm 1\%$ 만큼 값을 바꿔서 시뮬레이션 했을 때 결과값이 바뀌는 정도를 측정해 보았다. 또한, 실제 모수 값의 변화 수준을 반영하여 의미 있는 영향력을 보기 위해 현실적인 모수 값의 범위를 이용한 결과값의 변화도 측정하였다.

일산병원

그림 4-19을 보면 가장 민감한 7개의 모수를 선정하여 tornado diagram으로 나타내었다. 장기 잠복 기간이 가장 민감하며 다음으로는 매개 모기 수, 치료기로 넘어가는 속도, 신속진단검사의 진단 비용, 신속진단검사 도입으로 감소되는 진단시간, 단기 잠복 기간, 그리고 신속진단검사의 편익 순의 민감도를 보여준다. 현실적인 모수의 범위로 재설정하여 결과값의 변화를 보면 그림 4-20에서 확인 할 수 있듯 그 순서가 바뀐다. 신속진단검사의 편익과 비용의 경우 IBCER 값이 1이 되게 하는 임계값을 찾아보았는데 그 값이 각각 11,738원, 46,880원이다. 즉, 신속진단검사를 했을 때 발생하는 편익이 11,738원보다 크거나 신속진단검사 비용이 46,880원보다 낮아야 10년째의 IBCER 값이 1보다 크거나 같아지면서 10년 동안의 신속진단검사의 도입이 유익하다고 할 수 있다. 진단시간 감소의 경우 1일이 감소하면 IBCER 값이 음수가 되는데 이는 신속진단검사를 10년 동안 하면 말라리아 발생이 현저히 줄어 신속진단검사+혈액도말검사 시나리오의 비용증가가 더뎠다고

이로 인해 비용 절감(cost-saving) 효과가 생기기 때문이다.

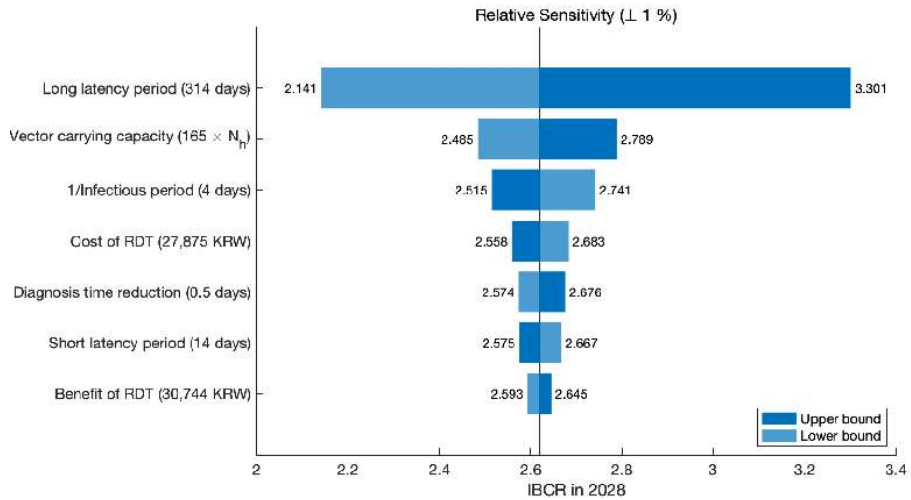


그림 4-19 상대적 단변량 민감도 분석(일산병원)

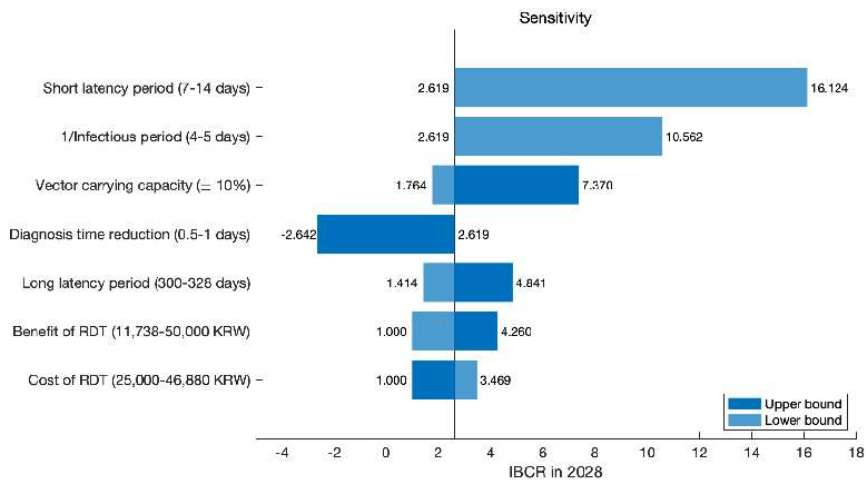


그림 4-20 단변량 민감도 분석(일산병원)

심평원

심평원 자료를 이용한 경우 역시 신속진단검사 도입 10년째의 IBCR 값을 기준값으로

민감도 분석을 시행하였다. 일산병원 자료를 이용했을 때보다 낮은 편익으로 시뮬레이션 하여 IBCR 값은 낮아졌지만 그림 4-21을 보면 모수 사이의 상대적인 민감도는 같은 순위를 유지하였다. 그림 4-22에서는 역시 현실적인 모수 값의 범위를 이용하여 다시 tornado diagram을 그렸으며 IBCR 값이 1이 되게 하는 신속진단검사의 편익과 비용의 임계값은 각각 11,738원, 31,265원이다. 신속진단검사 도입으로 인해 진단시간이 1일이 감소하면 역시 IBCR 값이 음수가 되면서 비용 절감 (cost-saving) 효과가 생긴다.

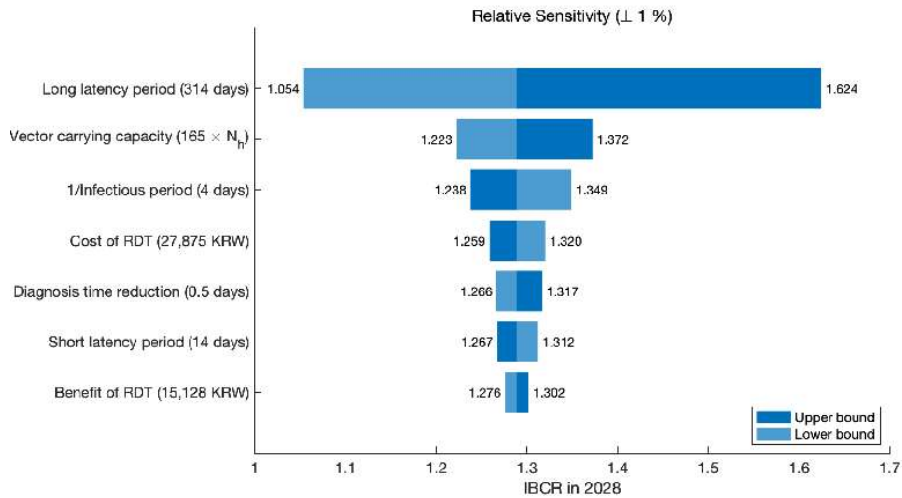


그림 4-21 상대적 단변량 민감도 분석(심평원)

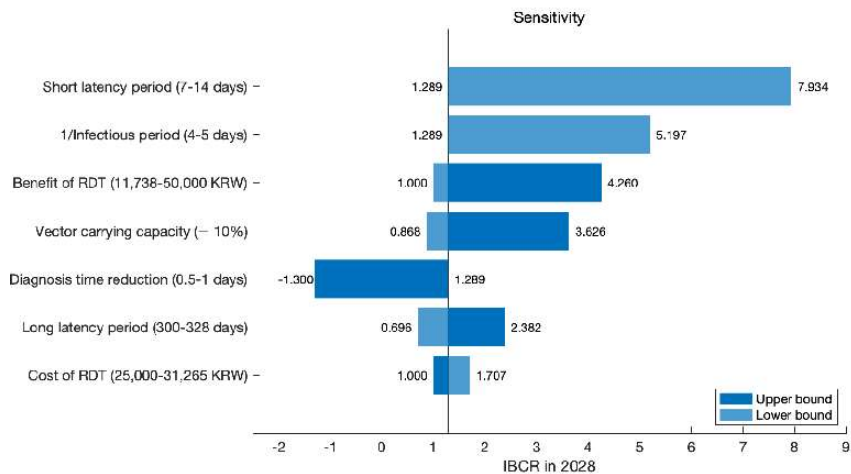


그림 4-22 단변량 민감도 분석(심평원)

4.2 이변량 민감도 분석 (Bivariate Sensitivity Analysis)

단변량 민감도 분석에서 선정한 민감한 7개의 모수 중에 서로 상관관계(correlation)가 있거나 의미 있는 모수들을 두 개씩 짝을 지어 이변량 민감도 분석을 진행하였다. 감염력이 있는 기간(infectious period)은 삼일열말라리아에 걸렸을 때 잠복기를 거쳐 감염력이 생기기 시작하는 시점부터 병원에 가서 확진을 받고 치료를 시작하는 시점까지의 평균적인 시간이다. 신속진단검사를 도입하면 이 시간이 감소하기 때문에 감염력이 있는 기간(infectious period)과 신속진단검사 도입으로 감소한 진단시간(diagnosis time reduction)을 짝을 지어 민감도 분석을 해보았다. 두 번째로 신속진단검사의 편익(benefit of RDT)과 신속진단검사 도입으로 감소한 진단시간(diagnosis time reduction)을 묶어 보았다. 진단시간이 많이 감소 될수록 추가로 드는 의료이용비가 줄어들 것이고 이에 따라 편익도 커지기 때문에 두 모수 사이에 양의 상관관계가 있다고 할 수 있다. 이러한 이변량 민감도 분석은 지역에 따라 또는 병원에 따라 다를 수 있는 진단시간, 의료이용비를 반영할 수 있다.

일산병원

그림 4-23을 보면 진단시간 감소가 IBCR 값을 더 크게 변화시키고 어느 순간 IBCR 값이 음수가 되면서 유익함과 동시에 비용 절감효과를 가지게 된다. 또한, 기존에 감염력이 있는 기간이 길었을수록 즉, 진단 지연이 길었을수록 같은 정도의 진단시간 감소가 더 높은 IBCR 값을 준다. 두 번째 조합의 이변량 분석에서 편익 값은 IBCR 값을 1로 만드는 임계값을 최소값으로 설정하였다. 그림 4-24을 보면 역시 진단시간 감소가 IBCR 값을 더 크게 변화시키고 그 값이 0.8일 이상이 되면 비용 절감효과가 생긴다. 또한, 진단시간 감소가 0.5 일 보다 크다면 편익의 임계값은 더 낮아질 수 있음을 추측할 수 있다.

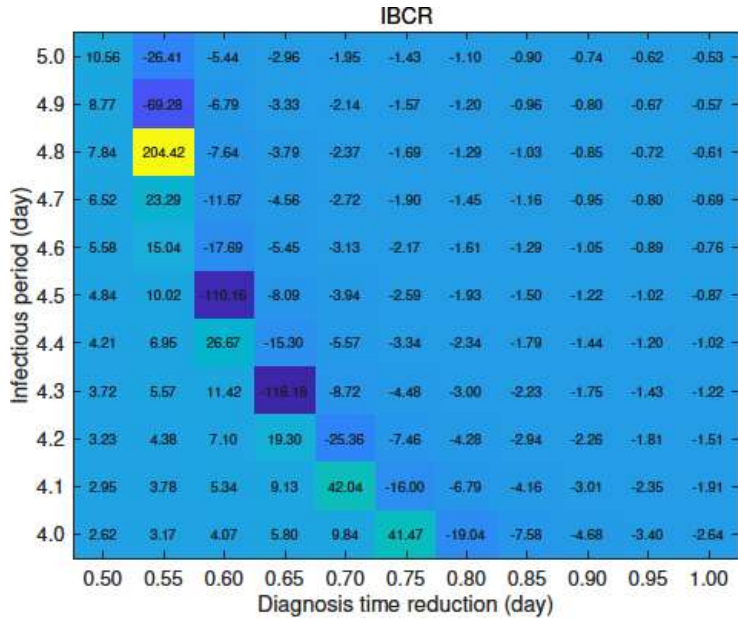


그림 4-23 진단시간 감소와 감염력이 있는 기간에 대한 이변량 민감도 분석(일산병원)

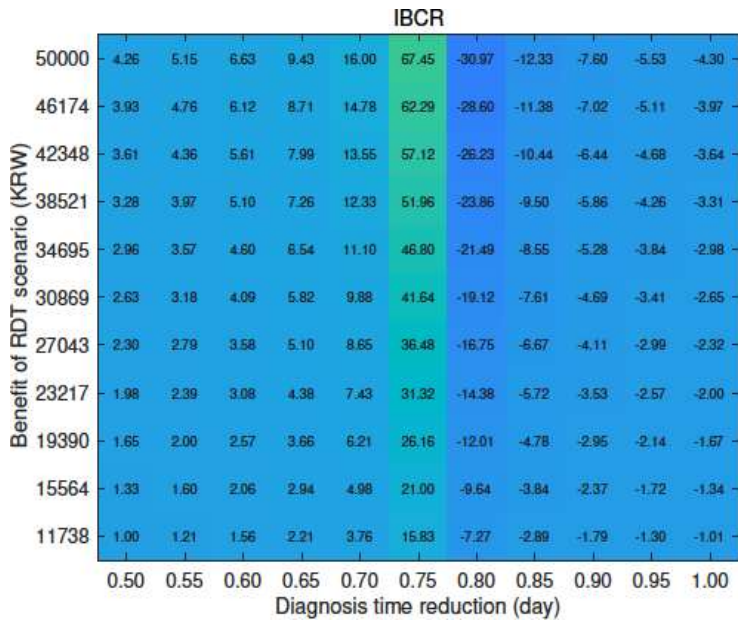


그림 4-24 진단시간 감소와 시나리오 2의 편익에 대한 이변량 민감도 분석(일산병원)

심평원

심평원 자료를 이용한 이변량 민감도 분석결과는 신속진단검사의 편익값만 낮아 지므로 그림 4-25를 보면 IBCR 값은 더 낮게 나오고 주어진 두 모수의 범위에서 구한 IBCR 최소값과 IBCR 최대값의 차이도 작아진다. 그러나 그 추세는 일산병원의 결과와 같다. 두 번째 조합의 이변량 민감도 분석의 경우는 신속진단검사의 편익값을 움직여 보기 때문에 그림 4-24와 그림 4-26에서 확인할 수 있듯 IBCR 값은 같다. 단, 그림의 색이 다른 이유는 앞서 언급한 듯 심평원 자료를 이용한 경우 IBCR의 최소값과 최대값의 차이가 작아졌기 때문이다.

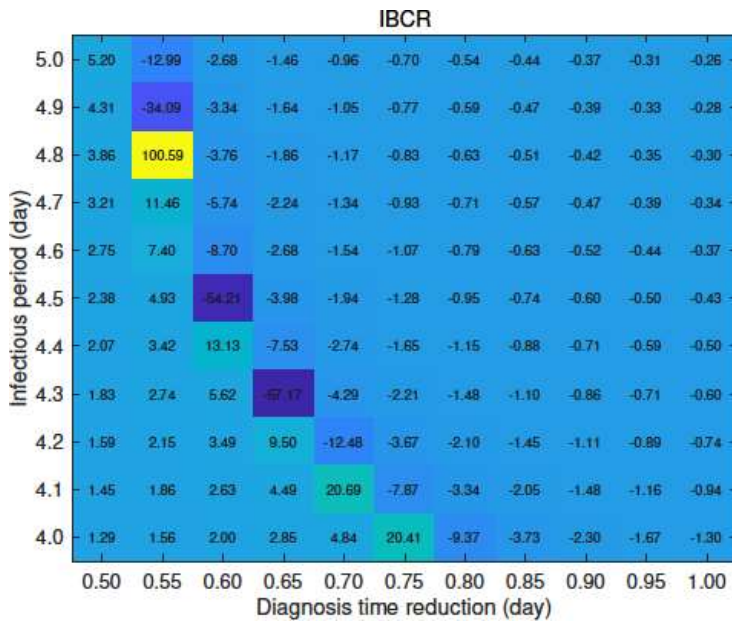


그림 4-25 진단시간 감소와 감염력이 있는 기간에 대한 이변량 민감도 분석(심평원)

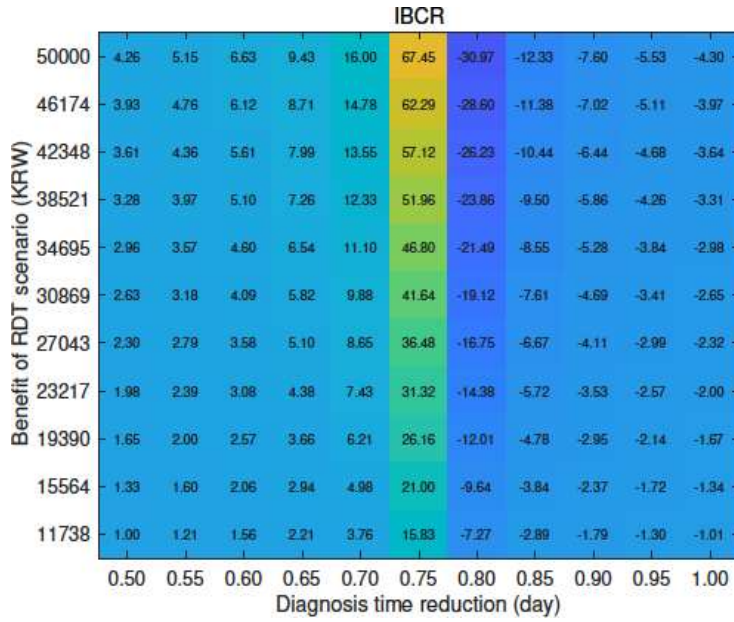


그림 4-26 진단시간 감소와 시나리오 2의 편익에 대한 이변량 민감도 분석(심평원)



고찰 및 결론

1. 연구의 의의 및 고찰

우리나라는 경제협력개발기구(OECD) 국가 중 말라리아 발생률이 1위이며, 말라리아 환자 발생의 89%가 휴전선 접경지역(경기·인천·강원)에서 하고 있어 세계보건기구로부터 2020년까지 말라리아 퇴치가 가능한 나라로 선정되어 퇴치를 위한 국가적 노력을 기울이도록 권고 받고 있다. 이에 질병관리본부는 2019년 6월 17일 말라리아 없는 자유롭고 건강한 국가 만들기를 추진한다는 슬로건 하에 말라리아 재퇴치 5개년 실행계획(2019-2023년)을 발표하였다. 본 실행계획의 주요 내용에는 본 연구 과제에서 다룬 신속진단검사법의 도입 및 보험급여 추진도 포함되어 있다. 이런 결과로 2019년 9월 1일부터 말라리아 항원검사(젓산탈수효소)[간이검사]가 보험급여 항목에 포함되었다.

표 5-1 보건복지부 고시 제2019 - 156호

분류번호	코 드	분 류	점 수
누-643	D6431	제1절 검체검사료 [감염검사] <기생충> 기생충항원(균종별) 가. 말라리아 항원검사(젓산탈수효소)[간이검사] Malaria Antigen(pLDH) [Rapid test]	114.52

이런 상황에서 조기 진단에 따른 감염 예방 효과가 기대되나 실제로 어느 정도의 효과가 있고, 의료비용에 끼치는 영향은 어떠한지에 대하여 민간에서 연구가 진행된 적은 없다. 말라리아 신속진단검사 도입에 따른 향후 10년간의 질병 발생 모델링 및 비용-편익 분석은 이런 면에서 매우 시급히 연구가 필요하다 할 수 있으며

이에 본 연구에서는 이 부분에 대한 연구를 수행하였다.

본 연구에서는 신속진단검사의 정확도에 관한 문헌 고찰을 시행하였다. 특히, 국내 환경에서 수행된 연구들에 대한 문헌 고찰을 체계적으로 수행하여 국내 환경에서 신속진단검사의 정확도에 대해서 확인하였다. 국내 및 해외에서 진행된 체계적 문헌고찰을 검토한 결과, 비열대열말라리아에서 혈액도말검사와 비교하여 신속진단검사는 특이도가 0.91-1.00 (국내), 0.99, 0.98 (해외)로 높았다. 민감도는 신속진단검사가 수행된 국가의 유병률에 따라서 다양했는데, 비열대열말라리아 유병률이 상대적으로 높은 국내에서 진행된 비열대열말라리아에서 혈액도말검사와 비교한 신속진단검사 정확성에 관한 연구 7건을 확인한 결과 7건 중 6건에서 민감도가 0.90 이상으로 높았다. 따라서, 국내의 비열대열말라리아 진단을 위한 신속진단검사는 특이도와 민감도 모두 높아 그 정확도가 높을 것으로 판단하였다.

본 연구에서는 말라리아 신속진단검사의 보험급여 도입 이후 향후 삼일열말라리아에 관한 예측 모형을 만들어 그 영향에 대해 평가하였다. 모형을 구축하여 신규 환자 발생의 변화와 함께 의료재정에 끼치는 영향에 대해서도 평가하였다. 삼일열 말라리아 모형 구축에 사용된 모수는 보고된 국내 통계 자료와 질병관리본부의 말라리아 보고자료, 그리고 기존 연구에서 밝혀진 내용 등을 통하여 구하였다. 또한, 모형 보정을 위해 최소사승법을 이용하여 2014-2018년 주간 삼일열말라리아 발생 자료를 맞추었고 그림 4-3에서 보는 바와 같이 상당히 근사하게 예측함을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 구축한 모델이 예측한 과거의 삼일열말라리아 발생이 실제 환자 발생과 상당히 근사함을 확인하였으므로 해당 모델을 기반으로 2028년까지의 미래의 삼일열말라리아 발생을 예측하였다. 기존처럼 말초혈액 도말검사를 통해 확진 후 치료가 시작되는 시나리오와, 신속진단검사 도입에 따른 진단 시간 단축의 효과가 반영된 시나리오를 함께 시뮬레이션하여 신속진단검사 도입이 삼일열말라리아 발생에 미치는 영향을 평가하였다. 신속진단검사 도입에 따른 진단시간 감소는 국민건강보험 일산병원의 의무기록을 후향적으로 분석해서 값을 구하였다. 실제로 혈액도말검사로 확인 후 치료를 시작한 경우보다 신속진단검사로 확인 후 치료를 시작한 경우 치료 시작 시간이 약 12시간 단축되는 효과가 확인되었다. 여기서 단축된 12시간은 전염기에 머무르는 시간을 줄여줌으로써 2차 감염자가 줄어들게 되며 이에 의한 신규 발생자 감소 효과를 확인할 수 있었다. 이 효과는 해가 거듭될수록 누적되어 점차 감소 효과가 크게 나타났으며 2023년에는 신속진단검사의 도입으로 신규 발생자가 56.5%, 2028년에는 83.1% 감소할 수 있다고 제시하였다.

한편, 발병부터 확진까지 5일이 초과되는 경우는 2018년 기준, 전국적으로 58.4%에 해당하였으며, 이 경우 신속진단검사 도입의 효과는 더욱 극대화 될 것으로 예상되는 바 삼일열말라리아 퇴치에서 신속진단검사의 보험급여 도입이 큰 역할을 할 수 있음을 확인할 수 있었다.

다음으로 확인한 것은 신속진단검사의 보험급여 도입이 국가의료재정에 미치는 영향에 관한 것이었다. 신속진단검사를 사용하면 불필요한 추가 검사 및 치료의 과정 없이 말라리아 치료를 바로 시작할 수 있어 오히려 의료비용이 절감된다는 가설과, 신속진단검사 시행비가 추가되는 만큼 의료비는 상승할 것이라는 가설이 모두 타당하였으며 검증이 필요 하였다. 특히 보험급여가 도입된 만큼 이로 인해 의료비 재정에 미치는 영향에 대해서는 반드시 확인하고 넘어갈 필요가 있다. 이를 검증하기 위해서 두 가지 방법을 활용하였다. 하나는 국민건강보험 일산병원의 자료를 활용하여 실제로 혈액도말검사를 통해 진단된 환자의 의료 비용과, 신속진단검사+혈액도말검사를 통해 진단된 환자의 의료 비용을 비교하였으며, 다른 하나는 건강보험심사평가원의 청구 자료를 활용하였다. 일산병원의 경우, 삼일열말라리아 호발 지역에 위치하고 있는 지역적 특징으로 인하여 보험급여 도입 이전인 2015년부터 신속진단검사를 사용하고 있었다. 이에 혈액도말검사로 삼일열말라리아를 진단받은 환자의 의료비용과 신속진단검사를 함께 사용하여 삼일열말라리아를 진단받은 환자의 의료비용을 비교-분석할 수 있었다. 물론 대상 환자가 다르고 각 검사로 진단받은 시기도 다르므로 이를 보정하기 위해 연도별 의료수가 인상률을 활용하였으며 1인당 평균 의료비용을 2019년 시점으로 두 검사 모두 맞추어 비교하였다. 또한 질병과 직접적으로 연관된 비용이 아닌 입원료와 식대는 오차를 야기할 수 있어 비용 산정에서 제외하였다. 위의 계산을 통해 삼일열말라리아로 진단된 1인당 평균 의료비용은 혈액도말검사로 진단 시 931,377원, 신속진단검사와 혈액도말검사를 함께 활용해서 진단 시 928,508원이었다. 신속진단검사를 위해 27,875원이 추가 검사 비용으로 사용되었음에도, 진단 시간 단축에 따른 의료비용 절감 효과가 더 큰 것으로 확인되었다. 이를 통한 비용-편익 분석에서도 신속진단검사 도입이 더 비용 대비 편익이 크며, 그 효과는 해를 거듭할수록 확대됨을 확인할 수 있었다. 또한, 실제 일산병원 검사에서 위음성 사례가 발생하지 않아 정확한 추가 비용추산은 어려우나, 신속진단검사의 민감도를 90%로 가정 시 위음성이 발생하게 되는 경우 추가 의료비용이 발생하여 현재 모델 모의실험에서 가정한 신속진단검사의 편익이 적어지는 효과가 발생할 수 있는데 이에 의한 영향을 민감도 분석을 통해 확인할 수 있었다.

의료비 재정에 미치는 영향을 확인하기 위한 두 번째 방법은 건강보험심사평가원의 청구자료를 활용하는 방법이었다. 다만, 연구 수행기간에는 신속진단검사가 보험급여에 포함되어 있지 않았고, 따라서 심평원 청구자료에는 신속진단검사 활용 내역에 대해서는 확인할 수 없었다. 이런 한계점에도 불구하고 전체적인 의료 비용 추세와 이를 통한 국가의료재정에 대한 영향을 평가하기 위해서는 전국적 단위의 의료비용에 대한 산출 필요성이 있었으며 이를 병원자료와 비교/분석하는 것이 결과의 타당성을 보증해 줄 수 있기 때문에, 조작적 정의를 통해 신속진단검사와 도말 검사 사용을 정의하였다. 신속진단검사의 국내 도입이 2012년에 이루어졌고, 도입 이후 위험지역에서 사용이 시작되었으므로 위험지역을 기준으로 2011년을 혈액도말검사를 사용한 시기로 정의하였고, 2011년 1인당 삼일열말라리아 평균 의료 비용을 혈액도말검사 시행 시의 1인당 삼일열말라리아 의료 비용으로 정의하였다. 한편, 2013년 위험지역의 1인당 삼일열말라리아 평균 의료 비용은 신속진단검사+혈액도말검사 사용 시 발생한 의료 비용으로 정의하였으며 위의 두 시기의 의료 비용을 수가 인상률을 반영하여 모두 2019년 기준으로 산출하였다. 또한 항목별 의료비 산출이 가능한 심평원 자료의 특성을 활용하여 기존 일산병원의 의료비 산출 항목과 유사하게 직접적 의료비 발생과 무관한 항목들을 제외하고 비용을 산출하였다. 위의 계산을 통해 삼일열말라리아로 진단된 1인당 평균 의료비용은 혈액도말검사로 진단 시 678,829원, 신속진단검사를 혈액도말검사와 함께 활용해서 진단 시 691,576원이었으며 혈액도말검사로 진단할 때보다 신속진단검사+혈액도말검사로 진단 시 의료 비용은 환자 한 명당 12,747원 더 발생하는 것으로 확인되었다. 이는 다른 부분에서 절감되는 비용보다 진단을 위해 사용하는 신속진단키트의 비용이 더 커서 전체 의료 비용이 증가하는 것으로 비용-편익 분석에서 IBCR 값이 1보다 커지기 위해서는 더 오랜 기간이 필요하였다. 다만, 그럼에도 불구하고 신속진단검사 도입에 따른 신규 환자 발생 감소와 함께 고려하면, 전체 국가의료재정에는 여전히 효과적인 것을 확인할 수 있었으며 해가 거듭될수록 그 절감 효과 역시 커지는 것을 확인할 수 있었다.

신속진단검사는 2019년 9월 1일 보험급여 항목에 포함되었으며 본 연구 결과는 보험급여의 포함의 타당성과 근거를 뒷받침해준다. 특히 IBCR 이 1이 되는 임계값이 일산병원 자료에서는 46,880원, 심평원 자료에서는 31,265원이며 현재 보험급여 가격이 본 모형 모의실험 및 비용-편익 분석에서 상정한 신속진단검사 가격보다 저렴하다는 점을 고려 시, 비용 대비 편익은 향후 본 연구의 모의실험과 비용-

편익 분석보다도 더 커질 수 있다. 이는 현재의 신속진단검사 보험급여 가격이 적정하다는 것을 의미한다.

말라리아 퇴치를 위해서는 앞에서 언급한 신속진단검사 도입 등을 통한 중재 외에도 말라리아를 조기에 의심하고 진단할 수 있는 의료진의 능력이 무엇보다 중요하다. 이를 위해서는 특히 위험지역 근무 의사들을 대상으로 적절한 교육이 수행되어야 하며, 이를 통해 조기에 진단할 수 있는 인식 개선 역시 요구된다. 신속진단검사 역시 도입에 그칠 것이 아니라 실사용 의료진에게 적극적인 홍보와 교육이 요구된다.

2. 연구 제한점

본 연구에서는 국내 실제 통계청 자료 활용, 실제 병원에서의 발생 의료비용 산출 및 심평원 자료를 통한 보정 등의 과정을 거쳐 타당도를 높였지만 그럼에도 몇 가지 제한점이 있다.

본 연구는 삼일열말라리아라는 매개체 유래 질병을 다루기 때문에 발생과 전파에 관한 모형을 만드는 데 있어서 매개 모기의 역학을 반드시 고려해야 한다. 그러나 국내 삼일열말라리아 매개 모기에 관한 연구가 거의 없기에 외국의 논문을 참고하였고 모기 전체 수는 우리나라 삼일열말라리아 발생 자료를 잘 맞추는 정도로 조절하였다. 외국의 연구는 주로 아프리카나 남아메리카 지역의 말라리아 매개 모기를 대상으로 수행되었는데 국내 환경에서의 보정 과정을 거쳐도 국내 모기 역학과 반드시 일치한다고 볼 수는 없다.

본 연구는 신속진단검사 도입이 기존의 혈액도말검사와 비교 시 삼일열말라리아의 전파 차단과 비용-편익에 관한 연구로 미래의 기후 변화 시나리오는 고려하지 않았다. 신속진단검사 도입 여부에 따른 차이를 구하고 비교적 단기간을 예측하기 때문에 기후 변화가 있더라도 결과에 유의미한 영향을 주지는 않을 것으로 생각되나 더 정밀한 예측에는 제한을 받을 수 있다.

또한, 본 연구모형에서 포함되지 않은 가정들은 검증할 수 없다는 제한점이 있다. 신속진단검사의 급여 도입이 검사 시행 증가로 이어질 수 있다. 다만, 이 경우 얼마나 증가할 것인지에 관해서는 예상할 수 없으며 이에 따른 전체 의료비 지출 증가도 가능하나 그 정도에 대해서는 예상하기 어렵다. 실제 임상에서 급여 적용 시 신속진단검사 시행이 얼마나 늘어나고 그에 따라 의료비 지출이 얼마나 늘어나는

지, 그리고 신속진단검사 급여 도입에 따른 삼일열말라리아 신규 발생이 모형에서 예측한 것과 일치하게 감소하는지 등에 관해서는 후속 연구를 통해 확인이 필요하다.

3. 결론

본 연구에서는 삼일열말라리아 신속진단검사의 보험급여 도입이 삼일열말라리아 발생과 전체 의료 재정에 미치는 영향에 대해 조사하였다. 이를 위해 우선 체계적 문헌 고찰을 통해 말라리아 신속진단검사의 효용성에 관해서 확인하였고, 특히 국내에서 수행된 연구들을 고찰하였다. 또한 국내 환경에 맞는 삼일열말라리아 모형 구조와 모수를 설정하여 모형을 구축하였다. 이후 모형 모의실험을 통해 본 연구에서 제시한 모형이 기존 삼일열말라리아 발생을 근사하게 예측하는 것을 확인하였고 이를 통해 향후 10년간의 삼일열말라리아 발생을 예측하였다. 신속진단검사의 도입이 향후 삼일열말라리아 발생에 미치는 영향에 대해 확인하였고, 진단시간 단축을 통한 감염력 있는 기간의 단축이 삼일열말라리아 발생 예방에 큰 효과가 있음을 확인하였다. 또한 비용-편익 분석을 통하여 신속진단검사 도입이 기존의 혈액도말검사만을 시행하던 것과 비교 시 비용 대비 편익이 상당함을 확인할 수 있었고 이 효과는 해가 거듭될수록 증대됨을 확인할 수 있었다. 본 연구는 삼일열말라리아 신속진단검사의 보험급여 도입과 관련한 정책 결정에 과학적 근거를 제공하였으며 향후 삼일열말라리아 신속진단검사의 보험급여도입에 따른 삼일열말라리아 발생과 보험 재정영향에 대한 정보를 제공하는데 그 의의가 있다.

VI

참고 문헌

보건복지가족부. 말라리아 항원, 간이 (표적항원 : 젓산탈수소효소). 보건복지가족부. 2008

조덕, 임재균, 이상오, 소병조, 임채승, 양동욱. 한국 균장병 삼일열 말라리아(*P. vivax*) 진단에 OptiMAL 검사와 GENEDIA Malaria (*P. vivax*) Ab Rapid I, II 검사의 비교. 감염. 2001;33(4):267-72.

조덕, 임채승, 김덕래, 양동욱. 한국 균장병에서 OptiMAL 검사를 이용한 삼일열 말라리아 진단 및 치료 후 추적. 대한임상병리학회지. 2001;21(4):235-9.

김병철, 김태형, 박노진. 말라리아의 신속진단 : 임상양상 및 혈액도말 검사와 항원검사의 비교. Journal of Soonchunhyang Medical Science. 2009;15(2):13-8.

김용국, 한국형 말라리아의 수학 모형과 응용프로그램 개발, 질병관리본부(KCDC), 2008

정해관, 국내 말라리아 퇴치를 위한 중장기 전략 개발, 질병관리본부(KCDC), 2016

말라리아 관리지침, 질병관리본부(KCDC), 2013-2019

인구총조사 총조사인구(2010년), 총조사인구(2015년 이후), 국가통계포털(KOSIS), <http://kosis.kr>

인구동향조사 인구동태건수 및 동태율 2000-2018년, 국가통계포털(KOSIS), <http://kosis.kr>

일별 기온 및 강수량 2013-2018년, 기상자료개방포털, <https://data.kma.go.kr/data/grnd/selectAsosList.do?pgmNo=34>

건강보험 의료수가 인상률 추이, <https://www.yna.co.kr/view/AKR20160601070151017>

Cruciani M, Nardi S, Malena M, Bosco O, Sepelloni G, Mengoli C. Systematic review of the accuracy of the ParaSight™-F test in the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria. Medical Science Monitor 2004; 10: MT81-88

Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated nonfalciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014:2014.

Tae Sung Park, M.D, Ji Hoon K, M.D, Cheol In K, M.D, 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(4):241-5.

Jayoung Kim,MD., Jihyang Lim, M.D., Myungshin Kim, M.D., Seungok Lee,M.D., Yonggoo Kim, M.D., Kyungja Han, M.D., and Chang Suk Kang, M.D. Evaluation of Parasite Lactate Dehydrogenase-based Immunochromatographic antigen Assay (DiaMed OptiMAL) for Rapid Diagnosis of Malaria. *Korean J Clin Pathol.* 2001;21(4):304-9.

Baek SH, Shin DW, Park JS, Roh JY, Kim H, Park JM, et al. Diagnostic Usefulness of Malaria Antigen and Antibody Rapid Diagnostic Tests for Differential Diagnosis of Plasmodium Vivax Malaria in a Local Emergency Medical Center. *Journal of The Korean Society of Emergency Medicine.* 2010;21(6):872-7.

Lim HS, Kim HS. Evaluation of diagnostic methods of re-emerging malaria in Korean patients. *Yonsei Med J.* 2001;42(1):84-90.

Dzakah EE, Kang K, Ni C, Tang S, Wang J, Wang J. Comparative performance of aldolase and lactate dehydrogenase rapid diagnostic tests in Plasmodium vivax detection. *Malaria journal.* 2014;13:272.

Hailu T, Kebede T. Assessing the performance of CareStart Malaria Pf/Pv Combo Test against thick blood film in the diagnosis of malaria in northwest Ethiopia. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2014;90(6):1109-12.

Vyas S, Puwar B, Patel V, Bhatt G, Kulkarni S, Fancy M. Study on validity of a rapid diagnostic test kit versus light microscopy for malaria diagnosis in Ahmedabad city, India. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit.* 2014;20(4):236-41.

Tseroni M, Pervanidou D, Tserkezou P, Rachiotis G, Pinaka O, Baka A, et al. Field application of SD bioline malaria Ag Pf/Pan rapid diagnostic

test for malaria in Greece. *PLoS one*. 2015;10(3):e0120367.

Kim, Hee-sung and Kang, Gilwon and Lee, Sunmi and Yoon, Chang-gyo and Kim, Minyoung, Cost-benefit analysis of malaria chemoprophylaxis and early diagnosis for Korean soldiers in malaria risk regions, *JKMS*, 2018;33(10):e59

Kim, Jung Eun and Choi, Yongin and Lee, Chang Hyeong, Effects of climate change on *Plasmodium vivax* malaria transmission dynamics: A mathematical modeling approach, *Applied Mathematics and Computation*, 2019;347:161-630

Mordecai, Erin A and Paaijmans, Krijn P and Johnson, Leah R and Balzer, Christian and Ben-Horin, Tal and de Moor, Emily and McNally, Amy and Pawar, Samraat and Ryan, Sadie J and Smith, Thomas C and others, Optimal temperature for malaria transmission is dramatically lower than previously predicted, *Ecology letters*, 2013;16(1):22-30

Delatte, Helene and Gimonneau, Geoffrey and Triboire, Aurelie and Fontenille, Didier, Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean, *Journal of medical entomology*, 2009;46(1):33-41

Beck-Johnson, Lindsay M and Nelson, William A and Paaijmans, Krijn P and Read, Andrew F and Thomas, Matthew B and Bjornstad, Ottar N, The effect of temperature on *Anopheles* mosquito population dynamics and the potential for malaria transmission, *PLOS one*, 2013;8(11)

Bayoh, M Nabie and Lindsay, Steve W, Temperature-related duration of aquatic stages of the Afrotropical malaria vector mosquito *Anopheles gambiae* in the laboratory, *Medical and veterinary entomology*, 2004;18(2):174-179

Okuneye, Kamaldeen and Gumel, Abba B, Analysis of a temperature-and rainfall-dependent model for malaria transmission dynamics, *Mathematical biosciences*, 2017;287:72-92

Parham, Paul Edward and Michael, Edwin, Modeling the effects of weather and climate change on malaria transmission, *Environmental health perspectives*, 2010;118(5):620-626

Parham, Paul E and Pople, Diane and Christiansen-Jucht, Celine and Lindsay, Steve and Hinsley, Wes and Michael, Edwin, Modeling the role of environmental variables on the population dynamics of the malaria vector *Anopheles gambiae sensu stricto*, *Malaria Journal*, 2012;11(1):271

Jepson, WF and Moutia, A and Courtois, C, The malaria problem in Mauritius: the bionomics of Mauritian anophelines, *Bulletin of entomological research*, 1947;38(1):177-208

Bayoh, Mohamed N and Lindsay, Steve W, Effect of temperature on the development of the aquatic stages of *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera: Culicidae), *Bulletin of entomological research*, 2003;93(5):375-381

Bayoh, Mohamed Nabie, Studies on the development and survival of *Anopheles gambiae sensu stricto* at various temperatures and relative humidities, Ph.D thesis Durham University, 2001

Lardeux, Frederic J and Tejerina, Rosenka H and Quispe, Vicente and Chavez, Tamara K, A physiological time analysis of the duration of the gonotrophic cycle of *Anopheles pseudopunctipennis* and its implications for malaria transmission in Bolivia, *Malaria journal*, 2008;7(1):141

Chitnis, Nakul and Cushing, Jim M and Hyman, JM, Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission, *SIAM*, 2006;67(1):24-45

Chu, Cindy S and White, Nicholas J, Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria, *Expert review of anti-infective therapy*, 2016;14(10):885-900

Baird, J Kevin, Chloroquine resistance in *Plasmodium vivax*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2004;48(11):4075-4083



발행일 2020. 10. 31.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다. 한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로 사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-698-9