

Hydroxychloroquine 치료 후 38일과 40일에 재발한 삼일열 말라리아 2예

조종래, 엄태현, 정재원¹

인제대학교 의과대학 진단검사의학과학교실, 내과학교실¹ 일산백병원

전세계적으로 삼일열 말라리아는 재발을 잘하는 말라리아로 보고되고 있으나 최근 우리나라에 재유한 삼일열 말라리아의 재발에 대한 보고는 드물어 원인 추정과 함께 2 예를 보고하는 바이다.

서 론

말라리아는 프라스모디움 속(genus *Plasmodium*)에 속하는 4종의 원충 즉, 삼일열 원충(*P. vivax*), 열대열 원충(*P. falciparum*), 사일열 원충(*P. malariae*) 및 난형열 원충(*P. ovale*)이 인체 적혈구에 감염 되어 발생하는 발열 질환이다. 우리나라에서 재 발생된 말라리아는 유입된 말라리아(imported malaria)를 제외하면 모두 삼일열 원충에 의한 말라리아인데[1], 이는 다른 종류의 원충과는 달리 표준 치료 후에도 재발이 잘 되는 것으로 알려져 있다[2]. 그러나 우리나라에서 삼일열 말라리아가 hydroxychloroquine 치료 후 짧은 기간 내에 재 원충 혈증을 보인 구체적인 임상 증례 보고는 드물다.

증 례

증 례 1

경기도 파주시에 거주하는 18세 남자 고등학생이 발열 및 오한을 주소로 응급실에 내원하였다. 해외여행 경험은 없었으며 과거력이나 가족력에는 특이사항이 없었다. 응급실 내원 당시 환자는 급성병색을 보였으며, 혈압 130/70 mmHg, 맥박 분당 104회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.6℃ 였다. 몸무게는 66 kg였고 의식은 명료하였다. 응급실에서 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 수는 5,000/uL, 혈색소는 15.4 g/dL로 정상 소견을 보였으나, 혈소판 수는 61,000/uL로 감소되어 있었다. 말초혈액 도말

검사서 삼일열 원충의 윤상체(ring form)와 영양형(trophozoite)이 관찰되었다. 생화학 검사에서는 AST 44 IU/L, ALT 42 IU/L, 총 빌리루빈 2.7 mg/dL, LDH 318 IU/L, BUN 11 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL 이었다. 소변검사에서 urobilinogen 2+, 잠혈반응 1+, 적혈구 5~9/고배율 이었다.

치료는 hydroxychloroquine 600 mg을 8, 24, 48시간 후에 각각 300 mg씩을 투여하였고, primaquine은 하루 15 g을 14일 간 투여하였다. 치료시작 4일째부터 열이 떨어졌으며 5일째에는 말초혈액 도말소견에서 원충이 관찰되지 않아 퇴원하였다. 퇴원 11일 후의 혈소판 수는 244,000/uL로 정상이었다.

환자는 hydroxychloroquine 투여가 끝난 후 40일 만에 다시 발열과 오한이 발생하여 본원 응급실로 다시 내원하였다. 삼일열 원충에 대한 항원 및 항체 검사가 양성이었으며 말초혈액 도말 검사에서 삼일열 원충이 관찰되어 hydroxychloroquine의 용량을 증가시켜 처음에 800 mg을, 8, 24, 48시간 후에 각각 400 mg씩을 투여하였고, primaquine은 하루 15 g을 14일 간 투여하였다. 치료 시작 3일에 환자의 증상은 없어졌으며 4일째 체온이 정상화되어 퇴원하였다. 치료 시작 후 11일 만에 시행한 혈소판 수치는 241,000/uL로 정상이었고 말초혈액 도말에서 말라리아 원충은 관찰되지 않았다. 퇴원 2 개월 후에도 말라리아를 의심할 만한 증상은 발견되지 않았다.

증 례 2

경기도 고양시에 거주하는 해외여행 경험이 없는 40대 남자가 3일 전부터 시작된 고열과 두통을 주소로 응급실에 내원하였다. 과거력 및 가족력에 특이사항은 없었다. 응급실 내원 당시 환자는 급성병색을 보였으며, 혈압 150/80 mmHg, 맥박수 분당 124회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38.3℃, 몸무게는 82 kg이었으며 의식은 명료하였다. 혈액검사상 백혈구 수는 4,360/uL, 혈색소는 14.9 g/dL

접 수 일: 05/7/12 게재승인일: 05/8/26

교신저자: 조종래

(411-706) 경기도 고양시 일산구 대화동 2240번지

인제대학교 일산백병원 진단검사의학과

TEL: 031)910-7282 FAX: 031)910-7286

E-mail: chocr@ilsanpaik.ac.kr

로 정상 소견을 보였고, 혈소판 수는 58,000/uL로 감소되어 있었다. 말초혈액 도말 검사에서 삼일열 원충의 운상체와 영양형이 관찰되었다. 내원 당시 삼일열 원충에 대한 항체 검사는 음성이었으나 이틀 뒤 양성으로 전환되었다. 생화학 검사에서는 AST 108 IU/L, ALT 111 IU/L, 총 빌리루빈 1.8 mg/dL, BUN 14 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL 이었다. 치료는 hydroxychloroquine 800 mg을 6, 24, 48 시간 후에 각각 400 mg씩 투여하였고, 이 후 primaquine을 하루 15 g씩 14일 간 투여하였다. 환자는 치료 시작 1주일 후부터 증상이 없어지고, 말초혈액 도말에서 원충이 관찰되지 않아서 퇴원하였다.

환자는 hydroxychloroquine 투여가 끝난 후 38일 만에 다시 발열과 오한이 발생하여 응급실로 내원하였다. 삼일열 원충에 대한 항체 검사는 양성이었으며 말초혈액도말에서도 원충이 관찰되었다. 환자는 1차 입원과 같은 방법으로 치료하였으며 퇴원 10일 후에는 말라리아를 의심할만한 증상과 원충은 발견되지 않았다.

고 찰

말라리아 원충의 인체내 감염경로는 모기로부터 말라리아의 포자소체(sporozoite)가 사람의 말초혈액으로 주입되어 간으로 이동하는 것이다. 포자소체는 간세포 내에서 성숙하여 간 분열체(hepatic schizonts)가 되고 이 후 분열하여 많은 수의 분열소체(merozoite)를 형성한다. 분열소체는 간세포에서 터져 나와 말초혈액으로 들어가고 적혈구 내에 기생하면서 분열증식환(schizogony cycle)을 영위한다. 감염 후 이 시기까지가 잠복기인데 이 기간은 매우 다양하다. 1993년 이후 우리나라에서 재 유행한 삼일열 말라리아 환자의 약 25%는 1개월 이내의 짧은 잠복기를 나타내며, 나머지 75%는 5~13개월의 긴 잠복기를 보였는데 이는 간 조직에서 분열 증식하지 않고 오래 생존하는 원충의 형태인 휴면체(hypnozoite)에 의한 것이다 [3,4].

한 환자가 말라리아에 두 번 이상 이환되는 경우는 세 가지 유형이 있다. Chloroquine 치료의 문제 때문에 적혈구 내에 잔존하던 원충이 일정 기간 후 다시 증식하여 증상이 재연(Recrudescence)되거나, 간 세포로 들어간 총체 중 일부가 계속 간에 남아 있으면서 제 2 차 조직환(secondary tissue cycle)을 일으켜서 재발(relapse)하는 경우이다[5]. 세번째는 말라리아가 완치된 후 재 감염된 경우로 간세포 내에 있던 원충과 재 감염된 원충의 종이 서로 다르다면 유전자 검사로 확인이 가능하지만, 동일한 종이면 재발과 구분하기는 어렵다[6]. 재발과 재연을 구분하기도 쉽지 않지만, 인도네시아인을 대상으로 한 연구에 의하면 chloroquine 표준요법 치료 후 16일 이전에 재발하면 재연으로 17일에서 28일 사이는 재발 혹은 재연, 28일 이후는 재발이라고 하였다[7]. 이 기준에 의하면 본 증례는 각각 38일과 40일 이므로 재발에 해당한다고 볼 수 있

겠다. 국내에서 발생한 삼일열 말라리아의 재발과 재연에 대한 연구는 아직 없으나 chloroquine 투여 후 23일 만에 재발한 1 예[8]와 3차례에 걸쳐 재발한 1 예[9]의 증례 보고가 있으며 이들도 약제 내성 원충의 발생에 대한 가능성을 제시하였다.

말라리아 원충의 약제 내성 검사는 *in vivo* 법과 *in vitro* 법이 있는데, *in vivo* 법은 chloroquine을 3일 동안 표준 치료 용량으로 투여 후 7일 동안 혹은 28일 동안 말초혈액 도말을 하여 7일 이내에 원충 혈증이 완전히 사라지고 재연하지 않으면 감수성(S), 7일 이내에 원충 혈증이 완전히 사라졌으나 재연하면 저내성(RI), 원충 혈증이 많이 줄어들었으나 완전히 사라지지는 않으면 중간내성(RII), 그리고 원충 혈증이 전혀 감소되지 않으면 고도내성(RIII)으로 판정한다[10].

In vitro 법은 여러 가지 농도의 chloroquine을 말라리아 원충이 들어 있는 혈액에 넣어 이 원충이 성숙되는 정도를, 약제를 넣지 않은 상태와 비교해서 관찰하는 방법이다. 혈액내 Chloroquine 농도가 $1.0 \text{ mol} \times 10^{-6} \text{ L}$ 에서 분열체(schizont) 형성이 완전히 억제되면 chloroquine 감수성이라 하고, 이 농도에서 분열체로 성숙되면 chloroquine 내성 말라리아라고 한다[10].

재연의 원인으로는 약제 내성 원충의 발생과 함께 chloroquine 치료 용량의 부족을 생각할 수 있겠다. 본 증례의 첫 환자는 첫번째 입원 때에 hydroxychloroquine 600 mg과 6, 24, 48시간 후에 각각 300 mg을 투여하였고, 두 번째 환자는 800 mg과 400 mg을 투여하였다. 그리고 휴면체에 의한 재발을 방지하기 위해 primaquine을 하루 15 mg을 14일간 투여하였다. 치료 시작 후 3일과 4일째에 열이 떨어졌으며 5일째와 7일째에 말초혈액 도말조건에서 원충이 관찰되지 않아 퇴원하였고, hydroxychloroquine 치료 종료 후 각각 40일과 38일째에 혈중 원충이 다시 발견되었다.

Chloroquine의 표준치료 방법은 총 25 mg base/kg을 4회에 걸쳐 분복하는 것인데, 처음에 10 mg/kg을 주고 8, 24, 48시간 후에 각각 5 mg/kg씩을 복용토록 한다[11]. Chloroquine의 분자량은 336이고 hydroxychloroquine의 분자량은 434이므로 chloroquine base 1 mg 은 hydroxychloroquine 약 1.3 mg에 해당된다. 이를 근거로 본 증례 1의 경우 환자의 체중이 66 kg이므로 치료에 필요한 hydroxychloroquine의 양은 2,145 mg ($25 \text{ mg} \times 66 \text{ kg} \times 1.3$)이 되므로 처음 860 mg, 나중 3회는 430 mg씩을 투여해야 된다. 증례 2의 경우에는 체중이 82kg이므로 치료에 필요한 hydroxychloroquine 양은 2,665 mg($25 \text{ mg} \times 82 \text{ kg} \times 1.3$)이 되므로 처음 1,066 mg, 나중 3회는 533 mg씩을 투여해야 된다. 그러나 환자에게 실제로 투여 된 양은 증례 1은 hydroxychloroquine 1,500 mg을 증례 2는 2,000 mg이었으므로 각각 645mg 과 665mg이 부족한 용량이었다.

두 증례의 *in vivo* 내성 검사에서는 투여량이 표준 치료 용량에 미치지 못하여 내성 여부를 판단하기 어려우나

아직 국내에 chloroquine 약제 내성 보고가 없는 점으로 보아 chloroquine 내성으로 판단하기에는 무리라고 생각된다. 그리고 재발의 기간이 primaquine 치료 종료 후 각각 24일과 26일로 그 기간이 짧아 primaquine 치료 실패로 인한 재발로 보기에 어려움[12]. 따라서 저자들은 재발된 일차적인 원인은 chloroquine 치료 용량의 부족을 그 원인으로 판단하였으며 말라리아의 재발을 방지하기 위해서는 환자의 체중에 맞는 적절한 용량의 약제 투여가 중요한 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Shim JC and Shin EH. Malaria in Korea. Korean J Infect Dis 2002;34:104-35.
2. John Bernard Henry. Clinical diagnosis & Management by Laboratory Methods 20th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2001:1204-6.
3. Tiburskaja NA and Vrublevskaja OS. The course of infection caused by the North Korean strain of Plasmodium vivax, In : Chai JY. Reemerging Plasmodium vivax malaria in the Republic of Korea. Korean J Parasitol 1999; 37:129-43.
4. Lee JS, Kho WG, Lee HW, Seo M, Lee WJ. Current status of vivax malaria among civilians in Korea. Korean J Parasitol 1998;36:241-8.
5. Chai JY. Reemerging Plasmodium vivax malaria in the Republic of Korea. Medical Postgraduate 2003;31:321-7.
6. Alyson AC and Kevin CK. Molecular analysis of strains of Plasmodium vivax from paired primary and relapse infection. J Infect Dis 1996;174:373-9.
7. Baird JK, Leksana B, Masbar S, Fryauff DJ, Sutanihardja MA, Suradi, et al. Diagnosis of resistance to chloroquine by Plasmodium vivax: timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. Am J Trop Med Hyg 1997;56: 621-6.
8. Jung WC, Kho WG, Kang MW. Three cases of vivax malaria showing atypical clinical course. Korean J Infect Dis 2000;32:158-63.
9. Lee HY, Han JY, Lee KD, Park WB, Kim SH, Kang CI, et al. A Case of Tertian Malaria which recurred three times despite standard chloroquine-primaquine therapy. Korean J Infect Dis 2002;34:396-400.
10. Tmatsushima T and Han ST. Drug resistance in malaria - a review with special reference to the situation in western pacific region. Yonsei Rep Trop Med 1987;18:38-42.
11. Whitty CJM and Mweneunya JJ. Malaria treatment. In : DuPont HL, Steffen R, editors. Textbook of Travel Medicine and Health. 2nd ed. Hamilton; B.C. Decker Inc., 2001: 199-205.
12. Gascon J, Gomez Arce JE, Menendez C, Valls ME, Corachan M. Poor response to primaquine in two cases of Plasmodium vivax malaria from Guatemala. Trop Geogr Med 1994;46:32-3.

Two Cases of Vivax Malaria Recurred at 38 and 40 Days after Hydroxychloroquine Therapy

Chong-Rae Cho, Tae-Hyun Um, and Jae-Won Jeong¹

*Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine¹, College of Medicine, Inje University, Ilsanpaik Hospital
Goyang, Korea*

There are two stages in the life circle of *Plasmodium* spp in humans: exoerythrocytic and erythrocytic stages. Hydroxychloroquine is the major chemotherapeutic agent against malarial parasites in their erythrocytic stage. The recurrence of *Plasmodium vivax* malaria, which is usually caused by an inadequate treatment or the presence of drug resistant parasites, has been reported frequently in the world, but rarely in Korea. We experienced two patients who recurred with *P. vivax* malaria after hydroxychloroquine therapy, and treating with insufficient doses of the drug was suspected as the cause of the recurrence. (*Korean J Clin Microbiol* 2005;8(2):185-188)

Keywords: *Plasmodium vivax*, Inadequate treatment, Recurrence

Address reprint requests to : Chong Rae Cho, Laboratory Medicine, Ilsanpaik Hospital,
2240, Daehwadong, Ilsangu, Goyang, Kyunggido 411-706, Korea.
Tel. +82-31-910-7282 Fax. +82-31-910-7286 E-mail: chochr@ilsanpaik.ac.kr