

한국인에서의 mefloquine(Lariam®) 내약성에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과/여행의학 클리닉

기현균, 김연숙, 정숙인, 김춘관, 김신우, 김성민, 백경란, 송재훈

Incidence of Mefloquine-Related Adverse Reactions in Korean Travelers

Hyun Kyun Ki, M.D., Yeon Suk Kim, M.D., Suk In Jung, M.D.,
Choon Kwan Kim M.D., Shin-Woo Kim, M.D.,
Sungmin Kim, M.D., Kyong Ran Peck, M.D., and Jae-Hoon Song, M.D.

*Division of Infectious Diseases / Traveler Medicine Clinic,
Department of Medicine, Sungkyunkwan University, School of Medicine,
Samsung Medical Center, Seoul, Korea*

= Abstract =

Background : Mefloquine is the most commonly used chemoprophylactic agent against malaria. Many kinds of adverse reactions of mefloquine including neuropsychiatric adverse reactions, have been reported. It has been thought that the incidence of mefloquine-related adverse reactions may be different among the races. Since data on Korean people are not available, we investigated the incidence of mefloquine-related adverse reactions in Korean travelers prospectively.

Methods : We gave a notebook to each visitor to Travel Medicine Clinic of the Samsung Medical Center, who had a plan to take a trip to the endemic area of malaria by *Plasmodium falciparum*. The study duration was from June 1997 to April 1999. They took mefloquine weekly from 1 week before the trip to 4 weeks after the trip. They wrote any adverse reactions on the notebooks by themselves. We surveyed the travelers by clinical observation, reviewing the medical records and telephone interview at 3 months after the trip.

Results : One hundred eighty travelers were included in the study and 166 of them were

교신저자: 송재훈
주소: 135-230 서울특별시 강남구 일원동 50. 삼성서울병원 감염내과
Tel: 02-3410-0329 Fax: 02-3410-0328
E-mail: jhsong@smc.samsung.co.kr

evaluable (166/180, 92.2%). One hundred four travelers were male (104/166, 62.7%). The mean age of travelers were 36.4 years (36.4 ± 15.2 years). The median duration of chemoprophylaxis were 6 weeks. Four of the enrolled travelers had adverse reactions (4/166, 2.4%) and six episodes of adverse reactions were occurred (6/166, 3.6%) : dizziness (2 cases), bizzare dream (1 case), sleep disturbance (1 case), mood change (1 case), and febrile sense (1 case). Only one traveler with persistent dizziness stopped mefloquine, and then dizziness was relieved. The other symptoms were transient, which were relieved despite continuation of mefloquine. No case of malaria was found in this study.

Conclusion : Only one episode of adverse reactions was thought to be related to the mefloquine (0.6%). No case of severe neuropsychiatric adverse reactions was observed. This study suggests that mefloquine tolerance in Korean travelers is excellent.

Key words : Malaria, Mefloquine, Chemoprophylaxis

서 론

열대지역으로 여행할 때 발생할 수 있는 열대열 말라리아는 면역성이 없는 여행자에게 치명적인 합병증을 유발할 수 있는 질환으로 항말라리아 제제의 예방적 투여가 권장된다. 여러 예방 약제 중에서 mefloquine은 가장 널리 사용되는 말라리아의 화학적 예방법이다. 그러나 다른 약제에 비하여 부작용의 발현빈도가 높으며 보고자마다 차이가 있어 18-90% 까지 다양하다¹⁻⁵⁾. 특히 신경학적, 정신과적 부작용의 발현빈도가 다른 약제에 비하여 비교적 높은 편이고⁵⁻⁷⁾ 간질, 급성 정신병 등의 심각한 중추신경계의 부작용도 보고되고 있으며 빈도는 1/10, 000-1/13, 000 정도로 추정되고 있다⁸⁻⁹⁾. 그러나 이러한 외국의 보고와는 달리 한국인의 경우 mefloquine과 관련된 부작용의 발현 빈도에 대한 구체적인 자료는 없는 상태이다. 이에 저자 등은 한국인에서 mefloquine과 관련된 부작용의 발현빈도에 대하여 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

연구기간 및 연구대상 : 1997년 6월부터 1999년 4월 까지 삼성서울병원 여행의학 클리닉에 내

원한 외래방문 여행자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 연구대상은 1997년 6월부터 1999년 4월 까지 외국으로 여행하고자 하는 여행자 중에서 말라리아의 호발지역으로 가는 여행자를 대상으로 하였으며 임신부, 체중 15 Kg 미만의 소아, 만성 신부전, 만성 간질환 등이 있는 경우는 제외하였다.

투여 약제 : 대상자 들은 여행 1주 전부터 귀국 후 4주 까지 매주 1회 mefloquine(Lariam®, Roche)을 복용하였으며 투여 용량은 성인과 체중 45 Kg 이상의 소아는 250mg을 투여 받았고 체중 45 Kg 미만의 소아는 체중에 따라 용량을 조절하였다. 15-19 Kg 의 소아는 1/4 정(72.5mg), 20-30 Kg의 소아는 1/2 정(125mg), 31-45 Kg의 소아는 3/4 정(197.5mg)씩 각각 투여 받았다.

여행자에 대한 평가 : 연구대상에 포함된 여행자들은 mefloquine 복용 후 부터 귀국 후 4주까지 전향적인 임상관찰을 시행하였고 여행의학 클리닉에 내원한 당시의 병록지를 검토하였다. 또한 귀국 후 3개월 쯤 전화면담을 시행하였으며 약제 복용 후 발생한 증상여부 및 약제의 중단여부에 대하여 여행의학 클리닉에서 배부한 여행자 수첩에 나열된 증상에 대하여 예와 아니오 중 하나를 표기하도록

록 하였다. 귀국 후 약제 복용 중의 증상 여부에 대하여 검토하였으며 기록된 증례 보고 양식은 재차 감염내과 의사가 환자의 내약성의 정도 및 mefloquine 복용과 증상과의 관련성에 대하여 평가하였다. 증상과 mefloquine 복용과의 관련성은 mefloquine 복용 후 증상을 보이며 복용을 중단하여 증상이 없어지는 경우 관련성이 있는 것으로 평가하였고 mefloquine 복용 여부와 증상유무가 일치하지 않는 경우 관련성이 없는 것으로 평가하였다.

결 과

1. 평가대상 여행자

여행의학 클리닉에 내원한 여행자 중 말라리아 호발지역으로의 여행을 계획하는 총 180명을 연구대상으로 하였으며, 이중 166명이 평가대상에 포함되었다 (166/180, 92.2%). 평가대상에서 제외된 여행자들은 총 14명으로 (14/180, 7.8%) 이중 7명은 여행을 하지 않았으며 (4.3%) 4명은 추적조사 중 연락이 되지 않았고(2.2%) 3명의 여행자는 mefloquine을 복용하지 않았다 (1.7%).

평가대상 여행자 166명 중에서 남자가 104명 (104/166, 62.7%), 여자가 62명 (62/166, 37.3%)의 빈도를 보였으며 여행자들의 평균 연령은 36.4세였다 (36.4 ± 15.2세). 여행자의 여행지 분포를 보면 Asia가 125명, Africa가 29명, 남미가 5명의 순이었으며 7명의 여행자는 여행지가 기록되지 않았다.

여행자들의 기저질환을 보면 allergy가 4명으로 가장 많았으며 고혈압이 3명, 과거 결핵을 앓은 여행자가 2명, 만성 B형 간염 보균자가 1명, 당뇨병이 1명의 빈도를 보였다. Mefloquine과 동시에 타 약제를 복용한 여행자는 2명으로 항고혈압 약제를 복용하였다.

Table 1. Duration of mefloquine treatment

Duration(weeks)	Travelers (Number)
4	8
5	17
6	55
7	53
8	7
9	7
10	10
>10	9
Total	166

2. Mefloquine의 투여기간(Table 1)

Mefloquine의 투여기간은 최단 4주부터 최장 22주 까지 다양한 분포를 보였으며 투여기간의 중앙값은 7주였다.

3. Mefloquine 복용 후 발생한 부작용(Table 2)

Mefloquine복용 후 4명의 여행자에서 부작용이 발생하였으며 (4/166, 2.4%), 6건의 부작용이 있었다 (6/166, 3.6%). 발생한 부작용으로는 현기

Table 2. Adverse reations during mefloquine treatment

Sex	Age	Duration of mefloquine(wks)	Adverse reactions	Mefloquine stop	Underlying disease	Other medication
F	30	12	Dizziness	Yes	No	No
F	2	12	Febrile sense	No	No	No
M	35	8	Bizzare dream, Mood change	No	No	No
M	10	7	Dizziness, Sleep disturbance	No	No	No

증이 2예, 비정상적인 꿈이 1예, 수면장애가 1예, 감정의 일시적인 저하가 1예, 일시적인 발열감이 1예였다.

발생한 부작용과 실제 mefloquine과의 관련성이 명백하였던 경우는 1명이었으며 나머지 3명의 여행자는 mefloquine복용과의 관련성이 불확실했다. 증상을 동반한 여행자 중 기저질환이나 동시에 복용한 약제가 있는 여행자는 1명도 없었다. 증상과 mefloquine과의 관련성이 명백하였던 여행자는 mefloquine복용 후 지속적인 현기증을 호소하였으며 총 12회의 투여예정 기간 중 9회 복용 후 중단하였으며 이후 증상은 소실되었다.

4. 평가대상 여행자들의 내약성 및 경과

166명의 평가대상 중에서 단 4명의 여행자에서만 증상이 발생하였고 나머지 162명의 여행자에서는 전혀 증상이 발생하지 않아 97.6%에서 우수한 내약성을 보였다. 약제 복용 후 발생한 증상의 발현 건수는 6건으로 3.6%의 발생빈도를 보였으나 약제와 관련이 있는 증상은 1건으로 0.6%의 발생빈도를 보였다. 귀국 후 현재까지 malaria가 발병한 증례는 단 1례도 없었으며 malaria에 대한 예방효과는 100%를 보였다.

고 안

Mefloquine은 quinine과 구조적으로 유사한 화학적 합성체로¹⁰⁾ 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 protoporphyrin과 구조적 복합체를 형성하여 말라리아를 억제하는 것으로 추정되고 있다¹⁰⁾. Mefloquine의 약동학적 특성을 보면 개인차가 심한 것으로 알려져 있으며^{10, 11)} 약물의 흡수에 걸리는 시간은 평균 2시간 정도이고 최고 혈중 농도에 도달하는데 걸리는 시간은 약 17.6시간이며 반감기는 매우 길어서 14일에서 28일 정도이다. 아직 명확히 규명되지 않았으나 인종간의 약동학적 차이가 있을 것으로 추정되며 이러한 근거로 일부 연구에서 mefloquine의 혈중 농도를 측정하였을 때 동양인에서 서양인 보다 2-3배 정도 높은 것

으로 제시하고 있다^{11, 12)}. 이러한 인종적인 차이에 대한 설명은 아직까지 명확하지 않으나 동양인이 서양인에 비하여 지방조직이 작아 약물의 분포용적이 작고 약물의 경구 clearance가 낮아(17.5 ± 4.4 ml/h/kg vs 28.8 ± 3.5 ml/h/kg) 장-간 순환(Enterohepatic circulation)이 서양인과 차이가 있는데 기인할 것으로 추정하고 있다^{10, 13)}.

기존의 서양인들을 대상으로 한 연구들의 경우 부작용의 발현빈도가 18-90% 까지 다양하며¹⁻⁵⁾ 특히 신경학적, 정신과적 부작용의 발현빈도가 다른 약제에 비하여 비교적 높게 나타난데에 반해⁵⁻⁷⁾ 한국인들을 대상으로 한 본 연구에서는 부작용의 발현빈도가 낮고(6/166, 3.6%) 발생한 증상과 약제와의 관련성이 있는 증례도 1례 뿐이었다.

이러한 부작용의 차이에 대한 원인은 확실하지 않고, 약물의 분포면적, 최고 혈중 농도, 약물의 장-간 순환 등의 약동학적 지표들의 인종간 차이에 기인하는 것으로 추정되나 mefloquine의 약동학적 특성이 개인별 차이가 매우 크므로 한국인에서의 약동학적인 특성에 대한 자료가 축적되어야 설명이 가능하리라고 사료된다.

부작용의 발생은 mefloquine복용 시작 3주 이내에 가장 많다¹⁴⁾. Mefloquine을 투여하기 시작하는 시기에 대해서는 이견이 있는데, 일부 보고에서는 출발 2주 전부터 복용하는 경우 출발 1주전에 복용을 시작하는 경우에 비하여 부작용 발견 빈도를 70%이상 높일 수 있다고 하여, 여행 1주전부터 mefloquine을 복용하는 방법은 부작용의 관찰 및 mefloquine의 충분한 혈중 농도를 유지하는데 문제가 있음을 제시하였다^{14, 15)}. 그러나 본 연구의 결과를 기초로 보면 한국인의 경우 mefloquine 복용으로 인한 부작용의 발현빈도가 낮으며 부작용이 발생한 시기도 3주 이후로 복용 초기에 부작용이 발견된 증례가 없었다. 그리고 여행 후 말라리아가 발견된 증례가 없어 mefloquine의 혈중 농도가 충분히 유지됨을 간접적으로 시사한다. 따라서 여행 1주전부터 mefloquine복용을 시작하는 것은 별다른 문제가 되지 않으리라고 사료된다.

본 연구에서 mefloquine과 동시에 다른 약제를

복용한 여행자는 2명으로 이들 모두 부작용이 발생하지 않았다. Mefloquine은 구조적으로 chloroquine, quinine, quinidine등의 quinine계열 약제와 유사한 구조를 가지고 있으므로 이러한 계열의 약제를 지속적으로 복용해야 하는 환자에서는 mefloquine을 투여해서는 안된다¹⁰⁾. Valproic acid를 복용하는 간질 환자는 mefloquine이 valproic acid의 반감기를 감소시켜 일부 간질환자에서 간질증상을 유발하는 보고가 있으며¹⁶⁾ 경구 투여용 typhoid vaccine을 동시에 복용하는 경우 vaccine의 효과를 감소시키므로 mefloquine투여 3일전에는 typhoid vaccine의 접종을 마치는 것이 권장된다¹⁰⁾. 그러나 아직까지 임상적으로 널리 쓰이는 약제인 차단제와 같은 항고혈압제제, 경구 혈당강하제, 항응고제 등과 mefloquine과의 관련성은 명확하지 않아 추후 연구를 요한다.

본 연구는 무작위-대조군 연구가 아니므로 mefloquine의 예방적 효과를 논하기는 어려우나 mefloquine을 복용한 후 귀국하여 말라리아가 발병한 증례가 없어 90% 이상의 예방 효과를 제시한 기존의 보고들과^{5, 8, 17)} 마찬가지로 예방효과가 우수한 것으로 사료된다.

본 연구는 한국인에서 mefloquine과 관련된 부작용에 대한 구체적인 자료로서 기존의 외국의 보고와는 달리 한국인에게 mefloquine은 안전하고, 부작용이 적으며 예방효과가 우수한 약제임을 제시하는데 의의가 있다. 그러나 아직 인종간 차이에 대한 구체적인 자료는 없는 상태로 이에 대한 설명은 추후 한국인에서 약동학적 연구를 필요로 한다. 결론적으로 mefloquine을 한국인이 chloroquine 내성 *P. falciparum* 말라리아 호발지역으로 여행하는 경우 일차적인 예방약제로 안전하게 사용할 수 있으리라 사료된다.

요 약

목 적: Mefloquine은 가장 널리 사용되는 말라리아의 화학적 예방약 이지만 경련, 정신병 증상

등의 심각한 신경학적 부작용을 포함한 여러 가지 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 부작용은 인종간에 차이가 있는 것으로 알려져 있으나 아직까지 우리나라에서는 mefloquine에 대한 내약성에 관한 구체적인 자료가 없다. 이에 저자 등은 한국인에서의 mefloquine의 내약성을 전향적으로 조사하였다.

방 법: 1997년 6월부터 1999년 4월 까지 삼성서울병원 여행의학 클리닉에 내원한 총 180명의 열대열 말라리아 위험지역으로 여행하고자 하는 여행객들을 대상으로 하였으며 이들은 여행 1주전부터 귀국 후 4주까지 mefloquine을 주 1회 복용하였다. 이들에게 여행자 수첩을 배부하고 약제 복용 후 발생한 증상을 기록하도록 하였고 동시에 여행자들에 대한 전향적 관찰 및 병록지 검토를 시행하였으며 귀국 후 3개월째 전화조사를 시행하여 mefloquine복용 당시의 부작용과 동반증상 여부에 관하여 평가하였다.

성 적: 총 180명의 여행자가 연구에 포함되었으며 이 중 166명에 대하여 평가를 시행하였다 (166/180, 92.2%). 연구대상 중 남자가 104명 (104/166, 62.7%), 여자가 62명이었고 (62/166, 37.3%) 평균연령은 36.4세 였다 (36.4 ± 15.2). Mefloquine은 평균 6주간 투여하였다. 평가에 포함된 여행자 166명 중 4명에서 부작용이 나타났으며 (2.4%) 부작용 발현건수는 6건이었다 (3.6%). 나타난 부작용은 현기증이 2건 (1.2%), 비정상적인 꿈, 수면장애, 기분저하, 발열이 각각 1건씩 발생하였다. 이중 증상과 약제와의 관련성이 있는 경우는 1명에서만 나타났으며 (0.6%) 투약을 중지한 후 증상이 소실되었다. 나머지 3명의 여행자는 모두 mefloquine을 처음 복용할 당시에 일시적인 증상이 있었으나 부작용과의 인과관계는 확실하지 않았고 증상은 곧 소실되었다. 연구대상 환자 중 말라리아가 발병한 증례는 없어 100%의 예방효과를 보였다.

결 론: 총 166명의 연구대상 중에서 mefloquine에 대한 내약성이 불량한 경우는 1예 였으며 (0.6%), 심각한 신경학적, 정신과적 부작용은 나

타나지 않았다. 이러한 결과는 한국인 여행객들의 mefloquine에 대한 내약성이 우수함을 시사한다.

참고문헌

1. Croft AMJ, Clayton TC, World MJ: *Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:199-203, 1997
2. Huzly D, Schonfeld C, Beurle W, Bienzle U: *Malaria chemoprophylaxis in German tourists: a prospective study on compliance and adverse reactions. J Travel Med* 3:148-155, 1996
3. Croft AMJ: *Toxicity of mefloquine is similar to that of other chemoprophylaxis. BMJ* 311:191, 1995
4. Hopperus Buma APCC, van Thiel PP, Lobel HO, Ohrt C, van Ameijden EJC, Veltink RL, Tendeloo DCH, van Gool T, Green MD, Todd GD, Kyle DE, Kager PA: *Long term malaria chemoprophylaxis with mefloquine in Dutch Marines in Cambodia. J Infect Dis* 173:1506-1509, 1996
5. Ohrt C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ, Handschin J, Tang D, Sandjaja B, Tijtra E, Hadiarso L, Watt G, Wignall FS: *Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med* 126: 963-972, 1997
6. Croft AMJ, World MJ: *Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis. Lancet* 347:326, 1996
7. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradely DJ: *Comparison of adverse events associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travelers. BMJ* 313: 525-528, 1996
8. Steffen R, Fuchs L, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, Phillips-Howard P, Nevill C, Sturchler D: *Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimens in tourists visiting East Africa. Lancet* 341:1299-1303, 1993
9. Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, Kern W, Pohle HD: *Neuropsychiatric side effects after use of mefloquine. Am J Trop Med Hyg* 45:86-91, 1991
10. Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN: *Mefloquine : a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs* 45:430-475, 1993
11. Karbwang J, White NJ: *Clinical pharmacokinetics of mefloquine. Clin Pharmacokinet* 19:264-279, 1990
12. Riviere JH, Back DJ, Breckenridge AM, Howells RE: *The pharmacokinetics of mefloquine in man : lack of effect of effect of mefloquine on antipyrine metabolism. Br J Clin Pharmacol* 20: 469-474, 1985
13. Looareesuwan S, White NJ, Warrell DA, Forgo I, Dubach UG, Ramalder UB, Schwartz DE: *Studies of mefloquine bioavailability and kinetics using a stable isotope technique : a comparison of Thai patients with falciparum malaria and healthy Caucasian volunteers. Br J Clin*

Pharmacol 24:37-42, 1987

14. Ellis CJ: *On achieving consensus on the prevention of malaria. J Antimicrob Chemother 41:4-6, 1998*
15. Bradley DJ, Warhurst DL: *Guidelines for the prevention of malaria in travelers from United Kingdom. CDR 7:R137-R152, 1997*
16. Bem JL, Kerr L, Stuerchler D:

Mefloquine prophylaxis : an overview of spontaneous reports severe psychiatric reactions and convulsions. J Trop Med Hyg 95:167-179, 1992

17. Lobel HO, Miani M, Eng T, Bernard KW, Hightower AW, Campvelli CC: *Long-term malaria prophylaxis with weekly mefloquine. Lancet 341:848-851, 1993*