

국내에서 발생한 *Plasmodium vivax* 말라리아 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리과학교실*

김홍주 · 이경상 · 양석철 · 윤호주 · 신동호 · 박성수 · 이정희 · 강정옥*

= Abstract =

One Case of *Plasmodium vivax* Malaria which Occurred in Korea

Hong Joo Kim, M.D., Gyung Sang Lee, M.D., Suck Chul Yang, M.D.

Ho Joo Yoon, M.D., Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D.

Jung Hee Lee, M.D. and Jung Oak Kang, M.D.*

Department of Internal Medicine, Department of Clinical Pathology*,
Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

Malaria due to *Plasmodium vivax* had been known as an indigenous protozoan disease in Korea. However, massive application of insecticides and improvement of sanitation for several decades have led to rapid reduction of malaria incidence, then it was recognized to have been almost eradicated in recent years. However, in 1993, one case of suspected indigenous Vivax malaria was reported in Moonsan, Kyungki-do and consecutively, more than 20 cases of suspected indigenous Vivax malaria occurred in northern counties of Kyungki-do and Kangwon-do in 1994. We encountered one case of Vivax malaria in a 24 year old Korean male living in Seoul, who had no history of transfusion, drug abuse, overseas travel and recent travel to Kyungki-do. He had characteristic fever, chill, generalized malaise, hepatosplenomegaly and confirmed with peripheral blood smear finding. He was successfully treated with hydroxychloroquine and primaquine.

Key Words : Malaria, *Plasmodium vivax*

서 론

말라리아는 Anopheles 모기에 의해 전파되는 열대성 전염병으로 매년 1억 이상이 발생하여 연간 1백만 명 이상이 사망하는 중요한 기생충 질환의 하나이다¹⁾. 과거 우리나라는 '학질'이라 하여 *Plasmodium vivax* 말라리아의 유행지역으로 되어 있었으나 1960년대부터 감소추세를 보여 1970년대 후반 이후에는 소멸되어 완전히 억제된 것으로 보였으나²⁾ 최근, 말라리아 유행지역으로의 해외여행으로 인한 수입성 말라리아(imported malaria)가 문제가 되고 있으며^{3, 4)}, 1985년에는 소동⁵⁾에 의해 1970년부터 1985년 5월까지 전

국 26개 종합병원의 의무기록을 종합하여 전체 107예 중 수입성 80예, 토착성 27예로 한국에 있어서의 말라리아의 추세를 보고한 바 있다. 최근에는 93년 7월 문산에서 1예, 94년 경기도 연천, 김포, 파주에서 20예의 풍토성 말라리아가 주로 군인들에게서 보고된 바 있다⁶⁾. 그러나 최근 서울지역에서 발생한 말라리아에 대한 보고는 없는 상태에서 서울지역에서 발생한 말라리아 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 레

환 자 : 한○성, 24세, 남자.

주 소 : 발열, 오한, 전신근육통.

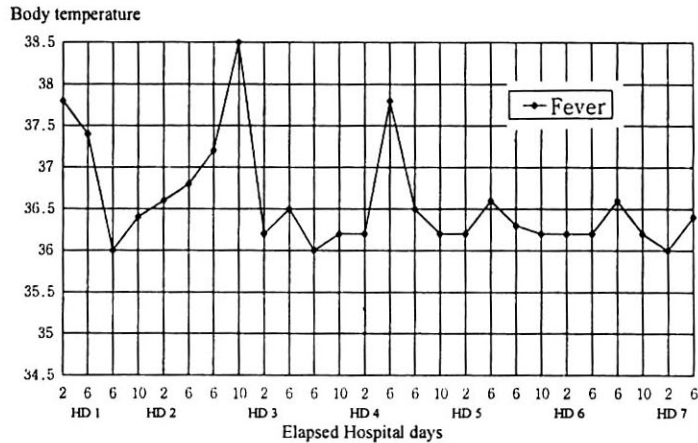


Fig. 1. Characteristic fever pattern of *Plasmodium vivax* malaria.

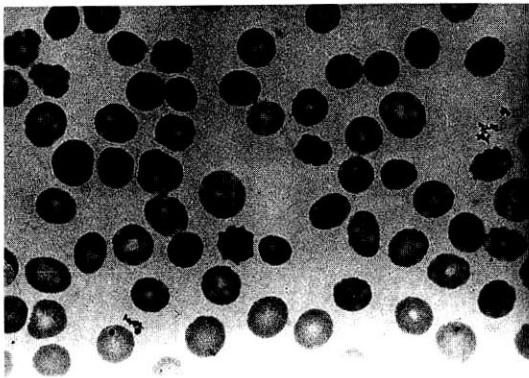


Fig. 2. A ring form of *Plasmodium vivax* in an enlarged erythrocyte of the patient. Giemsa stain, $\times 1000$.

현병력 : 평소 건강하게 지내던 자로 내원 15일전부터 급작스런 발열과 오한, 전신근육통이 생겼다. 발열과 오한은 1-2일 간격으로 반복되는 양상으로 약국에서 해열제등으로 치료하였으나 증상 지속되어 개인병원에 내원, 검사하였으나 원인을 찾지 못한 상태로 불명열 의심하에 본원으로 전원되었다.

과거력 : 내원 1년전 경기도 남양주에 소재한 군부대에 있을 때 우측요관결석으로 육군병원에 입원치료 받은 과거력 있고 약물남용, 해외여행, 수혈의 과거력 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 37.8℃, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 혈압 100/60mmHg이었고 급성병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였으며 공막에 황달은 없었다. 흉부청진소견은 청명하였

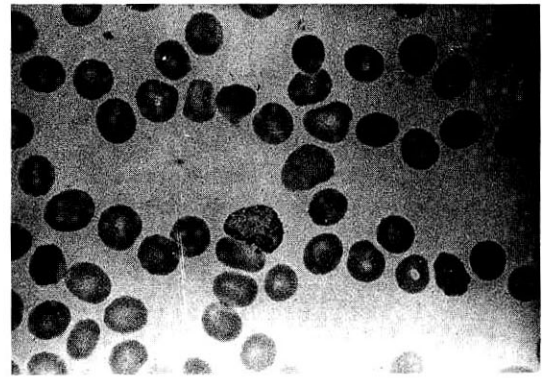


Fig. 3. A macrogametocyte of *Plasmodium vivax* found from the patient. Giemsa stain, $\times 1000$.

고 복부진찰 소견상 심와부와 우측늑골하연에 경한 압통이 있었고 간은 2횡지, 비장은 늑골하연으로부터 5cm 하방에서 촉진되었다. 신경학적 검사상 이상소견 없었다.

검사실 소견 : 내원후 시행한 말초혈액검사상 백혈구 3,270/mm³(임파구 50%, 다핵구 46%, 단핵구 1%, 대상핵 백혈구 2%), 혈색소 9.3g/dL, 헤마토크릿 30.5%, 혈소판 75,000/mm³, 망상적혈구 7.2%였다. 혈액응고검사상 PT 73%(INR 1.16), PTT 30 sec(NC 31.0 sec)였고 fibrinogen 605mg/dL, FDP 10mg/dL, D-dimer test 음성(<0.5ug/ml)이었다. 혈청 생화학 검사상 Total protein 6.6g/dL, Albumin 3.6g/dL, cholesterol 87mg/dL, Total bilirubin 1.5mg/dL, Alkaline phosphatase 61U/L, ALT 113U/L, AST 40U/L, LDH 498U/L, BUN 15

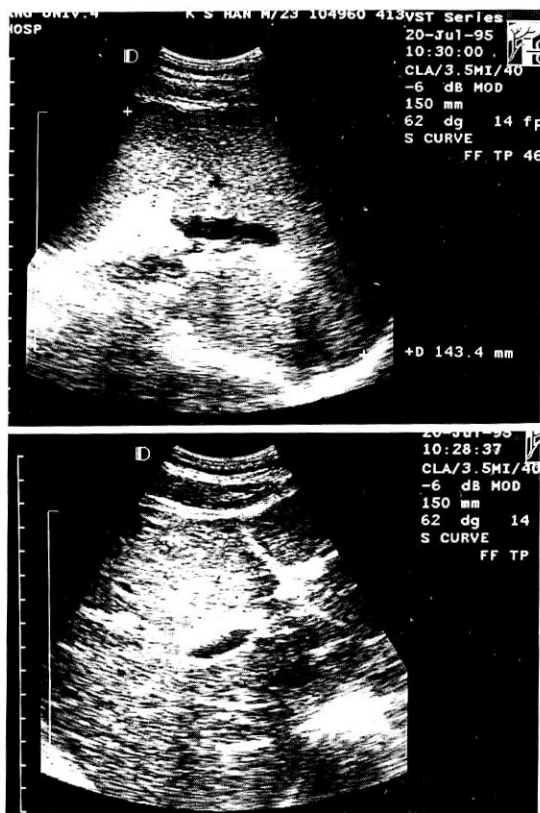


Fig. 4. Abdominal sonogram reveals massive splenomegaly more than 14cm and coarse liver echogenicity suggestive of chronic parenchymal liver disease.

mg/dL, creatinine 0.7mg/dL이었고 간염 바이러스 검사상 HBsAg(-), HBsAb(+), HBcAb(-) HCV-Abs(+), HCV-RNA(-)였다. 혈액 배양감사에서 균은 자라지 않았다.

말초혈액 도말검사 소견 : 적혈구 대소부동증, 혈색소 다양성 등이 동반된 정혈구성, 정색소성 빈혈 및 혈소판 감소증 소견이었고, 감염된 적혈구의 크기가 커지면서 적혈구내에서 *Plasmodium vivax*의 asexual forms인 ring form, trophozoites, schizonts stage의 erythrocytic parasites와 sexual forms인 gametocytes가 고배율에서 24개 이상 관찰되었다 (Fig 2, 3).

복부 초음파 검사소견 : 비장이 14cm 이상으로 매우 커져 있으며 비장내부에 이상 echo 소견은 없었다. 간실질의 echo가 다소 거칠어 간실질 질환이 의심되었다 (Fig. 4).

간조직 생검소견 : 소수의 촛점성 괴사와 호산성의 퇴행성 변화가 관찰되었으나 간조직구조는 비교적 정상이었다. 빈번한 세포분열과 부동핵형은 활발한 간세포 재생을 시사하였고 문맥관으로의 임파구 침윤은 미미하였다. Orcein 양성인 간세포는 관찰되지 않았다.

임상 경과 : 환자는 입원후 36-48시간 간격으로 3회의 발열 (Fig 1), 오한이 있었으며 입원 4일째부터 hydroxychloroquine (600mg으로 시작, 6시간, 24시간, 48시간에 각각 300mg씩) 투약 시작하였고 이후 Primaquine (15mg/일, 14일간) 투약후 발열등의 증상 호전되었고 말초혈액 도말검사상 삼일열원충 수가 줄기 시작하여 투약후 5일째부터 고배율에서 삼일열원충이 관찰되지 않았고 입원 17일에 퇴원한 후 현재 외래 관찰 중으로 재발의 증거는 없다.

고 찰

말라리아는 플라스모디움 속 (genus *Plasmodium*)에 속하는 4종의 기생원충 즉 삼일열원충 (*Plasmodium vivax*), 열대열원충 (*P. falciparum*), 사일열원충 (*P. malariae*) 또는 난형열원충 (*P. ovale*)이 인체의 적혈구 내에 감염되어 일어나며 고열, 빈혈 그리고 비장비대를 특징으로 하는 protozoa 감염질환으로 주로 북위 45도에서 남위 45도사이의 열대지방에서 만연하는 풍토병의 일종이다.

최근 수년간 전 세계적으로 말라리아의 발생빈도는 전혀 감소되지 않고 있으며, 세계 100여개국에서는 말라리아가 아직도 국민보건에 큰 장애물이 되고 있다^{3, 7-9)}. WHO의 최근 보고서에 따르면 보고되지 않은 지역을 제외하더라도 연간 500만명의 환자가 발생되고 있다고 한다^{8, 9)}. 이렇듯 말라리아의 발생빈도가 높은 원인으로는 살충제에 저항성이 있는 모기의 출현, 약제저항성을 가진 말라리아 원충의 출현 및 말라리아 유행지역의 사회·경제적인 빈곤 때문인 것으로 추정된다^{3, 10)}.

우리나라에서 말라리아는 1950년대까지만 해도 피할 수 없는 하절기의 질병으로 알려져 왔으나 정부와 WHO가 공동으로 시행한 박멸 사업 및 급속한 근대화에 따른 사회 경제적 요인에 의해 이미 소멸된 것으로 보였다. 그러나 1970년대말 이후 해외여행이 빈번해짐에 따라 아프리카나 동남아 지역에서 유입되는 수입성 말라리아가 증가하는 추세를 보이고 있다^{3, 5)}.

최근(1993-1994년) 경기도 북부 휴전선 부근에서 외국여행 경력이 전혀 없는 말라리아 환자가 20명이나 발생함에 따라 말라리아가 과연 어떤 이유로 다시 유행한 것인지에 대한 관심이 매우 높아지고 있으며 이후에도 환자가 계속 나타날 것이 우려되었다⁶⁾.

말라리아는 학질모기(우리나라에서는 중국얼룩날개모기, *Anopheles sinensis*)의 흡혈에 의해 전파되며 생활사를 보면, 말라리아 원충의 생식모체(gameto-cytes)가 있는 말라리아 환자 또는 보충자의 피를 얼룩날개모기(*Anopheles*)가 흡입하면 자웅의 생식모체가 모기의 장관내에 들어가 접합되는 유성생식을 한다. 이때 생긴 접합자(zygote)는 모기의 위벽에 들어가 인체감염형인 포자체(sporozoite)가 형성된다. 모기의 타액선에 들어가 있던 포자체는 모기가 사람의 피를 흡입할 때 타액과 더불어 인체의 혈류를 통하여 간세포로 들어가게 된다. 간세포에서의 원충은 분열증식되어 분열소체(merozoite)가 되고 간세포가 파괴되면 분열소체가 혈류로 나와 적혈구에 침입한 다음 무성생식으로 증식하고 다시 분열소체를 만든다. 분열소체의 수가 늘어나게 되면 숙주 적혈구는 파괴되고 유리된 분열소체는 새로운 적혈구에 침입하여 무성생식의 생활사를 되풀이 한다^{11, 14, 15)}.

말라리아의 포자체가 주입되어 감염된 시점과 임상 증세가 처음 나타날때까지의 기간을 잠복기라고 하는데 열대열 말라리아 원충에서는 평균 12일, 삼일열 말라리아 원충과 난형 말라리아 원충에서는 14일, 사일열 말라리아 원충에서는 30일이 소요된다.

말라리아 환자에서 보는 전형적인 임상적 경과를 수 분 내지 한 두 시간 동안 오한, 두통, 구역 등을 보이는 오한 전열기(cold stage)를 거쳐, 따뜻하고 건조한 피부, 빈맥, 빈호흡 등을 보이는 발열기(hot stage)가 3~6시간 지속된 후, 땀을 흘리는 발한기(wet stage)로 이어지게 된다. 발열의 주기는 총체의 종에 따라 다른데 삼일열 말라리아는 48시간, 사일열 말라리아는 72시간이며 열대열 말라리아는 다소 불규칙하다. 발열 이외에도 환자는 빈혈, 비종대, 혈소판 감소증 등의 소견을 보인다. 빈혈은 적혈구의 파괴 때문에, 비종대는 파괴된 적혈구 및 헤모글로빈 침착에 의해, 혈소판 감소증은 원충 항원으로 coating된 혈소판의 antibody-mediated splenic sequestration에 의해 유발이 가능하다고 한다¹⁶⁾. 열대열원충 감염시

는 신기능 장애 및 hemoglobinuria로 인한 흑수열(black water fever), 사일열원충 감염시에는 면역복합체 침착으로 사구체신염을 유발할 수 있다¹⁷⁾.

진단은 임상적으로 특이한 주기성 발열, 이 질환의 호발지역으로의 여행경력, 약물중독, 수혈경력등의 문진으로 의심할 수 있으나, 확진은 혈액도말 표본에서의 형태학적 변화로 주로 하며, serologic test는 IIF(Indirect immunofluorescent test)와 IHA(Indirect hemagglutination test)가 있으나 항체가 변하는데 거의 3주 이상이 소요되므로 별도움이 되지 않는다^{18, 19)}.

삼일열원충은 혈액도말 표본상 감염된 적혈구의 크기가 커지면서 한 시야에 여러 stage의 모습을 보이며, Schuffner's stippling이 보이는 것이 특징이다.

열대열원충은 적혈구 크기에는 별 변화가 없으나, 한 적혈구 내에 2개 이상의 trophozoite가 감염된 양상인 double chromatin dots가 ring form에서 보이며, 소세지 모양의 gametocyte가 특징적이다.

사일열원충은 band-form의 trophozoite를 보이면서 모든 stage의 모습을 관찰할 수 있다. 난형열원충은 적혈구 크기가 커지면서 모든 stage가 보인다^{18, 19)}.

열대열 말라리아는 1961년까지는 choroquine 1500mg 투여로써 거의 완치될 수 있다고 믿어왔고 WHO에서도 이를 표준치료법으로 추천하였다²⁰⁾. 불행하게도 1961년 Moore와 Lanier²¹⁾가 남미 Columbia에서 choroquine내성 열대열 말라리아 2예를 보고하였고, Thailand에서는 1962년에 보고된 이래²²⁾ 전지역으로 확산되어 나갔다. 1976년 Hall등²³⁾은 quinine과 FANSIDAR의 복합요법을 추천하였으나 동남아시아에서는 quinine을 포함한 전 항말라리아약제에 내성이 생기고 있다²⁴⁾. Thailand에서 quinine과 tetracycline을 병용하여 좋은 결과를 얻었고^{25, 26)}, 1981년 합병증이 없는 chloroquine내성 열대열 말라리아에 경구 quinine 치료가 효과 있다고 하였고²⁷⁾, 1985년 Philips등²⁸⁾이 quinine gluconate를 정주하여 quinine보다 효과가 좋고 부작용도 적다고 하였다. 그 외 정주 amodiaquine요법과 경구 amodiaquine과 erythromycin을 복합사용하는 방법²⁹⁾, 그리고 mefloquine, quinghasou등의 사용^{30, 31)}이 알려져 있다.

최근 미국에서는 FANSIDAR를 예방적으로 사용한 경우에 있어서 치명적인 피부반응이 1/1800~1/2600에서 발생한 후로 chloroquine내성 말라리아의

고위험지역으로 가는 경우를 제외하고는 chloroquine과 amodiaquine을 사용하게 하였다^{32, 33)}. 그렇지만 약물을 사용한 예방요법보다 분무살충제, 방충망, 방충용 쇠그물 등을 사용하여 모기로부터 개인보호하는 것이 더욱 중요하다고 하였다³⁴⁾.

삼일열원충은 삼일열 말라리아(tertian malaria)를 일으키며 한국내에서 발견되는 가장 흔한 풍토성 말라리아 원충으로 Gilles¹⁰⁾에 따르면 아열대형의 풍토성 질환으로 분류되었다. 1946년 London³⁵⁾은 삼일열에서 마지막 폭로일부터 발병일까지 평균기간이 41일이라고 하였다. 1949년 Boyd³⁶⁾에 의하면 삼일열원충은 긴 잠복성을 가지는데 chloroquine 복용을 중단한 후 6~14개월만에 첫 열증상이 출현하는 예가 가장 많으며, 일반적으로 적어도 2년이내에는 모두 첫 열증상이 출현하는 것으로 알려져 있다.

삼일열 말라리아는 적혈구 시기 이후에 제2차조직시기(secondary tissue phase)를 가지고 있어 이로 인하여 재발이 자주 일어나는 점에서 열대열 말라리아나 사일열 말라리아와는 다른 특성을 가지고 있다. 따라서 치료에 있어서도 간세포에 남아있을 수 있는 제2차 조직시기 분열소체를 죽이는 primaquine(매일 15mg을 14일간)을 함께 투여하여야 한다.

본 증례의 환자의 경우 증상 발현 1년전에 경기도 지역 군부대에 근무한 과거력이 있고 삼일열 말라리아일 경우 잠복기가 1-2주에서 6개월 또는 수년까지도 가능하므로 환자가 군 복무 시절에 감염된 후 hepatocyte에서 hypnozoite상태로 있다가 제대후 발병했을 가능성을 배제할 수 없으나, 군복무시에 anti-malarial chemoprophylaxis없이도 발열, 오한 등의 증상이 전혀 없었던 점은 제대후의 감염의 가능성도 배제할 수 없음을 시사하여 이에 대한 역학적 조사가 필요할 것으로 보인다.

결 론

저자들은 24세 남자 환자에서 해외여행, 약물남용, 수혈의 기왕력이 없이 서울지역에서 발생된 토착형 삼일열 말라리아 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Breman JG, Steketee RW: *Malaria, in Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine, 13th ed, JM Last, RB Wallace(eds). Norwalk, Conn, Appleton and Lange: 240-253, 1992*
- 2) 김동찬: 우리나라에 있어서의 말라리아 유행의 추이와 현황, *Yonsei Rep Trop Med* 13(1):59, 1982
- 3) 이동윤, 김승영, 황순철, 이준상, 강종식: '수입 말라리아 21예'에 대한 임상적 고찰, *대한내과학회잡지* 34:660, 1988
- 4) 조영숙, 조현찬, 이규만, 이계숙, 강정옥: 수입 말라리아 4예 감염, *18:185, 1986*
- 5) 소진탁, 이진태, 임경일, 민덕용, 안명희, 김재진, 양태순: *Current status of malaria in Korea, Yonsei Rep Trop Med* 16(1):11, 1985
- 6) 채인호, 신인철, 임현우, 오춘수, 임진일, 채종일: 1994년도에 발생한 풍토성 삼일열 말라리아 17예, *감염* 26:445[Abstract], 1994
- 7) 신태규, 정재영, 손태환, 최정수: 열대열 말라리아 환자의 말초혈액내 원충 밀도와 발열과의 관계 및 항말라리아 약제의 치료효과에 관하여, *대한내과학회잡지* 12:57, 1969
- 8) WHO: *World Malaria Situation 1985, World Health Statistics Quarterly* 38:193, 1985
- 9) WHO: *World Malaria Situation 1987, World Health Statistics Quarterly* 40:142, 1987
- 10) Gilles HM: *The treatment and prophylaxis of malaria, Ann Trop Med Parasitol* 81:607, 1987
- 11) 정희영, 전종휘: '감염질환'중 *Plasmodium* 감염증 (Malaria), 서울, 수문사 p985, 1987
- 12) 이순형: 수입성 기생충질환, *대한의학협회지* 32:247, 1989
- 13) Myoung Hee Ahn, Ho Joon Shin, Kyung Il Im, Chin Thack Soh: *Imported Malaria cases in Korea, Yonsei Rep Trop Med* 13:23, 1982
- 14) Brown HWP, Neva FA: *Basic Clinical Parasitology(5th ed.)*, New York, Appleton Century Crofts, 1983
- 15) Wyler DJ: *Plasmodium species(Malaria) in Principles and Practice of Infectious Diseases, Mendell GL(et al) 3rd ed. New York Churchill Livingstone p2056, 1990*
- 16) Kelton JG, Keyston J, Moore J, Denomme G, Tozman E, Glynn M, Neame PB, Gaudie J, Jensen J: *Immune-mediated thrombocytopenia of malaria, J Clin Invest* 71:832-836, 1983
- 17) Hendrickse RG, Adeniyi A: *Quartan malaria nephrotic syndrome in children, Kidney Int* 16:64-74, 1979

- 18) Smith JW, Gutierrez Y: *Medical Parasitology. Clinical Diagnosis and Management*, edited by Henry JB, 17th ed, Philadelphia, WB Saunders Co. p1218, 1984
- 19) Krogstad DJ, Visvesvara GS, Walls KW, Smith JW: *Blood and tissue protozoa*, edited by Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Bhadomy HJ, 4th ed. Washington D.C. American Society for Microbiology p612, 1985
- 20) Heineman HS: *The clinical syndrome of malaria in the United States*, Arch Intern Med 129:607, 1972
- 21) Moore DV, Lanier JE: *Observation on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine*, Am J Trop Med and Hyg 10:5, 1961
- 22) Harinasuta T, Suntharasamai P, Viravan C: *Chloroquine resistant falciparum malaria in Thailand*, Lancet 2:657, 1965
- 23) Hall AP: *The treatment of malaria*, Brit Med J 1:323, 1976
- 24) Hurwitz ES, Johnson D, Campbell CC: *Resistance of Plasmodium falciparum malaria to FANSIDAR in a refugee camp in Thailand*, Lancet 1:1068, 1981
- 25) Colwell EJ, Hickman RL, Kosakal S: *Tetracyclin treatment of chloroquine resistant falciparum malaria in Thailand*, JAMA 220:684, 1972
- 26) Reacher M, Campbell CC, Freeman J, Doberstyn EB: *Drug therapy for plasmodium falciparum malaria resistant to pyrimethamine-sulfadoxine (FANSIDAR). A study of alternate regimens in Eastern Thailand*, Lancet Nov 14, 1981
- 27) White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA, Chong-suphajasiddhi T, Bunnag D, Harinasuta T: *Quinidine in falciparum malaria*, Lancet 2:1096, 1981
- 28) Phillips RE, Warrell DA, White NJ, Looareesuwan S, Karbwang J: *Intravenous quinidine for the treatment of severe falciparum malaria*, N Engl J Med 312:1273, 1985
- 29) Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, Karbwang J, Benjasurat Y, Attanath P, Warrell DA: *Intravenous amodiaquine and oral amodiaquine/erythromycin in the treatment of chloroquine resistant falciparum malaria*, Lancet Oct. 12, 1985
- 30) Trenholme GM, Williams RL, Desjardins RE, et al.: *Mefloquine(WR 142,490) in the treatment of human malaria*, Science 190:792, 1975
- 31) Jiang JB, Li GQ, Guo XB, Kong YC, Arnold K: *Antimalarial activity of mefloquine and quinghasou*, Lancet 2:285, 1982
- 32) CDC: *Revised recommendations for preventing malaria in travelers to areas with chloroquine resistant P. falciparum*, MMWR 34:185, 1985
- 33) CDC: *Need for malaria prophylaxis by travelers to areas with chloroquine resistant Plasmodium falciparum*, JAMA 225:597, 1986
- 34) 방용호: *Indonesia 말라리아 관리사업에 있어서의 잔류살포 역할*, Yonsei Rep Trop Med 13(1):63, 1982
- 35) London IM, Kane CA, Schroeder EF, Most H: *Delayed primary attack of vivax malaria*, N Engl J Med 235:406, 1946
- 36) Boyd MF: *Historical review*, Malariology, WB Saunders Phil & Lond 1:3, 1949