

Primaquine으로 치료된 생식모세포혈증 열대열 말라리아 1예

고려대학교 의과대학 임상병리학교실, 여행자클리닉, 가정의학과*

서인범 · 윤도경* · 임채승

A Case of *Plasmodium falciparum* Gametocytemia Successfully Treated with Primaquine

In Bum Suh, M.D., Do Kyung Yoon, M.D.* and Chae Seung Lim, M.D.

Department of Clinical Pathology and Travel Medicine, Family Medicine*,
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

We experienced a case of *Plasmodium falciparum* gametocytemia successfully treated with primaquine in a twenty seven-years old woman. The patient had been admitted due to general malaise after diagnosis and treatment of *P. falciparum* at Tanzania one month ago. On microscopic examination, *P. falciparum* gametocyte-

mia was seen and treated with mefloquine for one week but gametocytemia was not disappeared. After primaquine treatment for two weeks, she was successfully treated. (Korean J Infect Dis 33:302~304, 2001)

Key Words : *Plasmodium falciparum*, Gametocytemia, Primaquine, Mefloquine

서 론

말라리아는 전세계적으로 매년 1억명 이상을 감염시키고, 이 중 1백만명 이상이 사망하는 원충 질환으로 1880년 프랑스 육군군의관 Alphonse Laveran이 사람적혈구에서 말라리아 원충을 처음 발견한지 100년이 지난 오늘날도 여전히 열대지방 저개발 국가의 주관심 대상일 뿐만 아니라 지구 온난화와 더불어 발생지역이 더욱 확장되는 과정에 있으며 1960년대 이후 유행이 사라진 지역에서도 재등장하고 있는 실정이다^{1, 2)}. 1955년부터 세계보건기구는 범미주 보건기구, 유엔 아동기금, 미공중보건협회와 미국제개발청의 적극적인 지원을 받아 말라리아 근절사업을 시작하였다. 이 사업은 직, 간접적으로 미국, 유럽의 대부분 지역, 중동의 많은 지역, 카리브해와 남미 유행지역에서 말라리아가 근절되는 효과를 가져왔다. 그러나 불행하게도 최근 아시아지역을 중심으로 말라리아가

재유행하고 있다³⁾. 재유행의 원인은 지구 온난화 현상, 살충제 및 치료제에 대한 매개체와 병원체의 약제 내성 증가에 기인한다.

저자들은 탄자니아를 방문한 후, 열대열 말라리아로 확인된 27세 환자에서 mefloquine에 반응하지 않고 생식모세포혈증이 지속되며 치료되지 않던 환자에서 primaquine 치료로 완치된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

27세 여자가 1개월간 지속된 불규칙적인 발열과 전신무력증을 주소로 내원하였다. 환자는 탄자니아에 3개월간 거주했던 선교사로 2000년 8월 현지에서 열대열 말라리아로 진단 후 chloroquine과 pyrimethamine으로 치료를 받았으며 2000년 9월 한국에 내원하여 거주하던 중, 불규칙적인 발열과 전신무력증이 1개월간 지속되어 고려대학교 안산병원 해외여행자 클리닉에 내원하였다. 과거력 및 가족력상 그 외의 특이 사항은 없었다. 이학적 소견상 환자는 급성 병색을 보이고 창백했으며 내원 당시 체온 36.8℃, 맥박수 분당 84회, 호흡

접수: 2001년 5월 23일, 승인: 2001년 6월 8일
교신저자: 임채승, 고려의대 안산병원 임상병리과
Tel: 031)412-5300, Fax: 031)412-5314
E-mail: malarim@hitel.net

수 분당 20회, 혈압 110/70 mmHg이었다. 촉진시 간장 및 비장의 종대는 관찰되지 않았으나 좌상복부의 압통이 있었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $4,490/\text{mm}^3$ (호중구 50%, 림프구 37%, 단핵구 13%), 적혈구 $4.22\text{백만개}/\text{mm}^3$, 혈색소 12.2 g/dL, 헤마토크리트 34.7%, 평균 적혈구 용적 82.2 fL, 평균 적혈구 혈색소치 28.9 pg, 평균 적혈구 혈색소 농도 35.1%, RDW 11.7%, 혈소판 $158,000/\text{mm}^3$ 이었으며 생화학 검사에서 혈중 요소질소 6.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, AST 14 IU/L, ALT 10 IU/L, ALP 124 IU/L, 총빌리루빈 0.4 mg/dL, 직접빌리루빈 0.2 mg/dL, 총단백 7.52 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총콜레스테롤 162 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 35 mg/dL이었다. 요 검사에서 비중 1.015, 적혈구 3+, 요검정에서 고배율 시야당 적혈구 다수, 백혈구 1~4개 관찰되었다.

내원시 시행한 말초혈액 도말검사에서 정구성이며 정염성인 적혈구를 보였으며 혈소판 수는 감소되었다. 말라리아 원충의 존재를 확인하기 위하여 슬라이드 전체를 관찰한 결과, 고리형(ring form)이나 영양형(trophozoite) 및 분열체(schizont) 등에 해당하는 단계는 없었으나 열대열 말라리아에 특이한 모양의 생식모세포가 관찰되었다. 혈중 원충의 농도는 백혈구 100개당 1개로 $44.9/\mu\text{L}$ 였다.

Acridine orange 염색을 이용한 말라리아 검사에 양성이었으며, OptiMAL Rapid malaria test (DiaMed, Swiss)를 이용한 Plasmodium lactate dehydrogenase 검사 결과, *P. falciparum* LDH 양성이었다. Immunochromatographic test (Armrud, Australia) 검사 결과, *P. falciparum* 양성이었으며 *P. falciparum* 유전자의 특이부분을 이용한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)검사에서 양성이었다.

치료 경과: 환자는 열대열 말라리아 진단 직후, 총 me-

floquine 1,500 mg을 2회로 나누어 첫째날은 mefloquine 1,000 mg, 8시간이 경과한 둘째날은 mefloquine 500 mg을 경구 투여하였다. 치료 후 삼일째 환자의 말초혈액 도말에서 말라리아 원충은 백혈구 100개당 3개($134.7/\mu\text{L}$)로 관찰되었으며 일주일 후 말초혈액 도말에서는 열대열 말라리아의 생식모세포 단계만이 관찰되었다($89.8/\mu\text{L}$). 치료 전후 환자의 슬라이드를 재검정한 결과 치료 전부터 생식모세포의 농도가 95%에서 100%로 존재함을 발견하였다(Figure 1).

현미경 검정 소견을 기초로 진단 후 7일째부터 primaquine을 45 mg을 경구로 주1회 2주간 투여하였다. Primaquine 투여 후 12일째 시행한 검사에서 환자는 백혈구 $5,110/\text{mm}^3$, 적혈구 $4.02\text{백만개}/\text{mm}^3$, 혈색소 11.3 g/dL, 헤마토크리트 32.9%, 평균 적혈구 용적 8.9 fL, 평균 적혈구 혈색소치 28.1 pg, 평균 적혈구 혈색소 농도 34.4%, RDW 12.2%, 혈소판 $210,000/\text{mm}^3$ 의 소견을 보였고 말초혈액 도말상 말라리아는 관찰되지 않았으며 치료 4주 및 12주 후 외래로 추적 검사를 실시한 결과 말라리아 원충은 발견되지 않았다.

고 찰

말라리아에 대한 체계적인 연구의 시발점은 1880년 알제리에 파견된 프랑스 육군군의원 Alphonse Laveran이 사람적혈구에서 사람 말라리아 원충 중 *P. malariae*를 발견하면서 시작되었다. 1890년 이탈리아의 Grassi와 Feletti가 *P. vivax*를 처음 기술하였고(Grassi와 Feletti, 1890), 1891년 러시아의 Romanowsky가 말라리아원충을 염색하는 혈액도말방법을 개발하여 현미경기술의 발달과 더불어 말라리아원충 진단에 기여하였다. 또한 1897년 영국의사 Ronald Ross가 인도의 Secunderabad에서 *Anopheles culicine* 모기의 위에서 조류에 기생하는 *P. relictum*의 oöcyst를 발견하여 말라리아가 모기매개질환임을 입증하였고, 그 다음해 이탈리아인 Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli와 Battista Grassi는 *Anopheles* 모기 체내의 *P. falciparum*의 유성생식환(sporogony)을 설명하였다. 또한, 1900년 스코틀랜드인 Patrick Manson이 로마와 런던에서 자원자들을 대상으로 *Anopheles* 모기-사람-말라리아원충 전파이론을 실험적으로 증명하였다. 현재 *P. vivax* 환자 치료에 쓰고 있는 항 말라리아 약제는 1934년 독일에서 chloroquine을, 1950년 미국의 Elderfield가 primaquine을 개발하였다. 현재까지 말라리아 치료를 위해 개발된 약제는 여러 가지가 있는 주된 약제 작용단계가 다르다. 조직내 분열체에 작용하는 것으로 알려진 약제에는 proguanil, pyrimethamine, pamaquine, primaquine 등⁴⁾이 있으며, 간세포내

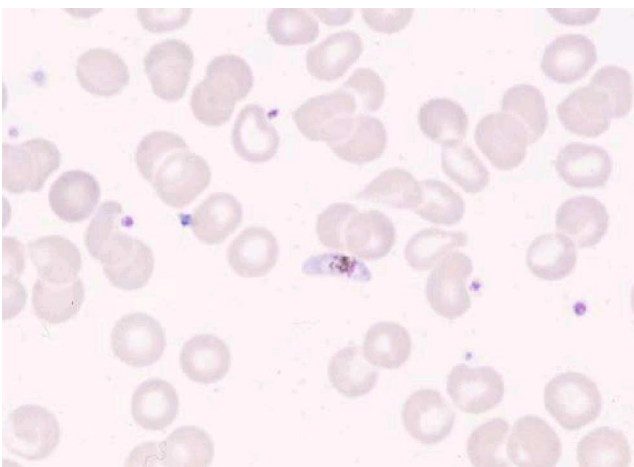


Figure 1. Gametocyte of *Plasmodium falciparum* (Wright-Giemsa Stain, $\times 1,000$).

휴면체(hypnozoite) 상태는 pamaquine, primaquine, quinocidine 등^{4,5)}이, 혈중 분열소체단계에는 chloroquine, quinine, quinine, amodiaquine, mefloquine, halofantane, artemisin 등^{4,5)}이 주된 작용을, 그리고 생식모세포 단계에는 pamaquine과 primaquine⁶⁾이 약제의 효과를 나타낸다. Primaquine은 6-methoxy-8-(4'-amino-1'-methylbutylamino) quinoline이라는 화학 구조를 가진 여러 단계에 작용하는 약인데 간 조직세포내의 분열체나 휴면체(hypnozoite)의 말라리아에 주된 작용을 하며 생식모세포(gametocyte) 단계에도 유효한 작용을 한다.

말라리아가 치료 후에도 다시 나타나는 경우는 relapse나 recrudescence 중 하나인데 relapse는 혈중의 말라리아는 사라졌으나 간내에 기생하던 말라리아가 혈중으로 다시 나온 것을 의미하여 recrudescence는 혈중에 현미경적으로는 관찰되지 않으나 원충이 남아 있다가 증상이 나타나는 것을 이른다. 전자는 삼일열 말라리아에 후자는 열대열 말라리아에서 주로 쓰이나 혼용하는 경우도 있다. 그런데 열대열 말라리아가 치료 후 원충의 농도는 감소하지만 완전히 없어지지 않고 증상을 보이는 경우 검경해 보면 생식모세포만 존재하는 경우가 있다. 이 경우 낮은 원충 농도에도 불구하고 환자는 증상을 계속 호소하므로 임상적으로는 중요한 문제가 된다. 치료 후 존재하는 생식모세포는 immunochromatographic 원리를 이용한 dipstick 검사의 치료 후 결과에 영향을 주어 치료 후에도 위양성으로 보일 수 있다는 보고⁷⁾도 있다.

생식모세포 혈증은 풍토지역의 경우 불현성 감염 혹은 비증상 감염자에서 높은 빈도로 나타날 수도 있으며 보통의 혈중 원충 치료제인 chloroquine, mefloquine, artesunate 등에 잘 반응하지 않는다^{8,9)}. Primaquine의 생식모세포내 작용은 사람에서 발생하는 네종류의 말라리아 모두 유효하며 동일하다. 고용량 primaquine 치료는 모기에 생식환을 끊는 중요한 작용을 하며 부작용으로 glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍증 환자에서 용혈 현상이 있으나 전세계적인 사용 예를 보면 심한 용혈 부작용은 드문 것으로 알려져 있다. 생식모세포혈증을 제거에는 30~45 mg의 primaquine 단회 요법을 사용하거나 2주간 지속할 수도 있다. 다약제 내성을 가진 균주에서도 primaquine 사용시 생식모세포 제거능은 살아 있으므로 이 경우에는 45 mg 정도의 단회 요법으로 치료할 수 있다는 보고⁶⁾도 있다. 본 증례는 primaquine 치료 후 1주 후 혈중 생식모세포 제거를 확인할 수 있었고 비교적 잘 반응한 예로 생각된다. 본 증례를 통하여 말라리아의 진단 및 치료 시 현미경 검경 검사의 중요성을 알 수 있었는데, 단지 말라리아의 존재여부나 종의 구분뿐만 아니라 치료의 선택에 있어서도 말라리아의 단계를 구분할 수

있는 전문적인 진단이 필요하다.

요 약

저자들은 탄자니아를 방문한 후 열대열 말라리아로 확인된 27세 환자에서 mefloquine에 반응하지 않고 생식모세포 혈증이 지속되며 치료되지 않던 환자에서 primaquine 치료로 완치된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Peter W : *Chemotherapy and drug resistance in malaria* 2nd ed. London, Academic press, p365-367, 1987
- 2) Gilles HM, Warrel DA : *Bruce-Chwatt's essential malariaology* 3rd ed. London, Edward Arnold, p176, 1993
- 3) Gilles HM, Warrel DA : *Bruce-Chwatt's essential malariaology*. 3rd ed. London, Edward Arnold, p162-175, 1993
- 4) Strickland GT, Fox E, Sarwar M, Khaliq AA, MacDonald M : *Effects of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulfadoxine on Plasmodium falciparum gametocytemia*. Am J Trop Med Hyg 35:259-262, 1986
- 5) Ringwald P, Meche FS, Basco LK : *Effects of pyronaridine on gametocytes in patients with acute uncomplicated falciparum malaria*. Am J Trop Med Hyg 61:446-448, 1999
- 6) Kaneko A, Kamei K, Suzuki T, Ishii A, Siagian R, Panjaitan W : *Gametocytocidal effect of primaquine in a chemotherapeutic malaria control trial in North Sumatra, Indonesia*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 20:351-359, 1989
- 7) Tjitra E, Suprianto S, McBroom J, Currie BJ, Anstey NM : *Persistent ICT Malaria P.f/P.v Panmalarial and HRP2 Antigen Reactivity after Treatment of Plasmodium falciparum Malaria Is Associated with Gametocytemia and Results in False-Positive Diagnoses of Plasmodium vivax in Convalescence*. J Clin Microbiol 39:1025-1031, 2001
- 8) Targett G, Drakeley C, Jawara M, von Seidlein L, Coleman R, Deen J, et al. : *Artesunate Reduces but Does Not Prevent Posttreatment Transmission of Plasmodium falciparum to Anopheles gambiae*. J Infect Dis 183: 1254-1259, 2001
- 9) Von Seidlein L, Jawara M, Coleman R, Doherty T, Walraven G, Targett G : *Parasitaemia and gametocytaemia after treatment with chloroquine, pyrimethamine/sulfadoxine, and pyrimethamine/sulfadoxine combined with artesunate in young Gambians with uncomplicated malaria*. Trop Med Int Health 6:92-98, 2001