

## 표준치료에도 불구하고 3차례나 반복해서 발생한 삼일열 말라리아

연천의료원\*, 육군 ○○사단 의무대<sup>†</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>‡</sup>

이해영\* · 한주용<sup>†</sup> · 이기덕<sup>‡</sup> · 박완범<sup>‡</sup> · 김성한<sup>‡</sup> · 강철인<sup>‡</sup> · 문정주\* · 오명돈<sup>†</sup> · 최강원<sup>‡</sup>

### A Case of Tertian Malaria which Recurred Three Times Despite Standard Chloroquine-primaquine Therapy

Hae Young Lee, M.D.\* , Joo Yong Han, M.D.<sup>†</sup> , Ki-Deok Lee, M.D.<sup>‡</sup> , Wan-Bum Park, M.D.<sup>†</sup>  
Sung-Han Kim, M.D.<sup>‡</sup> , Cheol-In Kang, M.D.<sup>‡</sup> , Jung Joo Moon, M.D.\*  
Myoung-Don Oh, M.D.<sup>†</sup> and Kangwon Choe, M.D.<sup>‡</sup>

Younchon Health and Medical Center\*, Medical Battalion of ○○ Division of ROK Army<sup>†</sup>,  
Department of Internal Medicine<sup>‡</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

*Plasmodium vivax* malaria, which used to be endemic in the past, re-emerged in 1993 and the number of cases has increased annually. Though there has been no proven endemic drug-resistant malaria case reported, widespread use of anti-malarial chemoprophylaxis for the military personnel could cause emergence of resistance. We herein report a case of tertian malaria, which recurred three times despite the standard chloroquine-primaquine therapy. The patient is 40-year-old male, lives in Dongducheon city, Gyeonggy province, and has never been abroad. He visited hospital in September 2000, because of fever. His blood smear revealed ring forms and trophozoites of *P. vivax*. He took hydroxychloroquine for 3 days and primaquine for 14 days. His symptoms disappeared then. After 7

months he got fever for 2 days and his blood smear revealed schizonts of *P. vivax*. He took the same medicines and got well next day. Fever recurred 4 month later, and trophozoites were observed on the blood smear. Hydroxychloroquine and primaquine were prescribed in the same way and fever disappeared. Forty three days later, he had fever and positive blood smear of *P. vivax* trophozoite. Fever disappeared on the day drug was administered and no malaria was detected in follow up smear of 7 and 14 days. He was free of fever in follow up at 3 months later. (Korean J Infect Dis 34:396~400, 2002)

**Key Words :** *Plasmodium vivax*, Chloroquine, Primaquine, Relapse

### 서 론

말라리아는 전 세계적으로 가장 흔하게 발생하는 감염성 질환 중의 하나이다. 세계 인구 중에서 말라리아 위험지역에 살고 있는 사람은 40%에 이르며, 3~5억명이 해마다 말라리아에 걸리는 것으로 추산된다<sup>1)</sup>. 말라리아는 우리나라에서도 흔히 발생하던 풍토병이었으나 1960년대 이후 점차 줄기 시

접수 : 2002년 10월 7일, 승인 : 2002년 12월 10일

교신저자 : 오명돈. 서울대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02)760-2945, Fax : 02)762-9662

E-mail : mdohmd@snu.ac.kr

작하여, 토착적 말라리아 환자는 1984년 이후부터는 발생례가 보고되지 않았다. 그러나, 1993년 경기도 파주에서 외국 여행을 다녀온 적이 없는 사람에게 삼일열 말라리아가 발생 하였으며<sup>2,3)</sup>, 이후 매년 휴전선 부근을 중심으로 발생례가 증가하여 1999년과 2000년에는 환자수가 약 4,000명에 이르렀다<sup>4)</sup>. 현재 국내에서 발생하는 삼일열 말라리아를 보면, 임채승 등과 정우철 등이 각각 1997년과 2000년에 chloroquine-primaquine 치료 후 재발한 증례를 보고한 적이 있으나<sup>5,6)</sup> 약제 내성이 증명된 예는 없었다. 그러나, 1997년부터 고위험지역에서 군무하는 군인들에게 항 말라리아 약제를 예방 목적으로 일괄적으로 투여하고 있기 때문에<sup>7)</sup> 내성주(resis-

tant strain)가 발생할 가능성이 우려된다. 저자들은 외국 여행력이 없는 환자에서 표준적인 chloroquine-primaquine 치료에도 불구하고 3차례나 반복해서 발생한 삼일열 말라리아 증례를 경험하였다. 이것이 국내에서 항 말라리아 약제의 내성 양상에 시사하는 바가 크다고 생각하여 보고한다.

### 증례

**1차 내원(2000년 9월 14일)**: 40세 남자 환자가 내원 5일 전 시작된 고열을 주소로 응급실에 왔다. 환자는 내원 5일 전부터 오한을 동반한 발열이 발생하였고 3일 전부터는 하루 걸러 열이 발생하였다. 내원 당시 환자는 근육통과 오한을 호소하였고, 설사 등의 위장관 증상은 없었다. 환자는 경기도 동두천에 살고, 체육관을 운영하며, 외국 여행력은 없었다. 환자의 신장은 170 cm였고 체중은 78 kg였다. 의식은 명료하였으며 체온 38.3°C, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 분당 84회, 호흡수 20회였다. 두경부에 림프절 종대나 경부 강직은 없었고, 공막에 황달은 없었다. 흉부 청진에서 이상 소견은 없었다. 복부 진찰에서 비장은 촉진되지 않았으며 압통이나 반발통은 없었고 장음은 정상적이었다. 사지 검진에서 특이한 소견은 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 4,400/mm<sup>3</sup> (호중구 72%, 림프구 19%, 단핵구 9%), 혈색소 12.3 g/dL, 혈마토크리트 35%, 혈소판 24,000/mm<sup>3</sup>였고, 말초 혈액 박층 도말 검사에서 적혈구내 *P. vivax*의 단일 고리형(ring form), 영양형(trophozoite)들이 관찰되었다. Hydroxychloroquine sulfate 800 mg (chloroquine base 600 mg 유사량)을 경구 투여하고 6, 24, 48시간 이후 각각 400 mg (chloroquine base

300 mg 유사량)씩 투여하였다. 약제 투여 후 발열은 소실되었으며 hydroxychloroquine 투여가 끝난 후 primaquine을 하루 15 mg씩 14일간 투여하였다. 환자는 발병 이후 7개월 동안 별다른 증상 없이 지냈다.

**2차 내원(2001년 4월 23일)**: 내원 2일 전부터 39°C에 달하는 열이 나서 병원을 방문하였다. 내원 당시 혈압 200/110 mmHg, 맥박 분당 120회, 호흡수 20회였으며 심한 오한을 호소하였다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 6,400/mm<sup>3</sup> (호중구 80%, 림프구 13%, 단핵구 7%), 혈색소 15.2 g/dL, 혈마토크리트 43%, 혈소판 93,000/mm<sup>3</sup>였고, 말초 혈액 박층 도말 검사에서 적혈구내 *P. vivax*의 분열형(schizont)이 관찰되었다. 이에 삼일열 말라리아의 재감염으로 진단하고 1차 내원 시와 같은 통상 용량의 hydroxychloroquine-primaquine을 투여하였다. Hydroxychloroquine 투여 1일 후 체온은 정상으로 떨어졌다.

**3차 내원(2001년 9월 2일)**: 2차 내원 이후 4개월 뒤 다시 발열이 나타나 병원을 재방문 하였다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,400/mm<sup>3</sup> (호중구 75%, 림프구 15%, 단핵구 10%), 혈색소 14.5 g/dL, 혈마토크리트 42%, 혈소판 109,400/mm<sup>3</sup>였고, 말초 혈액 박층 도말 검사에서 적혈구내 *P. vivax*의 영양형(trophozoite)들이 관찰되었다. 1차, 2차 발병 시의 투약 순응도를 확인한 결과 hydroxychloroquine 및 primaquine을 규칙적으로 복용하였음을 확인하였다. 다시 통상 용량의 hydroxychloroquine-primaquine을 투여하였고 hydroxychloroquine 투여 이후 체온은 정상으로 회복되었다.

**4차 내원(2001년 10월 15일)**: 3차 내원 이후 43일째부터 환자는 다시 7일간의 발열이 있어 내원하였다. 말초 혈액

Table 1. Clinical Features of the Case

	1st visit	2nd visit	3rd visit	4th visit
Date of visit	2000. 9. 14	2001. 4. 23	2001. 9. 2	2001. 10. 15
Medication	Standard therapy*	Standard therapy	Standard therapy	Standard therapy
Treatment response	Defervescence (+)	Defervescence (+) 1 day after treatment	Defervescence (+)	Defervescence (+) on that day when treatment started
Adherence to treatment	Confirmed retrospectively	Confirmed retrospectively	Monitored by phone	Monitored by phone
Blood hydroxychloroquine level				Below 10 ng/mL <sup>†</sup> (2001. 10. 15)
				175.5 ng/mL (2001. 10. 19)

\* Standard therapy : Hydroxychloroquine sulfate 800 mg (at 0h), 400 mg (at 6, 24, 48h)  
Primaquine 15 mg qd for 14 days

Hydroxychloroquine sulfate 400 mg=chloroquine base 300 mg

<sup>†</sup>Cut off level

검사에서 백혈구  $4,400/\text{mm}^3$  (호중구 75%, 림프구 15%, 단핵구 10%), 혈색소 14.5 g/dL, 헤마토크리트 42%, 혈소판  $109,400/\text{mm}^3$ 였고, 말초 혈액 박층 도말 검사에서 적혈구내 *P. vivax*의 영양형(trophozoite)들이 관찰되었으며 10월 15일 전혈 hydroxychloroquine 농도를 측정한 결과  $10 \text{ ng/mL}$  이하였다. Primaquine 내성 삼일열 말라리아의 가능성은 생각하였고, 그 외의 요인들을 배제하기 위해 통상 용량의 hydroxychloroquine-primaquine을 투여하며 전화를 통해 복용 상태를 확인하였다. 환자의 발열은 hydroxychloroquine 투여 당일부터 소실되었고, 투여 7일, 14일째의 말초 혈액 도말 검사에서 *P. vivax* 원충은 관찰되지 않았다. 3개월까지 추적 관찰하는 동안 말라리아의 증상 없었다(Table 1).

### 고 찰

국내 토착형 말라리아는 삼일열 말라리아(*Plasmodium vivax*)인데, 그 잠복기는 대개 12~17일 정도이고, 간 조직에서 오래 생존하는 휴면체(hypnozoite)에 의해 1~10개월이 지난 다음에 재발할 수 있다는 점이 특징이다<sup>8)</sup>. 이런 이유로 chloroquine을 3일간 총  $2,500 \text{ mg}$  투여하여 blood stage의 원충을 제거한 후, 다시 휴면체에 유효한 약제인 primaquine을 하루  $15 \text{ mg}$ 씩 14일간 추가로 투여하여 근치하는 것이 일반적인 치료방법으로 이용되고 있다<sup>9)</sup>.

삼일열 말라리아 감염증에서 primaquine으로 치료하더라도 나중에 재발하는 환자가 있다는 사실은 1950년대부터 인지되었다. 그리고 이러한 재발의 빈도는 말라리아의 유행 지역이나 strain, 사용한 primaquine의 용량에 따라서 다르며 초치료 후 재발까지의 기간도 차이가 난다. 예를 들어 *P. vivax* 중에서도 열대형으로 알려진 뉴기니아의 Chesson strain에 의한 삼일열 말라리아는 primaquine의 통상적 치료 용량( $15 \text{ mg/day}$ )으로 14일간 치료하면 환자 중 30~80%는 나중에 재발하며, 1차 감염에서 재발까지의 기간도 1개월 정도로 짧다. 따라서 이 strain에 의한 말라리아는 고용량의 primaquine ( $30 \text{ mg/day}$ )을 사용하도록 추천한다<sup>10, 11)</sup>. 파푸아 뉴기니아, 솔로몬 군도, 태국 등 동남아시아에서 발생하는 삼일열 말라리아도 비슷한 특성이 있다<sup>12, 13)</sup>. 반면 우리나라에서 발생하는 삼일열 말라리아는 primaquine  $15 \text{ mg/day}$  용량으로 14일간 치료하면 예외 없이 재발을 막을 수 있었다<sup>14)</sup>. 한편 베트남의 삼일열 말라리아는 primaquine  $15 \text{ mg/day}$  용량으로 14일간 치료한 후 재발율이 7% 정도였다<sup>15)</sup>.

삼일열 말라리아의 재발률이 과거에 장기간 동안 primaquine을 고용량으로 사용한 지역에서 더 높은 점은 주목할

만하다. 그러나, 이렇게 지역적으로 항 말라리아 약제를 많이 투여하는 것이 그 지역에서 primaquine 관용(tolerance)을 유발하는 위험 인자가 되는지는 아직 확실하지 않다. Primaquine을 저농도로 투여하여 내성을 유도하는 동물실험에서 내성은 blood stage에 있는 원충에서만 일어났다<sup>16)</sup>.

말라리아 원충의 약제 내성은 치료 용량보다 낮은 용량으로 항 말라리아 약제를 많이 사용한 결과 내성 충주가 선택적으로 증식함으로써 이전에 효과 있었던 용량으로는 말라리아 원충을 박멸할 수 없는 상황을 의미한다. 세계보건 기구는 내성의 정의를 “환자가 감당할 수 있는 범위 내에서 약제의 통상 용량이나 혹은 환자가 감당할 수 있는 그 이상의 용량을 투여하여도 원충이 생존하거나 증식하는 상황”으로 규정하고 있다<sup>17)</sup>. 그러나 이 정의를 primaquine에 적용하는 데에는 몇 가지 난점이 있다. 첫째, 원충이 생존하거나 증식하는지를 알 수 있는 것은 blood stage에 있는 원충 뿐이며, 간조직에 있는 휴면체는 확인할 수 없다. 따라서 휴면체에 효과를 나타내는 primaquine에 대한 내성을 확인하기 어렵다<sup>18)</sup>. 둘째, 재발은 primaquine 내성에 의한 hepatic stage의 원충뿐만 아니라 chloroquine 내성에 의한 blood stage의 원충에 기인할 수 있다는 점이다<sup>8)</sup>. 셋째, chloroquine 내성 열대열 말라리아에서는 pfmdr 1 유전자의 돌연변이가 내성과 관련이 있다는 사실이 밝혀져 있다. 그러나, primaquine 내성에 대해서는 아직까지 이런 molecular marker가 발견되지 않았다. 위와 같은 이유 때문에 primaquine 내성은 임상적으로 규정할 수밖에 없다는 문제가 있다<sup>19)</sup>.

한편 투여한 약물이 흡수가 잘 되지 않아 치료에 실패 할 수 있다. Primaquine은 위장관에서 흡수가 잘 되므로 복용 후 구토나 설사가 심하지 않은 경우에는 혈중에 충분한 농도가 나온다. 그러나 단위 체중 당 용량이 부족하면 치료에 실패할 수 있다. Gascon 등은 체중이  $50 \text{ kg}$  이상인 환자에게  $15 \text{ mg/day}$  용량으로 14일간 사용하는 것으로는 용량이 부족할 수 있음을 보고하였고<sup>20)</sup>, Schwartz 등이 Ethiopia 여행자 23명을 대상으로 한 연구에서는 primaquine 치료 후 재발한 환자에게 투여한 용량( $2.5 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$ )이 치료에 성공한 환자에게 투여한 용량( $4.4 \pm 0.5 \text{ mg/kg}$ )보다 적었던 것으로 나타났다<sup>16)</sup>. 또한 이러한 경향은 Duarte 등이 Brazil에서 289명의 환자들을 대상으로 한 연구에서도 비슷한데, 재발군에게 투여한 primaquine 용량( $2.76 \pm 0.52 \text{ mg/kg}$ )은 치료 성공군에게 투여한 용량( $3.35 \pm 0.67 \text{ mg/kg}$ )에 비해서 유의하게 낮은 것으로 나타났다<sup>21)</sup>.

본 증례의 환자에게 투여한 primaquine은 하루에  $15 \text{ mg}$  씩 14일간으로 총 용량은  $210 \text{ mg}$ 이었다. 환자의 체중은 78

kg이였으므로 총 용량 2.7 mg/kg를 투여한 셈인데, 이는 표준치료 용량(14일간 0.25~0.3 mg/kg/day, 총용량 3.5~4.2 mg/kg)에 미치지 못하며<sup>22)</sup> 저자들은 이것이 치료실패의 원인으로써 가장 가능성성이 높다고 생각한다.

Chloroquine의 경우 hydroxychloroquine sulfate를 처음 800 mg, 6, 24, 48시간 후 각각 400 mg을 경구 투여하였다. 이것은 chloroquine base 600 mg, 300 mg의 유사량으로, 표준인 60 kg의 성인남자에게 kg당 10 mg, 5 mg를 투여하는 용량이다. 환자의 체중이 78 kg이므로 kg당 약 7.69 mg, 3.85 mg의 chloroquine base가 투여되었다. 삼일열 말라리아 치료를 위한 최소유효농도(minimally effective concentration)는 혈장에서 15 ng/mL, 혈장과 전혈내의 약물농도의 비는 대략 1:6~1:8 정도로 알려져 있어 전혈내의 최소유효농도는 90~120 ng/mL로 추정된다<sup>23)</sup>. 본 환자에서 4차 치료 5 일째인 10월 19일 전혈(whole blood) hydroxychloroquine 농도는 175.52 ng/mL으로 치료실패의 원인을 chloroquine의 용량부족이나 흡수장애로 보긴 힘들다.

치료 실패의 다른 가능성으로는 내성주의 출현을 생각해 볼 수 있겠다. 그러나 이러한 가정에 있어 중요하게 판단되어야 할 점은 과연 말라리아에서 primaquine에 대한 내성이 유도될 수 있는가 하는 점이다. 전술한 동물 실험에서는 내성이 blood stage의 원충에서만 유도되었는데<sup>16)</sup> 휴면기의 원충에서도 마찬가지로 내성이 유도될 수 있는지는 아직 확실하지 않다. 그러나, 항 말라리아 약제를 예방목적으로 대규모로 투여한 이후에 내성주가 출현한 예는 과거 Australia 군인을 대상으로 한 연구에서 찾아 볼 수 있다<sup>24)</sup>. 우리나라에서도 군인들에게 예방 목적으로 primaquine을 대량으로 투여하고 있기 때문에 이것이 내성을 유도할 가능성을 배제 할 수 없다.

치료 실패의 원인으로 환자가 약을 제대로 먹지 않았을 가능성도 생각해야 하겠다. 본 환자의 경우 초감염을 포함한 총 4회 감염 중 3회째부터는 전화를 통하여 복약을 확인하였다.

치료 실패가 재발이 아니라 재감염에 기인하였을 가능성도 있다. 같은 기간동안 환자가 거주하는 연천 지역에서 발생한 말라리아환자 150명 중에서 2회 이상 감염된 환자는 3명에 불과하며, 이들도 모두 2회의 감염에 그쳤다. 본 증례의 환자는 첫 감염 이후 10개월간에 3회나 더 발병하였는데, 이것이 모두 재감염 때문에 발생하였을 가능성은 높지 않아 보인다.

현재까지 국내에서 발생하는 삼일열 말라리아의 경우에는 primaquine을 15 mg/day, 14일간 투여하는 것이 일반적인

치료방법이다. 그러나 본 증례와 같이 표준 치료 후에 재발하는 경우에는 투약 용량 및 환자의 순응도를 확인하고, 약제 내성주의 출현도 감별하여야 하겠다.

## 요약

현재까지 국내에서 토착적으로 발생한 삼일열 말라리아는 항 말라리아 약제에 대하여 내성이 없었다. 그러나, 1993년 이후 토착적으로 발생한 말라리아의 증례가 늘고 있고, 이에 따라 항 말라리아 약제가 많이 사용되고 있으며, 군인을 대상으로 예방적 항 말라리아 약제 투여도 이루어지고 있기 때문에 내성주가 발생할 가능성이 있다. Chloroquine-primaquine 치료에도 불구하고 3차례 반복하여 발생한 말라리아의 증례를 경험하였다.

## 감사의 글

Hydroxychloroquine의 혈중농도를 측정해주신 약리학교실 신상구, 장인진, 조주연, 황애경 선생님께 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) World Health Organization : *World Malaria Situation. Weekly Editorial Record* 72:269-276, 1997
- 2) 채인호, 임건일, 윤성노, 오원일, 김선주, 채종일 : 외국 여행 경력이 없는 남자 환자에서 발생한 삼일열 말라리아 1예. 감염 22:195-200, 1994
- 3) Oh MD, Shin H, Shin D, Kim U, Lee S, Kim N, Choi MH, Chai JY, Choi K : *Clinical features of vivax malaria. Am J Trop Med Hyg* 65:143-146, 2001
- 4) 고원규 : 말라리아-국내 발생을 중심으로. 대한의사협회지 43:761-767, 2000
- 5) 임채승, 마경란, 김영기, 이갑노, 김광희, 김민자, 고원규, 김대성 : 한국에서 재발생한 삼일열 말라리아 81예의 치료성적. 감염 29:413-416, 1997
- 6) 정우철, 고원규, 강문원 : 비정형적 임상양상을 보인 삼일열 말라리아 3예. 감염 32:158-163, 2000
- 7) 박재원, 손정일, 허준평, 정현순, 황보영, 이상원, 기미경, 신영학, 양병국 : 한국에서의 1999년도 삼일열 말라리아 발생현황. 감염 32:335-339, 2000
- 8) Collins WE, Jeffery G : *Primaquine resistance in Plasmodium vivax. Am J Trop Med Hyg* 55:243-249, 1996
- 9) Harinasuta T, Karbwang J, Bunnag D : *Treatment of malaria. In : Dupont HL, Steffen R, eds., Textbook of travel medicine and health p114, Hamilton, B.C. Decker*

Inc, 1997

- 10) Coatney GR, Getz ME : Primaquine and quinocide as curative agents against sporozoite-induced Chesson strain vivax malaria. *Bull World Health Organ* 27:290-293, 1962
- 11) Clyde DF, McCarthy VC : Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, days of treatment with primaquine. *Am J Trop Med Hyg* 26:562-563, 1977
- 12) Krotos WA : Frequency of relapse and primaquine resistance in southeast Asian vivax malaria. *N Engl J Med* 303:587, 1980
- 13) Arias AE, Corredor A : Low response of Columbia strains of *Plasmodium vivax* to classical antimalarial therapy. *Trop Med Parasitol* 40:21-23, 1989
- 14) Garrison PL, Coker WG, Jastremski B, Coatney GR, Alving AS, Jones R : Status of primaquine 2. Cure of Korean vivax malaria with pamaquine and primaquine. *JAMA* 149:1562-1563, 1952
- 15) Fisher GU, Gordon MP, Lobel HO, Runcik K : Malaria in soldiers returning from Vietnam : epidemiologic, therapeutic, and clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 19:27-39, 1970
- 16) Arniod J, Alving AS, Clayman CB : Induced primaquine resistance in vivax malaria. *Transactions Royal Soc Trop Med Hyg* 55:345-350, 1961
- 17) World Health Organization : Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials : report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 529:1-121, 1973
- 18) Schwartz E, Regev-Yochay G, Kurnik D : Short report : a consideration of primaquine dose adjustment for radical cure of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg* 62:393-395, 2000
- 19) Djimde A, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, Diourte Y, Dicko A, Su X, Nomura T, Fidock DA, Wellemes TE, Plowe CV : A molecular marker for chloroquine-resistant *falciparum* malaria. *N Engl J Med* 344: 257-263, 2001
- 20) Gascon J, Gomez JE, Menendez C, Valls ME, Corachan M : Poor response to primaquine in two cases of *Plasmodium vivax* malaria from Guatemala. *Trop Geogr Med* 46:32-33, 1994
- 21) Duarte EC, Pang LW, Ribeiro LC, Fontes CJF : Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg* 65:471-476, 2001
- 22) Benenson AS ed : *Control of Communicable Disease in Man*. 16th edition. Washington, DC : American Public Health Association (APHA), 1995
- 23) J. Kevin Baird, et al. : Diagnosis of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* : timing of recurrence and whole blood chloroquine levels. *Am J Trop Med Hyg* 56: 621-626, 1997
- 24) Rieckmann KH, Yeo AET, Davis DR, Hutton DC, Wheatley PF, Simpson R : Recent military experience with malaria prophylaxis. *Med J Aust* 158:446-449, 1993