

삼일열 말라리아 감염 후 발생한 Guillain-Barré 증후군 1예

고봉진¹ · 김은진² · 임대섭¹ · 박장원¹ · 태재웅¹ · 류지연³ · 최석훈¹
의료법인 한전의료재단 한일병원 내과¹, 소아청소년과², 신경과³

A Case of Guillain-Barré Syndrome Following *Plasmodium vivax* infection

A 28-year-old male was admitted to our medical center with general myalgia and fever. After a series of tests, he was diagnosed with *P. vivax* malaria. On the 5th hospital day, the patient complained of tingling sensation on both hands and feet, which acutely progressed to ascending symmetric motor paralysis. Nerve conduction velocity test and cerebrospinal fluid analysis showed albumino-cytologic dissociation, suggesting polyradiculopathy, and thus he was diagnosed with Guillain-Barré syndrome. After 5-day treatment with intravenous immunoglobulin, and artificial ventilator therapy the patient fully recovered. In the literature, only 22 cases of Guillain-Barré syndrome associated with *Plasmodium* have been reported; 19 cases were caused by *Plasmodium falciparum* and 3 were by *P. vivax*. Herein, we report the first case of Guillain-Barré Syndrome associated with *P. vivax* malaria in Korea.

Key Words: Guillain-Barré syndrome, *Plasmodium vivax*, Malaria

서론

삼일열 말라리아는 열대, 아열대 및 일부 온대 기후를 보이는 지역에서 광범위하게 발생하는 원충 질환으로 1993년 이후 국내에서도 재유행이 시작된 이래 해마다 감염이 계속되고 있다. 2000년 이후로는 다소 그 수가 감소하였으나 공중보건학적으로 매우 중요한 감염병의 하나로 자리 잡고 있다[1]. 우리나라에서 발생하는 삼일열 말라리아는 임상경과가 비교적 양호한 편이나 일부에서는 치명적인 합병증이 보고되기도 하였다[2].

Guillain-Barré 증후군은 안면근과 사지마비를 일으키는 급성 질환으로 대개 가역적이지만, 호흡근의 마비와 자율신경의 손상으로 인하여 치명적인 결과를 초래하기도 한다. 그리고 많은 수에서 바이러스 감염이나 수술, 백신 접종, 악성 종양의 병력이 선행한다[3].

말라리아의 신경학적 합병증은 대부분 열대열 말라리아(*Plasmodium falciparum*)에서 알려져 있다. 그 예로 뇌성 말라리아가 가장 치명적인 합병증이며 또한 치료 후 나타나는 Post-malaria neurological syndrome (PMNS)의 합병증이 있을 수 있다[4]. 삼일열 말라리아(*Plasmodium vivax* malaria)의 경우 이러한 신경학적 합병증이 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그 밖에도 말라리아와 연관된 Guillain-Barré 증후군이

Bong Jin Ko¹, Eun Jin Kim², Dae Seop Lim¹, Jang Won Park¹, Jae Woong Tae¹, Ji Yeon Ryu³, and Suk Hoon Choi¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pediatrics, and ³Neurology, Hanil General Hospital, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 30, 2010

Revised: August 30, 2010

Accepted: August 31, 2010

Correspondence to Suk Hoon Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanil General Hospital, Ssangmun3-dong, Dobong-gu, Seoul 132-703, Korea

Tel: +82-2-901-3018, Fax: +82-2-901-3613

E-mail: Esteprimavera@hanmail.net

www.icjournal.org

드물게 보고되었으나 삼일열 말라리아와 관련된 보고는 인도에서 3예만 보고되었다[5].

저자들의 경우 평소 건강하게 지내던 28세 남자에서 삼일열 말라리아 감염후 발생한 Guillain-Barré 증후군을 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

28세 남자로서 평소 건강히 지내던 중 내원 3일 전부터 시작된 근육통과 고열 등으로 본원 내원하였다. 현재 서울 북부지역에 거주중이며 5년전에 전역하였고 직장은 경기도 과천시지역에서 잔디관매업을 하고 있으며 3개월 전(7월) 경기도 파주지역에 성묘를 다녀온 적 있으나 해외여행 등의 여행력은 없었다. 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 110/min, 호흡 20/min, 체온 38.5°C이었다. 피부 탄력도는 감소되어 있지 않았다. 결막은 창백하지 않았다. 심장과 폐의 청진상 특이 소견은 없었다. 상하지 및 신경 진찰에서 감각 및 근력, 심부건 반사의 이상 소견은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 3,200/mm³, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 81,000/mm³, 혈청 생화학검사에서 총 빌리루빈 1.69 mg/dL, AST/ALT 20/27 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 281 IU/L, C 반응성 단백(CRP) 8.37 mg/dL, 총 단백 6.5 g/dL (알부민 4.0 g/dL), 혈중 BUN 22 mg/dL, 혈중 크레아티닌 1.2 mg/dL이었다. HBsAg 음성, Anti-HBs 양성, Anti-HCV 음성, Anti-HIV Ab 음성, 세균배양검사 음성, 갑상선기능검사(freeT4, TSH) 정상소견 등을 보였다.

내원시 심전도 및 단순 흉부, 복부 촬영상 특이 소견 없었다. 내원 2일째 시행한 말초혈액도말 검사에서 삼일열 원충의 gametocyte를 관찰하였다. 확진을 위하여 4종의 말라리아(*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*)을 포함하는 genus specific *P. vivax* PCR 검사를 시행하여 삼일열 말라리아로 확인하였다.

환자는 말초혈액도말 검사로 말라리아 확진 후 hydroxychloroquine 800 mg 투여 후 12시간 간격으로 400 mg씩 3회 투여하였으며 primaquine 15 mg를 1일 1회 14일간 처방하였다. 내원 2일째부터 정상 체온으로 회복되었다. 내원 4일째 환자는 양손과 발에 가벼운 저린 감각을 호소하였다. 입원 5일째 저린 증상이 악화되며 양하지의 근위부 근력 약화 소견 및 심부 건반사 감소 소견이 관찰되었다. 이에 시행한 신경전도검사상 신경전도 속도의 감소와 말단 잠복기의 연장 및 F-wave의 소실 등 다발신경병증 소견을 보였다. 임상경과와 신경전도검사의 결과를 바탕으로 Guillain-Barré syndrome으로 진단 후 5일간 면역글로불린 400 mg/kg/day 정주하였다. 신경 증상은 점차 악화되어 상행성으로 대칭성 근력 감소가 빠르게 진행하였다. 상하지 모두 MRC grade II 수준의 근위약이 있었으며(Fig. 1) 호흡근 약화에 의한 호흡기능 상실, 안면신경 마비 및 연하곤란 증상까지 발생하였다. 입원 8일째 기관 삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였다. 입원 9일째 시행한 뇌척수액 검사상 백혈구는 8/mm³ 단백질은 105 mg/dL로 상승되어 단백-세포 해리 소견이 관찰되었다. 입원 12일째부터 신경마비 증상은 회복 양상 보이며 입원 14일째 인공호흡기를 제거하였고 입원 기간 중 재활치료를 시행하였다. 입원 기간 중 의식은 명료한 상태를 유지하였다. 입원 22일째 스스로 보행 가능한 상태까지 회복하여 퇴원하였다.

고찰

말라리아는 전 세계적으로 매년 3~5억 명의 환자가 발생하며 연간 200만 명 이상이 말라리아로 인해 사망하고 있다[6]. 말라리아는 Anopheles 모기 암컷이 흡혈하면서 인체에 감염되며, 인체에 질병을 일으키는 종류로는 열대열 원충(*P. falciparum*), 삼일열 원충(*P. vivax*), 난원형 원충(*P. ovale*), 사일열 원충(*P. malariae*) 등이 있다. 말라리아 감염자의 대부분은 열대열 혹은 삼일열 원충에 의하며, 사망자의 대

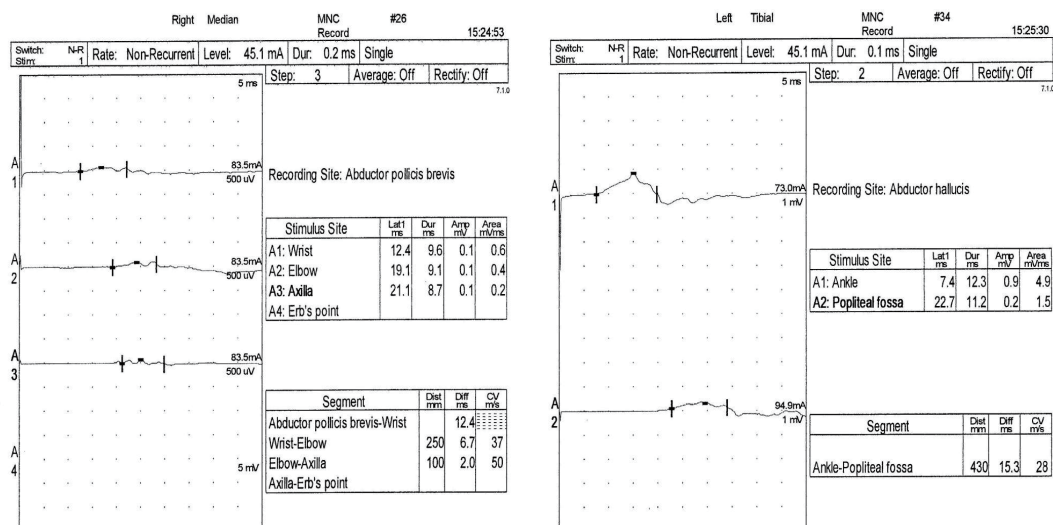


Figure 1. Result of motor nerve conduction velocity. Right median nerve shows delayed latency (12.4 ms), low amplitude (0.1 mV), and slow velocity (37 m/sec). Left tibial nerve shows delayed latency (0.1 ms), low amplitude (0.9 mV), and slow velocity (28 m/sec).

부분은 열대열 말라리아에 의한 감염이나 최근에는 삼일열 말라리아에 의한 유사사망률이 높고 성인에서 중증 말라리아의 발병 보고가 증가하면서 삼일열 말라리아에 대한 관심이 증가하고 있다. 국내에서는 1984년 이후 사라졌던 삼일열 말라리아가 1993년 최초로 발생한 이후 급속히 확산되어 1998-2000년에는 연간 4천명의 환자가 발생하였고 이후에는 다소 감소하여 연간 약 800여 명에서 2,000여 명의 환자가 발생하였다[1].

일반적으로 토착형 삼일열 말라리아는 경미한 임상경과를 보이며 중증 합병증을 동반하지 않는 것으로 알려져 있다. 드물기는 하지만 재유행한 이후로 국내에서 비장괴열이나[7], 망막출혈[8], 다기관 기능부전의 예가 보고된 바 있다[2].

말라리아와 관련된 신경학적인 합병증들 중에 가장 흔하고 중요한 것은 열대열 말라리아에 의한 뇌성 말라리아이다[4]. 또한 열대열 말라리아에서 관찰되는 Post-malaria neurological syndrome (PMNS)도 최근 자주 보고 되고 있다[9]. 삼일열 말라리아의 경우 비교적 가벼운 임상 경과를 보이는 만큼 신경학적 합병증의 보고도 매우 적다. 삼일열 말라리아에 의한 중추신경계 합병증은 매우 드물어 인도를 중심으로 증례 보고 형식의 문헌만 검색 가능한 정도이며 국내에서 중추신경계 합병증은 현재까지 발작이 동반된 1례[10]와 인지기능장애 및 조화불능장애가 동반된 1례[11]가 전부이다.

Guillain-Barré 증후군은 급성으로 발생하여 하지에서 시작하여 상부로 빠르게 진행되는 대칭성의 근위약과 심부건 반사 저하를 특징으로 하는 질환이다. 약 60%의 환자에서 신경 증상이 나타나기 1~3주 전 경미한 호흡기 감염이나 위장관 감염이 선행된다. 최근 혈청학적 진단 방법이 발달하면서 장내 세균인 *Campylobacter jejuni* 감염이 가장 흔하게 발생하는 선행 요인이라는 것이 알려졌지만 cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Human Immunodeficiency virus 등의 바이러스나 *Mycoplasma pneumoniae*, Lyme disease 병원체와 같은 세균, 혈전용해제에 대한 노출, 림프종 등도 선행 요인이 될 수 있다[3]. 그러나 원충류 감염과 관련된 보고된 예는 매우 적다. 지금까지 *Leishmania donovani*[12], 열대열 말라리아, 삼일열 말라리아[5] 등이 보고되었는데, 아직까지 발병기전에 대해서는 잘 알려진 바 없다. 다만 말라리아 원충 감염 후 면역학적인 매개체에 의하여 신경의 수초(myelin), 축삭(axon)을 손상키는 것으로 추정할 뿐이다.

지금까지의 문헌을 고찰해보면 말라리아와 연관되어 발생한 Guillain-Barré 증후군은 1985년 포르투갈에서 처음 보고된[13] 이후 지금까지 22예가 보고되었는데, 주로 수단(Sudan)[14]과 인도(India)에서[5, 15] 보고되었고, 그 밖에 스리랑카(Sri Lanka)[16]와 태국(Thailand)[17]에서 각각 1예씩 보고하였다. 이 중에서 19예가 열대열 말라리아와 관련되어 있었고 인도에서 보고된 예 중 3예만이 삼일열 말라리아와 관련이 있었다. 열대열 말라리아의 경우 보고된 총 19예 중 6명이 사망하여 매우 높은 사망률을 보였다. 또한 절반 정도는 심각한 호흡기 마비와 연수마비(bulbar paralysis)를 보이었는데 이는 높은 사망률과의 관련성을 보여주는 것으로 사료된다. 열대열 말라리아와 관련된 Guillain-Barré 증후군 가운데 생존한 13예 중 2예에서는 합병증으로 근위약이 지속되었다고 하였고, 4례에서는 지속적으로 심부

건반사가 감소되어 있다고 하였다. 반대로 삼일열 말라리아와 관련된 Guillain-Barré 증후군 환자 3예는 모두 인도에서 보고되었는데 비교적 경미한 경과를 보였고 전원 회복하였다. 전체 환자 중 치료 당시에 면역글로불린을 투여한 경우는 본 증례를 포함하여 2예가 확인되었고, 모두 생존하였다. 2001년 Sithinamsuwan 등은 열대열 말라리아 감염 후 발생한 Guillain-Barré 증후군에서 혈장교환술을 시행 후 회복한 사례를 보고하였다[17]. 그 밖에 스테로이드를 투여한 3예가 보고되었으며 나머지 16예에서는 정확한 치료 방법을 확인할 수 없었다.

말라리아 치료약제 중 chloroquine의 경우 근병증(myopathy)이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. Hydroxychloroquine이나 chloroquine은 염증세포의 리소좀성 시스템에 축적됨으로써 단백질 당화와 막 지질대사의 변화 및 용해소체의 알칼리화를 촉진시킨다. 임상적 증상은 점진적인 골격근 쇠약 및 심근병증을 동반한다. 근증은 주로 대칭적으로 근위부 사지에 발생하고 말초신경병증과 연관이 되어 있다고 하였다[18, 19]. 2006년 정 등은 국내 삼일열 말라리아 환자에서 발생한 횡문근융해증의 보고에서 hydroxychloroquine에 의한 근병증이 동반되었을 가능성을 제시한 바 있다[20]. 그러나 chloroquine이 신경근육에 미치는 독성에 관한 보고가 류마티스 관절염이나 전신성 홍반성 루프스와 같이 장기간 투여되었던 환자들에서 대부분 보고되는 점과 또 인도에서 보고된 Guillain-Barré 증후군 중 4예는 chloroquine을 투여하기 전에 이미 발생하였던 점을 고려할 때 chloroquine에 의해 Guillain-Barré 증후군이 발생하였을 가능성은 낮은 것으로 사료된다. 다만, 말라리아와 연관된 Guillain-Barré 증후군이 말라리아 감염 후 면역학적 매개 반응으로 인한 신경손상과 더불어 chloroquine에 의한 신경독성의 부작용이 복합적으로 작용하여 악화되었을 가능성은 완전히 배제할 수는 없다.

결론적으로 본 증례는 삼일열 말라리아가 Guillain-Barré 증후군의 선행 감염을 시사 하는 것으로 사료된다. 향후 보다 객관적이고 다양한 연구들이 진행되어 말라리아를 비롯한 다양한 선행원인과 Guillain-Barré 증후군의 발생 기전에 대한 이해를 돕는데 영향을 줄 수 있으리라 기대한다.

References

1. Yeom JS, Park JW. Status of vivax malaria after re-emergence in South Korea. *Infect Chemother* 2008;40:191-8.
2. Park SW, Kim DW, Park JW, Lee SI, Shin YH, Kim EC, Oh MD, Choe KW. A case of fatal *Plasmodium vivax* malaria with multi-organ failure. *Infect Chemother* 2005;37:111-5.
3. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-50.
4. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-40.
5. Kanjalkar M, Karnad DR, Narayana RV, Shah PU. Guillain-Barre

- syndrome following malaria. J Infect 1999;38:48-50.
6. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. Nature 2002;415:680-5.
 7. Hong K, Lee J, Kim W, Park C, Kwon H, Park H, Eom J. A case of spontaneous splenic rupture in vivax malaria. Infect Chemother 2007;39:274-6.
 8. Kim S, Kim K, Jung H, Kim W, Kim M, Park S. Retinal hemorrhage in an adult with *Plasmodium vivax* malaria. Korean J Infect Dis 1997;29:323-6.
 9. Markley JD, Edmond MB. Post-malaria neurological syndrome: a case report and review of the literature. J Travel Med 2009;16:424-30.
 10. Yoon S, Kim M, Jung E, Han K, Kwak Y, Cho C, Um T, Kim E. A case of vivax malaria with seizure and shock. Infect Chemother 2007;39:226-9.
 11. Kim M, Kim G, Kang Y, Kim N, Jeon J, Park W, Kim H, Kim N, Park S, Hong Y, Oh M. A case of *Plasmodium vivax* malaria with cerebral complication. Infect Chemother 2009;41:309-13.
 12. Fasanaro AM, Scoleri G, Pizza V, Gaeta GB, Fasanaro A. Guillain-Barré syndrome as presenting manifestation of visceral leishmaniasis. Lancet 1991;338:1142.
 13. Guerreiro CA, Facure NO, Goncalves Junior FL, Da Silva LJ, Ramos MC, Pedro RD. Polyradiculoneuritis and malaria: report of a case. Arq Neuropsiquiatr 1985;43:214-6.
 14. Sokrab TE, Eltahir A, Idris MN, Hamid M. Guillain-Barré syndrome following acute falciparum malaria. Neurology 2002;59:1281-3.
 15. Shubhakaran, Sharma CM. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy with *P. falciparum* malaria. J Assoc Physicians India 2003;51:223-4.
 16. Wijesundere A. Guillain-Barré syndrome in *Plasmodium falciparum* malaria. Postgrad Med J 1992;68:376-7.
 17. Sithinamsuwan P, Sinsawaiwong S, Limapichart K. Guillain-Barre's syndrome associated with *Plasmodium falciparum* malaria: role of plasma exchange. J Med Assoc Thai 2001;84:1212-6.
 18. Guis S, Mattéi JP, Lioté F. Drug-induced and toxic myopathies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:877-907.
 19. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. J Rheumatol 2000;27:2927-31.
 20. Jung SJ, Kim YA, Ghil J, Ku NS, Kim JH, Park YS, Kim MS, Kim YK, Shin SY, Choi JY, Kim JM. A case of rhabdomyolysis in a patient with *Plasmodium vivax* malaria treated with hydroxychloroquine. Infect Chemother 2006;38:174-8.