

중추신경계 합병증을 동반한 삼일열 말라리아 1례

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 보라매병원 신경과²

김문석¹ · 김가연¹ · 강유민¹ · 김낙현¹ · 전재현¹ · 박완범¹ · 김홍빈¹ · 김남중¹ · 박상원¹ · 홍윤호² · 오명돈¹

A Case of *Plasmodium vivax* Malaria with Cerebral Complication

Moonsuk Kim, M.D.¹, Gayeon Kim, M.D.¹, Yumin Kang, M.D.¹, Nak-Hyun Kim, M.D.¹, Jae Hyun Jeon, M.D.¹, Wan Beom Park, M.D.¹, Hong Bin Kim, M.D.¹, Nam Joong Kim, M.D.¹, Sang-Won Park, M.D.¹, Yoon-Ho Hong, M.D.², and Myoung-don Oh, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Seoul National University College of Medicine,

Department of Neurology², Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Plasmodium vivax malaria is an endemic disease in Korea, which rarely causes severe complications including those occurring in the cerebrum. There are limited numbers of complicated cases that have been reported around the world. We experienced a case of vivax malaria with cerebral complication: cognitive impairment and ataxia. A 55-year-old female with diabetes mellitus presented to the emergency department with acute fever of two days' duration. She did not have any history of travelling abroad or receiving blood transfusions. Peripheral blood smear revealed vivax malaria with parasitemia density of 0.53 percent. She demonstrated loss of orientation, especially regarding time and place, and ataxia. Although the initial hydroxychloroquine treatment for malaria was successful, cognitive impairment and ataxia persisted and were not recovered. Brain MRI showed no structural abnormality. Brain PET showed diffuse hypometabolism in right parieto-temporal lobe of the brain.

Key Words : *Plasmodium vivax*, Cerebral malaria, Korea

서 론

국내에서 삼일열 말라리아는 1993년부터 휴전선 부근을 중심으로 재유행하여 환자 발생이 증가하였고, 2007년 2,192명, 2008년 1,017명의 환자가 보고되었다(1). 일반적으로 삼일열 말라리아 감염증은 열대열 말라리아와 달리 양호한 임상경과를 보여 중증의 합병증은 드물다. 그러나, 드물기는 하여도 삼일열 말라리아에서도 중증의 합병증의 발생할 수 있고, 그러한 예들이 꾸준히 보고되고 있다. 국내에서도 말라리아 환자 수가 늘어남과 함께 중증 합병증을 동반한 증례들이 보고되고 있으며, 2005년에는 다장기부전으로 사망한 삼일열 말라리아 증례(2)도 보고된 바 있다. 그 외에도 삼일열 말라리아에 의한 발작과 쇼크(3), 신부전, 비장 파열, 비장

경색, 부정맥 및 심막 삼출(4), 심근염(5) 등의 합병증이 보고되기도 하였다. 삼일열 말라리아에서 이러한 중증 합병증이 발생하는 원인에 대해서는 적절히 규명된 바가 없어 적극적인 증례보고의 필요성이 있다.

높은 사망률을 보이는 뇌 말라리아를 비롯한 중추신경계 합병증이 열대열 말라리아에서는 어렵지 않게 관찰이 가능하지만, 삼일열 말라리아에서의 중추신경계 합병증은 매우 드문 것으로 되어 있고 외국에서도 일부 지역을 중심으로 한 증례 보고가 있는 정도이다. 저자들은, 국내에서 삼일열 말라리아에 걸린 후 인지기능장애 및 조화운동불능의 중추신경계 후유증을 남긴 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

55세 여자 환자가 내원 2일전 시작된 발열 때문에 응급실을 통하여 입원하였다. 환자는 약 10년 전 당뇨를 진단받고 경구 혈당강하제인 glimepiride, metformin, voglibose를 복용하고 있었으나 혈당은 잘 조절되었고, 특별한 합병증 없이 지내왔다. 이전의 수술력 및 입원력 없었고, 수혈받은 적

Submitted : 11 August, 2009, Accepted : 18 September, 2009

Correspondence author : Sang-Won Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Boramae Medical Center,

31-1 Boramae-Gil, Dongjak-Gu, Seoul, 156-707, Korea

Tel : +82-2-870-2224, Fax : +82-2-870-3863

E-mail : hswon1@snu.ac.kr

이 증례의 일부는 2008년 대한감염학회/대한화학요법학회 추계학술대회에 발표되었음

없었다. 환자는 서울시 강서구 방화동에 거주하고 있었으며 최근 1년 사이에 자신의 거주지를 벗어나서 한강 이북 및 강화 지역을 포함한 말라리아 유행 지역을 방문한 적이 없었다. 또한 이전 해외를 여행한 적이 없었다. 특별한 문제 없이 지내던 중, 내원 2일전 갑작스럽게 열이 발생하였고, 인근 병원 방문하여 소염진통제 주사를 투여받고 호전되었다. 내원 당일 다시 오한을 동반한 발열이 발생하여 인근 병원을 방문하였고, 검진에서 우상복부 압통이 있어 급성 담낭염 의심으로 본원 응급실로 의뢰되었다.

응급실 내원시 환자의 키는 158 cm였고, 몸무게는 55 kg 이었다. 초기 수축기 혈압은 82 mmHg, 이완기 혈압은 54 mmHg이었고, 맥박수 분당 109회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.2°C였다. 시간, 장소, 사람에 대한 지남력은 있었으나 반응이 다소 느렸고, 전신 쇠약감과 함께 혼자서 침대에 앉아 있거나 걸을 수는 없었다. 우상복부 압통이 있었고, 간과 비장은 만져지지 않았다. 혈액검사서 백혈구 4,930/mm³, 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 55,000/mm³이었다. 혈청 총 빌리루빈은 1.5 mg/dL이었고, 그 외에 특이소견은 없었다. 내원 당일 시행한 복부 전산화단층촬영에서 뚜렷한 이상 소견을 발견할 수는 없었다.

임상적으로 담낭 또는 담관의 급성 감염증 의심하에 경험적 항생제로 cefotaxime과 metronidazole 투여를 시작하였다. 저혈압에 대해 초기에 생리식염수를 이용하여 수액치료를 하였으나 수축기 혈압의 상승이 없어서 승압제로 dopamine을 주입하기 시작하였다. 내원 2일째, 체온은 38.3°C까지 올랐다. 수축기 혈압은 100-115 mmHg 정도에서 안정적으로 유지되었고, 같은 날 오전에 승압제를 중단할 수 있었다. 내원 3일째, 발열 지속되었고, 가장 높은 체온은 38.5°C로 측정되었다. 환자는 의식이 또렷하고 의사소통에는 큰 문제가 없었으나 질문이나 자극에 대한 반응은 내원 당일보다도 더 느렸고, 시간 및 장소에 대한 지남력이 적절하지 않았다. 같은 날 발열의 원인규명을 위해 시행한 말초혈액도말 검사에서 삼일열 말라리아 원충이 발견되었고, 원충혈 밀도는 0.53%였다. Hydroxychloroquine sulfate 투여를 4회에 걸쳐 투여하는 일정(800 mg 투여 후 6, 24, 48시간 쯤에 각각 400 mg 투여)으로 시작하였다. 아울러 내원시부터 사용하였던 항생제는 투여를 중단하였다. 내원 4일째 발열은 소실되었다. 내원 당일에 시행한 혈액배양검사서 동정된 균은 없었다. 말라리아 감염 외에 내원 당시 승압제 투여를 요하는 쇼크 상태를 설명할 만한 다른 원인은 발견할 수 없었다.

발열이 소실된 이후 식사량이 증가하는 등 전신상태는 호전되는 추세를 보였고 임상적으로 말라리아 감염증도 호전된 것으로 판단되었다. 하지만 지남력 소실은 호전 없이 지속되

었다. 부축을 받아야만 걸을 수 있었고, 침대에서 혼자서 앉은 자세를 유지하지 못하였다. 또한 단기기억상실, 집중력 부족과 함께 유아적인 행동 양상을 보였다. 내원 6일째부터 primaquine을 2주간 하루 1회 15 mg 투여하는 일정으로 시작하였고, 내원 9일째 시행한 말초혈액도말 검사에서 말라리아 원충은 관찰되지 않았다. 임상적으로 감염증은 뚜렷하게 호전된 것으로 판단되었고, 내원 10일째에, 지속되는 인지기능장애 및 조화운동불능에 대해서는 경과 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

퇴원 이후 말라리아 감염의 재발을 시사할만한 증상 및 징후는 없었고, 인지기능장애 및 조화운동불능은 계속되었다. 이에 퇴원 10일 후 신경학적 이상소견의 평가를 위하여 재입원하였다. 입원 당일의 신체검진 및 말초혈액도말검사서 말라리아를 비롯한 감염질환을 시사하는 소견은 없었으며 그 외의 질환을 시사하는 양성소견은 발견되지 않았다. 요추천자를 통한 뇌척수액 검사를 시행하였다. 뇌척수액에서 백혈구증가를 비롯한 세포의 증가는 관찰되지 않았다. 뇌 자기공명영상을 시행하였고, 뚜렷한 이상 소견은 발견되지 않았다. 뇌 양전자단층촬영을 하였고, 우측 두정엽과 측두엽의 대사가 전반적으로 떨어져 있는 소견이 발견되었다(Fig. 1). 소뇌의 이상은 관찰되지 않았다. 뇌파검사(EEG)에서 우측 전두엽 및 측두엽에 1-10초간 4-5 Hz의 rhythmic theta burst activity가 나타나는 것이 관찰되었다. 입원 중 시행한 Korean Mini-Mental Status Examination (K-MMSE) 결과는 8점이었는데, 특히 시간과 장소에 대한 지남력이 감소되어 있었다. Clinical Dementia Rating(CDR)을 확인하였고, 6개의 각 항목(Memory, Orientation, Judgment and Problem solving, Community Affairs, Home and Hobbies, Personal Care)에서 모두 1점을 보여 CDR sum of box score는 6점, CDR global score는 1점으로 경도의 인지기능 장애가 있었다.

환자에서 발생한 뇌병증의 명확한 원인은 찾을 수는 없었으나 말라리아의 후유증으로 생각되었고 특이적인 치료의 여지가 없다고 판단하여 재활 치료를 포함한 보존적 치료를 시행하였다. 이후 인지기능장애 및 조화운동불능은 다소 호전이 있었으나 완전히 사라지지는 않고 지속되었다. 환자는 재활 치료 후 재입원한지 30일째에 퇴원하였다. 퇴원 1달째 외래를 재방문하였고, 퇴원 당시와 큰 차이가 없는 인지기능장애 및 조화운동불능이 남아 있었다.

고 찰

말라리아와 연관된 중추신경계 합병증은 열대열 말라리아

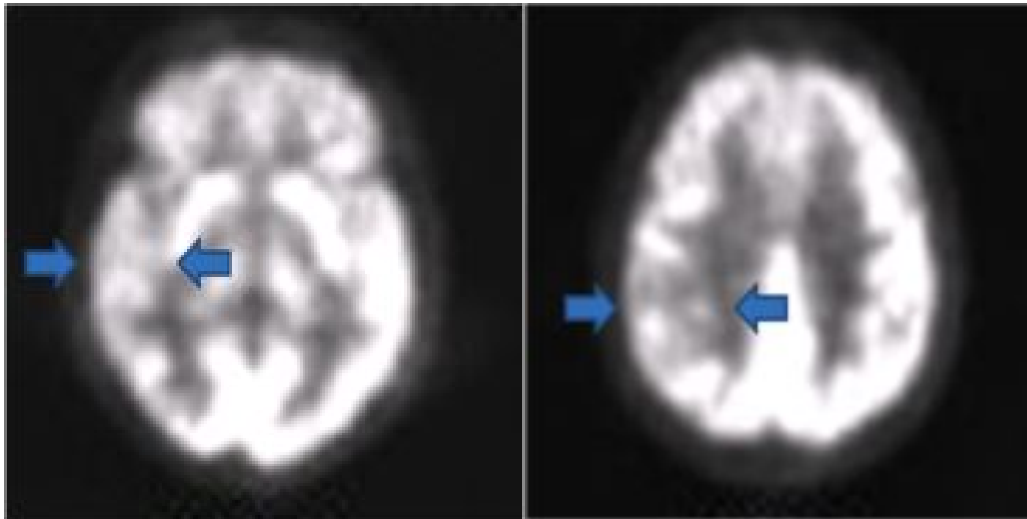


Figure 1. The patient's brain PET imaging revealed that glucose metabolism decreased diffusely in right temporal and parietal lobe.

와 관련하여 잘 알려져 있다. 대표적인 말라리아의 중추신경계 합병증으로는 ‘뇌 말라리아’가 있다. 뇌 말라리아는 정의상 말라리아 감염이 있으면서, 자극에 반응이 없거나 깨어나지 않는 혼수상태(Glasgow Coma Scale 10점 미만)를 동반하고, 다른 뇌병증이 배제된 경우를 의미한다(6, 7). 또한 대체로 발작을 동반하는 것이 일반적이다. 이러한 뇌 말라리아의 정의는 연구 목적으로 개발되기는 하였으나 현재와 같이 여러 영상학적 기법 등을 이용하여 뇌의 상태를 빠르게 알 수 있는 시대 이전에 만들어진 것이며, 의료기구나 시설 등의 자원이 부족한 지역에서 빠른 진단 및 치료를 통해 말라리아로 인한 사망률을 줄인다는 목적을 함유하고 있는 것이다(6, 8). 그러나, 특히 성인 증례의 경우, 말라리아와 연관되어 이러한 뇌 말라리아의 정의에 부합하지 않는 다양한 임상 양상의 중추신경계 합병증 발생이 보고되었고, 뇌 말라리아라는 용어도 실제로는 혼수상태 외의 의식저하와 뇌경색 등 다양한 중추신경계 합병증을 포함하는 좀 더 포괄적인 의미로 사용되고 있다(7, 8).

열대열 말라리아의 중추신경계 합병증으로는 발작 외에, 뇌경색, 반마비, 뇌신경마비, 조화운동불능, 소뇌징후, 기억장애, 구음 장애, 급성 정신병 등이 알려져 있다(7, 9, 10). 이처럼 말라리아가 중추신경계 합병증을 일으키는 기전은 감염된 적혈구가 혈관내피세포와의 상호작용으로 다양한 크기의 혈관에 응집이 되면서 혈류의 장애를 일으키는 것이 주된 것으로 알려져 있다. 또한 이 과정에서 $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 , IL-10 등 여러가지 사이토카인이 관여를 한다. 소아 및 성인의 뇌 말라리아 부검 증례에서 적혈구가 뇌 혈관에 뭉쳐 있는 것들이 발견되었다. 그 외 신부전, 간기능 저하, 급성 호흡곤란 증후

군 등이 발생하는 것도 이러한 기전에 의한 것으로 알려져 있다(7, 11). 이러한 혈류 장애 외에 뇌 부종이 발생하는 것도 말라리아 중추신경계 합병증의 원인으로 지적되고 있으며, 뇌 말라리아 환자에 대해 시행한 CT와 MRI 등 뇌 영상검사 소견에서도 뇌 부종 소견이 관찰되었다(11, 12).

열대열 말라리아와 달리 삼일열 말라리아가 중증의 합병증을 초래하는 것은 드물며, 더군다나 중추신경계 합병증은 매우 드물어 인도와 파키스탄을 중심으로 한 증례 보고 형식의 문헌이 검색 가능한 정도이다(8, 13). 국내에서 삼일열 말라리아의 중추신경계 합병증에 대한 보고는 현재까지 발작이 동반된 1례가 유일한다(3). 외국 증례에서 보고한 삼일열 말라리아의 중추신경계 합병증의 양상은 열대열 말라리아의 경우와 크게 다르지는 않다. 외국에서는 경련중첩증을 포함하여 혼수상태와 발작을 동반한 경우(8, 13) 외에 반마비가 나타난 증례에 대한 보고가 있었다(14). 그 외에도 성인 환자에서 혼돈 및 정신병적 증상이 나타났다가 호전된 증례에 대한 보고(15)도 있었다. 실험에서 삼일열 말라리아가 열대열 말라리아에 비해 염증 반응을 유발하는 능력이 다소 떨어지는 것으로 알려져 있으나 열대열 말라리아의 경우와 마찬가지로 세포에 대한 부착이 나타나고 로제트 형성도 일으킨다는 보고(16)가 있어 중증 합병증을 일으키는 기본적인 병인은 열대열 말라리아의 경우와 다르지 않을 것으로 생각된다.

본 증례의 환자는 당뇨병을 앓고 있었으나 이로 인한 합병증의 병력 및 증거는 없었다. 평소 정상적인 생활을 하였고 중추신경계 기능 이상을 시사할만한 경력 또한 없는 환자였다. 환자는 내원 당시 저하된 반응과 착란을 동반한 정도의 의식저하, 조화운동불능 소견을 보였고 경과 초기에 뚜렷한 인지

기능장애가 나타났다. 말라리아 감염시 저혈당이 발생할 가능성이 높으며 이로 인해 의식 장애가 동반될 수 있는 것으로 알려져 있으나(7, 11) 환자의 내원 당시 혈당은 278 mg/dL로 다소 높은 상태였고 입원 초기에는 평소 먹던 경구 혈당 강하제 외에 추가로 인슐린 투여가 필요하였다. 감염증에서 완전히 회복되고 전신 상태가 호전된 이후에도 환자의 인지 기능 장애 및 조화운동불능은 지속되었고, 말라리아 감염증 발생 기준으로 10주가 되는 시점에도 이러한 증상은 지속되었다. 뇌 영상검사상 뇌경색을 포함한 뚜렷한 뇌손상의 증거는 없었고, 대사성 뇌병증이나 약물에 의한 일시적 뇌기능 장애 등을 의심할만한 증거도 없었다. 환자의 인지기능 장애는 K-MMSE 또는 Clinical dementia rating과 같은 객관적인 자료로 증명을 할 수 있었고, 특히 시간과 장소에 대한 지남력 감퇴가 뚜렷하였다.

본 증례의 환자는 뇌 양전자단층촬영을 시행하였고, 우측 두정엽과 측두엽의 대사가 전반적으로 떨어져 있는 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 중추신경계 합병증이 발생한 말라리아 감염에서 영상 검사 소견을 기술하기 위한 여러 연구들이 있었으나 말라리아에서의 뇌 양전자단층촬영 소견에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. 다만, 말라리아를 감염시킨 원숭이를 이용한 실험에서 뇌 양전자단층촬영의 이상과 이에 상응하는 부위의 병리 소견에서 미세 혈관에 말라리아가 응집되어 있는 것이 확인된 바 있다(17). 본 증례의 뇌 양전자단층 촬영 소견이 말라리아의 직접적인 영향이라고 단정지을 수는 없으나 말라리아 감염증을 겪으면서 해당 부위의 여러 미세 혈관에 혈류 장애가 발생하였고, 이로 인한 뇌 기능 장애가 발생한 것으로 생각된다. 측두엽 및 두정엽의 기능과 지남력 감퇴 및 인지 기능 장애가 연관되어 있고, 두정엽 기능이 떨어질 경우 조화운동불능 장애가 동반될 수 있다는 점을 고려할 때 감염 초 말라리아 치료약을 투여하기 이전부터 나타난 환자의 신경학적 증상은 이러한 뇌 양전자단층촬영 소견과 일치한다고 할 수 있다.

이 증례의 환자가 삼일열 말라리아 감염에 의해 직접적으로 중추신경계 합병증이 발생하였다고 인과관계를 단정하기는 어렵다. 그러나 임상경과를 고려하면 시간적으로 말라리아 감염과의 관련성은 분명해 보인다. 중추신경계 합병증을 포함한 삼일열 말라리아의 중증 합병증은 흔하지 않지만 그동안 국내에서도 여러 차례 증례보고가 있었듯이 분명히 일부에서는 발생하고 있는 현상이다. 국내에서 지속적으로 삼일열 말라리아가 유행하고 있는 상황에서 이러한 중증 합병증의 위험인자를 규명하는 것은 관심을 가져야 할 사안이다.

본 증례를 통해 저자들은, 효과적인 치료를 받았고 빠르게 감염증에서 회복되었던 삼일열 말라리아에서 발생한 중추신

경계 합병증을 경험하였다. 삼일열 말라리아에서 중추신경계 합병증이 발생했다는 점도 특기할만한 사항이나, 중증의 의식저하 없이 발생한 중추신경계의 기능 장애가 장기 후유증으로 남았다는 점에 주목할 필요가 있다.

참 고 문 헌

- 1) Korea Center for Disease Control and Prevention. Statistics of infectious diseases. [cited July 27 2009] Available from: URL: http://stat.cdc.go.kr/index_List.aspx
- 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* 37:111-5, 2005
- 3) Yoon SG, Kim MH, Jung ES, Han KH, Kwak YG, Cho CR, Um TH, Kim ES. A case of vivax malaria with seizure and shock. *Infect Chemother* 39:226-9, 2007
- 4) You JS, Lee JH, Chung SP, Goo HD, Park IC. Cardiac arrhythmia and pericardial effusion during *Plasmodium vivax* infection. *Infect Chemother* 38:407-10, 2006
- 5) Kim SA, Kim ES, Rhee MY, Choi SI, Huh HJ, Chae SL. A case of myocarditis associated with *Plasmodium vivax* malaria. *J Travel Med* 16:138-40, 2009
- 6) Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94 Suppl 1:S1-90, 2000
- 7) Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 4:827-40, 2005
- 8) Beg MA, Khan R, Baig SM, Gulzar Z, Hussain R, Smego RA Jr. Cerebral involvement in benign tertian malaria. *Am J Trop Med Hyg* 67:230-2, 2002
- 9) Kochar DK, Shubhakaran, Kumawat BL, Kochar SK, Halwai M, Makkar RK, Joshi A, Thanvi I. Cerebral malaria in Indian adults: a prospective study of 441 patients from Bikaner, north-west India. *J Assoc Physicians India* 50:234-41, 2002
- 10) Grote CL, Pierre-Louis SJ, Durward WF. Deficits in delayed memory following cerebral malaria: a case study. *Cortex* 33:385-8, 1997
- 11) Mishra SK, Newton CR. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol* 5:189-98, 2009
- 12) Patankar TF, Karnad DR, Shetty PG, Desai AP, Prasad SR. Adult cerebral malaria: prognostic importance of imaging findings and correlation with postmortem findings. *Radiology* 224:811-6, 2002
- 13) Ozen M, Gungor S, Atambay M, Daldal N. Cerebral malaria owing to *Plasmodium vivax*: case report. *Ann*

Trop Paediatr 26:141–4, 2006

- 14) Sachdev HS, Mohan M. Vivax cerebral malaria. *J Trop Pediatr* 31:213–5, 1985
- 15) Tilluckdharry CC, Chadee DD, Doon R, Nehall J. A case of vivax malaria presenting with psychosis. *West Indian Med J* 45:39–40, 1996
- 16) Udomsanpetch R, Thanikkul K, Pukrittayakamee S, White NJ. Rosette formation by *Plasmodium vivax*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:635–7, 1995
- 17) Sugiyama M, Ikeda E, Kawai S, Higuchi T, Zhang H, Khan N, Tomiyoshi K, Inoue T, Yamaguchi H, Katakura K, Endo K, Suzuki M. Cerebral metabolic reduction in severe malaria: fluorodeoxyglucose–positron emission tomography imaging in a primate model of severe human malaria with cerebral involvement. *Am J Trop Med Hyg* 71:542–5, 2004