

## Sysmex XE-2100 자동혈구분석기에서 가성호산구증가증을 보인 말라리아 3예

박금보래 · 차영주

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실

### Three Cases of Pseudoeosinophilia Associated with Malaria Determined in the Sysmex XE-2100 Automated Hematology Analyzer

Bo Rae G. Park, M.D. and Young Joo Cha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

In Korea, the incidence of malaria has been increasing in the civilian population and in the areas previously considered as noninfected. Malaria can be suspected based on the patient's symptoms and the physical findings at examination. However, for a definitive diagnosis to be made, the malaria parasites or their components must be demonstrated by laboratory tests, which will take time and require expertise. Since general screening tests, such as a complete blood cell count, are always done for patients with a fever, it can be expected that the attention of laboratory hematologists drawn to any abnormalities found in automated hematology analyzers can help reduce delays in the diagnosis of malaria even if such a diagnosis was not initially considered. We report three cases of malaria that had thrombocytopenia and pseudoeosinophilia shown in the Sysmex XE-2100 (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan) automated hematology analyzer. It is feasible that the pseudoeosinophilia presented as a result of hemozoin-containing white blood cells may contribute to the diagnosis of malaria, especially for patients unsuspected of the disease. (*Korean J Lab Med* 2006;26:77-80)

**Key Words :** Malaria, Pseudoeosinophilia, Hemozoin, White blood cell count

## 서 론

국내 토착형 말라리아는 1984년 2예가 마지막으로 보고[1, 2]된 이후 박멸된 것으로 알려졌었는데, 1993년 외국 여행 경험 없는 군인에서 *P. vivax* 말라리아가 발생[3]하였고, 1994년 또 다시 인근지역에서 2예가 발생[4]하면서 환자 발생이 단지 일과성이 아니라는 가능성이 제기되었고 재유행이 시작되었다. 우리나라의 말라리아 환자는 1999년 3,621건, 2000년 4,142건으로 지속

적으로 증가하다가 2000년을 정점으로 2001년 2,556건, 2002년 1,799건, 2003년 1,157건으로 점차 감소하고 있으며, 초기 발생 환자들의 대다수는 현역 군인 또는 전역한 군인이었으나, 점차 민간인과 감염지역이 아닌 지역에서 말라리아가 증가하고 있는 실정이다[5].

말라리아는 임상적으로 비특이적인 증상을 보이기 때문에 의심하지 않으면 진단을 내리기가 어려우므로 주의하여야 하는데, 혈소판감소증은 말라리아 감염시 전체혈구계산(complete blood cell count, CBC)상 나타나는 가장 흔한 소견으로 말라리아 환자의 59.0-92.4%에서 나타나는 것으로 알려져 있는 바, 일반적으로 고열 및 오한과 함께 혈소판감소증을 보일 경우 말라리아를 의심하여야 한다[6-12]. 말라리아의 진단은 고전적인 염색에 의한 경검법이 확진방법으로서 말라리아가 의심되는 환자에서는 말초혈액도 말검사를 주의 깊게 실시하여야 한다.

접 수 : 2005년 11월 17일      접수번호 : KJLM1904  
수정본접수 : 2006년 2월 27일  
게재승인일 : 2006년 2월 28일  
교신저자 : 차 영 주  
우 156-755 서울시 동작구 흑석동 224-1  
중앙대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 02-6299-2720, Fax : 02-6298-8630  
E-mail : chayoung@cau.ac.kr

최근 저자들은 자동혈구분석기(automated hematology analyzer)에서는 혈소판감소증과 함께 호산구증가증을 보였지만 말초 혈액도말표본을 만들어서 현미경으로 경검한 결과 호산구가 전혀 관찰되지 않은 말라리아 환자 3예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**증례 1 :** 환자는 24세 남자 환자로 열흘 전부터 간헐적인 발열을 보여 응급실로 내원하였다. 내원 당일 시행한 CBC에서 혈색소는 13.3 g/dL, 백혈구는  $3.77 \times 10^9/L$ , 혈소판은  $46 \times 10^9/L$ 으로 혈소판감소증이 관찰되었고, 자동혈구분석기로 실시한 자동백혈구감별계산에서 호산구가 17.2%로 높게 측정되었으나, 말초혈액도말표본을 경검하여 실시한 백혈구감별계산에서는 호산구가 전혀 관찰되지 않았고, 말라리아 원충이 1,000개의 적혈구 당 1개의 빈도로 관찰되었다. 혈청생화학검사상 총빌리루빈 2.1 mg/dL, 직접빌리루빈 0.6 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)가 각각 55 IU/L, 41 IU/L이었고, 요검사항 urobilinogen이 2+였다. 거주지는 동작구 흑석동이었고, 군복무는 1년 전 강화도에서 복무 후 제대하였다.

**증례 2 :** 환자는 57세 남자 환자로 1주일 전부터 오한과 근육통 있어 응급실을 경유하여 입원하였다. 입원 당일 CBC 상 혈색소 14.0 g/dL, 백혈구  $6.33 \times 10^9/L$ , 혈소판  $33 \times 10^9/L$ 로 혈소판감소증이 관찰되었고, 자동혈구분석기로 실시한 자동백혈구감별계산에서 호산구가 5.4%로 약간 높게 측정되었으나, 말초혈액도말표본을 경검하여 실시한 백혈구감별계산에서는 호산구가 전혀 관찰되지 않았고, 말라리아 원충이 1,000개의 적혈구 당 5개의 빈도로 관찰되었다. 혈청 생화학 검사상 AST와 ALT가 각각 73 IU/L, 123 IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 286 IU/L이었다. 거주지는 강서구 방화동이었다.

**증례 3 :** 환자는 14세 남자 환자로 5일 전부터 간헐적인 발열과 근육통 있어 응급실을 경유하여 입원하였다. 두통과 좌측상복부

압통이 있었으며, 입원 당일 시행한 CBC 상 혈색소 13.6 g/dL, 백혈구  $4.5 \times 10^9/L$ , 혈소판  $93 \times 10^9/L$ 로 혈소판감소증이 관찰되었고, 자동혈구분석기로 실시한 자동백혈구감별계산에서 호산구가 24.3%로 높게 측정되었으나, 말초혈액도말표본을 경검하여 실시한 백혈구감별계산에서는 호산구가 전혀 관찰되지 않았고, 말라리아 원충이 1,000개의 적혈구 당 10개의 빈도로 관찰되었다. 혈청생화학검사상 총빌리루빈 2.0 mg/dL, 직접빌리루빈 0.5 mg/dL, AST 228 IU/L, ALT 272 IU/L, LDH 372 IU/L, gamma glutamyltransferase (GGT) 223 IU/L이었다. 거주지는 동작구 상도동이었고, 2주 전 경기북부지역으로 수련회를 다녀왔다.

**백혈구감별계산 분석 결과 :** Sysmex XE-2100 (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Kobe, Japan) 자동혈구분석기에서 실시한 백혈구감별계산에서 증례 1은 17.2%, 증례 2는 5.4%, 증례 3은 24.3%로 3예 모두에서 호산구증가증이 관찰되었지만(Table 1), Advia 120 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) 자동혈구분석기로 측정된 백혈구감별계산에서는 증례 1과 증례 2의 호산구수가 각각 0.9%와 1.5%로 정상범위였고(Table 2), 말초혈액도말표본을 현미경으로 관찰한 결과 호산구가 전혀 관찰되지 않았다(Table 1). Sysmex XE-2100에서 백혈구감별계산을 위하여 분석된 산점도(Scattergram)를 관찰한 결과 정상 호산구 세포군이 분포하는 위치(Fig. 1A)에 비하여 측면분포(side scatter: SSC) 축을 기준으로 호중구 세포군에 가까운 위치에서 호산구로 측정되는 세포군이 위치하고 있었는데(Fig. 1B), 말초혈액도말표본 경검으로 확인한 결과 호산구가 아님을 알 수 있었다. 한편 Advia 120의 산점도에서는 Peroxidase Cytogram의 Noise영역에서 림프구 경계선을 벗어나 오른쪽으로 뻗어 나와 있는 세포군이 관찰되었는데, 이는 Noise영역이므로 백혈구감별계산에서 계수되지 않는 비정형 분포를 보이는 세포군이었다(Fig. 2).

## 고 찰

새로 유행하는 국내 말라리아 환자는 2001년 이후 다소 감소 추

**Table 1.** Comparison of leukocyte differential counts between Sysmex XE-2100 and microscopy in three malaria-infected patients

Differential count	Case 1		Case 2		Case 3	
	Sysmex XE-2100 (%)	Microscopy (%)	Sysmex XE-2100 (%)	Microscopy (%)	Sysmex XE-2100 (%)	Microscopy (%)
Neutrophil	48.6	70	47.5	53	68.3	90
Lymphocyte	25.7	22	34.3	36	6.6	10
Monocyte	7.2	5	11.5	10	0.8	0
Eosinophil	17.2	0	5.4	0	24.3	0
Basophil	1.3	0	1.3	0	0.0	0
Atypical lymphocyte	-	3	-	1	-	0

**Table 2.** Comparison of CBC results between Sysmex XE-2100 and Advia 120 in two malaria-infected patients

	Case 1		Case 2	
	Sysmex XE-2100	Advia 120	Sysmex XE-2100	Advia 120
WBC ( $10^9/L$ )	3.77	3.92	6.33	7.19
Hb (g/dL)	13.3	13.3	14.0	14.1
Platelet ( $10^9/L$ )	46	48	33	40
Neutrophil (%)	48.6	59.2	47.5	40.9
Lymphocyte (%)	25.7	24.5	34.3	37.3
Monocyte (%)	7.2	6.6	11.5	11.8
Eosinophil (%)	17.2	0.9	5.4	1.5
Basophil (%)	1.3	2.6	1.3	1.9
Large unstained cell (%)	-	6.1	-	6.6

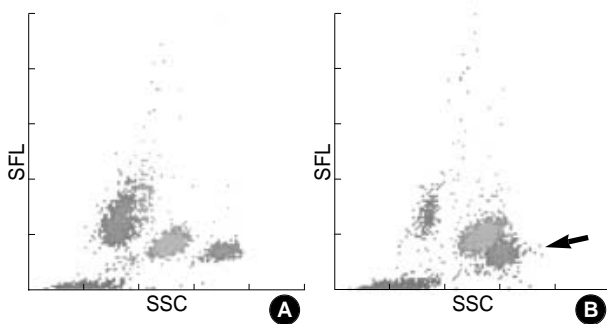


Fig. 1. Scattergram generated by a Sysmex XE-2100 analyzer. (A) Sample from a patient without malaria infection. (B) Sample from a patient with malaria infection, showing atypical distribution of eosinophils (arrow). (clusters: skyblue; neutrophils, red; eosinophils, green; monocytes, pink; lymphocytes).

세를 보이고는 있지만 발생지역이 매우 광범위해지고 여전히 많은 환자가 발생하고 있어서 결코 안심할 수는 없는 상황이다[5]. 특히 재유행하는 삼일열 말라리아는 몇 가지 특징적인 임상적 특성을 보이므로 진단에 있어서 주의를 하여야 한다.

첫째로, 재유행하는 삼일열 말라리아의 경우 모기에 물린 후 증상 발현에 이르기까지의 기간, 즉 잠복기가 크게 두 가지 유형으로 나타난다[13]. 환자 중 약 25%만이 2, 3주 정도의 짧은 잠복기를 나타내며, 나머지 75%는 5-12개월의 긴 잠복기를 나타낸다[13]. 본 연구의 증례에서도 보면 증례 3에서는 경기북부지역으로 수련회를 다녀 온 2주 후에 발생하여 잠복기가 2주 정도로 비교적 짧았지만, 증례 1에서는 군 체대 1년 후에 발생하여 매우 긴 잠복기를 보여 주고 있음을 알 수 있었다.

둘째로 발열주기에 있어서 대다수의 환자들은 48시간 간격의 전형적인 발열주기를 보이기는 하지만 24시간 주기 또는 불규칙한 주기 등 비전형적인 발열 양상을 보이기도 하므로 발열 주기가 48시간이 아니라고 해서 삼일열 말라리아가 아니라고 단정해서는 안 된다[13]. 본 연구에서도 증례 1을 제외한 2예에서는 전형적인 발열주기를 확인할 수 없었다.

마지막으로 혈액학적인 면에서도 재유행하는 말라리아는 다양성을 보이는데, 특히 원충혈증이 높음에도 불구하고 빈혈은 심하지 않고 오히려 혈소판감소증이 70-100%의 환자에서 발생하는 것으로 보고[13]되고 있다. 본 연구의 증례들에서도 말초혈액도말표본에서 원충이 관찰되는 빈도는 증례 별로 차이가 있었지만 3예 모두에서 빈혈은 발견되지 않았고, 반면에 혈소판감소증은 3예 모두에서 발견되어 Chai의 보고[13]와 일치하는 소견이었다.

말라리아 환자에서의 호산구 반응은 말라리아 감염 당시에는 호산구수가 감소하지만[3], 항말라리아 치료 후 회복기에는 호산구수가 증가하는 것으로 알려져 있다[14, 15]. 그런데 본 연구의 증례들에서는 내원 당시 Sysmex XE-2100 자동혈구분석기로 측정된 백혈구감별계산에서 호산구수가 5.4-24.3%로 높게 측정되었는데, Advia 120으로 측정된 백혈구감별계산에서는 호산구수가 정상범위였고, 말초혈액도말표본에서도 호산구가 관찰되지 않았

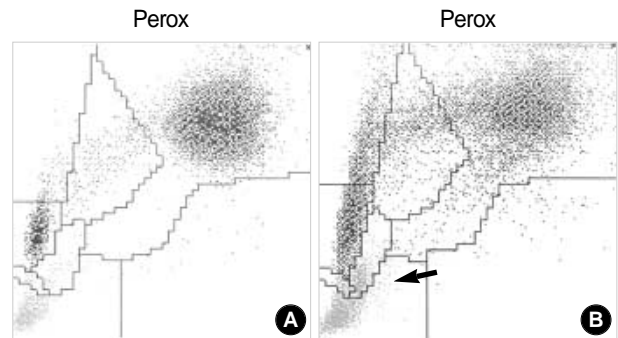


Fig. 2. Scattergram generated by an Advia 120 analyzer. (A) Sample from a patient without malaria infection. (B) Sample from a patient with malaria infection, showing atypical distribution of cluster at noise area (arrow).

다. 말초혈액도말표본에서 호산구가 관찰되지 않음에도 불구하고 Sysmex XE-2100에서 호산구가 측정된 이유는 hemozoin을 탐식한 백혈구가 호산구로 잘못 측정된 것으로 사료된다. Hemozoin은 말라리아 원충이 혈액소를 분해하여 생성한 이중굴절결정(birefringent crystal)으로서 말라리아 분열체(schizont)가 파열될 때 적혈구로부터 유리된 후 백혈구가 이를 탐식하게 되는데[16, 17], 이와 같은 hemozoin을 탐식한 백혈구가 Sysmex XE-2100에서는 호중구 세포군에 가까운 위치에서 호산구로 측정되었기 때문에 말라리아 환자에서 가성호산구증가증이 나타난 것이다[18]. 반면에 Advia 120에서는 이와 같은 세포들이 Peroxidase Cyto-gram의 Noise영역에서 림프구 경계선을 벗어나 오른쪽으로 뻗어나와 분포하는데, 이는 Noise영역이므로 백혈구감별계산에서 계수되지 않아서 호산구증가증을 보이지 않았다.

말라리아의 진단을 위하여서는 임상증상과 함께 말초혈액도말에서 적혈구 내, 외에 존재하는 원충을 확인하는 것이 필수적이다. 그러나 말초혈액도말에서 원충을 확인하는 것은 경험과 시간을 요하므로 일반적으로 실시하는 혈구계산에서 이를 선별할 수 있다면 매우 편리하다고 사료된다. Cell-Dyn 4000 (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) 자동혈구분석기를 이용하는 경우 hemozoin을 탐식한 백혈구를 편광을 이용하여 검출할 수 있고, 적혈구 내에 존재하는 말라리아 원충의 핵산 물질이 망상적혈구 측정시 사용되는 형광핵산염색시약에 염색되어 망상적혈구로 측정되어 가성망상적혈구증가증(pseudo-reticulocytosis)이 발견되므로, 이 두 가지 소견으로 말라리아를 선별하는 데에 이용할 수 있다고 알려져 있다[19-21]. 말라리아 감염시 보일 수 있는 가성망상적혈구증가증은 주로 *P. falciparum* 말라리아에서, 특히 원충혈증이 0.5% 이상으로 높은 경우에 나타나는 것으로 보고되고 있다[19]. 본 연구에서 사용한 Sysmex XE-2100에서는 가성망상적혈구증가증은 발견되지 않았고 가성호산구증가증이 발견되었는데, 이를 통하여 말라리아 원충을 확인하는 계기가 될 수 있다고 사료된다.

## 요 약

우리나라에서는 현재 꾸준히 말라리아가 발병되고 있고, 특히 민간인과 감염지역이 아닌 지역에서 말라리아가 증가하고 있는 실정이다. 말라리아의 진단을 위하여서는 임상증상과 함께 말초혈액도말에서 적혈구 내, 외에 존재하는 원충을 확인하는 것이 필수적이다. 그러나 말초혈액도말에서 원충을 확인하는 것은 경험과 시간을 요하므로 발열이 있는 환자에서는 항상 실시하는 전체혈구계산(CBC) 및 백혈구감별계산에서 이를 선별할 수 있다면 말라리아를 미처 의심하지 않은 환자에서도 진단이 늦어지는 일이 없고 매우 편리하리라고 사료된다. 최근 저자들은 Sysmex XE-2100 자동혈구분석기에서 혈소판감소증과 함께 가성호산구증가증을 보인 말라리아 환자 3예를 경험하였고, 자동혈구분석기에서 발견되는 hemozoin을 탐식한 백혈구로 인하여 나타나는 가성호산구증가증을 통하여 말라리아 원충을 확인하는 계기가 될 수 있다고 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Kang SB, So JW, Oh KY, Suh DY. A case of cerebral malaria. Korean J Medicine 1984;27:1117-382. (강순병, 소재화, 오기영, 서동룡, 뇌형 말라리아 1예. 대한내과학회지 1984;27:1117-382.)
- Park KI, Park HD, Han DG, Kim KY, Min DY, Soh CT. A case of congenital malaria. Korean J Parasitol 1984;22:72-7. (박국인, 박희대, 한동관, 김길영, 민득영, 소진탁. 선천성 말라리아 1예. 기생충학잡지 1984;22:72-7.)
- Chai IH, Lim GI, Yoon SN, Oh WI, Kim SJ, Chai JY. Occurrence of tertian malaria in a male patient who has never been abroad. Korean J Parasitol 1994;32:195-200. (채인호, 임건일, 윤성노, 오원일, 김선주, 채종일. 외국 여행 경력이 없는 남자 환자에서 발병한 삼일열 말라리아 1예. 기생충학잡지 1994;32:195-200.)
- Cho SY, Kong Y, Park SM, Lee JS, Lim YA, Chae SL, et al. Two vivax malaria cases detected in Korea. Korean J Parasitol 1994;32:281-4. (조승열, 공윤, 박실무, 이준승, 임영애, 채석래 등. 비무장지대부근에서 발생한 양성 삼일열 말라리아 환자 2예. 기생충학잡지 1994;32:281-4.)
- Chai JY. Reemerging *Plasmodium vivax* Malaria in the Republic of Korea. Medical Postgraduate 2003;31:321-7. (채종일. 국내에 재유행하는 삼일열 말라리아. 녹십자의보 2003;31:321-7.)
- Koo KB, Cho NH, Kim SH, Won YI, Cho HS. The clinical analysis of 79 cases of indigenous malaria in Myongji hospital during 4 years. J Korean Acad Fam Med 2004;25:403-10. (구경본, 조남홍, 김선현, 원영준, 조항석. 경기 고양지역 일개병원에서 4년간 관찰된 토착형 말라리아 79예의 임상상의 변화. 가정의학회지 2004;25:403-10.)
- Song HH, O SO, Kim SH, Moon SH, Kim JB, Yoon JW, et al. Clinical features of *Plasmodium vivax* malaria. Korean J Intern Med 2003;18:220-4.
- Oh J, Kim M, Lim J, Oh E, Lee J, Lee H, et al. Immunological alterations of tertian malaria in Korea. Korean J Clin Pathol 2000;20:178-83. (오정, 김명신, 임지향, 오은지, 이제훈, 이혜경 등. 국내 삼일열 말라리아 환자의 면역학적 변화. 대한임상병리학회지 2000;20:178-83.)
- Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M. Anemia and thrombocytopenia in children with *Plasmodium vivax* malaria. J Trop Pediatr 2006;52:49-51.
- Jadhav UM, Patkar VS, Kadam NN. Thrombocytopenia in malaria-correlation with type and severity of malaria. J Assoc Physicians India 2004;52:615-8.
- Scott CS, Van Zyl D, Ho E, Ruivo L, Mendelow B, Coetzer TL. Thrombocytopenia in patients with malaria: automated analysis of optical platelet counts and platelet clumps with the Cell Dyn CD4000 analyser. Clin Lab Haematol 2002;24:295-302.
- Erel O, Vural H, Aksoy N, Aslan G, Ulukanligil M. Oxidative stress of platelets and thrombocytopenia in patients with vivax malaria. Clin Biochem 2001;34:341-4.
- Chai JY. Reemerging *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. Korean J Parasitol 1999;37:129-43.
- Shanks GD and Wilairatanaporn C. Eosinophilic response to falciparum malaria infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992; 23:795-7.
- Camacho LH, Wilairatana P, Weiss G, Mercader MA, Brittenham GM, Looareesuwan S, et al. The eosinophilic response and haematological recovery after treatment for *Plasmodium falciparum* malaria. Trop Med Int Health 1999;4:471-5.
- Rosenthal PJ and Meshnick SR. Hemoglobin catabolism and iron utilization by malaria parasites. Mol Biochem Parasitol 1996;83:131-9.
- Noland GS, Briones N, Sullivan DJ Jr. The shape and size of hemozoin crystals distinguishes diverse *Plasmodium* species. Mol Biochem Parasitol 2003;130:91-9.
- Huh J, Jung J, Yoon H, Chung W. Pseudo eosinophilia associated with malaria infection determined in the Sysmex XE-2100 hematology analyzer. Ann Hematol 2005;84:400-2.
- Scott CS, Van Zyl D, Ho E, Ruivo L, Kunz D, Coetzer TL. Patterns of pseudo-reticulocytosis in malaria: fluorescent analysis with the Cell-Dyn CD 4000. Clin Lab Haematol 2002;24:15-20.
- Wever PC, Henskens YM, Kager PA, Dankert J, van Gool T. Detection of Imported Malaria with the Cell-Dyn 4000 Hematology Analyzer. J Clin Microbiol 2002;40:4729-31.
- Hoffmann JJ and Pennings JM. Pseudo-reticulocytosis as a result of malaria parasites. Clin Lab Haematol 1999;21:257-60.