

# 해외여행자의 Atovaquone-proguanil 순응도

국립의료원 내과<sup>1</sup>, 소아과<sup>2</sup>, 해외여행클리닉<sup>3</sup>권낙현<sup>1</sup> · 박태수<sup>2</sup> · 강효성<sup>1</sup> · 김성훈<sup>1</sup> · 황래석<sup>1</sup> · 노혜진<sup>1,\*</sup> · 방지환<sup>1,3</sup> · 김재윤<sup>2,3</sup> · 신형식<sup>1,3</sup>

## Compliance with Atovaquone-Proguanil against Malaria of Korean Travelers Abroad

Nak Hyun Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Tae Soo Park, M.D.<sup>2</sup>, Hyo Sung Kang, M.D.<sup>1</sup>,  
Sung Hoon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Lae Seok Hwang, M.D.<sup>1</sup>, Hye Jin Noh, M.D.<sup>1,\*</sup>  
Ji Hwan Bang, M.D.<sup>1,3</sup>, Jae Yoon Kim, M.D.<sup>2,3</sup> and Hyoung Shik Shin, M.D.<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, <sup>3</sup>International Travelers' Clinic, National Medical Center, Seoul, Korea

\*Current Affiliation : Cardiac &amp; Vascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

**Background** : Recently, many Korean people travel abroad where malaria is prevalent. However, in Korea, relatively little is known about compliance of chemoprophylaxis against malaria. This study was performed to determine the factors influencing compliance of chemoprophylaxis against malaria in Korean travelers.

**Materials and Methods** : Face to face interview, telephone interview and e-mail correspondence were performed to 241 people who were prescribed with atovaquone-proguanil at the international travelers' clinic of National Medical Center between February 2007 and October 2007.

**Results** : Total of 55 people out of 235 reported one or more events of adverse reactions after chemoprophylaxis (total 76 events). However, in 38 adverse events the link between chemoprophylaxis and adverse events were very weak. Compliance of malaria chemoprophylaxis with atovaquone-proguanil was 53.9% in the study group. The predictive factors for non-compliance were package tour, travel of business affair and young age group.

**Conclusions** : Compliance of malaria chemoprophylaxis in Korea travelers was low compared with Dutch and French studies. More efforts to increase compliance are needed, especially in travelers on package tour, business travel and people under age 40.

**Key Words** : Travel, Malaria, Chemoprophylaxis, Compliance, Atovaquone-proguanil

## 서 론

말라리아는 plasmodium 원충에 의한 기생충 질환으로, 특히 열대지방의 경우 *Plasmodium falciparum*에 의한 말라리아가 대부분으로 치명률이 높고, 또한 약제에 대한 내성률이 높아 문제가 되고 있다. WHO에 의하면 매년 3억명 이상의 말라리아에 감염되고 이중 1백만명 이상이 사망하는 것으로 추정된다. 최근 관광 또는 업무상 목적으로 해외로 나가는 여행객이 증가함에 따라 말라리아 유입률도 늘어나고 있다(1).

항말라리아 화학적예방요법은 여행자의 말라리아 발병 예방에 있어 다른 방법들보다 비용 효과 측면에서 우수하다(2). 비록 여행자의 말라리아 발병 위험은 비교적 낮지만(3, 4), 대부분의 전문가들은 사하라이남 아프리카 말라리아 유행지역으로 여행할 때 항말라리아 화학적예방요법을 시행할 것을 권고하고 있으며(5, 6), 순응도가 떨어지는 여행자는 말라리아 발병 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다(7-9). 여행 전 교육을 통해 순응도를 높이기 위해서는 순응도에 영향을 미치는 요인들을 아는 것은 중요하다. 그러나 항말라리아 화학적예방요법에 대한 국내 연구자료는 전무한 상태로, 본 연구자들은 2007년 2월부터 2007년 10월까지 여러 말라리아 위험지역을 여행하는 국립의료원 해외여행 클리닉 방문자 241명을 대상으로 항말라리아 화학적예방요법에 대한 순응도와 이에 영향을 미치는 요인을 분석하였다.

Submitted : 29 August 2008, Accepted : 6 October 2008

Correspondence : Hyoung Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, 18-79 Euljiro 6-ga, Jung-gu, Seoul 100-799, Korea

Tel : +82-2-2260-7131, Fax : +82-2-2260-7111

E-mail : bangmd@medimail.co.kr

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

2007년 2월부터 2007년 10월까지 국립의료원 해외여행 클리닉에서 말라리아 예방 목적으로 atovaquone-proguanil (Malarone, GSK, Brentford, United Kingdom)을 처방받은 18세 이상의 국내 해외여행객을 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

모든 연구 대상자에게 서면동의서를 받았으며 위험지역 여행 1-2일전부터 여행 후 1주일까지 atovaquone-proguanil 250-100 mg 1정을 하루 1번씩 복용하도록 처방했다. 연구자들은 여행출발 전 해외여행 클리닉에서 대상자에게 성별, 나이, 과거 말라리아 위험지역 여행경험 유무, 항말라리아 화학적예방요법에 대해 들어본 적이 있는지, 여행기간과 여행목적에 대해서 설문조사를 실시하였다. 여행 4-6주 후에 이메일과 전화로 순응도, 중단 시 이유, 이상반응 유무, 이상반응 발현일, 이상반응 소실일, 귀국 후 4-6주간 말라리아 발병유무에 대하여 조사했다(10). 항말라리아 화학적예방요법의 순응도는 위험지역 여행 1-2일전부터 위험지역 여행 7일 후 까지 atovaquone-proguanil을 모두 복용한 경우 순응도가 있는 것으로 분류하였고, 한 번이라도 약물복용을 빠뜨린 경우에는 순응하지 않는 것으로 간주하였다. 이상반응과 약물과의 인과관계는 WHO-UMC기준에 따라 상당히 확실함, 가능함, 가능성 적음으로 분류하였다.

### 3. 통계분석

순응여부와외의 관련성은 카이제곱검정(Chi-squared test) 혹은 추세검정(trend test)을 실시하였다. 순응도를 낮추는 위험요인을 파악하기 위하여 성별, 나이, 과거 위험지역 여행경험유무, 여행목적, 여행기간을 독립변수로 하는 다중로지스틱회귀분석(multiple logistic regression)을 실시하였고, Hosmer-Lemeshow 검정으로 모형의 적합도를 검정하였다. 자료 구축과 통계검정은 SAS (ver. 9.13 SAS Institute Inc. Cary, NC)를 사용하였고, 유의수준 5%를 기준으로 하였다.

## 결 과

총 358명이 연구 참여에 동의하였고, 이중 270명이 이메일 및 전화설문에 응답하였다. 응답한 270명 중 29명은 여행일정이 취소되거나 변경되었고, 나머지 241명에 대한 자료를 분석하였다.

총 241명의 여행자 중 남자가 151명(62.7%)이었으며, 연령별로는 40-59세가 109명(45.2%)으로 가장 많았다. 여행목적은 업무가 98명(40.8%), 관광목적의 패키지여행이 86명(35.8%)이었으며, 기간은 5-9일이 125명(51.9%)으로 가장 많았다. 과거 말라리아 위험지역으로 여행 경험은 없는 경우가 183명(75.9%)이었고, 항말라리아 화학예방요법에 대해 들어본 적이 없는 경우가 228명(95%)으로 대다수를 차지했다. 여행지역은 아프리카가 232명(96.3%), 동남아시아가 9명(3.7%)이었다(Table 1). 아프리카 여행자 232명 중 210명(90.5%)이 황열 예방접종을 받았다.

항말라리아 약물은 130명(53.9%)이 모두 복용 하였고, 순응도가 불량한 군은 여행 중 중단한 경우가 56명(23.2%), 여행 후 중단한 경우가 46명(19.1%)이었고 복용하지 않거나 불규칙하게 복용한 경우가 각각 6명(2.5%)과 3명(1.2%)이었다. 여행 중 복용을 중단한 56명 중 15명(26.8%)은 이상반응을 이유로 중단하였고 41명(73.2%)은 자의로 중단하였다. 자의로 중단한 41명 중 15명이 복용을 중단한 이유에 대해 응답하였다(현지에서 뎀자라고 해서-7명, 가이드가 뎀자라고 해서-4명, 모기가 없어서-1명, 말라리아와 관련 없는 지역으로 여행-1명, 주위에서 건강에 안 좋다고 해서-1명, 약이 독한 것 같아서-1명).

약을 복용한 235명 중 55명이 하나 이상의 이상반응(총 76건)을 보고하였다. 총 76건의 이상반응 중 약제와의 인과관계가 상당히 확실한 경우는 24건(31.6%), 가능한 경우는 14건(18.4%), 가능성이 적은 경우는 38건(50%)이었다(Table 2). 이상반응을 보고한 55명 중 24명이 이상반응을 이유로 복용을 중단하였다. 이 중 8명은 발생한 모든 이상반응이 약제와의 연관성이 적은 것으로 판단되었다.

예방약 복용 순응도에 영향을 미치는 요인에 대한 분석에서 연령별대로 40세 미만보다 60세 이상의 연령군에서 순응도가 6배 높았고( $P<0.0016$ ), 여행목적이 선교봉사활동, 배낭여행인 경우 패키지여행인 경우보다 순응도가 각각 3배, 13배 높았다. 성별, 과거 위험지역으로의 여행경험, 여행기간, 여행지역, 과거 항말라리아 화학적예방요법 유무와 항말라리아 화학적예방요법에 대해서 들어본 적이 있는 지는 순응도에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table 1). 귀국후 4-6주간 실시한 설문조사에서 말라리아 발병이 의심되는 사례는 없었다.

## 고 찰

이번 연구에서 대다수의 여행자가 아프리카로 여행을 하였고(96.3%), 이는 국립의료원 해외여행 클리닉에서 황열

**Table 1. Uni- and Multivariate Analyses of Risk Factors for Non-compliance with a Atovaquone-proguanil Chemoprophylaxis among 241 Korean Travelers to Endemic areas of Falciparum malaria**

Risk factor	No. (%)	Non-compliant	Unadjusted OR (95% CI) <sup>†</sup>	P-value <sup>†</sup>	Adjusted OR (95% CI)	P-value <sup>§</sup>
Gender						
male	151 (62.7)	65/151	1.00		1.00	
female	90 (37.3)	46/90	1.38 (0.82–2.33)	0.2250	1.62 (0.82–3.21)	0.1634
Age	44.4 ± 12.8 <sup>*</sup>					
19–39 years	94 ( 39%)	50/94	1.00		1.00	
40–59 years	109 (45.2%)	52/109	0.80 (0.46–1.92)	0.4360	0.63 (0.34–1.17)	0.1410
≥60 years	38 (15.8%)	9/38	0.27 (0.12–0.64)	0.0028	0.17 (0.06–0.52)	0.0016
Previous travel						
No	183 (75.9%)	85/183	1.00		1.00	
Yes	58 (34.1%)	26/58	0.94 (0.52–1.70)	0.8294	1.34 (0.67–2.68)	0.4118
Purpose of travel						
package tour	86 (35.8%)	41/86	1.00		1.00	
business	98 (40.8%)	51/98	1.19 (0.67–2.13)	0.5546	0.78 (0.34–1.78)	0.5556
missionary work	30 (12.5%)	9/30	0.47 (0.19–1.14)	0.0960	0.37 (0.14–0.98)	0.0445
backpacking	6 ( 2.5%)	1/6	0.22 (0.03–1.96)	0.1745	0.08 (0.01–0.74)	0.0267
else	20 ( 8.3%)	9/20	0.90 (0.34–2.39)	0.8292	0.51 (0.17–1.52)	0.2268
Travel duration						
2–4 days	39 (16.2%)	22/39	1.00		1.00	
5–9 days	125 (51.9%)	58/125	0.67 (0.32–1.38)	0.2764	0.80 (0.36–1.78)	0.5869
10–27 days	77 ( 32%)	31/77	0.52 (0.24–1.14)	0.1010	0.48 (0.21–1.13)	0.0923

Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit  $\chi^2=2.307$  (df=8)  $P=0.9701$

<sup>\*</sup>Continuous variable expressed as mean ± std

<sup>†</sup>P-values based on linear trend test or Chi-squared test

<sup>‡</sup>Unadjusted odds ratio(OR) with 95% confidence intervals(CI) based on univariate logistic regression

<sup>§</sup>Adjusted ORs with 95% CIs after controlling for all other variables in the model by multiple logistic regression

<sup>||</sup>P-value=0.0052 based on linear trend test

**Table 2. Adverse Reactions of Atovaquone-proguanil Chemoprophylaxis**

Adverse reactions	No. (%)	Probable/ Likely	Possible	Unlikely
Myalgia	3 ( 3.9)	3	0	0
Asthenia	8 (10.5)	3	1	4
Dizziness	9 (11.8)	2	3	4
Nausea	14 (18.4)	2	4	8
Vomiting	5 ( 6.6)	1	1	3
Cough	1 ( 1.3)	1	0	0
Diarrhea	15 (19.7)	3	2	10
Headache	8 (10.5)	4	2	2
Fever	2 ( 2.6)	0	0	2
Stomach ache	5 ( 6.6)	2	0	3
Dyspepsia	5 ( 6.6)	3	1	1
Else	1 ( 1.3)	0	0	1
Total	76 ( 100)	24 (31.6%)	14 (18.4%)	38 (50%)

예방접종을 하는 것에 기인하는 것으로 생각된다. 연구 대상자의 대부분이 말라리아 위험지역으로 첫 여행이었으며 (75.9%), 항말라리아 예방요법에 대해서도 들어본 적이 없었다(95%). Atovaquone-proguanil 항말라리아 화학적예방요법의 순응도는 53.9%였다. 이것은 독일 여행자의 mefloquine (94.5%), chloroquine (85.9%), proguanil+chloroquine (60%) 순응도 및 프랑스 여행자의 mefloquine (>95

%), proguanil+chloroquine (>95%)순응도에 비해 낮다 (11–13).

과거 외국의 연구결과에 따르면 여행 전 상담에서 나이가 어린 경우, 여행기간이 긴 경우, 여행목적이 친구나 친지방문인 경우, 과거 열대지방 여행경험이 많은 경우 혹은 여행방식이 자유여행인 경우가 순응도를 떨어뜨리는 독립된 위험인자로 나타났다(4, 10, 12). 이번 연구에서도 40세 미만의 그룹보다 60세 이상의 순응도가 5배 높았고, 나이가 증가함에 따라 순응도가 높아지는 것으로 나타났다.

외국의 결과와는 다르게 여행목적이 선교봉사활동이나 배낭여행인 경우 순응도가 높은 것으로 나타났다. 과거 위험지역으로의 여행경험, 여행기간에 따른 순응도는 유의한 상관관계를 보이지 않았고, 이것은 이번 연구 대상자들의 말라리아 위험지역 여행자의 과거 위험지역으로의 여행경험이 적고, 여행기간이 짧으며, 여행방식이 자유여행인 경우가 유럽의 사례보다 상대적으로 적은 것에 기인할 것으로 추측된다(12).

여행 중 자의로 복용을 중단한 이유에 대해 응답한 15명 중 12명이 현지에서 주위 사람들의 이야기를 듣고 중단하였으며 이것은 순응도와 사회적 자극과의 관련성을 시사한다. 이상반응을 이유로 복용을 중단한 24명 중 8명(33.3%)은 발

생한 모든 이상반응이 약제와의 가능성이 적을 것으로 판단 되었으며, 이것은 이상반응과 약물과의 인과관계 대한 교육을 통해 순응도를 높일 수 있음을 시사한다.

이번 연구 대상자의 atovaquone-proguanil 항말라리아 화학적예방요법의 순응도는 53.9%였고 *P. falciparum*에 의한 말라리아의 발병은 보고되지 않았다. 독일에서 조사된 proguanil+chloroquine의 순응도는 60%였으며 *P. falciparum*에 의한 말라리아 발병률은 0.9% (547명 중 5명)였다. 이런 결과 또한 이번 연구 대상자의 여행기간이 대다수가 20일 미만(99.2%)이며 여행방식이 자유여행인 경우가 241명 중 6명(2.5%)인 것에 영향을 받았을 것으로 추정된다.

말라리아의 효과적인 예방은 항말라리아 화학적예방요법 뿐만 아니라 모기에 물리지 않도록 주의하는 것이 중요하다. 이번 연구에서는 한국인 해외여행자들의 항말라리아 화학적예방요법의 순응도와 영향을 미치는 요인을 조사했으나 모기에 물리지 않도록 어떻게 준비하고 실행하는지는 조사하지 못하였다.

2007년 1년간의 해외 유입 말라리아는 35건으로, 향후 경제 여건에 따라 해외로의 여행 증가 및 외국과의 교류 증가에 따라 증가 가능성이 높다(14). 따라서 이번 연구 결과를 토대로 해외 여행 전 상담에서 해외여행객들의 전반적인 항말라리아 화학적예방요법의 순응도를 높이고, 특히 40세 미만의 젊은 연령층과 여행목적이 업무 및 패키지관광인 여행객들에게 추가적인 교육을 시행하여 말라리아 발병 위험을 줄이는 노력을 기울여야 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Byun KS. Recent epidemiologic changes of acute and chronic hepatitis in Korea. *J Korean Med Assoc* 48: 423-7, 2005
- 2) Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 309:918-22, 1994
- 3) Phillips-Howard PA, Radalowicz A, Mitchell J, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *BMJ* 300:499-503, 1990
- 4) Steffen R, Heusser R, Mchler R, Bruppacher R, Naef U, Chen D, Hofmann AM, Somaini B. Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. *Bull World Health Organ* 68:313-22, 1990
- 5) World Health Organization. *International travel and health. Vaccination requirements and health advice*. Geneva, WHO, 1991
- 6) Bradley DJ, Warhurst DC. Malaria prophylaxis: guidelines for travellers from Britain. Malaria Reference Laboratory of the Public Health Laboratory Service, *London BMJ* 310:709-14, 1995
- 7) Lobel HO, Roberts JM, Somaini B, Steffen R. Efficacy of malaria prophylaxis in American and Swiss travelers to Kenya. *J Infect Dis* 155:1205-9, 1987
- 8) Gyorkos TW, Svenson JE, Maclean JD, Mohamed N, Remondin MH, Franco ED. Compliance with anti-malarial chemoprophylaxis and the subsequent development of malaria: a matched case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 53:511-7, 1995
- 9) Behrens RH, Curtis CF. Malaria in travellers: epidemiology and prevention. *Br Med Bull* 49:363-81, 1993
- 10) Lobel HO, Phillips-Howard PA, Brandling-Bennett AD, Steffen R, Campbell CC, Huong AY, Were JB, Moser R. Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya. *Bull World Health Organ* 68:209-15, 1990
- 11) Huzly D, Schnfeld C, Beuerle W, Bienzle U. Malaria chemoprophylaxis in German tourists: A prospective study on compliance and adverse reactions. *J Travel Med* 3:148-55, 1996
- 12) Cobelens FG, Leentvaar-Kuijpers A. Compliance with malaria chemoprophylaxis and preventative measures against mosquito bites among Dutch travellers. *Trop Med Int Health* 2:705-13, 1997
- 13) Carme B, Peguet C, Nevez G. Compliance with and tolerance of mefloquine and chloroquine+proguanil malaria chemoprophylaxis in French short-term travellers to sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health* 2:953-6, 1997
- 14) Korea Center for Disease Control and Prevention. National notifiable infectious diseases (NNID) in Korea, 2007. *Public Health Weekly Report* 1:309-10, 2008