



국내 삼일열 말라리아의 치료

Treatment of Korean Vivax Malaria in Korea

염 준 섭 | 성균관의대 감염내과 | Joon-Sup Yeom, MD

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : seahawks@skku.edu

박 윤 규 | 인하의대 기생충학교실 | Yun-Kyu Park, MD

Department of Parasitology, Inha University College of Medicine

E-mail : yunkyu@inha.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(1): 88 - 92

| Abstract |

Although it is not certain when malaria began to appear in the Korean peninsula, it is believed to have had been an endemic disease until 1984. Vivax malaria reemerged in the Republic of Korea (ROK) in 1993. In the early period most of the cases occurred among soldiers stationed in the DMZ and the adjacent region. In order to cope with malaria, the soldiers at risk received chemoprophylaxis with chloroquine and primaquine. The regimen for the treatment of vivax malaria in Korea was established in 1950's. Primaquine was introduced in 1951, and the field testing during the Korean War demonstrated that the combination of three days of chloroquine administration with fourteen days of primaquine reliably prevented the recurrence of vivax malaria. The regimen has been used since then, but there were some controversies as to whether or not to start chloroquine and primaquine on the same day. Most of the current treatment guidelines recommend the use of primaquine for fourteen days to overlap with blood schizonticide agents such as chloroquine and routine tests for G-6-PD deficiency before use. Previous data showed that the G-6-PD deficiency rate has been found very low among Koreans. Thus, it is not always necessarily mandatory to test for G-6-PD deficiency among Korean patients.

Keywords : Vivax Malaria; Chloroquine; Primaquine; Glucose-6-phosphate dehydrogenase

핵심용어 : 삼일열 말라리아; 클로로퀸; 프리마퀸; Glucose-6-phosphate dehydrogenase

서론

사람에서 발생하는 네 가지 종류의 말라리아 중 삼일열 말라리아는 열대열 말라리아 다음으로 많이 발

생하는 질환이다. 한반도에도 오래 전부터 말라리아가 유행하였으나 경제 발전과 함께 60년대부터 시행된 말라리아 박멸사업의 성과로 1984년 이후에는 토착 말라리아의 발생 보고가 없었다(1). 그러나 1993년 비무장지대

에서 근무하던 한국군 병사에서 처음으로 삼일열 말라리아가 보고되면서 재유행이 시작되어 2000년에는 최고 4,142명의 환자가 발생하였다(2). 유행 초기에는 주로 환자의 대부분이 휴전선 인근에 근무하는 군인이었고 이에 대한 대응책으로 군에서는 방역사업과 함께 1997년부터 병사들을 대상으로 클로로퀸을 이용한 예방적 화학요법 및 프리마퀸을 이용한 anti-relapse therapy 혹은 terminal prophylaxis를 시행하여 2001년부터는 지속적으로, 특히 군인 환자들이 많이 감소하여 2004년 국내 말라리아 환자 수는 864명으로 감소하였다(3). 그러나 2005년부터 환자 수는 다시 증가하는 추세에 있으며 과거와 달리 최근의 역학적 특징은 주로 민간인 환자들이 많고 감염지역으로 추정되는 지역이 점차 남쪽으로 넓어지고 있어 적절한 대응책 마련이 필요한 실정이다.

국내 삼일열 말라리아의 치료법은 1950년대에 확립되었다. 1950년부터 한국전쟁에 투입되었던 미군 병사들이 삼일열 말라리아에 이환되어 이들에 대한 치료법 개발을 위한 임상연구가 진행되기 시작하였고 1952년 프리마퀸이 미국 식품의약품안전청의 승인을 받으면서 이에 대한 임상연구 결과들이 1953년 주요 문헌에 보고되었다. 이후 현재까지 동일한 치료법이 사용되고 있으나 클로로퀸과 프리마퀸 동시 투약의 필요성, 프리마퀸 사용 전 glucose-6-phosphate dehydrogenase(G-6-PD) 효소 결핍에 대한 검사의 필요성에 대한 의문점 등이 있어 본 의학강좌에서는 기존 연구문헌들의 검토와 평가를 통해 이러한 의문점들을 중심으로 국내 삼일열 말라리아의 치료법을 재정립 하고자 한다.

국내 삼일열 말라리아에 대한 근치적 치료의 국내외 문헌

삼일열 말라리아에 대한 치료는 삼일열원충이 간 세포에 잠복하고 있는 단계인 수면소체(hypnozoite)에 의한

재발이 가능하므로 열대열원충의 치료와 달리 적혈구 내에 기생하는 시기에 작용하는 클로로퀸과 수면소체에 작용하는 프리마퀸을 같이 사용해야 한다. 이렇게 프리마퀸이 삼일열 말라리아 치료제로서 도입되기 시작한 것은 한국전쟁에 참전한 미국병사들에 대한 임상시험과 치료 경험이 주요한 바탕이 되었다. 한국전 후에 귀국하는 미군을 대상으로 태평양을 횡단하는 기간(14일) 동안 집단 투약하였고 혹은 병사에게 부작용이 없는 15mg/일 용량으로 프리마퀸 base (이하 “프리마퀸”은 모두 프리마퀸 base를 의미함)을 투여하는 것이 정해졌으며 이후 클로로퀸을 3일간 투여한 후 프리마퀸 15mg/일을 투여하는 현재와 같은 투여방법이 도입되기 시작하였다(4~6).

국내에서는 이런 외국의 경험을 1963년 경기도 이천군과 경북 봉화군에서 프리마퀸을 삼일열 말라리아의 근치요법에 적용하였으며, 이후 월남전에서 삼일열 말라리아에 감염된 한국 병사들을 대상으로 치료에 적용하였다(7, 8). 일부 국내문헌에서 클로로퀸과 프리마퀸을 첫 3일간 동시에 같이 투여한 것으로 되어 있으나, 동시투여가 명확하게 기재되지 않은 문헌도 많다(7~10). 그러나 1998년의 말라리아 관리지침에는 삼일열 말라리아의 치료에 “클로로퀸” 3일 치료 후에는 재발을 예방하고 근치를 위해 프리마퀸 15mg을 14일간 복용해야 함”이라고 별도로 투여하는 것으로 명기하고 있다(11). 따라서 국내에서는 프리마퀸 도입 초창기에는 클로로퀸과 프리마퀸을 같이 투여하였으나 이후에는 같이 투여하거나 또는 별도로 투여하는 것이 혼용되어 사용되었고, 이후에 현재와 같이 클로로퀸 투여 후에 프리마퀸을 별도로 14일간 투여하는 치료법이 사용된 것으로 판단된다.

외국의 삼일열 말라리아의 치료지침

1980년대부터 1995년도 발표된 삼일열 말라리아 치료지침에는 ‘클로로퀸 3일 투여 후 4일째부터 17일까지

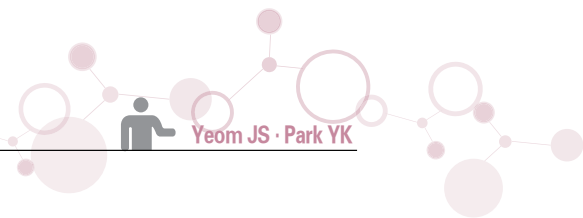


Table 1. Anti-malarial therapy for vivax malaria in Korea (for Adult)

Regimen A [‡]	Day 0	Day 1 [*]	Day 2 [†]	Day 3 ~ Day 16	Duration
chloroquine base [§]	10mg/kg po then 5mg/kg po 6hrs after	5mg/kg qd	5mg/kg qd	—	3 days
primaquine base [§]	—	—	—	0.25mg/kg qd	14 days
Regimen A [‡]	Day 0	Day 1 [*]	Day 2 [†]	Day 3 - Day 13	Duration
chloroquine base [§]	10mg/kg po then 5mg/kg po 6hrs after	5mg/kg qd	5mg/kg qd	—	3 days
primaquine base	0.25mg/kg qd	0.25mg/kg qd	0.25mg/kg qd	0.25mg/kg qd	14 days

* : 24 hours after first chloroquine given on Day 0

† : 48 hours after first chloroquine given on Day 0

‡ : In regimen A and B, chloroquine can be given in different way: 5mg/kg of chloroquine can be given for 3 times on 12 hours interval after first dose (10mg/kg).

§ : 1 tablet of chloroquine phosphate (250mg salt) = 156mg chloroquine base

1 tablet of hydroxychloroquine (200mg salt) = 155mg chloroquine base

|| : 1 tablet of primaquine phosphate (26.3mg) = 15mg primaquine base

프리마퀸 투여하여 클로로퀸과 프리마퀸은 별도로 투여한다'고 동시에 나타내고 있다(12, 13). 이에 대한 이론적 근거로 몇 가지가 제시되고 있다. 프리마퀸을 투여할 때 G-6-PD 효소결핍 환자에서는 심한 용혈성 빈혈이 발생할 수 있는데 말라리아의 진단과 동시에 G-6-PD 효소결핍 여부를 확인하기는 어렵기 때문에 G-6-PD 효소결핍 환자들이 많은 인종 혹은 국가에서는 두 약물을 별도로 투여해야 한다(13~15). 또한 프리마퀸이 클로로퀸에 대한 간효소를 억제하고 프리마퀸은 과립백혈구감소증을 유발하는 약물과 같이 사용하면 안되는 것으로 되어 있다(16). 그 외에도 프리마퀸 투여시 혈액세포 내에 있는 삼일열 원충에도 어느 정도의 효과가 있어 클로로퀸에 대한 내성을 확인하는 데 어려움을 초래할 수도 있는 것으로 보고되고 있다(17).

그러나 2000년대 이후 최근의 WHO 문헌에서는 프리마퀸의 치료효과는 치료기간보다는 총 투여량과 관계가 있기 때문에 다른 요법에 대한 연구의 필요성이 제기되

고 있으며 G-6-PD 결핍 환자의 경우에도 유전형에 따라 중증 결핍환자를 제외하면 프리마퀸에 의한 적혈구 용혈 현상이 경미하거나 자연 회복되기 때문에 클로로퀸과 같이 투여할 수 있는 것으로 기술되고 있다(18, 19). 또한 클로로퀸 내성 삼일열 말라리아의 치료에서도 클로로퀸과 프리마퀸을 동시 투여하여 치료할 수 있는 것으로 보고되고 있다(20~22). 따라서 최근에는 클로로퀸과 동시에 투여하는 것이 치료기간의 단축, 내성 출현의 억제 등 긍정적인 면이 있음이 부각되고 있으며 가장 최근에 발표된 문헌에서도 프리마퀸은 반드시 blood schizonticidal drug, 즉 클로로퀸과의 동시 투여를 명시하고 있어 클로로퀸과 프리마퀸의 동시 투약은 문제가 없음을 알 수 있다(23).

프리마퀸의 용량

프리마퀸 요법에서 중요한 것은 환자에게 투여되는 프

리마퀸의 총량으로 알려져 있다(24). 약물을 투여하는 일정에 따라 1회 투여량은 여러가지가 있는데, 지역에 따라 특히 열대지역을 중심으로 기존의 1일 15mg 14일 요법이 재발률이 높아 여러가지 요법들이 개발되어 왔고 이에 대한 평가 연구들이 보고되어 있다. 결론적으로 열대지역에서 유행하는 삼일열 말라리아에서는 프리마퀸을 1일 용량을 30mg으로 증량하여 사용할 것을 권장하고 있다(23).

국내 삼일열 말라리아는 과거 문헌을 통해서 15mg 1일 1회 14일간 프리마퀸을 사용했을 경우 재발률이 1% 정도라고 알려졌으나 최근에는 동일한 방법으로 치료하였음에도 재발하는 환자들이 발견되고 있다. 그러나 프리마퀸 효과에 대한 최근 국내 연구결과가 거의 없는 실정이라서 현재로서는 과거 문헌을 근거로 국내 삼일열 말라리아의 치료에서 프리마퀸 용량은 1일 15mg을 사용하는 것으로 결론을 내릴 수 밖에 없다.

이상의 내용을 종합하여 국내 삼일열 말라리아의 치료법을 요약하면 Table 1과 같다.

한국인에서 G-6-PD 효소 결핍의 빈도 및 프리마퀸 사용전 검사로서의 필요성

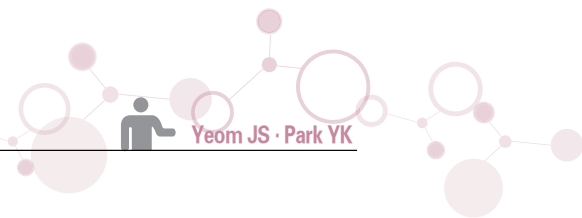
한국인에서 G-6-PD 효소 결핍의 유병률을 조사한 문헌은 거의 없다. 1968년 Blackwell 등이 한국인 2,594명을 대상으로 시행한 연구 결과에서 한국인 남성에서의 G-6-PD 효소 결핍의 발생빈도는 0.9% 미만이라 보고하였다(25, 26). 그 후에 Chung 등은 한국인 남자에서 G-6-PD 효소 유전자 검사를 통해서 효소의 활성도가 감소되어 있는 GdB⁻인 사람이 2.8%라고 보고하였다(27). 이들 결과로 볼 때 한국인에서 G-6-PD 효소결핍 환자는 대단히 드문 것으로 판단된다(25). G-6-PD 효소결핍 환자는 유전형에 따라 무증상인 경우부터 심한 용혈을 보이는 경우까지 다양한데, 국내에서 발견되는

유전형에 대한 정보는 사례보고를 제외하면 거의 없다.

현재 대부분의 의료기관에서 프리마퀸 투여 전 검사로 G-6-PD 효소결핍 검사를 시행하는 경우는 거의 없다. 그 이유는 G-6-PD 효소결핍 환자가 드물고 이 검사가 많은 의료기관에서 시행되지 않기 때문이다. 임상병리검사를 전문으로 하는 기관에서 G-6-PD 효소결핍 검사가 시행되고 있지만 검사 건수가 많지 않아 주 1회 정도 검사가 시행되고 있다. 이러한 상황과 함께 군병원, 보건소 등 종합병원보다 검사가 쉽지 않은 기관에서도 말라리아 치료가 많이 시행되고 있는 점을 고려한다면 국내에서는 프리마퀸 사용 전 검사로서 G-6-PD 효소 검사를 반드시 해야 할 필요는 없을 것으로 생각된다. 그러나 G-6-PD 효소결핍의 가족력이 있거나 용혈성 빈혈의 과거력이 있는 사람에서는 반드시 검사를 해야 한다. 이러한 검사를 통해 G-6-PD 효소결핍 환자로 진단이 된다면 프리마퀸 사용시 주의가 요망된다. G-6-PD 효소결핍이 심한 중증 환자에서는 프리마퀸의 사용이 금지되어 있으나 경증 혹은 중등증의 G-6-PD 효소 결핍이 있는 환자에서는 체중에 따라 0.75mg base/kg을 주 1회 8주간 투여한다(22, 23).

참고 문헌

1. WHO. Synopsis of the world malaria situation in 1979. Wkly Epidemiol Rec 1981; 56: 145 - 149.
2. Park JW, Klein TA, Lee HC, Pacha LA, Ryu SH, Yeom JS, Moon SH, Kim TS, Chai JY, Oh MD, Choe KW. Vivax malaria: A continuing health threat to the Republic of Korea. Am J Trop Med Hyg 2003; 69: 159 - 167.
3. Yeom JS, Ryu SH, Oh S, Lee WJ, Kim TS, Kim KH, Kim YA, Ahn SY, Cha JE, Park JW. Status of plasmodium vivax malaria in the Republic of Korea during 2001 ~ 2003. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 604 - 608.



4. Alving AS. Mass therapy of subclinical vivax malaria with primaquine. JAMA 1952; 149: 1558 - 1562.
5. Coatney GR, Getz ME. Primaquine and quinocide as curative agents against sporozoite-induced Chesson strain vivax malaria. Bulletin of WHO 1962; 27: 290 - 293.
6. Hale TR, Halpenny GW. Malaria in Korean veterans. CanadMAJ 1953; 68: 444 - 448.
7. Paik YH, Song JH, Lee SW. The study on the radical treatment of vivax malaria with primaquine Korean J Parasitol 1964; 2: 110.
8. Byun KS, Baek YS, Lee KS, Chang WI, Park Y. Clinical observation on 1,000 cases of malaria from Nha-Trang area in Vietnam.
9. 이승우. 말라리아. 대한의학협회지 1968; 11: 384 - 387.
10. 임한중. 말라리아증. 종합의학 1968; 13: 18 - 22.
11. 보건복지부. 말라리아관리지침 1998; 26.
12. WHO. Advances in malaria chemotherapy. WHO Technical Reports Series. 1984; 63: 711.
13. WHO. WHO Model Prescribing Information - Drugs used in Parasitic Diseases, 2nd ed. 1995; 43 - 45.
14. Katzung BG. Katzung 약리학. 제9판, p 671.
15. CDC. Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians). 2004: 5.
16. Gustafsson LL, Beermann B, Abdi YA. Handbooks of Drugs for Tropical Parasitic Infections. 1987.
17. Pukrittayakamee S, Vanijanonta S, Chantira A, Clemens R, White NJ. Blood stage antimalarial efficacy of primaquine in Plasmodium vivax malaria. J Infect Dis 1994; 169: 932 - 935.
18. WHO. The Use of Antimalarial Drugs. 2001.
19. WHO. Malaria Epidemics. 2004.
20. WHO. Intercountry Workshop on Monitoring Therapeutic Efficacy of Antimalarial Drugs, 2002.
21. WHO. Control of Malaria in East Asia. 2005
22. WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2006.
23. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magrill AJ. Primaquine: report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg 2006; 75: 402 - 415.
24. Schmidt LH, Fradkin R, Vaughan D, Rasco J. Radical cure of infections with Plasmodium cynomolgi: a function of total 8-aminoquinoline dose. Am J Trop Med Hyg 1977; 26: 1116 - 1128.
25. Blackwell RQ, Ro IH, Yen L. Low incidence of erythrocyte G6PD deficiency in Koreans. Vox Sang 1968; 14: 299 - 303.
26. Kim MK, Yang CH, Kang SH, Lyu CJ, Kim KY. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Korean Med Sci 1992; 7: 71 - 75.
27. Chung YJ, Kang SJ, Joo EJ. A study of erythrocyte G6PD gene frequency in Korean Population. Journal of Korean Research Institute for Better Living 1989; 43: 55 - 63.



Peer Reviewer Commentary

김 우 주 (고려의대 감염내과)

국내에서 3일열 말라리아는 최근 10년간 재유행이 되고 있으며, 재발 사례 또는 약제 내성 의심 사례들이 종종 관찰되고 있어서 3일열 말라리아의 약제 치료법의 표준화 내지 재정립이 필요한 시점에 있다. 본 논문은 이러한 상황에서 국내의 3일열 말라리아 환자의 치료에 있어 G6PD 효소 측정 필요성에 대한 실제적인 문제점, 클로로퀸과 프리마퀸 치료 시 용량 및 용법(투여간격과 기간) 등에 대한 고찰과 권장안을 제시하고 있어 일선에서 말라리아를 진료하고 있는 임상 의사에게 매우 유용한 정보를 제공하고 있다.