

삼일열 말라리아에 의한 말라리아 간염 1예

포항성모병원 내과

성영호 · 박준모

A Case of Malarial Hepatitis by *Plasmodium Vivax*

Young Ho Sung, M.D. and Joon Mo Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Pohang St. Mary's Hospital, Pohang, Korea

Malarial infection is one of the most important tropical diseases, but also increasing in the temperate regions. Severe malaria with organ dysfunction is commonly associated with *Plasmodium falciparum*, but rarely with *Plasmodium vivax*. Malarial hepatitis is also unusual in *P. falciparum* and very rare in *P. vivax*. Only 3 cases of malarial hepatitis caused by *P. vivax* have been reported in the world. Because the presence of hepatitis in malaria indicates a more severe illness with higher incidence of other complications and poor prognosis, malarial patients should be meticulously monitored for hepatic dysfunction with or without jaundice. We report here a case of malarial hepatitis caused by *P. vivax* that was presented by fever, general ache, nausea, fatigue, and significant elevation of aminotransferase and bilirubin. (Korean J Gastroenterol 2010;56:329-333)

Key Words: Vivax; Malaria; Hepatitis; Jaundice

서 론

말라리아는 열원충(*Plasmodium* spp.)이 적혈구에 기생하여 생기는 질환이다. 우리나라에 유행하던 삼일열 말라리아(*Plasmodium vivax* malaria)는 1984년 이후에는 환자발생이 없었으나 이후에는 해외여행, 해외근로에 따른 해외유입형 열대열 말라리아(*Plasmodium falciparum* malaria)가 가끔 보고되었다.^{1,2} 그러나 1993년 경기도 파주에서 군무하던 군인에게서 발병한 것을 시작으로 해마다 늘어 2007년에는 2,000여명까지 발병하여 재토착화되었으며²⁻⁴ 이에 따른 합병증 사례도 보고되었다.^{5,6}

세계보건기구에서 말하는 중증 말라리아는 뇌 말라리아, 중증 빈혈(혈색소 5 g/dL 이하), 급성 신부전, 폐부종 또는 성인형 호흡증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS),

공복혈당 40 mg/dL 이하의 저혈당증, 순환부전 또는 쇽(shock), 파종성 혈관내응고(disseminated intravascular coagulation), 재발성 경련, 혈중 pH 7.25 이하의 산증, 혜모글로빈 농증, 과원충혈증(5%이상의 감염된 적혈구), 황달(총 빌리루賓 > 3 mg/dL) 등인데 대부분 열대열말라리아에서 일부 발생하며 삼일열 말라리아에서는 극히 드물며 삼일열 말라리아는 대부분 경미한 경과를 취하여 치료에 잘 반응한다.^{4,7}

말라리아에 의한 심한 간기능장애도 종종 말라리아의 한 요소에 해당하는 것으로 간주된다.⁸ 간기능장애는 열대열 말라리아에서도 흔하지 않지만 삼일열 말라리아에서는 극히 드물어 세계적으로 3예가 보고되었지만^{9,10} 국내보고는 없었다.

저자들은 해외여행 경력이 없고 9개월 전 경기북부에서 군 복무를 마친 24세 남자 대학생에게서 황달을 동반한 심

접수: 2010년 4월 6일, 승인: 2010년 5월 29일
연락처: 성영호, 790-825, 경북 포항시 남구 대Jam동 270-1
포항성모병원 내과
Tel: (054) 289-4523, Fax: (054) 277-2072
E-mail: yyhhsung@hanmail.net

Correspondence to: Young Ho Sung, M.D.
Department of Internal Medicine, Pohang St. Mary's Hospital,
270-1, Daejam-dong, Nam-gu, Pohang 790-825, Korea
Tel: +82-54-289-4523, Fax: +82-54-277-2072
E-mail: yyhhsung@hanmail.net

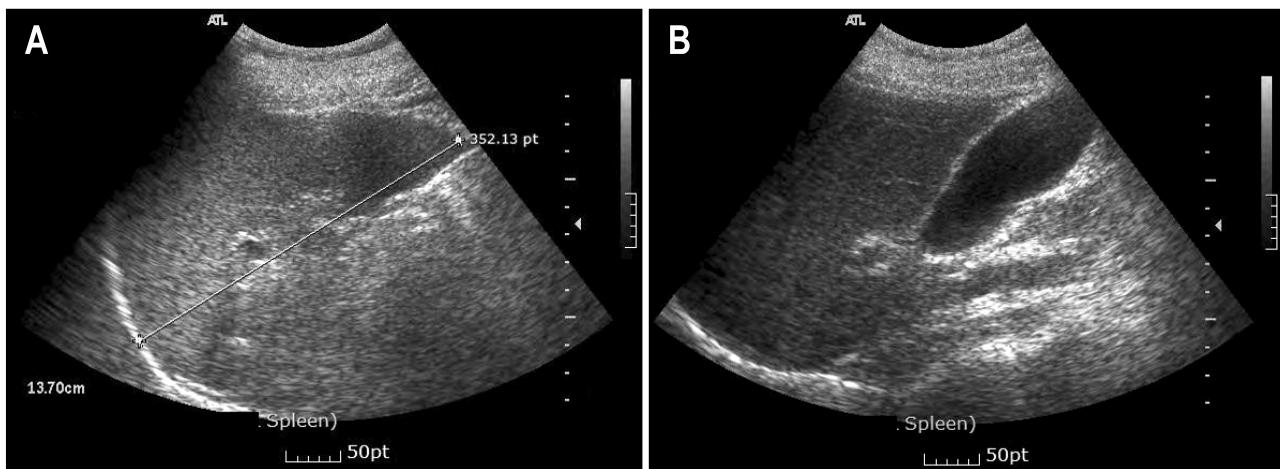


Fig. 1. Initial abdominal ultrasonographic findings showed the increased length of splenic long axis (about 13.7 cm) (A), but did not reveal definite abnormal hepatic image (B).

한 간기능장애와 말초혈액도말검사에서 삼일열원충을 보여 말라리아 진염으로 진단하고 항말라리아제를 투여하여 치료한 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

평소 건강하던 24세 남자 대학생이 내원 약 4일 전부터 시작된 전신통, 발열, 오한, 오심, 두통, 피로감으로 본원 응급실 통해 입원하였다. 약 9개월 전 경기도 전방 지역에서 현역병으로 만기제대하고 복학한 이후 외국여행이나 약물복용, 다른 질병으로 병원을 방문한 적이 없었다. 가족력에서 특이소견이 없었다. 응급실 방문 당시 환자는 급성병색을 보였고 혈압 140/80 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분. 체온은 섭씨 38.3도였다. 신체검사에서 공막의 황달소견은 분명하지 않았고 심음이나 호흡음은 정상이었으나 우상복부에서 약간의 압통과 간변연이 부드럽게 한 획지 정도로 만져졌으며 좌상복부에서 비장이 좌측 늑골하연으로부터 1cm이내로 만져졌다. 응급실에서 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $3,300/\text{mm}^3$ (호중구 69.8%, 림프구 17.3%), 혈색소 14.5 g/dL, 혜마토크립 45.4%, 혈소판 $125,000/\text{mm}^3$, PT는 11.8초였다. 혈액생화학검사에서 AST/ALT 337/407 IU/L, 알부민 4.6 g/dL, ALP 209 IU/L, 총 빌리루빈 2.08 (직접 빌리루빈 0.73) mg/dL, BUN 11.1 mg/dL, creatinine 0.97 mg/dL이었고 소변검사는 정상소견을 보였다. 단순흉부 및 복부촬영 소견은 정상이었다. 입원 2일 후 검사한 복부초음파검사상 비장종대 소견(장축길이 13.7 cm)이 보였으나 간 영상의 이상소견은 뚜렷하지 않았다(Fig. 1). 입원 3일째 검사한 말초혈액검사에서 혈소판 $96,000/\text{mm}^3$ 로 감소를 보였고 혈액생화학적 검사에서 AST/ALT 849/1,546 IU/L, 총 빌리루빈 8.25 (직접 빌리루빈 1.19) mg/dL, LDH 1,634 IU/L로 악화되었고

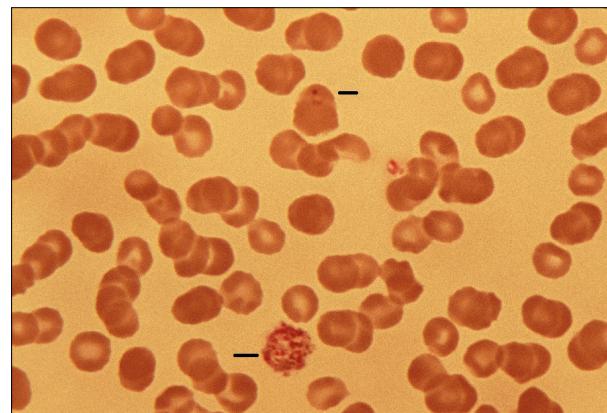


Fig. 2. Microscopic findings of peripheral blood smear showed mature schizonts (long bar) and ring form trophozoites (short bar), (Giemsa and Wright stain, $\times 1,000$).

소변검사에서 단백뇨(++)를 보였다. 급성 바이러스 간염을 의심하여 검사한 IgM anti-HAV 음성, HBsAg 음성, anti-HBs 양성, HCV RNA 음성이었고 6개월 후 검사에서는 IgG anti-HAV 음성, IgG anti-HEV 음성, anti-HCV 음성이었다. Antibody to human immunodeficiency virus 음성, Widal 검사와 혈액배양, 3종 항체검사(렙토스피리증, 한탄바이러스, 쪽쪽가무시병)에서도 모두 음성이었다. Antinuclear antibody 음성, ceruloplasmin은 정상범위였다. 입원 5일째 혈액생화학 검사에서 총 빌리루빈은 9.10 (직접 빌리루빈 2.13) mg/dL, AST/ALT 243/1,103 IU/L이었다. 관찰된 발열형태가 2일 간격으로 38도 이상의 고열이 8시간이상 지속되고 해열제에 잘 반응하지 않아 말라리아를 의심하게 되었다. 입원 6일째 말초혈액도말검사를 재시행하여 삼일열 말라리아(*Plasmodium vivax*) 양성소견을 보여(Fig. 2) 즉시 경구용 항말라리아제(mefloquine 900 mg을 투약 후 12시간 뒤 600 mg을 3일

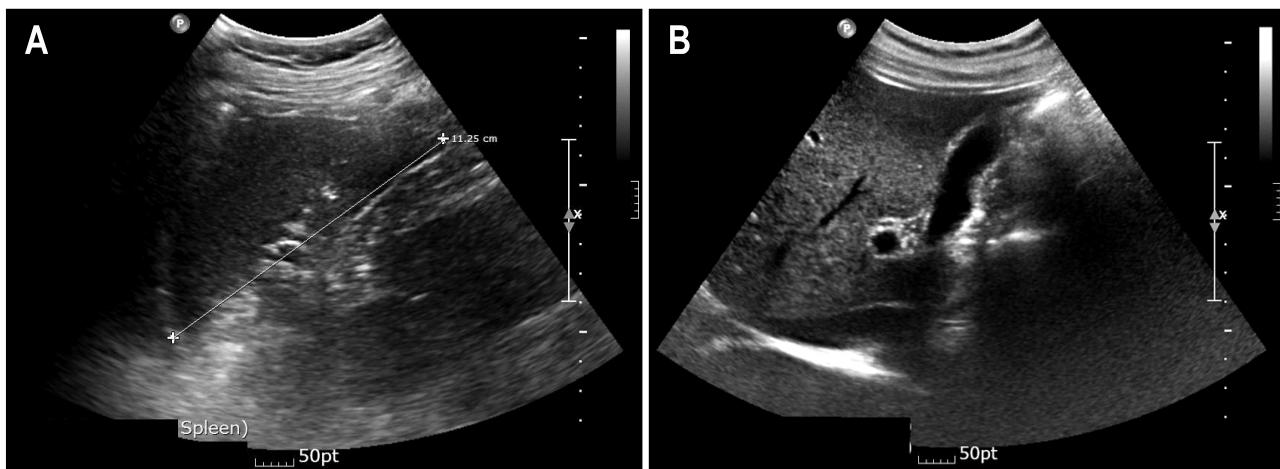


Fig. 3. About 6 months later, abdominal ultrasonographic findings showed the normalized length of splenic long axis (about 11.2 cm) (A) and normal hepatic image (B).

간, primaquine 26.3 mg을 14일 간)로 치료를 시작하였다.

투약 2일 후부터 발열을 포함한 임상증상들이 소실되었고 입원 10일째 검사한 혈액검사에서 AST/ALT 30/151 IU/L, 총 빌리루빈 2.13 (직접 빌리루빈 0.84) mg/dL, 백혈구 5,700/mm³, 헤모글로빈 10.0 g/dL, 혈소판 113,000/mm³으로 퇴원하였다. 약 6개월 이후 외래에서 검사한 소변검사는 정상이었으며, 혈액검사상 헤모글로빈 14.7 g/dL, 혈소판 250,000/mm³, AST/ALT 23/45 IU/L, 복부초음파검사에서 정상화된 비장(장축길이 11.2 cm)과 정상 간음영을 보였다(Fig. 3).

고 찰

말라리아 간염은 합병증을 동반한 중증 말라리아에서 심한 간기능 장애를 보일 때 쓰는 용어로서 기저 간질환이 없는 말라리아 환자에서 혈중 빌리루빈의 상승과 함께 정상상 한치 3배 이상의 ALT 상승을 보이는 것이 특징이다. Anand 와 Puri¹¹는 말라리아 간병증(malarial hepatopathy)을 진단하는 조건으로 열대열 또는 삼일열 말라리아의 감염 확인, 직접형 과빌리루빈혈증의 유무에 관계없이 최소한 ALT가 3 배 이상 증가할 것, 바이러스 간염의 증거가 없을 것, 항말라리아제에 대한 반응이 있거나 부검상 파종성 말라리아의 증거가 있는 경우라 하였다.^{12,13}

열대열 말라리아에서 빌리루빈 2.0 mg/dL 이상의 황달이 약 5.3%, 정상상한치 3배 이상의 ALT 증가를 보이는 경우가 약 2.5%로 알려져 있으나,¹³ 삼일열 말라리아에서는 정확한 수치가 보고된 적이 없으며 대부분 경미한 임상경과를 가져 중증 말라리아는 거의 없다고 알려져 있다.

모기에 의해 혈중으로 들어온 포자소체(spherozoite)는 대부분 감염 후 6-8일에 간 내에서 1만에서 2만개의 분열소체(merozoite)를 지닌 조직분열체(tissue schizont)로 발육 증식

하여 간세포가 파열되고 분열소체가 혈액중으로 유리된다. 이 분열소체들이 적혈구 안으로 침입한 후 발육하고 무성 분열하여 8-24개의 분열소체를 가진 분열체(schizont)를 형성하고 적혈구를 터뜨리고 나온 이들 분열소체들은 또 새로운 적혈구에 침입하지만 삼일열원충과 난형열원충의 일부는 간세포를 침입한 뒤 바로 분열 증식하지 않고 활동을 멈추는 수면소체(hypnozoite)를 형성한다.^{2,14}

말라리아에서 중증경과를 취하는 병리기전은 주로 열대 열 말라리아에서 설명되고 있지만 삼일열 말라리아에서도 같은 기전으로 알려져 있다. 말라리아에서 간기능 이상을 초래하는 원인으로는 간세포에 기생한 일차분열생식(schizogony)에 의한 간세포 파열은 미미한 영향을 미치는 것으로 생각되며 오히려 말라리아원충에 감염된 적혈구가 간손상의 주된 원인이 된다. 말라리아원충에 감염된 적혈구는 모세혈관과 세정맥의 내피세포에 붙게 되어 미세혈관병증과 혈류폐쇄를 초래하고 정상 적혈구와 부착되어 미세순환계에 흐름장애(clogging)을 형성하여 격리(sequestration)와 허혈(ischemia)을 초래함으로써 주요장기에 심각한 합병증을 동반한 중증 말라리아를 가져오고 간모세혈관계에도 같은 기전으로 간기능 장애가 생긴다. 또한 중증 말라리아에서 보듯이 중증 전신감염에 의한 내독소혈증(endotoxemia), 세망내피계(reticuloendothelial system)의 폐쇄와 간미세용모(hepatic microvilli) 기능이상에 기인한 담즙울체(cholestasis), 파종성 혈관내응고 등도 간기능 장애에 관여한다고 보고 있다.^{11,12,14,15} 최근에는 말라리아 감염이 hydroxyl radical (OH)을 발생시켜 산화스트레스를 유발하여 미토콘드리아를 경유한 세포자살(apoptosis)을 유도한다고 알려져 있다.¹⁶ 그러나 혈중 말라리아원충 수와 간손상의 정도는 비례하지 않는 것으로 알려져 있으며, 간손상을 일으키는 원충과 숙주와의 상호관계가 밝혀져 있지 않은 실정이다.

삼일열 말라리아에 감염된 후 조기 발병하는 경우와 수면 소체를 형성한 후 지연 발병을 하는 경우, 어느 군에서 간기능 장애나 중증 말라리아의 빈도가 높은지에 관한 연구는 아직까지 없다. 삼일열 말라리아에 의한 간염 2예를 포함한 중증 말라리아 11예¹⁰는 조기 또는 지연발병 여부가 언급되어 있지 않으나 또 다른 1예⁹와 저자들의 말라리아 간염은 약 9개월의 잠복기를 거친 지연 발병이었다.

말라리아 간염을 감별진단하기 위한 여러 검사 중 간 조직검사는 일반적으로 추천되지 않으나 불명확한 간기능 이상과 황달이 지속될 때는 시행해야 한다.¹⁵ 열대열 말라리아에서 연구된 말라리아 간염에 대한 조직병리소견의 특징은 'hemozoin'이라는 말라리아색소침착과 간세포의 급성 손상 소견이며 말라리아원충을 보이는 경우는 50% 미만으로 알려져 있다. Kupffer 세포 내의 색소침착 외에 세망내피세포의 과증식, 동모양혈관(sinusoid)과 문맥계 염증세포의 침범, 간세포팽창과 충혈, 지방변성과 담즙울체 등의 비특이적인 소견도 보인다고 알려져 있다.^{12,15,17}

세계보건기구의 보고에 의하면 말라리아에 의한 간부전이나 간성흔수는 거의 없다고 알려져 있으나 다른 원인에 의한 만성간염이 있거나 급성 바이러스 간염과 동반되면 간부전이나 간성흔수를 초래할 수 있고 심한 간세포 손상에 따른 간기능 이상과 함께 직접 빌리루빈이 증가하므로 반드시 바이러스 간염과의 중복감염 여부를 감별해야 하는 것이 중요하다.^{7,8}

말라리아 간염에서 황달은 간기능 장애와 동반되거나 독립적으로 발생하며 훨씬 흔하게 나타난다.^{15,17} 말라리아에 감염된 적혈구는 표면에 부착성 단백질이 표현되고 이 단백질로 인해 혈관에 엉겨 붙을 뿐 아니라 혈관내 용혈과 비장에 흡착 포획되어 파괴되며 비장비대와 더불어 간접 빌리루빈혈증을 나타내고 심하게 적혈구용혈이 일어나면 용혈성 빈혈도 뒤에 나타난다. 주로 감염된 적혈구의 용혈에 의한 간접 빌리루빈의 증가가 대부분이나, 간세포기능저하에 따른 직접 빌리루빈의 증가도 일부 관여한다. 말라리아원충항원이 부착된 혈소판도 항체와 더불어 급격히 파괴되고 혈소판생성도 감소되어 혈소판감소증도 나타난다.^{2,3,11,12,15} 저자들의 증례에서도 임상경과 중 빈혈소견과 혈소판 감소소견을 볼 수 있었다.

대부분의 열대열 말라리아 간염과 2예¹⁰의 삼일열 말라리아 간염증례에서는 직접 빌리루빈이 우세하게 증가했으나, 다른 1예⁹의 삼일열 말라리아 간염 증례에서는 과빌리루빈혈증은 없었고 간효소수치의 증가만 보였으며 저자들의 경우는 주로 간접 빌리루빈이 증가했다.

중증 말라리아는 적절한 치료에도 불구하고 15-20%의 사망률을 가진다고 알려져 있다. 대부분의 삼일열 말라리아는 경한 임상경과를 가지나 드물지만 심한 간기능 장애를 가진

환자들은 중증 말라리아로 발전할 가능성이 높기 때문에 간기능 변화를 세심하게 살펴서 조기에 적극적으로 치료하는 것이 중요하다. 따라서 간기능 이상을 보이는 열성 질환의 감별진단에 말라리아 간염이 포함될 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 삼일열 말라리아에 의한 말라리아 간염 1예를 국내에서 처음으로 경험하여 보고하는 바이다.

참고문헌

- Lee DY, Kim SY, Hwang SC, Lee JS, Kang JS. Clinical observation in 21 cases of imported malaria. Korean J Intern Med 1988;34:660-665.
- Chai JY. Re-emerging *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. Korean J Parasitol 1999;37:129-143.
- Kho WG. Reemergence of malaria in Korea. J Korean Med Assoc 2007;50:959-966.
- Song HH, Oh SO, Kim SH, et al. Clinical features of *Plasmodium vivax* malaria. Korean J Intern Med 2003;18: 220-224.
- Park MH, Cha JG, Koo WH, Rho JH, Cho CK, Kim HJ. Spontaneous rupture of spleen in a patient with malarial infection. J Korean Surg Soc 2000;59:562-566.
- Chung HS, Eun CR, Choi HJ, et al. A case of splenic infarction during acute malaria. Korean J Med 2007;73(suppl 3):S1061-S1065.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94(suppl 1):S1-S90.
- Srivastava A, Khanduri A, Lakhtakia S, Pandey R, Choudhuri G. Falciparum malaria with acute liver failure. Trop Gastroenterol 1996;17:172-174.
- Nautiyal A, Singh S, Parmeswaran G, DiSalle M. Hepatic dysfunction in patient with *Plasmodium vivax* infection. MedGenMed 2005;7:8.
- Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. Emerg Infect Dis 2005;11:132-134.
- Anand AC, Puri P. Jaundice in malaria. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1322-1332.
- Montse R, Pedro LA. Malaria. In: Joan R, Jean-Pierre B, Mario R. Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. Vol I. 3rd ed. Malden: Blackwell, 2007:1029-1033.
- Anand AC, Ramji C, Narula AS, Singh W. Malarial hepatitis: a heterogeneous syndrome? Natl Med J India 1992;5:59-62.
- Gilles HM. The malaria parasites. In: Gilles HM, Warrell DA, Bruce-Chwatt LJ., eds. Bruce-Chwatt's essential malar-

- iology. 3rd ed. London: Arnold, 1993:13-34.
15. Bhalla A, Suri V, Singh V. Malarial hepatopathy. *J Postgrad Med* 2006;52:315-320.
16. Guha M, Kumar S, Choubey V, Maity P, Bandyopadhyay U. Apoptosis in liver during malaria: role of oxidative stress and implication of mitochondrial pathway. *FASEB J* 2006;20: 1224-1226.
17. Seth AK, Nijhawan VS, Bhandari MK, Dhaka RS. Malarial hepatitis: Incidence and liver morphology. *Indian J Gastroenterol* 1997;16(suppl 2):A107.