

선천성 말라리아 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실
박국인 · 박희대 · 한동관 · 김길영

연세대학교 의과대학 기생충학교실
민 득 영 · 소 진 탁

서 론

말라리아는 말라리아원충에 의한 사람 혹은 다른 동물의 감염성질환으로 인체내에서는 무성생식, 모기체내에서는 유성생식을 영위한다. 사람에게 감염되는 말라리아 원충은 열대열원충(*Plasmodium falciparum*), 사일열원충(*Plasmodium malariae*), 난형열원충(*Plasmodium ovale*) 및 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)의 4가지가 있다. 사람의 감염은 말라리아에 감염된 학질모기(암컷)에 물려서 생기나 감염된 혈액의 수혈에 의해서도 발생한다.

선천성 말라리아는 감염된 적혈구가 태반을 통과하여 발생하는 것으로 정확한 빈도와 대만통과 기전은 아직 잘 모르고 있다. Thompson 등 (1977)은 전세계적으로 단지 150례 정도의 선천성 말라리아가 문헌으로 보고되었음을 밝힌 바 있다. 최근 미국에서는 말라리아 유행지역으로부터의 새로운 이민과 미국인의 외국여행 증가에 따라 과거에 비해 많은 예의 말라리아 환자가 발생하였고 이에 따라 임신한 부인과 신생아의 말라리아 감염도 증가하여 1980년 1월부터 1981년 7월까지 13례의 선천성 말라리아가 CDC (Center for Disease Control)에 의해 보고되었다(CDC, 1981 & 1982).

한국에서의 말라리아는 현재 거의 분포하지 않는 질환으로 인정되고 있으며 특히 세계적으로 희귀 질환인 선천성 말라리아는 국내에서는 전혀 보고된 바 없다. 그러나, 최근 급격히 늘어난 해외 인력진출 때문에 말라리아는 아프리카 등지에서 유입되는 수입성 열대 풍토병의 하나가 되고 있으며 특히 선형성 말라리아는 그 희귀성과 다양하고 비특이적인 임상적 특성 때문에 진단과 치료, 감별진단 등에 힘든 점이 많아 본 저자들의 치유경험과 문헌고찰을 함께 보고하는 바이다.

증 례

본 환아는 생후 46일된 여아로서 출생 후 별 문제없이 건강하게 지내다가 생후 39일경부터 7일간 계속된

황달과 입원 당일부터 발생한 발열을 주소로 1984년 2월 2일 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 응급실을 통하여 소아과에 입원하였다.

과거력 : 환아는 개인 병원에서 임신 38주에 체중 2.7 kg으로 정상분만되었으며 예방 접종은 생후 4주경에 BCG만 접종하였고 분유를 먹었으며 그 외 별다른 질환을 앓은 적은 없었다.

가족력 : 첫번째 출산한 아기이며 아프리카의 Upper-volta에 거주하던 산모가 임신 28주에 말라리아에 감염되어 quinine으로 치료를 받았다고 하며 임신 36주에 분만을 목적으로 귀국하였고 예정일보다 2주 빨리 분만하였으며, 분만 3일전에 발열이 있었다고 한다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 39°C, 맥박 148/min, 호흡수 42/min 였으며 발육과 영양상태는 양호하였고, 의식은 명료하였으나 급성 병색을 나타내었고 심하게 보채며 약간 늘어진 상태이었다. 피부는 전신적으로 황달기를 보였으며 안면과 결막은 창백하게 보였고, 공막에도 황달이 나타났으며 경부 임파절은 만지지 않았고 호흡음은 깨끗했으며, 흉벽의 함몰은 없었다. 심박동은 규칙적이나 항진되어 있었고 복부는 유연하나 팽만되어 있었으며 간장이 우측 늑골하연에서 3½ 횡지 정도로 촉지되었다. 비장은 좌측 늑골하연에서 2½ 횡지 정도로 만져졌다. 배부와 상하지에서는 이상소견이 없었고 신경학적 검사에서도 이상소견은 없었다 (Fig. 1).

검사 소견 : 입원 당시 검사 소견과 추후 검사 소견은 Table 1과 같았으며 가슴 X-선 사진 소견은 정상이었다. Table 1에 표기되지 않은 다른 간기능검사 수치는 정상범위에 속하였고 B형 간염바이러스 표지 검사에서는 환아와 어머니가 같이 anti-HBsAb, anti-HBcAb가 양성으로 나와 급성 B형간염의 유무를 알기위해 다시 anti-HBc IgM을 환아에서 측정한 결과 음성이어서 어머니의 혈청속에 있는 항체가 수동적으로 태반을 통해 전파된 것으로 추정되었다. 본 환아에 있어서 선천성 말라리아의 진단은 어머니가 임신중 말라리아에 노출된 병력이 있어 말초 혈액 도말을 한 결과 적혈구내에 특징적인 말라리아 운상체(ring form)가 나

Table 1. Laboratory findings

| Hospital day after admission | 1st | 3rd | 9th | 12th | 19th | 28th |
|------------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| WBC count(/mm ³) | 6,600 | 9,800 | 6,800 | 9,200 | 13,300 | 10,500 |
| Seg. (%) | 29 | 23 | 44 | | | 31 |
| Band (%) | 3 | | 1 | | | |
| Lym. (%) | 61 | 75 | 55 | | | 65 |
| Mon. (%) | 2 | 2 | | | | 1 |
| Hemoglobin(gm%) | 5.9 | 9.6 | 8.3 | 9.9 | 10.8 | 10.4 |
| Hematocrit(%) | 17.9 | 28.2 | 25.1 | 29.2 | 33.0 | 30.4 |
| Platelet count | 75,000 | 63,000 | 190,000 | 194,000 | 420,000 | 299,000 |
| Reticulocyte(%) | 2.8 | 2.8 | 4.1 | 2.4 | 6.4 | 2.5 |
| S.G.O.T(u/l) | 130 | | 93 | 101 | 113 | 73 |
| S.G.P.T(u/l) | 133 | | 65 | 79 | 77 | 83 |
| Total Bilirubin(mg/dl) | 13.3 | 11.8 | 9.0 | 6.3 | 3.8 | 2.8 |
| Direct Bilirubin(mg/dl) | 8.6 | 5.2 | | 2.6 | 1.4 | 0.9 |

PT; 100%, PTT; 38.3 secs (control; 32~52secs), Electrolyte; within normal limit
 Urinalysis; Bilirubin(+), Urobilinogen(+), R.B.C(-), Protein(-)
 Blood culture; no growth

| Hepatitis B Marker | HBs Ag | anti-HBs | anti-HBc | anti-HBc IgM |
|--------------------|--------|----------|----------|--------------|
| Mother | - | + | + | |
| Patient | - | + | + | - |



Fig. 1. A 46-day old female Korean infant with congenital infection of *Plasmodium falciparum*. Remarkable hepatic and splenic enlargement were noticed.



Fig. 2. A photograph of a typical gametocyte of *Plasmodium falciparum* from a peripheral blood smear (arrow) of 46-day old female Korean infant. (Giemsa stain, ×1,000)

타났고 열대열 말라리아(*Plasmodium falciparum*)의 생식모세포(gametocyte)가 확인되어 확진하였다(Fig. 2).

치료 및 임상경과 : 입원 당시 발열과 경도의 탈수를 보여 정맥내 수액 공급과 아스피린을 투여하였으며 혈색소 5.9gm/dl의 심한 빈혈을 보여 충전적혈구(packed red cell)로 수혈하였다. 그의 복합 비타민 제제를 수액과 같이 정맥내에 투여하였고 항말라리아 약제로는 입원 첫날부터 chloroquine phosphate를 10mg base/kg 경구 투여하였고 6시간후, 24시간후 및 48시간후 각각 5mg base/kg를 추가 경구 투여하였다. 입원 4일째에 다시 말초혈액도말을 하여 현미경으로 본 결과 여전히 적혈구내에 말라리아 운상체가 보이고 색소들이 침착되어 있어 저자들은 항말라리아 약제에 내성이 있는 열대열원충에 의한 감염으로 생각하여 입원 7일째부터 quinine sulfate를 25mg/kg/day 용량으로 3회 분할하여 5일간 경구 투여하였고 동시에 trimethoprim/sulfamethoxazole을 8mg/kg/day로 4회 분할하여 5일간 경구 투여하였다. 약제 투여시 약간의 구토는 있었으나 주사(injection)를 고려할만한 정도는 아니었고 약을 먹은지 30분 이내에 구토가 있으면 같은 용량을 반복 투여하였다. Quinine과 septrin을 동시에 경구 투여하는 섭생법이 끝난 후 말초혈액도말 소견은 정상소견을 보여 일단 임상적으로 완치된 것으로 생각하였다.

입원중의 발열 양상은 말라리아 감염에 특징적인 발작성 발열은 보여주지 않았고 말초혈액 소견이 정상으로 돌아온후 환아는 Table 1에 있는 검사소견대로 점차적으로 황달이 없어지고 간장과 비장의 크기도 줄어들었으며 빈혈도 없어졌고 포유도 좋아져 입원 31일째에 퇴원하였다.

환아 어머니의 말초혈액도말 소견도 열대열원충에 의한 감염을 보여 quinine sulfate와 trimethoprim/sulfamethoxazole로 치료받게 하였으며 완치 유무는 당사자의 사정으로 확인하지 못하였다.

고 안

최근 급격히 늘어난 해외 인력진출로 한국에서도 열대성 질환이 늘어나고 있는 추세이지만 본 예와 같은 선천성 말라리아는 매우 희귀한 질환으로 정확한 빈도와 감염기전을 아직 잘 모르고 있는 실정이다. 현재 전세계적으로 1억 5천만 이상의 사람들이 말라리아에 감염되어 있고 약 백만으로 추산되는 아프리카 어린이들이 이 병으로 매년 사망하고 있으나 1981년 현재 선천성 말라리아는 단지 200예만이 보고된 바 있다(CDC, 1981). 이것은 말라리아 유행지역의 경우 태내에서 획득한 말라리아감염인지 후천적으로 영아시절에 학질모기에 의해 전파된 것인지 구별하기가 힘들기 때문이기도 하나 말라리아의 태반 경유 감염이 극히

드문 예임을 나타낸다. 이렇게 선천성 말라리아가 희귀한 원인으로서 태반 자체가 말라리아 감염의 중요한 장애물로서 작용하고 어머니로부터 태아로 넘어가는 수동면역도 큰 요소로 작용한다(Logie and McGregor, 1970). 말라리아 유행지역에서의 태반말라리아 빈도는 약 30%이고 말라리아에 면역성이 있는 어머니에서 태어난 아이의 선천성말라리아 빈도는 0.3%에 불과하지만 면역성이 없는 어머니인 경우는 빈도가 10%나 되므로(Covell, 1950; Logie and McGregor, 1970; Bruce-Chwatt, 1970; Thompson *et al.*, 1977). 어머니의 면역상태가 중요함을 보여주고 있다. 또 태반말라리아가 있는 어머니에서 면역성이 있는 경우는 제대혈액에서 말라리아를 확인하기가 매우 어렵다(Bruce-Chwatt, 1970; Logie and McGregor, 1970). 어쨌든 종종 말라리아 감염인 경우에는 태반에 병리조직학적 변화가 종종 발생하여 태아로 가는 혈액순환, 영양분, 산소공급 등이 감소를 일으키고 또 임신시의 빈혈 현상을 가중시켜(Gilles *et al.*, 1969) 결과적으로 태아의 유산, 미숙아 또는 저체중아의 분만, 사산, 신생아 사망 등을 일으킬 수 있다(McGregor and Avery, 1974).

선천성 말라리아의 태반통과 전파 기전으로는 용모막 용모를 통한 말라리아원충의 직접통과, 태반의 조기 분리 혹은 분만시 어머니 혈액의 태아로의 생리적 수혈등이 시사된 바 있고 그 외 태반의 경색, 모세혈관의 출혈, 조직의 유연성, 투과성의 증가 등의 이론이 제시되었는데 이러한 것을 지지해 줄만한 확실한 조직학적 증거는 없다(Garnham, 1966).

말라리아 중에서도 열대열원충이 태반말라리아를 일으키는 가장 빈번한 종류이고, 경임부보다 초임부에서 더 자주 나타난다. 감염시의 병리학적 변화로는 용모간 간격에 기생충이 존재하고 대식세포가 집중되어 있으며 말라리아 색소가 침착되어 있고 다량의 유섬유소가 용모주위에 침착되어 있다. 또 합포체성영양세포막(syncytiotrophoblast)이 손상되어 있으며 영양세포 기저막이 두꺼워져 있음을 보여준다(Paul *et al.*, 1982).

선천성 말라리아 발생에 영향을 미치는 다른 요소들을 살펴보면 수동적으로 태반을 통해 넘어간 Immunoglobulin G가 자궁내에서 혹은 아기가 출생한 후 첫 몇개월간 말라리아 감염으로부터 보호해 줌을 보여준다. 선천성 말라리아인 경우 증상이 시작되는 시기가 보통 생후 4 내지 6주인데 이것은 신생아 체내에서의 어머니 Ig G의 반감기로 추정되고 있다. 또 태아혈색소, 말라리아 감염에 내성이 있는 비정상적인 혈색소(Garnham, 1966), lymphokines 혹은 macrophage-derived toxic substances, 임신시 부분적인 항말라리아 약제 복용 등이 신생아에서의 선천성 말라리아 발병을 보호하여 준다.

선천성 말라리아는 대개 처음에는 오진을 하는 경우

가 많은데 그 이유는 비특이적인 임상적 특징과 이 질환의 희귀성 때문에 초진에서 간과하기 쉽기 때문이다. 따라서 대개는 일상적인 혈액도말 검사상 발견되는 경우가 많다(Thomas *et al.*, 1982). 임상적 특징으로는 발열, 보챔, 수유거부, 경기, 기침 등이 있고 이학적 소견상 간비장종대, 창백한 외형, 황달, 복부팽만 등이 많으며(Choudhury *et al.*, 1983), 증상의 시작은 보통 생후 3~8주경에 나타난다.

발열은 가장 흔히 나타나는 증상 중의 하나이지만 5세 이하의 소아 연령에서는 발작성 발열은 뚜렷하지 않은 편이며 특히 열대열원충에 의한 감염인 경우는 특징적이지 않다(Behrman and Vaughan, 1983).

경기는 보통 국소적 신경학적인 이상 소견을 잘 동반하지 않는다. 뇌척수 검사소견은 정상이며 발열에 의해 2차적으로 혹은 뇌말라리아로 인해 발생하는데 후자의 경우는 치명적인 합병증을 낳는다.

검사소견은 용혈성빈혈, 혈소판감소증, 고빌리루빈혈증 등을 보이고 간울혈, 혈관내 용혈 등으로 인해 2차적으로 증가된 간효소치 등이 나타난다. 혈소판감소증의 원인은 잘 모르나 범발성 혈관내 응고증, 자가면역 현상등이 추정되고 있다(Facer, 1980). 이러한 이상 소견은 성공적으로 치료하면 수일 내에 정상으로 돌아온다고 하며 그의 합병증으로는 비장기능항진증, 비장파열, 구토와 설사등으로 나타나는 위장질환, 탈수, 전해질 불균형, 신부전증, 사일열원충 감염인 경우에 드물게 나타나는 신중후군 등이다.

감별진단해야 할 질환으로는 세균성 패혈증, 다른 대만통과 감염증 즉 매독, 독소플라스마증, cytomegalovirus, rubella, herpes simplex virus 감염등이 있고 Rh, ABO부적합증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 유전성 구상적혈구증, 여러가지 적혈구 효소 부족증도 감별하여야 한다(Thompson *et al.*, 1977; Thomas *et al.*, 1982).

말라리아의 치료는 크게 4가지로 나눌수 있는데(Behrman and Vaughan, 1983) 첫째 초감염이든 재발이든간에 감염된 말라리아의 종류에 따른 적합한 화학제재의 사용, 둘째 대증요법과 합병증에 대한 치료, 셋째 난형열원충, 삼일열원충에 의한 감염일 경우 만기제발방지를 위한 화학요법, 넷째 생식모세포를 파괴하여 학질모기가 존재할 경우 그 지역사회를 보호하는 치료등이 있다. 우선 화학요법으로는 모든 선천성말라리아의 경우 chloroquine phosphate를 본예의 환아에 사용한 용량만큼 경구투여할 수 있고 chloroquine hydrochloride를 5mg/kg, 12시간 간격으로 3일간 근육주사할 수도 있는데 이러한 근육주사의 사용은 경련, 사망할 수도 있다는 보고가 있어(Cann and Verhulst, 1961) 권장되지 않는다. 그 외 quinine sulfate를 경구투여할 수도 있고 quinine dihydrochloride를 근육주사 혹은 정맥내 주사할 수 있는데 부정맥이 합병증으로 나타날 수 있으므로 혼수상태이거나 경구투여를 전혀 할 수 없는 경

우 이외에는 사용하지 않는다. Primaquine의 사용은 선천성말라리아도 일종의 수혈에 의한 감염이고 적혈구의기(exoerythrocytic stage)가 없으므로 고려되지 않는다. 그러나 본 예와 같이 임신부가 chloroquine에 내성이 있는 열대열원충 감염지역에서 말라리아에 걸리거나 신생아가 열대열원충에 의해 감염된 경우는 약 내성이 문제가 되는데 사실 열대열원충의 많은 균주가 현재 chloroquine과 pyrimethamine에 내성이 있고 더 큰 문제는 northern South America, Southeast Asia에 분포하고 있는 열대열원충인 경우 chloroquine, amodiaquine, quinine등에도 내성이 있고 North America, Europe, Australia 등에 유입되어 여름철에 국지적 발병이 일어나기도 한다는 것이다. 이 경우 치료로는 chloroquine과 sulfadiazine, pyrimethamine을 같이 사용하는 방법, quinine과 tetracycline의 사용 등이 있다. Pyrimethamine과 tetracycline의 사용에 따른 독성을 피하기 위해 가장 좋은 섭생법은 본 환아에서 사용했던 quinine과 trimethoprim/sulfamethoxazole을 같이 5일간 사용하는 방법이다. 이러한 화학치료의 효과 여부를 보려면 처음 48시간 이내에 말초혈액도말을 반복해 보아야 하며 선천성말라리아인 경우 꼭 어머니도 같이 검사하여 치료받도록 하여야 한다(Thomas *et al.*, 1982). 상기와 같은 항말라리아 약제의 임신시 사용은 독성이 있을 가능성이 있지만 치료하지 않으면 더 위험하기 때문에 임신시 말라리아 치료는 chloroquine (600mg base, followed by 300mg base at 6, 24 and 48 hours)을 경구 투여하고 chloroquine에 '내성이 있는 열대열원충인 경우는 quinine sulfate (650mg, 3 times/day for 5 days)와 TMP/SMX (two double strength tablets twice/day for 5 days)를 같이 사용한다. 난형열원충, 삼일열원충 감염인 경우는 primaquine을 chloroquine과 함께 사용하는데 primaquine은 기형 발생 효과가 있을 수 있기 때문에 임신시에는 사용하지 않는다. 재발했을 경우는 어머니가 glucose-6-phosphate dehydrogenase 부족증이 없는 경우 분만후 chloroquine과 primaquine으로 치료할 수 있다(Thomas *et al.*, 1982).

결 론

본 예는 생후 46일된 여자 환아로서 chloroquine에 내성이 있는 열대열원충에 의한 선천성말라리아로 진단된 경우이다.

환아의 어머니는 임신 7개월경 아프리카의 Upper-volta에서 말라리아에 감염되었고 임신 9개월에 한국으로 귀국하였으며 환아는 생후 39일부터 증상을 보여 발열, 보챔, 창백함 등이 나타나고 이학적 소견상 황달, 간비장종대를 보였으며 검사 소견에서는 중정도 용혈성빈혈, 혈소판감소증, 고빌리루빈혈증, 증가된 간효소치 등이 있었다. 진단은 말초혈액 도말소견상 열대

열원충의 분열체, 생식모세포를 확인하여 확진하였으며 치료로는 quinine sulfate와 trimethoprim/sulfamethoxazole을 사용하여 완치하였다. 본 선천성말라리아는 우리나라에서 첫번 째 보고되는 예인데 최근 급격히 늘어난 해의 인력 진출을 감안하면 해당 지역의 연대 풍토병에 대한 다각적인 대책이 절실히 요청된다.

참 고 문 헌

- Berhman, R.E. and Vaughan, V.C. (1983) Nelson's Textbook of Pediatrics, 12th ed., W.B. Saunders Co., 838-842.
- Bruce-Chwatt, L.J. (1970) Acute malaria in newborn infants. *Br. Med. J.*, 3: 283.
- Cann, H.M. and Verhulst, H.L. (1961) Fatal acute chloroquine poisoning in children. *Pediatrics*, 27: 95-102.
- Centers for Disease Control (1981) Congenital malaria in children refugees-Washington, Massachusetts, Kentucky. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.*, 30:53.
- Centers for Disease Control (1982) Malaria surveillance: Annual summary 1980, Atlanta, U.S. Public Health Service.
- Choudhury, S.P., Dabi, D.R., Singh, R.N. and Theraja, S.L. (1983) Malaria in newborn. *Indian Pediatrics*, 20:41-43.
- Covell, G. (1950) Congenital malaria. *Tropical Diseases Bulletin*, 47:1, 147-1, 167.
- Facer, C.A. (1980) Direct Coombs antiglobulin reaction in Gambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin. Exp. Immunol.*, 39:279-288.
- Garnham, P.C.C. (1966) Malaria parasites and other haemosporidia. Blackwell Sci. Pub. (England).
- Gilles, H.M., Lawson, J.B., Sibelas, M., Voller, A., and Allan, N. (1969) Malaria, anemia and pregnancy. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 63:245-263.
- Logie, D.E. and McGregor, I.A. (1970) Acute malaria in newborn infants. *Br. Med. J.*, 3:404-405.
- MacGregor, J.D. and Avery, J.G. (1974) Malaria transmission and fetal growth. *Br. Med. J.*, 3:433-436.
- Paul, R.W., Yves, G. and Philippe, B. (1982) Placental pathologic changes in Malaria. *Am. J. Pathol.*, 109:330-342.
- Thomas, C.Q., Jacobs, R.F., Mertz, G.J., Hook, E.W. III. and Locksley, R.M. (1982) Congenital malaria: A report of four cases and a review. *J. Ped.*, 101: 229-232.
- Thompson, D., Paeglow, C., Underman, A. and Powers, D. (1977) Congenital malaria: a rare cause of splenomegaly and anemia in an American infant. *Pediatrics*, 60:209-212.

=Abstract=

A Case of Congenital Malaria

Kook In Park, Hee Dae Park, Dong Gwan Han, Kir Young Kim
Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Duk-Young Min and Chin-Thack Soh
Department of Parasitology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

A case of congenital malaria infection has been studied in a 46-day old female Korean infant. Her mother suffered from malaria infection during pregnancy in Uppervolta, Africa, and returned to Korea at the 9th month of gestation for delivery.

At 39 days of age, the clinical features characterized by fever, irritability, pallor, jaundice and hepatosplenomegaly were developed.

The laboratory data revealed a hemolytic anemia with thrombocytopenia, hyperbilirubinemia and increased hepatic enzyme values. A peripheral blood smear demonstrated intraerythrocytic malarial parasites and gametocytes of *Plasmodium falciparum*. She was successfully treated with quinine sulfate (25mg/kg/day in three doses for 5 days) and trimethoprim/sulfamethoxazole (8mg/kg/day in two doses for 5 days) orally, and repeated blood smear had been negative for malaria.

This report also signifies the first description of congenital malaria in Korea imported from Uppervolta in Africa. A brief review of related literature was made.