

신생아에서 발생한 선천성 말라리아 1례

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

이은진 · 장현오 · 이종국 · 조종래*

A Case of Congenital Malaria

Eun Jin Lee, M.D., Hyen Ho Chang, M.D., Chong Guk Lee, M.D. and Chong Rae Cho, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology*,
College of Medicine, Inje University, Ilsan, Korea

Malaria is known to have been eradicated for a few decades through the persistent efforts of the national health program in South Korea. However, malaria caused by *Plasmodium vivax* has started to reappear incidiously among military personnel near to the De-militarized Zone since 1993. From that time on the number of malarial cases have increased abruptly year by year. However, congenital malaria in a neonate is extremely rare in Korea. We experienced one case of malaria in a neonate who was born from a mother affected by malaria. This neonate was born at 33⁺³ weeks of gestational age. Here we present this case with a brief review of the literature. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:821-825**)

Key Words : Congenital malaria, *Plasmodium vivax*

서 론

말라리아는 Plasmodium species의 감염에 의해 주기적인 발열, 빈혈, 비종대를 특징으로 하는 질병이다. 우리나라에서는 1960년에 이르러 정부와 세계 보건기구의 말라리아 근절 사업이 추진되면서 점차 감소되어 1970년대 말에는 소멸된 것으로 추정되었으나, 1993년 휴전선 부근의 군인에서 첫 말라리아 환자가 발생한 이후, 급격히 환자 발생이 늘어나게 되면서 1997년 세계 보건기구(WHO)에서는 한국을 서태평양 지역의 10번째 풍토병 지역으로 선정하였다¹⁾. 2002년 국립보건원에서는 고양시를 포함한 경기도, 인천, 강원도의 휴전선 접경 지역을 말라리아 위험지역으로 지정했다.

2000년에는 4,142명의 말라리아 환자가 발생했으며, 2001년에는 2,556명이 발생했고, 2002년에는 1,797명이 발생했는데 1998년까지는 현역 군인의 비율이 우세했으나, 1999년부터는 민간인의 비율이 점차 증가되고 있다. 2000년 세계보건기구의 보고에 의하면 말라리아 발생률이 우리나라 인구 10만 명당 9명이고, 국립보건원에 의하면 10세 미만의 소아에서 말라리아 발생률은 10만 명당 0.8명으로 보고하고 있다²⁾.

최근 저자들은 분만 후 2일에 삼일열 말라리아로 진단된 모체에서 태어난 생후 42일된 남아에서 진단된 선천성 말라리아를 hydroxychloroquine으로 치료한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 배○열, 남아, 생후 42일

주 소 : 내원 당일부터 시작된 발열, 기침

현병력 : 내원 2일 전부터 기침, 콧물로 개인 병원에서 치료받던 환아로 내원 당일 38.5°C의 발열 시작되어 큰 병원 권유받고 내원하였다.

출생력 : 태태기간 33⁺³주, 출생체중 2,740 g(90 백분위수)

가족력 : 환아의 어머니는 해외여행이나 수술의 과거력은 없었으며, 분만 2일 전부터 37.5°C의 미열과 감기 증세 있었고 분만 후 2일부터 40°C의 고열이 있어 시행한 말초혈액 도말검사에서 말라리아 원충이 발견되었고 말라리아 항체 검사에서 양성으로 나와 치료를 받았다.

거주지 : 경기도 김포군 통진면

진찰 소견 : 내원 당시 혈압 90/50 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 30회/분, 체온 38.5°C였으며, 체중은 3,300 g(3 백분위수 미만)이었다. 급성 병색을 띄었고 안면이 창백해 보였으며 전반적으로 처져 보였다. 공막의 황달 및 빈혈 소견 보였고, 흉부 청

접수 : 2003년 4월 15일, 승인 : 2003년 6월 9일
책임저자 : 이종국, 인제대 일산백병원 소아과
Tel : 031)910-7104 Fax : 031)910-7108
E-mail : chonglee@ilsanpaik.ac.kr



Fig. 1. The patient shows marked splenomegaly.



Fig. 2. Chest X-ray at admission shows the pneumonic infiltration on the right upper lung field.

상 양측 폐야에서 수포음이 청진되었다. 복부 소견상 전반적으로 미만성 팽창을 보였고, 비장이 늑골 하연으로부터 3횡지(5 cm) 정도 촉지 되었다(Fig. 1). 피부 소견상 발진은 관찰되지 않았으나 전반적으로 창백해 보였고 신경학적 검사상 특이 소견은 발견되지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 4.9 g/dL, 헤마토크리트 14.5%였고 백혈구는 $18,290/\text{mm}^3$ (다핵구 64.2%, 림프구 25.1%), 혈소판 $75,000/\text{mm}^3$, 혈구침강속도 7 mm/hr, C-반응단백 3.9 mg/dL, 망상적혈구는 5%였다. 혈청 생화학 검사상 총단백 5.2 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 총 빌리루빈 2.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.6 mg/dL, 알칼라인포스파타제 251 IU/L, 젖산탈수소효소 560 IU/L, BUN 8 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, AST 10 IU/L, ALT 56 IU/L, Haptoglobin 1 g/dL, 직접, 간접 Coomb's test는 모두 음성이었고, ferritin 674 $\mu\text{g}/\text{dL}$, 총 철결합 능력은 26 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 이었다. 태아혈색소는 33.9%였고, 간염 바이러스 검사상 B형 간염항원은 음성, 항체는 양성이었으며, 요화학적 검사상 잠혈반응 4+, 요단백은 흔적으로 나왔고 현미경 시야 상 적혈구가 다수 관찰되었다. 말라리아 항체 검사는 양성이었으며 혈액 배양 검사상 균은 자라지 않았다.

말초혈액 도말 소견 : 적혈구 대소부동증(anisocytosis), 혈색소 다양성이 동반된 정색소성, 정혈구성 빈혈 및 혈소판 감소증 소견 보였고, merozoit를 여러 개 포함한 schizont와 ring form trophozoit가 한 개의 RBC 내에서 3개 관찰되었다. 감염된 적혈구 내에서 *Plasmodium vivax*의 비생식형인 trophozoit, schizont 단계의 적혈구내 원충과 생식형의 생식모세포가 400배 고배율 시야에서 50개 정도 관찰되었다(Fig. 3, 4A).

방사선적 소견 : 우측 폐야의 폐염증 침윤을 보이며 비종대가 의심되는 소견을 보였다(Fig. 2).

경 과 : 입원 후 더 이상 발열은 보이지 않았고, 항말라리아 치료로 hydroxychloroquine(초기 10 mg of base/kg 투여 후 이어서 6, 24, 48, 72시간에 5 mg of base/kg)를 투약했고, 전

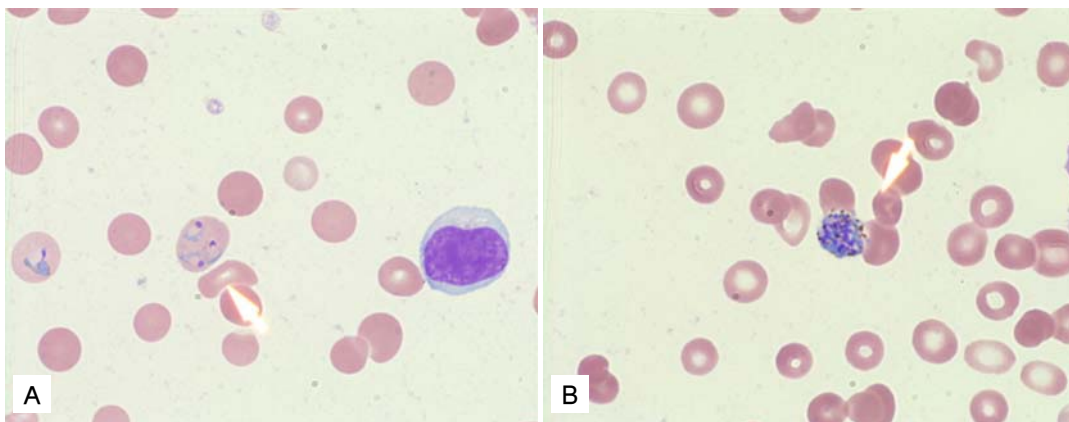


Fig. 3. (A) The peripheral blood smear shows triple ring-forms(white arrow) of *Plasmodium vivax* in the erythrocytes, (B) A macrogametocyte of *Plasmodium vivax*(arrow) is seen in one RBC(Giemsa, $\times 1,000$).

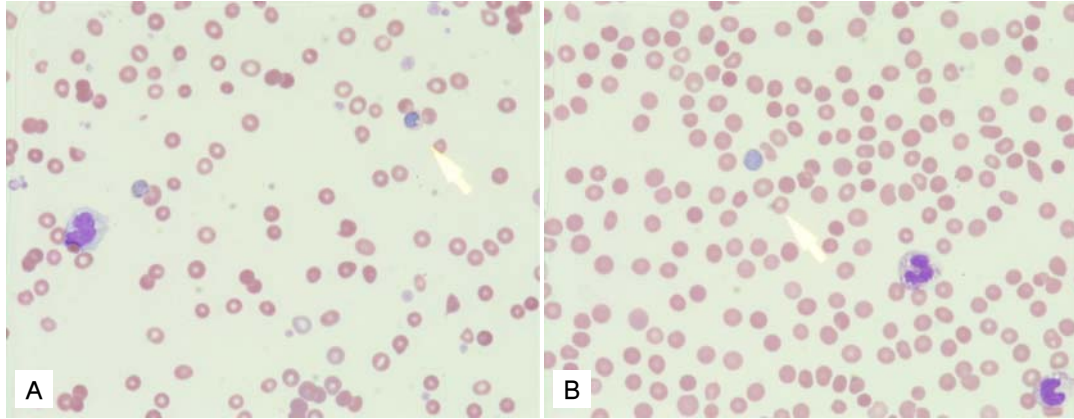


Fig. 4. Micrograph(A) shows approximately 50-60 parasites counts; peripheral blood smear before anti-malarial treatment. Micrograph(B) shows approximately 2-3 parasite counts; peripheral blood smear 3 days after treatment(Giemsa, $\times 400$).

혈수혈을 시행하였다. 이후 시행한 혈액 검사 소견상 이상 소견은 모두 호전되었다. 입원 후 제 5병일에 재검사 나간 말초혈액 도말검사상 400배 고배율 시야에서 말라리아 원충이 2개 정도 관찰되었고(Fig. 4B), 제 7병일에 재검사 나간 말초혈액 도말 검사에서는 더 이상 삼일열 원충이 발견되지 않았다.

고 찰

말라리아는 플라즈모디움 속(genus plasmodium)에 속하는 4종의 기생충 즉, 삼일열 원충(*Plasmodium vivax*), 열대열 원충(*Plasmodium falciparum*), 사일열 원충(*Plasmodium malariae*) 또는 난형열 원충(*Plasmodium ovale*)이 인체의 적혈구 내에 감염 되었을 때 나타나며 고열, 빈혈, 비중대가 특징인 원충감염 질환이다^{3,4}. 말라리아 발생은 이외에도 말라리아 환자의 피를 수혈 받을 경우⁵, 약물 중독자 간에 오염된 주사기를 공동 사용한 경우에도 발생할 수 있고, 드물게는 태반을 통한 선천성 감염도 가능하다고 보고되고 있다⁶.

우리나라에서는 1960년대 경북, 강원도, 경기도 지역을 중심으로 전국적으로 말라리아가 분포하고 있었으나 전국적인 말라리아 박멸사업으로 1970년도 말부터는 환자 발생이 없었다. 그 후 20년간은 수입성 말라리아 보고는 간혹 있었으며 토착형 말라리아의 발생은 없었으나 1993년 파주에서 근무하던 군인 한 명이 말라리아에 걸린 이후 환자 발생이 지속적으로 증가 되었으며 1995년부터는 연천, 철원, 김포, 강화 뿐만 아니라 서울 지역까지 확장되는 추세를 보이고 있다⁷. 해마다 보고 예가 증가하고 있으며 대부분이 휴전선 근처 지대에서 발생하는 점으로 보아 말라리아의 유행이 의심되는 북한 지역에서의 모기가 휴전선을 넘어 남한 지역에 유입된 것으로 추측된다³.

본 예는 분만 후 2일에 발생한 발열에 의해 말라리아로 진단되어 치료받은 산모의 신생아에서 생후 42일째 발열이 있어 검사한 결과 말라리아로 진단된 경우이다. 선천성 말라리아는 출산

시 태반 장벽의 파열로 인하여 모체의 적혈구가 태아에게 넘어가서 생긴다는 보고도 있으며¹⁴, 전신을 순환하는 말라리아 원충이 태반에 감염을 일으킬 수 있으나 대부분의 경우 태아에게 원충이 전달되지는 않는다고 보고되고 있다^{8,9,14}. 선천성 말라리아는 심지어 말라리아 유행지역이라 할지라도 그 빈도는 낮으나 최근 아프리카에서 선천성 말라리아의 유행률을 조사한 연구 자료에 따르면 산모의 기생충 혈증은 지역에 따라 4-30% 정도로 보고되고 있으며 신생아의 선천성 말라리아의 유행률을 0-23% 정도로 역시 지역에 따라 차이가 있다⁸. 국내에서는 박 등⁶에 의한 열대열 원충에 의한 수입성 선천성 말라리아가 보고된 적이 있고, 최 등⁹에 의해 삼일열 원충에 의한 토착형 선천성 말라리아 1례가 보고된 바가 있다.

임상 증상은 잠복기와 증상 발현기로 분류되며, 후자는 오한, 진물기, 발열기, 발한기로 나눌 수 있다. 잠복기는 감염된 시점에서 임상 증세가 처음 나타날 때까지의 기간으로 열대열 원충은 12일, 난형열 원충과 삼일열 원충은 14일, 사일열 원충은 30일이 소요된다. 적혈구 내에 성숙한 분열소체(schizont)들이 동시에 분열하게 되면 환자는 발작적인 열과 오한을 나타낸다. 고열은 수 시간 지속되며 이는 유출된 merozoit가 새로운 적혈구에 침투하기 전까지 순환하기 때문이다. 발열과 오한은 초기에는 불규칙적이다가 나중에는 감염된 종에 따라 반복적인 특징을 나타낸다⁴. 검사 소견으로는 적혈구 감소, 혈구침강속도의 증가, C-반응단백의 증가, 혈소판 감소, 프로트롬빈 시간과 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간의 연장, veneral disease research laboratory(VDRL)의 의양성, 혈뇨, 황달, 간염, Coombs' test의 양성을 볼 수 있다¹⁰. 말라리아 항체 검사는 말라리아 원충에 특이적으로 존재하는 대사 효소인 기생충 잿산 탈수소효소에 대한 단세포균항체를 이용한 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay)으로 신속히 가능하다¹¹. 말초혈액 도말 검사는 말초 혈액을 채취하여 후층도말(thick smear)과 박층도말(thin smear) 표본으로 만들어 Giemsa 염색을 실시한 후 현미경으로

관찰한다. 후층도말 표본으로 말라리아 원충에 대한 검색을 하고 원충이 발견되면 박층도말 표본으로 원충의 형태학적 소견을 관찰하여 동정한다¹²⁾.

태반을 통한 열대열 말라리아 원충의 신생아 감염에 대한 연구를 보면 분만 당시 말라리아 양성인 엄마에서 태어나는 신생아의 제대혈에서 말라리아 원충이 발견될 확률은 10.9% 정도이며 생후 7일 이내 신생아의 말초혈액에서 말라리아 원충이 나타날 경우는 2.8% 정도로 낮은데¹³⁾ 그 이유는 태반에 의해 말라리아의 전염이 방해를 받을 수 있고, 모체의 항체로 인해 예방될 수도 있기 때문이다^{9, 14)}. 그러므로 임신 기간 중 말라리아의 전염 가능성은 낮으나 가능한 기전으로는 분만 중 말라리아에 감염된 적혈구가 태반 장벽의 파열로 인해 태아에게 전염되는 것으로 설명하고 있다. 만약 자궁내에서 태아 감염이 발생하게 되면 IgM 항체가 제대혈액 내에서 관찰될 수 있다¹⁴⁾.

열대열 원충에 의해 임신 중 말라리아에 걸릴 경우, 감염된 산모의 5%에서 저출생 체중아, 태아절박가사, 자연 유산, 사산 등이 생길 수 있다¹⁵⁾. 말라리아의 태반 내 감염은 태아의 출생체중을 감소시켜 주산기 사망률을 증가시키는데 출생 체중이 2.5 kg 이상일 경우의 주산기 사망률은 대조군과 비교해 볼 때 유의한 차이를 보이지 않았다¹⁶⁾. 임신1기 혹은 2기에 산모가 열대열 말라리아에 걸릴 경우 태아 사산율이 유의하게 증가하므로 유행 지역에서는 예방 뿐만 아니라 임신 초기에 빨리 발견해 치료하는 것을 추천하고 있다¹⁷⁾.

선천성 말라리아 환자의 출생 당시에는 대개 정상이며 임상 증세는 3주에서 12주 정도에 나타난다¹⁴⁾. 말라리아 유행지역의 보고에 따르면 선천성 말라리아의 임상 증세는 빈도순으로 발열, 호흡곤란, 빈혈(헤모글로빈 14 g/dL 이하), 간비종대, 황달, 설사 등이며 때로는 신생아 패혈증과 증상이 비슷해 말초혈액 도말 검사를 통한 감별이 필요한 경우가 있다¹⁸⁾.

말라리아로 인한 태반의 만성 용모막사이염은 용모막사이 공간에 단핵구와 대식세포로 구성된 염증이 특징적이며 태아에게 저출생체중, 자궁내 성장 지연, 주산기 사망률 등의 나쁜 예후를 유발할 수 있다. 염증세포는 주로 용모막사이 공간에 국한되며 용모 자체 뿐만 아니라 태아측 혈관 역시 보존된다. 용모막간 공간에 피브린이 침착되고 합포체성 결절이 관찰되며 염증세포들은 주로 CD45, CD68에 양성을 나타낸다. 대개 초산부에서 이러한 심한 만성 용모막사이염이 나타나며 태아의 출생체중을 감소시키고 제대 기간을 단축시키므로 산모의 말라리아 감염에 있어 유행지역에서는 이러한 용모막사이염을 확인할 필요가 있다¹⁹⁾.

선천성 말라리아의 치료 약제는 수혈로 인한 말라리아에서처럼 적혈구가 없으므로 chloroquine 단독으로 15 mg/kg base (daily, 5일간) 쓰며 primaquine은 투약할 필요가 없다. 환아가 경구로 약을 복용할 수 없다면 주사용 chloroquine 0.83 mg/kg (1시간 간격으로 30분 동안) 혹은 3.5 mg/kg(6시간 간격으로, 근육주사 혹은 피하주사)로 줄 수 있다^{14, 20)}.

만약 chloroquine 내성이 의심되면 정맥용 quindine gluco-

nate를 포함한 복합 투여 방법이 가능하며, 교환수혈도 가능하다고 보고하고 있다²⁰⁾. 치료 후 말초혈액 도말 검사를 통해 추적 관찰이 필요하며 대개 예후는 좋다.

말라리아로부터 예방하는 가장 좋은 방법은 기생충을 가지고 있는 모기에 노출되는 것을 피하는 것이다. 예방약으로 chloroquine은 비교적 안전하고 효과 있는 예방약이며 임신 중 chloroquine으로 말라리아를 예방하는 것은 엄마의 말라리아 감염 및 태아 감염, 저출생 체중, 자궁 내 성장지연, 주산기 사망률을 낮춘다고 보고하고 있다²¹⁾. Primaquine은 기형 발생의 위험이 있으므로 사용하면 안 된다. 열대열 말라리아 유행 지역에서는 chloroquine 내성이 많으므로 유행 지역으로의 여행은 삼가하는 것이 좋다. 항 말라리아 제제에 내성을 보이는 지역에서는 임신 2기에 예방약제로 mefloquine이 효과적이라는 보고도 있다²²⁾.

요 약

저자들은 생후 42일에 발열 및 감기 증상으로 내원한 환아에게서 발견된 선천성 말라리아를 클로로퀸을 사용하여 후유증 없이 치료할 수 있었다. 산모가 말라리아에 걸릴 경우 전신을 순환하는 말라리아 원충이 태반에 감염을 일으킬 수 있으나 대부분은 태아 순환을 통하지 않는 점으로 볼 때 본 예는 그 의의가 크다고 볼 수 있다. 최근 말라리아 환자 발생이 증가됨에 따라 임신부의 말라리아 뿐만 아니라 선천성 말라리아의 가능성도 있으므로 이에 대한 예방 및 치료에 대한 대책이 필요할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

- 1) Paik YH, Ree HI, Shim JC. Malaria in Korea. 경희의대 논문집 1987;12:17-31.
- 2) 국립보건원, 최근의 전염병 유행에 따른 병역 사업추진 상황 보고. 2003, 1.
- 3) 신선희, 오필수, 김영준, 김미란, 최하주, 윤혜선 등. 서울 시내 소아에서 발생한 말라리아 1례. 소아감염 1997;4:282-7.
- 4) Richard EB, Robert MK, Hal BJ. Malaria(Plasmodium). In: Peter J. Krause, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1049-52.
- 5) Guerero IC, Weniger BC, Schultz MG. Transfusion malaria in the United States, 1972-1981. Ann Intern Med 1983;99:221-6.
- 6) 박국인, 박희대, 한동관, 김길영, 민득영, 소진탁. 선천성 말라리아 1례. 기생충학잡지 1984;22:72-7.
- 7) 홍영진, 오성희. 말라리아의 예방과 치료. 소아감염 1999;2:165-71.
- 8) Fischer PR. Congenital malaria: Africa survey. Clin Pediatr (Phila) 1997;36:411-3.
- 9) 최길순, 김기중, 오성희, 이응수, 이 황. 삼일열 원충에 의한 선천성 말라리아 1례. 감염 2001;33:223-6.
- 10) 이소영, 고태성, 지현숙, 박영서. 소아에서 발생한 유입성 열대열 말라리아 4례. 소아과 1997;40:249-53.
- 11) 임지향, 김명신, 이승욱, 김용구, 한경자, 강창석. 말라리아 감염

- 의 신속 진단을 위한 Parasite lactate dehydrogenase-based Immunochromatographic Antigen Assay(DiaMed OptiMAL (R))의 유용성. 대한 임상병리학회지 2001;21:304-9.
- 12) Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 18th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 1991:1168-72.
 - 13) Egwunyenga OA, Ajayi JA, Duhilinska-Popova DD. Transplacental passage of Plasmodium falciparum and sero-valuation of newborns in northern Nigeria. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997;28:741-5.
 - 14) Taeusch, Ballard. Congenital malaria. In: F. Sessions Cole, editor. Avery's disease of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:532-4.
 - 15) White NJ, Breman JG. Malaria and Babesiosis. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper editors. Principles of internal medicine. 13th ed. Mcrow-hill Co, 1994:887-96.
 - 16) McDermott JM, Wirima JJ, Steketee RW, Breman JG, Heymann DL. The effect of placental malaria infection on perinatal mortality in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996;55 Suppl 1:61-5.
 - 17) Taha T el-T, Gray RH. Malaria and perinatal mortality in central Sudan. Am J Epidemiol 1993;138:563-8.
 - 18) Ighanesebhor SE. Clinical characteristics of neonatal malaria. J Trop Pediatr 1995;41:330-3.
 - 19) Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Kahigwa E, Hirt R, Cardesa A, et al. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. Am J Surg Pathol 1998; 22:1006-11.
 - 20) Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. N Engl J Med 1989;321:65-70.
 - 21) Nyirjesy P, Kavasya T, Axelrod P, Fischer PR. Malaria during pregnancy: Neonatal morbidity and mortality and the efficacy of chloroquine chemoprophylaxis. Clin Infect Dis 1993;16:127-32.
 - 22) Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, et al. Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: A double-blind, placebo-controlled study. J Infect Dis 1994;169:595-603.