

# Hydroxychloroquine으로 치료한 삼일열 말라리아 환자에서 발생한 횡문근융해증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 에이즈 연구소<sup>2</sup>

정세진<sup>1</sup> · 김연아<sup>1</sup> · 길지훈<sup>1</sup> · 구남수<sup>1</sup> · 김준형<sup>1</sup> · 박윤선<sup>1,2</sup> · 김명수<sup>1,2</sup> · 김영근<sup>1,2</sup> · 신소연<sup>1,2</sup> · 최준용<sup>1,2</sup> · 김준명<sup>1,2</sup>

## A Case of Rhabdomyolysis in a Patient with *Plasmodium vivax* Malaria Treated with Hydroxychloroquine

Se Jin Jung, M.D.<sup>1</sup>, Yeon-A Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jeehoon Ghil, M.D.<sup>1</sup>, Nam Su Ku, M.D.<sup>1</sup>, Joon Hyung Kim, M.D.<sup>1</sup>  
Yoon Sun Park, M.D.<sup>1,2</sup>, Myung Soo Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Young Keun Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, So Youn Shin, M.D.<sup>1,2</sup>  
Jun Yong Choi, M.D.<sup>1,2</sup> and June Myung Kim, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Rhabdomyolysis is a potentially life-threatening syndrome resulting from the breakdown of skeletal muscle fibers with leakage of muscle contents into the circulation. Rhabdomyolysis may complicate many disease states. In some cases, patients with malaria may be complicated with rhabdomyolysis. Also hydroxychloroquine may induce myopathy and rhabdomyolysis. But there is no case report of rhabdomyolysis after use of hydroxychloroquine in a Korean patient with *Plasmodium vivax* malaria. Recently we experienced a patient who developed rhabdomyolysis 20 days after starting therapy with hydroxychloroquine for the treatment of *P. vivax* malaria. We report the case with the review of the literature.

**Key Words** : Rhabdomyolysis, *Plasmodium vivax*, Malaria, Hydroxychloroquine

### 서론

횡문근융해증은 횡문근의 손상과 횡문근세포 내용물의 혈장내로의 유출에 의해 발생하는 임상적 증후군으로 정의되며, 크레아틴 키나아제와 같은 세포 내용물의 혈장내 농도 증가로 진단할 수 있다. 횡문근의 손상의 원인으로서는 과도한 근육 스트레스, 허혈, 유전적 결함, 여러 가지 다양한 약물이나 직접적인 신체적 손상 등의 다양한 원인이 있다(1). 국내에서의 횡문근융해증은 1994년 김의 보고에 의하면 다발성 외상이 가장 많은 원인이며 그 외 알코올과용, 경련, 속, 대사성 장애, 감염성 질환, 일산화탄소 중독, 사교상, 화상, 혈관폐쇄, 다발성 근병증, 과도한 수의 운동 등에 의해서 발생되었다(2).

말라리아로 인한 횡문근융해증은 *Plasmodium falciparum*에 감염된 경우에서 급성신부전을 동반한 보고(3-6)들이 있으며, hydroxychloroquine 사용시 근병증이 발생할 수 있다고 하며 드물게 횡문근융해증이 발생할 수 있다(7,8). 하지만 국내에서는 아직 말라리아 감염 후에 hydroxychloroquine을 사용한 뒤 횡문근융해증이 발생한 보고는 없다.

이에 저자들은 다른 선행 요인 없이 *Plasmodium vivax* 말라리아로 hydroxychloroquine 사용 후 발생한 횡문근융해증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

68세 남자 환자가 내원 15일 전부터의 발열, 5일 전부터 발생한 근무력감, 근육통을 주소로 내원하였다. 환자는 고혈압, 당뇨, 결핵, 간염 등의 질환에 대한 과거력은 없었다. 환자는 문산에서 농업에 종사하는 분으로, 내원

Submitted 23 February, 2006, accepted 31 May, 2006

Correspondence: Jun Yong Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

134 Shimchon-Dong, Seodaemun-Ku, Seoul, 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1975, Fax: +82-2-393-6884

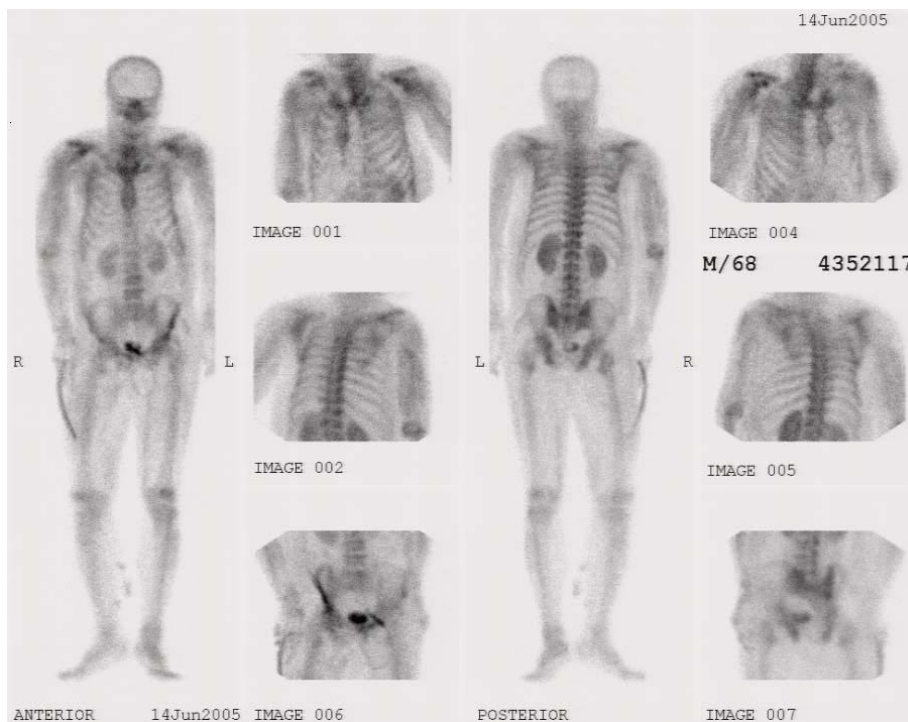
E-mail: seran@yumc.yonsei.ac.kr

21일 전부터 발열이 있어 외부 병원에서 말라리아(*Plasmodium vivax*) 진단 하에 hydroxychloroquine을 복용하고, primaquine 유지요법 후 경과 관찰 중 지속적인 근 무력감을 호소하여 본원 전원되었다.

본원 입원 전 특별한 사고 병력이나 손상 소견은 보이지 않았으며, 섬망 등의 증상은 보이지 않았다. 타병원 치료시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 분당 70회, 체온 36.9℃였으며, 심폐소생술 등을 시행하지 않았다.

본원 입원 당시 전신 무력감, 피로감이 있었으며, 오한감, 식욕부진, 복부 불편감을 호소하였다. 의식은 명료하였으며 만성 병색을 띄었으며 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 분당 75회, 체온 37.8℃이었다. 피부에 특별한 발진은 없었으며, 피부긴장도는 감소되어 있었다. 공막에 황달은 없었으며, 입술과 혀는 말라있었다. 흉부 진찰시 호흡음은 깨끗하였고, 심잡음은 없었다. 복부 진찰 소견상 팽만되어 있었으나 압통은 없었으며 간과 비장은 촉지되지 않았다. 운동제한 소견은 없었으며, 함요부종은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 양측 상지와 하지의 굴근과 신근은 중력을 이기면서 움직일 수 있는 정도 (3/5 Medical Research Council Scale)의 근력을 보였으나 감각, 운동신경의 이상소견은 보이지 않았다. 혈액검사상 백혈구 16,510/mm<sup>3</sup> (중성구 91.9%, 림프구 2.4%, 단핵구

3.9%, 호산구 0.3%, 호염기구 0.2%), 혈색소 16.5 mg/dL, 혈소판 167,000/mm<sup>3</sup>이었고 적혈구 침강 속도 32 mm/hr로 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사상 aspartate aminotransferase (AST) 409 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 72 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 50 IU/L, 총단백 5.7 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 혈중요소질소 41.5 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 혈중 나트륨 143 mmol/L, 칼륨 4.3 mmol/L, 클로라이드 108 mmol/L, 총 이산화탄소 21 mmol/L, 칼슘 7.9 mg/dL (이온화 칼슘 4.01 mg/dL), 인 4.0 mg/dL이었다. 면역혈청학검사상 C-reactive protein 6.05 mg/dL이었으며, anti-HAV IgM, HBs Ag, anti HCV, hantavirus/leptospiral/tsutsugamushi 항체, 항핵항체, anti-DNA 모두 음성이었다. 크레아틴키나아제는 11,093 IU/L, LDH 1,550 IU/L였다. 요화학검사상 비중 1.025, pH 5.0, 단백 2+, blood 2+, 고배율시야에서 적혈구 다수보였으며, 마이오글로블린은 검출되지 않았다. 혈액응고검사와 말초혈액 도말 검사에서 범혈관내응고증을 시사하는 소견은 없었다. 복수 검사상 비중 1.021, pH >7.8, 총단백 2,600 mg/dL, 알부민 1,800 mg/dL, 백혈구 240/μL (단핵구 96%), serum ascites albumin gradient (SAAG) 1.2였다. 대변검사서 기생충 등도 없었다. 내원 당시 시행한 혈액 배양 검사상



**Figure 1.** Whole body bone scan shows increased muscle uptake in the bilateral upper extremities, trunk, and lower extremity. It is compatible with rhabdomyolysis.

## 고 찰

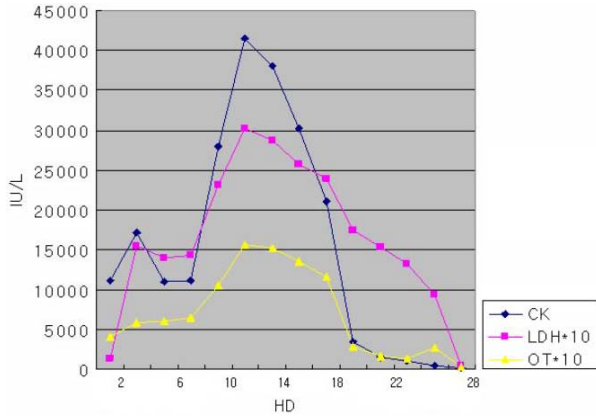


Figure 2. Serial laboratory data of rhabdomyolysis.

동정된 균주는 없었다. 흉부방사선 촬영상 심비대 및 폐부종 소견 보였으며, 복부 단순촬영에서 소장과 대장에 전반적인 가스팽만 소견이 보였다. 외부에서 시행한 전산화 단층촬영상 간비대나 간경화 소견은 관찰되지 않았다.

내원 후 보존적 치료 중 크레아틴키나아제의 지속적 상승 소견을 보여 수액치료하면서 경과 관찰하였다. 내원 8일째 크레아틴키나아제가 41,500 IU/L까지 상승하였으며, 혈중요소질소 18.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 혈중 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 3.5 mg/dL, 클로라이드 97 mg/dL였다. 요에서 마이오글로불린은 검출되지 않았다.

심초음파 검사상 좌심실 박출량은 57%, 기타 이상 소견은 보이지 않았다. 지속적인 수액 치료를 하면서 경과 관찰 중 내원 12일째 시행한 전신 뼈 스캔 상 양쪽 상지 및 하지 및 몸통 근육 부위에 섭취 증가 소견 보여 횡문근융해증 의심되었다(Figure 1). 갑상선 기능 검사상 TSH 1.19  $\mu$ IU/mL, free T4 1.30 ng/dL, T3 74.66 ng/dL로 정상 범위 소견 보였다. 이상의 결과를 조합해 볼 때 횡문근융해증을 일으킬 수 있는 다른 원인들은 배제할 수 있었으며, 말라리아로 hydroxychloroquine 복용 후에 의한 근육병증 및 횡문근융해증을 의심할 수 있었다. 내원 15일째 지속적인 근육병증 및 호흡기능 저하로 인해 호흡부전 소견 보여 기도삽관 후 인공호흡 치료 진행하였으며, 수액 치료하면서 크레아티닌 키나아제는 감소하는 소견을 보였고, 급성신부전 등의 증상은 나타나지 않았다. 내원 21일째 기도삽관 제거하였으며, 크레아티닌 키나아제 781 IU/L로 감소하였다. 내원 27일째 크레아티닌 키나아제는 78 IU/L로 정상화되었으며, 환자 운동력은 저항이 있는 상태에서도 자유롭게 움직일 수 있는 정도(4/5 Medical Research Council Scale)의 근력으로 회복되고 있었다. 내원 35일째 환자는 외부 병원에서 근력약화에 대한 지속적인 재활치료를 받기로 하고 퇴원하였다.

횡문근융해증에 대한 많은 다양한 원인과 위험인자에 대해 분류하고자 시도해 왔다. 흔한 원인은 알코올 남용, 근육의 과도한 사용, 근육의 압박, 약물 사용 등이 있다(9, 10).

다른 주요한 원인으로는 전기적 충격, 압박 손상 등이 있다. 압박 손상의 경우, 횡문근융해증은 압박이 있은 후에 괴사성 근육 물질이 순환계로 유리되면서 발생하게 된다. 열사병이나 스포츠 활동 등도 특히 이전에 주기적으로 시행하지 않은 사람에게서 흔하게 생길 수 있는 원인이다. 무거운 스포츠 장비의 착용, 무더운 날씨, 습한 곳에서의 운동에 의한 효율적인 체열 분산이 되지 않을 경우에도 횡문근융해증의 위험도가 증가한다. 또한 감염 및 염증성 질환이나 대사성 또는 내분비성 질환 등도 위험도가 증가한다.

말라리아와 동반하여 횡문근융해증이 생긴다는 보고(3-6)가 있다. 이들의 경우 중 3예(3-5)는 *Plasmodium falciparum* 감염증이 심하게 있으면서 급성 신부전과 함께 횡문근융해증이 발생한 경우였으며 한 예(6)는 myoadenylate deaminase 결핍증을 동반한 환자에서 *Plasmodium vivax*에 감염된 후에 발생한 경우였다.

말라리아에 의한 횡문근융해증의 원인은 잘 알려져 있지 않다. Miller 등은 이에 대한 가설로서 적혈구가 골격근에 격리(sequestration) 되거나 또는 말라리아 원충 또는 숙주로부터 분비되는 독소로 인한 경우, 젖산산증으로 인한 근괴사 등을 제시하였다(11). 본 증례에서는 *Plasmodium vivax*에 의한 말라리아였으며, 본원 내원전 급성 신부전의 증상 또한 발생하지 않은 상태이며, 기타 과거력이 없는 분으로 말라리아와의 연관성에 대해 명확히 기술하기 힘들으나 myoadenylate deaminase 결핍증에 대한 조사가 이루어지지 않았으며, 내원 당시 혈중 내 이산화탄소가 다소 감소한 소견을 보았을 때 말라리아에 의한 가능성도 완전히 배제할 수 없을 것이다.

약물에 의한 횡문근융해증의 경우 근육세포 기능에 영향을 주는 직접적 독성효과에 의하거나 근육세포에 손상을 일으키는 간접적인 효과에 의해 발생할 수 있다(1). 약 150종 이상의 약물과 독소들이 골격근 손상의 원인 물질로 알려져 있다(12).

횡문근융해증을 일으키는 가장 흔한 약물은 HMG-CoA 환원효소 억제제이다. 이외에도 alcohol, cocaine, ketamine hydrochloride, methamphetamine, caffeine, ac-

etaminophen 등에 의해서도 횡문근융해증에 발생하게 된다(13).

Hydroxychloroquine, chloroquine은 4-aminoquinole의 유도체로서 항 말라리아 작용이 강하며, 장관 외 아메바 감염에 효과가 있고 항 염증 작용이 있어 류마티스 관절염 및 전신성 홍반성 낭창 치료에도 이용되며, porphyria cutanea tarda, 광선 알러지에도 효과가 있다고 한다(7). 부작용은 투여량과 기간에 비례한다. 소량 투여시에는 일시적인 두통, 시력 장애, 소화기 장애, 피부 발진 및 가려움증이 미약하게 나타나나 대량을 투여하면 피부, 혈액 및 시력 장애를 일으킨다(7).

Melanin을 포함한 조직에 친화성이 있으므로 각막에 농축되어 실명을 일으킬 수 있다. 독작용으로서는 저혈압, 혈관 확장, 심근 기능 저하 및 심박동 정지 등이 나타날 수 있고 대량을 장기간 사용시 내이 독성, 망막증, 근증, 심장증 및 말초신경 장애를 일으킬 수 있다(7).

Chloroquine에 의한 근병증은 1963년 처음 발표되었으며, 현재까지 hydroxychloroquine에 의한 근병증이 13예, chloroquine에 의한 경우가 38예 정도 보고되었다. Hydroxychloroquine이나 chloroquine은 염증세포의 리소솜성 시스템에 축적됨으로써 단백질 당화와 막 지질대사의 변화 및 용해소체의 알칼리화를 촉진시킨다(8). 임상적 증상은 점진적인 골격근 쇠약 및 심근병증을 동반한다. 근증은 주로 대칭적으로 근위부 사지에 발생하고 말초신경 병증과 연관이 되어 있다.

Hydroxychloroquine 또는 chloroquine을 사용한 후 rhabdomyolysis가 발생한 경우는 약제 단독 사용 후에 발생한 경우는 없으며, 피부 홍반성 루푸스 환자에서 hydroxychloroquine을 사용하고 있다가 치료 반응이 좋지 않아 quinarcrine을 추가한 경우에 횡문근융해증이 생겼다는 보고가 있다(14).

Hydroxychloroquine에 의한 부작용은 투여량과 기간에 비례하며(7), 말라리아로 단기간 사용 후에 발생한 경우 횡문근융해증의 보고는 없으나 근병증이 hydroxychloroquine 사용 후에 발생한 보고(13)들이 있으며, 본 증례에서는 말라리아로 hydroxychloroquine을 치료한 이외에 횡문근융해증을 일으킬만한 특이 소견이 없으므로, 말라리아로 hydroxychloroquine 사용 후에 횡문근융해증이 발생할 수 있을 가능성에 대해 염두해 둘 필요가 있다.

Hydroxychloroquine에 의한 근증은 주로 CK가 정상이거나 약간 증가하는 것이 대부분이며, 말라리아에서 횡문근융해증이 발생하는 경우는 *Plasmodium falciparum*에 의한 경우가 대부분이다. 하지만 본 증례에서는 *Plasmo-*

*dium vivax* 말라리아로 hydroxychloroquine 복용 후 횡문근융해증이 발생하면서 근증이 동반된 경우로 향후 *Plasmodium vivax* 말라리아로 hydroxychloroquine 사용 시에 세심한 경과 관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

횡문근융해증은 골격근섬유의 손상으로 인한 유해 물질들이 순환기내로 유입되어 생명에 지장을 줄 수 있는 질환으로 많은 질병이나 약들이 유발인자로 작용할 수 있다. 말라리아 환자들에 있어서 횡문근융해증이 생긴다는 보고가 있으며, 또한 말라리아 치료약제인 hydroxychloroquine이 근병증이나 횡문근융해증을 일으킨다는 보고가 있다. 하지만 국내에서는 *Plasmodium vivax*에 의한 말라리아로 hydroxychloroquine으로 치료한 환자에서 횡문근융해증이 생긴다는 보고가 없었다. 최근 저자들은 *Plasmodium vivax*에 의한 말라리아 환자에서 hydroxychloroquine을 사용한 뒤 20일 뒤 횡문근융해증이 일어난 1예가 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Coco TJ, Klasner AE: Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 16:206-10, 2004
- 2) Kim HY, Choi SO, Shin SJ, Kim YK, Han BG, Park SJ, Hong AR, Lee KH: Analysis of 250 cases of rhabdomyolysis. *Korean J Nephrol* 13:810-817, 1994
- 3) Reynaud F, Mallet L, Lyon A, Rodolfo JM: Rhabdomyolysis and acute renal failure in *Plasmodium falciparum* malaria. *Nephrol Dial Transplant* 20:847, 2005
- 4) Allo JC, Vincent F, Barboteu M, Schlemmer B: *Falciparum malaria: an infectious cause of rhabdomyolysis and acute renal failure. Nephrology Dial Transplant* 12:2033-4, 1997
- 5) Knochel JP, Moore GE: Rhabdomyolysis in malaria. *N Engl J Med* 329:1206-7, 1993
- 6) Poels PJ, Dolmans WM, Gabreels FJ: Rhabdomyolysis associated with malaria tertiana in a patient with myoadenylate deaminase deficiency. *Trop Geogr Med* 45:83-6, 1993
- 7) Kim KH, Kim WJ, Hong KH, Cho KP, Park YH, Ryu KJ: *Pharmacology by Woo Joo Lee. 4th ed. p704-706, Seoul, Korea, Medrang Inforang LTD., 1998*
- 8) Guis S, Mattei JP, Liote F: Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17:

877-907, 2003

- 9) Bessa O: *Alcoholic rhabdomyolysis: a review. Conn Med* 59:519-21, 1995
- 10) Line RL, Rust GS: *Acute exertional rhabdomyolysis. Am Fam Physician* 52:502-6, 1995
- 11) Miller KD, White NJ, Lott JA, Roberts JM, Greenwood BM: *Biochemical evidence of muscle injury in African children with severe malaria. J Infect Dis* 159:139-42, 1989
- 12) Haas CE, Margram Y, Mishra A: *Rhabdomyolysis and acute renal failure following an ethanol and diphenhydramine overdose. Ann Pharmacother* 37:538-42, 2003
- 13) Curry SC, Chang D, Connor D: *Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med* 18:1068-84, 1989
- 14) Creel N, Werth V: *Rhabdomyolysis associated with quinacrine therapy in a patient with chronic cutaneous lupus erythematosus. J Drugs Dermatol* 4:225-7, 2005