

말라리아

성균관대학교 의과대학 내과학교실

염준섭

Malaria

Joon-Sup Yeom

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Vivax malaria has occurred every year since its re-emergence in 1993. The majority of malaria infections in the Republic of Korea occur among person living in the vivax malaria –risk area. In the early period, most of the cases were from soldiers stationed in the Demilitarized Zone. But since the year 2000, epidemiologic characteristics have changed. In 2013, 453 cases occurred which is the lowest number since 1996 and more than half of the annual cases are occurring from civilian. Although number of malaria infection occurring among persons who traveled to regions with ongoing malaria transmission is relatively small, imported malaria is the important health concern. Imported malaria infections, especially falciparum malaria can be fatal if not diagnosed and treated promptly with appropriate antimalarial drugs. Even though malaria chemoprophylaxis will prevent majority of malaria infection, majority of persons with imported malaria did not take chemoprophylaxis. For proper prescription of prophylactic antimalarial medications and treatment, clinicians should consider likely country of malaria acquisition and drug resistance situation of that country. (Korean J Med 2014;86:265-270)

Keywords: Malaria; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium falciparum*

서론

말라리아는 열대와 아열대는 물론 온대기후를 보이는 지역에서 광범위하게 발생하는 대표적인 원충 감염 질환으로 전 세계 인구의 약 40%가 말라리아 유행지역에 살고 있다. 또한 해외여행의 활성화로 말라리아 위험지역을 방문하는 사람들이 증가하면서 여행자에서 발생하는 주요 감염병이다. 우리나라에는 오래 전부터 삼일열 말라리아가 풍토병으

로 존재하였으며 1963년 법정감염병으로 지정되고 세계보건기구와 함께 퇴치사업이 시행되면서 점차 발생자가 감소하여 1984년 이후 근절되었다. 그러나 1993년 휴전선 인근 경기 북부지역에 근무하는 장병에서 삼일열 말라리아가 다시 발생하였고 이후 지속적으로 증가하여 2000년에는 4,183명의 환자가 발생하였다. 유행 초기인 1990년대부터 2000년대 초반까지는 주로 휴전선 인근 지역에서 근무하는 군인들에서 발생하였고 환자 발생을 줄이기 위해 군에서는 위험지역

Correspondence to Joon-Sup Yeom, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-gil, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2474, Fax: +82-2-2001-1596, E-mail: jsyeom@skku.edu

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에서 복무 중인 장병들을 대상으로 클로로퀸을 이용한 화학적 예방요법이 시행되었다. 조기진단-조기치료를 위한 교육과 홍보, 방역사업 등이 지속적으로 시행되어 왔으며 2010년 이후 지속적으로 국내 발생 말라리아 환자 수는 감소하는 추세이다. 이와 달리 해외에서 감염되어 발생하는 말라리아는 화학적 예방요법으로 예방이 가능함에도 불구하고 매년 약 30-60명의 환자가 발생하고 있으며 이 중 열대열 말라리아로 사망하는 환자가 매년 발생하고 있다. 해외에서 발생하는 말라리아는 국내 삼일열 말라리아와 달리 말라리아의 대표적인 치료제였던 chloroquine에 내성인 지역이 많고 최근 개발된 약제에 대해서도 빠르게 내성이 발생하고 있어서 위험지역 방문자에게 적절한 예방약의 처방, 감염자에 대한 적절한 치료를 위해서는 약제 내성 현황에 대한 정보도 알고 있어야 한다.

본 론

역학

국내 발생 삼일열 말라리아

최근 역학적 특성이 유행 초기와 달라지고 있다. 1993년 첫 환자 발생 후 2000년까지 매년 감염자가 증가하였고 이후 증가와 감소가 반복되었으나 2010년 이후로는 지속적인 감소 추세에 있다(Fig. 1). 유행 초기에는 경기도와 강원도 북부 휴전선 인근 지역으로 동서로 넓게 발생하였으나 최근에는 인천 강화군, 경기도 파주시, 경기도 김포시, 경기도 연천에서 가장 많이 발생하고 있고 강원도 철원을 제외하면 대부분 경기도에서 감염이 발생하고 있다[1]. 과거에는 감염자의 대부분이 휴전선 인근 지역에 복무하는 현역 군인 혹은 이 지역에서 근무 후 전역한 젊은 남성들이었으나 근래

에는 민간인 환자가 더 많이 발생하고 있다. 현역 군인 혹은 전역자에서 말라리아 환자가 감소한 이유 중 하나는 위험지역에서 복무하는 경우 말라리아 발생 기간인 5월부터 9월까지 chloroquine을 이용한 화학적 예방요법과 2주간의 primaquine 투여로 terminal prophylaxis를 시행하기 때문이다[2]. 군인 환자가 감소함에 따라 전체적으로 말라리아 환자의 평균 연령대가 높아지고 있는데 민간인 환자의 경우 40대에서 가장 많이 발생하고 이어서 50대, 20대 순이다. 여성에 비해 남성에서 2.5배 많이 발생한다[1]. 우리나라의 삼일열 말라리아는 전형적인 온대지역의 삼일열 말라리아의 특성을 보여 감염 후 약 1개월 이내에 발생하는 단기 잠복기와 길게는 1년 후에 발생하는 장기 잠복기를 갖는다[3,4]. 이에 따라 매개 모기가 사라지는 겨울철에는 환자 발생이 거의 없으며 4월부터 긴 잠복기를 거친 후 증상이 발현되는 환자들이 출현하기 시작하여 6-9월 사이에 집중적으로 발생한다. 4-5월 발생 환자들의 대부분은 약 1년 전 감염된 후 장기 잠복기를 거쳐 발생한 경우이며 모기의 개체 수가 증가하고 날씨가 더운 7월부터 9월까지는 대부분 단기 잠복기를 거쳐 발생한다. 전체적으로 단기 잠복기와 장기 잠복기를 거쳐 발생하는 환자의 비율은 1.7:1로 단기 잠복기 환자가 많은 것으로 분석되었다[5].

해외유입 말라리아

말라리아 위험지역을 여행할 때에는 화학적 예방요법이 필요하다는 인지도는 높아지고 있으나 2003년 이후 국내에서 발생한 해외유입 말라리아 환자 수는 30-60명 사이로 감소하지 않고 있다(Table 1) [1,6,7]. 해외 여행객의 증가로 말

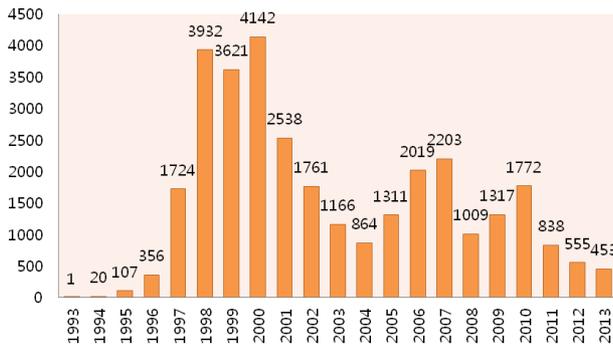


Figure 1. Incidence of vivax malaria in the Republic of Korea.

Table 1. Imported malaria cases by region of infection, 2003-2012 [6]

Year	Africa	Asia	Other continent	Unknown	Total
2003	22	37	5	0	64
2004	19	18	1	0	38
2005	25	18	2	0	45
2006	17	11	1	1	30
2007	16	17	2	0	35
2008	16	10	3	0	29
2009	16	10	0	0	26
2010	24	26	0	1	51
2011	34	22	0	0	56
2012	25	27	2	0	54

Table 2. Species of infected Plasmodium according to region of infection, 2003-2012[6]

	Africa	Asia	America	Oceania	Unknown	Total
<i>P. falciparum</i>	119	17	0	2	0	138
<i>P. vivax</i>	24	95	3	4	1	127
<i>P. ovale</i>	2	1	0	0	0	3
<i>P. malariae</i>	1	2	0	0	0	3
<i>P.falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	1	0	0	0	0	1
Unknown	19	33	0	1	0	53

라리아 발생 위험지역을 방문하는 여행자가 증가하기 때문 일 것으로 생각된다. 여성보다 남성이 더 많고 20대를 중심으로 20-40대 사이의 젊은 연령층에서 많이 발생한다[6,7]. 열대열 말라리아가 42.5%, 삼일열 말라리아가 39.1%로 대부분을 차지하였고 두 가지 열원충의 혼합 감염자도 드물게 있다(Table 2). 열대열 말라리아는 대부분 아프리카 국가 방문자에서 발생하는 반면 삼일열 말라리아는 약 75%가 아시아 국가였다. 감염자의 76.3%는 말라리아 예방약을 복용하지 않은 것으로 확인되었고 나이가 많은 여성에서 복용률이 낮았다[7].

약제내성

국내 발생 삼일열 말라리아

국내 감염 삼일열 말라리아에서 chloroquine 내성으로 확인된 증례보고가 있다[8]. 그러나 이후 보고된 증례는 없으며 실험실적으로 평가한 결과에서도 chloroquine에 내성을 보이는 열원충은 없어 chloroquine을 치료제로 사용하는 데 문제가 없다. 그러나 최근에 chloroquine으로 치료했을 때 과거와 달리 혈액에서 열원충이 사라지는 데 소요되는 시간이 점차 길어지는 경향이 있어 지속적인 모니터링이 필요하다[9].

해외 발생 삼일열 말라리아

대부분 chloroquine 내성이 없다. 그러나 인도네시아의 동부 지역은 chloroquine에 대한 내성이 50%를 넘었으며 미얀마를 포함한 말레이 반도, 남부 베트남에서도 chloroquine 내성 삼일열 말라리아가 발생하고 있다[10]. 그 외에도 파푸아 뉴기니, 인도 등지에서 chloroquine 내성이 문제가 되고 있다. 브라질, 가이아나, 페루, 콜롬비아 등 남아메리카 국가에서는 chloroquine 치료 실패에 대한 증례보고들이 있다[10].

열대열 말라리아

삼일열 말라리아와 달리 여러 가지 약에 대한 내성이 문제가 되고 있다. Chloroquine은 1945년부터 말라리아 치료제로

사용되었는데 12년 후인 1957년 내성이 발견되었다[11]. 현재는 멕시코, 아이티, 도미니카 공화국과 파나마 운하 서쪽에 위치한 중앙아메리카 국가를 제외한 대부분의 국가에서 chloroquine 내성이 만연되어 있어 더 이상 예방 혹은 치료 목적으로 사용하는 것이 불가능하다[12]. Chloroquine 내성 열원충이 출현함에 따라 이후 여러 가지 항말라리아 약이 개발되었으나 이들 약물에 대한 내성 열원충의 출현은 점차 빨라지고 있다. Sulfadoxine-pyrimethamine은 1967년부터 사용되었는데 그 해에 내성이 보고되었으며 mefloquine은 1977년부터 사용되었고 5년 후인 1982년 내성이 보고되었다. 이러한 내성은 주로 동남아시아의 여러 국가에서는 시작되었고 인근 지역과 아프리카로 확산되었다[13]. 이에 따라 WHO에서는 약제 내성의 확산을 차단하고 치료 실패를 줄이기 위해 artemisinin 계열의 약을 기본으로 한 작용기전이 다른 두 가지 이상의 약물을 같이 사용하는 병합요법을 시행할 것을 권고하고 있다[13]. 병합요법의 핵심이 되는 약물인 artemisinin은 사람의 혈액 내에서 분열 증식하는 초기 단계인 운상체(ring form)에 작용하여 중증 말라리아로의 진행을 막을 수 있고 강력한 효과를 가진다. 그러나 최근에는 캄보디아 일부 지역에서 artemisinin에 대한 내성이 보고되고 있다[12,14,15]. 아프리카 여러 국가에서도 chloroquine은 물론 sulfadoxine-pyrimethamine의 내성률이 높고 동남아시아와 달리 amodiaquine의 내성이 증가하고 있다[11,12].

증상과 진단

말라리아의 가장 특징적인 임상 증상은 주기성을 갖는 열이다. 삼일열, 난형열 말라리아는 48시간 주기로 사일열 말라리아는 72시간 주기로 열이 발생하며 열대열 말라리아는 매일 발생한다. 그러나 질병 발생 초기에는 이러한 주기성 없이 매일 열이 나며 타 질환과 감별할 수 있는 특징적인 증상이나 이학적 소견이 없는 경우가 많다. 해외유입 말라리아로 진단된 환자의 약 60%만이 최초 방문한 의료기관에서 말

라리아로 진단되고 있으며 상기도 감염으로 최초 진단되었던 환자들이 많다[6]. 그러므로 자세한 문진을 통해 말라리아 발생 위험지역 방문 이력을 확인하고 의심할 수 있어야 한다. 열대열 말라리아의 경우에는 열과 함께 설사를 동반하기도 하므로 감염성 설사 질환으로 오인할 수 있어 다른 명확한 열의 원인이 밝혀지기 전에는 반드시 말라리아를 감별 진단에 포함시켜야 한다. 열대열 말라리아는 귀국 후 1개월 이내에 대부분 발병하며 혈액 내 기생충 밀도가 높아 말초혈액도말표본에서 상대적으로 쉽게 진단이 될 수 있다. 그러나 삼일열 말라리아는 혈액 내 기생충 밀도가 상대적으로 낮아 말초혈액도말표본에서 원충을 발견하지 못할 수 있고 온대지역의 삼일열원충은 약 1년의 긴 잠복기를 거쳐 발생할 수 있기 때문에 열의 원인으로 의심하지 못하는 경우도 있어 진단이 어려워질 수 있다[16].

말라리아의 진단은 말초혈액도말표본이 가장 중요하며 후층도말표본과 박층도말표본을 모두 시행하여 감염 여부와 열원충의 종류를 구분할 수 있다. 최근에는 신속하면서도 정확한 검사방법이 많이 개발되었으며 신속진단키트는 특별한 장비와 교육이 필요 없어 많이 사용되고 있다.

신속진단키트

pLDH (plasmodium lactate dehydrogenase) 혹은 HRP2 (Histidine-rich Protein 2) 항원에 대한 단클론항체를 이용하여 열원충의 항원을 신속하게 검출할 수 있도록 제작된 키트로 열원충 감염 여부와 원충형을 감별할 수 있다[1]. 국내 발생 삼일열 말라리아는 기생충혈증 밀도가 낮은 경우가 많아 신속진단키트로 진단이 어려운 경우들이 있다[17]. 국내에는 세 가지 제품이 판매되고 있으며 최근 국내 환자들을 대상으로 시행된 연구 결과에 따르면 모두 90% 이상의 민감도를 보였다[18].

중합효소연쇄반응(PCR, polymerase chain reaction)

18s ribosomal RNA 유전자를 이용한 two-step nested PCR

real-time PCR (실시간중합효소연쇄반응)은 보다 민감하고 정확한 원충형 감별이 가능하여 점차 많이 사용되고 있다. 특히 해외에서 감염된 말라리아 환자의 경우에는 두 가지 열원충에 동시 감염이 가능하며 말초혈액도말표본으로 감별이 쉽지 않아 PCR 검사를 보조적으로 시행하는 것이 좋다[19].

화학적 예방과 치료

국내 발생 삼일열 말라리아

우리나라의 말라리아 발생 밀도는 대부분 낮으므로 예방 화학요법이 필요하지 않다. 예외적으로 위험지역에서 근무하는 일부 군인들을 대상으로 chloroquine을 이용한 화학적 예방법이 사용되고 있다. 약제 내성의 문제가 없어 chloroquine을 치료제로 사용할 수 있으며 간에 있는 수면소체(hypnozoite)를 박멸하기 위해 primaquine을 같이 사용한다. Chloroquine과 primaquine은 첫날부터 같이 투여하는 것이 좋다. Primaquine 15 mg/day (0.25 mg/kg/day)를 14일간 모두 복용한 경우에도 1% 정도에서 재발할 수 있으며 이런 경우에는 처음과 동일하게 chloroquine + primaquine으로 치료를 할 수 있다(Table 3) [1,12,13].

해외유입 말라리아

말라리아 발생 위험지역을 방문 예정인 여행자들은 출국 전 정확한 여행 일정과 함께 여행의학 클리닉을 방문하여 상담을 받아야 한다. 여행자에서의 말라리아 감염 위험성은 현지 거주자들과는 다르며 방문 지역은 물론 방문하는 시기, 여행 기간, 여행 형태, 숙소 등을 복합적으로 고려하여 예방적 화학요법의 시행 여부와 선택 약물이 결정되어야 한다. 동남아시아에서는 열대열 말라리아와 삼일열 말라리아가 모두 발생하며 아프리카는 열대열 말라리아가 절대적으로 많이 발생하나 일부 지역에서는 삼일열 말라리아 발생한다. 열대열 말라리아가 발생하는 지역은 대부분 chloroquine에 대한 내성이 있어 예방약으로 사용하는 것은 적절하지 않다. Chloroquine 내성 말라리아의 예방을 위해 국내에서 사용 가

Table 3. Treatment of uncomplicated *P. vivax* malaria [1, 12, 13]

	Drug and adult dosing
Chloroquine-sensitive <i>P. vivax</i>	Chloroquine 10 mg base/kg orally immediately, followed by 5mg base/kg orally at 6, 24, 48 hours. Total dose: 25 mg base/kg. Plus, primaquine 0.25 mg base/kg for 14 days.
Chloroquine-resistant <i>P. vivax</i>	Mefloquine 750 mg salt orally immediately, followed by 500 mg salt orally given 6-12 hours after initial dose. Total dose: 1,250 mg salt. Plus, Primaquine as above or Atovaquone-proguanil 4 adult tabs orally once daily for 3 days. Plus, Primaquine as above.

Table 4. Malaria chemoprophylaxis [12,23]

Drug	Adult dose	Initiation (time before first exposure)	Discontinuation (time after last exposure)
Hydroxychloroquine sulfate	400 mg salt once weekly	1-2 wk	4 wk
Mefloquine	250 mg salt once weekly	1-2 wk	4 wk
Atovaquone/proguanil	250 mg/100 mg (one adult tab) once daily	1-2 days	7 days
Doxycycline	100 mg once daily	1-2 days	4 wk

Table 5. Treatment of uncomplicated chloroquine-resistant plasmodium falciparum [12,23]

Drug	Adult dosing
Atovaquone-proguanil	4 adult tabs orally given once a day for 3 days .
Mefloquine (not recommended for person who have acquired infections from area with known mefloquine-resistance in Southeast Asia)	750 mg salt orally immediately, followed by 500 mg salt orally given 6-12 hours after initial dose. Total dose: 1,250 mg salt.
Quinine sulfate plus doxycycline	Quinine sulfate 650 mg salt orally three times a day for 3 or 7 days ^a Doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days

^aFor infections acquired in Southeast Asia, quinine sulfate treatment should be given for 7 days.

능한 약물로는 mefloquine, atovaquone/proguanil, doxycycline 이 있으며 부작용, 복용법, 약물의 가격 등이 다르므로 환자와 충분한 상의 후 약을 선택하는 것이 좋다(Table 4). Mefloquine 은 주 1회 복용하므로 과거에 많이 사용되어 왔으나 부작용이 많아 최근에는 상대적으로 부작용이 적은 atovaquone-proguanil 의 사용이 권고되고 있다. 그러나 atovaquone-proguanil은 매일 복용해야 하므로 mefloquine에 비해 번거롭고 가격이 비싸다는 단점이 있다. Lee 등[20]의 연구에 의하면 우리나라 사람들에서 mefloquine 처방 후 18.6%에서 부작용 경험하였다. 부작용은 복용 후 3주 이내에 대부분 발생하였으며 부작용으로 열감을 가장 많이 호소하였고 이어서 어지러움, 피로감, 복통, 구역, 구토 순으로 많이 나타났다. Atovaquone-proguanil 복용자들이 호소하는 주요 부작용으로는 구역, 경한 설사, 두통, 어지럼증 등이 가장 많았다[21].

해외에서 말라리아에 감염된 경우에는 감염 추정 지역과 감염된 열원충의 종류에 따라 치료약이 달라질 수 있다. 특히 열대열 말라리아는 중증말라리아로 빠르게 진행할 수 있어 신속한 진단과 치료가 필요하며 중증인 경우에는 경구용 약제 투여가 어려우므로 주사용 약물로 치료해야 한다. 해외에서 감염된 삼일열 말라리아는 인도네시아와 파푸아 뉴기니 등 일부 지역을 제외하면 대부분 chloroquine에 내성이 문제가 되지 않으므로 국내 삼일열 말라리아의 치료와 동일

하게 chloroquine과 primaquine으로 치료가 가능하다. 단, 열대 지역에서 유행하는 삼일열원충은 primaquine에 대한 감수성이 떨어지므로(primaquine tolerance) 1일 primaquine 투여량을 30 mg (0.5 mg/kg)으로 증량할 것을 권고하고 있다[12,13,22].

Chloroquine에 내성인 삼일열 말라리아의 치료는 chloroquine 내성 열대열 말라리아의 치료에 사용되는 약물과 함께 primaquine을 사용하면 된다. WHO에서는 artemisinin을 기본으로 한 병합치료를 권고하고 있으나 우리나라에는 artemisinin 계열 약물을 구하기가 쉽지 않으므로 mefloquine이나 atovaquone-proguanil과 함께 primaquine을 사용할 수 있다 (Table 4) [12,23].

열대열 말라리아는 chloroquine에 대한 내성이 없다는 것을 확인하기가 쉽지 않고 치명적일 수 있다는 점을 고려할 때 더 이상 chloroquine을 사용하는 것은 적절하지 않다. 합병증이 없어 경구용 약물의 복용이 가능한 경우 국내에서는 atovaquone/proguanil, mefloquine, quinine sulfate, doxycycline 등이 사용 가능하다(Table 5) [12,23]. 중증 말라리아 환자에서는 경구 투여가 곤란한 경우 정맥주사 혹은 근육주사로 치료해야 한다. 국내에는 시판되고 있는 약물이 없으며 국립중앙의료원을 통해서 artemether, quinidine gluconate, quinine dihydrochloride를 공급받을 수 있다[6].

맺음말

퇴치하기 위한 많은 노력에도 불구하고 여전히 많은 국가에서 말라리아가 발생하고 있다. 국내 발생 삼일열 말라리아 환자수는 점차 감소하고 있으나 북한의 영향을 받는 지역적 특성상 퇴치되는 순간까지 지속적인 관리와 관심이 필요하다. 최근에는 해외 여행객이 증가하고 있고 우리 국민들이 방문하는 지역 또한 다양화되면서 말라리아 감염 위험지역 방문자 또한 증가할 것으로 예상된다. 적절한 예방약을 선택하기 위해서는 여행자가 방문하는 지역, 방문하는 시기, 체류 기간, 숙소, 등의 환경적 요인과 여행자가 가지고 있는 기저질환, 복용하고 있는 약물, 약물 알레르기 등을 고려해야 한다. 특히 지역에 따라 말라리아 약에 대한 내성 패턴이 다르므로 국가별 약제내성 정보를 파악하고 있어야 한다. 말라리아 위험 지역을 여행한 후 열이 발생하면 말라리아를 반드시 감별해야 하며 중증 말라리아로 진행하지 않도록 신속한 진단과 치료를 시행해야 한다.

중심 단어: 삼일열 말라리아; 열대열 말라리아

REFERENCES

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2013 Malaria Management Guidelines. 2013.
2. Yeom JS, Ryu SH, Oh S, et al. Evaluation of anti-malarial effects of mass chemoprophylaxis in the Republic of Korea army. *J Korean Med Sci* 2005;20:707-712.
3. Tiburskaja NA, Vrublevskaia OS. The Course of Infection Caused by the North Korean Strain of *Plasmodium Vivax*. Geneva: World Health Organization, 1977.
4. Arnold J, Alving AS, Hockwald RS, Clayman CB, Dern RJ, Beutler E. Natural history of Korean vivax malaria after deliberate inoculation of human volunteers. *J Lab Clin Med* 1954;44:723-726.
5. Nishiura H1, Lee HW, Cho SH, et al. Estimates of short- and long-term incubation periods of *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:338-343.
6. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Malaria Prevention Guidelines for Traveling Abroad, 2014.
7. Kim HS, Kwok J, Yoon SK. Epidemiologic Characteristics of Imported Malaria in Korea 2003-2012: Public Health Weekly Report. Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
8. Lee KS, Kim TH, Kim ES, et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in the Republic of Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:215-217.
9. Yeom JS, Jun G, Kim JY, et al. Status of *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea, 2008-2009: decrease followed by resurgence. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106:429-436.
10. Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:508-534.
11. Wongsrichanalai C1, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002;2:209-218.
12. Fairhurst RM, Welles TE. *Plasmodium* species (malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*.
13. World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2nd ed. Geneva: WHO, 2010. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3437-3462.
14. Dondorp AM, Fairhurst RM, Slutsker L, et al. The threat of artemisinin-resistant malaria. *N Engl J Med* 2011;365: 1073-1075.
15. Witkowski B, Khim N, Chim P, et al. Reduced artemisinin susceptibility of *Plasmodium falciparum* ring stages in western Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:914-923.
16. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-1568.
17. Huh AJ, Kwak YG, Kim ES, et al. Parasitemia characteristics of *Plasmodium vivax* malaria patients in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26:42-46.
18. Kim JY, Ji SY, Goo YK, et al. Comparison of rapid diagnostic tests for the detection of *Plasmodium vivax* malaria in South Korea. *PLoS One* 2013;8:e64353.
19. Shin SY, Yu JH, Kim JY, et al. A case of mixed malaria infection with severe hemolytic anemia after travel to Angola. *Infect Chemother* 2012;44:386-390.
20. Lee HJ, Park TS, Kim SS, et al. A clinical study of adverse reactions after taking mefloquine. *Infect Chemother* 2007; 39:159-164.
21. Kwon NH, Park TS, Kang HS, et al. Compliance with atovaquone-proguanil against malaria of Korean travelers abroad. *Infect Chemother* 2008;40:255-258.
22. John GK, Douglas NM, von Seidlein L, et al. Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: a critical review of the literature. *Malar J* 2012;11:280.
23. Centers for Disease Control and Preventions. Treatment of malaria (guidelines for clinicians) [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, c2014 [cited 2014 Feb 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf>.