

쯔쯔가무시병과 동반된 혈구탐식 림프조직구증으로 사망한 1예

김형욱¹ · 최보식¹ · 김종형¹ · 신영민¹ · 이순정¹ · 김성률² · 전재범¹
울산대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

A Case of Death Due to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Accompanied by Scrub Typhus

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare disease with a high mortality rate. It is associated with a variety of bacterial, viral, fungal, and parasitic infections. In the literature, there are several cases of HLH associated with scrub typhus in adults, all of which were successfully treated with antibiotic therapy for scrub typhus. This report describes a case of HLH accompanied by scrub typhus in an 81-year-old woman, in whom the disease progressed despite doxycycline therapy. The patient refused to receive immunosuppressive chemotherapy for HLH and died 5 weeks after admission due to multi-organ failure. To our knowledge, this is the first case of death due to scrub typhus-associated HLH in an adult.

Key Words: Scrub typhus, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Hemophagocytic syndrome

Hyung Wook Kim¹, Bo Sik Choi¹, Jong Hyung Kim¹, Young Min Shin¹, Soon Jung Lee¹, Sung Ryul Kim², and Jae-Bum Jun¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

서론

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi* 감염에 의해 고열, 발한, 두통 및 반점구진성 발진 등을 나타내는 질환으로, 대부분 항생제로 치료가 잘 되지만 일부 환자에서는 급성신부전, 급성호흡곤란증후군, 패혈성쇼크, 다장기부전 등으로 사망할 수도 있다[1, 2].

혈구탐식 림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 고열, 범혈구감소증, 간비장비대과 골수나 세망내피계통에서의 대식세포나 조직구에 의한 혈구탐식을 특징으로 하는 질환으로, 급격히 진행하여 예후가 불량한 경우가 많다[3]. HLH는 가족성인 일차성과 다른 질병에 병발하는 이차성으로 구분하는데, 이차성의 경우 세균, 바이러스, 진균 등에 의한 감염질환 혹은 자가면역질환이나 악성질환 등의 다양한 질병과 관련하여 발생한다[3, 4]. 쯔쯔가무시병에 동반된 HLH의 보고는 매우 드물어, 성인의 경우 해외 문헌상 총 8예가 보고되어 있으며, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다[5-9]. Yang 등에 의하면, 소아에서 쯔쯔가무시병에 동반된 HLH로 사망한 1예가 보고되어 있으나, 성인의 경우에는 보고된 8예 모두 쯔쯔가무시병에 대한 항생제 치료 후 호전되었다[10]. 저자들은 쯔쯔가무시병에 동반된 HLH가 발생한 81세 여자 환자가 항생제 치료에도 불구하고 사망한 1예를 경험하였기에, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 20, 2010

Revised: June 16, 2010

Accepted: July 7, 2010

Correspondence to Jae-Bum Jun, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, 290-3 Jeonha-dong, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea

Tel: +82-52-250-8930, Fax: +82-52-251-8235

E-mail: uvgotletter@hanmail.net

www.icjournal.org

증례

81세의 여자가 2주 전부터 시작된 발열을 주소로 입원하였다. 동반증상으로 두통, 몸통의 반점구진성 발진 등이 있었고, 1주일 전에 타 병원을 방문하여 3세대 세팔로스포린계 항생제 치료를 받던 중, *O. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광검사법(indirect immunofluorescent antibody assay, IFA)에서 항체가 1:80으로 확인되어 doxycycline 치료를 시작하였다. 그러나 doxycycline 치료 4일 후에도 발열이 지속되고 빈혈, 저혈소판혈증 등이 진행하여 본원으로 전원되었다. 평소 특이 병력없이 건강하게 지냈으며 농촌 지역(경상북도 칠곡군)에 거주하였고 자주 발일을 한다고 하였다. 환자는 급성 병색이었으나 의식은 명료하였고, 국소 신경학적 징후는 없었다. 활력 징후는 혈압 104/71 mmHg, 맥박수 분당 98회, 호흡수 분당 20회, 체온 39.1℃였고, 이학적 신체 검사에서 림프절은 만져지지 않았다.

일반 혈액검사에서 총 백혈구 $9,780/\text{mm}^3$ (호중구 75%), 혈색소 6.9 g/dL, 혈소판 $72,000/\text{mm}^3$ 로 측정되었다. 부분트롬보플라스틴시간은 정상 범위 안이었으며 프로트롬빈시간은 약간 지연된 소견을 보였다(14.7sec, 정상 범위: 11.0-14.0sec). 혈액 생화학적 검사에서는 아스파테이트아미노전이효소 112 IU/L, 알라닌아미노전이효소 91 IU/L, 총 단백질 5.4 g/dL, 알부민 2.6 g/dL, 젖산 탈수소효소(lactic dehydrogenase) 2,174 IU/L, 페리틴 1,530 ng/mL, C-반응 단백 9.87 mg/dL 등의 이상소견이 관찰되었다.

복부 및 흉부 전산화 단층촬영에서 간비장비대 소견을 보였으며 그 이외의 이상 소견은 없었다(Fig. 1). 혈액배양검사에서 자라는 세균은 없었고, 제 1병일부터 ceftriaxone과 doxycycline 투여를 시작하였다. 발열 원인을 찾기 위해 시행한 항핵항체(anti-nuclear antibody), 류마티스인자, 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody), 브루셀라 혈청 검사 및 purified protein derivative test는 모두 음성 소견을 보였다.

입원 당시 시행한 *O. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광검사법 항체가 1:640으로 확인되어 쯔쯔가무시병으로 진단하였으나,

doxycycline 사용 중에도 발열이 지속되고 혈구감소증이 진행되어 제 5병일에 골수검사를 시행하였다. 골수검사에서 조직구의 증가 및 이들에 의해서 과립구, 적혈구, 혈소판 등의 다양한 혈구세포들이 탐식되고 있는 소견이 관찰되어 HLH로 진단하였다(Fig. 2). 이에 대한 원인을 감별하게 위해 시행한 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 파르보바이러스 B19 (Parvovirus B19), 엡스타인-바 바이러스(Ebstein-Barr virus, EBV)에 대한 IgM 항체나 중합효소연쇄반응 혹은 항원혈증 등은 모두 음성 소견을 보였다.

제 8병일부터는 HLH 치료 목적으로 prednisolone (1 mg/kg)을 추가로 투여하였으며, 투여 직후 약 3일간 체온 최고점이 떨어지는 양상을 보였으나 이후 다시 오르면서 발열은 지속되었다. 제 10병일에 시행한 *O. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광검사법 항체가 1:1280로 좀 더 상승하였다. 제 14병일부터는 rifampin을 추가하여 사용하였으나, 발열은 지속되었고 혈소판은 $50,000/\text{mm}^3$ 이하로 감소되었다. 이에 저자들은 HLH에 대한 복합화학적요법을 고려하였으나 환자의 치료 거부로 인해 시행할 수 없었다.

입원 기간 중 농축적혈구 2단위가 한차례 수혈되었었고, 제 30병일에 시행한 일반 혈액검사에서 백혈구 $6,580/\text{mm}^3$ (호중구 91%), 혈색소 7.5 g/dL, 혈소판 $39,000/\text{mm}^3$ 로 측정되었다. 말초도말 혈액검사에서 미세혈관 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)은 관찰되지 않았으나, 프로트롬빈시간 16.0 sec (정상 범위: 11.0-14.0 sec), 섬유소원분해산물(fibrin degradation product) $10.46 \mu\text{g/mL}$ (정상 범위: 0-5 $\mu\text{g/mL}$), D-dimer $4.98 \mu\text{g/mL}$ (정상 범위: 0-1 $\mu\text{g/mL}$), 항트롬빈III 63.2% (정상 범위: 80-120%) 등으로 혈액응고 검사의 이상 소견이 관찰되었다. 전신 쇠약이 조금씩 진행하는 양상을 보였으나 입원 당시부터 중증 쯔쯔가무시병에서 관찰될 수 있는 의식의 변화나 폐렴, 급성신부전 등은 관찰되지 않았다. 제 35병일에 측정된 혈액요소질소, 혈액크레아티닌 등은 정상 범위였고, C-반응 단백, 간기능 검사도 입원시와 큰 변화는 없었으나, 혈소판은 $28,000/\text{mm}^3$ 로 더 감소되고, 페리틴은 측정 범위를 벗어난 $>1,650 \text{ ng/mL}$ 으로 보고되었다. 제 37병일에 폐뇨가 발생하였고, 다음날 저산소증에 동반된 양측 폐침윤 소견

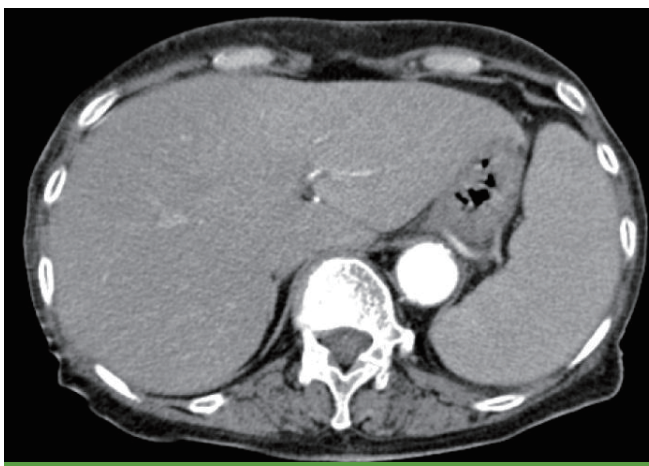


Figure 1. Contrast-enhanced abdominal computed tomography on admission shows hepatosplenomegaly.

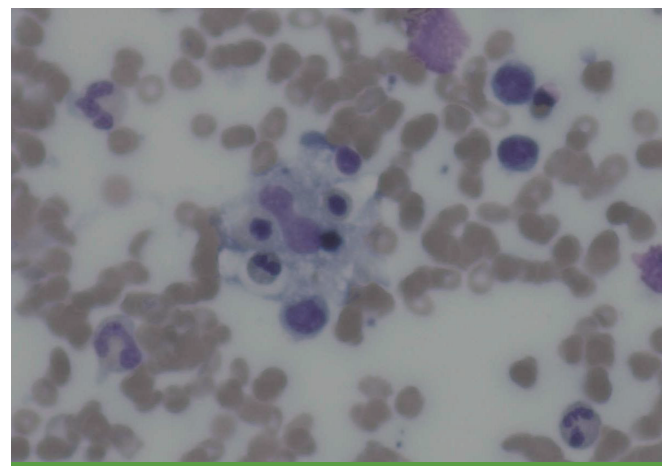


Figure 2. Microscopic finding of bone marrow aspiration shows hemophagocytosis of neutrophil, normoblasts, and platelets (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

Table 1. Reported Cases of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Acute Typhus in Adults

Case [Ref] No.	Age (year)/ Sex	Onset	CBC			Ferritin (ng/mL)	LDH (IU/L)	Albumin (g/dL)	outcome
			WBC (ANC) (/μL)	Hb (g/dL)	Platelet (×10 ³ /μL)				
1 [5]	47/F	June 1988	5,200 (4,316)	14.2	30	—	1,275	2.0	Improved with minocycline within 2 weeks
2 [6]	53/F	Sept 1993	1,800 (—)	—	63	—	760	—	Improved with minocycline within 2 weeks
3 [7]	75/F	Oct 1990	5,600 (—)	12.8	14	183	689	—	Improved with doxycycline within 10 days
4 [7]	69/F	Nov 1998	1,300 (—)	11.3	75	282	608	—	Improved with minocycline within 10 days
5 [7]	53/F	Nov 1999	—	—	191	—	—	—	Improved with minocycline within 10 days
6 [7]	21/M	unknown	9,000 (2,970)	9.3	209	1,415	1,555	2.8	Improved with doxycycline within 2 days
7 [8]	74/F	Apr 2005	6,700 (4,355)	12.3	165	—	608	3.7	Improved with minocycline within 1 day
8 [9]	58/F	July 2007	2,300 (782)	6.5	56	—	315	—	Improved with doxycycline within 3 days
Case	81/F	Nov 2009	9,780 (7,335)	6.9	72	1,530	2,174	2.6	died

ANC, absolute neutrophil count; CBC, complete blood cell count; Hb, hemoglobin; LDH, lactic dehydrogenase; WBC, white blood cell; —, not reported

이 단순홍부혈영에서 관찰되었다. 당일 시행한 혈액 및 소변 배양검사 에서 자라는 세균은 없었다. 이후 급성신부전과 급성호흡부전 등이 진행하면서 제 39병일에 다장기 부전으로 사망하였다.

고찰

본 증례는 HLH의 원인으로 쯔쯔가무시병이 진단되었던 경우이다. 쯔쯔가무시병은 과거력 상 야외 활동이 있는 환자에서 발열, 반점구진 성 발진, 두통, 발한, 가피 등을 나타내는 경우에 임상적으로 의심할 수 있으며, 간접면역형광검사법으로 항체가 4배 이상 상승할 때 확진하고 있다[11, 12]. 본 증례에서 가피는 관찰되지 않았으나, 그 이외의 특징적 임상소견을 나타내었고, 간접면역형광검사에서 항체가 1:80에서 1:1280으로 16배 상승하여 쯔쯔가무시병으로 확진하였다.

HLH는 1) 일주일 이상 지속되는 고열(>38.5°C), 2) 간비장비대, 3) 혈구감소증(혈색소 <9.0 g/dL, 혈소판 <100,000/mm³, 절대호중구 <1,000/mm³ 중 2가지 이상), 4) 고중성지방혈증 또는 저섬유소원증, 5) 악성질환의 증거가 없이 골수, 비장, 혹은 림프절에 혈구탐식증이 관찰될 때, 6) Natural Killer (NK) 세포 활성의 감소, 7) 고페리틴혈증(>500 μg/L), 8) soluble CD25 (soluble interleukin-2-receptor, sIL-2R) >2,400 U/mL의 8가지 소견 중 5가지 이상을 만족할 때 진단할 수 있다[13]. 본 증례의 경우는 섬유소원, NK 세포 활성, sIL-2R 등이 측정되지 않았음에도, 8가지 소견 중 5가지를 만족하여 HLH로 진단할 수 있었다.

HLH의 발생기전은 아직까지 명확하지는 않으나 여러 가지 시토카인(cytokine)의 기능이상과 동반된 T 림프구와 대식세포의 과도한 활성화와 연관되어 있다고 알려져 있으며, 이로 인한 과염증(hyperinflammation) 상태가 조절되지 않으면 다장기부전으로 사망할 수 있다[3, 4]. 이런 과염증 상태를 반영하는 tumor necrosis factor alpha (TNF-α), gamma interferon (INF-γ), sIL-2R 등 시토카인의 혈중농도 증가가 HLH의 나쁜 예후인자라는 것도 알려져 있다[14-16]. 한편 TNF-α와 INF-γ는 세포매개 면역반응(cell-mediated immune response)에서 중요한 역할을 하는 시토카인으로, 세포내 병원체인

*O. tsutsugamushi*에 대한 우리 몸의 주 방어기전은 세포매개 면역반응이므로, 쯔쯔가무시병에서의 TNF-α와 INF-γ의 증가는 증명되어 있다[17]. 이런 점들을 고려하면, 중증 쯔쯔가무시병에서 이 시토카인들이 과활성화와 연관되어 HLH가 발생할 수도 있을 것이다[6].

감염과 관련된 이차성 HLH 중에서, EBV와 연관된 경우 사망률이 70%까지도 보고되어 예후가 좋지 않으나, EBV 외의 병원체와 관련된 경우에는 보존적 치료와 기저감염 치료만으로도 60-70% 정도에서 호전을 보이는 것으로 되어 있다[3, 4]. 쯔쯔가무시병과 연관된 HLH는 본 증례를 포함하여 총 9예가 있었고, 그 중에는 급성호흡부전으로 중증의 임상경과를 보인 경우도 1예 있었으나, 본 증례를 제외하고는 모두 쯔쯔가무시병에 대한 항생제 치료 후 2주 이내에 호전이 되었다(Table 1)[5]. 본 증례는 doxycycline, rifampin 등의 항생제와 HLH에 대한 스테로이드 치료를 하였지만 열이 떨어지지 않았고, 입원 5주째 다장기 부전으로 사망하였다. 이와 관련하여 이전의 논문들에 보고된 HLH의 나쁜 예후인자로는, TNF-α, INF-γ, sIL-2R 등의 증가 외에도 고령, 고페리틴혈증 등이 있었다[18].

쯔쯔가무시병도 생명을 위협하는 질환으로, 나쁜 예후인자로는 저알부민혈증(≤3.0 g/dL), 가피가 관찰되지 않는 경우, 고령, 응고병증 등이 보고되어 있다[19, 20]. 본 증례의 경우 가피가 관찰되지 않았고, 나이가 많았고, 페리틴치도 높았으며, 알부민치도 3.0 g/dL 이하로, 이전에 보고되었던 나쁜 예후인자를 많이 갖고 있었다.

HLH의 치료로는, EBV와 연관된 경우에는 과염증 상태를 완화시키기 위한 스테로이드, 대식세포에 독성이 있는 etoposide와 T 림프구 활성을 억제하는 cyclosporine A 등으로 구성된 복합화학요법이 일차적으로 추천된다. 그 외의 병원체와 관련된 경우에는 원인질환에 대한 치료를 먼저 시행한 후, 이에 반응이 없을 경우에 복합화학요법을 시행하는 것으로 되어 있다[4, 13]. 본 증례의 경우, 원인질환인 쯔쯔가무시병에 대해서 doxycycline을 2주 정도 사용하였으나 임상적 호전이 없어서, 당시에는 doxycycline 치료실패로 생각하여 rifampin을 추가하여 사용하였다. 그러나 중증 쯔쯔가무시병에서 흔히 관찰되는 수막염, 간질성폐렴, 급성신부전 등이 관찰되지 않는 상황에서 발열이 지속되고 혈구감소증이 진행된 점을 고려하면, 병원체가 제거되지 않았다고 보다 HLH가 계속 악화되었던 것으로 보아야 될 것으로 생각된다. 이

후 복합화학요법을 고려하였으나 환자의 치료 거부로 시행하지 못했다. 저자들이 찰츄가무시병에 대해 사용했던 rifampin은 일반적으로 doxycycline 내성균에 대해서 추천되는 항생제이다. 그러나 본 증례와 같이 doxycycline과 동시 투여 시에는 해열기간이 더 길어질 수 있다는 보고가 있으므로 동시 투여 여부는 신중하게 결정되어야 할 것으로 생각된다.

본 증례는 임상적 소견 및 특징적인 간접면역형광검사 소견 등으로 찰츄가무시병 진단에 어려움은 없었던 환자이나 발열, 발진, 간비장비대, 혈구감소증, 간기능검사의 이상 등이 찰츄가무시병과 HLH에서 모두 나타날 수 있다는 점과, HLH에 의한 간접면역형광검사의 위양성 이 완전히 배제되지 않는 점 등을 고려하면, 입원 초기에 중합효소연쇄반응이나 리케차 배양검사가 같이 시행되었으면 하는 아쉬움은 있다.

요약하면, 본 증례는 찰츄가무시병에 동반된 HLH가 발생한 성인 환자가 찰츄가무시병에 대한 항생제 치료로 호전이 되지 않고 사망한 첫 번째 예이다. 이전에 보고된 증례들은 모두 예후가 좋았으나, 보고된 전체 증례 수가 많지 않고, HLH가 사망률이 높은 질환이며, 찰츄가무시병 또한 사망을 초래할 수 있는 질환임을 고려한다면, 찰츄가무시병에 동반된 HLH의 예후는 아직까지 명확하게 알 수는 없을 것으로 생각된다. 본 증례의 경험으로는, 2주 정도 찰츄가무시병에 대한 항생제 치료 후 임상적 호전이 없을 경우에는 HLH에 대한 복합화학요법을 고려해야 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Lee HG, Min SK, Kong SJ, Lee SJ, Song HH, Yoon JW, Lee MG, Shin DH, Kang SH, Lee JY, Park YI, Choi MG. Clinical features of tsutsugamushi disease in Chuncheon. Korean J Med 2005; 69:190-6.
2. Varghese GM, Abraham OC, Mathai D, Thomas K, Aaron R, Kavitha ML, Mathai E. Scrub typhus among hospitalised patients with febrile illness in South India: magnitude and clinical predictors. J Infect 2006;52:56-60.
3. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:435-44.
4. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerg Infect Dis. 2000;6:601-8.
5. Kobayashi T, Takizawa H, Hiroshima K, Uruma T, Enokihara H, Okuyama A. [A case of new type scrub typhus (tsutsugamushi disease) presenting with acute respiratory failure and hemophagocytic syndrome]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992;30:447-52. Japanese.
6. Iwasaki H, Hashimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T, Nakamura T. Fulminant *Rickettsia tsutsugamushi* infection associated with haemophagocytic syndrome. Lancet 1994;343:1236.
7. Takami A, Yamauchi H, Asakura H, Ishiyama K, Nakao S. Tsutsugamushi disease (scrub typhus)-associated hemophagocytic syndrome. Int J Hematol 2002;75:337-8.
8. Miyakawa K, Ohsugi K, Sugahara S, Kuriyama C, Kikuchi A, Ohta M. [Tsutsugamushi disease with hemophagocytosis complicated by Parvovirus B19 infection]. Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2006;95:2544-6. Japanese.
9. Premaratna R, Williams HS, Chandrasena TG, Rajapakse RP, Kularatna SA, de Silva HJ. Unusual pancytopenia secondary to haemophagocytosis syndrome in rickettsioses. Trans R Soc Trop Med Hyg 2009;103:961-3.
10. Yang SH, Ho YH, Chu CH, Chu SY. Childhood scrub typhus in eastern Taiwan: ten-year experience from a medical center. Acta Paediatr Taiwan 2007;48:332-6.
11. Korea Center for Disease Control and Prevention. Diagnosis of Tsutsugamushi disease. Available at: http://cdc.go.kr/kcdchome/jsp/diseasedic/dic/DISEDIC0001Detail.jsp?menuid=510535&contentid=8150&boardid=null&appid=kcdcdz01&pageNum=null&sub=null&tabinx=1&q_had01=A&q_had02=2010&idxType=0&idxNum=9. Accessed 18 May 2010.
12. Blacksell SD, Bryant NJ, Paris DH, Doust JA, Sakoda Y, Day NP. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. Clin Infect Dis 2007;44: 391-401.
13. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.
14. Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, Kuwano A, Sasaki M, Tsunematsu Y, Ueda K. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. Acta Haematol 1991;85:93-9.
15. Imashuku S, Hibi S, Fujiwara F, Ikushima S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, interferon-gammaemia and Epstein-Barr virus involvement. Br J Haematol 1994;88: 656-8.
16. Imashuku S, Hibi S, Sako M, Ishida Y, Mugishima H, Chen J, Tsunematsu Y. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 1995;86:4706-7.
17. Iwasaki H, Takada N, Nakamura T, Ueda T. Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia*

- tsutsugamushi* infection. J Clin Microbiol 1997;35:3320-2.
18. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, Saeki A, Sakamoto M, Nishiwaki K, Masuoka H, Shimada T, Yoshida M, Hosoya T. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. Eur J Haematol 1997;59:247-53.
 19. Kim DM, Kim SW, Choi SH, Yun NR. Clinical and laboratory findings associated with severe scrub typhus. BMC Infect Dis 2010;10:108.
 20. Lee CS, Hwang JH, Lee HB, Kwon KS. Risk factors leading to fatal outcome in scrub typhus patients. Am J Trop Med Hyg 2009;81:484-8.