

장관염을 동반한 Ikeda표현형 중증 쯔쯔가무시병 1예

김경한¹ · 정동식¹ · 김수영¹ · 김보성¹ · 한승희¹ · 정의한¹ · 김동민² · 이혁¹

동아대학교 의과대학 내과학교실¹, 조선대학교 의학전문대학원 내과학교실²

Severe Scrub Typhus with Enterocolitis by the Ikeda Strain of *Orientia tsutsugamushi*

Scrub typhus is a mite-borne bacterial infection of humans that is caused by *Orientia tsutsugamushi*, which causes generalized vasculitis. The disease may involve the tissues of any organ system but no case with involvement of the lower gastrointestinal tract has been reported. We report a case of a 39-year old Korean male with enterocolitis of severe scrub typhus, of which the serotype was Ikeda strain. The patient was admitted to hospital with fever, abdominal pain and shock. He developed multi organ failure and frequent watery diarrhea. Abdominal computed tomography revealed diffuse edematous thickening of the entire small and colon with inflammation. Three days after admission, the antibody to *O. tsutsugamushi* was reported to be 1:320. He improved with doxycycline and azithromycin, and the persistent watery diarrhea stopped at 24 hours. This study shows that scrub typhus should be considered when the small and large intestine are affected. For the genotype of *O. tsutsugamushi* in Korea, additional studies of the impact of changes in the vector distribution on the genotype distribution will be needed.

Key Words: *Orientia tsutsugamushi*, Scrub typhus, Enterocolitis, Genotype

서론

쯔쯔가무시병(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 감염된 털진드기 유충에 물려서 발생하며 혈액과 림프액을 통해 전신적 혈관염이 발생하는 것을 특징으로 하는 발열성 질환이다[1]. 임상 경과에는 대부분 경미하며 폐렴, 급성 신부전, 뇌수막염, 뇌염, 상부위장관 출혈, 다발성 장기부전 등의 중증 형태로도 보고 되고 있으나 하부위장관 침범을 보고한 예는 없었다[2, 3]. 이러한 중증 감염은 뒤늦게 진단이 되어 치료가 늦어지는 경우에 발생할 뿐 아니라 균의 특성과 숙주의 상태에 따라서 발생할 수 있다. 균에 의한 요인으로 균 수(bacterial count)가 많은 경우와 유전형(genotype) 등에 따라 중증을 유발할 수 있으며, 숙주 요인으로 나이가 많은 노인이나 간경화, 만성폐쇄성폐질환 같은 기저 질환이 있거나 세포매개 면역을 떨어뜨리는 유전적 소인이 있는 경우에 발생할 수 있다[4].

저자들은 기저 질환이 없는 건강한 젊은 남자에서 소장, 대장의 하부위장관을 광

Kyung Han Kim¹, Dong Sik Jung¹, Su Young Kim¹, Bo-sung Kim¹, Seung-Hee Han¹, Eui Han Jung¹, Dong-Min Kim², and Hyuck Lee¹

¹Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan; ²Department of Internal Medicine, Chosun University School of Medicine, Gwangju, Korea

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 22, 2012

Revised: November 16, 2012

Accepted: December 3, 2012

Correspondence to Dong Sik Jung

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 1 3-ga dongdaeshin-dong, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-5047, Fax: +82-51-242-5852

E-mail: dsjung@dau.ac.kr

범위하게 침범한 중증 쯔쯔가무시 감염을 일으킨 Ikeda 표현형 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

10월 초순 39세 남성이 7일 전부터 시작된 발열, 기침, 간기능 이상 소견, 혈소판 감소로 인근 병원에서 치료받던 중 저혈압으로 전원 되었다. 과거력상 특이 병력 및 입원력은 없었다. 직업은 용접공이었으며 평소 소주 2-3병 주 2-3회 정도의 음주력, 거주지는 김해 외곽의 전형적인 농촌이었다.

인근 병원 입원 당시 말초혈액검사는 백혈구 $9,000/\text{mm}^3$ (호중구 82%), 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 $56,000/\text{mm}^3$ 였고 혈청 혈액요소질소 19.5 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL이었다. 간 기능 검사에서 AST/ALT 173/117 IU (international unit)/L로 상승 되어 있었으나 PT는 정상범위, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL로 정상 수치였다. 감염증을 의심하여 3세대 세팔로스포린을 2 g 한 번 정주한 상태였다.

본원 응급실 내원 시 전반적인 복부 통증을 호소 하였다. 활력 징후는 체온이 37.8°C dopamine $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 및 dobutamine $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 사용하고 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 120/min, 호흡수 33/min, 분당 3L의 산소를 공급한 뒤 산소 포화도는 91%로 었다. 청진 상 양 폐야에서 수포음이 들렸으며 심잡음은 없었다. 복부 신체검사에서 상복부 압통과 하복부에 전반적인 압통을 호소하였으나 반발통은 없었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 46 mg/dL, 크레아티닌 2.6 mg/dL, 알부민 2.7 g/dL, AST/ALT 172/145 IU/L, 총빌리루빈 1.1 mg/dL, C-단백반응 29.29 mg/dL, Procalcitonin 8.19 ng/mL, A, C형에 대한 바이러스성 간염 항체 검사는 음성이었다고 B형의 항원은 음성

이었다. CK-MB 0.5 ng/mL, TroponinI 0.00 ng/mL였고 심전도 상에서 특이 소견은 없었다. 상기 소견으로 폐렴 및 복강내 감염을 의심하여 Piperacillin/tazobactam (2.25 g 8시간마다), ciprofloxacin (200 mg 12시간마다 정맥으로)을 투여하였다.

다음날 급성 신부전으로 복부 전산화 단층 촬영대신 복부 초음파를 시행하였다. 간, 비장 비대 이외에는 다른 소견은 없었다. 이후 $39-40^\circ\text{C}$ 정도의 고열 발생 되었고 복부의 전반적 압통이 증가되었다. 백혈구 $15,650/\text{mm}^3$ (호중구 76.7% 림프구 12.6%), AST/ALT 127/113 IU/L ALP 628 IU/L, 총빌리루빈/직접빌리루빈 각각 2.7/1.9 mg/dL로 증가하여 간담도계 감염을 완전히 배제하지 못했다.

내원 3일째 하루 2L 정도의 수양성 설사가 시작되었으며 발열과 복부통증은 계속 되었다. 급성신부전이 호전되어 복부전산화 단층촬영 시행하였으며 소장과 대장에 부종이 보였으며 경한 점막쪽 조영증강이 동반되었다(Fig. 1). 대변검사에서는 *Clostridium difficile* 음성이었고 대변배양검사에서는 살모넬라, 시겔라 등이 동정되지 않았다. 감염성 장염에 의한 패혈증을 배제 할 수 없어 기존 항생제를 유지하기로 하였다. 하지만 환자는 발열 및 수양성 설사가 지속되었으며 내원 3일째, 응급실에서 검사한 *O. tsutsugamushi*에 대한 IFA 항체가 1:320으로 나왔으며 본원 내원 전 인근병원에서 나간 IFA 항체는 1:40 이었다. 이에 다시 시행한 신체 검사에서 우측 액와부의 가피 및 몸통 발진을 발견할 수 있었다(Fig. 2). 쯔쯔가무시병으로 진단하고 doxycycline (100 mg 12시간마다 경구투여)에 설사로 인한 장내 흡수력 저하를 고려하여 azithromycin (500 mg 24시간마다 정맥투여)로 병합 치료를 시작하였다. 항생제 투여 후 약 8시간 뒤 해열되었고 지속되던 수양성 설사도 호전 되었다.

해열 후, 5일 뒤 시행한 상부 위장관 내시경에서는 위염 및 십이지장염 소견을 보였으며 구불결장경검사에서는 궤양 소견은 보이지 않았으나 장정결이 불량하여 점막의 상태를 정확히 볼 수 없었다. 내원 11일째 백혈구, 염증표지자 등의 혈액학적 지표가 모두 정상으로 회복되었고 일반병실로 전실하였다. 이후 경과 관찰 중 특별한 합병증은 없었으며

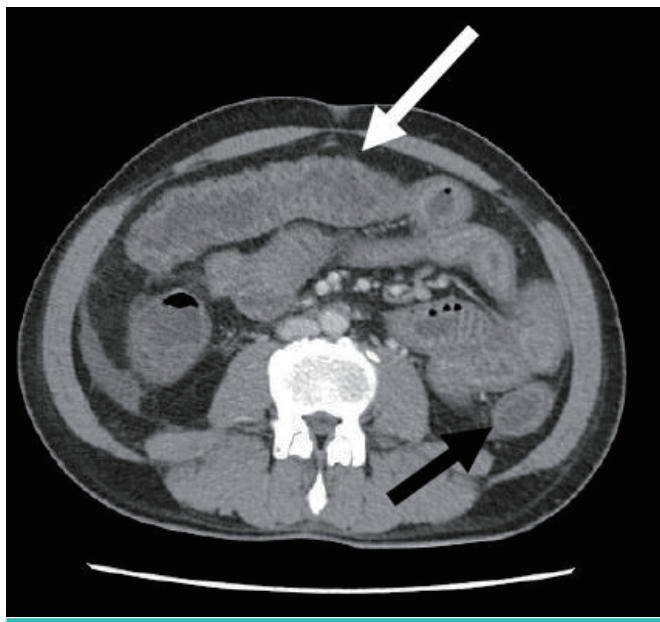


Figure 1. Abdominal CT scan showed diffuse edematous thickening of whole small bowel (white arrow) and colon with inflammation (black arrow).



Figure 2. 1×0.5 cm sized dark brown-colored eschar is shown in the right axillary area.

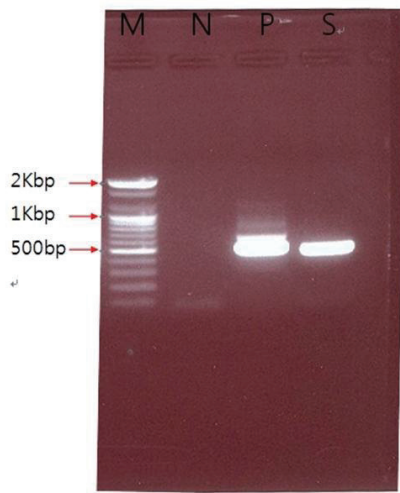


Figure 3. Gel electrophoresis of amplified DNAs by nested polymerase chain reaction of white cell buffy coat, which purified whole blood taken on day 4 showed band of 483 bp.

M, 100bp DNA ladder; N, negative control; P, positive control; S, sample(pt)

내원 17일 째 퇴원하였다.

상기 환자를 진단할 당시 혈액으로 유전형 분석을 조선대학교 의과대학 감염내과 연구소에 의뢰하였다. 환자의 혈액에서 백혈구 연층을 분리하여 *O. tsutsugamushi*의 56-kDa gene의 일부분에 대해서 nested PCR을 시행하여 483 bp 크기의 적절한 증폭 산물을 얻었다(Fig. 3) [5]. 이것을 Genotech (Daejeon, Korea)로 보내 DNA sequencing을 해서 Ikeda형을 확인했다(GenBank accession number JX262186).

고찰

쯔쯔가무시병은 고열, 두통, 피부 발진 등 전형적인 증상과 함께 가피를 확인하면 빠른 진단과 치료로 합병증 없이 회복될 수 있으나 비전형적인 증상인 경우 진단이 어려워 합병증으로 사망할 수 있는 질환이다[6].

일부 연구에 따르면 쯔쯔가무시병의 첫 오진율은 90% 정도 되며 약물 알레르기(7.3%), 간염/담도계 패혈증(19.5%), 뇌수막염/폐렴/비뇨기계 패혈증(26.8%), 바이러스 감염(22.0%), 장티푸스(4.9%), 기타 열성 질환(19.5%)으로 오인 될 수 있었다고 한다[7]. 본 증례에서는 내원 당시 간기능 이상 및 빌리루빈 상승으로 담도계 패혈증의 급격한 진행을 의심하고 치료를 시작했다. 주거지역이 시골지역이며 가을철이라는 역학적 상황은 있었지만 비교적 젊은 나이의 기저질환이 없는 환자에서 1주 이내에 급격히 진행되어 폐부종, 급성 신부전, 패혈증 쇼크를 유발할 만한 질환으로 중증 쯔쯔가무시병을 의심하지 못했다. 응급실에서 시행했던 *O. tsutsugamushi*에 대한 IFA 항체가 1:320인 양성조건으로 나와 쯔쯔가무시 감염가능성을 염두하고 다시 신체검사를 시행하여 우측 액와부에서 가피를 확인할 수 있었다. 본원 내원 전 인근병원에서 나간 IFA 항체는 1:40 이었고 7일뒤 본원 응급실에서 1:320, 본

원 내원 후 7일째 IFA 항체는 1:640으로 질병 발생 시기가 그리 오래되지 않았고 진단이 많이 늦어진 것은 아니었다. 따라서 가을철에 발열을 주소로 내원하는 환자에서는 확실적인 혈청 검사는 불필요하겠지만 역학적으로 의심되는 환경에 노출되었을 경우나 특히 중증일 경우에는 혈청 검사를 하고 철저한 신체진찰 및 조기 치료가 필요하겠다.

중증 쯔쯔가무시 감염의 합병증은 폐렴, 신부전, 뇌수막염, 쇼크, 위장관 출혈, 심근염, 사망 등이 있으며 가장 많은 것은 폐렴이다[2]. 위장관 출혈은 3%정도로 지금까지 보고 된 바로는 소화성 궤양 및 출혈 등의 주로 상부 위장관에 국한된 증상으로 다발성 병변으로 관찰된다고 한다[3]. 하지만 하부 위장관 침범에 대한 구체적인 보고는 없었다. 본 환자는 발열, 복통, 수양성 설사의 증상을 호소하였고 복부 전산화 단층 촬영에서 장벽에 심한 부종과 점막층 조영 증강을 보여 소장 및 대장 침범 소견을 의심했다. 복부전산화 단층촬영에서 부종이 장의 안쪽층과 중간층에 존재하느냐에 따라 조영이 감소하여 double halo 혹은 target sign이 나타날 수 있다[8]. 이러한 현상은 급성 감염이나 허혈 상태로 인해 나타나며 궤양성 대장염, 감염성 장염, 방사선 장염, 혈관염, 전신홍반루푸스, 간경화를 동반한 장 부종에서 볼 수 있다[9]. 대변 분획 검사에서는 백혈구가 발견 되지 않았고 배양 검사 결과 음성이었고 이전 사용했던 항생제에 의한 설사 가능성도 고려하여 시행한 *C. difficile* 독소 검사 결과 음성이었고 구불결장경 검사에서 위막성 대장염을 의심할 소견은 없었다. 감염성 대장염에 준해 항생제 치료를 지속하였으나 수양성 설사와 복통은 지속 되었다. 계속되는 설사 증상이 쯔쯔가무시 감염 치료 후 확인한 호전을 보인 점을 고려할 때 다른 세균에 의한 장관염 보다는 쯔쯔가무시에 의한 소장, 대장 전 부위의 장관염 가능성이 많았다. 따라서 향후 중증 쯔쯔가무시 감염의 합병증으로 상부 위장관 출혈뿐 아니라 하부위장관을 침범하는 장관염 증상도 나타낼 수 있음을 고려해야 하겠다. 본 증례의 경우는 증상 호전 후 내시경을 하였기에 이상소견이 없었으나 향후 추가 연구 시 치료 초반 구불결장경을 시행하여 내시경적 소견 확인 및 조직 검사를 통한 확진도 필요하겠다.

중증 쯔쯔가무시 감염증을 일으킬 수 있는 여러 가지 요소 중 균의 유전형(genotype)에 따라 병원성이 강한 것은 동물실험에서는 증명되었고 사람에게 있어서는 중환자실 입실 빈도와 유전자형과의 관련성을 추정하는 보고가 있다[10, 11]. 우리나라의 경우 혈청형 분포는 남쪽지역에는 임상 양상이 경하고 *Leptotrombidium pallidum*을 매개체로 한 Boryong형이 많이 분포하고 북쪽지역에는 Gillam, Karp형 등이 분포한다고 알려져 있다. 따라서 중증 감염은 드문 것으로 여겼으나 최근에는 남쪽지역에서도 중증형태의 감염들이 계속 보고 되고 있고[12] 그 혈청형 분석 결과 이전에 알고 있던 Boryong형이 아닌 다른 형들이 보고 되고 있다. 여전히 Boryong형이 68.6%로 많았지만 이전에 볼 수 없었던 다른 종류의 형도 30.1%로 많이 발견 되었다[13]. 본 증례는 우리나라 남부지역에서 많이 발견된다는 Boryong형이 아닌 Ikeda형으로 고병원성 군에 속해있는 군으로 밝혀져 있다[10]. Ikeda형은 1979년 일본 니가타현에서 분리되었고 동물실험에서 고병원성인 Japanese Gillam 혈청형에 속하며 매개체는 *L. akamushi*로 주로 일본의 북부지역에서 발견된다[14, 15]. 본 환자의 경우 유전형이 Ikeda형

으로, 임상 증상 발현 후 7일 안에 중증 쯔쯔가무시 감염이 진행된 경우로 기저질환이 없는 건강한 남성이었기에 숙주 요인보다는 이러한 혈청형을 가진 균의 특성에 의해 발생했을 가능성이 많은 것으로 여겨진다. 우리 나라 남부 지역은 *L. pallidum*을 매개체로 한 저 병원성이 분포한다고 알려져 있으나 본 증례처럼 *L. akamushi*를 주로 매개로 하는 Ikeda형도 관찰되는 바 쯔쯔가무시 감염의 매개체 분포 및 변화가 혈청형의 분포에 미치는 영향에 대한 추가 연구가 필요하겠다[15].

결론적으로 쯔쯔가무시 감염은 전신에 혈관염을 일으켜 여러 장기에 합병증을 유발 시킬 수 있다. 중증의 경우에 위장관 증상은 주로 상부에 국한된다고 보고 되었으나 본 증례를 통해 하부 위장관인 소장과 대장도 침범할 수 있음을 고려해야겠다. 또한 현재 우리나라의 쯔쯔가무시 혈청형 분포는 Boryong 형이 줄어들고 다른 종류의 혈청형이 증가하고 있으므로 매개체 분포의 변화가 혈청형 분포에 영향을 주었는지에 대한 연구가 추가적으로 필요하겠다.

References

- Ogawa M, Hagiwara T, Kishimoto T, Shiga S, Yoshida Y, Furuya Y, Kaiho I, Ito T, Nemoto H, Yamamoto N, Masukawa K. Scrub typhus in Japan: epidemiology and clinical features of cases reported in 1998. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:162-5.
- Kim DM, Kim SW, Choi SH, Yun NR. Clinical and laboratory findings associated with severe scrub typhus. *BMC Infect Dis* 2010;10:108.
- Kim SJ, Chung IK, Chung IS, Song DH, Park SH, Kim HS, Lee MH. The clinical significance of upper gastrointestinal endoscopy in gastrointestinal vasculitis related to scrub typhus. *Endoscopy* 2000;32:950-5.
- Hwang JH, Lee CS. Risk Factors Leading to Fatal Outcome in Scrub Typhus. *JK Science* 2010;12:67-9.
- Lee YM, Kim DM, Lee SH, Jang MS, Neupane GP. Phylogenetic analysis of the 56 kDa protein genes of *Orientia tsutsugamushi* in southwest area of Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:250-4.
- Kim DM. Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
- Lee N, Ip M, Wong B, Lui G, Tsang OT, Lai JY, Choi KW, Lam R, Ng TK, Ho J, Chan YY, Cockram CS, Lai ST. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:973-8.
- Balthazar EJ. CT of the gastrointestinal tract: principles and interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:23-32.
- Macari M, Balthazar EJ. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1105-16.
- Nakayama K, Kurokawa K, Fukuhara M, Urakami H, Yamamoto S, Yamazaki K, Ogura Y, Ooka T, Hayashi T. Genome comparison and phylogenetic analysis of *Orientia tsutsugamushi* strains. *DNA Res* 2010;17:281-91.
- Kim ES, Kim MK, Lee HM, Kil SH, Chung MH, Lee JS, Kang JS. Doxycycline resistance in *Orientia tsutsugamushi* isolated from Korean patients. *Infect Chemother* 2008;40:259-65.
- Joo K, Kim MK, Kil SH, Chung MH, Kim JM, Kang JS. Cholestatic hepatitis caused by Tongyeong strain of *Orientia tsutsugamushi*. *Infect Chemother* 2009;41:99-104.
- Park SW, Lee CK, Kwak YG, Moon C, Kim BN, Kim ES, Kang JM, Lee CS. Antigenic drift of *Orientia tsutsugamushi* in South Korea as identified by the sequence analysis of a 56-kDa protein-encoding gene. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:930-5.
- Nakayama K, Yamashita A, Kurokawa K, Morimoto T, Ogawa M, Fukuhara M, Urakami H, Ohnishi M, Uchiyama I, Ogura Y, Ooka T, Oshima K, Tamura A, Hattori M, Hayashi T. The Whole-genome sequencing of the obligate intracellular bacterium *Orientia tsutsugamushi* revealed massive gene amplification during reductive genome evolution. *DNA Res* 2008;15:185-99.
- Kelly DJ, Fuerst PA, Ching WM, Richards AL. Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clin Infect Dis* 2009;48 (Suppl 3): S203-30.