

필리핀 여행 후 발생한 쯔쯔가무시병 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 미생물학교실², 건국대학교 의학전문대학원 미생물학교실³

김계형¹ · 김낙현¹ · 김문석¹ · 김충종¹ · 전재현¹ · 박완범¹ · 장원종³ · 박상원¹ · 김익상² · 오명돈¹ · 최강원¹

A Case of Tsutsugamushi Disease after Traveling to the Philippines

Kye-Hyung Kim, M.D.¹, Nak-Hyun Kim, M.D.¹, Moonsuk Kim, M.D.¹, Chung Jong Kim, M.D.¹
Jae Hyun Jeon, M.D.¹, Wan Beom Park, M.D.¹, Won-Jong Jang, Ph.D.³, Sang-Won Park, M.D.¹
Ik-Sang Kim, M.D.², Myoung-don Oh, M.D.¹ and Kang Won Choe, M.D.¹

¹Departments of Internal Medicine and ²Microbiology, Seoul National University, College of Medicine

³Department of Microbiology, Konkuk University, School of Medicine, Seoul, Korea

Infectious diseases imported from other countries have increased as more and more Koreans are going abroad for various purposes. Tsutsugamushi disease from other endemic area such as Southeast Asia is important, because it can occur in any season and eschar may be absent. We report a case of imported tsutsugamushi disease acquired in the Philippines. A patient presented with fever, headache, and maculopapular skin rash. However, eschar was absent. Polymerase chain reaction (PCR) for 56-kDa gene of *Orientia tsutsugamushi* using buffy coat was positive. Serum indirect immunofluorescent antibody assay was initially negative but became positive with a titer of 1:320 at follow-up. Sequencing analysis revealed the strain to be 100% identical to the TW73R strain identified in Taiwan. After the patient received doxycycline, body temperature normalized in 12 hours. Tsutsugamushi disease is one of the differential diagnoses that should be included for patients with fever who have recently returned from Southeast Asian countries. PCR for *O. tsutsugamushi* using patient's buffy coat was useful for early diagnosis.

Key Words : Tsutsugamushi disease, Scrub typhus, Travel, Philippines

서 론

쯔쯔가무시병은 털 진드기가 매개하는 리케차 질환이며, 우리나라와 일본, 서쪽의 파키스탄, 남쪽의 호주 북부지역을 잇는 아시아의 삼각 지역에 토착화되어 있는 감염질환이다 (1). 우리나라에서 쯔쯔가무시병은 연중 발생보고가 있으나, 주로 가을철에 집중적으로 유행한다(2). 열대지역에서는 연중 감염의 위험이 높으며, 아시아 토착지역 여행 후에 생긴 불명열의 원인으로 쯔쯔가무시병은 중요한 감별진단 중 하나이다(3). 우리나라의 경우에도 최근 해외여행의 증가로 해외여행 후의 열병의 감별진단에 쯔쯔가무시병을 포함시켜야 할 필요성이 있다. 쯔쯔가무시병은 털 진드기의 유충에

물린 자리에 나타나는 가피와 특징적인 피부발진을 통해서 비교적 쉽게 진단할 수 있으나(1,3), 가피가 없는 경우에는 같은 유행지역에서 발생할 수 있는 급성 열성질환과 감별에 어려움이 있다. 저자들은 여름에 필리핀을 여행한 후 발병하였고, 분자유전학적 방법으로 진단하고 원인 *O. tsutsugamushi*가 국내 주가 아니라는 것을 규명한 쯔쯔가무시병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

47세 남자가 발열과 두통을 주소로 서울대학교병원 응급실에 내원하였다. 환자는 기저 질환 없이 평소 건강하였다. 환자는 내원 17일전 필리핀 세부를 방문하였으며 9일 동안 골프를 치고 귀국하였다. 귀국 후 8일째부터 38.6℃의 발열, 오한 및 근육통이 발생하였다. 발열 3일째부터 피부발진이 몸통과 양팔에 발생하였다. 환자는 자가로 비스테로이드 소염제를 복용하였으나 근육통과 두통이 호전되지 않았고,

Submitted : 26 June 2008, Accepted : 19 August 2008

Correspondence : Myoung-don Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongun-dong, Chongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-2945, Fax : +82-2-762-9662

E-mail : mdohmd@snu.ac.kr

인근병원을 방문하여 혈액검사를 받았으나 특이한 점은 발견되지 않았다. 두통은 주로 이마 주변과 목 뒷부분에 국한되었고 진통제에 조절되지 않았다. 발열은 점차 악화되어 39-40℃까지 상승하였다.

환자는 발열 6일째 되던 날에 응급실에 내원하였다. 혈압은 163/87 mmHg, 맥박수는 분당 98회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36℃였다. 환자는 급성병색이었으나 의식은 명료하였고, 국소 신경학적 증후는 없었다. 흉반성 구진이 손바닥, 발바닥과 얼굴을 제외하고 전신에 분포되어 있었다. 심장, 폐에 대한 신체검진은 정상이었다. 일반 혈액검사에서 총 백혈구는 6,600/ μ L, 호중구는 63.6%, 림프구는 27.6%이었으며, 혈색소는 15.4 g/dL, 혈소판은 130,000/ μ L이었다. C-반응 단백질은 4.98 mg/dL, 적혈구침강속도는 30 mm/hr이었다. 뇌척수액검사는 정상이었으며, 말초혈액도말 검사에서 말라리아 원충은 발견되지 않았다. 혈액배양검사는 음성이었고, *Orientia tsutsugamushi* 특이 IgM/IgG에 대한 간접면역항체검사는 음성이어서 응급실에서 퇴원하여 외래로 연결되었다. 환자는 감염내과 외래에서 장티푸스 의증으로 ciprofloxacin을 투여 받았으나, 발열 및 두통, 근육통은 호전되지 않았고 소변 색이 진해졌으며 오심과 식욕부진이 발생하였다.

환자는 발열 10일째에 다시 입원을 하였다. 입원 직후에 측정된 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수는 분당 88회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37.2℃이었으며, 입원 4시간 뒤에 혈압은 124/73 mmHg, 맥박수는 분당 121회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 40.1℃이었다. 신체검진에서 손바닥, 발바닥과 얼굴을 제외한 전신에 발진이 있었다. 발진은 3-8 mm의 다양한 크기를 가지는 홍반성 구진이었으며, 점상 출혈의 모양은 아니었다(Fig. 1). 시간에 따라 발진의 수가 증가하였으며, 반복된 전신 신체검진에서 가피를 발견하지 못하였다. 입원 후 다시 시행한 혈액도말 검사에서 말라리아 원충은 발견되지 않았다. 일반혈액검사에서 총 백혈구는 9900/ μ L, 혈색소는 13.8 g/dL, 혈소판은 159,000/ μ L 이었고 호중구는 61.7%, 림프구는 31.5%이었으며, C-반응단백은 14.37 mg/dL이었

다. 총 빌리루빈은 0.9 mg/dL, aspartate transaminase (AST)와 alanine transaminase (AST)는 각각 92 IU/L와 140 IU/L이었다. 발열 11일째에 환자의 혈액에서 백혈구 연층을 분리하여, *O. tsutsugamushi*의 56-kDa gene에 대한 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행, 양성 결과를 얻었다. 같은 날에 다시 시행한 *O. tsutsugamushi* 특이 IgM/IgG에 대한 간접면역혈청검사는 역가 1:320 양성으로 나타났다. Doxycycline을 투여한 후 12시간째부터는 환자의 체온은 37℃가 되었으며, 두통과 발진도 호전되었다. 환자는 2일 뒤 퇴원하였고, 외래추적관찰에서 재발의 증거는 없었다.

감별진단을 위하여 발열 11일째에 국립보건원에 뎅기열에 대한 혈청 검사(PanBio Dengue Duo Cassette[®]; Inverness Medical Innovations Australia Pty Ltd., Queensland, Australia)를 의뢰하였다. 환자가 퇴원한 후 IgM 양성, IgG 음성으로 보고되었으며 회복기 혈청검사는 시행하지 못하였다. 환자의 혈액에서 백혈구 연층을 분리하여, *O. tsutsugamushi*의 56-kDa gene의 일부분에 대해서 nested PCR 시행하여 316 bp 크기의 적절한 증폭산물을 얻었다(4). 얻어진 핵산을 pGEM-T vector (Promega Co., Madison, WI, USA)로 DH5 α 에 유전자 복제 후에 제한효소로 처리하여 정제한 후 최종 염기서열 분석을 시행하였다(5). 이 증례의 염기서열은 GenBank accession number EU 784087로 등록하였다. 결정된 염기서열을 가지고 BLAST에서 유사 염기서열을 조회한 결과, 대만에서 분리되었던 TW73R주와 100%의 염기서열 동일성을 보였고, 이 균주는 현재까지 국내에서 보고된 적이 없었다. 아시아 각 지역의 대표적인 *O. tsutsugamushi* 유행주의 염기서열과 비교하여 phylogenetic tree를 구성하였으나 국내 유행주와 유사성을 보이지는 않았다(Fig. 2).

고 찰

최근 해외여행이 증가함에 따라 해외에서 발생한 감염질

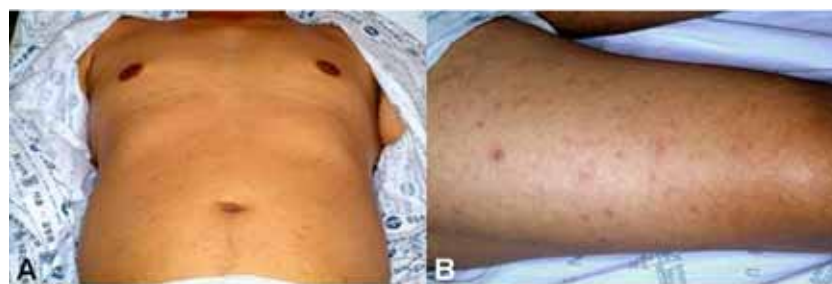


Figure 1. Maculopapular rash on trunk (A) and lower extremities (B) of tsutsugamushi patient.

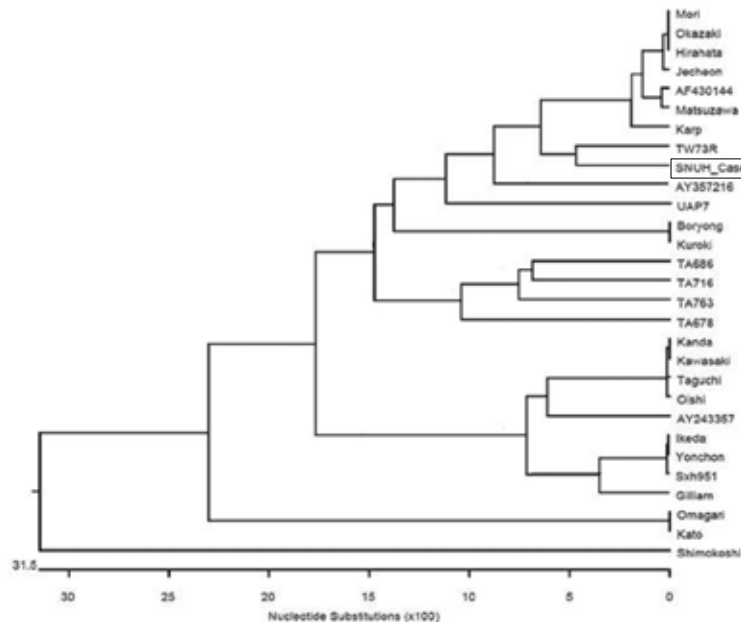


Figure 2. Phylogenetic tree analysis based on the nucleotide sequences of 56-kDa gene of *O. tsutsugamushi* with reference strains from Asian countries. The tree was constructed by Clustal W method. Our case is marked as SNUH_Case and was deposited in GenBank under accession number EU 784087.

환의 빈도가 늘어나고 있다. 그 중 찌꺼가무시병은 ‘찌꺼가무시병 삼각지역’이라고 불리는 지역에서 토착화되어 있는 급성 열성 감염질환이다(1). 따라서 이 지역을 여행한 후에는 찌꺼가무시병에 걸릴 수 있으므로 열성질환의 감별에 찌꺼가무시병이 고려되어야 한다. 임상적인 경험이 있는 의사는 역학적인 소견과 임상증상을 통해서 찌꺼가무시병을 어렵지 않게 진단할 수 있지만, 가피나 특징적인 피부발진이 없거나 비유행시기에 발생하는 경우에는 의심을 하기가 어렵다. 따라서 이 경우에는 적절한 진단적 검사방법이 필요하다. 찌꺼가무시병의 특징적인 병변인 가피는 국내에서 발생한 찌꺼가무시병에서 78-93%에서 나타나는 것으로 보고된 바 있고(2, 6, 7), 일본에서는 87%에서 나타나는 것으로 보고되었다(8). 그러나 인도, 베트남, 태국, 그리고 필리핀과 같은 동남아시아를 여행한 뒤 발생하는 찌꺼가무시병에서는 11-55%로 낮게 보고 되었다(3, 9, 10). 독일의 필리핀 여행자에서 발생한 찌꺼가무시병 증례에서도 가피가 나타나지 않아 임상진단이 어려웠다는 증례가 보고된 바 있다(11). 따라서 이번 증례의 가피가 나타나지 않아서 초기에 임상적인 진단이 어려웠다고 생각된다.

우리나라에서 발생하는 찌꺼가무시병은 가을철에 주로 발생하나 봄철에서도 작은 유행이 있다고 알려져 있다. 찌꺼가무시병을 매개하는 털 진드기 중에서 우리나라에서 가장 많이 발견되는 것은 *Leptotrombidium pallidum*으로, 봄철

과 가을철에 많이 나타난다(2). 그와 달리 말레이시아나 필리핀과 같은 동남아시아에서는 찌꺼가무시병이 연중 발생하는데, 일년 내내 출현하는 *L. deliense*이나 *L. akamushi*가 주요 매개충이기 때문이다. 필리핀에서 유행하는 혈청형은 세부를 포함한 네 지역의 주민들을 대상으로 한 간접면역혈청검사결과에서 Gilliam형이 가장 많았고 Karp와 Kato형도 다수를 차지하였다(12).

이 환자의 혈청에서 탕기열에 대한 신속 면역 크로마토그래피 검사에서 IgM 양성으로 나타났는데, 이것은 임상적인 고려가 필요하다. 비록 단일 혈청검사에서 IgM이 양성이나 왔지만, 7일 이상의 발열이 있었고, 점상 출혈양상의 피부발진이 없었던 것, doxycycline에 신속한 반응을 보인 것은 탕기열을 시사하지 않았다. 또한 탕기열에서 흔히 나타나는 혈액검사 소견인 혈소판이나 백혈구수의 감소가 나타나지 않았다(13). 이 환자에서 사용된 탕기열에 대한 신속면역크로마토그래피 검사는 IgM에 대해 56.0%의 민감도와 97.6%의 특이도를 가지는 것으로 알려져 있으며, *O. tsutsugamushi*에 감염된 환자의 혈청을 가지고 시행한 경우에 4.4%에서 거짓양성이 나타날 수 있음이 알려져 있다(14). 따라서, 이 환자에서 탕기열이 병합되었을 가능성은 있으나, 임상적으로는 가능성이 낮으며 전체적인 임상경과에도 영향이 적었다고 생각된다. 탕기열에 대한 혈청검사의 결과보고까지 걸리는 시간이 길었던 것이 추가적인 확인검사를 하지 못한

원인이었다.

Doxycycline 투여 12시간 후에 발열이 감소하였고, *O. tsutsugamushi*에 특이적인 간접면역형광항체검사법에서 추적검사에서 4배 이상 증가한 점, 혈액에서 *O. tsutsugamushi*의 핵산을 검출함으로써 쯔쯔가무시병을 확진할 수 있었다. 그러나 *O. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광항체 검사법은 초기에 음성일 수 있고, 항체검사이므로 혈청 역가 상승을 증명해야 하는 것을 고려하면 급성기에 임상적 유용성이 낮을 수 있다. 그리고 검사의 표준항원에 포함된 균주가 해외유입 증례의 균주와 매우 상이하여 교차반응을 보이지 않는 경우에는 진단에 도움이 되지 않는다. 또한 결과 회전시간이 최소 2-3일 소요된다는 점에서 급성기 환자에서 즉각적인 진단과 치료가 필요한 경우에는 유용성이 떨어질 수 있다. 백혈구 연층을 이용한 PCR 및 염기서열결정 방법은 급성기 환자에서 신속한 진단을 하는 데에 유용할 수 있고, 가피가 없는 증례에서는 더 유용할 수 있다(15).

요약하면, 쯔쯔가무시병은 아시아 유행지역을 방문했던 여행자의 발열에서 감별진단에 포함되어야 하며, 해외유입 쯔쯔가무시병은 가피와 같은 특징적인 임상소견이 없을 수 있으므로 초기 의심이 필요하다. 급성기의 신속한 진단을 위하여 백혈구 연층을 이용한 PCR 검사가 유용할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Seong SY, Choi MS, Kim IS. *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. *Microbes Infect* 3:11-21, 2001
- 2) Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. *J Korean Med Sci* 10:227-38, 1995
- 3) Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. *Rickettsioses* and the international traveler. *Clin Infect Dis* 39:1493-9, 2004
- 4) Song HJ, Seong SY, Huh MS, Park SG, Jang WJ, Kee SH, Kim KH, Kim SC, Choi MS, Kim IS, Chang WH. Molecular and serologic survey of *Orientia tsutsugamushi* infection among field rodents in southern Cholla province, Korea. *Am J Trop Med Hyg* 58:513-8, 1998
- 5) Choi YJ, Lee SH, Park KH, Koh YS, Lee KH, Baik HS, Choi MS, Kim IS, Jang WJ. Evaluation of PCR-based assay for diagnosis of spotted fever group rickettsiosis in human serum samples. *Clin Diagn Lab Immunol* 12:759-63, 2005
- 6) Kim BN, Kwak YG, Moon CS, Kim ES, Park SW, Lee CS. Association between location of eschar and clothing in scrub typhus. *Infect Chemother* 38:389-93, 2006
- 7) Kim DM, Kim HL, Park CY, Yoon SH, Song HJ, Shim SK. Scrub typhus: a prospective study of 76 cases. *Infect Chemother* 38:186-91, 2006
- 8) 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* 67:162-5, 2002
- 9) Jensenius M, Montelius R, Berild D, Vene S. Scrub typhus imported to Scandinavia. *Scand J Infect Dis* 38:200-2, 2006
- 10) Nachega JB, Bottieau E, Zech F, Van Gompel A. Travel-acquired scrub typhus: emphasis on the differential diagnosis, treatment, and prevention strategies. *J Travel Med* 14:352-5, 2007
- 11) Fischer BP, Miller A, Strauss R, Schneider HT, Hahn EG. *Tsutsugamushi* fever. Rare rickettsiosis after a stay in the Philippines. *Dtsch Med Wochenschr* 123:562-6, 1998
- 12) Cross JH, Basaca-Sevilla V. Seroepidemiology of scrub typhus and murine typhus in the Philippines. *Phil J Microbiol Infect Dis* 10:25-34, 1981
- 13) Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. *Am J Trop Med Hyg* 68:536-8, 2003
- 14) Blacksell SD, Newton PN, Bell D, Kelley J, Mammen MP Jr, Vaughn DW, Wuthiekanun V, Sungkakum A, Nisalak A, Day NP. The comparative accuracy of 8 commercial rapid immunochromatographic assays for the diagnosis of acute dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 42:1127-34, 2006
- 15) Kim DM, Kim HL, Park CY, Yang TY, Lee JH, Yang JT, Shim SK, Lee SH. Clinical usefulness of eschar polymerase chain reaction for the diagnosis of scrub typhus: a prospective study. *Clin Infect Dis* 43:1296-300, 2006