

쯔쯔가무시병의 임상 특징과 진단

조선대학교 의과대학 내과학교실 감염내과
김 동 민

Clinical Features and Diagnosis of Scrub Typhus

Dong-Min Kim, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Chosun University School of Medicine, Gwang-ju, Korea

Scrub typhus is the most common rickettsial disease in Korea. Scrub typhus is an acute febrile illness with characteristic findings such as high fever, rash, headache, and eschar. It is caused by intracellular gram-negative bacteria *Orientia tsutsugamushi*. Infection occurs when larvae of trombiculid mite (chiggers) infected with *O. tsutsugamushi* bite people and suck human tissue fluid. Although scrub typhus runs a mild clinical course and shows a good response to antibiotic therapy, serious complications such as interstitial pneumonia, acute renal failure, meningoencephalitis, gastrointestinal bleeding, and multiple organ failure may develop when diagnosis is delayed and can even lead to death. It is often difficult to diagnose scrub typhus only by clinical features and therefore, more rapid and accurate diagnostic evaluation may be required. This review will focus on clinical feature, and diagnosis of scrub typhus.

Key Words : Scrub typhus, *Orientia tsutsugamushi*, Clinical feature, Diagnosis

서 론

쯔쯔가무시병(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 감염된 털진드기의 유충에 물렸을 때, 혈액과 림프액을 통해 전신적 혈관염이 발생하는 것을 특징으로 하는 급성 발열성 질환이다(1). 주로 아시아에서 발병율이 높으나, 해외여행이 증가하면서 최근에는 서양에서도 발병이 보고되고 있다(2, 3). 쯔쯔가무시병의 임상경과는 대개는 병의 경과가 중하지 않으며 항생제 치료에 잘 치유되나, 진단이 늦어질 경우 폐렴, 급성 신부전, 뇌수막염, 뇌염, 상부위장관 출혈, 다기관 기능부전, 심지어 심근경색이나 중풍의 형태로 나타날 수 있으며, 이러한 합병증으로 일부 환자에서는 사망이 초래될 수 있다(4). 따라서 쯔쯔가무시병에 대한 적절한 치료를 위해서는 신속하고 정확한 진단이 필요하다. 여기에서는 쯔쯔가무시병의 감염경로와 증상, 진단, 치료 등에 대하여 특히 임상양상과 진단을 중심으로 기술하고자 한다.

쯔쯔가무시병의 원인 병원체와 감염경로

쯔쯔가무시병의 원인 병원체는 *O. tsutsugamushi*이다. 이는 절대 세포 내 기생세균으로서 Giemsa 염색을 하면 그람 음성 간구균(coccobacillus) 모양으로 보통 직경은 0.5-0.7 μ m, 길이는 1.2-2.5 μ m를 보인다. *O. tsutsugamushi*는 항원성이 서로 다른 혈청형이 존재하며, 쥐를 이용한 병독성 시험에서 혈청형에 따라 병원성에 차이가 있음이 확인되었으며, 숙주 진드기의 종류도 다를 것으로 추정된다. *O. tsutsugamushi*의 원형질은 세포외막과 세포내막으로 싸여 있으며 지당체, 펩티도글리칸, 점액층이 없고 매우 두꺼운 세포벽의 외층을 가지고 있다. SDS-PAGE 상 30여 개의 폴리펩타이드 밴드를 보이고, 주요밴드는 110, 80, 70, 60, 56, 46, 42, 35, 28, 25 kDa이고 이 중에서 56 kDa 폴리펩타이드가 가장 풍부하다(1).

쯔쯔가무시병은 *O. tsutsugamushi*를 체내에 보유하고 있는 털진드기의 유충에 물렸을 때 감염이 성립되며, 매개체인 털진드기는 지표나 토양 중에 생활하며 곤충의 알을 먹고 산다. *O. tsutsugamushi*는 털진드기의 경관 수직 전파에 의하여 다음 세대에 전하여지며, 알-유충-번데기-성충의 네 단

Submitted : 15 October, 2009

Corresponding author : Dong-Min Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chosun University College of Medicine

588 Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju, 501-717, Korea

Tel: +82-62-220-3108, Fax: +82-62-234-9653

E-mail: drongkim@chosun.ac.kr

계의 발생단계를 통하여 계속 보유 된다. 알에서 부화된 유충이 번데기로 탈바꿈하는 단계에서 반드시 포유동물의 조직액(tissue fluid)을 필요로 한다. 이 시기에 일시적으로 야생쥐에 기생하면서 *O. tsutsugamushi*의 전파가 이루어지는데, 유충이 번데기로 변하는 과정 중 사람을 만나면 사람이 호흡하는 CO₂를 인지하여 피부에 달라붙어 흡혈하며, 이 때 진드기 유충에 있던 *O. tsutsugamushi*가 인체 내로 들어가 병을 일으킨다.

발생 양상

쯔쯔가무시병은 우리나라의 경우 전국에 걸쳐 발생하고 있으며, 남자에 비해 여자에서 호발 한다. 2001년부터 2006년까지 질병관리본부 자료에 의하면 35.5%가 남자이고 64.5%가 여자로서 이는 농촌에서 밭일에 주로 종사하는 사람이 노인 여성이 많은 것과 연관, 즉 남자들이 주로 논농사에 연장을 들고 서서 하는 작업이 많은데 비해, 여자에서 밭일을 쪼그리고 앉아 작업하는 일이 많아 진드기에 노출기회가 많은 것과 같은 생활 습관 등의 이유에 의할 것으로 생각된다(5). 시기별로는 9월부터 증가하기 시작하여 10월에 절정을 이루다가 11월부터는 감소하기 시작하며, 10월부터 11월 환자수가 96.2%를 차지한다. 이는 우리 나라에서 주된 쯔쯔가무시병을 매개하는 진드기인 대일털진드기(*Leptotrombidium pallidum*) 유충이 주로 9월에 처음으로 나타나기 시작하여, 10월과 11월에 그 수가 정점에 달하는 것과 관련이 있으리라 사료된다.

증 상

쯔쯔가무시병의 잠복기는 일반적으로 1-3주이며, 갑자기 시작되는 오한, 발열, 두통이 초기 증상으로 이어져 기침, 구토, 근육통, 복통 및 인후염이 동반되며 발진과 가피(esc-har)가 나타난다. 발열은 첫째 주 동안 40℃에 가까운 고열이 동반되며, 보통 발병 3-7일에 몸통에서 시작하여 손바닥과 발바닥을 제외하고 상, 하지로 퍼지는 소양감이 동반되지 않은 홍반성 구진성 발진이 나타나며, 크기는 직경 3-5 mm로 각 반점은 경계가 비교적 명확하고 병이 진행되어도 발진이 합쳐지는 경향은 보이지 않는다. 발진 부위를 눌러보면 붉은 색이 쉽게 없어지므로 자반 같은 출혈성 병변과 구별되며, 발생 1-2주일 정도에 소실된다.

진드기에 물린 부위에 직경 5-20 mm 가량의 가피가 형성 되는데 이는 진단에 있어서 임상적으로 가장 중요한 소견이다. 털진드기에 물린 자리는 초기 구진에서 수포 궤양에 이어

검은색 가피로 덮이게 되며 가피 주위에는 붉은색의 홍반으로 둘러싸여 있게 된다. 증상이 나타날 당시 이러한 전형적인 가피가 형성된다(6). 전형적인 가피는 중앙의 검정색 딱지 주위로 약간 융기된 붉은색의 홍반으로 관찰되나, 따뜻하고 축축한 부위 즉 액와부나 회음부(perineum) 등의 부위에서 가피가 형성될 경우 이러한 괴사딱지가 형성되지 않고 경계가 명확한 홍반성 띠로 둘러 싸인 얇은 화농성 기저부(base)의 궤양(ulcer)으로 형성되기도 하며 이러한 경우 가피로 적절히 진단하지 못하고 간과하기 쉽다(7). 가피의 보고율은 각 나라 및 지역별로 상당한 차이를 보이고 있는데, 우리나라와 일본에서는 비교적 가피가 흔히 발견된다(8, 9). 그러나 Karp 주가 흔히 확인되는 비교적 검은 피부를 보이는 태국인을 대상으로 한 보고에서는 비교적 가피를 관찰하기 어렵다고 보고하고 있다. 우리나라에서도 충청도 이남지역의 가피 보고는 80-93%를 보고하고 있으나, 강원도 환자를 대상으로 한 연구에서는 46%를 보고한 바 있어(10), 전향적 연구나 후향적 연구 등의 연구디자인, 지역 혹은 *O. tsutsugamushi*의 혈청형에 의한 차이, 인종에 의한 차이를 의심해 볼 수 있으리라 사료된다. 저자 등의 연구에 의하면 전향적으로 철저한 신체검사를 시행하면 보령형인 경우 97%의 환자에서 가피가 확인되었으며, 카프형의 경우에는 73.7%에서 가피가 확인되어 통계적으로 의미 있게, 혈청형에 의한 가피나 발진의 차이를 확인하였다.

가피가 주로 확인되는 부위는 주로 팬티 속, 겨드랑이, 오금 등 피부가 겹치고 습한 부위에 자주 생긴다(Fig. 1). 신체의 후면보다는 전면부위에서 많이 발견되고, 남자의 경우에는 주로 배꼽 하방 전후 30 cm 이내의 부위에서 가장 흔하며, 하지에 비교적 흔하게 확인되나, 여자의 경우에는 배꼽 상방 전 흉부, 배꼽 하방 전후 30 cm 이내 부위 등의 순으로 흔히 확인 된다(11). 남녀간에 호발부위에 있어 이러한 분명한 차이는 아마도 여성의 경우 남성과 다르게 형성되는 습하고 따뜻한 부위, 즉 유방 하방 및 주위부분, 브래지어나 속옷 등과 관련되어 이러한 남녀간의 차이를 형성하는 것으로 생각된다.

림프절 종창 여부의 확인이 가피를 찾아내는 중요한 보조적인 방법으로 이용될 수 있으리라 사료된다. 가피는 통증이나 소양감이 없으나 배액 되는 림프절에 압통을 느끼는 경우는 자주 관찰되며, 이러한 림프절 압통 및 종창은 가피를 찾는 데 상당한 도움이 될 수 있는데, 경부 림프절 비대나 압통시 동측 두 경부에 가피가 있을 가능성이 많으며, 액와부 림프절 비대시 유방이나 동측 상지에, 서혜부 림프절 비대 시 회음부나 하지에 가피가 확인될 가능성이 높다. 그러므로 림프절 종대나 압통시 림프절로 배액 되는 신체 부위의 철저한 신체 검

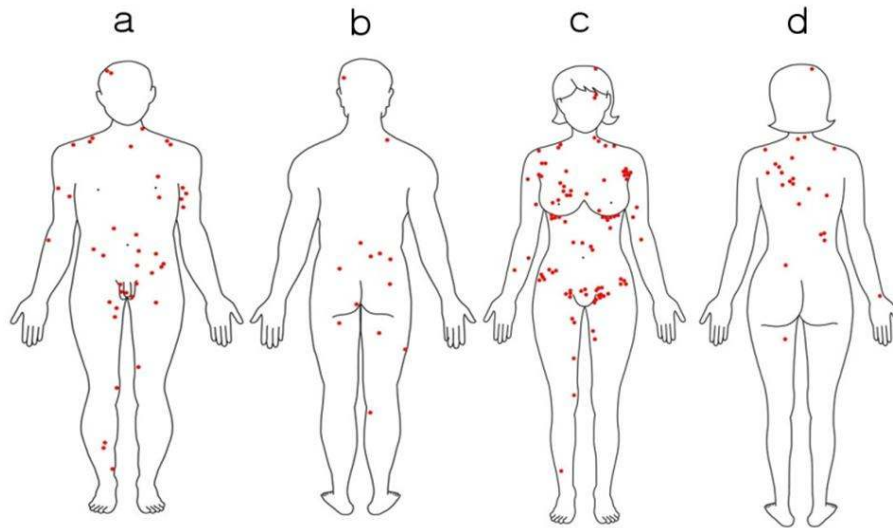


Figure 1. Sites that manifest an eschar in scrub typhus patients. Abbreviations : a, male front; b, male back; c, female front; d, female back. Date source; Kim DM, Won KJ, Park CY, Yu KD, Kim HS, Yang TY, Lee JH, Kim HK, Song HJ, Lee SH, and Shin H. Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients : A prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 76(5):806-9, 2007.

사가 가피의 확인에 필수적이라 할 수 있다.

전신 림프절 종대가 다수의 환자에게서 관찰되며, 비장비대. 문맥염 등이 동반될 수 있다. 오심, 구토, 설사 등이 25%의 환자에서 발생하고, 한 연구에서 5년 동안, 소화기 증상이 있는 256명의 환자 중 58명에서 상부 위장관 내시경을 시행하였고, 대부분 이상 소견이 관찰되었으며, 이중 33명은 위궤양과 점막 미란, 급성 출혈성 궤양 등이 동반됨을 확인하였다. 또한 이러한 상부 위장관 병변 유무와 피부병변의 정도, 질병의 심각성 정도가 연관이 있음이 관찰되었다(12).

호흡기계 이상이 또한 자주 발생하며, 45%의 환자가 기침 증상이 있었음이 보고되었고(13), 우리나라 환자에서는 약 33%에서 기침이 동반되었다. 간질성 폐렴 및 급성 호흡부전 증후군이 발생할 수 있으며, 심근염, 1도 방실 차단 등이 발생할 수 있다. 체온이 1℃ 올라갈 때 심박수가 분당 10회 이하로 상승하는 상대적 서맥도 53%의 환자에서 관찰되었으며 특히 경미한 환자에서 많이 동반되었다(14).

중추신경계 혈관이 침범될 경우 뇌척수액 검사상 단백구가 우세한 뇌수막염이나 뇌염의 증세가 동반될 수 있으며, 태국의 한 연구에서 72명의 환자 중 9명에서 뇌수막염이 발생하였음이 보고된 바 있다(15). 일부의 환자에서는 난청이나 이명이 동반되는 환자도 있는데 난청이나 이명은 대개 증상 발생 후 2주경에 주로 발생하며 난청은 청력 검사상 감각신경성으로 확인되며, 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 급성기에 중추신경계의 직접적인 침범으로 인한 혈관염으로 인해 8번 뇌신경의 달팽이 신경에 손상을 주어 발생하거나, 회복기 동안

면역에 의한 2차적인 반응으로 와우(달팽이)의 vasa vasorum에 혈관염을 일으켜 발생하는 것으로 추정하고 있다(16).

또 다른 이비인후과적인 증상으로 증상 발생 1주 내에 주로 발생하는 심한 이통을 호소하는 경우를 경험할 수 있는데, 그 양상은 갑자기 발생하고, 간헐적으로 수초간 지속되는 외이도나 외이부의 심한 통증으로 나타난다(16).

그 외 관절통, 인후통, 결막충혈, 가슴 답답함, 전신 경련 등이 나타날 수 있다. 치료를 하지 않더라도 2주 이상 고열이 지속되다가 서서히 회복되는 것으로 알려져 있지만, 적절히 치료받지 않는 경우 일부 환자에서 패혈성 쇼크, 호흡부전, 신부전, 의식저하 등의 합병증으로 사망하는 경우도 있다(17).

검사실 소견

쯔쯔가무시병의 검사실 소견 중 혈액학적 이상 소견으로는 백혈구 증가 또는 감소, 혈소판 감소, 빈혈 등이 있으며, 우리나라 쯔쯔가무시병환자를 대상으로 분석해 보면 내원시 혈액검사상 60% 환자에서 혈소판 수가 150,000/mm³ 이하로 감소 소견을 보였으나, 일주일 치료 후 단지 4.5%에서만 혈소판 수가 감소하였고, 대부분 정상으로 호전되었다. 백혈구수가 정상인 경우가 약 50% 였으며, 약 25%는 백혈구수가 10,000/mm³ 이상이며, 약 25%는 5,000/mm³ 이하를 보였다고(18).

일반 화학 검사상 AST (aspartateaminotransferase),

ALT (alanine aminotransferase)의 상승과 LDH (lactate dehydrogenase), ALP (alkaline phosphatase) 상승, CRP (C-reactive protein) 상승, 저알부민혈증 등이 관찰된다. 내원당시 AST/ALT는 92%/65.8 % 환자에서 상승이 관찰되었고, LDH 는 내원 당시 거의 모든 환자에서 400 U/L 이상 상승이 확인되며, 다른 검사 결과에 비해 비교적 늦게 호전되는 양상을 보인다. 급성 염증반응을 대변하는 CRP 측정상 환자의 거의 대부분에서(95.9%) 내원 당시 1.0 mg/dL 이상을 보였고 치료 후 신속하게 1.0 mg/dL 이하로 감소된다. 소변검사 이상으로는 단백뇨가 가장 흔하며, 내원 당시 환자의 22%에서 단백뇨가 관찰되었으나 치료 후 이러한 단백뇨는 대부분 호전된다. 혈뇨도 내원시 20.5%에서 현미경 검사상 혈뇨가 관찰된다.

진 단

일반적으로 가을철에 발생하며, 야외 활동력과 함께 가피와 발진 등 특징적인 소견을 보여 임상적으로 진단할 수 있지만, 실제로 찰진가무시병 환자에서 발진이나 가피가 동반되지 않은 경우도 종종 발생하므로 임상증상만으로 찰진가무시병을 진단하기 어려운 경우도 많아, 혈청학적 진단 방법, 유전자 검출법이나 배양법 등으로 진단할 수 있다.

말라리아나 장티푸스, 랩토스피라병, 신증후 출혈열, 뎅기열 등은 찰진가무시병과 유사한 증상을 나타낼 수 있다. 또한 찰진가무시병은 다른 리케차 종들이 일으키는 질병과 비슷한 증상을 보이므로 감별진단이 필요하다.

1. 혈청학적 검사

현재까지 진단에서 가장 흔히 사용되는 진단법으로, 환자의 혈액을 이용하여 간접면역형광검사법, 피동 혈구 응집법, 효소면역측정법 등으로 *O. tsutsugamushi*에 대한 항체의 존재를 확인한다. 이러한 항체를 검출하는 혈청검사는 발병 1, 2주 이후에 항체가 형성되는 경우가 많으므로, 진단은 대개 유행 계절, 역학적 특성과 특징적인 임상증상 등으로 추정 진단하고 치료를 시작하며, 실제로 혈청검사는 치료 종료 후 진단을 확인하는데 이용되므로 비교적 임상적 유용성이 낮다 (19).

1) 간접면역형광검사법 (Indirect immunofluorescent antibody test, IFA)

간접면역형광검사법은 민감도와 특이도가 높아 찰진가무시병 진단의 표준 방법으로 사용된다. 2007년 질병관리본부 전염병 진단 기준은 급성기와 회복기 혈청에서 항체가가 4배 이상 상승과 단일 혈청검사 상 IgM 항체가가 1:16 이상이거나 IgG 항체가 1:256 이상일 때 확진으로 판단하고 있다 (20).

우리 나라 찰진가무시병 환자를 대상으로 한 항체가를 1년 이상 추적 조사한 결과 (Fig. 2), 다른 감염 질환과 다르게 IgM 항체 보다 IgG 항체가 초기 1-2주에 급격히 상승하는 것이 관찰되었다. IgM 항체는 증상발현 2-3주에 걸쳐 서서히 상승하여 4주경에 최고점에 도달, 5주경부터 감소하기 시작하여, 3개월 이후 급격히 감소하는 양상을 보이나, IgG 항체는 초기 1-2주에 급격히 상승하여 4주경에 최고점에 도달하였으며 비교적 서서히 감소하는 양상을 보여, IgG 항체는 중앙값이 1:128로 18개월까지 지속되는 양상을 보였다

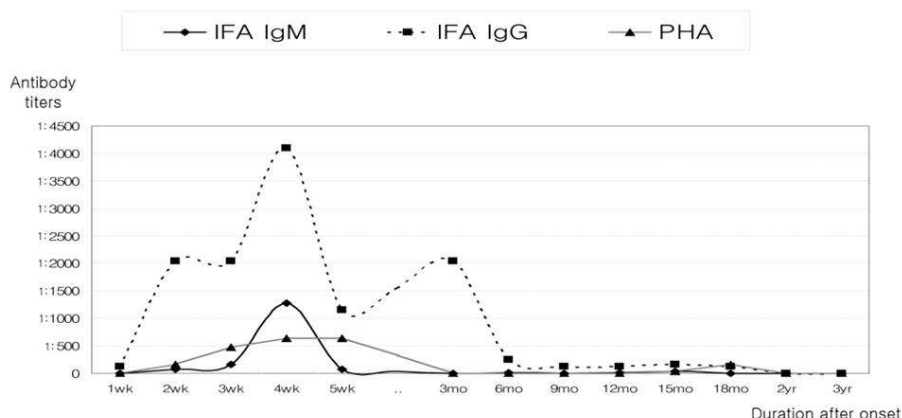


Figure 2. Changing patterns of median antibody titers with time in scrub typhus patients. Date source; Kim DM, Lee YM, Back JH, Yang TY, Lee JH, Song HJ, Shim SK, Hwang KJ, Park MY. A serosurvey of *Orientia tsutsugamushi* from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect.* 2010 in press.

(21). 쯔쯔가무시병이 우리나라에서 주로 가을철에 발생함을 고려하면, 항체의 진단기준을 선정하는데 있어, 환자의 항체의 지속기간, 특히 감염 1년 후 항체의 지속여부를 아는 것은 매우 중요하다. 1년 추적 검체에서 IgM $\geq 1:40$ 을 기준으로 29%에서 양성이 지속되었고, IgG $\geq 1:64$ 기준으로 62%의 환자에서 여전히 양성소견이 지속되어 2007년 질병관리본부가 제시한 진단 기준과 같은 낮은 진단 기준 항체 역가(cutoff value)의 사용은 과거 감염과의 구별이 어려울 수 있음을 알 수 있다. 그러므로 과거 감염과 현재 감염을 구분하기 위해서는 IgM 항체가 등의 상향조정 등이 필요하리라 사료된다.

단일 진단 기준 항체 역가(cutoff value)를 진단에 이용 시 과거 감염 이외에도 항체 교차반응(cross reaction)이 감별이 어려울 수 있어 추적검사를 시행하여 4배 이상 상승을 확인하는 것이 추천되나, 추적검사를 위해 의료기관을 재방문하는 것 자체가 쉽지 않으며 추적검사를 시행하더라도 4배 이상 상승을 모든 환자에서 확인할 수는 없다. 확진된 환자 추적 연구에서 내원 후 한달 내에 추적검사를 시행한 경우에도 IgM 항체가는 약 61%에서 4배 이상 상승이 확인되었고, IgG 항체가는 72%에서 4배 이상 상승이 확인되었으며, IgG 나 IgM 항체가 어느 하나라도 4배 이상 상승한 경우도 78%에 지나지 않았다(77/99). 즉, 항체가 4배 이상 상승을 확인하기 위한 추적검사를 시행하더라도 최대 80%의 경우에서만 확진이 가능하였다. 그러므로 항체가의 4배 이상 상승 여부 확인과 함께 과거 감염이나 항체 교차반응을 구분할 수 있는 진단 기준 항체 역가를 같이 이용하거나, 4배 이상 항체가 상승과 함께 PCR 등 유전자 검사를 같이 이용하는 것이 임상에서 실질적인 진단에 유용하리라 사료된다.

2) 효소면역측정법(Indirect immunoperoxidase test, IIP)

간접면역형광검사법을 실시하기 위해서는 고가 장비인 형광 현미경이 필요하며 많은 검체를 신속히 처리할 수 없는 단점이 있어 이를 보완하기 위해 고안된 방법으로 그중 효소면역측정법은 *O. tsutsugamushi* 정제 항원이나 재조합 56 kDa 단백항원을 진단항원으로 사용하고 많은 검체를 빠른 시간 내에 처리할 수 있고 결과 판독이 객관적이라는 장점이 있다.

3) 피동적혈구 응집법(Passive hemagglutination assay, PHA)

피동적혈구 응집법은 환자의 혈청을 인산 완충액으로 희석한 후 56 kDa 단백질이 부착된 면역 적혈구 부유액과 혼합하고 실온에서 2시간 둔 후 육안으로 판독할 수 있어 많은 검사

결과 병원에서 쉽게 이용할 수 있으나 실제 임상에서 사용 시 진단의 민감도가 42%로 비교적 낮은 단점이 있다(23).

피동혈구응집법(PHA)을 이용한 항체 역가 추적검사상에서(22), 항체 역가는 증상 발생 1-2주에 가파른 상승을 보이고 2-6주간 정점(plateau)을 보이나 3개월까지 가파르게 항체가가 떨어져, 6개월 추적검사를 시행한 55명중 3명(5%)에서만 1:320 이상에서 양성을 보였고 1년 추적검사를 시행한 72명 중 3명(4%)의 환자에서만 1:320 이상으로 지속됨을 확인할 수 있어 비교적 민감도는 낮으나 2007년 질병관리본부에서 제시한 진단 기준 항체 역가 이상이면서 임상적으로 쯔쯔가무시병에 합당한 증상 및 징후가 있는 경우 쯔쯔가무시병을 진단하여도 무리는 없으리라 사료된다.

4) Weil-Felix 검사법

Weil-Felix 검사법은 쯔쯔가무시병 환자의 혈청 및 *O. tsutsugamushi*와 리케차에 속하는 세균에 감염된 환자의 혈청이 *Proteus*속 세균과 비특이적으로 반응하여 세균을 응집시키는 것을 이용한 방법으로 검사법이 매우 간편하여 쯔쯔가무시병을 비롯한 리케차 질환의 진단에 과거에 이용되었으나 민감도와 특이도가 매우 낮으므로 우리나라에서는 현재 거의 사용하지 않는다.

2. 균 분리

환자의 혈액에 존재하는 *O. tsutsugamushi* 균을 세포배양을 이용하여 분리하거나 쥐를 이용하여 분리할 수 있으나 진단에 수주가 걸리고 민감도 또한 46.7%로 비교적 낮다. 이는 진단목적이 아니라 균을 분리하기 위하여 많이 사용된다(23).

3. 유전자 검사(PCR test, Nested PCR test)

혈청학적 검사인 IFA와 IIP 검사가 특수 장비 및 숙련된 기술을 요하며 확인될 때까지 시일이 걸리고, 급성질환이 호전된 후 양성반응이 확인되는 단점이 있어, 발병 초기에 진단에 도움을 줄 수 있는 진단법이 필요하다. PCR 검사 방법이에 해당하며 주로 배양조건이 까다롭거나 서서히 자라는 균일 경우 신속한 진단에 PCR 검사가 도움이 된다(24). Nested PCR 검사는 *O. tsutsugamushi*의 56 kDa 주요 외막 단백질에 대한 특이적 시발체를 이용하여 환자의 백혈구 연층을 이용한 PCR 검사를 흔히 시행하며, 이는 *Orientia* DNA를 확인하는데 전통적인 single PCR 보다 100배 더 민감한 방법으로, 신속하고 정확한 진단에 도움이 될 수 있는 특이적 진단법으로 유용할 수 있다(25).

PCR을 이용한 진단법은 항체를 검출하는 방법과는 다르게 항생제 투여에 의해 민감도가 영향을 받을 수 있다. 저자 등의 연구에서(26), 내원 전 항생제 투여 받은 환자를 배제하면 nested PCR의 양성률은 90.5%를 보이나 내원 후 항생제를 투여 받은 경우 특히 항생제 투여 후 3일 이내에는 민감도가 60.5%로 감소하고, 항생제 투여 4일 이후의 혈액 검체를 이용하여 PCR을 시행하는 경우 검출률이 10%까지 감소됨이 확인되었다. 항생제에 비교적 영향을 받지 않는 검체가 가피(eschar)인데, *O. tsutsugamushi*가 증식하고 전신으로 퍼져나간 부위여서 균 집중량이 많은 부위이다. 저자 등의 연구에(27), 일주일간의 항생제 투여 후 시행한 가피를 이용한 PCR 검사 상에서 92%의 환자에서 여전히 가피 PCR 양성이 확인되었고, 심지어 항생제 투여 2주 후 가피를 이용한 PCR 검사에서도 80%에서 양성이 확인 되었다. 이처럼 *O. tsutsugamushi*의 집중 부위인 가피는 균량이 많은 부위이므로, 가피 PCR 검사 상 *O. tsutsugamushi* DNA가 오랫동안 존재하므로 항생제 투여 후 1주, 늦게는 2주 후에 검사를 하더라도 진단에 도움이 될 수 있다(28). 그러나 백혈구 연층(buffy coat)을 이용한 nested PCR은 적절한 항생제 투여로 인해 환자의 혈액에서 *O. tsutsugamushi* DNA가 비교적 쉽게 제거 되므로 늦어도 항생제 투여 후 3일 이내에 PCR 검사를 시행해야 한다(26).

4. 조직검사

쓰쓰가무시병의 특징적 병리소견은 림프조직구성 혈관염이다. 초기 감염 시 혈관내피세포에 손상을 주며, 이것은 광범위한 혈관 장애를 일으킨다. 혈관내피세포의 손상은 혈관의 연속성을 파괴시켜 혈장과 혈장 단백질의 누출 및 육안적, 현미경학적 출혈을 일으킨다. 그래서 가피의 조직검사 소견을 보면 혈관염으로 둘러싸인 피부 괴사와 혈관 주위의 림프구, 대식세포가 관찰된다.

치 료

현재 쓰쓰가무시병 선택약제는 Doxycycline이다. 용량은 100 mg을 하루 2번 투여하며, 처음에 부하 용량이 필요하면 200 mg을 한 번 투여하고 100 mg씩 투여하기도 한다. Chloramphenicol은 가장 처음 효과가 증명된 약제로 250 mg에서 500 mg을 경구로 또는 정맥 내 주사로 6시간 간격으로 투여할 수 있으나 부작용으로 인해 현재는 거의 사용하지 않는다. 치료 효과가 빨라 항생제를 투여 하면 보통 48시간 이내에 해열 된다(29). 임신부에서 쓰쓰가무시병에 의한 자연유산의 보고가 있으며, 태아에 미치는 영향을 고려하여 임신부인

경우, chloramphenicol과 tetracyclines은 class D 약물로 임신부에서 금기이므로, FDA class B 약인 azithromycin을 대체약제로 사용할 수 있겠다(30).

Doxycycline과 chloramphenicol의 효능을 비교한 연구에서, 해열이 되는 시간과 치료 후 재발률을 평가하였을 때, 두 약제 사이에 큰 차이가 없음이 확인되었다(31). 우리나라 환자를 대상으로 한 연구에서(32), 경증이나 중증도의 쓰쓰가무시병에서 azithromycin과 doxycycline의 효능을 비교하였다. 93명의 환자가 500 mg의 azithromycin 단회요법 또는 doxycycline 200 mg 7일 요법을 사용하였으며, 두 요법 모두 임상적으로 발열 기간을 줄이는데 효과적이었으며, 한달 후 모두에서 재발은 관찰되지 않았다. 그러므로 azithromycin을 치료에 사용하는 경우는 한번 투여로 치료를 시도해 볼 수 있으리라 사료된다.

우리나라에서 시행한 다 기관연구에서 doxycycline 3일 요법과 tetracycline 7일 요법이 비슷한 치료를 보였고 재발이 없었다고 보고 되었다. 그러므로 치료 기간은 중증이 아닐 때는 doxycycline 3일 치료가 권장되기도 하나, 치료 기간이 짧을 경우 재발이나 치료 실패하는 경우도 있어 일반적으로 5-7일 치료가 권장된다. 약제는 뇌수막염 등 합병증 발생 시 증상 회복 시까지 투여할 수 있으나 아직까지 확실히 정해진 바는 없다.

이외에도 telithromycin 800 mg 5일 요법과 doxycycline 200 mg 5일 요법이 효과가 동등하며 재발이 없음이 보고된 바 있어(33), telithromycin을 사용해 볼 수 있으나, 치명적인 간 독성이 보고된 바 있어 사용 시 주의가 필요하리라 사료된다.

태국의 한 보고에 의하면 chloramphenicol 과 doxycycline에 내성인 *O. tsutsugamushi*가 보고 되어 새로운 치료제의 필요성이 절실했다(34). 이러한 doxycycline 내성인 *O. tsutsugamushi*에 대해서 azithromycin이나 telithromycin 등의 항생제를 사용하거나, rifampin 600 mg이나 900 mg을 7일간 사용하는 방법이 추천되는데(35), 이 방법은 doxycycline에 비해 해열되는 시간이 짧고, 재발도 없는 것으로 보고되었다. 그러나 결핵 환자가 많은 우리나라에서 rifampin을 1차 치료제로 쓸 경우 이론적으로 약제 내성 결핵이 증가할 수 있으므로 이 약제 사용은 신중하게 결정해야 하며, 사용하기 전에 활동성 결핵이 없다는 것을 확인하는 것이 중요하다. 한편 doxycycline과 rifampin을 같이 사용한 경우 오히려 해열에 걸리는 시간이 오래 걸릴 수 있기 때문에 두 약제를 병용하지 않아야 한다.

결 론

쯔쯔가무시병은 우리나라 가을철 발열성 질환중 가장 흔한 법정 전염병으로, 1994년 제 3군 법정전염병으로 지정된 이래 질병관리본부로 보고되는 발생건수도 증가추세를 보이고 있다. 쯔쯔가무시병은 초기에 신속하게 진단하고 치료 받으면 특별한 합병증 없이 치료될 수 있으나, 진단이 지연되면 치명적인 합병증이 초래될 수 있는 질환으로 신속한 진단과 적절한 항생제 투여가 중요하다. 많은 병원에서 임상 소견을 기초로 진단하는 경우가 많으므로 임상적 특징 및 진단에 대해 알아두는 것은 환자의 적절한 진료와 치료에 있어서 매우 중요하리라 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 조선대학교병원 선택진료 학술연구비에 의하여 연구되었습니다.

References

- Elisberg BL, Campbell JM, Bozeman FM. Antigenic diversity of rickettsia tsutsugamushi: epidemiologic and ecologic significance. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 12:18-25, 1968
- Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 39:1493-9, 2004
- Jensenius M, Montelius R, Berild D, Vene S. Scrub typhus imported to Scandinavia. *Scand J Infect Dis* 38:200-2, 2006
- Cracco C, Delafosse C, Baril L, Lefort Y, Morelot C, Derenne JP, Bricaire F, Similowski T. Multiple organ failure complicating probable scrub typhus. *Clin Infect Dis* 31:191-2, 2000
- Kweon SS, Choi JS, Lim HS, Kim JR, Kim KY, Ryu SY, Yoo HS, Park O. Rapid increase of scrub typhus, South Korea, 2001-2006. *Emerg Infect Dis* 15:1127-9, 2009
- Berman SJ, Kundin WD. Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. *Ann Intern Med* 79:26-30, 1973
- Irons EN, Armstrong HE. Scrub typhus in dutch new guinea. *Ann Intern Med* 26:201-20, 1947
- Silpapojakul K, Chupupakarn S, Yuthasompob S, Varachit B, Chaipak D, Borkerd T, Silpapojakul K. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J* 10:200-3, 1991
- Satari HI, Brabin BJ, Samuel S, Tanskul P, Vasanawathana S. Scrub typhus in Thai children: clinical features and serological study. Abstract of a presentation at the 45th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, USA. *Am J Trop Med Hyg* 55 Suppl:219, 1996
- Choi DS, Lee KH, Park JH, Shin GC, Jo HS, Shim YH, Yun GJ, Baek IK, Im CS, Ho WN. The Study of 24 Cases of Tsutsugamushi Disease in Gang-Won-Do in the Autumn of 1988. *Korean J Med* 37:362-9, 1989
- Kim DM, Won KJ, Park CY, Yu KD, Kim HS, Yang TY, Lee JH, Kim HK, Song HJ, Lee SH, Shin H. Distribution of eschars on the body of scrub typhus patients: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 76:806-9, 2007
- 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* 32:950-5, 2000
- Berman SJ, Kundin WD. Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. *Ann Intern Med* 79:26-30, 1973
- Aronoff DM, Watt G. Prevalence of relative bradycardia in Orientia tsutsugamushi infection. *Am J Trop Med Hyg* 68:477-9, 2003
- Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, Silpapojakul K. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 151:1753-7, 1991
- Kang JI, Kim DM, Lee J. Acute sensorineural hearing loss and severe otalgia due to scrub typhus. *BMC Infect Dis* 9:173, 2009
- Chi WC, Huang JJ, Sung JM, Lan RR, Ko WC, Chen FF. Scrub typhus associated with multiorgan failure: a case report. *Scand J Infect Dis* 29:634-5, 1997
- 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
- Brown GW. Scrub typhus: pathogenesis and clinical syndrome, Biology of rickettsial disease, vol. 1. CRC Press, Boca Raton, Fla 93-100, 1988
- Korea Center for Disease Control and Prevention. Available from: URL: <http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/general/search/tot/HPSSE0001.jsp>. Accessed 19 June 2009.
- Kim DM, Lee YM, Back JH, Yang TY, Lee JH, Song HJ, Shim SK, Hwang KJ, Park MY. A serosurvey of Orientia tsutsugamushi from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect* in press 2009
- Kim DM, Yun NR, Yang TY, Lee JH, Yang JT, Shim SK, Choi EN, Park MY, Lee SH. Usefulness of nested PCR for the diagnosis of scrub typhus in clinical practice: A prospective study. *Am J Trop Med Hyg* 75:542-5, 2006
- Luksameetanasan R, Blacksell SD, Kalambaheti T,

- Wuthiekanun V, Chierakul W, Chueasuwanhai S, Apiwattanaporn A, Stenos J, Graves S, Peacock SJ, Day NP. Patient and sample-related factors that effect the success of in vitro isolation of *Orientia tsutsugamushi*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 38: 91–6, 2007
- 24) Einstein BI. The polymerase chain reaction: a new method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N Engl J Med* 323:178–83, 1990
 - 25) Murai K, Tachibana N, Okayama A, Shishime E, Tsuda K, Oshikawa T. Sensitivity of polymerase chain reaction assay for *Rickettsia tsutsugamushi* in patients' blood samples. *Microbiol Immunol* 36:1145–53, 1992
 - 26) Kim DM, Byun JN. Effects of antibiotic treatment on the results of nested PCRs for scrub typhus. *J Clin Microbiol* 46:3465–6, 2008
 - 27) 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
 - 28) Lee SH, Kim DM, Cho YS, Yoon SH, Shim SK. Usefulness of eschar PCR for diagnosis of scrub typhus. *J Clin Microbiol* 44:1169–71, 2006
 - 29) Sheehy TW, Hazlett D, Turk RE. Scrub typhus. A comparison of chloramphenicol and tetracycline in its treatment. *Arch Intern Med* 132:77–80, 1973
 - 30) Kim YS, Lee HJ, Chang M, Son SK, Rhee YE, Shim SK. Scrub typhus during pregnancy and its treatment: a case series and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 75:955–9, 2006
 - 31) Panpanich R, Garner P. Antibiotics for treating scrub typhus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002150, 2002
 - 32) Kim YS, Yun HJ, Shim SK, Koo SH, Kim SY, Kim S. A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus. *Clin Infect Dis* 39:1329–35, 2004
 - 33) Kim DM, Yu KD, Lee JH, Kim HK, Lee SH. Controlled trial of a 5-day course of telithromycin versus doxycycline for treatment of mild to moderate scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 51:2011–5, 2007
 - 34) Watt G, Chouriyagune C, Ruangweerayud R, Watcharapichat P, Phulsuksombati D, Jongsakul K, Teja-Isavadharm P, Bhodhidatta D, Corcoran KD, Dasch GA, Strickman D. Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand. *Lancet* 348: 86–9, 1996
 - 35) Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D, Strickman D. Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: a randomised trial. *Lancet* 356:1057–61, 2000