

Orientia tsutsugamushi 감염에서 doxycycline 용량과 투여 기간에 대한 실험

대성병원 내과¹, 인하대학교 의과대학 임상의학연구소², 내과학교실³, 미생물학교실⁴
김은실¹ · 김미경² · 이혜명² · 정문현³ · 이진수³ · 박재은³ · 강재승⁴

In vitro Study on the Dose and Duration of Doxycycline Treatment against *Orientia tsutsugamushi*

Eun Sil Kim, M.D.¹, Mee Kyung Kim, Ph.D.², Hye Myung Lee, M.S.², Moon-Hyun Chung, M.D.³,
Jin-Soo Lee, M.D.³, Jae Eun Park, M.D.³ and Jae-Seung Kang, M.D.⁴

¹Department of Internal Medicine, DaeSung General Hospital, Bucheon

²Clinical Research Center, ³Department of Internal Medicine, ⁴Department of Microbiology,
Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Background : Doxycycline, azithromycin, and chloramphenicol have been used for the treatment of scrub typhus; however, the duration of treatment for this disease is still controversial. Most clinical studies on the treatment of scrub typhus focus on the effectiveness of antibiotics; few studies have focused on the duration of the treatment. There has been no in vitro evaluation of the optimal duration of treatment of scrub typhus. We performed an experiment to evaluate the regrowth of *Orientia tsutsugamushi* after exposure to doxycycline of various concentration and exposure time.

Materials and Methods : *O. tsutsugamushi* strain Boryong was inoculated into the ECV304 cell line. The infected cells were stained with FS15, a monoclonal antibody reacting against a linear epitope on the 56-kDa major outer membrane protein of *O. tsutsugamushi*; thereafter, the antimicrobial susceptibilities were measured by flow cytometry and expressed as a growth index (total mass of *Orientia*). Incubation in media containing 0.1 (the minimal inhibitory concentration of doxycycline against *O. tsutsugamushi* strain Boryong), 0.2, and 2 µg/mL doxycycline for 1, 3, 5, and 7 day was followed by incubation in antibiotic-free media for 5 day. Two inocula sizes were employed; low inoculum (45.18% of cells were infected) and high inoculum (87.21% of cells).

Results : The incubation with 0.1 µg/mL doxycycline resulted in *O. tsutsugamushi* regrowth irrespective of doxycycline treatment duration. When the concentration of doxycycline was increased to 0.2 or 2 µg/mL, regrowth was observed in short duration treatments (1-5 day at 0.2 µg/mL; 1 day at 2 µg/mL). Higher inoculum size of *O. tsutsugamushi* increased regrowth (1 day at the low inoculum; 1-5 day at the high inoculum).

Conclusions : The regrowth of *O. tsutsugamushi* after doxycycline treatment depends on the doxycycline dose; the higher the dose, the lower the relapse rate. If this result is extrapolated to humans, higher dose of doxycycline might be preferred to lower the relapse rate. The inoculum effect in *O. tsutsugamushi* infection needs further investigations.

Key Words : *Orientia tsutsugamushi*, Scrub typhus, Doxycycline, Recurrence

Submitted : 28 July 2008, Accepted : 8 September 2008

Correspondence : Moon-Hyun Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Shinheung-dong,
Jung-gu, Incheon 400-712, Korea

Tel : +82-32-890-2202, Fax : +82-32-882-6578,

E-mail : mhchungid@paran.com

서 론

쯔쯔가무시병의 현재 치료제는 doxycycline이고 azi-

thromycin의 효과도 어느 정도 인정되고 있다. Chloramphenicol은 효과가 있지만 부작용, 늦은 반응, 흔한 재발로 점차 사용이 줄고 있다(1, 2). 이들의 투여 기간에 대해서는 여전히 이론이 있으며 doxycycline의 경우 3-7일 정도이고, azithromycin은 1-3일이 연구되었다(3-6). 이런 기간들은 임상 연구에서 사용한 기간들이며, 호전 속도와 재발률에 따라 결정된다. 호전 속도는 항균력을 포함해서 여러 변수가 관련되며, 재발은 치료 전 앓은 기간 즉 면역이 중요한 역할을 하고(7, 8) 잔존하는 *Orientia*도 관여하리라 생각된다. 치료 기간을 직접 비교하거나 연관된 요인들을 고려한 연구가 별로 없기에 적절한 치료 기간은 아직도 분명하지 않다.

임상 연구에서 치료 기간을 결정하는 것이 어렵다면, 실험실 결과가 도움이 될 수 있지만 현재까지 치료 기간을 결정하는데 도움이 되는 실험은 보고된 적이 없다. 실제 환자 치료에서는 항균제 투여 후 반감기에 따른 혈중 항균제의 잔존, 조직내 침투율, 감염 균주의 최소억제농도 등을 고려해야 하므로 실험실 조건과 실제 환자에서 조건이 다르지만, 가장 최소 조건인 항균제로 치료했다가 중단했을 때 *Orientia*의 재성장 여부만이라도 밝혀진다면 환자의 치료 기간을 결정하는데 도움이 될 것으로 생각하였다. 이에 저자들은 실험실에서 항균제 농도와 노출 시간을 달리한 후, 항균제가 없는 배지에서 배양을 하여 *Orientia*가 재성장을 하는지 조사하였다.

재료 및 방법

실험의 개요를 간략히 기술하면 *O. tsutsugamushi* Boryong주를 사람 배꼽정맥 유래 내피세포주(human umbilical vein-derived endothelial cell line)인 EDV304 세포에 감염시킨 후, 이를 단클론항체인 FS15로 염색을 하여 유세포분석법(flow cytometry assay)으로 억제 정도를 측정하는 것이다(9).

6-well plate에 ECV304 세포를 배양한 후 10% 소태아혈청(fetal bovine serum)이 포함된 M199 medium으로 유지하다가, *O. tsutsugamushi* 균주를 접종하였다. 감염시킨 양을 갈게 하려고 노력을 하였으나 모든 실험에서 갈게 하지는 못하였고, 감염되고 3일된 ECV304 단층(monolayer)을 떼어낸 후 유리구슬(glass bead)로 2번 갈아 얻은 상청액 9-10 mL 중에서 1 mL씩 접종하였다. 접종을 시키고 3시간 후, 항균제가 포함된 새로운 배지로 교환하였다. 이후 37에서 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. *O. tsutsugamushi* Boryong주에 대한 doxycycline의 최소억제농도인 0.1 µg/mL을 포함한

배지로 1, 3, 5, 7일간 배양한 후 성장 지수를 측정하여 항균제에 의한 억제 정도를 측정하였고, doxycycline이 포함되지 않는 배지로 바꾸고 5일을 더 배양한 후 성장지수를 측정하여 재성장 여부를 확인하였다. 7일 배양 군은, 5일 후 같은 농도의 항균제가 포함된 배지로 교환하였다. 항균제 농도를 0.2, 2.0 µg/mL로 하여 같은 실험을 하였다.

이전 실험에서 접종량에 따라 성장지수가 달라지는 것을 관찰하였기에, 접종량이 많았을 때(87.21%의 세포가 감염됨)와 접종량이 적었을 때(45.18%의 세포가 감염됨), 재성장 정도에 차이가 있는지를 검사하였다.

유세포 분석법은 감염된 ECV304 세포주 단층을 트립신(trypsin)으로 처리한 후, 인산염완충식염수(PBS)로 세척하고 300×g에서 5분간 원심분리하였다. 얼음 위에서 70% 에탄올로 1시간 고정한 후, 유세포 분석 전까지 -20 °C에서 보관하였다. 유세포분석 시, 인산염완충식염수로 세척 후 FITC-conjugated FS15로 반응시킨 후 flow cytometer (Becton Dickinson, Mansfield, MA, U.S.A.)로 분석하였다. 감염된 전체 균 수를 계산하기 위해 형광이 양성인 세포 수(infected cell, %)에 평균 형광 정도(mean fluorescence intensity)를 곱하여, 성장 지수(growth index)로 표현하였다. 항균제가 포함되지 않는 배지에서 키운 경우의 성장 지수를 100으로 하여 항균제 처리를 한 배지에서 보인 성장 지수를 비율로 환산하여 백분율(%)로 나타냈다. 이전 연구(9)에서 최소억제농도 기준으로 사용한 성장지수 10%를 이번 연구에서도 항균제로 *Orientia*가 완전히 억제된 것으로 정의하였다.

FS15는 *O. tsutsugamushi* 외막의 56-kDa 단백질에 반응하는 단클론항체로, Boryong, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki, AFSC-4 등에 반응하고 Gilliam, TA678, TA716 혈청형에는 반응을 하지 않는 항체이다. Boryong주에 대해 검사했을 때 다른 단클론항체에 비해 형광이 강하여 유세포분석에 사용하였다. 사용한 항균제는 한국 Sigma-Aldrich사에서 Sigma사의 doxycycline hyclate (BioChemika; 순도 98% 이상)이었다.

결 과

Doxycycline 0.1 µg/mL을 포함한 배지로 배양한 직후에는 모든 배양 기간에서 10%이하의 성장지수를 보여 배양 기간에 관계없이 억제가 되었다(Table). Doxycycline이 포함되지 않는 배지로 바꾸고 5일을 더 배양하였을 때에는 0.1 µg/mL doxycycline 포함 배지에서 배양 기간에 관계없이 모두 10% 이상의 성장지수를 보였다. 접종량에 따라 재

성장 정도가 달라, 접종량이 적었을 때에는 성장지수가 11-31%였고 다량 감염에서는 62-158%로, 다량 감염에서 재성장 정도가 더 높았다. 소량접종 실험 3일 배양에서는 11.25%의 성장지수를 보이고 7일 배양에서 28.20%를 보인 것과 다량접종 시험에서 3일 배양과 5일 배양에서 148.98%와 158.37%를 보인 것은 유세포분석법의 측정 범주내 차이이거나 재성장의 정도 차이로 해석하였다.

0.1 $\mu\text{g/mL}$ 에서 항균제 접촉 직후에는 *Orientia*의 성장이 없어, 0.2, 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 실험에서는 항균제 접촉 직후 성장 지수를 측정하지 않았고 항균제가 없는 배지에서 배양한 후 성장지수를 측정하였다. Doxycycline 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 에 배양했을 때, 소량 접종 실험에서는 1일 처치 시에만 10% 이상의 성장을 보였고 3일 이상 배양에서는 모두 10 % 이하의 성장을 보였다. 다량 접종에서는 7일 배양에서만 재성장이 없었고 1-5일 배양에서는 10% 이상의 성장지수를 보였다. Doxycycline 2 $\mu\text{g/mL}$ 은 다량접종만 실험을 했으며, 1일 배양에서는 54%의 성장지수를 보여 재성장을 했다고 판단되며, 3-7일 배양에서는 10% 이하의 성장지수를 보여 재성장이 없었다.

고 찰

쯔쯔가무시병 치료 기간은 아직 정립이 되지 않았다. 과거 chloramphenicol을 쯔쯔가무시병에 처음 사용할 때에는

1-2일도 사용한 적도 있지만 재발이 흔해서(7, 8) 치료 기간을 점차 늘려 사용하였고 현재는 7-14일을 사용한다. Tetracycline도 초기 사용에서는 24시간만 사용하기도 했지만(8) 재발이 흔해 현재는 7-10일이 권해진다. Tetracycline과 chloramphenicol의 비교 연구에서 tetracycline의 우수성이 증명되어(10) 쯔쯔가무시병 치료에서는 tetracycline계열이 선호되었다. Tetracycline보다 반감기가 긴 doxycycline은 1회 투여도 tetracycline 7일 사용과 효과가 비슷하다고 하였으나(11), 1번 또는 2번 사용에서 재발이 있기에(12, 13) 실제 사용은 이보다 더 길어 해열이 되고 1일 더 사용하였으며 대개 3-7일 정도 사용하였다. 3일 치료의 효과를 알 수 있는 연구는, doxycycline 3일 치료와 tetracycline 7일 치료 효과를 비교한 연구지만(14), 경증이나 중등도 환자를 대상으로 했고 90%정도 환자만이 항균제 중단 시 호전되었고, 열이 지속하는 나머지 환자들에서는 추가로 doxycycline을 사용했으므로 doxycycline 3일 치료가 어느 정도 효과가 있는지는 확인하기가 어렵다. Azithromycin은 1회부터 3일까지 연구되었다(3-6). Telithromycin은 해열 후 2-3일(15)이나 총 5일 요법(16)으로 재발이 없이 치료하였다.

이상의 연구 결과들을 보면, 쯔쯔가무시병 치료는 대부분 환자에서는 단기 요법으로도 가능하나 단기 요법으로 치료한 후 재발 예들이 있다. 재발에 관여하는 인자를 모르지만 쯔쯔가무시병의 초기에 단기간으로 치료한 환자에서 관찰되며(7, 8), 어느 정도 재발률을 인정할 것인가에 대해서 정

Table. Growth Indices Measured after Incubation in Antibiotic-free Media for 5 Days Preceded by Incubation in Media Containing Doxycycline of Various Concentrations (0.1, 0.2, and 2 $\mu\text{g/mL}$) for 1 to 7 Days

	Days of incubation			
	1	3	5	7
% of growth indices after incubation in media containing 0.1 $\mu\text{g/mL}$ of doxycycline	4.60	0.12	0.27	0.20
% of growth indices after incubation in doxycycline-free media for 5 days preceded by incubation in media containing 0.1 $\mu\text{g/mL}$ of doxycycline	31.51 100.46	11.25 148.98	15.24 158.37	28.20 (low inoculum*) 62.60 (high inoculum*)
% of growth index after incubation in antibiotic-free media for 5 days preceded by incubation in media containing 0.2 $\mu\text{g/mL}$ of doxycycline	39.90 142.49	8.45 122.30	5.65 74.85	7.67 (low inoculum*) 7.71 (high inoculum*)
% of growth index after incubation in antibiotic-free media for 5 days preceded by incubation in media containing 2 $\mu\text{g/mL}$ of doxycycline	54.29	1.96	0.43	0.39 (high inoculum*)

* low inoculum: 45.18% of cells were infected
high inoculum: 87.21% of cells were infected

립이 되지 않았기에, 재발을 최소한으로 하기 위해서는 치료 기간이 길어지게 된다. 또한 치료 기간 연장이 며칠에 불과하므로 치료 기간을 늘리는 것이 부담이 적었다. 대부분 연구가, 윤리적 문제로 인해, 경증에서 중증도의 증증도를 보이는 환자를 대상으로 했으므로 중증 환자를 포함하지 못한 단점이 있고, 열이 나는 상태에서 항균제 치료를 중단하는 것이 임상 의사에게는 어려운 일이어서 엄격한 기준의 연구가 부족했다.

또 다른 문제는 재발의 진단이다. 항균제 치료 기간이 짧을 때 재발이 가능하며, 주로 항균제를 중단하고 1주일 이내에 재발한다(7,8). 재발했을 때 증상은 처음보다 경증이며 증상이 덜하므로 쉽게 인식하기가 어렵다. 과거에는 대부분 입원 환자를 대상으로 연구를 하였고 해열이 된 뒤에도 입원 관찰이 가능했으므로 재발을 정확히 진단할 수 있었으나, 최근에는 해열이 되면 퇴원시키기 때문에 퇴원 후에 생기는 경증의 재발은 알기가 어렵다. 본인이 인식하지 못할 정도의 경미한 것에 의미를 두지 않을 수도 있지만 항균제 효과를 엄격히 보는 의미에서는 재발을 정확히 진단하여 효과를 판정하는 것이 필요하다.

대부분 연구가 해열까지 기간을 기준으로 했으며, 연구의 특성 상 객관적인 지표를 효과 판단의 기준으로 한 것이고 해열의 지연은 사망과 관련이 되므로 임상 연구에서 주요 측정 지표였지만, 두통이나 현업으로 복귀 기간과 같은 주관적 지표에 대한 평가가 부족했다. 해열 기간과 회복 기간이 비례할 것이라는 가정 하에 해열을 주 연구 지표로 삼았으나, 이런 가정이 옳은지는 증명되지 않았다. 급성기와 회복기가 다를 수 있는 이유로, *O. tsutsugamushi*를 doxycycline에 감수성이 있는 다수 균과 doxycycline에 감수성이 없는 소수균의 집단으로 구성되었다고 가정하면, 현재 치료는 doxycycline 감수성인 다수 균에 대해서만 효과가 있으며 임상적으로는 반응을 하겠지만 시간이 지나 항균제를 중단하게 되면 소수균이 자라면서 미약한 증상을 일으킬 것으로 예상할 수 있다. 그 사이에 면역이 생기면서 이런 소수 균을 살균할 수 있게 되면 회복이 되는 것으로 추정된다. 면역이 생기는 정도가 사람마다 다르므로 회복 기간이 사람마다 다르게 되며 소수 내성균 수가 적을수록 증상이 덜 할 것으로 추정할 수 있다. 이런 소수 내성균은 최소억제농도가 높으므로 통상의 용량으로는 살균을 시킬 수 없고 수가 느는 것을 억제할 수만 있다. 따라서 이런 소수의 내성균을 치료하여 회복 기간을 단축시키기 위해서는 항균제 용량이 아주 많은지, 복합 치료를 하는 방법, 면역이 생길 때까지 항균제로 *O. tsutsugamushi* 성장을 억제하여 균 수를 적게 유지하는 방법을 생각해 볼 수 있다.

치료에서 또 다른 고려 사항은 혈청형에 따라 치료제에 반응이 다를 수 있는 것이며, 사람에서 혈청형의 차이에 따라 임상상이 다르지 않다는 보고가 있지만 대상 수가 적고 후향적 연구(17)여서 앞으로 확인이 필요한 부분이다. 동물에서 병원성 연구에서는 Yonchon주가 쥐에서 치사율이 높다는 보고가 있어(18), 남부 지방과 북부 지방의 임상상이 다를 가능성이 언급되고 있다. 또한 혈청형에 따라 실험실 항균제 감수성이 다르다는 보고가 있다(19,20). 국내에서 *O. tsutsugamushi*의 혈청형 분포를 보면 남부 지방은 Boryong주도 많고 중부 이상에서는 Karp, Gilliam주도 있다는 논문(21)과 쥐와 진드기에 분리한 *Orientia*에서는 Boryong주가 중부 지방에 주로 분포하며 Karp주도 있지만 Gilliam주는 없다는 보고(18)가 있어 서로 다른 결과를 보고하고 있다. 국내에서 항균제에 대한 반응 연구가 주로 남부 지방에서 이루어진 것을 생각하면(4,6,14,16), 국내에서 연구는 혈청형이 다른, 임상적으로 경증인 환자를 대상으로 연구가 주로 이루어졌을 가능성이 있다. 만일 경증 환자만을 대상으로 연구가 이루어졌다면 중부 이북 지역이나 다른 나라에서는 실제 투약 기간이 국내 연구 결과보다는 길어야 할 가능성이 있다. 임상 증증도의 차이점을 밝히기 위해서는 지역을 달리하여 혈청형 구분을 같이 하면서 임상상을 비교해야 하나 연구가 쉽지 않으며, 혈청형 외의 요인까지 고려한다면 환자 수가 많아야 하나 이 역시 그리 쉽게 해결할 수 있는 사항이 아니다.

현재 임상에서 사용된 기간이 1회, 1일, 3일, 5일, 7일이므로, 이와 비슷하게 실험실에서 항균제에 노출시킨 후에 *Orientia*의 성장 여부를 조사한 이번 연구는 항균제 사용 기간을 실험관에서 재현한 최초의 시도이며, 연구 결과로 판단한다면 급성기 증상의 치료를 위해서는 농도가 높을수록 치료 기간이 짧아도 되리라 생각한다. Doxycycline 200mg 투여 시 사람에서 최고 혈청 농도가 2.4-5.0 µg/mL이므로 최소억제농도보다 20배 이상 높아, 치료에 문제가 없을 것이고 특히 세포내 농도가 세포외농도보다 2배 정도 더 높으므로(22) 대부분 경우에서 치료에 어려움은 없을 것으로 생각된다. 조직마다 농도가 다르므로 혈액보다 낮은 농도를 보이는 조직에 *Orientia*가 남아 있어 증상이 지속하거나 재발할 가능성이 있다. 특히 찌꺼가무시병에서 중추신경계 침범이 흔해, 72명 중 9명에서 뇌척수액 증상을 보이고(22), 뇌척수액에서 중합효소연쇄반응으로 검사를 하면 거의 모든 환자에서 *Orientia* 핵산이 발견될 정도로 찌꺼가무시병에서 뇌척수액은 흔하다(23). Doxycycline의 뇌척수액 농도는 혈청농도의 14-22%이므로, 통상량을 투여했을 때 평균 혈중농도가 2.0 µg/mL이라면 뇌척수액에서 농도는 0.28-0.44 µg/mL로

*Orientia*의 최소억제농도인 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 보다 3-4배 정도에 불과하다. 이리 상태로 1일간 치료한 후 중단하게 되면, 적어도 뇌척수액에서는 재발이 가능하며, 두통의 지속이나 미열로 나타날 수 있다. 이상의 결과를 보면 중추신경계와 같이 항균제 농도가 낮은 조직에서 감염까지도 치료하기 위해서는 찌꺼가무시병 치료 용량을 증량시키는 것이 좋을 것으로 생각되며, 최소억제농도의 4배 이상을 유지하기 위해서는 하루 400 mg을 투여하는 것도 고려해 볼 수 있다(24). 하루 400 mg 투여 시 혈중 농도는 5.8 (3.6-8.6) $\mu\text{g/mL}$ 이고 평균 뇌척수액 농도는 1.3 (0.8-2.0) $\mu\text{g/mL}$ 에 달하므로(25) 하루 200 mg 투여보다는 반응이 좋을 것으로 생각한다. 이런 용량은 중추신경계 매독에서 사용했던 경험이었으므로(26), 현재 권해지는 200 mg을 대신해 사용할 수 있다.

Orientia 감염량을 달리 했을 때 성적이 달랐으며, 실험실에서만 보이는 현상인지 사람에서도 적용되는지는 분명하지 않다. 또한 사람에서 상황이 다량 접종과 같은지도 분명하지 않지만, 가장 치료하기 어려운 경우를 대처해야 하므로 다량 접종이라고 가정해서 치료를 생각하는 것이 우선이라 생각한다. 다량 접종 시 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 에서 3일 배양까지는 *Orientia* 재성장이 있었으므로, 중추신경계 감염까지 생각한다면 하루 200 mg 투여 시에는 최소한 4-5일은 되어야 할 것이며, 항균제 저감수성인 소수균의 가능성과 회복기 기간 단축까지 생각한다면 그 이상이 되어야 할 것으로 생각한다.

이번 시험에 사용한 유세포 분석법은 다량 검체를 측정할 수 있고 객관적 수치로 표시할 수 있다는 장점이 있는 반면 종종 실험간 결과가 달라지는 단점이 있다. 세포내 미생물의 항균제 감수성 검사에는 관련된 변수가 많고 이런 요인들에 대한 정량화를 시도한 적이 없기 때문이다. 이번 실험에서도 항균제에 노출된 기간이 길어질수록 *Orientia*의 수가 줄어든 것으로 예상하였지만, 소량접종 실험 3일 배양에서는 11.25%의 성장지수를 보이고 7일 배양에서 28.20%를 보인 것과 다량접종 시험에서 3일 배양과 5일 배양에서 148.98%와 158.37%를 보여, 노출 시간이 길어도 오히려 *Orientia*의 수가 증가하였다. 유세포 분석법에서 *Orientia*의 수가 적을 때에는 15%정도의 오차가 생기는 것(27)을 고려하여 소량 접종 실험에서 결과를 해석하면, 이번 결과는 성장 지수가 증가했다기보다는 비슷한 성장지수로 생각하였다. 다량 접종에서는 50%이상 차이가 생겼으며, *Orientia*는 접종 후 3일까지는 발달을 하기에 수가 증가하지 않지만, 이후로는 증식을 하여 수가 증가한다. 증식 속도가 다르다면 5일째 측정은 접종량과 정비례를 하지 않을 수 있다. 같은 조건에서 실험을 해도 성장 속도가 빠른 검체에서는 실제 값보다 더 높게 나올 수가 있어, 이번 결과를 낸 것으로

생각이 된다. 또한 유세포분석법 방법 자체의 변수까지도 생각한다면 정확한 값보다는 성장 지수가 감소하지 않았다는 의미로 해석을 하는 것이 좋으리라 생각한다.

정리하면, 이번 연구는 항균제 농도와 노출 시간에 따라 *O. tsutsugamushi* 성장 정도를 본 실험으로, doxycycline 농도가 높으면 노출 시간이 짧아도 재발률이 낮아지는 결과를 얻어, 향후 사람에서도 현재보다 더 많은 양의 doxycycline을 사용하는 것이 재발률을 줄이는데 도움이 될 것으로 생각한다. 이번 결과의 한계는 항균제가 포함되지 않은 배지에서 5일까지만 관찰하여 재성장을 본 것이므로, 5일 이후 재성장 여부에 대해서는 알 수가 없다. 이번 실험 계획 시 5일까지 재성장이 임상에서 경험하는 재발과 비슷한 상황일 것이라는 가정 하에 이루어진 것이지만, 면역이 늦게 생기는 환자의 경우에는 5일 이후에도 재발이 가능할 것으로 예상되며 5일 이후 재성장은 회복기 기간과 연관이 있을 수 있으므로, 앞으로 5일 이후 재성장 여부에 대한 실험이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2457-62, 1991
- 2) Chung MH, Kang JS. Current clinical practice: treatment of tsutsugamushi disease. *Korean J Med* 63: 234-8, 2002
- 3) Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D. Azithromycin activities against *Orientia tsutsugamushi* strains isolated in cases of scrub typhus in Northern Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2817-8, 1999
- 4) Kim YS, Choi SY, Lee MS, Cheung DR, Kim EO, Woo JH, Ryu JS. Clinical and molecular biological investigation of therapeutic modalities and treatment duration of tsutsugamushi disease (Scrub typhus). *Korean J Chemother* 17:385-93, 1999
- 5) Chung MH, Han SW, Choi MG, Chang WH, Pai HJ, Shin HS, Jung HJ, Kang MH, Jung JY. Comparison of a 3-day course of azithromycin with doxycycline for the treatment of scrub typhus. *Korean J Infect Dis* 32:433-8, 2000
- 6) 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
- 7) Smadel JE, Woodward TE, Ley HL, Lewthwaite R. Chloramphenicol (chloromycetin) in the treatment of tsutsugamushi disease (scrub typhus). *J Clin Invest* 28:1196-215, 1949

- 8) Prezyna AP, Chang TL, Wang TL, Dougherty WJ, Bond HB. Treatment of scrub typhus in the Pescadores Islands with chloramphenicol, aureomycin and terramycin. *Am J Trop Med Hyg* 3:608-14, 1954
- 9) Kim MJ, Kim MK, Kang JS. Improved antibiotic susceptibility test of *Orientia tsutsugamushi* by flow cytometry using monoclonal antibody. *J Korean Med Sci* 22:1-6, 2007
- 10) Sheehy TW, Hazlett D, Turk RE. Scrub typhus. A comparison of chloramphenicol and tetracycline in its treatment. *Arch Intern Med* 132:77-80, 1973
- 11) Brown GW, Saunders JP, Singh S, Huxsoll DL, Shirai A. Single dose doxycycline therapy for scrub typhus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 72:412-6, 1978
- 12) Olson JG, Bourgeois AL, Fang RCY, Dennis DT. Risk of relapse associated with doxycycline therapy for scrub typhus. In: Burgdorfer W, Anacker RL, eds. *Rickettsiae and rickettsial diseases*. p. 201-10, New York, Academic Press, Inc. 1981
- 13) Twartz JC, Shirai A, Selvaraju G, Saunders JP, Huxsoll DL, Groves MG. Doxycycline prophylaxis for human scrub typhus. *J Infect Dis* 146:811-8, 1982
- 14) Song JH, Lee C, Chang WH, Choi SW, Choi JE, Kim YS, Cho SR, Ryu J, Pai CH. Short-course doxycycline treatment versus conventional tetracycline therapy for scrub typhus: a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis* 21:506-10, 1995
- 15) Lim JH, Lee SY, Lee JS, Choi S, Kim ES, Chung MH, Kang JS, Lee HJ, Cho YK, Lee SO. Preliminary report on the clinical efficacy of telithromycin for the treatment of scrub typhus. *Infect Chemother* 38:39-44, 2006
- 16) 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
- 17) Kim JK, Joo HS, Yang JW, Lee WY, Yong SJ, Shin GC, Kim HY. Comparison of clinical manifestations by serotype of *O. tsutsugamushi*. *Korean J Intern Med* 62:S152, 2002
- 18) Ree HI, Kim TE, Lee IY, Jeon SH, Hwang UW, Chang WH. Determination and geographical distribution of *Orientia tsutsugamushi* serotypes in Korea by nested polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 65: 528-34, 2001
- 19) Miyamura S, Sato N, Tamura A. In vitro susceptibility of recent clinical isolates of *Rickettsia tsutsugamushi* to chemotherapeutic agents. *Kansenshogaku Zasshi* 59:486-8, 1985
- 20) Miyamura S, Ohta T, Tamura A. Comparison of in vitro susceptibilities of *Rickettsia prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. sibirica* and *R. tsutsugamushi* to antimicrobial agents. *Nippon Saikingaku Zasshi* 44:717-21, 1989
- 21) Chang WH, Kang JS, Lee WK, Choi MS, Lee JH. Serological classification by monoclonal antibodies of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated in Korea. *J Clin Microbiol* 28:685-8, 1990
- 22) Lorain V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 5th ed. pp727-790, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2005
- 23) Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, Silpapojakul K. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 151:1753-7, 1991
- 24) Pai H, Sohn S, Seong Y, Kee S, Chang WH, Choe KW. Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. *Clin Infect Dis* 24:436-40, 1997
- 25) Yim CW, Flynn NM, Fitzgerald FT. Penetration of oral doxycycline into the cerebrospinal fluid of patients with latent or neurosyphilis. *Antimicrob Agents Chemother* 28:347-8, 1985
- 26) Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 15:73-88, 2004
- 27) Kim ES, Kim MK, Lee HM, Kil SH, Chung MH, Lee JS, Kang JS. oxycycline resistance in *Orientia tsutsugamushi* isolated from Korean patients. *Infect Chemother* 40:260-6, 2008