

쯔쯔가무시병 진단에서 Adenosine deaminase 유용성에 대한 연구

원광대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학과²
신성남¹ · 이유민¹ · 이창훈¹ · 조지현² · 이재훈¹

The Usefulness of the Adenosine Deaminase Activity for the Diagnosis of the Scrub typhus

Seoung Nam Shin, M.D.¹, Yu Min Lee, M.D.¹, Chang Hoon Lee, M.D.¹, Ji Hyun Cho, M.D.², and Jae Hoon Lee, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹, and Laboratory Medicine², Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

The mainstay of diagnosing scrub typhus is through serologic testing. However, because of the delay of several days from the onset of the illness to the increase in the antibody titer, diagnosis can be difficult in the early stage of the illness. The aim of this study was to determine the clinical usefulness of adenosine deaminase activity (ADA) in diagnosing scrub typhus. A total of 104 patients were enrolled during the study period. Of these patients, 59 patients were diagnosed with scrub typhus and the mean serum ADA level was 46.7 ± 11.6 U/L. High serum ADA levels strongly supported the diagnosis of scrub typhus, especially in patient without eschar. The remaining 44 patients did not have scrub typhus and 95% (42/44) of them had normal serum ADA levels. Therefore, evaluating serum ADA level could help diagnose patients with acute febrile disease such as scrub typhus, especially in its early stage of disease progression.

Key Words : *Orientia tsutsugamushi*, Adenosine Deaminase, Eschar

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi*에 감염된 털진드기의 유충(chigger)에 사람이 물려서 감염된다. 물린 부위에 가피가 형성되고, 고열, 두통, 발진을 주 증상으로 하는 대표적인 가을철 급성 발열성 질환이다(1). *O. tsutsugamushi*는 실험실 배양이 어려워 혈청 검사법으로 진단하는데, 간접형광항체법(immunofluorescent antibody test, IFA)이 표준 검사법이다(2). 하지만 항체 검사법은 질병 초기에 음성일 수 있고(3), 항체 검사를 위탁 시행하는 병원은 검사 결과를 확인하는데 수일이 소요된다. 결국 급성기에 쯔쯔가무시병 진단은 혈청 검사법보다 임상 소견에 의존한다. 특징적인 가피가 있으면 쉽게 쯔쯔가무시병으로 진단할 수 있고, 초기에 진단되면 비교적 쉽게 치료될 수 있다. 하지만 적절한 항생제 사용이 늦어지면 급성 호흡 부전증처럼 생명을 위협할 수 있는 심한 합병증이 발생할 수 있다(4). 특히 가피가 없는 환자는 급성기에 쯔쯔가무시병 진단이 쉽지 않다. 혈청 ADA는

속립성 결핵, 림프구 증식성 질환등 특정 질환에서 매우 증가하여 이 질환들의 감별진단에 도움을 주고 있다(5). 또 혈청 ADA검사는 결과를 신속하게 확인할 수 있는 장점이 있다. 1996년 서 등은 가을철에 호발하는 우리나라 대표적 열성 질환 중 쯔쯔가무시병 환자 군이 렙토스피라증이나 한국형 출혈열 환자군보다 더 높은 혈청 ADA활성을 보여 이들을 조기 감별하는데 혈청 ADA치가 진단적 유용성이 있다고 보고하였다(5). 저자들은 발열을 주소로 내원한 환자에서 쯔쯔가무시병을 진단하는데 혈청 ADA를 이용 할 수 있는지 연구를 시행하였다.

2008년 10월부터 2009년 1월까지 원광대학교병원에 발열을 주소로 내원한 18세 이상의 성인 104명이 연구에 포함되었다. 혈청 ADA검사는 Diazyme adenosine deaminase assay kit를 이용하여 자동화 화학 장비인 Modular extension P800 (Hitachi, Hightechnologies cooperation, Tokyo, Japan)에서 시행하였다. 간접형광항체법은 독집자에 의뢰하여 시행하였는데, 표준 *O. tsutsugamushi* 항원(Gilliam, Karp, Kato, Boryong)에 대한 IgG, IgM, IgA 혼합 항체를 검사하며, 1:40 이상인 경우 양성으로 보고되었다. 이번 연구에서 쯔쯔가무시병은 항체가가 급성기와 회복기에

Submitted : 20 April, 2009, Accepted : 8 June, 2009

Corresponding author: Jae Hoon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, 344-2 Sinyong-dong, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Korea

Tel: +82-63-859-0629, Fax: +82-63-855-2025

E-mail: john7026@wku.ac.kr

Table 1. Comparison of the ADA Results according to the Positivity for IFA, the Presence of Eschar, and Chest x-ray Abnormality

Factor	Patients	ADA (U/L)	P-value
Scrub typhus	59	46.7±11.6	
Antibody (at admission) : (+)	37	48.6±11.1	
Antibody (at admission) : (-)	22	44±10.9	
Eschar (+)	49	46.8±11.3	
Eschar (-)	10	43.4±12.9	
Abnormal chest X-ray*	20	53.1±13.2	0.017 [†]
Normal chest X-ray	39	44.2±8.8	
Recovery state	39	25.8±9.1	

*such as pneumonic infiltration, pleural effusion, pulmonary edema, cardiomegaly, atelectasis

[†]Mann-Whitney test

서 4배 이상 상승 소견을 보이거나(3), 단일 항체 역가가 1:256 이상인 경우를 확진으로 정의하였다. 본 연구는 원광대학교 의학연구심의회위원회의 승인을 받아 진행하였다.

연구 기간 동안 총 61명의 환자에서 혈청 ADA가 증가하였는데, 이 중 59명이 쯔쯔가무시병이었고, 폐결핵, 혈구탐식증후군이 각각 1명이었다.

쯔쯔가무시병으로 확진된 환자에서 특징적인 가피나 피부 발진은 각각 83% (50명), 77% (46명)에서 관찰되었다. 63% (37명)은 내원 시 혈청검사서 양성하였고, 단일 항체 역가 1:256이상인 경우는 44%(26명)이었다. 회복기 항체 검사에서 18명은 양성으로 나왔다. 쯔쯔가무시병 환자에서 평균 혈청 ADA는 46.7±11.6 U/L (참고치 7.9-19 U/L)이었다. 혈청 검사의 결과나 가피 유무 및 중증 합병증 발생에 따른 ADA수치는 차이가 없었다. 초기 단순 흉부 엑스선상 소견에 따른 ADA수치는 위 등의 연구 결과처럼(6), 비정상 소견을 보인 환자에서 혈청 ADA수치가 정상 소견을 보인 환자보다 더 높았다($P=0.017$). 회복된 환자 38명에서 혈청 ADA검사를 추적 시행하였는데, 25.8±9.1 U/L로 유의하게 감소하였다. 쯔쯔가무시병으로 확진된 환자에서 83%가피를 동반하였고, 급성 기에 쯔쯔가무시병 진단은 어렵지 않았다. 하지만 나머지 17% (10명)는 가피를 동반하지 않았고, 이 중 6명은 처음 검사한 항체가 음성이었다. 가피를 동반하지 않은 환자들은 임상 소견 및 혈액 검사소견만으로 급성 기에 쯔쯔가무시병을 진단하기 곤란하였다. 이들의 혈청 ADA는 모두 상승하였고, 이는 쯔쯔가무시병으로 임상 진단하는데 도움이 되었다(Table 1).

쯔쯔가무시병이 아닌 45명은 상세불명의 열(18명), 급성 폐렴(11명), 급성 신우신염(9명), 급성 담도염(3명), 폐혈증(2명), 혈구탐식증후군(1명), 폐결핵(1명)이었다. 이들의 평균 혈청 ADA는 15.9±9.4 U/L으로 대부분 정상 이었

Table 2. Comparison of the ADA Results between the Scrub typhus Patients and Controls

Factor	Patients	ADA (U/L)	P-value
Scrub typhus	59	46.7±11.6	
Non scrub typhus	45	15.9±9.4	<0.05
Fever, nonspecified	18	14.8±5.2	
Pneumonia	11	15.7±4.9	
Acute pyelonephritis	9	13.1±5.9	
Cholangitis	3	17.5±3.7	
Sepsis	2	16.7±2.9	
Others*	2	51.8±13.2	

*such as hemophagocytic syndrome, pulmonary tuberculosis

다. 2예에서 혈청 ADA가 상승하였는데, 한례는 폐결핵 환자이고, 다른 한례는 혈구탐식증후군 환자이었다(Table 2). 결핵균 감염과 ADA상승은 잘 알려져 있는데(7), 혈구탐식증후군과 ADA상승에 대한 연구는 없다. 하지만, 혈구탐식증후군이 대식세포 및 T 림프구의 과도한 활성화로 발생하므로 ADA는 상승할 것으로 예측할 수 있다.

본 연구에서 쯔쯔가무시병 환자는 모두 혈청 ADA가 높았고, 쯔쯔가무시병이 아닌 대부분의 환자는 혈청 ADA가 정상이었다. 특히 가피를 동반하지 않으며 임상 소견이 애매한 경우에 ADA상승은 임상 진단에 도움이 되었다. 그러나 폐결핵과 혈구탐식증후군에서도 혈청 ADA가 증가되어, 혈청 ADA 상승만으로 쯔쯔가무시병 진단은 곤란하며, 환자의 병력, 임상 증상, 검사 소견들을 모두 고려한 진단이 필요하겠다.

References

- 1) Yi KS, Chong Y, Covington SC, Donahue BJ, Rothen RL, Rodriguez J, Arthur JD. Scrub typhus in Korea: importance of early clinical diagnosis in this newly recognized endemic area. *Mil Med* 158:269-73, 1993
- 2) La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 35: 2715-27, 1997
- 3) 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
- 4) Wang CC, Liu SF, Liu JW, Chung YH, Su MC, Lin MC. Acute respiratory distress syndrome in scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg* 76:1148-52, 2007
- 5) Seo BK, Hong AR, Yong SJ, Ahn KH, Kim DH, Song KS, Shin KC. The value of serum adenosine deaminase for differential diagnosis of febrile illnesses occurring in Harvest season in Korea. *Korean J Infect Dis* 28:511-15, 1996
- 6) Wie SH, Chang UI, Kim HW, Hur J, Kim SI, Kim YR,

Kang MW. Clinical features of 212 cases of scrub typhus in southern region of Gyeonggi-do and the significance of initial simple chest x-ray. *Infect Chemother* 40:40-5, 2008

7) Ungerer JP, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 106: 33-7, 1994