

가을철 유행하는 급성열성질환의 폐침범과 CRP와의 연관관계

한림대학교 의과대학 ¹춘천성심병원 호흡기-알레르기 내과, ²폐연구소

김고운¹, 이우진¹, 홍원기¹, 이성화¹, 이창률^{1,2}, 이명구^{1,2}, 현인규², 정기석²

A Correlation between Pulmonary Involvement of Acute Febrile Illness with High Incidence during the Fall and C-reactive Protein

Go Woon Kim, M.D.¹, Woo Jin Lee, M.D.¹, Won Ki Hong, M.D.¹, Sung Hoa Lee, M.D.¹, Chang Youl Lee, M.D.^{1,2}, Myung Goo Lee, M.D.^{1,2}, In Gyu Hyun, M.D.², Ki Suck Jung, M.D.²

¹Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Chuncheon Sacred Heart Hospital,

²Lung Research Institute of Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background: Tsutsugamushi, leptospirosis and hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) are the prevalent diseases among the acute febrile illnesses in Korea. Pulmonary involvement in the patients with these diseases remains poorly recognized in endemic regions, and this is despite reports of recent outbreaks and epidemic episodes. Pulmonary involvement and a higher CRP level as clinical manifestations show a more severe form of infection. The aim of this study is to analyze the correlation of pulmonary involvement and the CRP level in patients with acute febrile illnesses.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical records of 105 patients who were diagnosed with tsutsugamushi, HFRS and leptospirosis from January 2002 to May 2008 in Chuncheon Sacred Heart Hospital. The radiographic images were retrospectively analyzed by two radiologists. We analyzed the pulmonary complications of the patients with these febrile diseases and we checked the CRP level at admission.

Results: The study included 105 patients who were diagnosed with febrile diseases. Of these patients, 32 patients had hantaan, 10 patients had leptospirosis and 63 patients had tsutsugamushi disease. 42 (40%) patients had pulmonary complications, 20 patients had pulmonary edema, 20 patients had pleural effusion and 2 patients had interstitial pneumonitis. The patients with pulmonary involvement showed a more severe form of infection and a higher CRP level than that of those patients without pulmonary involvement ($p=0.0073$).

Conclusion: Pulmonary involvement in patients with acute febrile diseases might be correlated with a higher CRP level. Identification of this factor on admission might provide useful selection criteria for the patients who need early intensive care.

Key Words: Tsutsugamushi, Leptospirosis, Hemorrhagic fever with renal syndrome, Pulmonary involvement, C-reactive protein

서론

우리나라에서 추수를 시작하는 가을철에 접어들면 발열을 주소로 하는 환자들이 많이 발생하고 있으며, 대표적인 열성 질환으로 찻가무시병, 렙토스피라병, 신증후출혈열(hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 등이 있다. 이 질환들은 모두 설치류와 밀접한 연관이 있으며, 고열과 피부 병변을 동반하는 등 질병의 초기에 이러한 질환들을 감별하기는 쉽지 않다¹.

Address for correspondence: Chang Youl Lee, M.D.
Devison of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, 153, Gyo-dong, Chuncheon 200-704, Korea
Phone: 82-33-240-5482, Fax: 82-33-255-4291
E-mail: docly@hallym.or.kr
Received: Dec. 9, 2008
Accepted: Jan. 23, 2009

리케차(Rickettsia) 질환 중 국내에서 주로 발생하는 쯔쯔가무시병은 1951년 주한 UN 군에서 6명의 환자가 발생한 이래 1986년에 국내 거주민에서 처음 발견되었고 급성열성질환의 약 절반가량을 차지하는 질환으로 매년 꾸준히 보고되고 있다². 렙토스피라병은 1886년 처음 보고된 이후 오랫동안 세계 여러 지역에서 유행하고 있는 질환으로 국내에서는 1984년 원인균이 발견된 이후 매년 발병이 증가하고 있다³. 신증후출혈열도 1932년 처음 환자가 보고된 이후 1976년 Hantaan virus가 발견이 되었다.

우리나라에서 발병하는 쯔쯔가무시병은 일반적으로 치명률이 낮고 합병증이 적은 것으로 알려져 있으나 드물게 치명적인 경과를 취하게 되는데 주로 폐 또는 중추신경계 합병증이 병발한 경우이다. 렙토스피라병의 폐침범의 발병률은 20~70% 정도이며 주 증상은 기침, 호흡곤란, 객혈 등이고 폐침범의 경우에 더 심한 경과를 보이는 경향이 있다^{4,5}.

신증후출혈열과 연관된 한타바이러스폐증후군(Hantaan virus pulmonary syndrome, HPS)은 사망률이 40%에 달하는 질환으로 폐침범이 사망률과 치명률의 증가에 영향을 미치는 요인으로 판단된다.

이에 저자들은 춘천성심병원에 2002년 1월부터 2008년 5월까지 입원한 급성열성질환으로 진단된 105예에 대해 후향적 연구를 시행하였고, 폐침범된 환자에 있어서 질환의 심각성과 C-reactive protein (CRP)와의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 방법

2002년 1월부터 2008년 5월까지 한림대학교 춘천성심병원에 입원한 환자 중에서 쯔쯔가무시병, 렙토스피라병, 신증후출혈열 환자로 진단된 급성열성질환자 105명을 대상으로 하였다.

혈청학적 검사에서 항체역가가 1 : 40이상인 경우를 양성으로 보았고 쯔쯔가무시병 환자에서는 가피가 있을 경우 등의 임상적으로 진단을 내린 환자를 대상으로 조사하였다. 폐침범 여부는 흉부방사선촬영 및 흉부 전산화 단층촬영을 기초로 2명의 방사선과 전문의의 판독을 받아 폐부종, 가슴막삼출, 간질폐렴 등의 소견이 보이는 경우를 포함하였다. 혈액학적 검사는 입원 시 측정된 수치를 기준으로 하였다.

2. 통계학적 분석

폐침범 유무와 CRP와의 상관관계에 대해서는 Binary logistic regression을 이용하였고, 급성열성질환 각각의 질환과 CRP와의 연관성과 폐침범 형태와 CRP와의 연관성에는 One-way ANOVA를 사용하였고 폐침범 유무와 관련된 환자 특성에 대해서는 Mann-Whitney U-test를 사용하였다. 또한 필요하면 Fisher's exact test를 시행하였다.

p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적 유의성이 있다고 판단하였으며 통계 처리는 SPSS for Windows version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 연령, 성별, 폐합병증

전체 105명의 환자 중 남자는 46명(43.8%), 여자는 59명(56.2%)이었으며 환자의 연령분포는 19세에서 86세로 전체 평균 연령은 59 ± 16.6 세였다.

남자에서는 54.8 ± 19.2 세, 여자에서는 61.9 ± 13.6 세였고, 60세 이상의 환자가 60명(57.1%)으로 가장 많았고 그 다음이 30~59세로 35명(33.3%)이었다(Figure 1).

급성열성질환은 쯔쯔가무시병 63명(63%), 신증후출혈열 32명(30.5%), 렙토스피라병 10명(9.5%)이었으며, 폐합병증은 105명 중 42명(40%)에서 관찰되었으며 폐부종 20명(19%), 가슴막삼출 20명(19%), 간질폐렴 2명(2%) 순이었다(Figure 2).

각 질환별 폐침범을 보면 쯔쯔가무시병 17/63명(27%), 신증후출혈열 16/32명(50%), 렙토스피라병 9/10명(90%)

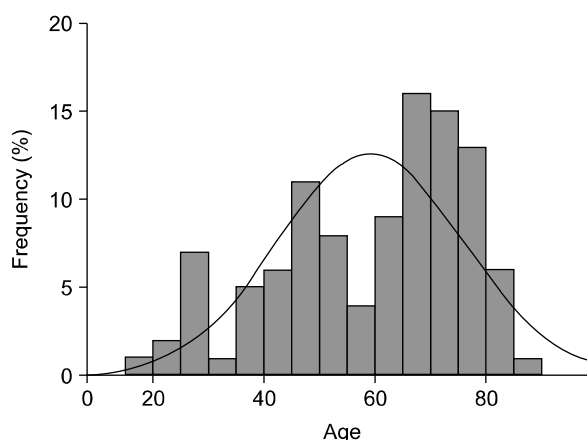


Figure 1. Distribution of 105 acute febrile disease patients.

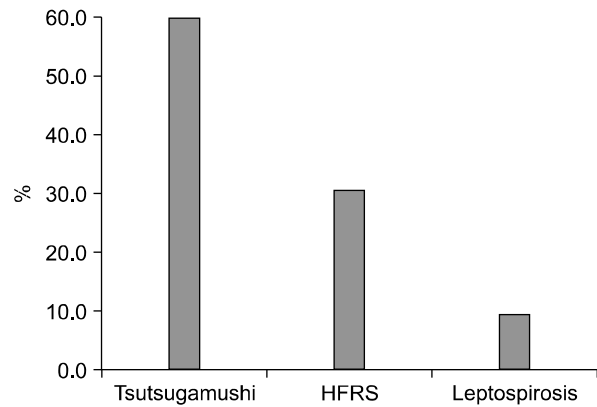


Figure 2. Diagnostic distribution of acute febrile disease patients.

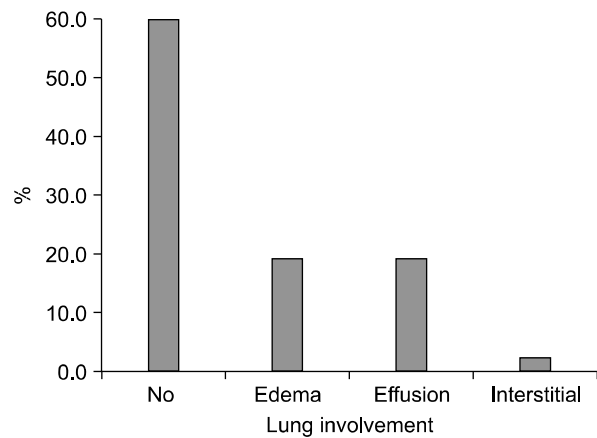


Figure 3. Pulmonary involvement distribution of acute febrile disease patients.

이었고, 찌꺼기무시병에서 폐부종은 7명(11.1%), 가슴막삼출은 10명(15.9%), 신중후출혈열에서 폐부종은 6명(18.8%), 가슴막삼출은 8명(25%), 간질폐렴은 2명(6.3%)이었으며, 렙토스피라병에서 폐부종은 7명(70%), 가슴막삼출은 2명(20%)이었다(Figure 3).

중환자실 입원이 19명(18.1%), 일반병실 입원이 86명(81.9%), 기계호흡을 시행한 환자는 10명(9.5%), 시행하지 않은 환자는 95명(90.5%)이었다.

CRP는 평균 8.87 ± 7.29 mg/dl로 나타났으나 20 mg/dl 이상의 높은 CRP 값을 보였던 환자도 8명 정도 있었다.

2. 각 질환별 CRP 분포도

찌꺼기무시병(n=63)에서 CRP는 9.4 ± 6.6 mg/dl이었고 신중후출혈열(n=32)에서 CRP는 7.3 ± 8.3 mg/dl이었으며 렙토스

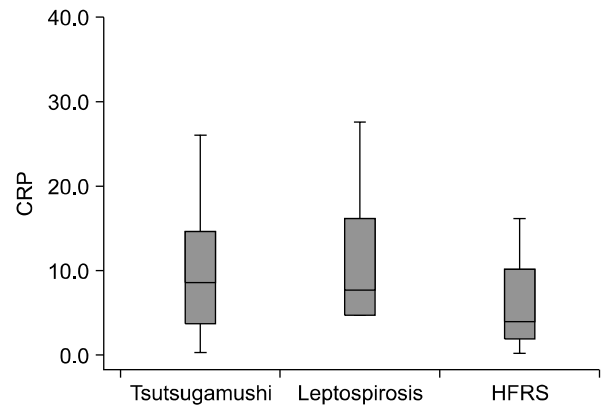


Figure 4. Diagnosis and CRP level. Data are presented as box-plots, where the horizontal line represents the mean.

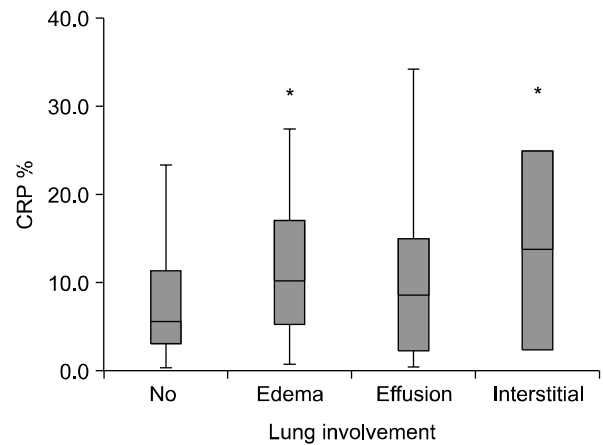


Figure 5. Lung involvement and CRP level. Pulmonary edema and interstitial pneumonia pattern showed increased CRP level with statistically significance. * $p < 0.05$.

파라병(n=10)에서 CRP는 10.5 ± 7.7 mg/dl이었다(Figure 4).

렙토스피라증에서 CRP가 평균값에 있어서 가장 높은 수치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.328$).

3. 폐침범과 CRP 분포도

폐부종(n=20)에서 CRP는 평균 12.3 ± 8.2 mg/dl, 가슴막삼출(n=20)에서 CRP는 평균 10.0 ± 9.0 mg/dl이었고, 간질폐렴(n=2)에서 CRP는 평균 13.7 ± 16.1 mg/dl이었다(Figure 5).

폐침범의 유무와 CRP와의 연관성에 대해서는 통계적으로 유의한 값이 나왔다($p=0.027$). 그리고 통계학적 유의성은 없었으나 평균 CRP수치에 있어서는 간질폐렴이 가장 높은 평균값을 나타내었다.

폐합병증을 보였던 환자군에서 더 심한 임상경과를 보여주고 있었으며 주로 중환자실 집중치료와 기계호흡을 동반하고 있었고, 폐합병증을 가진 군에서 더 높은 CRP 값을 보여 양의 상관관계를 나타냈다($p=0.0073$, Odds Ratio: 1.083, 95% CI: 1.022~1.148, Binary logistic regression).

4. 폐침범 유무에 따른 특성

폐침범 유무에 따른 환자군의 특성을 요약해 보면 Table 1과 같다.

나이와 성별에 대해서는 두 군간의 유의한 차이는 없었고, CRP, 백혈구수치에 있어서는 폐침범이 있는 군에서 유의하게 더 높은 수치를 보였으며 중환자실 입원치료와 기계호흡 시행에 있어서는 폐침범군에서 유의하게 대상군이 많았다.

쯔쯔가무시병은 폐침범이 없는 경우가 많았고 렙토스피라병은 주로 폐침범을 하는 경우가 유의하게 많았다.

고 찰

리케차 감염증은 1986년 우리나라 사람에게서 발병이 처음 보고된 이래 매년 발생하는 질환으로 특히 쯔쯔가무시병은 가을철 농촌지역에서 발생하며 주된 병리학적 소견이 혈관내피세포의 혈관염으로 고열, 두통 및 간질성 폐렴, 심근염, 신장염을 일으키고 심하면 급성호흡부전, 급성 심부전, 급성 신부전 등으로 사망까지 이르게 하는 질환이다.

국소 혈관염과 소혈관 혈관 주위염으로 폐포와 간질에

림프구, 형질세포와 단핵구들이 침윤되어 염증성 반응을 일으키며, *O. tsutsugamushi*의 증식으로 혈관내피세포의 손상 및 파열이 일어나기도 하고 자체적으로 혈관내피세포에 직접 세포독성을 나타낼 수도 있다고 한다⁶.

쯔쯔가무시병에서 폐실질 병변 중 가장 중요한 소견은 간질의 비후로 흉부방사선 소견상 폐간질부 음영의 증가가 35%, 폐부종이 4%에서 관찰된다고 하였다^{7,8}.

렙토스피라병은 여러 혈청형을 갖는 *Leptospira interrogans*에 의한 급성 전신성 인수 공통 감염질환으로서 1886년 Weil에 의해 처음 기술되었다³.

우리나라의 렙토스피라병의 임상상은 널리 알려져 있는 Weil씨 병과는 달리 황달 증상이 없고, 혈담, 고열, 폐출혈을 동반하는 호흡기 증상이 주 증상에 속한다.

폐출혈을 동반한 렙토스피라병의 호흡기 증상은 초기 진단에 상당한 어려움을 동반하였고 국소적 침윤으로 기관지 폐렴의 형태를 지니거나 흉부 X선 사진에 폐렴, 폐부종, 폐실질 출혈을 보인다⁹⁻¹¹.

춘천지역 렙토스피라병 16예에 대한 증례보고에 의하면 흉부 X선 이상 소견을 보인 예가 11예(63.8%)로 높은 빈도를 보였고 폐부종 및 울혈이 62.5%로 특징적이었고 25%에서 가슴막삼출이 동반되었다고 하였다¹².

렙토스피라병 환자에서 입원 당시의 흉부 X선 이상소견이 사망률에 영향을 미쳤고 우리나라의 경우 전신증상과 호흡곤란, 객혈 등 호흡기 증상이 특징적으로 보고되고 사망원인이 대부분 호흡부전으로 알려져 있어 이를 기초로 조기 집중적인 치료가 필요함을 시사하여 주었다¹³.

한국에서 매년 발생하고 있는 급성열성 출혈성 질환인 HFRS는 감염된 설치류의 소변, 대변 및 타액을 통해 배출

Table 1. Characteristics of patients with and without pulmonary involvement

Variables	Non lung involvement (n=63)	Lung involvement (n=42)	p-value
Age (year)	56.9±16	61.6±16	.137
Sex (M/F), n (%)	24/39 (38.1/61.9)	22/20 (52.4/47.6)	.148
Diagnosis			
Tsutsugamushi, n (%)	46 (73)	17 (27)	.001
Leptospirosis, n (%)	1 (10)	9 (90)	.001
Hantaan, n (%)	16 (50)	16 (50)	.168
ICU admission, n (%)	2 (3.2)	17 (40.5)	.000
Intubation, n (%)	0 (0)	10 (23.8)	.000
Serum CRP (mg/dl)	7.25±5.6	11.3±8.77	.026
WBC ($\times 10^3/L$)	7,758±4,138	9,639±4,301	.007
Platelet ($\times 10^3/mm^3$)	164,000±86,000	114,000±83,000	.001

되는 배설물에 섞여 있는 한타바이러스가 공기 중에 부유되면서 인체의 호흡기를 통하여 감염되는 질환으로 아시아와 유럽에서 발생하고 있는 HFRS와 미국과 남미에서 발생하고 있는 HPS로 대별된다¹⁴.

HPS는 심각한 심폐질환으로 1993년 미국 남서부에서 발병되어 처음 확인된 것으로, Sin Nombre Virus에 의해 야기된다고 알려져 있고 사망률이 40~75%에 달한다¹⁵.

임상적으로 두 단계로 구별되는데 첫 단계는 전구단계로 가벼운 열성질환이 3~5일 정도 지속되고 두번째 단계는 심폐단계로 심하고 급속하게 진행되는 호흡부전으로 나타난다. 비심인성 급성 폐부종이 나타나고 폐모세혈관 투과성이 증가되면서 혈관내피세포에 손상을 주어 24시간 내 기계호흡을 요구하게 되는데 이 때 폐조직 병리조건은 경증이나 중증증의 간질성 폐렴 형태를 띠었다¹⁶.

초기 검사수치에서 4가지의 특징적인 소견인 미성숙백혈구증가증(left-shifted leukocytosis), 혈액농축(hemoconcentration), 저혈소판증(thrombocytopenia), 순환면역모세포(circulating immunoblasts)가 보였을 때에 적극적인 중환자실 집중치료와 보존치료를 시행한다면 진행하는 호흡부전, 산성화, 심부전에 의한 사망률을 줄일 수 있다¹⁵.

결론적으로 급성열성질환에 있어서 폐합병증 동반이 사망률과 치명률에 연관성이 있는 것으로 보이며, 본 연구에서도 폐합병증이 동반된 군에 있어서 임상적으로 더 심한 질환 상태를 나타냈고 중환자실 집중치료와 인공기관 삽관 등의 빈도도 높았으며 염증과 조직손상의 가장 예민한 지표인 CRP 수치에 있어서도 더 높은 상관관계를 나타내었다.

요 약

연구배경: 쯔쯔가무시병, 렙토스피라병, 신증후출혈열은 우리나라에서 흔한 급성열성질환으로 최근 발병과 유행성의 보고가 있음에도 불구하고 열성질환에 있어서 폐침범에 대한 연구는 부족한 상태이다. 열성질환에 있어서 폐합병증이 있을 때 임상적으로 더 심한 경과를 보이고 CRP 수치도 더 높게 측정되는 경우가 있어 입원 시 측정된 CRP값이 초기에 적극적인 치료 대상에 대한 예측인자가 될 수 있는지 알아보고자 하였다.

방 법: 2002년 1월부터 2008년 5월까지 한림대학교 춘천성심병원에서 혈청학적 검사에서 양성이거나 임상적으로 진단을 받았던 환자를 대상으로 후향적 연구를 하였다.

결 과: 총 105명의 환자가 대상이 되었고 쯔쯔가무시병 63명(63%), 신증후출혈열 32명(30.5%), 렙토스피라병 10명(9.5%)이었고 폐침범은 42명(40%)에서 관찰되었으며 폐부종 20명(19%), 가슴막삼출 20명(19%), 간질폐렴 2명(2%)이었다. CRP는 평균 8.87 ± 7.29 mg/dl였고 20 mg/dl 이상의 높은 값을 보였던 환자도 8명 있었고 폐침범 중 간질폐렴 형태에서 가장 높은 평균값을 보였다($p=0.027$). 폐합병증을 보였던 환자군에서 임상적으로 심한 경과를 보였으며 중환자실 입원치료와 인공호흡기 치료를 동반하고 있었고 더 높은 CRP값을 보였다($p=0.0073$).

결 론: 급성열성질환에 있어서 폐합병증을 보인 군에서 더 높은 CRP 수치가 측정되었으며 입원 시 CRP측정을 통해 초기에 더 적극적인 치료가 필요한 환자군을 선택할 수 있고 폐침범에 의한 사망률과 치명률의 감소에도 도움이 될 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Song JW, Lee JE, Kim SH, Kee SH, Park KS, Baek LJ, et al. Seroepidemiologic analysis of acute febrile illness in Korea during 1997-1998. J Bacteriol Virol 2002; 32:263-7.
2. Munro-Faure AD, Andrew R, Missen GA, Mackay-Dick J. Scrub typhus in Korea. J R Army Med Corps 1951; 97:227-9.
3. Weil A, Ueber Eile Eligenthumliche, Mit Miltz tumor, Icterus and Nephritis Einhergehende. Acute infection-skrankheit Dtsch Arch Klin Med 1886;39:209-32.
4. Martínez García MA, de Diego Damiá A, Menéndez Villanueva R, López Hontagas JL. Pulmonary involvement in leptospirosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:471-4.
5. Thammakumpee K, Silpapojakul K, Borirak B. Leptospirosis and its pulmonary complications. Respirology 2005;10:656-9.
6. Lee WS, Wang FD, Wang LS, Wong WW, Young D, Fung CP, et al. Scrub typhus complicating acute respiratory distress syndrome: a report of two cases. Zhong hua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1995;56:205-10.
7. Park HK, Jung SJ, Lee SP, Jin SH, Lee KH, Park DC, et al. Clinical study of 27 patients with Tsutsugamushi disease in the Ulsan, Ulchu Area. Korean J Med 1988; 35:383-9.
8. Jeon KY, Choi YS. Clinical observation of 98 cases of Tsutsugamushi disease (1986-1991). Korean J Med 1993;45:177-86.

9. Burke BJ, Searle JF, mattingly D. Leptospirosis presenting with profuse hemoptysis. *Br Med J* 1976;2:982.
 10. Havens WP, Buchar CJ, Raimann HA. Leptospirosis. *JAMA* 1941;116:289.
 11. Chiu YC, Liu HH. Report on observation roentgenologic pulmonary changes in 48 cases of leptopirosis. *Chin J Radiol* 1959;7:374-5.
 12. Kim WY, Han SY, Kim SK, Suh JE, Joo SA, Kim KM. The 16 cases of leptospirosis in Chuncheon area. *Korean J Med* 1986;30:745-50.
 13. Kim HJ, Jung JH, Lee JU, Lee OY, Yang SC, Han DS, et al. Chest X-ray findings and acid-base disturbances in the early phase of Leptospirosis. *Korean J Med* 1997;52:24-31.
 14. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, López NM, Rossi CM, Rabinovich RD. Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 1998; 241:323-30.
 15. Graziano KL, Tempest B. Hantavirus pulmonary syndrome: a zebra worth knowing. *Am Fam Physician* 2002;66:1015-20.
 16. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet* 1996;347:739-41.
-