

CASE REPORT

Q열로 진단된 발열을 동반한 급성 간염 4예

이현정, 김지훈, 윤아일린, 이영선, 연중은, 변관수, 김백희¹, 류영준¹
고려대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

Q Fever as a Cause of Acute Hepatitis Accompanying Fever

Hyun Jung Lee, Ji Hoon Kim, Eileen L. Yoon, Young Sun Lee, Jong Eun Yeon, Kwan Soo Byun, Baek-Hui Kim¹ and Youngjoon Ryu¹
Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Korea University of Medical College, Seoul, Korea

Q fever is a zoonotic infection caused by *Coxiella burnetii*, which has been previously regarded as an uncommon infectious disease in Korea but is sporadically reported recently. Common manifestations of acute Q fever usually present as influenza-like illness, pneumonia and occasionally hepatitis. Herein, we report 4 cases of acute Q fever as a cause of acute hepatitis and fever. All patients had fever and non-specific symptoms, and laboratory test showed acute hepatitis. Antibody surveys for many virus infections and bacterial cultures were negative. Finally, they were diagnosed acute Q fever by an indirect micro-immunofluorescence test. Liver biopsy in 3 patients revealed granuloma including one with typical fibrin-ring. All patients had complete resolution of symptoms and signs with doxycycline treatment. Q fever should be considered in the differential diagnosis of patients with fever of unknown origin with acute hepatitis in Korea. (**Korean J Gastroenterol 2011;57:189-193**)

Key Words: Q fever; *Coxiella burnetii*; Hepatitis; Granuloma

서 론

Q열은 *Coxiella burnetii*에 의해 발생하는 인수공통전염병이다. 1937년 Derrick에 의해 최초로 보고된 이후 전세계적으로 발생하고 있으며, 국내에서도 1992년 최초의 임상 증례가 보고되었다.¹ Q열의 임상 양상은 매우 다양하며 감염된 후 증상 없이 항체만 양전되기도 하고, 일부에서는 현증 감염을 일으켜 급성 감염과 만성 감염을 일으킬 수 있다. 급성 Q열은 대개 인플루엔자 유사질환으로 나타나며 다양한 정도의 폐렴이나 간염을 동반할 수 있으며 발열이 항상 나타나는 것은 아니다. Q열의 임상양상은 발생 지역에 따라 다를 수 있는데 프랑스, 남부 스페인에서는 간염이 폐렴보다 흔하고, 크레타 섬이나 스위스에서는 간염이 드물고 폐렴이 흔하다.^{2,3} 간염은 급성 Q열 환자의 11-65%에서 보고되며 황달은 거의 동반하지 않는 것으로 알려져 있다.⁴

1994년의 국내의 한 보고에서 건강한 사람의 *Coxiella burnetii* 항체 양성률이 1% 미만이었으나,⁵ 2006년의 보고에 따르면 국내 농촌에서 기르는 소의 *Coxiella burnetii* 항체 양성률은 25.6%이고 이들 지역의 건강한 사람의 항체 양성률 1.5%라고 발표하여 그 발생률의 증가 및 국내에도 상당한 환자가 있을 수 있음을 추측하게 한다.⁶ 실제 국내에도 산발적인 증례 보고가 있어 왔으며 다양하고 비특이적인 임상 양상들을 보고하였다.⁷⁻⁹ Heo 등⁸은 3명의 Q열 환자 모두에서 간수치의 상승을 보이는 간염 양상이 있었음을 보고하였고, Choi 등⁹은 심한 담즙정체성 간염을 동반한 Q열 환자를 보고하여 국내에서도 Q열 환자의 상당수는 급성 간염의 양상을 동반할 것으로 생각된다.

이에 저자들은 원인을 모르는 발열을 동반한 급성 간염을 보인 환자들에서 간생검 및 혈청학적 검사를 시행하여 Q열로 진단된 4예를 경험하여 문헌고찰과 함께 증례보고를 하는 바

Received August 28, 2010. Revised October 11, 2010. Accepted October 11, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김지훈, 152-703, 서울시 구로구 구로동길 97번지, 고려대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Ji Hoon Kim, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 97, Gurodong gil, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. Tel: +82-2-2626-3011, Fax: +82-2-2626-1038, E-mail: kjhepar@naver.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이다.

증 례

1. 증례 1

44세 남자 환자가 내원 3주 전부터 지속되는 발열 및 오한, 간기능 검사 이상으로 본원에 내원하였다. 환자는 경기도 김포에 살고 있었으며 서울에서 근무하는 공무원이었고, 증상 발생 5일 후 1박 2일로 설악산을 다녀온 것 외에는 다른 여행력이나 동물 접촉력은 없었다. 음주력과 약물 복용력은 없었다. 내원 당시 발열, 오한, 두통 및 좌상복부의 불편감을 호소하였다. 체온은 37.9°C였고 신체검사상에서 만져지는 림프절은 없었으며, 3횡지 정도의 간 종대 및 좌상복부 압통이 관찰되었다.

내원 시 말초혈액검사에서 혈색소 9.9 g/dL, 생화학검사에서 알부민 3.2 g/dL, 총 빌리루빈 2.09 mg/dL, AST 130 IU/L, ALT 38 IU/L, ALP 136 IU/L이었다. A, B, C형 간염 바이러스에 대한 혈청학적 검사는 음성이었으며, EBV, CMV 바이러스 검사는 과거 감염 소견이었다. 단순흉부촬영에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 복부전산화단층촬영에서 간·비장 종대가 관찰되었다. 내원시의 *C.burnetii* phase II 항원에 대한 IgG/IgM이 각각 1 : 2,048/1 : 512였고, 간 생검에서 섬유소 고리 육아종 (fibrin-ring granuloma) (Fig. 1)이 관찰되어 급성 Q열로 진단하였으며 doxycycline (200 mg/일)을 2주간 경구 투여하였다. 치료 시작 3일째 발열 등 증상이 호전되어 퇴원하였고, 치료 시작 3주 후 추적한 혈청 검사에서 간기능 검사와 혈색소 수치는 정상화되었다.

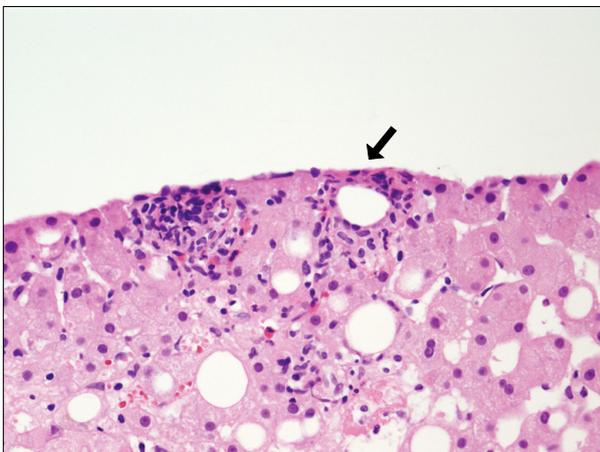


Fig. 1. A liver biopsy specimen of case 1 (H&E stain, ×400). A lipid granuloma with a fibrinoid ring (arrow) within the inflammatory focus, and small vague granuloma were noted.

2. 증례 2

54세 남자 환자가 내원 한 달 전부터 지속되는 발열 및 간기능 검사 이상으로 본원에 내원하였다. 환자는 충청남도 당진에 거주하면서 화훼 농업을 하였으며, 특별한 여행력이나 동물 접촉력은 없었다. 과거력상 내원 30년 전부터 1일 80 g 정도의 음주력이 있으나, 특이한 약물 복용력은 없었다. 내원 당시 발열은 없었으나 전신 쇠약 및 식욕 부진, 상복부 불편감을 호소하였다. 신체검사상에서 3횡지 정도의 간 종대와 우상복부 압통이 관찰되었다.

내원 시 말초혈액검사에서 혈소판이 70,000/mm³였으며, 혈청 생화학검사에서 알부민 3.9 g/dL, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, AST 109 IU/L, ALT 111 IU/L, ALP 135 IU/L이었다. A, B, C형 간염 바이러스에 대한 혈청학적 검사는 음성이었으며, EBV, CMV 바이러스 검사는 과거 감염 소견이었다. 단순흉부촬영에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 복부전산화단층촬영에서 간·비장 종대가 관찰되었다. 환자는 입원 6일째부터 하루 1차례 이상 38°C 이상의 발열을 보였으며, 양측 무릎 및 발목의 관절통을 호소하기 시작하였다. 입원 13일째 시행한 추적 혈청 생화학검사에서 간기능 검사는 정상화되었으나 발열이 지속되어 간 생검을 시행하였고, *C.burnetii* phase II 항원에 대한 항체를 검사하였다. IgG 항체가가 1 : 512이었고, IgM 항체가가 1 : 16 미만으로 보고되었으며 (치료 1개월 추적 IgG 항체가는 1 : 2,048, IgM 항체가는 1 : 256), 간 생검 결과 육아종 (Fig. 2)이 관찰되었다. Q열로 진단하여 doxycycline (200 mg/일)과 rifampin (300 mg/일)을 2주간 경구투여하였다. 치료 시작 5일 후 발열 및 관절통 등의 증상이 호전되었고, 간기능과 혈소판은 정상화되었다.

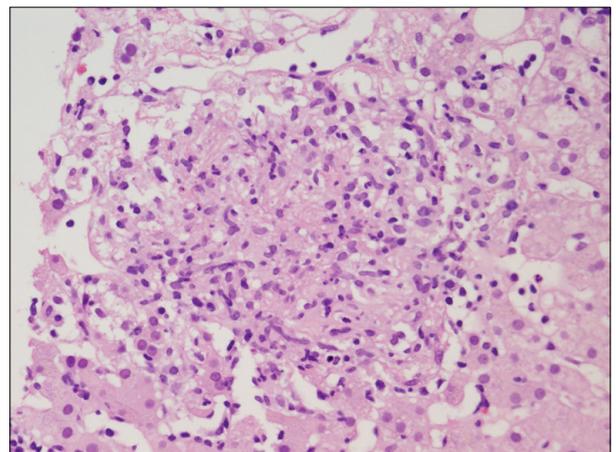


Fig. 2. A liver biopsy specimen of case 2 (H&E stain, ×400). A granuloma composed of mixture of elongated epithelioid cells, histiocytes, and lymphocytes were noted.

3. 증례 3

49세 남자 환자가 내원 17일 전부터 세팔로스포린 항생제 치료에도 지속되는 발열을 주소로 전원되었다. 환자는 인천에 살고 있었으며 제철 회사에서 근무하였고, 특별한 여행력이나 동물 접촉력은 없었다. 과거력 상 25년 전부터 1일 60 g 정도의 음주력이 있으나 특이한 약물 복용력은 없었다. 내원 당시 발열 및 오한, 근육통을 호소하였다. 신체검사에서 체온은 39.0°C였고, 신체검사상에서 만져지는 림프절은 없었으나 2횡지 정도의 간 종대가 있었으며 압통은 없었다.

내원 시 말초혈액검사는 정상하였고, 혈청 생화학검사에서 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 1.5 mg/dL, AST 73 IU/L, ALT 104 IU/L, ALP 234 IU/L이었다. A, B, C형 간염 바이러스에 대한 혈청학적 검사는 음성이었으며, EBV, CMV 바이러스 검사는 과거 감염 소견이었다. 단순흉부촬영에서는 이상 소견이 관찰되지 않았고, 복부전산화단층촬영에서 간·비장 종대가 관찰되었다. *C.burnetii* phase II 항원에 대한 검사에서 IgG 항체가가 1 : 2,048이었고, IgM 항체가가 1 : 512였으며, 간 생검에서 비건락성 육아종이 관찰되었다. 급성 Q열로 진단하여 doxycycline (200 mg/일) 및 rifampin (300 mg/일) 경구투약을 시작하였고, 치료 시작 5일째 발열은 없고 간기능 검사에서 호전 소견을 보여(AST 19 IU/L, ALT 47 IU/L, ALP 144 IU/L) 퇴원 후 동일한 약제로 총 2주 투약을 유지하기로 하였으나 이후 외래에서 추적이 되지는 못하였다.

4. 증례 4

51세 남자 환자가 내원 한달 전부터 지속되는 발열, 전신 쇠약을 주소로 입원하였다. 과거력 상 내원 30년 전부터 1일 100 g 정도의 음주력이 있으나 특이한 약물 복용력은 없었다. 환자는 서울 서부 지역에 살고 있었으며, 내원 당시 무직 상태로 특별한 여행력이나 동물 접촉력은 없었다. 내원 당시 발열, 전신 쇠약 및 식욕 부진, 근육통을 호소하였고, 한달간 7 kg의 체중감소가 있었다. 체온은 37.8°C였고, 신체검사상에서 만져지는 림프절은 없었으며, 공막의 황달 소견과 함께 2횡지 정도의 간 종대가 관찰되었다.

처음 내원하여 시행한 검사 상 말초혈액검사에서 백혈구 18,800/mm³, 혈색소 12.0 g/dL이었으며, 혈청 생화학검사에서 알부민 3.1 g/dL, 총 빌리루빈 3.15 mg/dL, AST 47 IU/L, ALT 6 IU/L, ALP 91 IU/L, γ GT 123 IU/L이었다. A, B, C형 간염 바이러스에 대한 혈청학적 검사는 음성이었으며, EBV, CMV 바이러스 검사는 과거 감염 소견이었다. 단순흉부촬영에서는 이상 소견이 관찰되지 않았고, 복부전산화단층촬영에서 간·비장 종대 및 소량의 복수가 관찰되었다. 지속되는 발열의 원인을 찾기 위해 골수 생검을 시행하였는데 이상 소견은 관찰되지 않았다. *C.burnetii* phase II 항원에 항체가 검사에서 IgG 항체가가 1 : 2,048, IgM 항체가가 1 : 2,048이었다. 급성 Q열로 진단하여 doxycycline (200 mg/일)을 2주간 경구투여 후 시행한 검사에서 간기능은 정상화되었고, 발열 및 전신쇠약, 근육통 등의 증상도 호전되었다.

Table 1. Characteristics of Four Patients with Acute Q Fever

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years)/gender	44/M	54/M	49/M	51/M
Domicile	Gimpo	Dangjin	Incheon	Seoul
Occupation	Public servant	Farmer	Officer	Unemployed
History of animal contact	None	None	None	None
Duration of fever	3 weeks	4 weeks	2.5 weeks	4 weeks
Associated symptoms	Chills, headache, abdominal discomfort	Anorexia, epigastric discomfort	Chills, myalgia	Anorexia, myalgia, weight loss
Organomegaly	Hepatosplenomegaly	Hepatosplenomegaly	Hepatomegaly	Hepatosplenomegaly
IFA (IgG/IgM) [maximum]	1 : 2,048/1 : 512	1 : 2,048/1 : 256	1 : 2,048/1 : 512	1 : 2,048/1 : 2,048
Bilirubin (mg/dL) [initial/peak]	2.09/2.09	1.2/1.2	1.5/1.5	3.15/3.15
AST (IU/L) [initial/peak]	130/130	109/130	73/73	47/124
ALT (IU/L) [initial/peak]	38/38	111/156	104/104	6/11
WBC count (L/m ³) [initial]	8,200	8,000	7,400	18,800
Liver biopsy	Fibrin-ring granuloma	Non-caseating granuloma	Non-caseating granuloma	Not done
Bone marrow biopsy	Not done	Not done	Not done	Normal
Defervescence after effective therapy (days)	1	2	4	1
Therapy	Doxycycline for 2 weeks	Doxycycline, rifampin for 2 weeks	Doxycycline, rifampin for 2 weeks	Doxycycline for 2 weeks
Date of diagnosis	2007. 11. 16.	2008. 2. 15.	2008. 3. 18.	2006. 9. 19.

IFA, immunofluorescence assay.

Table 1에서 본 네 증례의 Q열 환자에 대한 역학적, 임상적, 진단적 특징을 정리하였다.

고 찰

*C.burnetti*는 세포 내에 존재하는 그람 음성 간균으로 소, 염소, 양, 개, 고양이 등의 가축부터 야생 설치류, 조류 및 진드기까지 다양한 동물에게 감염을 일으킬 수 있다. 감염된 동물들은 젖, 대변, 소변뿐만 아니라 태반 등의 출산 부유물을 통해 *C.burnetti*를 배출한다.^{2,3} 사람에서의 감염은 이러한 물질에 오염된 연무질을 흡입하여 발생하며, 오염된 물질을 섭취하거나 직접적으로 피부에 침투하여 발생할 수도 있다. 따라서 Q열은 축산업에 종사하는 사람이나 가축과 관련된 일을 사람들에게 주로 발생한다고 알려져 있다. 하지만 *C.burnetti*는 숙주 세포 밖의 자연환경에서도 비교적 안정적이고 바람에 의해 수 킬로미터까지 날아갈 수 있다고 하며, 전염력이 매우 높아 단일 집락으로도 질병을 유발할 수 있다. 따라서 가축과 직접적인 접촉이 없더라도 질병이 발생할 수 있다.^{2,3,10,11} 이번 증례에서는 농촌에서 화훼농장을 경영하면서 퇴비를 사용했던 환자(증례2) 외 다른 환자에게는 뚜렷한 직업력이나 노출력이 없었다. 따라서 *C.burnetti*가 국내에서도 도시와 농촌에 상관없이 산재해 있을 가능성을 시사한다.

Q열에 감염된 대부분의 환자들(50-60%)은 불현성 감염으로 현증 감염의 경우에도 증세가 경미한 경우가 많아 5% 정도만이 입원이 필요하며 치사율도 1-2%로 낮다. 임상양상은 매우 다양하고 비특이적이며, 크게 급성 감염과 만성 감염으로 구분한다. 급성 감염은 대개 인플루엔자 유사질환으로 나타나며 많은 경우 폐렴과 감염을 동반하기도 한다.^{2,3} 급성 감염은 급성 Q열의 11-65%에서 관찰되며 경한 간효소 수치 상승과 간·비장 종대를 흔히 동반한다. Q열의 유행 지역인 이스라엘에서 시행된 한 연구에 따르면 급성 Q열의 67%의 환자에서 간효소 수치의 상승을 보였으며, 간종대와 비종대는 각각 16%, 23%에서 관찰되었고, 황달은 3%에서만 관찰되었다.¹² 국내에 아직 이러한 대규모의 후향 연구는 없었지만 국내에서의 최근 보고되는 급성 Q열은 폐렴의 양상보다는 불명열 혹은 감염의 양상으로 발현되고 있다. 국내에서도 황달은 흔하지 않다고 알려져 있지만 황달을 동반한 Q열 감염이 국내와 대만 등지에서 보고되고 있다.^{4,9} 이번 증례에서도 모든 환자가 발열과 경도의 간효소 상승을 동반하였으며, 증례 4의 경우 고빌리루빈혈증 및 신체 검진 상 황달을 동반하였다. 본 증례들이 진단된 2년여간 본원에서 불명열로 *C.burnetti* 항체 검사를 받은 환자는 40명이었다. 따라서, 황달의 동반 여부와 상관 없이 원인을 모르는 발열을 동반한 감염이 발생하였을 때는 급성 Q열 감염 가능성도 감별진단에 넣어야 할 것으

로 생각된다.

Q열 감염의 발생 기전은 명확히 알려져 있지 않다. Lai 등¹³이 발표한 58명의 급성 Q열 감염 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면 B형 간염이나 C형 간염을 가진 군과 그렇지 않은 군에서 임상 양상과 치료에 대한 반응, 급성 Q열 감염 전후의 B형 간염 혹은 C형 간염 바이러스 양(virus loads)은 통계적으로 차이가 없었다. 직접적으로 간세포에 감염되어 바이러스 단백 특이 세포성, 체액성 면역 반응을 일으키는 감염 바이러스와는 달리 *C.burnetti*의 표적 세포는 간세포보다는 쿠퍼 세포로 추정된다. 감염된 쿠퍼 세포는 국소적인 염증반응과 육아종의 형성을 일으켜 주변 실질 세포 손상을 유발하는 것으로 생각된다. 또한 Crespo 등¹⁴은 항생제 치료에 반응을 보이지 않는 급성 Q열 감염환자에게 스테로이드 치료가 도움이 될 수 있다고 발표하였다. 이는 Q열 감염 발생에 있어 과민 반응에 의한 지속적인 면역 세포의 활성화도 가능한 원인이 될 수 있음을 시사한다.

특징적인 Q열 감염 환자의 간 생검 소견은 섬유소 모양의 고리로 둘러싸인 지질 공포를 함유한 도넛 모양의 섬유소 고리 육아종이다.² 증례 1의 간 생검에서도 섬유소 고리 육아종을 확인할 수 있었다. 하지만 증례 2, 3에서는 육아종성 병변은 관찰되었지만 특징적인 고리 모양은 관찰되지 않았다. Strigley 등¹⁵이 혈청학적으로 Q열로 진단된 환자의 간생검 결과를 보고한 바에 따르면 18명의 환자 중 7명만이 특징적인 섬유소 고리 육아종을 보였다고 한다. 따라서 섬유소 고리 육아종은 Q열 감염의 진단에 특징적인 소견은 아니며, 다른 원인으로 *C.burnetti* 외에 EBV, CMV, A형 간염 바이러스, allopurinol 유도성 감염, 호지킨 림프종이나 말초 T세포 림프종 등이 있다.¹⁶ 골수조직검사도 Q열 진단에 유용할 수 있다는 보고가 있으나, 이번 증례 4에서는 골수 조직에서는 육아종을 발견할 수가 없었다. 따라서, 감염을 동반한 불명열에서 간·비장종을 동반하는 경우 골수 검사보다 간 생검이 유용할 수 있을 것으로 생각된다.

Q열에 대한 진단은 *C.burnetti*를 동정함으로써 확진할 수 있지만 배양에 따른 감염의 위험성이 매우 높아 보통 혈청검사를 통해 진단한다.³ 혈청검사에는 간접면역형광항체법, 효소면역측정법, 보체 고정법 등이 있지만 간접면역형광항체법이 민감도가 58-84%, 특이도가 92-99%로 높아 표준검사로 사용된다.^{2,3} 급성 Q열은 2상 항원에 대한 IgG 항체가 1 : 200 이상, IgM 항체가 1 : 50 이상이면 진단할 수 있으며, 만성 Q열은 1상 항원에 대한 IgG 항체가 1 : 800 이상이면 진단할 수 있다. 최근에는 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용한 *C.burnetti*의 항원 유전자 검출이 항체가 측정되기 전 조기 진단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.^{2,3,17} 2상 항원에 대한 항체는 감염 2주 안에 대개 측정되며, 3주 안에는 90% 이상

에서 발견된다. 항체는 2개월째 최고치에 도달하였다가 이후 서서히 감소한다.³ 따라서 증상 발생 초기에는 항체가 측정되지 않을 수 있으며, Fournier와 Raoult¹⁷의 보고에서는 100명의 Q열 환자 중 39명만이 처음 검사에서 항체 검사 양성소견을 보였다. 증례 1, 3, 4에서는 처음 검사에서 모두 급성 Q열 감염에 합당한 혈청검사 소견을 보였으며, 증례 2의 경우 처음 검사에서는 2상 항원에 대한 IgM 항체가 1 : 16 미만으로 측정되었으나 한달 뒤 측정된 검사에서는 IgG 항체는 1 : 2,048, IgM 항체는 1 : 256으로 급성 Q열을 진단할 수 있었다. 따라서 급성 Q열이 의심되지만 처음 검사에서 진단할 수 없는 경우 연속적인 혈청검사가 필요할 수 있다.

급성 Q열의 치료는 doxycycline 100 mg씩 하루 두 번 2주간 사용하는 것이 표준 치료로 권장되고 있으며, 새로운 macrolide 계열 항생제인 fluoroquinolone도 효과가 있는 것으로 알려졌다.^{18,19} 항생제 치료는 발열기간과 폐렴으로부터의 회복기간을 단축시키는 것으로 알려져 있다. 대부분의 *C. burnetii*는 doxycycline에 효과적이거나 일부에서는 내성을 보이는 경우가 있다고 알려져 있으며, 이런 경우 rifampin에 효과를 보일 수 있는데, 심한 폐렴의 경우 rifampin의 복합투여를 권장하기도 한다.²⁰ 이번 증례들 가운데 두 증례는 doxycycline만을 사용했고, 다른 두 증례에서는 rifampin을 병용하였는데 모두 효과적으로 나타나 국내의 급성 Q열에서는 doxycycline 단독 치료로 충분할 것으로 보인다.

결론으로 Q열은 국내에서 산발적으로 보고되고 있으며, 정확한 발생 현황을 알 수는 없지만 특별한 직업력이나 동물 접촉력이 없이도 발생하는 것으로 생각된다. 이번 증례와 국내 보고들을 보면, 국내의 Q열은 대체로 간염을 동반한 불명열의 양상을 보이므로, 원인을 모르는 간염과 불명열로 내원한 환자에서는 Q열을 감별진단으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Park HS, Lee EG, Lee SY, et al. A case of Q fever: associated with pancytopenia, hepatitis, and myocarditis. Korean J Infect Dis 1992;24:45-54.
2. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet 2006;367:679-688.
3. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2008;83:574-579.
4. Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC. Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2004;37:103-108.
5. Park YS, Lee KH, Park JY, Kim SK, Shin WS, Koh CM. Detection of antibodies to *Coxiella burnetii* antigen in the sera from residents in Korea. J Korean Soc Microbiol 1994;29:333-339.
6. Kim WJ, Hahn TW, Kim DY, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle and non-symptomatic people for routine health screening in Korea. J Korean Med Sci 2006;21:823-826.
7. Shin YJ, Yoo NC, Choi W, et al. A case of Q fever. Korean J Intern Med 1992;42:690-698.
8. Heo ST, Park MY, Choi YS, et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin. Korean J Med 2008;74:100-105.
9. Choi HC, Lee SH, Kim J, et al. A case of acute Q fever with severe acute cholestatic hepatitis. Gut Liver 2009;3:141-144.
10. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? Vet Res 2005;36:327-349.
11. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005;5:219-226.
12. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Sthoeger ZM. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. Isr Med Assoc J 2006;8:337-341.
13. Lai CH, Chin C, Chung HC, et al. Acute Q fever hepatitis in patients with and without underlying hepatitis B or C virus infection. Clin Infect Dis 2007;45:e52-e59.
14. Crespo M, Sopena B, Bordón J, de la Fuente J, Rubianes M, Martínez-Vázquez C. Steroids treatment of granulomatous hepatitis complicating *Coxiella burnetii* acute infection. Infection 1999;27:132-133.
15. Srigley JR, Vellend H, Palmer N, et al. Q-fever. The liver and bone marrow pathology. Am J Surg Pathol 1985;9:752-758.
16. Chung HJ, Chi HS, Cho YU, Jang S, Park CJ. Bone marrow fibrin-ring granuloma: review of 24 cases. Korean J Lab Med 2007;27:182-187.
17. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. J Clin Microbiol 2003;41:5094-5098.
18. Lever MS, Bewley KR, Dowsett B, Lloyd G. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to azithromycin, doxycycline, ciprofloxacin and a range of newer fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 2004;24:194-196.
19. Gikas A, Kofteridis DP, Manios A, Padiaditis J, Tselentis Y. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3644-3646.
20. Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.