

실험 중 감염된 발진열 1예

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과, 미생물학*

홍성수 · 김은옥 · 배인규 · 조윤행 · 이미숙
이상수 · 김양수 · 우준희 · 우영대* · 김유경* · 류지소

A Case of Murine Typhus Acquired in a Laboratory

Seong Soo Hong, M.D., Eun Ok Kim, M.D., In Kyu Bae, M.D., Yoon Haeng Cho, M.D.
Mi Suk Lee, M.D., Sang Soo Lee, M.D., Yang-Soo Kim, M.D., Jun Hee Woo, M.D.
Young Dai Woo, M.D.* , Yu Kyum Kim, M.D.* and Jiso Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine and Microbiology*, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Rickettsia typhi is an obligate intracellular organism and usually seen microscopically as gram-negative pleomorphic coccobacilli. Murine typhus is an acute febrile illness caused by *R. typhi* and transmitted to human by fleas. Fever, skin rash, headache, and myalgia characterize the clinical illness. The risk for laboratory personnel is from exposure to infectious aerosols, accidental inoculation, or exposure to bites by infected ectoparasites.

A 27-year old man was admitted to the hospital because of fever and myalgia. He had worked with *R. typhi* in a laboratory and was exposed to *R. typhi* 10

days ago. The present illness began seven days before admission, when he developed high fever and conjunctival injection. One day before admission, he developed generalized erythematous skin rash and generalized edema. Immunofluorescence test with rickettsial antigen was positive at 1:4,096 on admission. He received 200 mg of doxycycline for 7 days and became afebrile on the third day after treatment. (Korean J Infect Dis 31:365~368, 1999).

Key Words : *Rickettsia typhi*, Laboratory acquired infection

서 론

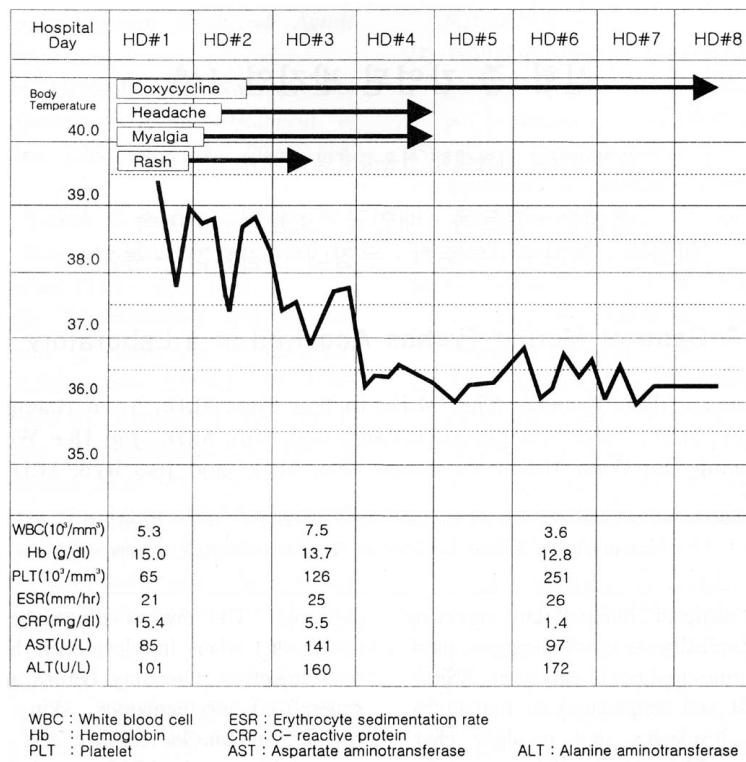
발진열은 *Rickettsia typhi*에 의해 생기는 급성 열성 질환이며, 벼룩에 의해 사람에게 전파된다. *R. typhi*는 주로 집쥐(*Rattus rattus* 및 *Rattus norvegicus*)에 질병을 일으키지만, 때로는 이를 쥐에 서식하는 쥐벼룩(*Xenopsylla cheopsis*)에 의해 우발적으로 전파되어 사람에게 발진열을 유발한다. 임상 증상은 고열, 두통, 전신적인 피부 발진 등이며, 대부분 경증의 질환을 일으키며 치사율은 2% 미만인 것으로 알려져 있다¹⁾. 국내에서는 1959년 전 등에 의해 처음으로 확인된 예가 보고되었고²⁾ 1962년 정 등이 환자 혈액, 쥐, 쥐벼룩에

접수: 1999년 월 일, 승인: 1999년 월 일
교신저자: 우준희, 서울중앙병원 감염내과
Tel : 02)2224-3300, Fax : 02)2224-6970

서 *R. typhi*를 분리보고 하였다³⁾. 그러나 얼마나 많은 환자가 발생되고 있는지는 알려져 있지 않았고 1960년 이후 1985년 까지 20년 동안 전혀 발생보고가 없다가 1985년부터 다시 환자가 보고되고 있다^{4, 13, 15)}. 실험실에서의 발진열 감염은 우등이 1991년 보고한 바 있다. 저자 등은 실험 중 *R. typhi*에 노출되어 발진열이 생긴 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 록

27세 남자가 내원 7일 전부터 시작된 고열을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 15일 전부터 배양세포에 *Borrelia*와 *R. typhi*를 접종하여 시험관내 실험을 하고 있었다. 내원 10일 전 실험 중 군이 넘쳐 손에 흘렀으나, 당시 손에는 특별한

**Figure 1.** Clinical course of the patient.

상처는 없었다. 3일 후부터 고열, 결막 충혈이 발생되어 지속되었고 내원 전날부터 전신적인 근육통과 심한 두통, 전신적인 피부발진이 있어 내원하였다.

환자는 8년 전 특발성 기흉으로 2차례 입원한 것을 제외하면 과거력상 특이소견 없었으며, 3년 전부터 모 대학교 미생물학 교실에서 근무하였다.

실험실에서 같이 실험을 하는 동료도 같이 노출되었고 노출 후 2일째부터 고열이 발생하여 당시 검사는 시행하지 않고 임의로 여러 가지 항균제를 복용한 후 해열되었다고 한다. 최근 여행이나 동물과 접촉은 없었다.

내원 당시 체온은 40.0°C, 호흡수 24회/분, 맥박수 108회/분, 혈압 110/70mmHg였다. 결막 충혈이 있었으나 구강 내 출혈반은 관찰되지 않았다. 경부 강직 소견은 없었고 임파절도 만져지지 않았다. 심장, 흉부, 복부 진찰에서 특이소견 없었다. 피부에는 전신적으로 구진성 반점이 있었으며 양측 하지에는 출혈반이 관찰되었다.

말초혈액검사는 백혈구 $5,300/\text{mm}^3$ (중성구 78%, 임파구 15%, 단핵구 6%), 혈색소 15.0g/dL, 혈소판 $65,000/\text{mm}^3$ 이었고 적혈구 침강속도 21mm/hr, CRP 15.4mg/dL이었다. 혈액응고 검사상 PT 1.05 INR, aPTT 42.6초였다. 화학검사 소견은

aspartate aminotransferase 85IU/L, alanine aminotransferase 101IU/L, alkaline phosphatase 141IU/L, total bilirubin 0.8 mg/dL, BUN 15mg/dL, creatinine 1.2mg/dL, CK 191U/L, LDH 680U/L이었다. 소변검사 상 알부민(+), 잠혈반응(++)+, 백혈구 esterase(-)이었다. 뇌척수액 검사상 적혈구수 10/ mm^3 , 백혈구수 $40/\text{mm}^3$ (중성구 42%, 임파구 27%, PAM 세포 31%), 단백 15mg/dL, 당 80mg/dL이었다.

발진열의 가능성을 생각하고 입원 당일부터 doxycycline 100mg을 12시간마다 투여하였고 제 2병일에 구진성 반점은 소실되는 양상을 보였으며 양측 하지에만 남아있는 정도였다. 혈액 검사상 백혈구 $7,500/\text{mm}^3$ (중성구 67%, 임파구 25%, 단핵구 6%), 혈색소 13.7g/dL, 혈소판 $126,000/\text{mm}^3$ 으로 혈소판 수가 회복되는 양상을 보였으나 aspartate aminotransferase 141IU/L, alanine aminotransferase 160IU/L, alkaline phosphatase 121IU/L, total bilirubin 0.8mg/dL으로 간 효소수치가 증가되는 소견을 보였다. 제 3병일째 열이 떨어지는 소견을 보였으며 소변검사 상 혈뇨 소견은 없어졌고, 입원 당일 시행되었던 혈액, 소변, 척수액 배양 검사상 자라는 군이 없음이 확인되었다. 입원 당일 시행한 leptospira, Hantan virus, Orientia tsutsugamushi에 대한 항체는 모두 음성이었다. 제 4

병일째 두통, 근육통 증세의 현저한 호전을 보였다. *R. typhi*의 항원을 사용하여 면역형광항체검사를 시행하였고 IgG 항체 역가 1: 4,096으로 양성소견을 보여 발진열로 확진하고 doxycycline을 총 7일간 투여하였다. 환자는 제 7병일째 퇴원했으며, 퇴원 6일 후 외래 추적 관찰 시 특별한 증상이 없었으며, 혈액검사 상 백혈구 6,400/mm³, 혈색소 14.9g/dL, 혈소판 298,000/mm³으로 정상 소견 보였고, aspartate aminotransferase 50IU/L, alanine aminotransferase 120IU/L, alkaline phosphatase 129IU/L, total bilirubin 0.6 mg/dL였다.

고 찰

Rickettsiae 속(genus)은 *Rickettsiaceae* 과(family)에 속하는 미생물이며, 크기는 0.3 μm × 1.0~2.0 μm이며 광학현미경으로도 보이는 형태가 다양한 미생물이다. 살아 있는 세포 내에서만 증식하는 까닭에 한때는 virus에 가까운 미생물이라고 생각되었지만 현재는 세균에 가까운 독자적인 미생물로서 생각되고 있다. 그 이유는 리케치아가 DNA와 RNA를 모두 가지고 있고 이분열로 증식하며 에너지를 생산하는 효소를 가지고 있으며, 세포막에는 그람음성 간균이 가지고 있는 muramic acid 와 diaminopimelic acid를 가지고 있고 항균제에 대하여 감수성이 있는 여러 가지의 특성 때문이다^{1, 5, 9)}. 발진열은 임상적으로 발진티푸스와 유사한 양상을 보이며 발진티푸스와 균의 형태나 유핵 세포 내에서의 감염양상이 같고 균 특이항원을 공유하기 때문에 처음에는 발진티푸스와 혼동되었다. 그러나, 1579년 멕시코에서 발진티푸스와 유사한 임상양상을 보이지만 의식장애가 없고 경한 경과를 보이는 환자 균을 분류하여 기술하였다. 1920년대 Maxcy와 Mooser 등이 *R. typhi*를 발진티푸스를 일으키는 *R. prowazekii*로부터 미생물학적으로 분류하였으나, 1920년대에는 주로 역학적인 차이점으로 두 질환을 감별하여 오다가^{1, 5)} 1931년에 미국에서 쥐벼룩으로부터 균을 분리하면서 쥐티푸스(murine typhus)라는 진단명으로 불리우게 되었다.

발진열은 동물의 감염증이 우발적으로 사람에게 전파된 질환이며, 병원체인 *R. typhi*는 설치류 특히 집쥐의 체내에 살고 있다. 이러한 병원 동물사이의 감염은 쥐벼룩 때로는 쥐이에 의하여 전파되지만 감염된 쥐벼룩이 우발적으로 사람에게 기생할 때에 사람이 감염된다. 쥐벼룩의 대변으로 배설된 *R. typhi*는 사람의 피부에 있는 작은 상처로부터 인체 내로 들어가지만 쥐벼룩의 대변에 있던 리케치아가 공중에 떠 있다가 호흡기 또는 결막을 거쳐서 전파되기도 한다⁵⁾. 체내의 *R. typhi*는 이어 리케치아혈증(rickettsiemia)를 일으켜 전신으

로 퍼지며 모세혈관이나 소혈관의 내피세포에서 증식하여 혈관염을 일으킨다. 그러나 쥐벼룩은 지속적으로 사람에게 기생하지는 않으므로 환자로부터 다른 사람에게 발진열이 전파될 수 없고 따라서 유행은 생기지 않고 산발적인 환자 발생을 일으킨다⁶⁾. 본 환자에서는 아마도 쥐벼룩의 매개 없이 *R. typhi*에 직접 접촉함으로써 피부를 통하여 감염된 것으로 생각된다. 같은 실험실의 동료가 비슷한 시기에 유사한 열병을 앓은 병력으로 보아 호흡기나 점막 접촉을 통한 감염의 가능성도 배제할 수는 없으나 객관적인 검사가 시행되지 않아 제한적이다.

발진열의 호발지역은 미국 남부, 남미의 북부지역, 멕시코, 이스라엘, 파키스탄, 인도, 태국, 동남 아시아, 중국, 호주 등이다. 가장 중요한 보유동물(reservoirs)인 rat(*Rattus spp.*)와 매개충(vector)인 flea(*Xenopsylla cheopsis*)가 이들 온대와 아열대 지역에서 많기 때문이다⁶⁾. 쥐나 쥐벼룩이 가을에 많은 까닭에 발진열이 생기는 시기는 가을이지만 폭발적 유행은 없으며, 1년 내내 산발적으로 발생할 수 있다^{7, 10-12)}. 국내에서는 1959년에 전 등이 처음으로 확진된 발진열 환자 3예를 보고한 이래²⁾ 1962년까지 여러 보고가 있었으나 실제로 얼마나 많은 환자가 있었는지는 확실히 알려지지는 않았다. 이후 20여년간 발생이 없다가 1985년 충청도 및 전라도에 급성 열성질환의 진단 과정에서 *R. typhi*를 분리하였으며 1986년 이 등과 김 등이 4명⁴⁾, 1988년 김 등이 43명의 발진열 환자를 보고하였다¹³⁾.

전형적인 발진열의 잠복기는 약 1~2주이며, 환자의 반수 이하에서 매개충에 의한 물림을 기억한다. 임상 증상은 비특이적이며 발열(96%), 심한 두통(45%), 오한(44%), 근육통(33%), 오심(33%) 등이 흔히 나타나는 초기 증상이다. 환자의 60~80%에서 발병 3~5일에 반점상 발진(macular rash)이 나타나는데 복부 및 흉부에서 배부, 상지로 퍼진다. 시간이 경과함에 따라 반점상 구진(maculopapular rash)이 되고 4~8 일이 지나면 없어진다¹⁴⁾. 항균제 치료가 없어도 10~15일이 지나면 해열되기 시작하여 3일 내에 완전히 해열된다. 최근에 국내에서 보고되는 발진열은 과거와는 달리 발진이 드물다^{2, 4, 13)}. 검사실 소견으로는 경한 백혈구 감소증과 함께 혈소판 감소증이 질병 첫 일주일에 1/4~1/2의 환자에서 나타나며 이에 이어 백혈구 증가증이 1/3 이하에서 나타난다. Prothrombin time이 종종 길어지지만 실제 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia)을 동반하는 DIC는 매우 드물게 나타난다. 가장 흔한 검사실 이상소견은 aspartate aminotransferase의 증가이며(90%) 이와 동반하여 alanine aminotransferase, LDH, alkaline phosphatase 같은 간기능과 관련된 치수들이 증가한

다. 한번 진단이 내려지고 적절한 치료가 시작되면, 대부분의 환자들이 급속히 열이 떨어지며 질병의 중증도와 관련된 인자로는 백혈구증가, BUN, creatinine증가, BUN/creatinine 비율 증가, calcium, potassium, sodium 감소, albumin 감소, 고령, 치료 시작 시기 등이다. 조직학적 소견은 Rocky mountain spotted fever에서와 유사하게 주로 전신적인 혈관내피 세포의 염증 소견으로 나타난다. 림프구조직구성 혈관염 (lymphohistiocytic vasculitis)은 어느 장기로도 침범이 가능하며 치명적인 경우 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis), 간질성 신장염(interstitial nephritis), 간질성 심근염(interstitial myocarditis), 뇌수막염, 문맥삼분기염(portal triaditis)을 일으킬 수 있다. 본 증례는 일반적인 임상 양상과는 몇 가지의 차이점을 보였다. 보유동물이나 매개충에 의한 전파가 아닌 실험실에서 배양세포로부터 균에 노출되었고, 3일 후 고열과 결막 충혈 등의 임상증상이 시작되어 매우 짧은 잠복기를 보였다. 또한 발병 후 7일만에 시행된 간접형광항체 검사에서 1:4,096의 매우 높은 항체를 보였다. 이는 매우 많은 양의 균에 직접 노출되었기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 이러한 극적인 임상경과에도 불구하고 doxycycline 하루 200mg의 치료법에 매우 효과적인 반응을 보여 질병의 예후가 양호함을 알 수 있었다.

조기 진단은 임상적인 판단에 의존하며, 검사 결과가 나오기 전에 치료가 시작되어야 한다. 주진단 방법은 혈청학적 검사이며 Weil-Felix 응집 반응법이 민감도가 떨어지고 비특이적이기 때문에 확진에 이용되어서는 안되며 *R. typhi* 항원을 이용하는 간접 형광 항체검사, latex 응집 검사법, solid phase immunoassay법이 선호된다. 간접 형광 항체검사법을 이용하면 1주내 50% 정도에서, 15일 내에는 거의 모든 환자에서 의미있는 항체를 얻을 수 있다. *R. typhi*는 *R. prowazekii*와 공통항원을 갖고 있어 혈청학적인 동정시에 교차반응이 일어날 수 있다. 그러나 국내에서 흔한 리케치아 병인 쭈쭈가무시병을 일으키는 *R. tsutsugamushi*와는 교차반응을 일으키지 않는다. 배양 검사는 비록 확진을 내릴 수 있지만 위험하고 어려우며 하지만 shell vial assay 가 종종 성공적으로 사용되고 있다. 환자의 진단에 사용된 간접형광항체검사는 Rickettsia균에 대한 항체검사로서 *R. prowazekii*와 *R. typhi* 사이에 교차반응이 일어날 수 있다. 그러나 발진티푸스는 국내에서 1951년 집단 대유행 후 급격히 감소하여 1960년대 이후 문헌보고가 없고 위생상태의 향상으로 매개충인 이가 거의 없는 상태이므로 거의 소멸된 것으로 보이므로 *R. typhi*에 의한 감염으로 보아도 무방하겠다.

치료에는 tetracycline, doxycycline, chloramphenicol이 선호

되며¹²⁾, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin 등의 약제도 유용하다. 현재 tetracycline은 2,550mg/day로 하루 4번에 나누어 사용하길 권하고 있고, doxycycline은 100mg을 2번 사용하고 있다. Corticosteroid는 중추신경계 이상 소견이 심한 경우에 사용된다. 예방은 주로 매개충인 벼룩과 병원보유동물의 조절에 중점을 두고 있으며, epidemic spread의 가능성 때문에 모든 의심되는 증례는 즉시 보고되어야 하겠다^{6, 12)}.

우리나라에서도 1985년 이후 발진열 환자가 다시 보고되고 있고, 급성 열성질환으로 Triple Ab를 의뢰하였던 환자의 10%에서 *R. typhi*에 대한 혈청 항체 역가가 높게 나온 것으로 보고되었다¹⁵⁾. 또한 숙주인 쥐와 매개충인 쥐벼룩이 혼존하여 국내에서도 발진열 환자가 있을 것으로 추정되므로 의심되는 환자가 있을 경우 적극적인 검사와 치료가 필요하리라 생각된다.

실험실감염으로 전파되는 균으로는 세균, 바이러스, 진균 등 다양하며, 그중 가장 흔히 생긴 감염은 브루셀라증, Q fever, 장티푸스라고 보고된 바 있다¹⁶⁾. 리케치아의 실험실 감염 경로로는 감염된 분무에 노출, 우연적인 접촉, 감염된 기생충에 의한 감염 등이 제기되고 있으며¹⁶⁾, 원인인자로는 주로 미생물 취급의 부주의와 불충분한 보호장치 때문이며¹⁷⁾ 따라서 미생물 검사실에 종사하는 연구원은 적절한 보호복, 고무장갑 또는 보호모를 착용할 것을 권장하는 바이다.

요약

발진열은 *R. typhi*에 의해 생기는 급성 열성 질환이며, 벼룩에 의해서 사람에게 전파된다. 임상증상은 고열, 두통, 근육통, 전신적인 피부발진 등이며, 대부분 경증의 질환을 일으킨다. 저자들은 실험실에서 *R. typhi*에 노출되어 발진열로 발현한 환자 1예를 경험하였다. 27세 남자환자로 내원 10일 전 *Rickettsia typhi*로 실험중 균이 넘쳐 손에 흘렀고, 3일 후부터 고열, 결막 충혈, 9일 후부터는 전신적인 근육통, 심한 두통과 전신적인 피부발진이 있어 내원하였다. *R. typhi*의 항원을 사용한 면역형광항체검사에서는 IgG 항체 역가 1:4,096으로 양성소견을 보여 발진열로 확진하고 doxycycline을 총 7일간 투여하였다. 입원 3일째 열이 떨어졌으며 입원 8일째 퇴원하였다.

참고문헌

- 1) 정희영, 전종희 : 감염질환. p 645-664, 서울, 수문사,

1987

- 2) 전종희, 정희영 : 처음으로 확인된 발진열의 3예. 대한내과학회지 2:87, 1959
- 3) 정희영 : 우리나라 발진열에 관한 연구보유. 대한의학협회지 5:1675, 1962
- 4) 이정상, 안규리, 김윤권, 이문화 : 국내 상주 한국인에서 처음으로 확진된 쭈쭈가무시병 9예를 포함한 *Rickettsia*감염. 대한의학협회지 29:430-438, 1986
- 5) Hornick RB Jr : *Cecil's Text book of Medicine, 20th ed.* p 1726-1730, Philadelphia WB Saunders Co, 1996
- 6) J Stephen Dumler, David HW : *Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE : Principles and practice of infectious disease, 4th ed.* p 1737-1739, New York, Churchill Livingstone, 1995
- 7) J. Justin Older : *The epidemiology of murine typhus in Texas, 1969. JAMA* 214:2011-2017, 1970
- 8) Walker D, Raoult D, Brouqui P, Marrie T : *Rickettsial diseases, In : Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed.* p 1045-1052, New York, McGraw Hill, 1998
- 9) Osterhout S, Willet PH : *Joklik WK, Willett PH, Amos DB, Wilfert CM, Zinsser microbiology, 19th ed.* p 294-299, Prentice-Hall International Inc., 1988
- 10) J Stephen Dumler, Jeffery PT, David HW : *Clinical and laboratory features of murine typhus in South Texas, 1980 through 1987. JAMA* 266:1365-1370, 1991
- 11) Peter LP, Bruce PC, Donald KK, Peggy MC, Sissay AW, Eyassu HG, Charles LW, Joseph EM : *A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. Clin Infect Dis* 14:1149-1158, 1992
- 12) Fan MY, David HW, Yu SR, Liu QH : *Epidemiology and ecology of rickettsial diseases in the Peoples Republic of China. Rev Infect Dis* 9:823-840, 1987
- 13) 김윤원, 민창홍, 조민기, 윤창순, 조수익, 최문기, 강재승, 장우현 : 강원도지역에서 발생한 발진열과 쭈쭈가무시병. 감염 20:105-115, 1988
- 14) Sarah AM, Daniel JS : *Dermatologic manifestations of arthropod-borne diseases. Infect Dis Clin of North Am* 8:689-713, 1994
- 15) 장우현, 김익상, 최명식, 최인학, 기선호, 김석용, 이우곤, 최강원, 최두혁, 이증훈, 윤태영, 김우열, 기정일, 박영수, 강성귀, 박성광, 윤성열, 김주완, 정선식, 김병찬, 강재승 : 1987년 및 1988년에 한국에서 발생한 발진열의 혈청역학 조사. 대한미생물학회지 24:399-409, 1989
- 16) David L. Sewell : *Laboratory associated infections and biosafety. Clin Microbiol Rev* 8:389-405, 1995
- 17) Woo JH, Cho JY, Kim YS, Choi DH, Lee NM, Choe KW, Chang WH : *A case of laboratory-acquired murine typhus. Korean J Intern Med* 5:118-122, 1991