

쯔쯔가무시병에서 Ciprofloxacin, Pefloxacin, Doxycycline의 치료 효과 비교

중앙 길병원 내과

오수용 · 정문현 · 오세진 · 손민수 · 안승운

= Abstract =

An Open Clinical Trial to Compare the Efficacy of Ciprofloxacin, Pefloxacin, and Doxycycline in the Treatment of Scrub Typhus

Soo Yong Oh M.D., Moon Hyun Chung, M.D., Se Jin Oh, M.D.
Min Soo Son, M.D., and Seung Woon Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungang Gil Hospital, Incheon, Korea

Background: Although doxycycline is the antimicrobial drug of choice for the treatment of scrub typhus, it has no role in the treatment of typhoid fever. Typhoid fever and rickettsial infections are similar in many clinical features. For the empirical treatment of suspected rickettsial infections in areas where typhoid fever and rickettsial infections are endemic, it is preferable to use an agent which has an additional antimicrobial activity against *salmonella* species. Fluoroquinolones are effective against typhoid fever, and recent studies revealed that quinolones might be effective against several rickettsial infections.

Methods: We conducted an open clinical study of patients with scrub typhus who were admitted to the Chungang Gil hospital during the period from 1992 through 1994. Patients were assigned to ciprofloxacin (200mg intravenously every 12 hours), pefloxacin (400mg every 12 hours), or doxycycline (100mg every 12 hours). If no clinical improvement was achieved within 6 doses of medications, we defined it as treatment failure.

Results: Of the eighteen patients, five were in the ciprofloxacin, five in the pefloxacin, and eight in the doxycycline group. There were two patients of treatment failure, one (20%) in the ciprofloxacin and one (20%) in the pefloxacin group. There was no case of treatment failure in the doxycycline group. Doses, administered to the remaining patients until defervescence, were 3, 6, 7, 9 (median 6.5) in the ciprofloxacin group; 4, 5, 8, 11 (median 6.5) in the pefloxacin group; 2, 3, 4, 4, 4, 5, 5, 7 (median 4.0) in the doxycycline group.

Conclusions: Ciprofloxacin and pefloxacin have efficacy against scrub typhus. However, some patients were not improved clinically within 6 doses of ciprofloxacin or pefloxacin, and fluoroquinolones might show slower responses than doxycycline. Therefore, it would be prudent not to use ciprofloxacin or pefloxacin for the treatment of severe scrub typhus.

Key Words: Scrub typhus, Fluoroquinolone, Ciprofloxacin, Pefloxacin

쯔쯔가무시병은 국내에서 가을부터 초 겨울에 걸쳐 많이 발생하는 급성 열성 질환으로 적절한 항균제로 완치가 가능하나 치료를 받지 못하면 짧은 건강인도 사망 할 수 있는 중증의 질환이다¹⁾. Doxycycline이나 tetracycline이 치료 선택약이지만, 국내에 흔하며 임상적으로 비슷한 장티푸스에 대해서는 효과가 없다.

리케치아 질환과 장티푸스는 임상적으로 구별이 어려울 수 있다. 쯔쯔가무시병에서 가피가 있으면 진단을 빨리 할 수 있지만 가피를 발견하지 못하거나, 발진열과 같이 가피가 나타나지 않을 때에는 구별이 어렵다. 경험적 항균제는 진단이 되기까지 비슷한 임상상을 보이는 질환들에 대해 모두 항균력을 나타내야 이상적이며 리케치아 질환과 장티푸스에 대해서는 chloramphenicol이 이런 항균 범위를 보인다. 쯔쯔가무시병, 장티푸스, 수막구균 감염증이 유행하는 지역에서는 tetracycline 보다는 chloramphenicol을 권한다²⁾. 그러나 chloramphenicol은 치명적인 골수 억제 부작용이 있으므로 가능하면 chloramphenicol을 대신 할 수 있는 항균제에 대한 연구가 필요하다.

새로운 fluoroquinolone계제는 장티푸스에 치료 효과가 있고, 수막구균에 대해서도 화학 예방이 가능하다. 실험실 결과 일부 리케치아에 대해 항균력을 나타내며³⁻⁷⁾, 동물실험에서 치료 효과를 보인다^{8,9)}. Ciprofloxacin은 지중해홍반열 (Mediterranean spotted fever) 환자에 대해 doxycycline과 비슷한 효과를 나타내며¹⁰⁻¹²⁾, 발진열환자¹³⁾와 쯔쯔가무시병 환자를 치료했다는 보고가 있고¹⁴⁾ Norfloxacin으로 일본홍반열을 치료했다¹⁵⁾. 이러한 결과로 chloramphenicol 대신 fluoroquinolone을 사용하는 것이 가능하리라 생각되나, 보고된 수가 많지 않아 이들 보고만으로는 ciprofloxacin이나 pefloxacin의 치료에 대한 반응 속도나 실패율을 알 수가 없다. 특히 doxycycline과 비교한 보고가 없어 해열까지 시간을 비교할 수 없었다.

이 논문은 쯔쯔가무시병에서 fluoroquinolone계인 pefloxacin과 ciprofloxacin을 사용하여 치료에 대한 반응을 본 연구이다.

1992년과 1994년 사이 중앙 길병원에 입원했던 환자를 대상으로 하였다. 발열, 가피나 발진, 다른 전신 증상이 있어 쯔쯔가무시병이 의심되었으며 나중에 간접면역형광항체법으로 확인된 예들만 분석하였다. 해열제나 스테로이드를 함께 사용했거나, 입원 전 tetracycline으로 생각되는 항균제를 복용했거나, 혈청 검사 상 *R. tsutsugamushi*에 대한 항체가 증명되었어도 발진이나 가피가 없었거나, 중간에 투약이 한두번 빠진 예들은 분석에서 제외하였다. Cephalosporin계 항균제나 aminoglycoside계제를 사용했던 예들은 제외시키지 않았다.

항균제의 선택은 담당의의 판단에 따라 ciprofloxacin, pefloxacin, doxycycline 중 하나를 선택하였고 무작위 배정표에 의하지 않았다. 연구 전 각 치료군의 환자 수는 20명을 예상하였다. Pefloxacin은 400mg을 12시간마다 정주하였고, ciprofloxacin은 12시간마다 200mg을 정주하였다. Doxycycline은 100mg을 12시간마다 경구로 투여하였고 경구 투여가 불가능한 환자에게는 같은 용량을 정맥으로 투여하였다. 6번 투여 후에도 임상 증상이나 이학적 소견이 좋아지지 않으면 치료 실패로 정의하였고 doxycycline으로 바꿨다. 6번 이내에 증상이나 발열이 줄기 시작하면 해열 때까지 계속 사용하였다. 해열 후 적어도 2번 더 투여하였고 이후 횟수에 대해서는 정하지 않았고 담당의의 판단에 의하였다.

환자에 대한 기본 사항으로 나이, 성별, 감염 지역, 입원까지의 발열 기간, 두통과 기침, 발진과 가피, 백혈구와 혈소판 수, 간기능검사, blood urea nitrogen과 creatinine 농도, 요검사, 흉부 X-선 이상들을 조사하였다. *R. tsutsugamushi*에 대한 간접면역형광항체는 서울대학교 의과대학 미생물학 교실에 의뢰하여 1:160이상 나오거나 고려대학교 의과대학 미생물학 교실에 의뢰하여 3+ 이상의 역가를 보였을 때 양성으로 하였다. 해열은 37.5°C 이하로 48시간 이상 유지되었을 때로 정의하였고, 37.5°C로 처음 되었을 때 직전까지 투여한 항균제 횟수를 계산하였다. 폐침범은 기침이 새로 생겼거나 흉부 X-선 상 이상이 있을 때로 정의하였다.

연구의 1차 목적은 ciprofloxacin과 pefloxacin이

Table 1. Baseline Information on 18 Patients Included in This Study

	Ciprofloxacin (n=5)	Pefloxacin (n=5)	Doxycycline (n=8)
Age(yr)	48.6	46.8	54.5
Sex(M : F)	2:3	3:2	4:4
Duration of fever before treatment (days)	8.0	7.4	7.0
Rash	4	4	7
Eschar	5	5	4
WBC >10,000/mm ³	0	2	2
Platelet <100,000/mm ³	2	2	1
LFT abnormalities*	5	4	5
Pulmonary abnormalities †	0	3	4

* LFT : liver function tests

† Pulmonary abnormalities: cough and/or chest roentgenograph abnormalities

췌장염에 치료 효과가 있는지를 보는 것이다. 2차 목적은 만일 치료 효과가 있다면 doxycycline과 비교하여 해열까지 속도에 차이가 있는지를 보는 것이다. 해열 후 경과 관찰을 하였으나 재발 여부를 따로 조사하지는 않았다.

통계적 비교는, 치료 결과는 ciprofloxacin 투여군과 pefloxacin 투여군을 합하여 doxycycline군과 비교하였다. 치료 실패 예의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였고, 투여 횟수 비교는 Wilcoxon rank sum test를 사용하였다. 환자의 기본 사항에 대한 비교는 각 치료군끼리 하였고 Mann-Whitney U test, chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 다중 비교에 대한 교정은 하지 않았다. 모든 P값은 two-tailed이며 0.05이하일 때 통계적으로 의미 있다고 판단하였다.

결 과

대상 환자는 총 18명으로, ciprofloxacin 사용 5명, pefloxacin 5명, doxycycline 8명이었다. 인구학적 사항과 중요 검사 소견은 표와 같다 (Table 1). 각 치료군 사이에 차이가 없었으며, 호흡기 증상은 ciprofloxacin 투여군에 비해 pefloxacin이나 doxycycline 투여군에서 많았으며 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p>0.05$ by Fisher's exact test).

치료 실패는 ciprofloxacin 투여군과 pefloxacin 투여군에서 각각 1명씩 있었다. 1예는 ciprofloxacin 7

회 투여 후에도 증상이나 발열이 호전되지 않아 doxycycline으로 바꾸고 7회 투여 후 해열되었다. 감염 전에 경기도 원당에서 근무하였다. Pefloxacin 투여군에서는 pefloxacin 투여 중에 호흡 부전이 생기고 모두 11번을 투여했으나 호전되지 않은 1명이 있었다¹⁶⁾. 경기도에 거주했으며 감염 지역을 확인할 수 없었다. Doxycycline투여 군에서는 치료 실패가 없었다. ($p>0.05$ by Fisher's exact test). Ciprofloxacin과 pefloxacin 치료군에서 치료 실패 예가 생겨 더 이상 환자에게 투여하지 않고 연구를 중단하였다.

치료 실패 2예를 제외한 환자들에서 해열 전까지 투여한 횟수는 ciprofloxacin 투여군에서 3, 6, 7, 9회였고 중앙값 6.5회였다. Pefloxacin은 각각 4, 5, 8, 11회로 중앙값 6.5회였다. Doxycycline 투여군에서는 2, 3, 4, 4, 4, 5, 5, 7회로 중앙값 4.0회였다 (Table 2) ($p>0.05$ by Wilcoxon rank sum test). Doxycycline 투여군 8명 중 2명에게 정맥으로 투여하였다. 한 환자는 위장관 출혈로 경구 투여가 불가능했으며 5회 투여 후 해열되었다. 다른 환자는 기관지 천식 환자로 췌장염이 병발하여 호흡이 더 곤란했으며 2회 투여 후 해열되었다.

고 찰

본연구에서 세가지 항균제 투여군으로 환자배정이 무작위가 아니어서 바이어스가 있으리라 생각한다. 즉 심한 환자들은 doxycycline으로 치료하고 경증의 환

Table 2. Results of Treatment with Ciprofloxacin, Pefloxacin, and Doxycycline

	Quinolone		Doxycycline
	Ciprofloxacin	Pefloxacin	
Number of treatment failure*	1	1	0
Median dose until defervescence ‡	6.5 †	6.5 †	4.0

* $p > 0.05$ by Fisher's exact test comparing doxycycline group with quinolone group

† exclusion of each one patient of treatment failure

‡ $p > 0.05$ by wilcoxon rank sum test comparing doxycycline group with quinolone group

자들은 ciprofloxacin이나 pefloxacin 치료군에 포함시켰을 가능성이 있다. 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자에 대해서는 연구가 없어 교정할 수 없었다. 임상적으로 발열의 기간이 길 때 또는 폐, 신장, 중추신경계의 침범이 있을 때 해열까지 기간이 긴 듯하나 연구로 증명된 바 없다. 환자가 말한 발열 기간은 각각의 항균제 투여군 사이에 비슷하나, ciprofloxacin 투여군에서 백혈구 증가증이나 호흡기 증상이 적어 병의 기간이 짧았을 가능성이 있다. 백혈구 증가증은 발열기간이 길 때 보이는 소견으로 병의 기간을 나타내는 간접적인 지표이며, 호흡기 증상 역시 병의 후기에 보이는 소견이다. 해열까지 반응을 예측할 수 있는 인자에 대한 연구가 필요하다.

Ciprofloxacin과 pefloxacin은 정맥 투여를 하고 doxycycline은 경구 투여를 하여, 투여 방법을 다르게 한 채 해열까지 투여 횟수를 비교하였다. 이번 연구의 목적이 쯔쯔가무시병에서 fluoroquinolone제제의 치료 효과를 관찰하는 것이고, 효과가 있을 경우 기존에 사용하는 방법과 비교하고자 하였으므로, 국내에서 흔히 사용하는 doxycycline의 경구 투여를 기준으로 삼았고 정맥 투여를 선택하지 않았다.

Pefloxacin 투여군에서 호흡 부전이 생긴 예는 임상적으로 의심하지 못해서 doxycycline으로 바꾸지 못했다. 6번 이상 투여한 나머지 환자들에서는, 투여 횟수는 6번이 넘지만 그 전에 자각 증상이 호전되어 계속 사용하였다.

이 연구를 시작하기 전에, 1990년부터 ciprofloxacin과 pefloxacin의 치료 효과를 알기 위해 각각 10명 정도를 대상으로 예비 연구를 시행하였다. Ciprofloxacin은 해열까지 시간이 doxycycline과 비슷했으나 해열 후에 두통이 더 흔하였다. 두통이 흔한 가능한 이유의 하나로 쯔쯔가무시병에서 뇌침범이 있으나¹⁷⁾ ciprofloxacin의 혈뇌장벽 (blood brain barrier) 투과율이 낮기 때문일 것으로 생각하여, 이후로

ciprofloxacin보다 혈뇌장벽 투과율이 더 높은 pefloxacin을 사용하였다¹⁸⁾. 예상과 달리 pefloxacin 투여군에서는 해열까지 시간이 ciprofloxacin에 비해 더 긴 환자들, 같은 조건에서 해열 후 두통의 빈도를 비교할 수 없었다. 예비 연구에서는 모든 환자들이 6번 투여 내에 자각 증상이 호전되어 계속 사용하였고 이 연구에서 정의한 치료 실패 예는 관찰할 수 없었다. Ofloxacin은 발진열 환자 1명과 쯔쯔가무시병 환자 1명에서 사용했으며 발진열 환자는 1회 투여 후 해열되었으나 쯔쯔가무시병 환자에서는 치료에 실패하여 더 이상 사용하지 않았다.

Fluoroquinolone 치료군에서 실패 예가 있는 이유는, 실험실 결과 *R. tsutsugamushi*는 다른 리케치아 종에 비해 최소억제농도가 높기 때문일 것으로 생각한다. Ciprofloxacin이나 ofloxacin의 통상 용량을 경구 투여했을 때 얻을 수 있는 최고혈중 농도는¹⁹⁾, *R. rickettsii*나 *R. prowazekii*의 최소억제농도보다 높으나 *R. tsutsugamushi*의 최소억제농도 이하이다²⁰⁾. 아직 국내 분리주에 대한 항균제 감수성 결과에 대해서는 보고가 없어 항균제 감수성 정도와 임상 효과와 관계를 지을 수 없었다. 국내 분리주에 대한 항균제 감수성 연구가 필요하다.

Fluoroquinolone 치료군에서 20%의 실패율은 실제 실패율보다 높으리라 생각한다. 예비 연구에서도 치료 실패가 없었고, 이번 연구의 대상에서 배제된 환자들에서도 치료 실패를 관찰할 수 없었다. 이들을 모두 포함하면 치료 실패율은 10%이하일 것으로 추정한다.

통계학적으로 의미가 없었으나 ciprofloxacin이나 pefloxacin에 비해 doxycycline치료군에서 해열이 빨랐다. 환자 수를 많이 하면 유의 수준에 도달할 것으로 생각하나, ciprofloxacin과 pefloxacin 투여군에서 1예씩 치료 실패가 생겨 더 이상 다른 환자에게 투여하지 않았다.

요 약

목 적 : 리케치아 감염증과 장티푸스는 국내에서 모두 발생하며 임상적으로 비슷하다. 경험적 항균제는 이 두 질환에 모두 효과적이어야 하며 chloramphenicol이 효과가 있으나 부작용이 문제가 되므로 새로운 항균제에 대한 연구가 필요하다. 새로운 quinolone은 장티푸스에 치료 효과가 있으며, 일부 리케치아 질환에 효과가 있다는 보고가 있다. *쯔쯔가무시병*에 대해서는 증례 보고만이 있을 뿐이며 doxycycline과 비교한 연구가 없다. 이 연구는 fluoroquinolone제제인 ciprofloxacin과 pefloxacin의 *쯔쯔가무시병* 치료에 대한 효과를 조사한 것이다.

방 법 : 입원한 환자 중 발열을 포함하여 임상 소견이 있고 간접면역형광항체법으로 증명된 *쯔쯔가무시병* 환자 18명을 대상으로 3군으로 나누어 ciprofloxacin, pefloxacin, doxycycline 중 하나를 투여하고 해열까지 투여한 횟수를 비교하였다. 각 치료제로 배정은 담당의의 판단에 따랐으며 무작위 배정은 아니었다.

결 과 : Ciprofloxacin을 투여한 5명 중 4명은 중앙값 6.5회 투여 후 해열되었으며 한 명은 7회 투여 후에도 증상이나 이학 소견이 호전되지 않아 doxycycline으로 바꾸었다. Pefloxacin을 투여한 5명 중에서도 4명은 중앙값 6.5회 투여 후 해열되었고 한 명은 11회 투여 후에도 호전되지 않았다. Doxycycline은 8명에서 사용하였고 해열까지 중앙값 4.0회 투여하였으며 치료 실패는 없었다.

결 론 : Ciprofloxacin이나 pefloxacin은 단독으로 사용 시 *쯔쯔가무시병* 치료 효과가 있으나, doxycycline에 비해 해열까지 시간이 더 걸리는 듯하고, 일부 환자는 6번 투여 후에도 증상이나 이학 소견이 좋아지지 않았다. 모든 환자에서 효과가 있는 것은 아니므로 빠른 치료를 요하는 중증 환자에게는 사용하지 않는 것이 좋다.

REFERENCES

- 1) 장경문, 강문호, 양영선, 황홍근, 이광평, 이정상, 도미야마데쓰오, 주용규, 이호왕: 혈청학적으로 확진된 *쯔쯔가무시병* (tsutsugamushi disease) 20예의 임상적 고찰. 대한의학협회지 220:638-646, 1987
- 2) Walker DH: *Biology of rickettsial diseases*. Vol 1. 1st. p98, Florida, CRC press, 1988
- 3) Yeaman MR, Mitscher LA, Baca OG: *In vitro* susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1079-1084, 1987
- 4) Raoult D, Roussellier P, Galicher V, Perez R, Tamalet J: *In vitro* susceptibility of *Rickettsia coronii* to ciprofloxacin as determined by suppressing lethality in chicken embryos and by plaque assay. *Antimicrob Agents Chemother* 26:424-425, 1986
- 5) Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Galicher V, Perez R, Tanmalet J: Susceptibility of *Rickettsia coronii* and *R. rickettsii* to pefloxacin, *in vitro* and *in ovo*. *J Antimicrob Chemother* 19:303-305, 1987
- 6) Raoult D, Bres P, Drancourt M, Vestris G: *In vitro* susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia coronii* to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 35:88-91, 1991
- 7) Jabarit-Aldighieri N, Torres H, Raoult D: Susceptibility of *Rickettsia coronii*, *R. rickettsii*, and *Coxiella burnetii* to PD 127,391, PD 131,628, pefloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 36:2529-2532, 1992
- 8) McClain JB, Joshi B, Rice R: Chloramphenicol, gentamicin, and ciprofloxacin against murine scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 32:285-286, 1988
- 9) Breitschwerdt EB, Davidson MG, Aucoin DP, Levy MG, Szabados NS, Hegarty BC, Kuehne AL, James RL: Efficacy of chloramphenicol, enrofloxacin, and tetracycline for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 35:2375-2381, 1991
- 10) Gudiol F, Pallares R, Carratalá J, Bolao F, Ariza J, Rufi G: Randomized double-blind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 33:987-988, 1989
- 11) Rault D, Gallais H, De Micco P, Casanova P: Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 30:606-607, 1986
- 12) Ruiz Beltrán R, Herrero Herrero JI: Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin*

Microbiol Infect Dis 11:427-431, 1992

- 13) Strand Ö, Strömberg A: *Ciprofloxacin treatment of murine typhus. Scand J Infect Dis* 22:503-504, 1990
- 14) Eaton M, Cohen MT, Shlim DR, Innes B: *Ciprofloxacin treatment of typhus. JAMA* 262:772-773, 1989
- 15) 岡嶋之, 加藤讓, 出來尾哲, 西尾崇, 板垣朝夫, 内山恒夫, 内田孝宏: 山陰地方で 初めて 発見された 紅斑熱リケッチャ病の 1例. 日本感染症學會雜誌 64:136-142, 1990
- 16) 정문현, 안승운, 이성광, 지현규, 김익상: *Pefloxacin* 투여 중인 환자로부터 바늘에 찔려 감염된 *쯔쯔가무시병* 1예 (포스터). 대한화학요법학회지 12:200, 1994
- 17) Sayen JJ, Pond HS, Forrester JS, Wood FC: *Scrub typhus in Assam and Burma. Medicine* 25:155-214, 1946
- 18) Lorian V: *Antibiotics in laboratory medicine*. 3rd. p915, Baltimore, Williams & Wilkins, 1991
- 19) Siporin C, Heifetz CL, Domagala JM: *The new generation of quinolones*. 1st., p191, New York, Marcel Dekker Inc., 1990
- 20) 宮村定男, 太田達夫, 多村憲: 各種化學療法劑に對する *Rickettsia prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. sibirica* および *R. tsutsugamushi* の感受性の比較. 日本細菌學雜誌. 44:717-721, 1989