

쭈쭈가무시병에서 간접면역형광항체의 지속기간

충남대학교 의과대학 피부과학교실

이 증 훈 · 성 범 진

충북대학교 의과대학 피부과학교실

윤 태 영

서울대학교 의과대학 미생물학교실

장 우 현

= Abstract =

The Longevity of Immunofluorescent Antibody in the Patients Confirmed as Tsutsugamushi Disease

Jeung Hoon Lee, M.D. and Beom Jin Sung, M.D.

Department of Dermatology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Tae Young Youn, M.D.

Department of Dermatology, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Woo Hyun Chang, M.D.

Department of Microbiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

To determine an antibody titer for the diagnosis of tsutsugamushi disease in Korea, the sera, which were collected from 8 patients confirmed as tsutsugamushi disease at intervals of 2 or 6 months for 2 or 3 years, were tested by indirect immunofluorescent antibody test. In all patients the antibody titers rose to 1:320~1280 by 10~20 days after onset. And then the titers declined to a mean of 1:80 by four months and to 1:10~20 by 1 year. After maintaining the titers of 1:10~20 up to 20 months, the antibodies were not detected after 2 years. Considering its occurrence only in autumn, tsutsugamushi disease in Korea could be diagnosed from an immunofluorescent antibody titer of at least 1:40.

서 론

쭈쭈가무시병은 발열, 두통, 근육통, 임파선 종창, 피부발진, 가피(eschar) 등의 증상이 특징인 질환이다. 우

본 논문은 1990년도 충남대학교 임상연구비 보조로 이루어 졌음.

리나라 상주인에서는 1986년 처음으로 혈청학적으로 진단되었고¹⁻²⁾, 1987년 원인균인 *R. tsutsugamushi*가 환자에서 분리됨으로서 본 병의 발생이 세균학적으로 증명되었다³⁾. 그후 전국 각 지역에서 환자 발생이 보고되었고⁴⁾, 장등의 전국적인 조사보고로¹⁷⁾ 이제는 우리나라 전역에 만연된 토착병임이 확인되었다.

본 병은 특징적 병변인 가피로 쉽게 진단할 수 있

나¹⁸⁾ 가피는 주의하지 않으면 발견하기 어렵다¹⁵⁾. 또한 가피가 나타나지 않으면 그 외의 증상으로는 렙토스피라 병, 발진열, 신증후출혈열 등과 감별이 힘들기 때문에 진단은 혈청내 항체를 측정하는 간접면역 형광법등의 혈청학적 방법에 의존한다. 이때 환자를 진단하기 위한 항체의 기준을 설정하기 위해서는 환자가 치유된 후 항체가 어느 정도의 역가로 얼마간 지속하는지 조사할 필요가 있다. 이에 저자들은 특징적 임상증상과 높은 항체가로 주꾸가무시병으로 진단한 환자를 대상으로 2 내지 6개월 간격으로 약 2~3년간 항체를 측정하여 그 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 가을에 홍성의료원을 내원하여 임상적으로 주꾸가무시병으로 의심된 환자 중 간접면역 형광항체 검사를 시행하여 1:320 이상의 높은 항체가로 확진된 13명의 환자를 대상으로 2내지 6개월 간격으로 항체를 추적조사하였다.

2. 방 법

혈청내 항체의 측정은 간접면역형광법을 이용하였고, 항원으로는 *R. tsutsugamushi* Karp (ATCC VR-i50), Gilliam (ATCC VR-312) 및 Kato (Nigata)주를 각각 L세포에 감염시켜 배양하여 사용하였다. 각 혈

청은 10배 희석하여 검사한 후 양성인 혈청은 2560배까지 2배씩 계단 희석하여 항체를 측정하였다. *R. tsutsugamushi*에 대한 항체는 세 혈청형의 역가 중 가장 높은 역가로 표시하였다.

결 과

면역형광 검사로 주꾸가무시병으로 진단한 환자 13명 중 약 2년 이상 항체를 측정한 환자는 8명이었고, 그 중 5명에서는 약 3년간 검사를 시행하였다. 총 8명의 내원 당시의 임상증상은 Table 1에 요약된 바와 같이 한명에서 가피를 발견하지 못한 점을 제외하고는 모두가 전형적인 주꾸가무시병의 증상을 나타내었으며 2명에서 연구개에 점상출혈반을 관찰할 수 있었다.

환자의 항체의 변동 양상은 Fig. 1에 도시된 바와 같이 발병 10내지 20일만에 1:320~1280의 높은 역가

Table 1. Clinical Features of 8 Patients with Tsutsugamushi Disease

Findings	No.
Headache	8
Fever (> 39°C)	8
Skin rash	8
Eschar	7
Lymphadenopathy	8
Petechiae on the soft palate	2

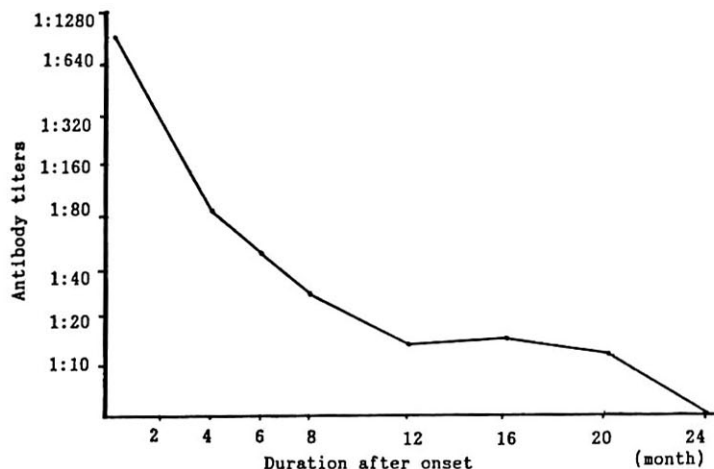


Fig. 1. Persistence of immunofluorescent antibodies to *R. tsutsugamushi* following tsutsugamushi disease.

Table 2. Antibody Titers of Each Patient According to Duration After Onset

Patients	0.5 M*	4 M	6 M	8 M	12 M	16 M	20 M	24 M	30 M
1	1 : 1280	1 : 80	1 : 80	1 : 20	ND	1 : 20	ND	ND	ND
2	1 : 1280	ND**	1 : 80	1 : 20	1 : 20	1 : 20	1 : 20	—	—
3	1 : 1280	1 : 80	ND	ND	1 : 20	1 : 20	1 : 20	—	ND
4	1 : 1280	1 : 20	1 : 20	1 : 20	1 : 10	1 : 10	1 : 10	—	—
5	1 : 1280	1 : 320	1 : 20	1 : 20	1 : 20	1 : 20	1 : 10	—	—
6	1 : 320	1 : 20	ND	ND	1 : 10	1 : 10	1 : 10	ND	ND
7	1 : 1280	1 : 320	1 : 80	1 : 80	1 : 20	1 : 20	1 : 20	—	—
8	1 : 320	1 : 80	ND	ND	—	—	—	—	—

* : month ** : not done

를 나타내었다. 그후 항체가는 급격히 저하되어 발병 4개월째 평균 1 : 80, 일년째에는 1 : 10~20의 역가를 나타낸 다음 20개월까지 1 : 10~20의 낮은 역가가 지속되었으나 24개월 이후에는 모든 환자에서 항체를 검출할 수 없었다(Table 2).

고 찰

쭈쭈가무시병은 털진드기의 유충에 물린 자리에 나타나는 특징적 병변인 가피가 발견되면 쉽게 진단할 수 있다¹⁸⁾. 그러나 가피는 특별한 자각 증상이 없어 환자 자신이 모르고 있을 때가 대부분이며 발생 부위에 따라 주의하지 않으면 발견하기 어렵다¹⁵⁾. 또한 재감염율시에는 가피가 형성되지 않을 수 있어 발열, 두통, 및 피부발진이 나타난 환자에서 랩토스피라병, 발진열, 신증후출혈열과 쭈쭈가무시병을 감별하기 위해서 혈청학적 방법을 사용한다. 혈청학적 진단법으로 보체결합 검사, 간접면역형광 검사, 간접면역 peroxidase 검사가 있으며 방법에 따라 각각 장단점이 있다¹⁹⁾. 본 연구에서는 민감도와 특이도가 높고, 진단을 위한 항체가의 기준도 설정된 바 있는 간접면역형광법을 사용하였다.

그러나 혈청내 항체가를 측정하는 혈청학적 방법은 감염 후 치유된 경우와 현증 환자를 구별하기 위하여 항체가의 기준을 설정해야하며 그 기준은 본 병의 토착정도 및 발생양상에 따라 나라마다 다를 수 밖에 없다. 쭈쭈가무시병이 연중 발생하는 동남아시아에서는 1 : 400이 진단 기준으로 되어있으며²⁰⁾ 우리나라에서는 장등이 지역주민과 환자의 항체가를 비교하여 1 : 80을 진단 기준으로 제시한 바 있다²¹⁾. 그러나 이러한 기준의 설정을

위해서는 지역주민과 비교 뿐 아니라 감염 후 치유된 경우 항체가의 변동 양상과 지속기간을 조사할 필요가 있다. 이에 저자들은 특징적 임상증상과 높은 항체가로 쭈쭈가무시병으로 진단한 환자를 치료후 2 내지 6개월 간격으로 항체가를 측정한 결과 일년만에 모두 1 : 20 이하의 역가를 나타내었다. 쭈쭈가무시병이 우리나라에서는 가을철에만 발생함을 고려하면 환자를 진단하기 위한 항체가는 1 : 40으로 정할 수 있을 것으로 생각된다.

감염 후 항체의 지속기간은 말레이시아에서 Saunders 등이 일년만에 61%가 항체가 1 : 50기준으로 음성이었으며²²⁾, 대만에서 Bourgeois 등이 8개월 후 1 : 40 기준으로 11명 중 6명에서 음성으로 전환된 것으로 보고하였다²³⁾. 본 연구의 결과로는 1 : 40을 기준으로 하면 일년 이내 모두 음성으로 전환되었다. 물론 항체가를 측정하는 방법의 차이로 직접적인 비교는 어려우나 우리나라에서 항체가 더욱 빨리 소실되는 것은 재감염될 가능성이 낮은 것 때문으로 생각된다. 실제 본 연구의 경우 항체가의 급작스런 증가를 보인 예가 없어 재감염된 환자는 한명도 없었다.

본 연구에서는 항체가를 1 : 40미만도 측정된 결과 20개월까지 1 : 10 또는 1 : 20의 낮은 역가를 유지하였고 2년째는 모두 음성으로 전환되어 *R. tsutsugamushi*에 대한 면역형광항체는 혈청내 지속기간이 2년 이하임을 알 수 있었다. 항체의 지속기간을 바탕으로 지역주민의 항체보유현황을 분석하면 그 지역에서 쭈쭈가무시병의 감염율을 추정할 수 있다. 즉 충청지역에서 혈청내 항체를 보유하고 있는 주민 4.8%가¹⁵⁾ 2년 이내에 감염되었다면 충청지역에서 쭈쭈가무시병의 감염율은 매년 2.4%임을 알 수 있다. 충청지역에서 쭈쭈가무시병이 발생하

는 시기는 9월말에서 11월 초기이며 주민에서 혈청을 채 집한 시기는 1월에서 4월 사이로 발병 2~6개월 또는 14~18개월 후이다¹⁵⁾. 항체가 검출된 318명의 항체가는 1:320 1명, 1:160 1명, 1:80 59명, 1:40 51명, 1:20 98명, 1:10 108명의 분포를 보여 1:40~320의 대부분과 1:20의 일부분은 바로 전해에 감염된 것으로 생각되며 1:20의 일부분과 1:10의 대부분은 전전해에 감염된 것으로 추정할 수 있다.

그러나 우리나라에서는 현증 환자에 대한 임상증상이 나타나지 않는 불현성 감염의 비율을 모르기 때문에 감염율만으로는 유병율을 알 수 없다. 대만의 경우 이 비율이 1:2.3으로 밝혀져²⁴⁾ 이를 충청지역에 적용하면 유병율은 약 1.0%가 된다. 우리나라에서도 지역에 따라 항체 보유율에 차이가 많아 전북 완주군은 37%나 되며²⁵⁾ 따라서 이 지역에서는 매년 100명 중 약 8명이 쯔쯔가무시병에 걸리는 것으로 추정된다. 이처럼 높은 유병율을 나타내는 감염성 질환을 예방하기 위해서ワク신의 개발이 필수적이다. 이를 위해서는 본 병의 저항에 관여하는 면역학적 기능을 이해하여야 하나 아직 세포매개성 면역반응과 체액매개성 면역반응 중 어느것이 중요한 역할을 담당하는지도 밝혀지지 않았다²³⁾. 만일 본 연구에서 측정된 면역형광항체가 쯔쯔가무시병의 예방에 결정적인 역할을 한다면 감염된 사람에 있어서 저항력은 2년 밖에 지속되지 않을 것이다.

결 론

*R. tsutsugamushi*에 대한 면역형광항체가 어느 정도의 역가로 얼마간 혈청내 지속되는지를 알아보기 위하여 쯔쯔가무시병으로 확인된 8명의 환자를 2~3년간 2~6개월 간격으로 항체가를 추적조사 하였다. 그 결과 발병 10~20일째 1:320~1280의 높은 역가가 4개월째 약 1:80, 일년째는 1:10~20으로 감소한 후 20개월까지 1:10~20의 낮은 역가를 유지한 다음 2년째는 모두 음성으로 전환되어 면역형광항체의 혈청내 지속기간은 2년 이하임을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) 이정상, 안규리, 김운권, 이문호: 국내 상주 한국인에서 처음으로 확진된 쯔쯔가무시병 9예를 포함한

Rickettsia 감염. 대한의학협회지 29:430, 1986

- 2) 이강수, 정운섭, 권오현, 이삼열, 김길영, 우지이에 아쓰오: 쯔쯔가무시병으로 규명된 진해지방에서 발생한 발진성 질환. 대한미생물학회지 21:113, 1986
- 3) 장우현, 강재승: 환자에서의 *Rickettsia tsutsugamushi*의 분리. 대한의학협회지 30:999, 1987
- 4) 장우현, 강재승, 최인학, 박경희, 최명식, 김석용, 최강원, 최두혁, 김우열, 김선영, 이증훈, 박경석, 백승복, 오희복, 정선식, 전기엽, 기정일, 박영수: 혈청학적으로 진단된 1986년도 *Rickettsia* 질환의 발생양상. 대한내과학회잡지 33:604, 1987
- 5) 김민자, 유재명, 박승철: *Tsutsugamushi* 병 14예의 임상적 고찰. 감염 19:23, 1987
- 6) 장경문, 강문호, 양영선, 황홍근, 이광평, 이정상, 도미야마데즈오: 혈청학적으로 확진된 쯔쯔가무시병 (*Tsutsugamushi* disease) 20예의 임상적 고찰. 대한의학협회지 30:638, 1987
- 7) 김웅, 박영숙, 김준명, 홍천수, 문영명, 정운섭, 최경훈, 이정원: *Tsutsugamushi* 병 6예. 감염 19:17-27, 1987
- 8) 김일순, 전병율, 김용준, 정운섭: 거제군 scrub typhus 발생 양상에 대한 역학조사. 한국역학회지 9:17, 1987
- 9) 김명환, 김순길, 박인석, 오도연, 표석주, 현창욱, 김선주, 호세용: 1987년 가을 충남지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 50예의 임상적 관찰: 대한의학협회지 31:369, 1988
- 10) 이호왕, 주용규, 최경열, 김연수, 김민자, 박승철, 전성주, 도미야마데즈오: 1985년 한국에서 발생한 *Scrub typhus* 환자의 혈청진단 및 임상역학 조사. 감염 20:913, 1988
- 11) 김영기, 김준명, 김웅, 전동균, 함영훈, 홍천수, 정운섭: 1987년 가을 서울, 경기지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 18예에 대한 임상적 고찰. 감염 20:93, 1988
- 12) 김운원, 민창홍, 조민기, 윤창순, 조수익, 최문기, 강재승, 장우현: 강원도 지역에서 발생한 발진열과 쯔쯔가무시병. 감염 20:105, 1988
- 13) 이광영, 이병철, 유진우, 김민철, 김문중, 박성광, 강성귀, 최인학, 최명식, 장우현: 전북지방에서 발생한 쯔쯔가무시병 38예의 임상적 고찰. 대한내과학회지 37:210, 1989
- 14) 전기엽, 장우현: 1986년, 1988년 전북지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 24예. 대한내과학회지 36:395, 1989
- 15) 장우현, 차창룡, 최명식, 이우근, 최인학, 강재승, 박장규, 이증훈, 박종우, 김선영, 송계용, 유영해, 김운성, 윤태영, 송인숙, 윤광혁: 충청지역에서 발생한 쯔쯔가무시병의 임상상, 원인균의 혈청형 및 혈청역

- 학적 연구. 감염 21:67, 1989
- 16) 권영수, 김종호, 손면원, 이관원, 현명수, 정문관, 이현우: 1988년 가을 대구, 경북 및 그 인접지역에서 발생한 주꾸가무시병 26예에 대한 임상적 고찰. 영남의대 학술지 6:31, 1990
 - 17) 장우현, 최명식, 박경희, 이우곤, 김석용, 최인학, 기선호, 김익상, 최강원, 우준희, 송영옥, 최두혁, 이중훈, 기정일, 박영수, 강성귀, 박성광, 윤성열, 김주완, 정선식, 김선영, 김병찬: 1987년 및 1988년에 한국에서 발생한 주꾸가무시병의 혈청역학적 조사. 대한미생물학회지 24:185, 1989
 - 18) Smadel JE: *Scrub typhus. Viral and reckettsial infections of man*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, p 869, 1965
 - 19) Ormsbee RA: *Rickettsiae. Manual of clinical microbiology*, 4th ed, American society for microbiology, Washington, DC, p 845, 1985
 - 20) Brown GW, Robinson DM, Huxsoll DL: *Scrub typhus: A common cause of illness in indigenous population. Trans R Soc Trop Med Hyg* 70:444, 1976
 - 21) 장우현, 김익상, 최명식, 기선호, 김주완, 박장규, 이중훈, 김윤성, 윤태영, 송인숙, 윤광혁, 김석용, 강성귀, 박성광, 전종희, 김병찬: 한국에서 발생하는 scrub typhus의 혈청학적 진단을 위한 면역형광항체가 의 평가. 대한미생물학회지 24:281-289, 1989
 - 22) Saunders JP, Brown GW, Shirai A, Huxsoll DL: *The longevity of antibody to Rickettsia tsutsugamushi in patients with confirmed scrub typhus. Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 74:253-257, 1980
 - 23) Bourgeois AL, Olson JG, Fang RCY, Huang J, Wang CL, Chow L, Bechthold D, Dennis DT, Coolbaugh JC, Weiss E: *Humoral and cellular responses in scrub typhus patients reflecting primary infection and reinfection with R. tsutsugamushi. Am J Trop Med Hyg* 31:532, 1982
 - 24) 장우현, 최명식, 이우곤, 박경희, 최인학, 강재승, 최강원, 송영옥, 우준희, 윤종구: *Rickettsia tsutsugamushi*, *R. typhi* 및 *L. interrogans*에 대한 일부 농촌 거주민의 혈청학적 조사: 대한미생물학회지 제 60차 추계학술대회 초록집, p 10, 1987
 - 25) Olson JG, Bourgeois AL: *Rickettsia tsutsugamushi infection and scrub typhus incidence among Chinese military personnel in the Pescadores Islands. Am J Epidemiol* 106:172-175, 1977