

육아종성 늑막염을 동반한 찌꺼가무시병 1예

지방공사 강남병원 내과, 해부병리과*

안경주 · 박용주 · 임병철 · 이규현 · 고재중 · 최형석 · 최신은*

= Abstract =

A Case of Tsutsugamushi Disease Presented with Granulomatous Pleural Effusion

Kyoung Ju Ahn, M.D., Yong Joo Park, M.D., Byung Chul Lim, M.D.
Kyu Hyun Lee, M.D., Jae Jung Koh, M.D., Hyung Seok Choi, M.D.
and Sin Eun Choi, M.D.*

Department of Internal Medicine, Anatomical Pathology*
Kangnam General Hospital, Public Cooperation, Seoul, Korea

Tsutsugamushi disease is one of the acute febrile diseases caused by *Orientia tsutsugamushi* that is transmitted to human by the bite of larval-stage trombiculid mite(chigger). The clinical illness is characterized by abrupt onset of fever, headache, rashes, myalgia and eschar. Chest radiologic findings show reticulonodular infiltration, cardiomegaly, lymphadenopathy and in a minority, pleural effusion. About pleural effusion, it is supposed to be caused by tsutsugamushi disease itself in most cases and no case has been reported that the pleural effusion confirmed by pleural biopsy and revealed granulomatous lesions. We experienced a case of tsutsugamushi disease with pleural effusion which was also confirmed to granulomatous lesion by pleural biopsy. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words : Tsutsugamushi disease, Pleural effusion, Granuloma

서 론

찌꺼가무시병은 급성 열성 질환의 하나로 인체에는 *O. tsutsugamushi*에 감염된 쯤진드기 유충(thrombiculid mite larva)에 물렸을 때 감염된다¹⁻⁴⁾. 임상적으로 물린 부위에 가피(eschar) 형성, 발열, 발진을 특징으로 하며, 전신적 혈관염이 발생하여 심근염, 뇌수막염⁵⁾, 폐렴, 급성간염⁶⁾, 신부전⁶⁾, 범발성 혈관내 응고증⁷⁾이 발생할 수 있다. 흉부 방사선 소견상 폐병

변, 심비대, 폐문부 및 종격동 임파선 종대, 늑막삼출 등의 소견이 나타날 수 있으며^{8, 9)} 그중 늑막삼출은 약 10%이하에서 발견되는 소견으로 이 질환자체가 장막염(serositis)을 일으키기 때문에 늑막삼출이 일어난다고 알려져 있으나⁸⁻¹⁰⁾ 조직학적으로 규명된 것은 아니며 더우기 육아종성 병변에 의한 늑막염에 대한 보고는 없는 듯하다.

저자 등은 늑막삼출을 보인 찌꺼가무시병 환자에서 늑막생검상 육아종성 병변이 증명되었던 1례를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

교신저자: 안경주 서울시 강남구 삼성동 171-1
서울지방공사 강남병원 내과
Tel : 554-9011(교환)-804

증 례

환 자 : 김○옥, 75세, 여자.

주 소 : 내원 7일전부터 시작된 고열, 발진, 호흡곤란.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 환자는 내원 약 2주전 들일을 한 후 우측 하측부 전면 부위에 붉은 반점 및 종창이 발생하여 개인 피부과 의원에서 접촉성 피부염 진단하에 치료하였으나 호전되지않고 내원 7일전부터 온몸에 발진이 나타나며 고열 및 두통이 발생하였고, 내원 1일전부터는 호흡곤란이 발생하여 본원 응급실로 전원되었다.

이학적 소견 : 내원 당시 활력징후는 혈압 140/90mmHg, 분당 맥박수 117회, 분당 호흡수 25회, 체온 37.8℃였다. 환자는 급성 병색을 보였고 결막충혈이 관찰되었으며 입술 및 혀는 탈수되어 있었다. 청진시 우측 폐하부에서 호흡음이 감소되어 있었고, 전신에서 피부발진은 발견되지 않았으나 우측 경골 전위부에 약 1cm 크기의 피부종창 및 중심부 가파가 관찰되었다(Fig. 1).

검사실 소견 : 일반혈액검사상 백혈구수 11,400/mm³, 혈색소 12.0g/dl, 적혈구 용적 36.5%, 혈소판수 257,000/mm³, 적혈구 침강 속도 35mm/hr였고 말초혈액도말검사상 호중구 79%, 림프구 17%, 단핵구 4%였다. 일반 생화학검사상 AST 60IU/L, ALT 54IU/L, alkaline phosphatase 83IU/L, 총빌리루빈치 0.6mg/dl, 총단백량 6.2g/dl, 알부민 2.8g/dl, glucose 113mg/dl, cholesterol 146mg/dl, LDH

190IU/l이었고 BUN 10mg/dl, Cr 0.9mg/dl 였으며 CRP 4+였다. 혈청 전해질검사상 Na 134.1mmol/L, K 2.42mmol/L, Cl 104mmol/L였으며, 동맥혈 가스 분석검사상 pH 7.481, PCO₂ 36.5mmHg, PO₂ 61.5mmHg, HCO₃ 27.2mmol/L였다. 소변검사상 특

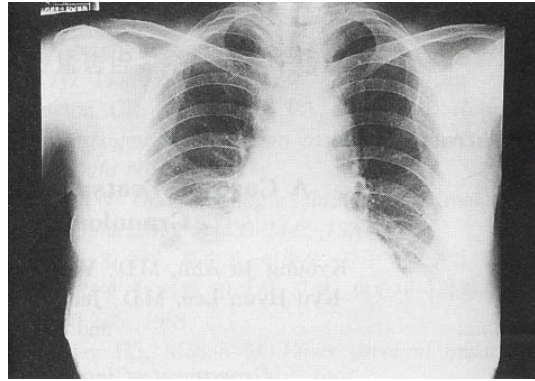


Fig. 2. Chest PA film showed right pleural effusion, cardiomegaly and subsegmental atelectasis of right middle lung field.

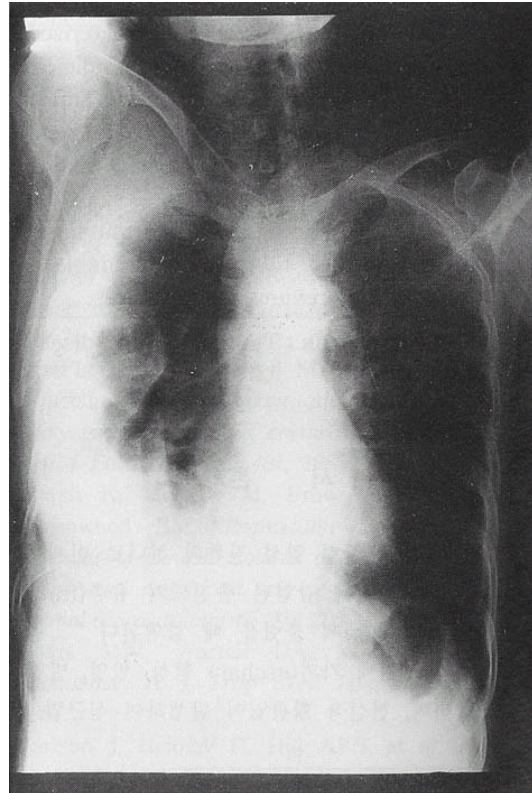


Fig. 3. Chest right decubitus film showed free fluid shift.

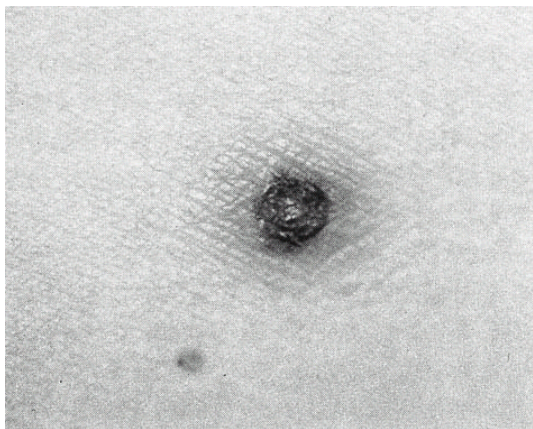


Fig. 1. An eschar which was found on the anterior side of tibia.

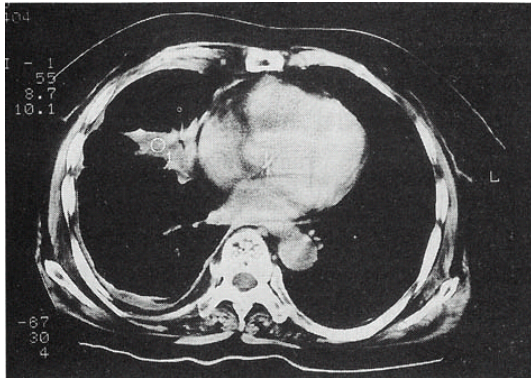


Fig. 4. Chest CT scan showed right pleural effusion, right middle lobe atelectasis and mediastinal lymphadenopathy.

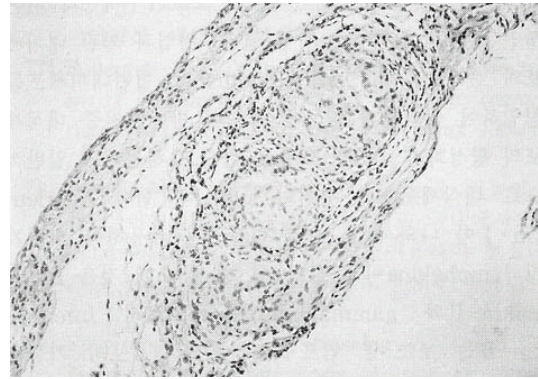


Fig. 5. Histologic finding(H-E) showed inflammatory granulomas.

이사항 없었고 혈액 응고 검사상 PT, PTT, FDP, D-dimer는 정상범위였으며 혈청 간접면역 형광항체 검사상 *O. tsutsugamushi* IgG 1:1,280 양성이었다. 흉막액 흉입세포검사에서는 적혈구 $7,200/\text{mm}^3$, 백혈구 $11,500/\text{mm}^3$, 림프구 55% 였으며, 단백량 5.6g/dl, glucose 40mg/dl, LDH 93IU/L, cholesterol 79 mg/dl, ADA 48U/L, Tb-PCR 음성이었고 흉막액 AFB stain 음성이었다.

방사선학적 소견: 흉부단순촬영 사진에서는 우측 늑막삼출과 우중엽에 경도의 무기폐 소견 및 심비대 소견이 관찰되었고 폐실질에 이상소견은 없었다(Fig. 2). 우측와위 촬영시 자유액체 이동이 동반되었다. (Fig. 3). 흉부 단층촬영 사진에서는 우측 늑막삼출과 우중엽 폐분절에 무기폐소견을 보였고 종격동 임파선 증대가 관찰되었다(Fig. 4).

병리 소견: 흉막 생검 병리소견상 육아종성 병변이 관찰되었다(Fig. 5).

치료 및 경과: 입원 3일째부터 doxycycline 100mg을 1일 2회 투여하기 시작하였고 입원 5일째부터는 정상 체온을 유지하였으며 입원 14일째 시행한 일반 혈액검사상 백혈구수는 $9,100/\text{mm}^3$ 로 정상 범위내로 감소되었고, 일반화학검사상 AST 46IU/L, ALT 41IU/L, 총단백량 7.4g/dl, 알부민 3.2g/dl로 회복되었다. 입원 20일째부터 isoniazid 400mg, rifampine 450mg, ethambutol 800mg을 1일 1회, pyrazinamide 0.5mg을 1일 3회 용량으로 투약하였다. 우측 늑막액은 pig tail catheter drainage 시행하였고 항결핵제에 대한 약제 부작용은 나타나지 않았으며, 늑막액이 모두 배출되어 퇴원하였다.

고 찰

쯔쯔가무시병은 1986년 이 등¹⁾이 국내 보고한 이후 해마다 수백명 이상의 환자가 발생하는 하나의 토착병으로서 원인균은 세포질내에서 증식하는 그람음성 간균인 *O. tsutsugamushi*이다¹⁻⁴⁾.

쯔쯔가무시병은 우리 나라 전국에서 발생하며, 각 혈청형에 따라 지역적 분포에 차이가 있다고 알려져 있다^{11, 12, 14)}. *O. tsutsugamushi*는 한개의 종이나 다양한 혈청형으로 구성되어있는데 이중 Gilliam, Karp, Kato주가 표준 균주이고, 우리 나라에는 Gilliam, Karp 및 우리 나라에서만 특이적으로 존재하는 보령주가 있음이 증명되었으며 56kD 단백질의 염기서열이 밝혀진 바 있다^{7, 11-13)}. 사람에게서 Gilliam, Kato 등의 각각 혈청형에 대한 동종 혈청성 면역은 1-3년 정도 지속되고 이중 혈청형 면역은 3-6개월간 지속되며¹⁴⁾ 쥐에서 행한 실험에 의하면 체액성 면역보다는 세포성 면적이 쯔쯔가무시병으로부터의 보호에 더 큰 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 사람에게 있어서는 전 등¹⁶⁾의 보고에 의하면 쯔쯔가무시병의 감염 초기에 활성화된 B세포, 면역 글로불린 Ig A, Ig M증가 등의 체액세포성 면역변화도 나타나지만 총 T 림프구, 보조 T 림프구 및 보조 T 림프구/억제 T 림프구 등이 의의있게 감소되어 있다가 병의 회복과 더불어 보조 T 림프구, 보조 T 림프구/억제 T 림프구 비율 등이 정상화되는 것과 지속적으로 의의있게 높아져 있는 자연살해능 세포는 쯔쯔가무시병의 치유과정에 있어서 인체의 세포성 면적이 중요한 역할을 담당하고 있는 것을

시사하였다. 즉, 쯔쯔가무시병의 기본적인 병리는 미만성 초점성 혈관주위염과 혈관 내피세포의 손상으로 *O. tsutsugamushi*가 혈관내피세포를 침입하여 증식하기 때문에 숙주의 방어기전중 대식세포의 활성화가 중요한 역할을 한다고 하는데¹⁷⁾ 일반적으로 대식세포에서 항원의 signal과 함께 Interleukin- I 이 나와서 보조 T 림프구에 작용하여 여러가지 lymphokine이 나오며 이 중 중요한 것은 Interleukin- II와 gamma-interferone으로서 Interleukin- II는 보조 T 림프구와 자연살해세포의 기능을 활성화시키고 gamma-interferone은 다시 대식세포의 기능을 활성화시키며 아울러 대식세포와 T 림프구를 병소로 이동시켜 granulation을 형성한다. 이러한 대식세포의 탐식작용은 박 등¹⁸⁾이 골수검사상 10예의 쯔쯔가무시병 환자중 6예에서 혈구탐식소견이 있음을 보고하였는데 이는 숙주의 면역기능이 저하된 경우 잘 유발되는 것으로 알려져 있어¹⁹⁻²²⁾ 환자의 면역상태가 탐식작용과 연관이 있음을 시사하고 있다.

본 증례의 경우는 우리 나라에서 흔히 늑막염을 일으키는 결핵성 병변의 가능성을 완전히 배제하지 못했는데 환자의 나이가 75세라는 점으로 쯔쯔가무시에 의한 감염이전에 결핵성 늑막염이 불현성으로 존재했을 가능성과 결핵성 늑막염의 생화학적 검사로 늑막액내의 ADA활성도의 진단기준을 40IU/L로 설정하였을때 5-10%의 위양성률과 위음성률을 고려하면 본 환자의 ADA 활성도가 48IU/L인 점은 결핵성 늑막염의 가능성을 생각하여야 하고 치료시 tetracycline을 2주간 사용하고도 늑막삼출액의 변화가 없었다는 점 등으로 기존의 불현성 결핵성 늑막염으로 인하여 면역상태저하에 따른 이차적인 결과로도 생각할 수 있겠으나 그 이외에 결핵 감염을 시사하는 소견은 보이지 않았다. 그러나, 결핵균에 의한 면역반응 역시 주로 세포성 면역이 관여하며²³⁻²⁷⁾ 그 중 특히 T 림프구가 중요한 역할을 하는 것이 널리 알려져 있고 인체의 T 림프구 항원에 대한 단일 clone 항체를 이용하여 T 림프구 및 그 아형의 측정이 가능해짐에 따라서 결핵환자의 말초혈액에서 보조 T 림프구가 감소함이 보고되었고 억제 T 림프구는 보고자들에 따라 차이를 보였는데²⁸⁻³¹⁾ 보조 T 림프구와 억제 T 림프구 사이의 불균형이 결핵 환자의 세포면역 기능의 변화에 관계하리라 생각되며 특히 본 증례의 경우처럼 세포면역의 변화를 초래하는 두가지 질병이 합병이

고려될 경우 면역 반응의 양상과 그에 따른 임상상은 관심의 대상이 되리라 생각한다.

쯔쯔가무시병은 전반적으로 비특이적이나 주로 신장, 간, 폐 등을 침범한 소견을 보일 수 있다. 단백뇨 및 저단백혈증, 혈중 transaminase 및 LDH 상승, 혈청 creatinine 상승, 백혈구 및 혈소판 감소 등이 나타날 수 있으며, 범발성 혈관내 응고증⁷⁾, 뇌막염⁵⁾에 대한 보고도 있다. 단순흉부촬영상 간질성 폐렴, 심비대, 폐문부 및 중격동 림프절 종대, 늑막 삼출 소견이 발견될 수 있다^{8,9)}. 본 증례에서는 오한, 발열, 두통, 근육통 등의 증상으로 발현되었으며 발현후 7일째 내원하여 내원당시 뚜렷한 발진은 관찰되지 않았으나 환자의 진술상 있었을 것으로 추정되어 지고 가피는 우측 족부 전면에서 관찰되었다. 검사실 소견에서는 혈중 transaminase가 상승되어 있었고 albumin치의 저하로 간기능 이상을 초래하였음을 알 수 있으며 단순 흉부 촬영상 우측 늑막삼출과 무기폐 소견 및 중격동 임파절 종대가 보였는데 내원당시 환자의 임상양상은 다른 쯔쯔가무시병에서 흔하게 관찰될 수 있는 양상을 보였으며 단순 흉부 촬영에서 보여주는 늑막삼출은 쯔쯔가무시병의 보고에서 약 10% 이하에서 발견되는 소견으로 이 질환자체가 장막염(serositis)을 일으키기 때문에 늑막삼출이 일어날 수 있다고⁸⁻¹⁰⁾ 간과할 수 있겠으나 본 증례의 경우는 늑막생검을 통해서 확진을 한 예로 발견된 육아종성 병변은 발병당시 기존의 늑막염이 있었을 가능성과 발병이후 세포성 면역저하에 따라 불현성 늑막염이 활동성으로 발현하였거나 새로운 감염이 일어났을 가능성을 고려해 볼 수 있지만 쯔쯔가무시병 자체의 면역기전에 의한 육아종성 병변으로 늑막염이 유발될 수 있어 앞으로 더 많은 증례보고와 면역학적 연구로 쯔쯔가무시병에서 발생한 늑막염의 병리 및 그 기전을 밝혀 늑막염이 동반되었을 경우 육아종성 병변의 가능성을 고려할 수 있는 계기가 되었으면 한다.

요 약

저자들은 늑막삼출을 동반한 급성 발열 및 발진환자에서 임상적 및 혈청학적으로 쯔쯔가무시병을 진단하고 장막염에 의한 늑막삼출로 여겼으나, 늑막생검에서 육아종성 병변을 관찰하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 이정상, 안규리, 김윤권, 이문호: 국내상주 한국인에서 처음으로 확인된 쯔쯔가무시병 9예를 포함한 *Richettsia* 감염. 대한의학협회지 29:430-438, 1986
- 이강수, 정윤섭, 권오현, 이삼열, 김길영, 우지이에 아쓰오: 쯔쯔가무시병으로 규명된 진해지방에서 발생하던 발진성 질환. 대한미생물학회지 21:113-120, 1986
- 김민자, 유재명, 박승철: *Tsutsugamushi* 병 14예의 임상적 고찰. 감염 19:23-31, 1987
- 백경란, 신형식, 배현주, 정문현, 오명돈, 손영옥, 최강원, 우준희: 우리나라 쯔쯔가무시병의 임상상. 감염 23:155-162, 1991
- 이병근, 박태희, 조수철, 이대열, 김정수: 소아연령에서 뇌막염을 동반한 쯔쯔가무시병 3예. 감염 25:183-187, 1993
- 최동성, 이광훈, 박진현, 권상옥, 진소영: 급성 신부전증 및 간염이 동반된 *Rickettsia tsutsugamushi* 1예. 감염 21:117-122, 1989
- 김영기, 김준명, 정동균, 함영환, 홍천수: 1987년 가을 서울, 경기지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 18예에 대한 임상적 고찰. 감염 20:93-103, 1988
- 임정기, 이정수, 김재형, 이원재: 쯔쯔가무시병의 흉부 방사선학적 소견. 대한방사선의학회지 24:750-755, 1988
- 김옥화, 오동현, 김기성, 우제호, 권중혁: *Scrub typhus*의 단순 흉부방사선학적 소견: 경남 울산지방의 160례에 대한 분석. 대한방사선의학회지 29:205-210, 1993
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Pathologic basis of disease*. 3rd ed. 299, WB Saunders Co., Philadelphia, 1984
- 장우현, 기선호, 추무진, 최명식, 김익상: 쯔쯔가무시병 혈청학적 진단에서 IgM과 IgG항체의 진단학적의 및 진단 항원으로서의 보령주 평가. 대한미생물학회지 27:19-27, 1992
- 장우현, 김익상, 최명식, 한영준, 성승용, 박경희, 김익중, 기선호: 1993년에 한국에서 발생한 쯔쯔가무시병의 혈청역학 조사. 감염 26:181-188, 1994
- 강재승, 임병욱, 장우현: 한국에서 분리된 *Rickettsia tsutsugamushi*의 중독이항원 분석. 대한미생물학회지 26:443-450, 1991
- Smadel JE, Ley HL, Dierks JFH, Paterson PV, Wisseman CL, Traube R: *Immunization against scrub typhus: duration of immunity in volunteers following combined living vaccine and chemoprophylaxis*. Am J Trop Med Hyg 1:87-99, 1952
- Shirai A, Catanzato PJ, Phillus SM, Osterman JV: *Host defence in scrub typhus. Role of cellular immunity in heterologous protection*. Infect Immunol 14:39-46, 1976
- 전기엽, 최영숙: 임상경과에 따른 쯔쯔가무시병의 면역양상. 대한내과학회지 46:660-669, 1994
- Rollergen FM, Dash GA, Jerrells TR: *Mechanism of immunity of richettsial infection: characterization of a cytotoxic cell*. J Immunol 136:1418, 1986
- 박경현, 허 충, 이수기, 이은경, 김용림, 박동철, 조준탁, 이진관, 강재승, 임병욱: 새로 국내에서 밝혀진 균주(R19)와 전통적 균주를 이용하여 혈청학적으로 진단된 쯔쯔가무시병의 임상상과 항체반응양상. 감염 23:25, 1991
- Fullerton P, Ekert H, Hosking C, Tauro GP: *Hemophagocytic reticulosis: A case report with investigations of immune and white cell function*. Cancer 36:441, 1975
- Ladisch S, Poplack DG, Holiman B, Blease RM: *Immunodeficiency in familial erythrophagocytic lymphohistiophagocytosis*. Lancet 1:581, 1978
- Karcher DS, Head DR, Mullins JD: *Malignant histiocytosis occurring in patients with acute lymphocytic leukemia*. Cancer 41:1967, 1978
- Gehrz RC, Marker SC, Knorr SO, Kalis JM, Balfour HH Jr: *Specific cell-mediated immune defect in acute cytomegalovirus infection of young children and their mothers*. Lancet 2:844, 1977
- Dearborn E, Charles HK: *The immunology of mycobacterial dis*. Am Rev Respir Dis 134:1063, 1986
- Collins FM: *The immunology of tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 125:42-49, 1982
- Chaparas SD: *The immunology of mycobacterial infections*. CRC Crit Rev Microbiol 9:139-192, 1982
- Chaparas SD: *Immunology of tuberculosis*. Bull WHO 4:447-462, 1982
- Daniel TM: *The immunology of tuberculosis*. Clin Chest Med 1:189-201, 1980
- Katz P, Goldstein RA, Fauci AS: *Immunoregulation in infection caused by mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 140:12-20, 1979
- Beck JS, Potts RC, Kardjito T, Grange JM: *T lymphocytopenia in patients with active pulmonary tuberculosis*. Clin Exp Immunol 60:49-54, 1984
- Shiratsuchi H, Tsuyuguchi I: *Analysis of T cell subsets by monoclonal antibodies in patients with tuberculosis after in vitro stimulation with PPD*. Clin Exp Immun 57:271-278, 1984
- 김준우: 한국의 결핵 환자의 말초혈액 및 늑막삼출액에서의 T임파구 및 그 아형들의 수적 변화에 관한 면역세포학적 연구. 결핵 및 호흡기 질환 34:197-208, 1987