

뇌수막염을 일으킨 쯔쯔가무시병 1예

단국대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실*

류 센 · 황의창 · 김인호 · 홍석균 · 배현주 · 이근호*

A Case of Tsutsugamushi Disease Complicated by Meningoencephalitis

Sen Lyu, M.D., Eui Chang Hwang, M.D., In Ho Kim, M.D.
Sok Kyun Hong, M.D., Hyunjoo Pai, M.D. and Geun-Ho Lee, M.D.*

Department of Internal Medicine, Department of Neurology*, College of Medicine,
Dankook University, Cheonan, Korea

Scrub typhus can invade central nervous system. The most common findings of CNS involvement are those of low grade meningitis, however, meningoencephalitis with coma and generalized seizure are also reported to occur in scrub typhus but only rarely.

A 47-year old male was admitted to our hospital because of consciousness disturbance. The patient had a fever and rash for seven days before admission. He had been treated for diabetes mellitus for three years. Generalized seizure occurred six times after admission. CSF revealed increase of leukocytes ($648/\text{mm}^3$) and protein level, and diffuse slow wave was found on

electroencephalography. The magnetic resonance image of the brain showed dural thickening. We diagnosed his illness as tsutsugamushi disease complicated by meningoencephalitis. After treatment with clarithromycin and an anticonvulsant, he recovered without neurological sequelae. *O. tsutsugamushi* should be considered as one of the causes of meningoencephalitis in endemic areas (Korean J Infect Dis 31:243~246, 1999).

Key Words : Tsutsugamushi disease, Scrub typhus, Meningoencephalitis, Central nervous system

서 론

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi*에 의하여 발생하는 국내 풍토병으로서 발열, 발진, 두통 및 가피 형성 등의 임상증상을 특징으로 한다. 그러나 *O. tsutsugamushi*는 전신 혈관의 내피 세포를 침범하므로 다른 여러 장기의 기능 이상을 보일 수 있고, 일부의 환자에서는 중한 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 중 중추신경계 이상은 임상적으로 가장 중요한 합병증 중 하나이다. 쯔쯔가무시병에서 가벼운 수막침범은 약 13%에서 나타나는 것으로 보고되었으나, 대부분의 환자들은 바이러스성 뇌수막염과 비슷한 비교적 경한 임상증상을 보인다. 뇌척수액 검사상 단핵세포를 주로 한

경도의 백혈구증가(대개 $<100/\text{mm}^3$)와 경도의 단백증가가 있으며 당치는 대개 정상이다¹⁾. 국내에서 쯔쯔가무시병의 중추신경 침범에 관한 보고로는 이 등²⁾이 소아에서 경한 무균성 뇌막염 증세를 동반한 쯔쯔가무시병을 보고하였고, 전 등³⁾은 심한 두통과 일시적인 의식혼란이 있는 환자에서 뇌파검사상 자파(spike)가 있고 뇌척수액에서 당이 100 mg 이상으로 증가된 예를 보고하였다. 배 등⁴⁾은 뇌척수액에서 이중 중합효소연쇄반응을 통해 균을 증명하였고 *O. tsutsugamushi*가 중추신경계를 침범하여 단핵구성 뇌막염(mononuclear meningitis)를 일으킬 수 있다고 하였다. 그러나 혼수와 간질 대발작 등의 특징적인 뇌염증상으로 발병한 쯔쯔가무시병의 보고는 없다. 저자들은 *O. tsutsugamushi*에 의한 뇌수막염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 1999년 3월 15일, 승인 : 1999년 4월 22일
교신저자 : 배현주, 단국대학교병원 내과

Tel : 0417)550-3918, Fax : 0417)556-3256
E-mail : pahj@unitel.co.kr

증례

47세 남자가 1일 전부터 발생한 의식 변화를 주소로 내원하였다. 환자는 충남 홍성에 사는 농부로 내원 7일 전 발열, 근육통, 두통이 발생되어 보건소에서 약물치료 했으나 호전되지 않았다. 내원 5일 전부터는 근육통이 더욱 심해지며 발진이 발생하였고, 내원 하루 전 의식 변화가 발생하여 개인병원에 입원 치료 중 본원으로 전원되었다.

환자는 3년 전부터 당뇨병으로 간헐적 인슐린 치료 중이었다. 내원시 의식은 혼미하였으며 체온 38.9°C, 혈압 120/70 mmHg, 맥박 분당 88회, 호흡 24회였다. 경부 강직이 있었으며, 공막의 황달은 없었다. 동공반사는 정상이었고 동공의 크기는 4 mm였다. 장기 종대는 없었으며, 압통이나 반사통은 없었다. 몸통과 사지에 구진성 발진이 있었고 림프절종대는 없었다. 오른쪽 서혜부에 0.5 cm 크기의 가피가 있었다.

말초혈액 검사에서 백혈구 12,900/mm³(호중구 58%, 림프구 21%, 단핵구 19%), 혈소판 180,000/mm³, 혈색소 11.9 g/dL, 헤마토크리트 36.5%였다. 공복시 혈당은 124 mg/dL, HbA1C 13.8%, BUN 9.2 mg/dL, creatinine 0.85 mg/dL, 총 bilirubin 0.21 mg/dL, sodium 135 mEq/L, potassium 3.6 mEq/L, aspartate aminotransferase 127 IU/L, alanine aminotransferase 45 IU/L, lactate dehydrogenase 1763 IU/L, 동맥혈 가스 분석은 pH 7.4, PCO₂ 30.5 mmHg, PO₂ 68.5 mmHg, HCO₃⁻ 18.6 mmol/L 였다. 뇌척수액 소견은 적혈구 5/mm³, 백혈구 648/mm³(호중구 91%, 림프구 9%), protein 190 mg/dL, glucose 67 mg/dL 였다. 내원시 시행한 *O. tsutsugamushi*에 대한 혈청검사상 간접면역형광항체의 역가는 1 : 1280 이었다.

흉부 X선에서 양측 폐문 확장과 양측 폐하엽 기관지주위에 침윤이 보였다. 뇌 자기공명 영상에서는 양측 두정부 경막이 두꺼워지고 증강되어 있어 뇌막염 소견을 보였다.

Clarithromycin 하루 1000 mg씩 일주일간 투약하였으며 체온은 12 시간 후 37.5°C 이하로 정상화되었다. 입원 첫날 10초와 35초간 지속된 두 차례의 근간대성 경련이 있어 시행한 뇌파에서 전반적인 불규칙하고 비동기적인 서파가 전두부에 우세하게 관찰되었다(Figure 1). Phenytoin 900 mg 정맥주사하였으며 다음날부터 레빈튜브를 통해 하루 phenytoin 300 mg을 투약하였다. 2일째는 경련이 없었으나 3일과 4일째 모두 4번 경련이 있었고 혈중 phenytoin은 2 μg/mL 이하였다. Phenytoin 400 mg을 정맥 주사후 다음날부터 300 mg을 정맥 주사하였다. 이후로 경련은 없었다. 2일째 발진이

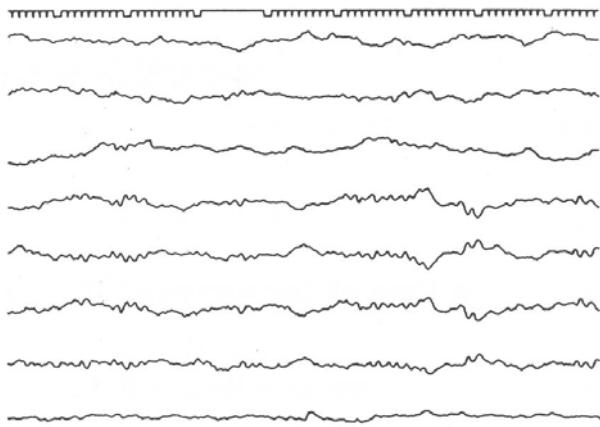


Figure 1. Electroencephalography shows diffuse slow waves.

소실되었다. 입원 5일째 착란과 섬망 상태를 보였으며 lorazepam과 haloperidol을 투여하였다. 입원 8일째부터 의식이 점차 청명하여졌고, 3주째 시행한 뇌척수액 소견은 정상이었다. 퇴원후 시행한 뇌파 검사에는 저전압의 불규칙적인 서파가 전두부에 남아 있었다. 신경학적 검사상 후유증은 없었으나 환자는 두통을 호소하였다.

고찰

쪼꼬가무시병은 매년 많은 환자가 발생하는 국내 풍토병이다. 원인균인 *O. tsutsugamushi*는 Rickettsiaceae 속에 속하며 최근 genus *Orientia*로 재분류 되었다. *O. tsutsugamushi*는 다양한 혈청형으로 구성되어 있어 이중 Gilliam, Karp, Kato주가 표준 군주이고, 국내에는 Gilliam, Karp 및 우리나라에서만 특이적으로 존재하는 보령주가 발견된다⁵⁾.

쪼꼬가무시병은 고열과 발진 및 가피를 특징으로 하는 열성 질환이다. 일반적인 증상은 좀 진드기 유충(chigger)에 물린후 8~10일의 잠복기를 거쳐 발열과 오한이 있으며 근육통, 전신위하감, 식욕부진, 그리고 때로는 복통, 오심, 구토가 나타난다. 가피는 유충에 물린자리에 생기며, 이것만으로도 진단을 붙일 수 있을 정도로 특징적이다. 자반, 결막하 출혈, 비출혈이 나타날 수 있으며, 결막충혈도 중요한 특징적 소견이다. 호흡기 증상으로는 기관지염이나 간질성 폐렴 때문에 기침이 심하게 나오고, 수포음이 들릴 수 있다¹⁾. 심한 경우에는 폐부종 혹은 급성호흡부전으로 인한 사망을 보고한 경우도 있다⁶⁾.

신경학적 증상으로 대부분의 환자에서 두통을 호소하며 해열된 후에도 두통이 지속된다. 반면에 경부강직 등의 뇌수막염 증후는 비교적 드물다. 척추천자 시 압력증가는 흔하지

않고, 단핵구를 주로한 경도의 백혈구 증가(대개<100/mm³)와 30% 환자에서 경도의 단백증가가 있으며 당은 정상으로 바이러스성 뇌수막염과 비슷한 검사소견을 보인다. 때로 환자의 척수액에서 적혈구가 관찰되기도 하는데, 이는 아마도 주된 병리소견이 전신 혈관염인 것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 그밖에 신경증상으로는 지각과민(5%), 혼미(22%), 섬망(13%), 불안, 경련(6%), 혼수(7%) 등과 국소성 신경증상인 연하장애, 구음장애, 하지마비, 배뇨장애가 나타날 수 있다. 또한 발병 2~3주째에 이명, 난청 등이 가끔 나타난다⁵⁾.

임상적으로 급성뇌염증후군은 수막침범을 동반한 열성 질환에 경련, 섬망, 혼미, 혼수, 실어증, 또는 무언증, 비대칭적 건반사와 바빈스키징후와 함께 편측부전마비, 불수의적 운동, 운동실조, 간대성근경련, 안구진탕, 안구마비와 안면신경마비 등의 증상과 증후가 동반되었을 때 진단할 수 있다⁷⁾. 또한 뇌파 검사상, 비특이적 전반적인 서파(non-specific diffuse slow activity)가 급성 뇌염의 대부분에서 관찰되며 단순포진 바이러스 뇌염에서 간헐적인 동기화된 파(periodic synchronous discharge)와 간헐적인 편측성 간질양 파(periodic lateralized epileptiform discharge)와 같은 이상뇌파가 간헐적으로 관찰될 수 있다. 쯔쯔가무시병에서는 전반적 또는 부분적인 서파가 보이는 것으로 보고되었다⁸⁾.

이번 증례는 입원당시 이미 의식이 혼수상태였고, 내원후 6회에 걸친 간대성근경련이 있어 임상적으로 쯔쯔가무시병에서 발생한 뇌염을 의심하였다. 입원 2일째 시행한 뇌파검사상 전두부엽을 중심으로 전반적이고 불규칙한 서파가 관찰되어 임상증상과 더불어 뇌염을 시사하였으나, 당일 시행한 뇌자기공명영상에서는 뇌막염의 소견외에 뇌실질의 이상은 발견되지 않았다. 환자는 동시에 경부강직 등의 뇌막염 소견을 보였고, 뇌척수액 소견에서도 다른 환자에 비해 백혈구와 단백의 증가가 높아 뇌막염이 함께 있을 것으로 생각되었다. 박테리아성 뇌수막염의 경우 균의 뇌 실질 침범이 없을 때에도 뇌압의 증가 등으로 인하여 의식의 소실과 혼수를 일으킬 수 있으나 병의 말기에 나타나므로, 의식 소실이나 혼수가 초기에 나타나는 뇌염과 구별된다⁹⁾. 그러나 쯔쯔가무시병에서 발생하는 뇌수막염의 경우 박테리아성 뇌수막염과는 달리 뇌압의 상승, 백혈구 및 단백의 상승 등이 매우 경하며 임상 경과도 양호하다. 따라서 이 증례는 뇌막염에 의한 이차적인 의식 저하가 아닌 균의 뇌실질 침범인 것으로 판단되었다. 이러한 사실은 과거 쯔쯔가무시병에 의해 사망한 환자의 부검 조작이 뒷받침하여 준다. 다른 rickettsia 질환인 발진티프스(epidemic typhus) 등에서는 전형적인 typhus nodule을 주로하는 뇌실질의 염증이 심한데에 비하여, 쯔쯔가무시병에서

는 뇌실질의 염증은 발진티프스에 비하여 경한 반면 연수막의 단핵구 침범이 특징적으로 심하고 일부 typhus nodule(clusters of microglial cells)과 뇌조직의 출혈 등을 보인다^{10, 11)}. 따라서 이는 *O. tsutsugamushi*가 중추신경을 침범하나 뇌염보다는 뇌수막염에 집중적으로 병변이 나타남을 시사한다. 이러한 소견을 종합하여 볼 때 이번 증례는 다른 환자에 비하여 심한 중추신경 침범이 있으면서 뇌막염과 더불어 뇌 염이 동반되어 있었음을 알 수 있었다. 확진을 위해서는 뇌조직 소견이 필요하겠으나 쯔쯔가무시병에서는 치사율이 낮아 부검례를 거의 찾을 수 없다는 것이 장애요인이다. 배 등⁴⁾은 이중 중합효소연쇄반응을 이용하여 뇌척수액에서 *O. tsutsugamushi*의 존재를 확인하였는데 이번 환자에서도 뇌척수액에서 *Orientia* 56 kDa 항원 유전자를 이용한 연쇄중합반응에서 양성이었고 염기서열을 결정한 바, 보령주임이 판명되었다(data not shown).

이번 증례에서 쯔쯔가무시병의 진단은 환자가 내원한 시기가 쯔쯔가무시병이 유행하던 가을이었고 충청지역이 쯔쯔가무시병의 유행지이며 발진과 가피가 있어 쉽게 추정할 수 있었으며, 그 후 간접면역형광항체 검사에서 항체 역가가 증가되어 있어 확진할 수 있었다. 치료로는 doxycycline이 치료 원칙이나 본 증례에서는 임산부나 doxycycline에 내성균이 예상되는 환자에서 사용 가능한 azithromycin^{12, 13)}과 같은 새로운 macrolide이며, 그간의 투여로 효과가 확인되었던 clarithromycine을 투여하였고 12시간 후에 체온이 정상화되었다. 경련이 있을 때 일반적인 경련 치료에서와 같이 항경련제가 투여 되었으며 본 증례에서는 phenytoin이 사용되었다. 경련이 재발했던 것은 경구 투약으로 인한 적절한 혈중 약물 농도 유지가 되지 않았기 때문에 생각되며 정맥주사로 변경 후 경련은 재발하지 않았다. 일반적으로 쯔쯔가무시병은 중추신경 침범이 경미하나 본 증례에서 뇌염으로 발현한 것은 잘 조절되지 않았던 당뇨병 때문에 면역 기능의 저하가 기여하였을 가능성도 있어 이에 대한 연구가 필요할 것이다.

요약

쯔쯔가무시병은 중추신경계를 침범할 수 있으며 뇌척수액에서 경한 백혈구와 단백 증가를 보일 수 있다. 주 증상은 가벼운 바이러스성 뇌수막염에서와 같이 두통이나 경부강직 등이며 혼수나 간질대발작 등 특징적인 뇌염증상을 동반한 경우는 드물다.

저자들은 혼수와 간질 대발작등의 특징적인 뇌염증상으로 발병한 쯔쯔가무시병 1예를 보고하며 *O. tsutsugamushi*가 우

리나라와 같은 유행지에서는 뇌수막염의 원인군의 하나로 고려되어야 한다.

참고문헌

- 1) 최강원 : 쯔쯔가무시병의 임상증상. 대한의학협회지 31: 608-611, 1988
- 2) 이병근, 박태희, 조수철, 이대열, 김정수 : 소아연령에서 뇌막염을 동반한 쯔쯔가무시병 3예. 감염 25:183-187, 1993
- 3) 전기엽, 장우현 : 전북지역에서 발생한 쯔쯔가무시병 24예. 대한내과학회잡지 36:395-402, 1986
- 4) Pai H, Sohn S, Seong Y, Kee S, Chang WH, Choe KW : Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. Clin Infect Dis 24:436-440, 1997
- 5) 강재승, 임병욱, 장우현 : 한국에서 분리된 *Rickettsia tsutsugamushi*의 종특이항원 분석. 대한미생물학회지 26:443-450, 1991
- 6) 장경문, 강문호, 양영선, 황홍곤, 이광평, 이정상, 도미야마 데쓰오, 주용규, 이호왕 : 혈청학적으로 확진된 쯔쯔가무시병 20예의 임상적 고찰. 대한의학협회지 30: 638-646, 1987
- 7) Raymond DA, Maurice V, Allan HR : *Principles of neurology*. 6th ed, p749, New York, McGraw-Hill, 1997
- 8) Ernst N, Fernando LDS : *Electroencephalography : basic principles, clinical application, and related fields*. 3rd ed, P291, Baltimore, Williams & Wilkins, 1993
- 9) Anthony SF, Eugene B, Kurt JL, Jean DW, Joseph BM, Dennis LK, et al. : *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed, p2419, New York, McGraw-Hill, 1998
- 10) Allen AC, Spitz S : A comparative study of the pathology of scrub typhus(tsutsugamushi disease) and other rickettsial disease. Am J Pathol 21:603-681, 1945
- 11) Settle EB, Pinkerton H, Corbett AJ : A pathologic study of tsutsugamushi disease(scrub typhus) with notes on clinicopathologic correlation. J Lab Clin Med 30:639-661, 1945
- 12) Choi EK, Pai H : Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. Clin Infect Dis 27:1538-1539, 1998
- 13) Chung MH, Seong WH, Woo HC, Moon GC, Pai H, Hyung SS et al. : An open trial of comparing a 3-day course of azithromycin with doxycycline for the treatment of scrub typhus. Korean Soc Chemother 16:163, 1998