

급성 진행형 국소 신경학적 증상을 보인 쯔쯔가무시병 1예에서 고용량 스테로이드의 사용

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실*, 방사선과학교실†

최현철 · 위성현 · 이소연 · 김상일 · 박성경* · 정연주† · 정소령† · 전정수† · 강문원

Use of High-dose Steroid in a Case of Scrub Typhus with Acutely Progressive Local Neurologic Symptoms

Hyun-Cheul Choi, M.D., Seong-Heon Wie, M.D., So-Yeon Lee, M.D., Sang-Il Kim, M.D.
Soung-Kyeong Park, M.D.*, Youn-Ju Jung, M.D.†, So-Lyung Jung, M.D.†
Jeong-Su Jun, M.D.† and Moon-Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Neurology*, Department of Radiology†,
School of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Scrub typhus, which is caused by *Orientia tsutsugamushi*, is systemic illness that causes generalized vasculitis. The central nervous system (CNS) is the most crucial target in scrub typhus as in other rickettsial disease. A 54-year-old woman, who was receiving doxycycline under the diagnosis of scrub typhus, developed rapidly progressive neurologic symptoms. During the treatment, abnormal mental function, abnormal lateral gaze, paralysis in upper extremities and dysphasia occurred in the patient. To investigate CNS involvement in the patients, CSF profile (cell count and levels of protein and glucose) and brain radiologic image (brain CT, brain MRI) were concurrently examined. And ampicillin and high-dose steroid were empirically added to her treatment with doxycycline.

With use of high-dose steroid, the initial neurologic symptoms such as restlessness and irritability and other disorders like abnormal lateral gaze and paralysis in upper extremities were recovered. And also any other neurologic sequelae did not appear. We could observe the clinical improvements of abnormal neurologic symptoms and signs after use of high-dose steroid in the *Orientia tsutsugamushi* infected patients. A further intensive study about the steroid therapy in *Orientia tsutsugamushi* infected patients with focal neurologic symptoms is required. (Korean J Infect Dis 34:391~395, 2002)

Key Words : Scrub typhus, Central nervous systems, High-dose steroid

서 론

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi* (*O. tsutsugamushi*)에 의해 생기는 급성 열성질환으로 털진드기의 유충에 의해 매개되는 질환이다¹⁾. 쯔쯔가무시병의 기본적 병리는 미만성 초점성 혈관주위염과 혈관내피손상이다. 이로부터 여러

장기의 간질성 부종, 모세혈관의 내피종창 및 임파구와 대식세포의 침윤 등이 초래된다²⁾. 일반적 병리학적 변화의 결과 간질성 심근염, 간질성 폐렴, 세기관지염 및 단핵 세포성 수막염 등이 나타난다²⁾. 특징적인 임상증상은 고열, 발진, 임파선염, 가피형성과 심한 두통이다. 대부분의 환자에서 발열기 동안 심한 두통을 호소하며 심지어 열이 떨어진 후에도 지속적인 두통을 호소한다¹⁾. 특히 중추신경계가 감염되었을 때는 정신상태의 변화, 불안함, 부정확한 발음, 안구진탕, 반신마비 등의 증상이 나타날 수 있다³⁾. 이에 저자들은 급속히 진행되는 국소 신경학적 증상을 보이는 환자에서 항생제와 고용량

접수: 2002년 9월 13일, 승인: 2002년 12월 10일
교신저자: 위성현. 가톨릭의대 성빈센트병원 내과
Tel: 031)249-8220, Fax: 031)253-8898
E-mail: wiesh@chollian.net

스테로이드를 투여하여 신경학적 후유증 없이 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 54세, 여자

주 소 : 발열, 전신근육통, 인후통

현병력 : 강원도 홍천지역에 거주하면서 평상시 발에 나가 일하는 건강한 생활을 하였으나 내원 6일 전부터 갑자기 발생한 고열과 전신근육통으로 본원 응급실을 경유하여 입원하였다.

과거력 및 사회력 : 20년 전 폐결핵으로 치료받은 것이 외에 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38.7℃였다. 외견상 급성병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 구강인후부에 발적이 되어있었으며 구강점막이 약간 건조해 있었으나, 경부 및 흉부에는 이상소견 없었고 복부에서 간과 비장도 촉진되지 않았으며 압통과 반발통은 없었다. 전신 피부 소견에서 발진이나 가피는 관찰할 수 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 37.2 %, 백혈구수 7,800/ μ L으로 이중 호중구수가 74%를 차지했고 혈소판수는 56,000/ μ L으로 감소 되어있었다. 일반화학 검사상 총 빌리루빈 2.9 mg/dL, 직접 빌리루빈 2.1 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 183 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 181 IU/L, alkaline phosphatase 1,450 IU/L, r -G.T.P 221 IU/L로 증가되어 있었으며, 혈청 총단백 5.5 g/dL, 알부민 2.5 g/dL로 감소되어 있었으며, sodium 127 mEq/L, potassium 3.2 mEq/L, phosphorus 1.8 mg/dL, calcium 7.9 mg/dL로 감소되어 있었다. Blood urea nitrogen (BUN) 14.2 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL이었으며 prothrombin time (PT) 12.9 sec (control 12.6 sec), activated partial thrombin time (aPTT) 30.9 sec (control 25~40 sec), FDP 10~40 μ L/mL, fibrinogen 218 mg/dL로 정상범위였다. 소변검사상 pH 5.0, specific gravity 1.025, protein 1+, glucose-, acetone-, nitrate-, bile 2+, white blood cell 1~4/H.P.F, red blood cell 1~4/H.P.F 였다. 혈청학적 검사상 HBs Ag (-), HBs Ab (+), HCV Ab (-), Ig M HAV Ab (-), Widal test (-)이었다. 수성 적혈구 응집 반응시험에서 *O. tsutsugamushi* 1:80였으며, 7일 경과 후 연속 검사한 결과 1:5,120 이상 증가되었다

배양검사 소견 : 혈액배양검사, 소변배양검사 모두 음성

소견을 보였다.

뇌척수액 검사 : 뇌척수압은 21 mmHg, 백혈구 14/ μ L, 적혈구 0/ μ L, 총단백질 31 mg/dL 및 당 79 mg/dL였다. 항산성 세균검사에서 음성이었으며 adenosine deaminase (ADA) 4 IU/L, 그람염색(-), 라텍스 응집시험(-), 먹물경검법(-) 였고, 세균배양검사에서 배양되는 균은 없었다.

방사선검사 소견 : 단순 흉부 X-선 촬영상 폐의 우하부에 과거 결핵성 흉막염의 흔적이외에 특이소견은 없었으며 복부 초음파 검사상 경도의 비장종대와 간음영의 증가가 관찰되었다. 뇌 컴퓨터촬영에서는 특이 소견이 관찰되지 않았으나 뇌 자기공명영상에서는 T2 강조영상(TR 4,500 msec, TE 100 msec)에서 양측 대뇌 심부 백질에 미만성 고신호 강도와 함께, 양측 대뇌각, 양측 피질 척수로, 교뇌, 양측 중소뇌 다리 및 뇌교량 미부에 고신호강도가 보였으며 확산강조 영상에서 역시 고신호 강도를 보였다(Figure 1, 2). T1 강조영상과 조영증강 후 영상에서는 정상소견이었다. 18일 후에 시행한 자기공명영상에서 전에 보였던 부위의 고신호강도는 그 신호강도와 범위가 줄었으며 양측 대뇌의 심부백질에 뇌 피사로 보이는 불규칙한 T2 고신호강도가 보였다. 또한 이 부위의 조영증강 T1 강조영상에서 점상의 조영증강 소견이 보였다.



Figure 1. T2-weighted magnetic resonance image (MRI) obtained 3 days after admission shows diffuse high signal intensities in the deep and periventricular cerebellar hemispheres.

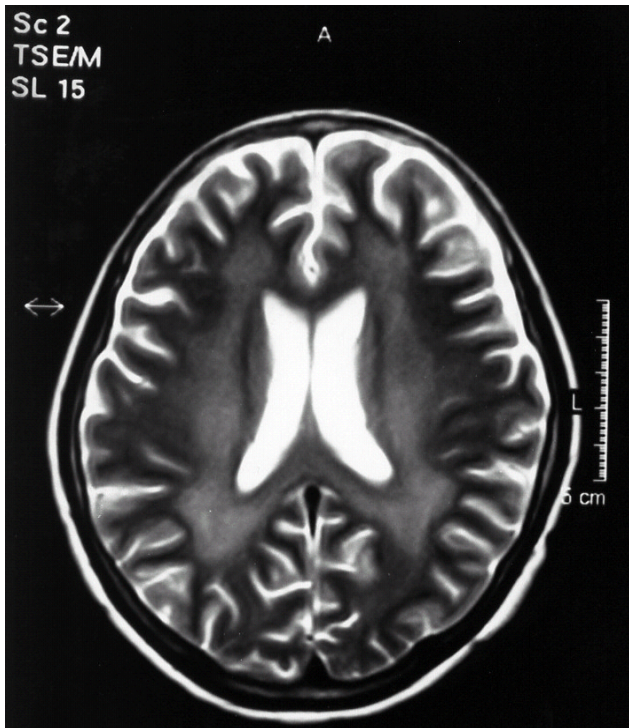


Figure 2. T2-weighted MRI shows ill defined symmetric high signal intensities along the bilateral corticospinal tract and middle cerebellar peduncle.

치료 및 경과 : 제 1병일부터 경험적 항생제 치료로 doxycycline 100 mg을 12시간 간격으로 경구 투여하였고 제 3 병일째 38℃ 이상의 고열과 근육통, 의식기능의 저하, 구음 장애를 호소하여 뇌 자기 공명영상과 뇌척수액검사를 하였다. 그리고 ampicillin 1 g을 8시간 간격으로 추가 정맥투여 하였다. 제 4병일째 체온은 37.2℃였고 진신 상태는 매우 불안해 하였으며 연하곤란과 함께 구역반사 반응의 저하를 보여 중환자실에서 집중관찰 하였다. 제 5병일 우측으로의 안구 운동 장애와 감각성 실어증을 보였다. 6병일에는 우측 상지는 G 2, 하지는 G 3의 근력저하를 보였고 이는 그 다음날 G 0로 떨어지면서 환자는 더욱더 불안해했다. 급속히 진행되는 신경학적 증상으로 뇌출혈을 감별하기 위해 뇌 컴퓨터촬영을 시행한 후 solumedrol을 10 mg/kg/day 용량으로 3일간 투여하였고 5 mg/kg/day로 감량하여 3일간 투여하였다. 그 다음 prednisolone 1 mg/kg/day로 바꾸어 투여하였고 2일 간격으로 절반용량으로 감량하여 제 17병일까지 총 12 일 동안 스테로이드를 사용하였다. 가장 먼저 확인할 수 있었던 것은 환자의 불안함이 없어졌다. 제 8병일째 환자는 앉아서 음식물을 삼킬 수 있었으며 구역반사 반응도 호전되었고 안구 운동의 장애도 호전되었다. 묻는 말에 또렷이 대답할 수 있었고 우측 반신의 근력이 정상으로 회복되었다.

제 13병일 일반병실에서 생활할 수 있었으며 제 15병일까지 doxycycline과 ampicillin을 투여하였다. 제 27병일까지 임상 증상을 관찰하였으나 더 이상의 신경학적증상이 없어 퇴원 후 외래에서 경과 관찰중이다.

고 찰

쯔쯔가무시병은 *O. tsutsugamushi*의 감염에 의한 급성 발열질환의 하나로 일본, 중국, 말레이시아, 태국, 베트남 등을 포함하는 아시아지역에서 호발하는 질환이다. 주로 들뜰에서 작업이나 캠핑 등의 야외활동을 하면서 감염되는 경우가 많다. 10월에 가장 호발하며 대부분 가을철인 9월과 12월 초 사이에 발생한다⁴⁾.

진단은 크게 임상증상 및 이학적 소견에 의한 임상적 진단, 원인균의 분리에 의한 세균학적 진단 및 혈청내 항체유무를 측정하는 혈청학적 진단에 의해 이루어진다^{4, 5)}. 우리나라에서는 호발 시기에 발생하는 급성 발열질환 환자에서 가피, 발진 및 림프절 종대 등의 존재를 증명하면 이 질환의 임상적 진단을 내릴 수 있다²⁾. 그러나 초기 임상증상이 비특이적인 경우가 있고, 가피의 위치에 따라 세심한 주의를 기울이지 않으면 발견하기가 힘들며(두피, 남녀의 성기주변 및 내부, 항문주위에 발생한다는 보고도 있음), 재감염시에는 가피가 나타나지 않는 경우도 있어 진단시 문제점이 있다⁵⁾. 또한 비슷한 시기에 급성 발열 질환인 렙토스피라병, 발진열 및 신증후군 출혈열 등이 호발하는데, 발병초기에는 이들 질환의 임상적 소견이 유사하여 임상증상만으로 이들 질환들을 감별진단하는 데에 많은 문제점이 있다^{7, 9)}.

원인균인 *O. tsutsugamushi*를 환자의 혈액 등에서 분리하는 세균학적 진단법은 가장 확실한 진단법이다. 그러나 원인균 분리는 동물접종 및 세포배양의 방법이 까다롭고 분리율도 비교적 낮아 감수성의 문제가 있다. 또한 원인균의 분리 및 동정에 걸리는 시간이 3주 이상 되므로 실제 환자의 치료에 검사결과를 이용하기는 불가능하다. 따라서 진단은 임상증상과 혈청학적 진단에 의해 이루어진다⁵⁾. 혈청학적 방법에는 비특이적인 Weil-Felix 반응, 특이적 검사인 보체 결합시험, 간접 면역형광항체법, ELISA, 간접 면역 peroxidase시험 및 수성 적혈구 응집 반응시험이 있다^{2, 4, 5, 13)}. 본 증례에서는 임상증상과 혈청학적 검사에서 쯔쯔가무시항체가 의미있게 증가하여 쯔쯔가무시병에 합당하다²⁾.

Silpapojakul 등에 따르면 신경학적 합병증은 고령의 환자에서 잘 생기며 동시에 신장, 간, 폐에 잘 합병된다고 하였다^{8, 11)}. 뇌수막염 증상은 보통 2주째 약 10%에서 생기며 심

망, 손떨림, 불안정함, 일시적인 의식 혼탁, 경련, 혼수 등이 나타날 수 있다^{8, 11, 13}.

*O. tsutsugamushi*에 의한 뇌수막염은 뇌척수액검사로 알 수 있는데, 뇌 척수압은 정상 혹은 상승되어 있고 뇌 척수액내 백혈구는 주로 단핵구로서 세포수는 $150 \times 10^6/L$ 를 넘지 않으며, 단백질은 약간 상승되어 있으며 당은 정상 범위이고 일부에서는 혈당의 절반값보다 낮아져 있을 수 있으나 2.2 mmol/L 보다 낮아지지 않는다^{1, 8, 11}. 보다 정확한 방법은 뇌척수액으로 연쇄중합반응(PCR)을 이용한 rickettsial DNA를 검출함으로써 이루어진다¹.

Fang 등은 찌뜨가무시병 환자의 뇌자기공명영상에서 특이소견이 관찰되지 않는다고⁶ 보고하였지만 Silpapojakul의 보고에 따르면 뇌염발생시에는 주로 뇌교와 소뇌에서 변화를 관찰할 수 있다고도 하였다^{8, 13}. 또한 Kim 등은 국소 신경학적 증상들로 제 6번과 제 7번 뇌신경마비, 안구진탕, 연하장애, 사지마비 및 감각소실과 같은 증상을 가진 환자에서 등외측쪽 교뇌연수, 양측 소뇌각, 경부척수 및 중심 회백질 척수로에 T2 고신호강도를 나타내는 뇌자기공명영상을 보고하였다³. 본 증례에서는 혈청학적으로 진단된 찌뜨가무시병 환자에서 급속히 진행되는 국소 신경학적 증상이 발현되었고, 이때 시행한 뇌 척수액검사에서 뇌압상승 및 단핵구의 증가소견이 관찰되었다. 또한 뇌자기공명영상에서 양측 대뇌 심부 백질, 양측 피질 척수로, 교뇌, 양측 중소뇌다리 및 뇌교량 미부에 T2 고신호강도 등은 수막뇌염에 합당한 소견이다. 그러나 본 증례에서 생각할 점은 임상양상은 우측으로 진행되는 신경학적 증상을 보였고 뇌자기공명영상에서는 병변이 양측에서 관찰되었다는 점이다. 신경과의 협진과정을 통해서 저자들은 급속히 진행되는 과정에서 촬영한 뇌자기공명영상촬영이므로 임상양상과 방사선학적 소견이 일부분 일치하지 않을 수 있다고 판단하였다.

대개 작은 동정맥과 미세혈관의 혈관내피세포에서 증식하여 손상을 줌으로써 전신장기의 혈관염을 일으키는 찌뜨가무시병이 중추신경계로 합병되었을 때 병리학적 소견은 림프구, 대식세포, 형질세포가 뇌수막에 침윤되어 있으며, 뇌실질에도 뇌 회백질의 모세혈관 주위에 신경교세포, 림프구, 대식세포, 형질세포가 침윤되어 있는 소견을 보인 보고도 있다^{1-3, 8}.

한편, 급성 호흡곤란증후군을 보인 일부 찌뜨가무시병에서 병리조직학적으로 혈관염을 시사 할 만한 소견이 없는 경우도 있어 혈관염이외에 면역학적 기전도 병인에 관련한다고 주장하는 보고도 있다^{10, 12, 14}.

찌뜨가무시병은 doxycycline을 사용하면 대개 임상적인

호전을 볼 수 있으며 치료경과 중 사망하는 경우는 드물다⁷. Kim 등에 따르면 중추신경계 합병증이 발생된 경우에도 doxycycline을 투여하여 우수한 치료효과를 얻었다는 보고도 있다³. 반면 항생제를 투여하였으나 뇌에 기능장애가 남거나 혹은 사망한 예도 보고되고 있다¹⁰⁻¹². 또한 일부에서는 찌뜨가무시병에서 뇌염의 합병증이 발생하면 예후가 나쁘다는 보고도 있다¹³.

Straub 등은 상기도 감염증세와 미열 및 발진을 주스로 내원한 환자에서 나타난 급성 파종성 뇌염에 대하여 항바이러스제와 항생제로 임상증상의 호전을 볼 수 없었으나 고용량 스테로이드를 추가로 사용하면서 신경학적 증상의 극적인 호전을 관찰할 수 있었다¹⁵. 이 외에도 세균감염의 합병증으로 발생한 뇌염이나 직접적인 뇌감염이 있을 때 스테로이드를 사용하여 효과적인 치료를 한 보고들이 있으며^{16, 17}, 스테로이드는 수막뇌염 환자에서 뇌수막에 침윤되는 백혈구의 수를 줄이고 뇌부종과 뇌척수압을 현저히 감소시키는 것으로 알려져 있다¹⁷.

본 예에서는 급성 진행형 국소 신경학적 증상을 보이는 찌뜨가무시병 환자에서 항생제를 사용하고 있음에도 불구하고 임상양상의 호전이 없어 고용량 스테로이드를 같이 투여함으로써 신경학적 증상의 진행을 막고 빠르게 회복되었다. 그리고 이후 추적관찰에서도 신경학적 후유증이 나타나지 않았다. 이에 저자들은 고용량 스테로이드의 사용이 요구되었던 급성 파종성 뇌염을 동반한 찌뜨가무시병 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

찌뜨가무시병은 고열, 두통, 발진, 림프절종대 및 가괴형성을 특징으로 하는 급성 열성 질환으로서 대부분 항생제로 치료되지만 드물게 경련을 동반한 뇌염, 급성 신장염 및 간질성 폐렴으로 사망한 치명적인 증례들도 보고되고 있다. 그러나 저자들은 항생제의 투여 중에도 급속하게 국소 신경 증상들이 진행된 찌뜨가무시병 1예에서 고용량 스테로이드를 사용하여 후유증 없이 임상증상이 호전됨을 경험하였다. 항생제 및 대증요법으로 치료중인 찌뜨가무시병에서 신경학적 이상이 나타나면 고용량 스테로이드의 사용도 고려할 수 있으며 향후 이에 대한 더 자세한 평가 및 연구가 요구된다.

참고문헌

- 1) 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
- 2) 최강원: 쯔쯔가무시병의 임상증상. *대한의학협회지* 31: 608-611, 1988
- 3) Kim DE, Lee SH, Park KI, Chang KH, Roh JK: *Scrub typhus encephalomyelitis with prominent focal neurologic signs*. *Arch Neurol* 57:1770-1772, 2000
- 4) 김윤원, 만창홍, 조민기, 윤창순, 조수익, 최문기, 강재승, 장우현: 강원도지역에서 발생한 발진열과 쯔쯔가무시병. *감염* 20:105-116, 1988
- 5) 장우현, 김익상, 최명식, 최인학, 기선호, 김주완, 박장규, 이증훈, 김윤성, 윤태영, 송인숙, 윤광혁, 김석용, 강성귀, 박성광, 전종휘, 김병찬: 한국에서 발생한 *Scrub typhus*의 혈청학적 진단을 위한 면역형광항체법의 평가. *대한미생물학회지* 24:281-289, 1989
- 6) Fang CT, Ferng WF, Hwang JJ, Yu CJ, Chen YC, Wang MH, et al.: *Life-threatening scrub typhus with meningoencephalitis and acute respiratory distress syndrome*. *J Formos Med Assoc* 96:213-216, 1997
- 7) 배현주: 리케차 질환. *감염학 연수강좌 제 5차*, p79-87, 2001
- 8) Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, Silpapojakul K: *Rickettsial meningitis and encephalitis*. *Arch Intern Med* 151:1753-1757, 1991
- 9) 박창현, 고경식, 안규정, 정호연, 이태원, 서환조: 쯔쯔가무시병 218예의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 45: 497-509, 1993
- 10) 한혜원, 최영기, 박만원, 박호성, 손동균, 노대근, 김승준, 이숙영, 김영균, 박성학: 급성 호흡곤란 증후군과 수막뇌염을 동반한 쯔쯔가무시병 1예. *결핵 및 호흡기 질환* 52:283-287, 2002
- 11) Berman SJ, Kundin WD: *Scrub typhus in South Vietnam. A Study of 87 Cases*. *Ann Intern Med* 79:26-30, 1973
- 12) 배우영, 송상현, 김태오, 안준협, 정현철, 신호진, 이창원, 류수형, 박삼석, 이우철, 이수봉, 박임수, 박순규, 나하연. 급성호흡곤란증후군이 합병된 쯔쯔가무시병 2예. *대한내과학회지* 59:544-549, 2002
- 13) 김종섭, 구분정, 나기량, 오선미, 빈기태, 김송숙, 이강욱, 신영태. 급성 신부전증, 뇌수막염 및 간염이 동반된 *Scrub Typhus* 1예. *대한내과학회지* 53:436-439, 1997
- 14) 이현숙, 김대수, 진영주, 김성진, 송영근, 성노현, 이상도. 쯔쯔가무시병에 동반된 간질성 폐렴에 관한 연구. *대한내과학회지* 50:77-86, 1996
- 15) Straub J, Chofflon M, Delavelle J: *Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: A successful recovery*. *Neurology* 49:1145-1147, 1997
- 16) Carpenter TC: *Corticosteroids in the treatment of severe mycoplasma encephalitis in children*. *Crit Care Med* 30: 925-927, 2002
- 17) Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH Jr: *The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis*. *Am J Dis Child* 145:1374-1378, 1991