

면역착색조영술 측정법에 의해 확인된 쯔쯔가무시 수막뇌염 2례

계명대학교 의과대학 신경과학교실

이재봉 · 김도형 · 박상원 · 손성일 · 조용원 · 이 형 · 임정근 · 이상도

Two Cases of Tsutsugamushi Meningoencephalitis Confirmed by Immunochromatographic Assay

Jae Bong Lee, M.D., Do Hyung Kim, M.D., Sang Won Park, M.D., Sung Il Sohn, M.D.,
Yong Won Cho, M.D., Hyung Lee, M.D., Jeong Geun Lim, M.D., Sang Doe Yi, M.D.

*Department of Neurology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Definite diagnosis is difficult in patient with tsutsugamushi disease involving neurological system. We report two cases of meningoencephalitis associated with tsutsugamushi disease confirmed by immunochromatographic assay. Two patients were transferred emergency room due to mental confusion during doxycycline medication under tentative diagnosis of tsutsugamushi disease. Neurological examination showed confusion with poor cooperation only. After confirmation of tsutsugamushi meningoencephalitis by immunochromatographic assay for cerebrospinal fluid, they continued doxycycline medication. After 3 days, their symptoms were completely subcided without any neurological sequelae.

Key Words : Immunochromatographic assay, Meningoencephalitis, Tsutsugamushi disease

서 론

쯔쯔가무시병은 현재 국내에서 가을철에 유행하는 열성질환 중 가장 흔한 질병으로 질병관리본부에 2004년도에 신고된 환자만 4,600여 명에 달한 것으로 알려져 있다. 병원체에 이환된 털진드기의 유충에 물려 감염이 일어나며 가을철에 주로 발생하고 오한, 두통, 발열, 발진 및 폐렴, 심근염 등이 나타난다[1].

신경계적 합병증으로는 뇌신경 손상, 경련 및 뇌막염, 수막뇌염 등이 발생할 수 있으며 국내에서는 쯔쯔가무시와 관련된 안진전(opsoelonus)[2], 뇌막염[3], 수막뇌염[4,5]의 보고가 있다. 그러나 이상의 보고들에서 뇌척수액에 쯔쯔가무시 항체의 존재가 확인되지 않았고 혈청학적 진단도 간접 면역형광항체를 이용하여 진단에 시간이 지연된다는 문제점들이 제기되고 있다. 따라서 저자들은 쯔쯔가무시병의

전형적인 증상을 보이는 두 환자에서 면역착색조영술 측정법에 의해 1시간 이내에 혈청 및 뇌척수액에서 찌뜨가무시에 대한 항체를 확인하여 신속한 진단이 가능하여 보고하고자 한다.

증 례

1. 증례 1

64세 남자가 내원 하루 전부터 갑자기 주위 사람을 몰라보고 헛소리를 하는 증상이 있어 계명대학교 동산의료원에 내원하였다. 평상시 논농사를 하였으며 내원 7일 전 들에 나가서 일을 하고 난 뒤부터 온몸이 아프면서 열이 있어 개인병원을 방문하여 왼쪽 아랫배 부위에 가피를 확인하고 (Fig. 1) 찌뜨가무시병 진단하에 doxycycline 200 mg을 경구로 복용해 오고 있었다. 투약 4일째 의식이 혼미하여 묻는 말에 제대로 대답하지 못하고 혼자서 의미없이 증얼거리는 양상을 보여 동산의료원으로 전원되었다. 내원 당시 혈압은 100/70 mmHg였고 체온은 38.2℃였다. 신경학적 검사상 국소 신경장애는 관찰되지 않았다. 혈액검사서 백혈구 8,820/mm³, AST 149 U/L, ALT 150 U/L 였다. 그 외 신장기능, 전해질, 소변, 간염항체 검사들에서 이상이 없었다. 뇌 CT촬영 결과 전반적인 조영증강이 뇌막을 따라 관찰되었다

(Fig. 2A). 요추 천자에서 뇌압은 240 mmH₂O으로 증가되어 있었고 뇌척수액 검사에서 백혈구 20/mm³(림프구 30%), 단백질 125.7 mg/dL, 당 64 mg/dL(혈당 111 mg/dL)이었다. 그람염색, 결핵균염색, India 잉크염색 검사는 음성이었다. 면역착색조영술 측정법(Bioline Tsutsugamushi®, SD, Korea)으로 환자의 혈청 및 뇌척수액을 검사한 결과 찌뜨가무시 양성이 확인되었다. 환자는 계속해서 doxycycline을 하루 200 mg씩 복용하였으며 3일 후 의식이 정상적으로 회복되었다. 발열 증상이 시작된지 10일째 확산강조 MRI상 좌측 측두엽이 우측에 비해 신호강도가 증가되어 있는 것을 확인하였다 (Fig. 2B).

2. 증례 2

평소 당뇨병을 앓고 있던 68세 남자가 내원 1주일 전부터 몸에 비소양성 홍반성 발진이 나타나고 근육통 및 발열이 있었다. 내원 3일전 개인병원을 방문하여 음낭피부에 가피를 확인하고 찌뜨가무시병 진단하에 doxycycline 치료를 받고있던 중, 내원 당일 호흡곤란이 심해지면서 의식이 혼돈해져 동산의료원으로 전원되었다. 내원시 혈압은 120/60 mmHg, 체온은 37.1℃였다. 폐를 청진하여 양쪽 기저부에 악설음(crackle)이 들렸고 의식은 혼돈상태로 협조가 되지 않았다. 신경학적 검사상 국소 신경장애는

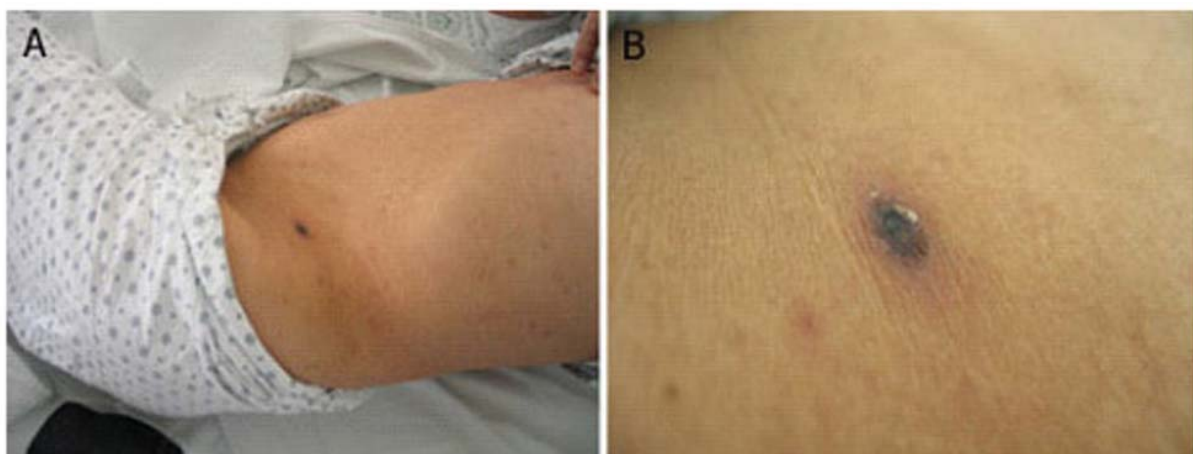


Fig. 1. Dark brown-colored eschar is showed in the left lower abdominal area.

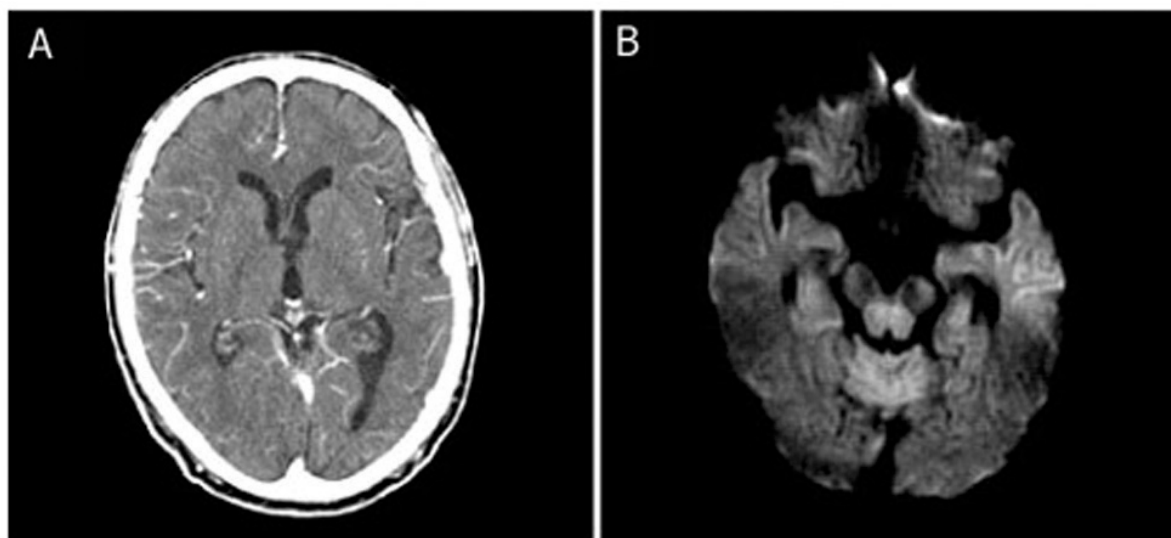


Fig. 2. Gadolinium enhancing brain CT showed diffuse gyral enhancement (A) and diffusion-weighted MRI showed mild increased signals on the left lateral temporal lobe (B).

관찰되지 않았다. 조영제를 사용하지 않은 뇌 CT 검사결과 이상소견은 없었다. 혈액 검사에서 백혈구 $12,640/\text{mm}^3$, AST 156 U/L, ALT 63 U/L였다. 뇌척수액 검사는 백혈구 $38/\text{mm}^3$ (림프구 80%), 단백질 43.4 mg/dL, 당 61 mg/dL(혈당 103 mg/dL)이었고 뇌압은 150 mmHg이었다. 그람염색, 결핵균염색 및 India 잉크염색에서는 음성이었다. 면역착색조영술 측정법으로 환자의 혈청 및 뇌척수액을 검사한 결과 쯔쯔가무시에 대해 양성인 확인되었다. 환자는 doxycycline 치료를 계속하였으며 내원 2일후 의식 혼돈이 정상으로 회복되었다.

고 찰

쯔쯔가무시병의 병원체는 *Orientia tsutsugamushi*라는 리켓 치아로서 이에 감염된 털진드기(trombiculid mite)의 유충에 물려 감염이 일어난다. 쯔쯔가무시에 의한 감염은 현재 국내에서 가을철에 유행하는 열성 질환 중 가장 흔한 질병으로 신경계적 합병증은 2-5%의 환자에서 일어난다고 보고[6]되어 있다.

쯔쯔가무시에 의한 신경계 침범은 과거에도 몇몇

보고들이 있었지만[7,8] 진단과정에 문제점들을 내포하고 있다. 의식변화없이 가피를 가지면서 뇌척수액 검사상 뇌막염 소견을 보여 임상적으로 쯔쯔가무시 뇌막염으로 진단하였지만 세균학적 또는 면역학적 확진이 되지 않았거나[3], 의식변화가 있으면서 뇌척수액 검사결과 뇌막염 소견이 있어 쯔쯔가무시 뇌염으로 판단하였으나 영상적 진단이나 면역학적인 확인의 뒷받침이 되지 않은 보고도 있었다[4]. 쯔쯔가무시병의 신경계 합병증으로 의심되는 25례를 보고한 경우에도 1례에서 의식변화를 가져 수막뇌염을 의심하였으나 뇌영상검사를 시행하지 않았고, 리켓 치아 DNA를 증폭시켜 확인하였으므로 확진에는 시일이 걸렸다[5]. 뇌막염이나 수막뇌염이 의심되는 경우 쯔쯔가무시에 의한 것임을 확인하는 것이 불필요한 치료나 검사를 줄일 수 있으나 지금까지는 리켓 치아 DNA 증폭이나 간접 면역형광 항체 검사에 의해 확인하였기에 시일이 많이 소요된다는 단점이 있어 왔다.

면역착색조영술 측정법에 의한 쯔쯔가무시병의 확인은 사람의 혈청 또는 혈장 중에 들어있는 쯔쯔가무시 항체를 1회 조작으로 검사하는 방법으로 간염 항원이나 항체검사를 위해 처음 시작되었으나[9] 그 이용이 차츰 늘어나고 있다. 특히 이 방법은 기존의

다단계 면역분석을 통한 과정을 한번에 검사할 수 있는 편리성이 있으며 또한 검사결과를 특정한 장비를 사용하지 않고 판정할 수 있는 용이성 및 경제성, 검사결과 판독의 신속성의 장점을 지니고 있다. 주로 환자의 혈청을 검체 희석액과 희석하여 쯔쯔가무시 항원과 반응시키는 방법으로 저자들은 환자의 혈청에서 양성의 결과를 얻었고 뇌척수액에서의 항체를 확인하기 위해 뇌척수액은 희석시키지 않고 1:1로 혼합, 반응시켜 양성의 결과를 얻었다. 면역착색조영술 측정법에 의한 쯔쯔가무시 검출에 대한 민감도 99%, 특이도 96%로 기존 검사들과의 정확성 면에서 비교하여서 우수한 결과를 보였다[10].

이상의 증례 모두 임상적으로 쯔쯔가무시병으로 진단 후 doxycycline 치료를 받는 중에 의식변화를 동반한 신경계 합병증이 발생하였다. 뇌척수액 검사를 통해 뇌수막염을 확인하고 면역착색조영술로 빠른 시일 내에 확인하여 doxycycline 200 mg/day를 그대로 유지하였다. 뇌압이 증가된 환자에서는 고삼투압성 약물 치료를 시행하여 2-3일 뒤 모두 의식이 회복되었다. 이처럼 doxycycline으로 치료받는 중에 신경계 증상이 동반되는 점으로 보아 doxycycline 사용이 신경계 증상의 발생을 완전히 막지는 못하는 것으로 보여지나 환자에서 2-3일 이내 의식변화가 회복되었으므로 쯔쯔가무시에 의한 신경계 침범시에도 doxycycline을 지속적으로 유지하면 수일 이내 임상증상의 호전을 기대할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러나 보다 많은 임상증례를 관찰하므로써 어떤 환자에서 신경계가 잘 침범되며 그 병리기전 및 임상예후등에 대한 사실들이 밝혀질 것이다.

증례 1에서 뇌 CT결과 뇌막조영증강이 관찰되었고 증상발생 10일째 시행한 확산강조 MRI상 좌측 측두엽에 고신호강도 소견이 보였다. 이 병변으로 환자의 의식변화를 설명할 수 있다고 생각되나 현재까지 쯔쯔가무시뇌염 환자에서 뇌영상 검사의 이상 소견을 동반한 보고는 없었다[4,11]. 쯔쯔가무시뇌염에서 주 증상은 의식혼돈이고 비록 한 증례의 영상소견에 불과하나 측두엽이 침범될 가능성이 있다고도 보여진다.

요 약

쯔쯔가무시병으로 치료 중 의식혼돈 등의 신경계 침범 증상이 발생하였을 경우, 뇌척수액 면역착색조영술 측정법은 쯔쯔가무시뇌수막염을 조기에 확인하므로써 적절한 치료에 대한 방침을 결정하고 불필요한 검사와 치료를 줄일 수 있는 효과적인 진단검사로 활용할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Brown GW. Scrub typhus: pathogenesis and clinical syndrome. In: Walker DH, editor. *Biology of Rickettsial Disease*. Vol 1. Florida: CRC Press, 1988,p.93-100.
2. 김영인, 박지현, 김용재, 이광수, 김범생. 쯔쯔가무시병에 동반된 opsoclonus 1예. *J Korean Neurol Assoc* 1995;**1**:133-5.
3. Kim IG, Lee SC, Kim JW, Seo KS, Park HB, Lee ST, et al. Two cases of tsutsugamushi meningitis. *J Korean Neurol Assoc* 2000;**18**:642-4.
4. Lyu S, Hwang EC, Kim IH, Hong SK, Pai HP, Lee GH. A case of tsutsugamushi disease complicated by meningoencephalitis. *Korean J Infect Dis* 1999;**31**:243-6.
5. Pai H, Sohn S, Seong Y, Kee S, Chang WH, Choe KW. Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. *Clin Infect Dis* 1997;**24**:436-40.
6. Silpapojacul K, Ukkachoke C, Krisanapan S. Rickettsial meningitis and encephalitis. *Arch Intern Med* 1991;**151**:1753-7.
7. Silpapojakul K, Chupuppakarn S, Yuthasompob S, Varachit B, Cháipak D, Borkerd T, et al. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:200-3.
8. Berman SJ, Kunin WD. Scrub typhus in South Vietnam: a study of 87 cases. *Ann Intern Med* 1973;**79**:26-30.
9. Yamauchi S, Fujiwara Y, Hasegawa A. Simple

- devices for sensitive and rapid detection of HBs-Ag and HBs-Ab by immunochromatography using enzyme. *Clin Chem* 1997;**43**:S242.
10. 고려대학교 바이러스병 연구소. 에스디 바이오 라인 쯔쯔가무시 항체 진단 키트에 대한 Clinical Evaluation Studies. 서울: 동 연구소; 2004.6.
11. Chulapong C, Suwalee C. Clinical study of 20 children with scrub typhus at Chiang Rai regional hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;**88**:1867-72.