

쯔쯔가무시병에 동반된 폐색전증 1예

계명대학교 의과대학 감염내과학교실

이지연 · 노창인 · 소인태 · 김현아 · 류성열

Pulmonary Embolism Associated with Scrub Typhus

Ji Yeon Lee, Chang In Noh, In Tae So, Hyun Ah Kim, and Seong-Yeol Ryu

Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Acute pulmonary embolism is a cardiovascular emergency and is a major cause of morbidity and mortality. Endothelial damage secondary to invasion by *Orientia tsutsugamushi* can lead to focal occlusive endangitis, causing microinfarcts in various tissues. This localized process can also cause venous thrombosis and peripheral gangrene. However, pulmonary embolism associated with scrub typhus has not been reported in Korea. Here, we report a patient diagnosed with pulmonary embolism associated with scrub typhus, the first report of its kind. The patient had an eschar with detection of anti-tsutsugamushi antibody, fever, dyspnea, and a maculopapular rash over the entire body. He was treated with doxycycline and anticoagulation therapy. (Korean J Med 2016;91:224-228)

Keywords: Scrub typhus; Pulmonary embolism

서 론

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi* (*O. tsutsugamushi*)에 의해 발생하는 급성 발열 질환으로 갑작스런 발열, 두통, 근육통과 함께 가피, 피부 발진 및 림프절 종대가 주로 나타나는 질환이다. 심한 경우 합병증으로 파종혈관내응고, 뇌수막염, 폐렴, 급성 호흡곤란증후군, 심근염, 심낭염, 황달 등이 보고되었고, 신장 침범으로 혈뇨와 단백뇨가 나타나기도 한

다. 또한 혈관주위염과 혈관내피 손상을 유발하여 혈전증 및 말초 괴저 등을 유발할 수 있다[1]. 국내의 보고에서는 쯔쯔가무시병과 관련된 비장 경색, 뇌경색 등의 혈전색전증의 여러 보고들은 있으나, 쯔쯔가무시병과 폐색전증이 연관된 예는 지금까지 보고된 바 없다[2,3].

이에 저자들은 정맥 혈전색전증의 위험 인자가 없었던 젊은 남성이 발열 및 호흡곤란으로 내원하여 쯔쯔가무시병에 동반된 폐색전증이 진단된 예가 있어 보고하는 바이다.

Received: 2015. 7. 24

Revised: 2015. 10. 5

Accepted: 2016. 8. 3

Correspondence to Seong-Yeol Ryu, M.D.

Department of Infectious Disease, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Tel: +82-53-250-7915, Fax: +82-53-250-7994, E-mail: 121rsy@dsmc.or.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 45세 남자

주 소: 발열, 호흡곤란

현병력: 내원 1주일 전 경북 현풍 지역 들에서 작업을 하던 중 고환 부위에 따끔한 느낌이 들었고 내원 3일 전 발열, 전신 발진 및 근육통이 발생하였다. 내원 당일 발열 지속되면서 호흡곤란이 동반되어 응급실 내원하였다. 두통, 기침, 가래, 흉통은 호소하지 않았다.

과거력: 상기 병력 외 특이사항 없음

사회력: 5갑년의 과거 흡연력이 있으며 12년 전부터 금연하였다.

직업력: 건설현장 일용직, 산이나 들에서의 야외 작업이 잦음

거주지: 대구시 달성군

가족력: 특이사항 없음

신체 진찰 소견: 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박 104 회/분, 호흡수 22회/분, 체온 38.9°C였고, 의식 상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 고환 부위에 가피가 있었으며 전신의 피부 발진이 관찰되었다(Fig. 1). 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 축지되는 림프절은 없었으며 흉부 청진이나 복부 검



Figure 1. Generalized maculopapular rash on the trunk.

사에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 9,240/mm³ (호중구 79.1%), 혈색소 15.5 gm/dL, 혈소판 64,000/mm³, 적혈구 침강속도 120 mm/hr였다. 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트 아미노 전달효소(AST) 76 U/L, 알라닌 아미노 전달효소(ALT) 81 U/L로 증가되어 있었고 혈중 요소 질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.68 mg/dL로 정상 범위였다. 면역크로마토그래피법(immunochromatographic assay; SD Bioline Tsutsugamushi assay, Standard Diagnostics, Gyeonggi, Korea)으로 측정된 *O. tsutsugamushi*에 대한 항체가 양성으로 확인되었다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간(PT) 10.6 초, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 30.2초였으며, D-dimer 7.77 µg/mL로 상승 소견을 보였다. 류마티스 인자 9.3 IU/mL, 항핵항체 1:40 (speckled) 양성이었으며, 그 외 항 Sm 항체, 항이중가닥 DNA 항체, 항인지질항체, 항미토콘드리아 항체, 항마이크로솜 항체는 모두 음성이었다. C3 117.9 mg/dL (참고치: 60-120 mg/dL), C4 38.3 mg/dL (참고치: 10-40 mg/dL)였다. 항혈소판 항체 및 한랭글로불린은 음성이었으며, 호모시스테인 15.38 µmol/L (참고치: 3.7-13.9 µmol/L), 안티트롬빈 III 107% (참고치: 75-125%), 피브리노겐 263.9 mg/dL (참고치: 200-400 mg/dL), 제8인자(factor VIII) 203.2% (참고치: 60-140%), 제9인자(factor IX) 129.8% (참고치: 60-140%)였다. 대기 중에서 시행한 동맥혈 가스검사에서 산소 분압 54.8 mmHg, 산소 포화도 89%로 감소되어 있었으며,

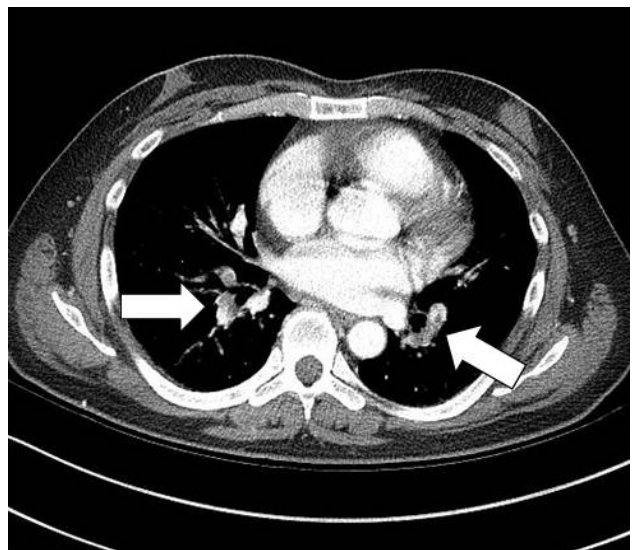


Figure 2. Computed tomography of the chest shows low-density filling defects in both pulmonary arteries (arrows).

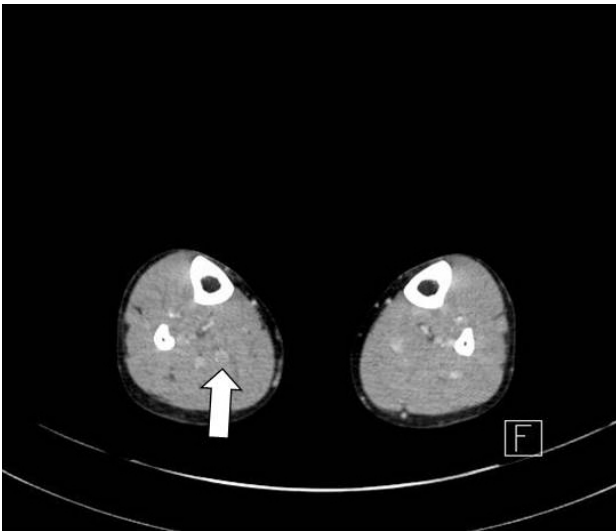


Figure 3. Computed tomography angiography of the low extremity shows low-density filling defects in the right calf vein (arrow).

혈액 배양 검사에서 동정되는 균주는 없었다. 내원 당일 시행한 심전도에서 심박수 95회/분의 정상동리듬이었고, 특이 소견은 보이지 않았다.

방사선학적 소견: 흉부 컴퓨터단층촬영에서 폐침윤은 보이지 않았고, 양쪽 주폐동맥 및 분지에 다수의 충만 결손이 관찰되었다(Fig. 2). 컴퓨터단층촬영 정맥조영술 검사에서 오른쪽 대퇴 정맥 혈전에 의한 음영 결손 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환자의 병력, 가피, 전신 발진 및 혈청 찌꺼기 양성 결과로 찌꺼기부기병을 확진하고 독시사이클린을 5일간 경구 투여하면서, 폐색전증의 치료로 rivaroxaban (15 mg 1일 2회)을 시작하였다. 입원 후 7일째 퇴원하였고 퇴원 후 외래 추적 관찰하였다. Rivaroxaban을 복용하면서 4개월간 증상 호소 없이 안정적인 상태였으나 이후 환자 자의에 의해 본원 추적 관찰이 중단된 상태이다.

고 찰

*O. tsutsugamushi*는 진드기를 통해 혈액 내로 들어온 뒤 혈관 내피세포에 직접적으로 침투하여 광범위한 혈관주위염과 혈관내피 손상을 유발하면서 장기의 간질성 부종, 모세혈관의 내피 종창 및 혈소판 응집, 림프구와 대식세포의 침윤 등을 초래한다. 이는 국소적인 폐쇄성 혈관내막염을 유발하여 각종 장기의 미소경색을 발생시키고, 이러한 과정이 혈전증 및 말초 괴저 등을 유발하게 된다[1]. 리케차에 의한 내피세

포 손상은 *Neisseria*와는 달리 내독소에 의한 전반적인 혈관의 손상과 응고가 나타나지 않고, 주로 리케차가 감염되어 있는 세포 주위의 혈관에서만 응고를 보인다. 또한 응고의 크기가 작아서 경색에 의한 조직 괴사가 흔하지 않은 것으로 알려져 있다[4]. 혈관의 내층은 혈액의 혈전성과 항혈전성의 조화를 이루어 혈액의 흐름을 원활하게 유지하는 등 지혈 혈전 조절 기전에 중요한 역할을 하며, 섬유소 용해 기전이나 항혈전 과정에 관여하는 tissue type plasminogen activator (t-PA), t-PA inhibitor 및 prostacyclin을 분비하며 그 외 plasminogen activation factor, prostaglandin E2, interleukin-1, type IV collagen의 합성이나 혈관 형성 등의 다양한 기능을 가지고 있다[5]. 이러한 내피세포의 구조적, 기능적 이상이 혈관염, 혈전증, 동맥경화증 등의 다양한 질환을 유발하게 된다.

정맥 혈전색전증은 심부정맥혈전증과 폐색전증을 포함한다. 정맥 혈전색전증의 원인으로 알려진 선형 인자는 유전적인 위험 인자와 후천적인 위험 인자로 나뉜다. 유전적인 위험 인자로는 안티트롬빈 III 결핍, 단백질 C 및 단백질 S 결핍, 섬유소 용해계의 이상 등이 있고 후천적 위험 인자로는 항인지질항체 증후군, 울혈성, 발작성 야간혈색소증, 악성 종양, 혈류의 정체, 하지의 외상, 고령, 심부전 등 심혈관계 질환, 신증후군, 임신 및 여성호르몬제 복용, 패혈증, 거동 장애, 뇌졸중, 진성다혈구증, 염증성 장질환, 비만증, 혈전증의 과거력, 수술 및 외상, 고지혈증, 당뇨병, 베체트병 등이 알려져 있다[6].

이 환자의 경우 응고 관련 검사에서 정맥 혈전색전증의 유전적인 위험 인자는 발견되지 않았다. 후천적 위험 인자의 경우에도 항인지질항체 증후군, 발작성 야간혈색소증, 악성 종양, 심부전, 신질환, 당뇨 등의 후천적 위험 인자와 관련된 질환이 확인되지 않았고 외상이나 수술력도 없어, 일반적으로 알려진 정맥 혈전색전증의 위험 인자를 갖고 있지 않았다.

정맥 혈전색전증은 진단시 항응고제 치료 중단 후의 재발 위험도에 따라 분류되고 이에 따라 치료 기간이 달라지게 된다. 재발 위험도는 유발 인자 유무에 따라 달라, 일시적인 위험 인자가 있는 정맥 혈전색전증과 일시적 위험 인자가 없는 정맥 혈전색전증으로 나뉜다[7]. 항응고 치료의 종류로는 unfractionated heparin, low molecular weight heparin, fondaparinux, warfarin 등이 있다. 또한 warfarin은 치료 범위가 좁고 36-42시간으로 반감기가 길어 항응고 효과의 발현 및 상쇄에 약 5일이 소요되며 다양한 음식 및 약제와의 상호작용이 있어 세심한 주의를 필요로 하는 단점이 있다. 새로운 경구 항

Table 1. Clinical characteristics of scrub typhus patient with thromboembolic event

Age/ Sex	Abx	Eschar	Thromboembolic event	Time of antibiotics administration after symptom onset (day)	Time of vascular event after symptom onset (day)	Serum IgM titer		Underlying disease
						Acute	Convalescent	
45/F [2]	Dc	Yes	Splenic infarction	3	7	1:80	1:320	No
39/F [2]	Dc	No	Splenic infarction	7	4	1:640	1:1,280	Chronic hepatitis B
58/M [9]	Dc	Yes	Acute myocardial infarction	7	14	Strong positive	-	No
64/M [3]	Dc	No	Cerebral infarction	4	0	1:800	1:3,200	No
74/M [10]	RFP	Yes	Cerebral infarction	17	20	1:80	1:320	Ischemic heart disease, Diabetes
45/M	Dc	Yes	Pulmonary thromboembolism	3	3	positive	-	No

Abx, antibiotics; F, female; Dc, doxycycline; M, male; RFP, rifampin.

응고제(new oral anticoagulants)는 이러한 단점을 보완하여 경구투여가 가능하고 혈액 검사 모니터링 및 용량 조절이 필요 없으며 음식 혹은 약제와의 상호작용이 적은 항응고제로, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban 등이 있다[8]. 2012 년도에 발표된 9번째 American College of Chest Physicians (ACCP) 가이드라인은 최소 3개월 이상을 권고하고 첫 번째 진단이더라도 유발 인자가 없는 근위부 심부정맥혈전증과 폐색전증은 출혈 위험이 높은 경우를 제외하고는 3개월을 초과한 연장 치료를 권고하고 있다.

저자들은 지금까지 국내에 보고된 쯔쯔가무시병 증례 중 혈전성 질환이 동반되었던 5예 및 본 증례의 임상 소견을 검토하였다(Table 1) [2,3,9,10]. 성별로 보면 남자에서 4예(66.7%)가 발생하였고 진단 당시 연령 분포는 39-74세로 평균 54세였다. 기저 질환을 가진 경우는 2예였으며, 만성 B형 간염, 허혈성 심질환, 당뇨가 있었다. 쯔쯔가무시병의 임상 증상 발생 후 적절한 항생제가 투여되기까지의 기간은 평균 6.8일(3-17일)이었고, 5예(80%)에서 독시사이클린이 투여되었다. 혈전성 질환의 종류에는 비장경색 2예, 뇌경색 2예, 급성 심근경색 1예였고, 쯔쯔가무시병의 임상증상이 발현된 후부터 혈전성 질환이 발생하기까지의 기간은 평균 8일(0-20 일)이었다. 가피는 4예(66.7%)에서 발견되었고, *O. tsutsugamushi*에 대한 급성기 항체 역가는 1:80-1:800으로 나타났고, 회복기에는 2-4배의 항체 역가 상승을 보였다.

본 환자의 경우에는 이전에 특별한 병력이 없던 젊은 성

인으로, 평소 원활하게 일상생활 및 거동이 가능한 상태였다. 내원 당시 호흡곤란을 호소하여 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 폐색전증을 진단받았으며, 쯔쯔가무시병 이외에 다른 기저 질환이 없으며 정맥 혈전색전증과 관련된 위험 인자를 갖고 있지 않았다.

본 저자들은 호흡곤란을 호소하는 쯔쯔가무시병 환자에서 합병된 폐색전증을 진단하였고, 독시사이클린을 투여하고 항응고 치료를 시행한 후 증상이 호전된 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다. 따라서 쯔쯔가무시병 환자에서 호흡곤란을 호소하는 경우 단순 흉부 방사선 촬영에서 특이 소견이 없다면 폐색전증의 동반 여부를 확인하기 위한 방사선학 검사 시행을 고려할 필요가 있다.

요 약

*O. tsutsugamushi*는 혈관내피세포를 침투하여 혈관 주위염과 혈관내피 손상을 일으키면서 혈전증을 유발할 수도 있다. 저자들은 과거력 및 가족력상 정맥 혈전색전증 발생의 위험 인자가 없는 쯔쯔가무시병 환자에서 폐색전증이 발생한 45세 남자 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 쯔쯔가무시병; 폐색전증

REFERENCES

1. Cowan G. Rickettsial diseases: the typhus group of fevers-a review. *Postgrad Med J* 2000;76:269-272.
2. Jung JO, Jeon G, Lee SS, Chung DR. Two cases of tsutsugamushi disease complicated with splenic infarction. *Korean J Med* 2004;67(Suppl 3):S932-S936.
3. Kim JH, Lee SA, Ahn TB, et al. Polyneuropathy and cerebral infarction complicating scrub typhus. *J Clin Neurol* 2008;4:36-39.
4. Kim MR, Kee SH, Bae HJ, Chang WH, Park SY, Choe KW. Expression of tissue factor and type 1 plasminogen activator inhibitor in cultured endothelial cells on rickettsia tsutsugamushi infection. *Korean J Infect Dis* 1995;27:333-340.
5. Song HY, Rhee KS. Rickettsia tsutsugamushi induced cellular injury of cultured human endothelial cell. *J Korean Soc Microbiol* 1994;29:65-78.
6. Moon HJ, Rhim CY, Kim GW, et al. Risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Korean. *Korean Circ J* 2005;35:474-479.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e494S.
8. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e120S-e151S.
9. Kim DG, Kim JW, Choi YS, et al. Acute myocardial infarction following scrub typhus infection. *Int J Cardiol* 2007;114:e18-e20.
10. Chung JH, Yun NR, Kim DM, Lee JW, Yoon SH, Kim SW. Scrub typhus and cerebrovascular injury: a phenomenon of delayed treatment? *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:119-122.