

쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 임상양상 및 뇌척수액 소견

김광수 · 김민정

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Tsutsugamushi Disease with Meningitis: Clinical Features and Cerebrospinal Fluid Findings

Kwangsoo Kim · Min-Jeong Kim

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: Tsutsugamushi disease involves the central nervous system in almost all patients and can result in meningitis. The aim of this study is to evaluate the clinical and cerebrospinal fluid (CSF) characteristics in patients with tsutsugamushi disease presenting with meningitis.

Methods: Patients, diagnosed with tsutsugamushi disease with meningitis who attended Kosin University Gospel Hospital during a period of 10 years from December 1999 to November 2009, were studied retrospectively. The clinical recordings of patients were reviewed.

Results: Ten patients (9.8%) with meningitis were recruited from 102 patients with tsutsugamushi disease. Most patients with tsutsugamushi disease with meningitis were occurred in November. The mean age was 70.7 ± 7.7 years old, and women were six. All patients had a fever and a headache. Eschar and rash were found in 5 patients respectively. Mental change was observed in 5 patients. CSF profiles showed mild to moderate pleocytosis with predominant lymphocytes, moderately elevated protein levels, and mildly decreased glucose levels.

Conclusion: Tsutsugamushi disease with meningitis should be suspected in clinically suspicious aseptic or tuberculous meningitis occurring in the late fall. CSF findings of tsutsugamushi disease with meningitis were similar to those of tuberculous meningitis. However CSF glucose levels decreased mildly.

Key words : Tsutsugamushi disease, Meningitis, Cerebrospinal fluid

서 론

쯔쯔가무시병 (tsutsugamushi disease)은 scrub typhus라고도 하는 급성 열성질환으로 *Orientia tsutsugamushi*에 의하여 발병한다. 감염된 *Leptotrombidium* 양충 혹은 진드기 유충에 물려서 인간으로 전파된다.¹⁾ 쯔쯔가무시병은 한국을 포함한 남동아시아와 서태평양 지대의 쯔쯔가무시 삼각지 (tsutsugamushi triangle)라고 불리는 광범위한 지역에서 주로 늦가을에 유행한다.^{2,3)} 쯔쯔가무시병은 폐, 심장, 중추신경계 등을 포함한 신체의 여러 장기에 국소성 혈관염 혹은 혈관주위염을 일으킨다.^{2,3)} 중추신경

계의 침범은 거의 모든 환자에서 발생하며,^{3,4)} 수막염은 생명을 위협하는 쯔쯔가무시병의 심각한 부작용이다.

한국에서 쯔쯔가무시병은 가을에 흔히 발병하는 급성 열성질환으로 임상소견은 유행성 출혈열, 램토스피라병 등과 유사하고, 쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 뇌척수액 소견은 바이러스성 및 결핵성 수막염과 유사하다.^{4,5)} 그러므로 질병 초기에 이들 질환들과 감별진단에 어려움이 있을 수 있다. 이번 연구는 쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 조기진단을 위하여 특징적인 임상 및 뇌척수액 소견을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상은 1999년 12월부터 2009년 11월까지 10년간

교신저자 : 김 광 수
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 신경과학교실
TEL : 051-990-6274 FAX : 051-990-3077
E-mail : nekim@ns.kosinmed.or.kr

고신대학교복음병원에 쓰쓰가무시병으로 진단받고 치료 받은 적이 있는 환자들 중 수막염이 동반된 환자들이었다. 쓰쓰가무시병의 진단은 간접면역형광항체법 혹은 중합효소연쇄반응법에서 양성반응을 보였던 경우였고, 수막염 동반 여부는 뇌척수액 검사에서 백혈구수가 $5/\text{mm}^3$ 이상 증가하였던 경우였다.

이들 환자들의 병력기록을 후향성 조사하였다. 환자의 성별, 나이, 발병 연월일 등을 알아보고, 임상적 소견으로 발열, 두통, 근육통 등 발생여부를 조사하였다. 이학적 및 신경학적 소견으로 가피(eschar), 발진, 경부경직, 의식장애 등을 알아보았다. 뇌척수액 검사소견은 뇌압, 세포수, 단백질치, 당치 등을 조사하였다.

결 과

연구대상자들의 역학적 특성, 임상소견 및 뇌척수액 소견은 Table과 같다.

1. 역학적 특성

연구기간동안 쓰쓰가무시병으로 확진받고 치료받은 환자는 모두 102명이었고, 이들 중 뇌척수액검사를 통하여 수막염으로 확진된 환자는 10명 (9.8%)이었다. 10명 중 여자가 6명, 남자가 4명이었으며, 이들의 연령분포는 55-78세로 평균 70.7 ± 7.7 세였다. 연도별 환자분포는 2003년에 2명, 2005년에 1명, 2007년과 2008년에 각각 2명, 2009년에 3명 등이었다. 월별 환자분포는 10월과 12월이 각각 1명이었고, 나머지 8명은 11월에 발생하였다.

2. 임상 소견

발열과 두통은 10명 모두 가지고 있었으며, 근육통은 4명이 호소하였다. 피부발진과 가피는 각각 5명에서 관찰되었다. 가피가 발견된 부위는 대퇴부, 젖가슴, 흉부, 엉덩이 부위였다. 신경학적 검사에서 의식변화는 5명에서 있었고, 경부강직은 1명에서 있었다.

3. 뇌척수액 소견

뇌압은 3명에서 측정되었는데 각각 80, 170, 180 mmH_2O 로 모두 정상범위내였다. 백혈구수치는 $10-160/\text{mm}^3$ 로 평균 $58.1 \pm 46.9/\text{mm}^3$ 였고, 다형핵구의 비율은 0-85%로 평균 $24.6 \pm 25.8\%$ 였으며, 림프구의 비율은 15-98%로 평균 $75.1 \pm 25.6\%$ 였다. 적혈구수치는 0-8/ mm^3 로 평균 $3.0 \pm 3.3/\text{mm}^3$ 였다. 단백질치는 43-303 mg/dl 로 평균 $144.6 \pm 88.6 \text{ mg/dl}$ 이었고, 당치는 혈당치에 대한 뇌척수액 당치의 비율이 32.2-69.7%로 평균 $51.7 \pm 11.4\%$ 였다. 혈당치에 대한 뇌척수액 당치의 비율이 <0.5 인 경우는 10명 중 3명이었다.

고 찰

한국에서 2001년부터 2005년까지 쓰쓰가무시병의 평균 유행률은 인구 10만명당 7.2명으로 환자의 94.5%가 가을에 발생하였다.⁶⁾ 월별 발생은 10월에 폭발적으로 나타나서 증가하여 11월에 최고점에 다다랐다가 가장 추운 계절이 시작되는 12월부터 줄어들기 시작한다.⁶⁾ 10월부터 12월까지 유행기간동안 발생이 전체 환자의 96.2%에서 보고되었다.⁷⁾ 이번 연구의 환자들도 10명 중 8명이 11

Table. Clinical and cerebrospinal fluid findings in tsutsugamushi disease with meningitis

No.	Age/Sex	Clinical Findings					CSF Findings					
		Fever	Head-ache	Mental change	Eschar	Rash	Press-ure (mmH_2O)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Lymp-hocyte(%)	RBC ($/\text{mm}^3$)	Protein (mg/dl)	Sugar (CSF/Blood)(%)
1	75/M	+	+	+				10	98	6	114	50
2	68/M	+	+	+		+		72	60	0	140	50.3
3	76/F	+	+					48	60	0	227	40.5
4	55/F	+	+					30	94	7	59	66.7
5	72/F	+	+		+	+		10	75	0	43	55.8
6	78/M	+	+	+	+	+		160	95	0	303	44.3
7	75/F	+	+		+	+	80	22	71	8	88	69.7
8	59/F	+	+				170	87	92	4	60	50
9	74/M	+	+	+	+		180	96	15	5	240	57.7
10	75/F	+	+	+	+	+		46	91	0	172	32.2

M: male, F: female, CSF: cerebrospinal fluid

월에 발생하였고, 1명은 10월, 다른 1명은 12월로 쯔쯔가무시병의 유행기간과 같았다.

쯔쯔가무시병의 감염은 여자에서 더 흔하고, 60세 이후 노인층에서 발생이 50% 이상 되는데 그 이유는 노인들이 농촌지역에서 야외활동에 더 많이 참여함으로 인하여 감염의 위험성이 증가하기 때문으로 설명하고 있다.⁶⁾ 직업별로는 과수원에서 일하는 사람, 밤 채취에 종사한 사람, 농사일을 하는 가까운 곳에서 휴식을 취하였던 사람 등에서 쯔쯔가무시병의 발생 위험성이 높다.⁸⁾ 본 연구의 대상들도 10명 중 8명이 60세 이상의 노인으로 여자가 총 환자의 60%로 많았다.

감염된 진드기 유충에 물리고 약 1-3주 간의 잠복기를 가진 후 고열, 두통, 근육통, 발진, 가피, 기침, 위장관증상, 림프절종대 등이 나타난다.^{2,3)} 쯔쯔가무시병의 심각 정도는 증상이 명확하지 않거나 경미한 경우에서부터 심각하거나 치명적인 경우까지 다양하다. 심각한 경우는 수막뇌염, 심근병증, 간질성 폐렴 등이 나타난다. 발열은 급격히 증가하여 발병 첫 3-4일째 최고점에 달하였다가 치료를 받지 않은 경우에는 3주 이상 동안 지속한다. 발진은 붉은 반점 모양으로 발병 후 1주일 경에 몸통에서 나타나기 시작하여 수주간 지속한다. 발진은 흉부, 복부, 전신 체간부, 상하지 등에 나타난다. 발열 초기 진드기 유충에 물린 자리에 가운데가 검은 딱지로 덮인 0.5-1 cm 크기의 가피가 보이는데 가피는 주로 팔, 후두부, 몸통, 음낭, 회음부, 엉덩이, 대퇴부 등에서 관찰된다. 가피는 쯔쯔가무시병 환자의 60-100%에서 관찰된다.²⁾ 림프절종대는 발병 1주일 경에 가피 주위에 있는 림프절에서 나타나기 시작하여 일부 환자들에서는 2-3일 후 전신성 림프절종대가 나타나기도 한다. 그리고 간과 비장이 커지기도 하고, 간질성 폐렴이 나타날 수도 있다. 두통은 정도에 차이는 있으나 모든 환자에서 나타나는 신경계증상으로 심한 경우 수막뇌염이 초래되어 의식 장애를 보이기도 한다.²⁾

가을철에 유행하는 열성 질환 중 쯔쯔가무시병과 유사한 발병시기와 증상을 보이는 질환으로 유행성 출혈열과 렙토스피라병이 있다.

유행성 출혈열은 한탄바이러스에 의해 발생하는 전염병으로 감염은 쥐 오줌에서 나오는 바이러스가 공기 중에 떠돌다가 인간의 호흡기를 통하여 일어난다. 손상 받은 피부를 통하여 직접 접촉하여도 감염되며, 설치류에 물린 경우도 감염될 수 있다. 감염되고 12-16일간의 잠복기를 거쳐서 두통, 발열, 쇠약감, 결막발적, 얼굴이나 몸

에 출혈반이 나타나고 갑자기 체온과 혈압이 떨어지면서 착란과 혼수를 보이기도 한다. 감염은 야외 활동이 빈번한 사람에서 잘 일어난다.

렙토스피라병은 렙토스피라균에 의해 발생하는 세균성 질환으로 감염은 쥐 등 설치류 동물의 소변으로 오염된 물을 통해 일어난다. 인간으로 전염은 물, 흙 등에 직접 접촉하거나 오염된 음식이나 물을 섭취함으로 인하여 일어난다. 균에 노출된 후 2일에서 4주 후에 증상이 나타난다. 급작스러운 발열, 오한, 두통, 근육통, 구토, 설사 등이 나타난 다음 회복되기도 하고, 증상이 더 심해져서 신장손상, 간손상, 뇌막염 등이 발생할 수도 있다. 기침, 각혈 등 중증의 폐출혈을 일으키기도 한다. 렙토스피라병은 농부, 하수구노동자, 어부, 낙농업, 군인 등 야외 활동이 많은 경우, 오염된 호수나 강에서 활동이 많은 경우에 잘 발생한다.

가을철에 유행하는 열성 질환인 쯔쯔가무시병, 유행성 출혈열, 렙토스피라병 등은 발생시기, 임상증상, 호발하는 직업군 등이 유사하여 발병 초기에 감별하는데 어려움이 있다. 그러나 가피는 쯔쯔가무시병의 특이한 이학적 소견으로 가피가 발견되면 쯔쯔가무시병으로 진단이 가능하다.

쯔쯔가무시병은 임상증상의 정도에 차이는 있을 수 있으나 뇌부검 연구에 의하면 거의 모든 환자에서 중추신경계를 침범한다.⁹⁾ 중추신경계를 침범한 쯔쯔가무시병의 병리학적 소견은 연수막의 산재성 혹은 국소성 단핵구세포의 침윤, 소교세포의 균주군 생성, 뇌출혈 등이다.⁹⁾ 중추신경계를 침범한 쯔쯔가무시병 환자의 급성기 뇌 전산화단층촬영에서 뇌량과 뇌실주위의 백질부에 다발성 저음영병변을 보였으며, 자기공명영상에서는 고리모양 조영증강 병변과 함께 뇌실주위 심부 백질부에 다발성 병변을 보였다고 하며,¹⁰⁾ 의식변화와 양측성 6번, 7번 뇌신경마비, 안진, 구음장애, 사지마비, 흉수부 이하 감각 이상을 보였던 환자의 자기공명영상에서 양측 뇌교연수의 등외측부, 양측 소뇌각, 경부척수 등에 병변을 보였다.¹¹⁾ 이번 연구는 쯔쯔가무시병에 의한 수막염 환자의 흔한 증상을 조사하였는데 발열과 두통은 모든 환자에서 있었고, 의식변화가 50%환자에서, 근육통은 40%에서 있었으며, 가피와 피부발진은 환자의 50%에서 관찰되었다. 그러므로 늦가을에 발열, 두통, 의식변화, 발진, 가피 등이 있는 경우 임상적으로 가장 먼저 쯔쯔가무시병에 의한 수막염을 의심해야 한다. 발열, 두통, 의식변화 등은 대부분 종류의 수막염 환자에서 나타나는 비특이적인 증

상이므로 가피와 발진이 진단에 중요한 소견으로 생각된다.

쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 뇌척수액 소견은 바이러스 수막염, 결핵성 수막염 등과 유사하다. 뇌척수액 검사에서 뇌압의 증가, 경도의 림프구우세 세포증가증, 약간 증가하거나 정상범위내의 단백질치, 정상 혹은 약간의 당치감소 등을 보인다.^{4,11,12)} 중추신경계를 침범한 쯔쯔가무시병 환자 25명의 뇌척수액 검사에서 세포증가는 환자의 48%에서 있었고 백혈구수치는 0-110/mm³로 평균 림프구의 비율은 51.9±23.9%였고, 50 mg/dl 이상 단백질치 증가는 환자의 28%에서 있었다.⁴⁾ 쯔쯔가무시병에 의한 뇌막염 2예에 대한 국내보고는 뇌척수액 검사에서 뇌압이 270 mmH₂O, 300 mmH₂O로 증가하였고, 백혈구수치는 46/mm³, 145/mm³로 증가하였고, 2예 모두 림프구우세를 보였으며, 당치는 59 mg/dl (혈당 117 mg/dl), 61 mg/dl (혈당 121 mg/dl)로 2예 모두 혈당치에 비하여 뇌척수액내 당치가 50.4%로 감소하였다.¹²⁾ 이번 연구는 백혈구수치가 10-160/mm³로 림프구우세 세포증가를 보인 점은 다른 보고들과 유사하다. 그러나 50 mg/dl 이상 단백질치의 증가가 10명 중 9명에서 있었고 평균 단백질치가 144.6±88.6 mg/dl로 대부분 환자들에서 중등도의 단백질치 증가를 보였다는 점은 다른 보고들^{4,11,12)}과 차이가 있다. 그리고 이번 연구에서 당치가 정상이었던 환자가 10명 중 2명이었고, 나머지 8명은 약간 감소를 보였다.

쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 뇌척수액 소견과 유사한 뇌척수액 소견을 보이는 바이러스성 수막염의 경우는 뇌척수액내 백혈구가 평균 262±227/mm³, 다형핵구 비율이 55±23%, 단백질치 42±8 mg/dl, 당치 58±21 mg/dl였고,¹³⁾ 결핵성 수막염은 뇌압이 250 mmH₂O 이상 증가하는 경우가 환자들의 50%에서 관찰되며, 백혈구수치가 5-1,000/mm³, 림프구 비율은 30-90%, 다형핵구 비율은 10-70%, 단백질치 45-300 mg/dl, 혈당치에 대한 뇌척수액 당치의 비율이 <0.5인 경우가 95%였다.¹⁴⁾ 이번 연구대상의 뇌척수액 소견과 비교해 보면 백혈구수치에서는 바이러스성 혹은 결핵성 수막염과 차이를 발견할 수 없었다. 쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 뇌척수액 단백질치는 바이러스성 수막염의 경우보다는 더 증가하였고, 결핵성 수막염과는 유사하였다. 대부분 바이러스성 수막염의 경우 뇌척수액 당치는 정상인데 비하여 쯔쯔가무시병에 의한 수막염은 대부분 환자에서 당치 감소를 보였다는 점에서 차이가 있다. 그리고 결핵성 수막염과 유사하게 쯔쯔가무시병에 의한 수막염에서도 뇌척수액 당치의 감소

가 있지만 혈당치에 대한 뇌척수액 당치의 비율이 <0.5인 경우가 결핵성 수막염은 환자의 95%에서 있었던 점에 비하여 쯔쯔가무시병에 의한 수막염은 환자의 30%에서 관찰되었는데 이는 쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 경우는 뇌척수액 당치 감소가 심하지 않다는 것을 시사한다.

결론

한국에서 늦가을에 유행하는 급성 열성질환 중 하나인 쯔쯔가무시병은 조기에 진단하지 못하여 치료가 늦을 경우 폐렴, 심근병증, 수막염 등으로 사망할 수 있다. 쯔쯔가무시병에 의한 수막염의 임상소견은 발열, 두통, 의식 변화, 가피, 발진 등이 흔하다. 특히 가피는 쯔쯔가무시병을 시사하는 중요한 소견으로 늦가을에 발생하는 급성 열성질환 환자에서 반드시 찾아보아야 한다. 뇌척수액 소견은 림프구 우세의 백혈구수 증가, 중등도의 단백질치 증가, 약간의 당치 감소 등으로 결핵성 수막염의 뇌척수액 소견과 유사하나 당치의 감소가 심하지 않다는 차이가 있다. 그러나 이번 연구의 대상자 수가 적어서 결론을 내리기 어렵다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 연구가 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Watt G, Parola P : Scrub typhus and tropical rickettsiosis. Curr Opin Infect Dis 16:429-436, 2003
- 2) Seong SY, Choi MS, Kim IS : *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. Microb Infect 3:11-21, 2001
- 3) Jeong YJ, Kim S, Wook YD, Lee JW, Kim KI, Lee SH : Scrub typhus: clinical, pathologic, and imaging findings. RadioGraphics 27:161-172, 2007
- 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) Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S : Rickettsial meningitis and encephalitis. Arch Intern Med 151:1753-1757, 1991
- 6) Bang HA, Lee MJ, Lee WC : Comparative research on epidemiological aspects of tsutsugamushi disease (scrub typhus) between Korea and Japan. Jpn J Infect Dis 61:148-150, 2008
- 7) Kweon SS, Choi JS, Lim HS, Kim JR, Kim KY, Ryu SY, Yoo HS, Park O : Rapid increase of scrub typhus, South Korea, 2001-2006. Emerg Infect Dis 15:1127-1129, 2009
- 8) Kim DM, Kim KY, Nam HS, Kweon SS, Park MY, Ryu SY

- : Risk-factors for human infection with *Orientia tsutsugamushi*: a case-control study in Korea. *Clin Microbiol Infect* 14:174-177, 2008
- 9) 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
 - 10) Chua CJ, Tan KS, Ramli N, Devi S, Tan CT : Scrub typhus with central nervous system involvement: a case report with CT and MRI imaging features. *Neurol J Southeast Asia* 4:53-57, 1999
 - 11) Kim DE, Lee SH, Park KI, Chang KH, Roh JK : Scrub typhus encephalomyelitis with prominent focal neurologic signs. *Arch Neurol* 57:1770-1772, 2000
 - 12) Kim IG, Lee SC, Kim JW, Seo KS, Park HB, Lee ST, Kim BC, Kim MK, Cho KH : Two cases of tsutsugamushi meningitis. *J Korean Neurol Assoc* 18:642-644, 2000
 - 13) Nussinovitch M, Finkelstein Y, Elishkevitz KP, Volovitz B, Harel D, Klinger G, Razon Y, Nussinovitch U, Nussinovitch N : Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis. *Transl Res* 154:214-218, 2009
 - 14) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J : British infection society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 59:167-187, 2009