

다장기에 침범한 쓰쓰가무시 병의 치료 중에 발생한 중추성 요붕증 1례

조은주 · 박지영 · 장태원

고신대학교 복음병원 내과학교실

Central Diabetes Insipidus Occurring during Therapy for Tsutsugamushi Disease

Eun-Ju Cho · Ji-Young Park · Tae-Won Jang

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

Abstract

Tsutsugamushi disease (Scrub typhus) is an acute febrile illness caused by infection with *Orientia tsutsugamushi* and characterized by focal or disseminated vasculitis, which may involve the lungs, heart, liver and central nervous system. Tsutsugamushi meningitis are reported worldwide, but central diabetes insipidus associated with CNS involvement have not been reported. A 53-year-old female diagnosed with tsutsugamushi disease showed polyuria during therapy with doxycycline. After injection of vasopressin, urine output was decreased and urine osmolality was increased. So, we diagnosed as central diabetic insipidus. We report a case of central diabetes insipidus occurring during therapy for tsutsugamushi disease.

Key words : Scrub typhus, Diabetes insipidus, *Orientia tsutsugamushi*

서 론

쓰쓰가무시병 (Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 감염된 털진드기의 유충에 물려서 발생하는 급성 발열성 질환이다. 주로 한국, 일본, 중국, 동남아시아에서 흔히 발생하고 우리나라에서는 2005년부터 매년 6000명 이상씩 발병하며 지구 온난화로 인한 쥐 등 설치류의 증식과 털진드기 유충의 증가 및 야외활동의 증대 등 여러 요인에 의해서 1998년부터 꾸준히 발생 빈도가 증가하고 있다.¹⁾

임상 양상은 발열, 오한, 림프절 비대, 전신쇠약감 등

으로 대부분 중하지 않고 조기에 진단하여 항생제 치료로 잘 치유된다. 그러나 중증인 경우 전신적 혈관염으로 인한 폐렴, 급성 신부전, 심근염, 간염, 뇌수막염 등의 다장기 기능부전으로 진행할 수 있다. 중추신경계에 침범하는 경우에는 신경계 합병증으로 뇌수막염, 뇌신경 손상, 경련 등이 발생될 수 있다. 뇌수막염을 동반한 쓰쓰가무시병은 국내외에서 보고되었으나 이에 병발한 중추성 요붕증에 대한 보고는 없었다. 감염에 의한 중추성 요붕증의 빈도도 흔하지 않아 전 세계적으로 증례로 보고되고 있다.²⁾

저자들은 다장기에 침범한 쓰쓰가무시병을 치료 후 회복 중에 발생한 다뇨증을 vasopressin으로 치료하여 호전된 중추성 요붕증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received April 14, 2011
Revised May 2, 2011
Accepted May 30, 2011

교신저자 : 박 지 영
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 복음병원 내과
TEL: (051) 051-990-6716 FAX: (051) 990-3005
E-mail: aiteitel@naver.com

증 례

환자: 신 OO (53/여)

주소: 일주일 전부터 시작된 복통 및 설사

현병력: 일주일 전부터 전신 무력감을 동반한 복통, 설사로 타병원에서 대장염에 대한 치료를 6일 동안 하였으나 호전이 없고 폐렴 및 급성 호흡부전으로 기관내 삽관 시행 후 전원되었다.

과거력: 특이소견 없음.

사회력: 특이소견 없음.

여행력: 없음.

거주지: 전라남도 고흥군 고흥읍

이학적 소견: 내원 당시 생체 활력 징후는 혈압은 110/70mmHg, 맥박수는 분당 121회, 호흡수는 분당 29회, 체온은 37°C였다. 급성 병색을 보이고 있었고 의식은 명료하였다.

흉부 청진, 심음이 감소되어 있었으나 심잡음은 없었다. 복부에 압통은 관찰되지 않았고 간 및 비장 종대 및 촉진되는 림프절도 없었다. 신경학적 검사상 국소 신경학적 징후는 없었다. 왼쪽 겨드랑이에 1 cm 크기의 가파가 관찰되었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 11,200/ μ L (호중구 80%, 림프구 4%), 혈색소 11.4 g/dL, 혈소판 17,000/ μ L 이었다. 혈청 생화학검사서 총단백질 4.9 g/dL, 알부민 2.4 g/dL이었고 총빌리루빈 2.0 mg/dL, AST 239 IU/L, ALT 107 IU/L, r-GTP 45 U/L, LDH 1508 IU/L으로 증가되어 있었다. 혈액요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 혈청 전해질검사서 나트륨 134 mEq/L, 칼륨 2.8 mEq/L, 염화물 98 mEq/L이었다. 적혈구 침강 속도는 2 mm/hr, C 반응단백은 19.38 mg/dL였다.

내원 당시 FiO₂ 1.0에서 시행한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.492, pCO₂ 25.6 mmHg, pO₂ 72.0 mmHg, 중탄산염 20 mEq/L, 동맥혈 산소포화도는 96%였다.

B형 간염 항원은 음성이었으며 항체는 양성이었으며 C형 간염 항체와 HIV 항체, VDRL은 모두 음성이었다. 혈청 R. tsutsugamushi IgM 항체가 1:512였다.

내원 당시 심전도에서 정상 동성 리듬, 118회의 빈맥이 관찰되었고 심장 효소 수치가 CK-MB 25.70 U/L,

Troponin-I 3.36 ng/mL, Pro-BNP 1321 pg/mL로 증가되어 있었다. 심장초음파 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

영상학적 소견: 흉부 단순 방사선 검사에서 양 폐야 전체에 미만성 폐침윤이 관찰되었고 심비대는 관찰되지 않았다 (Fig 1). 복부 전산화단층 촬영에서 소장과 우측 대장벽의 조영증강이 있어 장염이 의심되었다 (Fig 2).

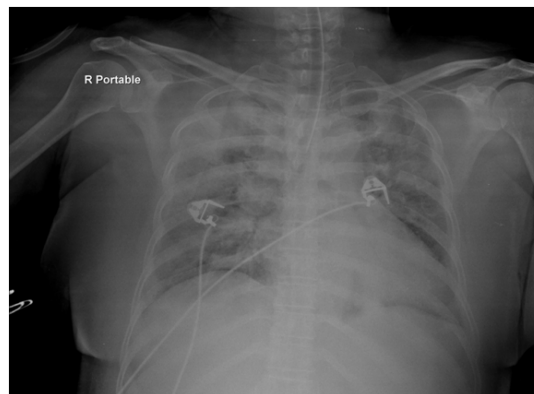


Fig 1. Chest X-ray shows diffuse interstitial infiltration on both lung fields.



Fig 2. Contrast-enhanced abdomen CT scan shows diffuse enhancement on whole colon wall, suggestive of colitis.

임상경과: 중환자실로 입원하여 당일부터 clarithromycin 1g/day, doxycycline 200mg/day을 투여하였다. 병원 획득성 폐렴에 대한 치료 위해 cefoperazone/sulbactam 4g/day을 함께 투여하였다. 치료 7일째 산소요구량이 FiO₂ 0.4까지 감소하여 인공 호흡기 이탈 예정이고 혈액 검사 및 흉부 방사선 검사에서 호전을 보이던 중 소변량이 16000mL로 증가하면서 일시적인 혈압감소를 보였다. 이에 대한 적극적인 수분 공

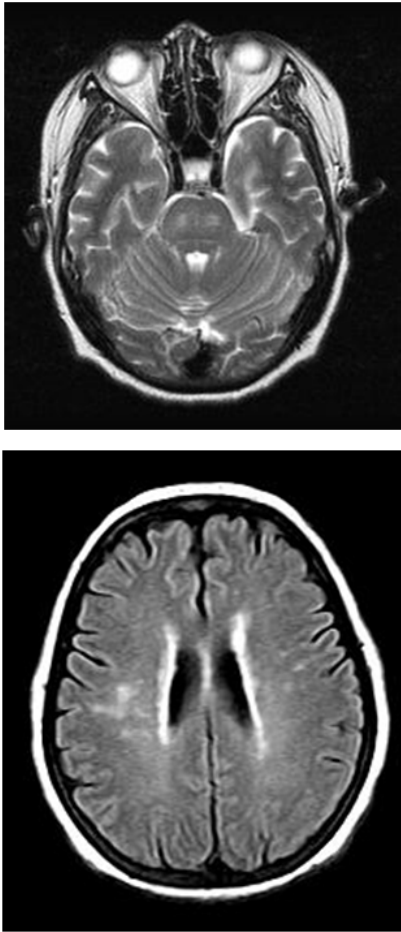


Fig 3. T2-weighted MRI and flair MRI show high signal intensity in central pons and periventricular white matter changes due to hypoxic brain damage.

급으로 혈압은 유지 되었으나 다음 날에도 소변량은 15000mL로 지속적인 다뇨증을 보였다. 당시 혈장삼투압 농도는 295 mOsm/kg였고 요삼투압 농도는 225 mOsm/kg, 소변 비중은 1.006으로 저하되어 있었다. 혈청 항이노호르몬 농도 1.55 pg/mL, 나트륨 135 meq/L, 칼륨 3.5 meq/L, 혈장 레닌 활성도 0.63 ng/mL/hr, 알도스테론 17.4 pg/mL였다. 요붕증 의심 하에 vasopressin 5 IU를 피하 주사 후 요 삼투압 농도가 437 mOsm/kg으로 증가하고 소변량은 하루에 5000mL로 감소하여 중추성 요붕증으로 진단하였다 (Table 1). 환자는 vasopressin 5 IU를 하루에 2회 투여하면서 소변량이 줄기 시작하였고 치료 13일째부터는 더 이상 투여하지 않아도 소변량이 하루에 3000mL로 유지되었다. 찌르가무시병에 의한 뇌막염의 가능성을 배제하기 위해, 신경학적 검사상 특이 소견은 보이지 않았으나 뇌척수액 검사를 시행하려 하

였다. 그러나 기관 내 삽관이 되어 있고 환자가 진정 상태에 있어 검사가 용이하지 않았고 보호자들이 검사를 원하지 않아 시행하지 못하였다. 기질적 원인 감별위해 시행한 뇌 자기공명영상에서는 뇌실 주위에 저산소증으로 인한 손상으로 생각되는 백색 변성 (white matter change) 외에 특이한 소견은 관찰되지 않았다 (Fig 3). 뇌파 검사에서 임상적으로 의미 있는 소견은 발견되지 않았다. 찌르가무시병에 대한 지속적인 치료 후 환자는 상태 호전되어 퇴원하였다.

Table 1. The change of urine osmolality and urine output between before and after vasopressin injection.

	요삼투압 농도 (mOsm/kg)	소변량 (mL/day)
Vasopressin 투여 전	225 mOsm/kg	16000 mL/day
Vasopressin 투여 후	437 mOsm/kg	3000 mL/day

고 찰

찌르가무시병은 혈관염으로 인해 전신을 침범할 수 있는 질환으로 다양한 임상 양상이 나타날 수 있으나 본 환자의 경우와 같은 다뇨증에 대한 보고는 없다. 2006년 발진 및 하루에 5000mL의 다뇨증을 보인 환자에게서 혈청학적 검사를 통해 찌르가무시병을 진단 후 doxycycline을 투여하여 치료한 증례가 보고된 바 있으나 이 경우 다뇨증의 원인을 밝혀 내지는 못하였다.³⁾

본 환자는 doxycycline으로 치료하며 회복 중에 발생한 중추성 요붕증이라는 점에서 약제에 의해 발생했을 가능성을 고려하였으나 사용 약제 중 요붕증을 일으키는 약물은 없었다. 김동민 등⁴⁾의 보고에서 찌르가무시병으로 진단받고 doxycycline 100mg을 하루에 두 번 복용하던 중 치료 4일째 악화된 뇌수막염에서 혈청과 뇌척수액 내 약물농도가 0.28 ug/mL 와 0.13 ug/mL 으로 낮은 것을 확인하였다. 사용 중이던 제산제를 중단하여 doxycycline의 위장 내 흡수율을 높임으로써 뇌척수액 내 약물 농도를 치료 농도까지 높여 호전시킨 예가 있다. 본 환자에서 뇌수막염이 동반되었다면 뇌척수액 내

에서 치료 농도에 도달하지 못해 중추성 요붕증이 치료 중에 발생했을 가능성이 있다.

중추성 요붕증과 연관된 뇌수막염의 원인으로, 세균성일 경우 결핵⁵⁾, group B streptococcus, H. influenza, S. pneumoniae, Brucella, syphilis가 보고되어 있다. 바이러스 경우 거대세포 바이러스 (cytomegalovirus), 단순포진 바이러스 (Herpes simplex virus), 진균 감염의 경우 Cryptococcus 등이 알려져 있다. 주로 신생아, 어린이와 면역저하 환자에서 나타난다.²⁾ 진단은 뇌척수액을 통한 배양검사 및 ELISA, PCR을 통해 원인 균주를 확인하거나 사망 후 부검을 통해 확인하였고⁶⁾ 정확한 원인 균주를 밝혀 내지 못한 경우도 있다.⁷⁾

뇌수막염에 병발한 중추성 요붕증의 발병 기전은 확실히 알려진 바는 없으나 췌장기능부전의 주 병리 기전인 혈관 주위의 백혈구 침착과 내피세포 파괴에 의한 혈관염으로 인한 것일 수 있다. 또한 뇌수막염으로 인한 뇌압의 상승과 대뇌 부종으로 야기된 시상하부, 뇌하수체의 허혈성 손상으로 인한 것으로 보인다는 보고도 있다.⁸⁾ 그 외에 중추성 요붕증이 동반된 단순포진 바이러스 뇌수막염의 부검에서 시상하부의 뉴런에 바이러스에 의한 염증 소견이 확인되었고⁶⁾ 거대세포 바이러스 뇌수막염의 부검에서는 뇌실주변에 전형적인 거대세포 바이러스 핵내 봉입체 (CMV-positive intranuclear inclusion body)와 이차적 출혈이 있었다.⁹⁾ 이를 볼 때 원인 균주의 직접적인 침범으로 인한 뇌실질 파괴가 발병 기전일 가능성이 있다.

그러므로 췌장기능부전 환자가 다뇨증을 보일 경우 중추 신경계 침범 가능성을 염두하고 이에 대한 감별이 필요하다. 췌장기능부전 뇌수막염을 진단하는 기준은 정해진 것이 없다. 리켓치아 DNA 증폭 검사로 확진된 췌장기능부전 뇌수막염 25예의 뇌척수액 분석 결과 백혈구는 $0 \sim 110/\mu\text{L}$ (림프구 $51.9\% \pm 23.9\%$)이었고, 7예에서 단백질은 50 mg/dL 이상이였다.⁵⁾ 그 외 췌장기능부전 뇌수막염에서 뇌파 소견이나 뇌 단층촬영에서 특징적인 소견에 대해서는 연구된 바가 없다.

치료는 doxycycline 100mg을 하루에 2회 투여하는 것이다. 치료 기간은 중증이 아닐 때는 3일 치료가 권장되기도 하나, 치료 기간이 짧을 경우 재발이나 치료 실패하는 경우도 있어 일반적으로 5-7일 치료가 권장된다.

뇌수막염 등 합병증 발생 시 증상 회복시까지 투여할 수 있고 아직까지 확실히 정해진 바는 없다. 특히 뇌수막염의 경우 doxycycline의 혈뇌 장벽 투과율이 15%에서 30%정도로 낮아 뇌척수액 내에서 치료 약물 농도에 이르지 못하면 치료 실패가 야기될 수 있으므로 이에 대해 주의해야 한다.⁴⁾ 1996년 태국에서 doxycycline 저감수성 *Orientia tsutsugamushi* 감염이 보고되었으나 국내에는 doxycycline 저감수성 주가 없으므로 췌장기능부전의 치료 시 발생하는 치료 지연이나 실패의 주원인은 다른 원인을 먼저 고려해야 한다.¹⁰⁾ 그 외 chloramphenicol은 가장 처음 효과가 증명된 약제로 사용 가능하고 임신부의 경우 FDA class B약인 azithromycin을 대체 약제로 사용할 수 있다.

췌장기능부전 뇌수막염의 예후는 보고된 증례에서 doxycycline 사용으로 모두 치료 되었다. 또한 뇌수막염에 병발한 중추성 요붕증은 vasopressin으로 치료하고 뇌수막염이 호전되면 후유증과 재발없이 치료되었다.

이에 저자들은 여러 장기에 침범한 췌장기능부전 병을 doxycycline으로 치료 중에 발생한 다뇨증을 vasopressin으로 치료하여 호전된 중추성 요붕증 1례가 있어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Reference

- 1) KCDC. Scrub typhus. KCDC Website. 2008
- 2) S. Schaefer, N. Boegershausen, S. Meyer, D. Ivan, K. Schepelmann, P. Kann. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. Eur J Endocrinol 158:3-9, 2008
- 3) Kim DW, Lee KH, Lee SY, Min HK, Kim YJ, Kim YJ. A Case of Tsutsugamushi Disease with Atypical Symptom. J Korean Acad Fam Med. 27:741-745, 2006
- 4) K. DM, K. YS, C. HY, L. YB. Scrub typhus meningoencephalitis occurring during doxycycline therapy for *Orientia tsutsugamushi*. Diagn Microbiol Infect Dis. 69:271-274, 2011
- 5) Kim SY, Oh HT, Lee DS, Ho D. Ann BY, Kim KW. A Case of Diabetes Insipidus Following Tuberculous meningitis. Korean J Med. 54:568-571, 1998
- 6) Torres AM, Kazee AM, Simon H, Knudson PE, Weinstock RS. Central diabetes insipidus due to herpes simplex in a patient immunosuppressed by Cushing's syndrome. Endocr Pract. 6:26-28, 2000

- 7) Jew K, Piziak V, Gilliland PF, Hurley DL. Meningoencephalitis complicated by pituitary insufficiency and a spontaneously resolving suprasellar mass. *Neurosurgery* 14:567-569, 1984
- 8) Franco-Paredes C, Evans J, Jurado R. Diabetes insipidus due to *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Arch Intern Med.* 161:1114-1115, 2001
- 9) Moses AM, Thomas DG, Canfield MC, Collins GH. Central diabetes insipidus due to cytomegalovirus infection of the hypothalamus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical, pathological, and immunohistochemical case study. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:51-54, 2003
- 10) Kim ES, Kim MK, Lee HM, Kil SH, Chung MH, Lee JS, Kang JS. Doxycycline Resistance in *Orientia tsutsugamushi* Isolated from Korean Patients. *Infect Chemother.* 40(5):259-265, 2008.