

소아 쯔쯔가무시병에서 록시쓰로마이신 치료

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박 혜 진 · 이 경 일

Roxithromycin Treatment of Tsutsugamushi Disease (Scrub Typhus) in Children

Hye-Jin Park, M.D. and Kyung-Yil Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : Although chloramphenicol and doxycycline have been used for the treatment of tsutsugamushi disease, a difficulty exists in determining which drugs to use in treating children because of potential complications such as aplastic anemia or teeth discoloration. We evaluated the effect of roxithromycin, a macrolide antibiotic, on tsutsugamushi disease in children.

Methods : A retrospective analysis was conducted on 39 children with tsutsugamushi disease (scrub typhus) who were treated with doxycycline (DC), chloramphenicol (CM), or roxythromycin (RM) between 1991 and 2000. We divided the patients into a DC-treated group (DC group; 16 children), a CM-treated group (CM group; 14 children), and RM-treated group (RM group; 9 children) and compared these groups.

Results : Most cases (97%) developed in October and November. Fever and rash were observed in all 39 cases and an eschar was noted in 36 cases (92%). No statistical differences could be found between the three groups in mean age, duration of fever before admission, white blood cell (WBC) count, and complications including abnormal liver enzymes. In most cases defervescence after treatment was within 24 hours (34 cases, 87%), and during 24-48 hours in two cases in the DC group, one in the CM group, and two in the RM group (no statistical difference).

Conclusion : Roxithromycin was as effective as conventional doxycycline or chloramphenicol, in children with scrub typhus and may be safer to use. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:710-713)

Key Words : Tsutsugamushi disease, Chloramphenicol, Doxycycline, Roxithromycin, Children

서 론

쯔쯔가무시병은 *Orienta tsutsugamushi*에 의한 발열, 발진, 가피(eschar) 등을 보이는 전신성 감염 질환으로 때로는 중한 합병증으로 생명을 위협할 수 있다. 국내에서 1986년 진주 지역 주민에서 처음 보고된 이후 매년 지속적으로 환자의 발생이 증가하고 있으며 최근 가을철에 발생하는 토착병으로 인정되고 있다¹⁾. 따라서 소아에서도 매년 가을철에 열성, 발진성 질환으로 쯔쯔가무시병 발생이 증가하고 있는 경향을 보이고 있다. 소아 환자에서 이 질환의 발병 계절, 발진과 특징적인 가피는 쯔쯔가무시병의 임상적 진단에 많은 도움을 준다^{2,3)}. 쯔쯔가무시병의

치료제로는 클로람페니콜 또는 독시사이클린이 사용되고 있으나 소아에서는 재생불량성 빈혈의 위험성, 치아 착색 등의 합병증으로 연령에 따라 치료제의 선택에 어려움이 있다. 한편 새로운 매크로라이드계 항생제가 실험관내 및 임신부의 리케치아 감염에 효과가 있는 것이 알려져 있다⁴⁻⁶⁾. 저자들은 2000년 가을철에 발생한 쯔쯔가무시병 환자 11명 중 9명에 대해 새로운 매크로라이드 항생제의 하나인 록시쓰로마이신(roxithromycin)을 처음 시도하였으며 과거 클로람페니콜과 독시사이클린으로 치료받은 환아들과 임상적, 검사실 소견 등과 비교하여 쯔쯔가무시병 환아에 대한 록시쓰로마이신의 치료 효과를 알아보았다.

대상 및 방법

1991년부터 2000년까지 10년간 가톨릭대학교 대전성모병원 소아과에 입원하여 쯔쯔가무시병으로 치료받은 환아는 39명이었으며 입원 기록지를 후향적으로 분석하였다. 이들 환아 중 1999

접수 : 2003년 3월 4일, 승인 : 2003년 4월 30일
책임저자 : 이경일, 가톨릭대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungvil@yahoo.com

년까지 28명이, 2000년에 11명이 입원하였다. 이들 환아를 대상으로 치료 약제에 따라 16명의 독시사이클린으로 치료받은 군(DC군), 14명의 클로람페니콜로 치료받은 군(CM군)과 9명의 록시프로마이신으로 치료받은 군(RM군)으로 나누었다. 치료 용량과 방법으로 독시사이클린은 5 mg/kg/day 경구로 2회 분할 투여, 클로람페니콜은 50 mg/kg/day 경구 또는 정맥으로 3-4회 분할 투여, 록시프로마이신은 10 mg/kg/day 경구로 2회 분할 투여하였으며, 각 환아 군에 대해 해열 후 7-10일간 치료하였다. 각 군의 평균 나이, 입원 전 발열일, 백혈구 수, 비정상 간효소치, 합병증 및 치료 시작 후 해열시간 등을 비교 분석하였다. 통계처리는 각 군간의 지표를 independent sample *t*-test와 chi square test를 이용하여 비교하였다(SPSS 10.0). 각 군의 지표를 평균치±표준편차로 표시하였으며, *P*<0.05의 경우 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

연도별 발생 빈도에서 환아는 1991년 8명, 1992년 5명, 1993년에서 1997년까지는 매년 0-2명, 1998년 6명, 1999년 2명, 2000년 11명으로 1991년과 2000년에 발생이 많았다. 월별로는 9월 말의 1명을 제외한 모든 환아가 10, 11월에 발병하였으며 10월에 24명(61.5%), 11월에 14명(35.9%)이 발생하였다. 연령은 6개월부터 13세까지 평균 6.1±3.4세이었고, 1세 미만 2명(5%), 1-5세 18명(46%), 6-10세 14명(36%), 11-13세 5명(13%)의 분포를 보여 5세 이하의 환아가 20명 (51%)을 차지하였으며, 남녀비에서 남아가 29명, 여아가 10명으로 2.9:1를 보였다. 임상 증상으로 발열과 발진은 39명 모두에서 나타났으며, 가피(eschar)는 36명(92%)에서 발견되었다. 전체 환아의 입원전 발열일은 평균 6.8±2.3일, 총입원일은 6.4±2.0일이었고, 입원시의 백혈구수 8,600±2,900/mm³(호중구 50±15%, 임파구 40±14%, 단핵구 6±4%), 혈소판수 19.8±5.1만/mm³, ESR 22.5±10.0 mm/hr, CRP 3.2±2.2 mg/dL(음성 7례)이었다. 입원 중에 실시된 찌찌가무시 항체 검사에서 39명 중 31명(80%)에서 양성을 보였다. 정상치의 2배 이상 간효소치 상승을 보인 예는 12례(31%), 경한 혈소판 감소를 보인 예가 3례(8%) 있었다. 합병증으로 간질성 폐렴을 보인 1례가 CM군에서 있었으며 그 밖의 중한 합병증을 보인 예는 없었다. 치료 시작 후 해열시간은 첫 약제가 투여된 48시간 이내 모든 군의 환아에서 발열은 소실되었으며 지속적인 발열이나 재발로 인한 발열을 보인 환아는 없었다. 다만 DC군 중 1례에서 해열 5일 후 상기도 감염으로 2일간의 재발열이 있었다(Table 1).

각 군간의 비교에서 평균 나이는 DC군 7.1±3.7세, CM군 5.8±3.1세, RM군 4.2±2.4세로 DC군이 두 군에 비해 높았으나 통계학적으로 차이는 없었다. 입원 전 발열일은 DC군 6.8±2.0일, CM군 7.3±2.7일, RM군 6.1±2.0일로, 백혈구수에서 DC군 8,600±2,900/mm³, CM군 8,400±3,500/mm³, RM군 7,000±

Table 1. Characteristics of Patients

Characteristics	Values(n=39)
Age(yr)	6.1+3.4*
Age <5 yr old(n)	20(51.3) [†]
Male/female(n)	29/10
Fever duration before admission(day)	6.8±2.3
Clinical manifestations(n)	
Fever	39(100.0)
Rash	39(100.0)
Eschar	36(92.3)
Hepatitis	12(30.8)
Thrombocytopenia	3(7.1)
Interstitial pneumonia	1(2.7)
Laboratory findings	
WBC(×10 ³ /mm ³)	8.6±2.9
Neutrophil(%)	49.8±15.3
Lymphocyte(%)	40.1±14.4
Monocyte(%)	6.2±3.5
Platelet(×10 ³ /mm ³)	198±51
CRP(mg/dL)	3.6±1.8
Abnormal LFT(n)	12(30.8)
Anti-tsutsumushi antibody(n)	31(79.5)
Defervescence(n)	
within 24 h	34(87.2)
within 48 h	39(100.0)

*Mean±SD, [†]Numbers in parenthesis, percent
Abbreviation : LFT, liver function test

2,400/mm³로, CRP는 DC군 3.6±1.8 mg/dL, CM군 2.5±1.7 mg/dL, RM군 3.6±2.7 mg/dL로, 비정상 간효소치를 보인 비율에서도 DC군 5례(31%) CM군 5례(36%), RM군 2례(22%)로 3군간의 통계학적 차이를 볼 수 없었다. 치료 시작 후 해열 시간은 대부분의 환아에서 24시간 안에 해열되었으며(35명, 90%), 24-48시간 사이에 해열된 환아는 DC군에서 2명, CM군에서 1명, RM군에서 2명이었으며 통계학적으로는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 약제 사용에 따른 합병증으로 CM군에서 1례, RM군에서 2례에서 묽은변을 보였으며 그 밖의 심한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

찌찌가무시병은 주로 호주의 북부를 포함하는 태평양 연안과 일본을 포함한 동아시아에서 주로 발생하며 한국에서도 매년 가을철에 발생하는 토착병으로 소아에서도 발생이 증가하고 있다^{1-3,7}). *O. tsutsugamushi*의 매개체(vector)이며 보유체(reservoir)인 trombiculid mite(*Leptotrombidium* spp.)는 20여종이 알려져 있으나, 국내에서는 *L. pallidum*과 *L. scutullare* 2종에서 *O. tsutsugamushi*가 증명되었다⁸). *O. tsutsugamushi*는 혈청형으로 Guillian, Karp 및 Kato의 3주(strains)가 원형(proto-types)으로 알려져 왔으며, 이 질환이 만연된 여러 나라에서 새

Table 2. Characteristics by Treatment Groups

Characteristics	Doxycycline(n=16)	Chloramphenicol(n=14)	Roxithromycin(n=9)	P
Age(yr)	7.1±3.7	5.8±3.1	4.2±2.4	0.14
Age <8 yr old(n, %)	8(50.0)	3(92.9)	9(100.0)	0.04
Male/female(n)	12/4	11/3	6/3	0.26
Febrile day*	6.8±2.0	7.3±2.7	6.1±2.0	0.49
Eschar(n, %)	15(93.8)	13(92.9)	8(88.9)	0.90
WBC(×1,000/mm ³)	8.6±2.9	8.4±3.5	7.0±2.4	0.50
CRP(mg/dL)	3.6±1.8	2.5±1.7	3.6±2.7	0.88
Abnormal LFT(n, %)	5(31.3)	5(35.7)	2(22.2)	0.79
Defervescence(n, %)				
within 24 h	14(87.5)	13(92.9)	7(77.8)	0.40
within 48 h	16(100.0)	14(100.0)	9(100.0)	

*Duration of fever before admission, †More than 2-fold normal values of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase
Abbreviation : LFT, liver function test

로운 혈청형이 계속 보고되고 있다^{9, 10}. 국내에서 분리된 137주를 분석한 연구에서 새로 발견된 보령 주(Boryong strain)가 81%, Karp 주 10%, Guilliam 주 7%로 보고되었으며¹¹, 지역적으로도 차이를 보여 남서부에서는 보령 주, 북동부에서는 Guilliam 및 Karp 주가 주종을 이룬다¹¹. 쯔쯔가무시병에서 침범한 주에 따라 임상 증상의 중증도와 마우스에서의 독성(virulence)이 다른 것으로 알려져 있으며¹², 아직까지 국내에서 서로 다른 혈청형 주에 따른 비교 연구는 시도되지 않았다.

국내 성인 쯔쯔가무시병은 여성에서 호발하고, 주증상으로 극심한 두통, 근육통 및 발열과 오한이 80% 이상에서 나타난다. 가피의 발견은 62-87%, 발진은 49-96%, 간질성 폐렴은 18-40%로 보고되었으며, 혼수, 속 등의 중한 합병증 및 사망례도 보고되었다¹³⁻¹⁷. 이에 반해 저자들의 과거 연구를 포함한 소아 환아를 대상으로 한 연구에 의하면 소아 쯔쯔가무시병의 임상 증상은 성인에 비하여 차이를 보인다. 남아에서 호발하며 병원을 방문시의 주증상은 발열로 두통이나 근육통이 주소인 경우는 드물다. 발진은 모두 나타나고 특히 홍역양 발진이 얼굴에 나타나는 경우가 많으며 가피도 대부분에서 발견된다. 질병 경과 중에도 간질성 폐렴을 포함한 합병증이 드물고, 검사실 소견의 이상이 경하며, 치료에 대한 해결기간도 짧아 대부분 성인에 비해 경한 경과를 보이는 것 같다^{2, 3}. 이는 연령에 따른 면역반응의 차이, 또는 임상적 소견에 의한 빠른 진단과 치료로 중증으로 진행될 기회가 적은 것에 기인하는 것으로 보인다.

쯔쯔가무시병에서 발진과 함께 털진드기의 유충(chigger)에 물린 부위에 생기는 가피는 진단에 매우 중요한 것으로 알려져 있으며¹⁸, 따라서 소아에서는 가을철에 발열을 보이고 발진과 가피를 발견할 수 있으면 임상적으로 진단이 가능하여 혈청학적 진단이 나오기 전에 조기 치료가 가능하다. 가피가 없었던 3명의 환아의 경우 혈청학적인 검사에서 양성을 보였다.

소아에서의 감염 경로는 성인과 마찬가지로 야외 활동에 의한 털진드기의 유충에 직접 노출에 의한 것으로 보인다. 그러나 소아 환아의 약 반수가 독립적인 야외 활동이 어려운 5세 이하였

으며 또한 보호자와 같이 야외로 동반한 일이 없었던 6개월, 8개월 영아에서도 발생한 것을 미루어, 또 다른 감염 경로로 성인이 야외 활동을 하는 동안 의복 등에 잠복해 있던 유충에 의한 이차적인 노출을 추정해 볼 수 있다. 만일 이러한 감염 경로가 존재한다면 새로운 예방 대책이 필요할 것으로 보인다.

쯔쯔가무시병의 치료제로는 클로람페니콜, 테트라사이클린 및 독시사이클린이 효과적이며, 최근 고용량의 독시사이클린의 단기 간 요법도 시도되고 있다¹⁹⁻²¹. 이러한 항생제는 소아에서도 사용되고 있으나, 클로람페니콜의 경우 신생아기의 gray 증후군은 잘 알려져 있으며, 치명적인 재생불량성 빈혈의 위험성과 골수 억제 작용이 있어 최근에는 거의 사용되지 않고 있다²². 또한 테트라사이클린의 경우 태아 시기와 영아기에 노출시 영구치의 착색이 보고되었으며, 독시사이클린은 이러한 위험성이 적은 것으로 알려져 있으나 일반적으로 8세 이하에서는 사용이 기피된다²³.

최근 새로운 마크로라이드계(new macrolides) 항생제가 실험 관내, 실험 동물 및 임상의 다양한 리케치아 감염에 효과가 있는 것이 알려지고 있다^{4-6, 24}. 이 들 항생제는 에리스로마이신 유도체로 roxithromycin, azithromycin, clarithromycin 등이 있으며 에리스로마이신에 비해 반감기가 길어 하루 1-2회 투여하며 치료 효과는 비슷한 것으로 알려져 있다²⁵.

임상에서 중한 합병증이 알려져 있는 약제의 선택은 질병의 위험성이 약제 사용의 위험성을 넘어설 경우 정당화 될 수 있으며 치료 의사의 판단에 의존하게 된다. 소아 쯔쯔가무시병의 경우 일반적으로 경한 임상 경과를 보이므로 부작용 위험이 있는 클로람페니콜이나 독시사이클린을 록시스로마이신을 포함한 새로운 마크로라이드계 약제로 대체하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 쯔쯔가무시병의 치료제로는 클로람페니콜 또는 독시싸

이클린인 사용되고 있으나 소아에서는 재생불량성 빈혈의 위험성, 치아 착색 등의 합병증으로 연령에 따라 치료제의 선택에 어려움을 겪을 수 있다. 새로운 마크로라이드계 항생제의 하나인 록시쓰로마이신의 쓰쓰가무시병 환아에 대한 치료 효과를 알아보고자 하였다.

방 법 : 쓰쓰가무시병으로 치료받은 환아 39명을 대상으로 치료 약제에 따라 독시사이클린으로 치료받은 16명(DC군), 클로람페니콜로 치료받은 14명(CM군)과 록시쓰로마이신으로 치료받은 9명(RM군)으로 나눈 후 각군의 평균 나이, 입원 전 발열일, 백혈구 수, 비정상 간효소치를 포함한 합병증 및 치료 시작 후 해열 시간을 후향적으로 비교하였다.

결 과 : 환아의 평균 연령은 6.1±3.4세이었고, 5세 이하의 환아가 20명(51%)을 차지하였으며, 남녀비에서 2.9:1를 보였다. 거의 모든 환아가 10, 11월에 발병하였으며 10월에 24명(62%), 11월에 14명(36%)이 발생하였다. 임상 증상으로 발열과 발진은 39명 모두에서 나타났으며, 가피(eschar)는 36명(92%)에서 발견되었다. 평균 나이는 DC군 7.1±3.7세, CM군 5.8±3.1세, RM군 4.2±2.4세로 DC군이 높았으나 통계학적으로 차이는 없었다. 입원 전 발열일, 백혈구수, CRP 및 비정상 간효소치를 보인 비율은 3군간의 통계학적 차이를 볼 수 없었다. 대부분의 환아는 24시간 안에 해열되었으며(35명, 89.7%), 24-48시간 사이에 해열된 환아는 DC군에서 2명, CM군에서 1명, RM군에서 2명이었으며 통계학적으로는 차이를 보이지 않았다.

결 론 : 소아의 쓰쓰가무시 병의 치료에서 록시쓰로마이신이 기존의 독시사이클린이나 클로람페니콜과 같은 효과를 보였으며, 두 약제에서 볼 수 있는 합병증이 없어 사용하기 더 안전할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. J Korean Med Sci 1995;10:227-38.
- 2) 박병규, 김승환, 오영균, 윤희상, 염명걸, 유한욱 등. 소아 쯤쯤가무시병 환자 28명의 임상상 및 유행기간에 따른 간접 면역형광 항체의 변동상. 감염 1993;25:109-23.
- 3) 송지연, 한지환, 황성수, 이경일, 이경수. 대전 및 충청지역에서 발생한 쯤쯤가무시병의 임상적 고찰. 소아과 1995;38:641-8.
- 4) Strickman D, Sheer T, Salata K, Joyce H, Dasch G, Kelly D, et al. In vitro effectiveness of azithromycin against doxycycline-resistant and susceptible strains of rickettsia tsutsugamushi, etiologic agent of scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2406-10.
- 5) Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D. Azithromycin activities against Orienta tsutsugamushi strains isolated in cases of scrub typhus in Northern Thailand. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2817-8.
- 6) Choi EK, Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1538-9.
- 7) Rapmund G. Rickettsial disease of the Far East: new perspectives. J Infect Dis 1984;149:330-8.
- 8) Rhee HI, Lee IY, Cho MK. Determination of the vector species of tsutsugamushi disease in Korea. Korean J Parasitol 1991;29:87-92.
- 9) Shirai A, Collaugh JC, Gan E. Serologic analysis of scrub typhus isolates from the Pescardores and Philippin island. Japan J Med Sci Biol 1982;35:255-9.
- 10) Tamura A, Takahashi K, Tsuruhara T. Isolation of Rickettsia tsutsugamushi antigenically different from Kato, Karp and Gillium strains from patients. Microbiol Immunol 1984;26:873-82.
- 11) Chang WH, Kang JS, Lee WK, Choi MS. Serological classification by monoclonal antibodies of Rickettsial tsutsugamushi isolated in Korea. J Clin Microbiol 1990;28:685-8.
- 12) Nagano I, Kasuya S, Noda N, Yamashita T. Virulence in mice of Orienta tsutsugamushi isolated from patients in a new endemic area in Japan. Microbiol Immunol 1996;40:743-7.
- 13) 이종곤, 이병삼, 신옥식, 오용구, 기세길. 쯤쯤가무시병 75례에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회지 1991;41:558-63.
- 14) 전기엽, 이병삼. 쯤쯤가무시병 98례의 임상적 고찰(1986-1991). 대한내과학회지 1993;45:177-86.
- 15) 문 범, 백강우, 김기태, 박창환, 류도현, 최성규 등. 쯤쯤가무시병 120례의 임상적 고찰. 감염 1995;27:273-9.
- 16) 이현숙, 김대수, 진영주, 김성진, 송형근, 성노현 등. 쯤쯤가무시병에 동반된 간질성 폐렴에 관한 연구. 대한내과학회지 1996;50:77-86.
- 17) 김영옥, 전희경, 조석구, 윤선애, 손현식, 오수혁 등. 쯤쯤가무시병 환자에서 질환의 중증도 표식자로서 저알부민혈증의 임상적 의의. 대한내과학회지 2000;59:516-21.
- 18) 이강수, 유승근, 고완, 이원영, 배진기, 김기열. 쯤쯤가무시병의 조기 진단을 위한 발진, 림프절염 및 가피 관찰의 중요성에 대한 재검토. 감염 1991;23:163-9.
- 19) Sheehy TW, Hazlett D, Turk RE. Scrub typhus. A comparison of chlroramphenicol and tetracycline in its treatment. Arch Intern Med 1973;132:77-80.
- 20) Brown GW, Saunders JP, Singh S, Huxsoll DL, Shirai A. Single dose doxycycline therapy for scrub typhus. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 1978;72:412-6.
- 21) Song JH, LeeCW, Chang WH, Choi SW, Choi JE, Kim YS, et al. Short-course doxycycline treatment versus conventional tetracycline therapy for scrub typhus: a multicenter randomized trial. Clin Infect Dis 1995;21:506-10.
- 22) Feder HM Jr, Osier C, Maderazo EG. Chloramphenicol: A review of its use in clinical practice. Rev Infect Dis 1981;3:479-91.
- 23) Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth Pediatr Infect Dis J 1998;17:429-31.
- 24) Breitschwerdt EB, Papich MG, Hegarty BC, Gilger B, Hancock SI, Davidson MG. Efficacy of doxycycline, azythromycin, or trovafloxacin for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:813-21.
- 25) Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Suss E, Gross B. Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against Borrelia burgdorferi. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:651-3.