

소아에서 발생한 쯔쯔가무시 열에서 Azithromycin 치료 완치 4례

원광대학교 의과대학 소아과학교실

김은정 · 이창우 · 오연균 · 윤향석 · 김종덕

Four Cases of Scrub Typhus Treated with Azithromycin in Children

Eun Jung Kim, M.D., Chang Yoo Lee, M.D., Yeon Gyun Oh, M.D.
Hyang Suk Yun, M.D. and Jong Duck Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University, School of Medicine, Iksan, Korea

Tsutsugamushi fever is a serious febrile disease outwardly similar to malaria and various arboviral infections. The endemic area is Asia-Pacific. This disease are generally associated with disturbed habitats favoring large populations of vector larval trombiculid mites. Therapy with tetracycline, chloramphenicol or ciprofloxacin is currently recommended. Unfortunately these drugs is suboptimal for children and pregnant women. Recently, azithromycin has been proven to be effective in therapy of scrub typhus. There is no evidence that azithromycin causes adverse reaction to developing fetus or children. We report four cases of tsutsugamushi fever in children successfully treated with azithromycin. This is the first report describing clinical application of azithromycin to tsutsugamushi fever in Korean children. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:188-191)

Key Words : Tsutsugamushi fever, Azithromycin, Children

서 론

쯔쯔가무시 열(tsutsugamushi fever)은 털진드기병이라고도 하며, 진드기의 유충(larval trombiculid mite)이 사람의 몸의 부분을 물고 흡혈할 때에 전염되는 리케차(*Orientia tsutsugamushi*)에 의하여 발생하는 급성 열성 질환이다. 주로 가을과 초겨울에 발생하며 발생 지역은 주로 일본, 파키스탄, 손로몬 섬을 연결하는 삼각지대 이내로¹⁾ 국내에서는 1951년 한국전에서 주한 유엔군에 의해 처음 보고되었²⁾ 1986년부터는 혈청학적인 진단이 가능하게 되어 점차 보고가 많아지게 되었다. 임상적으로는 발열, 피부발진, 물린 부위의 가피(eschar) 등을 특징으로 하고, 적절한 치료가 안 되었을 경우에는 10%의 치사율을 보인다³⁾. 치료는 doxycycline과 chloramphenicol이 scrub typhus의 치료를 위한 선택 약으로 알려져 있으나^{4,5)} 소아에서는 doxycycline 제제가 치아에 착색을 일으킬 위험이 있으므로, 8세 미만의 아이들에서는 사용하지 않을 것을 권장하고 있다. Chloramphenicol도 비가역적인 골수 독성을 가진다는 보고가 있어 소아 영역

에서의 적절한 다른 치료 약제가 필요하다고 하겠다⁶⁾.

최근 새로운 macrolide 계통의 약제인 azithromycin이나 clarithromycin이 doxycycline에 저항성이거나 알러지 반응을 보이는 리케차(*Orientia tsutsugamushi*) 균주에 효과가 있다고 증명되어 지면서 아이들에게 안전하고 임신 여성에서도 사용이 가능한 azithromycin의 쯔쯔가무시 열에 대한 치료 효과가 보고되어지고 있다. 일본에서 미우라 등⁷⁾이 clarithromycin으로 완치된 쯔쯔가무시 열 3례를 발표하였고, 국내에서는 최 등⁸⁾이 임신 부에서 azithromycin으로 치료한 쯔쯔가무시 열 2례를 보고하였으며, 정 등⁹⁾이 성인에서 doxycycline과 azithromycin의 효과를 비교하였지만, 소아를 대상으로 쯔쯔가무시 열에 대한 azithromycin의 효과를 보고한 논문은 없었다.

이에 저자들은 발열, 피부발진, 물린 부위의 가피(eschar) 등을 주소로 내원하여 쯔쯔가무시 열로 확진된 소아에서 azithromycin 투약으로 완치된 4례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아 : 유○선, 6세, 남아

접수 : 2002년 7월 4일, 승인 : 2002년 10월 9일
책임저자 : 이창우, 원광대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 063)850-1099 Fax : 063)853-3670
E-mail : Chan33@be.md

주 소 : 2일 동안의 고열, 피부 발진

과거력 : 농촌 거주하며 출생력상 특이 소견은 없었다.

현병력 : 내원 10일 전 친구들과 논에서 놀이를 한 후부터 지속적인 미열 및 콧물로 개인 이비인후과와 소아과에서 약물 치료했으나 증상 호전이 보이지 않고, 내원 2일 전부터 고열과 전신에 피부 발진 동반되어져 본원 응급실 통해 입원하였다.

진찰 소견 및 신경학적 진찰 소견 : 내원시 체온은 40.2℃, 맥박수 120회/분, 호흡수 28회/분이었고, 체중은 20 kg(25-50 백분위수), 신장은 118 cm(50-75 백분위수), 심장 및 폐 청진상에는 특이 사항 없었고, 복부 검사상에서도 이상 소견은 없었다. 전신에서 피부발진이 관찰되었고, 양쪽 겨드랑이와 경부 특히, 왼쪽의 입과선에 부종이 보였고, 오른쪽 귀 후방에 가피(eschar)가 발견되어, 쓰쓰가무시 진드기(tsutsugamushi mite)에 물린 것으로 추정되어졌다. 의식은 명료하였고, 그 외 신경학적 검사상 특이 사항은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시, 말초혈액 검사상, 혈색소 10.3 mg/dL, 적혈구 용적 30%, 백혈구 7,900/mm³, 다핵구 76%, 임파구 16%, 혈소판 156,000/mm³, 적혈구 침강 속도 13 mm/hr, 면역혈청 검사상, C-반응성 단백 10.0 mg/L, ASO 2,452.8 IU/mL, IgA/IgE 103/579 mg/dL이었으며, 전해질 이상 등 생화학적 검사상의 이상 소견은 없었다. 기타 검사에서, Mycoplasma 항체가 양성 소견(1:160)이었고, Tsutsugamushi 항체 양성이었으며, 한국형 출혈 열 음성, Leptospira 항체 음성을 보였다. 소변 검사상, 이상소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 입원한 후에, 경구로 azithromycin(zithromax)(1일 200 mg, 10 mg/kg, 건조 시럽 40 mg/mL) 5일 요법을 시행하였으며, 발열과 두통은 내원 2일째부터 호전되었고, 피부 발진은 점진적으로 소실되어 내원 4일째에 거의 회복되었다.

증 례 2

환 아 : 구○미, 9세, 여아

주 소 : 10일 동안의 발열과 6일 동안의 피부 발진, 인후통

과거력 : 농촌 거주하며, 출생력상, 특이 소견은 없었다.

현병력 : 내원 10일 전부터 지속적인 미열 및 기침, 콧물 보이다가, 내원 6일 전부터 발열 및 인후통, 전신의 피부 발진이 보여졌고 특히 등쪽에 가피가 발견되어져, 개인 가정 의학과에서 치료했으나 증상 호전이 보이지 않아, 외래 통해 입원하였다.

진찰 소견 및 신경학적 진찰 소견 : 내원시, 체온은 37℃, 맥박수 108회/분, 호흡수 24회/분, 혈압 90/60 mmHg이었고, 체중은 26.2 kg(25-50 백분위수), 신장은 132 cm(25-50 백분위수), 심장 및 폐 청진상에는 특이 사항 없었으며, 복부 검사상에서도 이상 소견은 없었다. 전신에서 피부발진이 관찰되었으나, 소양감은 보이지 않았고, 등 쪽에 가피가 발견되었다. 의식은 명료하였고, 그 외 신경학적 검사상, 특이 사항은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시, 말초혈액 검사상, 혈색소 10.6 mg/dL, 적혈구 용적 31.6%, 백혈구 6,730/mm³, 다핵구 42%, 임파구 38

%, 혈소판 206,000/mm³, 적혈구 침강 속도 4 mm/hr, 면역혈청 검사상, C-반응성 단백 4.5 mg/L, ASO 214 IU/mL, IgA/IgE 125/27.2 mg/dL이었고, 생화학적 검사상, 총단백/알부민 6.3/3.7 mg/dL, AST/ALT 135/173 U/L, Mycoplasma 항체 음성, 기타 검사에서, Tsutsugamushi 항체 양성소견 보였고, 한국형 출혈 열 음성, Leptospira 항체 음성을 보였다. 소변 검사상, 이상 소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 내원한 후, 경구로 azithromycin(zithromax)(1일 280 mg, 10 mg/kg, 건조 시럽 40 mg/mL) 5일 요법을 시행하였으며, 발열과 두통은 내원 3일째 호전되었고, 피부 발진은 점진적으로 소실되어, 내원 2일째에 회복되었다.

증 례 3

환 아 : 김○희, 6세, 여아

주 소 : 5일 동안의 발열, 오한, 피부 발진

과거력 : 농촌 거주하며 출생력상 특이 소견은 없었다.

현병력 : 내원 5일전부터 지속적인 미열 및 오한, 전신의 피부 발진 및 소양감 보여져, 외래 통해 입원하였다.

진찰 소견 및 신경학적 진찰 소견 : 내원시, 체온은 36.6℃, 맥박수 106회/분, 호흡수 30회/분, 혈압 90/60 mmHg이었고, 체중은 20 kg(25-50 백분위수), 신장은 116 cm(50-75 백분위수), 심장 및 폐 청진상에는 특이 사항 없었고, 복부 검사상에서도 이상 소견은 없었다. 전신에서 피부발진 및 소양감이 보여졌고, 입원 후에 지속적인 고열(38.9℃)이 보여졌다. 인후의 발적이 관찰되었고, 전신의 피부에 홍반성 자반성 발진이 보였으나, 가피는 발견되지 않았다. 의식은 명료하였고, 그 외 신경학적 검사상 특이 사항은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시, 말초혈액 검사상, 혈색소 11.6 mg/dL, 적혈구 용적 34.2%, 백혈구 3,670/mm³, 다핵구 51%, 임파구 38%, 혈소판 205,000/mm³, 적혈구 침강 속도 4 mm/hr, 면역혈청 검사상, C-반응성 단백 53.6 mg/L, ASO 170 IU/ml, IgA/IgE 231/62.4 mg/dL, Mycoplasma 항체 양성(1:80)이었으며, 생화학적 검사상, 총단백/알부민 6.6/3.8 mg/dL, AST/ALT 164/261 U/L, Na/K 139/4.1 mEq/L, 기타 검사에서, Tsutsugamushi 항체 양성소견 보였고, 한국형 출혈 열 음성, Leptospira 항체 음성을 보였다. 소변 검사상, 이상소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 입원 후, 바이러스성 돌발진 진단하에, 정맥주사로 aminoglycoside와 augmentin를 투여했으나, 발열 지속되었고 내원 4일째에 왼쪽 귀 후방으로 가피 병변이 발견되어져, 경구로 azithromycin(zithromax)(1일 200 mg, 10 mg/kg, 건조 시럽 40 mg/mL) 5일 요법을 시행하였으며, 발열은 내원 5일째 호전되었고, 피부 발진은 점진적으로 소실되어 내원 6일째에 회복되었다.

증 례 4

환 아 : 고○혜, 11세, 여아

주소 : 4일 동안의 발열, 피부 발진 & 왼쪽 겨드랑이의 부종

과거력 : 농촌 거주하며 출생력상 특이 소견은 없었다.

현병력 : 내원 4일 전부터 지속적인 발열 및 피부 발진과 왼쪽 겨드랑이의 부종 관찰되어 개인 내과에서 치료했으나 증상 호전되지 않고 피부 발진 심화되어 본원 외래 통해 입원하였다.

진찰 소견 및 신경학적 진찰 소견 : 내원시, 체온은 37.1℃, 맥박수 96회/분, 호흡수 32회/분, 혈압 130/70 mmHg이었고, 체중은 46 kg(75-90 백분위수), 신장은 144 cm(25-50 백분위수), 심장 및 폐 청진상에는 특이 사항 없었고, 복부 검사상에서도 이상 소견은 없었다. 진신에서 피부발진이 관찰되었으나 소양감은 보이지 않았고, 왼쪽 겨드랑이에 동통을 동반한 종괴가 촉진되었고 입원 후에 지속적인 고열과 동통을 호소했으며, 경부에 입과선 부종이 관찰되어졌다. 왼쪽 겨드랑이 부위에 가피가 관찰되었다. 의식은 명료하였고, 그 외 신경학적 검사상 특이 사항은 없었다(Fig. 1).

검사 소견 : 입원 당시, 말초혈액 검사상, 혈색소 13 mg/dL, 적혈구 용적 39%, 백혈구 3,080/mm³, 다핵구 49%, 임파구 38

%, 혈소판 135,000/mm³, 적혈구 침강 속도 7 mm/hr, 면역혈청 검사상 C-반응성 단백 21 mg/L, ASO 129.6 IU/mL, Mycoplasma 항체 양성(1 : 80)이었으며, 생화학적 검사상, 총단백/알부민 6.8/3.9 mg/dL, AST/ALT 101/94 U/L, 기타 검사에서 Tsutsugamushi 항체 양성소견 보였고 한국형 출혈 열 음성, Leptospira 항체 음성을 보였다. 소변 검사상, 이상소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과 : 입원한 후에, 경구로 azithromycin(zithromax) (1일 500 mg, 10 mg/kg 1 cap 250 mg) 5일 요법을 시행하였으며, 발열은 내원 3일째 호전되었고, 피부 발진과 왼쪽 겨드랑이의 종괴는 점진적으로 소실되어, 내원 4일째에 회복되었다.

고 찰

Azithromycin은 반합성의 macrolide로서 화학적으로 15각형에 속한다. Macrolide는 큰 반지(ring)이라는 뜻으로 이 ring에 여러 개의 deoxy sugar가 붙어있다. Erythromycin, clarithromycin, roxithromycin은 14각형이다. Azithromycin은 15번 lactone ring에 methyl로 치환된 nitrogen을 가지고 있어서 azalide계 항생제로 불리운다¹⁰. 이러한 macrolide계 항생제는 50년대 주로 페니실린의 대체로 사용되어 왔으나 최근부터 그 임상적인 적용범위가 확대되고 있다. 60년대는 *Mycoplasma pneumoniae*의 치료로 학동기와 청소년, 성인의 폐렴 치료에 중요한 비중을 차지하였고, 70년대 이후 *Chlamydia*와 *Legionnaire*, *Campylobacter*까지 확대되어 치료제로 사용되고 있다. 소아에서는 *Hemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*의 중이염에도 적용된다¹¹.

약물 동력학적으로 투여 후 몸 전체로 빠르게 흡수되어 광범위하게 분포되지만 위장관에 음식이 있으면 이용률이 50% 감소하는 특징을 갖는다. 혈중 농도에 비해 조직과 분비물에서 10배 이상의 농도를 보이고 반감기는 68시간으로 매우 길고 항균력도 5일 동안이나 지속된다. 그러나 조직내 농도는 높지만 혈중농도가 낮기 때문에 균혈증의 경우에는 위험할 수 있다¹².



Fig. 1. The eschar on the left axilla area in case 4.

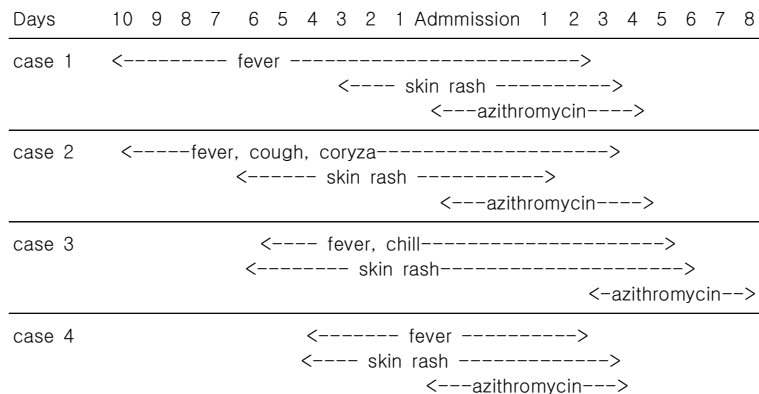


Fig. 2. Clinical course after azithromycin therapy.

요 약

치료 용법은 조직내 농도가 장기간 유지되므로 단기간의 투여로도 효과적이다. 소아는 10 mg/kg 1일 1회로 3일이나 5일 치료한다. 기술한대로 음식이 이용율을 낮추기 때문에 음식을 섭취하기 1시간 전이나 2시간 후에 투여한다¹³⁾.

큰 부작용이 없는 비교적 안전한 약으로 복통, 설사, 오심 등이 있을 수 있으나 약을 끊어야 할 경우는 거의 없다. 또 간의 cytochrome P450을 억제하지도 않으므로 이 과정을 통해 제거되는 약물과의 상호 작용도 없다.

Scrub typhus의 치료를 위한 선택 약으로 doxycycline과 chloramphenicol이 알려져 있으나, 소아에서는 doxycycline제제가 치아에 착색을 발생시킬 위험이 있으므로, 8세 미만의 아이들에서는 사용하지 않을 것을 권장하고 있고, chloramphenicol도 비가역적인 골수 독성을 가진다는 보고가 있어 소아 영역에서의 적절한 치료 약제라고 할 수 없다. 쓰쓰가무시 열에 대한 macrolide의 투여는 doxycycline에 저항성이거나 알리지 반응을 보이는 예에서 적용되는 것으로 알려져 있으나¹⁴⁾ 쓰쓰가무시 열인 임신부나 태아에서는 기형 발생의 위험 때문에 doxycycline과 chloramphenicol이 투여될 수 없으므로, 비교적 안전한 macrolide의 투여가 필요하게 되었다.

쓰쓰가무시 열에 대한 macrolide의 효과에 대한 보고는 1995년에 Strickman 등¹⁴⁾이 쓰쓰가무시 열에 대한 실험실 내에서의 azithromycin의 효과를 처음으로 보고하였고 1997년에 일본에서 미우라 등⁷⁾이 clarithromycin의 성인 3명에 대한 효과를, 1999년에 Watt 등¹⁵⁾이 태국에서 쓰쓰가무시 열 성인환자 2명과 쥐에 대한 생체내 실험에서 azithromycin의 효과를 보고하였다. 국내에서는 최 등⁸⁾이 임신부에서 치료한 쓰쓰가무시 열 2례를 보고하였으며 정 등⁹⁾이 성인에서 doxycycline과 azithromycin의 효과를 비교하였지만 연구의 대상이 적고 투약 용량이나 기간과 합병증이 발생한 경우에 대한 연구가 더 필요하다고 하겠다.

저자들이 보고한 4례에서는 azithromycin 투여 2일이나 3일 후에 발열이 없어졌고, 증례 3에서만 5일 후에 없어졌다. 피부 발진은 발열이 없어진 하루나 이틀 후에 사라졌으며 증례 2에서만 발열이 없어지기 하루 전에 오히려 먼저 사라졌다. 4례 모두 특별한 합병증 없이 퇴원하였고 특이한 것은 4례 중 3례에서 마이코 플라즈마 항체도 양성이었다고, 이들 환자 모두가 농촌에 거주하고 있었으며, 주로 가을 추수철(10월과 11월)에 발생했다 (Fig. 2).

소아를 대상으로 쓰쓰가무시 열에 대한 azithromycin의 효과를 보고한 연구는 아직 없었으며 이번 4례에서도 증례가 적어서 구체적인 투약 용량이나 기간에 대한 연구는 할 수 없었다. 하지만 증례 2에서와 같이 개인 의원에서 치료가 안되거나 증례 3에서 입원을 하였어도 원인을 찾지 못하여 증상이 지속되었던 경우에서 azithromycin 경구 투여만으로도 합병증 없이 쉽게 치료가 가능했던 쓰쓰가무시 열에서 앞으로의 치료 방침과 연구에 도움이 될 수 있을 것이다.

저자들은 발열, 피부발진, 물린 부위의 가피(eschar) 등을 주소로 내원하여, 혈청학적으로도 쓰쓰가무시 열로 확진된 소아에서 5일 동안의 azithromycin 투약으로 특별한 합병증 없이 완치된 4례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Feigin RD, O'Neii JH. Rickettsial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987:1878-95.
- 2) 정희영. 항생제의 길잡이, 초판, 1983:289-98.
- 3) Oaks SC, Ridgway RL, Shiral A, Twartz JC. Scrub typhus, Bulletin 21. Institute for Medical Research Malaysia. Kuala Lumpur, Malaysia. 1983.
- 4) Smadel JE, Woodward TE, Ley HL, Philip CB, Traub R, Lewthwaite R, et al. Chloromycetin in the treatment of scrub typhus. Science 1948;108:160-1.
- 5) Wissemann CL. Scrub typhus. In: Strickland GT editors. Hunter's tropical medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1991:279-82.
- 6) Raoult D. Antibiotic susceptibility of rickettsia and treatment rickettsioses. Eur J Epidemiol 1989;5:432-5.
- 7) Miura N, Kudoh Y, Osabe M, Shimoda T, Kohano S, Hara K. Three cases of tsutsugamushi disease successfully treated with clarithromycin. Acta Med Nagasaki 1997;40:44-7.
- 8) Choi EK, Pai HJ. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1538-9.
- 9) Moon Hyun C, Seong Woo Han, Moon Gee C, Woo Hyun C, Hyung Sik S, Hee Jin J, et al. Korean J Infect Dis 2000;32:433-8.
- 10) Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics; azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. Ann Pharmacother 1992;26:46-55.
- 11) Dunn CJ, Barradell LB. Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. Drugs 1996;51:483-505.
- 12) Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF. The use of antibiotics. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997: 637-44.
- 13) Klein JO. History of macrolide use in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997;16:427-31.
- 14) Strickman D, Sheer T, Salata K, Hershey J, Dasch G, Kelly D, et al. In vitro effectiveness of azithromycin against doxycycline resistant and susceptible strain of rickettsia tsutsugamushi, etiologic agent of scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2406-10.
- 15) Watt G, Kantipong P, Jonsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D. Azithromycin activities against Orientia tsutsugamushi strains isolated in cases of scrub typhus in northern thailand. Antimicrob Agents Chemother 1999;43: 2817-8.