

# 쯔쯔가무시병에 동반된 면역성 혈소판 감소증 1예

계명대학교 의과대학 감염내과학교실

김현아 · 이지연 · 현미리 · 류성열

## A Case of Immune Thrombocytopenic Purpura Associated with Scrub Typhus

Hyun Ah Kim, Ji Yeon Lee, Miri Hyun, and Seong-Yeol Ryu

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

Thrombocytopenia is a common manifestation of rickettsial disease. However, the pathogenesis of thrombocytopenia in many rickettsial diseases is poorly understood. Thrombocytopenia may be associated with consumption due to widespread endothelial damage or disseminated intravascular coagulation, hypersplenism, decreased marrow production, and immune-mediated platelet destruction. Some reports have found anti-platelet antibodies detected in thrombocytopenic patients with rickettsial disease. In addition to thrombocytopenia, facial palsy and Guillain-Barré syndrome were also reported as immune-mediated phenomena in scrub typhus. Here we report a case diagnosed as immune-mediated thrombocytopenia associated with scrub typhus. This is the first report of immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with scrub typhus in Korea. The patient exhibited eschar with a high titer of anti-tsutsugamushi antibody, thrombocytopenia, severe gastrointestinal hemorrhage, and purpura on the lower region of both legs. After steroid treatment, the sustained thrombocytopenia recovered. (Korean J Med 2014;86:362-366)

**Keywords:** Scrub typhus; Autoimmune thrombocytopenia; Gastrointestinal hemorrhage

### 서 론

쯔쯔가무시병을 포함한 리케치아 감염병에서 혈소판 감소증은 흔한 임상 소견 중의 하나이지만 그 기전은 아직 명확하지 않다. 대표적으로 쯔쯔가무시병의 경우 병원체인 *Orientia tsutsugamushi*가 혈관 내피 세포를 침범하여 혈관염이 발생해 혈소판의 소모가 일어난다고 알려져 있다. 현재까

지 알려진 리케치아 감염에서 혈소판 감소 원인에 대한 보고들로는 에를리히아증(*ehrlichiosis*)에서 골수검사에서 육아종을 발견하여 골수의 형성 저하로 인한 범혈구 감소증을 보고하였고 또한 직접적인 혈소판 감염으로 인한 가능성 또한 제시하였다[1]. 이외 *Ehrlichia canis* 및 *Rickettsia rickettsii*에 감염된 개의 혈청에서 혈소판에 대한 자가 항체를 발견되었고 지중해 진드기 열(*mediterranean spotted fever*)환자에

Received: 2013. 2. 18

Revised: 2013. 4. 10

Accepted: 2013. 8. 8

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 700-712, Korea

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

Copyright © 2014 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.

서 혈소판 자가 항체가 보고된 바가 있어 면역성 혈소판 감소증 또한 리케치아 감염병의 혈소판 감소에 대한 하나의 원인이 될 수 있음을 알 수 있다[2].

국내의 보고에서는 범발성 혈관 내 응고병증 같은 혈액질환과 관련된 보고들은 일부 있으나 찌르가무시병에 면역성 혈소판감소성 자반증(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)이 연관된 예는 지금까지 보고된 바 없다.

저자들은 69세 여자 찌르가무시병 환자에서 면역성 혈소판 감소성 자반증으로 판단되어 스테로이드 치료를 시행한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

69세 여자 환자가 발열, 흑색변 그리고 하지의 자반을 주소로 응급실로 내원하였다. 평소 건강히 지냈으며 내원 8일 전부터 발열, 오한, 근육통, 두통 발생하였으나 치료 없이 지냈으며 내원 3일 전 상기 증상 지속되어 개인병원 방문하여 찌르가무시병 가능성으로 독시사이클린 처방을 받았으며 내원 1일 전 흑색변과 하지의 자반이 발생되어 본원으로 내원하였다. 과거력, 가족력은 특이 사항이 없었다.

내원 당시 활력징후는 혈압은 155/77 mmHg, 맥박은 분당 93회, 호흡 수는 분당 23회, 체온은 39.3℃였고 의식상태는 명료하였으나 급성 병색이었다. 두경부 진찰에서 결막 충혈이나 촉진되는 림프절은 없었으나 좌측 경부에 가피가 있었

으며(Fig. 1), 흉부 청진이나 복부 검사상 특이 소견은 없었으나 하지 자반소견이 관찰되었다(Fig. 2).

내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 6.8 gm/dL, 헤마토크리트 18.8%, 백혈구 12,120/mm<sup>3</sup> (호중구 46.9%), 혈소판 6,000/mm<sup>3</sup>이었고 prothrombin time (PT) 11.2초, activated partial thromboplastin time (aPTT) 36.1초이었다. 혈청 전해질은 이상 소견이 없었으며 *O. tsutsugamushi*에 대한 항체가

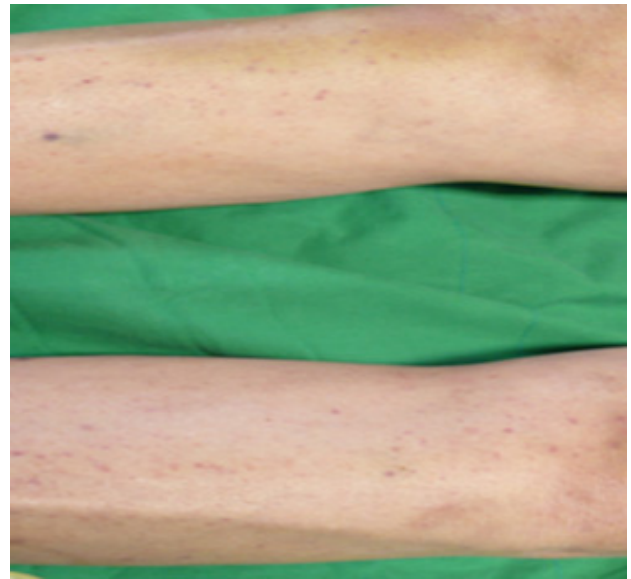


Figure 2. Purpura on both legs.

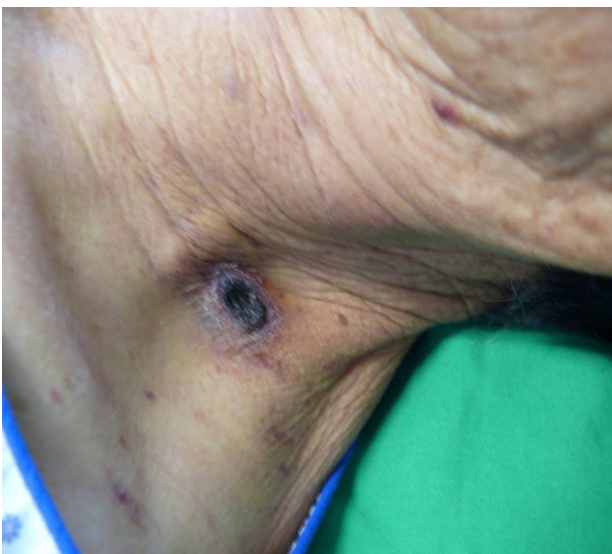


Figure 1. Eschar remained on the left side of the neck.

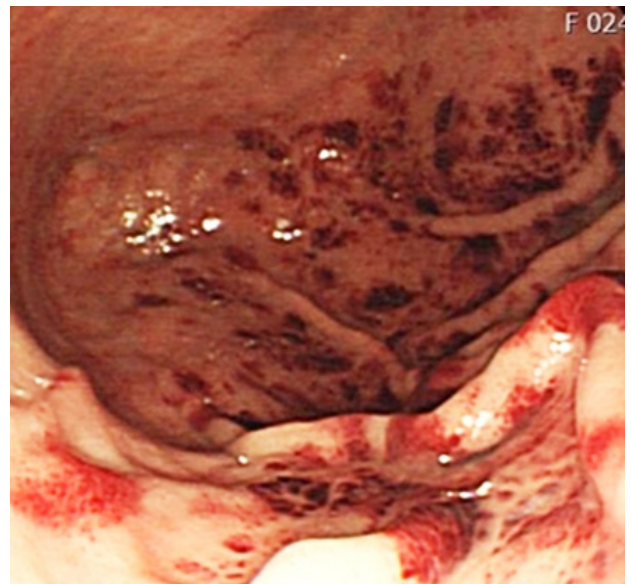


Figure 3. Gastrointestinal endoscopy demonstrated erythematous and petechial mucosa in the stomach.

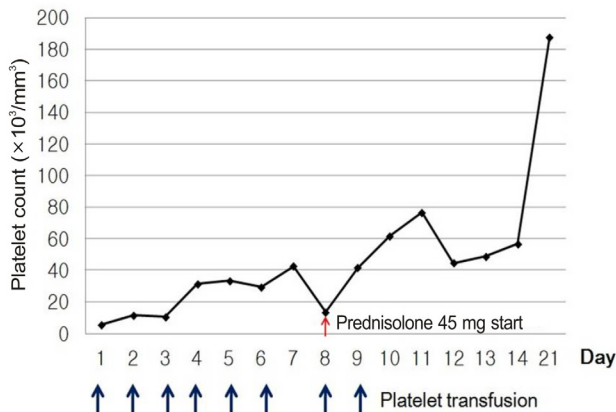


Figure 4. Platelet count, including platelet transfusion record.

1:2,560 이상으로 양성 소견을 보였으며 aspartate aminotransferase (AST) 72 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 59 U/L으로 증가되어 있었다. 말초혈액도말검사에서는 약간의 비전형적인 림프구 증가 및 혈소판 감소 외에 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

복부 단층촬영상 특별한 이상 소견은 보이지 않았다. 응급으로 시행한 위내시경 검사에서 위체부 발적과 점상출혈 소견을 보였다(Fig. 3).

환자의 병력 및 가피, 췌장염 혈청 항체 양성 검사 결과로 췌장염으로 확진하고 개인병원에서 3일째 투여 중이던 독시사이클린을 지속 유지하면서 위장 출혈 및 제산제 투여로 인한 독시사이클린 혈중 농도가 효과적이지 않을 가능성을 고려하여 내원 2일째부터 azithromycin을 3일간 정주로 동시 투여하였다.

개인병원에서의 치료 기간을 포함하여 독시사이클린 투여 4일째인 내원 다음날부터 발열은 감소하여 정상 체온을 유지하였고 전신 근육통 및 전반적인 증상 호전 보이며 내원 3일째에는 AST 38 U/L, ALT 39 U/L으로 거의 정상수치로 회복되었다. 하지만 내원 당일 혈소판  $6,000/\text{mm}^3$ 로 7 unit 혈소판 수혈을 하였으나 12시간 뒤 확인하여서는 혈소판  $5,000/\text{mm}^3$ 로 다시 7 unit 혈소판 재수혈을 시행하였고 이후로도 첫 2일간은 14 unit을 수혈하였고 이후로는 매일 7 unit의 혈소판 수혈을 지속하였으나 반응이 없는 상태로 계속 감소되어 있었다(Fig. 4).

혈소판 감소에 대한 다른 원인 확인을 위하여 anti-platelet antibody, human immunodeficiency virus antibody, hepatitis C virus antibody, Cytomegalovirus antibody, Epstein-Barr virus

antibody panel, Antinuclear antibody, direct Coomb's test 등의 검사를 시행하여 모두 음성이었고 fibrinogen, PT, aPTT 등의 파종성범혈관응고에 대한 검사도 모두 정상 수치를 유지하였다. 내원 7일째 골수 검사를 시행하였고 역시나 이상 소견은 보이지 않았다. 개인병원의 투약력을 확인하여서도 혈소판 감소를 일으킬 만한 다른 원인 약제는 없었다.

환자는 혈소판 감소가 내원 8일째 다시  $14,000/\text{mm}^3$ 로 악화되어 위장 출혈이 있는 췌장염에 동반된 급성 면역성 혈소판감소성 자반증으로 진단하고 내원 8일째 Prednisolone (45 mg/day, 1 mg/kg)을 투여하였다. Prednisolone 투여 후부터 혈소판 수가 증가하면서 흑색변이 정상화되어 위장 출혈 호전으로 평가하여 내원 17일째 퇴원하였다. 퇴원 1주일 후 경과관찰 위해 내원하여 혈소판 수치는  $188,000/\text{mm}^3$ 로 회복된 것을 확인하였고 퇴원 2주 후 혈소판 수치  $311,000/\text{mm}^3$ 로 회복된 것을 확인 후 스테로이드 30 mg 감량하였으나 이후 추적 소실되었다.

## 고 찰

췌장염에서 혈소판 감소는 60% 이상의 환자에서  $150,000/\text{mm}^3$  이하로 흔하게 나타나지만 증상이 호전되면서 대부분 정상으로 호전을 보이며 일주일 후 혈소판 감소를 나타내는 것은 단지 4.5%라는 보고가 있다[3].

이 환자의 경우 췌장염에 대한 치료는 이미 개인병원에서 시작된 상태로 내원하여 1일 뒤부터 체온은 정상화 되었으며 이후로도 발열 없이 정상 체온으로 지속 유지 되었으며 근육통을 포함한 다른 전신 증상도 모두 호전되며 간수치도 내원 3일째부터는 정상으로 회복되었다. 하지만 혈소판 수치만이 다른 임상 경과와 맞지 않게 지속 감소되어 있었고 개인병원에서 독시사이클린 사용을 고려하였을 때 치료 기간 일주일 경과에도 혈소판 감소 지속되어 혈소판 감소증에 대한 다른 원인을 확인하기 위하여 골수검사를 포함한 다른 혈청학적 검사를 시행하였다. 검사 결과 다른 원인은 확인할 수 없었고 파종성범혈관응고에 대한 검사도 모두 정상 수치를 유지하며 췌장염 치료 11일째 다시 혈소판  $14,000/\text{mm}^3$ 로 감소 소견을 보여 면역성 혈소판 감소증 판단하에 스테로이드 사용을 시작하였다.

리케치아 감염병에서 면역성 혈소판 감소증에 대한 문헌들은 사람 과립구성 에를리히아증(human granulocytic

ehrlichiosis)에서 30명의 환자에서 flow cytometry로 혈소판에 대한 자가항체 유무를 확인하였을 때 80%에서 자가 항체가 있는 것을 확인하였다는 보고가 있다[4]. 또한 지중해 진드기 열(mediterranean spotted fever)환자에서 혈소판 자가 항체가 보고되었으며, 이 외 실험 연구로 *Ehrlichia canis* 및 *Rickettsia rickettsii*를 감염시킨 개의 혈청에서 혈소판에 대한 자가 항체를 발견하였다[5]. 이들 문헌에서 혈소판에 대한 자가 항체가 감염된 시점으로부터 1주부터 몇 달간 유지되는 점으로 보통의 쯔쯔가무시병의 혈소판 감소는 보통은 병의 자연경과와 연관되어 증상 호전 시 같이 호전되나 면역성 혈소판 감소증은 혈소판 자가 항체가 형성되는 시간이 소요되어 임상 경과보다 늦고 그 이상 지속될 가능성이 높다.

쯔쯔가무시병에서 보고된 다른 면역 반응으로는 길랑-바레 증후군이 발생하여 immunoglobulin 사용 후 호전된 예가 있으며 타이완에서 쯔쯔가무시병 환자에서 호전 중에 양측 얼굴 신경 마비가 발생하여 스테로이드 사용 후 호전된 경우가 보고되었다[6,7].

쯔쯔가무시병 환자에서 위장관 증상을 호소하였던 58명의 환자에서 위내시경을 시행하였을 때 83.3%에서 위 병변이 존재하고 그 중 6명의 환자에서 위궤양을 동반한 출혈이 있었으며 이는 중증도와 연관되어 있다는 연구 보고가 있다[8]. 그만큼 쯔쯔가무시병 환자에서는 독시사이클린과 함께 제산제를 사용할 가능성이 크다. 하지만 쯔쯔가무시병 환자에서 독시사이클린 사용 중 뇌수막염이 발생한 증례에서 독시사이클린 혈중 농도를 제산제 사용 시와 사용 중단 후를 비교하였을 때 제산제와 함께 사용 시 혈중 농도가 매우 낮은 것을 보고한 바가 있다[9]. 이를 고려하여 이 환자에서 위장 출혈이 동반되어 양성자 펌프 억제제 및 제산제를 사용하고 있었던 상태로 쯔쯔가무시병에 대한 치료로 개인 병원에서 시작한 독시사이클린을 유지하면서 azithromycin을 같이 정주로 사용하였다. 중증 쯔쯔가무시 환자에서 위장 출혈이 동반되거나 아니면 다른 이유로 제산제를 사용 시에는 제산제가 독시사이클린 흡수 저하를 야기하여 치료 실패의 원인이 될 수도 있음을 고려해야 한다.

ITP의 진단은 일반혈액검사만으로도 가능하며 혈소판 감소증 외에 백혈구, 적혈구는 정상이면서 다른 혈소판 감소증을 보일 수 있는 질환의 배제를 통해서 할 수 있다. 항혈소판 자가항체를 검사하기는 하지만 검사법이 매우 다양하고, 검사 자체의 민감도와 신뢰도가 낮아 진단과 예후 예측에는

유용하지 못하다[10]. 급성 면역성 혈소판감소성 자반증(Immune thrombocytopenic purpura)은 소아연령에 흔하며 성인에서는 드물고 거의 대부분 바이러스 감염 후 급작스럽게 혈소판의 파괴로 말초혈액에서 혈소판 감소를 보여 외상 없이 피부의 출혈 등이 발생하는 질환이다. 감염과 연관된 ITP는 보통 바이러스 감염과 연관되어 잘 알려져 있으며 cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Varicella-zoster virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, influenza virus 등이 주로 연관되어 있으며 보통 바이러스 감염 후 수일에서 수주 후에 발생하는 것이 보통이나 influenza virus의 경우에는 바이러스 감염 시기와 동시에도 나타날 수 있다.

본 증례의 발생 기전은 쯔쯔가무시 항원에 대한 항체가 혈소판 표면의 항원(glycoprotein complex) IIb/IIIa 또는 Ib/IX 과 교차반응을 초래하여 형성된 복합체가 비장이나 다른 세망 내피계에서 파괴됨으로써 혈소판 수치가 감소하여 발생한 것으로 생각된다.

ITP의 치료는 급성의 경우에는 90% 이상의 경우에서 자연 회복이 되어 가장 좋은 치료는 특별한 치료 없이 잘 관찰하는 것이다. 약물 치료가 필요한 적응증은 혈소판 수가 20,000/ $\mu$ L 이하이면서 계속적인 출혈의 증상이 있는 경우이며 6개월 이상 지속되는 만성인 경우이다. 약물치료로는 스테로이드, 정맥 내 감마글로블린 또는 anti-Rho (D) 면역글로블린 등을 사용하고 만성인 경우 앞에서 언급한 치료들에 반응하지 않는 경우 danazol, interferon, cyclosporine, cyclophosphamide, 비장절제 등도 고려할 수 있다. 상기 환자의 경우 혈소판 수치가 지속적으로 감소하고 계속적인 출혈의 증상이 있어 스테로이드를 투여하였다.

국내 및 국외에서 범발성 혈관 내 응고장애, 급성호흡곤란증후군, 급성신부전, 뇌수막염 등이 합병된 쯔쯔가무시병에 관한 보고가 있었으나 면역성 혈소판감소성 자반증이 연관된 보고는 없었다. 따라서 일반적인 쯔쯔가무시병의 임상 경과 호전 후에도 혈소판 감소증이 지속되는 경우 면역성 혈소판감소를 고려해야 하며 면역성 혈소판감소성 자반증을 유발할 수 있는 많은 감염증의 병원체 중 *O. tsutsugamushi*도 그 중 하나로 고려해야 한다.

## 요 약

쯔쯔가무시병에서 혈소판 감소증은 흔히 나타나는 혈액

학적 이상 소견이며 급성 면역성 혈소판 감소성 자반증은 대부분 바이러스 감염증과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 쯔쯔가무시병 환자에게서 지속되는 혈소판 감소증을 면역성 혈소판 감소성 자반증으로 판단하고 스테로이드 사용 후 호전된 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 쯔쯔가무시병; 면역성 혈소판감소성 자반증; 위장관출혈

## REFERENCES

1. Arraga-Alvarado C, Palmar M, Parra O, Salas P. Fine structural characterisation of a Rickettsia-like organism in human platelets from patients with symptoms of ehrlichiosis. *J Med Microbiol* 1999;48:991-997.
2. Grindem CB, Breitschwerdt EB, Perkins PC, Cullins LD, Thomas TJ, Hegarty BC. Platelet-associated immunoglobulin (antiplatelet antibody) in canine Rocky mountain spotted fever and ehrlichiosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35: 56-61.
3. Kim DM, Kim HL, Park CY, Yoon SH, Song HJ, Shim SK. Scrub typhus: a prospective study of 76 cases. *Infect Chemother* 2006;38:186-191.
4. Wong SJ, Thomas JA. Cytoplasmic, nuclear, and platelet autoantibodies in human granulocytic ehrlichiosis patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:1959-1963.
5. Raoult DA, Weiller PJ, Juhan-Vague I, Finaud M, Mongin M. Platelet antibodies in Mediterranean tick typhus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985;79:699.
6. Lee SH, Jung SI, Park KH, et al. Guillain-Barré syndrome associated with scrub typhus. *Scand J Infect Dis* 2007;39: 826-828.
7. Lin WR, Chen TC, Lin CY, Lu PL, Chen YH. Bilateral simultaneous facial palsy following scrub typhus meningitis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27:573-576.
8. Kim SJ, Chung IK, Chung IS, et al. The clinical significance of upper gastrointestinal endoscopy in gastrointestinal vasculitis related to scrub typhus. *Endoscopy* 2000;32: 950-955.
9. Kim DM, Kim YS, Cho HY, Lee YB. Scrub typhus meningoencephalitis occurring during doxycycline therapy for *Orientia tsutsugamushi*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;69:271-274.
10. Beardsley DS, Ertem M. Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:237-244.