

2010년 8월

석사학위

논문

경증 및 중등도 찻찻가무시병
환자에서 독시사이클린과
리팜핀의 치료 효과에 관한
비교 연구

조선대학교 대학원

의 학 과
김 윤 성

경증 및 중등도 쯤쯤가무시병
환자에서 독시사이클린과
리팜핀의 치료 효과에 관한
비교 연구

Controlled Trial of Doxycycline versus Rifampin for
Treatment of Mild to Moderate scrub typhus

2010년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

김 윤 성

경증 및 중등도 찻찻가무시병
환자에서 독시사이클린과
리팜핀의 치료 효과에 관한
비교 연구

지도교수 김 현 속

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 8월

조선대학교 대학원

의 학 과

김 윤 성

김윤성의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 이 승 일 (인)

위 원 조선대학교 교수 정 종 훈 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 동 민 (인)

2010년 6월

조선대학교 대학원

ABSTRACT	i
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	3
III. 결과	5
IV. 고찰	8
V. 요약	11
참고문헌	12

표 목 차

Table 1 _____ I

Table 2 _____ II

Table 3 _____ III

Table 4 _____ IV

도 목 차

Figure 1 _____ i

ABSTRACT

Controlled Trial of Doxycycline versus Rifampin for Treatment of Mild to Moderate scrub typhus

Kim Yoon-Seong

Advisor : Prof. Kim Hyun-Sook M.D. Ph.D

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

(Background)

Some strains of scrub typhus are poorly responsive to standard antirickettsial drugs. Therefore, new antibiotics are required to have the antibacterial activity doxycycline-resistant *Orientia tsutsugamushi*. Rifampin were the only antibiotics identified as more active than doxycycline against resistant strains of scrub typhus and were equally effective against drug-sensitive strains in mouse antibiotics susceptibility testing. We did a masked, randomized trial to compare rifampin with standard doxycycline therapy for patients with scrub typhus.

(Method)

In this prospective study, open-label, randomized trial, we enrolled patient with scrub typhus. We compared the efficacy and safety of a 5-day doxycycline therapy with those of a 5-day Rifampin therapy at Chosun

University Hospital or one of its three community-based affiliated hospitals(Cheomdan Hospital, Jangheung Hospital and Haenan Hospital), which are all located in southwestern Korea, between September and December, from 2006 to 2009. A total of 314 patient were randomly assigned to either the doxycycline group(n=174) or the rifampin group(n=140)

(Result)

After the treatment, fever control time was 19.27 ± 17.66 in the doxycycline group and 17.53 ± 14.94 h in the rifampin group.($P > 0.05$) Rather, fever control time of rifampin group was shorter than doxycycline group. but, there were no significant differences in time elapsed until such symptoms as headache, myalgia, and rash disappeared. After the treatment, the cure rate was 98.2% in the doxycycline group and 99.2% in the rifampin group.($P > 0.05$). Serious adverse event, death were noted each one in both group and relapse were occurred in a patients treated with doxycycline($P > 0.05$ were no significant differences in adverse events in both group.

(Conclusion)

The efficacy and safety of a 5-day once-a-day regimen of 600mg rifampin were equivalent to those of a 5-day twice-a-day regimen of 100mg doxycycline in patients with scrub typhus. Rifampin could be considered a new antibacterial agent for patients with scrub typhus

Key word : Scrub typhus, Rifampin, new antibiotics

I. 서론

쯔쯔가무시병(Scrub typhus)은 국내에서 주로 10월과 11월에 매개체인 털진드기의 유충이 사람의 조직액을 흡입하면서 주입되는 *Orienta tsutsugamushi*에 감염되어 발생하며 리케치아 질환의 공통 증상인 고열, 두통, 발진을 주 증상으로 하는 급성 발열성 질환이다(1,2) 털진드기에 물린 후 약 1-3주의 잠복기를 거친 후 갑자기 오한, 발열, 두통, 근육통 등의 임상 증상과 발진, 가피(eschar), 림프절병증 등의 증후들이 특징적으로 나타나며, 발진은 주로 체간에서 시작하여 상하지로 퍼지고, 발진과 함께 환자의 진단에서 중요한 소견인 가피가 털진드기에 물린 자리에 직경 5-20mm 정도의 까만 딱지로 관찰된다. 조기에 치료하면 대부분의 환자가 후유증 없이 회복되지만 일부 환자에서는 여러 장기들의 소혈관 내피세포에서 *O.tsutusgamushi*가 증식하면서 발생한 혈관염으로 인해 간질성 폐렴, 간기능 이상, 비장비대, 급성 신부전, 심근염, 수막뇌염 등이 발생하여 종종 경과를 보일 수 있으며 심한 경우 사망에 이르기도 한다(3,4)

쯔쯔가무시병의 치료제로는 과거 chloramphenicol, tetracycline 이 사용되어 왔으나 Food and Drug Administration(FDA) class D 약제로 분류되어 임산부나 소아에서는 사용할 수 없으며 현재 doxycycline 이 가장 많이 사용되어지고 있다(5) Doxycycline 의 용량은 100mg을 하루 2번 투여하며 기간은 중증이 아닐 경우 3일치료가 권장되기도 하나 재발하는 경우도 있어 5-7일 치료가 일반적으로 권장되며 대개 치료후 48시간내에 발열이 소실된다. 하지만 1990년대 들어 태국북부지역에서 doxycycline 을 사용함에도 늦게 해열되는 환자들이 보고되었고, 실험실에서 *O.tsutsugamushi*가 doxycycline 에 내성이 생길 수 있다는 것이 밝혀졌다(6) 이러한 배경하에 쯔쯔가무시병의 치료를 위한 새로운 항균제의 시급한 개발에 대한 필요성이 제기되었다. 최근 새로운 macrolide 계통의 약제인 azithromycin 이나 clarithromycin 이 doxycycline 에 저항성이거나 알려지 반응을 보이는 리케치아(*Orienta tsutsugamushi*) 균주에도 효과가 있어 소아나 임산부에서도 안전하게 사용할 수 있음이 보고되었고, 경한 임상 경과를 보이는 환자에서 telithromycin 의 효과가 보고되기도 하였다(5,7) 또한 켈치아nolone 도 아직 미지수이기는 효과가 있음이 보고 되었다. 태국

에서는 나 알리지 반응과 doxycycline 의 효과를 비교하기 위한 연구가 시행되었고 결과는 오히려 rifampin 사용군에서 해열 시간도 짧았고 재발도 없는 것으로 보고 되었다.(7)

이에 저자들은 찻찻가무시병 환자에서 rifampin 의 효과를 알아보고자 경증에서 중등도의 임상경과를 가지는 환자를 대상으로 무작위 임의 추출하여 doxycycline 투여군과 rifampin 투여군으로 나누어 두 그룹간 해열시간 및 두통, 근육통, 발진 등의 소실시간에 대해 비교해 보았다.

II. 대상 및 방법

1. 환자 선정

2006년부터 2009년까지 조선대학교병원 및 3개의 지역협력병원(첨단, 장흥, 해남병원)에 내원한 찻찻가무시병 환자를 대상으로 하였다. 선정기준은 18세 이상의 성인, 섭씨 37.5도 이상의 체온, 가피 혹은 반점구진상의 피부 발진이 동반되고 두통, 권태감, 근육통, 기침, 오심, 복부 불편감 중 적어도 2개 이상의 명백한 증상이 있는 환자를 대상으로 하였다. 임신부, 경구 약물 투여가 불가능한 자, doxycycline 과 rifampin 에 약물 부작용이 있는 자, 내원 48시간 내에 찻찻가무시병에 효과가 있는 다른 약물을 복용한 자, 중증의 환자(예:1시간 이상의 승압제를 요구하는 shock 환자, 의식이 혼수상태인 환자, 기계적 환기를 요하는 호흡부전 환자, 즉시 투석이 필요한 급성신부전 환자), 다른 유사한 질환(예를 들면, 렙토스피라증, 신증후출혈열)과 감별이 요구되는 환자는 대상에서 배제 하였다. 에 물 부전 환자 및 보호자들을 대상으로 하여 조선대학교병원 임상예 물윤리위원회를 통과한 임상시험 동의서를 받았다. 찻찻가무시병에 대한 확진은 혈액검사에서 O.tsutsugamushi 에 대한 간접면역형광법으로 측정 한 IgM 항체가 1:80 이상 혹은 IgG 항체가 4배 이상 상승한 경우나 PCR 양성 인 경우로 정의 하였다. 환자들은 입원기간 동안은 매일 8시간 간격으로 생체 징후를 기록하였으며, 퇴원후에는 1주일에 한번 4주동안 임상경과를 관찰하여 기록하였다. 증상 재발 여부의 확인은 퇴원 1달후 전화로 알아보았다.

2. 연구 디자인

임상시험 동의서를 받은 환자를 대상으로 무작위 추출 및 전향적 연구를 시행 하였다. 병록번호 끝자리 홀수인 환자는 매일 doxycycline 200mg(아침,저녁 식후 각각100mg) 을 5일동안 복용하였고, 짝수인 환자는 Rifampin 600mg 을 아침식전에 1번 5일동안 복용하도록 하였다. 약물은 신체검사, 혈액검사 및 기타검사를 시행한 직후에 바로 투여 하였다.

3. 결과 평가

치료결과 평가의 첫 번째 기준은 해열시간으로 설정 하였다. 즉 약물이 처음 투여된 시점부터 체온이 섭씨 37.3도 이하로 떨어지고 최소 48시간 유지되는

시점까지의 소요시간을 해열시간으로 정의하였다. 물론 해열제는 사용하지 않는다는 전제하에서이다.

두 번째 평가기준은 “완치”, “실패”, “재발”로 분류하였다. 먼저 “완치”는 약물투여후 5일 안에 해열된 경우, “실패”는 다른 원인이 밝혀지지 않은 상태에서 5일이상 발열이 지속되는 경우, “재발”은 완전한 치료판정후 30일안에 발열이나 다른 임상증상이 다시 나타나는 경우로 각각 정의하였다.

모든 환자들에 대해 약물투여 전에는 없었으나 약물복용중 새롭게 발생한 독성 및 부작용에 대해서도 면밀히 관찰하고 조사하였다.

4. 통계 분석

약물투여전 두 그룹이 적절히 디자인 되었는지, 즉 두 그룹간 특성을 비교 확인하기 위해 Pearson Chi-square 를 이용하였고 두 그룹간 약물 투여후 결과 즉, 해열시간과 두통, 근육통, 발진 소실시간 등을 비교하기 위하여 독립표본t검정을 시행하였다. 또한 두그룹간 해열시간을 비교하기위해 Kaplan-Meier 생존함수를 이용하였다. P value 는 0.05보다 작은 경우 통계학적으로 유의한 것으로 분석하였고 SPSS version 17.0 을 사용하였다.

III. 결과

1. 두 그룹간 특성(demographic and clinical characteristics)

2006년 9월부터 2009년 12월까지 조선대학교병원과 3개의 지역 협력병원(첨단, 장흥, 해남)에 피부발진과 발열감을 동반한 쯤쯤가무시병이 의심되는 환자가 총 499명 내원하였다. 그들중 185명은 선정 기준을 만족하지 못하였는데, 44명은 체온이 섭씨 37.5도 이하였고, 40명은 내원 48시간전 타병원에서 쯤쯤가무시병에 효과가 있는 것으로 알려진 항균제를 이미 투여 받았으며, 44명은 혼수, 섬망, 급성신부전, 호흡부전등으로 인하여 중증으로 분류되어 배제되었다. 12명은 렘토스피라증 및 신증후출혈열 등 다른 질환으로 진단되었다. 나머지 45명은 임상실험에 동의하지 않았다. 위의 환자들을 제외한 나머지 314명을 대상으로 하여 그들중 174명에게는 doxycycline을, 140명에게는 rifampin을 투여하였다. 두 그룹 모두 매일 5일 동안 약물을 투여한 후 치료결과를 평가하였다. 약물투약전 두 그룹간 나이,성별등의 인구 구조와 내원전 증상 기간, 증상 존재여부, 혈액검사결과와 같은 대부분의 임상적 데이터는 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 혈소판 수치가 doxycycline 투여군 에서 약간 높은 것으로 나타났다. 두 그룹간 기본적인 구조적 특성과 임상 데이터는 Table 1에서 보여주고 있다. 확진에 대한 기준을 O.tsutsugamushi 에 대한 항체 역가가 IgM 1:80 이상 또는 IgG 4배 이상 상승하거나 PCR 양성으로 정의 했을때, 확진된 환자는 doxycycline 투여군 174명중 114명(확진검사시행자 128명중 89.1%), rifampin 투여군 140명중 88명(확진검사시행자 96명중 91.7%)으로 역시 비슷한 비율을 나타내고 있었다. 하지만 확진되지 않은 환자들의 데이터도 intent-to-treat analysis 에 포함시켰다.

2. 두 그룹간 치료효과의 비교

치료후 첫 번째 평가 기준인 해열시간을 비교해보면 doxycycline 투여군은 19.27 ± 17.66 , rifampin 투여군은 17.53 ± 14.94 으로 rifampin 이 빠른 해열시간을 보였으나 P value >0.05 로 통계학적 유의한 차이는 없었다.(Table 2) 또 두 그룹간 해열시간을 비교하기 위한 Kaplan-Meier curve를 이용한 a log rank test 가 시행되었으나 이것 역시 유의한 차이는 보이지 않았다.(Figure 1) 치료에 대한 신속한 반응을 의미하는 48시간 이내에 해열이 이루어진 환자의

비교에서도 doxycycline 투여군이 91.3%, rifampin 투여군이 93.7%로 비슷한 비율을 나타내고 있었다. 해열시간 이외에 두통, 근육통, 발진 등의 소실시간의 비교에서 또한 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2) 확진된 환자들만을 대상으로 한 분석에서도 해열시간, 두통, 근육통, 발진 등의 소실시간 모두 유의한 차이는 없었다.

치료결과의 평가에서 “완치”된 환자의 비율은 doxycycline 투여군에서 98.2%, rifampin 투여군에서 99.2%로 두 그룹 모두 거의 높은 완치율을 보였다(Table 3) “재발”은 doxycycline 투여군에서만 1명 발생하였다. 그 환자는 입원 당시 발열 및 가피와 함께 편도선염, 일시적인 혈압저하, 심방세동 등의 합병증을 동반하였고 doxycycline 200mg 5일 투여후 완치와 함께 동반된 합병증도 소실되었으나 그로부터 16일후 다른 특별한 원인 없이 다시 체온이 섭씨 39도 이상으로 상승하여 doxycycline 200mg 을 2일 동안 추가 투여 후 증상 소실되고 더 이상의 발열은 보이지 않았다. 치료 “실패”는 doxycycline 투여군에서 2명, rifampin 투여군에서 1명 발생하였다. doxycycline 투여군중 첫 번째 환자는 약물투여에도 불구하고 발열이 소실되지 않다가 약물투여 4일째 부터는 혈액검사상 심한 혈액응고장애와 함께 점점 의식이 혼미해져 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영(brain CT) 결과 전두엽과 측두엽에 광범위한 뇌경막하출혈(SDH) 소견보였고 azithromycin 으로 바꾸어 투여하였으나 의식소실 48시간만에 사망 하였다. 두 번째 환자는 약물투여후 경부강직 및 성망등의 임상경과 악화 보이면서 doxycycline 8일 투여에도 호전보이지 않아 치료실패로 간주하고 항생제를 rifampin 으로 바꾸어 10일 투여하였고 그후 의식과 전신증상이 회복 되어 퇴원하였다. rifampin 투여군의 치료 “실패” 환자는 치료에도 불구하고 의식소실, 호흡부전, 급성신부전 보여 rifampin 을 경구에서 정맥으로 바꾸어 투여하며 중환자실에서 집중치료 하였으나 내원 2주만에 결국 사망하였다. 두 그룹 의 치료 “실패” 의 경우를 살펴보면 공통적으로 의식소실을 보이는 뇌출혈 및 뇌막염이 합병증으로 있었다는 점이 주목할 만하다. 사실 치료 “실패” 환자들의 경우 모두 내원 당시에는 ‘모집 배제 기준’에 속하지 않았지만 입원 후 그에 준하는 급속한 중증의 임상 경과를 취했다는 점에서 엄밀히 말해 경증 및 중증도의 범주에 포함된 환자였다고 판단하기는 어려울 것으로 보인다.

3. 약물 부작용의 비교

두 그룹 모두 사망이나 그외 심각한 부작용은 없었다.(Table 4) 전체 부작용은 doxycycline 투여군의 16.6%(29/174), rifampin 투여군의 16.4%(23/140)로 두 그룹간 비슷한 비율로 나타났다. 두 그룹 모두 소화기계 부작용이 가장 많았는데 doxycycline 투여군은 18명(오심 및 구토 9명, 복통 6명, 설사 2명, 변비1명) 이었고 rifampin 투여군은 14명(오심 및 구토 7명, 복통6명, 변비1명)이었다. 간기능이상의 척도로 사용되는 혈중 AST 와 ALT가 약물 투여 전 수치보다 2배이상 상승한 경우를 약물부작용에 의한 간기능 장애로 정의할 때, doxycycline 은 4.6%(166명중 8명), rifampin 은 5.0%(133명중 7명) 이었다. 피부발진은 doxycycline 투여군 에서만 3명 있었고 식도 칸디다증(esophageal candidiasis)은 rifampin 투여군 에서만 2명 나타났다. 이들 환자들은 항진균제 투여후 후유증을 남기지 않고 완치 되었다. 두 그룹 모두 부작용은 비교적 경한 편이었으며 각각의 부작용에 대한 발생 빈도에서도 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

IV. 고찰

쯔쯔가무시병은 *Orienta tsutsugamushi* 에 의한 발열, 발진, 가피 등을 보이는 전신성 감염 질환으로 때로는 중한 합병증으로 생명을 위협할 수 있다. 국내에서는 1986년 처음 보고된 이 후 매년 지속적으로 발생이 증가하고 있으며 최근 가을철에 발생하는 토착병으로 인정되고 있다(9) 치료하지 않은 대부분의 환자는 2주 이상 고열이 지속되다가 여러 날에 걸쳐 서서히 회복되지만 고령자에서 드물게 쇼크, 호흡부전, 의식저하 등의 합병증으로 사망하는 경우가 있다. 치료를 하면 대개 48시간 내에 발열이 소실되나 일부 환자에서 전신 쇠약감, 식욕부진 등의 증상이 수개월 동안 지속되는 경우도 있다(10)

쯔쯔가무시병의 치료로 초창기에 chloramphenicol 과 tetracycline 이 사용되었으나 chloramphenicol 은 태아에게 재생불량성 빈혈, 골수 억제, gray baby syndrome 등의 부작용을 일으킬 수 있어 사용이 중단된 상태이고, Tetracycline 또한 임신한 여성이나 8세이하의 어린이에서는 금기로 되어 있어 거의 사용되지 않는 추세이다. 현재는 doxycycline 이 가장 많이 사용되어지고 있으나 소아에서 치아착색등의 부작용을 일으킬 수 있고 임신부에서도 안전성이 의문시되고 있으며 최근에는 일부 균주에 저항성이 보고 되고 있어 새로운 치료제의 개발이 시급히 요구되고 있는 실정이다(7,11,12) 최근 소아나 임신부에서도 안전하게 사용할 수 있는 azithromycin, telithromycin 과 같은 macrolide 계열의 항생제들의 효과가 보고되고 있으며 대체 약제로 ciprofloxacin 과 같은 quinolone 계열의 항생제도 효과가 있음이 보고되었다(5,13,14,15)

최근 태국 북부 지역에서 발생한 쯔쯔가무시병에서 몇몇 균주는 기존 표준 항균 요법, 특히 doxycycline 에 저항성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 그 균주들을 대상으로 시행한 쥐실험에서 rifampin이 doxycycline 보다 더 우수한 항균력을 가지는 것으로 밝혀짐에 따라 약 89명의 쯔쯔가무시병 환자들을 대상(doxycycline group 40명, rifampin group 38명, 병합요법 11명)으로 masked randomized trial 을 시행하여 rifampin 단독 사용이 다른 군에서 보다 더 우수한 임상 효과가 있음을 보고하였다(8)

본 연구에서는 이전 연구에 비해 상대적으로 비교적 많은 환자들인 doxycycline group 174명, rifampin group 140명을 모집하여 더욱 신뢰도를

높였으며 3차 의료기관인 조선대학교병원 뿐만 아니라 협력병원인 지역3개 병원의 환자들도 함께 모집하여 경증에서 중등도의 다양한 임상증상이 치료결과에 미치는 영향을 폭넓게 반영되도록 하였다. 이전의 연구들에서 보고한 바대로 지역병원을 방문한 환자에 비해 3차병원에 내원한 환자들의 임상경과가 다소 더 심할 것이라는 추정하에 3차병원과 지역병원간 치료결과를 비교하였다. doxycycline group에서 3차병원 환자와 지역병원 환자들의 평균 해열시간은 각각 $20.30 \pm 19.05h$, $18.06 \pm 15.93h$ 이었으며, rifampin group 은 각각 $18.91 \pm 14.01h$, $15.93 \pm 15.92h$ 으로 나타났다. 두 그룹 모두 3차병원 내원 환자들에서 해열까지의 시간이 더 긴 것으로 나타났지만 두 그룹간 차이는 모두 통계학적으로 유의하지 않았으며 다른 임상 증상 소실시간이나 48시간내 해열되는 환자의 비율에 대한 비교에서도 두 그룹간 유의한 차이는 없었다.($P > 0.05$)

O.tsetsumgamushi 는 지역에 따라 많은 혈청형이 알려져 있는데 우리나라에는 Gilliam, Karp 및 Boryong 이 알려져 있고 전반적으로 Boryong 주가 가장 우세한 것으로 알려져 있다. 근래에 Yonchon, Youngwori, Paju, Jecheon, Yeojoo 등 새로운 혈청형이 보고되고 있다. 이들 균주별로 임상증상의 위중도가 다를 것이라는 추측은 있으나 정확하게 아직 밝혀져 있지는 않은 상태이다(16) 우리는 확인된 균주별로 치료결과에 영향을 주는지 여부를 확인 하고자 하였으나 총 314명의 환자중 균주가 확인된 환자는 188명으로 그중 Boryong 이 172명(91.5%)으로 대다수를 차지하고 있었고 다음으로 Taguchi 11명(5.9%), Karp 4명(2.1%), Paju 1명(0.5%) 순이었는데 Boryong 이외의 균주의 표본이 너무 작아 치료결과의 유의한 차이를 통계적으로 분석하기는 어려웠다. 향후 균주별 임상증상의 경중도 및 치료 결과의 유의성에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다.

두 그룹 모두 심각한 부작용은 보이지 않았으며 부작용으로 인해 약을 중단하거나 바꾼 경우도 없었다. rifampin에 의한 부작용인 오심, 구토, 복통, 변비와 같은 소화기 증상 및 간기능 이상은 doxycycline group 과 비교하여 비슷한 발생율을 보였으나 esophageal candidiasis 는 rifampin group 에서만 2명 발생하였다. 그러나 2명 모두 fluconazole 100mg 2주 투여후 다른 합병증 없이 완치 되었다.

우리는 이전의 보고들과 본 연구 결과를 통해 rifampin이 doxycycline과 비교

하여 치료 효과나 안전성 면에서 뒤떨어지지 않음을 확인할 수 있었다. 그러나 찻찻가무시병의 호발지역인 동남 아시아 및 우리나라는 대부분 결핵의 유병지역이므로 rifampin 남용은 저항성 결핵균의 출현 가능성을 높이므로 사용시 주의해야 할 것으로 생각된다. 또한 *O.tsutsugamushi* 와 유사한 구조를 가지는 *Rickettsia prowazekii* 의 rifampin 저항성이 보고되고 있으므로 찻찻가무시병에서도 저항성 균주의 출현 가능성을 고려해야 할 것이다.

본 연구에서는 경증 및 중등도의 환자만을 대상으로 하여 내원당시 의식저하나 기계환기, 투석을 요하는 환자는 모두 배제하였기 때문에 향후 중증의 임상 경과를 보이는 환자들을 포함한 연구도 필요하리라 생각된다. 특히 중증 환자들에서는 doxycycline 과 같은 경구 약제 투여가 불가능 하므로 정맥투여 가능한 rifampin 이나 그 외 macrolide, Quinolone 계열의 항생제간 치료 결과에 대한 비교도 필요할 것으로 사료된다.

V. 요약

목적

쯔쯔가무시병의 치료로 현재 doxycycline 이 가장 많이 사용되고 있으며 azithromycin, telithromycin 등도 효과가 있음이 보고되었지만 최근 doxycycline 및 기존의 치료제에 대한 저항성이 있는 균주가 보고됨에 따라 새로운 치료제가 요구되는 실정이며 rifampin이 이러한 저항성을 가지는 균주에도 효과가 있음이 동물실험 및 임상실험에서도 보고된 바 대규모 환자를 대상으로 무작위 임의 표본 추출을 통해 rifampin 과 doxycycline 의 치료효과를 비교 하고자 하였다.

방법

2006년 10월부터 2009년 12월까지 조선대학교 병원과 지역 협력병원인 첨단,장흥, 해남병원에 내원한 체온이 섭씨 37.5도 이상의 쯔쯔가무시병이 의심되는 환자들을 대상으로 하여 무작위 임의 추출하여 2가지 약물을 할당하여 투여하였다. 병록번호 끝자리 홀수인 환자는 매일 doxycycline 200mg 을 아침, 저녁 식후 각각100mg씩 5일동안 복용하도록 하였고, 짝수인 환자는 Rifampin 600mg 을 아침식전에 1번 5일동안 복용하도록 한후 두 그룹간 해열시간, 두통, 근육통, 발진 소실등의 차이를 비교하였다.

결과

Rifampin 투여군은 doxycycline 투여군에 비해 해열 및 두통, 근육통, 발진의 소실시간을 기준으로 평가한 치료 효과 비교에서 동등한 효과를 나타내었으며, 특히 신속한 약물 치료 반응을 의미하는 48시간내 해열환자들의 비율에서도 비슷한 결과를 보였다. 또한 약물 투여후 발생한 부작용도 두 그룹간 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론

다수의 환자를 임의 추출하여 시행한 경증에서 중등도의 쯔쯔가무시병 환자의 치료에서 rifampin 600mg 5일동안 투여군은 doxycycline 200mg 5일 투여군과 비교하여 치료효과 및 안전성 모두 동등한 결과를 보였으므로 향후 새로운 치료제로서 고려해 볼 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Jeong YJ, Kim S, Wook YD, Lee JW, Kim KI, Lee SH. Scrub typhus: Clinical, pathological, and imaging findings. *Radiographics* 27:161–72,2007
2. Tsay RW, Chang FY: Serious complications in scrub typhus *J Microbiol Immunol Infect* 31:240–4, 1998
3. Chi WC, Huang JJ, Sung JM, Lan RR, Ko WC, Chen FF: Scrub typhus associated with multiorgan failure: a case report. *Scand J Infect Dis* 29:634–5,1997
4. Song SW, Kim KT, Ku YM, Park SH, Kim YS, Lee DG, Yoon SA, Kim YO: Clinical Role of Interstitial Pneumonia in Patients with Scrub Typhus: a Possible Marker of Disease Severity. *J Korean Med Sci* 19:668–73,2004
5. Kim DM, Yu KD, Lee JH, Kim HK, Lee SH:Controlled trial of a 5-day course of telithromycin versus doxycycline for treatment of mild to moderate scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother*51:2011–5,2007
6. Watt, G., C. Chouriyagune, R. Ruangweerayud, P. Watcharapichat, D. Phulsuksombati, K. Jonsakul, P. Teja-Isavadharm, D. Bhodhidatta, K. D. Corcoran, G. A. Dasch, and D. Strickman. 1996. Scrub typhus infections poorly responsive to antibiotics in northern Thailand. *Lancet* 348:86–89.
7. Choi, E. K., and H. Pai. 1998. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.* 27:1538–1539.
8. Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombati D, Strickman D. Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: a randomised trial. *Lancet* 356:1057– 61,

2000

9. Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. *J Korean Med Sci*1995;10:227–38

10. Park JS, Jee YK, Lee KY, Kim KY, Myoung NH, Seo PW. Acute respiratory distress syndrome associated with scrub typhus: diffuse alveolar damage without pulmonary vasculitis. *J Korean Med Sci* 2000;15:343–5

11. Feder H. M., Jr., C. Osier, and E. G. Maderazo. 1981. chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. *Rev. Infect. Dis.* 3:479–491

12. Lee, K. Y., H. S. Lee, J. H. Hong, J. K. Hur, and K. T. Whang. 2003. Roxithromycin treatment of scrub typhus(tsutsugamushi disease) in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22:130–133

13. Lim JH, Lee SY, Lee JS, Choi S, Kim ES, Chung MH, Kang JS, Cho YK, Lee SO: A preliminary Reporton the Clinical Efficacy of Telithromycin for the Treatment of scrub typhus. *Infect Chemother* 38:39–44, 2006

14. Kim YS, Yun HJ, Shim SK, Koo SH, Kim SY, Kim S: A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus. *Clin Infect Dis* 39:1329–35, 2004

15. McClain, J. B., B. Joshi, and R. Rice. 1988. Chloramphenicol, gentamicin, and c, rofloxacine against murine scrub typhus. *Ain,microb. Agents Chemother.* 32:285–286

16. Kweon S.S., Choi J.S., Lim H.S., Kim J.R., Kim K.Y., Ryu S.Y., Yoo

H.S. and Park O. Rapid increase of scrub typhus, South Korea, 2001–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2009,15;1127–1129

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients evaluated in a comparative study of doxycycline and rifampin for treatment of scrub typhus

parameter	Result for treatment group	
	Doxycycline (n=174)	Rifampin (n=140)
Demographic data		
Age(mean yr±SD)	61.78±13.2	62.45±13.7
Gender (no.of male/no.of female)	68/106	50/90
Duration of illness before admission(mean days±SD)	5.70±3.3	5.76±4.2
Clinical symptoms and signs (no.[%] of patients)		
Headache	150(86.2)	114(82.0)
Myalgia	136(78.2)	108(77.7)
Skin rash	152(87.4)	119(85.6)
Eschar	150(86.1)	116(82.9)
Laboratory measurements		
White blood cell count (no.of cells X 1,000/mm ³)	6.9±3.7	7.3±4.6
Hemoglobin(g/dL)	12.69±1.58	12.65±1.51
Platelet count (no.of cells X 1,000/mm ³)	158.1±50.4	142.9±53.6
AST(IU/liter)	128.4±40.65	108.5±89.5
ALT(IU/liter)	80.16±83.2	93.3±91.9
Serum creatinine(mg/dL)	1.01±0.4	0.98±0.3

There was no significant difference in baseline characteristics except platelet count between the two groups(P>0.05). Values are means ± SD.

Table 2. Time elapsed until the symptoms have disappeared after the administration of antibiotics for scrub typhus in a comparative study of doxycycline and rifampin regimens

Symptom (unit)	Time until symptom disappeared for patients in treatment group	
	Doxycycline (n=174)	Rifampin (n=140)
Fever(hr)	19.27±17.6	17.53±14.94
Headache(days)	4.19±5.18	3.68±3.47
Myalgia(days)	3.00±3.10	3.39±3.04
Rash(days)	4.50±3.28	4.15±2.63

There were no significant differences in time elapsed until symptoms disappeared between the two groups ($P>0.05$). Value are means \pm SD

Table 3. Outcomes of patients who received either doxycycline or rifampin for the treatment of scrub typhus

Outcome (unit)	Result for treatment group	
	Doxycycline (n=174)	Rifampin (n=140)
Cure (no. [%] of patient)	171(98.2)	139(99.2)
Failure (no. of patients)	2(1.1)	1(0.8)
Relapse(no. [%] of patient)	1(0.6)	0
Median(range) fever clearance time (h)	18(4-96)	16(4-72)

There were no significant differences in outcome measures between the two groups ($P>0.05$)

Table 4. Adverse effects in patients who received either doxycycline or rifampin for the treatment of scrub typhus

Adverse effect	No.(%) of patients with AE in treatment group	
	Doxycycline (n=174)	Rifampin (n=140)
Nausea & vomiting	9(5.2)	7(5.0)
Diarrhea	2(1.1)	0
Constipation	1(0.6)	1(0.7)
Abdominal discomfort	6(3.4)	6(4.3)
Elevated serum ALT level	8(4.6)	7(5.0)
Skin rash	3(1.7)	0
Esophageal candidiasis	0	2(1.4)

There were no significant differences in the incidences of AEs between the two groups ($P>0.05$).

Figure 1. Kaplan–Meier curve plotting fever clearance time for patients who received doxycycline or rifampin for the treatment of scrub typhus



