

2010년 8월

석사학위

논문

뜨뜨가무시병의 혈청학적 진단에서 교차반응에 대한 평가

조선대학교 대학원

의 학 과

최 성 형

쯔쯔가무시병의 혈청학적 진단에서 교차반응에 대한 평가

Evaluation of cross reaction in serologic diagnosis for scrub typhus.

2010년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

최 성 형

쯔쯔가무시병의 혈청학적 진단에서 교차반응에 대한 평가

지도교수 김 동 민

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

최 성 형

최성형의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 박 치 영 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 동 민 (인)

위 원 조선대학교 교수 김 현 리 (인)

2010년 5월

조선대학교 대학원

ABSTRACT	i
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	2
III. 결과	3
IV. 고찰	6
V. 요약	9
참고문헌	10

표 목 차

Table 1 _____ I

Table 2 _____ II

Table 3 _____ III

Table 4 _____ IV

Table 5 _____ V

도 목 차

Figure 1 _____ i

Figure 2 _____ ii

Figure 3 _____ iii

ABSTRACT

Evaluation of cross reaction in serologic diagnosis for scrub typhus.

Choi Seong hyung

Advisor : Prof. Kim Dong min M.D. Ph.D

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

(Background)

Main serologic diagnostic tool of scrub typhus is immunofluorescence assay(IFA) that detect scrub typhus antibodies. However, the choice of cut-off values for diagnosis is complicated by factors such as antibody kinetics, geography, negative seroconversion and seasonality.

(Method)

Among total 253 consecutive patients with febrile disease enrolled in this study, 127 cases are within scrub typhus diagnosis criteria and rest of 126 cases are not. To determine the seroprevalence of antibody titer against *Orientiatsutsugamushi*, samples from 89 healthy subjects who underwent a health screening program extracted and then each samples titer was measured. The levels of serum scrub typhus antibody were measured by immunofluorescence assay.

(Result)

IFA antibody titer in acute febrile patient group showed significantly high

false positive rate(IgG 71.3%, IgM 65.9%) compared to low seroprevalance(IgG 6.7%, IgM 4.5%) in healthy group. Higher false positive rate were showed especially in leptospirosis, HFRS, malaria, influenza carriers among acute febrile patients. But most acute febrile patients showed high false positive rate had been a decrease in antibody titer checked in follow-up samples instead of four fold increasing. It results that ideal cut-off value to diagnose scrub typhus for acute febrile patients is over 1:64 on IgG(sensitivity/specificity 67.5%/88.1%) and 1:16 on IgM(sensitivity/specificity 67.5%/88.1%) considering of antibody cross reactivity and remote scrub typhus infection. Particularly, over 1:128 on IgM indicated 100% specificity and it was possibly confirmed of scrub typhus.

(Conclusion)

Although IFA is standard to diagnose scrub typhus, it is difficult to make early diagnosis. But over 1:128 on IgM titer can be proposed as an useful cut-off value to diagnose scrub typhus in acute febrile patients. We also need to consider another diseases like leptospirosis or HFRS if antibody for scrub typhus is positive in acute febrile patients .

Key word : scrub typhus, tsutsugamushi disease, immunofluorescence, , cross-reactivity, cut-off value

1. 서론

쯔쯔가무시병은 절대 세포내, 그람 음성세균인 *Orientia tsutsugamushi*에 감염된 털진드기의 유충(chigger)에 사람이 물려서 감염된다.(1) 발열, 발진, 가피(eschar) 등의 전신성 감염 양상의 증상을 보이지만 조기 치료시 대부분의 증례에서 후유증 없이 쉽게 치료된다. 하지만 치료를 하지 않으면 폐장염, 급성 호흡부전 증후군, 급성 신부전, 심근염, 패혈성 속 등 중한 합병증으로 생명을 위협할 수도 있다.(2) 진단이 늦어 효과적인 항생제 투여가 지연되면 일부 환자에서 치명적인 결과를 가져올 수 있기 때문에 조기 진단은 매우 중요하다.(3) 현재 쯔쯔가무시병 진단으로 사용되는 간접면역형광법(immunofluorescence, IFA)은 동일 환자의 급성기와 회복기 혈청에서 항체가 4배 이상 증가되는 것을 확인하는 것이 가장 이상적이지만 이 방법은 급성기 환자의 치료방침을 결정하기 위한 진단방법으로는 적절하지 않다.(4,5) 이는 급성기에 항체가 생성되지 않는 시기의 검사는 위음성을 초래할 수 있고, 또는 *O.tsutsugamushi*에 대한 교차반응을 갖는 다른 질환에 이환 되었을 때도 초기 항체가의 상승을 보일 수 있기 때문이다.(6) 그래서 대부분의 쯔쯔가무시병이 풍토병인 나라에서는 그 병의 유병율이나, 교차반응을 일으키는 질병의 존재여하에 따라 서로 다른 cut-off value을 사용한다. 하지만 *O.tsutsugamushi*와 교차반응이 있는 organism에 대한 연구는 찾기 어렵다. 이에 쯔쯔가무시병이 풍토병인 우리나라에서 쯔쯔가무시병 진단을 위한 간접면역형광법에서 항체가의 이상적인 cut-off value와 급성기 혈청에서 교차반응에 의한 위양성을 일으킬 수 있는 원인들에 대해 평가해 보고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2008년 9월부터 2009년 12월까지 조선대학교 병원에 내원하여 찻찻가무시병 진단 하에 치료한 환자에서 급성기와 회복기 혈청이 보존 되어있는 129명의 환자와, 2004년부터 2009년까지 발열을 주소로 내원하여 혈액샘플 사용에 동의한 113명의 환자, 그리고 2005년도 건강검진을 위해 조선대학교 병원 종합검진센터에 내원한 89명 등 총 331명을 대상으로 하였다.

찻찻가무시병은 (i)찻찻가무시병의 임상양상을 보이고, (ii)간접면역형광법으로 시행한 IgM, IgG 항체가가 추적 시행한 검사에서 4배 이상 상승했거나 (iii)56-KDa antigen nested PCR에서 양성소견을 보였을 경우로 정의 하였다.

2. 방법

간접면역형광법은 Robinson 등이 기술한 방법을 약간의 수정을 통해 표준 *O. tsutsugamushi* 항원(Gilliam, Karp, Kato, Boryung)에 대한 IgM과 IgG 항체가를 검사하였다.(7) Nested PCR 법은 Furuya 등의 방법을 변형하여 시행하였다.(8)

대조군선정을 위해 급성 발열 환자의 의무기록 열람을 통해 발열의 원인 및 원인 organism을 후향적으로 분석하였고 종합검진을 위해 내원한 환자의 혈청검체를 대상자나 보호자의 동의를 얻어 후향적으로 검사하였다. 모든 혈액검체의 사용에 대해 조선대학교 병원 임상윤리위원회의 심의를 통과하였다.

각 집단의 항체가를 확인하기 위해 집단별 평균 분석법을 이용하였고 , receiver operating characteristic(ROC) curve를 이용하여 찻찻가무시병의 진단에 유의한 최적의 IgG, IgM 값을 도출하였다.

III. 결과

1. 대상환자의 선정

연구기간 동안 쯤쯤가무시병을 의심하고 치료한 환자는 149명이었으나 쯤쯤가무시병의 진단 기준에 부합하지 않았던 20명은 제외하였다. 이 중 10명은 내원시 항체가 유의하게 높았으나 4배 상승까지 항체가를 추적관찰하지 못했고 PCR에서 음성을 보였으며, 5명은 다른 병원에서 치료 후 내원한 환자였고, 4명은 다른 질환이었을 가능성이 있었으며, 1명은 검체확보를 하지 못했다.

급성 발열을 주소로 내원하여 쯤쯤가무시병이 아닌 다른 질환을 진단받고 치료한 환자 중 검체 사용에 동의한 133명 중 20명의 환자는 정의한 쯤쯤가무시병 진단기준으로 쯤쯤가무시병을 배제할 수 없거나 검체 확보가 되어있지 않아 제외하였다. 이 중 6명은 unknown origin infection 의심 하에 azythromycin이나 quinolone계 열 항생제를 투여 후 증상 호전 보여 퇴원하였었는데 임상양상과 가을철에 내원한 점, retrospective하게 시행한 scrub typhus 항체의 4배 상승을 보인 것으로 미루어 쯤쯤가무시 병이었을 가능성 있어 배제하였고, 1명은 leptospirosis 추적 항체가 1:20480까지 상승 보이고 전형적인 증상으로 leptospirosis로 진단되었고 내원시 scrub typhus IgG항체가가 1:32에서 음성이었으나 추적검사에서 1:128로 상승하여 쯤쯤가무시병 진단기준에 합당하여 제외하였으며, 2명은 HFRS였으나 scrub typhus에 대한 항체가가 높아 시행한 chart review결과 3년 내 scrub typhus의 과거력이 있었고 1명은 HFRS와 scrub typhus 중복감염 이었다. 또한 1명은 IgG항체가가 4096으로 높았고 f/u 에서는 128로 감소 보여 lab상 오류로 재검을 시행하려 하였으나 검체의 유실로 시행하지 못하여 배제하였다.(Table 1)

2. 대상환자의 일반적인 특징

쯤쯤가무시병을 진단받은 환자의 평균 나이는 53세였고 45명은 남자 84명은 여자였다. 발열 환자군의 평균 나이는 64세였고 남자 60명, 여자는 54명이었다. 건강 대조군의 평균 나이는 49세였고 남자 61명, 여자 28명이었다. (Table 2)

3. *O.tsutsugamushi*에 대한 각 군의 간접면역형광법에 의한 항체가

급성기 혈청에서 *O.tsutsugamushi* 항체가의 양성을 비교에서 쯤쯤가무시병 환자에서는 IgG 71.3%, IgM 65.9%였고 건강 대조군에서의 항체 양성율은 IgG 6.7%,

IgM 4.5%로 차이를 보였으나 급성 발열 환자 군에서의 IgG항체는 68.4%, IgM 10.5%로 IgG항체가의 위양성률이 높음을 확인하였다.(Table 3) 또한 급성 발열 환자군과 건강 대조군과의 비교시 IgG 항체가에서 쯔쯔가무시병이 배제된 급성 발열 환자군에서의 항체가가 의미있게 높음을 발견하였다.(IgG mean 26.4 ± 40.3 VS 1.0 ± 4.0 , $p < 0.001$. IgG median 16 VS 0, $p < 0.001$.) (Table 4)(Figure 1)

4. IgM과 IgG 의 cut off value

2007년 한국 질병관리본부(KCDC) 가이드에서 제시하는 감염성 질환 특이 항체가의 cut-off value는 IgM $\geq 1:16$, IgG $\geq 1:256$ 이다.(9) 하지만 이 수치를 쯔쯔가무시병을 포함한 급성발열 환자를 대상으로 한 이번 스터디 환자에 적용했을 경우 민감도/특이도가 IgM의 경우 59.69%/97.37%, IgG의 경우 25.58%/100% 로 IgG의 경우 민감도가 낮아 진단적 가치가 떨어짐을 알 수 있다. 이에 이번 연구에서 발열을 주소로 내원하여 쯔쯔가무시병이나 다른 발열질환을 진단받은 환자의 IgG, IgM titer의 cut-off value를 ROC curve를 이용하여 재설정 하였다. 질병 유병율은 53.1%였고 IgM은 이번 연구에서 cut-off 16이상으로 정했을 때 민감도/특이도 65.9%/91.2%, 양성예측도/음성예측도 89.5%/70.3% 으로 KCDC권고와 큰 차이가 없었으나 IgG의 경우 1:64이상으로 정하는 것이 민감도/특이도 68.2%/90.4%, 양성예측도/음성예측도 88.9%/71.5%로 특이도를 크게 떨어뜨리지 않으면서 진단적 가치를 올릴 수 있었다. 본 연구에서 IgG와 IgM의 AUC(area under the curve)는 각각 0.734, 0.803으로 IgM이 더 진단적으로 유의한 결과를 보였다 ($p < 0.013$). (Table 5,6)(Figure 2) 또한 급성기 IgM 1:128 이상은 특이도 100%로 IgM 1:128이상시 급성기 혈청항원검사 1회만으로 쯔쯔가무시병을 진단할 수 있었다.

5. 발열 환자군에서의 scrub typhus 항체가 위양성을

앞서 언급 했던 대로 쯔쯔가무시병이 배제된 발열 환자군과 건강 대조군간의 IgG 항체가의 평균과 중위수가 의미있는 차이를 보인 점은 주목해야 할 사항이다. *O.tutsugamushi*와 교차반응을 보이는 organism에 대한 평가를 위해 발열 환자들을 발열 원인별로 분석해 보았다. 총 113명의 환자 중 leptospirosis 8명, HFRS 10명, influenza 2명, hepatitis A virus 2명, varicella zoster virus 2명, malaria 4

명, tuberculosis 5명, Cryptococcus 2명, staphylococcus 12명, streptococcus 8명, pseudomonas 4명, klebsiella 5명, E.coli 11명, 기타 명시된 균 각 1명씩 8명과 그 외 30명은 원인균을 확인할 수 없었다. 각 organism별 위양성율은 아래 표에 나와있다.(Table 7) 본 연구에서 정한 cut-off value로 평가했을 때 influenza의 경우 100%의 항체 양성율을 보였고, leptospirosis의 경우 33.3%, malaria 25%, HFRS 20% 였으며 cut-off value를 낮게 측정했을 경우 위양성율은 더욱 높아졌다. 추적 관찰한 항체가가 4배이상 상승하지 않았고 PCR에서 scrub typhus음성을 보였기 때문에 이는 위양성으로 판단하였다. 추적 관찰한 혈청 항체가에서도 쯤쯤가무시병 환자군에서는 누적 혈청항체 양성율이 점차 높아지는 것을 확인할 수 있었으나 leptospirosis, HFRS등 급성기 혈청항체가 양성을 보였던 급성 발열성 질환 환자군에서는 추적한 항체가가 상승하지 않음을 확인할 수 있었다.(Figure 3)

V. 고찰

쯔쯔가무시병은 *Orientia tsutsugamushi*에 감염된 진드기가 인간의 피부를 물고 조직액을 섭취할 때 감염되는 질환으로 가피(eschar)형성과 발열, 두통, 피부발진을 특징으로 한다.(10) 이런 쯔쯔가무시병의 진단은 고전적인 Weil-Felix OX-K agglutination test부터 Indirect immunoperoxidase test(IIP), immunofluorescence assay(FIA) 등 혈청학적 검사가 주를 이루고 있다.(5) 특히 간접면역형광법(Immunofluorescence assay, IFA)은 민감도와 특이도가 높아 쯔쯔가무시병 진단의 표준방법으로 사용된다.(11) 하지만 이런 혈청학적 진단법은 일정 기간 두 번 이상의 연속된 검체에서 쯔쯔가무시병 특이 항체가의 4배 이상 상승을 확인해야만 진단을 할 수 있고 결국 혈청 항체가가 4배 상승 할 때 까지는 수 주일이 걸리기 때문에 급성기와 회복기 혈청의 항체가의 4배 상승을 이용해서 진단할 경우 진단에 실패할 수 있다.(4) 이러한 이유로 내원 당시의 급성기 혈청을 이용한 진단을 위해서는 항체가의 cut-off value의 설정이 필요하다. 현재 각 국가에서는 1:10 부터 1:400까지 다양한 cut-off value를 사용하고 있고(11), 우리나라의 경우 2007년 질병관리본부(KCDC) 전염병 진단 기준은 급성기와 회복기 혈청에서 항체가가 4배 이상 상승과 단일 혈청 검사상 IgM 항체가가 1:16 이상 이거나 IgG 항체가 1:256 이상일 때로 하고 있다.(9) cut-off value를 결정하기 위해서는 그 지역의 인구의 면역력과 유병율, 교차반응을 일으키는 질환, 항체가의 역학 등 다양한 요소들이 반영되어야 한다.(11) Kim 등의 연구에서는 다른 항체들과는 다르게 scrub typhus에서는 IgG와 IgM 항체가 감염 첫 2주간 빠르게 상승하고 4주째 peak를 이루며 IgM은 이후 빠르게 감소하는데 반해 IgG는 3개월 정도에 걸쳐 천천히 감소함을 보고하였고, 감염 1년 후에도 29%의 환자에서 IgM 1:40 이상을 보였으며 62%환자에서 IgG 1:64 이상을 보였음을 보고하였다.(6) 이 외에도 Saunder 등과, Bourgeois 등도 감염 후 항체가의 역학에 대해 보고하였다.(12,13) 이처럼 과거 감염 후 항체의 역학과 유병율에 대한 보고는 있으나 간접면역형광법에서 *O.tsutsugamushi* 항원에 대한 항체의 교차반응을 갖는 질환들에 대한 보고는 찾기 어렵다.

이번 연구에서 scrub typhus가 배제된 급성 발열성 질환 환자군과 건강 대조군사

이의 현저한 항체 양성율의 차이를 보였고(Table 3.) 발열의 원인이 되는 균주가 IFA에서 *O.tsutsugamushi*의 항원과 교차반응을 일으킴을 알 수 있다. 특히 IgG의 경우 급성 발열질환 환자의 항체 양성율은 68.4%로 비록 항체의 titer 는 낮았지만 (median 16) 71.3%의 항체 양성율을 보였던 scrub typhus균과 비슷함을 확인할 수 있었다. 이는 antibody titer의 cut-off value를 정할 때 과거감염 여부 뿐 아니라 다른 질병균과의 cross reactivity를 고려해야 함을 시사한다.

이처럼 위양성율이 높은 발열 환자군들 중 scrub typhus를 급성기에 진단하기 위한 적절한 IgG, IgM의 cut-off value를 알아보기 위해 두 군의 data를 통해 항체가의 cut-off를 재평가하였고 IgG 1:64이상, IgM 1:16이상일 때 가장 민감도와 특이도가 높음을 확인하였다. 특히 IgM은 1:128이상으로 설정시 특이도 100%로 Kim등의 연구에서 과거감염과의 감별을 위한 IgM cut-off 1:160을 설정하였던 것과 크게 다르지 않음을 확인할 수 있었고 급성기 IgM항체가 단독으로 쓰쓰가무시병이 풍토병인 지역에서 발열을 주소로 내원한 환자 중 쓰쓰가무시병을 진단할 수 있을 것으로 판단된다.(6) Scrub typhus가 배제된 급성 발열 환자들에서 *O.tsutsugamushi* 항원에 대한 항체가의 위양성율이 높은 원인을 평가하기 위해 발열 환자들의 chart review를 통해 발열 원인에 대한 분석을 시행하였다. 본 연구에 포함된 발열 환자들의 발열 원인균주로는 staphylococcus가 12명, E.coli가 11명, HFRS 10명, leptospirosis가 8명 순이었으며 staphylococcus균의 경우 낮은 역가의 항체는 12명 모두 양성을 보여 위양성율이 100%였으나 single sample IgG cut-off value인 1:32이상을 보인 경우는 없었다. 특히 leptospirosis의 경우 IgG 1:32, IgM 1:100이상으로 정한 cut-off 이상의 항체 상승이 IgM 33%, IgG 56%에서 양성을 보였고, HFRS의 경우 IgM, IgG모두 cut-off 이상 양성을 10명중 2명에서 보여 20% 양성, influenza는 2명만이 enroll되었지만 2명 모두 cut-off 이상의 IgG, IgM항체가를 보여 *O.tsutsugamushi* 항원가의 교차반응성을 강하게 시사하였고 추후 가을철에 발열성 질환으로 내원한 환자들에서 scrub typhus항체 양성시 반드시 이들 질환을 감별해야 할 것이다. 하지만 대부분 낮은 항체 titer를 보였고 추적 검체에서 항체가의 상승이 보이지 않았다.(Figure 3) 이외에도 낮은 항체 titer 이긴 하지만 많은 원인균들에서 *O.tsutsugamushi* 항체에 대한 위양성을 보여 추후

이러한 원인균들에 대해 대규모의 전향적 연구를 통해 scrub typhus의 IFA를 통한 항체의 single sample cut-off value를 정하는데 중요한 교차반응에 대한 평가가 필요하다.

V. 요약

목적

가을철 급성 발열성 질환의 일종인 쯔쯔가무시병을 IFA에 의한 항체가로 진단할 때 사용하는 cut-off value 설정에 영향을 미치는 인자들과 교차반응을 일으키는 질환을 알아본다.

방법

쯔쯔가무시병 환자군과 쯔쯔가무시병이 배제된 급성발열질환 환자군, 항체 유병율 확인을 위한 건강 대조군으로 세군을 설정하고 쯔쯔가무시병을 포함한 발열로 내원한 환자의 급성기 혈청을 이용하여 간접면역형광법으로 항체가를 측정하고 ROC curve를 이용하여 cut-off value를 설정한다. 급성 발열질환군에서 위양성율을 평가하고 위양성을 일으키는 원인 organism에 대하여 분석한다. 또한 건강 대조군에서의 항체 유병율을 확인한다.

결과

급성 발열성 질환으로 내원한 환자의 급성기 혈청에서의 쯔쯔가무시병 항체가를 이용한 진단에서 많은 발열질환들이 항체가의 위양성을 보였고 IgM보다 IgG에서 더 높은 위양성을 보였다. 하지만 추적 관찰한 혈청 항체가의 상승은 없어 쯔쯔가무시병과 감별할 수 있었다. 또한 IgM 1:128이상을 cut-off value로 적용시 쯔쯔가무시병이 풍토병인 나라에서도 과거감염, 교차반응 등을 배제하고 급성기 혈청항체 1회로 쯔쯔가무시병을 진단할 수 있었다. .

결론

가을철 급성 발열성 질환인 쯔쯔가무시병을 간접면역형광법으로 진단할 때는 항체가의 위양성을 보이는 질환을 고려해야, 급성기 항체가 양성을 보이면 반드시 항체가 추적관찰을 통해 상승여부를 확인해야 하고 특이적으로 IgM 1:128이상시 급성발열을 주소로 내원한 환자에서 과거감염이나 교차반응을 배제하고 쯔쯔가무시병을 진단할 수 있었다.

참고 문헌

1. Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *IntJ Syst Bacteriol*. Jul 1995;45(3):589-591.
2. 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*. 1997;29(6):634-635.
3. Silpapojakul K, Chupuppakarn S, Yuthasompob S, Varachit B, Chaipak D, Borkerd T. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J*. Mar 1991;10(3):200-203.
4. Kim DM, Byun JN. Effects of antibiotic treatment on the results of nested PCRs for scrub typhus. *J Clin Microbiol*. Oct 2008;46(10):3465-3466.
5. Koh GC, Maude RJ, Paris DH, Newton PN, Blacksell SD. Diagnosis of scrub typhus. *Am J Trop Med Hyg*. Mar 2010;82(3):368-370.
6. Kim DM, Lee YM, Back JH, et al. A serosurvey of *Orientia tsutsugamushi* from patients with scrub typhus. *Clin Microbiol Infect*. Sep 23 2009.
7. Robinson DM, Brown G, Gan E, Huxsoll DL. Adaptation of a microimmunofluorescence test to the study of human *Rickettsia tsutsugamushi* antibody. *Am J Trop Med Hyg*. Nov 1976;25(6):900-905.
8. Furuya Y, Yoshida Y, Katayama T, Yamamoto S, Kawamura A, Jr. Serotype-specific amplification of *Rickettsia tsutsugamushi* DNA by nested polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. Jun 1993;31(6):1637-1640.
9. Korea Center for Disease Control and Prevention. Available from: 2009. URL: <http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/general/search/tot/HPSSE0001.jsp>. Accessed 19. June 2009.
10. Basnyat B, Belbase RH, Zimmerman MD, Woods CW, Reller LB, Murdoch DR. Clinical features of scrub typhus. *Clin Infect Dis*. May 15 2006;42(10):1505-1506.
11. Blacksell SD, Bryant NJ, Paris DH, Doust JA, Sakoda Y, Day NP. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin Infect Dis*. Feb 12 2007;44(3):391-401.
12. Bourgeois AL, Olson JG, Fang RC, et al. Humoral and cellular responses in scrub typhus patients reflecting primary infection and reinfection with

Rickettsia tsutsugamushi. *AmJTropMedHyg*.May1982;31(3Pt1):532-540.

- 13.** Saunders JP, Brown GW, Shirai A, Huxsoll DL. The longevity of antibody to *Rickettsia tsutsugamushi* in patients with confirmed scrub typhus. *TransRSocTropMedHyg*.1980;74(2):253-257.

Table 1. Reason of exclusion in study enrollment.

Reason	Scrub typhus (n=20)	Reason	*AFI (n=20)
Follow up loss	10	Four fold increased of antibody titer	7
Treated state	5	Old scrub typhus infection (rescent 3years)	2
Possibly other disease	4	HFRS, Scrub typhus co-infection	1
Insufficient specimen	1	Follow up loss	10

*:acute febrile illness

Table 2. Clinical profiles of patients enrolled in the present study

	Scrub typhus (n=129)	*AFI (n=113)	Healthy (n=89)
Gender, M/F	45/84	60/53	61/28
Age, year \pm SD \ddagger	53 \pm 20	64 \pm 12	49 \pm 11

*:acute febrile illness, \ddagger :standard deviation

Table 3. *O. tsutsugamushi* antibody positive rate.

	*AFI	Scrub typhus	Healthy
IgG	68.4%	71.3%	6.7%
IgM	10.5%	65.9%	4.5%

*:acute febrile illness

Table 4. Comparison of mean and median IgG, IgM titer

	Scrub typhus	*AFI	P-value	AFI	Healthy	P-value
IgG titer, mean±SD ‡	375.6±897.	26.4±40.	<0.001	26.4±40.	1.0±4.0	<0.001
IgM titer, mean±SD	0	3		3		
IgG titer, median	148.5±379.	2.7±10.6	<0.001	2.7±10.6	2.2±10.	<0.716
IgM titer, median	3				6	
	128	16	<0.001	16	0	<0.001
	32	0	<0.001	0	0	<0.716

*:acute febrile illness, ‡:standard deviation

Table 5 . Scrub typhus antibody titers in various acute febrile disease other than scrub typhus group

Organism	No.	IgG (양성 No. / %)	IgG(≥1:16 No. / %)	IgG(≥1:32 No. / %)	IgM(양성 No. / %)	IgM(≥1:10 No. / %)
Leptospira	8	6/75	6/75	3/33.3	5/55.6	4/44.4
HFRS	10	2/20	2/20	2/20	2/20	1/10
Influenza	2	2/100	2/100	2/100	2/100	2/100
HAV	2	1/50	1/50	0/0	0/0	0/0
Varicella zoster	2	2/100	1/50	0/0	0/0	0/0
Malaria	4	4/100	3/75	1/25	0/0	0/0
tuberculosis	5	5/100	2/40	0/0	0/0	0/0
Cryptococcus	2	2/100	2/100	0/0	0/0	0/0
Staphylococcus	12	11/91.7	8/66.7	0/0	0/0	0/0
Streptococcus	8	6/75	2/25	0/0	0/0	0/0
Pseudomonas	4	1/25	1/25	0/0	0/0	0/0
Klebsiella	5	3/60	0/0	0/0	0/0	0/0
E.coli	11	9/81.8	3/27.3	0/0	0/0	0/0
ETC*	8	8/100	8/100	1/12.5	0/0	1/12.5
Unknown	30	16/53.3	7/23.3	2/6.7	1/12.5	2/6.7
Total	113	78/68.4	48/42.1	11/9.6	12/10.5	10/8.8

*ETC=Acineto, Enterococcus, Herpes, Vibrio, MAC, Actinomycete., Salmonella, Gram positive bacilli

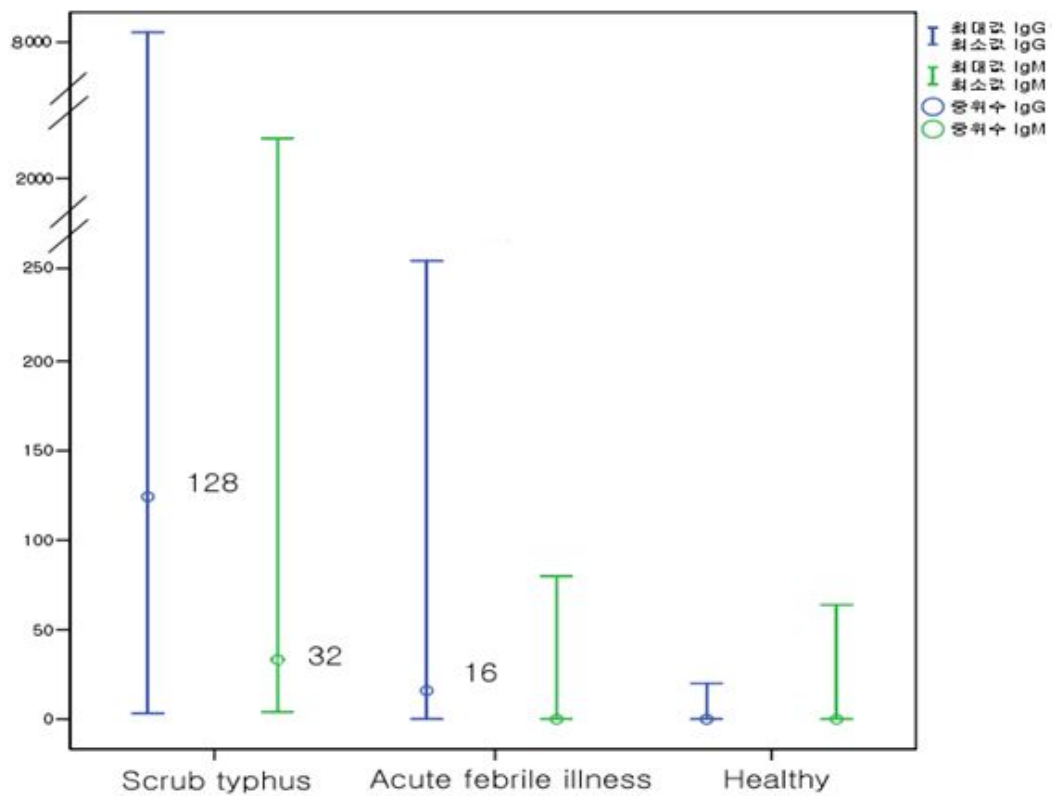


Figure 1. Median IgG,IgM antibody titer in Scrub typhus and Acute febrile illness and Healthy group

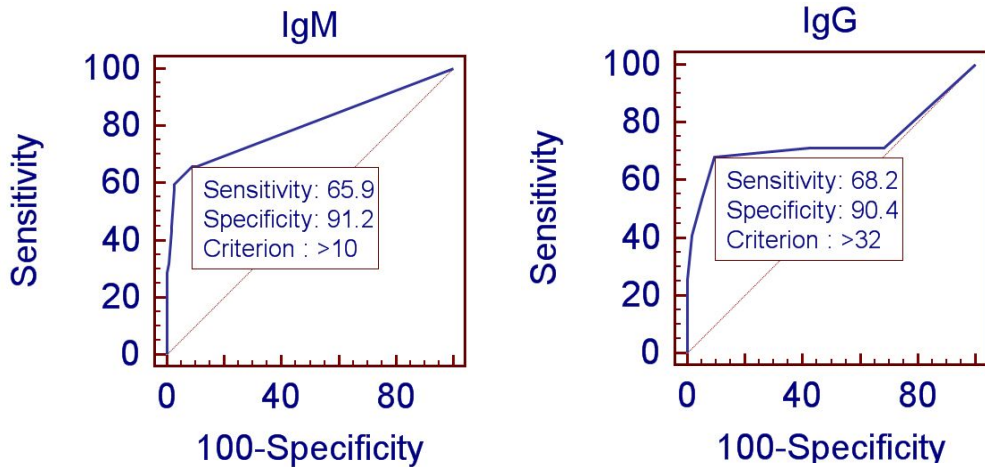


Figure 2. ROC curve of IgG and IgM antibody titer in patients with scrub typhus and acute febrile illness patients. IgM 1:16, IgG 1:64 was proposed as cut-off value for diagnosis of scrub typhus in acute febrile illness.

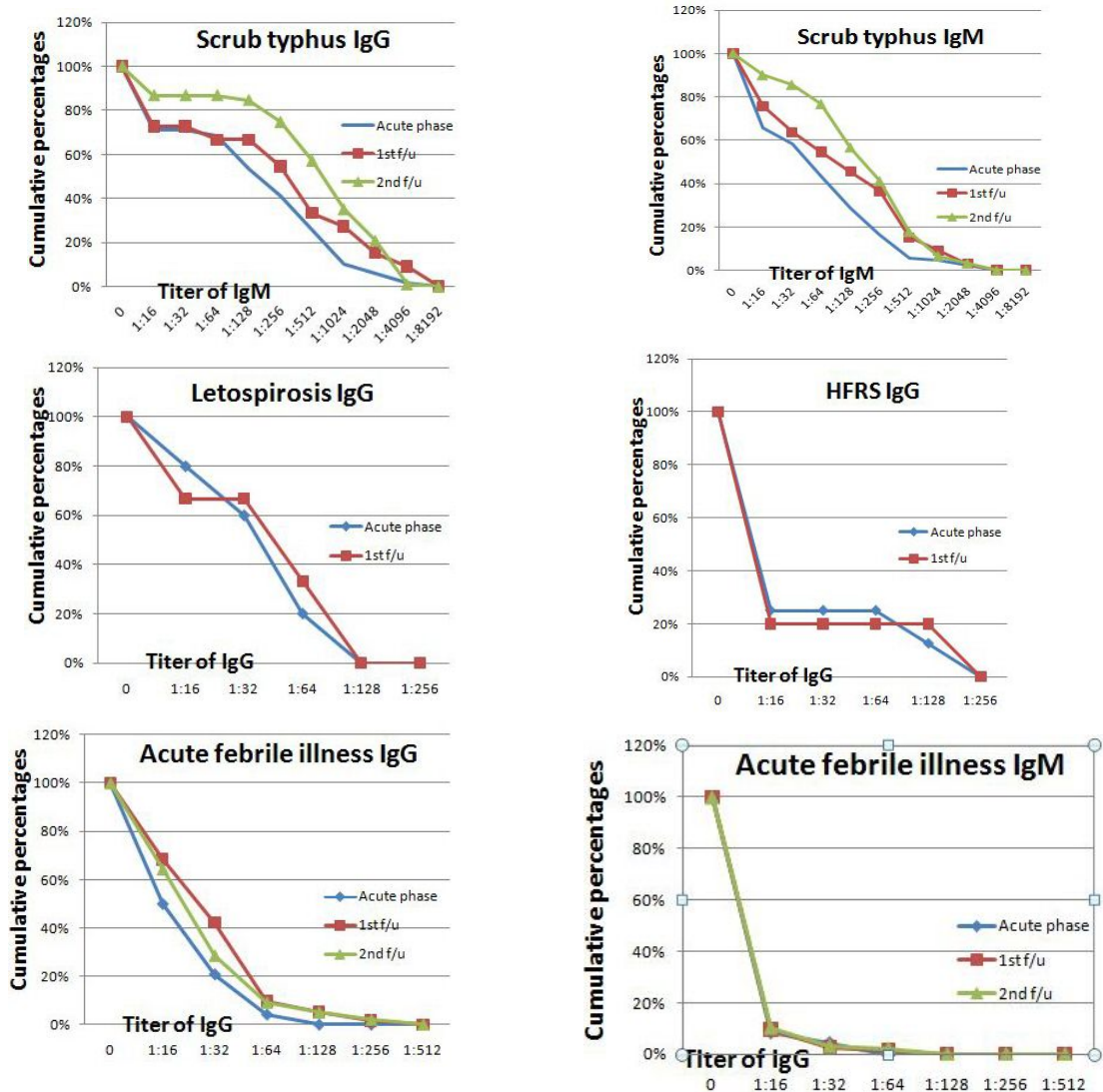


Figure 4. Changes of antibody titre with time. (a) IgG titer in scrub typhus. (b) IgM titre in scrub typhus. (c) IgG titer in leptospirosis. (d) IgG titer in HFRS. (e) IgG titer in acute febrile illness. (f) IgM titer in acute febrile illness.

scrub typhus patients' follow up antibody titer were increased, but acute febrile illness patients' were not increased.

저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20087223	과 정	석사
성 명	한글: 최성형		한문: 催晟炯	영문: Choi Seong hyung	
주 소	광주시 동구 계림 2동 85-3				
연락처	E-MAIL : penta15@hanmail.net				
논문제목	한글 : 찻뜨가무시병의 혈청학적 진단에서 교차반응에 대한 평가 영어 : Evaluation of cross reaction in serologic diagnosis for scrub typhus				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제,
기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(O) 반대()

2010 년 6 월 10 일

저작자: 최 성 형 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하