

2010년 8월  
석사학위논문

뜨뜨가무시병 환자에서 응고  
cascade의 활성화

조선대학교 대학원  
의 학 과  
이 희 정

쯔쯔가무시병 환자에서 응고  
cascade의 활성화

Activation of the Coagulation Cascade in Patients  
with Scrub typhus

2010년 8월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

이 희 정

뜨뜨가무시병 환자에서 응고  
cascade의 활성화

지도교수 김 동 민

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2010년 4월

조선대학교 대학원

의 학 과

이 희 정

# 최성형의 석사학위논문을 인준함

위원장   조선대학교 교수   박 치 영   (인)

위   원   조선대학교 교수   김 현 리   (인)

위   원   조선대학교 교수   김 동 민   (인)

2010년   5월

조선대학교 대학원

ABSTRACT	i
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	2
III. 결과	5
IV. 고찰	8
V. 요약	10
참고문헌	12

## 표 목 차

Table 1	15
Table 2	16
Table 3	17
Table 4	18, 19
Table 5	20
Table 6	21

# ABSTRACT

Activation of the Coagulation Cascade in Patients with Scrub typhus

Hee-Jeong Lee

Advisor : Prof. Dong-Min Kim, M.D., Ph.D.

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

(Background) Scrub typhus is an acute febrile illness caused by *Orientia tsutsugamushi*. Although scrub typhus runs a mild clinical course and shows a good response to antibiotic therapy, serious complications such as interstitial pneumonia, acute renal failure, meningoencephalitis, gastrointestinal bleeding, and multiple organ failure may develop. Disseminated intravascular coagulation (DIC) is common among patients with sepsis. Though sepsis is not common in scrub typhus, scrub typhus runs to sepsis when diagnosis is delayed. The author here intended to describe clinical characteristics of abnormal bleeding in scrub typhus, and to evaluate coagulation factors and the presence of DIC in patients with scrub typhus.

(Method) We measured plasma concentrations of fibronogen, D-dimer, Fibrin degradation products (FDP) and evaluated the DIC score in 410 patients diagnosed scrub typhus (by four fold increase in Ab titer using IFA or *O. tus* DNA detection by PCR) and in 39 healthy control subjects.

(Result) The median concentrations of FDP( $p=0.001$ ), D-dimer ( $p<0.001$ ) were significantly elevated and DIC score in 410 patients with scrub typhus, compared with healthy control subjects. Patients with scrub typhus had significantly longer prothrombin times, longer activated partial thromboplastin times, and lower platelet counts. Out of the 410 patients of scrub typhus, 28 patients had abnormal bleeding. The median concentrations of FDP were significantly elevated ( $p=0.02$ ) and the median concentrations of fibronogen were decreased ( $p=0.021$ ) in abnormal bleeding patients with scrub typhus, compared with non-bleeding patients. Abnormal bleeding patients more significantly had overt DIC as defined by an International Society on Thrombosis and Hemostasis DIC score ( $p=0.003$ ). Thrombocytopenia was present in 23.7% of case patients and occurred more frequently among patients with abnormal bleeding ( $p=0.013$ ).

(Conclusion) Activation of the coagulation system is an important feature in abnormal bleeding patients with scrub typhus. Thrombocytopenia and fibronogen, FDP are indicator of severe disease and risk of bleeding.

Key word : Scrub typhus, abnormal bleeding, thrombocytopenia, DIC



## I.서론

쯔쯔가무시병(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 감염된 털진드기(chigger)의 유충에 물렸을 때, 혈액과 림프액을 통해 전신적 혈관염이 발생하는 것을 특징으로 하는 급성 발열성 질환으로(1), 국내뿐만 아니라 대만, 일본을 비롯한 아시아, 태평양 지역에 주로 발생하고 있다. 우리나라에서 쯔쯔가무시병은 1994년 제 3군 법정전염병으로 지정되어 있으며, 최근 그 발생 빈도가 증가하고 있는 추세이다.

인체 감염 시 내피세포에서 증식하여 내피세포의 손상을 일으키고 이로 인해 주위 혈관 벽에 단핵구나 림프구의 침윤이 동반되어 광범위한 혈관염을 일으키는 것으로 알려져 있다(2,3). 대부분의 경우 고열, 두통, 기침, 근육통과 같은 비특이적인 증상들과 함께 피부 발진 및 전반적인 임파선 종대를 나타내고 좀 진드기에 물린 부위의 피부에 특징적인 가피(eschar)를 형성한다(4,5). 일반적으로 가벼운 임상 경과를 취하고 항생제 치료에 좋은 반응을 보이지만 간질성 폐렴, 급성 신부전, 뇌수막염, 위장관 출혈을 포함한 비정상적 출혈, 다장기 부전과 같은 중증 합병증을 동반할 수 있으며 이로 인해 사망률이 증가하고 있다(6).

다양한 합병증 중에서도 전 세계적으로 쯔쯔가무시병 환자에서 위장관 출혈을 비롯한 비정상적 출혈 합병증에 대한 보고가 드물고, 출혈합병증 및 내장 파열, 간질성폐렴, 뇌수막염 등 생명을 위협하는 심각한 부작용이 발생하고 있지만 이러한 질환의 중증도 및 예후를 예측할 수 있는 척도에 대한 연구는 아직 미미한 실정이다. 또한 내원 시 혈액검사상 60% 환자에서 혈소판 수가 150,000/mm<sup>3</sup>이하로 감소소견을 보였음(7)에도 불구하고 출혈합병증과 혈소판 감소증, DIC와의 관련성에 대한 보고도 미비한 실정이다.

이에 저자는 쯔쯔가무시병의 주요한 합병증 중 출혈 합병증과 혈소판 감소증 및 DIC와의 관련성과 출혈 합병증의 위험인자에 대해 알아보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 대상

2004년 9월부터 2009년 12월까지 조선대학교 병원에 내원하여 쯤쯤가무시병으로 진단받고 입원 치료한 만 18세 이상의 성인 환자 410명과 이에 대한 대조군으로 특별한 기저질환 없으나 외상으로 인한 골절환자 21명, 척추협착증으로 내원한 18명, 총 39명을 대상으로 하였다. 2004년 9월부터 2005년 11월까지의 의무기록을 조사하여 후향적 분석을 시행하였으며, 2005년 11월 이후부터 2009년 12월까지의 환자나 그 보호자에게 승낙을 받은 후 연구에 참여시켜 내원 시와 치료 후 한 달 동안 7일 간격으로 혈액검사를 시행하였다.

쯤쯤가무시병 확진 환자는 가피나 반구진성의 피부 발적이 있고, 두통, 근육통, 복부 불쾌감 등의 증상과 함께 최근 발열의 병력이 있는 환자 중 간접 면역형광 항체 검사법에서 급성기와 회복기 혈청 IgG 항체 역가가 4배 이상 상승하거나, 중합효소연쇄반응 검사(Polymerase chain reaction)에서 *Orientia tsutsugamushi* 의 56-kDa 단백질 유전자 양성인 경우로 정의하였다.

모든 환자들에게 입원 당시 연령, 현 병력, 직업, 기저질환, 계통검사, 신체 검사 및 일반 혈액 검사와 간 및 신기능 검사, 혈액 응고 검사, 내원시 Acute physiology and chronic health evaluation(APACHE) II 점수(8), 상부 위장관 내시경 검사 등을 시행하였다.

쯤쯤가무시병 환자와 대조군의 결과를 비교 분석하였으며, 또한 쯤쯤가무시병 환자를 출혈군과 비출혈군, 중증 질환군과 비중증 질환군으로 분류하여 각각의 상관관계를 비교 분석하였다.

상부 위장관 출혈 환자와 객혈, 혈흉, 코피, 출혈반이 관찰된 환자를 출혈군(Bleeding group)으로 분류하였으며, 급성신부전이 있거나 (serum creatinine level  $\geq 2.5$ mg/dL), 황달 (total bilirubin level  $\geq 2.5$ mg/dL) 혹은 저혈압 (systolic blood pressure  $< 90$ mmHg or diastolic blood pressure  $< 60$ mmHg)이 있는 경우, 뇌수막염, 간질성 폐렴, 비정상적 출혈 등의 합병

증이 관찰된 환자를 중증의 쓰쓰가무시병 환자로 정의하였으며, 혈소판 수가 <100,000/mL인 경우를 혈소판 감소증으로 정의 하였다.

## 2. 방법

### 1) 혈청학적 검사

간접형광항체 검사(Immunofluorescent antibody test)는 환자의 혈청을 이용하여 표준 *O. tsutsugamushi* 항원(Gilliam, Karp, Kato, and Boryong)에 대한 IgM과 IgG 항체를 검출하였다. 400배 배율로 형광 현미경(Axioskop 2; Carl Zeiss, Germany)으로 관찰하여 양성인 혈청은 2배 희석하여 그 역가를 측정하여 항체가로 표현하였다.

일반 혈액 검사로는 White blood cell count, hemoglobin, platelet, creatinine, albumin, aspartate aminotransferase(AST), Alanine aminotransferase(ALT), total bilirubin, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(aPTT), fibrinogen, fibrin degradation products(FDP), D-dimer, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP) 등의 자료를 바탕으로 분석하였다.

### 2) DIC score

모든 환자에게서 DIC scientific subcommittee of the International Society for Thrombosis and Hemostasis에서 제시한 overt DIC 진단 algorithm에 따라서 platelet count, D-dimer, PT, aPTT, fibronogen level을 사용하여 DIC score를 계산 하였으며 score $\geq$ 5인 경우를 overt DIC로 정의 하였다. DIC score는 다음과 같은 경우에 각각 1점으로 계산하였으며: (1) platelet <100.000mm<sup>3</sup>, (2) a proloned PT of >3s but <6s, (3) a fibrinogen level <100mg/dL. (4) an elevated D-dimer  $\geq$ 1 time but <2 times the upper limit of normal. 다음의 경우는 각각 2점으로 계산하였다: (1) platelet <50.000mm<sup>3</sup>. (2) a prolonged PT  $\geq$ 6s, (3) an elevated D-dimer  $\geq$ 2 times but <5 times the upper limit of normal. 마지막으로 D-dimer of  $\geq$ 5 times the upper limit of normal인 경우는 3점으로 계산하였다.

### 3) 상부 위장관 내시경 검사

상부 위장관 출혈환자는 토혈이나 혈변, 흑색변의 임상증상을 보이거나 갑작스런 혈색소 (Hemoglobin, Hb) 감소가 관찰된 환자에게서 상부 위장관 내시경을 시행하여 활동성 출혈(active bleeding)이 확인된 환자로 정의하였으며 활동성 출혈로는 분출(Forrest IA = spurting)과 누혈(Forrest IB = oozing)을 포함하였다.

### 3. 통계

모든 검사 항목의 통계 처리는 SPSS(Statistical package for the social sciences, for windows version 12.0)를 사용하여 평균과 표준 편차로 표시하였다. 통계분석에서는 각각 썩썩가무시병 확진 군과 건강 대조군, 출혈군(Bleeding group)과 비출혈군(Non-bleeding group), 중증질환군과 비중증질환군을 독립변수로 지정하였고, 성별, overt DIC 등 불연속 변수들은 Pearson Chi-Square 방법을 이용하여 분석하였고, 백혈구, 혈소판 등 실험실적 자료를 통한 연속 변수들은 Levene의 등분산 검정을 통하여 분석하였다. 각 집단들 사이 유의한 차이는 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였으며 표본들의 평균값은 95% 신뢰구간으로 설정하였다.

### III. 결과

#### 1. 썩썩가무시병 환자와 대조군 간의 비교

대조군에서보다 썩Wm가무시병 환자에서 혈소판 수가 의미 있게 낮았다. ( $152.21 \pm 72.834$  vs  $285.18 \pm 82.822$ ) ( $p < 0.001$ ). 또한 PT, aPTT도 썩썩가무시 환자에서 유의하게 연장되었으며 ( $p < 0.001$ ), D-dimer( $p < 0.001$ ) 및 FDP level도 증가 ( $p = 0.001$ )되었다. DIC score는 썩썩가무시 환자에서 통계적으로 유의성 있게 높았지만 ( $2.81 \pm 0.946$  vs  $1.33 \pm 1.221$ ) ( $p < 0.001$ ) overt DIC 발생률은 두 군간에 유의 있는 차이는 없었다. ( $p = 0.381$ ) (Table 1). 또한 썩썩가무시로 인한 출혈군과 대조군을 비교분석하였다. 출혈군에서 혈소판 수가 더 낮았고, PT, aPTT는 보다 연장되어 있었으며, D-dimer, FDP level은 보다 높았다. (모두  $p < 0.001$ ) fibronogen level도 대조군보다 낮았으며( $p = 0.008$ ), DIC score는 유의하게 높았고 overt DIC 발생률도 높았다.( $P = 0.010$ ) (Table 2)

#### 2. 임상적 중증도와 응고 cascade와의 관련성

410명의 썩썩가무시 환자 중 143명을 중증합병증 환자로 분류하였다. (신부전 17명, 황달 21명, 비정상 출혈 28명, 저혈압 및 쇼크 20명, 폐렴 81명, 뇌염 41명, 단, 중복 고려하지 않음). 중증의 합병증 환자에게서 혈소판감소증 발생률이 의미있게 높았으며, D-dimer, FDP level은 의미있게 높았다 (모두  $P < 0.001$ ). fibronogen level은 감소되어 있었으며( $P = 0.012$ ), DIC score는 의미있게 높았으며, overt DIC 발생을 역시 의미있게 높았다 ( $P < 0.001$ ). 16명(4%)의 썩썩가무시 환자에서 overt DIC 소견을 보였으며, 그 중 15명이 중증 합병증 환자에게서 발생하였다. (Table 3)

#### 3. 출혈과 응고 cascade와의 관련성

썩썩가무시병 환자 410명중 출혈군은 28명(6.8%)이었으며 상부위장관 출혈이 16명(57.1%), 혈흉 1명(3.6%), 객혈 1명(3.6%), 코피 1명(3.6%), 뇌출혈 1명(3.6%), 출혈반 8명(28.6%)이었으며, 평균 연령은 65.3세 이었으며. 연령 분포는 22세부터 86세였다(Table 4).

비정상적 출혈이 있었던 환자들에게서 출혈과 관련된 임상증상으로 상복부 동통이 3명(10.7%), 혈변이 3명(10.7%), 토혈 3명(10.7%), 흑색변 10명

(35.7%), 객혈 1명(3.6%), 출혈반 8명(28.6%)이었으며, 내원시 동반되었던 다른 합병증으로는 폐렴이 13명(46.4%), 뇌수막염이 6명(21.4%), 신부전이 2명(7.1%)이었다. 기저 질환으로는 고혈압이 7명(25%), 당뇨가 2명(7.1%), 간질환이 3명(10.7%), 부정맥이 2명(7.1%), 만성 폐쇄성 폐질환이 2명(7.1%)이었고, 위암 1명(3.6%), 내원 전에 비스테로이드성 항염제를 복용 중이었던 환자는 3명(10.7%)이었다. 출혈 환자들의 직업으로는 농업이 16명(61.3%)으로 대부분을 차지하였으며, 그 외에 약사, 건축가, 대학생 등이 있었다.

급성 출혈이 있었던 군과 출혈이 없었던 군의 내원 시 평균 나이는 각각 65.3세와 62.8세로 고령의 환자일수록 출혈이 더 빈번하게 발생하였으나 통계적으로 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다( $P=0.372$ ). 성별 비를 보면 총 410명의 환자 중 남자 142명(34.6%), 여자 268명(65.4%)로 췌장염이 여자에서 더 높은 발생률을 보이는 것에 반해, 출혈 합병증은 남자 16명(57.1%), 여자 12명(42.9%)으로 남자에서 더 많이 발생하였으며 통계적 유의하였다( $p=0.01$ ) (Table 5).

또한, 췌장염 환자의 내원 당시 측정된 APACHE II 점수는,  $11.87 \pm 5.0$ 점,  $8.22 \pm 4.0$  ( $p=0.001$ )로 출혈군의 환자에서 더 높았다(Table 5).

췌장염에 의한 다른 주요한 합병증의 동반 여부와 출혈과의 상관관계를 분석해 본 결과, 폐렴을 동반하는 경우( $p<0.001$ )와 뇌수막염을 동반하는 경우( $p=0.019$ ), 황달이 발생한 경우( $p=0.010$ ), 내원시 저혈압이 발생한 경우( $p<0.001$ )에서 출혈 발생률이 통계학적으로 유의하게 높게 관찰되었다. (Table 5)

출혈군과 비출혈군에서 혈소판 수는 각각  $128.43 \pm 78.65$ ,  $153.95 \pm 72.19$ 로 출혈군에서 혈소판 수가 낮았지만 통계적 유의성은 없었다. 그러나 혈소판 감소증(platelet  $<100,000/uL$ )의 발생률( $p=0.013$ )과 FDP( $p=0.02$ )는 출혈군에서 통계적으로 유의하게 높았으며 fibrinogen level은 출혈군에서 통계적으로 유의하게 낮았다( $p=0.021$ ). 비록 D-dimer, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(aPTT)가 두 군 간에 유의한 상관관계를 보이지

않았으나 DIC score에 따른 overt DIC 발생률은 출혈군에서 통계적으로 유의하게 높았다. ( $p=0.003$ ). 두 군간의 사망률도 출혈군에서 통계적으로 유의하게 높았다 ( $P=0.040$ )(Table 6).

또 다른 특징으로 백혈구는 출혈군과 비출혈군에서 각각  $10262\pm3768/\text{mm}^3$ ,  $7805\pm3837/\text{mm}^3$ ( $p=0.001$ )로 출혈군에서 높았고, 혈색소는  $10.44\pm2.46/\text{dL}$ ,  $12.63\pm1.61/\text{dL}$  ( $p=0.017$ )로, 혈청 albumin은  $3.09\pm0.67\text{g}/\text{dL}$ ,  $3.65\pm0.55\text{g}/\text{dL}$  ( $p<0.001$ )로 출혈군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. (table 6)

출혈군의 위험요소로 췌스가무시병을 일으키는 균주 및 췌스가무시병의 발병지역, 경제적 상황에 따른 통계적 유의성을 확인하였으나 출혈군과 비출혈군 간의 유의한 차이는 없었다.

#### IV. 고찰

쯔쯔가무시병은 Rickettsia군에 속하는 절대 세포내 기생세균인 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 발생하는 급성 발열성 질환이다. 인체 감염은 *Orientia tsutsugamushi*를 체내에 보유하고 있는 진드기(Leptotrombium)의 유충에 물렸을 때 피부를 통해 전파된다(9). 임상 증상은 1-3주간의 잠복기 후 발열, 두통, 피부발진, 기침, 구역, 복부 불편감 등이 나타나고, 발병 3-7일에 몸통에서 시작하여 상, 하지로 퍼지는 소양증을 동반하지 않은 홍반성 구진성 발진이 나타날 수 있다(10,11). 또한 진드기에 물린 자리에 가피(eschar)가 형성 되는데 이는 쯔쯔가무시병 진단에 있어서 임상적으로 가장 중요한 소견이다. 피부에서 인체 내 여러 장기로 전파되는 원리는 확실히 규명 되지 않았지만, 여러 실험적 모델에서 피부에서 인접한 국소 림프절로 병원균이 이동한 뒤 표적장기로 전파되는 것으로 추정하고 있다. 임상적으로 중증도는 경하고 저절로 좋아지는 경우에서부터 치명적인 경우까지 다양하며, 림프절 종대, 발열, 발진, 두통, 근육통, 소화기 증상 등이 나타나고 심한 경우에는 뇌염, 간질성 폐렴 등이 나타나는데 이는 혈관 손상에 의한 결과로 생각된다(12). 쯔쯔가무시병의 주요 병인은 혈관 내피세포에 염증 세포의 침윤이 일어나는 범발성 혈관염으로 알려져 있다(3). 혈관염의 병리기전에 대해서는 R. rickettsii와 R. prowazekii 감염에서 많은 연구가 되어있는데 이들 연구 결과 rickettsia 감염증에서는 그람음성균 내독소에 의한 혈관염과는 달리 내피세포의 괴사 정도가 감염된 rickettsia 양에 비례하여 rickettsia에 의한 세포의 직접손상이 혈관염의 주된 기전인 것으로 설명된다.(13)

생체내에서 tissue type plasminogen activator (tPA)와 type I plasminogen activator inhibitor (PAI-1)은 혈액응고에 관한 길항작용을 하여 PAI-1은 응고를, tPA는 용혈을 촉진시킨다. 그람음성균 내독소에 의한 전신 혈액응고장애의 경우 내독소와 단백질에서 분비되는 TNF-a가 tissue factor의 발현과 PAI-1을 증가시키고 antithrombin III와 tPA를 억제하여 전신응고를 촉진시킨다고 알려져 있다.(14,15) Tissue factor는 혈액응고 인자 factor VIIa에 부착하여 결과적으로 thrombin을 형성하고 혈액응고의 내인성 경로



와 외인성 경로를 모두 활성화 시켜 혈액응고를 일으키게 된다. 쯔쯔가무시병 환자의 급성병기에서 혈소판 감소, fibrinogen 감소, FDP의 증가 등의 혈액응고 장애와 von Willebrand factor 증가 등의 혈관 내피세포의 손상이 관찰된다(16). R. tustusgamushi는 내독소를 가지고 있지 않고 혈관에 기생하여 직접적으로 혈관내피세포를 손상시켜 내피세포가 활성화되고 tissue factor가 발현되면서 응고 기전의 활성화가 생기고 이의 보상으로 PAI-1이 분비된다.(17)

tPA, PAI-1, von Willebrand factor는 DIC 환자의 혈청에서 분비되는 것으로 알려져 있다. 이에 저자는 쯔쯔가무시병 환자에서 coagulation cascade가 활성화 되는 것을 보이기 위해 DIC score를 이용하였다.

쯔쯔가무시병 환자에서 건강 대조군에 비하여 DIC score가 높았으며 쯔쯔가무시병 환자중 출혈군이 비출혈군보다 중증 합병증군이 비중증합병증군보다 DIC score가 높았으며 overt DIC 발생율도 의미 있게 높았다.

하지만, 본 연구에서 사망률이 1.5%로 낮고, 쯔쯔가무시 환자중 16%에서만 overt DIC를 보였기 때문에 쯔쯔가무시 환자의 치명적 결과 예측 인자로 DIC score를 사용하기는 아직 어려우며, 건강 대조군과 비교하여 coagulation cascade가 활성화됨을 설명하였으나 다른 바이러스 감염군과의 비교가 필요할 것으로 사료된다. 또한 출혈군에서 overt DIC 발생율이 높았으나 쯔쯔가무시병에서 나타나는 출혈 합병증중 위장관 출혈이 전체 57%로 대다수를 이루고 있다는 제한점이 있다. 또한 위장관 출혈은 위장관계 혈관의 혈관염에 의한 위 점막의 변화로 인해 발생하는 것으로 설명할 수 있지만 (18), 우리나라의 경우 소화성 궤양이나 위 점막의 미란 등의 발생빈도가 높은 점을 감안한다면, 환자의 병력 청취로만 다른 원인에 의한 위 점막의 변화를 배제하였기 때문에, 환자에게 발생한 위장관 합병증이 쯔쯔가무시병에 의한 것인지 다른 원인에 의한 병변인지 완전히 감별할 수 없는 제한점이 있다. 이에 대해서는 쯔쯔가무시병이 유발된 전후의 위 점막의 변화를 추적 관찰하는 전향적 연구가 필요할 것이다.

## V. 요약

### 목적

뜨뜨가무시병은 최근 국내 발생률이 급속하게 증가하고 있는 질환으로 다양한 합병증이 발생할 수 있다. 뜨뜨가무시병의 주요한 합병증 중에서도 출혈을 동반한 환자들의 임상적 특징을 분석하고, 환자의 현병력, 계통검사, 일반혈액 및 생화학 검사 소견을 바탕으로 출혈 위험 인자에 대하여 알아보고, 특히 혈소판 감소증 및 DIC와의 관련성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### 방법

2004년 9월부터 2009년 12월까지 조선대학교 병원에 내원한 뜨뜨가무시병 환자 410명과 특별한 기저 질환 없는 건강한 성인 39명을 대상으로 하였다. 모든 환자에서 Coagulation cascade 활성화 척도로 DIC score를 측정하여 뜨뜨가무시병과 coagulation cascade 활성화와의 관련성과 또한 뜨뜨가무시병 확진 환자를 출혈군과 비출혈군, 중증합병증군과 비중증합병증군으로 분류하여 각각 coagulation cascade 활성화와의 관련성에 대해 살펴보고자 하였다.

### 결과

남자 환자 출혈이 통계학적으로 유의하게 많이 발생하였으며, 검사실 소견으로는 내원 시에 백혈구가 높을수록, 혈색소, 알부민, fibrinogen이 감소할수록, FDP가 많을수록 출혈 발생률이 높게 나타났다. 그 이외에 내원시의 APACHE II 점수가 높을수록, 뜨뜨가무시병의 다른 합병증인 폐렴과 뇌수막염이 동반된 경우에 출혈 발생 빈도가 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다. 또한 출혈군에서 혈소판 감소증 및 DIC 발생률이 높았다.

### 결론

비록 뜨뜨가무시병에서 출혈합병증이 흔하지는 않지만 출혈합병증 발생 환자에게는 응고 cascade의 활성화가 관찰되었다. 이것은 DIC와 관련되어

있으며, 혈소판 감소증과 함께 PT, fibronogen level, D-dimer 등을 사용하여 DIC score를 계산함으로써 출혈 발생 예측에 도움을 주리라 사료된다.

## 참고 문헌

1. Elisberg BL, Campbell JM, Bozeman FM, Antigenic diversity of rickettsia tsutsugamushi : epidemiologic and ecologic significance. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 12:18-25, 1968
2. Rhee KS, Song HY. Rickettsia tsutsugamushi Induced Cellular Injury of Cultured Human Endothelial Cell. Journal of Bacteriology and virology 29:65-78, 1994.
3. Ihn KS, Han SH, Kim HR, Seong SY, Kim IS, Choi MS. Infectivity of Orientia tsutsugamushi to Various Eukaryotic Cells and Their Cellular Invasion Mechanism. Journal of Bacteriology and virology 34:435-444, 1999.
4. Berman SJ, Kundin WD, Scrub typhus in South Vietnam. Ann Inter Med 79:26-30, 1973.
5. Sayen JJ, Pond HS, Forrester JS, Wood FC. Scrub typhus in Assam and Burma. Medicine 25:155-214, 1946.
6. Cracco C, Delafosse C, Baril L, Lefort Y, Morelot C, Derenne JP, Bricarie F, Similowski T. Multiple organ failure complicating probable scrub typhus. Clin Infect Dis 31:191-192,2000
7. Kim DM, Kim HL, Park CY, Yoon SH, Song HJ, Shim SK. Scrub typhus: A prospective study of 76 case report. Infect Chemother 38:186-191,2006

8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–29, 1985.
9. Wu G, Zhang Y, Guo H, Jiang K, Zhang J, Gan Y. The role of *Leptotrombidium scutellare* in the transmission of human diseases. *Chin Med J(Engl)* 109:670–673, 1996.
10. Iwasaki H. Epidemiological analysis on many cases of tsutsugamushi disease found in Hiroshima Prefecture, Japan. *Kansenshogaku Zasshi* 75:365–370, 2001.
11. Kawamura A, Tanaka H, Tamura A, 1995. *Tsutsugamush Disease*. Tokyo: University of Tokyo Press.
12. Yang YS, Lee HS, Yoon BK, Lee CK, Lee JK. Two cases of gastric ulcer bleeding associated with scrub typhus (translated from Korean). *Korean J Gastrointest Endosc* 29:426A, 2004.
13. *Biology of Rickettsial Diseases*, CRC press. 127–132, 1988
14. Emeis JJ, Kooistra T. Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 163(5):1260–1266, 1986.
15. Hanss M, Collen D. Secretion of tissue type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by cultured human endothelial cells : Modulation by thrombin, endotoxin, and histamin. *J Lab Clin Med* 109(1):97–104, 1987
16. Lee M, Park S, Kye KC, et al. Coagulopathy in scrub typhus change

of the plasma t-PA concentration and its relationship with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Hemostas* 62(1): 372, 1989

17. Pai HJ, Kim MR, Kee SH, Chang WH, Park SY, Choi KW. Expression of Tissue Factor and Type I Plasminogen Activator inhibitor in cultured Endothelial cells on *Rickettsia tsutsugamushi* Infection. *Inf.* 27(4): 333-340, 1995

18. Choun KY, Choi YS. Clinical Observation of 98 Cases of Tsutsugamushi Disease (1986-1991). *The Korean Journal of Medicine* 45:177-186, 1993.

Table 1. Comparisons of coagulation cascade of scrub typhus and control

Variables	S. typhus patients	Control	<i>p</i> value
	n=410	n=39	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Platelet (X10 <sup>3</sup> /uL)	152.21 ± 72.83	285.18 ± 82.82	0.000
PT (sec)	12.35 ± 1.54	10.66 ± 0.84	0.000
aPTT (sec)	31.36 ± 5.71	28.12 ± 2.83	0.000
Fibrinogen (mg/dL)	328.4 ± 95.35	354.77 ± 91.93	0.100
DIC score	2.81±0.94	1.33±1.22	0.000
Thrombocytopenia (platelet <100,000)	96	0	0.001
FDP (ug/mL)			
<5	61	11	
≥5, <20	226	27	0.001
≥20	112	1	
D-dimer (ug/mL)			
≥1 time, <2 times	22	23	0.000
≥2 times, <5 times	150	6	
≥5 times	228	10	
DIC score (≥5)	16	0	0.381

Table 2. Comparisons of coagulation cascade of bleeding patients with scrub typhus and control

Variables	bleeding	Control	<i>p</i> value
	n=28	n=39	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Platelet (X10 <sup>3</sup> /uL)	139.32 ± 77.01	285.18 ± 82.82	0.000
PT (sec)	12.81 ± 2.53	10.67 ± 0.85	0.000
aPTT (sec)	32.32 ± 6.98	28.17 ± 2.89	0.000
Fibrinogen (mg/dL)	277.71 ± 115.38	348.26 ± 96.02	0.100
DIC score	3.33±1.03	1.33±1.22	0.000
Thrombocytopenia (platelet <100,000)	12	0	0.000
FDP (ug/mL)			
<5	3	11	
≥5, <20	9	27	0.000
≥20	16	1	
D-dimer (ug/mL)			
≥1 time, <2 times	22	23	0.000
≥2 times, <5 times	150	6	
≥5 times	228	10	
DIC score (≥5)	5	0	0.010



Table 3. Comparisons of coagulation cascade of disease severity

Variables	severe group	non-severe group	<i>p</i> value
	n=143	n=267	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Platelet (X10 <sup>3</sup> /uL)	151.9 ± 71.35	152.47± 73.86	0.897
PT (sec)	12.43 ± 1.48	12.31 ± 1.57	0.466
aPTT (sec)	32.75 ± 6.43	30.60 ±5.13	0.001
Fibrinogen (mg/dL)	310.74 ± 112.41	338.62 ± 84.62	0.012
DIC score	3.20±1.01	2.52±0.83	0.000
Thrombocytopenia (platelet <100,000)	51	45	0.000
FDP (ug/mL)			
<5	9	52	
≥5, <20	69	157	0.000
≥20	61	51	
D-dimer (ug/mL)			
≥1 time, <2 times	5	16	0.000
≥2 times, <5 times	29	121	
≥5 times	106	123	
DIC score (≥5)	15	1	0.000

Table 4. Summary of the clinical characteristics for bleeding in scrub typhus patients.

	Sex /Age	Symptom	Complication of Scrub typhus	Underlying disease †	Hospital stay (days)
1	74/F	Abdominal pain	–	HTN	8
2	63/M	Melena	Pneumonia	DM	38
3	52/M	Melena d/t nasal bleeding	–	LC	9
4	69/M	Hematemesis Melena	Pneumonia, Meningitis, Shock	–	1 (Died)
5	81/F	Melena	Pneumonia, Meningitis	–	16
6	86/F	Hematemesis Melena	Pneumonia	OA	8
7	79/M	Hematochezia	–	–	8
8	80/M	Hematochezia	Pneumonia	HCV carrier	16
9	72/M	Hematochezia	Pneumonia	HTN, Af, COPD	40
10	67/M	Melena	Pneumonia	COPD	11
11	71/M	Melena	–	–	9
12	71/F	Melena	Pneumonia	HTN, CVA, DM	7
13	73/M	Melena	renal failure	BPH	19
14	67/M	Melena	–	Gastric cancer	10
15	79/M	Melena	Pneumonia, Meningitis	BPH	20
16	79/F	Hematemesis	Pneumonia	HTN, Af, ASO	52
17	69/F	Melena	Pneumonia	–	10

18	65/M	Hemoptysis	Pneumonia, ARDS, ARF, Shock	HTN	14 (Died)
19	79/F	Hemothorax	-	HTN	17
20	53/F	ICH	-	-	9
21	23/M	Petechia	-	-	5
22	66/F	Petechia	-	-	6
23	50/M	Petechia	-	DM, LC	14
24	60/M	Petechia	Renal failure	HTN	9
25	37/M	Petechia	-	-	8
26	64/F	Petechia	Shock	-	11
27	22/F	Petechia	-	-	6
28	77/F	Petechia	Pneumonia, Shock	-	8

† HTN: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, BPH: Benign Prostatic Hyperplasia, Af: Atrial fibrillation, ASO: Arterio-Sclerosis Obliterans, OA: Osteoarthritis.

Table 5. Comparisons of Clinical Characteristics of Bleeding Group and Non-Bleeding Group. (By Pearson Chi-Square test)

	Bleeding group n=28, ( 6.8%)	Non-bleeding group n=383, (93.2%)	<i>p</i> value
Sex (Male/Female)	16/12 (57.1/42.9)	126/257 (32.9/67.1)	0.009
Thrombocytopenia			
platelet <100,000mm <sup>3</sup>	12 (2.9)	85 (20.7)	0.013
platelet <50,000mm <sup>3</sup>	3 (0.7)	11 (2.7)	0.062
FDP (ug/mL)			
<5	3	58	
≥5, <20	9	218	0.002
≥20	16	96	
D-dimer (ug/mL)			
≥1 time, <2 times	1	21	0.058
≥2 times, <5 times	5	145	
≥5	21	207	
DIC score (≥5)	5 (1.3)	11 (2.8)	0.003
pneumonia(n,%)	13 (3.2)	68 (16.5)	<0.001
meningitis(n,%)	2(0.5)	22(5.4)	0.019
Renal failure (creatin level≥2.5mg/dL)	2 (0.5)	15 (3.6)	0.325
Jaundice (Total bilirubin ≥2.5mg/dL)	5 (1.3)	16 (3.9)	0.010
shock(n,%)	8 (1.9)	12 (2.9)	<0.001
Died(n,%)	2 (0.5)	3 (0.7)	0.003

Table 6. Comparisons of Clinical Characteristics of Bleeding Group and Non-Bleeding Group. (By Levene's test)

Variables	Bleeding group	Non-bleeding group	<i>p</i> value
	n=28	n=383	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
나이 (yrs)	65.3 ± 16.23	62.8 ± 13.94	0.366
WBC (/μL)	10262 ± 3768	7805 ± 3837	0.001
Hemoglobin (/dL)	11.43 ± 2.45	12.63 ± 1.60	0.017
Albumin (g/dL)	3.08 ± 0.67	3.65 ± 0.55	<0.001
Platelet (X10 <sup>3</sup> /uL)	139.32 ± 77.01	152.99 ± 72.54	0.339
PT (sec)	12.81 ± 2.53	12.32 ± 1.45	0.325
aPTT (sec)	32.32 ± 6.99	31.28 ± 5.61	0.356
Fibrinogen (mg/dL)	277.7 ± 115.4	332.4 ± 92.6	0.020
APACHE II	11.87 ± 5.0	8.19 ± 4.0	0.001

## 저작물 이용 허락서

학 과	의학과	학 번	20087473	과 정	석사
성 명	한글 : 이희정 한문 : 李姬正 영문 : Lee hee jeong				
주 소	광주 동구 지산 2동 710-39				
연락처	E-MAIL : hjangel21c@hanmail.net				
논문제목	한글 : 찻뜨가무시병 환자에서 응고 cascade의 활성화 영어 : Activation of the Coagulation Cascade in patients with Scrup 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 5월 일

저작자: 이 희 정 (서명 또는 인)

**조선대학교 총장 귀하**