츠츄가무시병과 동반되어 발생한 일과성 파킨슨증후군

김동은 조관열 오윤창 최성민 정숙인^a 이승한

전남대학교 의과대학 신경과학교실, 내과학교실^a

Transient Parkinsonism Associated with Scrub Typhus

Dong-Eun Kim, MD, Gwan-Yeol Cho, MD, Yoon-Chang Oh, MD, Seong-Min Choi, MD, Sook-In Jung, MD^a, Seung-Han Lee, MD

Departments of Neurology and Internal Medicine^a, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

J Korean Neurol Assoc 33(2):126-128, 2015

Key Words: Scrub typhus, Parkinsonism, Ferritin

츠츄가무시병(Scrub typhus)은 *O. tsutsugamushi*에 감염된 진드기 유충에 의해 매개되는 급성열병으로 국내에서 가을에 호발한다.¹ 임상증상은 전신적인 혈관염이 발생하는 급성 발열성 질환으로 폐렴, 신경계증상, 급성신부전, 위장관 출혈 등의 다양한 합병증이 발생할 수 있다. 츠츄가무시병에 동반된 신경계 합병증은 뇌막염과 안구운동장애, 길랭-바레증후군 등이 보고되었지만² 파킨슨증후군의 보고는 매우 드물고³ 현재까지 국내에 보고된 적은 없다. 저자들은 초기 파킨슨증후군으로 내원하였고 츠츄가무시병의 진단 및 치료 후 증상이 호전된 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

73세 남자가 내원 5일 전부터 갑자기 발생한 양손 떨림 증상을 주소로 내원하였다. 직업은 농부였고 과거력상 고혈압이 있었으나 항정신병약물을 포함한 도파민수용체와 관련된 약물 복용의 병력은 없었다. 내원 당시 혈압 110/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7℃였으나 과거 5일 전에는 오한증상이 일시적으로 있었다고 하였다.

신경학적진찰에서 의식은 명료하였고 인지기능장애는 없었으나 가면얼굴을 띠고 있었다. 양측상, 하지에 운동완만이 관찰되었고 근력이상은 보이지 않았다. 보행 상태는 정상으로 판단되었으나 보행 시 양측 팔의 움직임이 감소되었다. 안정시떨림과 체위떨림이 동시에 관찰되었고 경축, 운동완만도 동반되었다. 자세불안정은 관찰되지 않았다. 정상 노인에서 발생할 수 있는 추체외로증상을 감별하기 위해 병전 증상에 대해 문진하였고 이러한 증상은 떨림과 함께 시작된 것으로 확인되었다. 파킨슨 증상에 대해 시행한 통합파킨슨척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 운동기능검사점수는 21점이었으며 호엔야 2단계였다. 추가적인 선별검사서 말초혈액검사 백혈구 6,100/mm³, 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 79,000/mm³이었다. 생화학검사서 C-반응단백질 8.61 mg/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 122 IU/L, ALT 57 IU/L, ALP 58 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접빌리루빈 0.2 mg/dL이었으며 혈청 페리틴이 5,788.08 ng/mL (남자 참고치 20-320 ng/mL)로 크게 증가되어 있었다. 내원 당시 시행한 뇌자기공명영상은 경미한 뇌위축이 대뇌 피질과 내측두엽에서 관찰되었고 무증상열공경색이 좌측 기저핵과 우측 소뇌에서 관찰되었다(Fig.). 선별검사서 염증소견, 특히 혈청 페리틴이 크게 증가된 점에 대하여 감염내과에 협진을 의뢰하였다. 환자에게서 발열이 있거나 가피가 보이는 않았지만 혈액검사서 염증반응 외에 츠츄가무시가 호발하는 가을철인 점, 농부인 점, 5일 전에 오한이 있었던 점 등을 고려하여 츠츄가무시병 선별하기 위한 검사를 하였다. 혈청수동적혈구응집검사서 양성을 보여 *O. tsutsugamushi*에 대한 혈청

Received December 10, 2014 Revised February 26, 2015

Accepted February 26, 2015

Address for correspondence: Seung-Han Lee, MD

Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea

Tel: +82-62-228-6274 Fax: +82-62-228-3461

E-mail: nrshlee@chonnam.ac.kr

Figure. T2-weighted images of the brain MRI show diffuse brain atrophy (arrows) in the cerebral cortex (A) and both medial temporal lobes (B) and chronic lacune infarctions (arrows) in the left basal ganglia (C) and right cerebellum (D).

간접면역형광검사를 시행하였고 단일 혈청검사상 IgM항체가 1:1,280 (정상치 1:80 이하)으로 강양성을 보여 츠츠가무시병으로 진단하였다. 독시사이클린(doxycycline) 200 mg을 경구로 5일간 투여하였고 이후 시행한 혈액검사에서 C-반응단백질, AST/ALT 및 페리틴 수치는 정상으로 돌아왔고 가면얼굴은 호전되었다. 하지만 신경학적진찰에서 안정시떨림과 체위떨림, 경축, 운동완만은 이전과 동일하여 UPDRS 20점으로 관찰되었다. 경과 관찰 2주 후 환자의 주관적 파킨슨증상은 매우 호전되었고 신경학적진찰에서 경미한 양손 체위떨림만 남아있어 UPDRS 2점으로 관찰되었다.

고 찰

츠츠가무시병의 증상으로는 의식저하, 섬망, 떨림 등이 흔한 것으로 되어 있고 국소 신경학적결손으로 안구운동 이상이 보고되었다.⁴ 하지만 츠츠가무시에 의한 파킨슨증후군은 최근 해외학술지에 1예가 보고되었고³ 국내에서는 아직까지 보고된 적이 없다.

우리의 증례는 여러 가지 점에서 최초로 보고된 Chiou 등³의 보고와 유사하다. 첫 증상으로 오한과 고열이 있는 후 양측으로 체위떨림이 나타난 점, 자세반사는 정상이고 가파가 관찰되지

않은 점, doxycycline 처방 후 4주 이내 다른 증상은 호전되었으나 체위떨림은 남은 점 등이 있다. 하지만 두 증례 모두 지속적으로 체위떨림이 남은 점에 대하여 기저질환으로 본태떨림이 있을 가능성을 배제할 수는 없었다.

츠츠가무시에 의한 파킨슨증후군의 기전은 알려져 있지 않으나 두 가지의 가능성을 생각할 수 있다. 군주가 직접적으로 중추신경계를 침범하거나 혈관염을 유발하여 기저핵이나 선조체에 영향을 주는 기전과 군주에 의해 발생한 자가면역반응이 간접적으로 중추신경계를 침범하는 것이다.³ 자가면역반응은 감염이 의심되는 시점부터 증상의 발생까지 1-2주 정도의 시간적 차이가 필요하다. 하지만 본 증례는 감염이 의심되는 시점부터 5일 경과 후 파킨슨증상이 나타나서 자가면역반응보다는 츠츠가무시 감염, 그 자체로 발생한 파킨슨증후군으로 생각한다. 바이러스와 관련된 파킨슨증후군의 경우 자가면역반응을 감별하기 위해 도파민-2 수용체에 대한 항체(dopamine-2 receptor autoantibodies)가 의미 있다는 보고⁵가 있으나 본 증례의 경우 단상성(monophasic) 경과를 보여 이에 대해 확인할 수는 없었다.

본 증례에서 페리틴의 상승은 원인과 결과적인 측면에서 생각해볼 수 있다. 페리틴은 급성반응물질(acute-phase reactant) 중 하나로 본 증례에서는 질병경과 중에 C-반응단백질의 상승과 동반되므로 급성반응물질로서의 상승했을 가능성이 높으며, 이러한 경우 통상 3,000 ng/mL 이상으로 증가하는 경우는 드물다고 알려졌다.⁶ 감염시기에 혈청 페리틴이 증가하는 원인은 급성염증반응을 매개하는 사이토카인인 IL-1 β , IL-6, IL-18 및 TNF α 등에 의해 페리틴의 생산이 증가하기 때문이다. 본 증례에서는 통상적인 경우보다 혈청 페리틴이 5788.08 ng/mL로 과도하게 상승하였다. 또 한 가지 관점은 이러한 페리틴 상승이 파킨슨증상의 발생에 영향을 미쳤는지 여부이다. 물론 오랜 시간 동안 퇴행성 변화에 이루어지는 파킨슨병의 병태생리에 일시적인 페리틴의 상승이 얼마나 영향을 줄지 의문이 있지만, 페리틴과 관련된 내용을 살펴보면 다음과 같다. 지금까지 파킨슨병의 병태생리를 설명하는 데 흑질부 철분 대사가 이용되고 있는데, 철분이 기저핵내 산화스트레스를 유발하고 α -시누클레인의 응집을 촉진하여 도파민신경세포를 파괴하는 것으로 설명된다. 따라서 철과 결합하는 페리틴은 해로운 이가철(ferrous iron)을 반응성이 적은 삼가철(ferric iron)로 전환시켜 흑질부의 도파민세포를 보호하는 역할이 있는 것으로 알려졌다.⁷ 그러나 후향 연구에서 파킨슨 환자에서 혈청 페리틴이 증가된 경우가 더 많다는 보고도 있어서, 혈청 페리틴의 변화가 파킨슨증상과 직접적인 관련성이 있을 것인지에 대하여는 추가적인 연구가 필요하다.

본 증례의 내원 당시 뇌자기공명영상에서 무증상열공경색이

좌측 기저핵에서 관찰되고 있어 혈관성파킨슨증후군의 감별이 필요하였다. 하지만 일반적으로 혈관성파킨슨증후군은 보행장애, 자세불안 등이 주로 나타나고, 본 증례에서 주로 관찰되었던 안정시떨림이나 운동완만 등은 상대적으로 드문 것으로 알려져 있어 혈관성파킨슨증후군으로 설명하기에는 다소 거리가 있을 것으로 판단하였다. 본 증례의 제한점으로 뇌척수액검사를 하지 않았고 뇌자기공명영상에서 기저핵 부분에 급성기 병변이 관찰되지 않아서 츠츠가무시의 중추신경 침범 여부는 확인할 수 없다는 점이 있다. 하지만 임상 경과에서 갑작스런 파킨슨증후군을 보인 시기와 츠츠가무시의 감염이 의심되는 시기가 일치한 점, doxycycline을 처방하고 증상의 호전을 보인 점으로 미루어 츠츠가무시로 인한 파킨슨증후군을 의심할 수 있었다.

가을철 추수기의 농촌지방에서 떨림이나 경직, 서동 등의 파킨슨증상이 급성으로 보이고 염증 수치, 특히 페리틴이 고도로 상승하였다면 츠츠가무시에 대한 선별검사가 필요하다. 또한 가피가 관찰되지 않더라도 츠츠가무시가 유행하는 시기에는 명확한 치료제가 있는 질병에 대한 평가가 요구된다.

REFERENCES

1. Park JH, Kim SJ, Youn SK, Park K, Gwack J. Epidemiology of scrub typhus and the eschars patterns in South Korea from 2008 to 2012. *Jpn J Infect Dis* 2014;67:458-463.
2. Pai H, Sohn S, Seong Y, Kee S, Chang WH, Choe KW. Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. *Clin Infect Dis* 1997;24:436-440.
3. Chiou YH, Yang CJ, Lai TH. Scrub typhus associated with transient parkinsonism and myoclonus. *J Clin Neurosci* 2013;20:182-183.
4. Yun NR, Lee WS, Lee J, Lee HJ, Kwon SH, Choo IS, et al. A Case of Scrub Typhus Complicating Oculomotor Nerve Impairment. *Korean J Med* 2011;81:667-672.
5. Mohammad SS, Sinclair K, Pillai S, Merheb V, Aumann TD, Gill D, et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord* 2014;29:117-122.
6. Lee MH, Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98:566-571.
7. Kaur D, Yantiri F, Rajagopalan S, Kumar J, Mo JQ, Boonplueang R, et al. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease. *Neuron* 2003;37:899-909.