

무과립구증(Agranulocytosis)을 동반한 Q열 1례

인제대학교 상계백병원 소아과학교실

최석우 · 구자욱 · 김흥동 · 정철영

연세대학교 의과대학 미생물학교실

이 원 영

서 론

Q열은 리케치아의 일종인 *Coxiella burnetii*(이하 *C. burnetii*)에 의해 발생한다. 본 균주는 전 세계에 걸쳐 퍼져 있으며, 주로 가축, 양, 염소, 설치류, 고양이 등과 같은 동물에 의해 매개된다. 동물과 사람 모두에서 감염력이 아주 높으나, 사람에서만 질병을 유발한다. *C. burnetii*는 단 하나의 균주만으로도 감염을 일으킬 수 있을 정도로 감염력이 강하며, 포자상태로 되어 있어서 자연 상태에서 장시간 견딜 수 있다. 감염된 기교질(aerosol)의 흡입으로 사람에게 전염된다^{1,2)}. 모든 장기를 침범할 수 있으며, 임상 양상은 침범 장기, 지역 또는 균주에 따라 다양한 임상상을 보이고^{3,4)}, 간혹 급성 경과 중에 뇌염, 뇌수막염등 이 나타난다⁵⁾. 만성 감염의 경우에는 심막염, 육아종성 간염, 또는 골수염등의 형태를 취한다⁶⁾.

국내에서는 소아의 Q열 감염에 관한 수례의 보고가 있었으며⁶⁻⁸⁾, 이중 김 등⁶⁾은 치료를 담당하였던 의사들에게 본 질환이 이환되었던 예를 보고하여 환자를 통한 직접 감염의 가능성을 제시한 바 있다. 아울러 최근 털세포 백혈병⁹⁾, 면역 결핍 질환¹⁰⁾, Kawasaki 병¹¹⁾, 신생아 간염¹²⁾ 및 용혈성 빈혈¹³⁾등에서 *C. burnetii*감염과 관련성이 보고되면서 본 질환에 대한 중요성이 강조되고 있다. Q열은 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소 등의 혈액소견을 보이는데¹¹⁾ 국내에서 보

고된 소아 Q열 증례중 백혈구 감소증을 동반한 경우는 유 등⁸⁾이 보고한 2례에서만 기술되어 있을 뿐이다. 저자들은 최근 인제대학교 상계백병원에 입원하여 혈액배양 검사로 *C. burnetii*가 확인된 무과립구증을 동반한 Q열 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이 ○○, 남아, 9세.

주 소 : 20일간의 발열.

현병력 : 동해시 교외 부평동의 부근에 수십호의 농가가 소와 염소를 사육하는 곳에 거주하는 환아로 1993년 3월 중순 15일간의 발열을 주소로 동해시 ○○병원에 5일간 입원하였다가 전원됨.

이학적소견 : 본원 전원당시 체온 38.6℃, 맥박 114회/분, 호흡수 26회/분이었고, 의식상태는 명료하였다. 경한기침과 간종대(우측늑골하연아래 6.5cm)의 소견을 보였으며 그외 이상소견은 관찰되지 않았고 전신상태는 양호하였다.

검사소견 및 경과 : 내원당시의 혈액소견은 혈색소 11.6g/dl, 적혈구 용적 32%, 백혈구수 1,100/mm³(절대 호중구수 464/mm³), 혈소판수는 300,000/mm³이었고 혈구침강속도는 5mm/hr이었다. 간 효소치는 AST 156 U/L, ALT 84U/L이어서 경도의 상승을 보였다. LE cell검사, AFB염색, HBsAg, HBsAb, anti-HAVIgM, HCVAb는 음성이었다고 면역글로블린 G, A, M, E는 정상이었다. 후천성 면역결핍증, 리케치아, Leptospirosis 검사 등은 음성이었고 mycoplas-

접수일자 : 1994년 10월 17일

승인일자 : 1995년 2월 2일

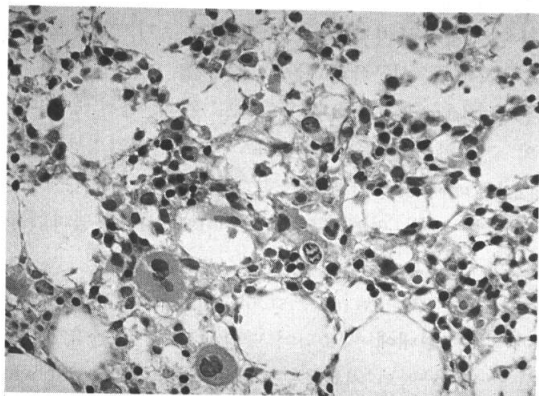


Fig. 1. Bone marrow biopsy show hypocellular marrow, cellularity: 30-40% maturation arrest pattern at band neutrophil. H& EX200.

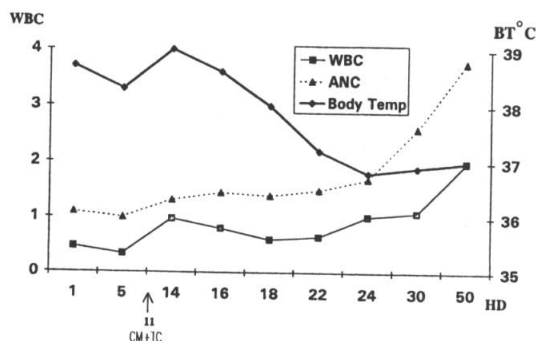


Fig. 2. The change of ANC(absolute neutrophil count) and WBC count and body temperature before and during treatment by tetracyclin(Tc) and chloramphenicol.(CM) WBC(X1000mm³/L): White blood cell, BT:Body Temperature, HD: Hospital day.

ma항체와 cold agglutinin검사, ANA는 음성이었다. 흉부 X-ray 소견은 정상이었고, 복부 초음파상 비특이적 간비종대이외에 특이소견은 없었다.

환아는 전원후 패혈증으로 추정하고 cefotaxim과 gentamicin을 사용하였으나 발열 호전되지 않고 5병일에는 절대호중구수 336/mm³으로 무과립구증의 소견을 계속 보여 7병일부터는 2차 감염을 막기위해 ticarcillin과 gentamicin을 사용하였다. 7병일째에 시행한 골수생검상 무과립구증과 50%의 세포충실성의 감소, 거핵세포의 약간증가, 과립구계열의 성숙 정지 소견을 보였다(Fig. 1). 11병일째에 검사한 혈액배양 검사에서 *C. burnetii*가 검출되었으며, tetracyclin과

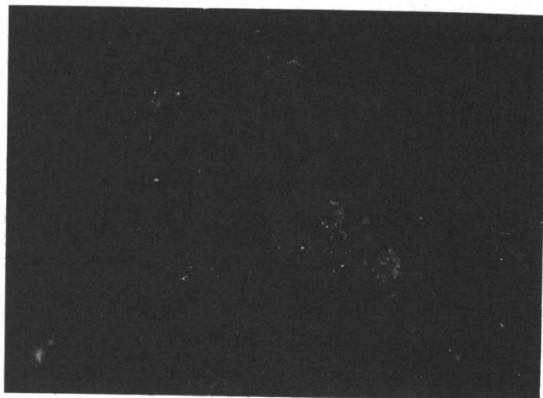


Fig. 3. Immunofluorescent micrograph of cells specifically stained with *C. burnetii*-specific rabbit antlers. Cell with cytoplasmic positive granules reacted with anti-serum(160X)

chloramphenicol의 투여 6병일후 발열 증세가 호전되었다(Fig. 2). 15병일에는 백혈구수 1,320/mm³(절대호중구수 976/mm³), 혈색소치 7.9g/dl, 간 효소치 AST 70, ALT 41로 호전된 상태에서 25병일에 퇴원하였다. 환아 퇴원후에 tetracyclin과 chloramphenicol을 4주간 경구 투여하였고, 퇴원후 7일째의 혈액소견은 혈색소치 9.5g/dl이었고 적혈구용적 28%, 백혈구수 2,600/mm³(절대호중구수 1,092/mm³), 혈소판수 300,000/mm³, 적혈구침강속도는 14mm/hr이었다. 퇴원후 27일째에 시행한 혈액소견은 혈색소치 10.3g/dl, 적혈구용적 32.5%, 백혈구수 3,780/mm³, 혈소판수는 520,000/mm³이었으며 복부초음파 소견상 간비종대가 호전된 소견을 보였다.

고 찰

Q열의 원인균인 *C. burnetii*는 리케치아의 일종으로 1937년 Australia에서 Burnett와 Freeman⁽⁴⁾이 처음 보고하였고 1939년 Davis와 Cox⁽⁵⁾에 의해 진드기로 부터 균주가 분리되었다. *C. burnetii*는 열·건조 및 화학약품에 매우 강하고 *Rickettsia akari*처럼 Proteus 균주응집소와 교차반응하지 않고 Weil-Felix반응도 음성이다. Q열은 가축의 경우 대개 잠복되어 있다가 stress나 출산과 같은 생리적 변화에 의해 출산 조직에서 증식되거나 가축의 우유나 뇨, 분변 등에 의한 먼지 입자등에 의해 감염되는 것으로 알려졌다^(6,8).

사람의 태아에서도 *C. burnetii*의 감염이 보고되었으며 감염원으로서 모유 수유에 의한 감염도 보고되고 있다¹⁾. 도살장의 작업자들에게 집단발생 하기도 하며¹⁶⁾ 최근에는 실험실에서의 발생이 여러차례 보고되기도 하였고¹⁷⁾, 감염은 대개 흡입에 의하여 사망률은 1% 이내로 알려져있다.

잠복기는 9-20일이고 증상은 갑작스런 발열과 오한, 진통제에 듣지 않는 두통이 특징이며 발진을 동반하지 않는다. 폐 청진 소견은 뚜렷하지 않으나 어른의 경우 환자의 50% 이상에서 여러 개의 국소성 폐침윤과 흉막삼출, 엽상경화, 선상무기폐 등을 동반하는 수가 많다¹⁸⁾. 폐렴이 추가 되기는 하지만 Q열은 전신질환으로 장염¹⁹⁾이나 용혈성 빈혈¹³⁾을 동반하기도 한다. 만성화되는 경우에는 심근염과 심낭염, 사구체 신염²⁰⁾, 항이노 호르몬의 과다분비(Inappropriate secretion of antidiuretic hormone)²¹⁾를 일으키기도 한다.

병리소견상 경기관지 폐 생검이나 엽절세술로 폐의 대식세포에서 *C. burnetii*의 검출이 보고되고 있으며 간 생검시의 소견은 진한 섬유소 고리에 둘러싸인 지방공포를 동반한 육아종성 변화를 보이나 이병변에서 *C. burnetii* 발견되지 않아 매우 암시적이기는 하지만 특징적이지는 않다²²⁾. 골수에서 비슷한 육아종의 소견도 보고되었으나²³⁾, 본 증례에서는 발견할 수 없었다. 심내막염의 관막증식부위에서 *C. burnetii*를 발견할 수 있었다고도 한다.

최근에는 Kawasaki 병과 *C. burnetii*와의 연관성이 있다는 보고들이 있으나²³⁻²⁵⁾, Kawasaki병은 Q열의 치료에 사용하는 항생제에 일반적으로 반응하지 않고 또 리케치아의 혈청검사에 일반적으로 반응하지 않아 더 많은 연구가 필요하다고 하겠다. 이 등⁶⁾은 Q열로 진단받은 9예중 7예에서 phase contrast microscopy상 말초혈액에서 털세포를 발견할 수 없었는데 말초혈액 림프구의 배양과 inverted phase contrast microscopy의 판정이 사용되지 않았기 때문에 유의한 의미는 없다고 할 수 있다²⁷⁾. 또 털세포 백혈병의 치료제인 alpha interferon 대신 tetracyclin, rifampin, ciprofloxacin을 투여하여 골수소견이 정상으로 되었다고 한다.

Q열의 진단은 *C. burnetii*를 동정함으로써 확진되나 그 배양에 따른 위험성 때문에 일반적으로는 특이항체를 검사하는 혈청학적 방법으로 보체결합반응 및 간접

면역형광법등이 사용된다. phase 1 항원은 만성화된 질환에 유용하며 phase 2 항원은 초기 일차 질환에 유용하다²⁸⁾. 최근에는 급성기 검체를 얻을 수 없는 경우에 ELISA 검사를 사용하기도 한다. 한편 우리나라의 건강한 성인을 대상으로 한 간접면역형광검사는 12.4%에서 양성이었다고 한다²⁹⁾. 본 증례에서는 배양 검사와 간접 면역형광법을 동시에 사용하였다(Fig. 3).

치료는 tetracyclin과 chloramphenicol이 효과적이며 1-2개월내에 치료되어 증상의 기간을 단축시킨다. Q열 심내막염의 치료로는 tetracyclin, chloramphenicol, lincomycin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, cotrimazole등의 병합요법이 사용되기도 하나 그 치료효과는 가변적이다³⁰⁾.

성인에 있어서의 Q열의 특징들은 잘 알려져 있으나 소아기에 있어서의 특징들은 잘 알려져 있지 않다. 그러나 소아기의 Q열이 그렇게 드물지 않음을 여러 의 학보고들로 알 수 있다³¹⁾. Richard 등³²⁾은 18예의 유아 Q열을 보고하였고, Jimbabwe에서는 생후 6개월 까지 발생이 보고되었다³³⁾. 연령별 발생빈도는 0-9세에서 4%, 10-19세에서 8%로 보고되었다⁵⁾. 성인의 경우 유럽의 보고에서는 폐렴이 추가 되고 미국과 캐나다, 프랑스, 호주에서는 감염이 추가되는 것으로 알려져 있다.³³⁾ Richard 등³²⁾은 소아기의 경우 환아에서와 같이 경한 호흡기 증상이 50%에서 발견된다고 하였다. 또 50%에서 두통, 구토, 또는 복통이 동반되고 관절통도 20%에서 관찰되었다. 대부분의 환아에서 간기능의 이상을 보였으며 환아에서도 transaminase의 상승을 볼 수 있었다.

혈액학적 소견은 백혈구수는 대개 정상이고 혈침속도는 대개 정상이거나 약간 상승되어 있으며 일부에서 백혈구 증다증이나 백혈구 감소증의 소견을 보였다. 50%에서 백혈구 감소증을 보인다는 보고도 있으며 그중 무과립구증은 발생빈도가 더 적음을 알 수 있다⁶⁾. 백혈구 감소증을 보이는 환아는 75%에서 간상세포(band form)의 증가를 동반하였다. 무과립구증은 혈액중의 호중구수가 감소(백혈구 < 1000/mm³, 0-10% 호중구)되는 질환으로 그 원인으로는 Kostman syndrome(유아 무과립구증)과 같이 선천적으로 오는 경우도 있지만³⁴⁾, aminopyrine, dipyron, phenothiazine, thiouracil 등의 약물이나 감염으로 발생하는 수

가 많다. 본 환자에서도 일반적인 패혈증의 소견과 일치하는 간상세포의 증가와 무과립구증 및 말초혈액 검사상 독성 과립 등의 현상을 보여 무과립구증의 원인이 감염임을 알 수 있었다. 따라서 경한 호흡기 증상, 간비종대, 무과립구증 등을 동반하는 불명열 환아에 있어서 Q열의 가능성도 아울러 조사해야 할 것으로 사료된다. 저자들은 소아기에서 무과립구증을 동반한 Q열 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Swyer LA, Fishbin DB, Macdade JE: *Q fever: Current concepts. Rev Infect Dis. 9:935-946, 1987*
- 2) Stocker MGP, Marmon BP: *The spread of Q fever from animal to man; The natural history of rickettial disease. Bull WHO 13:781-806, 1955*
- 3) Brown GL: *Clinical aspect of Q fever. Postgrad Med J 49:539-541, 1973*
- 4) Samuel JE, Frazier MF, Mallavia LP: *Correlation of plasmid type and disease caused by Coxiella burnetii. Infect Immun 49:775-779, 1985*
- 5) Tissot D, Raoult D: *Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients; 323 French cases. American Med J 93:427-434, 1992*
- 6) 김교순, 이원영: *Coxiella burnetii* 감염과 여러질환과의 관련성에 관한 연구. 소아과 37:356-367, 1994
- 7) 박효숙, 이은경, 이승렬, 유철주, 손영모, 김동수, 김길영, 이원영: *Q fever 1예; Pancytopenia, hepatitis, myocarditis가 동반된 1예. 감염증 24:45-54, 1992*
- 8) 유철주, 김동수, 손영모, 정기섭, 김길영, 이원영: *Coxielllemia 환아에 대한 임상적 고찰. 소아과 35:1220-1225, 1992*
- 9) Vullie C, Delafontaine P: *Unusual manifestation of Q fever disclosing hairy cell leukemia. Schweiz Med Wochenschr 119:187-191, 1989*
- 10) Heard SR, Ronalds CJ, Heath RB: *Coxiella burnetii infection in immunocompromized patients. J Infect 11:15-18, 1985*
- 11) Swaby ED, F, Fishr-Hoch SP, Lamber HP, Stern H: *Is Kawasaki disease a variant of Q fever? Lancet Dis 2:146, 1990*
- 12) 오세기, 김홍동, 정철영, 이원영: *신생아 감염이 동반된 Q열 1례. 인제의학 13:445-451, 1992*
- 13) Cardellarch F, Font J, Agusti AGN, Ingelmo M, Balcells A: *Q fever and hemolytic anemia. J Infect Dis 148:749, 1983*
- 14) Burnet FM, Freeman M: *Experimental studies on virus of Q fever. Med J Aust 2:299-305, 1937*
- 15) Davis G, Cox HR: *A filter-passing infectious agents isolated from tick; Isolation from Deracenter andersoni, reaction in animals, and filtration experiments. Public Health Rep 5:2259-2267, 1991*
- 16) Brown GL, Colwell DL, Hooper WL: *An outbreak of Q fever in Staffordshire. J Hyg 66:649-655, 1968*
- 17) Curet LB, Paust JC: *Transmission of Q from experimental sheep to laboratory personnel. Am J Obstet Gynecol 114:566-568, 1972*
- 18) Millar JK: *The chest film findings in Q fever. A series of 35 cases. Clin Radiol 29:371-375, 1978*
- 19) Lim KC, Kang JY: *Q fever presenting with gastroenteritis. Med J Aust 1:327, 1980*
- 20) Uff JS, Evans DJ: *Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with Q fever endocarditis. Histopathology 1:463-472, 1977*
- 21) Biggs BA, Douglas JG, Grant IW: *Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone. J Infect 8:61-63, 1984*
- 22) Timothy CG, Frank AM, Jack S: *Fine-needle aspiration findings of the liver in a case of Q fever. Diagnostic cytopathology 8(2):181-184, 1992*
- 23) Voigt JJ, Delson G, Fabre J: *Liver and bone marrow granulomas in Q fever. Gastroenterology 84:887-888, 1983*
- 24) Hashima Y, Kishi K, Tasaka K: *Rickettsia-like bodies in infantile, acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. Lancet 2:42, 1973*
- 25) Carter RF, Haynes ME, Morton J: *Rickettsia-like bodies and splenities in Kawasaki disease. Lancet 2:1254-1255, 1976*
- 26) Weir WRC, Bouchet VA, Mitford E, Taylor RFH: *Kawasaki disease in European adult associated with serologic response to Coxiella burnetii. Lancet 2:504, 1985*
- 27) Lee WY: *Hairy cell transformation of human peripheral blood lymphocytes by Coxiella burnetii, Yonsei Medical Journal 34(1):11-21, 1993*
- 28) Peacock MG, Philip RN, Wilhams JC: *Serological evaluation of Q fever in humans; Enhanced phase I titers of immunoglobulin G and A are diagnostic for Q fever endocaitis. Infect Immun 41:1089-1098, 1983*

- 29) 조상래, 이원영: 우리나라 주민의 혈청내 *Coxiella burnetii* Phase 11 항원에 대한 항체분포. 대한미생물학 회지 28:223-228, 1993
- 30) Subramanya NI, Wright JS, Kahn MA: Failure of rifampin and co-trimoxazole in Q fever endocarditis. Br Med J 285:343-344, 1982
- 31) Jesus RC, Ellisa GC: Q fever in children, AJDC, 147:300-302, 1993
- 32) Richardus JH, Dumas AM, Huisman J, Schaap GJP: Q fever in infancy; A review of 18 cases. *Pediatr Infect* 4:47-55, 1989
- 33) Kelly PJ, Mathewman LA, Mason PR, Raoult D: Q fever in Zimbabwe, A review of the disease and the results of a serosurvey of humans, goats and dogs. *Sou Af Med J* 83:21-25, 1993
- 34) Kostman R: Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr* 45:309, 1956

= Abstract =

A Case of Q Fever with Agranulocytosis

Seog Woo Choi, M.D., Ja Wook Koo, M.D., Heung Dong Kim, M.D.
and Churl Young Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Won Young Lee, Sc. D.

Department of Microbiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A 9-year old boy suffered from fever for 20 days. He lived in rural area near farms rearing cows, goats, sheep. He had fever for 20 days with mild respiratory symptom, hepatosplenomegaly and agranulocytosis. *Coxiella burnetii* infection was confirmed by the blood culture and demonstration of the specific antibodies in the indirect fluorescent antibody test. Four weeks later, agranulocytosis was improved by long-term treatment of tetracylin and chloramphenicol.

We report a case of Q fever with agranulocytosis with a brief review of literatures.

Key Words:

Q fever, Agranulocytosis