급성 췌장염을 동반한 중증의 렙토스피라증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 국립보건연구원 세균부 리케치아과*
이근만[1] · 윤희정[1] · 최재필[1] · 최성호[1] · 최준용[1] · 박윤수[1] · 조정호[1] · 송영구[1] · 김준명[1] · 이병철[2] · 김주희[2]

A Case of Weil's Disease associated with Acute Pancreatitis

**Kuen Man Lee, M.D.[1], Hee Jung Yoon, M.D.[1], Jae Pil Choi, M.D.[1], Sung Ho Choi, M.D.[1]
Jun Yong Choi, M.D.[1], Yoon Soo Park, M.D.[1], Jeong Ho Cho, M.D.[1], Young Goo Song, M.D.[1],
June Myoung Kim, Ph.D.[1], Byoung Chul Lee[2], and Joo Hee Kim[2]**
Department of Internal Medicine[1], Yonsei University School of Medicine, Seoul, Korea,
Division of Rickettsia & Zoonotic Disease[2], Department of Bacteriology, National Institute of Health, Korea

Leptospirosis is a zoonotic disease of worldwide distribution that is caused by spirochetes known as Leptospira; more than 20 serogroups and more than 200 serovars are known. The disease has seasonal incidence occurring in the late summer or early fall. The typical severe case of leptospirosis is known as Weil's disease; it is characterized by hepatic and renal involvement and is common in Korea. Elevated amylase can be seen when ARF is associated but true acute pancreatitis is an uncomon complication of leptospirosis and only seven cases of well documented pancreatitis have been described abroad, with there was no case report in Korea yet. We experienced a 55-year old male patient who had Weil's disease associated with acute pancreatitis which was confirmed by elevated amylase and lipase with pancreatic swelling and peripancreatic fat infiltration on abdomen CT.

Key Words : Leptospirosis, Weil's disease, Acute pancreatitis

서 론

렙토스피라증은 가을철 열성 질환의 하나로써 우리나라에서는 1942년 일본인 의사에 의한 관찰사례가 보고된 것을 시작으로 하여, 1984년 환자에서 항체를 증명하고 렙토스피라를 분리, 배양하는데 성공하여 렙토스피라증을 입증한 바 있으며, 1975년 이후 널리 알려진 유행성 폐출혈열이 렙토스피라증이었을 가능성이 제시되기도 하였다(1, 2).

렙토스리라증은 대표적인 인수공통질환의 하나로 설치류는 물론 대부분의 동물에게 감염될 수 있다. 렙토스피라는 숙주동물의 신장세뇨관에 수년간까지도 지속적으로 존재할 수 있고, 소변을 통하여 배설되며, 배설된 후에도 수개월간 생존할 수 있는 것으로 알려져 있다. 주로 상처가 난 피부 등 점막을 통해 침투하여 발생하며, 고열, 두통, 오한, 전신 근육통, 결막충혈 등의 증상이 갑자기 나타나기 때문에 초기에는 몸살감기 등으로 생각될 수 있다. 우리나라의 렙토스피라증의 특징은 주로 폐출혈을 동반하는 중증감염의 형태로 발생하는 양상이고, 간부전, 신부전, 수막염을 동반하기도 하며 주로 9-10월에 발생한다(3).

국내의 렙토스피라증의 발생상황을 보면, 1990년대까지는 급격한 감소양상을 보였는데 이는 레토스피라증의 호발 대상인 농촌주민들에 대한 계몽활동과 예방적으로 투여한 tetracycline의 영향으로 생각된다. 그러나 1999년도에 130명의 환자 발생을 시작으로 최근 급격히 증가하는 양상이다(4). 최근 증가의 원인들로는 낚시, 캠핑 등의 교외지역으로의 여가생활의 증가 등이 거론되고 있다(5). 최근 렙토스피라증에 관한 연구들은 다른 가을철 열성질환들과의 조기감별 등을 위한 빠르고 정확한 진단방법의 개발에 초점이 맞추어져 있다(6).

접수 : 2004년 4월 14일, 승인 : 2004년 7월 25일
교신저자 : 송영구, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과
Tel : 02)3497-3319, Fax : 02)3463-3882
E-mail : imfell@yumc.yonsei.ac.kr

저자들은 최근 급격한 폐출혈 및 급성호흡부전과 급성 췌장염, 횡문근용해증, 급성간염 및 황달을 동반한 중증의 렙토스피라증에서 항생제 및 고용량 스테로이드 치료 후 회복된 환자를 경험하였으며, 급성 췌장염을 동반한 임상예의 이런 보고가 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 55세

주소 및 병력 : 내원 6일전 경기도 가평의 계곡으로 여행을 다녀온 후, 내원 4일전부터 시작된 미열, 근육통 및 2일전부터 시작된 고열 및 설사를 주소로 입원하였다.

과거력상 : 특이 사항은 없었다.

진찰 소견 : 내원시 혈압 96/66 mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.2℃ 였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 띄고 있었으며 결막은 충혈되어 있었고, 공막에 황달 소견을 보였으며 입술과 혀는 심하게 건조한 상태였다. 흉부 청진상 호흡음은 청명하였으며, 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 소견상 장음은 다소 항진되어 있었으나 압통은 없었으며 종괴는 만져지지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 7,920/mm^3, 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 55,000/μL, ESR 60 mm/hr, CRP 194 mg/dL였고, 특수 혈액 검사상 PT 14.3초, PTT 43.0초, fibrinogen 897 mg/dL, D-dimer 3.68 μg/mL, Antithrombin III 65% 였다. 일반화학 검사상 총단백 5.4 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, AST 115 IU/L ALT 70 IU/L, 총 빌리루빈 2.0 mg/dL, 아밀라아제 211 U/L, 리파아제 111 U/L, BUN 28.1 mg/dL, creatinine 1.7 mg/dL, 칼슘 7.8 mg/dL, 중성지방 223 mg/dL, Glucose 221 mg/dL, CK 2282 U/L, CK-MB 26.2 ng/mL, Troponin T<0.01 이었고, 요화학검사에서 요비중 ≥1.030, pH 5.0, 요단백(++), 적혈구 2-3/HPF, urobilinogen (+++), 빌리루빈(+), 백혈구 2-3/HPF였다. 혈액배양 및 대변배양검사상 균은 검출되지 않았으며, 면역혈청검사에서 HBs Ag, anti HCV, Widal test, hantavirus 항체, tutsugamushi 항체 모두 음성이었으나, 내원 5일째 본원에서 시행한 수동 혈구 응집 검사(passive hemagglutination test)에서 렙토스피라 항체가 1:2560으로 양성 반응 보였고, 국립보건원에서 현미경적 적혈구 응집검사(microscopic agglutination test)를 시행한 결과, *L. interrogans* Serovar Lai에 대해 1:2560 양성 소견 보였다.

방사선 소견 : 단순 흉부 사진상(Figure 1) 전폐야에 걸친 미만성 폐침윤, 비심인성 폐부종 소견 보였고, 단순 복부 촬영상 마비성 장폐쇄 소견을 보였다. 복부초음파 검사상 양측 신장의 에코음영이 감소한 상태로 급성 신부전 소견을 보였으며, 내원 2일째 시행한 흉부 전산화 단층 촬영상(Figure 2) 전폐야에 유리질 음영을 동반한 미만성 반점형 경화 소견을 보였고, 복부 전산화 단층 촬영상(Figure 3) 췌장부종 및 췌장주위로의 지방조직 침윤이 관찰되었다.

기관지 내시경 소견 : 기관분지부부터 선혈이 가득한 상태로 폐포내 출혈 소견을 보였다.

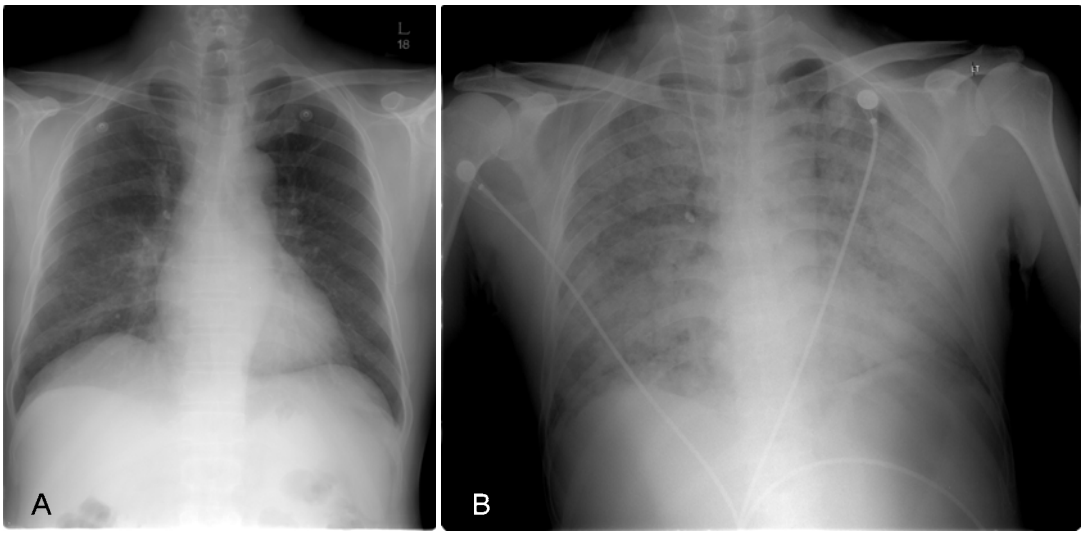

Figure 1. Chest X-ray shows interstitial edema on both lower lung fields on HD #1 (A) and diffuse patchy consolidation and non cardiogenic pulmonary edema on HD #2 (B).

Figure 2. Chest CT shows diffuse patchy consolidation with ground glass opacities on both lung fields.

Figure 3. Abdomen CT shows enlarged pancreas with peripancreatic fat infiltration probably from pancreatitis.

임상경과 및 치료 : 환자는 수액공급에도 불구하고 저혈압 상태가 지속되어 중환자실 치료를 시작하였으며 입원 1일째 시행한 흉부 방사선 소견상 양 폐야에 급격하게 비심인성 폐부종 이 진행하였고, 환자는 혈성객담을 동반하며 호흡곤란을 호소하기 시작하였으며, 급성신부전 소견 보여, 기관삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였다. 급격한 폐포내 출혈에 대해 solumedrol을 하루 1 g씩 3일간 주는 조기 고용량 스테로이드 치료를 시작하였고, 입원 2일째 혈청 amylase 2720 U/L, lipase 7500 U/L 까지 증가하여, 급성 췌장염 진단하에 보존적 치료를 시작하였다.

내원당시에는 경험적 광범위 항생제로cefoperazone/sulbactam을 사용하였으나 폐출혈 소견 확인 후 렙토스피라증 의심하에 ampicillin/sulbactam으로 교체하였다. 입원 5일째 렙토스피라 항체가가 1:2,560 양성으로 Weil's syndrome 확진하였다.

입원 5일째 부터 혈압이 정상화되었으며, 입원 6일째 기계호흡을 이탈하였으며, 입원 9일째 일반병실로 이동하였다. 입원 13일째 혈중 amylase, lipase 수치는 정상범위내로 감소하였으며 음식섭취를 시작하였다. 입원 15일째 시행한 현미경적 적혈구 응집 추적 검사는 1:20,480 양성이었고, 환자는 임상적으로 호전되어 입원 21일째 퇴원하였다.

고 찰

렙토스피라증은 무증상으로 자연치유되는 경우부터 간부전 및 신부전을 동반한 Weil's disease 까지 그 임상양상이 다양한 것으로 알려져 있으며 그 양상은 혈청형, 균의 병독성, 감염량 및 숙주의 반응양상에 따라 각각 다른 것으로 알려져 있고, 같은 혈청형도 발생지역에 따라 다른 임상상을 보일 수 있다(7). 병인기전은 혈관내막세포의 파괴 및 전신 혈관염과 균혈증으로 설명되고 있으며 이에 따라 간부전, 신부전 및 폐출혈 등의 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 *L. interrogans* 의 203개 Serovar 중 Icterohemorrhagiae와 Cannicola 형이 가장 많이 검출되고 있는데, 이중 Icterohemorrhagiae가 중증 렙토스피라증과 많이 동반된다고 알려져 있고, 우리나라에는 이러한 중증 형태가 많은 것을 고려할 때 검출되는 혈청형과 임상상이 일치하는 소견이라 하겠다. 본 환자에 있어서는 Serovar 형이 Cannicola와 Lai에서 교차반응 양성으로 나왔으며, 장 등(8)도 전투경찰에서 보인 렙토스피라증 12예중 4예에서 Cannicola와 Lai에서 교차반응을 보였음을 보고한 바 있다.

Johnson 등(9)은 6명의 렙토스피라병 환자에서 Creatine kinase(CK)가 약 반수에서 증가하였고 leptospirosis 진단에 CK의 증가가 의의 있음을 보고한 바 있고, 전 등(10)도 15명의 렙토스피라병 환자에서 30%의 CK상승을 보고한 바 있었는데, 본 증례에서도 CK상승을 동반한 횡문근 용해증 소견을 보여 렙토스피라증의 진단에 CK상승이 의의가 있음을 알 수 있었고, 흔한 가을철 열성 질환인 한국형 출혈열과의 감별에 도움이 되었다. 기타 한국형 출혈열과의 감별점으로는 황달, 폐출혈을 보인 소견을 들 수 있겠다.

한편 본 증례의 경우 특징적으로 급성췌장염이 동반된 상태로 외국문헌 보고에 따르면 모두 7례의 증례가 보고(11-15)되어 있으며, 저자들이 확인한 바로는 아직까지 국내에는 보고가 없었다. 급성췌장염의 경우 복통, 구토

등의 증상과 함께 혈청 아밀라아제 및 리파아제의 증가가 함께 동반되어야 하며, 특히 리파아제의 증가가 더욱 특이적인 것으로 알려져 있는데, 이는 렙토스피라증에서 급성 신부전이 동반되는 경우 혈청 아밀라아제가 2배이상까지 증가할 수 있기 때문이다. 본 환자의 경우 입원당시 저혈압 및 횡문근 용해증이 관찰되어 전신 체액량 부족 및 급성 신부전에 따른 아밀라아제 증가로도 볼 수 있으나, 아밀라아제 및 리파아제가 각각 2720, 7500 U/L까지 증가하였으며, 복부전산화 단층촬영에서 췌장부종 및 췌장주위 지방조직의 침윤소견이 관찰되어 렙토스피라증에 동반된 급성 췌장염을 더 시사한다고 볼 수 있겠다.

렙토스피라증의 치명적 합병증의 하나인 폐출혈의 경우 혈관염이 기전으로 이해되고 있고, 이는 신부전, 심부전과 더불어 사망의 직접적인 주요 원인이 되는데, 발생율은 19%에서 59.1%까지 보고되고 있다. Yersin 등(16)은 Seychelles에서 75명중 19%, Wang 등(17)은 중국에서 115명중 13%, Lomar 등(18)은 브라질에서 115명중 13%에서 폐출혈을 보고한데 반해, 박 등(19)이 1987년 우리나라에서 보고한 바에 따르면, 93명중 37명으로 40%가 폐출혈 소견을 보여 외국에 비해 흔한 것을 알 수 있다. 어떤 원인에 의한 것이든 폐출혈의 치료는 고용량 스테로이드 치료, 혈장반출법, 항암요법을 들 수 있다. SV Trivedi 등(20)은 13명의 중증의 렙토스피라증 환자들에게 호흡곤란의 증상이 발현된 12시간이내로 조기에 스테로이드를 사용할 경우 생존율이 향상되었다고 보고하였고, 이를 증명하기 위한 대규모의 대조군 실험을 통해 렙토스피라증 환자의 폐출혈에서 스테로이드 사용이 도입되어야 할 것이라고 주장하고 있다. 본 환자에서도 폐출혈을 확인한 뒤 조기에 solumedrol을 사용하여 폐출혈의 흡수를 빠르게 하여 치료경과의 호전을 보였다.

일반적인 렙토스피라증의 치료에는 페니실린을 사용하고 있는데, Katz 등(21)은 증상이 나타난지 7일이내에 사용해야 효과적이라고 보고하였고, 기타 doxycycline, tetracycline등도 치료에 사용할 수 있으며 choloramphenicol, erythromycin도 실험실 성적상 감수성을 보여 임상적 이용가능성을 갖고 있다. 한편 Thanachai 등(22)은 중증의 렙토스피라증 환자 173명을 대상으로 한 전향적 연구에서 ceftriaxone이 페니실린과 효과가 거의 같으며 오히려 하루 한번 투여할 수 있는 장점이 있다고 보고한 바 있다. 본 환자는 증상이 나타난지 6일째부터 페니실린을 사용하여 조기에 적절한 항생제로 질병기간을 줄이고 합병증을 줄여 예후에 도움이 되었다. 결국 렙토스피라병의 치료는 조기에 항생제 치료가 필요한데, 배양검사에서는 균이 검출되는 경우가 드물고, 항체가도 6일내지 7일 이후부터 증가하기 시작하므로, 임상가의 빠른 진단과 정확한 판단이 요구되어지며, 앞으로 조기진단을 위한 진단법의 개발이 시급하다고 하겠다.

본 환자는 중증의 렙토스피라증에 급성 췌장염이 동반된 우리나라 최초의 증례였고, 고용량의 스테로이드 사용 후 폐출혈의 빠른 호전을 보여 스테로이드의 치료제로서의 가능성을 보여준 사례여서 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이며, 앞으로 스테로이드의 작용기전, 스테로이드 사용과 이에 따른 사망률 감소 또는 입원기간 단축 및 실제 사용시 적절한 사용시점 등과의 연관성이 대규모 연구를 통해 입증될 필요성이 있다고 제시하는 바이다.

요 약

렙토스피라증은 전세계적으로 분포하는 인수공통질환으로 Leptospira로 알려진 스피로헤타가 원인균이며 늦여름이나 초가을에 발생하는 급성 열성질환으로, 간이나 신장을 침범하는 중증형을 Weil's disease라고 하는데, 국내에서는 이 임상형태가 흔한 편이다. 급성 신부전이 동반될 경우 혈청 아밀라아제의 증가가 있을 수 있으나, 급성 췌장염은 드문 합병증으로 되어 있고 외국에서는 7예의 급성췌장염이 동반된 사례의 보고가 있었으나 국내에서는 아직까지 보고된 예가 없었다.

이에 저자들은 Weil's disease를 진단받은 55세 남자환자에서 혈청 아밀라아제 및 리파아제가 급격히 증가하고 복부전산화 단층촬영상 췌장부종 및 췌장주위 지방조직의 침윤으로 급성 췌장염이 확인된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) 장우현 : *한국의 렙토스피라증에 관한 연구현황. 대한내과학회지 31:569-70, 1987*
2) 김성숙, 빈기태, 정민수, 이강욱, 김선영, 신영태, 이정호 : *신부전증과 신병증이 동반된 렙토스피라증의 임상상. 대한내과학회지 48:618-24, 1995*
3) Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV : *Lepospirosis Presenting as Diffuse Alveolar Hemorrhage: Case Report and Literature Review. CHEST 123:639-43, 2003*
4) *국립보건원 주요전염병 통계, 2003*
5) *김준명 : 국내 풍토병에 대한 백신. 감염 20:249-57, 1992*
6) Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW,

Aye T, Spiegel RA, Plikaytis BD, Perkins BA, Phelan M, Levett PN, Weyant RS: *Evaluation of Four Commercial Available Rapid Serologic Tests for Diagnosis of Leptospirois. J Clin Microbiol 41: 803-9, 2003*

7) 김종관, 이상석, 김순호, 오필석, 임중규, 박홍배: *최근 4년간 광주, 전남지역에서 발생한 렙토스피라병 155예. 대한 내과학회잡지 42:239-45, 1992*

8) 장원규, 송명준, 차영학, 김경곤, 백운희, 김윤권, 김소연, 김영중, 조민구, 이권전: *전투경찰에서 발생한 렙토스피라병 12예 대한 역학 및 임상적 고찰. 대한내과학회지 61:553-61, 2001*

9) Johnson WD, Silva IC, Rocha H: *Serum Creatinine Phosphokinase in Leptospirosis. JAMA 233:981, 1975*

10) 전성주, 윤석중, 김재하, 최두혁: *경기 북부지역에서 발생한 렙토스피라병 15예에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 32:76-84, 1987*

11) Stolze E, Schaad JDG, Bool P: *Weil's disease associated with pancreatic necrosis. Trop Geogr Med 2:93-5, 1959*

12) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD: *Surgical complications of leptospirosis in children. J Pediatr Surg 13:325-30, 1978*

13) Edwards CN, Evarard CO: *Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. Am J Gastroenterol 86:1665-8, 1991*

14) Monno S, Mizushima Y: *Leptospirosis with acute acaculous cholecystitis and pancreatitis. J Clin Gastroenterol 16:52-4, 1993*

15) Pai ND, Adhjkari P: *Painless Pancreatitis: A rare manifestation of Leptospirosis. J Assoc Physicians India 50:1318-9, 2002*

16) Yersin C, Bovet P, Merien F: *Human Leptospirosis in the Seychelles(Indian Ocean): a Population Study. Am J Trop Med Hyg 59:933-40, 1998*

17) Wang C, John L, Chang T: *Studies on Anicteric Leptospirosis: Clinical Manifestations and Antibiotic Therapy. Chin Med J(Engl) 84:283-91, 1965*

18) Lomar AV, Diament D, Torres JR: *Leptospirosis in Latin America. Infect Dis Clin North Am 14:23-39, 2000*

19) Park SK, Lee SH, Rhee YK: *Leptospirosis in Chonbuk Province of Korea in 1987: a Study of 93 Patients. Am J Trop Med Hyg 41:345-51, 1989*

20) SV Trivedi, RK Chavda, PZ Wadia, V Sheth, PN Bhagade, SP Trivedi, AM Clerk, DM Mevawala: *The Role of Glucocorticoid Pulse Therapy in Pulmonary Involvement in Leptospirosis. J Assoc Physicians India 49:901-3, 2001*

21) Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM: *Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory-confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. Clin Infect Dis 33:1834-41, 2001*

22) Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W: *Ceftriaxone Compared with Sodium Penicillin G for Treatment of Severe Leptospirosis. Clin Infect Dis 36:1507-13, 2003*