



쯔쯔가무시병에 동반된 안구간대경련-근간대경련 증후군

¹부산대학교 의과대학 신경과학교실, ²양산부산대학병원 신경과

최유진¹, 최서영¹, 최재환², 최광동¹

Opsoclonus-Myoclonus Syndrome Associated with Scrub Typhus

You Jin Choi¹, Seo Young Choi¹, Jae-Hwan Choi², Kwang-Dong Choi¹

¹Department of Neurology, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine and Biomedical Research Institute, Busan; ²Department of Neurology, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

• Received Nov 1, 2016
• Revised Dec 29, 2016
• Accepted Jan 13, 2017

• Corresponding Author:
Kwang-Dong Choi
Department of Neurology, Pusan National University College of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7317
Fax: +82-51-240-7828
E-mail: kdchoi@pusan.ac.kr

• Copyright © 2017 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.

• This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Scrub typhus is an infective acute febrile disorder caused by the intracellular parasite *Orientia tsutsugamushi*. Neurological manifestations of scrub typhus are meningoencephalitis, cerebellitis, transverse myelitis, papilledema, and cranial nerve palsy. However, opsoclonus-myoclonus syndrome associated with scrub typhus has been rarely reported. A 59-year-old man developed vertigo, nausea, vomiting, and imbalance following scrub typhus infection for eight days. Examination showed eschar at the axilla, decreased mentality, and opsoclonus-myoclonus syndrome. Video-oculography disclosed opsoclonus with an amplitude of 15°-20° and a frequency of 6-8 Hz. The serum antibody titers to *Orientia tsutsugamushi* were 1:5,120, and cerebrospinal fluid analysis revealed pleocytosis. Brain magnetic resonance imaging was normal. Neurological symptoms and signs completely improved by systemic steroid and antibiotics treatment. Various mechanisms including direct disseminating inflammation or indirect immune modulation may give rise to neurological complications following scrub typhus.

Res Vestib Sci 2017;16(1):34-37

Keywords: Opsoclonus-myoclonus syndrome; Scrub typhus; Encephalitis

서론

쯔쯔가무시병(Scrub typhus)은 *Orientia tsutsugamushi*에 의해 감염된 털진드기의 유충에 물렸을 때 발생하는 급성 열성 질환이다. 아시아에 특히 많이 발견되고, 우리나라에서는 주로 가을에 호발하며 매년 5,000여명 이상의 환자들이 발생한다. 오한, 발열, 두통에 이어 기침, 구토, 근육통이 동반되고, 특징적인 가피(eschar)가 발견된다. 일반적으로 항생제에 반응이 좋으나, 전신적인 혈관염을 유발하여 폐렴, 급성 신부전, 수막염, 뇌염, 상부위장관 출혈과 다발성

장기 부전까지 이어지는 경우도 있어, 신속한 진단과 적절한 치료가 필요하다. 신경계 합병증으로는 수막염이 가장 흔하다고 알려져 있으며, 경련, 섬망, 청력저하 등도 간헐히 발생한다.¹ 그 외 드물게 소뇌염, 척수염, 소뇌출혈 등도 보고된 적이 있다.

저자들은 쯔쯔가무시병 환자에서 발생한 안구간대경련-근간대경련 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

요 례

59세 남자가 발열 이 후 발생한 회전성 어지럼증, 진동시, 구역, 구토로 병원에 왔다. 병원 방문 8일 전부터 발열과 전신근육통을 호소하였고, 2일 전에는 좌측 겨드랑이에서 가피가 발견되어 내과에서 doxycycline을 복용하기 시작하였다. 병원 방문 하루 전부터는 세상이 빙빙 도는 듯한 어지럼증, 진동시, 구역, 구토로 인해 혼자 일어서지 못할 정도가 되어 본원 응급실을 방문하였다. 25년 전 외상성 뇌출혈로 치료받은 병력이 있었으나, 일상생활에는 전혀 문제가 없었다. 활력징후는 정상이었고, 신체검사에서 좌측 액와부의 가피가 관찰되었다(Figure 1). 신경학적 검사에서 의식은 명료하였고, 동공 크기와 대광반사는 정상이었다. 양안에서 안구간대경련이 관찰되었으며, 이는 주시



Figure 1. An eschar at the left axilla.

시에 더욱 악화되었고, 수면 시에도 소실되지 않았다. 소뇌 기능검사에서 사지의 실조증은 없었으나, 심한 체간부 실조증으로 부족하지 않고는 혼자서 기립자세를 유지하지 못하였다. 기타 뇌신경 검사, 운동 및 감각기능검사는 모두 정상이었다. 비디오안구운동검사에서 15°-20° 진폭의 안구간대경련이 초당 약 6-8회의 빈도로 관찰되었다(Figure 2). 혈액검사에서 백혈구 12,590개/uL, aspartate transaminase 400 IU/L, alanine transaminase 346 IU/L, C반응단백질 6.19 mg/dL, 적혈구 침강속도 19 mm/hr, D-dimer 정량 4.33 ug/mL, 암모니아 121 ug/dL가 상승되어 있었다. 흉부 X선 검사는 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 뇌압은 235 mm H₂O이었고, 백혈구가 128개/uL로 증가되어 있었으며, 단백질이 126.0 mg/dL로 상승되어 있었다. 뇌자기공명검사에서 과거에 있었던 외상성 뇌출혈 이외에는 특이 소견은 보이지 않았다. 입원 2일부터 의식이 기면상태로 저하되어 중환자실로 입원하였고, 간수치 상승으로 항생제를 azithromycin으로 변경하여 사용하였다. 입원 4일부터는 턱과 양상하지에 근간대경련이 발생하였고, clonazepam 사용에도 호전이 없었다. 입원 5일부터 azithromycin을 doxycycline으로 다시 변경하였고, 고용량의 스테로이드를 사용하기 시작하였다. 입원 6일에 scrub typhus 간접형광항체법(Indirect fluorescent immuno assay, IFA)으로 시행한 혈청검사가 양성으로 확인되었다(1:5,120). 이 후 의식과 근간대경련은 점차 호전되었으나, 안구간대경련으로 인한 어지럼증과 진동시를 호소하여, 입원 15일부터 하루 2회 topiramate 12.5 mg



Figure 2. Video-oculography shows opsoclonus with an amplitude of 15°-20° and a frequency of 6-8 Hz. Upward deflection in each tracing indicates rightward and upward eye motion in the patient's head, and clockwise torsional (upper poles of the eyes beating toward the right shoulder) movements. LH, horizontal eye position of the left eye; LV, vertical eye position of the left eye; LT, torsional eye position of the left eye.

씩을 추가하였다. 안구근간대경련이 호전되어 입원 21일에 일반병실로 옮겼고, 입원 30일에 경구 스테로이드 약제 복용하면서 퇴원하였다. 퇴원 9일 후에는 완전히 호전되어 모든 약제를 중단하였다.

고 찰

안구간대경련-근간대경련증후군은 불수의적인 신속운동(saccadic eye movement)이 불규칙한 진폭과 무작위 방향으로 반복적으로 나타나는 안구간대경련과 함께 사지 및 체간에서 나타나는 근간대경련을 특징으로 하는 질환으로, 약물, 다양한 바이러스와 세균 감염 및 신생물탈립증후군(paraneoplastic syndrome) 등에 의해서 발생한다.² 발병 기전은 아직 명확히 알려지지는 않았으나, 소뇌 꼭지핵(fastigial nucleus)의 병변에 의한 신속보기의 되먹임(feedback) 지연, 정중결교뇌망상체(paramedian pontine reticular formation, PPRF)에 존재하는 범정지신경세포(omnipause neuron)에 의한 신속보기 돌발파신경세포(saccadic burst neuron)의 억제 기능 장애, 전운동(premotor) 돌발파신경세포의 시냅스배열(synaptic organization) 등이 원인으로 제시되어 왔다.³

쯔쯔가무시병에 의한 신경계 합병증으로는 수막염, 경련, 섬망, 청력저하, 소뇌염, 척수염, 소뇌출혈 등이 있고, 국내에서도 수막염, 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 뇌경색, 길랑-바레증후군, 파킨슨병이 보고된 바 있다.^{4,7} 하지만, 쯔쯔가무시병과 동반되어 안구간대경련이 발생한 예는 매우 드물어, 현재까지 전 세계적으로 4명의 환자에서만 보고되었다(Table 1).⁸⁻¹⁰ 이들 중 2명에서는 의식저하가 동반되었고, 한 명에서는 근간대경련이 동반되었다. 두 명에서는 수막염이 확인되었으나, 뇌영상검사는 모든 환자에서 정상이었다. 본 증례도 이와 유사하게 안구간대경련-근간대경련증후군, 의식저하,

수막염을 보였으나, 뇌영상검사는 정상이었다. 안구간대경련 대개 초당 10-25회의 빠른 주기를 갖는다고 알려져 있으나, 진폭과 주기는 다양할 수 있다고 한다.^{2,3} 본 증례는 15°-20°의 비교적 큰 진폭과 초당 약 6-8회의 느린 주기의 안구간대경련을 보였다.

아직까지 쯔쯔가무시병에 의한 신경계 합병증의 정확한 발병기전은 밝혀지지 않았으나, 독소에 의한 직접적인 신경계 독작용(neurotoxic effect)과 자가 면역 조절(autoimmune modulation) 등이 제시되어 왔다.¹¹ 과거에 보고되었던 환자들에서 항생제 단독 치료만으로 쯔쯔가무시병에 의한 안구간대경련이 호전된 점은 직접적인 신경계 독작용이 주된 기전임을 시사한다. 하지만, 본 증례는 항생제 치료에도 불구하고 의식저하와 안구간대경련-근간대경련증후군이 지속되었고, 1개월 간의 스테로이드 치료에 의해 증세가 호전되었다. 이는 쯔쯔가무시병에 의한 직접적인 신경계 독작용보다는 자가 면역 조절에 의해 안구간대경련-근간대경련증후군이 발생하였음을 추측할 수 있다. 그러나, 현재까지 보고된 증례들이 너무 적기 때문에 향후 쯔쯔가무시병에 의한 신경계 합병증의 기전에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례의 경우 doxycycline과 고용량의 스테로이드 투여 후 의식과 근간대경련은 호전을 보였으나, 안구간대경련은 지속되었고, 이는 topiramate를 복용한 후에 호전되었다. 안구간대경련에 대한 topiramate는 효과는 아마도 글루탐산(glutamate)에 의한 신경전달을 억제하고, 감마 아미노뷰티르산의 작용을 촉진하여 과흥분된 신경세포막의 안정화와 안구간대경련의 발생과 연관된 소뇌 회로의 억제에 기인할 것으로 추정한다.¹²

중심 단어: 안구간대경련-근간대경련 증후군, 쯔쯔가무시병, 뇌염

Table 1. Summary of cases with opsoclonus-myoelonus syndrome associated with scrub typhus

No.	Patient	Age/Sex	Accompanying neurological symptoms	Image findings	Pleocytosis in CSF	Treatment	Prognosis
1	Nam et al.	64/Female	Decreased mentality	Normal	(+)	ND	ND
2	Nam et al.	40/Male	Decreased mentality	Normal	(+)	ND	ND
3	D'sa et al.	54/Male	(-)	Normal	(-)	Doxycycline	Good
4	Koti et al.	26/Male	Myoclonus	Normal	(-)	Doxycycline	Good
5	Our case	59/Male	Decreased mentality, trunkal ataxia, myoclonus	Normal	(+)	Doxycycline and steroid pulse IV for 5 days	Good

CSF, cerebrospinal fluid; ND, not described.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.

REFERENCES

1. **Kim DM.** Clinical features and diagnosis of scrub typhus. *Infect Chemother* 2009;41:315-22.
2. **Pranzatelli MR.** The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:186-228.
3. **Averbuch-Heller L, Remler B.** Opsoclonus. *Semin Neurol* 1996;16:21-6.
4. **Kim DE, Lee SH, Park KI, Chang KH, Roh JK.** Scrub typhus encephalomyelitis with prominent focal neurologic signs. *Arch Neurol* 2000;57:1770-2.
5. **Lee HS, Lee YJ, Park HY.** Guillain-Bar0re syndrome associated with tsutsugamushi disease. *J Korean Neurol Assoc* 2007;25:275-7.
6. **Jeong H, Kang H, Kwak B, Kim Y, Son S, Kim S, et al.** Acute disseminated encephalomyelitis caused by scrub typhus. *J Korean Neurol Assoc* 2011;29:385-7.
7. **Kim DE, Cho GY, Oh YC, Choi SM, Jung SI, Lee SH.** Transient parkinsonism associated with scrub typhus. *J Korean Neurol Assoc* 2015;33:126-8.
8. **Nam TS, Choi SM, Park KH, Kim MK, Cho KH.** Opsoclonus associated with scrub typhus. *Neurology* 2010;74:1925.
9. **D'sa S, Singh S, Sowmya S.** Opsoclonus in scrub typhus. *J Postgrad Med* 2012;58:296-7.
10. **Koti N, A SM, S KN, C UK.** Dancing eyes and dancing feet in scrub typhus. *Australas Med J* 2015;8:371-2.
11. **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;24:436-40.
12. **Fernandes TD, Bazan R, Betting LE, da Rocha FC.** Topiramate effect in opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Arch Neurol* 2012;69:133.