쯔쯔가무시(Tsutusgamushi)병에서 Clarithromycin의 치료 효과

김 순 · 정은미 · 문경현* · 여승엽* · 엄수정† · 이주형† · 조성래† · 마상혁‡

대구파티마병원 소아과, 연합내과*, 창원파티마병원 내과†, 소아과‡

= Abstract =

Clarithromycin Therapy for Scrub Typus

Soon Kim, M.D., Eun Mi Jung, M.D., Kyung Hyun Moon, M.D.*
Sung Yeob Yoe, M.D.*, Soo Jung Eum, M.D.†, Joo Hyung Lee, M.D.†
Sung Rae Jo, M.D.† and Sang Hyuk Ma, M.D.‡

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Taegu,
Yeon-Hap Internal Medicine Clinics, Changwon,*
Department of Internal Medicine†, Department of Pediatrics‡,
Fatima Hospital, Changwon, Korea

Purpose : Scrub typhus(tsutsugamushi disease) is a febrile disease characterized by fever, rash, eschar, lymphadenopathy. Therapy with tetracycline(doxycycline) or chloramphenicol is currently recommended for the treatment for scrub typhus. But there are limitations in usage a tetracycline(doxycycline) for scrub typhus in the children. Recently, there was a report that azithromycin, a macrolide antibiotic was used for scrub typhus in pregnant woman successfully. So we evaluated the effectiveness of the Clarithromycin, other a macrolide antibiotic, for scrub typhus.

Methods : Seven patients with scrub typhus at department of internal medicine and three patients with scrub typhus at department of pediatrics Masan Fatima Hospital were involved for this study. A serologic diagnosis for scrub typhus were performed by use of passive hemagglutination test. Clarithromycin(Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) was administrated orally in a daily dose of 500 mg for adult patients and 15 mg/kg/bid/day for pediatric patients.

Results : There were 7 cases of adult patients, varying from 28 to 76 years of age and 3 cases of pediatirc patients, varying from 4 to 7 years of age with scrub typhus. All of cases had fever, myalgia, headache, rash, eschar. Seven cases had positive passive hemagglutination test and eight cases had abnormal liver function. Mean duration for the removal of fever after medication was 1.3 day(1~2 days) and all cases were recovered without complications.

Conclusion : Our results suggest that Clarithromycin therapy may be effective for scrub

책임저자 : 마상혁, 창원파티마병원 소아과
Tel : 055)270-1223, Fax : 02)265-7766, E-mail : pedma@pednet.co.kr

typhus.

Key Words : Clarithromycin, Scrub typhus

서 론

쯔쯔가무시(Tsutusgamushi)는 생물학적으로 leptotrombidium에 속하는 절지동물이며 성충은 4쌍의 다리를 가지고 있는 까닭에 곤충과는 구별된다. 쯔쯔가무시는 자연계에서 다른 곤충알이나 다른 물질을 먹고 사는 자유생활을 하지만 유충(chigger)이 성충으로 변태할 때 반드시 동물의 조직액이 필요하므로 유충은 지나가는 동물 즉 들쥐에 기생하게 되지만 이때 우연하게 유충이 살고 있는 지역을 지나는 사람에게 기생하여 감염이 성립이 된다. 그러나 유충은 들쥐나 사람의 체표에 기생하면서 조직액을 빨아먹은 다음에는 들쥐나 사람을 떠나서 다시 자연계로 돌아가고 기생하지는 않는다. R. tsutsugamushi가 살고 있는 장소는 쯔쯔가무시일 수도 있지만 근본이 되는 병원체 보유 생물은 설치류(rodent)이다.

임상증상은 감염된 유충에 물린 뒤 1~3주 후에 갑자기 시작되는 오한, 발열 및 두통이 초기 증상이며 이어 기침, 구토, 근육통, 복통 및 인후염이 동반하기도 하며 발진과 가피가 발견된다. 일부 환자에서는 비장비대, 결막염 등의 증상과 심하면 의식장애와 폐렴 및 순환기 장애가 나타나기도 한다. 그러나 이러한 임상양상의 경중은 개인의 차이도 있지만 지역에 따라 유행하는 R. tsutsugamushi 혈청형의 차이에 따라 크게 다르다.

효과적인 치료약제로는 Tetracycline, Doxycycline, Chloramphenicol 등이다. 이들 항균제를 사용하면 대부분 1~2일 이내에 열이 떨어지고 증상이 호전된다. 그 후 수일간 항균제를 더 투여하면 거의 재발없이 완치된다. 그러나 소아에서는 약의 부작용으로 인하여 약의 사용에 있어 많은 제한을 받게되는 경우가 많다[2]. 최근 Choi 등[3]과 김 등[4]은 산모에서 발생한 쯔쯔가무시병을 macrolide 계통의 항생제인 Azithromycin을 치료한 것을 발표한 바가 있다. 이에 저자들은 소아에서 비교적 사용이 용이한 또 다른 macrolide 계열의 항생제인 Clarithromycin을 사용하여 쯔쯔가무시병에 대한 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년11월에 마산파티마병원에 급성 열성 질환으로 내원한 환자 중 임상적으로, 혈청학적으로 쯔쯔가무시병으로 진단을 받은 내과 환자 7명과 소아과 환자 3명을 대상으로 Clarithromycin(Abbott Laboratories, NorthChicago, IL, USA) 투여하여 쯔쯔가무시병의 치료효과에 대하여 알아보았다.

쯔쯔가무시병의 임상적 진단은 하루 이상의 발열과 최근 수주 이내에 감염 가능성이 있는 지역인 들이나 산 등의 지역에 노출된 병력이 있으며 림프절 종대, 반점 구진상의 피부발진과 특징적인 가피 등의 특징적인 이학적 소견이 동반된 경우 진단을 위한 검사를 실시하였다.

혈청학적인 기준은 O. tsutsugamishi 항원 감작 면양 적혈구(sheep red blood cell)를 이용한 수동응집반응검사(passive hamagglutination assay : PHA)인 GENEDIA Tsutsugamushi PHA IIkit(Green Cross, Korea)를 이용하였는데 O. tsutsugamishi 항체가가 1 : 80 이상이면 양성으로 판정하였고 추적검사는 실시하지 않았다.

Clarithromycin의 투여량은 성인의 경우 500 mg을 하루에 2회 경구투여 하였으며 소아의 경우 15 mg/kg으로 하루에 2회 경구투여 하였다.

결 과

총 대상 환자는 성인 7명, 소아 3명이었으며 성인의 경우 남자는 3명, 여자는 4명이었고 연령은 28세부터 76세까지이었다. 소아의 경우 남자는 1명, 여자는 2명이었고 4세부터 7세까지의 연령의 분포를 보였다. 임상증상으로는 전 환자에서 발열과 근육통, 두통 등이 동반되었고 이학적 검사상 발진과

Table 1. Demographic Features and Laboratory Findings of Patients

Case	Age (year)	Sex	PHA* titer	Location of escher	WBC (/mm³)	Hb† (g/dL)	Platelet (/μL)	GOT/GPT (IU/L)
1	4	M‡	160	Genitalia	4,500	10.6	130,000	42/21
2	7	F∫	40,960	Rt. Inguinal	40,800	11.4	207,000	99/22
3	8	F	neg‖	Rt. Heal	3,700	13.0	125,000	42/34
4	28	F	neg	Lt. Inguinal	3,200	12.8	118,000	140/92
5	45	M	1,280	Rt. Tibia	6,100	13.3	365,000	145/248
6	60	M	1,280	Abdomen	1,800	11.5	125,000	98/108
7	61	F	640	Rt. Inguinal	5,400	12.0	110,000	187/201
8	70	F	neg	Rt. Nipple	5,700	11.4	95,000	90/61
9	75	M	1,280	Rt. Axillary	7,800	11.0	400,000	108/91
10	76	F	40,960	Lt. Popleteal	13,330	11.4	184,000	72/49

*PHA : passive hemagglutination assay, †Hb : Hemoglobin, ‡M : male, ∫F : female, ‖neg : negative

Table 2. Duration of Fever before Treatment and after Treatment

Case	Before treatment (day)	After treatment (day)
1	3	2
2	10	1
3	3	1
4	5	2
5	10	1
6	7	2
7	7	2
8	5	1
9	5	1
10	7	1

가피를 발견할 수 있었다. 7례에서 PHA 항체 양성 반응 보였고 8례에서 간기능의 이상을 보였으며 6례에서는 혈소판 감소가 있었다(Table 1). 간기능의 이상을 보인 환자 8례 중 추적관찰이 가능했던 환자 6명에서 간기능 정상이 되었고 혈소판 감소증을 보인 환자 중 추적관찰이 가능했던 5명에서 혈소판의 수가 정상적으로 되었다.

Clarithromycin 투약 후 열이 떨어지는 데 걸리는 시간은 평균 1.3일(1~2일)이었으며(Table 2), 투약기간은 6일에서 11일까지 평균 7.2일을 사용하였다. 전 환자에서 특별한 합병증 없이 회복이 되었다.

고 찰

쯔쯔가무시병은 우리나라에서는 1951년 6.25 전쟁 중에 우리나라에 주둔하고 있던 UN군 병사 중에서 6명의 환자가 발생했다는 것이 첫 보고이다[5]. 이후 이강수 등[6]은 열과 발진을 동반하는 환자의 혈청으로 처음으로 국내에서 쯔쯔가무시병의 존재를 확인하였고 보고한 환자 중에는 소아 환자가 포함이 되어 있었으며 이후 서 등[7]은 44례 중 2례, 함 등[8]과 지 등[9]은 각각 소아 쯔쯔가무시병 환자 1례와 2례 등을 보고하였으며 최근에는 소아과 영역에서도 환자의 발생의 보고가 많아지면서 관심이 고조되고 있다[10~14].

우리나라에서 쯔쯔가무시병의 환자의 발생은 9월부터 증가하기 시작하여 11월에 절정을 이루다가 12월부터 감소하기 시작한다. 이는 이 질환을 매개하는 진드기의 유충의 수가 증가하는 시기와 부합되는 소견이다[15]. 이번 연구에서는 환자수가 가장 많은 11월 한달 동안 입원한 환자들만 대상으로 연구를 하여 환자들의 월별 분포는 알 수 없었다.

쯔쯔가무시병의 잠복기는 일반적으로 1~3주로 알려져 있는데[2] 이번 연구에서 환자들의 병력상 수주 이내에 들이나 야산, 혹은 집 근처 밭에서 일하는 등의 진드기의 유충에 노출된 만한 환경에 노출됨을 보여 진단에 많은 도움이 되었다. 특히 소

아들의 경우 어른들과 산으로 등산을 간 병력이 있어 임상적으로 초기 진단에 도움이 되었다.

임상증상으로는 발열, 오한, 두통과 전신쇠약감은 거의 모든 환자에서 발견이 되고 식욕부진, 어지럼증, 오심, 구토 및 기침을 호소하는 환자가 약 반수 정도에서 나타나며 각혈은 거의 없다. 일부 환자에서는 복통, 관절통, 인후통, 호흡곤란, 가래, 설사, 배뇨곤란 등의 증상도 관찰된다. 이학적 소견으로는 가피, 발진, 인후충혈, 임파절 종대 등이 있는데 이중 가피는 쯔쯔가무시병의 특징적인 병변이며 이는 유충에 물린 자리에 홍색구진이 생기고 이것이 수포로 되고 농포를 변한 뒤 작은 궤양이 생기고 이어서 흑색 가피를 형성하게 되는데 이때까지 걸리는 시간은 대개 10일 정도 걸리므로 발병시기와 비슷하게 되며 이 가피가 떨어지고 건강한 피부로 회복되는 데는 약 3~4주일이 걸리게 된다[15].

가피는 발견 빈도는 저자마다 다양하게 보고하고 있는데 이 등[6]은 진해지방의 환자들에서 1985년에 21례 중 4례에서, 1986년에는 26례 중 20례에서 가피를 발견하였다고 보고하였다. Berman 등[16]은 정확한 진단된 환자들에서 20~50%에서 가피를 발견하지 못하였다고 하였고 Bourgeois 등[17]은 일차감염에서 항상 가피가 발견되는 것은 아니며 특히 재감염시에 가피가 없는 것은 부분적인 면역반응에 기인한 것으로 주장하기도 하였다. 가피가 있어도 자각 증상이 없으므로 환자자신이 모르고 있고 진찰 시 흔히 빠뜨리기 쉬운 부위에 있는 경우도 많아 쯔쯔가무시병이 의심이 되면 전신을 천천히 살펴가며 확인을 해야하고 가피가 없는 경우일지라도 이 질환을 배제할 수 없다. 이번 연구에서는 전례에서 특징적인 가피를 발견하여 임상적인 진단에 있어 많은 도움이 되었다.

진단은 쯔쯔가무시병의 진단은 임상적 증상만으로 진단하기는 힘들며 반드시 혈청학적인 진단방법이나 리켓치아 배양법을 사용하여 진단하여야 한다. 혈청학적인 진단 방법에는 간접면역형광항체법(indirect immunofluorescent antibody test), 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay), 면역과산화효소 측정법(immunoperoxidase test), 피동 적혈구응집반응법(passive hamagglutination assay : PHA), Weil-Felix 검사법 등이 있다[15]. 간접면역형광항체법(Indirect immunofluorescent antibody test)은 민감도, 특이도가 높아 쯔쯔가무시병 진단에 표준방법으로 채택되고 있다[18, 19].

간접 면역형광항체법이나 면역효소 측정법에서는 항원-항체 결합을 확인하기 위하여 2차항체를 사용하므로 검사에 소요되는 시간이 많고 고가의 시약이 필요하여 실용성이 떨어지는 면이 있어 현실적으로 사용하기가 힘든 면이 있다. 이번 연구에서 사용한 피동 적혈구응집반응법은 환자의 혈청을 인산완충화 용액으로 희석한 후, R. tsutsugamushi 주 면역 항원인 56-kDa 단백이 부착된 면양적혈구 부유액과 혼합하고 실온에서 2시간 방치한 다음 육안으로 결과를 확인할 수 있다. 검사법이 간편하고 결과 판독이 객관적이며 검사에 소요되는 시간과 노력이 적어 널리 사용될 수 있는 방법이다. 쯔쯔가무시병 진단의 표준방법인 간접 면역형광항체법과 높은 상관관계가 있으며 민감도와 특이도가 매우 높으나 IgM 항체와 IgG 항체를 구분하여 측정할 수 없는 단점이 있다[20]. 이번 연구에서 3명의 환자는 임상적으로 진단을 하였으나 피동 적혈구응집반응법에서는 음성이 나왔는데 주 등[14]은 피동 적혈구응집반응법을 이용한 진단에서 항체 양성율은 발열기간이 1주 미만군은 38.5%였으나 1주 이상 군에서는 75%로 증가하였고, 입원 당시에는 음성반응이었으나 발병 후 2 ~ 3주경에 추적 검사를 한 경우에는 모두 항체 양성이 나와 피동 적혈구응집반응법 검사는 발병 1주 이내에는 민감도가 낮으므로 유행지역에 노출된 병력이 있는 경우 발열, 가피 림프절 종대 등의 특징적인 임상소견에 의한 조기진단과 적극적인 치료가 중요하며, 발병 2 ~ 3주경에 반복적인 검사에 의하여 혈청학적인 진단의 중요성을 강조하였다. 따라서 피동 적혈구응집반응법에서 음성이 나왔던 환자들을 추적, 관찰시에 재검을 하였다면 좀 더 정확한 결과가 나왔을 것이라고 사료된다.

현재까지 쯔쯔가무시병의 치료에 사용되고 있는 약물은 Tetracycline, Doxycycline과 Chloramphenicol이며, Tetracycline이 Chloramphenicol보다 효과적인 것으로 알려져 있다[22]. 하지만 Tetracycline, Doxy-

cycline은 칼슘과 쉽게 결합하여 신생골과 소아의 치아에 침착된다. 임산부에 투약하면 태아의 치아에 침착되어 변색 및 법랑질 이형성을 초래하고, 뼈에 침착되어 변형과 성장억제를 일으킬 수 있다. 따라서 임산부나 8세 이하의 소아에서는 사용하지 않는다[22].

최근에 쯔쯔가무시병의 치료에서 macrolide 계열의 약물이 효과가 있음이 발표되고 있는데 Ives 등[23]은 세포배양을 통한 연구에서 Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin이 rickettsia 감염 시 치료에 효과가 있음을 밝혔고 Stickman 등[24]은 독시사이클린에 감수성이 있는 Karp주와 저항성이 있는 AFSC-4 균주를 대상으로 한 실험에서는 두 균주 모두 Azithromycin이 Doxycycline 보다 더 효과적이라고 하였다. Ives 등[25]은 감수성 검사를 통하여 Clarithromycin과 대사 산물인 14-hydroxy clarithromycin이 Rickettsia와 Bartonella의 감염 시 Tetracycline과 Choramphenicol을 대신하여 사용할 수 있을 것이라고 하였다. 그리고 이 등[25]은 소아에서 발생한 쯔쯔가무시병에서 Roxithrimycin으로 치료한 것을 보고하였는데 Doxycycline이나 Chloramphenicol과 같은 효과를 보인다고 하였다. Fischer 등[26]은 필리핀을 여행하고 돌아온 발열, 발진, 경부임파종대 등이 동반된 37세 남자 쯔쯔가무시병 환자에서 일시적으로 Clarithromycin을 사용하여 임상적으로 호전된 바를 보고한 바 있다.

쯔쯔가무시병 성인 환자의 경우는 항생제 사용이 제한이 많지 않지만 소아 쯔쯔가무시병 환자에서는 Doxycycline, Tetracycline 등의 항생제는 부작용 때문에 사용에 제한점이 있어 나이가 어린 소아의 경우 Chloramphenicol을 사용하야만 하나 경구용으로 투여할 경우 쓴맛으로 인하여 투약의 순응도 떨어져 입원을 하여 정맥 내 주사로 항생제를 사용해야만 경우도 있다. 따라서 저자들은 비교적 약의 순응도가 좋은 macolide 계열의 항생제인 Clarithromycin을 사용하여 쯔쯔가무시병의 치료의 효과를 보고자 하였고 소아 환자와 성인 환자에서 임상에서 차이가 없으므로 성인과 소아를 함께 연구대상으로 삼았다. 전 환자에서 합병증 없이 회복이 되었으며 증례 3의 소아 환자의 경우 3일 동안 발열과 발진 그리고 우측 하지에 특징적인 가피를 발견하여 임상증상이 비교적 짧아서 혈청학적으로 진단을 할 수는 없었으나 입원을 하지 않고 외래에서 추적관찰이 가능하여 향후 소아 쯔쯔가무시병 환자에서 Clarithromycin이 외래에서도 사용이 가능할 것으로 생각되어 진다. 이번 연구에서 증례 수가 많지 않아 Clarithromycin이 쯔쯔가무시병의 치료에서 효과적인 약물이라고 결론을 내리기에는 미흡한 점이 있지만 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 쯔쯔가무시(Tsutusgamushi)병은 리케치아(Rickettia) 감염증의 하나로 인체병원체인 R. tsutusgamushi에 감염된 좀 진드기 유충(chigger)에 물렸을 때 감염이 된다. 임상적으로 물린 부위에 가피형성, 발열, 발진을 특징으로 하는 급성 발진성 열성 질환이다. 치료약제로는 Tetracycline, Doxyctcline, Chloramphenicol 등이 사용되고 있으나 소아에서는 약의 부작용으로 인하여 약의 사용에 있어 많은 제한을 받게 되는 경우가 많다. 최근 산모에서 발생한 쯔쯔가무시병을 macrolide 계통의 항생제인 Azithromycin을 치료한 것을 발표한 바가 있다. 이에 저자들은 소아에서 비교적 사용이 용이한 또 다른 macrolide 계열의 항생제인 Clarithromycin을 사용하여 쯔쯔가무시병에 대한 효과를 알아보고자 하였다.

방 법 : 2001년11월에 마산파티마병원에 급성 열성 질환으로 내원한 환자 중 임상적으로, 혈청학적으로 쯔쯔가무시병으로 진단을 받은 내과 환자 7명과 소아과 환자 3명을 대상으로 Clarithromycin(Abbott Laboratories, NorthChicago, IL, USA) 투여하여 쯔쯔가무시병의 치료효과에 대하여 알아보았다. 쯔쯔가무시병의 임상적 진단은 하루 이상의 발열과 최근 수주 이내에 감염 가능성이 있는 지역인들이나 산 등의 지역에 노출된 병력이 있으며 림프절종대, 반점 구진상의 피부발진과 특징적인 가피 등의 특징적인 이학적 소견이 동반된 경우 진단을 위한 검사를 실시하였다. 혈청학적인 기준은 O. tsu-

tsugamishi 항원 감작 면양 적혈구(sheep red blood cell)를 이용한 수동응집반응검사(passive hamagglutination assay : PHA)인 GENEDIA Tsutsugamushi PHA IIkit(Green Cross, Korea)를 이용하였는데 O. tsutsugamishi 항체가가 1 : 80 이상이면 양성으로 판정하였고 추적검사는 실시하지 않았다. Clarithromycin의 투여량은 성인의 경우 500 mg을 하루에 2회 경구투여 하였으며 소아의 경우 15 mg/kg으로 하루에 2회 경구투여 하였다.

결 과 :

1) 총 대상 환자는 성인 7명, 소아 3명이었으며 성인의 경우 남자는 3명, 여자는 4명이었고 연령은 28세부터 76세까지이었다. 소아의 경우 남자는 1명, 여자는 2명이었고 4세부터 7세까지의 연령의 분포를 보였다. 임상증상으로는 전 환자에서 발열과 근육통, 두통 등이 동반되었고 이학적 검사상 발진과 가피를 발견할 수 있었다. 7례에서 PHA 항체 양성반응 보였고 8례에서 간기능의 이상을 보였고 6례에서는 혈소판 감소가 있었다. 간기능의 이상을 보인 환자 8례 중 추적관찰이 가능했던 환자 6명에서 간기능 정상이 되었고 혈소판 감소증을 보인 환자 중 추적관찰이 가능했던 5명에서 혈소판의 수가 정상적으로 되었다.

2) Clarithromycin 투약 후 열이 떨어지는데 걸리는 시간은 평균 1.3일(1 ~ 2일)이었으며 투약기간은 6일에서 11일까지 평균 7.2일을 사용하였다. 전 환자에서 특별한 합병증 없이 회복이 되었다.

결 론 : 본 연구에서 쯔쯔가무시병의 환자의 치료에 있어 Clarithromycin투여가 효과적이었으나 증례수가 많지 않아 향후 더 많은 연구가 이루어져할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) 최광원. 쓰쓰가무시병의 임상양상. 대한의학협회지 1988;31:608.
2) Edward MS, Feigin RD. Rickettial Disease. In : Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 2nd ed. Philadephia : WB Saunders Co., 1998:2250-2.
3) Choi EK, Pai HJ. Azithromycin therapy for scrub thyhus during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1538-9.
4) 김광석, 최진욱, 서호종, 김기훈, 박성호, 서광섭 등. Azithromycin으로 치료한 임신 중 쓰쓰가무시병 1례. 감염 2001;33:380-2.
5) Andrew Funro-Faure, Missen Machy-Dick. Scrup Typhus in Korea. J of Royal Army Med Corp 1951;97:227.
6) 이강수, 정윤섭, 권오헌, 이삼열, 김길영, 우지이에 아쓰오. 쯔쯔가무시병으로 규명된 진해지방에서 발생하던 발진성 질환. 대한미생물학회지 1986;21:113-20.
7) 서 일, 김일순, 전병률, 김용준, 정윤섭. 거제군 Scrub typhus 발생양상에 대한 역학적 조사. 한국역학회지 1987;9:17-27.
8) 함태규, 김수천, 배종우, 최용묵, 안창일. 쯔쯔가무시병 1례. 소아과 1988;31:1048-53.
9) 지은생, 정혜림, 이환종, 문형로. 소아 쯔쯔가무시병 2례. 소아과 1988;31:1509-11.
10) 박병규, 김승환, 오영균, 윤희상, 염명걸, 유한욱, 김재형 등. 소아 쭈쭈가무시병 환자 28명의 임상상 및 유병기간에 따른 간접면역형광항체가의 변동상. 감염 1993;25:109-23.
11) 이병균, 박태희, 조수철, 이대열, 김정수. 소아연령에서 뇌막염을 동반한 쯔쯔가무시병 3예. 소아과 1993;25:183-7.
12) 이동규, 김성학, 한병근, 이경호, 황철희, 조문기. 소아 쯔쯔가무시열 10례의 임상적 고찰. 소아과 1994;37:689-94.
13) 송지연, 한지환, 황성수, 이경일, 이경수. 대전 및 충청지역에서 발생한 소아 쯔쯔가무시병의 임상적 고찰. 소아과 1995;38;641-7.
14) 주혜영, 이준수, 김정희, 유황재, 김천수. 최근 4년간 서부 경남지역의 소아에서 발생한 쯔쯔가무시열의 임상적 고찰. 소아감염 2001;8:213-22.
15) 서유현. 한국의 쯔쯔가무시병. 서울 : 서흥출판사, 1994.
16) Berman SJ, Kundin WD. Scrub typhus in South Vietnam. A study of 87 cases. Ann Intern Med 1973;79:26-30.
17) Bourgeois AL, Olson JG, Fang RC, Huang J,

Wang CL, Chow L, et al. Humoral and cellular responses in scrub typhus patients reflecting primary infection and reinfection with Rickettsia tsutsugamushi. Am J Trop Med Hyg 1982; 31:532-40.

18) Bozeman FM, BL Elisberg. Serological diagnosis of scrub typhus by indirect immunofluorescence. Proc Soc Exp Bio Med 1963;112:568-673.

19) Robinson DM, G Brown, E. Gan, DL Huxsoll. Adaptation of a microimmunofluorescence test to the study of human Rickettsia tsutsugamushi antibodies. Am J Trop Med Hyg 1976;25:900-5.

20) Kim IS, Seong SY, Woo SG, Choi MS, Kang JS, Chang WH. Rapid diagnosis of scrub typhus by a passive hemagglutination assay using recombinant 56-kilodalton polypeptides. J Clin Microbiol 1993;31:2057-60.

21) Didier R, Michel D. Antimicrobial therapy of Rickettial disease. Antimicrob Agents Chemothera 1991;35:2457-62.

22) 강문원. 항생제의 길잡이 개정판. 서울 : 광문출판사. 2000:200-2.

23) Ives TJ, Manzewitsch M, Regnery RL, Butts JD, Kebede M. In Vitro Susceptibility of Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae, Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and R. prowazekii Antibiotics as Determined by Immunofluorscent Antibody Analysis of Infected Vero Cell Monolayers. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:578-82.

24) Strickman D, Sheer T, Salata K, Hershey J, Dasch G, Kelly D, Kuschner R. In vitro effectiveness of azithromycin against doxycyclin-resistant and -susceptable strains of Rickettsia tsutsugamushi, etiologic agent of scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2406-10.

25) Ives TJ, Marston EL, Regnery RL, Butts JD, Majerus TC. In vitro susceptibilities of Rickettsia and Bartonella spp. to 14-hydroxy-clarithromycin as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected vero cell monolayers. J Antimicrob Chemother 2000;45:305-10.

26) 이경일, 이형신, 최 진, 한지환, 허재균, 황경태. 소아 쯔쯔가무시병에서 록시스로마이신의 치료 효과. 제51차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집 2001:92.

27) Ficher BP, Muller A, Strauss R, Schneider HT, Hahn EG. Tsutsugamushi fever. Rare rickettsiosis after a stay in the Philippines. Dtsch Med Wochenschr 1998;30:562-6.