

면역매개성 용혈성 빈혈 이환견의 치료 증례

김남주 · 박성준 · 최호정 · 송근호*

충남대학교 수의과대학 · 동물의학연구소

Treatment for Immune-Mediated Hemolytic Anemia in a Dog

Nam-Joo Kim, Seong-Jun Park, Ho-Jung Choi and Kun-Ho Song*

Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine,
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

Abstract : A 8 year-old, 5.8kg, intact female shih-tzu dog with depression, anorexia, pale mucous membrane was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University. A diagnosis of the patient was made based on history taking, physical examination, laboratory examination, radiography and ultrasonography. Blood and blood chemical examination revealed that PCV was 9.5% and total bilirubin was increased. Autoagglutination was observed and many spherocytes were found on Diff-Quik stained blood smear. Direct Coombs' test result was positive and marked hepatomegaly was found on the radiograph. Immune-mediated hemolytic anemia was diagnosed by above on these findings. No transfusion, and immunosuppressive agent with azathioprine was administrated. PCV increased from 9.5% to 15.5% 4 days later and to 34.9% 19 days later. PCV is 43.2% and azathioprine is administered every 3 weeks to date.

Key words : immune-mediated hemolytic anemia, azathioprine, dog

서 론

면역매개성 용혈성빈혈(immune-mediated hemolytic anemia, IMHA)은 적혈구표면에 부착된 항체로 인해 적혈구파괴가 가속화되는 것이다⁷. 원발성 면역

매개성 용혈성빈혈은 유발원인을 알 수 없는 것으로 특발성 면역매개성 용혈성빈혈 및 자가면역성 용혈성빈혈과 같은 의미로 사용되며, 속발성 면역매개성 용혈성빈혈은 내재하는 상태나 다른 요인, 즉 약물, 감염, 종양, 면역학적 이상에 의해 야기된다^{4,8}.

*Corresponding author: 042-821-6789, songkh@cnu.ac.kr

개에서는 자가면역성이 용혈성빈혈의 가장 흔한 원인이다³. 적혈구의 면역학적 파괴는 적혈구 표면에 IgG나 IgM항체와 보체가 결합함으로써 시작되며, 항체가 부착된 적혈구는 보체의 존재하에 혈관의 세포탐식 또는 혈관내 용혈이 일어난다^{2,7}.

이 질병은 주로 2-8세의 연령에서 잘 발생되며 암컷이 수컷보다 3-4배 발생률이 높으며 특히, 푸들, 코카스파니엘, 아이리쉬세터, 골든리트리버, 올드잉글리쉬집독, 잉글리쉬스프링거스파니엘 등에서 발병률이 높은 것으로 알려져 있다³. 또한 가족성 성향이 있는 것으로 보아 유전적 소인이 있을 것으로 추정된다⁷. 대부분의 임상증상은 심각한 빈혈과 여러 기관에 미치는 저산소증에 의해 야기되며 치료의 목적은 낮아진 총전세포용적(PCV)을 조절하고 빈혈과 관련한 임상증상을 교정하는 것이다. 면역매개성 용혈성빈혈이 발생한 환자에 있어서 빈혈의 합병증으로 사망하는 경우는 드물고 과응고 상태와 관련하여 혈관내 파종성 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC) 또는 혈전색전증의 발생으로 인해 주로 사망하며^{1,5,9} 적절한 치료를 하여도 30-40%의 치사율을 보이는 것으로 알려져 있다⁷.

본 증례는 초진 시 PCV가 9.5%를 나타내는 중증의 자가면역성 용혈성빈혈 환자를 수혈을 하지 않고 azathioprine으로 현재까지 유지 관리해오고 있다.

증 례

병 력

환축은 시추견 암컷으로 내원 당시 8세이었으며 체중은 5.3Kg이었다. 유루증과 외이염의 기왕증을 가지고 있고 침울과 식욕부진의 증상으로 2008년 5월 19일과 5월 25일 지역 동물 병원에서 대증치료를 받았다.

임상증상

주호소는 활력감소, 식욕부진과 피부점막 창백이었으며 내원 2일 전에 구토를 하였다. 신체검사상에서 침울과 구강점막의 창백을 나타내었으며 체온 37.8°C, 심박수 128/분, 호흡수 36/분 이었다.

진 단

전혈구계산(CBC)에서 백혈구 수가 증가하였고 적혈구와 총전세포용적(PCV)은 크게 감소하였으며 혈색소의 수치도 감소하였다. 적혈구의 재생성을 평가해본 결과 RPI(reticulocyte production index) 값이 1.89%로 미약한 재생 반응 소견을 보였다. 혈액도말표본에서 다수의 구형적혈구가 확인(Fig. 1)되었고 생리식염수와 3:1로 희석한 후에도 심한 자발응집을 관찰할 수 있었다.

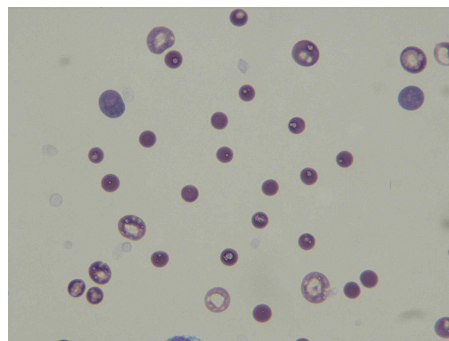


Fig. 1. Spherocytosis and anisocytosis on blood smear were observed in this case.

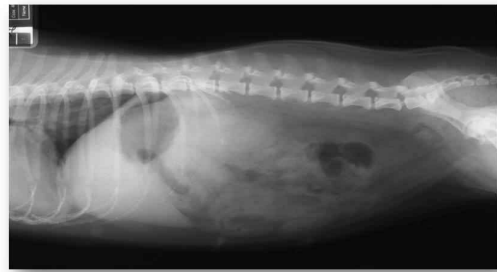
혈청화학검사에서 ALP의 활성도가 증가하였고 총빌리루빈이 0.4mg/dl로 증가하였다. 직접 항글로불린 검사(direct Coombs test)에서 C3에 양성반응을 보였으며 용혈성임을 고려하여 바베시아(Babesia)에 대한 PCR 검사를 한 결과 음성이었다. 복부 복배상, 외측상 방사선 사진에서 간의 종대가 관찰되었다(Fig. 2). 이상의 결과를 종합하여 면역매개성 용혈성빈혈로 진단하였다.

치 료

내원 당시 식욕과 활력이 전혀 없었으며 azathioprine (Imuran®, 2mg/kg), cephalixin(팔렉신®, 동화약품공업주식회사, 30mg/kg), cimetidine (시그나틴®, 동화약품(주), 5mg/kg), UDCA(우루사®, 대웅제약, 10mg/kg)를 24시간 간격으로 1일 1회 경구투여 하도록 치료 11일째 까지 처방하였다. 치료 2일째, PPN 100ml를 보조요법으로 10ml/hr의 속도로 정맥주사하였다. 치료 4일째 PCV가 15.5%로 증가하였고, 식욕과 활력의 차도를 보였다. 치료 5일째, aspirin(바이



(A)



(B)

Fig. 2. Abdominal radiographs showed enlargement of liver. (A): ventrodorsal view (B): lateral view.

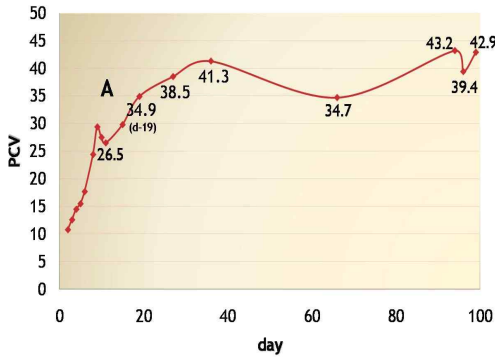


Fig 3. Alteration of PCV for 99days.

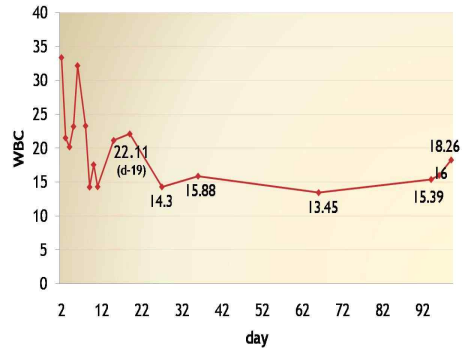


Fig 4. Alteration of WBC for 99days.

엘아스피린정®, 바이엘코리아(주), 5mg/kg)을 내원 당일 처방에 추가하였다. 치료 12일째, PCV가 26.5%로 증가하고 식욕과 활력이 양호하여 azathioprine (Imuran®, 2mg/kg), cephalixin (팔렉신®, 동화약품공업(주), 30mg/kg), cimetidine(시그나틴®, 동화약품공업(주), 5mg/kg), UDCA(우루사®, 대웅제약, 10mg/kg) aspirin(바이엘아스피린정®, 바이엘코리아(주), 5mg/kg)를 24시간 간격으로 1일 1회 경구투여 하도록 치료 19일 까지 처방하였다. 치료 20일째, 치료 12일째 처방을 48시간 간격으로 1회 경구투여하고 혈액검사상 WBC의 증가로 enrofloxacin (바이오토릴®, 코미팜(주), 5mg/kg)을 12시간 간격으로 1일 2회 일주일간 피하주사 하도록 치료 26일 까지 처방하였다. 치료 27일째부터 항생제 처방을 중단하

고 azathioprine(Imuran®, 2mg/kg), cimetidine(시그나틴®, 동화약품공업(주), 5mg/kg), UDCA(우루사®, 대웅제약, 10mg/kg) aspirin(바이엘아스피린정®, 바이엘코리아(주), 5mg/kg)을 48시간 간격으로 1회 경구투여 하도록 치료 49일 까지 처방하였다. 치료 50일 쯤부터 치료 27일 처방을 72시간 간격으로 1회 경구투여 하도록 치료 91일 까지 처방하였다. 치료 92일째, 치료 27일 처방을 1주일 간격으로 1회 경구투여 하도록 처방하였다. 치료 99일째, WBC의 증가로 enrofloxacin(바이오토릴®, 코미팜(주), 5mg/kg)을 12시간 간격으로 1일 2회 일주일간 피하주사 하도록 처방하였다. 치료 기간 동안의 PCV와 WBC의 수치 변화는 다음과 같았다(Fig. 3,4).

예 후

내과적으로 면역억제 치료를 시작한 지 19일 째부터 PCV는 정상범위(35-55%)내 있었으며 이후 지속적인 혈액검사결과에서도 정상범위를 유지하였다. 치료 94일째 실시한 혈액검사결과 PCV는 43.2%였으며, 총빌리루빈과 ALP도 정상범위내 있어 예후는 양호한 것으로 평가된다.

고 찰

IMHA의 진단은 다수의 구형적혈구출현, 자발응집 및 직접 항글로불린 검사(direct Coombs test)등이 있다³. 구형적혈구가 생성되는 기전은 탐식세포가 적혈구막의 일부분을 탐식하여 적혈구의 표면적/부피 비율이 감소하게 되어 생성되는 것이다⁸. 특히 자발응집을 보였는데, 이는 주로 항적혈구 IgM 매개성일 때, 혹은 다량의 IgG 항체매개성일 때 나타나는 현상이다⁵. 항적혈구항체가 낮은 경우는 Coombs' test를 통해 적혈구 표면의 항체와 보체를 감지하여 확진할 수 있다⁸. 자발응집은 연전형성과 혼동하기 쉬우나 식염수로 혈액을 희석하여 표본을 만들면 자발응집의 경우 응집반응이 계속 유지되고, 연전형성의 경우 응집이 소멸 되어 구별할 수 있다⁶. 본 증례는 EDTA처리한 전혈에서 육안 적으로 확인할 수 있는 심한 자발응집이 관찰되었으며 용혈로 인해 PCV가 9.5%로 심한 빈혈소견을 나타내었다. 혈액도말표본에서 다수의 구형적혈구 및 다염성 적혈구 등이 관찰되었으며 이어진 직접 항글로불린 검사(direct Coombs' test)에서 C3에 양성반응을 나타내었다.

IMHA 이환전에서 일반적으로 용혈이 일어나면 총 빌리루빈의 수치가 증가하는데 본 환축도 혈청 총빌리루빈의 수치가 증가하였다. 면역매개성 용혈성빈혈의 치료목표는 항적혈구항체의 생산을 감소시키고, 적혈구탐식과 보체활성을 감소시키는 것이다³. 처음으로 선택되는 약제는 면역억제용량의 코르티코스테로이드제이며, azathioprine, cyclophosphamide같은 세포독성 약물과 최근에는 danazol, cyclosporine도 사용되고 있다⁷. 이 중 azathioprine은 T세포 기능을 억제하는 purine analogue antimetabolic 제제

로 IMHA 환축에 부가적인 면역억제 제제 중 가장 널리 이용되는 약물이다. azathioprine은 상대적으로 저가이며 여러 연구¹⁹를 통해서 이 제제를 처방받은 환축에서 예후가 전반적으로 개선되거나 좋은 치료 반응이 있다고 보고되어 있다. Azathioprine은 24시간 동안 2mg/kg용량으로 경구 투여한다. Azathioprine의 부작용으로 식욕결핍, 구토, 설사, 골수억압 및 헤장염이 드물게 발생한다. 단독 제제 사용으로 장기간 질환을 조절하는데 이상적이며 현재 azathioprine은 IMHA 환축의 부가적인 요법으로 가장 우선시 되고 있다. 본 증례는 초기 치료시 글루코코르티코이드로 조절되지 않아 azathioprine을 선택하여 좋은 예후를 나타내었다. 면역매개성 용혈의 경우 빈혈에 의해 폐사하는 경우는 드물며, 극심한 용혈과 혈전, 감염 같은 합병증에 의해 폐사하게 되는 경우가 많다⁸. 따라서 수혈은 용혈의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 꼭 필요한 경우만 하도록 강조되고 있으나⁷, 여러 증례에서 지지받고 있지 못하다. 자가면역 용혈성빈혈의 경우 환축은 자가항체를 가지고는 있지만 동종항체를 가지고 있는 것이 아니므로 수혈해도 무관하다는 의견도 있고⁸, IMHA 환축 중 약 70-90%에서 수혈요법이 요구되는 것으로 보고되었다¹⁵. 그러나 수혈 필요성에 대한 궁극적인 결정은 언제나 빈혈과 관련된 증상인 빈호흡, 빈맥, 그리고 허약 등의 임상 증상에 기초하여야 한다.

본 환축은 보편적으로 수혈의 유무를 결정하는 PCV 15% 미만인 PCV 9.6%를 나타내었으나 호흡수와 심박수가 정상범위를 벗어나지 않고 적혈구의 재생이 미약하게 나타나고 있어 즉시 수혈하지 않고, azathioprine치료 및 보조요법을 실시하여 PCV를 증가시켰다.

최근에 IMHA에서 cyclosporine의 사용은 상대적으로 가격이 비싸지만 골수 억압 반응이 없고 비제생성 IMHA 환축에도 사용이 가능한 장점이 있어 널리 사용되고 있다³. 본 증례는 수혈을 하지 않고 치료 5일만에 PCV가 15.5%로 상승하였고, 1주일 후에는 29.4%로 상승하였으며 치료 19일째부터 PCV가 정상범위를 회복하여 azathioprine 투여 간격을 48시간으로 늘렸다. 치료 36일째 부터는 azathioprine 투여 간격을 72시간으로 늘리고 치료 66일째 부터는 투여간격을 2주 간격으로 늘려서 투

여하고 있다. IMHA의 최소 치료기간은 6개월로 대부분의 경우 이 기간내 약물투여를 완전히 중지하는 것이 가능하나 질환이 재발될 수도 있다⁸. 재발을 유발하는 원인으로는 vaccination에 의한 면역자극과 감염, 스트레스 등이 있으며 이러한 재발요인들을 보호자에게 알려 가능한 원인의 발생을 막아야 한다⁹. 본 증례의 경우 치료 3개월을 조금 지난 시점으로 앞으로 azathioprine 투약을 중지할 예정이다. 만약 재발이 발생할 경우 치료 초기 용량으로 조절하고 tapering 기간을 연장하거나 유지용량으로 계속 치료할 예정이며 아울러 일년에 3-4회의 재검사를 실시하여 질환이 조절되고 있는지 여부와 감염을 감시할 계획이다.

결 론

체중 5.8kg인 8세의 시츄 암컷이 식욕절폐, 침울, 가시점막의 창백을 주증상으로 내원하였다. 자발성 집과 다수의 구형적혈구가 관찰되고, 직접 항글로불린 검사(direct Coombs test)에서 양성 반응을 나타내어 면역매개성 용혈성 빈혈로 진단하였다. 적혈구 재생과 빈맥과 빈호흡이 나타나지 않아 수혈을 실시하지 않고 면역억제제인 azathioprine 치료와 지속적인 감시를 한 결과 치료 개시 후 19일째부터 PCV가 정상범위로 회복되었고 활력과 식욕도 모두 양호하여 현재는 2주일에 한 번 투약하여 유지하고 있다.

참고문헌

1. Burgess K, Moore A, Rand W, et al. Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs

- with cyclophosphamide. *J Vet Intern Med* 2000; 14:456-462.
2. Day MJ. Antigen specificity in canine autoimmune hemolytic anemia. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 69:215-224.
3. Day MJ, Mackin AJ. Immune-mediated haematological disease. In: *Clinical immunology of the dog and cat*. London: Manson Publishing Ltd, 1999:69-87.
4. Miller E. Diagnosis and treatment of immune-mediated hemolytic anemia. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy*. 13th ed. Pennsylvania: WB Saunders Co. 2000; 427-433.
5. Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, McCullough SM, et al. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *JAAHA* 2001; 37:22-227.
6. Sodikoff CH. Serum chemistry tests, red blood cell. In: *Laboratory profiles of small animal diseases*. St Louis: Mosby, 1995:54-69.
7. Thompson JP. Systemic immune-mediated disease. In: *Small animal practice*. Ohio: WB Saunders Co, 1994; 171-174.
8. Urs Giger. Hematology and immunology. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, 5th ed. Pennsylvania: WB saunders Co, 1999; 1793-1797.
9. Weinkle TK, Center SA, Randolph JF et al. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs : 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:1869-1880.