

중국산 샤페이 개에서 발생한 림프구성-형질구성 장염의 발생에

박희명 · 오태호 · 황철용 · 윤순식* · 한홍을
서울대학교 수의과대학, 수의과학연구소 병리과*

Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis (LPE) in Chinese Shar-Pei Dog

Hee-Myung Park¹, Tae-Ho Oh, Cheol-Yong Hwang, Soon-Sik Yoon* and Hong-Ryul Han
College of Veterinary Medicine, Seoul National University
Korean Veterinary Research Institute*

ABSTRACT : A two-year-old male Chinese Shar pei dog was admitted to the hospital because of chronic diarrhea. Abnormalities detected on physical examination were thickened intestinal loops and thin or cachexic body condition. A complete blood count revealed a mild neutrophilia. The blood chemistry panel indicated no significant abnormalities. On proctoscopic examination, colonic mucosa was reddened and edematous. Numerous lymphocytes, plasma cells and epithelial cells were observed in the cytologic examination of the rectal scraping. A treatment was initiated with sulfasalazine, metronidazole and prednisolone and dietary management with rice and cottage cheese was performed simultaneously. Although antibiotic therapy and dietary management were done, the dog's condition deteriorated and died suddenly. Lymphocytic-plasmacytic enterocolitis was diagnosed by post-mortem pathologic examination.

Key word : Chinese Shar Pei dog, lymphocytic-plasmacytic enteritis

서 론

림프구성-형질구성 장질환(LPE)은 특발성의 만성 위장관 이상이 특징으로 소장 및 대장의 점막교유층에 림프구와 형질구의 침윤상을 보인다^{8,9}. 임파육종과 림프구성, 형질구성 장질환은 감별이 곤란하며^{10,11} 임파육종의 전단계라고 주장하는 설도 있다^{13,10}. 장애 발생하는 원인불명의 이 질환은 면역학적 이상에 의해 매개되며 유전 및 환경적 영향을 받는다⁶. 비록 그 원인은 확실하게 아직까지 밝혀져 있지 않지만 모델 동물의 개발과 면역학적 연구기술의 발전을 통해 만성 장염의 병태생리가 점차 알려지게 되었으며⁷ 특징적인 조직학적 소견과 임상증상을 나타내는 면역반응 및 만성염증의 증폭에 있어서 점막면역계가 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다.

병리학적 소견은 홍반성 낭창으로 대표되는 자가면역질환, 세균 또는 바이러스 감염, 허혈증 및 독성물질에 의한 질환등 급, 만성 장염을 일으키는 여러 가지

질환과 매우 유사하다. 임상증상 및 형태학적 소견의 이러한 유사점은 조직손상을 유발하는데 있어서 공통적인 염증반응이 중요한 역할을 한다. 급성 염증반응은 정상적인 속주의 방어기전으로 자가제한적이고 일시적이어서 빠른 속도로 회복되는 것이 일반적이지만 면역 및 염증반응이 감소되지 않고 지속되어 만성 염증에 이르게 된다. 그러므로 림프구성-형질구성 장질환의 연구에 있어서 급성 및 만성 염증과 중성구 및 단핵구의 이동을 유도하는 세포산생물과 세포면역반응을 지속시키는 인자에 대한 관심이 집중되었고¹, 장의 만성 염증을 이해하고 치료의 표적이 될 수 있는 중요한 병태생리적 기전을 규명하는데 염증매개물질과 cytokine(사이토카인)이 중요한 역할을 한다. 비록 장의 염증반응을 유발하는 세포학적 및 분자생물학적 기전은 림프구성, 형질구성 장질환에서만 일어나는 독특한 현상은 아니지만 이 질환의 병태생리에 있어서 점막면역계의 역할에 대한 지식의 축적은 새로운 치료의 장을 열고 있다. 특히 본 저자가 증례보고를 하고자 하는 염증성 장 질환중 림프구성-형질구성 장질환은 소장점막에 림프구와 형질구의 광범위한 침윤

¹Corresponding author.

소견을 가지는 것이 특징으로 림프구와 형질구의 세포비율은 다양하지만 이러한 염증세포들은 점막에서 발견되는 정상세포의 수를 크게 초과한다. 침윤세포들은 장점막에 균등하게 퍼져있거나 장암모 또는 점막고유층 내에 다수 분포하는 소견을 보인다. 이러한 원인에 대해서는 확실하게 알려지지 않지만 세포의 작용에 대해서는 알려져 있으며 장이 항원에 반응하는 것은 소장 내강 또는 점막에 존재하는 어떤 물질들에 촉발된다는 것을 의미한다.

본 저자는 중국산 사케이개에서 발생하는 림프구성/형질구성 장질환의 임상증상 및 병리학적 특징을 소개함으로써 이와 유사한 장질환의 진단 및 치료에 도움이 되고자 하며 이러한 장질환은 단지 중국산 사케이개에서 뿐만 아니라 다른 품종의 개에서도 이 질병과 유사하게 영향을 받을 수 있다고 생각되기 때문에 증례를 보고하는 바이다.

증례

병력취취 및 신체검사

15 kg의 2년령 수컷 중국산 사케이개가 약 1년간의 간헐적인 구토와 만성 설사증으로 본 병원에 내원하였다. 1년전 같은 증세로 내원하여 27일간 metronidazole 및 prednisolone의 치료를 받은 경력이 있었으며 내원당시 신체검사에서는 중등도의 아원상태로, 다소 침울했다.

입원시 사료급여는 지방이 7%가 넘지 않은 선에서 급여하였으며 분변은 수양성으로 악취가 심했고 신선한 혈액반질도 볼 수 있었다. 치료는 sulfasalazine을 체중 kg당 40 mg을 1일 3회, metronidazole은 체중 kg당 10 mg을 1일 1회 각각 경구투여하였다. Prednisolone은 체중 kg당 1 mg을 1일 2회 경구투여하였으며 동시에 지알러지성 식이요법을 병행하였다. 치료개시 6일후에 증상이 다소 호전되어 분변상태는 수양성에서 연변으로 다소 형태를 갖추었으며 식욕은 정상적으로 회복, 활발해져 prednisolone의 투여량은 절반으로 감량투여하였다. 이후 지속적인 치료를 통해 증상의 회복을 기대하였으나 10일 후에 다시 황색조의 수양성 설사를 보였고 설사빈도가 1일 3-4회로 증가하였으며 더욱 야위고 수척해졌다. 15일 후에는 스스로 기립할 수 없어 수액요법으로 lactate Ringer's solution과 포도당을 정맥투여하여 기력을 다소 회복하였으나 만성경과하여 쾌사하였다.

폐사원인 규명은 Hayden과 Van Kruiningen(1973)⁴, Van Kruiningen(1968)¹¹의 방법에 준하여 실시하였다.

신선한 분변은 직접도말법과 부유법을 이용하여 기생충 검사를 실시하였으며, 세균검사는 본 대학병원의 표준 세균분리동정 시스템을 이용하여 분리동정하였다. 치료는 검사과정에서는 실시하지 않고 잠정진단이 완전히 내려진 후에 실시하였다. 치료에 대한 반응을 매일 분변의 정도와 신체상태로 평가하였으며 쾌사후 병리부검은 수의과학 연구소 진단병리과에서 표준 육안검사 및 병리조직검사를 실시하였다. 부검후 조직표본은 10% 중성 포르말린으로 고정시킨 후 H & E염색을 실시하여 검경하였다.

혈액 및 혈청학적 검사

혈액검사에서는 적혈구수는 975만/μl, 혈구용적은 36%, 총백혈구수는 26,550/μl, band cell은 4%, 호중구는 83%, 림파구는 2%, 단핵구는 1%이었으며 총단백질은 7.0 mg/dl이었다. 섬유소원은 200 mg/dl이었다. 혈청화학검사에서 유의성있는 이상은 발견되지 않았다.

분변검사

분변은 심한 악취가 났으며 분변의 정도는 약간 푸른 정도였다. 설사변은 간색의 수양변이었으며 일정한 주기를 가지고 변의 정도가 달리 관찰되었다. 설사변내에는 장점막이 탈락되어 변과 함께 출현하였으며 백혈구와 적혈구도 함께 출현하였다. 부유법과 직접도말검사를 이용한 기생충검사는 모두 음성이었으며 장내 세균검사에서 소장에서 대장균의 일부가 대장에서 대장균 및 연쇄상구균이 소수 분리되었다.

직장 점막도말검사 및 장내시경 검사

직장벽은 약간 비후되어 있었으며 발적된 상태였다. 직장점막 도말표본에서는 다수의 림프구와 소수의 호산구, 상피세포 및 호중구가 관찰되었다. 소장과 하행결장의 점막에 약간의 총출혈이 관찰되었으며 점막의 비후가 심한 편이었다. 결장에 타르양 내용물이 차 있었으며 맹장에는 노란색 수양성 내용물로 저류되어 있었다. 임상증상과 세포학적 검사를 토대로 임파구성-형질구성 장염으로 진단하였다.

부검 육안소견 및 병리조직소견

십이지장 및 공장외의 병변은 비슷하며 십이지장의 병변이 심하였다. 점막고유층은 세포침윤으로 비후되어 있으며 대부분은 림프구 및 형질세포였다. 최장은 배상세포(Goblet cell)의 증식(mucous hyperplasia)으로 심하게 비후되어 있었으며 대장내에는 balantidium이

관찰되었다.

고 찰

만성 염증성 장질환에서 관찰되는 체중감소, 수주 일에서 수개월간의 지속적인 설사, 왕성한 식욕항진, 혈변, 배변곤란, 점액변과 같은 대장성 실사는 본 증례 견에서도 관찰되었다. 증상이 심해지기 전까지는 에너지 수준은 정상이었지만 간헐적인 구토를 보이기도 하였다. 가끔 만성 염증성 장질환을 보이는 중국산 샤케이개에서는 IBO(Intestinal Bacterial Overgrowth), 림프종, 히스토플라스마증등과 병발하여 발견되기도 하지만 본 증례에서는 관찰되지 않았다. 다만 분변검사에서는 발견되지 않았지만 조직검사에서 *balantidium* 이 관찰되었다.

대부분의 염증성 장질환 환축은 지단백혈증, 코발라민 저하, 염산증가 또는 정상적인 소견을 보인다. 혈액학적 소견으로는 백혈구증가증과 약한 빈혈을 보이며 때로 호산구증가증이 나타나기도 하지만 본 증례에서는 백혈구증가만이 관찰되었다.

만성 설사를 보이는 샤케이견에서는 총혈구계산, 혈청내 비타민 B12와 염산측정, 기생충검사, *Clostridium perfringens* 분리, 분변도말검사, TLI(Trypsin-like immunoassay)검사외에 위, 십이지장, 공장, 회장 및 결장을 내시경을 이용해 조직생검을 실시하는 것이 진단에 필수적이다. 대장성 설사와 관련이 있는 것처럼 보이는 환축도 반드시 회장의 상조직을 생검하는 것이 중요하다. 왜냐하면 대개의 경우 범발성으로 소장전반에 걸쳐 병변이 나타나기도 하지만 하부 소장부위에서만 병변이 관찰되기도 하기 때문에 상부 소화기와 하부 소화기 모두 내시경 검사와 생검이 진단에 필수적이라고 생각된다.

이외에 만성 염증성 장질환에 걸린 환축은 식도염, 위장관 운동저하 및 결장입동이 조우되며 본 증례견에서도 결장염은 내시경을 통해 관찰할 수 있었다.

본 저자도 마찬가지로 있지만 염증성 장질환에 걸린 대부분의 샤케이 개의 치료는 장기간 치료를 요하며 일단 임상증상이 사라지면 유지요법을 실시해야 한다. 2~3일간격으로 prednisolone을 투여하고 1~2일에 1회 metronidazole을 투여한다. 간헐적인 설사증상이 나타나면 일반적으로 7~21일 동안 sulfasalazine을 사용하는 것이 원칙이다. 본 저자는 초기에 sulfasalazine을 체중 kg당 40 mg을 1일 3회, metronidazole은 체중 kg당 10 mg을 1일 1회 각각 경구투여하여 임상증상의 개선을 볼 수 있었지만 몇 개월이 지난 다음에는 다시

임상증상이 재발하여 Prednisolone을 체중 kg당 1 mg을 1일 2회 경구투여한 바 있다. 동시에 저알러지성식이요법을 병행하였으며 다시 임상증상이 개선되지 않으면 조치 하였으나 다시 증상이 악화되어 위의 약물과 함께 azathioprine을 병용투여하였지만 치료에 대한 반응은 좋지 않았다. 면역기능이 억제된 때문인지 모낭증이 잠입되어 피부심부에 심한 염증이 병발하기도 하였다. 따라서 본 저자의 경험으로 볼 때 면역억제제는 동시에 사용하는 것보다 한가지 약물만을 사용하는 것이 치료반응에 좋은 것으로 사료되며 본 증례의 중국산 샤케이개에서는 면역억제제를 투여하기 전부터 심한 농피증과 모낭충증을 호소한 바 앞으로 이와 유사한 증상을 호소하는 환축은 신중한 면역이상을 검사해 보는 것이 진단 및 예후판정에 효과적이라고 생각되며 치료적인 측면에서는 면역억제제를 사용함으로써 발생하는 면역이상을 줄여 감소시키기 위해 다음과 같은 치료법을 이용해 보는 것이 좋을 것 같다.

초기에 글루코코르티코스테로이드를 2~4주간 0.5~1.5 mg/kg을 1일 1회 복용시킨 후 2주간격을 두고 50%씩 감량시키며 증상이 중등도에서부터 중증일 경우와 총단백량이 5.5 g/dL이하인 환축은 prednisone을 2 mg/kg/일 용량으로 2~4주간 용량을 감량시키지 않고 복용시키는 것이 좋을 것이라 생각된다. 하지만 흔히 이런 환축은 임상증상의 재발을 막기위해 2~3일 간격으로 수개월 또는 수년동안의 장기투여가 필요하다.

본 저자의 치료에서 prednisone과 metronidazole을 병용투여하는 것은 질병초기에 임상증상과 질병의 진행을 막기위해 효과적이었지만 심한 당뇨와 다식증, 말한, 기면 등의 부작용이 나타나기 때문에 dexamethasone으로 대체하는 것이 좋을 것 같다. 왜냐하면 어떤 개에서는 dexamethasone을 더 잘 견뎌내는 환축도 있기 때문이다. Prednisone의 부작용이 심하면 대개 12-36시간 동안 투약을 중지하여 충분한 대사와 배설시간을 주도록 하며 그 후 prednisone은 초기 투여량의 25~50%만을 재복용시키거나 dexamethasone 0.01~0.02 mg/kg/일 용량을 경구투여해 본다.

Metronidazole은 항균작용 및 소염작용이 있어 IBD(Inflammatory Bowel Disease)의 치료에 매우 효과적이라고 생각된다. 이러한 metronidazole의 작용은 항원중성, 세포배개성 반응억제, 항염기성 세균에 대한 작용을 가지고 있기 때문에 매일 10~20 mg/kg을 경구 투여하는 편이 좋다.

병용치료의 효과는 코티코스테로이드의 용량을 초기 고용량을 감량시킬 수 있어 스테로이드 유발성 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한 코티코스테로이드 또



Fig 1. Duodenum, Thickening of the mucous membrane and a lot of small hyperplastic nodule.

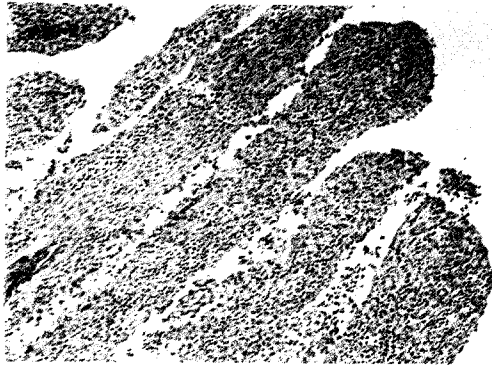


Fig 2. Duodenum, exfoliation of mucous epithelium and thickening of villi caused by infiltration of lymphocyte and plasma cell (H&E $\times 40$).

는 metronidazole의 단독 투여에 대한 불내성을 보이는 환측의 치료에 효과적이라고 생각된다. prednisone 과 metronidazole의 병용치료를 환측의 상태가 개선되고 실험실 검사의 변수, 특히 총단백질량과 백혈구수가 정상으로 회복되면 각 약물의 용량을 점차 감량해야 한다. 코티코스테로이드의 용량은 metronidazole의 용량을 감량하기 수개월동안 점진적으로 줄이며 반응이 우수하면 몇 달후에 metronidazole의 투약을 중지할 수 있다. 아니면 장기간 치료가 필요하면 metronidazole을 하루에 한 번 또는 이틀에 한번으로 투약 가능하다.

투약을 중지하여 임상증상의 재발이 우려되면 두가지 약을 중지하지 못할 경우 prednisone 또는/와 metronidazole을 2일에 한 번 투여할 수 있다. 때로 중등도에서 중증의 IBD 또는 만성 세균증식과 IBD의 혼합감염이 있을 때에는 metronidazole을 수개월 또는

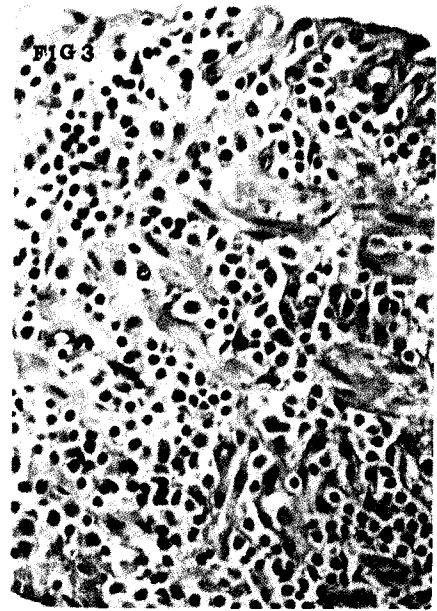


Fig 3. Higher magnification of Fig 2. Note the infiltration of lymphocyte and plasma cell (H&E, $\times 400$).

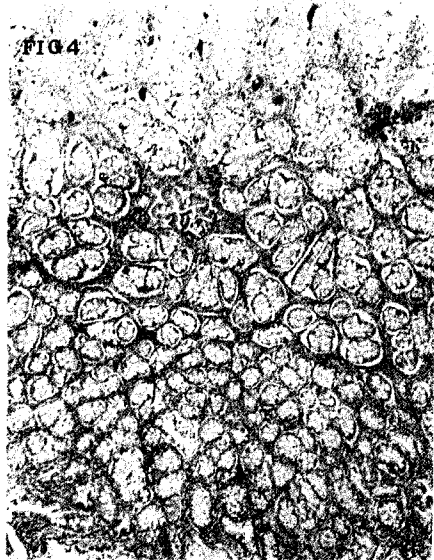


Fig 4. Iium, Thickening of the mucous membrane by goblet cell hyperplasia (H&E, $\times 200$).

수년동안 10~20 mg/kg으로 매일 2회 투여할 수 있다. 장기투여의 부작용으로 rat와 mice를 대상으로한 여러 연구에서 발암성을 가지고 있다고 하였고 사람에서 장기간 metronidazole을 투여한 결과 유방암 또는 크

론서 질병에 걸린다는 보고도 있다. 하지만 본 저자는 수개월동안 투약한 결과 안전한 약이라고 생각된다.

총단백질량이 4.5 g/dl이하의 저단백혈증을 보일때 prednisone, metronidazole과 azathioprine의 병용치료를 실시한 바 약물투여에 잘 반응하였다. 많은 경우에 이러한 병용치료법으로 2~4개월이내에 총단백질량이 6.0 g/dl이상의 수준으로 회복되는 것을 볼 수 있었다. 병용치료는 중증의 초기에 또는 한 약물에 대한 부작용으로 용량을 감량하여 사용하고자 할 때 필요하다. 또한 코티코스테로이드에 잘 길디지 못하거나 코티코스테로이드와 metronidazole이 임상증상을 경감시키지 못할 경우 azathioprine을 첨가해 복용시키는 것이 좋다. 특히 총단백질량이 4.5 g/dl로서 단백질 손실성 장질환이 있는 중증의 림프구성-형질구성 장염의 경우에 특히 지시되며 개에서의 용량은 2.5 mg/kg을 1일 1회 투여한다. 초기에 azathioprine을 사용하면 3~4주 후에 2 mg/kg의 투여용량을 절반으로 감량할 수 있으며 다음 감량은 원단위로 prednisone의 양을 줄인다. 코티코스테로이드 부작용으로 어떤 형태의 IBD의 경우 azathioprine을 초기에 사용하면 프레드니손을 50~75%까지 감량할 수 있지만 증상이 악화될 수 있기 때문에 완전히 투약을 중지해서는 안된다고 생각된다.

Azathioprine은 대개 개에서 3~9개월 동안 사용된다. 일단 완전히 임상증상이 개선되면 매일 투여량을 50% 감량하고 2일에 1회 투여요법으로 전환한다. 부작용은 흔하지 않지만 식욕부진, 황달, 모발성장지연과 골수억제증이 있을 수 있으며 췌장염을 유발할 가능성이 있다. 처음 2개월 동안은 3주간격으로 빈혈 또는 백혈구 감소증을 모니터링해야 하며 이후에는 수개월에 1회만 실시하면 된다. 감기증상과 총단백질량 증가는 초기에는 4~6주에 1회씩 정기검진이 요구된다고 하겠다.

만성 위증성 장질환의 또다른 치료법으로 우선 세균의 과잉증식이 보일 경우 prednisolone, metronidazole과 amoxicillin을 한달정도 투여하는 방법이 있다. 심한 세균과잉증식인 경우 azathioprine의 투여도 고려한다. 이런 처치에도 별 반응이 없을 경우에는 tylosin 분말의 투여가 권장된다. 왜냐하면 세균의 과잉증식 또는 clostridium perfringens의 장부증은 metronidazole과 amoxicillin에 반응하지 않기 때문이다. 식도염이 있을 경우에는 지방식이의 제한적 급여와 H2차단제인 famotidine을 식전 30분전에 1일 1회 복용시키며 metoclopramide도 투여한다. 위운동 기능저하시에는 지방식이의 제한 및 식이를 매일 2~3회 나누어 분포시키며 metoclopramide 또는 cisapride 등을 투여한다.

결장염은 metronidazole과 sulfasalazine을 이용한다. 민혈증상은 장질환이 해결되면 자연스럽게 해결된다. 또한 림프구성-형질구성 장염이 있는 환축은 식이조절로 임상증상을 부분 또는 완전히 개선시킬수 있으며 조직민화에서도 개선점을 보일 수 있다. 일단 약물투여를 중지하면 장기요법이 요구된다고 하겠다.

결 론

본 병원에 만성 설사증으로 내원한 중국산 사케이 개의 소화기 진단에 있어 다양한 진단방법들을 비교 종합해 본 결과 직장도말검사법이 위증성 장질환의 초기 진단에 있어 신뢰할 만한 방법이었으며 특히 장내시경검사는 장생검을 통해 보다 정확한 진단을 하는데 도움이 되는 방법이었다.

특종특이성으로 인해 위증성 장질환이 있는 중국산 사케이개에서는 장내 세균의 과잉증식과 림프구 감염 및 기생충 감염등이 병발하는데 이러한 원인으로 제기될 수 있는 것은 근친교배에 의한 선천적인 장내 면역결핍증을 볼 수 있다. 또한 장질환에 알려지 반응을 유발할 수 있는 각종 알러젠에 대한 연구와 더불어 사람에서 Crohn's 질병과 같이 사케이 개에서만 있을 수 있는 장결핵 등에 대한 연구가 이루어져야 한다고 생각된다.

감사의 글

본 대학에서 의뢰한 환축을 성심성의껏 병리부검하여 주신 농촌진흥청 수의과학 연구소 병리과 직원들께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Breitschwerdt EB, Waltman C, Hogstaad HV, Ochoa R, McClure J, Barta O. Clinical and epidemiologic characterization of a diarrheal syndrome in basenji dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 914-920.
2. David WH, Herbert JK. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in German Shepherd dogs. *JAAHA* 1982; 18: 89-96.
3. Davenport DJ, Lieb MS, Roth L. Progression of lymphocytic-plasmacytic enteritis to gastrointestinal lymphosarcoma in three cats. In: *Proc. 7th Ann Conf Vet Cancer Soc*, 1987; 26-28(suppl).
4. Hayden DW, Van Kruiningen HJ. Control values for evaluating gastrointestinal function in the dog. *JAAHA* 1976; 12: 31-36.

5. MacDermott RP, Stenson WF. Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Adv Immunol* 1988; 42: 285-290.
6. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 928-1008.
7. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 342: 407-410.
8. Strombeck DR, Guilford WG. *Small animal gastroenterology*. Davis, Calif: Stonegate Publishing, 1990; 357-82.
9. Tams TR. Chronic feline inflammatory bowel disorders, part 1 : idiopathic inflammatory bowel disease. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1986; 8: 371-6.
10. Tams TR. Inflammatory bowel disease. In: August JR, ed. *Consultations in feline internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1991; 409-414.
11. Van Kruiningen HJ. The Malabsorption Syndrome. In: *Current Veterinary Therapy, III*, RW Kirk, editor, Philadelphia, WB. Saunders Co. 1968; 521-526.
12. Wilcock B. Endoscopic biopsy interpretation in canine or feline enterocolitis. *Sem Vet Med Surg (Sm Anim)* 1992; 7: 162-171.
13. Wolf AM. Feline lymphocytic-plasmacytic enterocolitis. *Sem Vet Med Surg (Sm Anim)* 1992; 7: 128-133.