

개에 있어서 면역매개성 용혈성빈혈 일례

최은화 · 이창우¹
서울대학교 수의과대학

Immune Mediated Hemolytic Anemia in a Dog

Eun Wha Choi and Chang Woo Lee

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

Abstract : A 3-year-old, 4.0 kg, intact male shih-tzu dog with anorexia, depression, pale mucous membranes, tachypnea, tachycardia was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital. Autoagglutination was observed by naked eye when blood was collected in an EDTA-tube and many spherocytes were found on a Diff-Quik stained blood smear. PCV was 6% and indirect bilirubin was increased markedly. So the immune-mediated hemolytic anemia was diagnosed. Autoagglutination was too severe to perform cross-matching test. Blood was not transfused as it might accelerate or precipitate hemolytic crisis, and regeneration of erythrocytes was very good. Thus corticosteroid of immunosuppressive dose and fluid were administered and PCV was monitored. Although blood was not transfused, PCV increased from 6 to 15.9% in a day and to 30% 7 days later. Therapy for liver was concurrently conducted because liver enzyme activities were high. Corticosteroid tapering therapy was conducted for 75 days and PCV was recovered to 46% after 4 months from start of the treatment.

Key words : immune mediated hemolytic anemia, dog, corticosteroid

서 론

면역매개성 용혈성빈혈은 적혈구표면에 부착된 항체로 인해 적혈구파괴가 가속화되는 것이다⁷. 원발성 면역매개성 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}. 개에서 면역매개성 용혈성빈혈의 대부분은 자가면역성이며, 자가면역성 용혈성빈혈은 용혈성빈혈의 가장 흔한 원인이다³. 적혈구의 면역학적 파괴는 적혈구 표면에 IgG나 IgM 항체와 보체가 결합함으로써 시작되며, 항체가 부착된 적혈구는 보체의 존재하에 혈관의 세포담식 또는 혈관내 용혈이 일어난다^{2,7}.

이 질병은 주로 2-8세의 연령에서 잘 발생되며 암개가 수캐보다 3-4배 발생률이 높고, 모든 품종이 감수성이 있으나, 특히 푸들, 코카스파니엘, 아이리쉬세터, 골든리트리버, 올드 잉글리쉬쉽독, 잉글리쉬스프링거스파니엘 등이 감수성이 높은 것으로 알려져 있다³. 또한 가족성 성향이 있는 것으로 보아 유전적 소인이 있을 것으로 추정된다⁷. 혈관내 용혈과 자발응집반응을 보이는 환축은 예후가 최악이며, 면역매개성 용혈성빈혈은 적절한 치료를 하여도 30-40%의 치사율을 보이는 것으로 알려졌다⁷.

저자들은 초진시 PCV가 6%를 나타내는 중증의 자가면역

매개성 빈혈 환축을 치료한 증례를 보고하면서 자가면역매개성 용혈성빈혈의 치료에 있어서 수혈 여부의 신중한 선택이 필요함을 제시하고자 한다.

증 례

환축

시쥬 암컷으로 2000년 1월 13일 내원당시 3세(97년 10월 1일생)였으며, 체중은 4.0 kg이었다. DHPPL접종과 구충을 하였으며, 건조사료(푸리나)를 급여하였고 실내에서 생활하였다. 녹내장의 기왕증을 갖고 있었다.

현증력

식욕절폐, 침울, 구강점막의 창백, 호흡이 거칠고 헐떡거림(가끔)이 주증상으로 2주전부터 식욕감소가 나타났으며 3-4일 전부터 식욕절폐를 나타내고, 증상이 급격히 악화되었다. 5일전 1회 구토를 하였다.

임상소견

침울, 구강점막과 안점막의 창백, 복부 촉진시 통증 호소, 악하립프절 종대 등을 나타내었다.

객관적 소견

체온 38.4°C, 심박수 208/분, 호흡수 28/분이었다.

초진 선별검사

초진 선별검사는 Table 1과 같았다. 혈액은 심한 자발응집

¹Corresponding author.

E-mail : anilover@plaza.snu.ac.kr

Table 1. Findings of initial screening examinations on January 13, 2000

Complete blood count			
WBC	27255/ μ l	RBC	420,000/ μ l
Monocyte	3%	Hb	4.8 g/dl
Lymphocyte	16%	nRBC	21/100 WBCs
Neutrophil, segmented	60%	PCV	6%
Eosinophil	2%	MCV	141 fl
Band cell	19%	MCHC	80 g/dl
Serum chemical parameters		Urinalysis	
ALT	194 U/L	Specific gravity	
AST	252 U/L	pH	1.020
ALP	736 U/L	WBC	5.0
		Nitrites	-
BUN	22 mg/dl	Protein	
Creatinine	0.2 mg/dl	Glucose	+
Glucose	149 mg/dl	Ketone	-
Total bilirubin	1.4 mg/dl	Urobilinogen	-
Direct bilirubin	0.4 mg/dl	Bilirubin	+
Indirect bilirubin	1.0 mg/dl	Occult blood	++
Total protein	6.0 g/dl		+++
Albumin	2.6 g/dl		
Radiologic findings		Ultrasonographic findings	
No remarkable findings		No remarkable findings	

을 나타내었고, 적혈구수 420,000/ μ l, PCV 6%로 심한 빈혈이 있었으며, MCV가 141 fl, MCHC 80 g/dl로서 대구성 빈혈을 나타내었다. 또한 유핵적혈구가 많이 출현하여 재생성빈혈임이 제시되었다. 혈액도말표본에서 적혈구의 분포가

희박하였고, 구형적혈구와 자발응집, 다염성적혈구, 대적혈구, 표적적혈구 등이 관찰되었다. 간 효소와 빌리루빈(특히 간접)이 증가하였으며, 요분석 결과 빌리루빈, 잠혈, 단백 등이 검출되었다. 방사선학적 검사와 초음파 검사에서는 특이

Table 2. Changes of hematological and serum chemical parameters during treatment

CBC		Jan 15	Jan 22	Feb 7	Feb 25	March 13	March 28	April 6	May 13
WBC	(/ μ l)	33400	12300	5700	7400	16200	8000	7700	6500
Mono	(%)		2	4	0	0	1	0	0
Lymph	(%)		7	23	22	9	10	16	21
Seg	(%)		80	69	74	91	89	80	77
Band	(%)		0	4	3	0	0	1	0
Juvenile	(%)		11	0	0	0	0	0	0
Eosin	(%)		0	0	0	0	0	3	2
RBC	(10^4 / μ l)	139	289	505	532	614	643	692	700
Hb	(g/dl)	5.8	9.2	11.8	12.3	13.1	14	15.7	16.9
PCV	(%)	15.9	30.3	34	35	41.1	38.8	42	46
MCV	(fl)	114	104	66	65	66	60	60	65
Serum Chemistry									
ALT	(U/L)	172	56	96	54	97	95	59	33
AST	(U/L)	41	45	60	25	19	26	26	28
ALP	(U/L)	663	730	2145	1276	1245			381
GGT	U/L			26	17		18	9	9
BUN	(mg/dl)		13						20
Creatinine	(mg/dl)		0.6						0.9
Glucose	(mg/dl)								117
Total bilirubin	(mg/dl)	0.8	0.31	0.42	0.6	0.56	0.7	0.51	0.46
Direct bilirubin	(mg/dl)	0.3	0.16	0.31	0.3	0.31	0.4	0.32	0.23
Total protein	(g/dl)		4.8	5.5	6.7	6.9			
Albumin	(g/dl)		2.7	2.9	3.1	3.0			

한 소견이 없었다.

평가 및 진단

면역매개성 용혈성빈혈로 잠정 진단하였다.

경과

치료내용 및 환축의 경과는 아래와 같으며, 혈액검사소견은 Table 2와 같았다.

초진(1월 13일-14일): 식욕이 전혀 없었으며, dexamethasone 0.2 mg/kg을 12시간 간격으로 정맥주사하고, Hepacoma[®](대한약품공업주식회사)¹⁾를 10 ml/hr의 속도로 총 70 ml을 정맥주사한 후, Lactated Ringer's & dextrose로 교체하여 10 ml/

hr의 속도로 유지시켰다.

치료 2일째(1월 15일): Prednisolone 1 mg/kg, famotidine 0.5 mg/kg, biphenyldimethylcarboxylate 6.25 mg씩을 12시간 간격으로 1일 2회 경구투여하고, ursodiol 12 mg/kg을 1일 1회 경구투여하였으며, cephradine 30 mg/kg을 8시간 간격으로 정맥주사하였다. PCV와 식욕이 차도를 보이고, 배변도 양호하여 퇴원을 결정하였으며, prednisolone 1 mg/kg, famotidine 0.5 mg/kg, biphenyldimethylcarboxylate 6.25 mg, amoxicilline 22 mg/kg을 각각 12시간 간격으로, 그리고 ursodiol 12 mg/kg을 1일 1회 각각 경구 투여하도록 1주일간 처방하였다.

치료 9일째(1월 22일): 1월 21일에 목욕한 후 기운이 없고, 새벽부터 네 차례에 걸쳐 구토하였다고 축주가 호소하

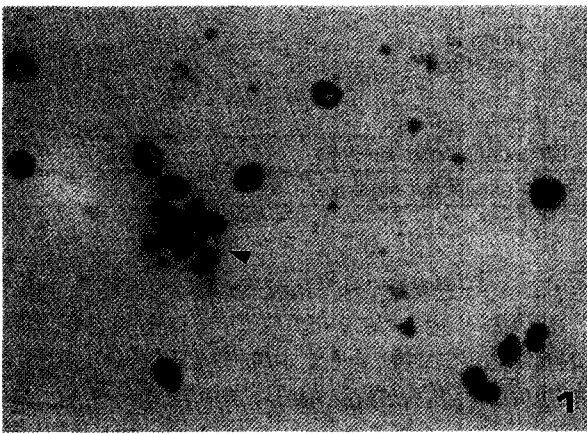


Fig 1. Blood smear of the patient before start of the treatment. Spontaneous agglutination of spherocytes is shown (arrow head) and other erythrocytes are distributed sparsely (Diff-Quik stain, $\times 400$).

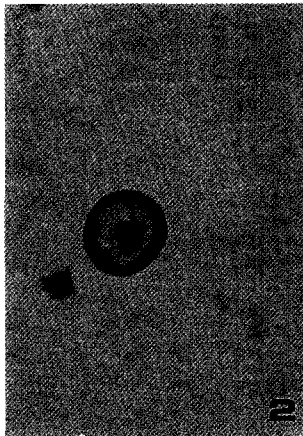


Fig 2. Target cell is shown in the blood smear prepared before the start of the treatment (Diff-Quik stain, $\times 1,000$).

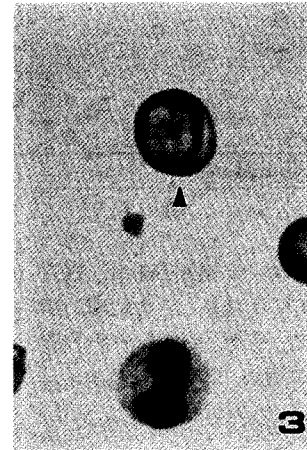


Fig 3. Folded cell is shown (arrow head) in the blood smear prepared before the start of the treatment (Diff-Quik stain, $\times 1,000$).

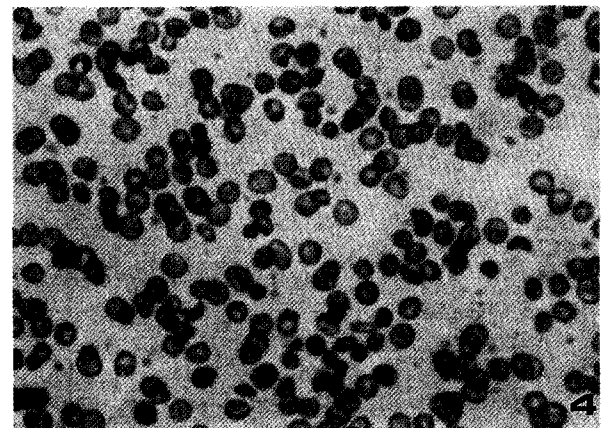


Fig 4. Erythrocytes are observed to be increased significantly in the blood smear one week after the start of corticosteroid administration (Diff-Quik stain, $\times 400$).

¹⁾Each 500 ml contains L-arginine 14.45 g, dexpanthenol 10 mg, D-sorbitol 25 g, monosodium-L-aspartate 775 mg, ethoxazurutoside 120 mg, rivoflavin sodium phosphate 6 mg, nicotinamide 50 mg, pyridoxine HCl 40 mg, L-malic acid 7.35 g, sodium bicarbonate 1.135 g, potassium chloride 1.49 g water for injection q.s.

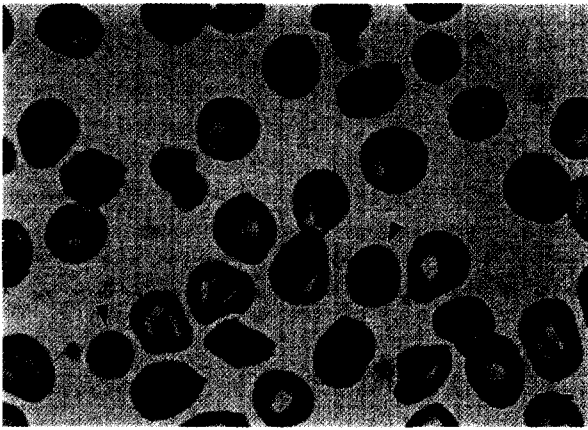


Fig 5. Spherocytes are still observed (arrow head) in the blood smear one week after the start of corticosteroid administration (Diff-Quik stain, $\times 1,000$).

여, prednisolone에 의한 위장장애로 판정하여, 다시 입원시키고 cimetidine 2.5 mg/kg을 경구투여하고, Lactated Ringer's & dextrose 500 ml을 10 ml/hr로 정맥주사하여 유지했으며, dexamethasone 0.2 mg/kg을 12시간 간격으로 정맥주사하였다.

치료 11일째(1월 25일): 1월 23, 24일에 식욕이 없고, 흑변을 배출하였으나 25일에 식욕이 돌아오고 구토가 없었으며 활발하였다. Prednisolon 1 mg/kg을 12시간 간격으로 1일 2회 투여하고, 격일 간격으로 휴약을 하였으며, famotidine 0.5 mg/kg, biphenyldimethylcarboxylate 6.25 mg, omeprazole 0.8 mg/kg씩을 12시간 간격으로, 그리고 ursodiol 12 mg/kg을 1일 1회씩 12일간 경구투여토록 처방하였다.

치료 24일째(2월 7일): 식욕이 증가하고, 구토는 없어서, 1월 25일과 동일처방으로 18일간 더 투여토록 하였다.

치료 42일째(2월 25일): 왼쪽 하악 아래와 목부위 털이 빠진다고 축주가 호소하였으며, 이외의 전신상태는 양호하였다. 약은 1월 25일과 동일하게 17일간 처방하였다.

치료 60일째(3월 13일): 식욕과 배변 상태가 좋았으나, 전신적으로 털이 많이 빠진다고 축주가 호소하였으며, prednisolone은 0.5 mg/kg씩 1일 2회, 격일 간격으로 경구투여하고 나머지 약은 1월 25일과 동일하게 15일간 투여하도록 처방하였다.

치료 75일째(3월 28일): 털 빠지던 것 많이 감소하였고, prednisolone은 휴약하였으며, ursodiol 12 mg/kg을 1일 1회, Tathion[®](환원형 L-glutathione, 동아제약) 5.56 mg을 1일 3회씩 9일간 처방하였다.

치료 84일째(4월 6일): Prednisolone을 휴약해도 PCV가 유지되었으며, ursodiol 12 mg/kg을 1일 1회, biphenyldimethylcarboxylate 6.25 mg을 12시간 간격으로 20일간 경구투여하도록 처방하였다.

치료 121일째(5월 13일): 털이 다시 많이 자랐으며, PCV가 더욱 회복되고, 전신상태도 활발하였다. 오줌 색이 이상하고, 구강점막이 창백해지면 다시 내원토록 하고 모든 약을 휴약시켰다.

전 치료기간에 치유 반응을 임상병리학적으로 확실하게 확인할 수 있었다(Table 2).

고 찰

EDTA처리 전혈은 육안적으로도 확인할 수 있는 심한 자발응집이 관찰되었고, 적혈구수 420,000/ μ l, PCV가 6%로 심한 빈혈을 나타내었으며, MCV가 141 fl이어서 재생성빈혈로 판단되었다. 또한 혈액도말표본에서 구형적혈구와 자발응집, 다염성적혈구, 표적적혈구 등이 관찰되었다. 이것들 중에서 구형적혈구와 자발응집은 면역매개성을 시사하는 것이다⁶. 구형적혈구가 생성되는 기전은 탐식세포가 적혈구막의 일부만을 탐식하여 적혈구의 표면적/부피 비율이 감소하게 되어 생성되는 것이다⁸. 특히 자발응집을 보였는데, 이는 주로 항적혈구 IgM 매개성일 때, 혹은 다량의 IgG 항체매개성일 때 나타나는 현상이다⁸. 항적혈구항체가 낮은 경우는 Coombs' test를 통해 적혈구 표면의 항체와 보체를 감지하여 확인할 수 있다^{5,8}. 자발응집은 연전형성과 혼동하기 쉬우나 식염수로 혈액을 희석하여 표본을 만들면 자발응집의 경우 응집반응이 계속 유지되고, 연전형성의 경우 응집이 소멸되어 구별할 수 있다.

빌리루빈의 증가, 특히 간접빌리루빈의 현저한 증가는 용혈성 질환임을 뒷받침해주는 것이다⁶. 요분석에서 빌리루빈노 및 단백뇨 등이 검출되었다. 따라서 이 환축은 면역매개성 용혈성빈혈로 확진되었다. 면역매개성 용혈성빈혈의 치료목표는 항적혈구항체의 생산을 감소시키고, 적혈구탐식과 보체활성을 감소시키는 것이다. 처음으로 선택되는 약제는 면역억제용량의 코르티코스테로이드이며, azathioprine, cyclophosphamide 같은 세포독성 약물과 danazol, cyclosporine을 사용하기도 하며, 혈장분리반출법, 비장절제 등의 치료방법도 있다¹⁷. 그리고 잠재성 감염과 면역억제제의 투여에 따른 감염으로부터 방어하기 위해 일반적으로 항생제를 병용한다. 면역매개성 용혈성빈혈의 경우 빈혈에 의해 폐사하게 되는 경우는 드물며, 극심한 용혈과 혈전, 감염 같은 합병증에 의해 폐사하게 되는 경우가 많다⁸. 따라서 수혈은 용혈의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 꼭 필요할 때에만 하도록 강조되고 있으나⁷, 여러 증례에서 지지받고 있지 못하다. 자가면역용혈성빈혈의 경우 환축은 자가항체를 가지고는 있지만 동종항체를 가지고 있는 것이 아니므로 수혈해도 무관하다는 의견도 있다⁸.

이 환축은 직접적인 자발응집이 매우 심해서 교차반응과 같은 수혈적합의 판정이 불가능하며, 수혈은 용혈의 위험성을 더욱 증가시킬 수 있고, 적혈구 재생이 매우 활발하였기 때문에 즉시 수혈하지 않고, 면역억제제 투여와 수액에 의한 희석효과로 항체가를 낮추어주면서 PCV 변화를 관찰하였다.

수혈하지 않고, 수액치치와 면역억제제 투여만으로 하루만에 PCV가 6%에서 15.9%로 상승하였고, 1주일 후에는 30.3%로 상승하였다. 간 효소 활성도가 높아서 간에 대한 치료도 병행하였다. 치료 과정에 구토를 나타내었는데 다른 원인들이 배제되어 prednisolone에 의한 위장장애가 그 원인

인 것으로 판정하고, 강력한 위벽보호제인 omeprazole을 병용하고, 이후 prednisolone을 격일로 처방하였더니 구토증상이 소실되었다. 총 약 3개월 간에 걸쳐 prednisolone을 감량 투여하고, 지속적으로 PCV와 혈청화학치를 감시하였다. Prednisolone 투약 없이도 PCV가 유지되어, 치료 4개월째 되던 날 적혈구는 700만/ μ l, PCV는 46%였으며, 간효소 활성도와 전신상태가 모두 양호하여, 모든 약을 휴약시켰다. 치료 도중 한 가지 문제점은 탈모증상이 나타난 것인데 이는 prednisolone을 감량함에 따라 개선되었다. 면역매개성 용혈성빈혈치료를 할 때 dexamethasone이 초기유도치료제로 많이 선택되며, 이후 유지치료는 prednisolone을 사용하는데 치료기간은 일반적으로 3-6개월이다⁷. 혈관내 용혈과 자발응집을 보이는 환축은 예후가 최악인 것으로 판정되고, 면역매개성 용혈성빈혈 환축 중 30-40%는 적절한 치료를 해도 폐사한다고 알려져 있으나⁷, 이 환축은 자발응집을 보이기도 치료반응이 좋았다. 이 환축이 요분석에서 잠혈반응 양성을 나타내었는데 이것이 혈소판감소증이 동반되어 나타난 현상인지 또는 요로에 이상이 있어서 발생한 것인지 확인하지 못하였으며, 만약 이 환축의 질병이 재발하면 요로이상과 혈소판감소증에 대한 조사가 필수적으로 이루어져야 할 것으로 생각한다.

결 론

체중이 4.0 kg인 3세의 시쥬 수컷이 식욕절제, 침울, 가시점막의 창백, 과호흡 등을 주증상으로 내원하였다. 자발응집을 나타내고, 구형적혈구가 많이 관찰되었으며, PCV 6%, 간접빌리루빈 증가 등을 나타내어 면역매개성 용혈성빈혈로 진단하였다. 직접적인 자발응집이 매우 심해서 교차반응과 같은 수혈적합의 판정이 불가능하며, 수혈은 용혈의 위험성을 더욱 증가시킬 수 있고, 적혈구 재생이 매우 활발하였기 때

문에, 즉시 수혈하지 않고, 면역억제제 투여와 수액에 의한 항체의 희석효과로 항체를 낮추어주었다. 수혈하지 않고, 수액처치와 면역억제제 투여만으로 하루만에 PCV가 6%에서 15.9%로 상승하였다. 그리고 prednisolone을 면역억제용으로 사용한 1주일 후에는 PCV가 30.3%로 상승하였다. 간효소 활성도가 높아서, 간에 대한 치료도 병행하였다. 75일간에 걸친 prednisolone 치료와 지속적인 감시를 한 결과 치료 개시후 4개월에는 PCV가 46%로 회복되었고, 간효소 활성도와 일반상태가 모두 양호하여 모든 약을 휴약시켰다.

참 고 문 헌

1. Day MJ. Serial monitoring of clinical, haematological and immunological parameters in canine autoimmune haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 523-534.
2. Day MJ. Antigen specificity in canine autoimmune haemolytic anaemia. *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. Slappendale RJ. The diagnostic significance of the direct antiglobulin test(DAT) in anemic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1979; 49: 1979.
6. Sodikoff CH. Serum Chemistry Tests, Red blood cell. In: *Laboratory Profiles of Small Animal Diseases*. St Louis 1995; 7: 54-69.
7. Thompson JP. Systemic Immune-Mediated Diseases. In: *Small Animal Practice*. Ohio: W.B Saunders Co 1994: 171-174.
8. Urs Giger. Hematology and Immunology. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. Pennsylvania: W.B Saunders Co. 1999: 1793-1797.