



개들의 아토피 진단 : 개념적 및 진단학적 순화의 필요성 검토 I (Diagnosis of Atopy in Dogs : A Review of the Need for Conceptual and Diagnostic Refinement) I

저 자 Jacqueline Perkins
School of Veterinary Science
The University of Queensland 4072

역 자 조 영 용
Dr.Jo & Associates, Inc.
CEO/대표컨설턴트 겸 (주) 동도바이오백 고문

초 록(ABSTRACT)

호주의 많은 소동물 임상수의사들이 최근에 관심을 갖고 있는 부분은 개의 아토피(Canine Atopy)에서의 알려진-특이성(Allergen-specific)IgE에 쓰이는 혈청 ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, 효소결합면역흡착검사)테스트의 활용 가능성에 관한 것이다. 희망사항은 개 아토피의 진단과 치료에 있어서 도움이 되도록 접근할 수 있는 시험(Accessible test)일 것이다. 아토피(Atopy)는 진단과 치료를 실패시키는 질병이며, 새로운 ELISA라도 이 문제를 쉽게 해결하여 주지 못한다. 개의 아토피에서 알려진(Allergens)들을 분석하는 데 쓰이는 혈청 ELISA처럼 아주 정확하게 특성화되어야 한다.

해당 개는 아토피성(Atopic)으로서 진단되어야만 되고 그 다음에 치료에 지침이 되도록 개별 알려진 동정(Individual allergen identification)용 ELISA로 개의 혈액을 스크린하는데 적합하여야 한다. ELISA와 피내접종시험(Internal testing)방법은 상관도가 낮고 그렇기 때문에 어떤 시험이 더 신뢰할 수 있는 것일까? 이러한 사실은 논쟁의 여지가 있으며 이상의 2가지 시험들이 옳다면 각각의 상응하는 각각 다른 아형(Subtypes)의 아토피라고 볼 수있다. 아마도 알려진들은 경피적으로 흡수되어 아토피성피부염으로 되어진다. 그것은 인체에서 건초열(Hay fever)이나 또는 천식(Asthma)과 같이 흡입에 의해 일으키는 유사한 증후군동종 (Syndrome akin)과 같은 접근의 초기양식(Primary mode of access)으로부터 생기는 다른 유사한 질병과정이 되어질 수도 있다. 이러한 2가지 증후군은 함께 병발하는 경우도 있다. 의학에서는 피부반점시험방법의 예비조사연구(Preliminary research with skin patch testing in medicine)는 아토피성 피부염을 야기하는 알려진들의 경피흡수경로의 개념을 지지해준다. 흡인 알려진들을 사용한 개들에서의 도전 시험(Challenge tests)들은 거의 대부분이 비-피부학적 임상증상들을 발현하였다. 모든 증거가 분명히 나타나도록 미래의 조사연구를 인도해 주는 게 필요하며 개 아토피의 정의와 진단을 둘러싼 수수께끼를 해결하는데 도움이 될 것이다(Perkins, J. (1997). Aust. Vet. Practit. 27:8).

서론(Introduction)

피부질병(Skin diseases)들이 소동물 임상에서 나타나는 임상례의 실질적인 몫을 차지한다. 그리핀 등(Griffin *et al.*, 1993)은 미국 네바다주에서 소동물임상수의사들이 접하는 질병사례들의 최소한 20%내지 30%가 피부학적 증상들이라고 보고하였다.

호주에서 소동물수의사들에게 피부질병에 이환되어진 것으로 관찰되는 동물들의 비율은 지역의 기후나 기생충병의 발생률 및 국지적인 식물상(Local flora)에 따라 좀더 높아질 수도 있다. 아토피(Atopy)는 벼룩 알레르기 피부염(Flea allergy dermatitis) 다음으로 가장 보편적인 피부질병으로 진단되어지고 있다(Scott *et al.*, 1995). 이것은 개집단의 10%내지 15% 범위에서 아토피성 질병으로 추정되어진다(Griffin *et al.*, 1993).

원인론(Aetiology)

개 아토피의 메커니즘들은 인체 아토피와 유사한 것으로 생각되고 있다(Kleinbeck *et al.*, 1989). 여하튼, 임상적인 분명성은 다른 것으로 고려되어지고도 있다.

인체에서는 아토피의 임상적 증상들 즉, 소양증(Pruritus), 천식(Asthma), 및 건초열(Hay fever)을 포함한다. 개들에 있어서는 소양증만이 초기 징후(Primary sign)로 인식되고 있다. 따라서 아토피는 아토피성 피부염(Atopic dermatitis)의 동의어(Synonym)로서 널리 사용되어지고 있다(Sousa, 1998).

아토피는 흡입에 대한 타입-1 감각현상이며

가능성있는 것으로는 경피흡수알러진들이다(Gross *et al.*, 1992; Scott *et al.*, 1995). 원인론은 복잡하며 유전적 및 환경적인 요소를 가지고 있는 것으로 생각된다. 유전학적 소인이 있는 개(Genetically predisposed dogs)들은 특히 생후 첫 4개월동안에 감작(Sensitisation)에 감수성이 있으며 꽃가루 날리는 계절 동안에 태어난 개들에서 아토피 발현 가능성이 보다 크다(Griffin *et al.*, 1993). 꽃가루 날리는 계절(pollen season)은 다양한 식물종(Plant species)이 있고 호주에서는 봄과 여름에 오는 경향이 있다(McInnes, 1996, pers. com.). 'C. McInnes. Dermacare, Albert Animal Hospital, Springwood, QSL.

개량형 생독 개디스토펜 백신의 예방접종(Vaccination with the modified live canine distemper vaccine)은 꽃가루 추출물(Pollen extracts)에 대한 피하 노출(Subcutaneous exposure)의 반응에서 꽃가루-특이성(Pollen-specific) IgE의 혈중농도가 증가하는 것으로 나타났다. 이것은 개에서의 개량형 생독백신이 "알레르기성 돌파구(Allergic breakthrough)"를 허용하는 억제자 T-림파구(Suppressor T-lymphocytes)를 선택적으로 방출하는 것으로 생각되어지고 있다(Frick & Brooks, 1983).

인체에서는 아토피의 유전적 구성요소가 피부의 면역체계 내에서 기능부진의 요인으로 생각되고 있다. 비정상 요소들, 즉 T-helper 세포들, 과도자극 외피성 랑게르한스 세포(Hyperstimulatory epidermal Langerhans' cells), 증가된 피부 랑게르한스 세포(Increased dermal Langerhans' cells), 그리고 IgE의 세포과다생성을 포함한다(Scott *et al.*, 1995).

“문턱값과 통합 효과(Threshold and summation)”는 아토피성 환자를 이해하는데 도움이 되는 유용한 개념의 하나다. 비알레르기성 스트레스 요인들(예: 감염성 또는 정신학적)과 함께 특별한 개의 총체적 알레르기 부하(Total allergy load of a particular dog) 등이 복합(Combine) 또는 통합(Summate)되는 것으로 생각되고 있다. 개체의 내구성 문턱값(Individual's tolerance threshold)이 초과될 때는, 임상 증상들이 분명하게 나타난다. 바로 하나의 스트레스 요인 또는 알레르기를 교정하는 것은 개에서 문턱값 이하로 내려가도록 허용하는 부하(Load)를 충분히 감소시킬 수도 있을 것이다. 비록 비임상적 알레르기 부하가 여전히 남아있을 수 있지만 임상적 치료 효과는 명백하다(Griffin *et al.*, 1993).

증세 발현(Signalment)

개의 아토피성 피부염은 전형적으로 생후 1년 이상의 개에서 계절적으로 발생하며 1년에서 3년사이에서 진단들의 75% 이상이 발생의 정점(Peak)을 이룬다. 감수성이 있는 기간 중 아토피성 개들의 75%수준에서 컨디션이 악화되며 매년 증가되고 있다. 6개월령 이하의 자견들과 7년 이상의 노령견들에서는 만일 환경의 어떤 변화가 없을 경우에는 드물게 나타난다(Sousa, 1988; Griffin *et al.*, 1993).

비록 모든 종류의 개들에서 아토피가 발생하지만, 과도하게 나타나는 품종들은 달마시안(Dalmatian), 골든 리트리버(Golden Retriever), 독일 셰퍼드(German Shepherd Dog), 영국과 아일랜드 세터(English and Irish Setters), 라사 압소(Lhasa Apso), 차이나이즈 샤르 페이(Chinese Shar

Pei), 소형 테리어종(Small Terrier Breeds), 보스톤 테리어(Boston Terrier), 복서(Boxer), 퍼그(Pug), 영국 불독(English Bulldog), 미니에이취 스나우저(Miniature Schnauzer), 및 비글스(Beagles) 등이다. 성연관 소인(Sex-linked predisposition)에 관련된 소견들은 아직은 논쟁 중에 있다. 일반적으로 암컷들이 보다 위험이 큰 것으로 사료된다(Sousa, 1988; Gross *et al.*, 1992; Griffin *et al.*, 1993).

반병(Pathogenesis)

아토피성 개는 흡입 또는 특이성 알레르겐의 경피흡수에 대한 반응으로 다량의 알레르겐-특이성 IgE를 생성하는 능력이 있다. 단기간 항체를 감작시키는 것으로써의 IgGd의 역할은 논쟁의 여지가 있다(griffin *et al.*, 1993; Scott *et al.*, 1995).

IgGd의 정확한 본질은 아직 알려지지 않았다(Scott *et al.*, 1995); 그것은 IgE의 한 형태로 보아 질 수도 있다(Grier, 1996). IgE(가능하다면 “IgGd”) 항체들은 피부에 있는 비만세포(Mast cells)들과 결합하며, 또한 염기호구(Basophils)들을 순환시킨다. 충전에 감작된 아토피성 개체에서 결합된 IgE(가능하다면 “IgGd”)와 어떤 항원이 반응할때는 비만세포의 탈과립(Degranulation) 또는 염기호구가 장전되어 진다(Scott *et al.*, 1995).

비만세포와 염기호구들로부터 방출된 과립들은 관찰되는 알레르기성 반응에 원인이 되는 수많은 화학조정자(Chemical mediators)들을 함유한다. 이와 같은 조정자들은 히스타민(Histamine), 세로토닌(Serotonin), 중성 단백질분해효소(Neutral Protease)과민증(Anaphylaxis)의 산호성

화학주화성 인자(Eosinophilic chemotactic factor) 및 프로스타글란딘(Prostaglandins), 트롬복세인(Thromboxanes), 그리고 류코트라이인(Leukotrienes)들과 같은 세포막 유래 조정자(Membrane derived mediators)들을 포함한다(Sousa, 1988; Griffin *et al.*, 1993).

히스타민(Histamine)의 이러한 작용들은 평활근 수축(Smooth muscle contraction), 모세혈관 확장(Capillary dilation)과 항진된 삼투력(Increased permeability), 항진된 신경 자극 감수성(Increased nerve irritability), 및 항진된 외분기 기능(Increased exocrine function)을 포함한다. 류코트라이인들은 또한 혈관 삼투력을 증가시키는 데 기여하고 강력한 기관지 수축제가 된다. 피부 변화의 다양화는 소양증(Pruritus), 혈관 이완(Vasodilation), 부종(Oedema), 및 염증(Inflammation)을 포함하는 것으로 나타나고 있다(Sousa, 1988; Griffin *et al.*, 1992).

생검 소견 (Biopsy Findings)

생검은 다른 것 즉 보다 조직학적으로 특이성 인 것과 아토피의 조직병리학의 피부병들은 비특이적(Non-specific)인 것을 배제하는 것을 가르쳐준다. 피부질병학(Dermatopathology)을 이해하는 것이 질병진행과정(Disease process)을 이해하는데 유용하다. 생검용으로는 자가창상(Self trauma)의 방법으로 최소한의 영향을 주도록 흉반부위에서 채취한다(Gross *et al.*, 1992).

단순 사례들에서는 진피는 림파구의 혈관주위 침윤, 거식세포, 및 종종 호산구들이 보인다. 산호구들로부터 단백질들이 인체 진피내에서 발견되어지고 있다(Scott *et al.*, 1995).

일반적으로, 아토피 단순 사례에서 표피성 염증 침윤(Superficial inflammatory infiltrates)들은 경형이고(Mild) 단핵성이 될 것이다. 중호구들과 혈장세포들의 존재는 2차감염의 정도와 자가창상에 따라 다양하다. 표층혈관들은 피부 부종의 낮은 정도와 함께 확장되어질 수도 있다(Gross *et al.*, 1992).

상피는 과다증식성(Hyperplastic)과 표피비후성(Acanthotic)으로 되는데 이것은 반점형 표피해면화(Patchy spongiosis)와 림파구들의 세포외 유출(Exocytosis)이 동반되어질 수 있다(Griffin, 1993). 가피생성을 수반하는 병소의 부전각화증의 부위들 또는 경증의 여포성 각화증(Mild follicular keratosis) 등이 관찰된다. 견고하고 밝은 선홍색이 나타나는 치밀각질(Dense brightly pink-staining compact keratin)이 자가창상 진행 중에 반영되어 관찰되기도 한다(Gross *et al.*, 1992). 피지선들의 종대와 증식과 피지선들의 편평 이행성(Squamous metaplasia)도 역시 관찰되어 진다. 비특이성 아포크린선이 확장되어질 수가 있고 상피는 과다증식성으로 되는 수가 있다(Gross *et al.*, 1992).

임상 징후 (Clinical Signs)

초기병변들은 자가창상으로 인해 빠르게 가려지게 되는 존재로써 드물게 임상적인 것으로 인식되기도 한다. 아토피는 “발진(Rash)에 의한 소양(Itches)이라기 보다는 오히려 소양에 의해 야기되는 발진”이라고 말할 수 있다(Sousa, 1988). 소양증이 피부병의 유/무에 관계없이 소양증이 있다는 사실을 강조하게 되며 초기 임상 징후가 된다(Griffin, 1993). 흉반(Erythema),

탈모증(Alopecia), 및 찰과창(Exoriation)이 일반적이며 2차적 자가창상의 결과로 생긴다.

안면피부(대부분이 눈주위와 입주위), 사지말단 부위(가장 보편적으로 발가락의 굴근 표면부위와 손가락의 신근 표면), 귓바퀴(Pinnae), 복부위(가장 일반적으로 겨드랑, 서혜부 및 복부) 및 코부위가 가장 영향을 받으며 그러나 피부병변들의 분포는 전신적으로 될 수 있다(Sousa & Norton, 1990; Gross *et al.*, 1992). 감염된 개들은 종종 발등, 다리, 얼굴을 문지르고(Rub), 핥고(Lick), 또는 씹거나 그들의 코를 과도하게 핥는다. 털은 적갈색으로 착색되는 것이 과도하게 핥는 것의 지침이 된다(Blackmore, 1993). 다한증(Hyperhidrosis or sweating)을 아토피성 개들의 24% 이상에서 볼 수 있으며, 47.8% 이상에서 재채기와 50% 이상에서 결막염이 나타난다.

홍반성 함요 귓바퀴로 나타나는 외이염은 이환견의 55%에서 보고된다(Sousa & Norton, 1990; Griffin *et al.*, 1993).

*Malassegia pachydermatis*에 감염된 경피형 개들의 25%에서 아토피성으로 된다는 사실이 발견

되었다. 아토피의 1 내지 2/3의 이환견들에서 역시 2차적인 농피를 갖는다. 부스럼들이 종종 발견되어진다. 태선화와 과다착색(Hyperpigmentation)이 만성적 지침들이 된다(Sousa & Norton, 1990; Gross *et al.*, 1993; Griffin *et al.*, 1993; Scott *et al.*, 1995). 그리고 털코트에 기름기가 끼고 냄새가 난다(Griffin *et al.*, 1993; Mason & Burton, 1996).

진 단 (Diagnosis)

진단 방법은 2가지가 있다. 보다 전통적인 방법은 아래와 같다. 잠정적인 진단은 병력(History), 임상 징후(Clinical signs), 그리고 다른 감별 진단 방법들은 배제한다(Sousa, 1988; Griffin *et al.*, 1993).

그리핀 등(Griffin *et al.*, 1993)은 소양증이 반드시 나타나야만 되며 배요부(Dorso-lumbar region) 보다는 다른 부위에 감염시켜야 하고 단순 벼룩 알레르기 피부염은 제외시킬 것을 제안하였다. 소양증의 다른 원인들은 피내접종 피부 시험 방법(Intradermal skin testing; IDT) 또는 특이성 IgE용 혈액시험법들을 시행하기 전에

표1. 아토피의 진단에 필수적인 특징

큰 특징(Major Features)

- * 소양증(Pruritus)
- * 안면 그리고 손/발가락을 포함하며 발가락의 굴근 표면 또는 손가락의 신근 표면의 태선화(Lichenification)
- * 만성 또는 만성적인 재발성 피부염
- * 개체별 또는 가족별 아토피의 병력 또는 품종의 소인 (Breed disposition)

작은 특징(Minor Features)

- * 3년생 이전에 징후 발견
- * 안면홍조와 구순염(Cheilitis)
- * 세균성 결막염
- * 표피성 포도상구균성 농피
- * 다한증
- * 흡입 항원들에 대한 즉시성 피부시험 반응력
- * 높은 수준의 알레르겐-특이성 IgGd
- * 높은 수준의 알레르겐-특이성 IgE

Scientific Report

배제시켜야만 된다. IDT는 그 이후 잠정적인 진단을 확정시키도록 하여야 한다(Sousa, 1988; Griffin *et al.*, 1993).

표2. 위양성 결과(False positive results)들의 가능성있는 제반 설명

위양성은 발생할 수 있거나 몇가지 설명을 요한다

1. 시험 알레르겐의 농도가 너무 높을 때
2. 시험 알레르겐의 용량이 너무 높을 때
3. 자극 시험 알레르겐, 어떤 알레르겐들, 집안 먼지 같은 것, 양모, 깃털, 배개속(Kapok)과 세균성 백신들이 너무 농도가 높을 때 1차자극원으로써 작용할 수 있다. 이러한 알레르겐들은 대개 ml.당 1,000PNU(Protein Nitrogen Units)대신 ml.당 250~500PNU로 희석시켜줘야만 한다.
4. 시험 알레르겐은 오염물을 함유한다.
5. 기술이 부족하거나 창상유발의 주사를 놓을 때
6. 감수성을 발현시키는 지침(Indicator) 또는 침전물(Subsiding one)
7. 히스타민의 비면역학적 방출을 조장시키는 시험 시약의 사용 예: 모르핀 유도체와 치즈(Cheese).
8. 부근의 강력한 양성자극에 따른 즉각 반응에 의한 비특이성 조장(Non-specific enhancement)
9. 피부모기증(Dermatographism); 억제책은 역시 음성이어야 함.
10. 전신적인 피부질병

표3. 위음성 결과(False negative results)들의 가능성 있는 제반 설명

위음성 반응(False negative reactions) 역시 발생하며 다음의 것들에 의해 생긴다

1. 예를 들면 혼합 알레르겐, 날자가 지난 시험 추출물, 낮은 최초 역가(Poor initial potency), 불안정한 알레르겐, 과도한 희석
2. 기술의 미숙 예: 알레르겐의 피하주사, 공기의 주사(Injection of air)
3. 약제의 간섭 예: 스테로이드, 항히스타민, 진정제, 프로게스테론, 혈압강하제
4. 숙주 인자 예: 만성 전신성 질병, 발정, 극심한 스트레스, 가임신, 면역억제제, 너무 어리거나 너무 노쇠한 동물, 내부 생성 스테로이드 또는 프로게스테론의 높은 수준을 촉진시켜주는 인자들
5. 공격 알레르겐을 포함시키는 것을 실패했을 때
6. 소모성 에너지를 야기하는 연장된 알레르기. IDT가 알레르기 계절이 지난 후에 즉시 수행이 잘 될 때
7. 특이성 IgE수준이 낮을 때, 재철이 지난 계절 시험실시
8. 특별 시험 알레르겐을 함유한 과거의 저감작(Previous hyposensitisation)
9. 털가죽 착색(털가죽 착색을 감소 또는 증가시키는 어떤 알레르겐성 추출물에 대한 반응) (Sousa, 1988).

학 술 자 료


주요 감별 진단들은: 벼룩 알레르기 피부염, 식품 알레르기, 및 알레르기성 접촉 피부염, Cheyletiellia mange, 모낭충증(Demodicosis), 털 진드기 감염증(Trombiculiasis), 내부기생충 침습 (Internal parasite infestations), 백선증(Dermatophytosis), 세균성 감작(Bacterial hypersensitivity), 및 특발성 소양증(Idiopathic pruritus) 등이다 (Sousa, 1988; Griffin, 1993). 이러한 것들은 우선적으로 치료를 해야 만 하며 만일 소양증이 상존한다면, 아토피의 추가적인 진단으로 볼 수 있다(Griffin, 1993).

알레르기성 접촉피부염은 병변 분포, 병력(그리고 가능하다면 공격 물질의 동정)의 기초위에서 진단을 내려야 한다. 심부 피부 찰과물 (Deep skin scrapings)들은 피부기생충들을 제거시킬 수 있다. 식품 제거 규정식(Food elimination diet)은 식품 알레르기들을 진단하는 데 이용된다. 만일 기생충들로 의심이 갈 때, 그러나 시험들에서 그 기생충들의 존재를 확인하는 데 실패한 경우는 치료에 대한 반응이 보조수단

으로 이용되거나 그렇지 않으면 진단을 생략한다(Griffin, 1993).

소우사와 노턴(Sousa & Norton, 1990)은 크거나 경미한 진단 범주의 존재에 기초한 다른 진단 방법의 개요를 말한적이 있다. 양성적인 임상 진단(Positive clinical diagnosis)은 3개씩의 주요 특징과 경미한 특징의 존재라는 기초위에서 내려지며, 여하튼 임상적인 진단은 4개의 주요 범주 중 3개를 충족시킬 경우 진단내릴 수도 있을 것이다.

상기 요구사항에 첨부해서 소양성 피부질병에 대한 감별 진단들은 제외시켜야만 한다.

이 방법은 ELISA 또는 IDT를 사용하지 않고 임상 징후 단독의 근거위에 내려지는 확정된 진단으로 허용한다(Sott *et al.*, 1995). 이것은 바람직한데 그 이유는 IDT는 아마 실행하는데 비실용적이고 ELISA는 아토피를 진단하는데 권장되고 있지 않기 때문이다. 

(Anderson & Sousa, 1992; Grier, 1996² pers. com.)

²Grier, Greer Laboratories, North Carolina, USA

부스틴-에스란 무엇인가?

부스틴-에스는 젖소의 뇌하수체에서 자연적으로 분비되는 산유축진 단백질을 (주)LG화학에서 유전공학 기술을 이용하여 10여년의 연구기간에 걸쳐 자체개발에 성공, '94년 10월에 시판한 「산유력증강제」입니다. 부스틴-에스는 2주 간격으로 젖소에 투여하는 제품으로 주사후 2~3일 후부터 유량이 상승, 2주간 평균 10~30% 유량증가 효과를 보입니다.