

개의 심장 사상충의 합병증과 효과적인 치료 전략

문형선, 현창백* / 강원대학교 수의학부대학 소동물 내과학교실

개의 심장 사상충 감염증은 질병의 진행 양상에 따라 특징적으로 폐성 고혈압을 일으키는 기생충 감염증이다. 또한, 임상적으로 흔히 접할 수 있기 때문에, 많은 수의사들이 관심을 갖는 질환 중 하나이다. 이러한 개의 심장 사상충 감염증을 치료하기 위해서는 일반적으로 melarsomine

[limmiticide®]이 나 thiacetarsamide (Caparsolate®)를 사용하고 있으며, 부가적으로 ivermectin이나 selamectin등의 macrolide 계통 약물을 예방목적이나 microfilaria를 제거하기 위



그림1. 기침을 동반한 만성 감염견에서의 eosinophilic pneumonitis

해 이용하고 있다. 문제가 되는 것은 임상적으로 치료를 위해 내원하는 대부분의 환축의 경우 만성적인 중감염 형태를 띠고 있다는 것이다. 이러한 경우, 개의 심장 사상충 감염증에서 나타날 수 있는 전형적인 증례와 달리 congestive heart failure 혹은 caval syndrome 같은 합병증으로 진행될 수 있다.

때문에 자칫 다른 질환으로 오인할 수도 있을 뿐만 아니라, 일반적인 심장 사상충 치료가 오히려 임상증상을 악화할 수 있는 문제가 있다. 따라서, 본 논문에서는 개의 심장 사상충 감염증에서 나타날 수 있는 합병증과 이와 관련된 이차적 증상들에 대해서 알아보고, 효율적인 치료와 관리에 대해 최근 연구 결과를 토대로 논의하고자 한다.

1. 심장 사상충과 관련된 합병증과 속발 증상들

1-1. 알러지성 폐렴과 호산구성 육아증성 폐렴

말초혈액이나 기도에서 급격히 증가한 basophils과 eosinophils을 볼 수 있는 allergic pneumonitis와 eosinophilic granulomatosis는 폐 모세혈관에서 죽은 microfilariae에 대한 면역

반응에 의해 나타나는 질환이다.

Allergic pneumonitis의 경우는 일반적으로 감염견의 14%에서 나타날 수 있다는 보고가 있으며,¹ 일반적으로 기침, 간헐적인 호흡곤란을 나타내는 질환으로 심한 경우에 있어서는 호흡곤란이 증가하고, 청진상 crackle음을 들을 수 있다.

방사선 소견에서는 전형적으로 heartworm disease에서 볼 수 있는 양상과 더불어 diffuse interstitial - alveolar infiltration 양상을 확인할 수 있다(그림1). 이러한 경우 치료과정에서는 임상 증상 완화를 위해서 corticosteroid(prednisone 또는 prednisolone을 하루 1~2mg/kg 투여)를 투여해야 한다.

이때, 임상증상이 개선되면 3~5일 이내에는 corticosteroid를 중단하는 것이 좋다. 임상증상이 완화된 이후에는 adulticidal therapy를 실시한다. 다만, 이 경우 microfilaricidal therapy (50ug/kg ivermectin)는 실시하지 않고, 차후 감염 예방을 위한 예방용량의 macrolide 계통 약물을 투여한다(예, 6ug/kg ivermectin).

보다 중증의 경우, 아주 드물게 나타나기는 하지

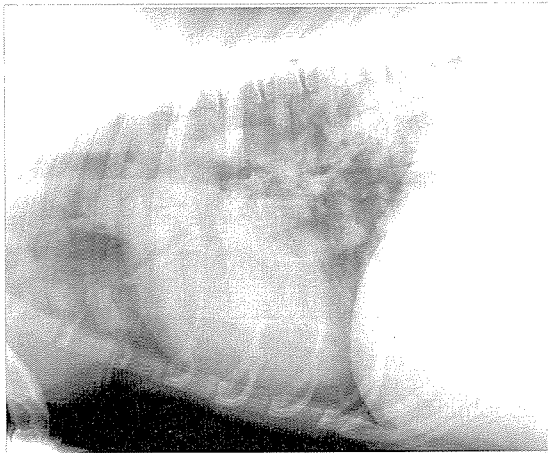


그림 2. 만성 감염견에서의 adulticidal therapy 후에 pulmonary embolization

만, 앞서 언급한 바와 같이 eosinophilic granulomatosis 역시 나타날 수 있다. 이 syndrome은 bronchial lymphadenopathy와 함께 결정상 염증 병소가 출현하고, 때로는 흉수를 보이기도 한다. 또한, muffled lung sound가 들리기도 하며, 호흡곤란, 청색증이 나타날 수 있다. 이러한 경우의 치료에 있어서는 allergic pneumonitis에서 사용되는 corticosteroid의 용량의 2배를 투여하는 것이 바람직하다. 또한 이 방법으로 제어가 되지 않을 경우, 보다 강력한 면역억제제인 cyclophosphamide 또는 azathioprine을 함께 투여하는 것이 좋다. 이 경우에는 임상 증상이 호전되기 전까지는 adulticide 투여시기를 잠정적으로 연장해야 한다.

1-2. 사구체성 신염(Glomerulonephritis)

만성 감염에서는 사구체성 신염 역시 발생할 수 있다(그림 3).² 발병기전은 크게 세 가지로 볼 수 있는데, 첫번째는 immune complex에 의한 것으로 glomerular basement membrane이 immunoglobulin의 침착으로 손상을 받기 때문이

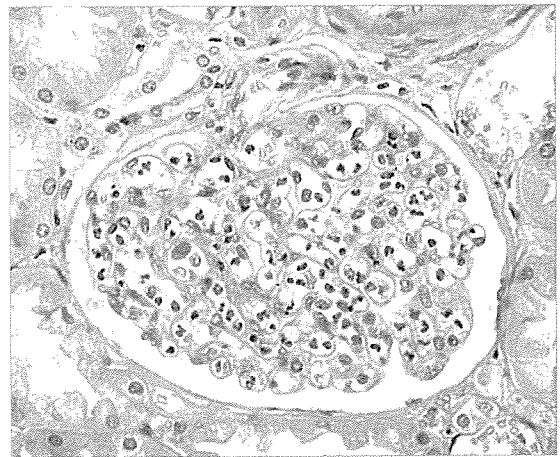


그림 3. 심장 사상충 감염에 의한 사구체성 신염

며, 두 번째는 사구체 상피가 microfilaria의 기계적 손상에 의해 손상되어 glomerulosclerosis로 진행하기 때문이며, 마지막으로 이러한 면역 반응이 지속되어 amyloidosis(아밀로이드 침착증)로 진행하기 때문에 사구체성 신염이 발생한다.

이러한 사구체성 신염에 의하여 azotemia와 proteinuria가 나타날 수 있으며, 치료를 위해서는 수액처치와 함께, adulticide를 사용해야 한다. 수액처치는 48시간 동안 lactated Ringer's solution을 2~3mL/kg/hr로 투여하고, 수액처치 시작이 12시간 경과된 시점에서는 melarsomine을 투여한다. 이때에 BUN과 creatine을 확인하는 것이 추천되며, 2차, 3차 adulticide를 투여하기 위해서는 신장 기능과 초기 adulticide 반응을 살펴보면서 1~3개월에 걸쳐 투여 계획을 설정해야 한다.

예후는 매우 신중하게 판단하여야 할 경우가 많기 때문에, 치료 과정시 모니터링이 매우 중요하다.

1-3. 폐혈전색증

(Pulmonic thromboembolism)

만성 중감염에서 가장 문제가 될 뿐만 아니라, 심장 사상충증 치료 후 가장 많이 합병되는 질환이 폐의 혈전색증이다. 폐사된 사상충의 파편에 의해 발생하는 질환으로 주로 폐성 고혈압(pulmonary hypertension)과 우심부전이 주요한 소견이며 심한 경우, 객혈과 폐경색증(pulmonary infarction)까지 발생한다.

더욱이 호흡부전, 실혈, DIC 등과 부정맥이나 massive pulmonary embolism에 의한 급사가 있을 수 있다. 보통 문제가 되는 것은 adulticidal therapy를 실시한 열흘 후쯤부터 나타나는 식욕

부진, 기침, 무기력 등이 나타나는 경우로서, crackle을 들을 수 있고 방사선 소견에서는 pulmonary infiltration을 볼 수 있으며 그림 2와 같은 방사선상 소견이 관찰될 수 있다. 혈액 검사 소견에서는 흔히 백혈구가 증가하고 혈소판 감소증이 나타나기도 한다. 이러한 경우, 치료를 위해서는 케이지 내에서 활동을 제한하고, 산소공급을 해주어야 할 뿐만 아니라, 임상증상 완화를 위해 prednisone(3~7일간 1mg/kg/day)을 투여해야 한다. 그리고 혈소판수가 정상범위인지 지속적으로 확인하면서(5~7일간) heparin(75IU/kg)을 하루 3회 SC로 투여한다.

그러나, glucocorticoid가 임상증상 완화에 있어 도움을 주기는 하지만, 아직까지 melarsomine이 효능을 나타내는 범위에서 glucocorticoid의 효과가 어떻게 되는지 연구된 자료가 없다. Aspirin(5~7mg/kg/day)의 경우가 일부 추천되기도 하지만, 몇몇 연구에서는 aspirin을 금기로 규정하고 있으며, 심장 사상충 감염견에서는 antithrombotic effect와 pulmonary arteritis를 감소시키기 위한 사용으로서 aspirin을 사용하는 것이 효과가 입증된바 없기 때문에, 사실상 aspirin을 추천하지는 않는다.³

추가적인 치료요법으로 cough suppressants, antibiotics가 있으며, vasodilators(amlodipine, hydralazine, diltiazem)의 경우는 부작용으로 저혈압이 발생하는지 주기적으로 확인을 하면서 사용해야 한다.⁴

1-4. 울혈성 심부전증

(Congestive heart failure)

Pulmonary embolization이나 pulmonary hypertension은 우심실의 afterload를 증가시키

기 때문에 2차적으로 right heart failure를 유발할 수 있다.

이는 특징적으로 그림4에서 보이는 바와 같이 hypoproteinemia에 따른 증상이 나타나며, 체중 감소, 운동불내성, CRT가 증가한 점막의 창백, 경정맥 노장, 부정맥 혹은 crackle이 나타난다. 호흡곤란은 폐나 복부의 확장 내지는 흉수에 의해 나타난다.

이러한 경우 치료의 목표는 첫째, 울혈성 심부전 증의 증상을 완화시키고, 둘째, pulmonary hypertension을 감소시키며, 마지막으로 cardiac output을 증가시키는데 있다. 저염사료 요법(Hill's h/d)은 유용할 수 있으며, 이뇨제로 furosemide를 1~4mg/kg/day로 투여하며, 투여량이나 간격은 환축의 상태와 약물의 반응 정도에 따라 결정한다. 추가적인 이뇨제로는 spironolactone(1~2mg/kg, orally, BID), chlorothiazine(2 mg/kg orally daily to every other day)을 투여한다.

ACE-inhibitors(enalapril, benazepril, lisinopril, ramipril 등)는 vasodilators와 함께 사용하여, 환류량을 감소시키며, 일부 회복되지 않는 복수가 있을 때 사용을 한다. 사람의 경우, ACE inhibitor가 심근의 병적인 remodeling 반응을 지연시킨다는 보고가 있지만 소동물에서 그 효과는 확실치 않다. Digoxin의 경우는 효과가 불분명하며, aspirin의 경우 경구투여로 5mg/kg/day을 투여하여 몇몇 pulmonary vascular lesion과 vasocontraction에서 효과적이다.

중증의 경우, 동맥성 확장제(hydralazine: 0.5~2 mg/kg orally BID)가 cardiac output을 개선하는데 효과적이지만 이 약물을 투여할 경우 반응성 저혈압이 나타나지 않도록 주기적인 혈압의 모니터링이 필요하다.⁴

임상적으로는 혈관확장제인 diltiazem(0.5~1.5 mg/kg orally TID)과 amlodipine(0.1~0.25 mg/kg/day orally)이 혈압 조절에 유용하다는 보고도 있다. 이러한 약물을 투여할 때 가장 대표적인 부작용이 저혈압이므로 반드시 주기적인 혈압 체크가 중요하다.

Adulticide는 임상증상이 회복되기까지 약 4~12주간 투약시기를 연기해야 한다.

1-5. Caval syndrome

Caval syndrome이란 심장 사상충의 감염이 심해서 우심방과 대정맥 부위까지 심장 사상충이 출현하여 순환장애를 유발하는 경우를 말한다. 이러한 증후군은 예후가 아주 불량하고 worm burden이 60이상인 중감염 이상에서 나타날 수 있으며, 자연 감염에서는 중년령의 개에서 자연적으로 16~20%가량 나타날 수 있고, 특히 수컷에서 (75~90%) 높게 나타난다고 한다.⁵

심장 사상충이 우심방으로 이동하므로 삼첨판의 역류증(tricuspid regurgitation)이 유발되고, 우심방압의 지속적인 증대와 이로 인한 후대정맥압의 상승을 유발한다.⁶

반면, 좌심방의 경우, 우심방 압력 상승으로 상대적인 preload의 감소가 일어나 심박출량을 감소시



그림 4. congestive heart failure로 인한 ascites와 cardiac cachexia가 나타난 adult male Labrador retriever

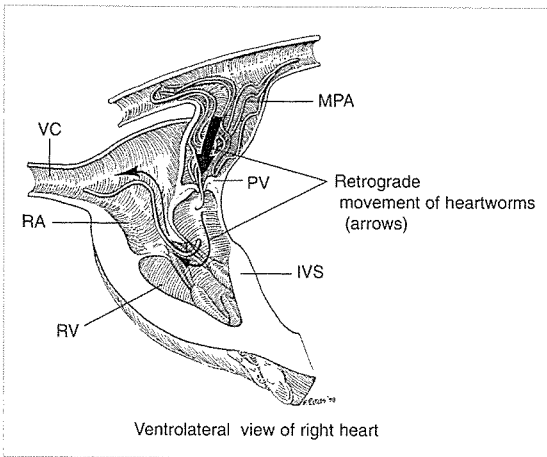


그림 5. Retrograde movement of heartworms: VC—vena cava; RA—right atrium; RV—right ventricle; PV—pulmonic valve; IVS—interventricular septum; —main pulmonary artery

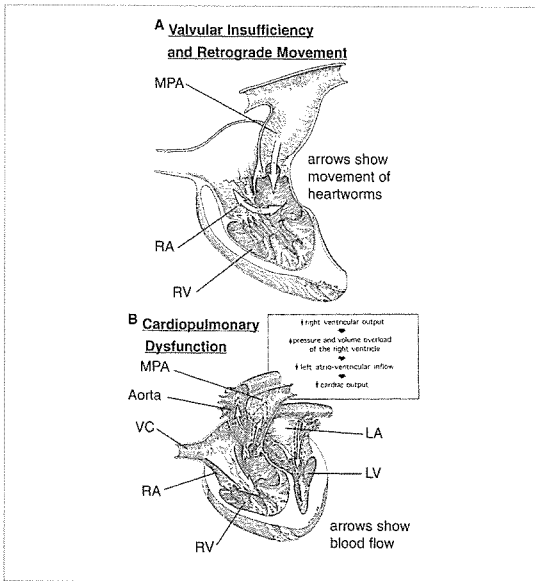


그림 6. Valvular Insufficiency

키는 현상이 발생한다.

이러한 caval syndrome의 정확한 발생기전은 알려져 있지 않으나, 일반적으로 다음과 같은 가정에 의해 발생하는 것으로 보고 있다(그림 5, 6).

첫째, 수많은 worm burden과 성숙된 사상충의 자연적인 역류가 발생 원인으로 보는 학자들도 있고, 두번째로 Atkins 등이 발표한 논문에 의하면 폐동맥에 심장 사상충이 기생하면서 폐성 고혈압이 형성되고, 반면 심장의 output은 감소하는 혈액역학적 변화가 일어나 우심방 쪽으로 혈액이 역류되기 때문에 이러한 현상이 caval syndrome의 발생과 관련이 있다는 학자들도 있으며, 마지막으로, Kitagawa 등이 연구 논문에 따르면 심장 사상충의 예방약이나 성충치료제로 인하여 폐사된 사상충이 caval syndrome을 야기하는 경우 있기 때문에 이러한 현상이 caval syndrome의 발생원인으로 보는 학자들이 있다.^{7,8}

이러한 caval syndrome에서는 기계적인 자극에 의한 hemolytic anemia가 발생하고, DIC(파종성 혈관내 응고)와 함께 간 기능 장애가 나타난다. 따라서 간-비장 종대와 호흡부전이 나타나며

hemoglobinemia, hemoglobinuria와 renal dysfunction도 나타난다. 신체검사 소견에서는 CRT의 증가, 약한 맥박과 경정맥 노장 및 박동을 느낄 수 있으며, 삼첨판 역류에 의한 수축기성 잡음(87%), 폐동맥압 상승에 의한 제2심음의 분열음(split S2; 67%), 갈롭성 심음(20%)을 들을 수 있고, 29%에서는 복수, 19%에서는 황달, 6%에서는 객혈을 나타내기도 한다.

85%에서는 hemoglobinemia와 함께 microfilaremia를 보인다. DIC와 관련된 응고장애 소견을 나타낼 수 있으며, serum chemistry 검사에서는 간 수치가 증가한 양상을 보인다. 뇨 검사에서는 빌리루빈뇨, 단백뇨와 혈색소뇨가 관찰된다. 중심 정맥압(CVP)이 높게 나타나고, 심전도 소견으로 sinus tachycardia(33%), 심방성 조기박동(APC; 28%), 심실성 조기박동(VPC; 6%)이

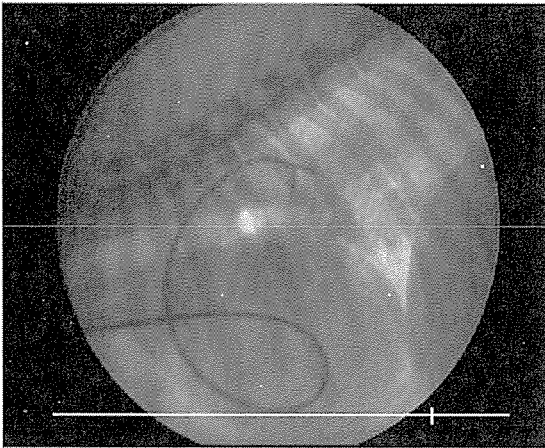


그림 10. flexible alligator forcep(Ishihara forcep)으로 heartworm을 제거하는 과정

로 치료를 실시해야하지만, 중심 정맥압이 10~20cmH₂O인 경우에는 1~2mL/kg/hr로 투여하는 것이 적당하다.

수혈의 경우 오히려 DIC를 악화 시킬 수 있기 때문에 추천되지는 않지만, 심각한 metabolic acidosis(arterial pH<7.2)와 심각한 빈혈(PCV 10~15%)이 있는 경우에는 수혈과 sodium bicarbonate를 부분적으로 사용하기도 한다. 추가적인 치료법으로는 광범위 항생제와 폐동맥 고혈압을 낮추기 위한 diltiazem이나 hydralazine등을 사용할 수 있다.¹⁰

Heparin therapy (heparin calcium이나 enoxaparin)는 만성적이고 low-grade DIC의 경우 200U/kg, SC, TID로 투여하고, acute DIC에서는 500U/kg, SC, TID로 heparin을 투여한다.¹¹ Antithrombin III의 수치가 떨어져 있는 경우에 있어서는 plasma therapy가 많은 도움을 준다.

Caval syndrome에 있어서 외과적인 방법은 효율적일 수 있다.

이러한 외과적인 제거법은 Jackson 등에 의해

서 처음 시도되었다.¹² 이 방법은 left lateral recumbency에서 right cervical area로 접근을 한다. 때문에, 이 부분을 일반적으로 수술을 실시하기 위한 소독 등을 실시한다.

흔히 sedation은 필요 없이 2% lidocaine을 이용하여 부분마취를 실시하기도 한다. 우선 jugular vein을 노출 시킨 후에 수술 후 결찰을 실시할 수 있는 가결찰을 앞뒤로 실시한다. 그런 후에 jugular vein을 통해서 20~40cm의 직경이 가는 alligator forcep 등을 이용하여 우심방 부위의 심장 사상충을 제거한다(그림10).¹³ Heartworm 제거가 끝나면 혈관을 결찰해 주고, 외과적인 봉합을 실시한다.

외과적인 제거법 이후에 예후를 확인할 수 있는 것들에는 hemoglobinuria가 지속 되는지, tricuspid valve의 murmur가 줄어들었는지, 중심 정맥압 감소와 cardiac output이 증가하였는가 등을 통하여 판단할 수 있다. 임상증상이 완화된 경우에 한해서는 melarsomine과 macrolide를 통한 심장 사상충 구제를 실시한다.

2. 성충 구제에 있어 macrolide계통 약물과 melarsomine의 효능

Ivermectin은 유충 단계의 심장 사상충과 감염 7개월 이내의 어린 심장 사상충의 성충 구제에 매우 효과적이다.³

또한, 한 연구에 의하면 어린 개체에서 31개월간 꾸준히 예방용량으로 경구 투여 하였을 때 100% adulticidal effect가 있다고 한다.^{14,15,16}

이렇듯 현재까지의 연구에서 macrolide 계통 약물 중에서 adulticidal effect가 있다고 보고된 약물에는 ivermectin과 selamectin(확실히 모름)이 있고, 때문에 이를 melarsomine을 대체할 약물로

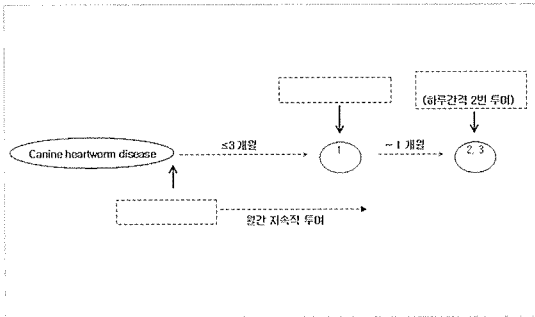


그림 11. 일반적인 canine heartworm disease 치료계획

사용할 것인가에 대해서 논의가 있다.

하지만, ivermectin의 단점은 어느 정도의 시점에서 얼마만큼의 효과를 나타내는지 정확한 연구가 되어 있지 않을 뿐만 아니라, ivermectin을 slow adulticidal therapy(ivermectin 6ug/kg)으로 이용한다 하더라도 사상충 감염견에서 나타날 수 있는 폐질환이 개선된다는 연구 역시도 부족하다.

또한, 이미 임상증상이 나타난 경우에는 임상적으로 효과적이지 못하다.

때문에 ivermectin을 melarsomine 대체 약물로 사용하는 것은 적절치 못하다.

다만, 아직 임상증상이 나타나지 않은 경우로서 보호자가 arsenical therapy를 원치 않는 경우에 있어서는 제한적으로 임상적으로 적용해 볼 수 있다. 이때에는 매일 지속적으로 ivermectin을 일반적인 예방용량으로 경구 투여한다.

또한, heartworm이 완전히 제거되기 전까지는 최소한 4~6개월 간격으로는 정기검사가 필요하다.³

반면, melarsomine은 4개월 이내의 어린 심장사상충에 대해서는 효과가 있다는 보고가 없다.

때문에, 어린 유충을 제거하기 위해서는 macrolide계통 약물을 사용해야 한다. 즉, 심장 사

상충 감염으로 진단된 상황에서는 macrolide계통 약물을 예방적 용량(예, 6ug/kg ivermectin)으로 사용하여 혈중에 순환하는 microfilariae를 제거할 수 있고, 성숙과정의 어린 성충을 제거할 수 있다. 더욱이 ivermectin을 사용한 개체에서는 female worm의 생식기능을 방해하기 때문에 유충의 생산을 줄일 수 있다.

3. 효과적인 성충 구제 요령

앞서 언급한 합병증이나 속발 증상이 나타난 경우가 아니라면, 흔히 알려진 바와 같이 [melarsomineicide®]을 사용하여 치료해야 한다. 이 방법이 가장 빠르게 성충을 제거할 수 있는 방법이기 때문이다.

또한 이 약물은 과거에 많이 사용되었던 thiacetarsamidate®]와 비교하여 비교적 안전하다.

이 약물의 투여 방법은 1) 24시간에 걸쳐 2번 주사하는 standard protocol이 있고, 2) 일차 투여 후 4~6주 후에 두 번의 추가 접종을 실시하는 alternative protocol이 있다. 물론 성충 구제 protocol을 선정하는 방법은 심장사상충 감염견에서 나타나는 상대적인 임상증상에 따라 달라진다. 하지만, 많은 수의사들이 심장사상충의 감염 단계를 객관적으로 평가하기 어려울 수 있으며, 효율적으로 치료하기 이전에 안전성을 고려하지 않을 수 없기 때문에, 많은 연구자들은 심장사상충의 성충 구제에 있어 2)번 protocol을 이용하는 것이 바람직하다고 한다.^{3,17}

또한 앞서 언급하였듯이 macrolide계통 약물을 이용한 유충 구제와 지속적인 예방요법실시를 권하고 있다.

이러한 전반적인 치료과정이 그림 11에 나와 있다.

4. References

1. Calvert CA, Losonsky JM: Occult heartworm-disease associated allergic pneumonitis. *J Am Vet Med Assoc* 186:1097, 1985.
2. Ludders JW, Grauer GF, et al: Renal microcirculatory and correlated histologic changes associated with dirofilariasis in dogs. *Am J Vet Res.* 1988 Jun;49(6):826-30.
3. Nelson CT, McCall JW, et al: 2005 Guidelines for the diagnosis, prevention and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. *Vet Parasitol.* 2005 Oct 24;133(2-3):255-66. No abstract available.
4. Atkins CE et al: Acute effects of hydralazine administration on pulmonary artery hemodynamics in dogs with chronic heartworm disease. *Am J Vet Res* 55:262, 1994.
5. Strickland KN: Canine and feline caval syndrome. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998 May;13(2):88-95. Review.
6. Atkins CE, Keene BW, McQuirk SM: Pathophysiology of cardiac dysfunction in an experimental model of heartworm caval syndrome in the dog. *Am J Vet Res* 49:403, 1988.
7. Kuwahara Y, Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K: Cardiopulmonary values in dogs with artificial model of caval syndrome in heartworm disease. *J Vet Med Sci.* 1991 Feb;53(1):59-64.
8. Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Kawakami M: Cardiopulmonary function values before and after heartworm removal in dogs with caval syndrome. *Am J Vet Res.* 1991 Jan;52(1):126-32.
9. Rawlings CA, Tackett RL: Postadulthood pulmonary hypertension of canine heartworm disease: successful treatment with oxygen and failure of antihistamines. *Am J Vet Res.* 1990 Oct;51(10):1565-9.
10. Atkins CE, Keene BW, McQuirk SM, Sato T: Acute effect of hydralazine administration on pulmonary artery hemodynamics in dogs with chronic heartworm disease. *Am J Vet Res.* 1994 Feb;55(2):262-9.
11. Atkins CE: Caval Syndrome in the Dog. *Sem Vet Med Surg (Small Animal)*, 2:64-71, 1987
12. Jackson RF et al: Surgical treatment of caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc* 171:1065-1069, 1977.
13. Rawlings CA: Surgical management of heartworm disease in dogs and cats: an overview. AHS 01 surgical retrieval of worms. In Seward L (ed): *Proc Amer Heartworm Sym '01*. Batavia, Ill., American Heartworm Society, 2003 (in press).
14. McCall JW et al: Heartworm adulticidal activity of prophylactic doses of ivermectin (6 µg/kg) plus pyrantel administered monthly to dogs. In Seward L (ed): *Proc Amer Heartworm Sym '98*. Batavia, Ill., American Heartworm Society, 1998, pp 209-215.
15. McCall JW et al: Further evidence of clinical prophylactic (reach-back) and adulticidal activity of monthly administration of ivermectin and pyrantel pamoate in dogs experimentally infected with heartworms. In Seward L (ed): *Proc Amer Heartworm Symposium '01*. Batavia, Ill., American Heartworm Society, 2003 (in press).
16. McCall JW et al: Evaluation of repeated monthly dosing of selamectin against *Dirofilaria immitis* beginning at three months after experimental inoculation of heartworm larvae in dogs. In Seward L (ed): *Proc Amer Heartworm Sym '01*. Batavia, Ill., American Heartworm Society, 2003 (in press).
17. Atkins CE, Miller M: Is there a safer (better) way to administer heartworm adulticidal therapy? *Vet Forum*, 2003 (in press). 