

육아종성 뇌수막염(GME)의 최신 치료법

정동인, 강병택, 김주원, 구수현, 전효원, 윤아람, 박철, 박희명 건국대학교 수의내과학교실

서론

육아종성 뇌수막염은 알 수 없는 원인에 의한 개에서의 CNS의 비화농성 염증성 질병이다. 이 파괴적인 질병은 1962년에 Koestner와 Zemen에 의해 처음 세망내피증(reticulosis)으로 소개되었다. GME라는 용어는 1978년 Braund와 그 동료들이 처음 사용하였다. 육아종성 뇌수막염은 전세계적으로 발생하고 있으며 개의 CNS 질환 중 5~25%의 발생율을 보인다.

병리학적 특징

혈관중심성(Angiocentric) 염증 반응이 일어나 정상적인 뇌 구조의 대칭성에 변화를 가져왔다면 부검에서 육안적으로 병변을 확인할 수 있다. 병변은 주로 백색질에서 관찰되지만 회색질이나 뇌막에도 나타날 수 있다. 몇몇 케이스에서는 시신경의 확장이 관찰되는 경우도 있다. 현미경적으로, 육아종성 뇌수막염의 병변은 뇌와 척수의 실질과 뇌막에 림프구, 다양한 수의 대식구, 형질세포의 혈관주위 침윤이 특징적이다. 림프구는 일반적으로 CD3 항원에 양성이며 거의 모든 림프구와 대식구는 MHC class II 항원을 발현한다. 병변의 발생 부

위와 분포에 따라, 육아종성 뇌수막염은 산재성, 국소성, 시각적의 세 가지 구조적 형태 중 한 가지로 분류한다.

원인

육아종성 뇌수막염의 원인은 알려져 있지 않다. 면역매개, 감염, 종양성 원인들이 생각되고 있지만 면역매개성 원인이 더 가능성 있는 것으로 여겨진다. 최근 자료에서 육아종성 뇌수막염의 염증성 병변이 T 세포 매개의 지연성 과민반응을 나타내는 장기 특이적 자가면역질환임이 알려졌다. 정상세포(astrocyte)에 대한 자가항체가 육아종성 뇌수막염과 괴사성 뇌수막염(NME)을 가진 개의 뇌척수액에서 확인되었고 이는 두 질병과 자가항체 사이의 관련이 있다는 가능성을 나타낸다. 그러나, 자가항체가 염증의 원인인지 또는 그 결과인지에 대한 부분이 밝혀지지 않았다.

발생과 그 경향

이 질병은 소형견종, 특히 토이종과 테리어종에서 가장 일반적으로 발생하고 있으나 다른 종에서도 발생한다. 어린 연령부터 중년령까지의 발생이

많고 발생 평균 연령은 5살이다(발생 연령 범위는 6개월령에서 12년까지이다). 암컷에서 더 높은 발생율을 보이며 암수의 비율은 1.8:1에서 3:1까지이다.

임상증상

육아중성 뇌수막염은 갑작스런 증상 발현과 진행성 과정을 보인다. 치료하지 않는다면, 몇 일이나 몇 주 내 사망하게 된다. 임상 증상은 다양하고 육아중성 뇌수막염의 구조적 형태와 병변의 부위에 따라 다르게 나타난다.

산재성(또는 다발성) 육아중성 뇌수막염

산재성 육아중성 뇌수막염을 가진 개는 CNS의 여러 부위에 손상이 있고 임상증상도 CNS 여러 병변의 부위에 따라 나타난다. 적어도 다음 신경계 중 2개 이상의 신경 구조와 관련이 있다고 할 수 있는 증상이 나타나는 경우 다발적 병변이 있다고 판단한다: 시신경, 전두, 소뇌, 간뇌, 척수, 뇌막. 가끔 신경 증상과 함께 발열이 나타날 수 있다. 경부의 지각과민반응은 산재성 또는 국소성 육아중성 뇌수막염과 관련이 있다.

국소성 육아중성 뇌수막염

국소성 육아중성 뇌수막염은 단일 병변과 관련된 임상 증상을 나타낸다.

시각적 육아중성 뇌수막염

이 형태의 육아중성 뇌수막염은 보고가 적다. 시신경염에 의해 빛에 반응하지 않는 양측 또는 편측의 산동과 함께 시각 장애가 나타난다.¹ 안저 검사에서 신경관의 충혈과 부종을 확인할 수 있다. 혈관 확장과 국소적인 출혈이 관찰되는 경우도 있다.

진단적 접근법

인상서, 병력 청취, 신경 검사, 안과 검사, 그리고 신경 증상의 진행이 전형적으로 나타나는지 검사해야 하지만 육아중성 뇌수막염의 확진은 뇌의 생검이나 부검을 통해 이루어진다. 육아중성 뇌수막염의 가진단은 종종 환축의 인상서와 임상 증상의 특징과 함께 뇌척수액 분석, 영상적인 진단(CT, MRI) 등의 합당한 결과들에 기초하여 이루어진다. 환축이 죽기 전 육아중성 뇌수막염의 가진단은 뇌척수액 분석, CT 또는 MRI, 그리고 다른 염증성 질환들이 배제된 후 내려진다.

뇌척수액 분석

소뇌뇌수조(cerebellomedullary cistern)에서 채취된 뇌척수액의 분석은 종종 높은 단백질 함량과 총 유핵세포 수(TNCC)의 증가(pleocytosis)를 나타낸다. 총 유핵세포 수는 종종 50~900 cells/ul로 나타나지만, 상당히 다양한 양상으로 나타날 수 있으며(0~11840 cells/ul), 한 연구에 따르면 환축의 10% 정도가 정상적인 양상을 나타내기도 한다. 세포학적인 검사 상에서 세포들은 대부분 소림파구(small lymphocyte; 60~90%), 단핵구(monocyte; 10~20%), 다양한 수의 대식구(macrophage)를 포함하는 단핵 세포들이다. 비록 한 연구에서 17%의 환축이 호중구성(neutrophilic) 염증을 나타내는 등 육아중성 뇌수막염에서 뇌척수액 양상이 다양한 형태로 나타날 수 있다고 보고되었지만, 과중성 형태에서는 단핵구성 세포의 증가가(monocytic pleocytosis) 일반적이다. 뇌척수액 내의 단백질 농도는 뇌혈관장벽의 파괴로 인해 이차적으로 혈장 단백질의 혈관 밖 유출과 경막 내 항체 형성을 일으킴으로서 증가하게 된다. 단백질은 40~400 mg/dl로 다양한 양상을 나타낸다.

영상 진단

육아종성 뇌수막염의 MRI 양상은 인접한 뇌조직에 따라 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서 고신호 강도를 나타내고 T1 강조영상에서 약에서 중등도의 저신호강도를 국소적 또는 다발성 병변으로 특징지어진다. 이러한 병변들은 백색질보다 회색질에서 더 많이 나타난다. 수막의 조영 증강 또한 분명하게 나타나기도 한다. 만일 영향을 받는다면 시신경과 시신경 교차가 일반적인 경우보다 더 잘 나타나기도 한다. CT에서도 육아종성 뇌수막염의 형적이 관찰된다. 국소성과 다발성 육아종성 뇌수막염 모두 조영 증강이 나타나고 덩어리효과(mass effect)가 뇌조직 주위의 변이로서 간접적으로 나타나게 된다. 대뇌의 육아종성 뇌수막염의 병변들은 조영 증강이 되지만, 뇌줄기의 병변들은 추체측두골에 의한 빔 경화 효과 허상으로 인해 식별하기 힘들다.

뇌생검

비록 흔히 사용되는 검사법은 아니지만, 뇌생검은 동물의 육아종성 뇌수막염의 진단에 있어서 상당히 유용한 방법이다. 뇌생검은 정위 CT-유도 기법 또는 뇌수술법을 통해 시행되어질 수 있다.

치료와 예후

치료 프로토콜:

육아종성 뇌수막염에서 당질부신피질스테로이드, 방사선 치료, cytosine arabinoside, procarbazine, leflunomide, 그리고 cyclosporine 등을 이용한 다양한 치료 프로토콜들이 제시되고 있다.

당질부신피질스테로이드

당질부신피질스테로이드 면역 억압 용량의 적용, 특히 prednisolone (2mg/kg/day PO)으로 임상증상의 컨트롤이 가능한 가장 낮은 농도를 얻기 위해 감량을 실시하며 수개월간 치료하는 방법은 전통적인 일차적 치료법이다. 치료 반응은 다양하게 나타나며 임상증상은 감량을 실시하면서 흔히 쉽게 재발되며 영구적인 회복을 위한 예후는 좋지 않다. 그러므로 이 치료법으로는 만족할만한 치료 효과를 기대하기는 힘들다. 장기간의 고용량 당질부신피질스테로이드 치료는 위장관 계통의 궤양, 궤장염, 그리고 의인성 쿠싱등의 부작용을 흔히 유발한다. 국소적인 증상을 나타내는 15마리의 개에서 당질부신피질스테로이드 단독 사용 시 평균 생존 기간은 41일이라는 한 보고가 있다. (범위: 3 ~ 1,215 일) 이 보고에서 생존기간의 차이는 임상 증상에 기초하여 분별되어졌다. 다발성 증상을 나타내는 개들은 평균 생존 기간이 8일이었다.

방사선 치료

방사선은 단일성 형태의 육아종성 뇌수막염이 사실 중추신경계의 원발적인 B-cell 임파종양이라는 가설에 기초로 국소적인 육아종성 뇌수막염의 대안 치료법으로서 제시되어져 왔다. 비록 이 가설이 증명되지는 않았지만, 한 연구에서 국소적인 병변을 나타내는 육아종성 뇌수막염을 가진 6마리의 개에서 방사선 치료를 실시한 경우 (평균 404일 이상 생존), 15마리의 국소적 육아종성 뇌수막염이 있는 개들에게 당질부신피질스테로이드 단독 치료를 실시한 경우 (평균 41일 생존)보다 생존률이 상당히 상승되는 것으로 나타났다. 이 연구에서 21 마리 중 12 마리는 어떠한 치료도 시도되기 전에 다발적인 증상을 보였다. 하지만 나머지 9마리 중

8마리는 신경 증상의 약화를 보였으며 이러한 케이스들은 방사선 치료에 적합한 경우였다고 볼 수 없다.

우연히 방사선 조사된 정상 조직의 급성 방사선 반응은 자가치유되고 일반적으로 내성이 잘 형성된다. 이러한 급성 반응들은 탈모, 귀염증, 그리고 만일 눈부위가 치료받은 부분에 포함된다면 결막염, 각결막염 또는 각막 궤양등을 포함한다. 급성 방사선 부작용들은 치료가 끝나고 3~5주 이내에는 완화된다. 방사선 치료를 하는데 있어서 가장 중요한 고려 사항은 지연형 방사선 역작용이다. 초기 지연 반응은 치료 2주에서 3개월 이후 나타날 수 있는데 일과성 수초탈락 현상 (transient demyelination)에 기인하여 나타난다. 초기 지연 반응이 나타난 동물은 초기 내원 시와 비슷한 증상으로 내원하거나 일반적으로 혼미한 정신 상태를 보인다. 이러한 반응들은 드물게 나타나며 일반적으로 일시적이고 전신적인 당질부신피질스테로이드에 반응한다. 말기 지연 반응은 치료 후 6개월에서 1년 가량 지난 후 나타나는데, 상당히 위험하며 뇌조직의 괴사를 유발한다.

Cytosine arabinoside

Cytosine arabinoside (ara-C)는 면역 억압 효과를 나타내는 항암제이며 prednisolone과 병합하여 또는 단독으로 사용하는 것이 육아종성 뇌수막염이 있는 개에서 효과가 있다고 보고되고 있다. Cytosine arabinoside는 DNA 분자 내로 주입되어 조기 연쇄 증료를 일으킴으로서 유사분열성 활성 세포에 작용한다. 뇌혈관 장벽을 통과하는 능력과 면역 억압을 일으키는 효과에 기인하여 cytosine arabinoside가 개에서 육아종성 뇌수막염의 치료에 유용할 것이라는 가설이 세워졌다. 이

약물은 피하로 50 mg/m² 용량을 하루 2번씩 2일간 주사한다. 이 방법은 초기 3주마다 반복하여 실시한다. 이 약물은 피부를 통하여 흡수되기 때문에 처치 시엔 반드시 장갑을 착용 후 실시해야 한다. 총 혈구 검사 (CBC)는 처음 cytosine arabinoside 처치 10~14일 후 실시하며, 치료를 하면서 정기적으로 실시한다. (2~3 개월에 한번씩 실시) 치료 효율을 높이기 위해서, 첫번째로 ara-C가 prednisone (1 mg/kg, 하루에 2회)과 함께 쓰여지고, 두번째로 ara-C의 주사가 이루어진 이후에는 prednisone을 이용한 치료를 점차적으로 줄여나간다. 가장 심각한 부작용으로는 골수 억압 (myelosuppression)이 있을 수 있다. 기타 다른 것으로는 구토, 설사, 그리고 탈모가 있다. 한 연구에서, 육아종성 뇌수막염의 이환이 의심되는 10마리의 개에서 ara-C와 prednisone이 조사 되어 졌다; 8마리는 prednisone (0~1.7 mg/kg)을 이용한 치료가 장기간 지속 되어졌고, 2마리에서는 3번째 면역 억압 화학치료제 (procarbazine과 leflunomide)가 prednisone/ara-C 처방에 추가되어 졌다. 이 연구에서, 평균 생존 기간은 531일 (범위: 46~1025일)이었고, 10마리 중 5마리는 연구의 종료시점까지 살아있는 상태였다.

Procarbazine

Procarbazine은 prednisone의 보조 치료제로 쓰이거나 단독으로 사용되어져 왔다. Procarbazine은 여러 부위에 작용하는 항종양 약제이다. 이것은 RNA와 단백질 합성 뿐만 아니라 작은 DNA 전구체의 결합을 방해하는 작용 기전을 가진다. 또한 procarbazine은 알킬화 작용을 통해서 직접적인 DNA의 손상을 유발 시킬 수 있다. Procarbazine은 지용성이며 BBB를 통과할 수 있다. 한 연구에

서, procarbazine과 prednisone이 육아종성 뇌수막염의 이환이 의심되는 20마리의 개에서 적용되어 조사되었으며, 이것의 결과는 조직학적으로 육아종성 뇌수막염으로 확진 되고 치료가 전혀 이루어지지 않은 대조군 (11마리 개)과 비교 되어졌다. 이 연구에서, prednisone의 투여량은 17마리에서 줄이거나 투여를 중단했으며, 평균 생존 기간은 15 개월 이었다. Procarbazine은 25~50 mg/m²/day의 용량으로 경구 투여되었지만, 부작용을 예방하기 위해서 이보다 낮은 용량으로 사용할 것이 강력하게 권장 되어진다. Procarbazine 치료 (일반적으로 고용량으로 사용 되어졌을 때)와 관련된 주요 부작용은 골수 억압 (한 연구에 따르면 30%가 나타남)이고, 따라서 처음 치료 시 한달은 매주 CBC를 실시하고, 이후에는 매달 실시한다. 기타 이외의 부작용으로는 출혈성 위장관염 (한 연구에 따르면 15%가 나타남), 메스꺼움 (nausea), 구토, 그리고 간기능 부전이 있었다.

Cyclosporine A

최근 자료로부터 제시 되어지는 GME에서 cyclosporine A의 이용에 관한 이론적 근거로는 육아종성 뇌수막염이 T-세포 매개이며, 기관 특이적이고, 자가면역질환 이라는 것이다. Cyclosporine A는 깊은 면역억제 작용을 가지며, 이와 더불어 interleukin (IL)-2와 다른 cytokine 들의 생성 억제를 통한 T-세포 매개성 면역 반응을 억제시키는 효과가 있다. cyclosporine A의 혈액-뇌 장벽 투과성은 작지만, GME는 혈관 주위성 질병이고 염증 반응 동안 혈액-뇌 장벽이 구조적으로 파괴되기 때문에, cyclosporine A가 치료 효과를 나타내는 용량으로 중추신경계의 병변부에 분포할 수 있는 것 같다. 개에서는, 지속성을 보장

하고 최고의 흡수가 이루어질 수 있도록 하기 위해서, cyclosporine A를 식사 1시간 전이나 2시간 후에 투여하는 것이 권장 되어진다. cyclosporine A는 혈중농도가 높게 (>3000 ng/ml) 유지되지 않는다면, 개와 고양이에서 신독성이나 간독성을 나타내지 않는다.

육아종성 뇌수막염으로 추정 되어지는 10마리의 개에서 cyclosporine A 단독 또는 당질부신피질스테로이드 와 ketoconazole (KZ)과의 조합치료를 실시한 회고 연구에서는, cyclosporine A를 단독으로 사용하거나 KZ와 조합치료했을 경우 효과적이라고 보고하고 있다. 이 연구에서는 어떤 개에서도 CBC와 혈청 화학 검사 상에서 이상 소견이 나타나지 않았다. 치료 용량으로 사용시, cyclosporine A 치료의 부작용으로는 과도한 피부의 벗겨짐, 치은 과다증식, 그리고 다모증이 있었으며, 과다용량으로 사용할 경우에는 위장관 증상 (예. 구토, 설사, 식욕 감퇴)이 나타났다. 이 연구에서 조사된 모든 개들의 평균 생존기간은 570일 (범위, 60~1140 일 초과)이었으며, 모든 개에서 CSF 검사를 연속적으로 실시하였을 때, 현저한 염증의 완화를 관찰할 수 있었다. 이 연구의 결과를 기초로 하였을 때, 본 저자는 cyclosporine A를 단독으로 6 mg/kg, 12시간 간격으로 처음에 투여하고, 혈중 유지 농도를 200~400 ng/ml로 할 것을 권장한다. 처음 혈중 cyclosporine A 농도를 치료 시작 5~7일 후 측정하고, 한달 후 CSF와 재측정을 하며, 이후에는 4~6 개월 간격 그리고 환축이 신경증상을 나타날 때 마다 실시한다.

Cyclosporine A 그리고 ketoconazole

만약 cyclosporine A가 경제적인 문제로 투여가 어려울 경우, cyclosporine A와 ketoconazole

(KZ)을 함께 투여하는 것이 권장 되어져 왔다. Ketoconazole은 간 cytochrome P450 3A 마이크로솜 효소의 억제제를 통하여 cyclosporine A의 전신적인 배출을 감소시키는 것으로 알려져 오고 있다. 본 저자는 cyclosporine A를 초기 요량으로 5mg/kg, 하루에 한번 투여하고, KZ를 8 mg/kg으로 함께 투여하는 것이 임상적으로 효과가 있다는 것을 발견하였다. 혈중 cyclosporine A 농도를 측정하는 과정은 cyclosporine A를 단독으로 사용하는 경우와 유사하다. 이와 같은 조합 치료법은 하루에 한번만 투여할 수 있는 장점이 있다. 이 조합치료법을 2년 동안 받은 한마리의 개와 14개월 동안 받은 2마리의 다른 개들에서는 심각한 부작용이 나타나지 않았다. 만약에 간 효소 수치가 상승 되어져 있거나, 심각한 간기능 부전을 유발할 수 있는 신체 상태가 진단 시에나 치료 도중에 나타날 경우 이 조합 치료법은 권장되어지지 않는다.

Leflunomide

Leflunomide는 원인이 불명확한 염증성 또는 연화성의 뇌병변을 지닌 3마리의 개에 대한 예비실험

에서 면역조절물질로 이용 되어졌다. 이 연구에서, leflunomide는 의원성 부신피질 기능항진증의 발병 때문에 사용이 중간에 중단 되어져야만 하는 당질부신피질스테로이드의 면역억제용량으로 치료하는 것을 대체하였다. 이 연구는 leflunomide로 치료를 시작 한 후, 12개월 이상이 지나도록 3마리 모두에서 좋은 반응이 나타나는 것을 보여주고 있다.

결론

전뇌 증상을 나타내는 국소 형태의 경우, 당질부신피질스테로이드와 방사선 치료를 함께하는 것이 생존기간을 현저하게 증가시키는 것이 알려지고 있다. Ara-C와 leflunomide와 같은 대체 치료가 앞으로 이용될 수 있지만, 그 효과를 입증하기 위해서는 긴 시간 동안의 관찰을 통한 많은 치료군의 예상 평가가 반드시 수행 되어져야 한다. Procarbazine 과 cyclosporine A를 이용한 육아중성 뇌수막염의 치료의 경우, 이전에 보고된 당질부신피질스테로이드 단독 치료보다 좀 더 생존기간을 늘려주는 효과가 있는 것으로 생각된다. 

