

## 빈혈의 원인동정과 면역매개용혈성빈혈의 감별진단

이윤경, 이채용, 남향미<sup>1</sup>, 강문일<sup>1,\*</sup>

전남대학교 수의과대학, 국립수의과학검역원

(접수 2007. 2. 12, 게재승인 2007. 3. 19.)

## Identification of the causes of anemia and differential diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in anemic patient dogs

Youn-Kyung Lee, Chai-Yong Lee, Hyang-Mi Nam\*, Mun-Il Kang\*,<sup>1</sup>

*Veterinary College of Chonnam National University in Gwang-ju, 500-757, Korea,*

<sup>1</sup>*National Veterinary Research and Quarantine Service, MAF, Anyang, 430-824, Korea*

(Received 12 February 2007, accepted in revised from 19 March 2007)

### Abstract

Anemia is a common problem in sick dogs, and immune-mediated hemolytic anemia (IMHA) is one of the most common causes of anemia in dogs. Since death can occur rapidly in dogs with IMHA even with appropriate treatment, it is important to differentiate IMHA from other causes of anemia in its first stages. To diagnose underlying diseases in anemic dogs and differentiate IMHA cases from others, 29 patient dogs suffering from severe anemia that had been referred to Veterinary Medical Teaching Hospital at a National University from June 2004 to April 2005 were examined. The most common cause of anemia in the patient dogs was found to be liver disease accounting for 31.0% (9/29) of all, and the second most common was IMHA with 13.7% (4/29).

---

<sup>1</sup>Corresponding author

Phone: +82-31-467-1701, Fax: +82-31-443-7720

E-mail: mikang@jnu.ac.kr

Four dogs confirmed as IMHA cases all reacted positive to direct anti-globulin test and showed spherocytes and polychromatic erythrocytes in the blood smear. Most of the IMHA cases (3/4) were female aged 2 to 7 years and were in a severe state of anemia with less than 20% of PCV.

Key words : Dog, Anemia, IMHA, Differential diagnosis

## 서 론

빈혈은 환견에서 흔히 나타나는 임상증상인데, 그 원인이 확인되고 제때에 적절한 치료가 실시되면 회복이 가능하다<sup>1,2)</sup>. 빈혈의 원인은 크게 출혈에 의한 혈액의 손실과 적혈구의 파괴나 용혈, 그리고 적혈구를 생산하는 골수의 질환 등이 있다. 그중에서 발생이 많은 용혈성 빈혈은 면역반응, 감염성, 대사성, 독소, 유전적 결함 또는 기계적인 손상 등에 의해 발생하며 혈관 내와 혈관 밖에서 이루어진다. 개에서는 대부분의 경우 용혈이 비장, 간, 골수 등 혈관 밖에서 발생한다<sup>1,2)</sup>.

용혈성 빈혈 중 면역매개용혈성빈혈 (immune-mediated hemolytic anemia; IMHA)은 개에서 특히 흔하고 치명적인 질환 중의 하나로 꼽힌다<sup>3-8)</sup>. 면역반응에 의한 용혈성 빈혈의 기전은 원인에 따라 조금씩 다르지만 보통 체내로 유입된 감염성 인자나 독소, 약물들에 의해 생성된 항체나 보체가 적혈구 표면에 부착되어 항원으로 작용하기 때문이다. 그렇기 때문에 적혈구의 파괴가 갑작스럽게 발생하게 되고 새로운 적혈구의 생산이 급속한 파괴를 따라잡지 못하게 된다. 따라서 이로 인한 증상들은 대개의 경우 1~3일 사이에 관찰된다<sup>2,8)</sup>. IMHA에 의한 용혈은 주로 혈관 밖에서 이루어지지만 혈관 안에서 이루어졌을 경우 임상적으로 더 심각하다<sup>2)</sup>. 이러한 이유로 적혈구에

대한 면역시스템의 공격을 억제하여 새로 만들어진 적혈구가 파괴된 세포를 대체할 수 있도록 신속하게 치료하는 것이 중요하다. 치료를 받은 개체는 오랫동안 생존할 수도 있지만 적절한 치료에도 불구하고 치명적일 수 있으며 다른 원인에 의한 빈혈과는 예후나 치료 방법이 다르기 때문에 IMHA는 반드시 감별진단 되어야한다<sup>3,8,9)</sup>.

이 연구는 환견에서 흔히 문제가 되는 빈혈의 원인을 조사하기 위해 동물병원에 의뢰된 혈액 중 빈혈이 비교적 심하게 관찰되었던 증례들을 대상으로 해당 지역병원과 함께 조사를 실시하였고 그 중에서 IMHA로 진단된 예들에 대한 소견을 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 대상동물

2004년 6월부터 2005년 4월까지 동물병원에 의뢰된 혈액 중 빈혈소견이 관찰되었던 증례를 대상으로 하였으며, 출혈로 인한 빈혈이나 적혈구용적 (packed cell volume, PCV)이 30% 이상은 제외하고 PCV치가 30% 미만이었던 환견 29두를 대상으로 하였다.

### 실험실검사

전혈계산 (complete blood count, CBC;

FORCYTETM, Oxford Science, Inc. USA) 을 비롯한 혈액 화학치 검사 (VetTest 8008, IDEXX Laboratory Inc., USA), 혈액바른표본검사 (Wright-Giemsa, New-methylene blue stain), 전해질검사 (Spot-chem-SE, Japan), 4°C와 37°C에서 antiserum과 적혈구의 응집여부를 확인하기 위한 direct Coombs' test (DAT, Goat origin anti-canine IgG, IgM, C3; VMRD, Inc., USA), 생리식염수내 응집반응검사, 심장사상충 항원검사 (HESKA, USA), 개 파보바이러스 항원검사 (ISU ABXIS CO., Ltd), 개 디스토펜바이러스 항원검사 (ISU ABXIS CO., Ltd), 포화식염수와 zinc sulfate를 이용한 분변검사, 그리고 피부찰과 검사 등을 필요에 따라 실시하였다.

#### 방사선 및 초음파검사

X-ray를 비롯하여 초음파 (SonoAce 5500, Medison, Korea) 검사, 혈관조영 (omnipaqueTM, Ammersham Health)등을 실시하였다.

#### 실험실 및 진단기기를 이용한 질병분류

실험실 검사를 통해 ALT, ALP와 GGT 등의 간 효소치의 상승과 초음파 검사 상에서 간 실질 에코의 증가는 간 질환으로, 고질소혈증과 초음파 검사 상에서 신장의 피질과 수질의 불분명한 경계, 피질의 에코증가와 등장뇨 등의 소견은 신장질환으로, 그리고 direct Coombs' test에서 양성반응이면 면역매개용혈성빈혈로 감정진단 하였으며, 분변검사를 통해 Giardia의 감염을, 염색된 혈액바른표본과 증류수를 이용해 적혈구를 용혈 시켜 바베시아를 관찰하였다. 그 외 초음파를 통한 자궁축농증 검사, 항원검사를

통한 파보바이러스성 장염과 개 디스토펜, 그리고 심장사상충에 대한 검사를 실시하였다.

## 결 과

전남대학교 동물병원에 의뢰된 혈액 중 임상적으로 빈혈소견이 관찰되고 PCV가 30% 미만이었던 증례 29건에 대한 실험실 검사와 방사선 검사 등을 실시하여 진단된 질환을 PCV 별로 분류하였다 (Table 1). 간과 신장 등 실질장기의 질환에 의한 빈혈이 많았는데 이들 증례들은 대부분 PCV치가 20% 미만으로서 빈혈의 정도도 매우 심한 것으로 나타났다. 총 증례의 31% (9/29)가 간 질환으로 진단됨으로서 본 연구에서 빈혈의 원인 중 가장 높은 발생을 차지하였다. 간 질환에 이환된 개체의 경우 방사선 검사에서 크기의 감소와 에코의 증가 등이 대부분 관찰되었고, 신장질환의 경우 신장 크기의 감소, 고질소혈증과 등장뇨 등의 만성신부전의 소견을 나타냈다 (Table 2). 두 번째로 높은 빈혈발생 빈도를 보였던 질병은 IMHA (13.7%, 4/29)로 확인되었다.

임상증상과 Coombs' test 등 혈액검사 결과 IMHA로 진단된 4 예에 대한 사항은 Table 3에 요약하였다. 직접 Coomb's test에서 양성반응을 보인 4두 모두 37°C에서 응집이 관찰되었고 (Fig 1) PCV치가 대부분 약 20% 이하로 상당히 낮았으며, 1두를 제외한 3두에서 호중구증가증이 관찰되었다. 대부분 (3/4)이 암컷에서 발생하였고 연령은 6세 이하로 다양하게 나타났다. 생리식염수를 이용한 응집반응검사 결과 4두 중 2두의 혈액에서 자가응집이 관찰되었다. 또한,

Table 1. Underlying diseases diagnosed in anemic dogs

Disease	No of dogs	PCV(%) <sup>1</sup>			
		25-30	20-25	10-20	<10
Liver disease	9	.	1	7	1
IMHA <sup>2</sup>	4	.	.	2	2
Renal failure	3	.	.	2	1
Pyometra	3	.	2	1	.
Babesiosis	2	.	2	.	.
Tumor	2	.	1	1	.
CD <sup>3</sup>	1	1	.	.	.
Mastitis	1	1	.	.	.
General demodicosis	1	1	.	.	.
Otitis interna	1	1	.	.	.
Giardia infection	1	.	1	.	.
Onion poisoning	1	.	.	1	.
Total	28	29	27	23	14

<sup>1</sup> PCV; packed cell volume.

<sup>2</sup> IMHA; immune-mediated hemolytic anemia.

<sup>3</sup> CD: canine distemper.

Table 2. Disease based on diagnostic examination

Disease	Abnormal liver enzyme	Irregular liver echotexture	Isosthuria	Azotemia	Irregular kidney echotexture	Neutrophilia/neutropenia	Coomb's test	Spherocytosis	Auto-agglutination
Liver disease	+	+	-	-	-	+or -	-	-	-
Renal disease	-	-	+ or -	+	+	+ or -	-	-	-
IMHA	+ or -	-	-	-	-	+or -	+	+	+or -

Table 3. Summary of immune-mediated hemolytic anemia cases confirmed

Case	Breed	Age (year)	Sex	Hematologic value*					In-saline agglutination	Coombs' test(+)
				PCV	Hb	RBC	PLT	WBC		
1	Shih tzu	7	♀	10.5	3.5	-	468	Neutrophilia (55.3/53.3)**	+	37°C
2	Poodle	3	♀	4.2	1.4	-	244	Neutrophilia (40/36)	-	37°C
3	Schnauzer	4	♀	5.1	1.7	0.67	208	12.9	-	37°C
4	Rottweiler	2	♂	15.6	5.2	2.96	72	Neutrophilia (29.2/20.98)	+	37°C

\* PCV; packed cell volume, Hb; hemoglobin, RBC; red blood cell, PLT; platelet, WBC; white blood cell.

\*\* The numbers in ( ) x 1,000 are the total number of WBC/neutrophils per microliter.

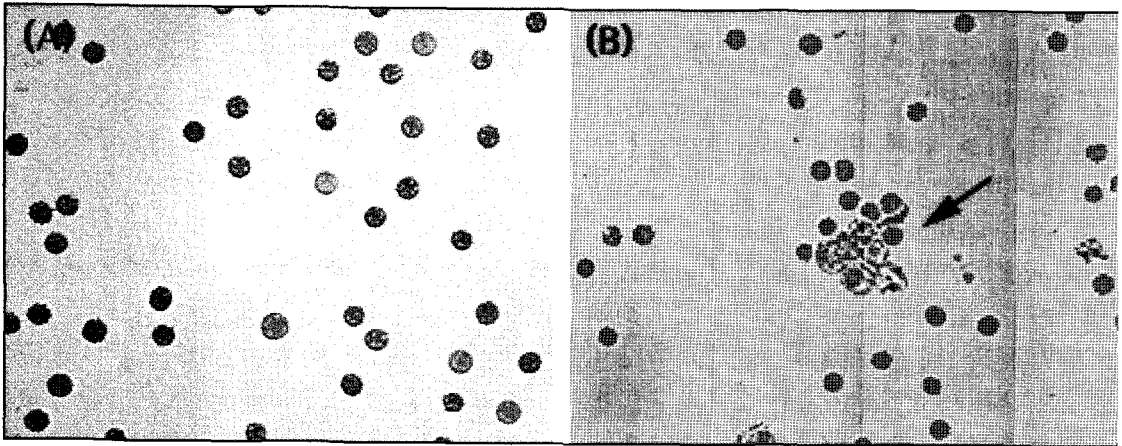


Fig 1. Results of direct Coombs' test. A: negative, B: positive (arrow).

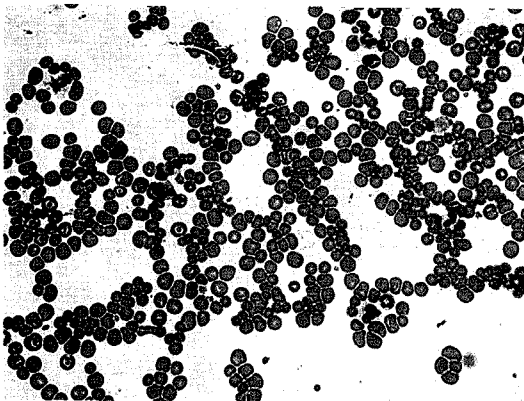


Fig 2. Polychromasia and spherocytosis.

IMHA에 감염된 개들의 혈액에 대한 혈액 바른표본 검사 결과 구형적혈구증가증, 적혈구부동증과 다염색성 등이 관찰되었다 (Fig 2).

## 고 찰

빈혈은 가장 흔한 혈액질환 중의 하나로서 체내에 건강한 적혈구수가 너무 적을 때 발생한다<sup>1,2)</sup>. 특히 적혈구는 조직 내로 산소

를 운반하는 기능을 하기 때문에 빈혈이 발생하면 개가 쉽게 피곤해하고 허약해지는 이외에도 여러 가지 합병증을 야기 할 수 있다. 이 연구에서 비교적 심한 빈혈소견이 관찰된 증례들에 대하여 빈혈의 원인을 분석해본 결과, 간 질환을 수반한 증례에서 빈혈이 가장 높게 나타났다. 간 질환으로 인해 나타나는 빈혈의 기전은 아직 명확하게 규명되어 있지는 않지만 간의 다양한 기능과 관련이 있을 것으로 보인다. 간은 주요 영양분, 약물과 호르몬 등의 대사, 각종 비타민과 무기질의 저장, 담즙염의 생성 및 혈액응고인자의 합성기능 등을 갖는다<sup>10,11)</sup>. 따라서 간의 기능부전이 나타나게 되면 이러한 복합적인 작용이 원활하게 이루어지지 않아 그와 관련된 다양한 증상이 유발되는데, 그 중에서도 응고부전에 의한 출혈, 위장관계의 출혈, 만성 간 질환으로 인하여 혈색소 합성에 필요한 철분의 이용 장애에 의해 나타나는 증상이다<sup>11)</sup>. 또한 만성질환에서의 빈혈은 염증반응, 만성감염, 파종성 종양 등과 관련이 있으며 철분의 이용, 적혈구의 생존기간과 erythropoietin에 대한 반응을 감소시킴으로써 유발된다<sup>12)</sup>. 질환에서의 빈혈은 염증반응, 만성감염, 파종성 종양 등과 관련이

있으며 철분의 이용, 적혈구의 생존기간과 erythropoietin에 대한 반응을 감소시킴으로써 유발된다<sup>12)</sup>.

이 연구에서 두 번째로 높은 빈혈의 원인이 IMHA로 나타났는데, 이 질환은 실제로 소동물에서 흔한 빈혈의 원인 중 하나로서 반드시 감별진단이 필요하다<sup>3-8)</sup>. IMHA는 암컷에서 수컷보다 더 자주 발생하는 것으로 알려져 있는데, 상승된 estrogen 치가 자가면역질환의 원인으로 작용하며 불규칙한 번식주기를 갖는 암컷에서 IMHA 발생률이 높게 나타난다<sup>8,9)</sup>. 이 연구에서도 비록 총 개체수가 매우 작기는 하지만 IMHA로 진단된 4두 중 3두가 암컷이었으며 이들은 모두 중성화 수술을 받지 않은 상태였다. IMHA 환견의 연령은 1~13세 령으로 다양하게 나타난다고 하였는데<sup>8,9,12)</sup>, 이 연구에서도 각각 2세, 3세, 4세 및 7세로 비교적 다양한 연령층을 나타냈다. 또한 IMHA가 Doberman Pinschers, Cocker Spaniels, Miniature Poodle, Irish Setters, Collies, English Springer Spaniels, 그리고 Old English Sheepdogs 등<sup>3,8,9,13)</sup>에서 다발하는데, 이 조사에서 Miniature Schnauzer와 Rotteiler에서 IMHA의 발병이 확인됨으로써 IMHA의 품종별 발생 영역이 기존에 보고된 것 보다 더 넓을 수 있음을 시사하였다.

어떤 환견이 IMHA와 일치하는 병력과 임상증상을 보이면 이 질병을 진단하기 위해서는 여러 가지 임상병리학적 요소들이 고려되어야 한다<sup>9)</sup>. 여기에는 빈혈소견, 적혈구의 자가응집, 구형적혈구, Coombs' test 양성소견 및 기타 내재된 빈혈원인의 배제 등이 포함된다. IMHA를 확실히한 단 한 가지만의 병리적 소견은 없기 때문에 진단 시 검사 소견을 주의 깊게 해석해야 한다<sup>8,9)</sup>. 이 연구에서 IMHA로 진단된 4두의 혈액은

모두 direct Coombs' test에서 양성반응을 보였다. Coombs' test 는 적혈구 세포에 부착된 항체를 확인하기 위해 고안된 검사법으로서 자가면역질환인 IMHA의 진단을 위해 중요하지만, 소수의 IMHA 환견은 이 검사법에 반응하지 않으며, 또한 염증이나 감염성 질병이 존재할 때에는 위양성을 나타낼 수도 있기 때문에 이 검사법만으로 IMHA를 확진하기는 어렵다. 실제로 여러 보고자들은 57~89% 범위의 다양한 양성 진단율을 보고한 바 있다<sup>4,8,9)</sup>. 그러나 이 연구에서는 IMHA로 진단된 4 증례 모두 Coombs' test 양성으로 나타났는데, 그 이유는 본 연구에서는 Coombs' test로 screening 검사를 실시함으로써 이 검사법에서 양성 소견을 나타냈던 빈혈 환견에 대해서 IMHA 위양성 가능성을 배제하기 위한 혈액학적 검사방법들을 실시하였기 때문이다. 비록 Coombs' test에서 양성반응을 나타냈더라도 염증이나 감염성 질병의 존재로 인한 위양성 소견일 가능성도 배제할 수 없기 때문에 확진을 위해서는 다른 혈액학적 검사들이 병행해서 실시되어야 한다<sup>9)</sup>.

혈액바른표본의 현미경적 소견 중 자가응집 소견과 구형적혈구의 존재도 흔히 IMHA를 나타내는 실험실 소견으로 간주된다<sup>8)</sup>. 적혈구세포의 파괴는 종종 혈류 내에 눈에 띄는 세포찌꺼기를 남기는데, 특히 구형적혈구라고 알려진 손상된 형태의 적혈구가 발생한다. 따라서 혈액바른표본에 구형적혈구가 존재한다면 이는 적혈구가 파괴되고 있음을 나타낸다<sup>1,2,8,9)</sup>. 이 연구에서도 IMHA가 의심되었던 개들의 혈액바른표본에서 구형적혈구증가증과 함께 매우 낮은 수치의 PCV치가 관찰되었는데, 이러한 빈혈상은 발견 시간에 따라 다르기는 하지만 대개가 재생성 빈혈로서 혈액바른표본에서 다염색성

과 함께 나타났다. 또한 혈액검사 소견에서 호중구증가증이 관찰되었는데 이는 보체물 질들이 골수로부터 호중구의 방출을 자극하거나, 괴사나 감염, 종양세포들로부터 분비된 cytokine들이 골수로부터 호중구의 방출을 자극하기 때문에 나타난다<sup>7,14,15</sup>). IMHA의 중요한 소견 중의 하나로 알려진 적혈구의 자가응집반응은 육안적으로나 현미경적으로 볼 수 있는데 rouleaux 현상과는 구별을 해야 한다<sup>2,8</sup>). 진정한 응집반응은 적혈구를 생리식염수에 씻거나 희석한 후에도 지속되지만 rouleaux 현상은 사라진다. 그러나 이 현상도 모든 IMHA 예에서 전부 발견되지는 않는데, 이 연구에서도 4 예 중 2 예에서만 생리식염수와의 반응에서 적혈구가 응집되는 현상을 나타냈다. 따라서, 임상적으로 빈혈소견을 보이는 환견에서 빈혈의 원인을 진단하고, 그 중 특히 신속한 처치를 요하는 IMHA를 감별하고 확진하기 위해서는 Coombs' test 결과 이외에도 혈액바른표본의 검사를 통한 구형적혈구나 적혈구응집반응 등 다른 혈액학적 검사의 중요성을 인식해야 한다는 사실이 이 조사를 통해 확인되었다.

## 결 론

동물병원에 내원한 환견 중 심한 빈혈소견 (PCV치 30% 미만)이 관찰되었던 개체들만을 대상으로 혈액검사를 포함한 각종 실험실 검사 및 방사선 검사 등을 통해 빈혈의 원인으로 작용할 만한 기저가 되는 질병들을 진단하였다. 그 결과 간과 신장 등 실질장기의 질환이 빈혈의 원인으로서는 가장 높은 비율을 차지하였고 면역매개용혈성빈혈이 두 번째로 높은 원인으로 나타났다. 비

록 한정된 기간 중에 나타난 작은 수의 증례만을 대상으로 하였지만, 이 연구로 얻어진 결과는 개에서 빈혈을 일으키는 주된 원인이 되는 질병을 파악하고 이에 대한 진단 및 치료대책 마련에 있어 유용한 기초 자료로 활용될 수 있으리라 생각된다.

## 참고문헌

1. Betsy A. 2000. *Clinical and hematologic manifestations of anemia*. In: Schalm's Veterinary hematology. 5 eds. Lippincott. Williams & Wilkins Co : 140-142.
2. Giger U. 2005. *Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis*. In: Textbook of veterinary internal medicine, 6 eds. Philadelphia. Elsevier Saunders Co : 1886-1907.
3. Bennett D, Finnett SL, Nash AS, et al. 1981. *Primary autoimmune hemolytic anaemia in the dog*. Vet Rec 109(8) : 150-153.
4. Burgess K, Moore A, Rand W, et al. 2000. *Treatment of immune mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide*. J Vet Intern Med 14(4) : 456-462.
5. McCullough S. 2003. *Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract 33(6) : 1295-1315.
6. Reimer ME, Troy GC, Warnick LD. 1999. *Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996)*. J Am Anim Hosp Assoc 35(5) : 384-391.

7. Stewart AF, Feldman BF. 1993(a). *Immune mediated hemolytic anemia. Part 1: an overview*. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterian. 15: 372-381.
8. Stewart AF, Feldman BF. (1993b). *Immune mediated hemolytic anemia. Part II. Clinical entity, diagnosis, and treatment theory*. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterian. 15: 1479~1491.
9. Lifton SJ. *Managing immune-mediated hemolytic anemia in dogs*. Veterinary medicine. 1999: 532~545.
10. Andrew GA, Smith JE. 2000. *Iron metabolism*; In: Schalm's Veterinary hematology, 5 eds. Lippincott. Williams & Wilkins Co : 129-134.
11. Cynthia R Webster L. 2005. *History, clinical signs and physical findings in hepatobiliary disease*. In: Textbook of veterinary internal medicine. vol 2. 6 eds. Elsevier Saunders : 1422-1434.
12. Krantz SB. 2002. *Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease*. Blood Review : 16: 87-96.
13. Allyn ME, Troy GC. 1997 *Immune mediated hemolytic anemia, a retrospective study: focus on treatment and mortality (1988-1996)*. In: Proceedings of the 15th American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Lake Buena Vista May 22,1997: 678.
14. Opendakker G, Fibbe WE, Van Damme J. 1998. *The molecular basis of leukocytosis*. Immunol Today 19(4) : 182-189.
15. Warren RW, Collins ML. 1988. *Immune hemolytic anemia in children*. Crit Rev Oncol Hematol 8(1) : 65-73.