

## 면역매개성 용혈성 빈혈 이환견에 발생한 혈전색전증 1례

이창석 · 전형규 · 조성남 · 이정연\* · 이상은\* · 송근호<sup>1</sup> · 이영원 · 최호정 · 박성준 · 조성환

충남대학교 수의과대학  
\*충남대학교 동물위과학연구소

(게재승인: 2007년 3월 25일)

### A Case of Thromboembolism Occurred in Dog with Immune-Mediated Hemolytic Anemia

Chang-surk Lee, Hyung-kyou Jun, Sung-nam Cho, Jung-youn Lee\*, Sang-eun Lee\*, Kun-ho Song<sup>1</sup>, Young-won Lee, Ho-jung Choi, Seong-jun Park and Sung-whan Cho

College of Veterinary Medicine, \*Institute of Veterinary Science,  
Chungnam National University

**Abstract :** A 6-year-old, intact male, mongrel dog with yellowish urine, anorexia, depression was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of the Chungnam National university. Immune mediated hemolytic anemia (IMHA) was diagnosed by clinical signs, physical examination, laboratory tests (CBC, serum chemistry, Coombs' test, autoagglutination test and urinalysis) and diagnostic imaging (X-ray and ultrasonography). Clinical signs were improved after combined immuno- suppressive therapy (prednisolone and cyclosporine) and prophylactic heparin therapy. A thrombus (4 cm × 1 cm) was observed in the right ventricle by autopsy. Combined therapy and supportive care (antithrombotic agent and acupuncture) were effective in a dog with IMHA.

**Key words :** IMHA, thrombus, cyclosporine, acupuncture, dog.

## 서 론

면역매개성 용혈성 빈혈(immune mediated hemolytic anemia, IMHA)은 항적혈구 항체 단독으로 또는 보체와 결합하여 자신의 적혈구를 파괴시켜 나타나는 질환으로 특발성 원인과 마이러스, 세균, 기생충 등과 같은 감염성 원인 및 약물이나 종양, 전신성홍반성낭창과 같은 기타의 원인에 의해 발병한다(5,16). IMHA는 적혈구를 파괴하므로 운동불내성, 호흡곤란 및 빈호흡 등과 함께 조절기관에 영향을 미침으로써 간종대, 비장종대, 황달 등을 동반한 빈혈증상을 나타낸다. IMHA의 진단방법으로는 병력, 신체검사, 혈액 검사 및 방사선 검사 등이 이용될 수 있으며, 정확한 진단을 위해서는 혈액도말을 통한 구상적혈구증가증, 자가응집반응 및 Coombs' test 등이 있다(5,15). IMHA의 치료에는 면역억제제인 prednisolone, azathioprine, cyclosporine 및 cyclophosphamide 등이 사용되며, 혈전증과 파종성혈관내응고를 예방하기 위해 aspirin, heparin, dalteparin 및 warfarin 등과 같은 혈전예방제를 사용한다(5).

Weiss와 Brazzell (17)은 IMHA 이환견의 폐사 원인은 혈전색전증에 의한 것이 50-60%를 나타내었다고 하였으며, Weinkle(17) 등에 의하면 IMHA로 폐사한 개에서의 부검 결과, 모두 혈전색전증의 병소가 확인되었다고 각각 보고하였다. 따라서 혈전을 예방해주는 것이 중요하며 예후는 혈전색전증의 치료 정도에 따라 다양하다(17).

본 증례는 6세의 수컷 잡종견이 IMHA로 진단되어 치료를 받는 과정에서 폐사하여 부검한 결과 폐사한 원인이 혈전색전증에 의한 것임을 확인하여 보고한다.

## 증 례

### 병력

환축은 6세의 수컷, 잡종견으로 황색뇨, 식욕부진 및 침울등을 주증으로 충남대학교 수의과대학 부속 동물병원에 내원하였다.

### 실험실검사

혈액학적 검사에서 적혈구용적(PCV) 감소 (7.5%)와 백혈구 증가증 ( $62.9 \times 10^3/\text{ul}$ ) 및 혈소판 증가증( $655 \times 10^3/\text{ul}$ ), 헤모글로빈 감소증 (2.3 g/dl)을 나타내었으며, 혈액요소질소(BUN)

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : songkh@cnu.ac.kr

증가 (67 mg/dl) 및 빌리루빈 증가(3.5 mg/dl)를 확인하였다. 전해질 검사에서는 sodium과 chloride가 각각 136.8 mEq/L와 104 mEq/L로 감소하였다. Reticulocyte production index(RPI) 계산결과 3으로써 재생성 빈혈을 확인하였으며 혈액 도말 검사에서 현저한 구상적혈구증가증을 나타내었다. 자가응집반응 시험에서 강한 양성(+++)의 결과를 얻었으며 노검사에서는 빌리루빈이 검출되었고(+++), 복수분석결과 modified transudate로 판단되었다. Direct Coombs' test 결과 강한 양성(+++)을 반응을 확인하였다. *Babesia gibsoni*와 *Ehrlichia canis*의 감염여부를 확인하기 위해 각각 PCR 검사(13) 및 ELISA kit (SNAP 3Dx, IDEXX Laboratories, USA) 검사를 실시하였으나 모두 음성 반응을 나타내었다.

### 방사선학적 검사

흉부 외측상 방사선 사진상에서 caudodorsal lung field에서 interstitial pattern이 관찰되었고, Vertebra Heart Scale(VHS)는 측정결과(2) 12로 심비대가 관찰되었으며 복배상 방사선 사진상에서는 우심비대가 관찰되었다(Fig 1). 복부 외측상 및 복배상 방사선 사진상에서는 간종대와 비장종대가 각각 관찰되었다(Fig 2).

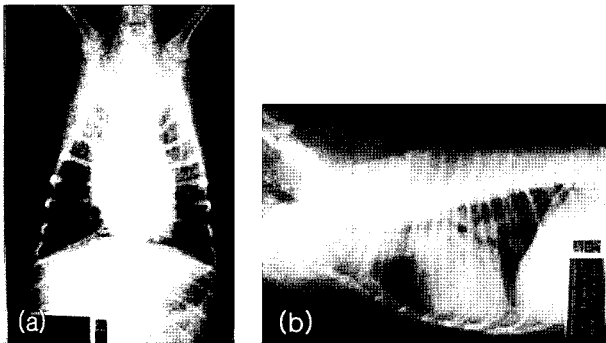


Fig 1. Thoracic radiographic findings; ventrodorsal (a) and lateral (b) view. Interstitial pattern and cardiomegaly were observed.

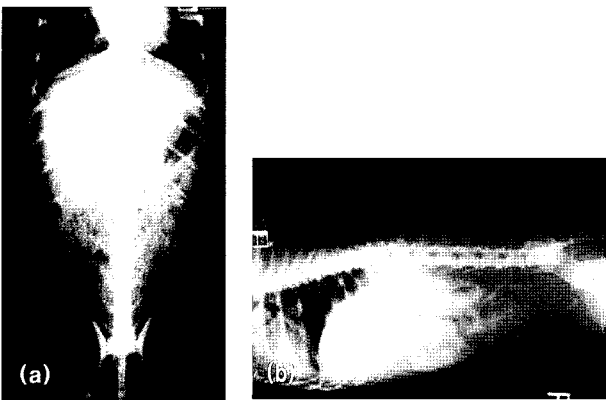


Fig 2. Abdominal radiographic findings; ventrodorsal (a) and lateral view (b). Hepatomegaly, splenomegaly and small amounts of ascites were observed.

### 초음파 검사

초음파 검사를 통하여 간과 담낭, 심장을 관찰한 결과, 간 정맥의 종대와 담낭벽의 부종 및 우심실 비대를 확인할 수 있었다(Fig 3).

### 심전도 검사

심전도 검사에서는 deep S wave를 나타내어 우심실비대 소견이 인정되었다.

### 치료

종합적인 진단결과 IMHA 및 우심부전증으로 진단되어 치료를 시작하였다. 호흡곤란의 개선을 위해 산소공급을 해주었고 5%포도당과 생리식염수로 수액요법을 실시하였으며 속방지를 위해 dexamethasone(디나트륨인산덱사메타손®, 1 mg/kg, IV, SID, 휴온스, 한국)을 투여하였으며 백혈구증가증을 완화하기 위해 cefotaxime(세포탁심나트륨®, 30 mg/kg, IV, BID, CJ(주), 한국)을 투여하였다. 면역억제를 위하여 prednisolone(파마프레드니솔론®, 2 mg/kg, PO, BID, 한국파마(주), 한국)을 경구투여하였으며 간기능 보호제로써 UDCA(우루사®, 10 mg/kg, PO, BID, 대웅제약, 한국)와 위장관보호제로써 ranitidine(라니스®, 2 mg/kg, PO, BID, 쉐라트팜코리아(주), 한국)을 함께 처방하였다. 또한 혈전증의 예방을 위해 heparin(헤파린 나트륨®, 75 IU/kg, IV, BID, 한림제약(주), 한국)을 투여하였다.

치료 1일째에 수혈을 실시하여 PCV수치가 증가하였으나 치료 5일째 백혈구 수치가 여전히 높은 소견을 나타내어 항생제 enrofloxacin(바이트릴®, 5 mg/kg, SC, BID, 바이엘코리아, 한국)과 metronidazole(메트리날®, 25 mg/kg, IV, BID, 대한약품공업(주), 한국)을 추가하였으며 prednisolone의 투여에도 불구하고 PCV수치가 점차적으로 감소소견을 나타내어 azathioprine(이무테라®, 2 mg/kg, PO, BID, 한서제약(주), 한국)을 병용투여 하였다. 그러나 PCV수치는 계속 감소소견을 나타내어 치료 6일째에 2차 수혈을 실시하여 PCV수치를 증가시켰으나 다시 점차적으로 감소소견을 나타내어 cyclosporine

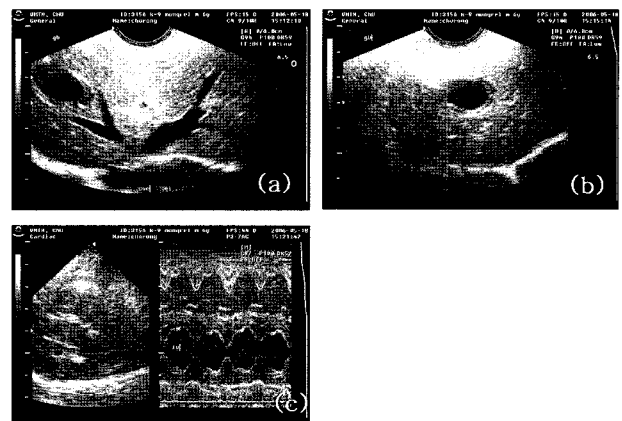


Fig 3. Ultrasonographic findings of the liver, gall bladder and heart. The hepatic vein enlargement(a), gall bladder wall edema(b) and right ventricle hypertrophy was observed(c).

(사이폴엔®, 10mg/kg, PO, BID, 종근당, 한국)을 치료 10일  
 체부터 투여하였으며 이후 PCV, RBC 및 Hb의 수치가 각각  
 증가하는 소견을 나타내었다(Fig 4). 면역억제제의 사용에 의한  
 부작용으로 발생한 간독성을 예방 및 치료하기 위하여 lefotyl  
 (피스리바®, 1/4T/head, PO, BID, 삼진제약(주), 한국)과 tachion  
 (타치온®, 1mg/kg, PO, BID, 동아제약(주), 한국)을 처방해주  
 었다. 치료 13일째에는 백혈구증가증의 완화를 목적으로 대  
 추(GV-14), 합곡(LI-4) 및 족삼리(ST-36) 혈위에, prednisolone  
 과 cyclosporine 등과 같은 약물의 장기간 사용에 따른 간독성  
 발생을 완화하기 위해 간수(BL-18) 담수(BL-19) 및 기문  
 (LIV-5) 혈위에 각각 자침을 실시하였다(5). 적혈구의 생성촉진,  
 신장의 배출 촉진 및 면역기능 조절을 위해 비수(BL-20), 신  
 수(BL-23) 및 곡지(LI-11) 혈위에 각각 자침을 실시하였다  
 (12)(Fig 5). 자침은 1일 1회 20분간, 치료기간동안 지속적으로  
 실시하였으며 자침 후 백혈구 수치와 ALT가 현저히 감소하  
 는 소견을 나타내었다. 본 환축은 prednisolone과 cyclosporine을  
 병용투여하여 양호한 식욕과 활력을 보였으며 실험실적검사  
 에서도 점차 개선되어 가는 과정에서 치료 66일째에 갑작스  
 런 호흡곤란 증상을 나타내며 폐사하여 부검을 실시하였다.

**부검 소견**

초진시 우심실에 대한 초음파 검사 결과 특이적인 소견이  
 없었으나 부검 결과 우심실에서 4 cm × 1 cm 크기의 혈전이

발견되었는데, 이는 생존시 폐동맥에 존재하다가 사후 분리  
 되어 우심실로 유입된 것으로 판단된다(Fig 6).

**조직병리학적 소견**

조직병리학적 검사결과, 간은 hemosiderin의 침착 및 간세  
 포의 괴사가 관찰되었으며(Fig 7 a, b) 비장은 다량의  
 hemosiderin의 침착과 림프구의 침윤이 각각 관찰되었는데  
 (Fig 7 c, d), 이는 혈전과 용혈에 의한 것으로 판단된다. 또  
 한 혈전에서는, 섬유소(fibrin)성분인 hyaline material, 혈소판  
 및 trapped RBCs가 관찰되었다(Fig 7 e, f).

**고 찰**

IMHA는 주로 고양이보다는 개에서 가장 흔한 용혈을 일  
 으키는 질환으로 대부분 원발성 또는 특발성으로 발생하며  
 예방접종, β-lactam계 항생제등의 투여 및 바베시아, 심장사  
 상충 및 렙토스피라감염 등과 같은 속발성 원인에 의해서도  
 발생한다(9,16). 본 증례는 문진과 실험실검사로 속발성 원인  
 들을 배제한 후 원발성 IMHA로 진단하였다. 본 질환은 자  
 신의 자가항체(IgG) 또는 보체(complement)가 적혈구의 표  
 면에 결합되고 주로 간과 비장의 단핵식세포계에 의해 파괴  
 된다(9). 그 결과 자신의 적혈구를 파괴하므로 산소공급이 원

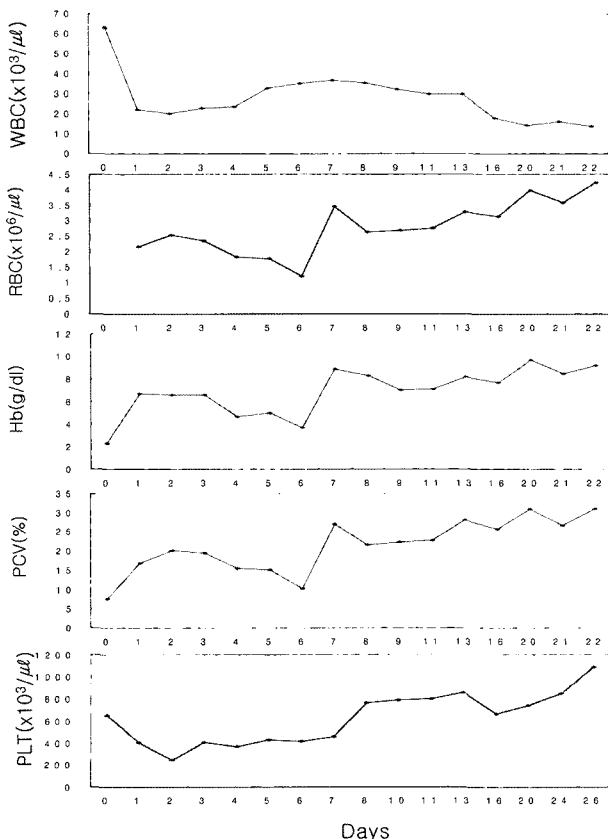


Fig 4. CBC profiles during treatment period.

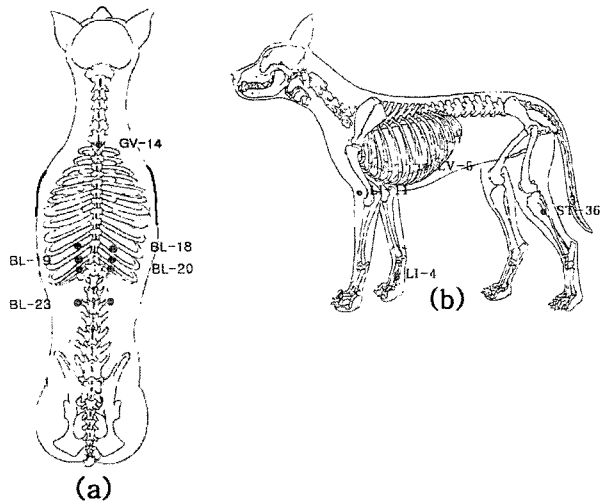
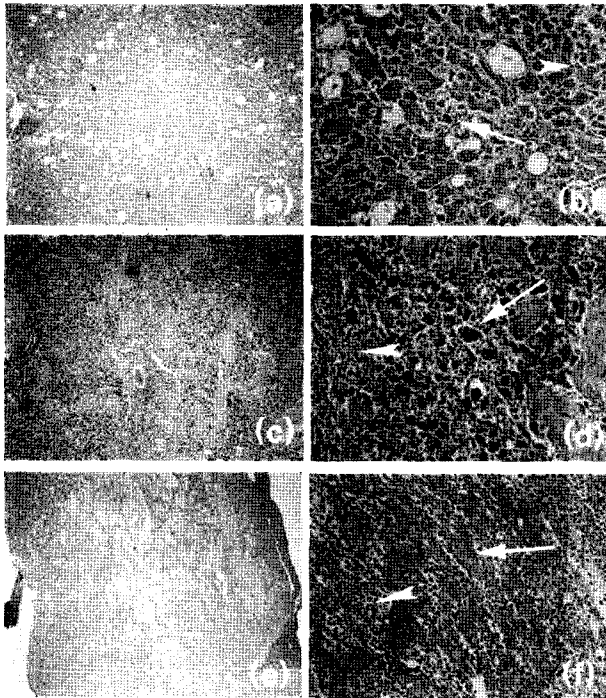


Fig 5. The acupoints selected were GV-14, BL-18, BL-19, BL-20, BL-23, LIV-5, ST-36, LI-11, and LI-4 (a, b) in present case (spots).



Fig 6. A thrombus recovered from the right ventricle at autopsy.



**Fig 7.** Microscopic feature of liver(a,b), spleen(c,d), and thrombus(e,f). (b) white arrow indicated hemosiderin and white arrow head indicated akaryocytosis of hepatocytes by necrosis (H&E stain.  $\times 400$ ). (d) white arrow indicated hemosiderin and white arrow head indicated lymphocyte infiltrations(H&E stain.  $\times 400$ ). (f) white arrow indicated hyaline materials and white arrow head indicated trapped RBCs (H&E stain.  $\times 400$ ). (a), (c), (e) are H&E stain.  $\times 100$ .

활하지 못하게 되어 운동불내성, 호흡곤란, 빈호흡 등과 함께 조혈기관에 영향을 미침으로써 간종대, 비장종대와 용혈에 의한 황달 등의 증상을 나타내고 구상적혈구도 발생한다(4,5,9). 본 증례에서도 운동불내성, 호흡곤란, 빈호흡과 함께 식욕부진, 침울, 점막 창백, 황달, 간종대, 비장종대와 우심부전에 의한 울혈성심부전 및 복수등과 같은 임상증상을 나타내었다.

McManus와 Craig (8)의 보고에 의하면 IMHA 이환건의 경우 간, 비장, 폐, 심장등에서 혈전색전증과 빈혈성 저산소증으로 인하여 허혈성 괴사조직이 발생하여 백혈구증가증이 발생하며 또한 백혈구증가증의 정도와 사후 괴사된 병변부위의 중증정도가 비례한다고 보고하였다. 본 증례에서도 진단 초기부터 지속적인 백혈구증가증이 발생하였는데 항생제를 투여해도 계속 높은 수치를 나타내어 백혈구증가증의 완화를 목적으로 대추, 합곡 및 족삼리 혈위에 1일 1회 20분간 자침을 연속적으로 실시한 결과 현저한 백혈구증가증의 개선효과를 나타내었다. IMHA 이환건의 경우 혈소판감소증이 일반적으로 발생한다고 보고되었으나(9), Bass와 Schultze(1)의 보고에 의하면 혈소판증가증이 발생하는 경우도 있어 hydroxyurea등으로 투약하여도 증상개선의 효과가 없었다고 보고한바 있는데, 본 증례에서는 내원당시에 비해 치료 8일째부터 혈소판수치가 상승하였는데 이는 prednisolone등과 같은 약물의 지속적인 사용에 따른 혈액내 순환 혈소판수의 증가에

의한 것으로 판단된다(11). IMHA의 경우 빈혈에 의한 폐사는 드물며, 극심한 용혈과 혈전 및 감염등의 합병증에 의한 폐사가 많으므로 수혈은 이미 존재하는 자가항체에 의해 용혈의 위험성을 증가시킬 수 있기 때문에 생명에 상당한 위험이 있을 때 실시하도록 권장하고 있다(9,14). 본 증례에서는 PCV가 매우 낮고 생리적활성도가 낮아 생명에 위협을 줄 수 있다고 판단하여 수혈을 실시하였으며 그 결과 1차 수혈 후 PCV가 16.8%, RBC가  $2.54 \times 10^6/\mu\text{l}$ , Hb가 6.7 g/dl로 각각 증가하였으나 다시 수치가 감소하는 소견을 나타내어 치료 6일째에 2차 수혈을 실시하였다. 혈액화학검사에서는 ALT가 정상수치를 나타내었으나 약물치료에 따른 ALT, AST, GGT 등과 같은 간과 관련 수치가 모두 상승하는 것이 관찰되어 이를 완화하기 위한 보조 요법으로써 치료 13일째에 자침요법을 실시하였다. 간에 대한 보조 요법으로써의 간수, 담수 및 기문 혈위를, 면역계와 관련이 있는 곡지 혈위 1일 1회 20분간 자침을 실시하였다(6,12). 간보호제의 지속적인 투여에도 불구하고 상승된 간과 관련된 효소가 개선되지 않았으나 자침요법실시로 ALT가 정상 범위 가까이까지 현저히 감소되는 소견을 나타내었으며 AST 및 GGT도 점차 감소하는 소견을 나타내었다.

IMHA의 치료에 있어서 가장 우선시 되어야 할 점은 면역계의 억제와 혈전색전증의 예방이다(3,17,18). Ettinger(5)는 IMHA의 치료에 있어서 prednisolone 또는 azathioprine의 투여가 효과적이라고 하였으나 본 증례에서는 수혈 후 prednisolone 단독투여 또는 prednisolone과 azathioprine의 병용투여시에는 PCV가 각각 감소하는 소견을 나타내었으나 prednisolone과 cyclosporine의 병용투여 후 PCV가 30%로 지속적으로 유지되는 양호한 결과를 나타내었다. 혈전색전증의 정도에 따라 예후가 달라지므로 가능한 한 빠른 혈전예방제의 투여가 요구된다(9). 본 환축의 경우 IMHA에 의한 혈전색전증이 발생하였을 것으로 판단하여 혈전예방제인 헤파린을 지속적으로 투여하였으나 치료 66일째 갑작스런 호흡곤란으로 폐사하였다. 일반적으로 혈전이 폐순환 부위에 형성되면 폐경색 또는 우심부전을 일으키는데(7), 본 증례에서도 부검결과 우심실에서 혈전이 확인되었다. 이는 폐동맥 부위에 존재했을 것으로 판단이 되며 이로 인해 우심부전과 간울혈 및 복수가 생성되고 사후에 혈전이 폐동맥에서 분리되어 우심실로 역류한 것으로 추정된다(10). 본 환축의 경우에 있어서 혈전예방제로 헤파린을 투여해 주었으나 이미 폐동맥에 혈전이 크게 형성되어 효과적으로 작용하지 못한 것으로 판단된다. 따라서 IMHA의 치료시에 폐사의 주요 원인인 혈전을 예방하기 위해 적절한 혈전예방제를 면역억제제와 병용하여 처방할 경우 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 판단된다.

## 결론

본 환축은 식욕부진 및 침울의 증상으로 본원에 내원하여 혈액도말 검사, 자가응집반응 검사와 direct Coombs' test, X-

ray 검사 및 초음파 검사를 통해 우심부전을 동반한 IMHA로 진단하여 치료하였으나 혈전색전증으로 폐사 하였다.

## 참 고 문 헌

1. Bass MC, Schultze AE. Essential thrombocythemia in a dog: case report and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34:197-203.
2. Buchanan JW, Bücheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 194-199.
3. Carr AP, Panciera DL, Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 504-509.
4. Choi EW, Lee CW. Immune mediated hemolytic anemia. *J Vet Clin* 2001;18:288-292.
5. Ettinger SJ. Hematology and immunology. In: *Veterinary internal medicine*, 6th ed. St. Louis: Elsevier Co. 2004: 1878-1901.
6. Kim MC, Shin SM, Byun HS, Nam YY, Kim JM, Kim MK, Lee KY, Nam TC. The studies on treatment of liver disease using lasers and acupuncture in dogs. *Kor J Vet Clin Med* 1998; 15: 319-324.
7. McGavin MD, Zachary JF. Pathologic basis of veterinary disease. In: *Vascular disorders and thrombosis* 4th ed. St. Louis: Mosby Co. 2006: 63-99.
8. McManus PM, Craig LE. Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases(1994-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 1308-1313.
9. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. In: *Hematology and immunology* 3rd ed. St. Louis: Mosby Co. 2003: 1156-1169.
10. Olman MA, Gan RZ, Yen RT, Villespin I, Maxwell R, Pedersen C, Konopka R, Debes J, Moser KM. Effect of chronic thromboembolism on the pulmonary artery pressure-flow relationship in dogs. *J Appl Physiol* 1994; 76: 875-881.
11. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 4th ed. Ames; Iowa state press. 2002;713-723.
12. Schoen AM. *Veterinary acupuncture: ancient art to modern medicine*, 2nd ed. St. Louis; Mosby Co. 2001; 158-274.
13. Song KH, Kim DH, Hayasaki M. The PCR-based detection of *Babesia gibsoni* in dogs (German shepherds) reared in South Korea. *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98: 149-153.
14. Thompson JP. Systemic immune-mediated disease. In: *Small Animal Practice*. Ohio: W.B. Saunders Co. 1994: 171-174.
15. Tilley LP. *The 5-minute veterinary consult*, 2nd ed. London: British library. 1997: 434-435.
16. Giger U. Hematology and immunology. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, 5th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co. 1999:1793-1797.
17. Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1874-1878.
18. Weiss DJ, Brazzell JL. Detection of activated platelets in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 681-683.