

말티즈 견에서 발생한 뇌수막염에서 이마티닙을 적용한 증례; 임상적 그리고 연속적인 자기공명영상 결과

정동인[†] · 안수진[†] · 황태성 · 이희천 · 송중현 · 조규완¹

경상대학교 수의과대학 동물의학연구소

(Received: December 05, 2016 / Accepted: March 30, 2017)

A Case of Meningoencephalitis Managed with Imatinib Mesylate in a Maltese Dog; Clinical and Serial Magnetic Resonance Imaging Findings

Dong-In Jung[†], Su-Jin An[†], Tae-Sung Hwang, Hee-Chun Lee, Joong-Hyun Song and Kyu-Woan Cho¹

Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 52828, South Korea

Abstract : A 5-year-old intact female Maltese dog was referred to us with a history of left side head tilt and ataxia. Based on magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid analysis results, the patient was tentatively diagnosed to meningoencephalitis of unknown etiology (MUE). Clinical signs were gradually improved and diminished after imatinib mesylate plus prednisolone therapy. At 90 days after treatment, we performed MRI recheck and brain inflammatory lesions were significantly improved compared with initial MRI results. However, the present patient showed head turn and tetraparesis after anesthesia and euthanized according to client's request. This report describes the clinical findings, serial magnetic resonance imaging characteristics under imatinib mesylate treatment in a MUE case.

Key words : dog, imatinib mesylate, meningoencephalitis of unknown etiology (MUE), magnetic resonance imaging (MRI).

서 론

염증성 중추 신경계 질병 중 하나인 뇌수막염(meningoencephalitis)은 개에서 높은 이환율과 사망률을 보이며 이는 수의학에서 빈번하게 관찰되나 아직 뇌수막염이 발생하는 기전은 완전히 밝혀져 있지 않다(13).

수의학에서 뇌수막염은 발생원인에 따라 감염성 또는 비감염성 염증으로 분류한다(18). 감염체가 확인되지 않으면 면역 매개성 또는 유전적인 원인으로 발생한, 발병 원인이 명확히 밝혀지지 않은 비화농성의 뇌수막염(meningoencephalitis of unknown etiology; MUE)으로 판단한다(17).

비감염성 염증성 질병에는 스테로이드 반응성 수막염-동맥염(steroid responsive meningitis-arteritis), 육아종성 뇌수막염(granulomatous meningoencephalitis), 괴사성 뇌수막염(necrotizing meningoencephalitis), 괴사성 백질뇌염(necrotizing leukoencephalitis), 호산성 뇌수막염(eosinophilic meningoencephalitis) 등이 있다(17). 임상증상은 염증의 해부학적 위치와 병변의 심각도에 따라 다양하게 나타난다(13,17). 확진은 조직병리학적 검사 결과를 바탕으로 이루어지기 때문에 사후 진단 전까지는 종 특이성과 임상 증상, 신경 검사, 뇌척

수액(cerebrospinal fluid; CSF) 검사, 컴퓨터 단층 영상(computed tomography; CT) 평가, 그리고 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging; MRI) 평가를 통해 잠정 진단한다(9).

자가면역반응으로 인한 뇌수막염의 경우, 치료를 위하여 1949년 코티솔을 시작으로 약물의 효과와 부작용을 고려하여 사이클로스포린(cyclosporine), 레플루노마이드(leflunomide)와 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil) 등의 다양한 면역억압제를 적용하여 왔다(2,7,8).

한편, 타이로신 카이네이즈 억제제(tyrosine kinase inhibitor)인 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate)는 T cell의 발현에 영향을 미친다고 알려져 있으며, 타이로신 카이네이즈 활성 조절은 인의에서 자가면역반응으로 발생하는 다발성 경화증(multiple sclerosis)의 치료에 효과가 있을 것으로 보고 되어있다(1,3,4,5).

본 증례는 뇌수막염으로 잠정 진단된 환자에서 면역조절 약물로 이마티닙 메실레이트를 적용한 사례로, 단 한 증례이나 개의 뇌수막염에서 이마티닙을 치료제로서 고려할 수 있음을 보여준다.

증 례

5살 암컷 말티즈견이 왼쪽 머리기울임(head tilt)과 보행부전(ataxia)을 주 증상으로 경상대학교 동물의료원에 내원하였

[†]These authors contribute equally to this work
¹Corresponding author.
E-mail : chokw@gnu.ac.kr

다. 본원 내원 5일전 미용 후 머리기울임이 나타나고 보행부진증상으로 진행되었으며, 3개월 전에도 동일한 증상으로 지역병원에서 스테로이드 제제 처방 후 호전된 병력이 있었다. 백신은 모두 접종된 상태였으며, 2개월 전 지역병원에서 왼쪽 외이도 적출술을 시행하였다. 신경검사에서 왼쪽 뒷다리의 고유 수용기 반사(proprioceptive reflex)가 지연되었고 왼쪽 앞, 뒷다리의 도약 반사(hopping reflex)가 지연되어 있었다. 혈액검사 결과에서 특이적인 혈액학적 변화는 관찰할 수 없었다.

병력과 임상증상, 신경검사를 통해 왼쪽의 중추성 전정기관 장애(central vestibular disease)를 우선적으로 고려할 수 있었다. 왼쪽 중이염이 심했던 병력을 고려하여 두부 방사선 사진 촬영, 컴퓨터 단층 영상 촬영을 진행하였으나 특이적인 병변을 확인할 수 없었다. 보다 정확한 평가를 위해 자기공명 영상(APERTO 0.4, Hitachi Medical Co., Japan) 촬영을 실시하였다. 전마취제로 글루코피롤레이트(glycopyrrolate, Mobinul®, Myungmoon pharm., Korea; 0.01 mg/kg)와 염산라니티딘(ranitidine-HCl, Ranitidine-HCl®, BC world pham., Korea; 2 mg/kg)을 피하주사하고 프로포폴(propofol; Provive 1%®, Myungmoon pharm., Korea; 6 mg/kg) 정맥주사로 마취 유도를 진행하였다. 삽관 후 아이소플루란(isoflurane; Ifran®, Hana pharm., Korea)과 산소를 공급하여 호흡 마취를 유지하였다. 자기공명 영상 평가 결과 왼쪽 뇌간(brainstem)에 T1 강조영상에서 등신호, T2 강조영상에서 고신호, 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery; FLAIR) 영상에서 고신호 강도를 나타내는 경계가 불분명하고 불규칙한 형태의 병변이 확인되었다(Figs 1A, 1B, 1D). 이 병변은 조영제(gadodiamide 0.15 mmol/kg IV) 투여 후

T1 강조영상에서 병변과 인접한 뇌수막의 강한 조영증강(meningeal enhancement)을 나타내었다(Fig 1C). 내이에서는 특이적인 병변이 확인되지 않았다. 뇌척수액 검사에서 총 유헤세포수가 72개(정상범위: 0~5개/μL)로 높게 측정되었으며 백혈구 감별 계수상 림프구 80%, 단핵구 12%, 분절 호중구 9%로 상대적인 림프구 세포증가증(Lymphocytic pleocytosis)으로 확인되었다(Fig 2).

마취 후 뇌압의 상승을 완화시키기 위해 환자에게 1 mg/kg의 푸로세마이드(furosemide; Lasix®, Handok, Korea)를

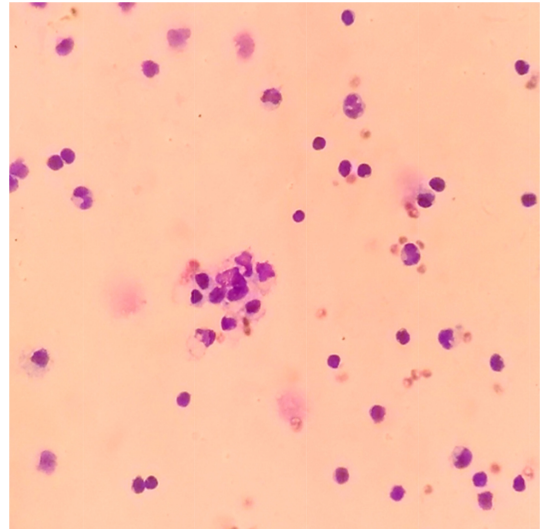


Fig 2. Cytological finding of cerebrospinal fluid in the present case. A moderate pleocytosis (total nucleated cell count: 72 cells/μL) with many lymphocytes composing 80% of the CSF leukocytes, is seen. H&E stain. × 1000.

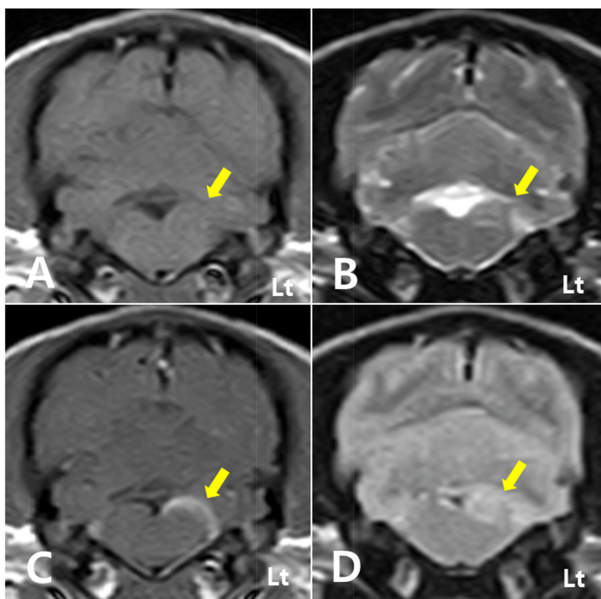


Fig 1. MRI results at initial presentation. The lesion at the level of the brainstem is hyperintense on the transverse T2-weighted image (B) and fluid attenuated inversion recovery image (D). The transverse non-contrast T1-weighted image shows isointense lesion (A). Transverse contrast-enhanced T1-weighted image shows enhancement of the meninges in the adjacent lesion (C).

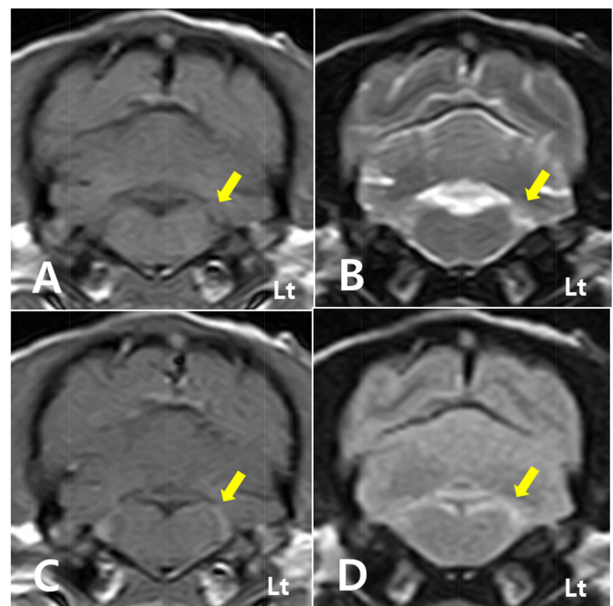


Fig 3. Serial MRI results at 90 days after therapy on the transverse level of the brainstem of the present patient. A: T1-weighted image. B: T2-weighted image. C: contrast-enhanced T1-weighted image. D: fluid attenuated inversion recovery image.

정맥주사하고 15% 만니톨(mannitol; D-Mannitol inj. K.P.[®], Daihan Pharm., Korea; 1 g/kg)을 30분간 점적 주사하였다. 자기 공명 영상 평가와 뇌척수액 검사를 바탕으로 뇌수막염으로 잠정 진단하였으나 뇌수막종과 같은 뇌종양을 완전히 배제하기는 어려웠다. 보호자와 이 부분에 대해서 충분히 상의하고 여러가지 면역조절 약물 가운데 보호자의 동의에 따라 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate; Glivec[®], Novartis Pharma., Germany; 10 mg/kg, sid), 하이드록시우리아(hydroxyurea; Hydrine[®], Korea United Pharm., Korea; 50 mg/kg, eod)와 프레드니솔론(prednisolone; Solondo[®], Yuhan Pharma., Korea; 1 mg/kg, bid)을 경구 처방하였다.

약물 처방 일주일 후, 보행이 점점 정상적으로 회복되고 미끄러지거나 휘청이는 증상이 사라졌다. 머리기울임은 약간 남아있으나 크게 개선되었다. 처방 3주일 후부터는 머리기울임증이나 보행부전이 전혀 나타나지 않았다. 평소 호흡수가 증가하고 간수치가 다소 상승된 것이 확인되어 처방 2주일 후부터 2주간격으로 프레드니솔론 용량을 0.1 mg/kg씩 감량하기 시작하였고 이후 빈호흡의 빈도가 감소하였다.

진단 및 치료 90일째, 이마티닙 메실레이트(10 mg/kg, sid), 하이드록시우리아(50 mg/kg, eod)와 프레드니솔론(0.3 mg/kg, bid)을 투약 중이었으며 증상의 재발 없이 좋은 컨디션을 유지하고 있었다. 치료 효과를 판별하기 위해 자기 공명 영상을 재촬영 하였다. 마취에는 이전 영상 촬영과 동일한 약물을 사용하였다. 이전의 자기 공명 영상 결과(Fig 1)와 비교하였을 때 병변의 크기가 감소하였으며(Figs 3A, 3B, 3D) 뇌수막의 조영 증강 효과가 감소한 것이 확인되었다(Fig 3C). 자기 공명 영상 촬영 이후 뇌압 상승의 완화를 위해 1 mg/kg의 푸로세마이드를 정맥주사하고 1 g/kg의 만니톨을 30분간 점적 주입하였다. 이후 의식을 회복했으나 고개 돌림(head turn), 사지마비(tetraparesis)의 신경 증상이 심하게 나타났고 횡과 자세 상태(recumbency)가 지속되었다. 두부 자기 공명 영상 재촬영 3일 후 보호자의 요청에 따라 진단 94일만에 안락사를 실시하였고, 보호자의 거절로 사후 부검은 실시되지 않았다.

고 찰

개에서 비감염성 뇌수막염의 발병 기전은 잘 알려져 있지 않다(7). 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier; BBB)의 붕괴, 뇌부종(cerebral edema)과 뇌의 허혈(ischemia) 등이 뇌막의 염증에 영향을 끼친다(20). 많은 연구들에서 자가면역성 질병의 가능성이 제시되고 있으며, 면역 반응을 줄이는 것이 환자를 위한 최선의 치료법이라고 알려져 있다(7,8,16).

본 증례의 말티즈 환자는 병력과 만성적으로 나타난 임상 증상, 림프구성 세포 증가증의 뇌척수액 검사 결과 및 자기 공명 영상 결과를 바탕으로 감염성 뇌수막염 가능성은 매우 낮게 평가되었고 국소적인 형태(focal form)의 육아종성 뇌수막염이 감별진단목록 최상위로 잠정 진단 되었다. 부검 및 조직병리학적 검사가 진행되지 않아 감별진단목록에서 맥락열기종(choroid plexus tumor)이나 뇌수막종(meningioma) 등의 뇌종양을 완전히 배제할 수는 없었다.

현재까지 사후 부검을 통해 괴사성 뇌수막염, 백질 뇌염,

또는 육아종성 뇌수막염으로 진단된 개를 대상으로 병원체(pathogen)나 항원(antigen)을 찾기 위한 수많은 연구들이 진행되었으나 신경교섬유질 산성 단백질(gial fibrillary acidic protein; GFAP)이 관련 있다는 보고 외에 자세한 병인(etiology)에 대해서는 아직 알려진 바 없다(14,16). 이는 인의에서 특정 병원체나 항원이 아직 확인되지 않은 다발성 경화증과 유사하다. 다발성 경화증은 인의에서 자가면역매개성 염증반응으로 발생한다고 알려져 있으며 특히 중추신경의 백색질에 영향을 미치는 탈수초성(demyelinating) 염증 질환이다(14). 괴사성 뇌수막염으로 진단된 퍼그견을 대상으로 한 연구에서 사람의 다발성 경화증과 퍼그견의 임상적 증상, 병리학적 특징 그리고 주 조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex; MHC) class II의 유전적 관련성이 일치한다고 보고되어 있다(5). 사람에서 다발성 경화증처럼 개의 뇌 질병 역시 유전적 또는 환경적 요소에 의해 발생할 수 있다고 알려져 있다(14).

비감염성 뇌수막염의 경우 일반적으로 치료제로 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드를 사용하지만 장기적인 코르티코스테로이드의 사용은 많은 부작용을 동반할 수 있기 때문에(7) 이 환자에서는 초기에 고용량의 코르티코스테로이드 적용 후 서서히 투여 용량을 줄여나갔다. 코르티코스테로이드 단독 치료의 한계는 분명하고 충분한 치료효과를 기대할 수 없었기 때문에 이 환자에게 타이로신 카이네이즈 억제제인 이마티닙 메실레이트를 적용하였다.

이마티닙은 자가면역성 뇌척수염과 다발성 경화증의 동물 모델에서 혈액-뇌 장벽을 강화하고 면역 반응을 조절함으로써 관련 염증세포의 작용과 사이토카인의 생성을 막아 신경의 염증 작용을 개선하는 효과가 있고 그에 따라 증상이 발현하는 시기를 상당히 늦추며 병의 진행 과정을 약화시킨다고 보고되어 있다(1). 또한 종양세포의 분화, 전이, 혈관 신생과 같은 비정상적 활동을 매개하는 것으로 알려진 타이로신 리셉터(tyrosine receptor)를 경쟁적으로 저해하며 뇌-혈관 장벽을 통과할 수 있어서 사람과 개의 뇌수막종과 신경교종(glioma) 등의 다양한 뇌종양에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다(3,10).

사이클로스포린, 레플루노마이드, 마이코페놀레이트 모페틸 등의 면역억압약물들은 서로 다른 반응을 거치지만 결과적으로 T cell의 활성화를 막는 기작으로 자가 면역 반응을 억제한다(2). 인의에서 다발성 경화증의 동물 모델로 개발한 자가면역성 뇌척수염 환자를 대상으로 한 연구에서 타이로신 카이네이즈는 T cell의 발현에 영향을 미치며 다발성 경화증의 발병과 유의한 관련이 있다고 보고하였다(4). 따라서 우리는 이마티닙이 본 환자의 증상을 완화시킬 수 있을 것이라고 기대하였다.

가능성은 매우 낮았으나 맥락열기종(choroid plexus tumor)이나 뇌수막종(meningioma) 등의 뇌종양을 완전히 배제할 수는 없었으므로 하이드록시우리아가 같이 사용되었다. 하이드록시우리아는 리보뉴클레오티드 환원효소(ribonucleotide reductase)를 억제하여 DNA 합성에 영향을 끼쳐 세포 분열 S기의 세포주기를 막기 때문에 항암제로 사용한다(15). 특히 인의에서 이마티닙과 하이드록시우리아를 함께 사용하는 경우, 하이드록시우리아가 세포 기능을 억압하는 동안 이마티

닙의 타이로신 리셉터 억제 작용이 더 증가하여 원발성 CNS 종양에 효과적이었다는 보고가 있으나 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다(15,19). 뿐만 아니라 하이드록시유리아는 활성화된 T cell의 수를 증가시키는 기능을 줄여 면역을 조절한다는 보고(6,12)가 있어 본 환자와 같은 면역 매개 질병에 효과적일 수 있으나 수의에서의 연구는 부족한 상황이다.

치료에 대한 환자의 반응은 임상 증상의 개선과 함께 연속적인 자기 공명 영상 검사 결과를 통해 더 정확히 평가할 수 있을 것이라 판단하였다. 치료 시작 이후 임상증상은 모두 사라져 발병 이전만큼 정상적인 생활을 하고 있었고 90일 후의 자기 공명 영상 평가에서도 이전 결과와 비교하여 병변의 진행이 억제되었으며 뇌수막의 염증이 감소한 것을 확인할 수 있었다.

전신 마취는 신경세포의 기능에 영향을 주는데 특히 뇌는 마취제의 신경 독성에 민감하다고 알려져 있다(11). 두개 내(intracranial) 질병이 있는 환자의 경우 뇌의 자동 조절 능력(cerebral autoregulation capacity)에 영향을 쉽게 받기 때문에(4) 두개 내압(intracranial pressure; ICP)과 그에 따른 대뇌 혈류의 흐름과 뇌척수액 생산과 흐름을 고려해야 한다(11). 본 환자는 두 번째 자기 공명 영상 촬영 후 마취에서 깨어난 후 치료 전과 다른 여러가지 신경 증상을 나타내었고 두개 내 압력이 상승했을 때 보이는 고혈압, 서맥과 호흡장애의 쿠싱의 3징(cushing's triad)를 나타내었으며 뇌압을 낮추기 위해 적용한 이노제, 만니톨 등의 약물 처치에 반응하지 않았다.

본 증례 보고는 개에서 발생한 비감염성 뇌수막염의 임상 증상, 연속적인 자기 공명 영상학적 결과를 잘 나타내고 있으며 개의 뇌수막염에 대한 치료제로서 이마티닙 사용의 가능성을 보여준다.

참고문헌

- Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Eriksson U, Olsson T, Nilsson I. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response. *PLoS One* 2013; 8: e56586.
- Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14: s2-8.
- Azizi G, Haidari MR, Khorramizadeh M, Naddafi F, Sadria R, Javanbakht MH, Mirshafiey A. Effects of imatinib mesylate in mouse models of multiple sclerosis and in vitro determinants. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014; 13: 198-206.
- Couturier N, Bucciarelli F, Nurdinov RN, Debouverie M, Lebrun-Frenay C, Defer G, Goertsches RH. Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility. *Brain* 2011; 134: 693-703.
- Greer KA, Wong AK, Liu H, Famula TR, Pedersen NC, Ruhe A, Neff MW. Necrotizing meningoencephalitis of Pug dogs associates with dog leukocyte antigen class II and resembles acute variant forms of multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 2010; 76: 110-118.
- Inayat MS, El-Amouri IS, Bani-Ahmad M, Elford HL, Gallicchio VS, Oakley OR. Inhibition of allogeneic inflammatory responses by the ribonucleotide reductase inhibitors, didox and trimidox. *J Inflamm* 2010; 7: 43.
- Jung DI, Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jeon HW, Kim JW, Heo RY, Sung HJ, Eom KD, Lee JH, Woo EJ, Park HM. A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 1303-1306.
- Jung DI, Kim JW, Park HM. Long-term immunosuppressive therapy with cyclosporine plus prednisolone for necrotizing meningoencephalitis in a pekingese dog. *J Vet Med Sci* 2012; 74: 765-769.
- Jung DI, Lee HC, Ha J, Jung HW, Jeon JH, Moon JH, Lee JH, Kim NH, Sur JH, Kang BT, Cho KW. Unsuccessful cyclosporine plus prednisolone therapy for autoimmune meningoencephalitis in three dogs. *J Vet Med Sci* 2013; 75: 1661-1665.
- Jung HW, Lee HC, Kim JH, Jang HM, Moon JH, Sur JH, Ha J, Jung DI. Imatinib mesylate plus hydroxyurea chemotherapy for cerebellar meningioma in a Belgian Malinois dog. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1545-1548.
- Leece E. Neurological disease. In: BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia, 2nd ed. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association. 2007: 284-294.
- Lori F. Hydroxyurea and HIV: 5 years later-from antiviral to immune-modulating effects. *AIDS* 1999; 13: 1433-1442.
- Munana KR. Head tilt and mystagmus. In: BSAVA manual of canine and feline neurology, 3rd ed. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association. 2004: 163-170.
- Park ES, Uchida K, Nakayama H. Comprehensive immunohistochemical studies on canine necrotizing meningoencephalitis (NME), necrotizing leukoencephalitis (NLE), and granulomatous meningoencephalomyelitis (GME). *Vet Pathol* 2012; 49: 682-692.
- Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE, Coan A, Gururangan S, Lipp ES. Phase II study of gleevec plus hydroxyurea in adults with progressive or recurrent low-grade glioma. *Cancer* 2012; 118: 4759-4767.
- Shibuya M, Matsuki N, Fujiwara K, Imajoh-ohmi S, Fukuda H, Pham NT, Tamahara S, Ono K. Autoantibodies against glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluids from Pug dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 241-245.
- Taylor SM. Encephalitis, myelitis, and meningitis. In: Small animal internal medicine, 5th ed. St Louis: Elsevier Mosby. 2014: 1036-1041.
- Thomas WB. Nonneoplastic disorders of the brain. *Clin Tech small Anim Pract* 1999; 14:125-147.
- Tipping AJ, Mahon FX, Zafirides G, Lagarde V, Goldman JM, Melo JV. Drug responses of imatinib mesylate-resistant cells: synergism of imatinib with other chemotherapeutic drugs. *Leukemia* 2012; 16: 2349-2357.
- Zachary JF. Central nervous system (CNS). In: Pathologic basis of veterinary disease, 5th ed. St Louis: Elsevier Mosby. 2012: 780-802.