

Pug dog에서 발생한 괴사성 뇌막뇌염 증례보고

박은정 · 김대용 · 김재훈* · 권오경

서울대학교 수의과대학
수의과학연구소*

(1996년 1월 9일 접수)

Necrotizing meningoencephalitis in a pug dog in Korea

Eun-jung Bak, Dae-yong Kim, Jae-hoon Kim*, Oh-kyeong Kweon

College of Veterinary Medicine, Seoul National University
National Veterinary Research Institute*

(Received Jan 9, 1996)

Abstract : A case of necrotizing meningoencephalitis was described in a 3-year-old female pug dog.

Significant histopathological changes were confined to the brain.

Histopathologically, brain lesion of the pug dog was characterized by (1) severe lymphocyte, plasma cell and macrophage infiltration in the meninges and gray and white matter of the cerebral hemisphere, (2) perivascular mononuclear cell cuffing and (3) focal polioencephalomalacia in the gray matter of cerebrum.

Replicate sections of the brain and lung were negative for fungal infection, canine distemper and toxoplasmosis on PAS stain and immunohistochemistry, respectively.

Based on clinical signs, histopathological and immunohistochemical studies, this case was diagnosed as necrotizing meningoencephalitis in pug dog that had not been previously described in Korea.

Key words : Pug dog, necrotizing meningoencephalitis, encephalomalacia, cerebrum.

서 론

Pug dog에서 발생하는 괴사성 뇌막뇌염은 주로 뇌막, 대뇌 회색질 및 백색질에 광범위한 괴사와 함께 비화농성 염증세포의 침윤을 나타내기 때문에 일명 "Pug dog encephalitis" 라고 명명되어 왔다^{1,2,3,4}.

Pug dog의 괴사성 뇌막뇌염은 1983년에 DeLahunta가 최초로 보고하였으며⁵, 그뒤 Cordy와 Holliday¹는

pug dog의 괴사성 뇌막뇌염은 광범위한 대뇌반구의 괴사와 다발성이고 매우 심한 연질막염과 림프구, 형질세포 및 큰 포식세포로 이루어진 혈관주위 원형세포 침윤 등의 병변을 특징적으로 나타낸다고 하였다. 한편 Bradley²는 심근의 괴사를 동반한 pug dog의 괴사성 뇌막뇌염을 보고하였는데, 이러한 심근의 괴사는 신경 손상으로 인해서 유발되는 이차반응이라고 추정하였다. Kobayashi 등³은 일본에서 최초로 3두의 pug dog에

서 발생한 괴사성 뇌막뇌염을 보고하면서 병리조직학적으로 3가지의 특징적인 병변을 보고한 바 있다.

최근까지 pug dog의 괴사성 뇌막뇌염은 종특이적으로 유발되는 질병이라 여겨져 왔으나 Stalis 등⁴이 maltese에서 유발된 괴사성 뇌막뇌염과 pug dog에서 발생하는 괴사성 뇌막뇌염을 임상적 및 병리조직학적으로 비교 관찰하였던 바 서로 유사한 결과를 나타내었다고 보고하면서 pug dog의 괴사성 뇌막뇌염이 종특이적으로 발생한다는 추측에 의문을 제기하였다. 그 밖에도 Tipold 등⁶은 Yorkshire terrier에서 발생한 괴사성 뇌염을 관찰하였던 바 pug dog의 괴사성 뇌막뇌염과는 달리 괴사병변이 주로 뇌줄기에서 관찰된다고 보고하였다.

본 저자들은 서울대학교 부속동물병원에서 부검의뢰된 pug dog에 대해 실시한 병리학적검사와 면역조직화학 염색결과 “괴사성 뇌막뇌염(necrotizing meningoencephalitis)”으로 판명되었기에 그 증례를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1995년 7월 12일에 갑작스런 경련과 유연증상으로 인해 서울대학교 부속동물병원에 의뢰되어 치료도중 폐사한 3년령 암컷 pug dog의 사인을 규명하기 위해서 부검을 실시하였다.

일반적인 부검술식에 준하여 세밀히 외관검사를 실시한 후 개봉하여 각종 실질 장기에 대한 육안적 병리소견을 관찰하였고, 실질장기를 적출하여 10% 중성포르말린용액에 고정시킨 다음 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다.

4 μ m의 두께로 조직절편하여 hematoxylin-cosin(H&E) 염색을 실시한 다음 광학현미경으로 관찰하였다. 또한 곰팡이의 감염여부를 확인하기 위하여 뇌와 폐조직에 대한 PAS(periodic acid-Schiff) 염색을 아울러 실시하였다.

Canine distemper virus(CDV)와 *Toxoplasma gondii* (*T gondii*)의 항원을 검출하기 위해 대뇌, 소뇌 및 폐장에 대하여 Hsu 등⁷의 방법에 따라 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 파라핀 포매조직을 탈파라핀시킨 다음 0.3% H₂O₂ 함유 무수 메탄올에 30분간 처리하고, 정상 염소 혈청으로 20분간 반응시켰다. 일차항체는 canine distemper virus 단클론항체와 *Toxoplasma gon-*

*dii*의 다클론항체를 수의과학연구소로부터 분양받아 각각 40배, 160배로 희석하여 37℃에서 2시간 동안 반응시킨 다음, 차가운 PBS로 수세하였다. 이차항체는 CDV의 경우 biotinylated anti-mouse IgG, *T gondii*의 경우에는 biotinylated anti-rabbit IgG (Vector Laboratories, Inc. Burlingame, USA)를 각각 30분간 반응시킨 뒤 avidin-biotin complex 용액을 30분간 적용시키고 DAB (3, 3'-diaminobenzidzin tetrachloride)로 발색하였다. 핵 대조염색으로 Mayer's hematoxylin 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

결 과

병리해부학적 검사시 특징적인 육안병변은 관찰되지 않았다. 병리조직학적으로 대뇌에서는 뇌막과 회색질 및 백색질 모두 광범위한 단핵세포 계통의 염증세포 침윤이 관찰되었다. 대뇌의 거미막하강에는 림프구, 형질세포 및 큰 포식세포들이 현저하게 침윤된 비화농성 뇌막염 소견을 나타내었고, 이러한 염증세포는 주위 대뇌 피질부위에 까지 파급되는 양상을 보였다(Fig 1). 일부의 뇌막에 분포하는 혈관벽은 균질의 무구조한 호산성의 섬유양 괴사소견을 나타내기도 하였다. 대뇌의 회색질과 백색질에는 혈관주위 원형세포 침윤이 관찰되고 주변 뇌실질에도 림프구, 형질세포 및 큰포식세포 등이 침윤되어 있었다(Fig 2). 혈관의 내피세포는 중창되어 있고, 때로 심하게 영향받은 혈관주위에는 소수의 호중구도 침윤되어 있었다. 이러한 변화양상은 백색질보다 회색질에서 더욱 심하게 나타났다.

대뇌 회색질 및 백색질과의 인접부위 곳곳에는 큰 포식세포가 광범위하게 침윤되어 있는 뇌연화증이 관찰되었고, 더욱 심하게 진행된 부위에는 뇌실질의 공동화로 발전되는 양상도 나타내었다(Fig 3). 대뇌 회색질에 존재하는 신경원의 핵은 농축되어 있고, 세포질은 균질의 무구조하게 호산성으로 변화된 괴사소견을 나타내었으며, 때로 신경원 탐식현상도 관찰할 수 있었다. 소뇌의 백색질 부위에는 국소적으로 단핵세포의 침윤소가 보였다(Fig 4).

폐에서는 폐포 모세혈관의 충혈로 인해 폐포벽이 비후되어 있었고 기타 다른 장기에서는 특징적인 조직학적 변화를 관찰할 수 없었다.

폐와 뇌조직에 대한 곰팡이의 감염여부를 확인하기

위해 실시한 PAS 염색은 모두 음성반응을 나타내었다. 또한 대뇌, 소뇌 및 폐장에 대하여 CDV와 *T gondii*의 항체를 이용하여 면역조직화학적 염색법을 실시한 결과 역시 양성반응을 관찰할 수 없었다.

고 찰

Pug dog에서 발생하는 괴사성 뇌막뇌염은 대뇌반구에 친화성을 나타내며, 뇌막과 이에 인접하는 대뇌피질에 비화농성 염증세포의 침윤을 시작으로, 심한 경우에는 대뇌의 백색질 부위에까지 영향을 미칠 수 있다¹. 또한 뇌막과 대뇌의 혈관주위에 림프구, 형질세포 및 큰 포식세포 등 염증세포의 침윤과 신경원세포의 선택적인 괴사 및 주로 뇌막과 회색질 및 인접한 백색질에 나타나는 뇌연화병변은 괴사성 뇌막뇌염의 특징적인 병변이다^{1-4,8}.

Pug dog의 괴사성 뇌막뇌염의 원인과 발병기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 현재까지 여러가지 추측들이 대두되었다. Pug dog의 괴사성 뇌막뇌염과 감별을 요하는 질병으로는 개 육아종성 뇌막뇌염 (canine granulomatous meningoencephalitis: GME), alpha-type herpesvirus에 의한 뇌염, 톡소플라즈마병, 개 디스토포 뇌염, 곰팡이 감염 등이 있다¹.

Pug dog의 괴사성 뇌막뇌염은 주로 대뇌 회색질부위에 친화성이 있는 반면, GME는 대뇌 백색질부위에 대해 친화성을 나타낸다^{3,8}. 또한 GME는 뇌연화병변은 거의 나타나지 않고, 병변의 경과가 지속되면 유상피세포와 큰 포식세포로 구성된 결절을 관찰할 수 있다^{9,10}. 그러나 본 예에서는 뇌막과 대뇌 백색질 및 회색질에 염증반응과 뇌연화 소견은 관찰되었으나, 유상피세포 또는 큰 포식세포로 구성된 결절은 형성되어 있지 않아 GME와는 감별이 용이하였다.

Alpha-type herpesvirus 뇌염은 2주일 전후의 어린 연령에서 발생¹¹하며 간장, 신장, 폐장, 부신 등에 소상괴사소를 형성하고 특히 중추신경계에서는 주로 소뇌에 소상괴사가 나타난다. 또한 뇌, 간장, 폐장, 비장, 부신 등의 장기에서 섬유소성 삼출물을 동반한 국소성 괴사소견과 함께 괴사소 주위 실질세포에서 호산성의 핵내 봉입체를 관찰할 수 있다.

톡소플라즈마병의 경우에는 대뇌의 괴사소가 주로 혈관과 관련되어 나타나기 때문에 본 괴사성 뇌막뇌염의 호발부위와는 차이가 있었으며¹, 또한 CD의 경우도 병변이 나타나는 부위가 소뇌와 뇌간에 대해 친화성이 있어¹² 대뇌에서 주된 병변이 나타나는 본 예와 차이가 있었다. 또한 본 예에서 *T gondii*와 CDV 항원을 검출하기 위한 면역조직화학적 염색결과 모두 음성반응을 나타내었다.

Pug dog의 괴사성 뇌막뇌염의 원인으로 유전적 소인도 추정되었는데 Vandeveld는 미지의 바이러스에 대해 수용체로 작용할 수 있는 종특이 조직항원을 pug dog이 함유하고 있거나 또는 비전형적인 면역반응을 일으킬 수 있는 유전자의 품종 특이 구성성분을 가질 수 있다고 주장하였다¹³.

이상의 병리조직학적 및 면역조직화학적 염색결과를 토대로 살펴보았을 때 본 pug dog에서 유발된 질병은 "Pug dog encephalitis"와 일치한 소견을 나타내었기에 "괴사성 뇌막뇌염 (necrotizing meningoencephalitis)"으로 진단하였다.

결 론

1995년 7월 12일에 갑작스러운 경련과 유연증상으로 서울대학교 부속동물병원에 의뢰되어 치료 도중 폐사한 3년령 암컷 pug dog에 대하여 병리조직학적 및 면역조직화학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 병리조직학적 검사시 대뇌 회색질과 백색질에 나타나는 광범위한 비화농성 염증세포의 침윤, 뇌막과 대뇌의 혈관주위 원형세포침윤, 대뇌 회색질부위 신경원의 선택적인 괴사와 주로 대뇌 회색질과 백색질 인접부위에서 뇌연화증이 관찰되었다.

2. 폐와 뇌조직은 곰팡이를 검출하기 위해 PAS 염색과 *T gondii*와 CDV 항원을 검출하기 위해 실시한 면역조직화학적 검사에서 모두 음성반응을 나타내었다.

3. 이상의 임상적, 병리조직학적 및 면역조직화학적 결과를 종합하여 볼 때 본 예는 pug dog에서 발생한 급성 "괴사성 뇌막뇌염"으로 진단하였다.

Legends for figures

- Fig 1.** Nonsuppurative meningitis and mononuclear cell infiltration of the subjacent cerebral cortex. H & E, $\times 100$.
- Fig 2.** Perivascular mononuclear cell cuffing showing infiltration into the surrounding parenchyma. H & E, $\times 200$.
- Fig 3.** Focal encephalomalacia (M) and infiltration of lymphocytes, plasma cells and macrophages in the gray matter of cerebrum. H & E, $\times 100$.
- Fig 4.** Focal mononuclear cell infiltration in the white matter of cerebellum. H & E, $\times 100$.

참 고 문 헌

1. Cordy DR, Holliday TA. A necrotizing meningoencephalitis of Pug dog. *Vet Pathol*, 26 : 191~194, 1989.
2. Bradley GA. Myocardial necrosis in a Pug dog with necrotizing meningoencephalitis. *Vet Pathol*, 28 : 91~93, 1991.
3. Kobayashi Y, Ochiai K, Umemura T, et al. Necrotizing meningoencephalitis in Pug dog in Japan. *J Comp Pathol*, 110 : 129~136, 1991.
4. Stalis IH, Chadwick B, Dayrell-hart B, et al. Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Vet Pathol*, 32 : 230~235, 1995.
5. DeLahunta A. Chronic encephalitis of Pug dog. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. DeLahunta A, ed. Saunders WB. Philadelphia, pp 384~385, 1983.
6. Tipold A, Fatzet R, Jaggy A, et al. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract*, 34 : 623~628, 1993.
7. Hsu SA, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*, 29 : 577~580, 1981.
8. Jubb KVF, Hutable CR. Inflammation in the central nervous system. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, eds. *Pathology of Domestic Animals*. 4th ed. Academic Press Inc, pp 400~425, 1993.
9. Cordy DR. Canine granulomatous meningoencephalitis. *Vet Pathol*, 16 : 325~333, 1979.
10. Maeda H, Ozaki K, Horikiri K, et al. Histologic and topographical characteristics of canine granulomatous leptomenigitis. *J Comp Pathol*, 111 : 55~63, 1994.
11. Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. Encephalitis in the newbornPup due to a canine herpesvirus. *Vet Pathol*, 5 : 135~145, 1968.
12. Lisiak JA, Vandeveld M. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet Pathol*, 16 : 650~660, 1979.
13. Vandeveld M. Neurologic disease of suspected infectious origin. In: *Infectious disease of the dog and cat*. Greene CE, 1st ed. Saunders WB. Philadelphia, pp 862~870, 1990.

