

## 말티즈견에서 괴사성 뇌막뇌염 증례

박진희 · 엄기동<sup>1</sup> · 김재훈\* · 성윤상 · 이해운 · 이상관 · 장광호 · 이근우 · 권오덕 · 박현정\* · 오태호

경북대학교 수의과대학

\*제주대학교 수의학과

### A Case of Necrotizing Meningoencephalitis in a Maltese Dog

Jin-hee Park, Ki-dong Eom<sup>1</sup>, Jae-hoon Kim\*, Yun-sang Seong, Hae-oon Lee, Sang-gwan Lee, Kwang-ho Jang, Keun-woo Lee, Oh-deog Kweon, Hyun-jung Park\* and Tae-ho Oh

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

\*Department of Veterinary Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

**Abstract:** A 18-month-old, male Maltese dog with acute seizure was referred to Veterinary Medical Teaching Hospital, Kyungpook National University. Abnormal neurologic findings included a tendency to fall to the left, turn and circle to the right, negative bilateral menace responses and pupillary light reflexes, and diminished responses to facial sensation testing on both sides. Radiographic signs were normal, except for occipital dysplasia. Magnetic resonance imaging of the brain revealed bilateral asymmetric ventriculomegaly, which is more on left side. Cerebral edema was also suspected. The dog died after 9 days from the onset of seizure, and a necropsy was performed. Histopathologically, the brain lesions in the meninges and the cerebral cortex of this dog was presented. There was severe diffuse nonsuppurative inflammation in perivascular area of the meninges and the cerebral white matter. Based on the results, this case was diagnosed as necrotizing meningoencephalitis in Maltese dog.

**Key words :** maltese, necrotizing meningoencephalitis, MRI.

## 서 론

Maltese 견에서 발생하는 괴사성 뇌막뇌염(necrotizing meningoencephalitis; NME)은 원인불명의 급성 또는 만성 진행성 경과를 보이는 치명적인 질환이다<sup>5,8</sup>. 주로 뇌막과 이에 인접하는 대뇌 피질에 비화농성 염증세포 침윤과 광범위한 괴사가 특징이며, 심한 경우 대뇌 백색질 부위에까지 영향을 미칠 수 있다<sup>3,10,12</sup>. NME는 Pug에서 종특이적으로 유발되는 질병이라 여겨져 왔으나, Maltese 견에서 유발된 NME와 임상학적 및 병리조직학적으로 유사하지만, 동일 질병인지에 대해서는 확실히 밝혀져 있지 않다<sup>5,10,12</sup>. 가장 일반적인 임상증상은 전신성 경련과 혼수상태이며, 우울, 식욕부진, 회전병, 진전, 마비, 경부 강직 및 활모양강직 등을 들 수 있다<sup>3,5,13</sup>.

본 증례는 전신 경련증상으로 내원한 1년 6개월령 Maltese에서 병력청취, 신체검사, 뇌척수액검사, 자기공명 단층영상(MRI)검사 및 병리조직학적 검사를 통해서 급성 NME로 진단된 증례에 대해 보고하고자 한다.

## 증 례

### 병력 및 임상증상

체중 2.0 kg의 1년 6개월령 Maltese 수컷이 내원 3일전부

터 나타난 주기적 발열과 1회 발작 병력있는 상태에서, 대구 지역 인근 동물병원에서 진통제 및 항생제 치료로 증상이 일시적으로 완화되었지만, 익일 5분 간격으로 경련, 비자발적 배뇨배변, 우측 두부경사 및 우측 회선운동을 나타내어 경북대학교 동물병원에 의뢰되었다.

### 신체검사

검체는 5종 종합백신을 1주전 추가 접종한 상태였으며, 신체검사상 미열(39.5°C)과 빈호흡(80회/분)을 보였고 혼미, 좌측 황와위, 후궁반장, 좌측 입술마비, 과다유연 증상이 나타났다. 신경기계 검사결과 양측 동공빛반사, 위협반사, 안검반사, 각막반사 소실과 좌측 외안각자극, 좌측 눈동자 움직임, 윗수염과 아래턱 피부자극, 혀 대칭성, 개구반응에서 이상을 나타내었다. 동공 크기는 좌우 비대칭이었으며 외측사시가 우측 눈에서 관찰되었다. 진정을 위해 diazepam (삼진디아제팜®, 삼진제약) 1 mg/kg을 정맥투여 하였으며, dexamethasone (동광덱타손®, 동광제약) 0.2 mg/kg, cefotaxim (세포탁심나트륨®, 하원제약) 30 mg/kg으로 염증과 세균감염을 염두에 두어 대증 요법을 실시하였다.

### 혈액검사

혈액검사상 전체 백혈구 수치의 미약한 증가( $21.7 \times 10^3$  개/ $\mu$ l)를 제외하고 정상 혈액상을 보였다. 혈청학적 검사에서 측정범위를 초과하는 AST 상승과 CPK 상승 이외에는 모두

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : eomkd@knu.ac.kr

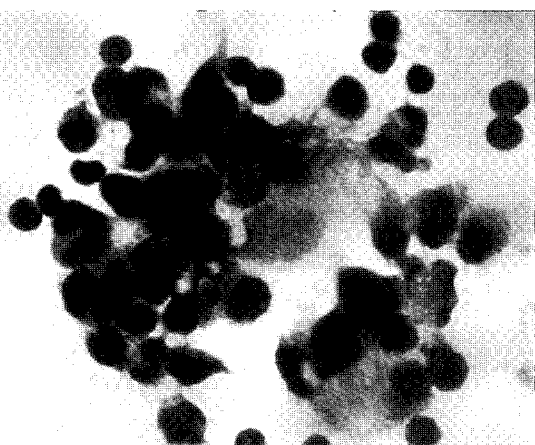
정상 소견을 보였다. 혈청을 이용한 개 디스토펜퍼항원 진단키트(비아이티 래피드 컬러 씨디브이 키트®, 바이오인디스트) 검사결과 음성이었다.

**방사선학적 소견**

단순방사선 촬영 결과 후두골이형성 외 특이소견은 관찰되지 않았다.

**뇌척수액 검사**

후두골과 제 1경추 사이공간을 23 G 척수침을 삽입하여 약 1 ml 척수액을 시료로 흡인하였다. 뇌척수액 검사결과 중등도의 단백질 농도증가 (100 mg/dl : 정상 10-25 mg/dl)와 총백혈구수 증가 (700 개/μl : 정상 5 개/μl)를 보였으며 백혈구 감별계수상 림프구 90%, 단핵구 3%, 분절호중구 7%로 상대적인 림프구 증가를 나타내었다(Fig 1).



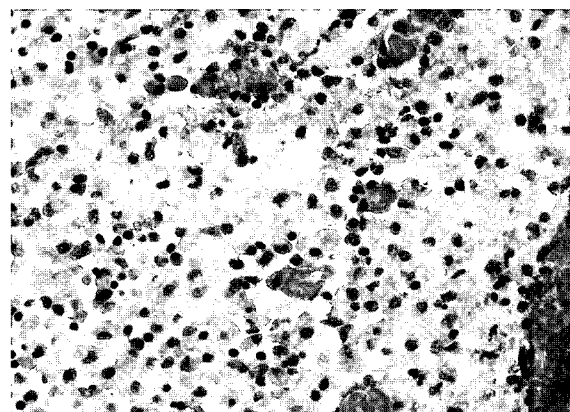
**Fig 1.** Microscopic findings of cerebrospinal fluid in a 18-month-old maltese with necrotizing meningoencephalitis in a maltese dog. A moderate to marked pleocytosis(total nucleated cell count=700 cells/μl), with many lymphocytes composing 90% or more of the CSF leukocytes, is seen. H&E. × 1000.

**자기공명단층영상 검사**

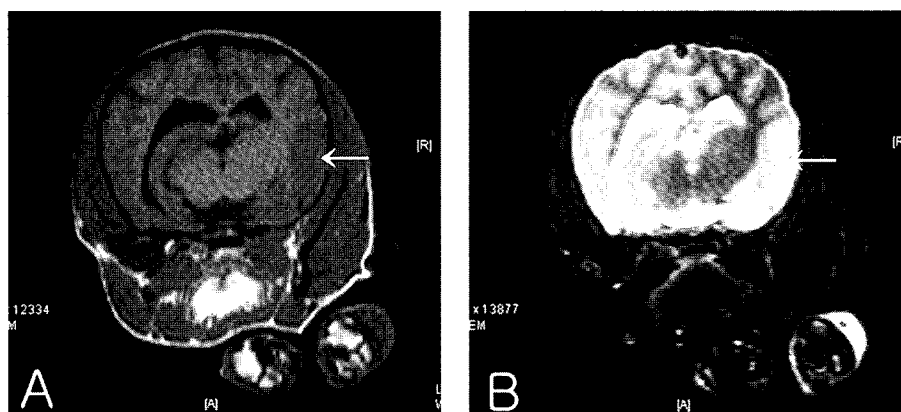
MRI검사(1.5T MR scanner, GE signa Advantage, GE Medical system, USA)결과 우측 뇌실보다 좌측 뇌실에 비대칭 뇌수두증 소견과 미약한 대뇌부종을 보였다(Fig 2).

**조직병리학적 검사**

환축은 첫 경련 시작 9일 후 자연사하였다. 부검 결과 육안 소견으로 좌측 대뇌반구 거미막하 혈관의 뚜렷한 종창과 이에 연하는 대뇌 발적, 다소 낮아진 뇌이랑을 확인할 수 있었다. 좌측 뇌실이 우측 뇌실보다 더 확장된 비대칭적 뇌실 확장이 관찰되었다. 척수는 정상 외양을 나타내었다. 병리조직학적 소견으로 대부분의 병변은 뇌막과 대뇌 회색질에 집중되었으며 대뇌의 거미막하강에는 림프구, 형질세포 및 큰 포식세포들이 현저하게 침윤된 비화농성 뇌막염 소견을 나타냈다. 이와 같은 염증세포 침윤은 대뇌의 회색질에까지 파급되어 관찰되었다(Fig 3). 피질 실질내 대부분의 혈관은 심한 내피세포 종창에 의해 확장되었으며 부분적으로 심한 섬유소양 괴사와 출혈을 보였다(Fig 4). 대뇌 백색질, 뇌줄기



**Fig 3.** The degenerative macrophages have eccentric nuclei and vesicles and phagocytize degenerated myelins in cerebral parenchyma. H&E. × 400.



**Fig 2.** Transverse T1-weighted (TR/TE=516/14) image (A) and T2-weighted (TR/TE=2500/102) MR image (B) of the 18-month-old female Maltese show bilateral asymmetric ventriculomegaly, which is more on left side. A lesion slightly hypointense in the T1-weighted and hyperintense in the T2-weighted is consistent with edema (arrows).

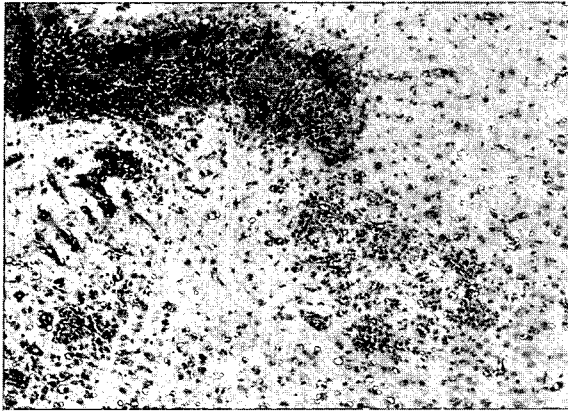


Fig 4. Most of blood vessels in cerebral white matter are dilated with severe endothelial swelling, and some of them showing severe fibrinoid necrosis and hemorrhage. H&E. ×40.

및 소뇌에는 미약한 염증성 병변이 산재하여 있었다. 또한 뇌실질에는 다양한 단계의 뇌연화가 진행되고 있었으며 부분적으로 PAS (Periodic acid-schiff) 양성물질을 함유한 많은 큰 포식세포로 대체되었다. 이러한 소견들을 종합하여 Maltese에서 급성 NME로 확진하였다.

## 고 찰

소동물 신경기계 질환 중 Maltese에서의 NME는 원인불명 질환으로 주로 뇌막, 대뇌 회색질과 백색질에 광범위한 괴사와 비화농성 염증세포의 침윤을 특징으로 하는 질병이다<sup>13</sup>. NME는 Pug<sup>1,3,14,15</sup>에서 가장 많이 발생하며 Yorkshire Terrier<sup>4,6,8,11</sup>, Maltese<sup>5,12</sup>, Chihuahua<sup>9</sup>, Pekingese<sup>2</sup>, Pomeranian<sup>9</sup>, Shih-tzu<sup>9</sup> 같은 다른 소형 토이품종에서 보고되고 있다. 그러나 Yorkshire Terrier에서 발생한 NME는 Maltese와 Pug에서 발생한 대뇌 친화성 NME와는 달리 괴사병변이 주로 뇌 줄기에서 관찰된다<sup>4,5</sup>. 발생연령은 9개월령에서 4년령까지 다양하며, 성별, 백신접종상태와 이 질병의 관계 여부는 불명확하다<sup>10,12</sup>. 최초 신경증상 발현 후 폐사까지의 기간은 급성의 경우는 2주 이하, 만성인 경우 수개월간 지속된다<sup>3</sup>. 본 증례의 환축은 1년 6개월령 Maltese였으며 최초 신경증상 발현 9일 후에 자연사하여 급성 경과를 보인 것으로 판단된다.

Maltese에서 NME의 원인과 발병기전은 확실하지 않으나 현재까지 여러 추측들이 대두되어 오고 있다. Matsuki 등<sup>9</sup>은 중추신경계와 체액성 자가항체가 이 질병의 원인이라 보고 있으며, 중추신경계에 발생한 염증성 질병과는 달리 NME, 육아종성 뇌막뇌염(granulomatous meningoencephalitis; GME), 일부 뇌종양에서는 뇌척수액과 혈청에서 별아교세포에 대한 자가항체가 확인되었고, 주로 침윤된 단핵세포는 B림프구와 형질세포였다. 그리고 이 자가항체는 다른 품종보다 소형 토이품종에서 더 높은 역가를 나타내었다<sup>9</sup>. 그러나 별아교세포에 대한 자가항체는 염증원인 또는 결과일 수도 있다. 즉 특

정 품종에서 몇몇 면역체계에 선천적 이상에 의해 병변이 발생할 수 있거나 원발성 퇴행성 병변이 이차적으로 발생한 자가면역반응에 의해 악화될 수도 있다<sup>14</sup>. 본 증례에서는 자가항체 분리동정은 시도되지 않았기 때문에 자가항체는 확인할 수 없었다. Sawashima 등<sup>11</sup>은 일차적인 원인으로 개디스탬퍼 바이러스와 개 허피스 바이러스 type1이 관련된다고 추정하였다. NME 환축에서 혈청이나 뇌척수액에 개디스탬퍼 바이러스에 대한 중화항체 역가는 매우 높았다<sup>5</sup>. 그리고 병변이 대뇌반구에 대한 친화성과 광범위한 괴사를 보이는 것은 다른 종의 알파 허피스 바이러스 감염과 유사하며, 또한 신생기에 개 허피스 바이러스 type1의 잠복 감염 결과로 유발될 수 있다<sup>3</sup>. 그러나 아직 이들 바이러스와의 연관성에 대한 연구와 보고는 미비하다<sup>2,10</sup>. 본 증례에서는 현미경소견상 세포질내 또는 핵내 봉입체는 관찰되지 않았고 혈청을 이용한 디스탬퍼 바이러스 단클론 항체반응 검사는 음성이었다. 그러나 바이러스 분리가 시도되지 않았기 때문에 바이러스성 원인을 배제할 수 없었다고 사료된다.

Maltese NME 진단은 독특한 임상적 증상, 임상병리학적 특징이 부족하므로 어렵다<sup>8</sup>. 그러나 품종, 나이, 진행성 임상경과, 대뇌와 뇌간 증상, 뇌척수액검사, MRI검사와 같이 종합적 소견은 Maltese의 NME 진단에 도움이 된다<sup>11</sup>. 본 증례에서는 신경증상과 뇌신경검사 이상소견으로 대뇌와 뇌간으로 병변을 국소화할 수는 있었지만 이를 통해 다른 감염성 또는 염증성 뇌염과 감별하기는 어려웠다. 소뇌연수 수조에 서 수집한 뇌척수액검사 소견은 백혈구 증가, 백혈구 감별계수상 80% 이상의 림프구, 단백질의 중등도 증가를 보인다<sup>10</sup>. 본 증례에서의 뇌척수액 소견은 백혈구와 단백질이 심하게 증가되었으며 림프구도 90% 이상이 관찰되었다. 보통 뇌척수액 단백질 농도는 혈액 뇌장벽의 파괴 또는 면역글로불린의 생산으로 인해 증가하므로 이들 소견은 GME, 특소플라즈마증, 개 디스탬퍼바이러스 감염증 시에도 발견되는 비특이 소견이다<sup>4,10</sup>. 그리고 뇌척수액검사 소견은 질병의 단계, 실질 병변의 정도, 이전 항염증약물 투여에 의해 쉽게 영향을 받는다<sup>3</sup>. 따라서 실험실검사와 함께 CT나 MRI 검사가 요구된다<sup>4,5</sup>. MRI 소견상 대뇌 양측성 다병소성 낭성 병변이 T1 강조영상에서는 저신호로 나타나고 T2 강조영상에서는 고신호로 나타나며 다양한 정도의 비대칭적 뇌실 확장과 대뇌피질 다병소적 괴사를 관찰할 수 있다<sup>11,13</sup>. 본 증례에서는 MRI 검사상 다병소성 낭성 병변은 관찰되지 않았으나 우측보다 좌측이 더 큰 비대칭적 뇌실확장과 대뇌피질의 부종이 관찰되었다.

NME의 육안적 소견은 다양한 정도의 외측뇌실의 확장과 그로인한 중격 소실이 일어날 수 있으며, 대뇌피질과 백색질 경계부위에 다병소적이고 산재적인 변색, 연화, 공동화 병소가 관찰된다. 피질 위축, 때로는 해마와 소뇌 위축이 나타날 수도 있다<sup>13</sup>. 조직병리학적 소견으로는 병변이 주로 대뇌에 분포하며 염증은 비화농성이며 림프구, 형질세포와 큰 포식세포와 같은 단핵세포로 구성된다. 임상경과가 길어질수록 염증병변보다 괴사병변이 더 명확하다<sup>4,13</sup>. 본 증례에서는 육

안적으로 비대칭적 외측뇌실 확장과 약간의 대뇌부종이 관찰되었으며 현미경검사상 대뇌 회색질과 뇌막에 집중된 비화농성 단핵세포성 염증소견이 관찰되었으며 급성 경과를 취한 본 환측은 괴사병변보다 염증병변이 우세하였다. 이러한 병리조직학 검사 소견을 통해 Maltese 견에서 나타난 급성 NME로 확진할 수 있었다.

Maltese의 NME와 감별을 요하는 질병으로는 GME, 뇌종양, 알파 허피스 바이러스성 뇌염, 톡소플라즈마병, 개 디스 템퍼 뇌염, 곰팡이 감염 등이 있다<sup>3,8</sup>. GME는 원인이 알려지지 않은 또 다른 중추신경계 염증질환이며, 때때로 괴사성 뇌막염과 조직병리학적 병변이 서로 유사하다<sup>13</sup>. 이들은 NME보다 발생연령이 높으며 소뇌를 포함한 더 광범위한 중추신경계 증상을 나타낸다<sup>13</sup>. 그리고 Maltese의 NME는 주로 대뇌 회색질부위에 친화성이 있는 반면, GME는 대뇌 백색질 부위에 대해 친화성이 있다<sup>7</sup>. 특히 GME는 MRI검사 소견상 뇌간에서 더 높은 신호를 나타내며 종종 뇌기저부에 종괴성 병변을 나타내고 외측뇌실 확장을 동반한다. 그리고 병리조직학검사상 GME는 뇌연화병변은 거의 관찰할 수 없고, 대뇌 백색질, 소뇌, 뇌간의 광범위한 병변과 함께 병변의 경과가 지속되면 큰 포식세포와 유상피세포로 구성된 결절을 관찰할 수 있다<sup>13</sup>. 본 증례에서는 MRI 검사상 종괴성 병변은 관찰되지 않아 뇌종양, GME와 감별할 수 있었다. 그리고 병리조직학검사상 주로 뇌막과 대뇌 회색질에 위치한 염증반응과 뇌연화 소견은 관찰되었으나, 유상피세포 또는 큰 포식세포로 구성된 결절은 형성되어 있지 않아 GME와의 감별이 가능하였다.

## 결 론

급성 진행성 전신적 경련과 광범위한 중추신경계 증상을 보이는 1년 6개월령 수컷 Maltese에서 병력청취 및 신체검사를 통하여 대뇌와 뇌간 부위 이상을 확인하였다. 뇌척수액 검사 소견은 전체 백혈구 증가와 림프구의 뚜렷한 증가와 단백질 증가를 나타내었다. MRI 검사에서 우측 뇌실이 좌측에 비해 상대적으로 확장되어 있었고 대뇌 종창소견이 관찰되었다. 환측은 첫 경련 9일 뒤 폐사하였다. 부검을 실시하고 뇌조직과 척수조직의 병리조직검사 결과 대뇌피질과 뇌막의 단핵세포로 구성된 심한 미만성 비화농성 염증과 다양한 단계의 뇌연화 병변을 확인하여 Maltese에서의 급성 NME로 진단하였다.

## 참 고 문 헌

- Bradley GA. Myocardial necrosis in a pug dog with necrotizing meningoencephalitis. *Vet Pathol* 1991; 28: 91-93.
- Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzner R. Necrotizing meningoencephalitis association with cortical hippocampal hamartia in a pekingese dog. *Vet Pathol* 2001; 38: 119-122.
- Cordy DR, Holliday TA. Necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet Pathol* 1989; 26: 191-194.
- Ducote JM, Johnson KE, Dewey CW, Walker MA, Coates JR, Berridge BR. Computed tomography of necrotizing meningoencephalitis in 3 yorkshire terriers. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 617-621.
- Fearnside SM, Kessell AE, Powe JR. Cervical hyperaesthesia in a maltese terrier with necrotising meningoencephalitis. *Aust Vet J* 2004; 82: 550-552.
- Jull BA, Merryman JI, Thomas WB, McArthur A. Necrotizing meningoencephalitis in a yorkshire terrier. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1005-1007.
- Kobayashi Y, Ochiai K, Umemura T, Goto N, Ishida T, Itakura C. Necrotizing meningoencephalitis in pug dog in Japan. *J Comp Pathol* 1994; 110: 129-136.
- Lotti D, Capucchio MT, Gaidolfi E, Merlo M. Necrotizing encephalitis in a yorkshire terrier: clinical imaging, and pathologic findings. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 622-626.
- Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, Uchida K, Matsunaga S, Nakayama H, Doi K, Ogawa H, Ono K. Prevalence of antibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS Disease. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 295-297.
- Michael P. Nervous system. In: Saunders manual of small animal practice, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 2000: 1233-1310.
- Sawashima Y, Sawashima K, Taura Y, Shimada A, Umemura T. Clinical and pathological finding of a yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 659-661.
- Stalis IH, Chadwick B, Dayrell-Hart B, Summers BA, Van Winkle TJ. Necrotizing meningoencephalitis of maltese dogs. *Vet Pathol* 1995; 32: 230-235.
- Suzuki M, Uchida K, Morozumi M, Hasegawa T, Yanai T, Nakayama H, Tateyama S. A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1233-1239.
- Uchida K, Hasegawa T, Ikeda M, Yamaguchi R, Tateyama S. Detection of an autoantibody from pug dogs with necrotizing encephalitis (pug dog encephalitis). *Vet Pathol* 1999; 36: 301-307.
- 박은정, 김대용, 김재훈, 권오경. 퍼그견에서 발생한 괴사성 뇌막뇌염 증례보고. *한국임상수의학회지* 1996; 36: 441-445.