

Canine Heartworm Disease의 효율적 진단을 위한 고찰

문형선, 현창백* 강원대학교 수의학부대학 소동물내과학교실

Canine heartworm disease는 실제 임상에서 흔히 접할 수 있는 매우 중요한 전염성 질환 중 하나이다. 특징적으로 폐성 고혈압이 나타나는 이 질환은 모기에 의해 감염된 *Dirofilaria immitis*에 의한 기생충 감염증으로, 특히 개과 동물에서는 모두 이환이 되는 것으로 알려져 있으며, 더욱이 고양이과 동물과 사람에게까지도 감염사례가 보고되고 있다. 이러한 heartworm disease는 이미 수년전부터 국내에서도 많은 관심을 가지고 있을 뿐만 아니라, 대다수의 수의사들이 예방과 치료를 위해 많은 노력을 기울이고 있다.

그러나, 최근 몇 년간 보고에 의하면 발생 양상이 더욱 증가하고 있어^{1,2} 임상적으로 매우 중요한 반면, canine heartworm disease의 다양한 임상증상과 진단기법의 차이로 인하여 실제 수의사들이 정확한 진단을 함에 있어 많은 어려움을 겪는 것이 사실이다. 물론, 대다수의 수의사들이 진단에 응용하는 기본적인 방법 자체에는 커다란 차이가 없을 것이다. 흔히 알려져 있듯 상용화된 heartworm test kit의 사용과 혈액검사, 방사선, 초음파 검사 등은 진단에 있어 많은 정보를 제공해 줄 것이다. 그러나, 이러한 기본적인 방법을 사용함에 있어서 각 방법이 가지는 효용가치를 정확

히 알고 있는 것이 진단에 있어 커다란 도움을 줄 것이다. 특히, 흔히 사용하는 heartworm test kit 역시 false positive와 false negative를 나타낼 수 있기 때문이다.

따라서, 본 고찰에서는 심장사상충의 생활사와 속발할 수 있는 임상증상에 대해 간단히 알아보고, 심장사상충증의 효율적인 진단을 위해 기본적으로 사용할 수 있는 microfilaria detection방법과 상용화된 heartworm test kit에 대해서 자세히 알아보려고 한다.

1. 심장 사상충의 생활사

성숙한 adult femal heartworm(*Dirofilaria immitis*)이 순환계로 microfilaria를 방출하며, 이들 microfilaria는 순환계내에서 최고 2년간 생존한다. 모기는 이러한 microfilaria의 성숙을 위해 필요한 중간매개체로, 모기가 감염된 개의 피를 빨아먹으면서 microfilaria가 모기내로 들어간다. 모기 몸체에 약 2주간 서식하면서 microfilaria는 성숙되어(L1~L3 stage microfilaria) 개의 몸에 다시 들어갔을 때 스스로 성숙이 가능해진다(L4~L6 stage microfilaria). 몇 달이 지나면 이

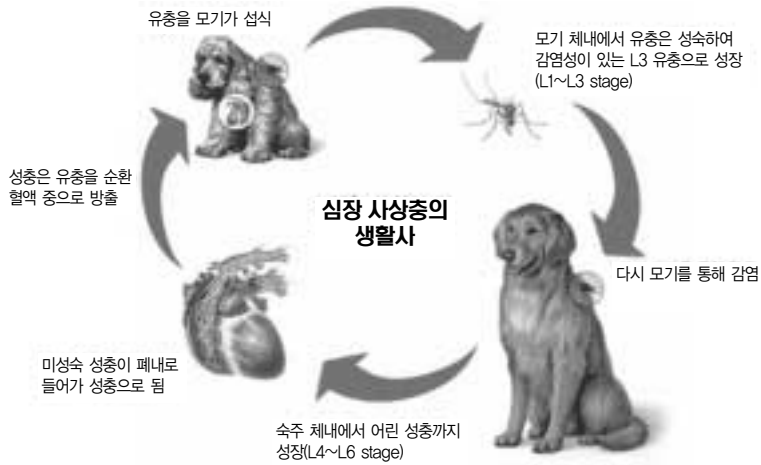


그림 1. 심장 사상충의 생활사

러한 성숙한 microfilaria가 심장이나 폐동맥에서 나타난다. 이러한 microfilaria가 계속 성장하여 몇 달이 지나면 성숙한 adult heartworm이 되어 microfilaria를 순환기내로 다시 방출한다. 이렇게 방출된 microfilaria를 모기가 다른 개에게 전파시킨다(그림 1).³

2. 임상 증상

Canine heartworm disease는 기침에서 실신까지 다양한 임상증상을 보인다. 이는 감염의 양상에 따라 매우 다양한 임상증상이 나타날 수 있기 때문이다. 즉, 각기 다른 감염기간 혹은 감염개체 수 등에 따라 폐동맥과 폐, 2차적으로 심장에 까지 얼마나 영향을 받았는가에 따라 여러 임상증상이 나타날 수 있음을 말한다. 그러나, 문제가 되는 것은 무증상으로 오인하기 쉬운 경우가 대부분이기 때문이다. 이와 유사하게 한 연구에 따르면

heartworm 감염견 33마리 중 단지 15마리만이 방사선학적 변화를 보였고, 더욱이 이 15마리 중 2마리는 방사선 상에서 우심의 크기가 정상으로 나타났다. 따라서, 많은 의사들은 canine heartworm disease에 대해 좀더 세심하게 접근해야 한다.⁴

이러한 heartworm 감염견에서 가장 흔히 나타날 수 있는 임상증상을 살펴보면, 기침, 빈호흡, 호흡곤란을 들 수 있으며 이에 따른 운동불내성 역시 쉽게 볼 수 있는 증상 중 하나이다. 더욱 심각한 임상 증상을 보이는 몇몇 개체에서는 실신이나 객혈 등도 나타난다.⁵ 실제적으로는 우심부전 역시도 흔히 나타나는 증상은 아니나, 우심부전이 나타난 개체에서는 복수와 간종대가 나타날 수 있다.⁶ 더 나아가, 아주 드물기는 하지만 heartworm이 뇌의 외측뇌실이나 눈, 복강, 근육이나 피하의 낭종, 농양 혹은 간 등에 까지도 분포할 수 있다.^{7, 8}

표 1. Modified Knott's test 방법

Modified Knott's test	
방 법	① 1ml의 혈액을 9ml의 2% formalin 용액에 넣는다 ② 적혈구를 깨기 위해서 잘 섞는다 ③ 약 1500rpm으로 5분간 원심분리한다 ④ 1% methylene blue 용액을 떨어뜨린다 ⑤ 잘 섞는다 ⑥ slide에 염색된 용액을 떨어뜨리고, 현미경으로 관찰한다

이러한 다양한 임상증상은 얼마만큼의 adult heartworm이 감염되었는가에 따라서 달라질 수 있다. 또한 최근 연구에 따르면 allergic response 역시 임상증상 발현에 결정적 역할을 한다는 중요한 연구결과 있다.⁹ Kitoh 등의 연구에서는 mast cell에서 방출된 histamine에 의해 shock를 일으킬 수 있음을 시사하였다.¹⁰

Heartworm에 감염된 개체의 대부분은 앞서 언급한 것처럼 신체검사상에서 쉽게 소견을 찾기가 힘들다. 물론, 심각한 개체에서는 다양하고 많은 수의사들이 쉽게 인지할 수 있는 신체검사 소견을 나타낼 수 있다. 신체검사서 암시적 소견이 될 만한 것들에는 몸무게가 줄거나, 비정상적 호흡음, 제2심음의 분열음(13%), 삼첨판 부전의 우측 청진상의 잡음(13%)과 갈롭 사운드가 있을 수 있다.¹¹ 우심부전이 있을 경우에는, 전형적인 경정맥 박동과 노장 소견을 보이며 간종대와 복수가 나타난다.⁶ 그러나, 심부전과 전도장애가 흔히 나타나는 것은 아니다(<10%). 폐실질에 소견이 나타난 경우에는 기침과 click sound가 들리고 드물게 육아종이 나타날 수도 있으며, muffled lung sound, 호흡곤란 및 청색증 역시 보고되고

있다. 폐에서 광범위하게 혈전색전증이 나타난 경우에는 부가적인 증상으로 발열과 객혈이 나타나기도 한다.¹²

3. 진단

1) Microfilaria 검출법

진단을 함에 있어 가장 기초적으로 수행할 수 있는 방법은 일반적으로 많은 수의사들이 실시하고 있는 혈액 도말을 통한 microfilaria 검출법이다. 직접도말을 통한 현미경 검사의 경우는 larval motion을 볼 수 있는 장점이 있어, Dipetalonema reconditum(현재 용어는 Acanthocheilonema reconditum)부터 D. immitis까지 구별할 수 있도록 도움을 준다(표 1).¹² 그러나, 이 방법은 microfilaria의 수가 적거나 혈액의 양에 따라 음성결과가 나타날 수 있으며, 도말을 어떻게 했느냐에 따라서도 false-negative의 결과를 가져오기 쉽다. 더욱이 amicrofilaremic infection상태(adult female heartworm의 antigen은 검출되나, microfilaria는 검출되지 않는 상태)에서는

표 2. *D.reconditum* 와 *D.immitis* 의 감별요점

	Number in blood	Motion	Shape	Length (modified Knott's test)
<i>D.reconditum</i>	Usually few	Progressive	Curved body Blunt head Curved or "buttonhook" tail	263 μ m(250-288 μ m)
<i>D.immitis</i>	Usually many	Stationary	Straight body & tail Tapered head	308 μ m(295-325 μ m)

microfilaria가 검출되지 않는 단점이 있다. 또한, 말초혈액의 microfilaria의 수는 실제적인 adult heartworm의 수와 직접적인 연관성이 없기 때문에, 감염의 심각성을 논할 수 있는 자료 역시 되지 못한다.¹³

Microfilaria 검출법 중 상대적으로 민감도가 높은 방법을 살펴보면, modified Knott's test와 millipore filtration이 있다. 이 방법들은 앞서의 직접도말보다 microfilaria를 농축시키기 때문에 상대적으로 민감도가 올라가는 것이다. Modified Knott's test 방법은 별도로 표 1, 2와 그림 2에 설명해 놓았다.¹⁴

그러나, 이러한 microfilaria 검출법들은 뒤에 언급할 immunodiagnostic test에 비해서 현격히 민감도가 떨어지기 때문에, 보조적 수단이 될 수밖에 없으며 적용의 한계성을 명확히 이해하고 있어야 한다.

2) Immunodiagnostic tests

정기적으로 heartworm disease를 예방을 실시하는 경우라면 amicrofilarial infection 상태가 될 것이다. 그런데 문제시 되는 것은

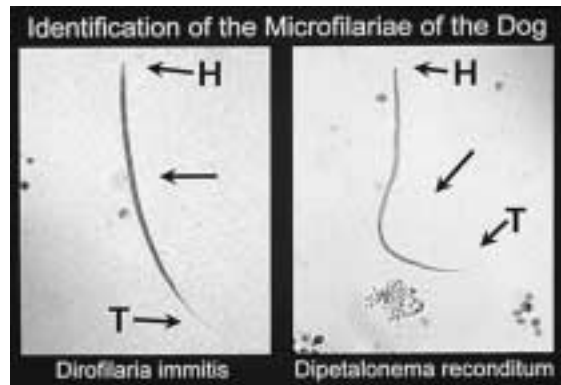


그림 2. *Dirofilaria immitis*와 *Dipetalonema reconditum*의 비교

heartworm disease 예방을 하지 않은 경우에서도 5~67%가 amicrofilarial infection 상태로 나타난다는 것이다(일반적으로 10~20%).¹⁵ 결국, 앞서의 microfilaria 검출 방법이 아닌 adult heartworm을 검출할 수 있는 방법이 필요하다.

이러한 방법으로 과거에는 adult heartworm을 검출하기 위하여 indirect fluorescent antibody test(IFA)나 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)-based antibody test를 실시하였다. 하지만, antibody를 이용한 방법은 낮은 민감도와 특이도를 나타냈

표 3. 심장 사상충 킷트의 효과 비교

	항원 검사법	항체 검사법
감염 후 처음으로 감지되는 시기	7~8개월 후	1~2개월 후
검사 방법	성숙 암컷의 생식기 항원	사상충 특이 항체
수컷만 감염되었을 경우 감지 능력	없음	있음
초기 스크린의 유용성	나쁨	좋음
미성숙 성충에 대한 감지 능력	없음	있음
위양성 반응	거의 없음	있음
위음성 반응	없음	있음(10~50%)

다. 이러한 자료를 살펴보면, 우선적으로 necropsy를 통해 adult heartworm이 없는 것을 확인하고 두가지의 ELISA와 IFA-S, IFA-C를 실시한 실험결과가 있다. 이 실험에서는, ELISA는 각 32~49%, 27~29%의 false-positive가 나타났고, IFA-S는 15~36%, IFA-C의 경우는 0~1%의 false-positive가 나타났다.¹⁶ 따라서, 현재의 ELISA, immunochromatography 또는 hemagglutination-based test의 경우는 antibody가 아닌 circulating adult heartworm antigen을 검출하는 방법이 대부분이다. 이는 민감도와 특이도가 매우 높게 나타났을 뿐만 아니라, 사용함에 있어 편리하기 때문에 대중화되었다. 따라서, 근래 heartworm의 감염여부를 판단하여 진단하고, 스크리닝 함에 있어서 보편적으로 사용하는 방법이라 할 수 있다.

그러나, antigen을 검출하는 방법 역시도 heartworm의 생활사와 연관하여 분명한 단점을 가지고 있다. 즉, adult heartworm의 antibody 검출과는 다르게 antigen 검출 방법은 female heartworm의 antigen을 검출하는 방법이다. 따라서, male heartworm만이 감염(single-sex

infection) 되었거나 혹은 femlae heartworm수가 너무 적은 경우는 false-negative가 나오기 쉽다. 더욱이 heartworm의 생활사에 따라 감염기의 6개월까지는 false-negative가 나올 가능성이 매우 높다. Antibody와 antigen을 이용한 kit의 효능시험 결과는 표 3에 정리하였다.

그러나, 흔히 사용하는 상용화된 heartworm test kit 중 우리가 흔히 사용하는 방법은 adult female antigen을 검출하는 방법이다. 따라서, 이 방법을 통한 효과에 대해서 정확히 인식하고

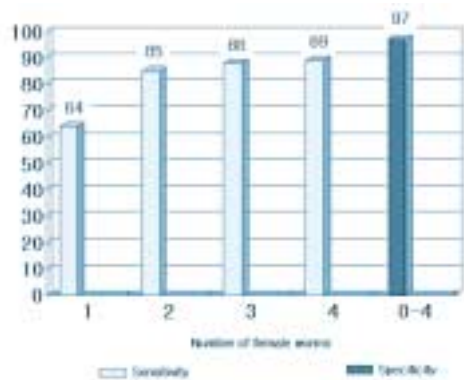


그림 3. 3개 제조회사의 heartworm antigen test kit의 adult female heartworm 수에 따른 평균 민감도 수치와 평균적인 특이도 수치

표 4. 개와 고양이에서 심장 사상충을 검출하기 위해 상용화된 항체와 항원을 이용한 키

제조사	제품	testtype	format	species	sample	runtime	steps
Heska	Solo Step™CH	M	IMC	P, S, WB	Canine	10(WB) 5(S, P)	1
	Solo Step™CH Test Strips	M	IMC	P, S	Canine	5	1
	Solo Step™FH (antibody)	M	IMC	P, S, WB	Feline	10(WB) 5(S,P)	1
IDEXX	PetCheck® Heartworm Antigen PF	MW	E	P, S, WB	Canine & Feline	20	9 or 10
	SNAP™RT Heartworm Antigen Kit	M	E	P, S, WB	Canine	8	4
	SNAP™3DX	M	E	P, S, WB	Canine	8	4
	SNAP™Feline Heartworm Antigen Kit	M	E	P, S, WB	Feline	10	4
Synbiotics	Witness®HW	M	IMC	P, S, WB	Canine	10	4
	Witness®FHW(antibody)	M	IMC	P,S,WB	Feline	10	4
	Assure®FH(antibody)	W(C)	E	P,S	Feline	15	6
	DiroCHEK®HW	MW	E	P,S	Canine & Feline	20	8

M(membrane), MW(microwell), W(well), C(card), IMC(immunochromatographic), E(ELISA), P(plasma), S(serum), WB(whole blood)

있는 것이 중요하다. 우선 일반적으로 잘 알려진 heartworm test kit에 대해서 표에 정리하고, 최근 연구자료를 통해 3개의 제조회사의 상용화된 heartworm antigen test kit의 실제 민감도와 특이도에 대해서 살펴보았다. 우선 자연적으로 heartworm 감염견을 검사하였을 경우 세 가지 제품의 평균값을 보았을 때, 민감도가 79%, 특이도는 97%로 나타났다. 이를 female heartworm의 수에 따라 실험을 실시하여 민감도와 특이도를 측정하였다. 어떠한 경우에서도 세가지 test kit 모두 매우 높은 특이도를 보였다. 하지만, 민감도에 있어서는 female heartworm의 수에 따라서 좌우됨을 알 수 있다. 하나의 female worm이 있

는 경우는 64%로 상대적으로 낮게 나타났고, 2~4마리의 female worm으로 갈수록 세가지 kit의 평균 결과치가 85%, 88%, 89%로 증가했다. 즉, 높은 worm burden일수록 민감도가 높게 나타났다.¹⁷ 결국 전반적으로는 small worm burden을 검출할 수 있는 능력은 있으나, false-negative의 결과가 나올 확률은 얼마든지 있는 것이다. 결국, heartworm antigen test의 확실한 결과는 worm burden의 양적인 면과 관련되어 있기 때문에, 사용에 있어서 쉽고 편리할 뿐만 아니라 높은 진단 가치를 가지고 있을 지라도 앞서의 문제점을 지나쳐서는 안된다.

더욱이 commercial heartworm test kit에 대해

서 좀더 깊게 알아보면, test type이 membrane 혹은 microwell 형태로 구성이 되어 있으면서, format이 immunochromatographic 혹은 ELISA 방식으로 나뉘어져 있음을 알 수 있다. 이때, 어떠한 kit을 선택하는 것이 좀더 좋은 효과를 나타내는지 보고된 연구결과를 통해 살펴보았다. 이 결과를 살펴보면 microwell ELISA 방법의 test kit가 가장 정확한 결과를 보여주었으며, 그 다음으로는 membrane ELISA 방법, 마지막으로 membrane immunochromatographic 방법이 었다.¹⁸

앞서의 경우와 다르게, adulticide 치료 효과 판단에 있어서도 antigen 을 이용한 test kit을 사용할 수 있다. Semiquantitative ELISA(Snap™ Canine Heartworm PF)는 성공적으로 antigen load를 이끌어내어 정확한 결과를 보여주기 때문에, Rawlings와 연구원들은 adulticide 후의 합병증과 같은 thromboembolic complication을 예측하는데 유용하다고 판단하였다.¹⁹ 그러나 아이러니 하게도 이러한 적용은 낮은 antigen 농도에서 효과적인데, 그 이유는 높은 antigen 농도는 대부분의 worm이 죽은 경우로서 많은 양의 antigen이 순환혈액내로 방출된 경우이기 때문이다. 대부분에서는, ELISA antigen 농도가 일반적으로 치료후 8~12주 까지는 검출이 어려운 농도까지 떨어져 있기 때문에 12주 이후에 검사를 실시하도록 해야 한다.


4. 결 론

앞서 언급한 진단 방법들은 우리가 쉽게 사용할

수 있는 방법들이며, 이를 통해 heartworm을 감별하는 것은 효과적이라고 할 수 있다. 다만, 앞서 언급한 내용과 같이 heartworm의 생활사와 감염 양상에 따라 각기 다른 결과를 가져올 수 있음을 인지해야 한다.

즉, heartworm을 확실히 예방하고 진단하기 위해서는 앞서의 방법들을 복합적으로 사용하여야 한다. 즉, microfilaria 검출법을 위한 혈액검사를 실시할 때에도 복합적인 방법을 실천해야 한다. 우선 직접 도말을 실시하고, 이어 modified Knott's test 혹은 millipore filtration을 실시해야 한다. 더불어 상용화된 heartworm test kit를 사용하여야 한다. 이때, kit가 antibody를 검출하는 것인지 antigen을 검출하는 것인지는 확실히 알고 있어야 한다. 각각의 장단점이 있기 때문에, 한가지의 kit만으로는 정확한 검사가 어렵다는 것은 앞서 언급된 것이기 때문이다. 또한, 상용화된 kit의 type과 format에 따라서도 좀더 false-negative를 줄일 수 있기 때문에, kit의 선택시에는 microwell type의 ELISA kit를 사용하여야 한다. 마지막으로, 방사선과 초음파는 실제적인 heartworm을 확인하는 것은 아니기 때문에, heartworm 감염 여부를 정확히 판별할 수는 없다 하더라도, 폐 실질의 변화, 우심의 확장 소견 등을 확인함으로써 질환의 심각성 등을 판단하는데 있어 매우 유용한 지표를 제공해 줄 것이다.

물론, 이러한 방법들이 100% 확신을 할 수 있을 만큼 정확성이 있다고 말할 수 없다. 하지만, 현재 보고되어 있는 지표를 참고로 일반적으로 수의사가 사용할 수 있는 방법의 한계성을 감안했을 때 microfilaria detection과 Immunodiagnostic

test를 실시하고, canine heartworm disease의 임상증상을 통한 신체검사와 방사선, 초음파 등을 함께 이용하여 최종적인 진단을 내린다면 최소한의 false-positive와 false-negative의 결과를 얻을 수 있을 것이다. 

참고문헌

- Lee JC, Lee CY, Shin SS, Lee CG. A survey of canine heartworm infections among German shepherds in South Korea. *Korean J Parasitol* 1996; 34(4): 225-231.
- 서영우, 신성식, 김종택, 병리, 기생충학: 수도권 일대 집단 번식농장 사육견에서의 개심장사상충 감염실태, *대한수의학회지* 2001; 41(1): 79-83.
- 현창백, 소동물 심장학, 서울:법문사, 2005: 241-250
- Rawlings CA, Lewis RE. Right ventricular enlargement in heartworm disease. *Am J VET RES* 1997; 38: 1801.
- Kapoor WN. Syncope and hypotension. In Braunwald E, ed: *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, de 5, Philadelphia: WB Saunders, 1997.
- Kitagawa H, Kubota A, Yasuda K et al. Cardiopulmonary function in dogs with serious heartworm disease. *J Vet Med Sci* 1992; 54: 751.
- Goggin JM, Biller DS, Rost CM et al. Ultrasonographic identification of *Dirofilaria immitis* in the aorta and liver of a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210:1635.
- Frank JR, Nutter FB, Kyles CE et al: Systemic arterial dirofilariasis in five dogs. *J Vet Intern Med* 1997; 11:189.
- Dunavent B, Keister DM, Tanner PA et al. Correlation between heartworm disease classification, serum antigen concentration and associated clinical pathology parameters. In:Soll MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Batavia, Ill, American Heartworm Society 1995.
- Kitoh K, Katoh H, Kitagawa H et al. Role of histamine in heartworm extract-induced shock in dogs. *Am J Vet Res* 62 2001; 5: 770-774.
- Atkins CE. Heartworm disease. In Allen DG (ed): *Small Animal Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott Co 1991: 341-363.
- Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 6th ed. Philadelphia, WB:Elsevier saunders, 2005: 1120-1122.
- Otto GF, Jackson RF, Bauman PM et al. Variability in the ratio between the numbers of microfilariae and adult heartworms. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 605.
- Melrose WD, Turner PF, Pisters P et al. An improved Knott's concentration test for the detection of microfilariae. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2000; 94: 176.
- Calvert CA, Rawlings CA, McCall JW. Canine heartworm disease. In Fox PR, Sisson D, Moise SN (eds): *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Philadelphia, WB:Elsevier Saunders, 1999: 702~726.
- Sisson D, Dilling G, Wong MM et al. Four types of occult *Dirofilaria immitis* infections in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 1323.
- Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 1:222(9): 1221~1223.
- Courtney CH, Zeng QY. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *veterinary parasitology* 2000; 96(2001): 317~322.
- Rawlings CA et al. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 913.