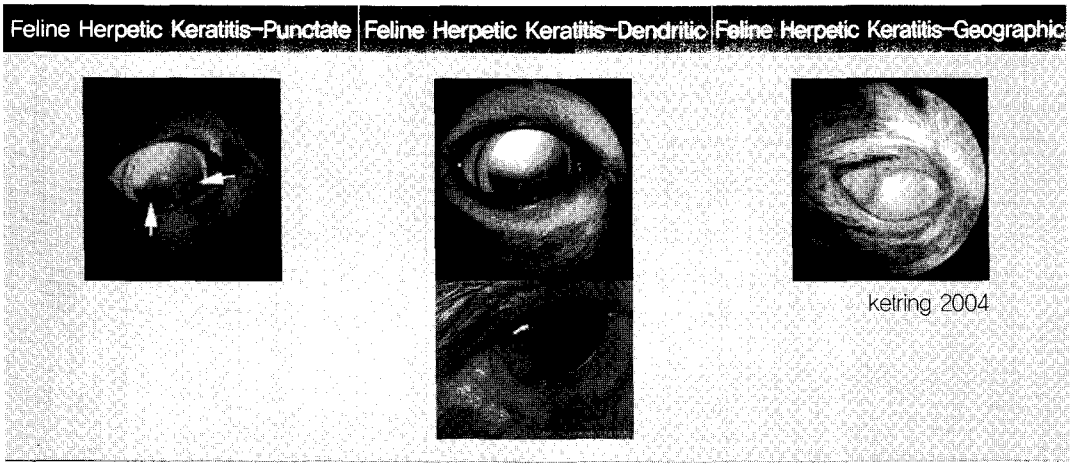
최 희 연
· 해마루 동물병원
· serene410@hanmail.net

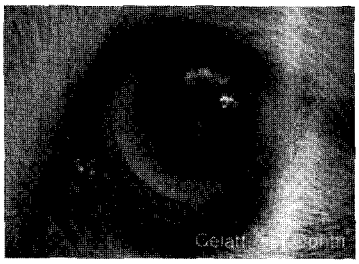
# Feline Herpesvirus Keratitis

고양이가 FHV-1에 감염되는 경우 결막염 다음으로 가장 흔하게 발생하는 변화는 각막 궤양이다. 각막 궤양은 FHV-1이 각막의 상피에 확산되면서 발생하며 이차적인 세균 감염이 동반되지 않는 한 stroma층까지 진행되기 보다는 상피에 머무르게 된다. 초기에는 전형적인 punctuate 또



는 dendritic form을 띄게 된다. 그러나 이는 빠르게 진행하여 각막 상피 손실을 유발, 광범위한 궤양을 발생 시키고 심한 안검경련, 결막 충혈, 장액성의 혹은 장액 점액성의 눈꼽을 동반하는 임상증상이 발현되게 된다. 어린 나이에 primary herpes virus에 감염된 경우에는 결막염, 각막 궤양뿐 아니라 심한 symblephalon을 유발하여 이후 시력 손상의 가능성도 갖게 된다. FHV-1에 이어 발생한 각막 궤양은 매우 통증이 심하다.

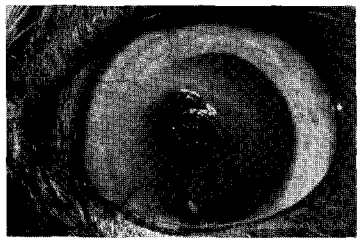
궤양이 표층인 경우, 스스로 치유 되기도 하지만 항바이러스 치료에도 불구하고 진행하여 만성적인indolent ulcer로 진행하기도 한다.



stromal keratitis

만성적인 경과로 진행하게 되면 각막의 혈관화를 자극하게 되며 표층이긴 하나 limbus에서 ulcer에 이르는 혈관이 들어오게 된다. 또한 상피층 혹은 기질층까지 virus가 침투하게 되면 이에 대한 면역 매개성 염증 반응으로 기질 각막염(stromal keratitis)이 발생하게 된다. 이러한 경우 염증세포들이 침투되므로 색이 혼탁해지며 stroma층까지 혈관이 분포하게 된다.

기질 각막염은 점안 혹은 결막하 corticosteroid 제제를 투여한 고양이에서 좀 더 발생하는 경향을 보인다. Non-herpetic disease로 인해 점안 corticosteroid를 사용한 고양이에서도 잠복되어 있던 herpesvirus가 발현되면서 각막 궤양이 발생할 가능성이 높아지는 것이 확인되었다.



stromal keratitis

임상 증상은 전혀 보이지 않는 정상적인 고양이의 50%에서도 herpesvirus의 DNA가 검출되므로 정확한 진단 없이 점안corticosteroid제제를 사용하는 것은 virus를 활성화 시켜 임상증상을 발현 시키는 원인이 될 수 있다.

FHV-1로 인한 만성적인 각막 궤양부위에 이차적으로 stromal necrosis가 발생하면 Corneal sequestra가 발생하게 된다. 비록 sequestra의 정확한 기전이 밝혀지진 않았으나 몇 주간 각막 궤양이 치유되지 않은 고양이의 노출된 기질층에 sequestra가 발생될 위험이 높다.

또한 점안 혹은 결막하로 corticosteroid제제를 투여 받은 고양이에서도 FHV-1의 활성화로 corneal sqeustra가 발생할 가능성이 높다고 할 수 있다. Sequestra의 초기에는

노출된 기질층의 갈색변화로 나타나며 각막의 괴사가 진행되기 시작하면서 어두운 갈색에서 검은색으로 진행하게 된다. 일단 한번 squestrum이 발생하게 되면 상피의 치유는 발생하지 않으며 혈관화도 증가하게 되며 각막궤양만 발생하였을 때 보다 더 통증을 느끼게 된다.

경우에 따라서 안구의 통증으로 인해 이차적으로 안검내번이 발생하기도 한다. 이렇게 발생한 안검내번은 첩모로 인해 각막을 더 자극 시키고 통증을 유발하며 sequestrum을 더 진행시키게 된다. 이러한 안검내번은 주변의 근육과 지방이 소실되는 나이 많은 고양이에서 더 잘 발생하며 각막 궤양과 sequestra가 이로 인해 진행되게 된다. 진단은 어린 고양이나 나이든 고양이 모두 임상 증상에 준해서 진단하는 것이 가장 믿을 수 있는 방법이다.

그 외의 진단 방법으로는 Feline Herpesivirus-1의 Antigen/nucleic acid (Ag/NA) detection assays를 사용할 수 있다. serology는 바이러스의 성질이나 백신에 의한 발현을 고려할 때 신뢰도가 떨어지며 antibody levels는 질환의 존재 여부와 연관성이 없다. 일반적인 경우 만성일 때 low titer를 보여 진단이 어려워 지게 된다. 가장 흔한 Ag/NA test는 IFA , virus isolation(VI), PCR이 있다. 결막이나 인후두 부위 swab을 통해 Virus isolation (VI)을 실시하는 것이 gold standard로 여겨져 왔으나 같은 sample에 실시한 PCR검사와 비교했을 때 sensitivity가 매우 낮은 것으로 밝혀졌다. 급성인 경우 VI는 적절한 sensitivity를 보이나 만성 혹은 잠복기에 있거나 백신을 한 고양이에서의 sensitivity는 PCR에 비해 낮으며 IFA의 virus antigen에 대한 sensitivity는 VI에 보다 낮다. PCR의 sensitivity는 높으나 잠복기나 준임상 단계의 virus도 감지해내는 단점이 있으며 PCR에서도false negative가 가능하다. 이를 종합할 때 치료에 대한 임상증상의 반응을 보는 치료적 진단 방법이 FHV-1에 의한 각막 질환의 진단에 효과적이라고 할 수 있다.

FHV-1의 안과 질환은 치료가 필요할 수도 필요하지 않을 수도 있다. 일시적인 결막염만 보이는 대다수의 고양이에서는 다른 치료는 필요하지 않다. Herpesvirus와 관련되어 안통을 느끼며 중등도에서 심한 정도의 결막염, 각막궤양을 갖고 있는 고양이는 반드시 항바이러스 제제로 치료를 실시하여야 한다. Symblepharon이 발생한 경우에는 영구적인 상태로 고착되기 전에 떨어뜨려 주어야 한다. 초기의 경우 점안 마취제와 함께 forcep과 cotton swab을 이용하여 간단하게 떨어뜨려줄 수 있다. FHV-1 각막궤양은 들떠 있는 각막 상피를 제거하고 viral particle을 제거하기 위한 debridement가 포함되어야만 한다. Grid keratotomy는 시행되어선 안 되는데 이는 sequestra를 유발시킬 가능성을 높이기 때문이다. 점안 항바이러스제제도 사용되어야 하는데 이는 치유를 촉진하며 각막염과sequestration을 예방하기 때문이다.

실험실적 연구 결과 FHV-1은 trifluridine, idoxuridine, vidarabine, acyclovir 약물에 대해 감수성 있는 것으로 밝혀졌다. 각각 약물의 효능은 아래의 순서와 같다.

Trifluridine〉〉idoxuridinea=ganciclovir〉vidarabine=cidofovir=penciclovir〉〉acyclovir〉〉foscarnet

전통적으로 점안 항바이러스 제제는 viro-static agent로 5-8회 적용한다. 최근에 시행된 실험실적 연구에서 cidofovir, ganciclovir, penciclovir 모두 FHV-1에 같은 효과를 보인 것으로 보고되었다.

특히 cidofovir의 경우 몇 가지 장점을 보이고 있는데 FHV-1의 replication을 억제하는 효과가 탁월하며 대사 반감기가 48시간에 이르기 때문에 좀 더 적은 횟수의 점안이 가능하다. 그러나 아직 상품화 되어 국내에 들어와 있는 제제는 없다. 실험 보고에 따르면 0.02mg/ml(0.002%)의 cidoforvir으로도 고양이 각막 상피에서의 cytopathic effect를 완전하게 차단할 수 있었으며 1% cidofovir와 0.5% cidofovir를 하루 2회 점안하는 것과 1% trifluridine 3일간 9회 점안 후, 4일간 4회 점안하는 것을 비교하였을 때 두 농도의 cidofovir가 trifluridine보다 더 효과적인 것으로 보고되었다. 현재 점안 바이러스 제제로 가장 먼저 선택되는 제제는 trifluridine이다. 그러나 많은 고양이들이 이 약에 의한 자극을 호소하므로 효과가 떨어지더라도 좀 더 자극이 적은 다른 제제를 선택하기도 하는데 idoxuridine제제나 3% vidarabine 점안겔을 사용할 때 많은 고양이에서 자극이 덜한 것으로 보고되고 있다.

국내에 사용할 수 있는 점안 항바이러스 제제는 trifluridine (1% 오큐플리딘, 삼일제약), ganciclovir (0.15% 버간 점안겔, 삼일제약)이 있다.

경구제제로는 acyclovir와 valacyclovir가 있다. Acyclovir는 virus의 phosphorylation에 의해서 활성화되므로 사람에서 항 바이러스제제로 안전하다. 그러나 FHV-1은 phosphorylation 능력이 제한적이므로 acyclovir의 효과도 떨어져 비교적 높은 용량이 사용되는데 과량 사용 시 백혈구 감소증이나 빈혈과 같은 부작용이 나타날 수 있으므로 주의하여야 한다. Valacyclovir는 활성화는 더 잘되지만 심한 골수 억압, 신독성과 간독성을 보이므로 고양이에서는 사용해선 안 된다. Herpes virus에 대한 치료는 증상이 사라진 후 1주일간 지속되어야 한다. 항염치료를 병행할 것인지 여부를 결정하는 것은 힘든 부분 중 하나인데 항바이러스 제제만으로는 만성적인 결막염을 갖고 있는 고양이의 임상증상이 개선되지 않기 때문이다. 그러므로 항염치료 없이 2주 간의 치료 후 염증 반응이 여전히 심하게 발생되어 있는 경우 항염 치료로 0.03% flubiprofen 이나 0.2%cyclosporine 치료를 병행한다. 토끼 눈을 이용한 연구에서 cyclosporine과 ganciclovir 또는 trifluridine 의 사용 모두 심한 기질 각막염을 감소시키는 것으로 확인되었다.

그러나 corticosteroid 제제는 herpesvirus관련 증상을 더 악화시키므로 사용해선 안된다.

Recombinant interferon을 이용한 치료는 비록 효과가 제한적인 것으로 보고되지만 herpesvirus 관련 안질환에서 많이 사용되어 왔다. 이 제제에 대한 고양이 대상의 연구는 없었으

나 실험실적으로 interferon과 ancyclovir 제제는 FHV-1 replication에 대해 서로 synergy효과를 보이는 것으로 확인되었다. Interferon은 이미 감염된 세포의 치료가 아닌 건강한 세포가 감염되는 것을 줄여 질병의 경과를 단축시키는 효과를 보인다. Interferon-alpha의 경우 경구 제제로는 30 IU/cat 하루 1회 7일간 사용 후 7일간 쉬는 방법을 임상증상이 호전 될 때까지 반복하며 점안제로는 25-50 IU/ml 의 농도로 saline으로 희석하여 하루 4-6회 점안 한다.

500mg 의 L-lysine을 경구제로 하루 2회 사용하는 것도 herpesvirus에 의한 결막염의 심각도를 낮춰 주는 역할을 한다. 최근 연구에서 400mg의 L-lysine을 하루 1회 경구투여 하는 경우 환경적 스트레스상황에서도 herpesvirus의 shedding에 필요한 필수 아미노산인 arginine과 경쟁적 억제를 이뤄 shedding을 감소시켜준다.

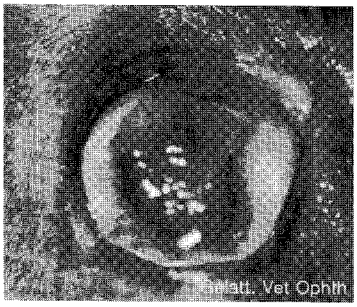
그러나 corticosteroid의 투여에 의한 shedding 에는 효과를 보이지 않았다. L-lysine은 혈중농도가 3시간 이상 지속되지 않으므로 하루 2번 경구투여가 이루어 져야 한다. L-lysine투여 시에는 위장관 보호를 위해 식이와 함께 급여 되어야 한다. L-lysine은 될 수 있는 대로 질병의 초기인 primary inflammation시기나 reactive episode 기간에 시작하는 것이 좋으며 증상이 호전된 이후에도 1-2주간은 치료를 지속하는 것이 좋다. 만성적으로 재발하는 환자라는 장기간 사용도 가능하며 어린 고양이라면 250mg 을 하루 2회 투여한다.

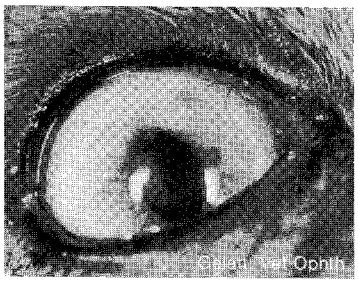
Bovine lactoferrin은 초유에서 추출되는데 FHV-1의 흡수를 방해하는 것으로 실험실적 연구에서 확인되었다.

신장에 대한 독성은 관찰되지 않았으나 아직 임상적인 자료는 부족하다.

Persian과 Himalayan에서 특히 흔하게 발생하는 corneal sequestra는 FHV-1감염에 의한 만성적인 각막 궤양이나 각막염 또는 entropion이나 trichiasis와 같은 각막의 자극에 의해서 발생한다. 또한 Persian과 Himalayan의 일차적인 기질질환에 의하여 발생할 수 있다. 어떤 경우에는 각막 상피도 정상이며herpetic disease의 기왕력도 없는 상태에서 앞쪽 기질에 괴사가 발생하기 시작하기도 한다. Corneal dege- neration이 있는 부위에 초기에 갈색에서 검은 색의 변색이 일어나는데 이것은 melanin particle로 확인된다.

이 병변은 1-2mm의 크기에서 각막의 절반이상을 덮는 크기로 다양하게 발생한다. 혈관화와 안통은 심하게 보이거나 보이지 않을 수도 있다. 자연 감염된 고양이뿐 아니라 실험적으로 FHV-1을 감염시킨 고양이에서 점안 corticosteroid를 사용한 경우에서도 corneal sequestra가 확인된다. 그러나 일반적으로 herpesvirus에 의해 발생한다고 알고 있는 것과 달리 28마리의 Persian과 Himalayan의 corneal sequesta로 keratectomy를 실시한 뒤 각막에 대해 실시한 FHV-1 DNA PCR 검사에서 단지 18%에서만 양성으로 확인되었다. 그 반면에 임상적으로 정상적인 고양이 환자에서 46%가 Herpes 양성으로 확인되었다.




stromal keratitis

이 결과를 토대로 볼 때 FHV-1은 Persian과 Himalayan에서 발생한 sequestra에 indicating factor로 볼 수 없음을 알 수 있다. 괴사된 각막은 keratectomy를 통해서 수술적으로 제거할 수 있다.

표층에 있는 경우는 graft는 필요하지 않다. 그러나 깊은 경우conjunctival graft를 실시하면 재발을 예방할 수 있다. 대체 방법으로는 corneaoconjunctival transposition을 실시할 수 있다. 이 방법을 사용하면 각막의 투명성이 더 확보된다. Porcine small intestinal submucosa graft도 사용할 수 있으며 미용적인 효과도 좋은 것으로 밝혀 졌다. 지금까지 살펴본 바와 같이 고양이의 각막 궤양의 경우 개에서의 접근과 다른 점이 많이 존재한다. 특히 그 원인이 FHV-1에 의한 Herpetic keratitis인 경우 임상증상의 해소를 위해서는 각 고양이의 각막 상태에 따라 적절한 항바이러스 제제의 선택과 같은 여러 치료 방법의 조합이 필요하다.

대부분의 경우 시력은 양호하게 유지되나 혈관화나 색소 침착, symblepharon의 발생은 시력의 저하를 갖고 온다. 또한 sequestra의 발생 시 FHV-1감염 뿐 아니라 안검내번이나 첩모 이상과 같은 다른 자극원을 찾아볼 필요가 있으며 적절한 시기에 수술적인 접근을 통해 고양이의 통증을 줄여주는 치료가 이루어져야 한다. 만약 FHV-1이 원인인 경우에는 임상증상의 호전까지 지속적인 항바이러스 치료가 필요함을 기억하여야 할 것이다.