

<증례보고>

고양이 전염성 복막염에 thromboxane synthetase inhibitor (Ozagrel HCl)의 적용

김태신 · 이선희 · 임수정 · 박형진 · 송은식 · 정대욱 · 김덕환 · 송근호*

충남대학교 수의과대학
(계재승인: 2010년 3월 3일)

Application of thromboxane synthetase inhibitor (Ozagrel HCl) in feline infectious peritonitis

Tae-Sin Kim, Sun-Hee Lee, Soo-Jung Lim, Hyung-Jin Park, Eun-Sik Song,
Dae-Wook Jung, Duck-Hwan Kim, Kun-Ho Song*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
(Accepted: March 3, 2010)

Abstract : A Persian chinchila (2 years old, intact female) and a Korean domestic shorthaired cat (3 months, intact male) were referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University with tachypnea. The two cats were diagnosed as feline infectious peritonitis (FIP) by blood and blood chemical examination, radiographic examination, RT-PCR and electrophoresis analysis of pleural effusion. Thromboxane synthetase inhibitor (Ozagrel HCl, 5 mg/kg, twice a day) was administered to the Persian chinchila and Korean domestic shorthair for 13 days and 16 days, respectively. Pleural effusion disappeared after treatment with Ozagrel HCl. Further study is needed to establish a new application protocol of Ozagrel HCl for FIP cases.

Keywords : feline infectious peritonitis, Ozagrel HCl, pleural effusion, thromboxane synthetase inhibitor

서 론

고양이 전염성 복막염 (feline infectious peritonitis, FIP) 은 고양이에서 발생하는 전신적인 면역매개성 질병으로 혈관염, 육아종성 염증 반응을 특징으로 하는 질병이다 [1-3, 6, 8]. FIP의 임상증상은 식욕부진, 기면, 체중감소, 구토, 설사등과 같은 비특이적인 증상이 있고 크게 삼출형 (effusive form), 비삼출형 (non effusive form)으로 나눌 수 있다 [1-3, 8]. 삼출형은 혈관투과성이 증가하여 단백질이 풍부한 삼출물이 형성되는데, 영향 받은 장기에 따라 복수, 흉수, 장관 림프절의 종대가 나타나고 항생제에 반응하지 않는 발열반응이 나타날 수 있다 [1, 3]. 비삼출형은 혈관이 덜 영향을 받지만 만성적인 육아종성 병변이 나타나는데 특히 눈, 중추신경계, 혈류의 흐름이

많거나 혈압이 높은 간이나 신장과 같은 복부 내부 장기에 영향을 미친다 [1, 3]. 또한 비삼출형은 병이 진행되면서 삼출형으로 발전할 수 있으며 삼출형과 비삼출형이 동시에 나타나는 혼합형도 발생할 수도 있다 [2, 3].

FIP의 진단은 병력청취와 임상증상을 기초로 하며 특히 혈청화학검사에서 albumin의 감소와 globulin의 증가가 나타난다 [1-3, 6, 7]. 또한 삼출형에서는 영상진단을 통해 흉수 또는 복수의 존재를 확인하고 흉·복수에 대한 단백질전기영동 및 RT-PCR 분석이 중요하다 [1, 3, 5, 8].

현재 FIP에 효과적인 치료제는 없기 때문에 보조치료와 병의 진행을 늦추는 데에 치료목적이 있다. 항바이러스제로서 rivanirin은 치료 효과보다 부작용이 많은 것으로 알려져 있으며 면역조절제와 면역억압제의 사용은

*Corresponding author: Kun-Ho Song
College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.
[Tel: +82-42-8216789, Fax: +82-42-8216703, E-mail: songkh@cnu.ac.kr]

효과가 있는 경우도 있지만 사용에 한계가 있다 [1-3, 5]. 또 다른 보조치료제로서 thromboxane synthetase inhibitor 인 Ozagrel HCl은 FIP에서 흔히 나타나는 혈관염과 혈소판 응집을 억제하는 약물로서 흉·복수의 감소에 좋은 효과를 나타낸다는 보고가 있다 [10].

본 증례들은 호흡곤란을 주증으로 본원에 내원하여 병력청취, 임상증상, 신체검사, 방사선학적 검사, 흉수검사, 단백질전기영동 및 RT-PCR분석을 통해 FIP로 진단하고 Ozagrel HCl를 투여한 결과 현저한 흉수의 감소 소견을 나타내어 이를 보고 하고자 한다.

증 례 1

병력 및 임상증상

3개월령의 수컷, domestic shorthaired 고양이가 호흡곤란과 시력감퇴를 주요 증상으로 본원에 내원하였다. 내원 1주일 전 고열이 관찰되었고 양쪽 안구가 크게 종대되어 녹내장도 의심되었다.

신체검사

고열(40.1°C), 빈호흡, 점막 창백, 각막 혼탁이 관찰되었다.

혈액 및 혈청화학검사

혈액세포검사에서 packed cell volume(PCV) 16.3%, hemoglobin(Hb) 5.6 g/dL로 빈혈소견을 나타내었고 망상

적혈구 생산 지표(reticulocyte production index)가 0.23으로 비재생성이었으며 혈소판은 $1,426 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가되어 있었다. 혈청화학검사에서 alkaline phosphatase 80 U/L, aspartate aminotransferase 68 U/L, glucose(GLU) 146 mg/dL, total bilirubin(TBIL) 0.4 mg/dL, phosphorus 9.3 mg/dL, globulin(GLOB) 6.1 g/dL로 증가되어 있었고, albumin(ALB) 2.4 g/dL로 감소되어 있었다.

방사선학적검사 및 초음파검사

흉부 단순방사선촬영 결과 외측상에서 앞쪽 배쪽 흉강에 연부조직 밀도로 불투명도가 증가되었으며 복배측상에서 왼쪽 앞쪽 흉강에 연부조직밀도의 불투명도가 증가되어 있었고 종격동의 좌측변이로 인해 심장의 실루엣이 보이지 않으며 오른쪽 앞쪽 폐엽과 오른쪽 중간 폐엽사이, 오른쪽 중간 폐엽과 오른쪽 뒤쪽 폐엽 사이에 틈새선(fissure line)이 관찰되었다(Figs. 1 and 2).

흉수검사

흉수는 노란색의 혼탁하고 끈적끈적한 성상이었고 호중구와 대식세포가 관찰되었으며 총유핵세포수는 $11,280 \times 10^3/\mu\text{L}$, 총단백질량은 6.7 g/dL로서 삼출액(exudate)으로 판명되었다. 또한 FIPV 79-1146 strain에 대해서 primer P204, P205, P211, P276을 사용하여 RT-PCR을 한 결과 177 bp에서 양성 결과를 얻었다(Table 1, Fig. 3).

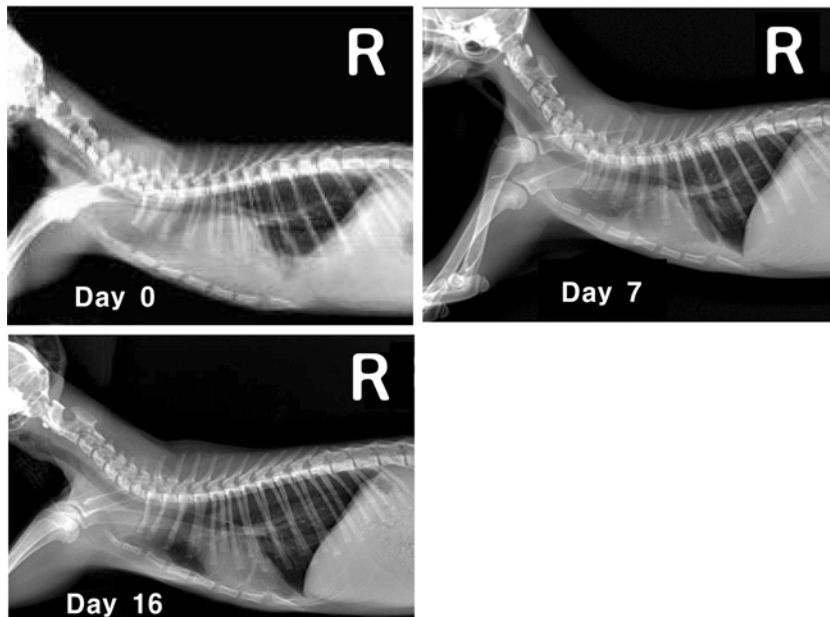


Fig. 1. Lateral view of thoracic radiograph showed decrease of plural effusion in Case 1.

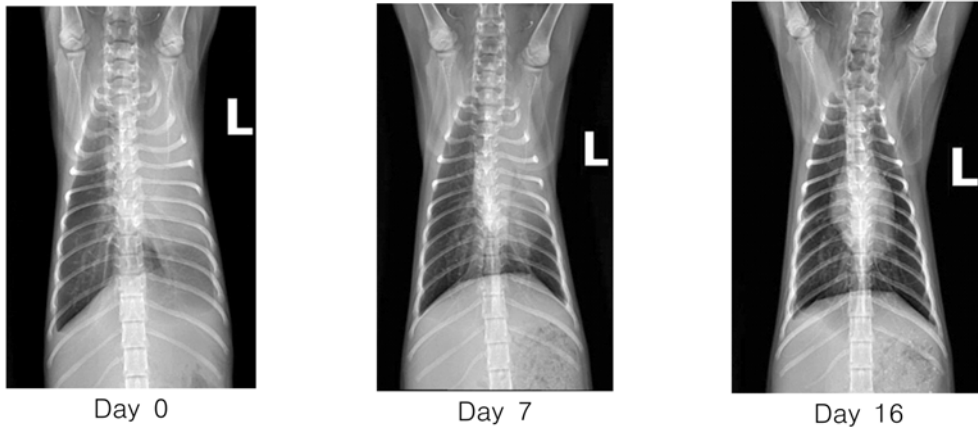


Fig. 2. Ventrodorsal view of thoracic radiograph showed decrease of plural effusion in Case 1.

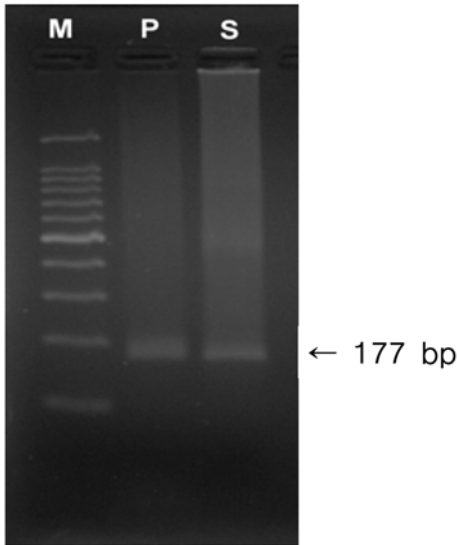


Fig. 3. RT-PCR of plural effusion for feline infectious peritonitis revealed a positive result in Case 1 (M lane: marker, P lane: positive control, S lane: sample).

안검사

시력과 위협반사가 소실되어 있었고 동공반사는 느렸으며 결막 부종과 각막의 검은색 침착물이 관찰되었다.

진 단

병력청취, 임상증상, 신체검사, 혈액검사, 방사선학적 검사, 흉수검사 및 RT-PCR분석에 의해 FIP로 진단하였다.

치 료

Ozagrel HCl 5 mg/kg, cephalexin 30 mg/kg, cimetidine 5 mg/kg, prednisolone 1 mg/kg, UDCA 10 mg/kg을 하루

Table 1. Oligonucleotide primers used in the RT-PCR

Primer	Sequence (5' to 3')	Orientation
P204	GCTCTTCCATTGTTGGCTCGTC	Antisense
P205	GGCAACCCGATGTTTAAACTGG	Sense
P211	CACTAGATCCAGACGTTAGCTC	Antisense
P276	CCGAGGAATTACTGGTCATCGCG	Sense

에 두 번 경구투여 하였다. 혈액검사에서는 본원에 내원 당시에 PCV 16.3% Hb 5.6 mg/dL를 나타내었는데 이후 40일째까지 빈혈소견이 개선되지 않았다. 40일째에 혈소판 $2,456 \times 10^3/\mu\text{L}$, GLU 215 mg/dL로 처음 내원당시보다 증가하였으며, ALB 3.2 g/dL, GLOB 5.6 g/dL로 정상범위로 회복되었다.

흉부 단순외측상 방사선사진상에서 7일째에 흉수가 감소하였으나 세 번째 늑골 사이 공간에서 엽간틈새(interlobular fissure)까지와 5-6번째 늑골 사이 공간에서부터 엽간틈새(interlobular fissure)까지 가리비형태(scalloped sign)이 보였고 16일째 흉수의 현저한 감소가 관찰되었다(Fig. 1).

흉부 복배측상에서도 7일째 까지 종격동의 좌측변이로 인한 심장 실루엣이 관찰되지 않았지만 16일째 부터는 흉수가 줄어들고 종격동이 제자리에 위치하였다(Fig. 2).

시력과 위협반사가 처음에는 없었으나 16일, 27일째 미약하게 회복되었지만 40일째 다시 시력소실과 위협반사에 무반응을 보였다. 각막이 혼탁하고 결막부종이 있었으며 27일째 안압이 감소하여 포도막염으로 진단하고 스테로이드-항생제 복합안약을 처방하였다.

본 증례도 FIP로 진단 후 Ozagrel HCl 적용으로 현저한 흉수감소가 관찰되었으며 그 결과 호흡이 개선되었

고 식욕이 증가 하였다. 그러나 지속적인 관리에도 불구하고 흉수소견은 없었으나 상태가 점차 악화되어 증상 발현 104일째 자연사하였다.

증 례 2

병력 및 임상증상

2세의 암컷, 페르시안 친칠라 고양이가 호흡곤란을 주 증상으로 본원에 내원하였으며 내원 1개월 전 사산한 경력이 있었다.

신체검사

빈호흡, 노력성 호흡, 거친 피모, 점막 창백 및 촉진 시 복부긴장감이 확인되었다.

혈액 및 혈청화학검사

혈액검사에서 총백혈구수는 $22.17 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈소판은 $1,533 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가되어 있었다. 혈청화학검사에서 GLU 217 mg/dL, TBIL 0.4 mg/dL, 총단백질량 11.8 g/dL, GLOB 9.4 g/dL로 증가되어 있었으며, ALB 2.4 g/dL로 감소되어 있었다.

방사선학적 검사 및 초음파 검사

흉부 단순방사선촬영 결과 외측상에서 앞쪽 배쪽 흉

강에 연부조직 밀도로 불투명도가 증가되어 있었고 뒤쪽 폐엽이 위쪽 흉벽으로부터 분리되어 있었다(Fig. 4). 복배측상에서는 오른쪽 앞쪽 흉강에 연부조직밀도의 불투명도가 증가되어 있었고 오른쪽 뒤쪽 폐엽이 오른쪽 흉벽으로부터 분리된 소견을 나타내었다(Fig. 5).

복부 단순방사선촬영 결과 외측상에서 간의 종대와 복강 선에도 소실이 관찰되었고 복배측상에서 복강선에도 소실이 관찰되었으며 흉부초음파검사 결과 소량의 무에코성 액체를 확인할 수 있었다.

흉수검사

흉수를 채취하여 검사한 결과 노란색의 맑고 끈적끈적한 성상이었으며 호중구와 대식세포가 관찰되었다. 총유핵세포수는 $18,530 \times 10^3/\mu\text{L}$, 총단백질량은 8.4 g/dL로서 삼출액(exudate)이었고 흉수에 대한 전기영동 결과 FIP 특징 중의 하나인 polyclonal gammopathy를 나타내었다(Fig. 6). FIP에 대한 RT-PCR을 증례 1에서와 같이 하였으며 분석결과 177 bp에서 확인된 밴드를 양성으로 판정하였다.

진 단

병력청취, 임상증상, 신체검사, 혈액검사, 방사선학적 검사, 흉수분석, 단백질전기영동 및 RT-PCR 분석에 의해 FIP로 진단하였다.

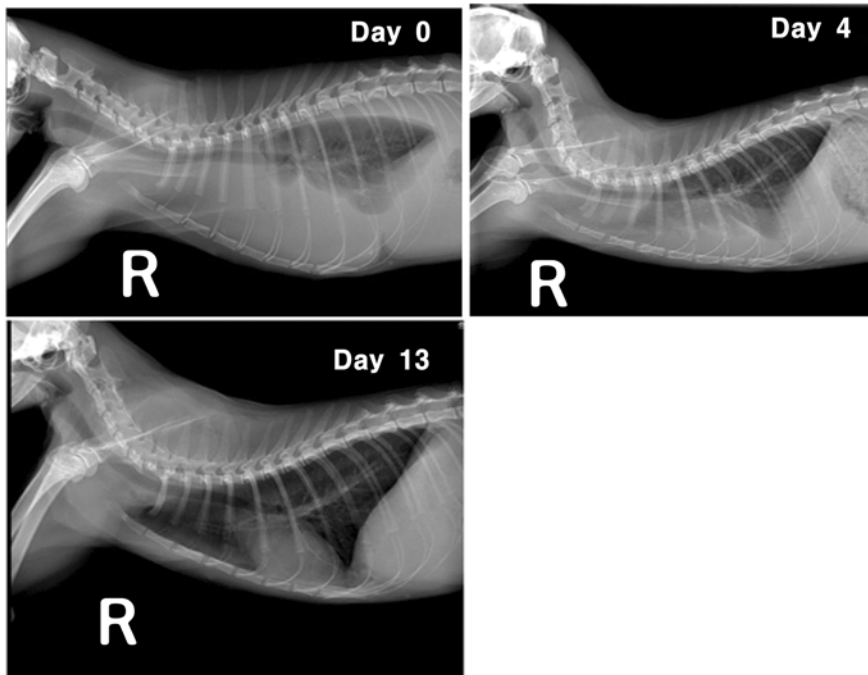


Fig.4. Lateral view of thoracic radiograph showed decrease of pleural effusion in Case 2.

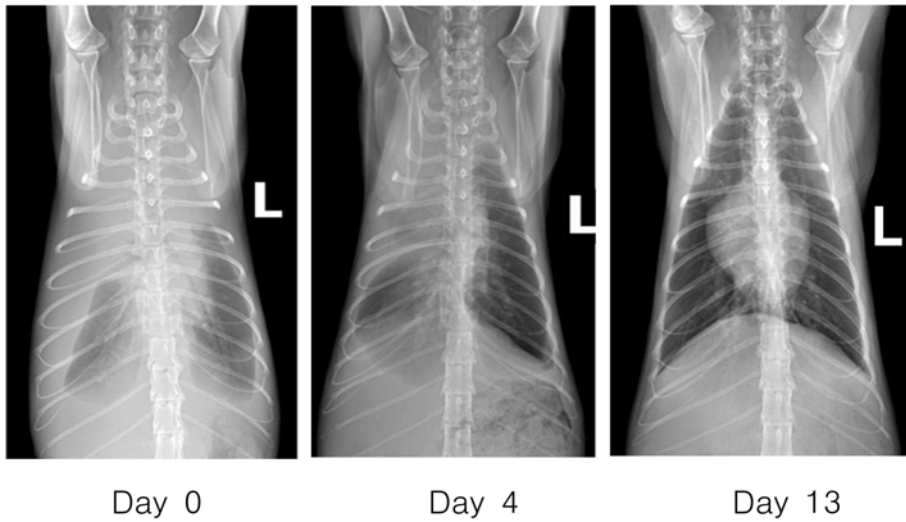


Fig. 5. Ventrodorsal view of thoracic radiograph showed decrease of plural effusion in Case 2.

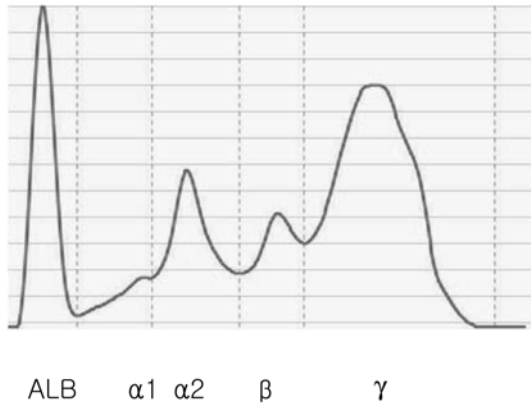


Fig. 6. Electrophoresis of pleural effusion revealed a polyclonal gammopathy in Case 2. (ALB: 18.0%, α 1: 4.9%, α 2: 16.6%, β : 11.6%, γ : 49%).

치 료

Ozagrel HCl 5 mg/kg, furosemide 2 mg/kg, cephalixin 30 mg/kg, cimetidine 5 mg/kg, prednisolone 1 mg/kg을 BID로 처방하였다. 혈액검사에서 백혈구는 13일 쯤까지 $32.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가 하였는데 이는 PDS의 영향으로 판단되며 4일 쯤에 약한 빈혈이 관찰되었다. 혈소판은 13일 쯤까지 $1,124 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소하였으나 정상범위보다 높은 상태였고 혈당은 217 mg/dL로 꾸준히 높은 상태를 유지하였다.

흉부 외측상 및 복배측상 방사선 사진에서 흉수의 감소가 4일 쯤에 보였으며 13일 쯤 흉수가 거의 확인되지 않았다(Figs. 4 and 5).

노검사를 실시한 결과 노당 2,000 mg/dL, 총백혈구수 $500 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가된 상태였으나 혈중 fructosamine 농도가 287 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위; 190-340 $\mu\text{mol/L}$)로 정상을 나타내었다. 내원 28일 쯤 눈물량이 많다는 보호자의 호소 때문에 안검사를 실시하여 스키머 눈물량 측정(Schirmer tear test) 결과 OS 19 mm, OD 16 mm로 눈물량은 정상이었지만 결막 충혈과 전안방 혼탁 및 홍채의 혈관화가 관찰되었다. 이로써 포도막염으로 가진단하고 스테로이드-항생제 복합안연고인 포리스(삼일제약, 한국)를 처방하였다.

본 환묘는 FIP로 진단 후 Ozagrel HCl, furosemide, prednisolone으로 치료하여 13일 쯤 흉수가 사라졌다. 그러나 내원 28일 쯤부터 보호자의 개인사정상 내원하지 못하여 약물의 지속적인 투여가 이루어지지 못하였으며 추후에 전화로 확인한 결과 상태가 악화되어 지역동물병원에서 안락사 하였다.

고 찰

FIP는 feline enteric coronavirus(FECV)가 자발적으로 변이되어 일어난다 [3]. FECV의 변이를 일으킬 수 있는 요인에는 어린나이(6개월-3년령), FeLV 감염, 스트레스, 스테로이드제 사용, 수술, 여러 마리의 고양이가 서식하는 환경이 있다 [1-3, 5, 8]. 여러 마리의 고양이가 서식하는 환경인 경우 공동화장실을 통해 FECV의 재감염이 계속적으로 일어날 수 있으며 그 결과 FECV 감염에 더 많이 노출되고 그 만큼 FIP로 변이될 가능성이 커지게 된다 [3]. 본 증례 1에서도 여러 마리의 고양이가 있

는 환경에서 사육되었으며 증례 2는 단독사육되는 환경이었다.

FIP는 면역매개성 혈관염을 특징으로 하고 그 결과 혈관투과성이 증가함으로써 삼출물이 형성된다 [3, 10]. 증례 1과 2 모두에서 흉수가 관찰되었으며 흉수 때문에 빈호흡과 노력성 호흡등의 임상증상을 나타내었다. 또한 증례 2에서는 FIP에서 종종 나타나는 고열(40.1°C)이 관찰되었다. 삼출물이 형성되지 않는 비삼출형에서는 여러 장기에서 병변이 나타나는데 특히, 안구에 영향을 미칠 때에 FIPV가 망막의 혈관을 둘러싸거나(cuffing of the retinal vasculature) 망막의 육아종성 변화, 출혈, 망막박리, 포도막에 염증세포 침윤 등이 일어날 수 있다 [1-3]. 증례 1, 2 모두에서 FIPV에 의해 발생된 것으로 의심되는 포도막염과 각막 혼탁이 관찰되었으며 증례 2에서 시력소실은 FIPV에 의한 뇌신경손상 때문이라고 판단되고 각막에 검은 침전물(keratic precipitates)이 관찰되었다. 증례 1, 2 모두 삼출형과 비삼출형이 동시에 나타나는 혼합형이라 할 수 있다.

FIP는 혈청화학적검사에서 총단백질량이 증가하며 이것은 γ -globulin의 현저한 증가 때문이라 할 수 있는데 이는 FIPV에 의해 B세포가 활성화되어 γ -globulin이 현저히 증가하는 것으로 판단 된다 [1-3, 6]. 본 증례 1, 2에서 albumin이 모두 2.4 g/dL로 감소되어 있었고 globulin은 각각 9.4 g/dL, 6.1 g/dL로 증가되어 있었다.

또한 영상진단학적 방법으로 흉수나 복수의 존재를 확인하는 것이 중요하고 흉·복수를 이용한 RT-PCR은 적은 양의 바이러스가 존재할 때에도 양성 반응을 나타낼 수 있기 때문에 유용한 방법이며 본 증례 1, 2 모두의 흉수에서 FIPV에 대한 RT-PCR 결과 모두 양성반응을 나타내었다.

현재 FIPV를 효과적으로 차단하거나 제거하는 약물이 없기 때문에 FIP의 치료 목적은 보조치료와 병의 경과를 늦추는 데에 있다. 항바이러스제로서 rivavirin은 nucleoside analogue로서 mRNA의 capping을 억제하여 단백질 생성을 막는 효과가 있다 [3]. 그러나 유효한 효과보다는 출혈, 간독성, 골수 억압 같은 부작용이 더 크다고 알려져 있어 현재는 잘 쓰이지 않고 있다 [3]. 면역조절제로서 사람 인터페론 감마가 있으나 초기에 효과를 보일뿐 투여 후 3-4 주에 항체가 생겨서 그 효과가 없어지는 한계가 있다 [1, 3]. 최근에는 고양이 인터페론 오메가를 적용해 항체생성을 막는 시도가 많지만 이 또한 FIP에 대한 유효한 효과는 한계가 있다고 알려져 있다 [3]. 또한 면역억제제로서 prednisolone은 병의 경과를 늦추는 효과가 있다고 알려져 있으나 그 효과가 좋을 경우도 있지만 효과가 없다는 보고도 있다 [1-3]. 또 다른 보조치료제인 thromboxane synthetase inhibitor

인 Ozagrel HCl은 강력한 혈소판 응집 작용, 기관지 수축 및 혈관 수축 작용이 있는 thromboxane A2의 합성을 억제한다고 알려져 있다 [3, 10]. FIP에 이환된 고양이에게 Ozagrel HCl을 적용하면 thromboxane A2의 합성을 억제해 혈관활성화 아민의 분비감소로 혈관염이 줄어들고 이로 인해 흉수나 복수의 생성이 줄어들어 호흡개선이 일어난다 [10]. Watari 등[10]에 의하면 FIP에 이환된 고양이 두 마리에게 Ozagrel HCl을 각각 5 mg/kg, 10 mg/kg, PDS를 각각 2 mg/kg씩 처방하여 첫 번째 증례는 14일 째, 두 번째 증례는 12일 째 각각 복수가 현저히 감소하였다. 본 증례들에서도 Ozagrel HCl을 적용한 결과 증례 1에서는 16일 째, 증례 2에서는 13일 째 흉수가 거의 사라졌고 이로 인해 빈호흡과 호흡곤란의 임상증상이 개선되는 것을 확인하였다. 본 증례 1에서는 증례 2에서와 다르게 furosemide의 효과를 배제하고 Ozagrel HCl 작용만으로 흉수가 감소하는지를 확인하기 위해서 furosemide를 투여하지 않았으며 그 결과 흉수가 감소한 것을 확인하였다. 이는 furosemide에 의한 흉수의 제거 없이 Ozagrel HCl에 의한 흉수의 생성 감소로 임상증상을 개선할 수 있다는 것을 보여준다. 그러나 앞으로 임상에 본 제제를 적용하기 위해서는 더 많은 증례를 대상으로 연구 검토할 필요가 있다.

결 론

두 증례 모두 흉수, 호흡곤란, 포도막염을 가진 혼합형의 FIP였으며 모두 Ozagrel HCl을 적용하여 흉수가 소실되었다. 이는 FIP에 의해 발생하는 혈관염이 Ozagrel HCl에 의해 효과적으로 조절되어 흉수가 감소되었다고 판단되며 또한 Ozagrel HCl의 유효한 효과 및 부작용을 알아보기 위하여 더 많은 치료사례가 필요할 것으로 판단된다.

참고문헌

1. **Birchard SJ, Sherding RG.** Saunders Manual of Small Animal Practice. 3rd ed. pp. 132-143, Saunders, St. Louis, 2006.
2. **Ettinger SJ, Feldman EC.** Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 6th ed. pp. 663-666, Saunders, St. Louis, 2005.
3. **Hartmann K.** Feline infectious peritonitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2005, **35**, 39-79.
4. **Herrewegh AAPM, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC, Rottier PJM.** Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body

- fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1995, **33**, 684-689
5. **Morgan RV**. Handbook of Small Animal Practice. 5th ed. pp. 1093-1095. Saunders, St. Louis, 2008.
 6. **Nelson RW, Couto CG**. Small Animal Internal Medicine. 4th ed. pp. 1338-1341, Mosby, St. Louis, 2009.
 7. **Nyland TG, Matton JS**. Small Animal Diagnostic Ultrasound. 2nd ed. pp. 334-353, Saunders. St. Louis, 2002.
 8. **Pedersen NC**. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg* 2009, **11**, 225-258.
 9. **Thrall DE**. Handbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 5th ed. pp. 555-567, Saunders, St. Louis, 2007.
 10. **Watari T, Kaneshima T, Tsujimoto H, Ono K, Hasegawa A**. Effect of thromboxane synthetase inhibitor on feline infectious peritonitis in cats. *J Vet Med Sci* 1998, **60**, 657-659.