

# : 말 원충성척수뇌염

## equine protozoal myeloencephalitis, EPM

말 원충성척수뇌염(equine protozoal myeloencephalitis; EPM)은 말에게 심각한 신경성 질병을 일으키는 원충성 질병으로서 *Sarcocystis neurona*가 원인체이다. 근육포자낭(sarcocyst)을 숨기고 있는 자연중간숙주를 포함한 *S. neurona*의 완전한 생활사는 알려져 있지 않으나 주머니쥐의 일종인 opossum(*Didelphis virginiana*, *Didelphis albiventris*)이 최종 숙주이며, 말은 정상적 숙주로 알려져 있다. 왜냐하면 말에서는 분열체(schizonts)와 분열소체(merozoites)가 발견되기 때문이다. EPM 유사 질병들이 고양이, 밍크, 너구리, 스컹크, 태평양 점박이 바다표범, 포니, 바다수달 등을 포함한 다양한 포유류에서 발생한다. 고양이는 포자낭(sporocysts) 섭취 후 근육포자낭 단계를 숨기는 실험적인 중간숙주로서 역할을 할 수 있다. 최근 국내에서 신경증상을 나타내는 말에 대한 의심스러운 임상증상이 임상수의사들에 의해 관찰되어졌는, 정확한 진단을 하기위하여 *S. neurona*에 의해 발생된 EPM의 역사, 구조, 생활사, 생물학, 병리론, 동물에서 질병 유도, 임상증상, 진단, 병인론, 생태학, 치료 등에 대하여 알아보하고자 한다.

### 1. 역사

임상증상은 “분절성 척수염” 이라는 용어로 1970년 루니라는 사람에게 의해서 처음으로 언급되었다. 이러한 분절성 병변을 가진 말에서 원충이 처음 분리된 것은 1974년 세 그룹의 연구자들에 의해서이다. Cusick의 논문(1974)에서 처음으로 EPM의 임상증상과 육안적 병소를 서술하였고, 현재 일반적으로 EPM이라 언급되는 원충의 도해를 준비하였다. 당시 그들은 *Toxoplasma gondii*라고 잘못 규명하였다. 현재 Cusick이 보고한 기생충은 *Sarcocystis neurona*라는 것은 분명하다. 왜냐하면 그들은 곤봉체를 포함하지 않는 분열소체를 정확히 묘사했으며, 분열체는 모세포 내 다세포 발육(endopolygeny)에 의해서 분열되었기 때문이다. 이러한 구조적인 특징들은 *Sarcocystis* 종들에서 볼 수 있다. Beech와 Dodd(1974)는 8마리 말에서 원충과 병소를 보고 하였는데 그 중 일부는 Rooney의 논문에 있는 것이다. Dubey(1974)는 Ohio에 있는 말에서부터 원충과 병소를 *Toxoplasma gondii*와 구별하여 보고하였다. Dubey는 Cusick 논문(1970)과 Beech와 Dodd 논문(1974)을 재실험하여 *T. gondii*가 아니고 아마 *Sarcocystis* 종일 것이라고 추측하였다. Simson과 Mayhew(1980)는 초미세적 구조를 증거로 하여 EPM을 일으키는 원충이 *Sarcocystis*라고 보고 하였다.

Beech(1974)는 “equine protozoan encephalomyelitis(말원충성뇌척수염)”라 명명하였고,

채준석  
서울대학교 수의과대학 교수  
동물병원 대동물내과  
jschae@snu.ac.kr



강준구  
서울대학교 수의과대학  
hercules@snu.ac.kr



Mayhew(1976)는 "equine protozoan myeloencephalitis(말원충성척수뇌염)"라고 명명하였다. 후자이름을 선호하는 경향이 지금까지 이어지고 있다. 또한, 이러한 저자들(Beech, 1974; Mayhew et al., 1976)은 EPM을 위한 항원충성 치료 사용법을 소개하였다.

1980년대에 실험적으로 말에서 EPM을 재발생시키기 위해 *Sarcocystis*을 포함한 여러 종류의 서로 다른 침복포자충의 난포낭이나 포자낭을 구강 내 접종한 시도가 있었으나 병인체 동정에 실패하였다. EPM 증례들은 북아메리카 여러 곳에 위치한 연구원들로부터 보고되었다. 기생충의 구조적인 연구들은 단일 기생충 원인체가 있음을 밝혔다(Dubey et al., 1991a). *S. nuerona*라는 이름은 1991년에 EPM을 일으킨 원인체에서 제안되었으며, 처음으로 말에서 기생충이 분리되었다(Dubey et al., 1991a).

미국 이타카 출신의 말에서 기생충 분리 확률을 높이기 위해서 corticosteroid를 투여해왔었다. 그 해 말쯤에 Davis(1991a와 b)는 캘리포니아 출생 두 마리의 말로부터 *S. nuerona*를 분리하였고, 소단핵구세포 배양에서 *S. nuerona*가 자라는 것을 확인하였다.

Granstrom et al.(1993)이 말의 뇌척수액과 혈청으로부터 *S. nuerona* 항체들을 특이적으로 검색할 수 있는 Western blot 시험을 개발함으로써 EPM의 사후 진단이 보다 용이해졌다. 세포 배양한 분열소체들은 항원으로 사용되고, blots은 혈청이나 뇌척수액 혹은 양자 모두를 탐색한다. *S. fayeri*나 다른 중요한 말 침복포자충의 항체반응도는 다르다.

현재 미국 켄터키 주의 레싱톤에 있는 두 회사(EBI와 Neogen)와 미시간주립대학교의 진단학 실험실에서 말의 혈청과 뇌척수액을 이용한 면역점적검사(immunoblotting test)를 상업적으로 이용하고 있다. 최근 면역점적검사 방법을 이용하는 혈청학적 조사는 미국, 아르헨티나, 브라질에서 *S. nuerona*에 대한 항체를 가지는 말의 30~50%정도 된다.

*S. nuerona*의 전파와 생활사는 1995년 Fenger et al.(1995)이 북아메리카 주머니쥐가 최종숙주라는 것을 제안할 때 까지는 모르는 상태였다.

최종숙주라는 것은 주머니쥐의 내장에서 획득한 포자낭과 세포 배양된 분열소체의 ssuRNA 염기서열 비교에 의해 증명하였다. Fenger et al.(1997a)은 주머니쥐에서 모은 포자낭을 *S. nuerona*에 음성반응을 보이는 말에게 섭취를 시켜서 EPM 임상증상을 유도하였다. 포자낭을 섭취한 말은 *S. nuerona*에 대한 항체를 가졌고 자연적으로 감염된 말들과 동일한 병소들을 보였으며, 신경장애가 나타났다. 그러나 *S. nuerona*는 조직학적으로나 세포배양분석에 의한 분석은 없었다.

Dubey와 Lindsay(1998)는 *S. nuerona*의 최종숙주가 주머니쥐라는 종합적인 증거를 준비하였다. 그들은 주머니쥐에서 나온 포자낭을 섭취시킨 인터페론-감마가 제거된 쥐(interferon-gamma gene knockout; KO)가 EPM을 가진 말에 보이는 신경장애와 비슷한 증상을 보였음을

밝혔고, 면역화학적 방법을 이용하여 쥐 조직 내의 *S. nuerona*를 확인하였고, 세포배양 내에서 기생충을 확인하였다. 세포배양에서 모아진 분열소체 또한 KO 쥐에서 뇌염을 일으켰으며, 이는 코흐의 가설을 증명한 것이다. *S. nuerona*의 생활사가 완벽히 밝혀진 것은 주머니쥐의 분변에서 나온 포자낭을 애완용 고양이에게 먹였을 때 근육포자낭이 근육내에서 발견됨으로 확인되었다. 실험실에서 사육된 주머니쥐가 감염된 고양이의 근육을 먹자 *S. nuerona*의 포자충을 방출하였다.

1995년에 *S. nuerona*의 주체성과 생활사에서 조류의 역할에 대한 혼란이 일어났다. 그 이유는 *S. nuerona*와 *S. falcatula*의 ssuRNA 유전자가 분자학적으로 매우 유사했기 때문이다.

*S. falcatula*는 중간숙주로 조류를 가지며, 최종숙주로 주머니쥐를 가지고 있다. Dame(1995)은 *S. nuerona*의 분열소체 ssuRNA 유전자를 *S. falcatula*의 느린분열소체 ssuRNA 유전자와 비교 후 *S. nuerona*와 *S. falcatula*는 동일하다는 결론을 내렸다. 돌이켜보면, Fenger et al.(1997a)이 접종한 것은 *S. nuerona*와 *S. falcatula* 모두를 포함했을 수도 있다. Marsh et al.(1997a), Dubey와 Lindsay(1998), Lindsay et al.(1999)은 *S. nuerona*와 *S. falcatula*가 생물학적 특징과 구조적 특징이 서로 다르다는 증거를 제시하였으며, Culter et al.(1999)은 두 기생충이 서로 다르다는 것을 좀 더 보완한 증거로 증명하였다.

그들은 주머니쥐의 소장에서 획득한 *S. falcatula* 포자낭을 말에게 먹인 후 *S. nuerona* 항원으로의 혈청전환이 일어나지 않았음을 확인하였다. *S. nuerona*는 최근 브라질에서 남아메리카 주머니쥐인 *Didelphis albiventris*에서 포자낭이 분리되었고, 2000년도 Dubey et al.에 의하여 *S. nuerona* sarcocyst와 생활사가 완전하게 밝혀졌다.

## 2. 숙주범위, 기생충 구조, 생활사, 분자 생물학

### 2-(1) 숙주범위

*S. nuerona*는 최종숙주로서 주머니쥐를 가지는 구포자충(Apicomplexa: Sarcocystidae)이며, 비정상 중간숙주들로서 여러 종의 포유류가 있다(Fig. 1). 자연중간숙주는 알려져 있지 않지만, *S. nuerona* 유사 감염들이 너구리, 애완 고양이, 밍크, 스킵크, 포니, 얼룩말, 바다물개, 바다수달 그리고 원숭이에서도 보고되었다.

그러나 *S. nuerona*을 면역조직화학적으로 검사해 본 결과 일치하지는 않았다. *S. nuerona*는 단지 말, 바다수달의 CNS에서만 분리되었으며, 말, 주머니쥐, 수달에서 나온 *S. nuerona*는 분자학적으로 동일하였다. 말에서 EPM 임상증상(Fig. 2)은 미국, 캐나다, 브라질, 파나마에서 보고되었으며, 멕시코에서 EPM으로 진단된 것은 확인하지 못하였다.

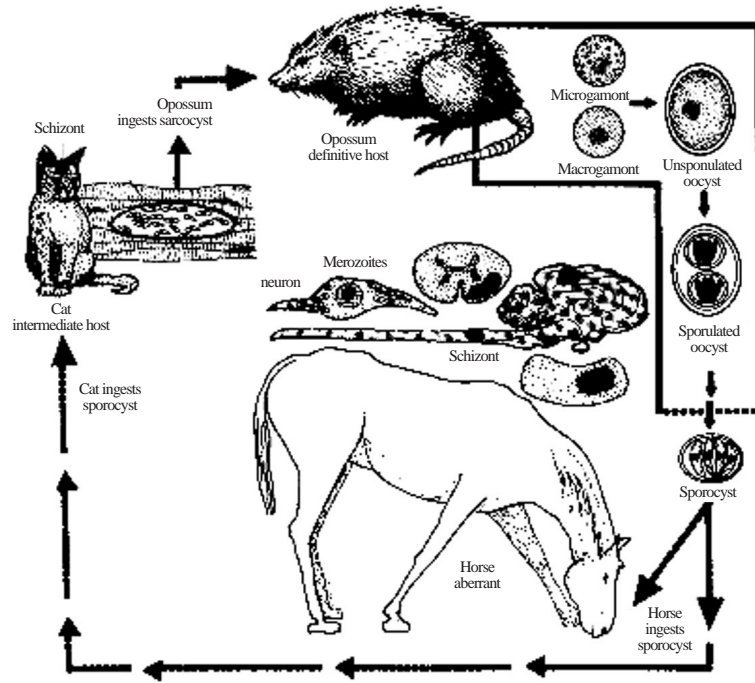


Fig. 1. Sarcocystis neurona의 생활사.



Fig. 2. 말의 운동실조와 뒷다리 근육의 위축을 나타냄. 이 말은 EPM에 대한 항원총제 치료에 반응하였으나 1년 후 재발이 나타났음.

### 2-(2) 기생충과 생활사

단지 비정상 중간숙주들에서는 무성생식시기에만 규명되었으며, 그들은 CNS, 척수, 뇌에만 한정되어 있었다. 무성생식 세대수에 대해서는 아직까지 확인된 것이 없다. 명백히 *S. nuerona*는 말의 CNS에서 여러 달 동안 증식할 수 있으며, CNS에 있는 신경세포와 염증세포에서 기생할 수도 있다 (Fig. 3). 단일 신경세포에서 13개의 분열체가 발견되었으며, 한 개의 신경세포에는 수백개의 분열소체가 있을 것이다. CNS의 절개면을 보면, 각각의 분열소체들은 약 3~5 $\mu$ m 길이를 가지며, 거품핵 (vesicular) 중앙에 한 개씩 위치한다(Fig. 3). *S. nuerona*는 CNS내에서 특정한 형식의 분열생식을 하는데 이를 모세포내다세포 발육(endopolygony)이라 칭한다.

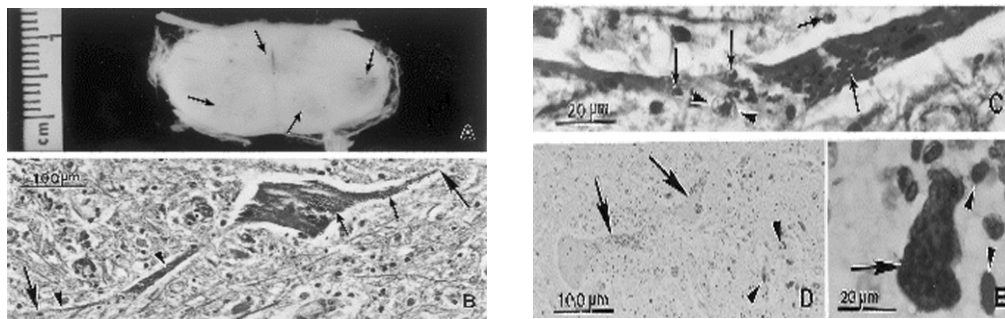


Fig. 3. 말 척수 절단면의 병소와 *S. nuerona*. A, 국소적인 변색(화살표), 비염색. 말에서 분리한 *S. nuerona* (SN2 isolate) (Davis et al., 1991a); B, 중감염된 신경(큰 화살표). 화살표머리 사이의 부분을 확대한 사진은 Fig. 3C. H&E; C, 신경내와 세포외의 merozoites(화살표). 아직 핵분열이 되지 않은 한 개의 어린 schizont(화살표머리). H&E; D, 감염된 신경(화살표). 항 *S. cruzi* 혈청을 이용한 면역조직화학염색. 모든 갈색 점(화살표머리)는 병원체; E, Schizonts(화살표)와 merozoites (화살표머리). *S. nuerona* 혈청을 이용한 면역조직화학염색. 사진출처: Davis et al., 1991a, Dubey et al., 1991a.

다세포 발육 상태에서 핵은 분열화된다. 각 엽들은 염색질 선들에 의해서 연결되어 있고, 그룹을 지어 배열되어 있다. 분열 소체에서 분열체로 발전되는 과정에서 분열소체 핵은 확장되고, 핵은 네 개 혹은 그 이상의 핵소체로 나누어진다(Fig. 4A). 단일 핵을 가지는 분열체 초기단계에서는 대식세포나 퇴행성 숙주 세포와 비슷하기도 하다. 핵 내에서 다핵소체를 찾는 것은 퇴행성 숙주세포에서 *S. nuerona*와 구별하는데 도움을 준다.

다수의 분열소체는 성숙한 분열체나 분열소체를 생산하기위해 숙주세포에서 떠나지 않고 아마 같은 숙주 세포내에서 증식할 것이다(Fig. 4C). 그러므로 발육주기는 비동조 증식을 보일 것이다. 분열소체들은 분열체 내에서 중앙이나 주변에 형성되고, 가끔 잔여소체 주위에 형성되기도 한다. 분열

체와 분열소체는 periodic acid schiff(PAS)반응에 음성이다. CNS내 성숙 분열체들은 최대 30 $\mu$ m 길이를 가지며, 타원형, 원형, 신장되거나 불규칙한 모양을 가진다.

*S. nuerona*의 자연중간숙주는 알려지지 않았다. *S. nuerona*의 근육포자충 시기와 실험적인 중간단계는 최근 규명되었다(Dubey et al., 2000d). 자연적으로 감염된 주머니쥐로부터 나온 근육포자충을 실험실에서 사육한 고양이에게 먹였을 경우 근육조직들에서 근육포자충이 발견되었다.

근육포자충들은 길이가 최대 700  $\mu$ m이며 1-2  $\mu$ m 두께의 벽을 가진다. 느린분열소체들은 가느다랗고 얇다(최대 5 $\mu$ m). 감염된 고양이 근육을 먹인 실험실 주머니쥐는 근육포자충을 방출하였으며, 크기는 최대 10 $\times$ 8  $\mu$ m였다. 실험실에서 감염된 주머니쥐들에서 나온 근육포자충들은 감마인터페론 KO 쥐들과 포니들에게 감염성이 있다. 게다가 북아메리카 주머니쥐, 남아메리카 주머니쥐는 최근에 *S. nuerona*, *S. falcatula*, *S. speeri*와 다른 이름이 없는 종들의 최종숙주임을 밝혀냈다.

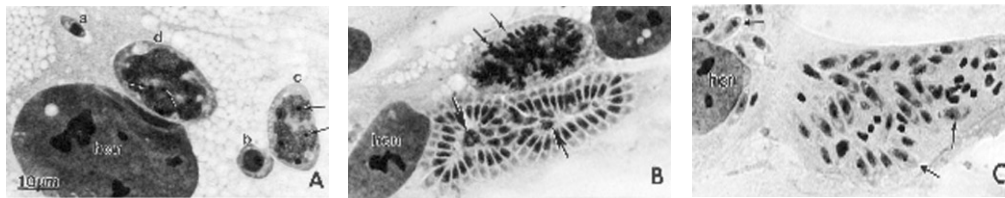


Fig. 4. 소 비강개 세포 내의 *S. neuronae*의 분열생식 단계. Giemsa 염색. A, 분열소체에서 분열체로의 핵 분화. 한 개의 핵을 가진 분열된 분열소체(a), 소엽상 핵(b), 다섯 개 핵(c, 화살표), 두개의 큰핵을 가진 분열소체(d, 화살표); B, 세 개의 분열소체들. 표면에서 발아하는 분열소체(작은 화살표)와 잔여소체(큰 화살표) 두 개 성숙 분열체; C, 첫 세대 분열소체없이 숙주세포를 떠나는 2세대 분열체. 화살표는 분열체로 전환되는 분열소체, 숙주 세포 핵(Hcn).

### 2-(3) 미세구조

미세구조적으로 분열소체와 근육포자충은 어느 시기의 발달단계에서도 기생충성 공포 형성을 하지 않고 숙주 세포질 내에 위치한다(Fig. 5). 모세포내 다세포 발육에 의해 분열소체는 발달되고, 분열생식 형태의 수많은 분열소체들은 초기에는 내부에서 발달하지만, 나중에서는 분열체 표면에 싸움을 만든다. 분열체들이 특정한 크기에 도달하면, 각각의 핵들의 엽상단부분에 두 개 분열소체가 발달되면서 동시에 나타난다. 어떤 분열소체들은 그들의 숙주 세포로부터 탈출하여 다른 세포들을 관통하고, 부가적인 분열생식을 하기도 한다. 그러나 대부분의 분열소체들은 그들이 본래 증식했던 숙주세포 내에 남아있으며, 또 다른 분열생식을 시작한다. 단지 소수의 분열소체들만이 성숙분열체로 발달한다.

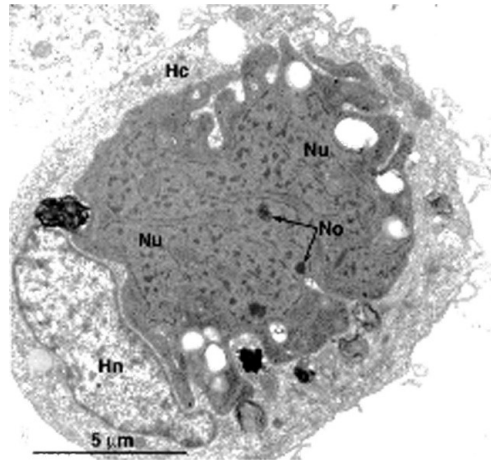


Fig. 5. 투과전자현미경을 이용한 배양된 소 단핵구 내의 *S. neurona*의 미성숙 분열체 모습. 분열체는 숙주 세포 세포질(Hc) 안에서 기생충성 공포를 형성하지 않고 존재하며, 여러 개의 핵소체(No)를 포함하는 분열된 핵(Nu) 을 가지고 있다. 숙주세포 핵(Hn).

#### 2-(4) 분자 생물학

*S. nuerona*의 첫 유전자 분석은 random amplified polymorphic DNA를 이용하여 *S. nuerona*에서 *Sarcocysts* spp., *T. gondii* 등 여러 종의 *Eimeria*를 비교하였다. Random primer는 다른 종들로부터 *S. nuerona*를 명확하게 분리하여 규명하였다. 연속적으로 nuclear small subunit-ribosomal(nss-r) RNA유전자를 배양된 *S. nuerona* 분열소체로부터 증폭을 시키고, 클로닝하여 염기서열분석을 하였으며, 염기서열정보는 다양한 최종 숙주 후보들의 근육포자충들로부터 나온 DNA를 감별하기위한 PCR에 사용되었다.

주머니쥐들에서 획득한 근육포자충들은 PCR분석을 이용하여 규명하였다. 근육포자충 DNA에서 나온 nss-rRNA유전자는 클로닝과 염기서열분석을 하였고, *S. nuerona*의 nss-rRNA유전자와 동일함을 알아내었다. 주머니쥐가 최종숙주임이 규명됨에 따라, *S. falcatula*의 nss-rRNA유전자 염기서열, 주머니쥐와 다양한 조류들 사이의 생활사들이 결정되었다. 염기서열이 실제로 동일하다고해도, 그 후의 생물학적, 형태학적, 분자학적 증거들이 두 종들은 서로 거리가 있음을 보여주었다.

다양한 DNA 유전자 염기서열 분석들은 주머니쥐가 *S. neurona*와 *S. falcatula*의 최종 숙주임을 보여준다. 적절한 염기서열 차이를 이용하여 디자인한 PCR이 플로리다에서 주머니쥐 감별을 위해 사용되었으며, 알려지지 않은 두 종류의 *Sarcocystis* 종들이 규명되었다(Tanhauser et al., 1999).

*Sarcocystis*과의 다수의 종들에서 나온 nss-rRNA 유전자들은 계통분류학적 관련성 연구를 위해 분석되었으며, 기생충의 완벽한 생활사를 이해하는데 도움이 되었다. 초기에는 최종숙주와 원충이 공진화(coevolution)하는 것으로 믿고 있었다. 계통분류학적으로 sarcocystidae는 크게 두 가지로 나누어질 수 있거나, 고양이나 개와 같은 최종숙주와 공진화함에 따라 계통학적 분류(공통의 조상으로부터 진화된 생물 분류군)가 이루어질 것이라고 추측하였다.

*S. neurona*의 nss-rRNA 유전자 염기서열은 고양이로부터 분리한 것의 계통분지와 같은 위치에 놓이게 되었다. 최근에는 수많은 *Sarcocystis* 종들의 nss-rRNA 유전자 염기서열 분석을 통해 *Sarcocystis* 종들 사이에 두 개의 계통분지로서 반추류 혹은 비반추류 중간숙주와 같이 분석을 토대로 규명하였다. 반추류 중간숙주를 경유하는 종들은 두 개의 단일계통을 가지고, 고양이나 개를 최종숙주로 가지는 유기체를 포함하는 단일 계통분지로 나누어진다. *S. neurona*는 비반추류 계통분지에 속하고, Bennett 's wallaby가 최종숙주라고 생각되어지는 *S. mucosa*와 가장 근접하게 관계되어 있다. Bennett 's wallaby는 호주에서 발견되는 육식 유대류로서 주머니쥐와 밀접하게 관련되어 있다.

*Neospora* 종은 4개의 EPM 임상증례에서 규명되었다. 새로운 종인 *Neospora hughesi*는 감염된 말에서 분리되었으며, rRNA 유전자의 첫 internal transcribed spacer(ITS-1)에서 핵산염기서열 차이가 보이는 것을 바탕으로 *Neospora caninum*와 구별하였다.

아미노산 염기서열이 *N. hughesi*와 *N. caninum*의 두 부분의 immunodominant surface antigens(NcSAG1와 NcSRS2)에서 차이가 있음이 규명되었다.

### 3. 병인론

EPM의 병인론은 완전한 생활사가 알려지지 않았기 때문에 명확하지 않다. *S. neurona*는 척수의 마지막 부분부터 대뇌의 앞부분에 이르는 중추신경계 모든 부위에 기생할 수 있다. 말초 신경 내에 존재하는 *S. neurona*에 관한 보고는 없다. *S. neurona* 분열체와 분열소체들은 신경원, 단핵세포, 신경아교세포, 신경세포에서 발견된다. 근육포자충의 섭식시기부터 CNS 기생에 이르는 이동경로에 대해서는 알려진 바가 없다. *S. neurona* 근육포자충을 섭식한 감마인터페론 유전자 KO 마우스들에 관한 연구를 보면, 초기에는 내장세포에서 제한적인 증식을 한 뒤 백혈구를 통해 CNS로 옮겨지는 것으로 생각되어진다. 감염 3주 뒤, *S. neurona*는 주로 CNS에 한정되어 나타난다.

EPM의 임상증상은 CNS 기생부위에 따라 다르다. 예를 들어, 대뇌를 포함할 경우 침울, 행동변화 혹은 경련을 일으키며, 뇌줄기와 척수에 병변이 있을 경우 비이상적인 파행, 오름과 내림 경로가



포함됨으로 인한 협동운동장애가 나타나고, 손상된 앞쪽 신경핵은 다양한 증상을 일으킨다. 이러한 증상들은 안면신경마비, 머리 기울임, 한 개 이상의 사지에서 운동실조(Fig. 2), 한쪽으로 기대려는 경향, 혀마비, 요실금, 연하곤란, 관자-교근(masseter-temporal) 근육의 위축을 포함한다. 심각한 회백질 손상은 사지의 근육들이 야유펜과 근육위축을 일으킬 수 있다. 대퇴내갈래근과 둔부근들은 종종 위축이 나타난다(Fig. 2); *S. neurona*는 근육에서는 발견되지 않는다.

심각한 EPM에 관련된 요인에 대해서는 알려진 것이 없다. EPM 임상증상은 잘 관리된 3~6살의 경주마에 종종 나타난다. EPM 임상증상은 영양결핍이나 알려진 동시성 감염과는 관련이 없다. 6개월령 말보다 어린 말들에서 EPM 임상증상 보고는 확인된 것이 없다. 비록 한 리뷰 논문(Fayer et al., 1990)에서 한 증례를 언급했지만, CNS 감염의 조직학적인 확인은 없었다.

## 4. 임상증상

EPM은 종종 CNS에 감염된 말들에게 진행성의 쇠약질병을 일으킨다. 임상증상들은 급성에서부터 잠재성 국소병변이나 뇌, 뇌줄기, 척수나 다른 CNS 부위의 조합 등을 포함하는 다수의 병변에 이르기까지 다양하다. 상부호흡기 기능이상을 가지는 EPM에 감염된 말들의 경우 일반적이지 않거나 비정형성의 파행, 심지어는 경련까지 보이기도 한다. 중증일 경우, 말들은 서있거나 걷기를 어려워 하며 연하시에도 힘들어하고, 임상증상은 매우 빠르게 진행될 것이다. 어떤 말들은 증상이 안정세를 보이거나 일정기간동안 정적인 상태로 남아 있게 된다.

많은 말들에서 운동실조를 포함하는 진행성 임상증상을 가지는 경향이 있지만, 어떤 말들은 병의 빠른 진행과정에 미약한 임상증상을 일으킬 수도 있다. 신체검사시 어떤 말들은 약한 침울을 보일 수도 있지만 보통 신체수치들은 정상이다. 신경 검사 시 종종 비대칭성 쇠약, 운동실조, 사지의 경련이 드러나기도 한다. 자주 통감감퇴 부위나 완전한 감각기 손실이 나타날 수도 있다. 증상들이 일정 부위에서만 국한되는 것은 아니지만, 뇌나 앞쪽 신경 결함들에서 가장 자주 나타나는 것은 머리기울임, 침울, 안면신경마비, 연하곤란이다. 비이상적인 보행은 종종 척수의 손상과 병소의 중증도 그리고 병소의 위치에 따라 매우 다양하게 나타날 수 있다. EPM에 감염된 대부분의 말들은 주위를 경계하거나 신경이 예민하다. 신경학적 질병 증상을 보이는 말은 모두 EPM으로 의심할 수 있다. 초기 검사 시에 대부분의 말들이 정상적인 혈액학적 수치를 나타낸다. 가장 도움이 될 만한 임상증상 중 하나는 EPM이 있는 말에서 종종 국소적인 근육수축을 동반하는 비대칭성 보행 결함이 보이는 것이다. 이것은 유용한 감별점이 될 수 있고, 다른 신경질병들과 EPM을 구별하는데 도움이 될 것이다.

경추척추척수병증(cervical vertebral myelopathy; CVM)은 척수에만 영향을 미치는 신경계

질환의 경우 좀 더 흔하게 나타난다. 이것은 척주관 협착으로 인해 발생되거나, 가끔 척추들 사이의 불안정에 의해서 나타나기도 한다. CVM은 1~3살 말에서 가장 흔하게 나타난다. 암말에서 일반적으로 나타나고 항상 대칭성 증상을 보이고, 전지가 후지보다 더 잘 발생된다. 말 허피스 바이러스(EHV-1)는 어떤 종에서든지 감염되는 말 바이러스성 혈관염이다. 유산이나 농장에서 경증의 호흡기 질환과 같은 일차적인 병력은 다수의 말을 감염시킬 수 있다. 이것은 항상 앞다리에서 대칭성 쇠약과 운동실조, 노적하, 대변잔류를 보인다. 때때로 EHV-1에 감염된 말들은 횡와하여 일어나지 못한다. 진행성 쇠약을 가지는 근육소모병은 아마 equine motor neuron disease(EMND)의 초기 증상일 것이고, 이것은 EPM이 있는 말에서 설명된 초기의 증상들과 비슷할 수 있다.

## 5. 진단

많은 신경질환들이 말에 감염되는데 미국에서 가장 흔하게 감염성 말 신경 질환을 일으키는 것은 EPM이다. 완벽한 신경학적 검사와 감별진단을 위한 진단계획의 실행은 실험실 검사와 적절한 임상 증상 해석이 필수적인 사항이다. 많은 보조적 진단 방법들이 EPM과 다른 신경질환 또는 일차적인 근육장애들을 감별하는데 필요하다.

### 5-(1) 혈액학적 검사법

말 원충성척수뇌염은 혈청화학적, 세포감별계산, 총세포수 수치로서 일반적인 변화를 감지하기 어렵지만 이러한 분석들은 다른 질환들과 감별하는데 도움을 줄 것이다. EPM은 뇌척수액(cerebro-spinal fluid; CSF)의 색, 투명성, 세포수, 항체농도, 단백질, 효소, 당, 전해질에서 일관적인 변화를 나타내지 않지만, CSF의 분석들은 다양한 감염과 비감염 신경질환들의 감별에 유용하다. 시료를 수집하는 동안 CSF의 의원성 혈액 오염은 정확한 진단에 오류를 가져 올 수 있다.

### 5-(2) 알부민 비

뇌척수액과 혈청내의 알부민 농도 비율(albumin quotient: AQ)은 CSF 시료에 대한 질적 평가에 유용하다. 알부민은 가장 풍부한 혈청 단백질이지만, CSF에서는 생산되지 않고 일반적인 순환으로부터 생성된다.

CSF와 AQ안의 총알부민 농도는 확정된 정상범위와 비교하여 혈액-뇌장벽의 안전성을 평가하는데 도움을 줄 수 있다. 만약 CSF나 AQ의 총알부민 농도가 증가하면, 뇌혈관장벽 투과성이 증가하였거나 우발적인 시료의 혈액오염이 된 것으로 볼 수 있다.

CSF와 혈청내 총 IgG 비율은 AQ와 결합하여 경막내 IgG 생산 측정에 이용할 수 있고, 뇌혈관 장벽 통합성을 평가할 수 있다(IgG 지수). 그러나 이 실험의 지수 민감도는 신뢰도가 적다. 면역점적검사 분석이 CSF내 항 *S. neurona* 항체를 탐색하는데 총알부민 농도, AQ, IgG 지수를 측정하는 방법들 보단 좀 더 민감하다. 이러한 지수들은 면역점적검사 분석 시 혼란을 줄 수 있는 혈액오염 탐색이나, 뇌혈관장벽의 불안전 탐색에 의해 잘못된 결과를 얻을 수도 있다. 높은 면역반응성 혈액은 매우 큰 위험이 나타난다. CSF와 AQ내의 증가된 알부민의 존재가 유용할지라도 정상범위안의 결과들은 해석시 조심해야한다.

### 5-(3) 면역점적 분석(immunoblot analysis)

면역점적 검사는 혈청과 CSF내의 특정 *S. neurona* 항체들의 존재를 검출한다.

이 검사는 *S. neurona*와 *S. fayeri*에 대한 항체를 감별하는데 도움을 주었다. 간접형광항체시험이나 혈구응집반응시험시 *Sarcosystis* 종들 간의 항체교차반응이 있다. 면역점적검사는 1991년에 배양된 *S. neurona* 분열소체와 조직학적으로 EPM으로 확진된 말들 혹은 실험실적으로 *S. fayeri*를 감염시킨 말들에서 나온 혈청들, 면역점적검사에서 *S. neurona*, *S. muris*, *S. cruzi*에 대한 다클론 토끼 항체들을 이용하여 고안되었다. *S. neurona*의 혈청에서 단백질에 이르는 다양한 프로필에 대한 반응성이 비교되어 있다. 8개의 단백질들이 *S. neurona*를 접종시킨 토끼와 말들 그리고 EPM이 보이는 말들에서 생산된 항체들에 의해서 발견되었다.

이러한 단백질의 아집단들은 표준 EPM 시험들을 해석하기 위한 기초가 되었다. 특이적 혹은 비특이적 *S. neurona* 단백질들은 분자량 표지인자들의 사용과 전기영동 분리의 상태를 이용하여 다양한 분자량임을 분석하였다. 특정 단백질들은 14.5, 13.0, 7.0 kDa의 이동성을 각각 나타내었다. 30 kDa과 16 kDa에서 보이는 immunodominant bands는 비특이적 단백질들이다. 부가적인 비특이적 밴드들이 14.5 kDa와 13.0 kDa 사이에서 자주 나타나고, 13.0 kDa 과 7.0 kDa 띠들은 초보자에게는 혼란을 일으킬 수도 있다.

최근 한 보고서에서 민감도와 특이도가 거의 100%에 가까운 실험을 제안하였다(Rossano et al., 2000). 이러한 확신은 *S. cruzi*와 교차반응을 통한 제거에 토대를 두고 있다. 변화된 실험에서 면역점적은 말 혈청이나 CSF를 사용하기 전에 자연적으로 *S. cruzi*에 노출된 가축 혈청들로 배양하였다. 위에서 언급하였듯이 표준시험은 *S. fayeri*, *S. muris*, *S. cruzi*의 항혈청에 대한 교차반응을 보이는 *S. neurona* 단백질들은 배제함을 이용하여 고안하였다.

*S. cruzi*는 말에 감염성이 없다. 다른 숙주 종들에 특이적인 근육포자충들을 섭취한 후 말이 항 *Sarcocystis* 항체를 생산한다는 것은 의심스럽다. 예를 들어, *S. neurona*와 좀 더 관련있는 종인

*S. falcatula*에서 나온 근육포자충을 말에게 먹인 후 감지할 수 있는 항체반응 유발에 실패하였다. 비록 *S. cruzi*와 *S. fayeri*가 항원을 공유한다고 해도 *S. fayeri*에 감염된 말에서 *S. cruzi* 흡수없이 진행된 표준면역점적시험에서는 혈청 음성반응이 나타난다.

새로운 실험 방법을 위해 사용된 음성대조 말 혈청들은 인도와 미국산 말들의 것을 사용하였다. 총 63마리 말 중 6마리는 양성, 57마리는 음성으로 판독되었다. 수많은 이러한 혈청시료들은 동반 구에서만 나타날 수 있는 말 *Sarcocystis* 종들에 대한 항체를 포함할 것이다. 이러한 종들은 표준면역점적시험을 위해 이용되지 않았다. 이는 서로 다른 결과들이 나온다는 것을 설명하는데 도움을 줄 것이다. 실험 비교는 적절한 음성대조의 부족으로 인해 혼란을 가져왔다. 1995년 유타에 있는 야생 마의 300개 혈청 시료들이 검사되었고 개과 동물들(*S. fayeri*)을 사용하였고, 주머니쥐는 아니었다. 항 *Sarcocystis* 반응이 관찰되었지만, 단지 한 시료에서만 양성이 발견되었다. 북아메리카 말들에서 나온 이런 진성 음성 혈청시료를 형태는 실험수행의 흥미로운 비교를 제공하였다.

신체검사는 신경증상과 말의 협동운동장애의 범위를 파악하고 타입을 규명하는데 도움을 주고 중추신경계의 특정부위 병소를 알아내는데 도움을 준다. 전체 임상, 신경 검사로 신경계 장애를 확인하는 동안 실험없이 EPM 단독 증상인지 아니면 다른 질병들과 동시에 발생한 것인지에 대한 여부는 판단하기 쉽지 않다.

*S. neurona*는 중추신경계의 어느 부위도 영향을 줄 수 있으므로 다른 질병과 유사할 수 있다. 감염 가능성은 말의 지정학적 위치와 그 지역에서 질병이 얼마나 자주 발생했는지 혹은 말이 방문한 지역의 위치와 관련이 있을 것이다. 특정 지역은 다른 곳보다 EPM 발생빈도가 현저히 높을 수 있다. 미국 전 지역에서 혈액 실험을 통해 양성 결과를 가지고 빈도수를 측정하였다. 서부 사막지역의 0%에서 65%까지 나타났고, 많은 수의 주머니쥐가 살고 감염단계에 있는 유기체를 널리 퍼트릴 수 있는 온도 지역에서 노출도가 높게 나타났다. 미국 내 말에서 EPM의 발생빈도는 1%에 못 미친다. 노출 후 임상증상으로 발전하는 확률은 측정하기 어렵지만, 매우 낮은 것은 명백하다. 스트레스와 같은 다른 요인들이 임상증상으로 진행시키는데 가장 큰 영향을 준다.

실험을 위해서는 *S. neurona* 항체와 같은 감염 표식 확인 인자가 필요하다. 말의 혈액에서 노출 되었을 경우 항체들이 발견될 수 있는데 이는 감염에 필요충분조건은 아니다. CSF에서 항체 발견은 말이 감염과 연관되어 있거나 척수조직에 기생으로 인한 상해가 있음을 의심할 수 있다.

IgG 항체를 이용한 실험은 감별로서는 권장할 것이 못되고, 말이 신경 증상을 보이는 것으로 진단되었을 경우 임상평가에 보조적인 장치로 이용된다. 현재 이용되는 어떤 분석법들도 임상증상을 보이지 않는 말에서 감별진단을 위해 사용해서는 안 된다. EPM 실험들은 진행성질환으로 진단된 경우 보조적으로 유용하다.

PCR은 척수에 원충이 존재하는 경우 *S. neurona*에 특이적인 DNA 입자를 확인하는 것이다. 기생충은 중추신경계에 상해를 줄 때까지 남아 있지 않으므로 음성 PCR로써는 *S. neurona*가 제거되었다고 할 수는 없다. CSF에서 항체 존재를 추적하는데 있어서 가장 큰 문제는 그 전에 노출되었던 말이 CSF내로 어떤 혈액오염이 일어나면 양성 결과를 나타낼 수 있다는 것이다. 다양한 진단 실험들이 있지만 그 중에서 가장 좋은 것은 Western blot과 immunoblot assay이다. Western blot은 CSF내의 항체의 존재를 이용해 양성 혹은 음성으로 읽는다.

## 6. 치료

원충성척수뇌염이 존재할 것으로 의심되는 말에서 임상증상이 인지된다면 우선적으로 치료를 시도해야 한다. 감염된 말 중에서 70~75%정도가 회복되어 성공적인 치료결과가 나타난다. 오랫동안 치료는 sulfonamides와 pyrimethamine과 같은 dihydrofolate reductase inhibitors에 의존하여 치료되어 왔다. 사실 EPM 감염 말의 치료에 이용된 전통적인 치료법은 오랜 시간을 요하는 요법(최대 12주 혹은 그 이상)이다. 통상적인 치료시 sulfadiazine를 하루에 한 번이나 두 번씩 20 mg/kg을 구강 투여한다. 감염된 말들은 pyrimethamine이 필요하다. 용량은 1.0 mg/kg으로 하루에 한 번 구강으로 120일이나 혹은 그 이상 투여한다. CSF내 양성물질이 남아있거나 신경학적 임상증상이 계속 발견되면 치료기간이 더 길어질 수도 있다. 빈혈과 백혈구감소증과 혼란이 있어왔고, 특히 pyrimethamine의 용량이 두 배일 경우, 어떤 말들에서는 설사가 일어난다.

치료종단을 위한 결정은 임상증상의 현저한 개선이나 말이 정상으로 돌아오고 Western blot을 하였을 경우 CSF에서 음성반응을 보고 결정한다. Sulfadiazine와 pyrimethamine의 합제는 엽산대사의 연속적이 차단을 가져온다. *S. neurona*의 항원충 수치에 도달하기 위한 특정 농도는 알려지지 않았다. 그러나 1 µg/ml의 용량으로 pyrimethamine을 단독투여하거나 sulfadiazine과 합제일 경우 0.1 µg/ml의 용량으로 *T. gondii*와 *N. caninum*에 감수성이 있음이 알려져 있다 (Lindsay and Dubey, 1999).

Diclazuril은 항구포자충(coccidiosis)제로서 전통적인 치료법에 반응하지 않거나 합병증으로 진행될 경우 대체요법이다. 이 약물은 빠르게 흡수되며 말에게 먹인 후 한 시간 뒤에 혈청에서 발견된다. 이것은 benzeneacetonitrile 그룹에 속하고 가금류에서 구포자충 예방약으로 사용되고 있으며, 실험실적으로 토끼에서 비슷한 문제를 치료하는데 사용되고 있다.

이것은 *S. neurona*에 감염된 세포배양 내에서 항-*S. neurona* 반응을 보인다. 최근 근육포자충 치사용량을 먹인 KO mice에서 항 *S. neurona* 반응이 diclazuril에서 발견되었다. *S. neurona* 근

육포자충을 먹이기 전 5일째와 먹인 후 7일째부터 설치류 펠릿 사료에 diclazuril를 마우스에 섞여 먹이기(백만분의 50 용량) 시작했고, 한 달간 지속적인 관찰을 하였으나 마우스 체내의 *S. neurona* 단계에 있는 원충은 발견되지 않았다. Diclazuril을 근육포자충 먹인 후 12일이나 그 이상 지난 후 투여했을 경우 효과가 다소 경감하였다. 치료받지 않은 마우스들은 신경 증상들을 보였고, 근육포자충을 먹인 후 22일과 30일 사이에 안락사를 시켰다. 이러한 결과들은 diclazuril은 *S. neurona* 초기 단계에 죽일 수 있고, 말에서 *S. neurona* 감염에 대한 예방약으로 사용될 수 있음을 알려주고 있다(Dubey et al., 2001b).

Toltrazuril는 여러 종들에서 항구포자충(anti-coccidial) 제제로 사용된다. 반응 메카니즘은 세포 분리뿐 아니라 에너지 대사에 중요한 세포내 경로를 방해한다. 이 약물은 EPM 치료에 잠재적 효능을 가지고 있다(Furr, 2000).

이 약물은 뛰어난 구강 흡수력을 보이고, 뚜렷한 반감기(48~72시간)를 가진다. 또한 좋은 지질용해도를 보이며 CSF에 흡수가 잘된다. 말에게 매일 5 mg/kg으로 toltrazuril를 투여했을 경우, CSF에서 160 mcg/ml 농도를 나타내는 혈장 수치인 20 mcg/ml로 나타난다. 이 약물의 사용으로 인한 합병증이나 혈청 화학적 수치의 증가, 혈액세포개수의 변화는 보이지 않았다. 대사산물인 ponazuril은 최근 다양한 치료 연구에 이용되었다. 매우 양호한 임상 결과들을 보여주었고, 미국내 FDA의 승인하에 널리 이용되고 있다.

Ponazuril은 생체내에서 *S. neurona*에 대한 반응을 보인다. EPM의 치료를 위한 부가적인 약물은 nitazoxanide이다. 광범위한 항균, 항원충, 항연충 반응을 보인다. 세포배양시 *S. neurona* 살균능이 있으며, 최근 EPM치료를 위한 임상치료 시도가 실험 중에 있다. 비록 50 mg/kg의 임상 용량으로 CSF내에서 낮은 농도를 보이지만 구강 흡수력은 좋다. 안전성 연구에서 일주일동안 2배 용량으로 말에게 투여시 기면증상이 보였고, 4배 용량 투여시 질병이 발생하거나죽었다. 70마리 말을 이용한 효능실험에서는 63% 말들에게서 CSF를 이용한 Western blot 실험에서 1단계 혹은 그 이상 혹은 음성반응이 보였다. 이 시기의 치료용량은 처음 7일 동안 구강투여로 25 mg/kg 매일 투여하였고, 30일 동안 50 mg/kg 투여하였다(McClure and palma, 1999).

Dihydrofolate reductase inhibitor를 이용하여 말을 치료할 경우 엽산결핍과 빈혈이 치료의 부작용으로 나타날 수 있다. 사람에게 있어서 대사성 빈혈이 pyrimethamine의 일반적인 부작용이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 치료중인 말은 전혈 세포수 계산을 자주 측정하는 것이 좋고, 만약 빈혈이 진단된다면 치료는 중단하고 엽산을 공급해 주어야만 한다. 사람에게 있어서 bioactive tetrahydrofolate 형태인 folic acid가 빈혈을 위해 사용된다.

원충은 preformed folate는 이용하지 못하고 엽산을 이용한다. 말에서는 엽산 투여 시 두 개의

잠재적인 문제가 있다. 첫째는 장관 내 흡수가 어려우며, 두 번째는 치료 시 필요한 dihydrofolate reductase 방해 작용에 필요한 형태인 tetrahydrofolate의 활성 형태로 folate를 전환시키는 것이다. sulfonamides, pyrimethamine, 엽산, 비타민 E로 치료한 임신말에서 선천적인 결함을 일으킬 수 있고, EPM 치료는 종마의 번식 행위에 영향을 줄 수 있다고 추측하였다. EPM 치료에 있어서 면역 자극제와 같은 보충제 혹은 보조적 치료는 도움을 줄 수 있다고 주장되고 있다. Corticosteroid는 EPM으로 의심되는 말에서 임상증상이 악화된 경우 피해야 한다. 그러나 빠르게 악화되는 증례에 직면한 경우, corticosteroid의 원래 용량 혹은 두 배 용량이 염증감소를 위해 투여할 수 있다. 임상증상이 계속 지속될 경우 30일 동안 치료를 지속하며 체크할 수도 있다.

## 7. 경제성

미국 말 협회에 따르면 미국내 말 산업의 가치는 1,120억불이다. 1995년 말 사체 수출은 6,750만 불, 살아있는 말 수출은 2억 8,500만불로 추정되었다. 최근 조사는 미국 말 산업의 필요성을 규명하고, 1998년 말과 관련된 연구의 일환인 National Animal Health Monitoring System(NAHMS)에서 우선권을 결정하기 위해 이루어졌다. 이 조사의 응답자는 마주의 76%인 2,599명이 포함되어 있고, 나머지는 수의사들과 말 산업관련자들이다. 전염병 질병에 등록된 것 중 EPM의 빈도는 24%를 차지하고, 일순위에 등록되어 있다(USDA, APHIS Report, May 1997). Ohio State University(OSU)에서 EPM으로 진단된 신경증상을 가진 말들이 1992년에는 24.9%에서 1996년에는 50%로 증가하였다.

OSU에서 진단적 신경학적 측정비용은 한 마리당 약 456불이다. EPM을 위한 말 치료는 비쌀 수도 있다. 왜냐하면 대부분 감염된 말들은 120~150일 혹은 그 이상의 시간동안 치료를 해야 하기 때문이다. 한 병원에서 450kg 말을 한 달간 치료시 약 200불의 비용이 드는 것으로 나타났다. 30~60일 사이에 재평가하고, 90~120일경에 연속적인 spinal tap이 따르는 경우 초기치료에 비용이 추가적으로 들어간다.

Toltrazuril은 30일간 1,200불(5mg/kg)에서 2,400불(10 mg/kg) 정도 치료비용이 소모되고, diclazuril은 30일간 770불이 소모된다. 미국 말 협회에서는 미국에 약 660만 마리의 말이 있는 것으로 추정하고 있다. EPM 임상증상이 발생할 확률은 0.5~1.0%이다(Granstrom, 1997). EPM 임상증상의 발생률을 이용하여 EPM 치료와 진단에 들어가는 직접비용은 미국 내에서 일 년에 약 5,500불에서 1억 1,080만불 정도이다. 이 수치는 감소된 운동 시간, 고기지출 손실, 수송비용, 죽음이나 안락사와 같은 간접비용은 포함되어 있지 않다.

## 8. 방어 면역계와 백신개발

사전 연구에서 어떤 strain들은 KO 마우스 생체 내에서 오랫동안 배양시킬 경우 병원력이 소실될 수도 있음을 지적하였다(Dubey et al., 2001d). 그러므로 *S. neurona*는 실험기간에 동결보관해야 한다. *S. neurona* 감염에 대한 자연적인 방어 면역에 관한 것은 아직 알려진 것이 없다. 인터페론감마 KO마우스를 이용한 실험 결과들은 특정 사이토카인이 *S. neurona* 감염에 대한 면역을 증개하는 것으로 해석하였다.

Liang et al. (1998)는 *S. neurona*의 두 가지 표면 단백질인 Sn14와 Sn16과 관련된 항체들을 보고했고, 이들은 세포 배양시 분열소체의 관통을 방해 작용을 가지고 있다. *S. neurona*는 세포내 유기체이지만, 항체들은 면역증개과정에서 중요한 역할을 한다. 사멸시킨 *S. neurona* 분열소체들을 말에게 주사했을 경우 *S. neurona*에 대한 항체를 만들 수 있어 *S. neurona* 백신에 관한 연구를 촉진시켜야 한다.

Journal of the American Veterinary Medical Association(JAVMA)에서 언급한 위험도 감소를 위한 사항은 아래와 같다.




- 1) 나이 : 가장 위험도가 높은 나이는 1~5살이다. 이는 어린 말들은 보다 경쟁적인 상황과 스트레스에 관련된 환경에 노출되기 때문이다.
- 2) 주머니쥐(opossums) : 목장에 주머니쥐의 존재는 위험도를 증가시킨다.
- 3) 장소 : 전에 EPM에 감염된 말이 있었던 목장에 사육되는 말의 경우 EPM으로 발전될 위험도가 훨씬 높다. 왜냐하면 음식, 물속의 원충 존재와 성장기에 노출도가 증가되기 때문이다.
- 4) 계절적 영향 : 봄, 여름, 가을에 EPM 증례가 더 높게 발생하는데 아마 더운 날씨가 스트레스로서 작용할 뿐만 아니라 이러한 시간적 요인은 면역계에 영향을 미치는 수송스트레스를 동반한 운동 증가와 관련이 있다.
- 5) 스트레스 : 스트레스와 관련된 모든 사건들이 말의 면역계 저하와 관련이 있을 것이다.
- 6) 자연수(물 공급원) : 목장의 물 공급원(강이나 우물)은 주머니쥐가 좀더 선호하는 서식처를 제공하게 되므로 노출도와 위험도를 증가시킨다.
- 7) 사료와 건초의 저장 : 주머니쥐의 분변 오염으로부터 물과 음식을 보호하는 것은 노출도와 위험도를 낮추는데 중요하다. Sporocyst(근육포자충; 원충의 감염단계) 때문에 주머니쥐를 목장에서 없애는 방법은 매우 중요하다. 근육포자충은 일년 이상 자연환경에서 생존할 수 있다. 게다가 조류는 주머니쥐 분변에 노출된 식물과 곤충을 먹기 때문에 환경에 근육포자충을 널리 퍼트



리는 운반자가 된다. 환경내에 있는 기생충을 죽이는 것은 쉽지 않다. 근육포자충은 심지어 가장 강한 소독제에 내성을 가지고 있다. 마굿간을 효과적으로 청소하는 것은 화염멸균을 이용하는 것이다. 장화를 소독해서 신고 다니는 것은 근유포자충에게 영향을 주지 못한다. 오히려 장화를 갈아 신거나 일회용 장화를 신고서 다니는 것이 도움을 준다.

Ponazuril이나 nitazoxanide를 예방약으로 언급하였으나 이는 미국 FDA 승인을 받지 못하였다. 정확한 용량을 사용하지 않거나 오랜 기간 단일제제로 항원충약을 이용할 경우 약물내성 뿐 아니라 말의 장관계에 원치 않는 방향으로 영향을 미칠 수 있기 때문이다. Fort Dodge Animal Health에서 EPM 백신을 5년간 조건부 허가를 얻었다.

그러나 이 백신은 시장에서 퇴출되었고, 더 이상 이용할 수 없다. Siobhan Ellison은 EPM 백신을 연구 중인데 intravenous challenge model을 이용하여 말에게 실험을 해오고 있다. 말에서 방어면역 반응을 유도하기 위해 recombinant SAG1 subunit antigen을 사용하고 있다. Recombinant subunit 백신 기술은 EPM을 발생시키는 유기체에서 나온 단백질 유전자를 다른 비슷한(질병은 발생하지 않는) 유기체 삽입하고, 말에서 위험없이 단백질을 발현한다. 이 방법에서 subunit 백신은 병원성을 발생하지 않고 면역반응을 촉발시킨다. 어떤 S. neurona strain들 안의 SAG1 단백질의 역할에 관하여 수의사들 사이에서 뜨거운 논쟁을 일으키고 있고, 계속 연구는 진행 중이다. 통계학적으로 21세기 들어서면서 EPM의 발생빈도가 꾸준히 감소되고 있는 것처럼 보이나 이에 관한 Granstrom의 말을 인용하여 보면 “극소수의 증례만이 큰 종합동물병원에 오는데, 발생빈도 감소에 영향을 주는 다른 요인이 많을 것이다. 수의사들이 필드에서 진단을 내리는데 있어서 좀 더 안정적으로 대처하고 있고, 초기 치료와 다양한 치료 방법을 통하여 진료를 하고 있다.

또한, 효과적인 예방법들이 발전되었고 널리 알려졌다. 게다가 West Nile virus와 신경성 EHV-1 감염이 최근 몇 년 동안 급증하여 EPM의 발생빈도를 감소하게 만들었다.”라고 하였다. 또한 그는 백신이 임상증상을 예방하는데 효과적이라는 것에 대해 부정적인 견해를 밝혔다.   

참고 문헌

- Beech, J., Dodd, D.C., 1974. Toxoplasma-like encephalomyelitis in the horse. *Vet. Pathol.* 11, 87-96.
- Cusick, P.K., Sells, D.M., Hamilton, D.P., Hardenbrook, H.J., 1974. Toxoplasmosis in two horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 164, 77-80.
- Cutler, T.J., MacKay, R.J., Ginn, P.E., Greiner, E.C., Porter, R., Yowell, C.A., Dame, J.B., 1999. Are *Sarcocystis neurona* and *Sarcocystis falcatula* synonymous? A horse infection challenge. *J. Parasitol.* 85, 301-305.
- Dame, J.B., MacKay, R.J., Yowell, C.A., Cutler, T.J., Marsh, A., Greiner, E.C., 1995. *Sarcocystis falcatula* from passerine and psittacine birds: synonymy with *Sarcocystis neurona*, agent of equine protozoal myeloencephalitis. *J. Parasitol.* 81, 930-935.
- Davis, S.W., Daft, B.M., Dubey, J.P., 1991a. *Sarcocystis neurona* cultured in vitro from a horse with equine protozoal myelitis. *Equine Vet. J.* 23, 315-317.
- Davis, S.W., Speer, C.A., Dubey, J.P., 1991b. In vitro cultivation of *Sarcocystis neurona* from the spinal cord of a horse with equine protozoal myelitis. *J. Parasitol.* 77, 789-792.
- Dubey, J.P., 1974. Toxoplasmosis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 165, 668.
- Dubey, J.P., Lindsay, D.S., 1998. Isolation in immunodeficient mice of *Sarcocystis neurona* from opossum (*Didelphis virginiana*) faeces, and its differentiation from *Sarcocystis falcatula*. *Int. J. Parasitol.* 28, 1823-1828.
- Dubey, J.P., Lindsay, D.S., 1999. *Sarcocystis speeri* n. sp. (Protozoa: Sarcocystidae) from the opossum (*Didelphis virginiana*). *J. Parasitol.* 85, 903-909.
- Dubey, J.P., Davis, S.W., Speer, C.A., Bowman, D.D., de Lahunta, A., Granstrom, D.E., Topper, M.J., Hamir, A.N., Cummings, J.F., Suter, M.M., 1991a. *Sarcocystis neurona* n. sp. (Protozoa: Apicomplexa), the etiologic agent of equine protozoal myeloencephalitis. *J. Parasitol.* 77, 212-218.
- Dubey, J.P., Speer, C.A., Hamir, A.N., Topper, M.J., Brown, C., Rupprecht, C.E., 1991b. Development of a *Sarcocystis*-like apicomplexan protozoan in the brain of a raccoon (*Procyon lotor*). *J. Helminthol. Soc. Washington* 58, 250-255.
- Dubey, J.P., Saville, W.J.A., Lindsay, D.S., Stich, R.W., Stanek, J.F., Speer, C.A., Rosenthal, B.M., Njoku, C.J., Kwok, O.C.H., Shen, S.K., Reed, S.M., 2000d. Completion of the life cycle of *Sarcocystis neurona*. *J. Parasitol.* 86, 1276-1280.
- Dubey, J.P., Fritz, D., Lindsay, D.S., Shen, S.K., Kwok, O.C.H., Thompson, K.C., 2001b. Diclazuril preventive therapy of gamma interferon knockout mice fed *Sarcocystis neurona* sporocysts. *Vet. Parasitol.* 94, 257-263.
- Dubey, J.P., Mattson, D.E., Speer, C.A., Hamir, A.N., Lindsay, D.S., Rosenthal, B.M., Kwok, O.C.H., Baker, R.J., Mulrooney, D.M., Tornquist, S.J., Gerros, T.C., 2001d. Characteristics of a recent isolate of *Sarcocystis neurona* (SN7) from a horse and loss of pathogenicity of isolates SN6 and SN7 by passages in cell culture. *Vet. Parasitol.* 95, 155-166.
- Fayer, R., Mayhew, I.G., Baird, J.D., Dill, S.G., Foreman, J.H., Fox, J.C., Higgins, R.J., Reed, S.M., Ruoff, W.W., Sweeney, R.W., Tuttle, P., 1990. Epidemiology of equine protozoal myeloencephalitis in North America based on histologically confirmed cases. *J. Vet. Intern. Med.* 4, 54-57.
- Fenger, C.K., Granstrom, D.E., Langemeier, J.L., Stamper, S., Donahue, J.M., Patterson, J.S., Gajadhar, A.A., Marteniuk, J.V., Xiaomin, Z., Dubey, J.P., 1995. Identification of opossums (*Didelphis virginiana*) as the putative definitive host of *Sarcocystis neurona*. *J. Parasitol.* 81, 916-919.
- Fenger, C.K., Granstrom, D.E., Gajadhar, A.A., Williams, N.M., McCrillis, S.A., Stamper, S., Langemeier, J.L., Dubey, J.P., 1997a. Experimental induction of equine protozoal myeloencephalitis in horses using *Sarcocystis* sp. sporocysts from the opossum (*Didelphis virginiana*). *Vet. Parasitol.* 68, 199-213.
- Furr, M., 2000. Treatment and management of equine protozoal myeloencephalitis. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference*, Vol. 14, Orlando, FL, 2000, pp. 137-138.
- Furr, M., Kennedy, T., 2000. Cerebrospinal fluid and blood concentrations of toltrazuril 5% suspension in the horse after oral dosing. *Vet. Therapeut.* 1, 125-132.
- Granstrom, D.E., 1997. Equine protozoal myeloencephalitis: parasite biology, experimental disease, and laboratory diagnosis. In: *Proceedings of the International Equine Neurology Conference*, Ithaca, NY, p. 4. Granstrom, D.E., Reed, S.M., 1994. Equine protozoal myeloencephalitis. *Equine Pract.* 16, 23-26.
- Granstrom, D.E., Dubey, J.P., Davis, S.W., Fayer, R., Fox, J.C., Poonacha, K.B., Giles, R.C., Comer, P.F., 1993. Equine

- protozoal myeloencephalitis: antigen analysis of cultured *Sarcocystis neurona* merozoites. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5, 88-90.
- Liang, F.T., Granstrom, D.E., Zhao, X.M., Timoney, J.F., 1998. Evidence that surface proteins Sn14 and Sn16 of *Sarcocystis neurona* merozoites are involved in infection and immunity. *Infect. Immun.* 66, 1834-1838.
  - Lindsay, D.S., Zhang, Y., Dubey, J.P., Palma, K., 1998. Determination of the activity of nitazoxanide against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. In: Proceedings of the American Association of Veterinary Parasitology Annual Meeting, Baltimore, MD, p. 44.
  - Lindsay, D.S., Dubey, J.P., Horton, K.M., Bowman, D.D., 1999. Development of *Sarcocystis falcatula* in cell cultures demonstrates that it is different from *Sarcocystis neurona*. *Parasitology* 118, 227-233.
  - Lindsay, D.S., Dubey, J.P., Horton, K.M., Bowman, D.D., 1999. Development of *Sarcocystis falcatula* in cell cultures demonstrates that it is different from *Sarcocystis neurona*. *Parasitology* 118, 227-233.
  - Marsh, A.E., Barr, B.C., Tell, L., Koski, M., Greiner, E., Dame, J., Conrad, P.A., 1997a. In vitro cultivation and experimental inoculation of *Sarcocystis falcatula* and *Sarcocystis neurona* merozoites into budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *J. Parasitol.* 83, 1189-1192.
  - Marsh, A.E., Barr, B.C., Lakritz, J., Nordhausen, R., Madigan, J.E., Conrad, P.A., 1997b. Experimental infection of nude mice as a model for *Sarcocystis neurona*-associated encephalitis. *Parasitol. Res.* 83, 706-711.
  - Mayhew, I.G., de Lahunta, A., Whitlock, R.H., Pollock, R.V.H., 1976. Equine protozoal myeloencephalitis. In: Proceedings of the 22nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Dallas, TX, November-December, pp. 107-114.
  - Mayhew, I.G., de Lahunta, A., 1978. Neuropathology. In: Mayhew, I.G., de Lahunta, A., Whitlock, R.H., Krook, L., Tasker, J.B. (Eds.), *Spinal Cord Disease in the Horse. Neuropathology.* Cornell Vet. Arnold Printing Co. Ithaca, NY, 68 (Suppl. 6), 106-147.
  - McClure, S.R., Palma, K.G., 1999. Treatment of equine protozoal myeloencephalitis with nitazoxanide. *J. Equine Vet. Sci.* 19, 639-641.
  - Moore, L.A., Johnson, P.J., Messer, N.T., Kline, K.L., Crump, L.M., Knibb, J.R., 1997. Management of headshaking in three horses by treatment for protozoal myeloencephalitis. *Vet. Rec.* 141, 264-267.
  - Rooney, J.R., Prickett, M.E., Delaney, F.M., Crowe, F.W., 1970. Focal myelitis-encephalitis in horses. *Cornell Vet.* 50, 494-501.
  - Rossano, M.G., Mansfield, L.S., Kaneene, J.B., Murphy, A.J., Brown, C.M., Schott II, H.C., Fox, J.C., 2000. Improvement of Western blot test specificity for detecting equine serum antibodies to *Sarcocystis neurona*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12, 28-32.
  - Saville, W.J.A., Morley, P.S., Reed, S.M., Granstrom, D.E., Kohn, S.M., Hinchcliff, C.W., Wittum, T.E., 2000a. Evaluation of risk factors associated with clinical improvement and survival of horses with equine protozoal myeloencephalitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 1181-1185.
  - Simpson, C.F., Mayhew, I.G., 1980. Evidence for *Sarcocystis* as the etiologic agent of equine protozoal myeloencephalitis. *J. Protozool.* 27, 288-292.
  - Tanhauser, S.M., Yowell, C.A., Cutler, T.J., Greiner, E.C., MacKay, R.J., Dame, J.B., 1999. Multiple DNA markers differentiate *Sarcocystis neurona* and *Sarcocystis falcatula*. *J. Parasitol.* 85, 221-228.