

면역매개성 용혈성 빈혈견에 대한 mycophenolate mofetil 적용 증례

박형진 · 이대용 · 송근호*

충남대학교 수의과대학

(접수: 2012년 2월 9일, 수정: 2012년 8월 17일, 게재승인: 2012년 8월 20일)

Application of mycophenolate mofetil for immune-mediated hemolytic anemia in two dogs

Hyung-Jin Park, Dae-Yong Lee, Kun-Ho Song*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received: February 9, 2012; Revised: August 17, 2012; Accepted: August 20, 2012)

Abstract : A 5-year-old castrated male Shih-tzu dog and a 9-year-old intact female Schnauzer dog were presented with anorexia and depression. These 2 dogs were diagnosed based on which criteria as primary immune-mediated hemolytic anemia (IMHA). Blood examination showed anemia, spherocytosis, auto-agglutination and total bilirubinemia in 2 cases. These dogs were recovered by treatment of mycophenolate mofetil and prednisolone, and showed good prognosis until now. Mycophenolate mofetil is recommended as initial treatment in canine IMHA.

Keywords : dog, immune-mediated hemolytic anemia, mycophenolate mofetil

개에서 면역매개성 용혈성 빈혈(Immune-mediated hemolytic anemia, IMHA)은 IgG 또는 IgM이 적혈구 표면 항원과 결합하여 적혈구의 용혈이 나타나는 임상상태이다 [6, 12, 16]. IMHA는 자가면역성인 원발성과 기생충감염, 종양, 수혈 및 약물반응 등에 의해 발생하는 속발성 IMHA가 있다 [6, 12, 16]. 허약, 창백한 점막 등의 빈혈 증상이 나타나며, 황달 및 혈색소뇨 등의 용혈 소견이 나타날 수 있다 [4, 6, 12, 16].

진단은 Coomb's test, 구상적혈구의 확인, 적혈구의 자가응집 등을 통해 할 수 있다 [3, 4, 6, 12, 16]. 혈액검사를 통하여 적혈구 감소, packed cell volume(PCV)의 감소, 빌리루빈증가 등을 확인할 수 있으며 백혈구증가증이 일반적이다 [3, 4, 6, 9, 12, 16].

IMHA에 대한 일차적인 치료는 코르티코스테로이드가 사용된다 [14]. Prednisolone 치료에 반응이 나타나지 않거나 중증의 용혈 등이 있는 경우 prednisolone과 함께 azathioprine, cyclosporine, human IgG, mycophenolate mofetil 등이 병용되기도 한다 [7, 9, 12, 13].

Mycophenolate mofetil은 인의에서 간이식, 신장이식 등의 수술 후 면역을 조절하기 위하여 흔히 쓰이는 약물로 수의에서 적용된 예가 많지 않다 [9, 15]. 가장 큰 장점으로는 속효성으로 2~3시간내의 반응하여 항체 생성을 억제하는 효과를 지니며, 단점은 위장관에 부작용 이외에는 크지 않다

[9, 15].

본 연구는 2011년 3월부터 2011년 10월 사이 충남대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원한 IMHA 환자 2두에 대하여 mycophenolate mofetil을 적용한 증례이다.

증례 1은 5세의 거세한 숫컷 시쥬전(Shih-tzu)이 수일 전부터 식욕부진, 침울, 운동량 감소, 혈뇨를 주 증상으로 충남 대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원하였다. 신체검사에서 체중은 5.4 kg(BCS; 6/9), 체온이 38.1°C, 심박수가 132 회/분, 호흡수 24회/분으로 측정되었고, 창백한 점막등도 관찰되었다. 모세혈관 충전시간(CRT)은 2초 이상으로 연장되었다. 일반혈액 검사에서 적혈구감소증($0.97 \times 10^6/\mu\text{L}$, RR: 5.5~ $8.5 \times 10^6/\mu\text{L}$)이 있었으며 PCV감소(6.0%, RR: 35~55%)와 백혈구증가증($41.11 \times 10^3/\mu\text{L}$, RR: 6~ $17 \times 10^3/\mu\text{L}$)이 확인되었다. 혈청화학검사상에서는 총빌리루빈증가(2.8 mg/dl, RR: 0.0~0.2 mg/dl)된 상태였으며 전해질검사상으로는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 혈액도말표본의 관찰을 통하여 구상적혈구(spherocyte)와 자가응집반응(auto-agglutination)이 확인되었다(Fig. 1).

검사 결과를 종합하여 IMHA로 진단하였다. 낮은 PCV 및 적혈구 수치로 인한 빈혈을 교정하기 위해 전혈 수혈을 실시 하였다. 수액은 저혈량성 쇼크를 예방하기 위하여 hydroxylethyl starch(펜타치200주; 명문제약, 한국)를 10

*Corresponding author

Tel: +82-42-821-6789, Fax: +82-42-821-6703

E-mail: songkh@cnu.ac.kr

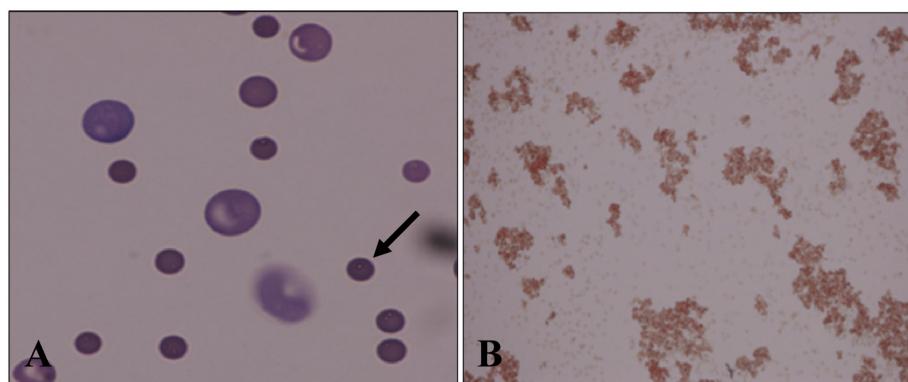


Fig. 1. (A) Spherocytosis was observed in the blood smear. (B) Auto-agglutination was observed in the dilution with saline (erythrocyte : saline = 1 : 2).

mL/kg을 1시간 동안 전처치 하였다. 이후 수혈 직후 PCV는 30%로 증가되었다. 진단 직후 mycophenolate mofetil (Cellcept; 한국로슈, 한국)을 15 mg/kg로 하루 1회 5일간 경구 투약하였고, 수혈과 동시에 치료를 위한 면역억제제 prednisolone(프레드니솔론; 삼우메디안, 한국)을 1.5 mg/kg로 1일 2회 근육주사 하였다. Cefotaxime(세포탁심; 한미약품, 한국)을 30 mg/kg로 1일 3회 정맥주사 하였고, ranitidine(유란탁; 환인제약, 한국)을 1 mg/kg로 1일 2회 정맥주사 하였으며, lefotil(피스리바; 삼진제약, 한국)도 1/4T/head로 1일 2회 경구 투여 하였다. 수혈 7일 후까지 입원치료 하였고 혈액검사 결과 PCV가 35%(35~55%)로 정상치를 나타내어 퇴원조치 하였다. 퇴원 시에는 prednisolone을 0.5 mg/kg, azathioprine(이무테라; 셀트리온, 한국)을 2 mg/kg, ranitidine(유란탁; 환인제약)을 1 mg/kg, lefotil(피스리바, 삼진제약)을 1/4T/head로 1일 1회 처방하였다. 수혈한 지 13일 후 내원하여 PCV 확인 결과 36.2%(35~55%)를 나타내었다. 현재는 azathioprine 2 mg/kg으로 1주에 1회 경구 처방하고 있으며, 예후는 양호한 상태이다.

증례 2는 9세의 암컷 슈나우저견(Schnauzer)이 5일전부터 식욕감소, 활력저하를 주 호소로 지역병원에서 치료 중 내원 1일 전 점막창백 및 PCV감소(16%, RR: 35.0~55.0%)가 확인되어 충남대학교 부속동물병원에 내원하였다. 체중은 4.9 kg(BCS: 5/9)이었으며, 체온은 38.9°C, 심박수 150회/분, 호흡수 48회/분으로 측정 되었다. 창백한 점막이 관찰 되었고 모세혈관 재충전 시간은 2초 이상으로 연장되어 있었다. 일반혈액 검사 결과 PCV 감소(8.3%, RR: 35.0~55.0%)가 있었으며, 적혈구감소증($1.05 \times 10^6/\mu\text{L}$, RR: 5.5~8.5 $\times 10^6/\mu\text{L}$)이 확인 되었다. 혈액 도말 검사 결과 구상적혈구 및 적혈구 자가응집 소견이 관찰되었다. 정맥혈 가스 분석 결과 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사 결과를 종합하여 IMHA로 진단하였다. 낮은 적혈구 수치 및 PCV수치를 교정하기 위해 전혈수혈을 실시하였다. 저혈량성 쇼크를 예방하기 위해 hydroxylethyl starch 10 mL/kg을 1시간 동안 정맥으로 투여하였으며, mycophenolate mofetil을 15 mg/kg으로 하루 1회 경구 투약 하였다.

수혈과 동시에 prednisolone을 2 mg/kg 하루 2회 피하 또는 근육주사 하였다. 수혈 직 후 PCV는 20.5%로 확인되었으며 이 후 cefotaxime 30 mg/kg 하루 2회 정맥주사, ranitidine 1 mg/kg 하루 2회 정맥주사, heparin(5,000IU/mL, 혼파린나트륨 주; 녹십자, 한국) 75 IU/kg 하루 3회 피하주사 하였고, prednisolone을 3 mg/kg로 증량하였다. Mycophenolate는 15 mg/kg으로 하루 1회 5일간 더 투약하였다. 입원 5일경 PCV 수치는 29%(35~55%)로 정상범위 보다 낮은 수치였지만, 지속적으로 증가하고 있었기에 퇴원조치 하였다. 퇴원 시 prednisolone 2 mg/kg을 하루 2회 경구 처방하였고, azathioprine 2 mg/kg, clopidogrel(75 mg, 플래리스 정; 삼진제약) 2 mg/kg을 하루 1회 경구 처방 하였다. 이 후 관리는 지역 병원에서 이루어 졌으며, 현재까지 양호한 예후를 나타내고 있다.

IMHA는 자가면역반응에 의해 적혈구가 파괴되는 질환으로 적절한 치료를 하지 않으면 치사율이 50~70%에 이르는 중요한 질환이다 [8, 11]. 병인론은 IgG와 IgM, 보체계가 적혈구 표면항원을 인식하여, 면역반응에 의해 적혈구가 파괴되는 것으로, IgG에 둘러싸인 적혈구는 비강의 적색 수질에서 혈관외 용혈작용에 의해 파괴되며, IgM으로 둘러싸인 적혈구는 대식세포가 인식하지 못하여, 보체계에 의해 혈관내 용혈이 일어나게 된다 [6]. 개에서는 혈관외 용혈이 혈관내 용혈보다 빈번히 발생하는 것으로 알려져 있다 [16]. IMHA는 원인을 알 수 없는 자가면역성 질환인 원발성과, 감염, 약물, 종양 및 백신등에 의해 발생하는 속발성 IMHA로 분류할 수 있는데, 본 두 가지 증례에서는 최근에 감염, 약물투여 및 백신투여등의 경력이 없는 전형적인 원발성 IMHA이다 [3, 10, 12, 16]. IMHA는 개의 용혈성 빈혈의 가장 흔한 원인이며, 아메리칸 코카스파니엘종에서 품종소인이 있는 것으로 알려져 있다 [3, 10, 12, 16].

심각한 빈혈이 있는 경우, 초기 치료로써 산소처치와 재수화가 중요하다. 수액처치를 통해 PCV가 낮아질 수 있지만, 조직관류를 증가시키기 위해 수액요법이 지시된다 [6]. PCV가 15%이하인 경우 수혈이 지시되며, 수혈된 적혈구는 기존의 적혈구에 비해 체내 면역 반응에 의해 파괴되는 정도가

작지만, 대량으로 파괴될 가능성 또한 존재한다 [6]. 수혈과 함께 IMHA의 일차적인 치료로써 면역억제제를 사용하는데, 스테로이드제제는 단핵식 세포계(Mononuclear Phagocyte System)의 활성을 저해하고, 보체계와 항체의 적혈구 결합을 감소시키며, 항체생성 자체를 감소시키는 효능이 있다 [4, 12, 16]. 가장 많이 쓰이는 면역억제제인 prednisolone에 대한 반응이 없을 경우 azathioprine, cyclosporine, human IgG 및 mycophenolate mofetil 등을 병용할 수 있다 [4, 16]. Azathioprine은 prednisolone과의 병용(1.4~2.2 mg/kg, PO SID)으로 장기간의 면역 조절에 가장 많이 쓰인다 [4, 9, 10]. Azathioprine은 7~14일의 지연된 반응을 보이기 때문에 초기 IMHA의 치료에선 사용되지 않으나 장기적인 관리와 치료에서는 많이 쓰여진다 [4, 12]. 이에 대한 치료의 반응이 좋지 않을 때엔 cyclosporine(50 mg/mm² PO SID)이나 human IgG(0.5~1.5 g/kg, IV)를 시도해 볼 수 있다 [1, 13, 14]. 단, cyclosporine의 경우 폐사의 위험이 높아지고 골수 억압과 출혈성 방광염 같은 부작용이 높고, Human IgG의 경우 비용이 많이 듣다는 단점이 있다 [1, 12].

Human IgG의 경우 짧은 기간에 효능이 있다고 알려져 있으나 [6, 16], 그 효능에 대해서는 논란이 있으며 효과가 없다는 보고도 있다 [13]. Mycophenolate mofetil은 초단시 효성 면역억제제로 사람에 있어선 간, 심장 이식과 면역매개성 질병에서 치료에 많이 쓰이나 수의학에서는 적용된 예가 많지 않다 [2, 7, 15]. Mycophenolate mofetil은 mycophenolic acid로 대사되어 림프구의 퓨린 합성을 억제하는 작용이 있음이 밝혀졌다 [2, 15]. 이는 퓨린 합성과정에서의 IMPDH(Inosine monophosphate dehydrogenase)를 억제시켜 IMP가 GMP로 대사 되는 것을 막는다 [15]. 다른 세포들의 경우 다른 여러 경로에 의해 대사가 가능하지만 림프구의 경우 퓨린의 de-novo 합성에만 의존하기에 mycophenolate mofetil은 림프구를 선택적으로 억제시킬 수 있다 [2, 7, 15]. 부작용은 소화기 장애, 혈중 콜레스테롤증가 등을 제외하고는 미미하며, 10~20 mg/kg/day 경구투여를 추천하고 있으며 반감기는 18시간이다 [15]. 반응시간이 초단시효성이라는 가장 큰 장점을 가지며, 이 장점으로 인해 본 두 증례에서 mycophenolate mofetil을 PDS와 함께 적용해 보았다. 수혈 직 후 혹은 수혈 전 IMHA가 진단된 직후 mycophenolate mofetil의 적용은 cytotoxic agents 중 가장 빠른 반응 시간을 나타내기 때문에 PDS와 함께 사용 시 추가 항체 생성을 억제함으로써 효과적인 면역 억제 작용을 나타낼 수 있다. 수의분야에서 mycophenolate mofetil은 중증근무력증과 비재생성 빈혈 등에 적용된 바 있으나 IMHA 치료에 대한 적용은 국내외적으로 드문 편이다 [5, 16]. Mycophenolate mofetil은 prednisolone과 함께 사용 시 azathioprine 보다 작용이 빠르기 때문에, 본 두 증례에서도 초기에 mycophenolate mofetil을 적용함으로써 치료 초기부터 양호한 임상증상 개선효과를 나타내었을 것으로 판단된다.

참고문헌

- Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G, Gaschen F. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006, **20**, 239-244.
- Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996, **10**, 77-84.
- Baker R, Lumsden JH. *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. 1st ed. pp. 71-78, Mosby, St. Louis, 2000.
- Bonagura JD, Twedt DC. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. 14th ed. pp. 266-271, Saunders, St. Louis, 2008.
- Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Fletcher DJ, Harb-Hauser MF, Levine JM, Badgley BL, Olby NJ, Shelton GD. Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010, **236**, 664-668.
- Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. pp. 1836-1901, Saunders, St. Louis, 2005.
- Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996, **51**, 278-298.
- Grundy SA, Barton C. Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001, **218**, 543-546.
- Morgan RV. *Handbook of Small Animal Practice*. 5th ed. pp. 690-693, Saunders, St. Louis, 2008.
- Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine*. 4th ed. pp. 1209-1224, Saunders, St. Louis, 2009.
- Reimer ME, Troy GC, Warnick LD. Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 1999, **35**, 384-391.
- Swann JW, Skelly BJ. Evaluation of immunosuppressive regimens for immune-mediated haemolytic anaemia: a retrospective study of 42 dogs. *J Small Anim Pract* 2011, **52**, 353-358.
- Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, DeLaforcade AM, Crawford SL, Cotter SM. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009, **19**, 158-164.
- Whitley NT, Day MJ. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract* 2011, **52**, 70-85.
- Yashima Y, Ohgane T. Pharmacological profiles of mycophenolate mofetil (CellCept), a new immunosuppressive agent. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2001, **117**, 131-137.
- Yuki M, Sugimoto N, Otsuka H, Tanahashi S, Katoh M, Hirano T, Nishii N, Suzuki K. Recovery of a dog from aplastic anemia after treatment with mycophenolate mofetil. *Aust Vet J* 2007, **85**, 495-497.