

치와와에서 발생한 외상적 뇌손상 증례; 연속적인 임상적 및 전산화 단층영상 소견

이희천 · 원진희 · 문종현 · 정해원 · 정동인¹

경상대학교 수의과대학 동물의학연구소

(게재승인: 2014년 4월 10일)

A Case of Traumatic Brain Injury in a Chihuahua Dog: Serial Clinical and Computed Tomographic Findings

Hee-Chun Lee, Jin-Hee Won, Jong-Hyun Moon, Hae-Won Jung and Dong-In Jung¹

Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea

Abstract : A dog (Chihuahua, 2-year-old, intact female) was referred to us because of cluster seizure. She had history of falling from height few days before presentation. Brain computed tomography (CT) results demonstrated fracture line on right temporal bone and hypodense, edematous changes of the adjacent brain parenchyma on right cerebral parenchyma. Based on history, clinical signs, and diagnostic imaging findings, this patient was diagnosed to traumatic brain injury. After diagnosis, the patient was well controlled with anti-inflammatory drug and anti-epileptic drugs. When 30, 480, and 1260 days after initial brain CT examination, we performed serial brain CT rechecks. This case report describes serial clinical and brain CT findings after traumatic brain injury.

Key words : traumatic brain injury, computed tomography (CT), post-traumatic ventriculomegaly, post-traumatic inflammation, dog.

서 론

외상적 뇌 손상(trumatic brain injury)은 사람과 동물에서 높은 이환율과 사망률을 보이며 이는 수의학에서 빈번하게 관찰되나 두부 충격 후에 뇌 손상이 나타나는 기전은 완전히 알려져 있지는 않다(3,4).

수의학에서 두부 손상을 일으키는 일반적인 원인으로는 교통사고, 낙상, 구타, 교상, 창상 등이 있다. 이 중 개는 교통사고로 인한 뇌손상이 가장 흔하며 고양이는 낙상이 가장 흔한 뇌손상의 원인이다(8,12). 두개 내 압력(intracranial pressure)의 증가는 일반적으로 좋지 않은 예후를 보이며 뇌 부종(brain edema)이 두개 내 압력을 증가시키는 주요한 원인으로 알려져 있다. 뇌 부종은 저산소(hypoxic) 또는 허혈성(ischemic) 손상으로 혈관마비(vasoparalysis)에 의한 대뇌의 혈류량 증가와 두개 내 혈관의 저항 감소, 혈관의 투과성 증가 등으로 인해 뇌의 조직 내에 액체가 증가하여 발생한다(14).

뇌 손상 후 나타날 수 있는 잠재적인 발작의 발생여부도 중요한 점으로 생각된다(5). 개에서 나타나는 간질성 발작과 간질지속증의 상관관계를 연구한 실험에서, 대략 6%의 개에서 뇌 손상후에 나타나는 속발성의 발작증세를 보였다 (19). 외상 후 나타나는 발작에 대한 기전은 정확히 알려지지 않

았지만, 중요한 것은 외상 후 발작이 나타나는 것을 결정하는 요인은 두부 손상의 심각한 정도에 달려있다고 알려져 있다. 두개 골절(skull fracture), 두개 내 혈종(intracranial hematoma), 의식 상태의 억압(depressed level of consciousness) 등의 상태가 두부 외상 후 발작을 일으킬 수 있는 핵심적인 위험 요소들이다(15).

외상적 뇌 손상은 일차적, 이차적으로 분류할 수 있지만 개에서는 대부분 급성의 단순한 충격에 의한 외상적 사건으로 나타난다. 일차적인 외상적 뇌 손상은 충격 후에 즉시 나타나며 이로 인해 활성화 된 여러 생화학적 과정들에 의해 이차적 손상으로 이어질 수 있다(3,4). 외상적 뇌 손상에 의한 급성 변화들이 심각한 손상을 가하기도 하지만, 뇌 손상 후 생존한 환자들에서 긴 시간 동안 신경 퇴행적인 변화를 초래하는 과정을 뒷받침하는 증거들이 보고되어 있다(7).

본 증례에서는 일차적인 외상성 뇌 손상이 발생한 이후 진행되는 이차적 뇌 손상을 임상학적 및 연속적인 컴퓨터 단층영상(computed tomography; CT)으로 평가하였다.

증 례

2살의 암컷 치와와견이 전신적인 군집성 발작(cluster seizure)을 주 증상으로 경상대학교 동물의료원에 내원하였다. 문진을 통해 본원 내원 수일 전 낙상을 당한 명확한 병력이 있었음을 확인하였다. 혈액검사 결과에서 발작증상과 관련된

¹Corresponding author.
E-mail : jungdi@gnu.ac.kr

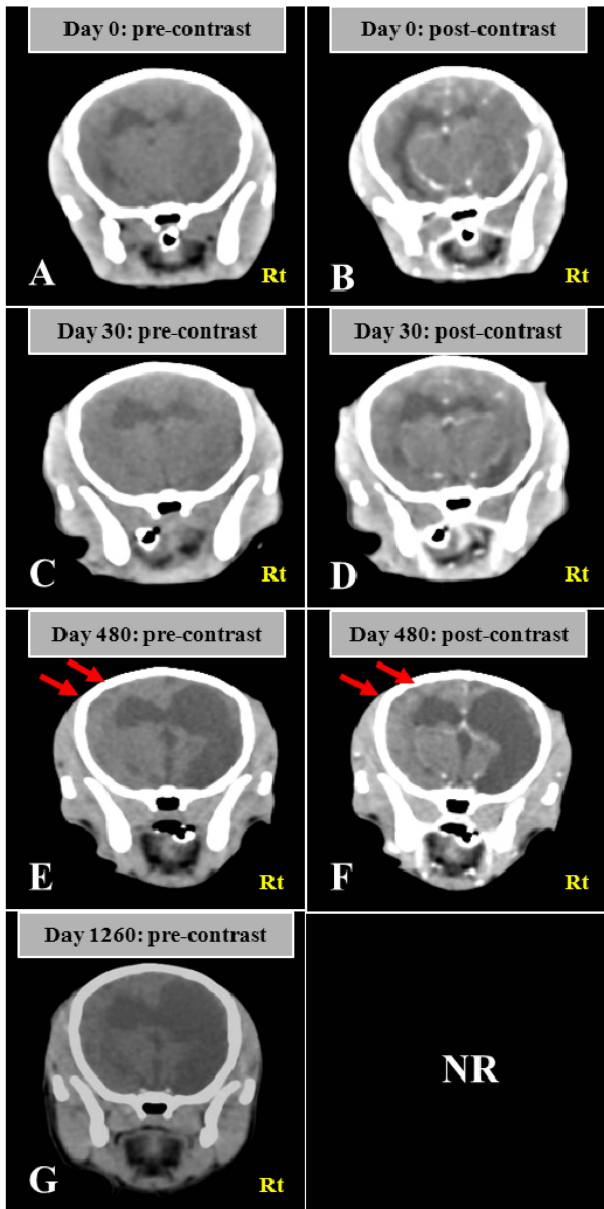


Fig 1. Serial CT results of the present patient. At initial presentation (A and B), fracture of right temporal bone and adjacent hypodense and edematous lesions are identified. At 30 days after 1st CT examination, 2nd CT results (C and D) demonstrates improvement of hypodense lesion and edematous changes compared to day 0. At 480 days after 1st CT examination, 3rd CT results (E and F) reveals severe ventriculomegaly and hypodense lesions on left cerebral parenchyma (arrows). At 1260 days after 1st CT examination, 4th CT result (G) show non-progressed lesions compared to day 480.

특이적인 혈액학적 변화는 관찰 할 수 없었다.

병력과 임상증상, 방사선 검사 등을 바탕으로 두개 내 이상을 우선적으로 고려하였으며 더 정확히 진단하기 위해 전신마취 하에 컴퓨터 단층영상(CT) 촬영을 실시하였다. 그 결과 두부 방사선 사진에서 병변으로 의심되었던 위치인 우측 측두엽(right temporal lobe)에 저밀도의 불명확한 경계의 부종성 변화(hypodense, ill-define and edematous lesion)가 확인되었으며, 이에 따른 덩이효과(mass effect)로 우측 외측 뇌실(right lateral ventricle)의 크기가 좌측과 비교해 감소한

것과 더불어 대뇌뒀(falx cerebri)의 좌측 변위도 확인되었다(Fig 1A and 1B).

이에 따라 환자에게 만니톨(1 g/kg)을 30분간 점적 주사하였고 뇌부종의 완화를 위해 프레드니솔론(prednisolone 1 mg/kg, bid)과 이후 지속적인 발작 관리를 위해 항경련제인 브롬화칼륨(KBr 40 mg/kg, sid)을 처방하였다.

약물 처방 30일 후, 우측방향으로의 선회운동(circling) 및 두부회전(head turn) 등의 증상이 간헐적으로 나타났지만 개선되었으며 발작증상은 약물투약 이후 나타나지 않았고 두 번째 두부 컴퓨터 단층영상 재촬영을 실시하였다. 첫 번째 촬영 시 확인되었던 뇌의 부종성 변화 및 덩이효과는 30일 후 두 번째 영상결과에서 비교적 개선된 것으로 확인되었다(Fig 1C and 1D). 이후 프레드니솔론의 감량을 점진적으로 실시하였고 항경련제 또한 감량을 실시하였다.

최초 내원일을 기준으로 약 480일 후 갑작스러운 발작 증상의 재발로 다시 본원에 내원하였으며 세 번째 두부 컴퓨터단층영상 촬영을 실시하였다. 그 결과 심한 정도의 우측 외측 뇌실의 확장(ventriculomegaly)이 관찰되었고, 좌측 측두엽 수준에서 저밀도성의 병변으로 추정되는 부분이 확인되었다(Fig 1E and 1F). 이에 원발 손상부위와 다른 영역에서 나타나는 이차적인 염증반응으로 판단되어 프레드니솔론과 브롬화칼륨 이외에 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil 20 mg/kg, PO, bid)과 항경련제인 페노바비탈(phenobarbital 2 mg/kg, PO, bid)을 추가적으로 적용하였다. 이후 환자는 점진적인 감량을 실시하였으며 강도와 빈도가 줄어든 간헐적인 발작 증상을 보이지만 임상증상이 대체적으로는 잘 유지되었다. 첫 내원일로부터 약 1260일이 지난 후 네 번째 두부 컴퓨터단층영상 촬영을 실시하였다. 마취상태의 불안정으로 조영 후 영상은 획득하지 못했으나 조영 전 컴퓨터 단층영상으로 평가하였을 때 이전 세 번째 컴퓨터단층영상 결과와 비교하여 큰 변화는 없는 상태로 유지되고 있는 것이 확인되었다(Fig 1G).

고 찰

외상성 뇌 손상은 일차적 손상과 이차적 손상으로 나눌 수 있다. 일차적 뇌 손상은 외부 충격을 받은 그 순간에 발생하는 직접적인 손상과 뇌 실질의 물리적 손상에 의해 나타나며 이차적 뇌 손상은 일차적 뇌 손상 후 활성화된 여러 생화학적 과정을 통해서 일어난다(3).

두부 손상이 있는 환자의 손상 부위를 평가하기 위한 영상학적 진단방법에는 방사선, 컴퓨터 단층영상(CT), 자기공명영상(MRI) 등이 있다. 방사선 사진은 외상적 뇌 손상이 있는 환자의 두개 내의 병리적 변화를 확인할 수 없으며, 정상적인 방사선 소견이라도 두개 내 이상을 배제 할 수는 없다. 따라서 두개 내 손상이 의심되면 반드시 컴퓨터 단층영상이나 자기공명영상 등의 진단 확인이 필요하다(9). 컴퓨터 단층영상은 지속적인 신경증상, 의식소실, 두부관통상, 출혈 등을 보이는 중간정도-중증도의 두부손상 환자에서 지시된다. 이는 빠르고 널리 이용되며 두개 골절과 두개 내 출혈의 확인에 정확도가 높으며 방사선 비 투과성의 이물을 탐지하는 데에도 용이하다(9,10). 자기공명영상의 경우 급성의 외상

적 뇌손상 환자에서 미세한 해부학적 구조와 비출혈성 병변, 뇌줄기(brain stem), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage) 등의 병변은 컴퓨터 단층영상보다 더 민감도가 높다(9). 하지만 수의 두부외상 환자들에서 자기공명영상 검사방법의 단점은 검사시간이 길고 및 마취시간이 길어져 불안정한 상태의 환자를 모니터링하기 힘들다는 점 등이다 (10). 그리고 한 연구에 따르면 응급환자의 분류체계에 있어서 검사비용과 검사시간 등을 고려했을 때 급성기의 손상에서 컴퓨터 단층영상이 더 선호된다고 알려져 있다(2).

본 증례의 치와와 환자는 병력과 임상증상, 방사선학적, 컴퓨터 단층영상학적 진단을 통해 외상적 뇌 손상으로 진단되었다. 본 환자에서 연속적인 컴퓨터 단층영상 촬영을 통해 환자의 병변이 일차적 뇌 손상에서 이차적 뇌 손상으로 발전해 가는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 인의에서 외상성 뇌 손상 후에 나타나는 이차적 뇌 손상으로 잘 알려져 있으며 이와 같은 이차적인 뇌 손상은 복합적이며 신경-염증성 변화로 알려져 있다. 뇌 손상이 중간-중증도(moderate to severe)에 해당하는 상태에서 신경-염증성 변화들이 수년간 지속되기도 함이 인의에서 보고되어 있다(17).

인의에서 뇌실확장증(ventriculomegaly)은 심각한 외상적 뇌 손상후 빈번하게 나타나는 것으로 보고되어 있으며 한 연구에서 심한 상해를 입은 환자의 39.3%와 중간정도의 두부 손상을 입은 환자의 27.3%에서 이와 같은 뇌실확장증이 확인되었다는 보고가 있다. 두부 손상 후 확장된 뇌실의 크기는 신경 축삭 손상에 의한 이차적인 위축성 변화와, 뇌척수액(CSF)의 재흡수 손실과 관련 있다. 외상 후 발생한 이차적인 뇌수두증(hydrocephalus)은 두개 내 압력을 증가시키고 임상 증상의 개선을 저해시킬 수 있다. 이러한 뇌실 확장은 뇌 손상 4주 후에 약 57.6%, 2달 후에 약 69.7%가 확인되었다고 보고 된 바 있다(13).

외상 후 뇌실확장 이외에도 본 증례에서는 일차적인 손상 후의 변화로 생각되는 이차적인 외상 후 염증반응(post-traumatic inflammation)이 나타난 것을 의심할 수 있었다. 처음 외상성 뇌 손상을 확인한 약 480일 후 실시한 컴퓨터 단층영상 결과에서 왼쪽 대뇌 피질부에 새로운 저밀도의 병변이 확인되었는데, 이는 일차적 충격을 받았던 병변의 위치인 오른쪽과 반대 부위이다. 이러한 이차적 반응의 매커니즘은 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte), T-림프구(T-cell), 대식세포(macrophages), 자연살해세포(natural killer cell, NK cell) 등이 침윤하는 것과 관계있는 것으로 알려져 있다(7).

미세교세포(microglia cell)가 외상적 손상 후 염증반응을 일으키는 주된 원인으로 사료되며 이는 외상적 손상에 반응한 미세교세포가 활성화되고 대식세포가 순환으로부터 손상 부위에 침윤하면서 일어나게 된다(16). 활성화된 미세교세포는 자신의 유전적 표현형(phenotype)을 변형시키고 손상된 부위로 이주하여 종양 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor alpha, TNF- α), 인터루킨 1베타(interleukin-1 β (IL-1 β)), 인터루킨 6(interleukin-6 (IL-6)) 등의 염증 유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)들을 분비한다(11). 또한 미세교세포와 성상세포(astrocytes)에서 분비하는 여러 사이토카인들과 산화질소(nitric oxide, NO), 단백질 분해 효소(protease)도

이차적인 염증반응을 유발하는데 기여한다고 알려져 있다(1).

위에서 언급한 것처럼 뇌와 척수의 외상적 또는 허혈성 손상에 있어서 미세교세포와 성상세포가 중추신경계의 병리적 변화에 주요한 역할을 하여 이차적 손상에 기여한다(1). 이와 같은 과정에서 몇몇 면역억제제들이 미세교세포의 활성화와 증식을 억제하는데 효과적인 작용을 한다고 알려져 있다(6). 특히 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil, MMF)은 면역억제제로서 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS) 유래의 미세교세포 인터루킨 1베타, 종양 괴사 인자 알파, 산화질소의 분비를 억제하고 미세교세포와 성상세포의 증식성 염증반응을 억제하여 신경보호(neuro-protection) 과정에 유효한 작용을 한다(1).

이런 매커니즘을 바탕으로 본 증례에서 이차적 염증반응을 억제하기 위하여 마이코페놀레이트 모페틸을 추가적으로 적용하게 되었다. 이 약물에 대한 반응을 평가하고 병변이 진행되는 양상을 확인하기 위해 진행된 네 번째 추가적인 컴퓨터 단층영상 평가에서 비록 마취 상태의 불안정으로 조영 후 영상은 획득하지 못했으나 조영 전 컴퓨터단층영상 영상으로 평가하였을 때 이전의 세 번째 컴퓨터단층영상 결과와 비교하여 더 이상 이차적인 뇌 손상이 진행되지 않은 상태로 유지되고 있는 것이 확인되었다.

본 증례보고는 외상적 뇌 손상을 입은 환자에서 발생한 일차적인 뇌 손상 뿐 아니라 이차적인 뇌손상의 진행과 변화를 잘 보여주고 있다. 특히 연속적 컴퓨터 단층촬영을 통해 외상 후 뇌실확장증과 이차적으로 진행된 염증성 변화를 확인할 수 있었다. 또한 외상성 뇌 손상 후 면역억제제의 사용이 이차적인 뇌 손상을 줄일 수 있다는 가능성을 보여주는 증례라 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2013년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임 (2011-0008358)

참고문헌

1. Deghani F, Sayan M, Conrad A, Evers J, Ghadban C, Blaheta R, Korf H, Hailer NP. Inhibition of microglial and astrocytic inflammatory responses by the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010; 36: 598-611.
2. DeQuesada IM 2nd, Chokshi FH. Neuroimaging of acute traumatic brain injury: emphasis on magnetic resonance imaging and prognostic factors. *Semin Roentgenol* 2014; 49: 64-75.
3. Dewey CW. A practical guide to canine and feline neurology, 2nd ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell 2008: 221-223.
4. Finnie JW. Comparative approach to understanding traumatic injury in the immature, postnatal brain of domestic animals. *Aust Vet J* 2012; 90: 301-307.
5. Friedenber SG, Butler AL, Wei L, Moore SA, Cooper ES. Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012; 241: 1479-1483.
6. Hailer NP. Immunosuppression after traumatic brain or

- ischemic CNS damage: It is neuroprotective and illuminates the role of microglia cells. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 211-233.
7. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* 2013; 136: 28-42.
 8. Laurent S, Thibaud JL, Hordeaux J, Reyes-Gomez E, Delisle F, Blot S, Colle MA. Chronic traumatic brain injury in a dog. *J Comp Pathol* 2010; 143: 75-80.
 9. Le TH, Gean AD. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 145-162
 10. Lee HC, Choi ES, Cho KW, Kang BT, Kim JW, Yu CH, Sur JH, Jung DI. Traumatic brain injury in a Pomeranian dog: clinical, computed tomography, and necropsy finding. *J Vet Clin* 2010; 27: 579-583
 11. Morganti-Kossmann MC, Satgunaseelan L, Bye N, Kossmann T. Modulation of immune response by head injury. *Injury* 2007; 38: 1392-1400.
 12. Morganti-Kossmann MC, Yan E, Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory? *Injury* 2010; 41: S10-S13.
 13. Poca MA, Sahuquillo J, Mataró M, Benejam B, Arikan F, Báguena M. Ventricular Enlargement after Moderate or Severe Head Injury: A Frequent and Neglected Problem. *J Neurotrauma*. 2005; 22: 1303-1310.
 14. Sangiorgi S, De Benedictis A, Protasoni M, Manelli A, Reguzzoni M, Cividini A, Dell'orbo C, Tomei G, Balbi S. Early-stage microvascular alterations of a new model of controlled cortical traumatic brain injury: 3D morphological analysis using scanning electron microscopy and corrosion casting. *J Neurosurg* 2013; 118: 763-774.
 15. Steinmetz S, Tipold A, Löscher W. Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 580-588.
 16. Wang JW, Wang HD, Cong ZX, Zhang XS, Zhou XM, Zhang DD. Activation of metabotropic glutamate receptor 5 reduces the secondary brain injury after traumatic brain injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 430: 1016-1021.
 17. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 2007; 99: 4-9.
 18. Yu CH, Yhee JY, Kim JH, Im KS, Kim NH, Jung DI, Lee HC, Chon SK, Sur JH. pro- and anti-inflammatory cytokine expression and histopathological characteristics in canine brain with traumatic brain injury. *J Vet Sci* 2011; 12: 299-301.
 19. Zimmermann R, Hülsmeier V-, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizure in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 970-976.