pISSN 1598-298X
J Vet Clin 32(4) : 366-369 (2015)
http://dx.doi.org/10.17555/jvc.2015.08.32.4.366

Journal of Veterinary Clinics
www.ksvc.or.kr

개에서 발생한 특발성 면역매개성 다발성관절염의 치료 증례

엄나영 · 이희천 · 장효미 · 정동인[1]
경상대학교 수의과대학 기초과학연구소

(Accepted: June 26, 2015)

A Case of Treatment of Idiopathic Immune-Mediated Polyarthritis in a Dog

Na-Young Eom, Hee-Chun Lee, Hyo-Mi Jang and Dong-In Jung[1]

Research Institute of Natural Science, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea

Abstract : A 12-year-old, castrated male, mixed-breed dog was referred to us with a history of depression, lameness, neck and multiple joints pain. Clinical signs had been deteriorating from rear limbs lameness leading to pain on all four limbs lameness for 7 days. Mild leukocytosis and increased C-reactive protein concentration were revealed in blood work. On radiography, degenerative change of humerus and cervical intervertebral space narrowing were found. The results of synovial fluid analysis revealed severe neutrophilic pleocytosis, decreased viscosity, increased turbidity and bacterial culture was negative. The antinuclear antibody test was negative and MRI results revealed mild cervical intervertebral disk disease (IVDD). Based on all tests, we diagnosed this case as idiopathic immune-mediated polyarthritis (IMPA). Prednisolone and mycophenolate mofetil were administered and clinical signs were resolved after 7 days. This case report demonstrated that clinical, diagnostic imaging and synovial fluid analysis findings and successful treatment result with prednisolone and mycophenolate mofetil in canine idiopathic IMPA.

Key words **:** dog, immune-mediated polyarthritis, immunosuppressive drug.

서 론

면역매개성 다발성 관절염(Immune-mediated polyarthritis)은 관절부위에 비미란성(non-erosive), 비감염성(non-infectious)의 관절염이 발생하는 질환이며, 개에서 1976년에 처음으로 보고되었다(3,7,12). 리트리버, 스파니엘 및 저먼 세퍼트와 같은 중형견 및 대형견이 호발 품종으로 알려져 있으며 2.5세부터 4.5세의 연령에서 다발한다고 알려져 있다(3,6, 11,12).

면역매개성 다발성 관절염은 발생원인에 따라 다음과 같이 4가지 형태로 분류한다(1,3,13). 제 1형은 기저질환이 존재하지 않고 특발성으로 발생한 경우이다. 제 2형은 관절부위 이외의 감염체 및 염증과 관련하여 발생한 경우, 제 3형은 위장관 질환과 관련되어 발생하는 경우, 제 4형은 관절부위 이외의 악성 종양과 관련하여 발생하는 경우이다. 이 외에도 백신, 약물, 품종 및 전신성홍반루프스(systemic lupus erythematosus)와 관련하여 면역매개성 다발성 관절염이 발생할 수 있다(1,3,13). 개에서는 특발성인 제 1형 면역매개성 다발성 관절염의 발생빈도가 가장 높으며, 이전의 한 보고에 따르면 면역매개성 다발성 관절염 환자 중 52%가 특발성으로 발생했다고 알려져 있다(11,12).

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

특발성 면역매개성 다발성 관절염의 치료를 위하여 prednisolone과 다양한 면역억압제제들이 사용되었다(6). Prednisolone은 면역매개성 다발성 관절염의 치료를 위해 널리 이용되고 효과적인 약물로 밝혀져 있으나, 다른 면역억압제제들의 효능에 대해서는 많은 연구가 필요하다(6).

본 증례에서는 개에서 발생한 특발성 면역매개성 다발성 관절염의 임상증상, 혈액학적 특징, 영상학적 특징, 활액(synovial fluid)의 변화 및 prednisolone과 mycophenolate mofetil을 이용한 성공적인 치료에 대해 보고하고자 한다.

증 례

12살의 중성화된 수컷 잡종견이 관절 부위의 통증 및 침울을 주 증상으로 경상대학교 동물의료원에 내원하였다. 본원 내원 7일전부터 뒷다리의 파행과 통증을 나타내었고, 증상은 뒷다리에서 시작해 앞다리로 이환되었다는 병력을 확인하였으며 내원 당시 자발적인 기립이 불가능한 상태였다. 지역병원에서 통증완화를 위하여 NSAID (non-steroidal antiinflammatory drug)를 처방 받은 병력이 있었으나 큰 효과가 없었으며 백신접종은 실시되지 않은 상태였다. 신체검사에서 오른쪽 앞다리의 각 변형(angular deformity)이 확인되었고 촉진 시 목 부위와 주관절(elbow joint) 및 후슬관절(stifle joint)을 포함한 여러 부위의 관절부위에서 통증반응을 나타내었다. 병력 및 신체검사 결과를 바탕으로 관절질환, 척

수질환 등을 감별진단 목록으로 작성하고 아래와 같은 검사들을 진행하였다.

혈액검사 결과 백혈구 증가증(WBC: 18,700, reference range: 6,000-17,000/μL)및 CRP (C-reactive protein)수치 증가(CRP: 137, reference range: < 20 mg/dl)가 확인되었고, 그 외 특이적인 수치 변화는 나타나지 않았다. SNAP 4DX (IDEXX Laboratories, Markham, Ontario)를 이용해 *Borrelia burgdorferi, Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum* 및 *Dirofilaria immitis* 감염유무를 평가하였고 검사결과는 모두 음성이었다.

병력과 임상증상, 신체검사 및 혈액검사 등을 바탕으로 관절의 질환을 우선적으로 고려하였고, 정확히 진단하기 위해 방사선 검사, 활액 검사, 자기공명영상촬영을 실시하였다.

외측 흉부 방사선 검사에서 경추 6번과 7번사이의 추간판 공간이 좁아져 있는 것이 확인되었고 복부 방사선 검사에서는 증상과 관련된 특이적인 소견이 발견되지 않았다(Fig 1A). 사지골격에 대한 방사선 검사에서는 관절부위의 미란성 병변은 확인되지 않았으나, 신체검사상 각변형이 있었던 오른쪽 앞다리에서 퇴행성 관절질환이 발견되었다(Fig 2).

자기공명영상촬영 결과 경추 4번부터 6번까지 추간판 물질이 탈출하여 척수신경을 압박하고 있는 경미한 경추추간판탈출증(cervical intervertebral disk disease)이 확인되었다(Fig 1B).

관절천자를 통해 활액을 채취한 후 혼탁도, 점도, 단백질 농도 및 도말 표본검사를 실시하였다. 혼탁도와 단백질 농도(Protein: 4.5, reference range: < 2.5 g/dl)는 증가되어 있었고 점액응고검사(mucin clot test) 결과 점도는 감소한 것으로 확인되었다(Fig 3A). 도말 표본검사에서 총 유핵세포의 수(total nucleated cell count: $> 10.0 \times 10^9$, reference range: $< 3.0 \times 10^9$ cells/L) 는 증가되어 있었고 퇴행성 변화를 나타내지 않는 호중구가 주요 세포로 확인되었다(Fig 3B). 활액의 세균배양 검사결과는 음성이었다.

전신홍반루프스와 관련하여 발생하는 면역매개성 관절염의 가능성을 배제하기 위하여 네오딘벳랩(Neodin vetlab, Seoul, Korea)으로 항핵항체검사(antinuclear antibody test)를 의뢰하였고 검사결과는 음성이었다.

임상증상, 혈액검사, 방사선 검사 및 활액 검사 결과를 바탕으로 본 환자는 특발성 면역매개성 다발성 관절염으로 잠정 진단되었다. 진단의 근거로는 첫째 여러 부위의 관절에서 임상증상이 나타났고, 둘째 활액 검사에서 비감염성 염증성 관절염으로 판단되었으며, 셋째 방사선 검사에서 미란성 병변이 확인되지 않았고, 넷째 항핵항체검사 결과가 음성이었

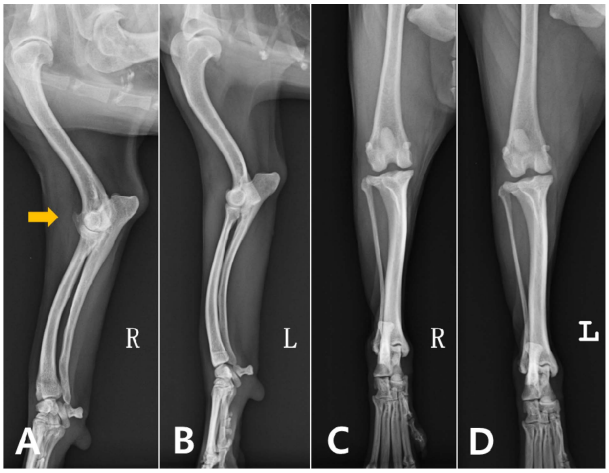

Fig 2. Radiographic findings of the elbow and stifle joints. Osteophytic reaction, which is regarded as the chronic degenerative change, is revealed on the right elbow joint (A). No erosive lesion is observed on the elbow and stifle joints (A; right elbow joint, B; left elbow joint, C; right stifle joint, D; left stifle joint).

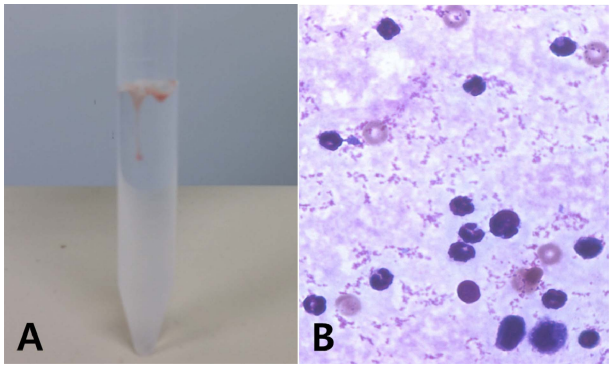

Fig 3. Synovial fluid analysis of the present patient. The mucin clot test shows fair to poor response due to the decreased viscosity of the synovial fluid (A). The total nucleated cell count increases and non-degenerative neutrophils are predominated (Diff quik: × 1,000) (B).

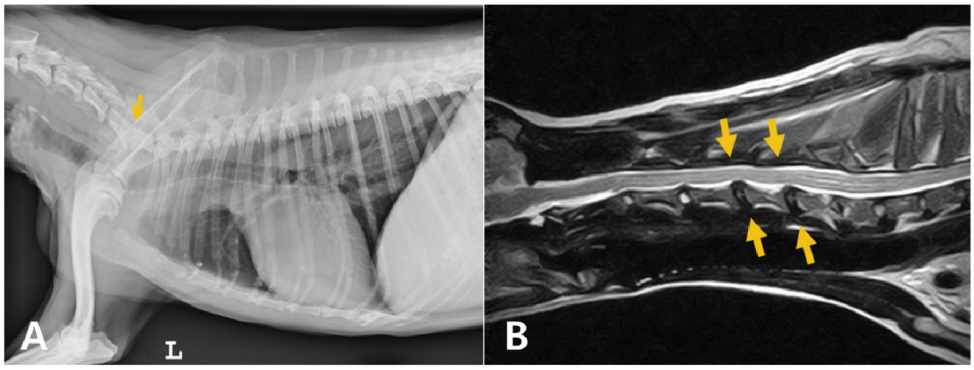

Fig 1. Thoracic radiography and MRI findings of the patient. Thoracic radiography shows intervertebral space narrowing between C6 and C7 (A). The spinal cord is mildly compressed by intervertebral disk material extrusion from C4 to C6 on MRI (B).

다는 점 등이다. 면역억압을 위하여 prednisolone (1 mg/kg PO bid)과 mycophenolate mofetil (20 mg/kg PO bid)을 적용하였다. 약물 처방 20일 후 환자는 본원에 재 내원하였고, 신체검사상 통증 반응이 감소하고 CRP (C reactive protein: 58, reference range: < 20 mg/dl)와 백혈구(WBC: 15,000, reference range: 6,000-17,000/μL) 수치가 이전보다 감소한 것이 확인되었다. 이후 증상에 따라 prednisolone과 mycophenolate mofetil 을 점진적으로 감량해 나갔으며 최초 내원일을 기준으로 약 60일 이후 임상증상의 재발이 확인되었다. Prednisolone을 증량(0.3 mg/kg PO bid)하여 적용한 이후 현재까지 임상증상의 재발 없이 유지되고 있다.

고 찰

면역매개성 다발성 관절염은 개에서 발생하는 다발성 관절염의 가장 흔한 원인이며 여러 부위의 관절에 비미란성, 비감염성 관절염이 발생하는 질환이다(1,11,12). 면역매개성 다발성 관절염은 항원항체복합체를 형성하는 제 3형 과민반응에 의해 발생한다(5,11,14). 활막(synovium)내 또는 혈류를 통해 순환하는 항원에 대해 생성된 항원항체복합체가 활막 또는 활액내에 침착된다. 이는 백혈구 화학주성, 탐식반응 및 보체 활성과 같은 염증 반응을 유도하여 조직손상을 일으키고 관절염을 유발한다(5,11,14).

면역매개성 다발성 관절염은 체중감소, 식욕감퇴, 발열 및 기면 등의 비특이적인 증상들과 관절부위의 통증 및 부종, 파행, 기립불능 및 목과 허리의 통증 등과 같이 관절부위의 병증을 지시하는 특이적인 증상들이 모두 나타날 수 있다(1,6,11,12). 척추관절면에 면역매개성 다발성 관절염이 발생하거나 수막염 또는 추간판 질환이 존재할 경우 목과 허리의 통증을 유발할 수 있다(6,12,13). 따라서 본 환자가 나타내었던 목 부위 통증의 원인을 하나로 단정지을 수는 없지만, 경추추간판탈출증 및 척추관절면에 발생한 면역매개성 다발성 관절염이 목 부위 통증을 유발하는데 영향을 주었을 가능성이 있다. 본 환자의 오른쪽 앞다리에서 확인된 퇴행성 관절질환은 본원 내원 오래 전부터 지역병원에서 확인되었던 병변이며 계속 오른쪽 앞다리의 파행이 있어왔다. 면역매개성 다발성 관절염 치료 후에도 오른쪽 앞다리의 증상은 지속되는 것으로 미루어 본 환자의 다발성 관절통증 증상들과 퇴행성 관절질환과의 연관성은 적을 것이라 판단하였다. 그리고 경추추간판탈출증도 본 환자의 증상에 어느 정도 영향을 주었을 가능성은 있지만 병변의 심한 정도가 경미하여 기립불능 및 사지마비를 일으킬 수준은 아니었으며 증상의 시작이 뒷다리의 파행이었고 네다리에서 상위운동신경원 증상(UMN sign)이 없었고 주 증상이 네다리의 관절통증이었다는 점 등에서 추간판탈출증에 의한 과민반응과는 다른 것으로 판단하였다.

일반적으로 병력청취, 임상증상, 혈액검사, 방사선 검사 및 활액 검사 등을 바탕으로 미란성, 감염성 관절염을 배제한 후 면역매개성 다발성 관절염을 진단 할 수 있다(1,6,11). 면역매개성 다발성 관절염의 경우 방사선 검사에서 연부 조직 부종 및 활액 삼출액이 발견 될 수 있으나 미란성 병변은 발견되지 않는다(1,3,13). 과거의 연구에 따르면 면역매개성 다발성 관절염에 이환된 개의 약 20-50%에서 촉진 가능한 관절의 부종과 통증이 없었다(12). 그리고 활액 검사에서는 비퇴행성 호중구와 단백질 농도 증가 및 점도의 감소를 확인할 수 있으며 활액 배양 시 감염체가 발견되지 않는다(1,2,6). 혈액검사에서는 호중구 증가증, 비재생성 빈혈, 저단백혈증과 함께 CRP수치 증가가 나타날 수 있다(1,6,14).

면역매개성 다발성 관절염은 감염, 종양, 약물, 백신 및 자가면역질환 등의 다양한 원인들에 의해 유발되며 이러한 원인들을 모두 배제시킴으로서 특발성 면역매개성 다발성 관절염을 진단할 수 있다(6,12). 본 환자는 병력청취를 통하여 백신 및 약물에 의한 면역매개성 다발성 관절염 가능성을 배제하였고, 전신홍반루프스 질환과 관련된 임상병리학적 결과의 부재 및 음성의 항핵항체검사결과를 바탕으로 전신홍반루프스 질환의 가능성을 배제하였다. 이전의 검사결과에서 소화기 및 종양성 질환을 의심할만한 특이적인 소견이 발견되지 않았고 4Dx 검사결과가 음성이었다는 점, 면역억압제제 투여 후 임상증상의 개선이 있었다는 점을 바탕으로 특발성 면역매개성 다발성 관절염으로 잠정진단 하였다. 하지만 더욱 정확한 진단을 위해서는 복부 초음파검사, 전신 컴퓨터단층영상 촬영 및 감염원인에 대한 PCR 검사등과 같은 추가적인 검사가 필요할 것이다.

면역매개성 다발성 관절염의 치료를 위해 prednisolone (1-2 mg/kg PO bid)과 azathioprine (2 mg/kg PO sid for 2 weeks, maintenance 0.5 to 1 mg/kg EOD alternated with prednisolone), leflunomide (4 mg/kg PO sid) 및 cyclophosphamide (50 mg/m^2 IV 4d/week) 등의 다양한 면역억압제제들이 사용되어왔다(4,6,14). 이 중 prednisolone은 면역매개성 다발성 관절염 치료에 매우 효과적인 것으로 알려져 있으며 이전의 한 연구에 따르면 면역매개성 다발성 관절염이 발생한 개의 81%에서 prednisolone 투여 이후 임상증상의 개선이 확인되었다(1,7,9). Prednisolone의 단독 투여 이후 임상증상의 개선이 나타나지 않는 경우, 치료 이후 임상증상이 재발한 경우, 고용량 prednisolone의 장기간 투여에 따른 부작용이 우려되는 경우 prednisolone과 다른 면역억압제제와의 병용사용을 고려 해 볼 수 있다(3,6,14). Mycophenolate mofetil은 T 세포와 B 세포의 증식을 억제하여 면역억압 효과를 나타내고, 골수 억압 및 간 독성과 같은 부작용이 적은 면역억압제제로 알려져 있다(6,10). 본 환자에서는 면역매개성 다발성 관절염의 치료를 위하여 prednisolone과 mycophenolate mofetil을 병용투여 하였으며 임상증상에 따라 투여용량을 점진적으로 감량하였다.

치료에 대한 환자의 반응은 임상증상의 개선, 활액 검사에서 염증세포의 감소, 염증 수치 감소 등을 통해 평가 할 수 있다(8,9). 이 중 CRP는 급성기 염증 단백질로 prednisolone에 의한 영향을 받지 않고 백혈구 수치 및 임상증상의 변화보다 빠르게 변화하여 치료에 대한 반응 및 임상증상의 재발을 예측하는데 매우 유용하게 이용될 수 있다(8,9). 본 환축의 경우 치료 후 활액 검사는 실시되지 않았으나 임상증상의 개선 및 CRP와 백혈구 수치가 감소한 것으로 보아 예후가 좋을 것이라 판단하였다.

특발성 면역매개성 관절염의 경우 면역억압제제를 이용하여 치료하는 경우 예후는 좋으나 재발률이 높은 것으로 알

려져 있다(3,7). 한 연구에 따르면 면역매개성 다발성 관절염이 발생한 39마리의 개에서 면역억압제제를 이용하여 치료한 경우, 재발률은 44%였으며 이들 중 18%는 지속적인 약물 투여가 요구되었고 15%는 약물치료 후에도 임상증상이 지속되어 안락사를 실시하였다(3). 본 환자의 경우 prednisolone과 mycophenolate mofetil 병용 투여 2일 후부터 통증이 완화되고 보행이 개선되는 등 약물에 대한 치료반응은 좋았으나, 60일 후 prednisolone투여가 중단되었을 때 임상증상이 재발하였다. Prednisolone 농도를 증량(prednisolone 0.3 mg/kg PO bid)하여 투여한 이후 현재까지 증상의 재발은 나타나지 않았지만 이전의 재발 병력을 고려하였을 때 prednisolone을 감량할 경우 다시 재발할 가능성이 높을 것으로 여겨진다. 따라서 본 환자는 임상증상의 재발을 나타내지 않는 최저용량의 면역억압제제를 장기간 투여해야 하고 주의 깊은 관찰이 필요할 것이다.

본 증례보고는 개에서 발생한 특발성 면역매개성 다발성 관절염의 임상증상, 혈액학적 특징, 영상학적 특징 및 활액(synovial fluid)의 변화 그리고 prednisolone과 mycophenolate mofetil 적용 후 성공적인 치료효과를 잘 나타내고 있다.

참고문헌

1. Bennett D. Immume-mediated and Infective Arthritis. In: Textbook of veterinary internal medicine, 7th ed. St.Louis: ELSEVIER. 2010: 743-749.
2. Berg RI, Sykes JE, Kass PH, Vernau W. Effect of repeated arthrocentesis on cytologic analysis of synovial fluid in dogs. J Vet Intern Med 2009; 23: 814-817.
3. Clements DN, Gear RN, Tattersall J, Carmichael S, Bennett D. Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997-2002). J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 1323-1327.
4. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). J Am Vet Med Assoc 2010; 236: 312-318.
5. Johnson KC, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis: part 1: pathophysiology. J Am Anim Hosp Assoc 2012; 48: 12-17.
6. Johnson KC, Mackin A. Canine immune-mediated polyarthritis: part 2: diagnosis and treatment. J Am Anim Hosp Assoc 2012; 48: 71-82.
7. Jung DI, Park C, Kang BT, Kim JW, Kim HJ, Lim CY, Ko KJ, Lee SY, Cho SK, Gu SH, Heo RY, Park HJ, Jeon HW, Kim JH, Han SK, Yoon AR, Sung JH, Yoo JH, Park HM. Type I immune-mediated polyarthritis with azathioprine therapy in a Shih-tzu dog. Korean J Vet Res 2006; 46: 395-398.
8. Kjelgaard-Hansen M, Jensen AL, Houser GA, Jessen LR, Kristensen AT. Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. Acta Vet Scand 2006; 48: 9.
9. Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. J Vet Med Sci 2006; 68: 1275-1279.
10. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil. Kidney Int Suppl 1995; 52: S14-17.
11. Stull JW, Evason M, Carr AP, Waldner C. Canine immune-mediated polyarthritis: clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991-2001). Can Vet J 2008; 49: 1195-1203.
12. Taylor SM. Disorders of the Joints. In: Small animal internal medicine, 4th ed. St.Louis: Elsevier Mosby. 2009: 1133-1138.
13. Webb AA, Taylor SM, Muir GD. Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with noninfectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthritis. J Vet Intern Med 2002; 16: 269-273.
14. Wilson-Wamboldt J. Type I idiopathic non-erosive immune-mediated polyarthritis in a mixed-breed dog. Can Vet J 2011; 52: 192-196.