

시츄견의 괴사성 뇌막뇌염 증례 보고

정지열 · 윤영민 · 김재훈¹

제주대학교 수의과대학, 수의과학연구소

A Case of Necrotizing Meningoencephalitis in a Shih-Tzu Dog

Ji-Youl Jung, Young-Min Yun and Jae-Hoon Kim¹

College of Veterinary Medicine and Veterinary Medical Research Institute, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea

(Accepted: October 17, 2015)

Abstract : Necrotizing meningoencephalitis (NME) is a unique idiopathic nonsuppurative inflammatory disease of central nervous system in small-sized breed dogs. A 9-year-old intact male Shih-Tzu dog with anorexia, vomiting, salivation and intermittent seizures was submitted to the Jeju National University for diagnosis. Grossly, there were no obvious lesions in the brain, except dilatation of most blood vessels in meninges. Histopathologically, brain revealed severe multifocal nonsuppurative inflammation in perivascular area of meninges and cerebral cortex. Some areas of cerebral parenchyma were replaced with lots of macrophages contained periodic acid-Schiff positive materials. Many new-formed blood vessels were observed around the necrotic regions using Gomori reticulum stain. Immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction were negative for toxoplasmosis and canine distemper virus. Based on the gross, histopathologic features and antigen detection methods, this case was diagnosed as NME. Here we reported the NME in relatively uncommon breed, Shih-Tzu dog, than other small breed dogs.

Key words : brain, cerebral cortex, necrotizing meningoencephalitis, nonsuppurative inflammation, Shih-Tzu dog.

서 론

괴사성 뇌막뇌염(Necrotizing meningoencephalitis)은 중추 신경계에 발생하는 원인불명의 비화농성 염증성 질병으로, 특히 피그견에서 많이 발생하였기 때문에 과거에는 종특이적 질병으로 여겨져 “피그견 뇌염(Pug dog encephalitis)”이라고 명명하였다(3). 그러나 다른 소형견종에서도 이와 유사한 병변이 지속적으로 보고되면서 종특이적 질병이라는 주장에 의문이 제기되었다(15,18). 질병 발생연령은 6개월에서 7세령까지 다양하며(5), 일반적인 임상증상으로는 경련, 운동 실조, 식욕부진, 유연, 구토, 침울 및 선회 등이 있다(3). 괴사성 뇌막뇌염에서 나타나는 주요 병변은 단핵세포들의 혈관주위 침윤과 광범위한 뇌 실질의 괴사로, 뇌막과 대뇌 회색질에서 특징적으로 잘 나타나며, 이외에 대뇌 백색질과 뇌 줄기에서도 병변이 확인되기도 한다(3,18). 괴사성 뇌막뇌염의 원인으로 여러 감염성 인자들이나 개의 뇌조직에 대한 자가면역질환이 의심되고 있으며, 환경과 유전적 요인도 괴사성 뇌막뇌염의 발병에 영향을 미칠 수 있는 것으로 추정되고 있다(1,9). 그러나 괴사성 뇌막뇌염의 정확한 원인 및 발병기전은 아직 규명되어 있지 않은 상황이다. 괴사성 뇌막뇌염의 확진은 병리조직학적 검사를 통해 이루어지지만, 임상

적으로는 신경 증상을 포함한 환축의 정보, 뇌척수액 검사, 컴퓨터단층촬영 및 자기공명영상 등을 활용하여 잠정적인 진단을 내릴 수 있다(13).

본 증례는 제주대학교 부속동물병원에서 신경증상을 보이는 수컷 시츄견이 의뢰되어 입원관리하던 중 폐사하여 병리조직학적 검사를 통하여 괴사성 뇌막뇌염으로 진단되었기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

9세령의 수컷 시츄견이 초기에는 식욕부진과 구토 증상을 보이다가 3일째부터 유연, 기립불능 및 간헐적인 경련증상으로 제주대학교 부속동물병원에 내원하였다. 신경계 검사 시 시츄견은 광반사에 반응이 없고 양측성 안구진탕과 동공부동증을 나타내었으며, 입원 치료를 하는 도중 신경 증상 발현 4일만에 폐사하였다. 이에 사인을 규명하기 위하여 부검을 실시하였다.

육안적으로 뇌는 다소 담적색조를 나타내고 있었으며, 뇌 거미막하 혈관은 현저하게 확장되어 있었다. 폐장은 퇴축이 불량하고 적색조로 발적되었으며, 단면상 수액이 다량 유출되었다. 신장은 단면상 수질부에서 유두부에 걸쳐 유향색조의 선조상 무늬가 방사상의 띠를 형성하고 있었다. 그 외의 장기에서는 특별한 변화가 관찰되지 않았다.

병리조직학적 검사를 위하여 뇌, 척수, 폐장, 심장, 간장,

¹Corresponding author.
E-mail : kimjhoon@jejunu.ac.kr

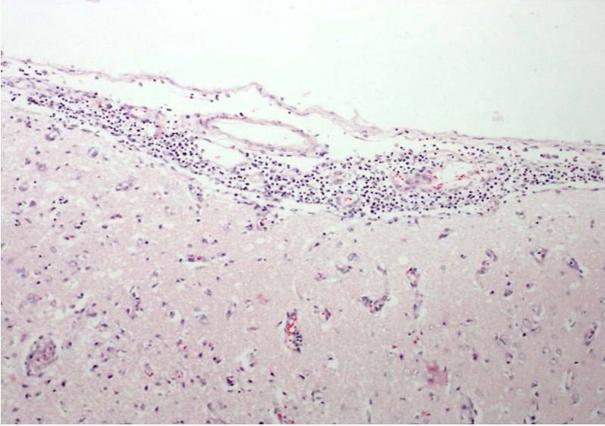


Fig 1. Cerebrum. Diffuse nonsuppurative meningitis. H&E, × 100.

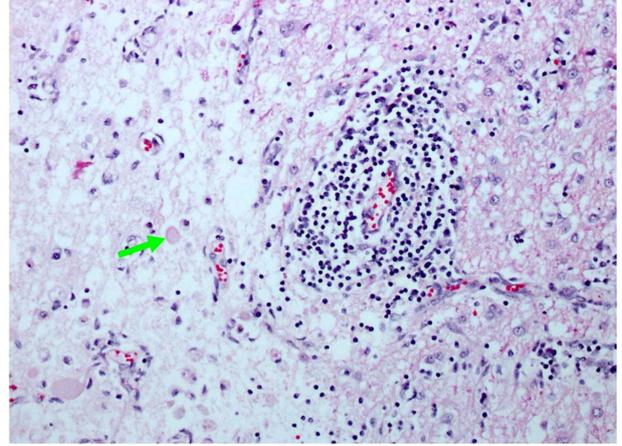


Fig 3. Cerebrum. Note perivascular infiltration of mononuclear cells and axonal swelling (arrow). H&E, × 200.

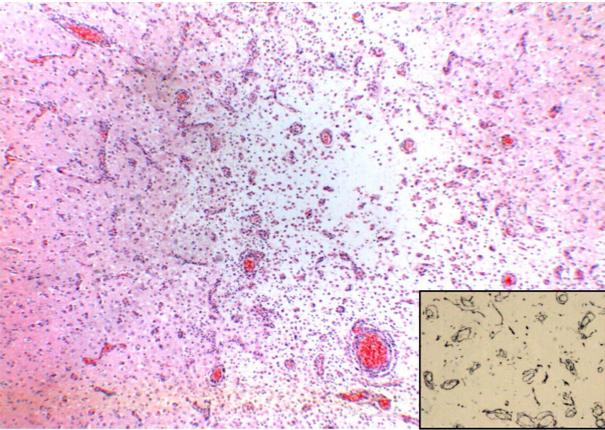


Fig 2. Cerebrum. Severe parenchymal necrosis in the cerebral cortex. H&E, × 40. Insert: New-formed blood vessels showed black color reaction. Gomori's reticulatin stain, × 100.

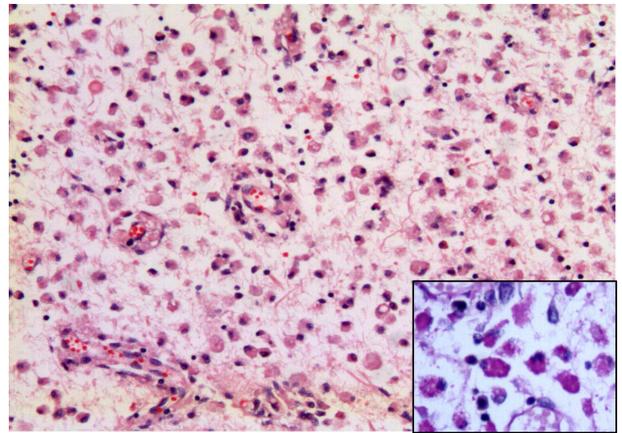


Fig 4. Cerebrum. The gitter cells with eccentric nucleus and foamy cytoplasm were occupied in necrotic area. H&E, × 200. Insert: Myelin debris in the cytoplasm of gitter cells showed PAS positive reactions. PAS stain, × 400.

비장, 신장 등의 실질장기를 적출하여 10% 중성 완충 포르말린 용액에 고정하였다. 일반적인 조직 처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 3~4 µm 두께로 조직절편을 제작하여 hematoxylin-eosin (H&E) 염색을 하였다. 또한 뇌 조직 슬라이드에 대하여 특수염색으로 periodic acid-Schiff (PAS) 및 Gomori 세망섬유 염색을 실시하였다. 뇌 파라핀 조직을 5 µm 두께로 절편을 제작하여 silane 코팅 슬라이드에 부착시키고 탈파라핀 후, 톡소플라즈마(*Toxoplasma gondii*) 항원을 검출하기 위하여 Envision polymer reagent (Dako, USA) 방법을 이용하여 면역조직화학염색을 하였다. 1차 항체로는 톡소플라즈마 다클론항체(BioGenex Laboratory, USA)를 1:20 비율로 희석하여 사용하였고, 항원 노출을 위해 0.05% protease XIV (Sigma, USA)을 37°C에서 10분간 반응시켰다. 개 홍역바이러스(Canine distemper virus)를 검출하기 위해 뇌 파라핀 조직에서 RecoverAll™ Total Nucleic Acid Isolation (Ambion, USA)을 사용하여 RNA를 추출한 뒤, Stanton 등(16)의 방법에 준하여 역전사 중합효소연쇄반응을 실시하였다.

병리조직학적 소견으로 뇌의 병변은 뇌막과 대뇌 회색질에서 현저하게 관찰되었다. 대뇌 거미막하강은 림프구, 큰포

식세포 등의 단핵세포들이 현저하게 침윤된 미만성 비화농성 뇌막염을 나타내었다(Fig 1). 대뇌 회색질에서는 국소다발성으로 실질조직이 괴사되고 다수의 큰포식세포들이 침윤되어 있는 뇌연화 소견과 함께 그 주위 신경망 조직의 공포변성이 관찰되었다(Fig 2). 대뇌 회색질 내 대부분의 혈관은 확장되어 있었고, 그 주변으로 다수의 단핵세포들이 층관상으로 침윤되어 있었다(Fig 3). 뇌연화 부위를 중심으로 내피세포가 증창되고 호염성으로 염색되는 다양한 형태의 신생혈관들이 Gomori 세망섬유 염색을 통해 확인되었다(Fig 2). 또한 뇌연화 부위에서는 축삭의 증창과 함께 핵이 편축성으로 치우쳐 있고 호산성 세포질에 공포 또는 조직 붕괴물을 함유하고 있는 큰포식세포 유래의 격자세포(gitter cell)들이 다수 관찰(Fig 4)되었으며, 이 세포들은 세포질에 PAS 염색에 양성반응을 나타내는 물질을 함유하고 있었다(Fig 4). 병변부위 주위로는 미만성 별아교세포 증가증이 관찰되었다. 뇌막과 대뇌 회색질의 병변 외에 일부 대뇌 백색질에서도 실질조직의 국소적인 공동화가 확인되었다. 소뇌, 뇌줄기 및 척수에서는 대뇌에서 나타난 특징적인 병변은 관찰되지 않았다. 개 홍역바이러스와 톡소플라즈마를 검출하기 위한 항원

검사에서 두 병원체 모두 음성을 나타내었다. 기타 장기의 병변으로는 폐장의 수종과 신장 수질부의 미네랄 침착이 관찰되었다

고 찰

본 증례는 주요 병변이 뇌막과 대뇌 회색질에 분포하고 있었고, 현저한 비화농성 염증과 함께 대뇌 회색질의 국소다발성 뇌연화 소견이 확인되어 괴사성 뇌막뇌염으로 최종 진단되었다.

괴사성 뇌막뇌염은 급성 또는 만성으로 진행되는 원인불명의 중추신경계 질환으로 소형견종, 특히 퍼그견에서 잘 발생하는 것으로 알려져 있다(3,15). 퍼그견에서의 괴사성 뇌막뇌염은 1983년 de Lahunta에 의해 최초로 보고되었으며(4), 이후 요크셔테리어, 말티즈, 페키니즈, 치와와 등에서도 유사한 병변이 보고되었다(2,6,15,18). 현재까지 국내에서 괴사성 뇌막뇌염이 보고된 개의 품종으로는 퍼그견, 말티즈, 요크셔테리어가 있다(1,7,14). 일본에서는 12예의 괴사성 뇌막뇌염을 보고하였으며, 발생한 개의 품종은 퍼그, 말티즈, 파필론(papillon) 및 골든레트리버로 보고한 바 있다(17). 따라서 다른 소형견보다는 시츄견에서 본 질병의 발생이 비교적 적은 편이다. 국내에서 시츄견에서 괴사성 뇌막뇌염의 발생이 2두 보고되었으나, 병리학적 소견보다는 약물 혼합제 처치에 따른 임상적인 치료에 주안점을 두고 있다(8). 괴사성 뇌막뇌염의 발생연령은 6개월에서 7세령까지 다양하며, 요크셔테리어와 치와와의 경우 10세령에서도 발생한 것으로 보고되어 있다(5,6). 신경증상이 최초로 발현된 시점에서 폐사까지의 기간은 급성인 경우 2주 이내, 만성인 경우 수개월에서 수년간 지속된다(3,5). 본 증례는 9세령의 시츄견으로 신경증상이 발현된 후 4일만에 폐사한 것으로 보아 급성 괴사성 뇌막뇌염인 것으로 사료된다. 괴사성 뇌막뇌염의 육안소견으로 측뇌실의 확장, 대뇌 회색질과 이에 인접한 백색질의 국소 다발성 변색, 연화 및 공동화 등이 일반적으로 나타난다(17). 병리조직학적 소견으로는 뇌막과 대뇌 회색질에서 현저하게 관찰되는 림프구, 큰포식세포 등 비화농성 염증세포의 침윤과 실질조직의 괴사가 특징적이며, 심한 경우 대뇌 백색질에도 병변이 나타난다(3,17). 그러나 특이적으로 요크셔테리어에서 발생한 괴사성 뇌막뇌염은 주요 병변이 뇌줄기에서 확인된다고 보고되었다(13,18).

괴사성 뇌막뇌염의 원인으로 개의 뇌조직 내 신경교 섬유질 산성 단백질(glial fibrillary acidic protein)에 대한 자가항체나 개 허피스바이러스 1형 또는 개 디스토포 바이러스와 같은 감염성 인자들이 의심되고 있지만 아직 확실히 밝혀지지지는 않았다(3). 최근 괴사성 뇌막뇌염으로 진단된 개체의 뇌척수액과 혈청 검사를 통해 별아교세포에 대한 자가항체의 증가를 확인함으로써 자가 면역성 질병의 가능성이 강하게 제시되고 있지만(12), 이 자가항체의 증가와 괴사성 뇌막뇌염의 발병기전과의 관계에 대한 연구는 미비하다. 본 증례에서는 자가항체를 검출하기 위한 실험이 시도되지 않았기 때문에 자가항체의 증가여부는 확인할 수 없었다.

괴사성 뇌막뇌염과 감별을 요하는 질병으로는 개의 육아종성 뇌수막척수염(Granulomatous meningoencephalomyelitis),

개 홍역바이러스 뇌염, 독소플라즈마병, 개 허피스바이러스 뇌염, 일부 뇌종양, 곰팡이 감염 등이 있다(3). 육아종성 뇌수막척수염은 소형견에서 다발하는 원인불명의 신경계 질환으로 병변의 분포가 괴사성 뇌막뇌염에 비해 광범위하다. 괴사성 뇌막뇌염은 주 병변이 뇌막과 대뇌 회색질에서 관찰되는데 비하여, 육아종성 뇌수막척수염은 대뇌백색질에서 소뇌, 뇌줄기 및 척수까지 병변이 분포한다. 또한 조직병리학적 소견으로 뇌연화보다는 림프구와 큰포식세포들로 구성된 육아종성 병변이 두드러지게 관찰된다. 육아종성 뇌수막척수염과 괴사성 뇌막뇌염의 감별은 임상증상이나 혈청, 뇌척수액 검사보다 조직병리학적 소견이 더욱 유용하다(17). 본 증례에서는 육아종성 병변을 관찰할 수 없었고, 뇌막과 대뇌 회색질에 비화농성 염증과 뇌연화 소견이 현저하게 나타났기 때문에 육아종성 뇌수막척수염과 감별할 수 있었다. 개 홍역 뇌염의 경우, 주 병변은 실질조직의 괴사와 공동화, 탈수초 등으로 소뇌와 뇌줄기에서 관찰되며 특히 백색질에서 현저하게 나타난다. 또한 병변 부위 인근의 신경원세포나 아교세포의 핵 또는 세포질 내에 호산성의 붕입체가 관찰된다(10). 독소플라즈마병은 대뇌의 괴사소가 혈관 주위에 분포하고(3), 병변 인근에서 원충을 관찰할 수 있다. 개 허피스바이러스성 뇌염은 3주령 이하의 어린 연령에서 발생하며, 주로 뇌줄기와 소뇌에 괴사성 병변이 관찰된다. 그 외에 간장, 신장, 폐장 등의 다른 실질장기에도 괴사소를 형성하며, 괴사소 주변의 실질세포에 호산성의 핵내 붕입체가 관찰된다(1, 11). 본 증례에서는 개 홍역바이러스와 독소플라즈마를 검출하기 위해 실시한 역전사 중합효소연쇄반응과 면역조직화학염색에서 모두 음성반응이 확인되었다. 또한 개 허피스바이러스성 뇌염은 발생 연령이 주로 신생자견이고 병리조직학적 검사 결과 다른 실질장기의 괴사소나 바이러스성 붕입체를 관찰할 수 없었으므로 감별 대상에서 배제할 수 있었다.

괴사성 뇌막뇌염의 경우 다른 신경계 질환과 감별되는 임상증상이나 임상병리학적 소견이 비특이적인 부분이 많기 때문에, 병리조직학적 검사를 실시하지 않고 괴사성 뇌막뇌염을 확인하는 것은 매우 어렵다(15). 그러나 개의 품종, 연령, 뇌척수액 검사, 신경증상의 임상적 경과, 자기공명영상 및 컴퓨터단층촬영 등은 괴사성 뇌막뇌염의 잠정적 진단에 도움을 줄 수 있다(13). 특히 자기공명영상은 대뇌 실질의 국소 다발성 병변의 정확한 위치를 조기에 확인할 수 있어 괴사성 뇌막뇌염의 진단에 매우 유용한 방법으로 사용되고 있다. 일반적으로 괴사성 뇌막뇌염으로 진단된 개체의 예후는 불량한 것으로 알려져 있다(8). 그러나 최근 항경련제나 스테로이드제를 투여하였을 때 증상이 개선되었으며, 특히 스테로이드제의 단독투여보다 cyclosporine과 스테로이드제를 병용 투여하는 것이 생존기간을 연장시키는데 더욱 효과적임이 보고되었다(8,9). 따라서 괴사성 뇌막뇌염이 의심되는 경우, 뇌척수액 검사 및 침단장비를 이용한 검사를 통해 신속한 진단을 내리고 적절한 치료를 실시하는 것이 환축의 예후에 도움이 될 것으로 판단된다.

결 론

본 증례는 9세령의 수컷 시츄견이 식욕부진, 구토, 유연,

기립불능 및 간헐적인 경련증상을 보이다 폐사하여 부검이 되었다. 육안적, 병리조직학적 검사 결과 주 병변은 뇌막과 대뇌 회색질에서 관찰되었으며, 뇌막과 대뇌 실질의 혈관주위 단핵세포들의 침윤과 대뇌 회색질의 광범위한 뇌연화 소견이 확인되었다. 다른 소형견에 비하여 상대적으로 발생이 적은 시츄견에서 괴사성 뇌막뇌염으로 진단되었기에 이를 보고하고자 한다.

참고문헌

1. Bak EJ, Kim DY, Kim JH, Kweon OK. Necrotizing meningoencephalitis in a pug dog in Korea. *Korean J Vet Res* 1996; 36: 441-445.
2. Cantile C, Chianini F, Arispici M, Fatzer R. Necrotizing meningoencephalitis associated with cortical hippocampal hamartia in a Pekingese dog. *Vet Pathol* 2001; 38: 119-122.
3. Cordy DR, Holliday TA. A necrotizing meningoencephalitis of pug dogs. *Vet Pathol* 1989; 26: 191-194.
4. de Lahunta A. Chronic encephalitis of pug dog. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Philadelphia: WB Saunders. 1983: 384-385.
5. Dewey CW. Encephalopathies. In: *A practical guide to canine and feline neurology*, 1st ed. Ames: Iowa State Press. 2003: 160-161.
6. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, Moore PF, Couto SS, Vernau KM, Sturges BK, Lecouteur RA. Necrotizing meningoencephalitis in five Chihuahua dogs. *Vet Pathol* 2008; 45: 336-346.
7. Jeong SM, Lee YJ, Kim MC, Cho SW, Kim DH, Shin ST, Park SJ, Cho JK, Song KH, Choi HJ, Lee YW. Necrotizing meningoencephalitis in a Yorkshire terrier dog. *J Vet Clin* 2006; 23: 77-80.
8. Jung DI, Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jeon HW, Kim JW, Heo RY, Sung HJ, Eom KD, Lee JH, Woo EJ, Park HM. A comparison of combination therapy (cyclosporine plus prednisolone) with sole prednisolone therapy in 7 dogs with necrotizing meningoencephalitis. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 1303-1306.
9. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg SJ, Greer K. Epidemiology of necrotizing meningoencephalitis in Pug dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 961-968.
10. Lisiak JA, Vandeveld M. Polioencephalomalacia associated with canine distemper virus infection. *Vet Pathol* 1979; 16: 650-660.
11. Love DN, Huxtable CR. Naturally-occurring neonatal canine herpesvirus infection. *Vet Rec* 1976; 99: 501-503.
12. Matsuki N, Fujiwara K, Tamahara S, Uchida K, Matsunaga S, Nakayama H, Doi K, Ogawa H, Ono K. Prevalence of auto-antibody in cerebrospinal fluids from dogs with various CNS diseases. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 295-297.
13. Sawashima Y, Sawashima K, Taura Y, Shimada A, Umemura T. Clinical and pathological findings of a Yorkshire terrier affected with necrotizing encephalitis. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 659-661.
14. Sohn HJ, Kim JH, Mo IP, Hwang EK, Seo IB, Cho TH, Choi SH. Histopathologic findings of necrotizing meningoencephalitis in Maltese dog. *RDA J Agri Sci* 1996; 38: 843-848.
15. Stalis IH, Chadwick B, Dayrell-Hart B, Summers BA, Van Winkle TJ. Necrotizing meningoencephalitis of Maltese dogs. *Vet Pathol* 1995; 32: 230-235.
16. Stanton JB, Poet S, Frasca S Jr, Bienzle D, Brown CC. Development of a semi-nested reverse transcription polymerase chain reaction assay for the retrospective diagnosis of canine distemper virus infection. *J Vet Diagn Invest* 2002; 14: 47-52.
17. Suzuki M, Uchida K, Morozumi M, Hasegawa T, Yanai T, Nakayama H, Tateyama S. A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1233-1239.
18. Tipold A, Fatzer R, Jaggy A, Zurbriggen A, Vandeveld M. Necrotizing encephalitis in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 623-628.