

GREEN VET NEWSLETTER

07
FEBRUARY




GREEN VET
Diagnostics and Healthcare



ABOUT CONTENTS

조직 검사

결과지 보다
정확하게 이해하기

미생물 검사

개와 고양이에서
세균성 요로계 감염

[조직 검사]

조직검사 결과지 보다 정확하게 이해하기

종양의 조직학적 등급 분류와 마진 평가

동물병원은 사람의 병원과 달리 내과, 외과, 피부과, 안과, 치과, 소아과와 같은 분과로 운영되고 있지 않습니다. 또한, 환자는 개와 고양이를 포함한 포유류만이 아니라 조류, 파충류와 같은 다양한 종류의 동물을 모두 포함하며, 어린 연령부터 노령까지 다양한 연령의 환자가 내원하기 때문에 다양한 종류의 질병을 커버할 수 있는 폭 넓은 지식과 경험이 필요합니다. 이러한 이유로, 수의사는 아무리 경험이 많더라도, 아주 드물게 발생하는 유형의 질병을 가진 환자를 만나는 경우에는 질병에 대한 상세 정보를 다시 한번 확인하거나 공부하여야 효과적인 진료 방향을 설정할 수 있습니다.

같은 이유로 동물들의 조직검사 결과지는 사람의 조직검사 결과지와 달리 대개 복잡한 내용들을 포함하여 작성됩니다. 수의 계통 조직검사 결과지는 진단명과 양성/악성 여부, 악성도(조직학적 Grade)만 간단히 제공되는 것이 아니라, 진단된 질병(또는 종양)에 대한 간략한 설명이나 통계적인 예후 정보와 같은 진료에 도움이 될 수 있는 정보와 제안사항을 포함하여 작성되는 경우가 많습니다. 질병(또는 종양)이 일반적으로 흔하게 발생하는 종류라고 할지라도 외과 진료가 적은 병원이나 의뢰한 임상 수의사에게는 낯선 질병일 가능성이 있다는 것을 알고 있기 때문에 조직병리학자는 임상 수의사의 원활한 진료에 최대한 도움이 되는 결과를 제공하고자 하며, 일반적으로는 사람의 조직검사 결과지보다 많은 내용을 임상 수의사에게 전달합니다.

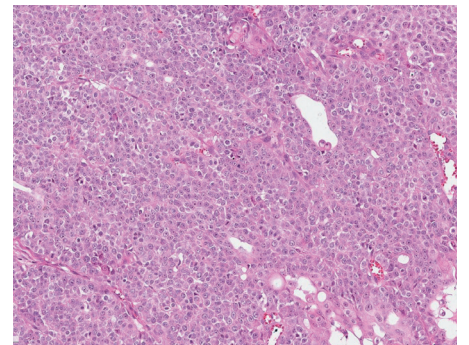
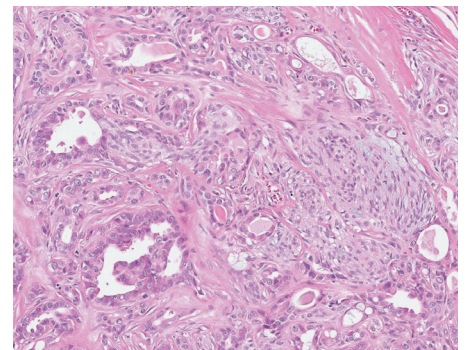
그러나 조직검사 결과지가 너무 상세한 질병 정보와 함께 기술되는 경우, 전체적으로 검사 결과의 어떤 부분이 중요한 것인지 가끔 이해하기 어렵기도 하고, 조직병리학적으로 확인된 내용을 기반으로 첨언된 코멘트가 임상 수의사나 보호자의 오해를 불러일으키는 경우도 종종 있습니다. 또한, 임상 수의사들이 조직검사에서 “중요한 부분”이라고 인식하고 있는 일부 평가 항목들에 대한 작은 오해들이 있어 이 부분에 대해 이번 뉴스레터에서 다뤄보고자 합니다.

Cancer: Grading System

수의 분야에서 조직 검사에 의뢰되는 대부분의 검체는 종양과 비종양의 감별, 종양인 경우 양성(Benign)과 악성(Malignant)의 판별, 조직학적 등급(Grading)의 분류를 위해 의뢰됩니다. 조직학적 등급은 악성 종양으로 판독 되었을 때, 이전 진단된 수많은 환자들의 종양 조직을 기초로 한 연구 결과를 기반으로 하여 기초 연구자들이 세운 기준에 따라 의뢰된 종양이 얼마나 악성도가 높은 유형인지를 판단하는 것으로, 진단된 종양의 종류에 따라 Grading System이 존재하기도 하고 존재하지 않기도 합니다.

Mammary carcinoma, 악성 유선종양

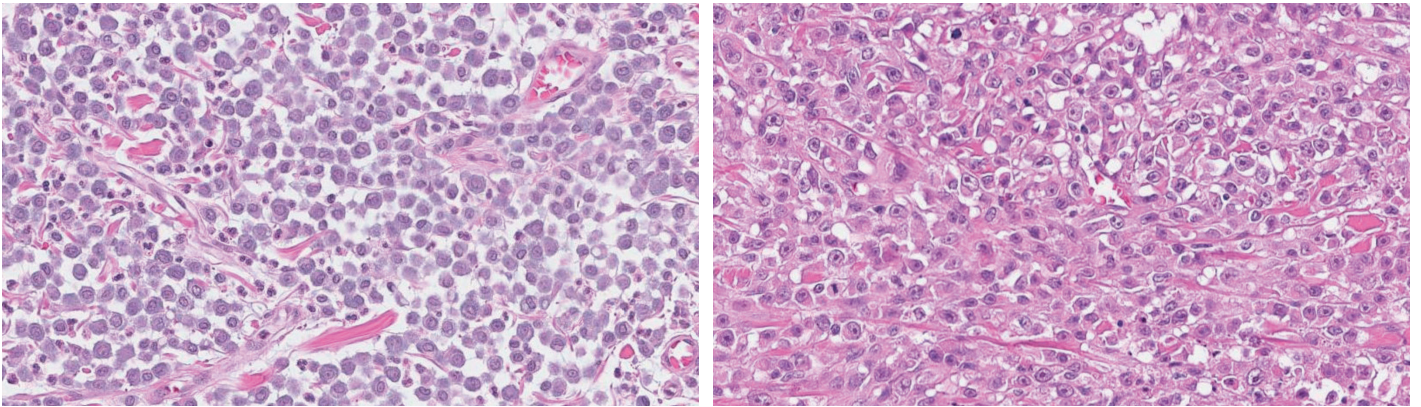
예를 들어, 가장 많이 의뢰되는 유선 종양은 개의 경우 증식된 종양세포가 세관(Tubule)을 형성한 정도와 핵의 다형태성, 고배율 열 개 시야에서 관찰되는 유사분열상의 수에 따라 점수를 매겨(Scoring) 등급(Grade)이 매겨지는 데에 반해(그림 1)(참고문헌 1), 고양이의 경우는 림프관/혈관 내 종양세포의 존재 여부, 핵의 비정상적 형태가 확인되는 비율, 고배율 열 개 시야에서 관찰되는 유사분열상의 수에 따라 등급(Grade)이 매겨지게 됩니다(참고문헌 2). 기본적으로는 grading은 통계에 따른 예후 정보를 활용할 수 있기 때문에 중요한 부분이지만, 개의유선 종양은 Grade 이외에도 특수한 조직학적 유형(예, Solid type, Comedotype, Adenosquamous, Ana plastic, Inflammatory type 등)인지 여부가 통계적으로 더 유의미한 정보로 활용될 수 있기 때문에, 보다 정확한 예후 예측을 위해서는 조직학적 등급이외에 다른 요소들도 고려되어야 합니다.



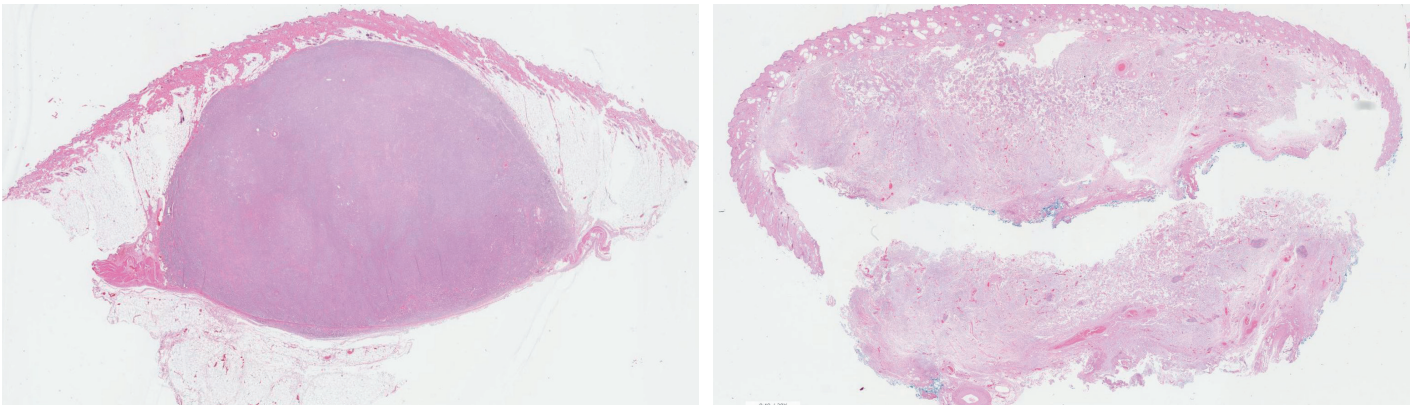
<그림 1> Canine, Mammary carcinomas: [좌] Complex type, Grade I, 세관 구조를 형성하며 핵이 균일한 핵의 크기와 형태를 나타냅니다. [우] Solid type, Grade III, 세관 구조는 소실되고 증중으로 증식하며 핵이 이형성되고 높은 유사분열상을 나타냅니다.

Mast cell tumor, 비만세포종

또 다른 예로, 비만세포종(Mast cell tumor, MCT) 역시 Grading system을 활용하여 진단하는 것이 일반적인 종양입니다. 개의 피부형 비만세포종(Cutaneous MCT)은 이전 연구에 따라 3 tier로 분류하는 Patnaik system (Grade I-III: 비만세포의 분화도/과립상에 따른 분류) 또는 2 tier로 분류하는 Kiupel system (Low/High grade: 유사분열상, 다핵거대세포의 출현 빈도, 비정형적 핵상의 수, Karyomegaly의 빈도를 기준으로 분류)의 등급 체계를 가지고 조직학적 악성도를 분류하여 판독합니다(그림 2)(참고문헌 3). 그러나 피부 진피층이 연관되지 않고 피하 지방층과 근육층에 한정적인 피하형 비만세포종(Subcutaneous MCT)은 피부형 비만세포종에서 활용하는 Grading system을 그대로 적용할 수 없고, 예후는 주변 조직으로의 침습성과 유사분열상, 다핵세포 유무와 연관성이 높은 것으로 연구되어 있습니다(그림 3).



<그림 2> Canine, Cutaneous mast cell tumors: [좌] Grade I, Low-grade, 세포질에 이염색성 과립을 가진 잘 분화된 비만세포들이며, 세포와 핵의 크기가 비교적 균일합니다; [우] Grade III, High-grade, 과립을 대부분 소실하였고, 핵소체가 뚜렷하고 핵이 비대되었으며 유사분열상과 거대해진 핵(karyomegaly)을 포함하고 있습니다.



<그림 3> Canine, Subcutaneous mast cell tumors: 조직학적 등급 분류체계가 없는 피하형 비만세포종도 유사분열지수나 세포의 분화도와는 별개로 [좌]와 같은 Well-circumscribed type은 깨끗하게 제거하기 쉬운 반면 [우]와 같은 Infiltrative type은 완전한 제거가 어려워 더 잦은 재발을 나타냅니다.

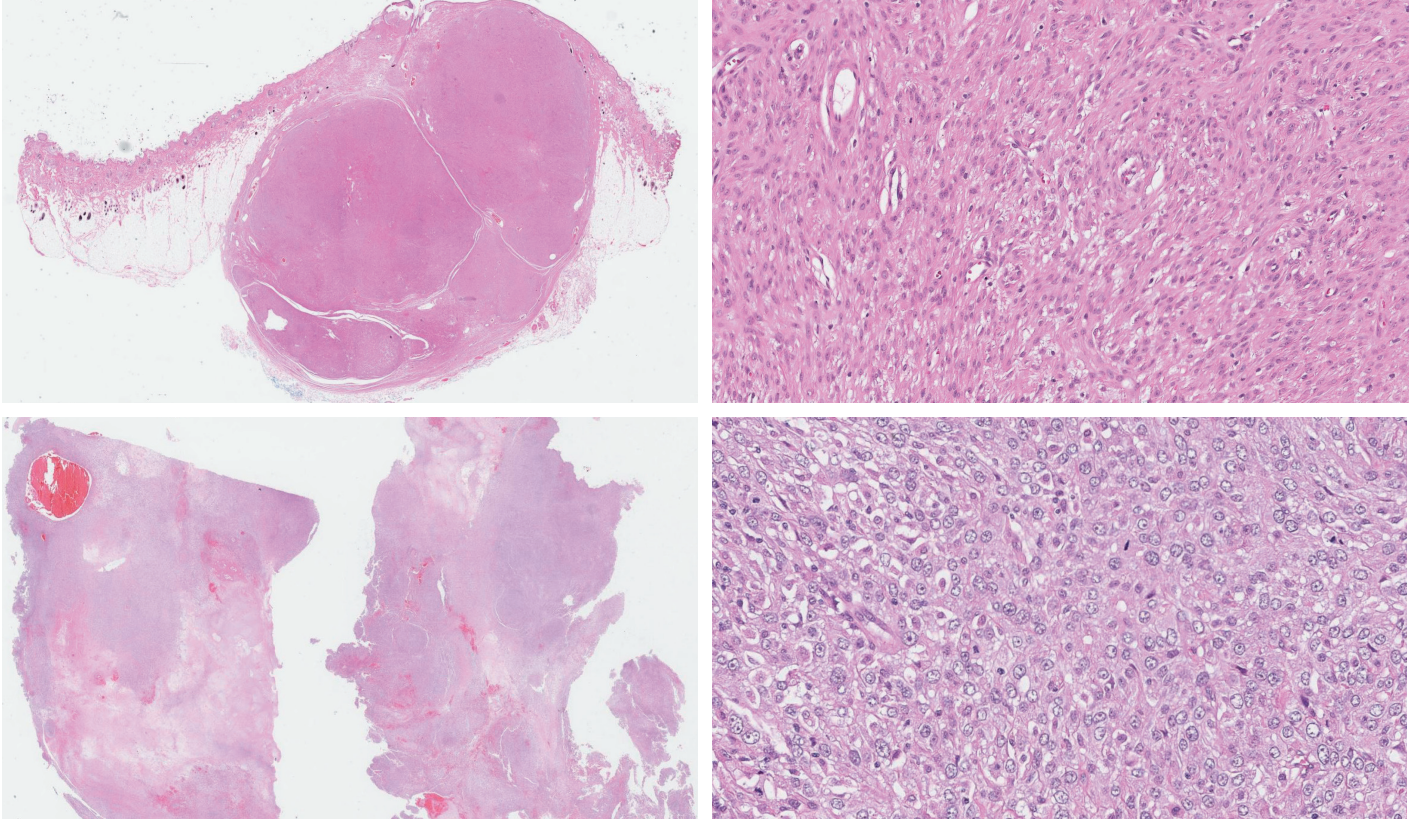
또한, 고양이에서 특히 진단 비율이 높은 비만세포종의 경우에는 명확하게 확립된 Grading system이 없으며 5곳 이상의 다발성 분포가 관찰되거나 유사분열상이 400 배 열 개 시야에서 5개 이상일 경우에는 전이의 확률이 높고 생존 일수가 짧게 관찰되는 것으로만 연구되어 있습니다.

개와 고양이 모두 조직학적 등급과 관계없이 모든 비만세포종은 약간의 악성도를 지니는 것으로 여겨지기 때문에, 낮은 등급의 비만세포종은 양성 종양이 아닌 “양성과 같이 경과할 확률이 높은” 종양으로 간주하여야 합니다.

Soft tissue sarcoma, 연부조직육종

체표에 발생하는 연부조직육종(Soft tissue sarcoma, STS) 역시 Grading system이 비교적 잘 정립된 종양 중 하나입니다. 개의 연부조직육종은 종양세포의 분화 정도, 종괴 내 괴사의 정도, 유사분열상에 따라 등급을 매기는 것이 일반적이며(그림 4)(참고문헌 4-5), 최근 고양이의 연부조직육종 역시 유사분열상, 종괴 내 괴사의 정도, 염증의 정도를 종합하여 등급을 나눠 예후와 연관 관계를 연구한 결과가 발표되었습니다(참고문헌 6).

Grading은 재발이 잦은 연부조직육종의 특징을 고려할 때, 재발의 확률을 추정하는 데에 중요한 의미를 가질 수 있습니다. 그러나 연부조직육종의 재발 확률은 Grade 보다 종양의 크기에 매우 큰 영향을 받는다고도 연구되어 있으므로(참고문헌 7), 조직학적 등급만이 예후를 결정하지는 않는다고 볼 수 있습니다.



<그림 4> Canine, Soft tissue sarcomas; [위] Grade I, 좌측 저배율에서는 Clean margin을 나타내고, 우측 고배율 시야에서는 잘 분화된 세포들로 구성되어 있습니다. [아래] 좌측 저배율에서 Dirty margin을 나타내고 내부 괴사, 출혈이 확인되며, 우측 고배율에서 세포의 미분화도가 높고 유사분열상도 자주 관찰됩니다.

등급(Grade)과 병기(Stage)가 포함되지 않은 조직검사 결과지

혈관육종(Hemangiosarcoma)이나 폐선암종(Pulmonary adenocarcinoma), 편평상피암종(Squamous cell carcinoma)을 포함한 다양한 다른 종류의 종양에도 Grading system이 제안되기도 하였지만(참고문헌 4), 예후와 연관성이 뚜렷하지 않거나 통계적 유의미성(Significance)이 부족한 경우에는 Grade가 제공되지 않을 수 있습니다. 또한, 연부조직육종처럼 grading을 위해 전체 종괴의 괴사, 염증의 정도가 확인되어야 하는 종양이 punch biopsy나 trucut biopsy로 일부만 의뢰되는 경우 괴사나 염증의 정도를 파악하기 어렵거나 고배율 시야 10개가 확보되지 않아 유사 분열상을 10개의 고배율 시야에서 확인하기 어려운 조직 검체는 grade를 제공하지 못할 수 있습니다.

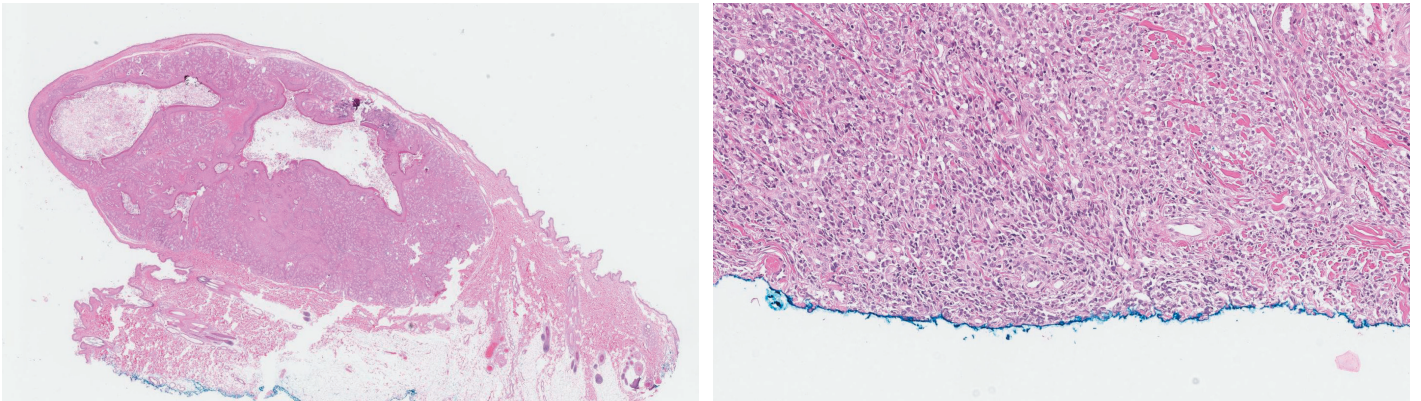
또한 많이 문의 주시는 내용 중, 종양의 병기(Staging)는 조직병리학적으로 판단하는 내용이 아닌, 종양의 전이에 따른 분포에 따라 판정되는 것이기 때문에 조직검사 결과지에는 포함되지 않습니다. 예를 들어 직결장암(Colorectal cancer)과 같은 경우, 종양세포가 점막-점막하직까지 침습적으로 분포하는지, 전층에 걸쳐 관찰되는지 (Transmural), 인근 림프절(단일 림프절 또는 여러 개의 림프절)까지 전이가 확인되는지, 원거리 전이(흉/복강 내 실질 장기까지 전이성 종양 소견이 확인되는지에 따라 T1-4, NX, N0-3, MX, M0-1)로 평가할 수 있으나 이는 원발 종괴만 의뢰될 때 조직학적으로 평가할 수 없는 부분입니다. Clinical staging은 원발 종양의 조직검사 이외에 종대된 림프절의 cytology나 종대된 림프절의 동반 조직검사, CT, 초음파 등의 장비를 이용한 진단 영상 소견과 같은 관찰 결과를 기반으로 판단할 수 있는 부분이기 때문에 조직검사 결과지를 해석하고 보호자와 상담하실 때 참고하시기 바랍니다.

Surgical Margin Evaluation

사람의 경우, 대개 건강 검진에서 발견된 위장 또는 소화기계 병변을 내시경으로 채취(Endoscopic, Incisional biopsy)하여 종양 여부를 판단하기 위해 조직검사를 가장 많이 활용하고 있습니다. 그 외의 경우에 있어서도 불편감, 통증을 직접 정확하게 설명할 수 있기 때문에 병변을 조기에 제거하여 검사하는 경우가 많아 의뢰되는 검체의 크기가 작습니다. 하지만 동물의 경우, 미약한 통증이나 간헐적 통증, 임상 증상이 간헐적으로 나타나는 시기보다는 질병이 상당히 진행된 이후에 보호자가 질병을 발견하고 병원을 내원하는 경우가 많습니다. 따라서 대체로 의뢰되는 조직의 크기가 크고, 종양인 경우에도 조직 내 괴사나 염증이 심하게 진행되어 원래의 병변이 정확히 어떤 것이었는지 판단하기 어려운 경우가 종종 있습니다.

종양은 불완전하게 제거되는 경우, 국소적으로 재발할 확률이 높기 때문에 일반적으로 '완전 절제' 여부를 정확하게 아는 것이 중요하다고 여겨지고 있으며, 이 부분은 실제로 맞는 이야기입니다. 그러나 완전 절제 여부의 확인이 늘 가능한가, 불안전 절제로 평가된 종양은 반드시 재발하는가에 대해서는 좀 더 자세한 이야기가 필요할 것 같습니다.

먼저 의뢰된 조직이 검사실에 도착하면 육안검사실(Gross)에서 조직을 확인하게 됩니다. 종양과 같은 덩어리의 형태를 띠는 조직은 눈으로 확인하여 수술 절제면으로 보이는 심부(Deep)와 외측(Lateral)에 전처리 과정에서 지워지지 않는 마진인크(Margin ink)를 적용하여, 제작된 슬라이드에서도 수술적 마진이 확인될 수 있도록 작업합니다. 다만, 종괴의 일부만 의뢰된 경우(종괴의 절반이 잘려 도착하거나, Punch biopsy, Endoscopic biopsy, Trucut biopsy, Incisional biopsy로 기재된 샘플)는 잉크 처리를 하지 않고 제작될 수 있습니다. 대개 2cm 이하의 직경을 가진 작은 검체나 결절성 병변은 장축면을 제작하지만, 검체의 크기가 3cm를 초과하는 경우 장축면에 가까운 1단면을 제작하거나 장축면을 2-4개의 블록에 나눠 제작하게 됩니다. 나눠 제작된 검체의 경우에도 슬라이드 상에서 Blue ink 마진을 기준으로 종양세포의 증식 또는 염증성 변화가 절제면까지 파급되어 있는지 마진으로부터 얼마나 떨어진 곳까지 이러한 변화가 관찰되는지 평가하게 됩니다(그림 5).

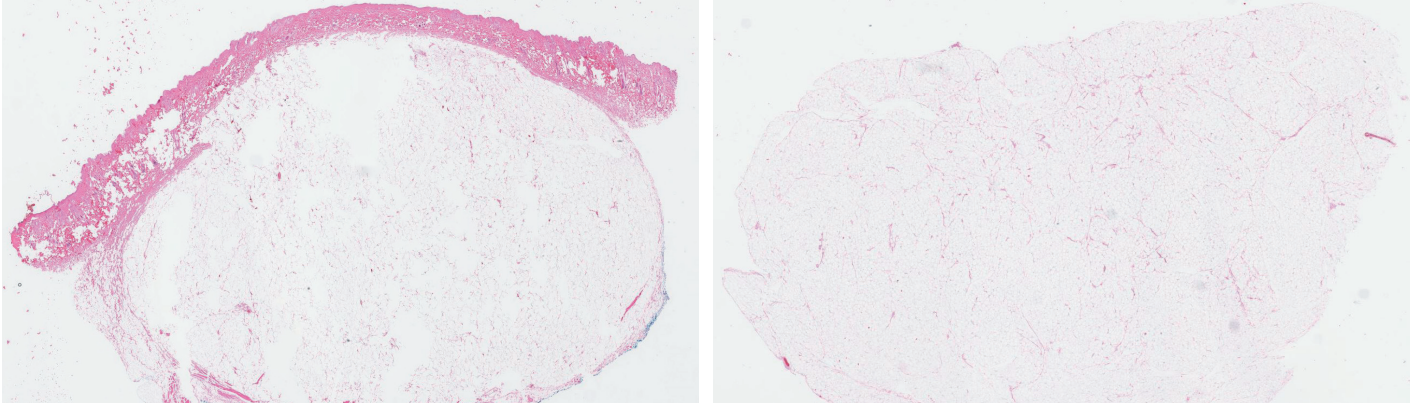


〈그림 5〉 [좌] Canine, Skin, Sebaceous adenoma 재배울 사진, 사진 상 아래 조직의 절제면에 푸른 잉크로 마진이 표시되었고, 마진 부위에서 정상 조직이 포함되었습니다. [우] Canine, Skin, Cutaneous histiocytoma, 종배울 사진에서 마진인크로 표기된 절제면까지 종양세포가 확산되었습니다.

외과기가 충분한 마진을 확보하여 종양을 제거하였다고 생각했으나 조직검사에서는 실제 마진이 매우 좁게 측정되는 경우가 종종 있는데, 이것은 두 가지 원인에 의해 주로 발생합니다. 먼저, 전처리 과정에서 포르말린, 유기용매, 파라핀과 열에 의해 조직(특히 종양 주변의 지방 조직)이 단단해지거나 다소 수축되면서 Clinical impression 보다 수술적 마진이 좁게 측정될 수 있습니다. 두번째로, 육안적으로 확인되는 종괴 너머까지 종양세포가 작은 Cluster를 이루며 증식한 경우 절제면에 가장 가깝게 확인되는 종양세포를 기준으로 수술적 마진을 측정하기 때문에 예상보다 매우 좁게 측정될 수도 있습니다.

대개의 양성 종양은 명확한 경계를 형성하며 피막(Capsule)에 잘 싸여진 형태로 존재하기 때문에 수술적 마진을 측정하는 것은 간단한 작업입니다. 하지만 병변의 경계가 명확하게 형성되지 않고 피막화(Encapsulation)되어 있지 않는 유형의 병변(e.g. 치은종, 지방종, 섬유종 등)은 양성 종양이더라도 정확한 수술적 마진을 숫자(mm 단위)로 평가하기 어렵습니다. 이러한 병변은 수술적 마진을 제공하지 않고 "대체로 잘 절제되었다"거나 "병변의 경계가 명확하지 않은 해당 종양의 특성 상 재발에 유의한 관찰이 필요하다"는 조직검사를 받으실 수 있습니다(그림 6).

수술적 마진의 평가가 특히 필요한 종양은 일반적으로 명확한 경계를 형성하지 않는, 재발이 잦은 생물학적 특징을 가진 종양들입니다. 연부조직육종과 비만세포종이 이러한 종류의 종양에 속합니다. 종양성 증식을 나타내는 간엽세포(Mesenchymal cells)나 비만세포는 침습성이 강하기 때문에 충분한 수술적 마진을 가지고 적출하지 않으면 시간의 경과에 따라 재발하는 경우가 많습니다. 따라서 임상 수의사들은 완전 절제 여부를 명확하게 알고 싶은 것이 당연하며 이는 조직검사 의뢰에서 최종 진단 외에 또 하나의 중요한 목적입니다.



〈그림 6〉 Canine, Subcutaneous lipomas; 같은 양성 지방종이더라도 [좌]와 같이 주위 정상 조직이 포함되어 마진 평가가 가능한 검체가 있는 반면, [우]와 같이 정상 지방조직과 동일한 세포들로 구성되어 종양만 떼어내진 경우에는 조직학적인 마진평가보다는 '수술 시 Clinical impression 상에서 완전 적출 여부를 판단하시는 것'이 정확합니다.

일반적으로 직경 2cm 이내의 비교적 작은 크기의 종양은 장축면을 제작하여 관찰/측정되는 수술적 마진이 상당히 대표성을 가진다고 볼 수 있습니다. 이러한 경우, 제작 단면의 Blue inked margin 부분에서 종양세포가 관찰되지 않는다면 "대체로 적절하게 적출됨", "완전 절제"로 평가할 수 있고 재발의 확률은 비교적 낮게 고려될 수 있습니다. 그러나 종괴의 크기가 3cm 이상으로 큰 경우에 있어서는 제작되지 않은 단면이 너무 넓기 때문에 제작 단면에서 확인되는 수술적 마진이 전체 마진을 대표하기 어렵다고 볼 수 있습니다. 수학적으로 설명하면, 직경 1cm 원형의 종양성 종괴가 비종양성 조직과 접촉하는 면(구의 면적)은 $4\pi r^2$ ($r=0.5\text{cm}$)으로 계산할 때 $1\pi \text{ cm}^2$ 이지만, 직경 3cm인 원형의 종양성 종괴가 비종양성 조직과 접촉하는 면(구의 면적)은 동일한 수식에서 $9\pi \text{ cm}^2$ 으로 계산되는 것으로 설명드릴 수 있습니다. 종양이 차지하는 면적은 직경의 제곱에 비례하기 때문에 종양의 크기가 크면 클수록 종양세포가 차지하는 면적이 기하급수적으로 넓어져 제작 단면상의 마진 평가와 측정된 숫자와 관계없이 제작되지 않은 어느 단면에서 종양세포가 완전히 제거되지 않았을 가능성을 염두하시는 것이 좋습니다. 다만, 크기가 크더라도 유선 혼합종(Mammary mixed tumor)과 같이 경계를 명확하게 형성하는 종양이나 피막화 되어 주변 조직과 쉽게 분리되는 유형의 양성 종양은 1) 수술 시 큰 실수나 병발된 심한 염증과 같은 원인으로 수술 도중 종괴가 파열되는 일이 없었고 2) "완전 절제"로 평가되었다면 매우 높은 확률로 재발 없이 좋은 예후를 나타낼 것으로 기대할 수 있습니다.

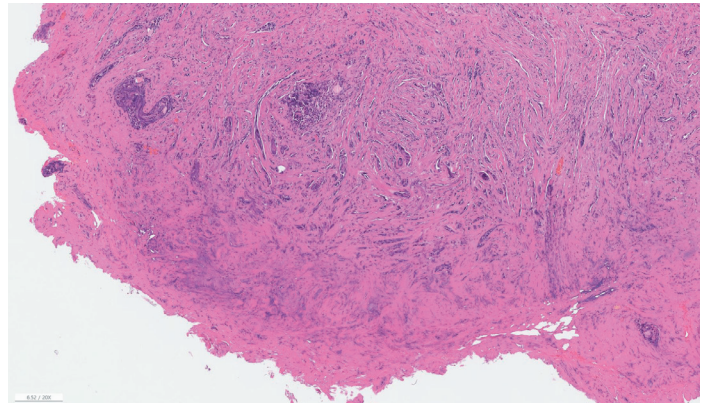
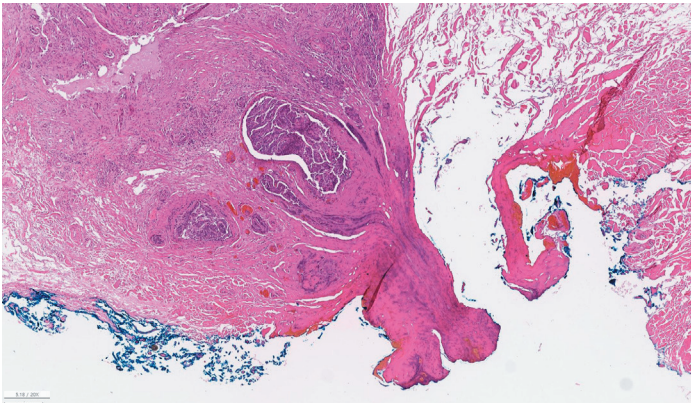
마진의 평가는 진료에 중요한 참고 정보가 되기는 하지만, 재발 여부를 예측/결정하는 데에 절대적인 지표로 사용해서는 안 됩니다. 연부조직육종의 경우, 재발의 확률은 완전 절제로 평가되는 경우 종양의 Grading과 상관없이 2%, 불완전 절제로 평가되는 경우 Grade I에서 약 7%, Grade II에서 34%, Grade III에서 75%로 연구되어 있습니다(참고문헌 4). 연부조직육종의 권장 수술적 마진은 2cm 이상으로 논의되고 있고 몸통과 같은 광범위 적출이 가능한 부위는 이러한 수술적 마진을 적용한 외과적 제거가 가능할 수 있습니다. 하지만 피부를 당겨 봉합하기 어렵거나 심부에 충분한 지방조직이 없는 사지 말단과 같은 부위에서 발생한 연부조직육종은 2cm의 충분한 수술적마진을 확보하여 절제하는 것이 불가능합니다. 따라서 제작 단면상 명확한 수술적 마진이 확보된 것으로 판독되더라도 진단된 종양의 종류에 따라서는 재발에 유의한 수술 후 모니터링이 필요할 수 있다는 점을 늘 유념하여야 합니다. 또한, 간선암종(Hepatocellular carcinoma)의 경우 재발의 확률은 완전 절제가 이루어진 경우 12%, 불완전 절제인 경우 56% 정도로 보고되어 있어(참고문헌 4), 확률의 차이는 있으나 재발할 수 있는 유형의 악성 종양이기 때문에 완전 절제로 평가되더라도 수술 후 정기 검진이 반드시 필요합니다.

불완전 절제된 종양은 반드시 재발하는가, 불완전 절제로 평가된 경우 바로 추가 절제하여야 하는가에 대한 궁금증을 가진 임상 수의사분들의 질문에 아래와 같이 답변드리고자 합니다. 수술 절제면에 광범위하게 종양세포가 관찰되는 경우, 심부에 종양세포가 잔존하여 재발할 확률은 매우 높습니다. 그러나, 절제면에 일부 종양세포가 잔존하여 있더라도 상처 유합(Wound healing)이 진행되는 과정에서 잔존한 종양세포가 사멸하기도 하기 때문에 절제면의 좁은 부분에 종양세포가 노출된 형태로 확인되는 경우는 재발하지 않고 잘 치유되는 경우도 종종 있습니다. 또한, [불완전 절제로 평가되어 추가 수술을 진행하였음]으로 기재되어 바로 추가 수술하여 조직이 의뢰되는 경우도 종종 있으나 대체로 잔존한 종양세포가 뚜렷하게 확인되는 경우는 드물고, 수술 후 봉합 부위의 육아종(Granuloma) 소견만으로 관찰되는 경우가 많았습니다.

추가 수술 검체의 경우 그린벳 조직검사실에서는 중심부, Craniodorsal aspect, 양쪽 Lateral aspect의 1cm씩을 제작하여 잔존 종양세포 유무를 파악하고는 있으나 조직검사 결과에서 불완전 절제로 평가된다면 재발의 가능성이 높음을 인지하고 주의 깊게 관찰하시다가, 재발이 의심되는 상황에서 추가 수술을 제거하시는 것도 진료 선택지로 고려하실 수 있습니다.

또한, 수술 시에 보비(Electrocautery)를 이용하여 열을 가하거나 냉동요법 수술을 진행하는 경우에는 조직이 변형되어(Artifact) 마진평가가 불가능해지는 경우가 많습니다. 작은 조직을 포셉으로 당겨 뜯어내거나, 마진 부위를 포셉으로 강하게 집어 표기하는 경우에도 조직이 손상되어 마진평가가 불가능합니다(그림 7).

특히 크기가 작은 조직은 약간의 압력에도 민감하기 때문에, 마진평가를 포함한 정확한 검사 결과를 위해서는 되도록 블레이드를 이용하여 조심스럽게 조직을 분리하여 채취해 주시는 것이 좋습니다.



〈그림 7〉 Canine, Mammary gland tumors; [좌] 보비 수술로 종양의 심부 조직이 모두 변형되어 마진마크 처리가 되었음에도 정확한 마진평가가 불가능합니다. [우] 작은 조직을 포셉으로 강하게 뜯어내면서 세포와 조직이 모두 변형되어 진단과 마진평가가 모두 불가능합니다.

맺음말

마지막으로 이번 뉴스레터에서 강조하고 싶은 부분은, 종양으로 의심되는 경우 크기가 작을 때 빠른 외과적 수술이 가장 바람직한 접근이라는 점입니다. 유선 종양과 같이, 처음에는 양성 종양으로 시작되었다가 시간의 경과에 따라 악성 종양으로 발전(transform)하는 종양도 있고, 종양은 크기가 커질 수록 완전 절제가 어려워 재발률이 높아지기 때문에 효과적 치료를 위해서 무엇보다 중요한 것은 빠른 수술적 제거라고 할 수 있습니다.

또한 첫 수술이 마지막 수술이 될 수 있도록 공격적으로 절제하는 것이 환자를 위해서는 가장 좋은 수술 전략이 될 수 있으므로 가능한 광범위 절제를 수행하시는 것이 반복적인 재발을 막는 데에 가장 효과적인 방법이 될 수 있습니다.

조직검사는 병변, 특히 종양의 최종 진단을 위한 중요한 검사입니다. 하지만 어디까지나 환자의 정확한 질병/건강 상태를 파악하기 위한 여러 가지 검사 중 일부에 불과하며, 조직검사만으로는 알 수 없는 부분이 분명히 있습니다. 진단된 결과를 기초로 환자의 건강을 지켜줄 수 있는 효과적인 추가 진료 방향을 설정할 때에는 언제나 임상 수의사의 판단이 가장 우선되어야 하며, 진료의 권한은 임상 수의사에게 있습니다. 그린벳 조직검사실은 환자를 직접 만나는 수의사는 아니지만, 임상 수의사의 효과적인 진료와 조직검사 이후 환자의 관리를 위한 최선의 판독을 제공하고자 하며, 언제나 검사 결과와 관련하여 추가로 궁금하신 부분이 있다면 조직검사로 알 수 있는 최대한의 정보와 답변, 가능한 정보를 제공해 드리는 최고의 Supporter가 될 수 있도록 노력하겠습니다.

[Reference]

1. Veterinary Pathology, 54(4): 571-578. (2017)
2. Veterinary Pathology, 52(2): 238-249. (2015)
3. Veterinary Pathology, 48(1):147-155. (2011)
4. Tumors in Domestic Animals, 5th Edition (2017), Donald J. Meuten
5. Veterinary Pathology, 46(5):928-933. (2009)
6. Journal of Feline Medicine and Surgery, 23(2):168-174. (2021)
7. Veterinary Surgery, 43(7):774-782. (2014)

글, 사진 조직검사Unit 이지영 수의사

[미생물 검사]

개와 고양이에서 세균성 요로계 감염

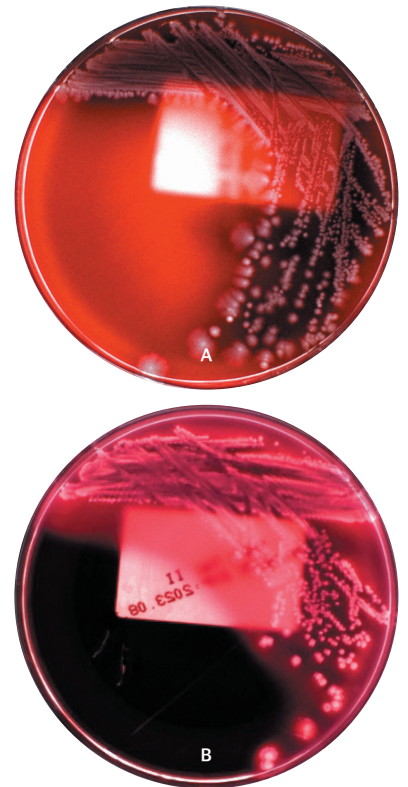
세균성 요로계 감염은 개와 고양이에서 흔히 발생합니다. 강아지에서는 전연령에 걸쳐 발생할 수 있고, 고양이에서는 중성화 암컷과 10살 이상에서 더 흔하게 발생할 수 있습니다. 가장 흔하게 분리되는 요로병원균은 *Escherichia coli*로 전체의 약 50%를 차지하며, 다음으로는 *Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus* 균종이 분리됩니다. 어느 감염이든 마찬가지로이지만 요로계 감염을 치료하는데 사용할 수 있는 항생제 선택지에는 변화가 거의 없고, 항생제 내성은 가파르게 증가하고 있어 치료가 점점 어려워지고 있습니다. 그렇기 때문에 정확한 진단으로 필요한 때에만 항생제 치료를 시행하는 것이 중요합니다. 요로계 감염의 경우 치료 방향 설정을 위해 먼저 어떤 유형의 세균성 감염인지 구분해야 합니다.

Sporadic bacterial cystitis 단순 세균성 방광염

일시적인 면역 붕괴로 인한 단순 세균성 감염을 의미합니다. 요로계에 해부학적으로나 기능적으로 이상이 없으며, 첫 방광염 발생 혹은 이전 12개월 동안 방광염이 3번 미만으로 발생했을 때를 말합니다. 요 검사를 진행하여 요비중과 침전물 등 세포학적 확인을 하고 동시에 Glucosuria, Crystalluria의 여부도 확인합니다. 세균성 방광염이 의심되는 대부분의 경우에 방광천자를 통해 채취한 요 샘플로 호기성 세균 배양이 지시됩니다. 세균성 방광염 치료를 하는 동안에는 혈청에서의 항생제 농도보다 요에서의 항생제 농도가 중요합니다. ISCAID guideline에서는 단순 세균성 방광염 치료의 First choice로 방광 내 요에서 고농도 도달이 가능한 Amoxicillin 단독제제를 추천하며, Amoxicillin 선택이 어려울 경우 Amoxicillin/Clavulanic acid 나 Trimethoprim-Sulfamethoxazole을 선택지로 제시하고 있습니다. 단순 세균성 방광염에서는 불가피한 상황이 아니라면 Nitrofurantoin이나 Fluoroquinolone, 3세대 Cephalosporin 계열의 항생제의 사용은 항생제 내성이나 공중보건학적 측면에서 감수성 검사 결과를 토대로 사용을 아껴(?)두는 것이 좋겠습니다. 치료 후 증상이 개선되었다면 요검사나 세균 배양을 실시할 필요는 없습니다.

Recurrent Bacterial Cystitis 재발되는 세균성 방광염

세균성 방광염 증상이 12개월 이내 3번 이상 나타나거나 6개월 이내 2번 이상 나타나는 경우를 말합니다. 치료에 선택된 항생제가 세균에 감수성이 있음에도 불구하고 감염이 지속되는 경우(Persistent), 치료로 감염이 해결된 후 다시 같은 세균이 분리되는 경우(Relapsing), 치료로 이전 감염이 해결된 후 다른 세균이 분리된 경우(Reinfection) 등이 해당됩니다. 재발되는 세균성 방광염의 모든 경우에 방광천자로 채취된 요 샘플로 세균 배양 검사가 지시됩니다. 감염이 지속되는 경우나 치료 후에 다시 같은 세균이 분리되는 경우에는 항생제 종류, 용량, 투여 요법, 감수성 패턴, 보호자의 순응도 등 초기 치료가 적절하였는지 검토하고, 약제 선택과 요법이 적절했다면 기저 요인을 살펴봐야 합니다. 기저 요인의 진단을 위해서는 초음파나 방사선 촬영, 방광내시경, 방광요도조영술, 방광점막 조직 생검 등의 추가 검사를 고려해 볼 수 있습니다. 재발되는 세균성 방광염 치료의 가장 중요한 목표는 항생제 내성 등 부작용을 최소화하면서 임상 증상을 치료하는 것입니다. 미생물학적인 제거(치료)도 좋지만 단기 혹은 장기적인 치료를 위해 필수적인 것은 아닙니다. 이전의 Guideline(2011)에서는 재발하는 세균성 방광염의 치료에 4주 정도의 치료기간을 권장하였지만 최근에는 치료 권장기간이 짧아지는 추세입니다. 치료 후 다른 세균이 재감염된 경우 3-5일의 짧은 치료기간을 권장하고 있고, 지속 감염이나 재발되는 감염에서 항생제 작용을 저해하는 요인이 있을 경우에 7-14일의 치료 기간을 권장하고 있습니다.



〈그림 8〉 방광천자 요 검체 배양검사에서 분리된 E. coli (A BAP, B MAC agar)

세균성 요로계 감염과 관련된 기저 요인		
	개	고양이
해부학적 원인	남성 계실 함몰된 외음부와 주변부 농피증 이소성 요관	남성 계실
전신성 원인	당뇨 부신피질기능항진증 신생물 면역억제상태	당뇨 부신피질기능항진증(드물게) 갑상선기능항진증 신생물 면역억제상태
요로계 관련 원인	신부전, 신장 질환 배뇨 이상(요실금이나 요폐색) 요로계 종양 증식성 요도염 용종성 방광염	신부전, 신장 질환 배뇨 이상(요실금이나 요폐색) 요로계 종양(드물게)
그 외	카테터 방광창냄술 요도창냄술 요로결석 만성 감염	카테터 방광창냄술 요도창냄술 요로결석 만성 감염

〈표 1〉 세균성 요로계 감염과 관련된 기저 요인

Subclinical Bacteriuria 무증상 세균뇨

요로계 감염 관련 증상은 없고 요 배양 검사에서 세균이 검출된 경우에 무증상 세균뇨로 정의할 수 있습니다. 기저요인이 없는 경우에도 무증상 세균뇨가 있을 수 있으며 당뇨나 비만, 만성 신장 질환 등 기저 요인이 있을 경우에는 흔히 발견됩니다. 요로계 증상이 없는 환자에서의 요 배양은 지시되지 않으며, 상행성 감염이나 전신 감염으로 발전할 위험성이 높은 경우가 아니라면 항생제 처치도 추천되지 않습니다. 무증상 세균뇨가 개나 고양이에서 다른 요로계 감염증의 위험성을 증가시킨다는 근거는 거의 없으며 인의에서도 항생제 저항성이나 약물 부작용 가능성 때문에 항생제 치료가 항상 지시되지는 않습니다.

Upper urinary tract infection (Pyelonephritis) 상부 요로계 감염 (신우신염)

신우신염은 신장 실질의 감염을 의미하며 주로 상행성 감염이나 균혈증으로 인해 발생합니다. 신우신염에 기인한 증상이 모호하여 진단이 쉽지 않은 편입니다. 발열, 무기력, 다음다뇨 등의 전신 증상, 복부 촉진 시 통증, 실험실 검사를 통한 질소혈증, 원주뇨증이나 호중구증가증의 확인과 함께 요 배양에서 세균이 검출되는 경우 급성 신우신염으로 의심해볼 수 있습니다. 방광천자를 통한 검체로 배양 검사를 수행해야 합니다. 이 결과가 음성인 경우 추가로 신우천자를 통한 검체로 세포학 검사 및 배양 검사를 고려해볼 수 있고, 면역 억제 상태의 환자나 발열 환자라면 요 배양과 동시에 혈액 배양이 추천됩니다.

신우신염은 방광염에 비해 빠른 속도로 신장에 심각한 손상을 입힐 수 있기 때문에 신속한 진단과 치료가 필요합니다. 따라서 배양 및 감수성 결과를 기다리는 동안 즉시 치료를 시작해야 합니다. ISCAID에서는 전신 반응이 관찰되고 식욕이 살아있는 환자에서는 경구 투여, 탈수나 식욕 및 기력이 저하된 환자에서는 IV 투여를 추천하고 있습니다. First choice로 Veterinary fluoroquinolone이나 Cefpodoxime를 추천하며, IV 투여의 선택지로는 Cefotaxime이나 Ceftazidime을 제시하고 있습니다. 배양 및 항생제 감수성 검사 결과가 나오면 검사 결과와 치료 반응 결과를 토대로 항생제 선택을 재검토하고, 적절한 항생제 치료 72시간 이내 전신 증상이나 혈액학, 생화학적 개선이 없다면 신우신염 외의 진단도 고려해야 합니다.

[Reference]

1. Sykes, Jane E. Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat. Available from: Elsevier eBooks+, (5th Edition). Elsevier - OHCE, 2022.
2. Richard W. Nelson, C. Guillermo Cuoto, Small animal Internal medicine 6th Edition, Elsevier, 2019
3. Quinn, PJ., Veterinary Microbiology and Microbial Disease, 2nd Edition. Wiley-Blackwell, 2011
4. Elizabeth Villiers, Jelena Ristic. BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology, 3rd Edition. BSAVA [British Small Animal Veterinary Association]; 2016.
5. J. Scott Weese, Joseph Blondeau, Dawn Boothe, Luca G. Guardabassi, Nigel Gumley, Mark Papich, Lisbeth Rem Jessen, Michael Lappin, Shelley Rankin, Jodi L. Westropp, Jane Sykes, International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats, The Veterinary Journal, Volume 247, 2019

글 진단검사Unit 권나영 수의사

